

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie,
Hepatologie und Endokrinologie, Charité Campus Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Häufigkeit des inzidentellen Auffindens
von Phäochromozytomen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Robert Ralf Kopetschke
aus Berlin

Datum der Promotion: 09.09.2016

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	9
Abstrakt.....	10
Abstract.....	12
1 Einleitung.....	14
1.1 Ätiopathogenese, Klassifikation und Dignität.....	14
1.1.1 Extraadrenale Phäochromozytome und Paragangliome.....	15
1.1.2 Maligne Phäochromozytome.....	17
1.2 Epidemiologie.....	19
1.3 Genetische Disposition.....	20
1.3.1 Multiple endokrine Neoplasie Typ 2.....	22
1.3.2 Von Hippel-Lindau-Syndrom.....	23
1.3.3 Neurofibromatose Typ 1.....	24
1.3.4 Familiäre Paragangliom-Syndrome.....	24
1.4 Klinisches Bild.....	25
1.5 Diagnostik.....	27
1.5.1 Biochemische Hormonanalyse.....	27
1.5.2 Bildgebende Tumorlokalisation.....	30
1.6 Therapie.....	32
1.7 Adrenale Inzidentalome.....	33
2 Ziele der Arbeit.....	35
3 Methodik.....	37
3.1 Datenerhebung.....	37
3.2 Patientenauswahl.....	39
3.3 Einteilung der arteriellen Hypertonie.....	40

3.4	Klassifizierung des Inzidentaloms	40
3.5	Statistische Auswertung	41
3.6	Ethikantrag.....	42
4	Ergebnisse	43
4.1	Epidemiologische Daten der Studienpopulation	45
4.2	Symptome vor Diagnosestellung.....	47
4.3	Arterielle Hypertonie und antihypertensive Medikation	49
4.4	Diagnostisches Prozedere	51
4.4.1	Hormonelle Analytik.....	51
4.4.2	Bildgebende Verfahren.....	53
4.4.3	Tumorlokalisierung und Tumorgröße.....	55
4.5	Therapie und Therapieeffekte	57
4.6	Malignität.....	59
4.7	Häufigkeit der genetischen Disposition.....	61
4.8	Häufigkeit der inzidentellen Diagnosefindung.....	64
4.8.1	Darstellung von Diagnoseumständen und Fehldiagnosen.....	64
4.8.2	Subgruppenvergleich in Abhängigkeit der Diagnosefindung	66
4.9	Subpopulationen	68
4.9.1	Asymptomatische Phäochromozytome	68
4.9.2	Normotensive Phäochromozytome	69
4.9.3	Hormoninaktive Phäochromozytome.....	69
4.9.4	Maligne Inzidentalome.....	70
4.9.5	Inzidentalome aus Routine- oder Vorsorgeuntersuchungen	71
4.10	Paragangliome.....	72
5	Diskussion	73
5.1	Charakteristika der Studienpopulation.....	74
5.1.1	Epidemiologische Daten	74
5.1.2	Symptome und Diagnosedauer	75
5.1.3	Arterielle Hypertonie	76
5.1.4	Diagnostische Kennzahlen und Tumorlokalisierung.....	78
5.1.4.1	Hormonelle Analytik	78
5.1.4.2	Bildgebende Verfahren	80
5.1.4.3	Tumorlokalisierung und Tumorgröße	82
5.1.5	Therapie und Therapieeffekte	83

5.2	Malignität.....	85
5.3	Häufigkeit der genetischen Disposition.....	89
5.4	Häufigkeit des inzidentellen Auffindens von Phäochromozytomen	92
5.5	Paragangliome	100
5.6	Limitationen der Arbeit und Ausblick	101
	Literaturverzeichnis	103
	Eidesstattliche Versicherung	109
	Anteilsklärung an erfolgten Publikationen.....	110
	Lebenslauf.....	111
	Publikationsliste.....	113
	Danksagung	115

Abkürzungsverzeichnis

A/E	Adrenalin/Epinephrin
ACE	<i>engl.</i> angiotensin-converting enzyme
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Alkoholdehydrogenase
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
ATP	Adenosintriphosphat
BAP1	<i>engl.</i> BRCA-1 associated protein-1
BGV	Bildgebende Verfahren
BMI	<i>engl.</i> body mass index
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
COX-2	Cyclooxygenase-2
CT	Computertomographie
DA	Dopamin
DHPG	3,4-Dihydroxyphenylglycol
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
E/EPI	Adrenalin/Epinephrin
ESH	<i>engl.</i> European Society of Hypertension
ESC	<i>engl.</i> European Society of Cardiology
et al.	<i>lat.</i> und andere
FDG	2-Fluor-2-desoxy-D-glucose
[18F]	radioaktives Isotop des Fluor
FPPCS	Familiäres Phäochromozytom-Syndrom
FH	Fumarat-Hydratase
GAPP	<i>engl.</i> Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma
GhRH	<i>engl.</i> growth hormone releasing hormone
HIF2A	<i>engl.</i> hypoxia-inducible factor-2alpha
HNPGL	Kopf/Hals (Head/Neck) Paragangliom
H-Ras	<i>engl.</i> Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog
[123I]	radioaktives Isotop Iod-123
[131I]	radioaktives Isotop Iod-131
[111In]	radioaktives Isotop Indium-111
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
ISP	<i>engl.</i> International Symposium on Pheochromocytoma
KIF1B β	<i>engl.</i> kinesin family member 1B, transcript variant 1 (beta)
[177Lu]	radioaktives Isotop Lutetium-177
MAD	Arterieller Mitteldruck
MAO	Monoaminoxidase

MAX	<i>engl.</i> MYC associated factor X
MD	Median
MEN2	Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2
MHPG	3-Methoxy-4-hydroxyphenylethylenglykol
MHPG-SO4	sulfatiertes 3-Methoxy-4-hydroxyphenylethylenglykol
MIBG	Metaiodobenzylguanidin
MN	Metanephrin
MN-SO4	Metanephrin-Sulfat
MRI	<i>engl.</i> magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NA/NE	Noradrenalin/Norepinephrin
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NMN	Normetanephrin
NMN-SO4	Normetanephrin-Sulfat
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PASS	<i>engl.</i> Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score
PCC	Phäochromozytom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Pheo	Phäochromozytom
PGL	Paragangliom
PHD2	<i>engl.</i> prolyl hydroxylase domain-containing protein 2
RET	<i>engl.</i> rearranged during transfection
SD	<i>engl.</i> standard deviation
SDH	Succinat-Dehydrogenase
SDHAF2	<i>engl.</i> succinate dehydrogenase assembly factor 2
SPECT	<i>engl.</i> single photon emission computed tomography
SULT1A3	Sulfotransferase Typ 1A3
TAPCC	thorakales oder abdominales Phäochromozytom
TMEM127	<i>engl.</i> transmembrane protein 127
V.a.	Verdacht auf
VEGF	<i>engl.</i> Vascular Endothelial Growth Factor
VHL	von Hippel-Lindau-Syndrom
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
VMA/VMS	Vanillinmandelsäure
WHO	<i>engl.</i> World Health Organisation
[90Y]	radioaktives Isotop Yttrium-90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Sympathisches und Parasympathisches Nervensystem und Tumorprädisloktionsstellen	17
Abbildung 2:	Übersicht des Katecholamin-Metabolismus	28
Abbildung 3:	Mathematische Überlegenheit der Bestimmung von Normetanephrin bei Vorhandensein eines Phäochromozytoms.....	29
Abbildung 4:	Familienstammbaum Minna Roll	35
Abbildung 5:	Kooperationszentren mit jeweiligem Patientenanteil.....	43
Abbildung 6:	Kooperationszentren mit eingeschlossenem Patientenanteil	44
Abbildung 7:	Altersverteilung der Gesamtkohorte bei Diagnosestellung	45
Abbildung 8:	Prävalenz der arteriellen Hypertonie und ihrer verschiedenen Ausprägungsformen innerhalb der Gesamtkohorte.....	49
Abbildung 9:	Häufigkeit der antihypertensiven Therapie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	50
Abbildung 10:	Häufigkeit der Anzahl der durchgeführten apparativen Untersuchungen	55
Abbildung 11:	Lokalisation der intra- und extraadrenalen Phäochromozytome.....	55
Abbildung 12:	Häufigkeit genetischer Syndrome in Abhängigkeit der Diagnostik	62
Abbildung 13:	Häufigkeit der inzidentellen Diagnosefindung in Abhängigkeit des Diagnosezeitpunktes innerhalb des gesamten Diagnosezeitraumes	66
Abbildung 14:	Algorithmus für die genetische Diagnostik von Phäochromozytomen und Paragangliomen in Abhängigkeit klinischer Parameter und Hinweise	92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scoring Scale (PASS)	18
Tabelle 2:	Darstellung der bekanntesten Phäochromozytom/Paragangliom-Syndrome verursachenden Gene	21
Tabelle 3:	Klinische Symptomatik von Phäochromozytomen	26
Tabelle 4:	Vergleich der biochemischen Testmethoden	30
Tabelle 5:	Vergleich der bildgebenden primären Lokalisationsmethoden	32
Tabelle 6:	Ausschlussdiagnosen nach ursprünglichem Phäochromozytomverdacht	44
Tabelle 7:	Kenngroßen der Gesamtpopulation	46
Tabelle 8:	Geschlechtsspezifische Auswertung der Gesamtpopulation	46
Tabelle 9:	Häufigkeit von Haupt- und Nebensymptomen der Gesamtkohorte.....	48
Tabelle 10:	Verteilung der medikamentösen Stoffklassen innerhalb der Gruppe der antihypertensiv behandelten Patienten	51
Tabelle 11:	Häufigkeit der verwendeten Hormon-Messmethode während des diagnostischen Prozesses	52
Tabelle 12:	Messresultate der präoperativen hormonellen Assays	53
Tabelle 13:	Übersicht Tumormarker	53
Tabelle 14:	Häufigkeit der verwendeten bildgebenden Verfahren während des diagnostischen Prozesses	54
Tabelle 15:	Größenvergleich der operativ entfernten Nebenniere nach Lokalisation	56
Tabelle 16:	Größenvergleich des Tumors nach Lokalisation	56
Tabelle 17:	Darstellung Signifikanzniveau des Größenvergleichs verschiedener Lokalisationen	57
Tabelle 18:	Prä- und postoperative Blutdruckwerte der Gesamtkohorte	58
Tabelle 19:	Prä- und postoperative Blutdruckwerte bei Patienten mit persistierender arterieller Hypertonie	59
Tabelle 20:	Häufigkeit der Metastasierungsorte maligner Phäochromozytome.....	60
Tabelle 21:	Subgruppenvergleich in Abhängigkeit der Dignität (maligne versus benigne) hinsichtlich klinischer und diagnostischer Parameter sowie Tumoreigenschaften.....	61
Tabelle 22:	Häufigkeit der genetischen Untersuchungen und Anzahl detektierter Mutationen	63
Tabelle 23:	Häufigkeit von Diagnoseumständen und Fehldiagnosen bei inzidenteller Diagnosestellung	65
Tabelle 24:	Subgruppenvergleich in Abhängigkeit des Diagnoseumstandes (inzidentell versus vermutet) hinsichtlich klinischer und diagnostischer Parameter sowie Tumoreigenschaften.....	67
Tabelle 25:	Subgruppenvergleich in Abhängigkeit des Diagnoseumstandes (inzidentell versus vermutet) hinsichtlich der im 24-Stunden-Sammelurin gemessenen Hormonlevel.....	68

Abstrakt

Einleitung: Phäochromozytome sind seltene catecholamin-produzierende Tumore des neuroektodermalen Gewebes. Neben extraadrenalen Manifestationsorten stellt das Nebennierenmark als größte Ansammlung chromaffiner Ganglienzellen die häufigste Prädilektionsstelle dar. Etwa ein Viertel aller Phäochromozytome ist genetisch disponiert. Exzessive Hormonproduktion führt zu einem heterogenen Symptomkomplex, aus welchem die klassische Trias mit Kopfschmerzen, Palpitationen und Hyperhidrosis herausragt. Eine begleitende arterielle Hypertonie kann permanent oder paroxysmal vorliegen, aber auch gänzlich fehlen. Die Diagnostik besteht aus biochemischer Hormonanalyse und bildgebenden Verfahren, die Operation ist die Therapie der Wahl.

Methodik und Fragestellung: Ein nicht unerheblicher Anteil aller Phäochromozytome scheint inzidentell entdeckt. In dieser retrospektiven Studie wurden Registerdaten von vier deutschen endokrinologischen Zentren ausgewertet. Dabei konnten schlussendlich Daten von 137 Patienten mit Phäochromozytomen und Paragangliomen aus dem Zeitraum 1973 bis 2008 hinsichtlich epidemiologischer, klinischer, diagnostischer und therapeutischer Gesichtspunkte analysiert werden. Hauptziel der Arbeit war es, exakte Diagnoseumstände von intra- und extraadrenalen Phäochromozytomen zu eruieren und dabei Häufigkeit sowie Einflussgrößen der inzidentellen Diagnosefindung zu ermitteln.

Ergebnisse: Bei 134 Patienten mit Phäochromozytom (49,3% Frauen; mittleres Alter $48,5 \pm 14,8$ Jahre) zeigten sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich Alter, Diagnosedauer und Symptomatik. In der Gesamtkohorte präsentierte sich die typische Symptomtrias nur in 11,6% der Fälle. 8,3% der Patienten wurden als asymptomatisch gewertet, 8,5% als normotensiv beschrieben. 36,5% aller Patienten mit arterieller Hypertonie waren ohne antihypertensive Medikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Knapp zwei Drittel aller Patienten mit arterieller Hypertonie präsentierten paroxysmale Blutdruckanstiege. In 49 Fällen (38,6%) konnte eine inzidentelle Diagnosefindung nachvollzogen werden. Vor 1985 lag die Inzidentalom-Rate bei 12,5% und stieg in den Folgejahren auf etwa 40% an. Patienten mit inzidentell entdecktem Phäochromozytom waren im Mittel signifikant älter ($53,0 \pm 13,4$ vs. $46,0 \pm 14,3$ Jahre, $p=0,007$) und zeigten deutlich weniger paroxysmale

Blutdruckanstiege (38,8% vs. 73,1%, $p=0,0002$) als Patienten mit klinisch bereits vermutetem Phäochromozytom. Kein Unterschied ergab sich in Bezug auf allgemeine Symptomatik, Tumorage und Tumorgröße sowie Hormonaktivität, auch wenn die Katecholaminspiegel im 24-Stunden-Sammelurin beim Inzidentalom teilweise signifikant niedriger gemessen wurden.

Schlussfolgerung: Aufgrund zunehmender Verfügbarkeit und verbessertem Zugang zu bildgebenden Verfahren, wie CT und MRT, ist der Anteil inzidentell diagnostizierter Phäochromozytome in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen. Es zeigt sich kein Unterschied hinsichtlich der Prävalenz der arteriellen Hypertonie im Vergleich zu den klinisch bereits vermuteten Phäochromozytomen. Jedoch scheinen fehlende paroxysmale Blutdruckanstiege das Stellen der korrekten Verdachtsdiagnose negativ zu beeinflussen. Vor dem Hintergrund der potentiellen malignen Entartung sollte jedes adrenale Inzidentalom auf das Vorliegen eines möglichen Phäochromozytoms diagnostisch aufgearbeitet werden.

Abstract

Background: Pheochromocytomas are rare catecholamine-producing tumours arising from chromaffin cells of the adrenal medulla or from extra-adrenal chromaffin tissue. About one fourth of patients with pheochromocytomas are carriers of germline mutations. The excessive release of catecholamines leads to a wide variety of symptoms. Pheochromocytomas are discovered due to the classical symptom triad of headache, sweating and palpitations combined with a persistent or paroxysmal arterial hypertension, which might also be missing. Imaging techniques and biochemical evidence of catecholamine overproduction help finding the correct diagnosis. Surgery is the core of an appropriate therapy.

Methods and objective: An increasing proportion of pheochromocytomas seems to be discovered incidentally. Four German endocrine centres participated in this retrospective study. Finally, medical records of 137 patients with pheochromocytoma and paraganglioma who were diagnosed between 1973 and 2008 were analyzed. This study aims at investigating the circumstances of the discovery of adrenal and extra-adrenal pheochromocytoma and trying to specify the frequency and contributing factors of incidental finding.

Results: There were no gender-related differences regarding age, time of diagnosis and clinical presentation among 134 patients with pheochromocytoma (49.3% women; average age 48.5 ± 14.8 years). The typical triad of symptoms was only found in 11.6% of cases. 8.3% of patients presented were without any clinical symptoms and 8.5% were normotensive. 36.5% of patients with arterial hypertension were without antihypertensives at presentation. Documented blood pressure peaks occurred in two-thirds of cases. Before 1985, 12.5% of cases were incidentally discovered, whereas thereafter the frequency was around 40% (38.6% of the total study population). Patients with incidentally detected pheochromocytoma were significantly older (53.0 ± 13.4 vs. 46.0 ± 14.3 years, $p=0.007$) and often had less blood pressure peaks (38.8% vs. 73.1%, $p=0.0002$) than patients whose diagnosis was suspected on clinical grounds. There was no significant difference concerning clinical presentation, size and location of the tumour, as well as endocrine activity even if incidentalomas seem to be associated with lower levels of urinary catecholamines.

Conclusions: Owing to better availability and accessibility of imaging procedures like CT and MRI, the number of incidentally discovered pheochromocytomas is increasing during the last decades. There is no significant difference in the prevalence of arterial hypertension compared to the suspected tumours. The lack of paroxysmal blood pressure peaks seems to influence the finding of the correct diagnosis negatively. Due to the potential malignant degeneration, every adrenal incidentaloma should be investigated concerning the presence of pheochromocytoma.

1 Einleitung

Phäochromozytome sind seltene, bis zu ihrer Identifizierung häufig in die Irre führende und mitunter den Tod des Patienten bedingende katecholamin-produzierende Tumore des neuroektodermalen Gewebes. Ihre Entdeckung wird oftmals durch vermeintlich augenscheinlichere Diagnosen verzögert oder gar übersehen [1, 2]. Bereits 1981 hatte Sutton et al. [3] anhand autoptischer Daten postuliert, dass eine signifikante Zahl aller Phäochromozytome bis über den Tod hinaus unentdeckt blieb, obwohl bis zu 50% der Tumore maßgeblich zur Mortalität beitrugen.

Etymologisch stammt die Bezeichnung aus dem griechischen und bildet sich aus den Einzelworten „phaios“ für „grau“, sowie „chrom-“ für Farbe, „zyt-“, für „Zelle“ und der Endung „-om“, welche für „Geschwulst“ steht. Wörtlich übersetzt bedeutet „Phäochromo-zyt-om“ demnach „graufarbene Zellgeschwulst“, was wiederum dem makroskopischen Bild des mit Chromsalzen angefärbten Tumors entspricht [4]. Der tatsächliche Begriff „Phäochromozytom“ wurde von dem Berliner Pathologen Ludwig Pick (1868–1944) geprägt, der eben diese Farbreaktion namensgebend für seine Beschreibung einer „typisch bösartige Geschwulstform des sympathischen Nervensystems“ [5] verwendete.

1.1 Ätiopathogenese, Klassifikation und Dignität

Chromaffine Ganglienzellen, sogenannte Paraganglien, werden zu den neuroendokrinen Organen gezählt und kommen im menschlichen Körper diffus verteilt vor. Verbunden sind sie durch das autonome Nervensystem. Als tumoröse Entartung dieser Zellen können Phäochromozytome theoretisch in jeder Körperregion entstehen. Die häufigste Prädilektionsstelle stellt das Nebennierenmark als größte Ansammlung chromaffiner Ganglienzellen dar. [6]

Pathophysiologisch relevant werden diese Tumore durch die unkontrollierte Produktion von Katecholaminen. Meist handelt es sich hierbei um exzessive Ausschüttung von Noradrenalin, Adrenalin und selten Dopamin, welche isoliert oder in Kombination freigesetzt werden können [7].

Bis dato gibt es keine einheitliche Akzeptanz in der Nomenklatur von Tumoren des Nebennierenmarks und der Paraganglien. Gemäß der WHO-Klassifikation des Jahres 2004 [8] existieren zwei Entitäten: Adrenale Tumore chromaffinen Ursprungs werden

als Phäochromozytome bezeichnet, wogegen alle extraadrenalen Tumore sympathischen und parasymphatischen Ursprungs unter dem Begriff Paragangliom zusammengefasst werden.

Ausgehend von der Klinik erscheint es ebenso möglich, unter dem Begriff „Phäochromozytom“ alle intra- und extraadrenalen Tumore des sympathischen (chromaffinen) Nervensystems zu subsumieren, da diese fast immer durch die ihnen pathognomonischen Katecholaminexzesse symptomatisch werden. Die oftmals hormoninaktiven Tumore parasymphatischen Ursprungs (non-chromaffin) werden in dieser Einteilung als Paragangliome bezeichnet. [6, 9] Die vorliegende Arbeit wird sich an dieser klinischen Sichtweise orientieren.

Zusätzlich zur Einteilung in extra- und intraadrenale Phäochromozytome, welche sowohl uni- wie auch bilateral vorkommen können, existieren weitere Klassifikationskriterien. So wird die Form des Auftretens in sporadisch oder hereditär gegliedert, je nachdem ob eine genetische Mutation eine familiäre Disposition bedingt (siehe 1.3). Außerdem wird der Dignität nach in benigne oder maligne Phäochromozytome unterschieden.

1.1.1 Extraadrenale Phäochromozytome und Paragangliome

Im Gegensatz zum intraadrenalen Phäochromozytom, welches in knapp 85 bis 90% der Fälle vorliegt [10], sind die extraadrenalen Manifestationsorte weitaus seltener (ca. 10%) [11]. Neben dem thorakalen und abdominellen Grenzstrang finden sich als häufigere Lokalisationen das Zuckerkandelsche Organ auf der Höhe der Aortenbifurkation und sympathische Ganglien im Halsbereich, dem Mediastinum sowie entlang der Aorta, im Becken und der Blase [12].

Paragangliome entstehen aus parasymphatisch assoziiertem Gewebe und sind häufig im Bereich des Halses und der Schädelbasis lokalisiert. Oftmals bilden dabei parasymphatische Hirnnerven wie der Nervus vagus und Nervus glossopharygeus die Leitstruktur (siehe Abbildung 1). Die Benennung nach ihrer anatomischen Lage, zum Beispiel im Glomus caroticum als häufigste Prädilektionsstelle, hat zum synonym genutzten Begriff der Glomustumore geführt, welche wiederum nicht mit den von glatten Muskelzellen ausgehenden Glomustumoren der Haut verwechselt werden dürfen. Auch die Bezeichnung Chemodektom, abgeleitet von ihrer Chemorezeptorfunktion zur

Blutdruckregulation, wird mitunter für Neoplasien der parasympathischen Paraganglien verwendet. [13, 14]

Paragangiome von Hals und Schädelbasis sind von Phäochromozytomen histologisch nicht zu unterscheiden. Auch wenn sie eine verminderte bis nicht vorhandene Anfärbbarkeit mit Dichromatsalzen [13] aufweisen, konnten van Duinen et al. [15] aufzeigen, dass der Anteil der zur Katecholaminproduktion fähigen Paragangiome doch größer ist, als bisher vermutet. Nichtsdestotrotz sind Paragangiome häufiger durch ihre mechanische, raumfordernde Beeinträchtigung klinisch auffällig. So können Tumore der Carotisbifurkation zu Globusgefühl, Dysphagie oder Horner-Syndrom führen, wogegen Tumore des Glomus tympanicum Hören und Gleichgewichtssinn beeinträchtigen können [13].

In extraadrenalen Phäochromozytomen und Paragangliomen ist das Risiko eines bösartigen Verlaufs weitaus höher, als das mit 10% angegebene Entartungsrisiko für intraadrenale Phäochromozytome [10]. Während die Prävalenz von Malignität bei extraadrenalen Phäochromozytomen mit etwa 33% angegeben wird, scheint das Risiko eines malignen Verlaufs bei Patienten mit familiären Paragangliom-Syndromen (PGL1 bis 5, siehe 1.3.4) aufgrund einer genetischen Prädisposition sogar bei bis zu 50% zu liegen [16, 17].

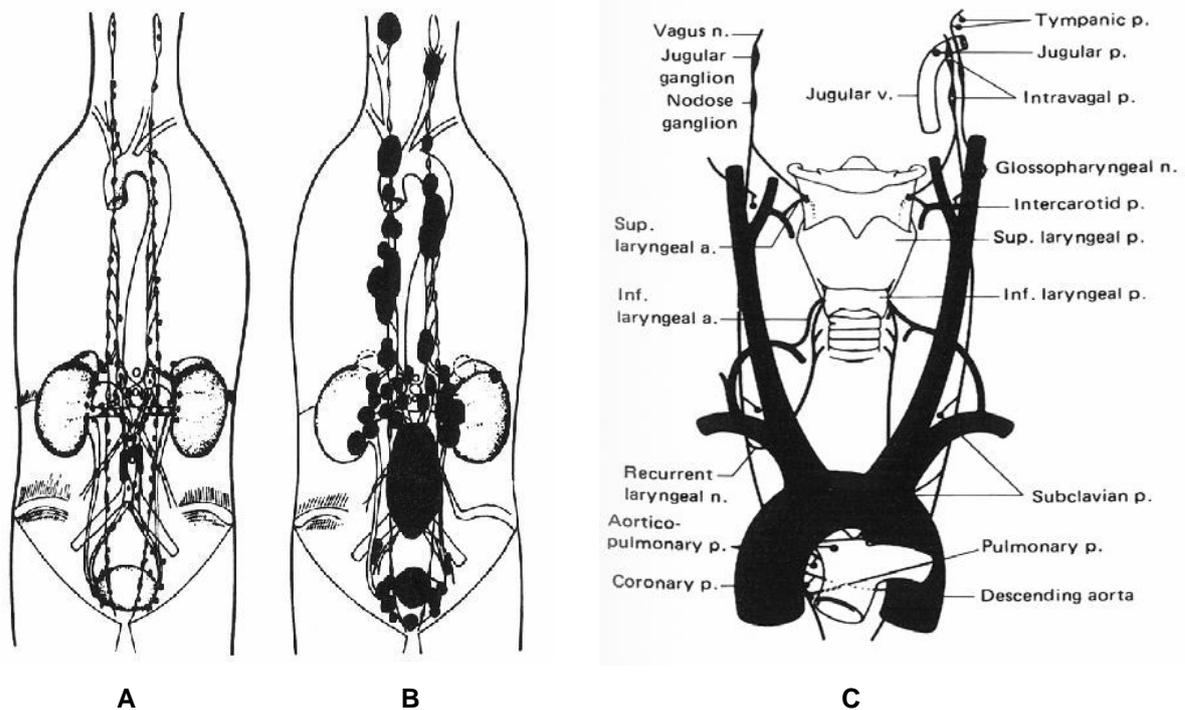


Abbildung 1: Sympathisches und Parasympathisches Nervensystem und Tumorprädispositionsstellen. A) Truncus sympathicus und sympathische Ganglien als Prädispositionsstelle B) extraadrenale Phäochromozytome. C) Zervikales parasympathisches Nervensystem mit Ganglien als Prädispositionsstelle von Paragangliomen im Bereich von Hals und Schädelbasis. (n.: Nerv; a.: Arterie; p.: Paragangliom). Modifiziert nach Bausch, 2005 [18]. Ursprünglich entnommen aus Glenner und Grimley, Tumors of the extra-adrenal paraganglion system (including chemoreceptors). Atlas of Tumor Pathology, 2nd Series, Fascicle 9. AFIP, 1974

1.1.2 Maligne Phäochromozytome

In den meisten Fällen ist es nicht möglich, aufgrund histopathologischer Untersuchungsmethoden eine Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Phäochromozytomen zu treffen. Zwar können Gefäß- oder Kapsleinbrüche sowie eine hohe Mitoserate Hinweise auf Bösartigkeit liefern, sind aber nicht ausreichend beweisend. Neben lokal-invasivem Wachstum ist lediglich das Vorliegen von Fernmetastasen in non-chromaffinem Gewebe ausschlaggebend, um Malignität von multifokalem Auftreten zu unterscheiden. [19, 20]

2002 hatte Thompson [21] aus einem Vergleich von histologischen Befunden benigner und maligner Phäochromozytome den PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score) als Klassifizierungshilfe eingeführt. Dieser setzt sich aus

verschiedenen histopathologischen Merkmalen zusammen und sieht ab einem Punktwert ≥ 4 ein gesteigertes Risiko für maligne Entartung (siehe Tabelle 1).

Merkmal	Punktwert
große Zellnester oder diffuses Wachstum (mehr als 10% des Tumolvolumens)	2
zentrale oder konfluierende Tumornekrose	2
große Zellzahl	2
Zellmonotonie	2
Spindelförmige Tumorzellen (auch nur lokal)	2
Mitosefiguren $>3/10$ pro Gesichtsfeld	2
Atypische Mitosefigure(n)	2
Ausdehnung in das Fettgewebe	2
Gefäßinvasion	1
Kapselinvasion	1
schwere Kernpleomorphismen	1
nukleäre Hyperchromasie	1
Summe	20

Tabelle 1: Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scoring Scale (PASS). Modifiziert und übersetzt aus Thompson, 2002 [21].

Als Weiterentwicklung dieser Klassifizierung existiert das von Kimura et al. im Jahr 2014 veröffentlichte GAPP (Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma) [22], welches im Gegensatz zu dem nur für Phäochromozytome geltenden PASS ebenfalls auf Paragangliome anwendbar ist und neben histologischer Parameter auch die Hormonsekretion sowie den Proliferationsmarker Ki67 berücksichtigt. [23]

Phäochromozytome metastasieren sowohl auf lymphatischem wie auch hämatogenem Weg. Der häufigste Metastasierungsort sind die Lymphknoten, gefolgt vom Skelettsystem, Leber, Lunge, Retroperitoneum, zentralem Nervensystem, Pleura und Niere [24]. Zudem zeigte eine schwedische Studie, dass Patienten mit Phäochromozytom ein hohes Risiko für die Entstehung maligner Zweitumore haben. Männer entwickeln dabei häufiger Tumore in Leber, Gallengängen und dem zentralen Nervensystem, wohingegen Frauen eher an malignen Melanomen und Zervixkarzinomen erkranken. Die Tumor-assoziierte Sterblichkeit wurde dabei im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung als vierfach erhöht angegeben. [25]

Während gutartige, chirurgisch entfernte Phäochromozytome eine 5-Jahres-Überlebensrate von über 95% und eine Rezidivrate von kleiner als 10% haben, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit malignem Phäochromozytom um 50% [16, 17, 26].

Es gibt diverse molekulare Marker, die als Prädiktoren malignen Verhaltens diskutiert werden. Infrage kommen verschiedene, von chromaffinen Zellen synthetisierte und sekretierte Amine wie zum Beispiel Chromogranin A, dessen Plasmalevel, wie von Rao et al. [27] aufgezeigt, bei malignen Phäochromozytomen ansteigt. Außerdem scheint die Expression der humanen Telomerase Reverse Transkriptase, des Hitzeschockproteins 90 und einer Vielzahl Angiogenese-assoziiierter Faktoren eine mögliche Rolle zu spielen [28-30]. Die französisch-kanadische Arbeitsgruppe um Yon und Guillemot berichtete wiederholt über die verminderte Plasmaaktivität des von Secretogranin II abstammenden Peptids EM66 in malignen Phäochromozytomen und der damit möglichen Verwendung als Tumormarker [31].

1.2 Epidemiologie

Phäochromozytome und Paragangliome sind seltene Tumore mit einer jährlichen Inzidenz von zwei bis acht Fällen pro eine Million Einwohner. Ihr Anteil an der Gesamtheit der arteriellen Hypertoniker - bis zu 30% der erwachsenen Bevölkerung der westlichen Länder leidet an einem dauerhaften Bluthochdruck - liegt bei 0,1 bis 0,6%, sodass sich unter Einbeziehung der paroxysmalen Hypertoniker eine geschätzte Prävalenz von 1:1.700 bis 1:4.500 ergibt [10, 32-35]. Auch eine australische Autopsiestudie konnte zeigen, dass im unselektierten Patientengut einer von 2.031 Untersuchten (0,05%) ein Phäochromozytom aufwies [36]. Phäochromozytome können in jedem Altersbereich entstehen, auch wenn es eine Häufung im vierten und fünften Lebensjahrzehnt gibt. Die Geschlechtsverteilung ist dabei gleich [6, 10].

Im Kindes- und Jugendalter tritt die höchste Inzidenz um das 10. bis 13. Lebensjahr auf, wobei es eine 2:1 Verteilung zugunsten des männlichen Geschlechts vor Erreichen der Pubertät gibt. Weniger als 10% der kindlichen Phäochromozytome sind maligne, wobei diese eine 5-Jahres-Überlebensrate von 40-50% aufweisen [6]. Die juvenilen Phäochromozytome sind häufiger extraadrenal (8-43%) und bilateral adrenal (7-53%) lokalisiert [37-39]. Der Anteil hereditärer Phäochromozytome liegt höher als bei Erwachsenen [39, 40].

1.3 Genetische Disposition

Die dem Phäochromozytom zu Grunde liegenden chromaffinen Zellen sind neuroektodermalen Ursprungs und damit Bestandteil des diffusen neuroendokrinen Systems. Dieser embryogenetische Ursprung erklärt, warum Phäochromozytome gelegentlich auch mit anderen Erkrankungen assoziiert sind, deren Gewebe ebenfalls von neuroektodermalen Zellen abstammen. Vor allem beim genetisch disponierten Phäochromozytom wird diese Koinzidenz deutlich [41].

Einer der Kernpunkte der lange Zeit als gültig angesehenen „Rule of ten“ [42] war das zehnpromtente Vorkommen genetisch bedingter und damit erblicher Phäochromozytome. Dieses Axiom hat inzwischen seine Gültigkeit verloren. Indem sie 271 Patienten mit sporadischen, nicht-syndrom-assoziierten Phäochromozytomen und Paragangliomen ohne bekanntes familiäres Auftreten des Tumors auf genetische Veränderungen untersuchten, zeigten Neumann et al. 2002 [40] dass 24% der Patienten eine Keimbahnmutation aufwiesen. Amar et al. [43] bestätigten zwei Jahre später die Ergebnisse.

Die Gruppe der Phäochromozytome familiärer Ätiologie ist heterogen. Neben den klassischen Syndromen MEN2, VHL und NF1, bedingt durch Mutationen der jeweils zu Grunde liegenden Gene, wurden innerhalb einer Dekade sieben weitere Gene identifiziert, deren Mutationen zur Entstehung von Phäochromozytom-Paragangliom-Syndromen beitragen (siehe Tabelle 2). Darin inbegriffen sind die Untereinheiten A, B, C, D und AF2 der Succinat-Dehydrogenase (SDH) sowie die Gene TMEM127 und MAX [44, 45]. Zuletzt wurden weitere Gen-Mutationen beschrieben (HIF2A, FH, KIF1B β , PHD2, BAP1 sowie für H-Ras und IDH), welche ebenfalls mit der Entstehung von Phäochromozytomen assoziiert werden [46].

Gen	Chromosom	Erbgang	Häufigkeit	Syndrom	maligne PGL/PCC	Tumorlokalisation				
						unilateral PCC	bilateral PCC	TAPCC	HNPGL	multiple PGL
RET	10q11.2	ad	ca. 5%	MEN2A/2B	-	++	-	-	-	-
VHL	3p25-26	ad	ca. 9%	VHL	+	+++	+	+	+	+
NF1	17q11.2	ad	ca. 2%	NF1	+	-	-	-	-	-
SDHD	11q23	ad mi	ca. 5%	PGL-1	+	-	++	+++	+++	+++
SDHAF2	11q13.1	ad mi	<1%	PGL-2	-	-	-	+++	+++	++
SDHC	1q21	ad	ca. 1%	PGL-3	+	-	+	++	+	+
SDHB	1p36.1	ad	ca. 5%	PGL-4	+++	+	+++	++	++	++
SDHA	5p15	ad	<1%	PGL-5	-	-	+	+	-	-
TMEM127	2q11	ad	ca. 2%	FPCCS	-	+++	+	+	+	+
MAX	14q23.3	ad mi	<1%	FPCCS	+	++	+	-	-	-

Tabelle 2: Darstellung der bekanntesten Phäochromozytom/Paragangliom-Syndrome verursachenden Gene. Tabelle modifiziert und übersetzt nach Galan und Kann [45]. Häufigkeit = Mutationshäufigkeit aller Patienten mit PCC oder PGL; “-“ = nicht beschrieben/vorkommend; “+“ bis „+++“ qualitative Häufigkeit im Vergleich untereinander. (ad: autosomal dominant; ad mi: autosomal dominant maternales Imprinting; FPCCS: Familiäres Phäochromozytom-Syndrom; HNPGL: Kopf/Hals (Head/Neck) Paragangliom; PCC: Phäochromozytom; PGL: Paragangliom; TAPCC: thorakales oder abdominales Phäochromozytom)

1.3.1 Multiple endokrine Neoplasie Typ 2

Die MEN2A, auch als Sipple-Syndrom bekannt, wird autosomal dominant vererbt und besitzt eine Inzidenz von 1:40.000. Die häufigste Manifestation (zu etwa 90%) ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom, welches häufig bereits im Kindesalter auftritt und mit einer Hyperplasie der Calcitonin produzierenden C-Zellen beginnt. Uni- oder bilaterale Phäochromozytome treten in circa 50% der Fälle auf, einen primären Hyperparathyreoidismus bedingende multiglanduläre Nebenschilddrüsenadenome zu etwa 20 bis 30%. [6, 47]

Die MEN2B, auch als Williams-Pollock-Syndrom oder Gorlin-Vickers-Syndrom bezeichnet, ist die markantere und aggressivere Variante der MEN2. Neben den beiden Haupttumoren der MEN2A ist sie durch einen marfanoiden Habitus, mukosale Neurinome und eine intestinale Ganglioneuromatose charakterisiert. Ein primärer Hyperparathyreoidismus kommt nicht vor [6]. In einer Untersuchung juveniler Phäochromozytome zeigte Ross [48] ein höheres Malignitätsrisiko im Vergleich zur MEN2A oder der sporadischen Form.

Alle MEN2 Varianten sind durch eine aktivierende Keimzellmutation im RET-Protoonkogen bedingt, welches einen Tyrosinkinase-Rezeptor kodiert, der Zellwachstums- und Differenzierungssignale vermittelt [49] und vor allem in der Neuralleiste abstammenden Geweben, wie den C-Zellen der Schilddrüse und den chromaffinen Zellen der Nebenniere, exprimiert wird [50]. Die auf dem Boden der Hyperplasie des Nebennierenmarks entstehenden Phäochromozytome sind meist gutartig und auf die Nebenniere beschränkt [51]. Der Altersgipfel liegt bei etwa 40 Jahren, kann aber auch im Kindesalter auftreten [52].

MEN assoziierte Phäochromozytome zeigen sich nur zu 50% symptomatisch und sind daher schwieriger zu diagnostizieren. Da diese Tumore vorwiegend Adrenalin sezernieren, fallen sie am ehesten durch temporäre Palpitationen und Tachykardien auf. Außerdem ist dies die Ursache dafür, dass man anstelle einer dauerhaften arteriellen Hypertonie häufiger paroxysmale Blutdruckanstiege verzeichnen kann. Im Plasma finden sich erhöhte Metanephrin- und Adrenalin-Spiegel. Sollten Phäochromozytome alleinig Normetanephrine produzieren, ist eine MEN2 ausgeschlossen. [6]

1.3.2 Von Hippel-Lindau-Syndrom

Das von Hippel-Lindau-Syndrom ist ein weiteres neuroektodermales Syndrom, welches mit dem Auftreten von Phäochromozytomen assoziiert ist. Neben einer maximalen Inzidenz von 1:36.000 Lebendgeburten zeichnet es sich durch eine 97% Penetranz im 60. Lebensjahr aus. Der Erkrankungsgipfel liegt um das 30. Lebensjahr. Ursächlich ist eine Loss-of-function-Mutation des auf Chromosom 3 liegenden (VHL-) Tumorsuppressorgens [53, 54].

Aufgrund des klinischen Verlaufes und Unterschieden in der Phänotyp-Genotyp-Korrelation trennt man zwei Formen des VHL-Syndroms. Hauptsächliches Unterscheidungsmerkmal ist neben der Art der Veränderung des genetischen Materials das Vorhandensein oder Fehlen von Phäochromozytomen. Typ 1 hat in über 50% der Fälle ausgedehnte Mikro-/Deletionen, Insertionen oder Nonsense-Mutationen und zeigt den kompletten Phänotyp von Hämangiomen der Retina, über Hämangioblastome des Kleinhirns, Pankreaszysten, Nierenzellkarzinome bis hin zu epididymalen Zystadenomen und endolymphatischen Sacktumoren. Phäochromozytome finden sich hier jedoch nicht. Typ 2 rekrutiert sich zum überwiegenden Teil (96%) aus Missens-Mutationen und ist ebenfalls geprägt durch das Vorliegen des kompletten Phänotyps, diesmal jedoch in Kombination mit Phäochromozytomen, welche jedoch nur in weniger als 30% der Fälle auftreten. [6, 55]

Die Patienten sind häufig asymptomatisch und werden zumeist im Rahmen anderer Erkrankungsaspekte beziehungsweise während des regelhaften Tumorscreenings im Rahmen der Grunderkrankung zufällig diagnostiziert. Bei Entdeckung sind die VHL-Phäochromozytome gewöhnlich klein, bildgebend schlecht darstellbar und oftmals nicht mit einer arteriellen Hypertonie auffällig, die sich, wenn denn vorhanden, eher persistent als paroxysmal zeigt. Sie liegen hauptsächlich intraadrenal und kommen etwa zur Hälfte bilateral vor. Hormonell sezernieren diese Phäochromozytome fast ausschließlich Noradrenalin. [6, 56] Fünf Prozent aller VHL-Phäochromozytome sind maligne [57].

1.3.3 Neurofibromatose Typ 1

Die Neurofibromatose Typ 1 oder auch Morbus Recklinghausen ist die häufigste familiäre Erbkrankheit, die zum Auftreten peripherer Tumore des Nervensystems führt. Ihre Prävalenz liegt bei 1:3.000. Der Erbgang verläuft autosomal dominant. Ursächlich ist eine Loss-of-function-Mutation des NF1-Tumorsuppressorgens, welches auf Chromosom 17 liegt und für das Protein Neurofibromin kodiert. In einem Tierversuchmodell mit transgenen Mäusen, welche heterozygot für eine Mutation des NF1-Gens waren, konnte eine deutliche Zunahme im Auftreten von ansonsten seltenen Phäochromozytomen beobachtet werden. Generell haben Patienten mit NF1 ein vierfach erhöhtes Risiko benigne oder maligne Tumore, hauptsächlich neuroektodermaler Abstammung, zu entwickeln. [54, 58]

Die Diagnose wird meist klinisch gestellt. Im Gegensatz zur Neurofibromatose Typ 2, die durch Neurofibrome des zentralen Nervensystems gekennzeichnet ist, zeigen sich bei der NF1 kutane Neurofibrome, pigmentierte Hamartome der Iris (Lisch-Knötchen) und Café-au-lait-Flecken. Außerdem können auch intestinale Tumore, mit einer Prädilektion für das Duodenum und die Papilla Vateri, maligne Gliome, Medulläre Schilddrüsenkarzinome und eine juvenile chronisch myeloische Leukämie auftreten [54].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 42 Jahren. Die Phäochromozytom-Inzidenz ist im Vergleich zu den anderen beschriebenen Syndromen mit 0,1 bis 5,7% relativ gering, konnte jedoch in Autopsiestudien mit bis zu 13% detektiert werden. Die Phäochromozytome treten meist unilateral und nur zu geringen Anteilen bilateral auf. Etwa 12% der Patienten entwickeln Metastasen [59]. Malignes Verhalten tritt etwas häufiger auf als in den beiden geschilderten Syndromen zuvor [45].

1.3.4 Familiäre Paragangliom-Syndrome

Ergänzend zu den klassischen Phäochromozytom assoziierten Syndromen werden seit einigen Jahren konstitutionelle Mutationen in den Untereinheiten der Succinat-Dehydrogenase (SDH) als Ursache familiärer Paragangliom-Syndrome angesehen (PGL-1 bis 5) [60]. Die SDH ist als Stoffwechsellzym von zentraler Bedeutung, da sie mit ihren vier Untereinheiten (kodiert durch die Gene SDHA, SDHB, SDHC und SDHD)

den Komplex II des mitochondrialen Elektronentransportes bildet und somit als Bindeglied zwischen Citratzyklus und Atmungskette an der Generierung von ATP beteiligt ist. Die kodierenden Gene haben gleichzeitig die Eigenschaft von Tumorsuppressorgenen, sodass Loss-of-function-Mutationen für diese mitochondrialen Proteine an der Tumorentstehung beteiligt sind [61].

Vier bis 12% der sporadischen Phäochromozytome und über 50% familiärer Phäochromozytome beziehungsweise Paragangliome zeigen SHDB- oder SDHD-Mutationen [62]. Während SDHB Mutationen vor allem extraadrenale Phäochromozytome, ein hohes Malignitätsrisiko und die Tendenz zu Zweittumoren (Nierenzellkarzinome, Gastrointestinale Stromatumore, Brustkrebs und Papilläres Schilddrüsenkarzinom) bedingen, sind SDHD- und die selteneren SDHC-Mutationen für multifokale Paragangliome des Kopf- und Halsbereiches sowie meist gutartige intra- und extraadrenale Phäochromozytome prädisponierend [43-45, 63-65].

Das SDHA-Gen war zunächst nur mit einer neurodegenerativen Störung (Leigh's Syndrom) in Verbindung gebracht worden. Zuletzt konnten jedoch auch für dieses Gen Mutationen nachgewiesen werden, die extraadrenale Phäochromozytome oder Kopf-/Hals-Paragangliome verursachen können [44, 66, 67].

Eine Mutation der SDHAF2 führt zu einer verminderten Flavination der SDHA-Untereinheit und damit zu einer signifikanten Aktivitätsabnahme [68]. Die Korrelation zu Paragangliomen konnte jedoch nur in wenigen Patienten nachgewiesen werden [69]. Für adrenale oder extraadrenale Phäochromozytome gelang dies bisher nicht [45].

1.4 Klinisches Bild

Die exzessive Ausschüttung von Katecholaminen ist verantwortlich für eine Vielzahl der unterschiedlichsten Symptome. Dabei gibt es kein einheitliches Bild und die klinische Präsentation korreliert stark mit der Intensität und Dauer der über die alpha- und beta-adrenergen Rezeptoren vermittelten Hormoneinwirkung. Die meisten Symptome sind unspezifisch und häufig eher anfallsartig als persistierend [16, 70]. Die Anfallsfrequenz liegt zwischen mehrmals täglich und einmal innerhalb von Monaten. 75% der betroffenen Patienten erleiden wöchentliche Attacken, wobei die Anfallsdauer der plötzlich und unerwartet auftretenden Ereignisse in 80% der Fälle weniger als eine Stunde beträgt [12]. Die klassische Trias, bestehend aus Kopfschmerzen, Palpitationen und Schweißausbrüchen, ist in ihrer vollen Ausprägung seltener als lange vermutet [10,

11], beinhaltet jedoch die am häufigsten vertretenden Symptome wie aus Tabelle 3 ersichtlich wird.

Symptome/klinische Zeichen	Häufigkeit in %
Arterielle Hypertonie	70-80
- permanent	50-60
- paroxysmal	40-50
Normaler Blutdruck	20-30
Kopfschmerzen	50-60
Palpitationen	50-60
Schweißausbrüche	35-50
Nervosität, Panik- und Angstzustände	35-40
Tremor	26
Übelkeit	22
Luftnot	20
Blässe	18
Schwindel	17
Pektanginöse Beschwerden	12
Parästhesien	12
Bauchschmerzen	10
Schwäche	6
Gewichtsverlust	5

Tabelle 3: Klinische Symptomatik von Phäochromozytomen. Zusammengestellt und übersetzt aus Reisch, 2006 [10], Mannelli, 1999 [11] und Goldstein, 1999 [71].

An einer arteriellen Hypertonie leiden 70-80% der Patienten, wobei etwa die Hälfte der Betroffenen dauerhaft erhöhte Werte aufweisen. Hypertensive Krisen können spontan, nach körperlicher Anstrengung, nach Gabe bestimmter Medikamente (zum Beispiel Betablocker, Metoclopramid, Anästhetika) oder durch einen erhöhten intraabdominalen Druck (zum Beispiel Lagewechsel, Schwangerschaft, abdominale Palpation, Defäkation) entstehen. Bei gut einem Fünftel der Patienten finden sich normotensive Blutdruckwerte. In jedem Fall sollte jedwede Form einer therapierefraktären arteriellen Hypertonie an ein Phäochromozytom denken lassen [9-11].

Die Liste der Differentialdiagnosen ist lang und reicht unter anderem von einer essentiellen Hypertonie, über sekundäre Hypertonieursachen (Hypercortisolismus, Hyperaldosteronismus, Nierenarterienstenose) bis zur Hyperthyreose,

Angsterkrankungen, Hypoglykämien und Medikamenten- respektive Alkoholentzugssyndromen. [10, 12]

1.5 Diagnostik

Die Diagnostik des Phäochromozytoms fußt auf zwei großen Säulen - der biochemischen Hormonanalyse und der bildgebenden Tumorlokalisation. Wenn der klinische Verdacht auf ein Phäochromozytom gegeben ist, schließt sich zu dessen Bestätigung als erster diagnostischer Schritt der serologische Nachweis einer unverhältnismäßigen Hormonproduktion an. Traditionell war die Messung der Katecholamine im angesäuerten 24-Stunden-Sammelurin das am weitesten verbreitete Verfahren. Doch neue technische Möglichkeiten und ein tieferes Verständnis des Katecholamin-Metabolismus haben zu einem Wandel hinsichtlich der Empfehlungen beziehungsweise der zu bestimmenden Parameter geführt. [72]

1.5.1 Biochemische Hormonanalyse

Noradrenalin ist das im Körper vorherrschende Katecholamin. Ebenso wie das in geringeren Mengen vorkommende Adrenalin wird es in Abhängigkeit vom Entstehungs- bzw. Prozessierungsort enzymatisch metabolisiert (siehe Abbildung 2). Die dabei entstehenden Abbauprodukte können entweder im Plasma (Normetanephrin, Metanephrin; Sammelbegriff Metanephrine) oder Urin (sulfatierte Metanephrine, Vanillinmandelsäure) nachgewiesen werden. Da die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) in den sympathischen Neuronen fehlt, entstehen alle O-methylierten Metabolite (Metanephrine) im extraneuronalen Gewebe oder Nebennierenmark. [73, 74]

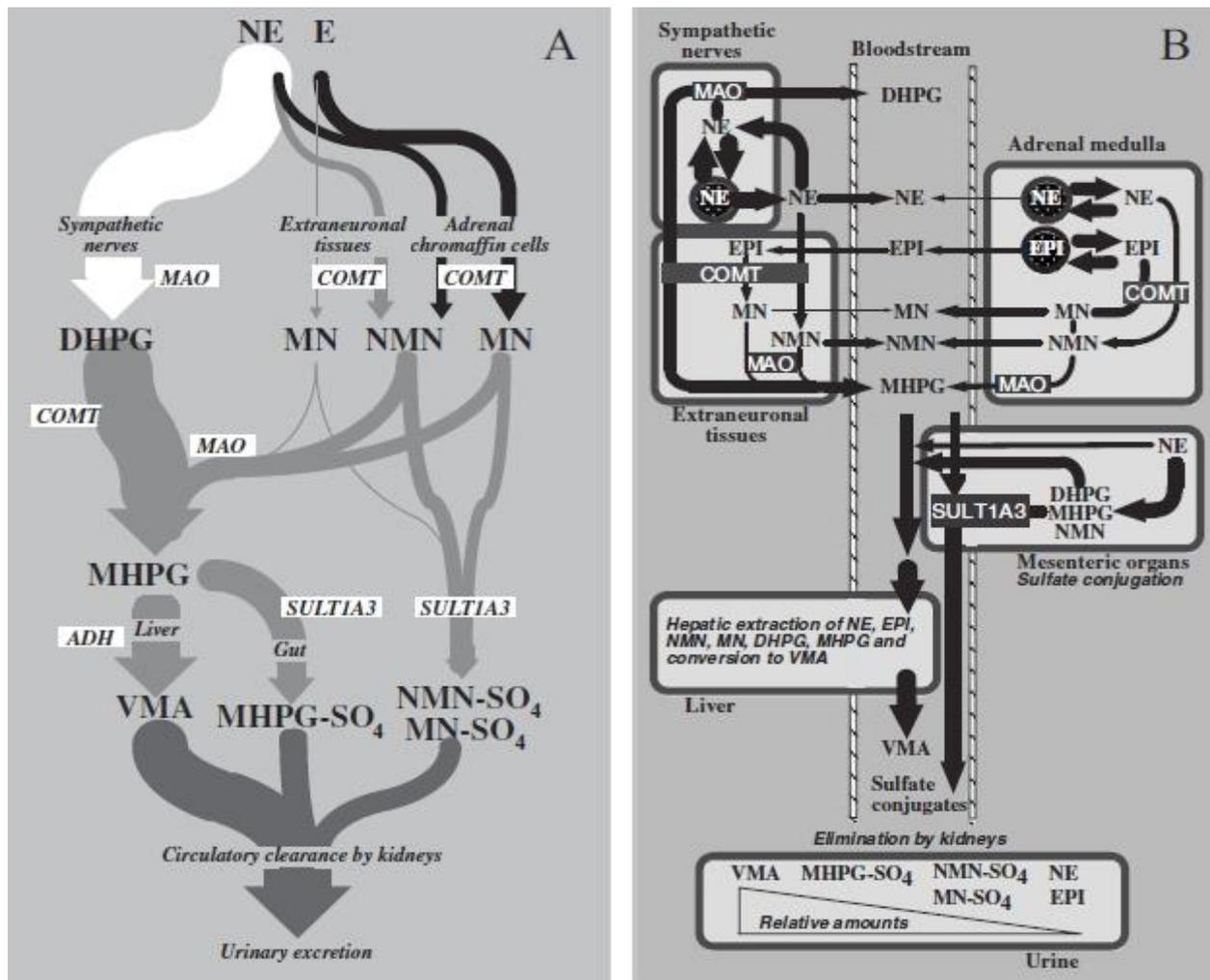


Abbildung 2: Übersicht des Katecholamin-Metabolismus. A) Zeigt die Quantität der Katecholaminfreisetzung innerhalb ihrer drei Ursprungsorte sowie deren weitere Metabolisierung. B) Verdeutlicht die regionalen Freisetzungsmechanismen und Prozessierung innerhalb dieser Kompartimente. Entnommen aus Eisenhofer et al., 2008 [74]. (ADH: Alkoholdehydrogenase; COMT: Catechol-O-Methyltransferase; DHPG: 3,4-Dihydroxy-phenylglycol; E/EPI: Adrenalin; MAO: Monoaminooxidase; MHPG: 3-Methoxy-4-hydroxy-phenylethylenglykol; MHPG-SO₄: sulfatiertes 3-Methoxy-4-hydroxyphenylethylenglykol; MN: Metanephrin; MN-SO₄: Metanephrin-Sulfat; NE: Noradrenalin; NMN: Normetanephrin; NMN-SO₄: Normetanephrin-Sulfat; SULT1A3: Sulfotransferase Typ 1A3; VMA: Vanillinmandelsäure)

Phäochromozytome exprimieren als Tumore des Nebennierenmarks ebenfalls das Enzym COMT und produzieren so durch kontinuierliche Freisetzung von Katecholaminen aus den Vorratsvesikeln große Mengen an Metanephrinen [75]. Dies begründet den ersten von zwei diagnostischen Vorteilen gegenüber den herkömmlich bestimmten freien Katecholaminen, welche oft nur sporadisch oder in sehr kleinen Mengen, vor allem bei reinen Adrenalin produzierenden Phäochromozytomen,

freigesetzt werden [74]. Der zweite Nutzen ist mathematischer Natur: Wenn das gesunde Nebennierenmark 40% der zirkulierenden Normetanephriene aber weniger als 10% des freien Noradrenalins hervorbringt, dann bedingt ein Phäochromozytom, wenn es diese Hormone beziehungsweise ihre Metabolite im gleichen Verhältnis wie gesunde chromaffine Zellen produziert, einen weitaus höheren Anstieg der Normetanephriene als des Noradrenalins (siehe Abbildung 3).

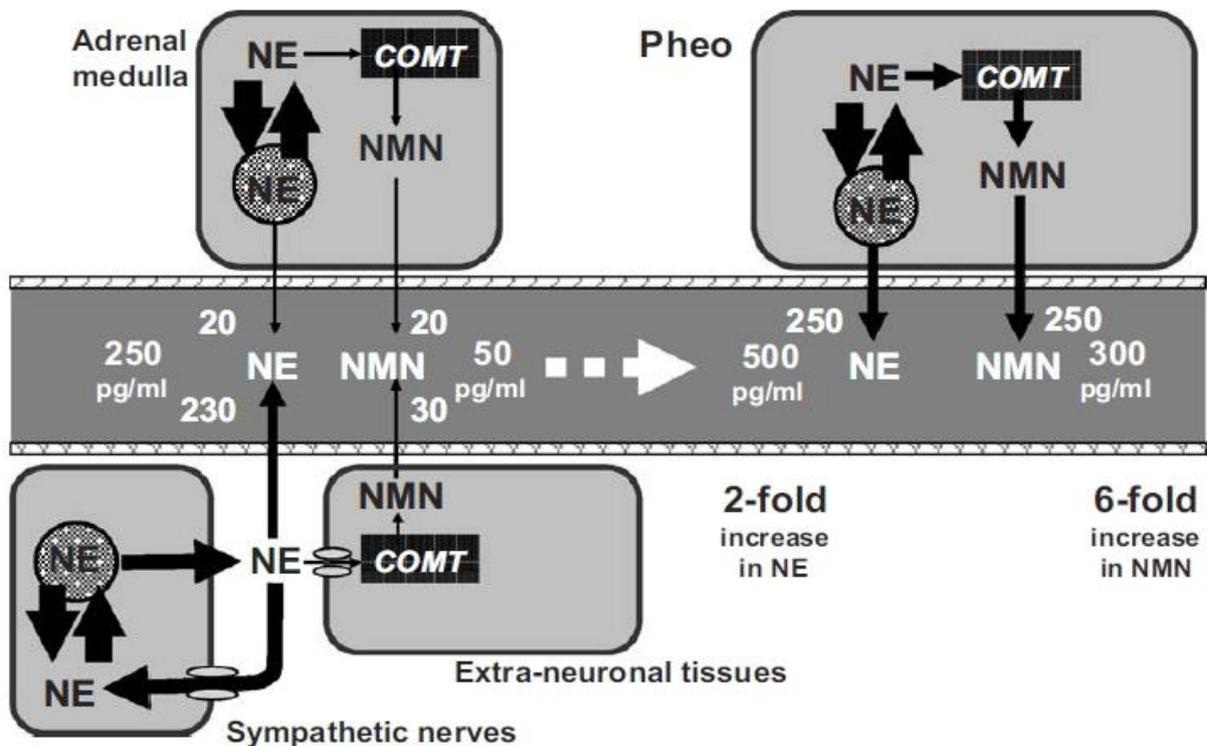


Abbildung 3: Mathematische Überlegenheit der Bestimmung von Normetanephrin bei Vorhandensein eines Phäochromozytoms. Während im gesunden Nebennierenmark 40% der Plasma-NMN und 10% des Plasma-NE freigesetzt werden, führt eine proportional gesteigerte Produktion beider Hormone um den Faktor 12,5 zu einem nur zweifach erhöhten NE- bei jedoch sechsfach gesteigertem NMN-Wert. Entnommen aus Eisenhofer et al., 2008 [74]. (COMT: Catechol-O-Methyltransferase; NE: Noradrenalin; NMN: Normetanephrin; Pheo: Phäochromozytom)

Zum initialen Nachweis eines Phäochromozytoms wird die Bestimmung der fraktionierten Metanephriene im 24-Stunden-Sammelurin oder der freien Metanephriene im Plasma empfohlen, wobei der Nachweis im Plasma bei vergleichbarer Sensitivität eine höhere Spezifität bietet (siehe Tabelle 4). Weitere Vorteile der Plasmabestimmung sind unter anderem die schnellere Durchführbarkeit, Vermeidung von

Urinsammelfehlern, Unabhängigkeit gegenüber der Nierenfunktion und der Nachweis der direkten statt der anstelle durch Konjugation prozessierten Metabolite. [9, 72, 76]

Beweisend sind Werte, die mindestens das Drei- bis Vierfache der Norm aufweisen. Bei Werten im Graubereich ist der Wiederholung der Plasmabestimmung am seit 20 Minuten liegenden Patienten zu wiederholen und störende Umwelteinflüsse (Medikamente wie trizyklische Antidepressiva, Phenoxybenzamin, Levodopa oder Amphetamine beziehungsweise Genussmittel wie Alkohol, Nikotin oder Koffein) im Vorfeld zu minimieren. [9, 46]

Bei weiterhin uneindeutigen Werten ist die Durchführung eines Clonidin-Suppressionstests indiziert. Dieser ist positiv, wenn es 180 Minuten nach Einnahme von 300 µg Clonidin nicht zum adäquaten Abfall der Plasma-Spiegel von Noradrenalin oder Normetanephrin um mehr als 50% bzw. 40% kommt, wobei die zusätzliche Messung der Normetanephrine eine höhere diagnostische Sensitivität mit genaueren Vorhersagewerten bietet. Weiterhin unklare Fälle müssen einer dreimonatigen Kontrolle zugeführt werden. [9, 77, 78]

	Sensitivität in %	Spezifität in %
Plasma		
- Freie Metanephrine	99	89
- Katecholamine	84	81
Urin		
- Fraktionierte Metanephrine	97	69
- Katecholamine	86	88
- Gesamt-Metanephrine	77	93
- Vanillinmandelsäure	64	95

Tabelle 4: Vergleich der biochemischen Testmethoden. Die Sensitivitäten für familiäre Phäochromozytome liegen unter denen der sporadisch auftretenden Phäochromozytome. Umgekehrt verhält es sich bei den Spezifitäten. Entnommen und übersetzt aus Lenders et al, 2005 [16].

1.5.2 Bildgebende Tumorlokalisation

Sobald der biochemische Verdacht auf ein Phäochromozytom gestellt wurde oder die Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen eines Phäochromozytoms trotz normwertiger Hormonmessungen sehr hoch ist (z.B. im Rahmen einer genetischen Prädisposition oder positiver Tumorhistorie), sollte eine bildgebende Tumorlokalisation angestrebt werden [72].

Zur rein anatomischen Darstellung stehen Sonografie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung. Dabei stellt der Ultraschall die ungenaueste Methode dar und ist stark von der Erfahrung des Untersuchers sowie den Untersuchungsbedingungen abhängig. In besonderen Fällen, zum Beispiel zur Evaluierung von Kindern oder Schwangeren, ist er geeignet, wird sonst jedoch aufgrund niedriger Sensitivität und Spezifität (siehe Tabelle 5) nicht empfohlen [79].

Mittels CT können Phäochromozytome bereits ab 0,5 bis 1 cm Tumorgroße detektiert werden. Neben der hohen Sensitivität sprechen Kosteneffektivität und Verfügbarkeit für diese Methode. Durch die Kombination verschiedener Darstellungsmöglichkeiten (mit und ohne Kontrastmittel sowie verzögerte Kontrastmittelanreicherung) kann eine Spezifität bis zu 92% erreicht werden [79].

Die MRT zeichnet sich durch einen höheren Weichteilkontrast aus. Sie benötigt kein iodhaltiges Kontrastmittel und verzichtet auf ionisierende Strahlung. Intraadrenale Phäochromozytome werden mit einer Sensitivität von fast 100% erkannt, für extraadrenale, metastasierte oder rezidierte Phäochromozytome ist die MRT immerhin noch zu 90% sensitiv. Der Ausschluss eines Phäochromozytoms gelingt dagegen nur in jedem zweiten Fall, sodass die Spezifität auf etwa 50% limitiert ist [79].

Bei eindeutigem einseitigen, intraadrenalen und kleinen (<5 cm) Nebennierentumor ohne Hinweis auf eine familiäres Syndrom oder Paragangliom ist eine funktionelle nuklearmedizinische Bildgebung nicht zwingend notwendig. In allen anderen Fällen sollte eine Metaiodobenzylguanidin-Szintigrafie (MIBG) mit [¹²³I] durchgeführt werden. Durch die ähnliche Molekülstruktur von [¹²³I] zu NA kann unter Nutzung des Katecholamin-Metabolismus adrenerges Gewebe nachgewiesen werden. Steht [¹²³I] nicht zur Verfügung, kann bei schlechterer Bildqualität alternativ auch [¹³¹I] eingesetzt werden. Die MIBG-Szintigrafie ist durch eine sehr hohe Sensitivität gekennzeichnet. Falsch negative Resultate kommen vor allem durch die Nichtbeachtung des Einnahmestopps interferierender Medikamente, Tumornekrose oder Entdifferenzierung zu Stande [79-81].

Bei negativer MIBG-Szintigrafie bietet die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit dem Radiopharmakon [¹⁸F]-DA oder dessen Vorstufe [¹⁸F]-DOPA eine hochspezifische und hochsensitive Möglichkeit zum Nachweis katecholaminproduzierender Zellen [82, 83]. Bei malignen Phäochromozytomen scheint diese Methode der MIBG-Szintigrafie gar überlegen [84]. Sollte Malignität zu einem hohen Entdifferenzierungsgrad führen, besteht optional die Möglichkeit der

Lokalisationsdiagnostik mit [¹⁸F]-FDG-PET oder einer Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (Octreoscan; [¹¹¹In]-DTPA-Octreotid). Beide Verfahren sind jedoch aufgrund ihrer geringen Spezifität und Sensitivität gegenüber solitären und/oder benignen Tumoren nicht für die primäre Lokalisationsdiagnostik empfohlen [79, 85].

	Sensitivität in %	Spezifität in %
Ultraschall	83-89	60
CT	85-94	92
MRT	90-100	50
[¹²³ I]-MIBG-Szintigraphie	83-100	95-100
[¹⁸ F]-DOPA-PET	100	100

Tabelle 5: Vergleich der bildgebenden primären Lokalisationsmethoden. Zusammengestellt mit Daten aus Ilias und Pacak, 2004 [79] und Hoegerle et al., 2002 [82].

1.6 Therapie

Nach erfolgreicher biochemischer und bildgebender Sicherung des Tumors, stellt die minimalinvasive laparoskopische oder retroperitoneoskopische Adrenalektomie den Goldstandard dar. Auch extraadrenale und größere Tumore können in spezialisierten Zentren endoskopisch rezidivfrei entfernt werden. Bei bilateralen oder hereditären Phäochromozytomen kann eine partielle Adrenalektomie einer substitutionspflichtigen Nebennierenrindeninsuffizienz vorbeugen. Dazu scheint es ausreichend, ein Drittel einer der beiden Nebennieren auszusparen [86, 87]. Da Phäochromozytome auch nach jahrelanger Remission rezidivieren können, ist eine lebenslange endokrinologische Nachbeobachtung unverzichtbar [9]. Die intraoperative Mortalität wird mit 0% bis 1,3% angegeben [6, 86].

Die Therapie metastasierter und damit maligner Phäochromozytome beruht auf chirurgischer Tumorresektion sowie Radio- und Chemotherapie mit dem Ziel des Tumordebulkings sowie der Kontrolle des Katecholaminexzesses [88]. Bei nur inkomplett resezierbaren Herden oder malignem Verlauf bietet die [¹³¹I]-MIBG-Szintigraphie eine therapeutische Reserve, womit 24-54% der Patienten zumindest teilweise in Remission gelangen. Voraussetzung dafür ist eine vorhandene MIBG-Speicherung des Tumors [12, 88, 89]. Wenn dies nicht der Fall ist, die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie jedoch die Expression von Somatostatinrezeptoren des Typs 2 und 3 nachweist, kann eine Radiopeptidtherapie mittels [⁹⁰Y]-DOTATOC oder [¹⁷⁷Lu]-

DOTATATE optional sein. Das populärste wenn auch nicht evidente Chemotherapieregime ist die Kombination aus Cyclophosphamid, Vincristin und Dacarabacin nach Averbuch et al. [90] mit Ansprechraten bis zu 50%. Zielgerichtete molekulare Therapien, z.B. die Beeinflussung von Antiangiogenese und Antitumoraktivität durch den Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib, sind Gegenstand der aktuellen Forschung [88].

1.7 Adrenale Inzidentalome

Fällt im Rahmen einer abdominalen Bildgebung unerwartet eine Raumforderung der Nebennieren auf, so bezeichnet man diese als adrenales Inzidentalom. Während einige Autoren in ihrer Definition eine klinische Inapparenz postulieren [91, 92], scheint für andere nur der Fakt des zufälligen Auffindens maßgebend zu sein, sofern die initiierte Bildgebung keine Darstellung eines pathologischen Nebennierenprozesses als Ziel hatte [93-95].

Adrenale Inzidentalome, welche zumeist ab einem Durchmesser von einem Zentimeter als solche gewertet werden, gehören zu den häufigsten menschlichen Tumoren. Hierzu hat der in der Vergangenheit zunehmende Einsatz von apparativer Diagnostik wie Ultraschall, Computertomografie und Magnetresonanztomografie vermehrt beigetragen [94, 96]. Anhand großer Autopsiestudien schätzt man die Prävalenz der Nebenniereninzidentalome in der Bevölkerung auf 1,4% bis 8,7%, wobei sich ein höheres Alter in einer Zunahme der Häufigkeit niederschlägt [97-99]. Zudem postulieren einige Autoren ein häufigeres Vorkommen zu Gunsten des weiblichen Geschlechtes und ein überwiegendes Vorkommen innerhalb der rechten Nebenniere [99, 100].

Der Begriff des adrenalen Inzidentaloms ist weniger als eine bestimmte pathologische Entität sondern vielmehr als ein übergeordneter Sammelbegriff zu verstehen: Während non-funktionelle, gutartige, kortikale Adenome den Großteil (etwa 70%) ausmachen, verteilt sich der Rest auf hormonaktive kortikale Adenome, Nebennierenkarzinome, Myelolipome, Metastasen, Zysten und Phäochromozytome. Letztere treten mit einer Häufigkeit von etwa 5% auf [16, 93, 96-100].

Im Gegenzug variiert der Anteil der inzidentell gefundenen Phäochromozytome in Bezug auf deren Gesamtheit. Ging man lange Zeit von etwa einem Zehntel zufällig diagnostizierter Phäochromozytome aus [42], ist in der aktuelleren Literatur von etwa

einem Viertel bis Drittel die Rede [16, 70, 95, 101], wobei einige Studien mit Raten von 41% bis 58% deutlich höhere Werte zeigen [102-106].

Etwa 10% bis 15% aller adrenalen Inzidentalome treten bilateral auf. Am häufigsten finden sich hierbei Metastasen, eine kongenitale adrenale Hyperplasie, bilaterale kortikale Adenome und infiltrative Nebennierenerkrankungen [93, 96].

2 Ziele der Arbeit

Bereits 1886 hatte der am Freiburger Universitätsklinikum tätige Arzt Felix Fränkel trotz falscher Diagnosestellung unwissentlich die Erstbeschreibung eines Phäochromozytoms geliefert, indem er der kurz zuvor verstorbenen 18-jährigen Minna Roll einen „Fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufenen Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Zirkulationsapparat und Retinitis“ attestierte [107].

Gut 120 Jahre später konnten Neumann et al. [108] anhand der genetischen Analyse ausfindig gemachter Nachfahren der Patientin aufzeigen, dass es sich bei dem bilateralen Befall der Nebennieren um ein genetisch disponiertes Phäochromozytom gehandelt haben muss: Bei vier Verwandten konnte eine Mutation im RET-Protoonkogen nachgewiesen werden (siehe Abbildung 4), sodass die Schlussfolgerung auf das Vorliegen einer familiären MEN-2 nahe liegt.

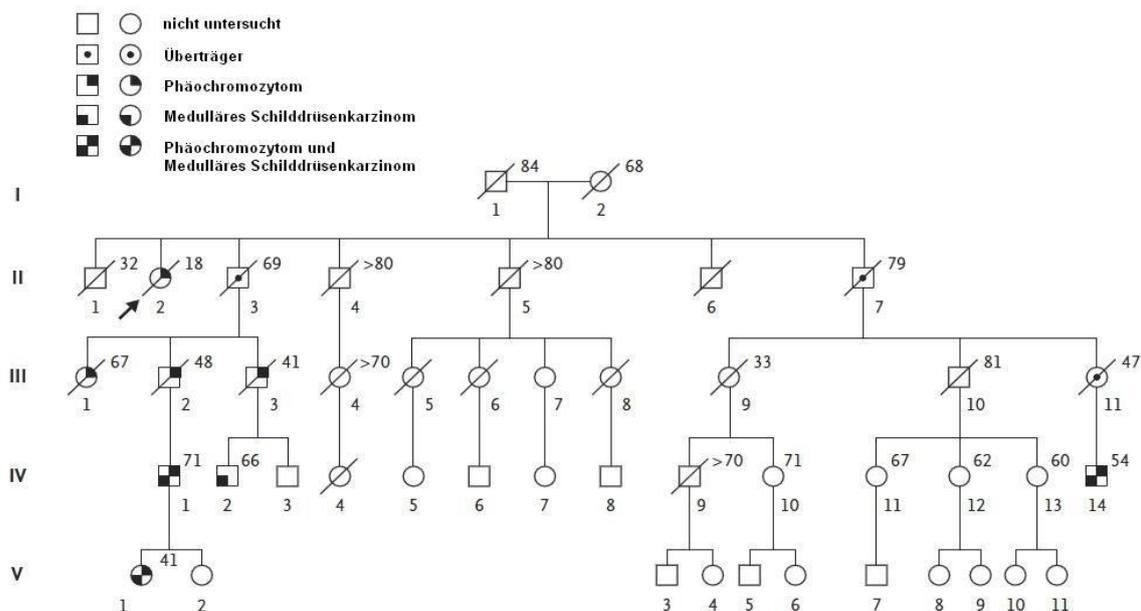


Abbildung 4: Familienstammbaum Minna Roll. Der Stammbaum wurde auf Grundlage der Interviews dreier Familienangehöriger (Person IV: 11, IV: 1 und IV: 2) der Probandin (Person II: 2, Pfeil) erstellt. Die Nummer neben dem Symbol repräsentiert das in 2007 aktuelle Alter bzw. das Alter zum Todeszeitpunkt. Weibliche Familienmitglieder sind als Kreis dargestellt, männliche als Quadrat, verstorbene sind durchgestrichen. Übersetzt und modifiziert nach Neumann et al., 2007 [108].

Diese Perspektivänderung der Erstbeschreibung ist beispielhaft dafür, wie der in den letzten Jahren rasant zunehmende Erkenntnisgewinn über genetische Grundlagen, Pathomechanismen und neue Detektionsmöglichkeiten das seit langem bekannte, aber häufig vernachlässigte, Krankheitsbild des Phäochromozytoms in einen gegenwärtig hochaktuellen Kontext rückt. Die Prämisse „daran zu denken“ ist aufgrund aller Heterogenität in Symptomatik und Diagnostik Grundvoraussetzung zur erfolgreichen Therapie und lieferte auch für die vorliegende Dissertation und sich den daraus ergebenden Erkenntnissen den Stein des Anstoßes.

Da eine strukturierte und umfassende Datenerhebung bezüglich aller an Phäochromozytomen erkrankten Patienten innerhalb unseres Institutwirkungskreises bis dahin noch nicht stattgefunden hatte, galt es zunächst ein Datengrundgerüst zu erstellen, anhand dessen verschiedene Problemstellungen erörtert werden konnten. Dabei stand bereits zu Beginn die für die Arbeit schlussendlich auch namensgebende Fragestellung im Vordergrund:

1. Mit welcher Häufigkeit lässt sich innerhalb unseres Patientenkollektives ein inzidentelles Auffinden von Phäochromozytomen nachweisen?

Daran anschließend ergaben sich weitere Fragen:

2. Gibt es Parameter, die ein inzidentelles Auffinden begünstigt haben? Welchen Einfluss haben Patientenalter, Geschlecht, Tumorgröße, Tumorage, Dignität oder Höhe des Blutdrucks? Gibt es diagnostische Unterschiede?
3. Präsentieren sich die inzidentell gefundenen Phäochromozytome generell mit einer atypischen, mildereren oder gar asymptomatischen Klinik? Spiegeln sich mögliche Unterschiede auch im Anteil der malignen Varianten oder im Outcome wieder?
4. Kann der in der jüngeren Literatur deutlich höher beschriebene Anteil genetisch disponierter Phäochromozytome verifiziert werden?
5. Wie hoch ist der Anteil maligner Phäochromozytome? Gibt es Parameter, die für maligne Erkrankungen spezifisch sind?
6. Lässt sich anhand der Daten ein veritabler Tumormarker eruieren?
7. Wie viele Paragangliome finden sich innerhalb der Gesamtkohorte?

3 Methodik

Der folgende Abschnitt erläutert die Herangehensweise, den Ablauf der Datenerhebung und das Design dieser Studie. Ferner werden Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektives genannt. Abschließend wird auf die statistische Auswertung eingegangen und die spezifische Auswahl der jeweiligen Analyseverfahren erklärt.

3.1 Datenerhebung

Der initiale Arbeitsschritt lag zunächst in der strukturierten Erstellung eines regionalen Phäochromozytom-Registers des Standortes Charité Universitätsmedizin Berlin - Campus Charité Mitte. Zu diesem Zweck erfolgte eine retrospektive Auswertung aller krankheitsrelevanten Daten von Patienten, bei welchen adrenale oder extraadrenale Phäochromozytome beziehungsweise sympathische oder parasympathische Paragangliome diagnostiziert werden konnten.

Als Grundlage dafür dienten die von der endokrinologischen Tagesklinik verwalteten Patientendateien sowie die von der endokrinologischen Bettenstation verfassten Arztbriefe. Danach erfolgte die Durchsicht der relevanten Patientenakten im Zentralarchiv der Charité Berlin. Anschließend wurde die Datenerhebung auf zusätzliche Zentren - Charité Campus Benjamin Franklin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald und Helios Klinikum Erfurt – ausgeweitet.

Alle Daten wurden von Herbst 2006 bis Sommer 2009 erhoben und umfassen einen Zeitraum von 36 Jahren (Anfang 1973 bis Ende 2008).

Im Gegensatz zu der bereits veröffentlichten Arbeit im *European Journal of Endocrinology* [109] sind in dieser Dissertation nur die vom Doktoranden selbstständig erhobenen Daten der oben angegebenen Patientenkohorte ausgewertet und dargestellt. Die Ergebnisse der kooperierenden Arbeitsgruppe der Ludwig-Maximilians-Universität München unter Leitung von Prof. Dr. med. Felix Beuschlein werden in einer separaten Arbeit wiedergegeben.

Anhand der diagnosespezifischen Patientenlisten wurden in den jeweils örtlich zuständigen Archiven Krankenakten durchgesehen und im Idealfall folgende Dokumente vollständig gesichtet:

- Krankenaktendeckblatt
- Aufnahmezustatus
- präoperativer Arztbrief
- Operationsbericht
- Anästhesieprotokoll
- postoperativer Arztbrief
- histopathologischer Untersuchungsbefund
- genetischer Untersuchungsbefund
- Arztbriefe von Folgeaufenthalten

Dabei wurden vor allem folgende Merkmale und Variablen erfasst:

- **persönliche Daten:** Name, Geburtsdatum, Aufnahmejahr, Alter bei Erstaufnahme, Dauer des gesamten stationären Aufenthaltes in Tagen
- **körperliche Merkmale:** Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index, Blutdruck, Herzfrequenz
- **Symptome und Komorbiditäten:** Kopfschmerzen, Hyperhidrosis, Palpitationen, Nebensymptome, Beschwerdebeginn, arterielle Hypertonie, Blutdruckkrisen, Dauer des Vorliegens einer arteriellen Hypertonie, Diagnosedauer, Diagnoseumstand (inzidentell oder vermutet), weitere Diagnosen bzw. Nebendiagnosen
- **Familienanamnese:** familiäre Phäochromozytome, familiäre Syndrome
- **Medikation bei Aufnahme:** Antihypertensiva, weitere Begleitmedikation
- **Diagnostik:** diagnostisches Prozedere, laborchemische Diagnostik inkl. hormoneller Analyseverfahren und Tumormarker, bildgebende Verfahren, molekulargenetische Analytik
- **Tumordaten:** Größe, Lage, Histologie, Dignität, Metastasen

- **perioperative Parameter:** Prämedikation, Operationsverfahren, Operationsdauer, intra- bzw. postoperative Komplikationen, Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation, steroidale Substitutionspflichtigkeit
- **Follow-up Daten:** Beschwerden, Rezidive, Metastasen, laborchemische Diagnostik inklusive hormoneller Analyseverfahren und Tumormarker, bildgebende Verfahren, Blutdruck, Medikation, Therapie bei andauernder Erkrankung

3.2 Patientenauswahl

Zunächst wurden jene Patienten aus der Studie ausgeschlossen, welche zwar namentlich in den spezifischen Diagnoselisten geführt wurden, von denen jedoch kein Datenmaterial eruiert werden konnte.

Die übrigen Datensätze wurden anschließend in Bezug auf die tatsächliche Diagnose verifiziert. In die Studie eingeschlossen wurden zunächst nur Patienten, bei denen die Diagnose Phäochromozytom oder Paragangliom im Arztbrief dokumentiert und histologisch gesichert war. Neben diesem harten Einschlusskriterium erfolgte in den Fällen, in denen es nicht zur Operation und somit nicht zur histologischen Überprüfung der ursprünglichen Verdachtsdiagnose kam, eine individuelle Fallbetrachtung, bei der die Wahrscheinlichkeit der Diagnose anhand klinischer und diagnostischer Kriterien bewertet wurde. Parameter hierfür waren:

- Hormonstatus inklusive Bewertung der Höhe der Katecholaminproduktion
- Nachweis mittels Bildgebung wobei der Nachweis mittels MIBG-Szintigrafie oder PET besonders gewichtet wurde
- Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie (persistierend und/oder paroxysmal)
- Vorhandensein von klassischen Hauptsymptomen
- Prävalenz von Nebensymptomen
- Molekulargenetisch gesichertes Phäochromozytom assoziiertes Syndrom

Reine Verdachtsdiagnosen ohne ausreichendes laborchemisches, bildgebendes und/oder klinisches Korrelat wurden somit nicht berücksichtigt und die entsprechenden Patienten ausgeschlossen. Als hartes Ausschlusskriterium galt zudem die nachträgliche Diagnoseänderung aufgrund des histopathologischen Befundes.

3.3 Einteilung der arteriellen Hypertonie

Entsprechend den Leitlinien der European Society of Hypertension und European Society of Cardiology (ESH/ESC) von 2013 wurde ein systolischer Blutdruck größer/gleich 140 mmHg sowie ein diastolischer Blutdruck größer/gleich 90 mmHg als arterielle Hypertonie gewertet [110]. Dabei war eine gleichzeitige Erhöhung beider Werte nicht zwingend notwendig. Zeigten sich normotensive Blutdruckwerte, die allerdings unter Einnahme einer vorhandenen antihypertensiven Medikation gemessen werden konnten, wurde auch hier die Diagnose der arteriellen Hypertonie gestellt.

Als hypertensive Krisen wurden plötzliche, anfallsartige Erhöhungen des Blutdrucks von größer 180 mmHg systolisch und/oder größer 120 mmHg diastolisch gewertet [110], unabhängig davon, ob der ansonsten vorherrschende Blutdruck mit normotensiven Werten einherging beziehungsweise ob eine begleitende antihypertensive Medikation eingenommen wurde.

3.4 Klassifizierung des Inzidentaloms

Die Einschätzung, ob es sich bei einem Phäochromozytom um einen vermuteten Nebennierentumor oder ein Inzidentalom handelt, konnte aufgrund unzureichender Dokumentation zunächst nicht immer zweifelsfrei beantwortet werden. Demzufolge war eine definierte Herangehensweise nötig, nach der eine Kategorisierung erfolgen konnte. Ein Phäochromozytom wurde dann als Inzidentalom gewertet, wenn:

1. im Arztbrief das Wort „Inzidentalom“ bereits verwendet wurde und diese Einteilung auch in der Nachbetrachtung zutreffend war.
2. die Epikrise offenbarte, dass die spätere Diagnose aus einer initialen Vorsorge- oder Routineuntersuchung hervorging, welche bei asymptomatischen Patienten oder bei einer für das Phäochromozytom atypischen Klinik veranlasst wurde.
3. im Arztbrief eindeutig eine andere Verdachtsdiagnose eine bildgebende Diagnostik bedingte. Dazu zählen auch Phäochromozytome, die während einer Kontrolluntersuchung oder eines Re-Stagings bzw. einer Umfelddiagnostik im Rahmen einer anderen Grunderkrankung oder eines anderen Primärtumors detektiert wurden.

4. die histopathologische Aufarbeitung die Diagnose eines Phäochromozytoms erbrachte, obwohl die Indikation zur Operation aus anderen Gründen, zum Beispiel zur Entfernung eines Nebennierenadenoms, gestellt wurde.

Im Gegensatz dazu wurde ein Phäochromozytom als bereits vermutet eingestuft, wenn:

1. aus dem Arztbrief hervorging, dass ein Phäochromozytom differentialdiagnostisch in Betracht gezogen wurde.
2. im Rahmen der Erstdiagnostik den bildgebenden Verfahren eine hormonelle Blut- oder Urinanalyse voran- beziehungsweise gleichgestellt war und die biochemische Aufarbeitung nicht erst zur Komplettierung der Diagnostik nach inzidentellem Auffinden durchgeführt wurde.
3. wenn die Abklärung einer arteriellen Hypertonie (mit oder ohne Blutdruckkrisen) die Diagnose erbrachte.

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen Microsoft Office Excel 2003 (Version 11.5612.5606, Microsoft, Unterschleißheim, Deutschland) für Windows XP und GraphPad Prism 5 (Version 5.01, GraphPad Software, San Diego, CA, USA) für Windows XP sowie dem Onlineangebot der GraphPad Software unter <http://graphpad.com/quickcalcs>.

Primär wurde eine deskriptive Statistik der Patientenkohorte erstellt. Dichotome beziehungsweise nominale Merkmale und Variablen (zum Beispiel Geschlechterverteilung in männlich oder weiblich) wurden summiert und grafisch oder tabellarisch dargestellt und ausgewertet.

Kontinuierliche metrische Merkmale und Variablen, egal ob stetig (zum Beispiel Lebensalter, Körperlänge, Blutdruck) oder diskret (zum Beispiel Anzahl der Medikamente, Häufigkeit der Anwendung bildgebender Verfahren) wurden ebenfalls summiert und anschließend der arithmetische Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) und der Median (MD) berechnet.

Zusätzlich wurden analytische Statistiken erstellt, wenn ein geschlechtsspezifischer bzw. gruppenrelevanter Zusammenhang oder der zeitliche Verlauf eines Parameters überprüft wurde. In Abhängigkeit des Merkmals (stetig oder diskret), der Verbundenheit (gepaart oder ungepaart) und der Verteilung (normalverteilt oder intervallskaliert) erfolgte die Zuordnung eines entsprechenden Tests zum Nachweis einer etwaigen Signifikanz.

Für ungepaarte Stichproben bei Normalverteilung (z.B. Alter nach Geschlechterzugehörigkeit) wurde der *Student-t-Test* angewendet. Lag keine Normalverteilung vor, wurden der *Mann-Whitney-U-Test* bei ungepaarten Daten (z.B. Blutdruckhöhe nach Geschlechterzugehörigkeit) und der *Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test* bei gepaarten Daten (z.B. Blutdruckhöhe prä- vs. postoperativ beim gleichen Patienten) verwendet.

Bei binominalen Daten innerhalb einer Gruppe (z.B. Seitenvergleich intraadrenaler Tumore) wurde der *eindimensionale Chi-Quadrat-Test* angewandt. Der Vergleich von binominalen Daten zwischen zwei Gruppen erfolgte bei ungepaarten Stichproben (z.B. Häufigkeit Malignität inzidentelles versus vermutetes Phäochromozytom) mit dem *exakten Fisher-* oder *Chi-Quadrat-Test*, bei gepaarten Daten (z.B. Häufigkeit der arteriellen Hypertonie prä- versus postoperativ) mit dem *McNemar-Test* [111].

Die Frage nach Normalverteilung wurde mit dem *D'Agostino-Pearson-Test* ($\alpha \leq 0,05$) beantwortet.

Für alle vergleichenden statistischen Auswertungen wurde ein 95%-Konfidenzintervall gewählt. Das Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit) wurde bei einem p-Wert von $<0,05$ angesetzt.

3.6 Ethikantrag

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Charité Campus Mitte Berlin (Nr. EA1/136/08) genehmigt.

Die Patientendaten wurden verschlüsselt und entsprechend anonymisiert behandelt.

4 Ergebnisse

Wie in Abbildung 5 dargestellt, wurden insgesamt 175 Patienten aus vier endokrinologischen Zentren hinsichtlich des zur Verfügung stehenden Datenmaterials aufgearbeitet.

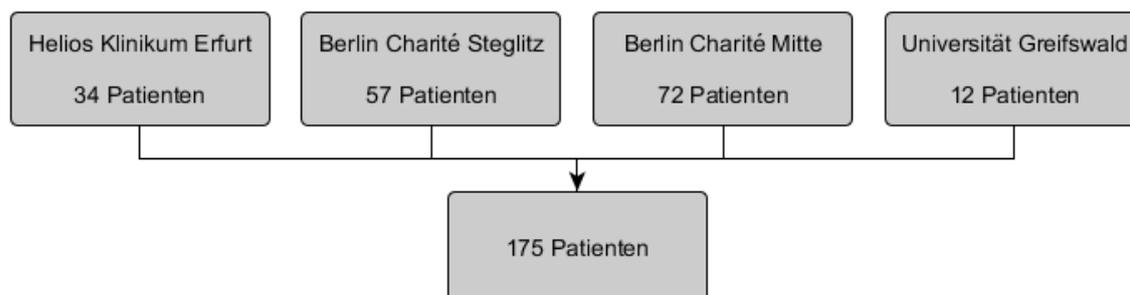


Abbildung 5: Kooperationszentren mit jeweiligem Patientenanteil. Darstellung der anteiligen Phäochromozytome und Paragangliome.

Nach Anwendung der unter 3.3 beschriebenen Kriterien wurden 38 Patienten ausgeschlossen.

Dabei konnte 14-mal trotz entsprechender Registerzugehörigkeit keine Daten ausfindig gemacht werden.

In weiteren neun Fällen bestand lediglich der Verdacht auf ein Phäochromozytom: Während zweimal keine weitere Patientenvorstellung erfolgte und so die finale Diagnose ungeklärt blieb, wurden drei Patienten nach stationärer unauffälliger Diagnostik als vorerst gesund respektive mit der Diagnose essentielle Hypertonie entlassen. In drei Fällen war bei ausgeprägter Adipositas (BMI 43, 45 und 52 kg/m²) eine bildgebende Diagnostik technisch nicht durchführbar bzw. erbrachte keine Lokalisation des Tumors, sodass keine Operation und somit keine histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose Phäochromozytom erfolgen konnte. Wie auch im neunten Fall, bei dem keine Daten zu Operation und Pathologie vorlagen, war die Vortestwahrscheinlichkeit subjektiv gering und damit ein Studieneinschluss unsicher.

In 15 Fällen musste die ursprünglich angenommene Phäochromozytom-Diagnose im Nachhinein, wie in Tabelle 6 dargestellt, korrigiert werden.

Diagnose	Anzahl
Histologisch nachgewiesenes Nebennierenadenom	7
Histologisch nachgewiesene Nebennierenrinden- und Nebennierenmarkhyperplasie	3
Biochemisch nachgewiesener primärer Hyperaldosteronismus	2
Metastasen eines anderen Primärtumors	2
Essentielle Hypertonie, biochemischer Ausschluss	1

Tabelle 6: Ausschlussdiagnosen nach ursprünglichem Phäochromozytomverdacht (n=15).

Nebennierenadenome und Nebennierenmarkhyperplasie wurden durch Adrenaektomie und konsekutive histologische Aufarbeitung nachgewiesen. Die im Vorfeld durchgeführte hormonelle Analytik war in allen fünf Fällen unauffällig geblieben. Die Metastasen eines Mammakarzinoms sowie Adenokarzinoms des Kolons konnten durch koloskopische bzw. computertomografisch gestützte Punktion histologisch gesichert werden.

Letztendlich konnten 137 Patienten in die Auswertung einbezogen werden. 130-mal wurde die Diagnose Phäochromozytom bzw. Paragangliom histologisch gesichert. In sieben Fällen erfolgte der Einschluss aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit der Verdachtsdiagnose.

Das Zentrum Berlin Charité Mitte steuerte, wie in Abbildung 6 aufgezeigt, mit 65 Patienten die größte Patientengruppe bei.

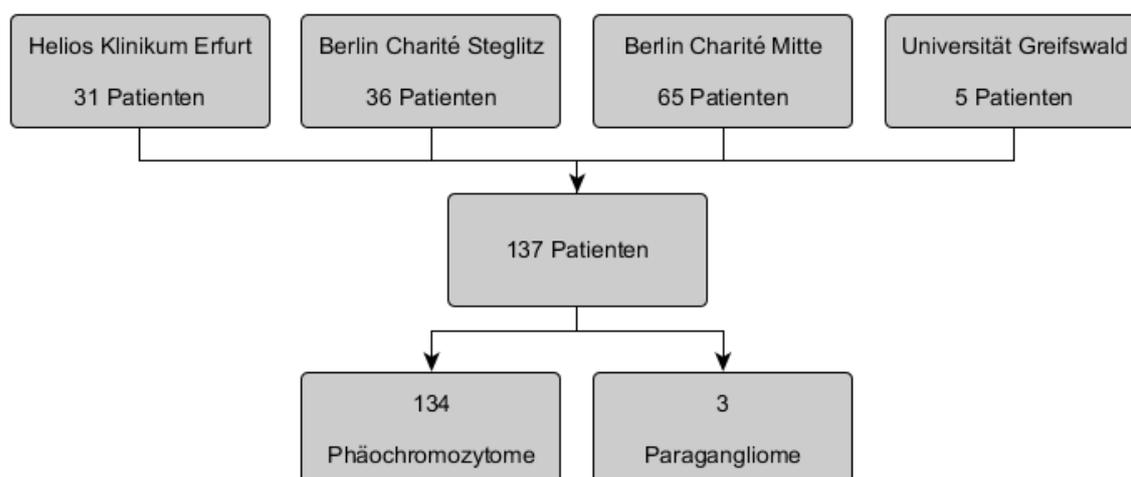


Abbildung 6: Kooperationszentren mit eingeschlossenem Patientenanteil. Darstellung der anteiligen Phäochromozytome und Paragangliome.

Gemäß der unter 1.1 beschriebenen Klassifikation, welche anhand von klinischen Kriterien und unter Berücksichtigung der den Tumoren zugrunde liegenden Ursprungszellen einerseits in intra- und extraadrenale Phäochromozytome und andererseits in Paragangliome unterscheidet, dienen für die folgenden Ergebnisdarstellungen nur die 134 Phäochromozytome als Grunddatenstock. Die eigene Entität des Paraganglioms wird im Unterpunkt 4.10 behandelt.

4.1 Epidemiologische Daten der Studienpopulation

Innerhalb der Studienpopulation zeigte sich eine nahezu identische Geschlechterverteilung - neben 66 Frauen (49,3%) konnten 68 Männer (50,7%) in die Auswertung eingeschlossen werden.

Das Durchschnittsalter lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 48,5 Jahren, wobei der jüngste Patient 7 Jahre, der älteste 82 Jahre alt war. In Abbildung 7 ist die Altersverteilung in Dekaden dargestellt.

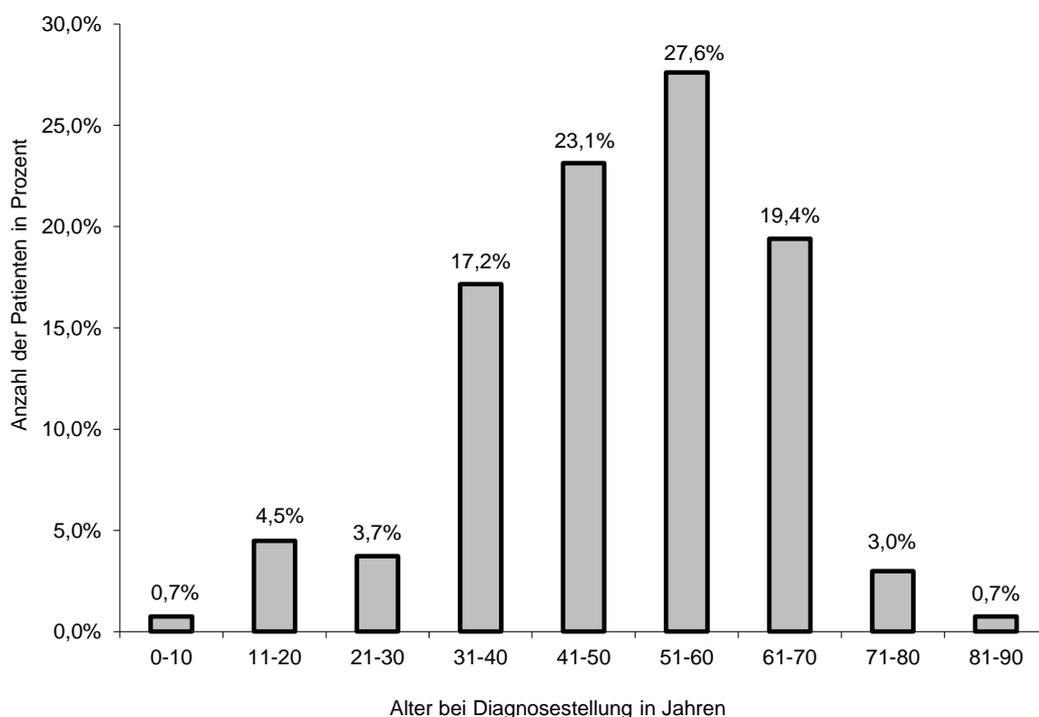


Abbildung 7: Altersverteilung der Gesamtkohorte bei Diagnosestellung.

In Tabelle 7 sind die die Gesamtpopulation beschreibenden Kenngrößen zusammengefasst.

Parameter	Anzahl	
Geschlecht (Männer / Frauen)	134	68/ 66
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	134	MW±SD 48,5 ± 14,8
		MD (Min-Max) 50,3 (7,3-82)
BMI (kg/m ²)	121	MW±SD 24,9 ± 4,9
		MD (Min-Max) 24,4 (15,8-42,5)
Systolische Blutdruck (mmHg)	120	MW±SD 155,3 ± 32,0
		MD (Min-Max) 150 (100-250)
Diastolische Blutdruck (mmHg)	120	MW±SD 93,4 ± 17,8
		MD (Min-Max) 90 (50-160)
Arterieller Mitteldruck (mmHg)	120	MW±SD 114,0 ± 21,3
		MD (Min-Max) 110 (70-187)
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)	109	MW±SD 80,4 ± 18,1
		MD (Min-Max) 80 (52-140)

Tabelle 7: Kenngrößen der Gesamtpopulation. (BMI: Body-Mass-Index)

Wie in Tabelle 8 aufgezeigt, konnte hinsichtlich des Alters bei Diagnosestellung sowie charakteristischen Kenngrößen (Body-Mass-Index, Blutdruckkennzahlen und Herzfrequenz) keine geschlechtsspezifischen Unterschiede ermittelt werden.

Parameter	Männer	Frauen	p-Wert
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	MW±SD 48,0±14,8	MW±SD 49,1±14,8	0,6912
	MD (Min-Max) 47,6 (7,3-82)	MD (Min-Max) 51,1 (16,1-75,4)	
BMI (kg/m ²)	MW±SD 24,5±4,0	MW±SD 25,4±5,8	0,9462
	MD (Min-Max) 24,5 (15,8-39,4)	MD (Min-Max) 23,5 (15,8 -42,5)	
Systolischer Blutdruck (mmHg)	MW±SD 157,8±32,9	MW±SD 152,7±31,1	0,3990
	MD (Min-Max) 160 (110-250)	MD (Min-Max) 140 (100-240)	
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	MW±SD 96,3±20,3	MW±SD 90,4±14,2	0,0788
	MD (Min-Max) 90 (50-160)	MD (Min-Max) 90 (60-130)	
Arterieller Mitteldruck (mmHg)	MW±SD 116,8±23,4	MW±SD 111,1±18,5	0,1824
	MD (Min-Max) 113 (70-187)	MD (Min-Max) 104 (80-153)	
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)	MW±SD 82,3±18,3	MW±SD 78,6±17,9	0,2846
	MD (Min-Max) 80 (54-140)	MD (Min-Max) 76 (52-138)	

Tabelle 8: Geschlechtsspezifische Auswertung der Gesamtpopulation.

4.2 Symptome vor Diagnosestellung

Von 121 Patienten (90,3%) konnten Informationen zu ihrer Beschwerdesymptomatik vor bzw. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gewonnen werden. Dementsprechend gab es von 13 Patienten (9,7%) keine schriftlich dokumentierte Klinik.

Zehn Patienten (8,3%) wurden als asymptomatisch beschrieben (siehe 4.9.1). Die typische Beschwerdetrias, bestehend aus Kopfschmerzen, Hyperhidrosis und Palpitationen, konnte in ihrer vollen Ausprägung bei 14 Patienten (11,6%) angetroffen werden. 72 Patienten (59,5%) zeigten mindestens eins, aber maximal zwei der drei Hauptsymptome. Die übrigen 25 Patienten (20,7%) waren hinsichtlich der typischen Beschwerden inapparent, zeigten dafür jedoch eine Nebensymptomatik. Der umgekehrte Fall, einzig Beschwerden im Rahmen der typischen Symptomtrias (mindestens eins) ohne Nebensymptom, trat elfmal (9%) auf. In 75 Fällen (62%) konnten Beschwerden aus beiden Bereichen konstatiert werden. In Tabelle 9 sind die einzelnen Haupt- und Nebensymptome der Häufigkeit ihres Auftretens nach dargestellt.

Von 104 Patienten waren Angaben zur Dauer der Symptomatik eruiert. In etwa zwei Drittel der Fälle (61,5%) wurde von einer überwiegend paroxysmalen Klinik berichtet. 40 Patienten (38,5%) litten unter persistierenden Symptomen.

Während Frauen im Mittel von 3,6 Symptomen berichteten (Bandbreite eins bis zehn), konnten auf männlicher Seite 2,9 Symptome pro Patient konstatiert werden (Spanne null bis sieben). Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,1011$).

Im Mittel betrug der Zeitraum vom Auftreten der ersten Symptome bis zur definitiven Diagnosestellung durch histologische Sicherung $3,5\pm 4,6$ Jahre ($MW\pm SD$), wobei der Median bei 1,4 Jahren lag und die Zeitspanne von 29 Tagen bis 24,3 Jahren reichte. Einen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied gab es hier ebenfalls nicht ($3,4\pm 4,9$ Jahre bei Männern versus $3,7\pm 4,4$ Jahre bei Frauen; $p=0,4002$).

War das exakte Datum des Pathologiebefundes nicht zu eruieren bzw. gab es keine histologische Sicherung ($n=7$), wurde alternativ das Datum der relevanten stationären Aufnahme verwandt.

Symptom	Häufigkeit absolut	Häufigkeit in %
Hyperhidrosis	65	53,7
Kopfschmerz	46	38,0
Palpitationen	39	32,2
Gewichtsverlust	30	24,8
Schwindel	28	23,1
Schwächegefühl	28	23,1
Übelkeit / Erbrechen	25	20,7
Angst / Unruhe / Schlaflosigkeit	23	19,0
Tremor	19	15,7
Blässe	16	13,2
Schmerzen Unterbauch / Flanke	14	11,6
Schmerzen Oberbauch	12	9,9
Skelett- und Muskelschmerzen	8	6,6
Parästhesien	5	4,1
Luftnot / Belastungsluftnot	5	4,1
Druckgefühl Thorax	5	4,1
Flush / Rötungen	5	4,1
Durst	3	2,5
Durchfall	3	2,5
Polyurie / Nykturie	2	1,7
Kältegefühl	2	1,7
Heißhunger	2	1,7
Hirsutismus	2	1,7
Sehstörungen	2	1,7
Konzentrationsschwäche	1	0,8
Gewichtszunahme	1	0,8
Fieber	1	0,8
Ohrensausen	1	0,8

Tabelle 9: Häufigkeit von Haupt- und Nebensymptomen der Gesamtkohorte.

4.3 Arterielle Hypertonie und antihypertensive Medikation

Von 130 in die Auswertung einbezogenen Datensätzen, in vier Fällen war keine Information zum Blutdruckverhalten ausfindig zu machen, hatten 91,5% der Patienten eine Form der arteriellen Hypertonie. In mehr als der Hälfte der Fälle manifestierte sich diese als dauerhafte Blutdruckerhöhung mit zusätzlichen hypertensiven Entgleisungen bzw. Blutdruckkrisen. Während bei einem guten Drittel der Patienten diese additiven Blutdruckspitzen fehlten, war, wie in Abbildung 8 dargestellt, bei elf Patienten lediglich eine paroxysmale arterielle Hypertonie bei sonst unauffälligem Blutdruckverhalten zu konstatieren.

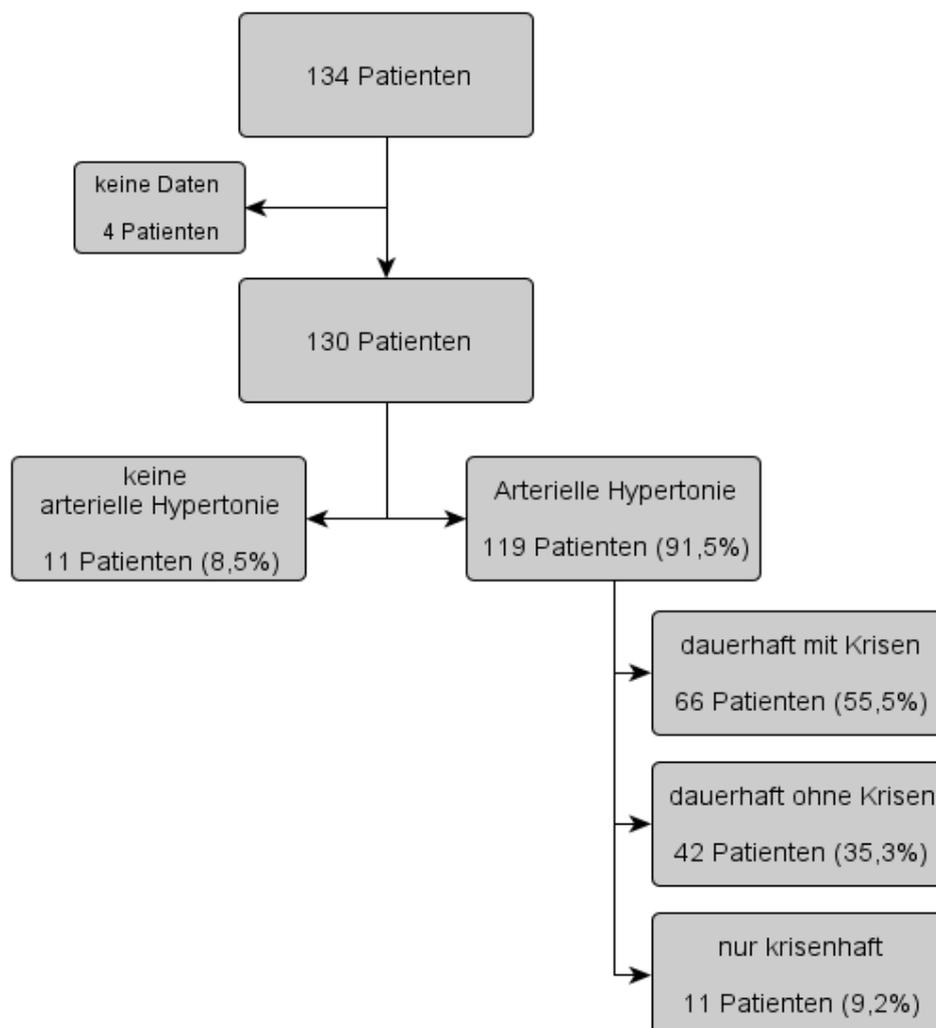


Abbildung 8: Prävalenz der arteriellen Hypertonie und ihrer verschiedenen Ausprägungsformen innerhalb der Gesamtkohorte.

Bei der Hälfte der arteriellen Hypertoniker (63 von 119 Patienten, 52,9%) konnten Daten zur bisherigen Dauer des Bluthochdrucks zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Phäochromozytoms extrahiert werden. Dabei war eine arterielle Hypertonie im Mittel seit $6,7 \pm 7,4$ Jahren ($MW \pm SD$) vorbestehend. Der Median lag bei 4,1 Jahren.

Von 123 Patienten konnten Daten zu ihrer antihypertensiven Medikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ausgewertet werden (siehe Abbildung 9). Während 78 Patienten (63,4%) mindestens ein Antihypertensivum einnahmen, waren 44 Patienten (36,5%) ohne Medikation. Nur knapp ein Viertel dieser unbehandelten Patienten ($n=11$) hatten keine Form der arteriellen Hypertonie. (siehe 4.9.2)

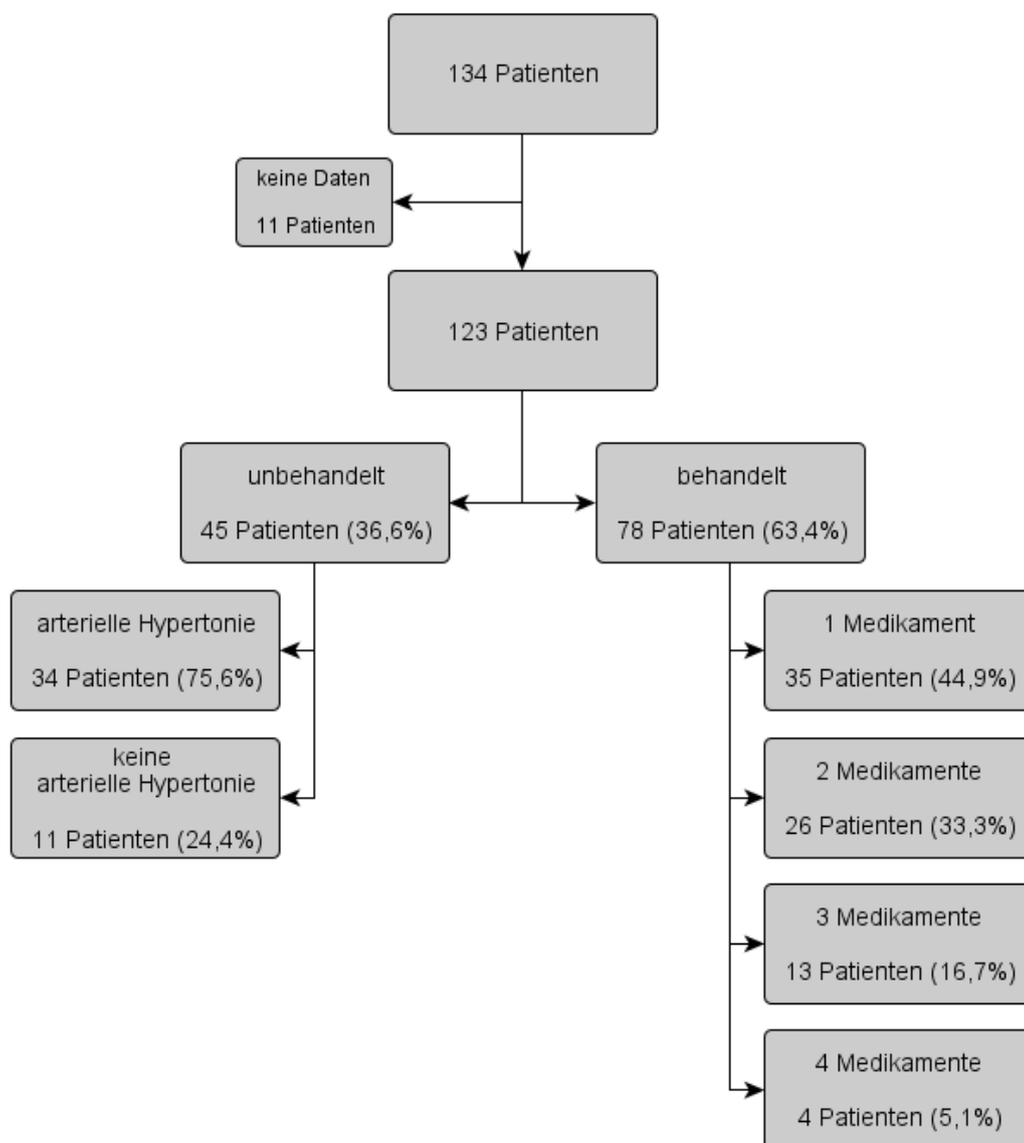


Abbildung 9: Häufigkeit der antihypertensiven Therapie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Wie in Tabelle 10 dargestellt, waren Beta-Rezeptorenblocker (66,7%) innerhalb der Gruppe der behandelten Patienten die am häufigsten verwendete medikamentöse Stoffklasse. Die durchschnittliche Medikamentenanzahl bezogen auf die behandelten Hypertoniker betrug $1,8 \pm 0,9$ (MW \pm SD).

Stoffklasse	Häufigkeit absolut	Häufigkeit in %
Beta-Rezeptorenblocker	52	66,7
Calciumkanalblocker	28	35,9
ACE-Hemmer	23	29,5
Alpha-Rezeptorenblocker	20	25,6
Diuretika	16	20,5
AT ₁ -Rezeptorantagonisten	3	3,8

Tabelle 10: Verteilung der medikamentösen Stoffklassen innerhalb der Gruppe der antihypertensiv behandelten Patienten (n=78).

4.4 Diagnostisches Prozedere

Zum zeitlichen Ablauf des diagnostischen Prozederes gingen Daten von 126 Patienten in die Auswertung ein. Als Erstuntersuchung nach initialer Anamnese kam in 77,8% der Fälle (n=98) ein bildgebendes Verfahren zum Einsatz. Dagegen wurde bei etwas mehr als einem Fünftel der Patienten (n=28) primär die hormonelle Analytik eingesetzt.

4.4.1 Hormonelle Analytik

Von 115 Patienten (85,8%) konnten Daten zu biochemischen Nachweisverfahren ausgewertet werden. In 13 Fällen waren keine Daten eruierbar. Sechsmal war keine präoperative Hormonbestimmung erfolgt, da eine andere Verdachtsdiagnose vorlag. (siehe 4.7.1)

In jedem Fall war die hormonelle Analytik mit mindestens einem bildgebenden Verfahren vergesellschaftet.

Hormon-Messmethode	Häufigkeit absolut	Häufigkeit in %
Plasma		
- Adrenalin (pmol/l)	8	7,0
- Noradrenalin (pmol/l)	8	7,0
- Dopamin (pmol/l)	5	4,3
- Metanephrine (pg/ml)	6	5,2
- Normetanephrine (pg/ml)	6	5,2
Urin		
- Adrenalin (nmol/24h)	107	93,0
- Noradrenalin (nmol/24h)	107	93,0
- Dopamin (nmol/24h)	92	80,0
- Vanillinmandelsäure (µmol/24h)	59	51,3
- Metanephrine (µmol/24h)	22	19,1
- Normetanephrine (µmol/24h)	16	13,9

Tabelle 11: Häufigkeit der verwendeten Hormon-Messmethode während des diagnostischen Prozesses (n=115).

In 75 Fällen zeigte sich mindestens einer der gemessenen Biomarker deutlich erhöht (größer dem Dreifachen der Norm). Demgegenüber standen 29 Kasuistiken, in denen mindestens ein gemessenes Hormon leicht erhöht war (zwischen dem Einfachen und Dreifachen der Norm). Elfmal konnte keine Hormonerhöhung gemessen werden. (siehe 4.9.3) Der Clonidin-Suppressionstest fand in sechs Fällen Anwendung. Das Verhältnis von supprimierbaren zu nicht-supprimierbaren Hormonwerten war dabei zwei zu vier.

Wenn zumindest ein Hormon in Plasma oder Urin leicht erhöht gemessen wurde (n=104, 90,4%), so war in 42,3% eine isolierter Anstieg von Noradrenalin bzw. Normetanephrin zu konstatieren, wogegen die isolierte Erhöhung von Adrenalin bzw. Metanephrin in jedem fünften Beispiel vorlag (20,2%). Eine Erhöhung beider Hormone zeigte sich in knapp einem Drittel der Fälle (29,8%). Zweimal konnte bei Normwertigkeit der übrigen Katecholamine ein alleiniger Anstieg des Dopamins gemessen werden. In sechs Fällen wurde lediglich eine über der Norm liegende Vanillinmandelsäure registriert (fünfmal davon kein weiteres Hormon bestimmt).

Die Resultate der präoperativen hormonellen Assays sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Hormon-Messmethode	n	path.	NW	MW±SD	MD (Min-Max)
Plasma					
- Adrenalin (pmol/l)	8	7	170-470	8.724±11.557	3.665 (50,0-33.697)
- Noradrenalin (pmol/l)	8	8	1.100-1.600	33.660±44.422	117.34 (3.910-121.000)
- Dopamin (pmol/l)	5	1	200-550	215,8±222,5	130,0 (79,0-610,0)
- Metanephrine (pg/ml)	6	5	<90	236,6±131,0	246,0 (40,0-409,0)
- Normetanephrine (pg/ml)	6	5	<200	447,2±470,7	304,2 (75,0-1.376)
Urin					
- Adrenalin (nmol/24h)	107	63	20-100	744,5±1.690	150,9 (5,0-12.598)
- Noradrenalin (nmol/24h)	107	80	136-620	3.716±5.576	1.852 (72,0-39.652)
- Dopamin (nmol/24h)	92	23	1.260-3.000	2.444±2.329	1.790 (230,0-17.158)
- VMS (µmol/24h)	59	49	11-33	90,1±82,2	61,2 (6,9-513,9)
- Metanephrine (µmol/24h)	22	14	0-2,5	9,8±12,4	4,5 (0,5-48,1)
- Normetanephrine (µmol/24h)	16	11	<4,5	21,4±41,4	8,4 (1,9-170,9)

Tabelle 12: Messresultate der präoperativen hormonellen Assays. (n: Gesamtanzahl; path.: Anzahl pathologische Werte; NW: Normwert; VMS: Vanillinmandelsäure)

Zusätzlich zu den bekannt tumorspezifischen Hormonen wurden mögliche in Frage kommende Tumormarker im Patientenplasma gemessen. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 13.

Marker	n	path.	NW	MW±SD	MD (Min-Max)
NSE (µg/l)	25	7	<12,5	11,7±7,2	10,5 (1,4-34,3)
Chromogranin A (µg/l)	12	5	19-150	232,1±358,0	47,0 (10,7-1.100)

Tabelle 13: Übersicht Tumormarker. (n: Gesamtanzahl; path.: Anzahl pathologische Werte; NW: Normwert; NSE: Neuronenspezifische Enolase)

4.4.2 Bildgebende Verfahren

Wurde ein bildgebendes Verfahren als erster apparativer diagnostischer Schritt gewählt, waren Sonografie (n=50) und Computertomografie (n=48) in ihrer Häufigkeit ähnlich oft vertreten. Magnetresonanztomografie oder MIBG-Szintigrafie waren in keiner Kasuistik der primäre diagnostische Schritt.

Über die generelle Verwendung der einzelnen Verfahren während des diagnostischen Prozesses informiert Tabelle 14. Von acht Patienten waren keine entsprechenden Daten eruiert.

Bildgebendes Verfahren	Häufigkeit absolut	Häufigkeit in %	Tumore detektiert
Computertomografie	115	91,3	113
Sonografie	102	81,0	93
MIBG-Szintigrafie	92	73,0	77
Magnetresonanztomografie	34	27,0	34
Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (Octreotid-Scan)	4	3,2	3
Positronen-Emissions-Tomographie	3	2,4	3

Tabelle 14: Häufigkeit der verwendeten bildgebenden Verfahren während des diagnostischen Prozesses (n=126).

Von 92 durchgeführten MIBG-Szintigrafien waren 15 trotz im weiteren Verlauf histologisch gesicherter Diagnose (n=14) bzw. hoher Vorhersagewahrscheinlichkeit (n=1) negativ. 29-mal wurde dabei die planimetrische Darstellung durch eine Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) ergänzt. In einem Fall konnte das primär negative Ergebnis der MIBG-Szintigrafie durch zusätzliche Bildakquisition mittels SPECT und nachfolgendem Octreotid-Scan widerlegt werden. In einem anderen Fall erbrachte erst die PET bei vorherigem Negativbefund in MIBG-Szintigrafie (sowohl in planimetrischer Darstellung als auch im SPECT-Verfahren) und Octreotid-Scan den Hinweis auf die Tumorlokalisierung.

Bei positiver planarer MIBG-Szintigrafie waren die anderen nuklearmedizinischen Nachweisverfahren (MIBG-Szintigrafie mit SPECT, Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie und PET) in ihren Ergebnissen konkordant.

Nur eine bildgebende Diagnostik erhielten 5,6% der Patienten. Zwei Drittel der Kohorte hatten dagegen drei und mehr Untersuchungen. Im Durchschnitt betrug die Anzahl der durchgeführten apparativen Untersuchungen $2,8 \pm 0,8$ (MW \pm SD). Abbildung 10 gibt die genaue Verteilung wieder.

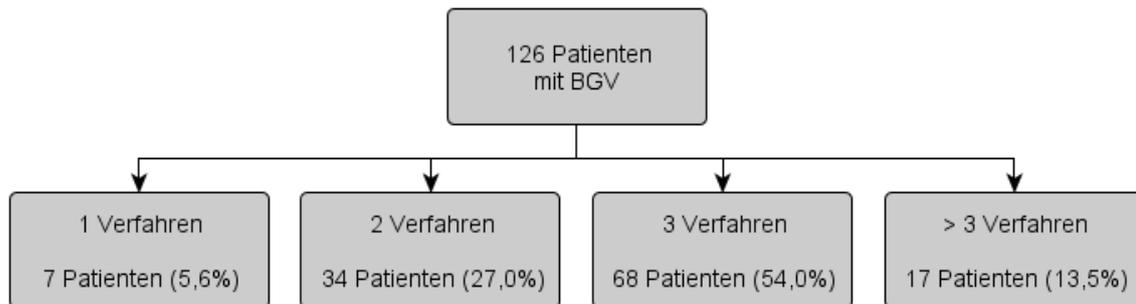


Abbildung 10: Häufigkeit der Anzahl der durchgeführten apparativen Untersuchungen. >3 Verfahren: 4 Verfahren (n=14), 5 Verfahren (n=3). (BGV: Bildgebende Verfahren)

4.4.3 Tumorlokalisation und Tumorgöße

Von allen 134 Patienten konnten Daten bezüglich der Tumoreigenschaften ausgewertet werden. 111-mal lag neben der bildgebenden Diagnostik der ausführliche pathologische Befund vor. In weiteren 16 Fällen wurde das histologische Untersuchungsergebnis in der Epikrise in Kurzform vermerkt. Von den nicht operierten sieben Patienten waren zumindest Daten hinsichtlich der Tumorlage zu gewinnen.

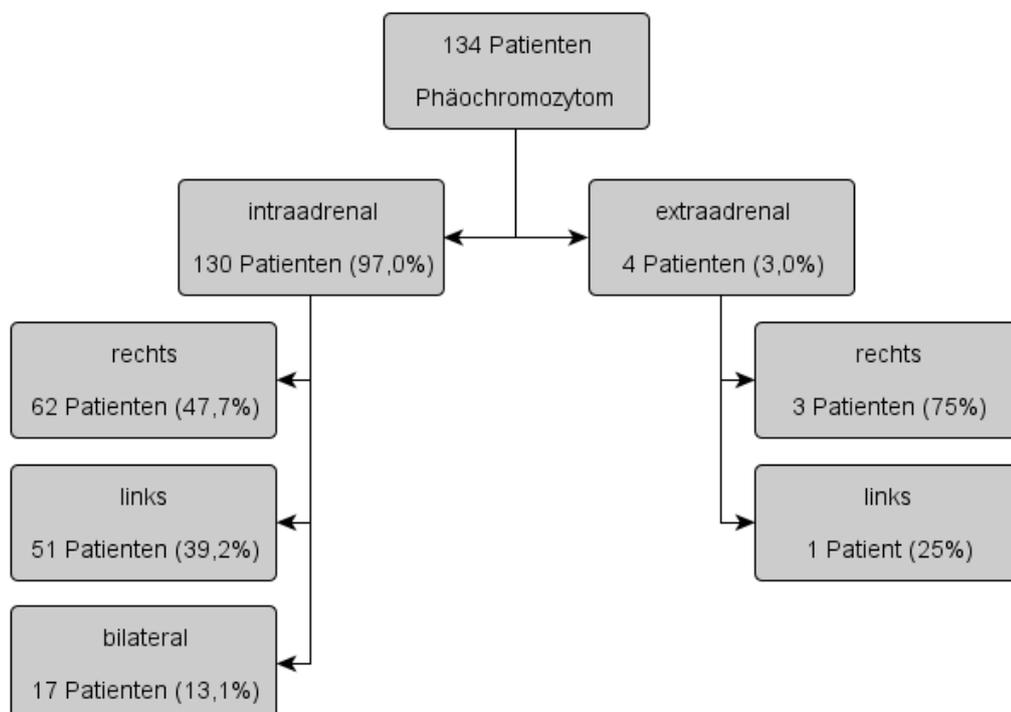


Abbildung 11: Lokalisation der intra- und extraadrenalen Phäochromozytome.

Insgesamt zeigten sich 97% der Tumore intraadrenal, wobei die Anzahl der unilateralen Tumore (86,9%) die der bilateralen (13,1%) deutlich überstieg. Eine Seitenpräferenz zwischen rechts (n=62) und links (n=51) war nicht zu konstatieren ($p=0,3008$).

Extraadrenale Phäochromozytome (n=4; 3%) konnten in drei von vier Fällen rechtsseitig detektiert werden (siehe Abbildung 11). Lokalisationen hierbei waren je einmal der Retroperitonealraum, die Aortenbifurkation sowie der retrocavale Bereich. Linksseitig ging das Phäochromozytom von enterochromaffinen Zellen im Bereich mediokaudal der Niere aus. Die Nebennieren imponierten in allen vier Fällen intraoperativ unauffällig und wurden in situ belassen.

Tabellen 15 und 16 geben einen Überblick über die Größenverhältnisse von Nebenniere bzw. Tumor je nach Lokalisation. Grundlage dieser Daten lieferte die histopathologische Befundung. Größenangaben aus bildgebenden Verfahren wurden nicht einbezogen.

Lokalisation	n	MW±SD	MD (Min-Max)
Intraadrenale Phäochromozytome	94	62,7±23,0	60,0 (22-180)
Unilaterale Phäochromozytome	86	62,2±23,1	60,0 (22-180)
Unilaterale Phäochromozytome rechts	45	63,8±23,4	62,0 (22-180)
Unilaterale Phäochromozytome links	41	60,5±23,0	55,0 (30-150)
Bilaterale Phäochromozytome (größter Durchmesser)	8	76,8±16,3	76,0 (55-100)
Bilaterale Phäochromozytome (Mittelwert)	8	67,9±11,9	67,3 (55-85)

Tabelle 15: Größenvergleich der operativ entfernten Nebenniere nach Lokalisation. Grundlage ist jeweils der größte Durchmesser. Angaben in Millimeter. (n: Anzahl der auswertbaren Datensätze; NW: Normwert)

Lokalisation	n	MW±SD	MD (Min-Max)
Intraadrenale Phäochromozytome	96	50,3±27,3	47,0 (5-170)
Unilaterale Phäochromozytome	89	50,0±27,1	48,0 (5-170)
Unilaterale Phäochromozytome rechts	46	52,7±29,1	47,5 (15-170)
Unilaterale Phäochromozytome links	43	47,0±24,8	48,0 (5-130)
Bilaterale Phäochromozytome (größter Durchmesser)	7	54,3±32,5	46,0 (27-120)
Bilaterale Phäochromozytome (Mittelwert)	7	44,3±19,2	35,0 (27-80)
Extraadrenale Phäochromozytome	4	39,5±15,6	38,0 (22-60)

Tabelle 16: Größenvergleich des Tumors nach Lokalisation. Grundlage ist jeweils der größte Durchmesser. Angaben in Millimeter. (n: Anzahl der auswertbaren Datensätze; NW: Normwert)

Bei den in der Gesamtheit der intraadrenalen Phäochromozytome subsumierten 17 bilateralen Tumore erfolgte die Darstellung auf zwei Arten: Wurden beide Nebennieren entnommen und somit Größenverhältnisse von zwei Tumoren dokumentiert, erfolgte die Wichtung einmal nach der größeren Nebenniere bzw. des größeren Tumors der beiden Seiten (größter Durchmesser) und einmal nach dem Mittelwert des größten Durchmessers einer jeden Seite (Mittelwert).

Hinsichtlich der Größenvergleiche der entnommenen Nebennieren bzw. Tumore zwischen den einzelnen Lokalisationen zeigten sich, wie in Tabelle 17 dargestellt, keine signifikanten Unterschiede mit Ausnahme des Vergleiches Nebenniere unilateral versus Nebenniere bilateral (gewichtet nach größerem Durchmesser im Seitenvergleich).

Vergleich von	Vergleich mit	p-Wert
Nebenniere unilateral rechts	Nebenniere unilateral links	0,2994
Nebenniere unilateral gesamt	Nebenniere bilateral (gD)	0,0197*
Nebenniere unilateral gesamt	Nebenniere bilateral (MW)	0,1881
Tumor unilateral rechts	Tumor unilateral links	0,6068
Tumor unilateral gesamt	Tumor bilateral (gD)	0,8933
Tumor unilateral gesamt	Tumor bilateral (MW)	0,6360
Tumor intraadrenal	Tumor extraadrenal	0,3640

Tabelle 17: Darstellung Signifikanzniveau des Größenvergleichs verschiedener Lokalisationen. (gD: größter Durchmesser; *: Signifikanz $p < 0,05$)

4.5 Therapie und Therapieeffekte

Daten zur operativen Therapie wurden von 127 der 134 Patienten erhoben. In einem Fall konnten keine Aufzeichnungen zur geplanten Operation ausfindig gemacht werden. Je einmal musste die Operation aufgrund extremer Adipositas und schlechtem Allgemeinzustand bei ausgeprägten Komorbiditäten aufgeschoben bzw. abgesagt und ein konservatives Prozedere veranschlagt werden. In den übrigen vier Fällen hatten die Patienten ein operatives Vorgehen abgelehnt.

86 Patienten (67,7%) wurden laparotomisch operiert. 41-mal (32,3%) erfolgte die Adrenalektomie per Laparoskopie (von retroperitoneal oder transperitoneal). In sieben Fällen war während des Eingriffs von einem laparoskopischen Verfahren auf ein offenes gewechselt worden (14,6% aller initial begonnenen laparoskopischen Eingriffe, n=48).

Intraoperative Mortalität wurde nicht berichtet. An intraoperativen Komplikationen zeigten sich krisenhafte Blutdruckanstiege (7,9%, n=10), hypotensive Episoden (4,7%, n=6) und eine kardiovaskuläre Krise (0,8%) mit Linksherzversagen und Lungenödem.

Von 104 Patienten konnten präoperative Blutdruckwerte mit postoperativen Messungen verglichen werden. Als Vergleichswert fungierte der im Rahmen der letzten dokumentierten Nachsorgeuntersuchung (postoperativ oder Follow-up) bestimmte Blutdruckwert. Das dazwischen liegende Zeitintervall betrug im Mittel 763 ± 1.646 Tage (MW \pm SD). Der Median lag bei 33 Tagen (minimal zwei, maximal 8.696 Tage). Dabei sanken sowohl systolischer und diastolischer Blutdruck sowie der arterielle Mitteldruck signifikant (siehe Tabelle 18).

		präoperativ		postoperativ	p-Wert
Systolischer Blutdruck (mmHg)	MW \pm SD	156,8 \pm 32,9		MW \pm SD 129,2 \pm 18,1	<0,0001*
	MD (Min-Max)	150 (110-250)		MD (Min-Max) 130 (90-230)	
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	MW \pm SD	94,2 \pm 18,0		MW \pm SD 78,7 \pm 11,1	<0,0001*
	MD (Min-Max)	90 (50-160)		MD (Min-Max) 80 (51-130)	
Arterieller Mitteldruck (mmHg)	MW \pm SD	115,0 \pm 21,6		MW \pm SD 95,5 \pm 12,4	<0,0001*
	MD (Min-Max)	110 (70-187)		MD (Min-Max) 96,7 (67,3-163,3)	

Tabelle 18: Prä- und postoperative Blutdruckwerte der Gesamtkohorte (n=104). (*: Signifikanz $p < 0,05$)

Vor der operativen Therapie waren 98 der 104 Patienten (94,2%) hypertensiv (persistierend und/oder paroxysmal). Postoperativ persistierte die arterielle Hypertonie bei 40 der 98 initial hypertensiven Patienten (40,8%), womit die Abnahme der Prävalenz einer arteriellen Hypertonie nach Operation höchst signifikant war ($p < 0,0001$). Während vier Patienten nur von paroxysmalen Blutdruckanstiegen berichteten, wurden bei den anderen 36 Patienten weiterhin dauerhaft pathologische systolische und/oder diastolische Blutdruckwerte, teilweise ebenfalls verbunden mit hypertensiven Krisen (n=8), beobachtet. Während es bei 23 Patienten zu einem signifikanten Absinken des systolischen, diastolischen oder beider Blutdruckwerte kam, zeigten 13 Patienten keine Veränderungen in ihrem Blutdruckprofil. In Tabelle 19 sind die prä- und postoperativen Blutdruckwerte der 40 Patienten dargestellt, welche auch postoperativ unter einer arteriellen Hypertonie litten. Auf die Gesamtgruppe gesehen, kam es auch hier zu einer signifikanten Reduktion der Blutdruckparameter.

	präoperativ		postoperativ		p-Wert
Systolischer Blutdruck (mmHg)	MW±SD MD (Min-Max)	161,4±33,4 160 (110-250)	MW±SD MD (Min-Max)	142,8±19,0 140 (101-230)	0,0026*
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	MW±SD MD (Min-Max)	98,9±18,8 90 (75-160)	MW±SD MD (Min-Max)	86,2±10,1 86 (70-130)	<0,0001*
Arterieller Mitteldruck (mmHg)	MW±SD MD (Min-Max)	119,7±22,3 118,5 (90-187)	MW±SD MD (Min-Max)	105,1±11,5 104,9 (85-163,3)	0,0003*

Tabelle 19: Prä- und postoperative Blutdruckwerte bei Patienten mit persistierender arterieller Hypertonie (n=40). (*: Signifikanz $p < 0,05$)

Die Anzahl der antihypertensiven Medikamente innerhalb der gesamten Vergleichsgruppe (n=104) abzüglich der Patienten, deren präoperativer Medikamentenstatus unbekannt war (n=3), sank von $1,3 \pm 1,1$ auf $0,8 \pm 1,2$ (MW±SD). Auch hier war der p-Wert mit $< 0,0001$ deutlich signifikant.

Zwölf Phäochromozytome rezidierten, wobei jeweils die Hälfte davon benignen und malignen Verläufen zuzuordnen waren.

Im Beobachtungszeitraum kam es zu drei berichteten Todesfällen innerhalb der Gesamtkohorte. Alle drei verstorbenen Patienten litten an einem malignen Phäochromozytom.

4.6 Malignität

Insgesamt konnten 111 histopathologische Befunde von 127 operierten Phäochromozytomen ausgewertet werden. In den Zeitraum von 2002 (Etablierung des PASS zur Abschätzung des Malignitätsrisikos) bis 2008 fielen 36 Befunde. Die Angabe des PASS fand sich dabei zweimal. In einem Fall wurde mit einer Punktzahl von elf das hohe Risiko einer malignen Entartung prognostiziert. Eine Metastasierung fand sich jedoch bis zum Ende des Betrachtungszeitraumes nicht. Im anderen Fall, einer abgewandelten Variante mit 15 Malignitätskriterien, von denen nur zwei erfüllt wurden, erfolgte keine Dignitätseinschätzung.

Ohne Angabe des PASS gab es eine weitere Einstufung als malignes Phäochromozytom aufgrund des histologischen Befundes. Auch hier zeigte sich keine spätere Metastasierung bis zum Ende des Betrachtungszeitraumes.

In 14 von 134 Fällen (10,4%) war das Auftreten von Metastasen hinweisend auf das maligne Potential des Tumors. Tabelle 20 stellt die Häufigkeit der Metastasierungsorte dar.

Ort der Metastasierung	Häufigkeit absolut	Häufigkeit in %
Lymphknoten	8	53,3
Leber	4	26,7
Lunge	3	20,0
Skelett	2	13,3
Kolon	1	6,7
Niere	1	6,7
Pankreas	1	6,7
Mediastinum	1	6,7
Zwerchfell	1	6,7

Tabelle 20: Häufigkeit der Metastasierungsorte maligner Phäochromozytome. Mehrere Lokalisationen pro Patient möglich (n=14).

Von elf dieser 14 Fälle lag ein ausführlicher histopathologischer Befund vor. Bei allen elf Patienten wurde darin mindestens eines der Merkmale Kapselinvasion/Kapseldurchbruch, Gefäßinvasion, Nekrosen und erhöhte mitotische Aktivität beschrieben.

Mindestens eines dieser Kriterien fand auch in 55 weiteren Befunden Erwähnung. In 15 Fällen wurde kapselüberschreitendes Tumorwachstum und/oder Gefäßinvasion beschrieben. Bei weiteren 40 untersuchten Phäochromozytomen gelang der Nachweis von Kapselinvasion/Kapselpenetration, Auftreten von Nekrosen oder erhöhter mitotischer Aktivität. In keinem der Fälle wurde ein Malignitätsverdacht geäußert. Auch eine spätere Metastasierung fand sich in keinem Beispiel.

Im Vergleich der Subgruppen malignes versus benignes Phäochromozytom (siehe Tabelle 21) zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung und des Alters. Auch der Vergleich der Tumorgrößen, Extraadrenalität und der allgemeinen Hormonanalytik blieb statistisch unauffällig. Jedoch ließ sich eine signifikant häufigere pathologische Dopaminsekretion auf Seiten der malignen Phäochromozytome konstatieren. Eine isolierte gesteigerte Ausschüttung von Dopamin fand sich in nur einem Fall. Während Todesfälle signifikant häufiger in der Gruppe der malignen Phäochromozytome auftraten, war in keinem Fall das Auftreten von Malignität mit dem Vorhandensein eines genetisch bewiesenen Syndroms assoziiert.

Parameter	maligne n=14	benigne n=120	p-Wert
Geschlecht (männlich/weiblich)	6/8	62/58	0,5825
Alter zum Diagnosezeitpunkt in Jahren	MW±SD 54,1±4,0 MD (Min-Max) 55,9 (24,0-71,4)	MW±SD 47,9±1,3 MD (Min-Max) 47,1 (7,3-82,0)	0,1339
Tumorgroße intraadrenal unilateral (in mm)	MW±SD 62,7±33,4 MD (Min-Max) 55,0 (22,0-130,0)	MW±SD 48,3±25,9 MD (Min-Max) 45,0 (5,0-170)	0,1160
Extraadrenalität	14,3%	1,7%	0,0541
Erhöhtes Hormonlevel	90%	91,4%	1,0000
Erhöhter Dopaminwert	71,4%	21,2%	0,0098*
Todesfälle	21,4%	0%	0,0006*
Nachweis eines genetischen Syndroms	0%	17,5%	0,1254

Tabelle 21: Subgruppenvergleich in Abhängigkeit der Dignität (maligne versus benigne) hinsichtlich klinischer und diagnostischer Parameter sowie Tumoreigenschaften. (*: Signifikanz $p < 0,05$)

4.7 Häufigkeit der genetischen Disposition

Bei 21 Patienten (15,7%) der Studienpopulation wurde das Vorliegen eines genetischen Syndroms diagnostiziert. Dabei gelang der molekulargenetische Nachweis 13-mal. Die übrigen acht Diagnosestellungen erfolgten rein klinisch anhand der Familienanamnese und Komorbiditäten. In einem Fall waren die Syndrome NF-1 und MEN-2 bei Vorliegen von Neurofibromen und primärem Hyperparathyreoidismus mit einem unilateralem Phäochromozytom koexistent. Die Kombination aus bilateralem Phäochromozytom und medullärem Schilddrüsenkarzinom zeigte dreimal (MEN-2). In zwei Fällen erbrachte das Vorliegen von Hämangioblastomen und unilateralem Phäochromozytom die Klassifikation des VHL. Je einmal wurden die Diagnosen eines bilateralen Phäochromozytoms mit primärem Hyperparathyreoidismus bzw. eines unilateralem Phäochromozytoms mit medullärem Schilddrüsenkarzinom zusammengestellt (MEN-2).

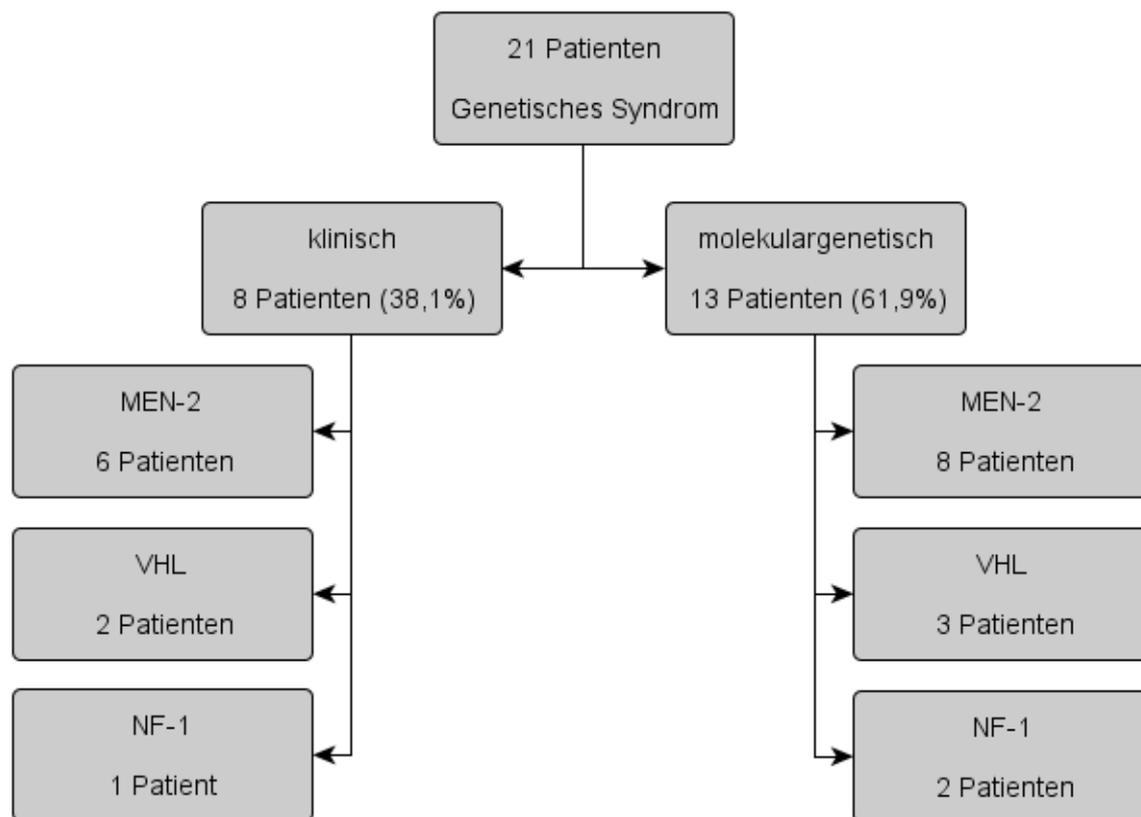


Abbildung 12: Häufigkeit genetischer Syndrome in Abhängigkeit der Diagnostik. Im klinischen Arm sind zwei Syndrome (NF-1 und MEN2) einem Patienten zuzuordnen. (MEN-2: Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2; NF-1: Neurofibromatose Typ 1; VHL: von Hippel-Lindau-Syndrom)

Insgesamt erfolgte bei knapp einem Viertel der Patienten mit Phäochromozytom ($n=31$) mindestens eine molekulargenetische Untersuchung. Damit liegt das Verhältnis von untersuchten Patienten zu detektierten genetischen Syndromen ($n=13$) bei 41,9%. Nur eine Untersuchung entfiel auf die Gruppe mit klinisch diagnostiziertem hereditärem Syndrom (einmalig unauffälliges RET-Protoonkogen bei Kombination aus medullärem Schilddrüsenkarzinom, Neurofibromen und Phäochromozytom). Bei den verbleibenden 17 Patienten konnte ebenfalls keine Mutation nachgewiesen werden. Hier blieb es bei der Diagnose eines sporadischen Phäochromozytoms.

In der Summe wurden 50 genetische Untersuchungen durchgeführt. Tabelle 22 gibt Auskunft über Anzahl und Häufigkeit des jeweiligen untersuchten Gens und dessen Mutationsfrequenz.

Untersuchung von	Häufigkeit	Mutation	keine Mutation
RET-Protoonkogen	24	8	16
VHL-Tumorsuppressorgen	4	3	1
NF1-Tumorsuppressorgen	2	2	0
Succinat-Dehydrogenase B	7	0	7
Succinat-Dehydrogenase C	5	0	5
Succinat-Dehydrogenase D	8	0	8

Tabelle 22: Häufigkeit der genetischen Untersuchungen und Anzahl detektierter Mutationen. Mehrere Untersuchungen pro Patient möglich (n=31). (NF-1: Neurofibromatose Typ 1; RET: rearranged during transfection; VHL: von Hippel-Lindau-Syndrom)

Zwölf der 17 bilateralen Tumore innerhalb der Gesamtkohorte waren mit einem genetischen Syndrom assoziiert. Dabei entfielen acht auf molekulargenetisch nachgewiesene Syndrome, vier waren der klinischen Diagnosestellung zuordenbar.

Bei den übrigen fünf bilateralen Phäochromozytomen erfolgte in einem Fall die Sequenzierung des RET-Protoonkogens, in einem anderen Fall die Untersuchung von RET-Protoonkogen und Succinat-Dehydrogenase D jeweils ohne Nachweis einer Mutation. Mit einem p-Wert von $<0,0001$ zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten von bilateralen Phäochromozytomen zu Gunsten der syndromassoziierten Variante im Vergleich zum sporadischen Auftreten.

Zwei der 14 durch Metastasierung bewiesenen malignen Phäochromozytome wurden hinsichtlich von Mutationen der kodierenden Gene für SDHB, SDHC und SDHD molekulargenetisch untersucht. In beiden Fällen konnte keine Veränderung der DNA-Sequenz nachgewiesen werden. Gleiches galt für ein extraadrenales und histologisch als malignitätsverdächtig (PASS von 11) eingestuftes Phäochromozytom ohne Nachweis lymphogener oder hämatogener Metastasierung.

Die übrigen drei extraadrenalen Phäochromozytome, zwei davon mit bewiesener Malignität bei Metastasierung, sowie die anderen zehn malignen Phäochromozytome wurden nicht molekulargenetisch untersucht.

4.8 Häufigkeit der inzidentellen Diagnosefindung

Für die Auswertung der Fragestellung bezüglich der Häufigkeit der inzidentellen Diagnosefindung konnten 127 von 134 Datensätzen einbezogen werden. Die Differenz von sieben Kasuistiken resultiert aus einer nicht möglichen Klassifizierung in vermutetes oder inzidentell aufgefundenes Phäochromozytom aufgrund fehlenden Datenmaterials hinsichtlich Anamnese und diagnostischem Prozedere bei Erstdiagnose (siehe Bewertungsgrundlagen unter 3.4).

Insgesamt zeigte sich in 49 Fallbeispielen (38,6%) eine inzidentelle Diagnosefindung, wogegen bei 78 Patienten (61,4%) die der Diagnostik vorangehende Verdachtsdiagnose bzw. Differentialdiagnose eines Phäochromozytoms angenommen werden konnte.

4.8.1 Darstellung von Diagnoseumständen und Fehldiagnosen

Den größten Anteil inzidentell gefundener Phäochromozytome (n=16) stellen jene Raumforderungen der Nebennieren dar, welche im Rahmen von Umfelddiagnostik, Staging, Verlaufsuntersuchungen oder Operationen bereits bestehender Komorbiditäten detektiert wurden.

Dem schließen sich die durch Bildgebung inzidentell detektierten Nebennierenprozesse bei Schmerzen im Bereich des Abdomens (n=10) bzw. Rückens oder Skeletts (n=7) an, welche häufig mit vorangehenden orthopädischen oder internistischen diagnostischen Methoden (z.B. Gastroskopie, Röntgen der knöchernen Strukturen) verbunden waren.

Als eigenständige Gruppen wurden die zunächst klinisch vermuteten und im Nachhinein korrigierten tumorösen Fehldiagnosen (n=9) sowie Verdachtsdiagnosen im Sinne einer renalen oder adrenalen Grunderkrankung (n=4) gewertet.

Der Anteil der im Rahmen von Routine- oder Vorsorgeuntersuchungen durch Sonografie entdeckten Tumore beträgt 6,1% (n=3). (siehe 4.9.5)

Über die genaue Verteilung der Diagnoseumstände informiert Tabelle 23.

Diagnoseumstand / Fehldiagnose	Häufigkeit absolut	Häufigkeit in %
- Umfelddiagnostik / Verlaufskontrolle / Operation bei anderer manifester Grunderkrankung oder eines akut entzündlichen Geschehens	16	32,7
- Hämorrhagischer Hirninfarkt	2	
- Ulcus duodeni / Ulcus ventriculi	1	
- Lungenkarzinom, V.a. Metastase*	1	
- Onkozytom, V.a. Rezidiv*	1	
- Tonsillenkarzinom, zunächst Zweittumor Onkozytom vermutet*	1	
- Aortendissektion	1	
- Seminom, V.a. Metastase*	1	
- dekompensierter Diabetes mellitus	1	
- Uterus myomatosus, intraoperativ detektiert und exstirpiert*	1	
- Nephrolithiasis	1	
- Cholezystolithiasis	1	
- Pneumonie	1	
- Appendizitis	1	
- Gastroenteritis	1	
- Zystitis	1	
- Bildgebung / Diagnostik / Operation bei V.a. andersartig tumoröse Erkrankung	9	18,4
- V.a. Lymphom / ausgeprägte B-Symptomatik / Leistungsinsuffizienz	4	
- V.a. Insulinom	2	
- V.a. Lungenkarzinom*	1	
- V.a. Nierentumor unklarer Genese bei Durst und Salzhunger	1	
- V.a. Hodentumor unklarer Genese bei Hodenschmerzen	1	
- Diagnostik bei renaler Abnormalität / adrenaler Fehldiagnose	4	8,2
- V.a. Morbus Cushing	2	
- V.a. Morbus Conn	1	
- Schmerzen im Bereich der Nierenlager mit V.a. Nierenzyste*	1	
- Bildgebung bei Schmerzen / Beschwerden im Bereich Abdomen	10	20,4
- diffuser oder lokalisierter Schmerz Oberbauch	4	
- diffuser Schmerz Unterbauch	2	
- Flankenschmerz*	3	
- Meteorismus	1	
- Bildgebung bei Schmerzen im Bereich Rücken / Skelett	7	14,3
- diffuse Skelettschmerzen / Rückenschmerzen	4	
- Schmerzen der Lendenwirbelsäule	3	
- Routineuntersuchung / Vorsorgeuntersuchung*	3	6,1

Tabelle 23: Häufigkeit von Diagnoseumständen und Fehldiagnosen bei inzidenteller Diagnosestellung (n=49). * kennzeichnet die erst in der Histologie detektierten Phäochromozytome (n=9).

Eine Einteilung aller Phäochromozytome, welche einer inzidentellen oder vermuteten Diagnosefindung zuordenbar waren (n=127), in gleich große Perioden von zwölf Jahren ergibt die in Abbildung 13 aufgezeigte Verteilung:

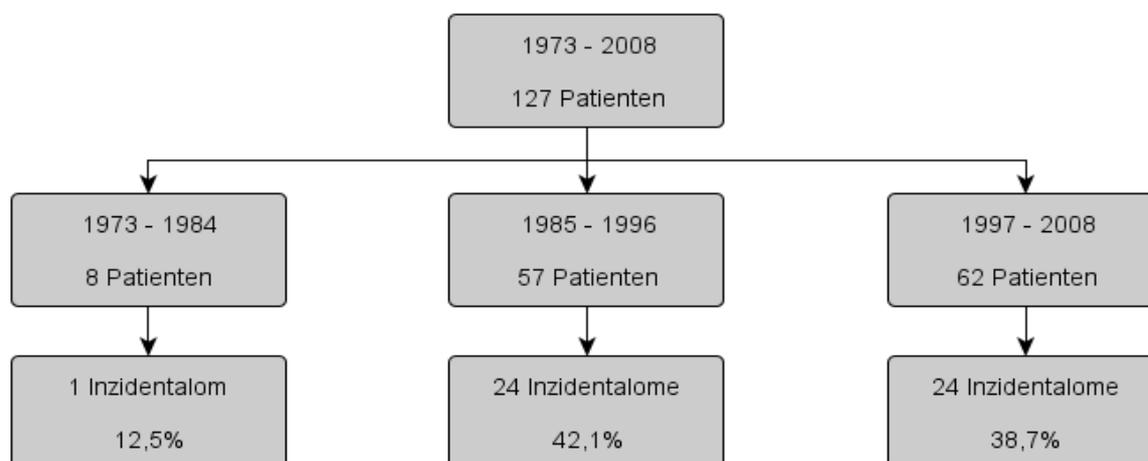


Abbildung 13: Häufigkeit der inzidentellen Diagnosefindung in Abhängigkeit des Diagnosezeitpunktes innerhalb des gesamten Diagnosezeitraumes.

4.8.2 Subgruppenvergleich in Abhängigkeit der Diagnosefindung

Patienten mit inzidenteller Diagnosefindung waren zum Zeitpunkt der Diagnose signifikant älter. Zudem zeigte sich ein deutlich häufigeres Auftreten von paroxysmalen Blutdruckanstiegen auf Seiten der Patienten mit vermutetem Phäochromozytom. Kein signifikanter Unterschied zeigte sich dagegen beim generellen Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (85,7 zu 94,9%).

Auch der weitere Vergleich der beiden Subgruppen (inzidentelle versus vermutete Diagnosefindung) hinsichtlich klinischer und diagnostischer Parameter sowie Tumoreigenschaften ist in Tabelle 24 dargestellt. Die Größe der Kohorte beträgt in dieser Auswertung 127 Patienten (siehe 4.7).

Parameter	Inzidentelle Diagnose n=49		Vermutete Diagnose n=78		p-Wert
Geschlecht (männlich/weiblich)	22/27		44/34		0,2737
Alter zum Diagnosezeitpunkt in Jahren	MW±SD	53,0±13,4	MW±SD	46,0±14,3	0,0072*
	MD (Min-Max)	54,6 (16,1-82,0)	MD (Min-Max)	43,6 (13,0-75,3)	
BMI (kg/m ²)	MW±SD	24,5±4,8	MW±SD	25,1±5,1	0,6001
	MD (Min-Max)	24,1 (15,8-34,4)	MD (Min-Max)	24,4 (15,8-42,5)	
Systolischer Blutdruck (mmHg)	MW±SD	150,2±26,7	MW±SD	158,4±34,9	0,3908
	MD (Min-Max)	140 (100-220)	MD (Min-Max)	150 (110-250)	
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	MW±SD	89,6±15,2	MW±SD	96,0±18,9	0,1707
	MD (Min-Max)	90 (50-130)	MD (Min-Max)	90 (60-160)	
Arterieller Mitteldruck (mmHg)	MW±SD	109,8±17,8	MW±SD	116,7±23,0	0,2210
	MD (Min-Max)	107 (70-153)	MD (Min-Max)	111,5 (77-187)	
Herzfrequenz (Schläge/min)	MW±SD	80,8±17,2	MW±SD	80,2±18,8	0,8091
	MD (Min-Max)	80 (56-120)	MD (Min-Max)	80 (52-140)	
Diagnosedauer in Jahren	MW±SD	3,3±4,5	MW±SD	3,4±4,5	0,4154
	MD (Min-Max)	1,1 (0,1-20,2)	MD (Min-Max)	1,7 (0,1-24,3)	
Vorhandensein der typischen Beschwerdetrias	6,1%		14,1%		0,2451
asymptomatische Patienten	12,2%		5,1%		0,1827
Arterielle Hypertonie					
- vorhanden	85,7%		94,9%		0,1048
- persistierend	81,6%		83,3%		0,8137
- paroxysmal	38,8%		73,1%		0,0002*
- kombiniert	34,7%		61,5%		0,0037*
- nur persistierend	46,9%		21,8%		0,0056*
- nur paroxysmal	4,1%		11,5%		0,2012
unbehandelte arterielle Hypertonie	35%		28,6%		0,5242
Anzahl Medikamente	MW±SD	1,8±0,9	MW±SD	1,8±0,9	0,9056
	MD (Min-Max)	2 (1-4)	MD (Min-Max)	2 (1-4)	
Anzahl bildgebender Verfahren	MW±SD	2,7±0,8	MW±SD	2,8±0,8	0,7073
	MD (Min-Max)	3 (1-4)	MD (Min-Max)	3 (1-5)	
Anzahl MIBG-Szintigrafie	67,3%		75,6%		0,6306
Hormoninaktivität	11,6%		8,3%		0,7445
Tumorklassifikation					
- extraadrenal	0%		5,1%		0,1585
- bilateral	6,1%		14,1%		0,2451
- intraadrenal (rechts / links)	57,1% / 36,7%		42,3% / 38,5%		0,4370
Tumorgroße intraadrenal unilateral (mm)	MW±SD	48,7±23,2	MW±SD	50,3±28,3	0,8100
	MD (Min-Max)	45 (18-120)	MD (Min-Max)	50 (5-170)	
Malignität	10,2%		10,3%		1,0000
Todesfälle	0%		3,8%		0,2835
Nachweis eines genetischen Syndroms	8,2%		17,9%		0,1905

Tabelle 24: Subgruppenvergleich in Abhängigkeit des Diagnoseumstandes (inzidentell versus vermutet) hinsichtlich klinischer und diagnostischer Parameter sowie Tumoreigenschaften. (MIBG: Metaiodobenzylguanidin; *: Signifikanz p<0,05)

Im Vergleich der Hormonlevel der im 24-Stunden-Sammelurin gemessenen Katecholamine sowie deren Abbauprodukte zeigten sich signifikante Unterschiede für Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin. Für Vanillinmandelsäure sowie die Metanephrine konnte kein statistisch bedeutsamer Unterschied festgestellt werden.

Hormon im 24-Stunden-Sammelurin	Inzidentelle Diagnose n=49	Vermutete Diagnose n=78	p-Wert
Adrenalin (nmol/24h)	MW±SD 332,1±612,3 MD (Min-Max) 95 (38-3441)	MW±SD 981,4±2046 MD (Min-Max) 190 (63-12600)	0,0322*
Noradrenalin (nmol/24h)	MW±SD 1618±1899 MD (Min-Max) 924 (39-9588)	MW±SD 5036±6643 MD (Min-Max) 2722 (62-39650)	0,0002*
Dopamin (nmol/24h)	MW±SD 2036±2133 MD (Min-Max) 1319 (230-12080)	MW±SD 2693±2427 MD (Min-Max) 2104 (329-17160)	0,0060*
VMS (µmol/24h)	MW±SD 73,1±62,5 MD (Min-Max) 50,9 (6,9-227,9)	MW±SD 101,9±92,6 MD (Min-Max) 68 (20-513,9)	0,1318
Metanephrine (µmol/24h)	MW±SD 9,8±11,8 MD (Min-Max) 6,2 (0,5-31,7)	MW±SD 9,8±13,0 MD (Min-Max) 4,1 (0,5-48,1)	0,9706
Normetanephrine (µmol/24h)	MW±SD 17,5±16,0 MD (Min-Max) 11,3 (3,3-43,8)	MW±SD 23,7±52,0 MD (Min-Max) 6,5 (1,9-170,9)	0,3676

Tabelle 25: Subgruppenvergleich in Abhängigkeit des Diagnoseumstandes (inzidentell versus vermutet) hinsichtlich der im 24-Stunden-Sammelurin gemessenen Hormonlevel. (*: Signifikanz $p < 0,05$)

4.9 Subpopulationen

Nach Darstellung der einzelnen, für sich weitestgehend separat betrachteten Auswertungspunkte, soll dieser Unterpunkt als Zusammenfassung für ausgewählte Subpopulationen fungieren, wobei einzelne Patienten mehreren Subgruppen zugeordnet werden können.

4.9.1 Asymptomatische Phäochromozytome

Zehn Patienten (8,3%) wurden als asymptomatisch beschrieben. Eine arterielle Hypertonie lag in neun von zehn Fällen vor, war jedoch nicht mit einem der in Tabelle 9 beschriebenen Symptome assoziiert. Zwei Hypertoniker waren unbehandelt.

In fünf Fällen wurde die Diagnose im Rahmen der Abklärung des erhöhten Blutdrucks gestellt. In den anderen fünf Fällen geschah dies inzidentell, wobei viermal erst der histopathologische Befund die Diagnose erbrachte.

Neun von zehn Tumoren lagen unilateral (sechs links, drei rechts), eines bilateral. Kein asymptomatisches Phäochromozytom lag extraadrenal.

Die gemessenen Katecholamine waren in nur einem Fall (bilaterales Phäochromozytom) signifikant erhöht (ansonsten viermal normal, zweimal leicht erhöht, dreimal nicht bestimmt).

Eine Bildgebung mittels MIBG-Szintigrafie erfolgte nur in der Hälfte der Fälle (vier von fünf Untersuchungen erbrachten dabei einen Tumornachweis), jedoch nur in einem der fünf inzidentell gefundenen Phäochromozytome (hier kein Nachweis).

Bis auf das bilaterale Phäochromozytom wurden alle asymptomatischen Patienten adrenaletomiert. Ein inzidentell gefundenes asymptomatisches Phäochromozytom war maligne (Metastase der Lunge). Assoziation zu genetischen Syndromen trat nicht auf. Alle zehn Patienten mit asymptomatischen Phäochromozytom waren männlich.

4.9.2 Normotensive Phäochromozytome

Bei elf Patienten (8,5%) konnte im Vorfeld bzw. im Rahmen der Diagnostik keine arterielle Hypertonie, weder persistierend noch paroxysmal, nachgewiesen werden. Die Diagnosefindung war jedoch nur siebenmal inzidentell – viermal war ein Phäochromozytom dennoch vermutet worden.

In drei Fällen resultierte die Verdachtsdiagnose aus der Koinzidenz von medullärem Schilddrüsenkarzinom und Raumforderungen der Nebenniere(n) (zweimal bi- und einmal unilateral) im Rahmen einer MEN2a. Diese wurde zweimal genetisch bewiesen und einmal klinisch diagnostiziert. Nur einer der drei Patienten war asymptomatisch, hier war die Diagnostik aufgrund eines familiären Screenings (MEN2a der Mutter) erfolgt. Alle drei wiesen grenzwertig bis deutlich erhöhte Katecholamine auf.

Im vierten Fall hatte eine anfallsartige Klinik (Schwitzen, Zittern, Blässe) zur Verdachtsdiagnose geführt. Hypertensive Werte konnten nie dokumentiert werden. Die ansonsten unauffälligen Katecholamine zeigten sich während eines Anfalls im Plasma deutlich erhöht. Die MIBG-Szintigrafie mit SPECT erbrachte den unilateralen Tumornachweis links, der sich histologisch als Phäochromozytom bestätigen ließ.

Keines der normotensiven Phäochromozytome war maligne.

4.9.3 Hormoninaktive Phäochromozytome

Bei ebenfalls elf Patienten (9,6%) konnte keine Erhöhung der Katecholamine oder deren Abbauprodukten konstatiert werden. Die Schnittmenge zu den vorherigen beiden

Subpopulationen liegt bei zwei (keine arterielle Hypertonie) und vier (asymptomatisch) Patienten. Nur ein Patient ist in allen drei Kategorien (asymptomatisch, normotensiv, hormoninaktiv) vertreten. Bei diesem sowie weiteren vier Patienten erfolgte die Diagnosefindung inzidentell, wobei dreimal erst die histologische Untersuchung die Diagnose hervorbrachte.

Neun von elf Patienten litten trotz nicht nachgewiesener gesteigerter Hormonproduktion des histologisch gesicherten (n=8) bzw. klinisch hochgradig verdächtigem (n=1) Phäochromozytom an einer Form der arteriellen Hypertonie (je zweimal nur persistierend oder paroxysmal, viermal kombiniert).

Von Seiten der klinischen Symptomatik berichteten zwei Patienten von einer vollständig ausgeprägten Symptomtrias (Kopfschmerz, Palpitationen, Hyperhidrosis) samt Nebensymptomen. In drei Fällen war zumindest ein Hauptsymptom mit oder ohne Nebensymptom vertreten. Zweimal wurde nur von einem bzw. mehreren Nebensymptomen berichtet.

In sechs von sieben Fällen war die MIBG-Szintigrafie positiv. Nur in einem Fall (asymptomatisch, persistierende Hypertonie, Inzidentalom) konnte kein szintigrafischer Nachweis erbracht werden.

Zwei der vier extraadrenalen Phäochromozytome der Gesamtkohorte wiesen keine gesteigerte Hormonausschüttung auf.

Hormoninaktive Phäochromozytome waren in keinem Fall mit einem genetischen Syndrom assoziiert.

Bei zwei der elf Tumore konnte Malignität durch Metastasierung bewiesen werden. Einmal wurde das maligne Phäochromozytom dabei inzidentell entdeckt.

4.9.4 Maligne Inzidentalome

Fünf der 14 malignen Phäochromozytome (35,7%) wurden inzidentell entdeckt. Dreimal wurde der Tumor erst histologisch klassifiziert.

In allen drei Fällen war bereits im Vorfeld eine persistierende arterielle Hypertonie beschrieben. Klinisch zeigten sich zweimal Nebensymptome, ein Patient war asymptomatisch. Eine Bildgebung mittels MIBG-Szintigrafie erfolgte in keinem Fall. Die hormonelle Analytik wurde nur einmal durchgeführt (normwertig gemessene Katecholamine).

In den verbleibenden zwei Beispielen hatte sich ebenfalls nur eine persistierende arterielle Hypertonie ohne phäochromozytom-typische Hauptsymptome gezeigt. Die aufgrund von Oberbauch- bzw. Lendenwirbelsäulenschmerzen computertomografisch diagnostizierten Nebennierenraumforderungen zeigten beide eine exzessive Katecholaminproduktion. Eine daraufhin durchgeführte MIBG-Szintigrafie war in nur einem Fall positiv.

Alle fünf Primärtumore fanden sich intraadrenal und lagen unilateral rechtsseitig. Metastasen traten je einmal in Lunge und Leber, zweimal in Lymphknoten und einmal diffus (Leber, Skelett und Lymphknoten) auf.

Zwei der fünf Patienten wurden genetisch getestet. Eine genetische Mutation wurde nicht nachgewiesen.

4.9.5 Inzidentalome aus Routine- oder Vorsorgeuntersuchungen

Drei Tumore (6,1%) wurden im Rahmen von Routine- oder Vorsorgeuntersuchungen sonografisch entdeckt. In keinem Beispiel zeigte sich eine vollständige klinische Inapparenz und/oder unauffälliges Blutdruckverhalten.

In zwei von drei Fällen war eine persistierende arterielle Hypertonie ohne phäochromozytom-typische Klinik geblieben. Bei dem dritten Patienten waren die Blutdruckwerte stets normwertig. Dafür zeigten sich retrospektiv Palpitationen, Hyperhidrosis und Angstattacken. Signifikante Hormonwerterhöhungen fanden sich in keiner Kasuistik.

Die der sonografischen Detektion nachfolgende MIBG-Szintigrafie war in beiden durchgeführten Untersuchungen positiv. Im dritten Fall (in gynäkologischer Vorsorgeuntersuchung aufgefallen, keine MIBG-Szintigrafie) wurde die Diagnose erst histologisch gestellt. Im Verlauf kam es nach Operation zu einem Rezidiv mit Lebermetastasierung (malignes Inzidentalom, hormoninaktives Phäochromozytom).

Andere maligne Verläufe zeigten sich ebenso wenig wie das Vorhandensein eines genetischen Syndroms. Alle drei Tumore fanden sich intraadrenal und lagen unilateral rechtsseitig.

4.10 Paragangliome

Innerhalb der Studienpopulation fanden sich drei Paragangliome. Alle drei Tumore wurden inzidentell entdeckt.

Im ersten Fall hatte die Symptomatik von gehäuft auftretenden hypertensiven Krisen bei zudem seit dem Jugendalter bestehender arterieller Hypertonie zur Verdachtsdiagnose Phäochromozytom geführt. Sonografisch wie auch computertomografisch hatte sich dieser Verdacht bestätigt. Trotz negativer MIBG-Szintigrafie, untypischer MRT-Darstellung und normwertigen Katecholaminen im 24-Stunden-Sammelurin kam es zur offenen linksseitigen Adrenalektomie. Intraoperativ zeigte sich eine nur gering vergrößerte Nebenniere. Ein parallel entfernter Tumorknoten innerhalb der linken Nebennierenloge, makroskopisch als Lymphknoten oder Paragangliom gewertet, wurde histologisch als letzteres klassifiziert.

Den anderen beiden Fällen gingen computertomografische bzw. magnetresonanztomografische Darstellungen des Schädels bei pulssynchronem Ohrgeräusch voraus. In einer Kasuistik wurde zunächst aufgrund der Begleitumstände (plötzliche Heiserkeit, bewegungseingeschränkte Zunge im Sinne einer Parese des Nervus hypoglossus mit zusätzlichen funktionell eingeschränktem Nervus glossopharyngeus, Globusgefühl mit Luftnot) von einem malignen Geschehen des Mundbodens ausgegangen. Probeexzisionen und MRT erbrachten schließlich einen Wandel der Verdachtsdiagnose hin zu einem Tumor des Glomus jugulare rechts. Im anderen Fall wurde zunächst ein arteriovenöser Shunt als Ursache verdächtigt. Eine Magnetresonanztomografie zeigte dann jedoch kontralateral des Ohrgeräusches und ipsilateral des vermuteten Shunts einen gut vaskularisierten Tumor im Bereich der Karotisgabel im Sinne eines Tumors des Glomus caroticum links. Beide Diagnosen konnten nach Exzision histologisch gesichert werden. Eine molekulargenetische Untersuchung der kodierenden Gene für SDHB, SHDC und SDHD erfolgte in nur einem Fall (Tumor des Glomus jugulare rechts, unbekanntes Ergebnis).

5 Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von insgesamt 175 Patienten begutachtet. Nach Anwendung der spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien kamen 137 Patienten in die endgültige Auswertung. In knapp 95% der Fälle lag dem Studieneinschluss ein histopathologischer Befund mit Klassifizierung des Tumors als Phäochromozytom bzw. Paragangliom zu Grunde.

Bei den übrigen 5% der eingeschlossenen Patienten, bei denen es aus verschiedenen Gründen nicht zur Operation und damit nicht zur histologischen Sicherung des Tumors gekommen war, erfolgte der Studieneinschluss nach sorgfältiger Einzelfallprüfung der anamnestischen und diagnostischen Daten. Nur Patienten mit hoher Vorhersagewahrscheinlichkeit für ein Phäochromozytom (Kombination von erhöht gemessenen Katecholaminen, einem positiven bildgebenden Nachweis mit besonderer Wichtung nuklearmedizinischer Nachweisverfahren, persistierender und/oder paroxysmaler arterieller Hypertonie, Haupt- und Nebensymptomen und Vorhandensein eines genetischen Syndroms) wurden in die Auswertung einbezogen. Analog dazu erfolgte in vier Fällen auch der Studienausschluss trotz aktueller Registerzugehörigkeit in einem der endokrinologischen Zentren.

Diese subjektive Bewertung enthält eine gewisse Irrtumswahrscheinlichkeit. Unterstrichen wird dieser Fakt durch die erst histologisch nachgewiesenen Fehldiagnosen (n=12) im Sinne eines Nebennierenadenoms, einer Nebennierenrinden-/Nebennierenmarkhyperplasie oder einer sekundären Metastasierung der Nebennieren, die ebenfalls zum Studienausschluss führten. Auch in diesen Fällen hatte bis über die Operation hinaus die Verdachtsdiagnose „Phäochromozytom“ gelautet.

Gemäß einer an der Klinik orientierten Sichtweise wurden Tumore des chromaffinen Zellgewebes, egal ob intra- oder extraadrenal gelegen, als Phäochromozytome eingestuft [8]. Die übrigen drei Tumore wurden als Paragangliome gesondert betrachtet und werden unter 5.5 separat diskutiert.

Als Sonderfälle müssen hormoninaktive Phäochromozytome oder gar asymptomatische Patienten angesehen werden, welche der Einteilung nach klinischen Kriterien nicht oder nur teilweise gerecht werden. Der Vorteil der retrospektiven Betrachtung bei histologisch gesichertem Befund kommt jedoch auch hier zum Tragen,

sodass genannte Kombinationen interessante und diskussionswürdige Ansatzpunkte liefern, die in 5.4 beleuchtet werden.

Mit 134 eingeschlossenen Phäochromozytom-Patienten rangiert die vorliegende Arbeit bezüglich ihrer Studiengröße im internationalen Mittelfeld. Epidemiologische Untersuchungen von Mannelli et al. [11] sowie große Studien zur Evaluierung der genetischen Disposition und der Rezidivrate von Phäochromozytomen von Amar et al. [43, 112] besitzen mit jeweils knapp 300 Patienten eine noch stärkere Aussagekraft und bieten sich gut als Vergleichsstudien an. Auch kleinere Studien mit teilweise weniger als 50 Patienten [20, 71, 101-106] wurden bei spezifischer Fragestellung für den Ergebnisabgleich herangezogen.

Bisher veröffentlichte nationale Studien mit einem vergleichbaren bzw. größeren Patientenkollektiv stammen vor allem aus der Freiburger Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Neumann. Vor allem die genetische Disposition des Phäochromozytoms wurde hierbei an 271 bzw. an 417 Patienten evaluiert [40, 63]. Für den nordostdeutschen Raum lagen bis zur Fertigstellung dieser Arbeit keine Studien vergleichbarer Größe vor.

Zunächst werden die beschreibenden Kennzahlen der Studienpopulation mit den in der Literatur hinterlegten Daten zur Epidemiologie, Symptomatik, Diagnostik und Therapie verglichen. Danach werden Schwerpunkte der Arbeit – Malignität und genetische Disposition – diskutiert, bevor das Hauptaugenmerk auf der Kernfrage der inzidentellen Diagnosefindung liegt. Abschließend wird kurz auf die Paragangliome der Kohorte eingegangen.

5.1 Charakteristika der Studienpopulation

5.1.1 Epidemiologische Daten

Innerhalb der 134 Patienten zeigte sich eine homogene Geschlechterverteilung von nahezu je 50% (66 Frauen versus 68 Männer). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 48,5 Jahren mit einem Altersgipfel innerhalb der fünften und sechsten Lebensdekade. Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich Alter und Konstitution fanden sich nicht. Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen von epidemiologischen Vergleichsstudien [11, 102] und gehen konform mit der

gängigen Meinung, dass Phäochromozytome in jedem Alter entstehen können, wobei eine geschlechterunabhängige Häufung zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr besteht [6, 10, 16].

Dem gegenüber steht die Annahme von Audenet et al. [113], dass adrenale Tumore unabhängig vom histologischen Subtyp eine Dominanz im weiblichen Geschlecht hätten. Diese Aussage stützt sich in Hinblick auf das Phäochromozytom auf die Untersuchung von Lai et al. aus dem Jahre 2008, der erstmals geschlechtsabhängige Unterschiede in benignen wie auch malignen Phäochromozytomen aufzeigen konnte [114]. Da keine Diskrepanz im biochemischen Phänotyp nachgewiesen wurden (Gleichverteilung von Adrenalin zu Noradrenalin produzierenden Tumoren in beiden Geschlechtergruppen), lag der offensichtlichste Unterschied in der gesteigerten Eigenauskunft von Symptomen (12,0 bei Frauen versus 7,8 bei Männern) und einer dadurch begünstigten Diagnosestellung. Wie von Lai et al. [114] aufgezeigt, deckt sich dies mit Erkenntnissen aus Studien zu anderen Tumorentitäten.

In dieser Arbeit konnte ein geschlechtsabhängiger Einfluss auf die Mannigfaltigkeit der Symptomatik nur tendenziell und ohne Signifikanz ($p=0,1$) bestätigt werden: Frauen berichteten im Schnitt von 3,6 Symptomen, wohingegen für Männer 2,9 Symptome konstatiert wurden. Ein entscheidender Unterschied im Vergleich zur Studie von Lai et al. lag im Studiendesign: Während dort explizit mit binärer Antwortmöglichkeit (Ja-Nein-Fragen) nach vorausgewählten Symptomen gefragt wurde, erfasste und verglich die vorliegende Arbeit nur tatsächlich selbstberichtete Symptome. Dies erklärt sicher die deutlich niedrigere Anzahl an Symptomen je Gruppe. Auch der interessante Fakt, dass alle zehn als asymptomatisch gewerteten Patienten männlich waren, könnte seine Ursache in der Kombination aus Studiendesign und geschlechtsspezifischer Symptom-Selbstauskunft haben.

5.1.2 Symptome und Diagnosedauer

Analog zur allgemeingültigen Sichtweise bestätigte sich das große Spektrum an klinischen Symptomen und den damit verbundenen Schwierigkeiten einer korrekten Diagnosestellung. Die Zeitdauer vom Auftreten der ersten Symptome bis zur endgültigen Diagnosesicherung – in der vorliegenden Arbeit gleichgesetzt mit dem Datumstempel des histologischen Befundes – betrug im Mittel 42 Monate mit einer Bandbreite von 29 Tagen bis 24 Jahren. Diese Beobachtung deckt sich exakt mit der

von Mannelli et al. [11] beschriebenen Diagnosedauer. Auch hier betrug das mittlere Zeitintervall zwischen initialen Symptomen und letztendlicher Diagnose 42 Monate mit einer Streuung von einem Monat bis zu 30 Jahren.

Die klassische Symptomtrias, bestehend aus Kopfschmerzen, Palpitationen und Hyperhidrosis, fand sich in ihrer vollen Ausprägung in 11,6% der Fälle. Bei circa 60% der Patienten wurden mindestens eines, jedoch maximal zwei der drei Hauptsymptome vorgefunden. Letzteres ist vergleichbar mit Ergebnissen anderer Studien, auch wenn hier die Prävalenz der kompletten Symptomtrias mit 15 bis 24% höher angegeben wurde [11, 106].

Unterschiede zeigten sich auch in den Häufigkeiten der einzelnen Hauptsymptome. Während diese in Vergleichsstudien aus Italien, USA und Frankreich [11, 71, 106] bei etwa jedem zweiten Patienten vorkamen, konnte Entsprechendes in unserer Untersuchung nur für die Hyperhidrosis nachgewiesen werden. Kopfschmerzen und Palpitationen waren mit 38% und 32% niedriger als in der Literatur beschrieben (50-60%) [10]. Dafür bestätigen unsere Daten die Ergebnisse eben jener retrospektiver Studien [11, 71, 106], die der „typischen“ Symptomtrias in Reinform ebenfalls eine geringere Bedeutung attestierten, als gewöhnlich angenommen [10].

Etwa ein Fünftel aller Patienten zeigte keines der beschriebenen Hauptsymptome, wies allerdings Nebensymptome wie Angst- und Panikattacken, Tremor, Übelkeit, Schwindel, Blässe oder Gewichtsverlust auf. Dazu litten zwei Drittel aller Patienten (61,5%) an überwiegend paroxysmal auftretenden Beschwerden, was in etwa der Häufigkeit paroxysmaler Symptomverläufe anderer Studien entspricht. 8,3% aller histologisch nachgewiesenen Phäochromozytome wurden als asymptomatisch beschrieben. Beide Beobachtungen entsprechen den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen [11, 35] und unterstreichen die variable, unspezifische Klinik sowie die breite Palette an Differentialdiagnosen. Nicht von ungefähr wird das Phäochromozytom daher häufig als „Der große Nachahmer“ („The great mimic“) bezeichnet [16].

5.1.3 Arterielle Hypertonie

119 von 130 Patienten (91,5%) litten an einer Form der Blutdruckerhöhung, wogegen ein knappes Zehntel der Patienten (9,2%) als normotensiv klassifiziert wurde. Dies deckt sich mit der allgemein akzeptierten Annahme sowie den Ergebnissen von Goldstein et al., dass neun von zehn Patienten mit einem Phäochromozytom an

Bluthochdruck leiden [6, 71]. Der Trend niedrigerer Prävalenzen der arteriellen Hypertonie, wie von Mannelli et al. [11] und Baguet et al. [106] mit 70% bzw. gar nur 60% aufgezeigt, konnte nicht bestätigt werden.

Dafür konnten ähnliche Häufigkeiten in Bezug auf das Vorliegen anfallsartiger Blutdruckanstiege konstatiert werden. Beide Autoren ermittelten mit 59,7% [11] bzw. 49 und 67% (klinisch sowie maschinell detektiert) [106] in etwa den gleichen Anteil, wie auch in unserer Kohorte nachgewiesen: Jeder zweite Patient (55,5%) präsentierte eine Kombination aus dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten mit zusätzlichen Blutdruckanstiegen. Betrachtet man die Form des Auftretens (persistierend oder paroxysmal) getrennt voneinander, zeigten 90,7% der Patienten mit arterieller Hypertonie eine dauerhaft behandlungsbedürftige Blutdrucksteigerung. Knapp zwei Drittel (64,7%) litten an zusätzlichen oder alleinig auftretenden paroxysmalen Blutdruckanstiegen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Höhe des Blutdrucks fanden sich weder für systolische noch diastolische Blutdruckwerte (p jeweils $>0,05$). Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Lai et al. [114]. Auch wenn in dessen Studie, wie bereits erwähnt, dem Geschlecht Einfluss auf die Symptomatik zugeschrieben wurde, konnte dort kein Unterschied in der Höhe der Blutdruckwerte nachgewiesen werden.

Die Dauer der arteriellen Hypertonie vor Diagnosestellung betrug im Mittel 6,7 Jahre, wobei unter Berücksichtigung der Latenz dieser Diagnosestellung die Dunkelziffer deutlich höher liegen dürfte. Unterstrichen wird diese Annahme durch den Fakt, dass einige der arteriellen Hypertonien ($n=7$), vorwiegend diastolische oder paroxysmale, erst in dem stationären Aufenthalt diagnostiziert wurden, in dem auch die Diagnose des Phäochromozytoms gestellt bzw. gesichert wurde. 34 Patienten waren trotz bekanntem Bluthochdruck medikamentös unbehandelt, was etwas mehr als einem Viertel (28,6%) aller tatsächlichen Hypertoniker der Kohorte entspricht. Die Dauer der arteriellen Hypertonie vor Diagnosestellung umfasste dementsprechend mit sieben Tagen bis fast 30 Jahren einen sehr großen Zeitraum.

Insgesamt ist zu konstatieren, dass das Erkennen der arteriellen Hypertonie durch paroxysmale oder mildere Verläufe erschwert sein kann, dies aber gerade deswegen einen wichtigen Baustein in der Diagnose des Phäochromozytoms darstellt. Eine Erklärung für die große Varianz in der Präsentation der arteriellen Hypertonie scheint in der Tumorbilogie zu liegen: Die sporadische Ausschüttung von Katecholaminen und

ihre schnelle enzymatische Prozessierung in inaktive Metabolite führt zu paroxysmalen Symptomverläufen und einem nicht zwingend dauerhaft erhöhtem Blutdruck [16, 73]. Auch wenn die Diagnose des Bluthochdrucks bereits gestellt ist, kann es mitunter Jahrzehnte dauern, bis die Ursache dafür tatsächlich identifiziert wird. Dass eine zwischenzeitliche Behandlung obligat ist, zeigen mindestens drei fatale Verläufe in unserer Kohorte: Neben einem rupturierten Aortenaneurysma ereignete sich bei zwei Patienten ein hämorrhagischer Apoplex – sehr wahrscheinlich im Rahmen von Blutdruckkrisen des zuvor nicht bekannten Phäochromozytoms. Auch andere Autoren konnten aufzeigen, dass unerwartete bzw. nicht diagnostizierte Phäochromozytome lebensbedrohliche Ereignisse darstellen können [115, 116].

5.1.4 Diagnostische Kennzahlen und Tumorlokalisierung

5.1.4.1 Hormonelle Analytik

Das am häufigsten verwendete biochemische Nachweisverfahren war die Bestimmung der Katecholamine im Urin, wogegen das Messen ihrer Abbauprodukte, der Metanephriene, sowohl in Plasma als auch Urin, in weniger als 20% der Fälle Anwendung fand. Dies entspricht früheren Empfehlungen [117], steht aber deutlich im Gegensatz zu der aktuellen Richtlinie, die das Messen der Metanephriene als initialen diagnostischen Test ansieht [72, 118]. Begründet wird dies mit der deutlich höheren Sensitivität dieser Untersuchungsmethode. Der grundlegende Vorteil liegt in der kontinuierlichen und dem Tumor besser zuordenbaren Produktion von Metanephrienen gegenüber den anfallsartig und damit temporär sezernierten Katecholaminen Noradrenalin und Adrenalin, die zum einen das gesamte sympathische Nervensystem repräsentieren und zum anderen nur eine kurze Plasmahalbwertszeit aufweisen [73, 74]. Zwar scheint die Bestimmung der Metanephriene im Plasma der Messung im 24h-Sammelurin in punkto Sensitivität und Spezifität überlegen [76], doch ist dieser Vorteil eher marginal und die Auswahl der Testmethode sollte in Abhängigkeit der Verfügbarkeit, Invasivität, Nierenfunktion, Durchführungsdauer, etc. getroffen werden [72].

Ursächlich für den Unterschied zwischen aktueller Empfehlung und tatsächlicher Durchführung der biochemischen Hormonanalyse in unserer Studie ist eindeutig der

zeitliche Aspekt. Das erste Internationale Symposium zum Phäochromozytom wurde in Bethesda, Maryland im Oktober 2005 abgehalten (ISP2005). Die dort festgelegten diagnostischen Empfehlungen wurden in den folgenden zwei Jahren publiziert [72, 74, 118]. Nimmt man den Oktober 2005 als Bezugspunkt, sind nur 13 der 134 untersuchten Patienten später diagnostiziert worden. Das bei jedem der 22 Patienten, der eine Bestimmung der Metanephrine in Plasma oder Urin erhielt, zusätzlich auch die Katecholamine im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt wurden, verdeutlicht den Zeitpunkt der Übergangsphase samt Paradigmenwechsel, den auch andere Studien nachweisen konnten. So war in der Untersuchung von Mannelli et al. [11] aus dem Jahre 1999 noch die Bestimmung der Vanillinmandelsäure im Urin, die Methode mit der aktuell geringsten Sensitivität, das am häufigsten praktizierte Nachweisverfahren.

Zur Berechnung der Sensitivität eines Hormonnachweisverfahrens muss als Referenzpunkt der Katecholamin-Phänotyp des jeweiligen Tumors bekannt sein. Nach Eisenhofer et al. lässt sich dieser am besten durch eine Untersuchung des Tumorgewebes mit Quantifizierung des Hormongehalts bestimmen. Ist der Gehalt an Adrenalin größer als 10% des Gesamthormongehalts, wird der Tumor als adrenerg, ansonsten als noradrenerg klassifiziert [117]. Diese Informationen standen jedoch nicht zur Verfügung. Deshalb geben die in Tabelle 11 dargestellten Resultate der präoperativen hormonellen Assays keine Sensitivitäten, sondern lediglich das tatsächliche Verhältnis von Anzahl der Untersuchungen zu pathologischen Befunden wieder.

Alternativ kann als Referenzwert zur Bestimmung der Sensitivitäten von Adrenalin und Noradrenalin in Plasma oder Urin der Hormonphänotyp nach dem Messergebnis der sensitiveren Metanephrine festgelegt werden, da ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Gewebehormongehalt des Tumors und dem Plasmalevel der Metanephrine besteht. Eine Erhöhung des freien Metanephrins im Plasma um mehr als 10% der Gesamterhöhung von Meta- und Normetanephrin klassifiziert den Tumor als adrenerg, andernfalls als noradrenerg [119]. Anhand dieser Methode konnte für die Bestimmung der Katecholamine im 24-Stunden-Sammelurin eine mit der Literatur übereinstimmende Sensitivität von 84% (11 von 13 übereinstimmende Befunde) ermittelt werden [16].

Wie unter anderem auch von Eisenhofer et al. [119] und Kimura et al. [120] bei 275 bzw. 70 Patienten gemessen, fand sich in etwa der Hälfte der Fälle eine isolierte

Ausschüttung von Noradrenalin bzw. Normetanephrin. Die andere Hälfte der Tumore sezernierte entweder eine Kombination aus Adrenalin und Noradrenalin oder war nur Adrenalin produzierend. Reine Dopamin-sezernierende Phäochromozytome waren wie unter anderem ebenfalls durch Eisenhofer et al. [121] beschrieben eine Rarität (n=2) und mit Malignität (n=1) assoziiert.

Der Clonidin-Suppressionstest wurde insgesamt bei sechs Patienten angewandt. Seine klinische Bedeutung innerhalb dieser Studie ist somit gering. Berücksichtigt man jedoch den Fakt, dass 29 von 104 (27,9%) der Hormonnachweise im Graubereich lagen, wäre eine häufigere Anwendung zu vermuten gewesen. Denn nur Hormonwerte, die drei- bis vierfach über dem Normbereich liegen, gehen mit einer nahezu 100%igen Wahrscheinlichkeit der Tumordiagnose Phäochromozytom einher [9, 118]. Dagegen bedürfen Werte im Graubereich einer möglichen Fehleranalyse. Dies impliziert neben einer Testwiederholung unter Einhaltung der empfohlenen Abnahmebedingungen (zunächst 20 Minuten Rückenlage, dann Abnahme durch geschultes Personal) den Ausschluss anderer Störgrößen. Hier sind vor allem interferierende Medikamente (trizyklische Antidepressiva, unspezifische alpha-adrenerge Rezeptorenblocker wie Phenoxybenzamin, beta-adrenerge Rezeptorenblocker, Levodopa oder Amphetamine) und Genussmittel (Alkohol, Nikotin oder Koffein) zu nennen [9, 118]. Zeigen sich weiterhin Werte im Graubereich, bietet der Clonidin-Suppressionstest ein gutes diagnostisches Instrument, um falsch positive Werte zu detektieren. Vor allem die Kombination desselben mit Messung der Normetanephrine im Plasma zusätzlich zur Standardmessung von Noradrenalin im Plasma erhöht die Vorhersagekraft des Tests deutlich [77]. Die alleinige Messung von Noradrenalin im Plasma zeigt vor allem bei nur gering erhöhten Werten häufig falsch negative Ergebnisse [77].

5.1.4.2 Bildgebende Verfahren

Gemäß den Empfehlungen des International Symposium on Pheochromocytoma (ISP) aus dem Jahr 2005 sollte eine lokalisierende Bildgebung erst dann initiiert werden, wenn der klinische Verdacht auch mit einem deutlich positiven biochemischen Hormonnachweis einhergeht oder wenn im Falle von nur latent erhöhten Hormonmarkern die Vortestwahrscheinlichkeit durch eine familiäre Disposition oder positive Tumoranamnese sehr hoch ist [72, 118].

Das in der vorliegenden Arbeit am häufigsten verwandte bildgebende Verfahren war mit einem Anteil von 91,3% und einer Sensitivität von 98,3% (113 Nachweise bei 115 Gesamtuntersuchungen) die Computertomografie. Sonografie (81%, Sensitivität 91,2%) und Magnetresonanztomografie (27%, Sensitivität 100%) ergänzten die Liste der bildgebenden Nachweismethoden. Die errechneten Sensitivitäten entsprechen dabei den in der Literatur beschriebenen Größen [79]. Während die aktuellen Empfehlungen CT und MRT je nach Verfügbarkeit und Expertise als primär zu verwendende Bildgebung nennen, wird die Sonografie aufgrund ihrer verminderten Reliabilität, geringerer Spezifität und im Vergleich schlechterer Sensitivität nicht als Methode der Wahl empfohlen [79]. Bei Kindern oder Schwangeren hat der Ultraschall jedoch durchaus seine Berechtigung [118]. Ursächlich für den hohen Anteil an Sonografien im Vergleich zu den tomografischen Methoden in dieser Arbeit könnte die erst in den letzten Jahren des Auswertungszeitraums zunehmende flächendeckende Verfügbarkeit von CT- und MRT-Geräten sein. Zudem wurden viele Patienten zunächst ambulant oder in kleineren Krankenhäusern diagnostiziert und erst zur weiteren Verifizierung der Verdachtsdiagnose und letztendlichen Therapie in Spezialeinrichtungen überwiesen.

Eine präoperative funktionelle Bildgebung sollte aus zwei Gründen zusätzlich durchgeführt werden: Zum einen um zu bestätigen, dass es sich bei dem Tumor tatsächlich um ein Phäochromozytom handelt (aufgrund deutlich höherer Spezifität im Gegensatz zur anatomischen Bildgebung), zum anderen um jegliche Form der Ausbreitung (bilateral, extraadrenal, multifokal, Metastasen) zu erfassen. Die Methode der Wahl ist dabei die [¹²³I]-MIBG-Szintigrafie. Da diese eine suboptimale Sensitivität, vor allem im Hinblick auf die Detektion von Metastasen, besitzt, sollte bei allen Patienten mit negativer MIBG-Szintigrafie an die Durchführung einer Positronen-Emissions-Tomographie oder Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie gedacht werden [72, 118].

Diese Empfehlungen decken sich nur teilweise mit den Beobachtungen in unserer Kohorte. Zwar wurde bei immerhin 73% der Patienten eine MIBG-Szintigrafie durchgeführt – wenn dokumentiert, handelte es sich dabei fast ausschließlich um das Radiopharmakon [¹²³I] – bei einer Sensitivität von 83,7% und damit bei retrospektiver Betrachtung 15-mal falsch negativer Untersuchung kamen PET und Octreoscan mit drei bzw. vier Untersuchungen zu selten zum Einsatz. Allerdings muss auch in dieser

Bewertung wieder an die Diskrepanz von Zeitpunkt der Diagnostik und Verfügbarkeit der Methoden erinnert sei.

5.1.4.3 Tumorlokalisierung und Tumorgroße

Von 134 Patienten mit einem Phäochromozytom lag der Tumor in 97% der Fälle intraadrenal. 17 bilateralen Phäochromozytomen standen 113 unilaterale gegenüber. Dabei konnte keine Seitenpräferenz ausgemacht werden. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Mannelli et al. [11] und Amar et al. [112], die eine signifikant höhere wenn auch nicht erklärbare Prävalenz zu Gunsten der rechten Nebenniere nachwiesen. Bei jedoch mehr als doppelt so großen Studienpopulationen (284 bzw. 263 Patienten) besitzen diese Arbeiten jedoch eine stärkere Aussagekraft.

Den 130 intraadrenalen Tumoren standen vier extraadrenale Phäochromozytome gegenüber. Damit entspricht die Quote von knapp 3% nicht dem einen Zehntel, welches in anderen Arbeiten beschrieben wird [10, 11]. Eine große schwedische epidemiologische Studie zum Phäochromozytom mit insgesamt 439 Patienten hatte sogar eine Quote von 22% extraadrenaler Phäochromozytome hervorgebracht [122]. Jedoch waren hier in großem Maße (40%) auch autoptische Daten impliziert.

Vergleicht man die Größen der einzelnen Tumore in Abhängigkeit ihrer Lokalisation, finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen unilateralen, bilateralen bzw. extraadrenalen Phäochromozytomen. Der zusätzliche Größenvergleich der entnommenen Nebennieren, in Ermangelung beschriebener Tumordurchmesser in vereinzelt histologischen Befunden, erbrachte signifikant größere bilaterale als unilaterale Nebennieren, wenn erstere nach dem größeren der beiden Durchmesser gewichtet wurden.

Während unsere teilweise auf den vorliegenden Daten beruhende Veröffentlichung des Jahres 2009 [109] noch einen signifikanten Unterschied der Größenverhältnisse im Vergleich unilateraler zu den kleineren bilateralen Tumoren erbrachte, fand sich mit einem p-Wert von 0,9 nun fast Größengleichheit. Ursächlich ist das Fehlen der Datensätze aus dem Kooperationszentrum München, die zwar in der Veröffentlichung, nicht jedoch in der vorliegenden Dissertation berücksichtigt werden konnten.

Aufgrund der geringen Anzahl extraadrenaler Tumore (n=4) wurde auf weitere Analysen zur Findung einer Prädisposition verzichtet. Andere Arbeiten konnten ein häufigeres Vorkommen im Kindes- und Jugendalter aufzeigen [11]. Auch die Frage nach der Hormonsekretion extraadrenaler Phäochromozytome konnte nicht zufriedenstellend beantwortet werden: Zwei extraadrenale Tumore wurden als hormoninaktiv beschrieben. Im dritten Fall waren keine Daten eruierbar. Nur einmal zeigte sich eine deutliche Erhöhung (5-fach) des Noradrenalins im 24-Stunden-Sammelurin. Dies entspricht zwar den Beobachtungen von van der Harst et al. [123], die eine überwiegende bzw. ausschließliche Sekretion von Noradrenalin in extraadrenalen Phäochromozytomen detektierten, jedoch verbietet sich aufgrund des einen Fallbeispiels eine vergleichende Bewertung.

5.1.5 Therapie und Therapieeffekte

Die einzige kurative Therapie des Phäochromozytoms stellt die Operation dar. Nachdem 1992 von Gagner, Lacroix und Bolté [124] die erste laparoskopische Adrenalektomie bei einem Patienten mit Phäochromozytom beschrieben wurde, haben etliche Arbeiten die Durchführbarkeit und Sicherheit der Methode demonstriert. Heute stellt die minimal-invasive laparoskopische oder auch retroperitoneoskopische Adrenalektomie den Goldstandard dar [125].

In unserer Arbeit wurden 127 von 134 Phäochromozytomen operativ behandelt. Davon wurden 67,7% offen laparotomisch operiert, wogegen 32,3% der Patienten minimal-invasiv adrenaletomiert wurden. Während vor Veröffentlichung der oben genannten Arbeit im Jahr 1992 ausschließlich laparotomisch operiert wurde (n=34), konnte in den folgenden zehn Jahren ein ständiger Zuwachs an laparoskopischen Eingriffen verzeichnet werden. Seit 2002 betrug das Verhältnis annähernd 2:1 zugunsten minimal-invasiver Eingriffe. Sieben von 48 initial laparoskopisch begonnenen Eingriffen mussten intraoperativ auf ein offenes Verfahren konvertiert werden (14,9%, alle vor 2002). Vergleichbare Zahlen finden sich bei de Wailly et al. [20], die im Zeitraum 1993-2009 auf eine Konversionsrate von 8,9% (31/34) kommen. Bei Walz et al. [125] wurden alle 130 Prozeduren im Zeitraum 1994-2005 laparoskopisch begonnen und bis auf eine (0,8%) auch beendet.

Die Komplikationsrate unserer Studie lag bei 13,4% (n=17), wobei krisenhafte Blutdruckanstiege (n=10) oder hypotensive Episoden (n=6) die Hauptereignisse

darstellten. Vergleichsstudien berichten von 11% bis 19% intra- oder perioperativer Komplikationen, wobei vorwiegend hypertensive Ereignisse (gewertet als systolischer Blutdruck größer 200 mmHg) beschrieben wurden [106, 125, 126].

Intraoperative Mortalität zeigte sich nicht. In der Fachliteratur wird diese mit 1,3% angegeben. Die von Kantorovich und Pacak [6] zitierten Arbeiten stammen jedoch von vor 1990. In den größten Studien endoskopisch behandelter Patienten neueren Datums von Walz et al. [86, 125] mit bis 325 retroperitonealen Adrenalektomien trat ebenfalls keine Mortalität zu Tage.

Der Therapieeffekt lässt sich am besten mit der Prävalenz der arteriellen Hypertonie dokumentieren. Waren vor Operation noch 94,2% der Patienten hypertensiv, konnte dieser Wert durch Entfernung des Tumors höchst signifikant ($p < 0,0001$) auf 38,5% gesenkt werden. Von diesen Patienten wiederum konnte wiederum bei zwei Dritteln zumindest ein deutliches Absinken der Blutdruckwerte dokumentiert werden. 13 Patienten zeigten dagegen keine Änderung des Blutdruckverhaltens. Entgegen den Beobachtungen von Mannelli et al. [11] wies letztere Gruppe keinen längeren Diagnosezeitraum auf als die Gruppe, deren Blutdruck sich nach Operation normalisierte. Somit ist das Vorliegen anderer zusätzlicher Gründe für die Genese der arteriellen Hypertonie wahrscheinlich, wie auch von Plouin et al. [127] bereits vermutet wurde. Diese französische Arbeitsgruppe, welche zwischen 1975 bis 1994 insgesamt 129 Patienten vom Zeitpunkt der Operation an engmaschig nachbeobachteten, konnte in der Gruppe der Patienten ohne Tumorrezidiv ein Wiederauftreten der arteriellen Hypertonie zu 25% nach fünf Jahren und zu 50% nach zehn Jahren detektieren. Unspezifische Indikatoren wie Alter und positive Familienanamnese des Bluthochdrucks zeigten einen stärkeren Einfluss, als das Vorhandensein von Bluthochdruck zum Zeitpunkt der Phäochromozytomdiagnose. Interessant erscheint auch, dass das Blutdruckverhalten im ersten Jahr nach Operation mit dem generellen Outcome der arteriellen Hypertonie korrelierte. [127]

Die Rezidivrate für benigne Tumore wird in Übersichtsarbeiten mit etwa 10% angegeben [16]. Die Angaben für Rezidive eines bereits primär malignen Phäochromozytoms variieren dagegen.

In zwei zu unserer Arbeit vergleichbar großen Follow-up-Studien lag die Rezidivrate benigner wie maligner Phäochromozytome bei 14% (16/114) bzw. 16,5% (29/176) mit

einem Anteil von neun bzw. 15 malignen Rezidiven [112, 127]. Eine im Jahr 2012 publizierte Metaanalyse von Amar et al. [128] mit insgesamt 991 nachbeobachteten Patienten, erbrachte eine Rezidivrate von 17,5%, wobei zwischen 11,3% malignen und 6,2% benignen Rezidiven unterschieden wurde.

Eine etwas niedrigere Quote (9%, 12/134), mit einer Gleichverteilung zwischen malignem und benignem Wiederauftreten der Krankheit, konnte in unserer Arbeit beobachtet werden. Begründet ist dies mit großer Wahrscheinlichkeit in einem uneinheitlichen Follow-up-Algorithmus der einzelnen Zentren und dem Fakt, dass viele Patienten der Nachbeobachtung verloren gingen bzw. die Dokumentation darüber mitunter lückenhaft bis nicht existent war. Die Therapie der Wahl bei benignen Rezidiven bestand in der Re-Operation, maligne Rezidive erhielten ein operatives Tumordebulking mit anschließender [¹³¹I]-MIBG-Szintigraphie (n=2) bzw. alternativ bei progredienter Erkrankung eine Radiopeptidtherapie mittels [⁹⁰Y]-DOTA-TOC (n=2).

5.2 Malignität

In der vorliegenden Arbeit fanden sich 14 metastasierte und damit als maligne einzustufende Phäochromozytome (10,4%). Die Häufigkeit liegt damit in etwa in dem von Amar et al. [128] beschriebenen Bereich, wobei dieser noch zwischen Malignität bei Erstdiagnose (5,5%) und Malignität bei Rezidiven (11,3%) unterschied.

Gemäß den Richtlinien der WHO wird das Vorliegen von Malignität einzig durch das Vorhandensein von Metastasen bestimmt [20]. Der von Thompson im Jahre 2002 entwickelte Adrenal Gland Scoring Scale (PASS) sollte durch Kombination verschieden gewichteter histologischer Merkmale eine Entscheidungshilfe zum frühzeitigen Erkennen von bösartigem Tumorverhalten liefern [21]. In der Folge wurde die Anwendbarkeit des Scores kontrovers diskutiert: Während einige Autoren der Klassifizierungshilfe eine gute Anwendbarkeit attestierten und in ihm das bedeutendste Werkzeug zur Vorhersage von malignem Verhalten sahen [129], rieten andere aufgrund schlechter Reproduzierbarkeit und dadurch bedingter unzuverlässiger Aussagekraft von dessen Anwendung ab [130].

Möglicherweise begründet diese Unschlüssigkeit in Bezug auf die Handhabung die Tatsache, dass in den 38 histopathologischen Befunden, welche ab dem Jahre 2002 zu den Patienten unserer Studie verfasst wurden, der PASS namentlich nur einmal Erwähnung fand. Die in diesem Fall getroffene histologische Malignitätseinstufung

bestätigte sich im weiteren Follow-up-Verlauf klinisch nicht, sodass ein falsch positives Ergebnis konstatiert werden muss.

Vergleicht man die histologischen Kriterien zwischen den retrospektiv sicher zuordenbaren benignen und malignen Tumoren, fällt jedoch Folgendes auf: Während in allen elf verfügbaren Befunden maligner Phäochromozytome mindestens eines der Merkmale Kapselinvasion/Kapselpenetration, Auftreten von Nekrosen oder erhöhter mitotischer Aktivität Erwähnung fand (100%), war dies in der Gruppe der benignen Tumore nur in 55 von 100 Fällen der Fall (55%). Dieser vermeintlich signifikante Unterschied ($p=0,0027$) ist im Hinblick auf die vernachlässigte Multifaktorialität bei nur drei betrachteten Kriterien nicht verwertbar, illustriert jedoch, wie diffizil eine Bewertung alleinig auf dem Boden histologischer Merkmale ist (im vorliegenden Beispiel ergibt sich eine hohe Sensitivität (100%), bei schlechter Spezifität (45%) und geringem positivem prädiktivem Wert (0,16)).

Die im Jahr 2014 von Kimura et al. [22] auf der Grundlage des PASS entwickelte Klassifizierungshilfe GAPP (Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma), welche sowohl für Phäochromozytome als auch Paragangliome anwendbar ist [23], spielte in der vorliegenden Betrachtung noch keine Rolle.

Es bestehen deutliche Hinweise darauf, dass Gewicht und Größe des Tumors mit einem hohen Risiko für malignes Verhalten einhergehen [20, 131, 132]. Ein Cut-Off von 5,5 cm konnte einen signifikanten Unterschied in der tumor- und metastasenfreien 5-Jahres-Überlebensrate aufzeigen [132]. Ein Gewicht größer 80g war signifikant ($p<0,0001$) mit Malignität verknüpft [133].

Feng et al. [131] hatten 2011 in einer Analyse von 136 Patienten signifikant höhere präoperative Hormonwerte für Metanephrin, Normetanephrin und Vanillinmandelsäure in malignen Tumoren nachweisen können und damit den von Eisenhofer et al. [119] aufgezeigten Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Hormonlevel bestätigt. Dagegen publizierte die südkoreanische Arbeitsgruppe um Park et al. [132] im gleichen Jahr bei ähnlicher Studiengröße (152 Patienten) das genaue Gegenteil: Bezogen auf die Tumorgröße sezernierten maligne Tumore präoperativ signifikant geringere Mengen von Adrenalin und Vanillinmandelsäure. Zudem zeigte sich in der Auswertung der zunächst als benigne gewerteten Tumore, welche jedoch im Verlauf metastasierten und damit als maligne Rezidive klassifiziert wurden, zusätzlich eine geringere Noradrenalin-Sekretion, als dies bei den rezidivfreien benignen Phäochromozytomen der Fall war.

In der vorliegenden Arbeit konnte im Vergleich der benignen zur malignen Kohorte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Tumorgröße ausgemacht werden. Analog zu oben genannten Studien [131, 132] ergab sich auch kein nennenswerter Unterschied in Alter- und Geschlechterverteilung. Ebenso schien die Diagnosedauer in malignem Geschehen weder verkürzt noch verlängert. Bezüglich der Hormonsekretion ließ sich aufzeigen, dass die rein nominelle Anzahl der Tumore mit erhöhtem Hormonlevel in beiden Gruppe identisch ist ($p=1,0$). Im Unterschied zu den zuvor erwähnten Arbeiten erfolgte jedoch keine Konzentrationsbestimmung der Hormone in Bezug auf die Tumorgröße, da in der Vergleichsgruppe der malignen Phäochromozytome zu wenig adäquate Daten-nur sechs von zwölf Hormonbestimmungen lagen vor, wobei nur einmal Metanephrin im Urin gemessen wurde-verfügbar waren.

Ein signifikanter Unterschied ließ sich in Bezug auf einen erhöhten Dopaminwert verifizieren: 71,4% der malignen Phäochromozytome zeigten eine erhöht gemessene Dopaminkonzentration in Urin oder Plasma, auch wenn eine isolierte Dopaminerhöhung nur in einem Fall auftrat. Dies deckt sich mit den im Jahr 1999 veröffentlichten Daten von John et al. [133], die im Vergleich von 85 benignen mit zehn als maligne klassifizierten Phäochromozytomen signifikant erhöhte präoperative Dopaminwerte ermittelten. Im Gegensatz zu unserer Arbeit, bei der immerhin 21% der benignen Tumore ebenfalls erhöhte Dopaminwerte aufwiesen, auch hier in einem Fall isoliert auftretend, zeigten benigne Phäochromozytome in der Vergleichsarbeit durchgängig normale Werte [133]. Zudem sei erwähnt, dass beide Phäochromozytome mit isolierter Dopaminsekretion unabhängig von ihrer Dignität gemäß den Ergebnissen anderer Autoren [7, 121] normotensiv (110/65 mmHg) bzw. nur grenzwertig hypertensiv (140/80 mmHg) erschienen und hypertensive Krisen nicht berichtet wurden.

Im Gegensatz zu unserer bereits erwähnten Veröffentlichung [109] zeigte sich in dieser Datenanalyse Extraadrenalität nicht als signifikanter klinischer Marker in der Vorhersage maligner Phäochromozytome. Dies liegt an der verringerten Anzahl beider Subpopulationen und der daraus resultierenden kleineren Schnittmenge. Trotzdem zwei der vier extraadrenalen Phäochromozytome malignes Verhalten zeigten, reicht die geringe Anzahl nicht aus, um statistische Sicherheit zu erlangen. So liegt der p-Wert mit 0,0541 knapp über dem Signifikanzniveau. Während einige der zuvor zitierten Autoren schlussfolgern, dass extraadrenale Tumore eine deutliche höhere Entartungstendenz

aufweisen, als dies bei intraadrenalen Phäochromozytomen der Fall ist [131, 133], kommen andere Studien zu gleichmäßigen Häufigkeiten [71, 132]. Deutlich offenbart sich der Zusammenhang jedoch am Beispiel von Phäochromozytomen mit genetischer Disposition.

Das Risiko maligner Entartung steigt in der Subpopulation familiärer Phäochromozytome an, wie unter anderem von Amar et al. [112] beschrieben. Vor allem Mutationen der SDHB und SDHD sind sowohl mit vermehrtem extraadrenalen Auftreten als auch mit höherer Entartungstendenz assoziiert, auch wenn das Risiko von Malignität, wie eine Metanalyse aus dem Jahr 2012 von van Hulsteijn et al. [134] zeigt, mit 17% (SDHB) bzw. 8% (SDHD) geringer liegt als bisher angenommen (31% bis 71,4% für SDHB und 0% bis 22,7% für SDHD)

In der vorliegenden Arbeit war in der Gruppe maligner Phäochromozytome kein genetisches Syndrom zu detektieren, wobei auch nur zwei von 14 malignen Tumoren auf eine Mutation im SDHB- und SDHD-Gen untersucht wurden (beide negativ).

Beide Phäochromozytome der Schnittmenge „extraadrenal und maligne“ blieben ohne genetische Aufarbeitung, wobei die Fälle aus Zeiten stammen (1980 und 1992), in denen entsprechende Zusammenhänge noch nicht publiziert waren.

Ein signifikanter Unterschied zwischen maligner und benigner Kohorte existiert in punkto verstorbener Patienten. Alle drei dokumentierten Todesfälle sind der Gruppe der malignen Phäochromozytome zuzuordnen. In jedem Fall war es nach primärer Tumorresektion zu einem malignen Rezidiv gekommen. Die Überlebenszeiten nach Detektion des Rezidivs betragen ein, zwei und acht Jahre. Im Vergleich zu anderen Studien erscheint eine Sterberate von nur 21,4% (drei von 14 Patienten) zu niedrig. Die 5-Jahres-Überlebensrate maligner Phäochromozytome, allgemein unter 50% angegeben [26], lag bei Feng et al. [131] bei 26% und bei Park et al. [132] bei 11,8%. Bei Letzteren waren nach zehn Jahren alle Patienten verstorben. Auch in der vorliegenden Arbeit ist von einer höheren Sterberate auszugehen. Gemäß den dokumentierten Follow-up Daten, waren zwei Patienten bereits im Jahr 2006 im Endstadium der Therapie, Radiopeptidtherapie mittels [⁹⁰Y]-DOTA-TOC nach vorheriger [¹³¹I]-MIBG-Szintigraphie, angelangt. Die restlichen neun Patienten hatten zuletzt dokumentierte Nachbehandlungen im Zeitraum 1981 bis 2008, wobei von sieben Patienten die Daten deutlich älter als zehn Jahre waren (1981 bis 2002).

Ein veritabler Tumormarker konnte anhand der ausgewerteten Daten nicht eruiert werden. Sowohl das vereinzelt gemessene Chromogranin A (n=12) als auch die etwas häufiger bestimmte Neuronenspezifischen Enolase (n=25) zeigten mit fünf bzw. sieben pathologischen Untersuchungen Sensitivitäten von 42% bzw. 28%. Baudin et al. [135] hatte vor Jahren die Sensitivitäten beider Hormone mit 59% bzw. 38% zugunsten des sensitiveren Chromogranin A beschrieben. Allerdings handelte es sich dabei um eine Gesamtbetrachtung neuroendokriner Tumore. Rao et al. [27] stellte dagegen Chromogranin A als effektiven Parameter in der allgemeinen Diagnostik des Phäochromozytoms sowie in der Unterscheidung der benignen zur malignen Variante heraus. Konzentrationen von >600 mg/ml im Plasma zeigten sich nur in malignen Varianten, wogegen geringere Konzentrationen überlappend in benignen wie malignen Tumoren gemessen wurden. Zu erwähnen ist, dass sich die Noradrenalin-Konzentrationen im Plasma analog zu denen des Chromogranin A verhielten und für die reine Diagnostik den bedeutsameren Parameter darstellten. Aufgrund dieser Sachlage (geringe Sensitivität, geringe Spezifität, ähnliches Verhalten wie Noradrenalin inklusive der Korrelation von Tumormasse und -ausdehnung) erscheint ein Vorteil der Chromogranin A Bestimmung gegenüber der Messung des Plasma-Noradrenalins nicht ersichtlich.

Interessante Aspekte liefern neuere Arbeiten über die verminderte Plasmaaktivität des von Secretogranin II abstammenden Peptids EM66 in malignen Phäochromozytomen im Vergleich zur benignen Variante mit dem Nutzen eines Tumormarkers [31]. Außerdem könnte der Anstieg von Entzündungsmediatoren und Faktoren der Angiogenese wie Cyclooxygenase-2 (COX-2) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), welche signifikant vermehrt in malignen Phäochromozytomen exprimiert werden, als Surrogatparameter zum Erkennen eines aggressiven Phänotyps dienen [131, 136].

5.3 Häufigkeit der genetischen Disposition

Anhand der Häufigkeit der genetischen Disposition lässt sich die Abkehr vom Axiom „Rule of ten“ [42], welches das Phäochromozytom über Jahre hinweg beschrieb, am eindrücklichsten verdeutlichen. Ging man bis zum damaligen Zeitpunkt davon aus, dass 90% aller Phäochromozytome sporadisch aufträten und nur 10% hereditär und damit in

potentieller familiärer Häufung vorlägen, konnten Neumann et al. [40] im Jahr 2002 aufzeigen, dass in bis zu 25% der Tumore Keimbahnmutationen vorlagen. Dieses Ergebnis wurde nachfolgend von anderen Autoren, wie zum Beispiel Amar et al. [43] im Jahr 2005, bestätigt und im weiteren Verlauf, auch durch die Entdeckung weiterer Suszeptibilitätsgene [44, 45] auf inzwischen ein Drittel aller Patienten ausgeweitet [137]. Dabei ist es wichtig, zwischen hereditär und familiär zu unterscheiden: Eine Keimbahnmutation als Voraussetzung einer Erbkrankheit geht nicht zwangsläufig mit einem familiären Vorkommen einher. Gründe dafür sind neben Neumutationen auch inkomplette Penetranz sowie Besonderheiten im Erbgang wie zum Beispiel maternales Imprinting [137].

In der vorliegenden Arbeit konnte in 21 von 134 Fällen (15,7%) das Vorliegen eines genetischen Syndroms nachgewiesen werden. Während der molekulargenetische Nachweis 13-mal erbracht wurde, erfolgte in acht Fällen eine klinische Diagnosestellung bei typischen Befundkonstellationen (MEN-2 fünfmal, VHL zweimal, einmal überlappend NF-1 und MEN-2). Insgesamt wurden 50 genetische Untersuchungen an 31 Patienten durchgeführt, womit die eigentliche Nachweisquote bei 42% (13/31) lag.

Den Vergleich mit anderen Untersuchungen, deren Hauptaugenmerk auf der Detektion einer genauen Mutationsrate lag, kann diese Arbeit jedoch nicht bestehen. Während in den Vergleichsarbeiten alle Patienten auf Mutationen der Gene RET, VHL, SDHB und SDHD untersucht wurden, die Diagnose der NF-1 wurde klinisch gestellt, erfolgte eine genetische Untersuchung der hier betrachteten Patienten hauptsächlich bei Vorliegen von Verdachtsmomenten, die ein positives Ergebnis der Diagnostik wahrscheinlicher machten (junges Alter oder ein bilaterales, extraadrenales oder malignes Phäochromozytom). Hauptfragestellung an die genetische Untersuchung war der Ausschluss einer multiplen endokrinen Neoplasie mit Gefahr eines medullären Schilddrüsenkarzinoms. Dies erklärt, warum das RET-Protoonkogen mit 24 Untersuchungen das mit Abstand meist sequenzierte Gen darstellt, obwohl vor dem Hintergrund der Gefahr der malignen Entartung die Mutationen der Gene der SDHB und SDHD nicht minder klinisch bedeutsam sind. Der beschriebene Selektionsbias bedingt dann letztendlich auch die hohe Nachweisquote von 42% Keimbahnmutationen aller untersuchten Patienten.

Insgesamt bleibt zu konstatieren, dass eine ausführlichere genetische Diagnostik in Bezug auf die Gesamtkohorte wünschenswert gewesen wäre. War Bilateralität noch ein Faktor, der zu einer erhöhten Untersuchungsdichte (zehn von 17 Patienten wurden genetisch untersucht) mit Nachweis von Gen-Mutationen in acht Patienten führte, erschienen Extraadrenalität (1/4) und Malignität (2/14) sowie deren Kombination (0/2) vor dem Hintergrund einer bekannten hohen Mutationsgenese in der Gesamtheit der genetischen Untersuchungen unterrepräsentiert [134]. Ursächlich für die im Vergleich geringen Untersuchungsquoten scheint hauptsächlich die Verfügbarkeit der genetischen Diagnostik. Außerdem ist abermals der zeitliche Aspekt der hier repräsentierten Daten im Vergleich zum neueren Erkenntnisgewinn des letzten Jahrzehnts nicht zu vernachlässigen: Genetisches Screening ist als ein Standard der Diagnostik erst seit 2002 etabliert.

Da die klinischen Konsequenzen (zeitlebens erhöhtes Rezidivrisiko, gesteigertes malignes Potential, Zweittumore, Vererbbarkeit mit familiärer Häufung) einer Keimbahnmutation in einem der Suszeptibilitätsgene bedeutsam sind, wird eine genetische Diagnostik standardmäßig für alle Patienten mit einem Phäochromozytom obligat empfohlen [44, 137]. Aus Kosten- und Zeitgründen ist dabei ein rationales Vorgehen angezeigt [44]. Bei der häufigsten Entität, dem intraadrenalen unifokalen benignen Phäochromozytom (80% aller Fälle), finden sich Mutationen häufig in jungen Jahren. So empfiehlt sich eine Beschränkung auf Patienten bis zum 30. Lebensjahr. Bei klinisch ausgeschlossener NF1 und normwertigem Serumcalcitonin (spricht gegen eine RET-Mutation) ist an erster Stelle eine VHL-Mutation auszuschließen. Seltener sind Mutationen der Gene SDHD und SDHB; Mutationen aller anderen Gene sind Raritäten [137]. Bei allen anderen Formen kann unter Beachtung wichtiger Kernpunkte wie Alter, der Lokalisation des Tumors, dem biochemischen Phänotyp, dem Vorliegen von Malignität bei Erstdiagnose und einer positiver Familienanamnese, mit einer Sensitivität von 95% hereditäre Phäochromozytome molekulargenetisch diagnostiziert werden [6, 137]. Die Spezifität wird dabei auf 95% geschätzt [137].

Abbildung 14 gibt einen klinischen Algorithmus vor, der sich nach einzelnen prägnanten klinischen Merkmalen richtet.

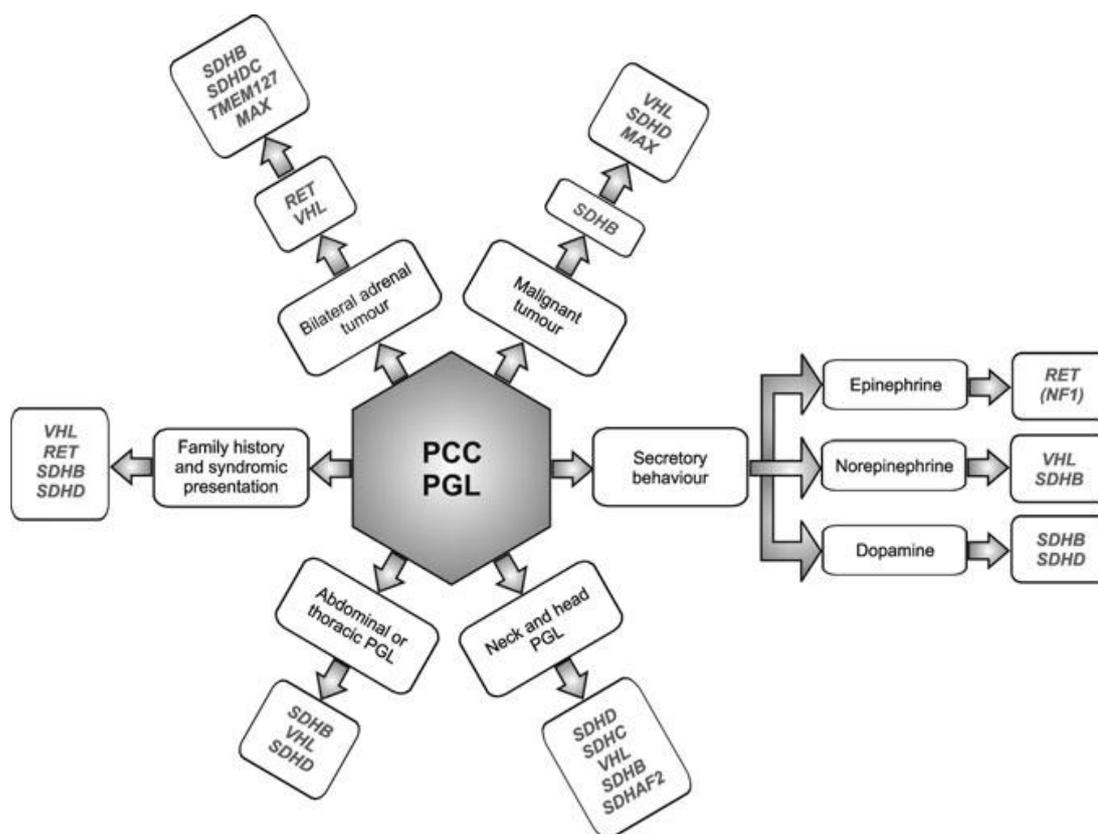


Abbildung 14: Algorithmus für die genetische Diagnostik von Phäochromozytomen und Paragangliomen in Abhängigkeit klinischer Parameter und Hinweise. Entnommen aus Galan und Kann [45]. (PGL: Paragangliom; PCC: Phäochromozytom)

5.4 Häufigkeit des inzidentellen Auffindens von Phäochromozytomen

Nachdem die verschiedenen Aspekte der Arbeit für sich separat dargestellt wurden, soll nun ihr Einfluss auf die Häufigkeit des inzidentellen Auffindens eruiert werden.

Die Bezeichnung adrenales Inzidentalom wird für alle unerwartet radiologisch detektierten Raumforderungen der Nebennieren verwandt, welche größer als ein Zentimeter Durchmesser sind [91]. Dabei gibt es unterschiedliche Auffassungen darüber, ob der so gefundene Tumor klinisch unauffällig sein muss [91, 92] oder ob die Untersuchung, die zum zufälligen Auffinden des Tumors geführt hat, nur aus anderen, nicht die Nebennieren primär betreffenden Gründen durchgeführt wurde [93-95]. Einige Autoren schließen dabei Patienten aus, die bildgebende Untersuchungen im Rahmen eines Stagings oder Follow-up bei Tumorerkrankungen erhielten [93]. Andere gehen noch einen Schritt weiter und exkludieren Fälle, in denen ein symptomatisches

Krankheitsbild mit Nebennierenbeteiligung aufgrund einer unvollständigen Anamnese oder oberflächlichen körperlichen Untersuchung übersehen wurde [96].

Letzterem Punkt schließt sich die vorliegende Arbeit nicht an. Zwar müssen alle Fälle, die retrospektiv eine phäochromozytom-typische Klinik boten, als grenzwertig angesehen werden, jedoch folgt der Autor der Einschätzung von Motta-Ramirez et al. [102], welche retrospektiv falsche Verdachtsdiagnosen oder unvollständige differentialdiagnostische Überlegungen registrierten, die Inzidentalomprävalenz damit aber stärker als Abbild der heutigen Medizin und ihrer mehr technisch-basierten Diagnostik ansahen. Zudem ist es leicht vorstellbar, dass in genau diesen Kasuistiken die vorhandene Dokumentation auf ein inzidentelles Auffinden ausgerichtet ist. Als Beispiel sei der Fall eines Patienten mit langjähriger arterieller Hypertonie erwähnt, der im Rahmen eines stationären Aufenthalts bei Vorhofflimmern in der Oberbauchsonografie eine unklare, inhomogene Struktur im Leberhilusbereich attestiert bekam, welche in der Folge als „eine in einer Routinesonografie aufgefallene Raumforderung“ bezeichnet wurde. Die fehlende Trennschärfe des Wortes „Routineuntersuchung“ sowie die unvollständige Dokumentation (Warum wurde die Sonografie initiiert?) erschwerten eine zweifelsfreie Zuordnung. Anhand der Indizien (unbekannte Struktur, keine benannte Verdachtsdiagnose, Empfehlung einer Computertomografie zur weiteren Abklärung, Fortführung der Klassifizierung „zufällig entdeckt“ durch die weiterbehandelnden Ärzte) wurde der Fall als Inzidentalom klassifiziert. Dieses Beispiel bildet jedoch die Ausnahme: Der überwiegende Teil der Kasuistiken war eindeutig zuzuordnen (siehe Tabelle 23).

Die allgemeine Prävalenz des adrenalen Inzidentaloms innerhalb der Bevölkerung wird mit 1,4% bis 8,7% angegeben [97-99]. Etwa 5% aller Inzidentalome sind Phäochromozytome [16, 93]. Die Hauptfrage an diese Untersuchung war daher, wie hoch der Anteil der zufällig, unvermutet gefundenen Phäochromozytome lag? Bestätigt sich die langjährige Annahme, dass etwa ein Zehntel der Tumore zufällig gefunden wird [42] oder hat sich diese Aussage im Zeitalter der „Apparatemedizin“ relativiert?

Die vorliegende Arbeit kommt zu dem Schluss, dass mehr als ein Drittel (38,6%) der Phäochromozytome inzidentell gefunden werden. Damit bestätigt sie die Ergebnisse anderer Arbeiten der Jahre 1997 bis 2004, die mit Raten von 41% bis 58% teilweise noch deutlich höhere Werte ermittelten [102-106]. Kritisch erwähnt werden müssen hierbei deren relativ kleine Studienpopulationen von 17, 33, 39, 41 und 46 Patienten.

Außerdem erscheint manche Zuordnung des Diagnoseumstandes zweifelhaft. So ordneten Baguet et al. [106] Patienten mit bekannter MEN-2A und NF1 der Gruppe „Bildgebung diverser Pathologien“ zu, was ohne weitere Erläuterung zu hinterfragen ist, da diese Syndrome wie aufgezeigt häufig mit Phäochromozytomen vergesellschaftet sind. Ebenfalls kritisch angemerkt werden muss, dass größere Studien wie die bereits zitierten von Mannelli et al. [11] mit 284 Patienten und Amar et al. mit 192 Patienten im Gegensatz dazu geringere Inzidentalomraten von 11,3% bzw. 15,1% erbrachten [112].

Unsere Studie konnte zudem aufzeigen, dass die Zahl der inzidentell gefundenen Phäochromozytome mit der weitläufigen Etablierung des Ultraschalls in Deutschland (1985) sowie der Einführung der Spiral-Computertomographie (1989) in den klinischen Alltag deutlich angestiegen ist. Während zwischen 1973 und 1984 die Rate mit 12,5% (1 von 8) noch vergleichbar mit früheren Einschätzungen im Bereich eines Zehntels lag, stieg diese anschließend auf über 40% an und hielt sich in der Folgezeit auf diesem Niveau (siehe Abbildung 13).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen trotz der insgesamt geringeren Häufigkeit Mannelli et al. [11], die aufzeigen konnten, dass 40,6% der zufällig gefundenen Tumore ihrer Studie in den 15 Jahren zwischen 1978 und 1992 entdeckt wurden, wobei der Großteil (59,4%) gar auf die letzten fünf Jahre entfiel. Analog dazu zeigten Noshiro et al. [104] denselben Zusammenhang auf. In ihrer Arbeit unterteilten sie die Kohorte (n=95) in zwei Gruppen. Betrug die Inzidentalomraten im Zeitraum 1957 bis 1985 nur 2% (1 von 49 Phäochromozytomen), stieg diese in den Jahren 1986 bis 1995 auf 41,3% (19 von 46) an.

Insgesamt ist anzunehmen, dass die steigende Häufigkeit inzidentell gefundener Phäochromozytome in den Jahren nach 1985 durch zunehmende Verfügbarkeit und häufigeren Gebrauch von Ultraschall, CT und MRT bedingt war. Andere Faktoren könnten ein zunehmendes Gesundheitsempfinden innerhalb der Bevölkerung und die bessere Erreichbarkeit von Hausärzten, Internisten und Endokrinologen sein.

Wie im Punkt 5.1 aufgezeigt, besteht das klinische Bild aus einer bunten Palette an Symptomen, die zum Großteil wenig spezifisch für die Diagnose des Phäochromozytoms sind und mitunter zunächst auf andere Erkrankungen schließen lassen. So sind beispielsweise durchgeführte bildgebende Verfahren bei Schmerzen im Bereich des Abdomens oder des Rückens und Skeletts zusammengenommen bereits

für ein Drittel (n=17; siehe Tabelle 23) der Zufallsfunde verantwortlich, obwohl diese Symptome nicht primär charakteristisch für das Phäochromozytom sind. Werden, wie sich retrospektiv zeigt, falsche Verdachtsdiagnosen (n=13) geäußert, so handelt es sich in erster Linie um andere maligne Erkrankungen, was sich durch B-Symptomatik (V.a. Lymphom), ausstrahlende Schmerzen (Hoden, Nieren) und metastatische Absiedelungen (V.a. Lungenkarzinom) erklären lässt, oder um lagebedingte, differentialdiagnostische Pathologien im Bereich der Nebennieren und Nieren (Morbus Cushing, Morbus Conn, Nierenzysten).

Eine andere große Gruppe stellen inzidentell gefundene Phäochromozytome im Rahmen von Umfelddiagnostik, Verlaufskontrollen oder während operativer Eingriffe dar (n=16), welche aufgrund anderer tatsächlich bestehender Grunderkrankungen oder Akutereignisse durchgeführt wurden.

Betrachtet man die Gruppe der inzidentell gefundene Phäochromozytome separat, finden sich die in der Literatur beschriebenen Alters und Geschlechtsverteilungen. So seien adrenale Inzidentalome 1,3 bis 1,5-fach häufiger bei Frauen vorzufinden und die Häufigkeit nehme mit steigendem Alter zu, wobei es einen Gipfel innerhalb der sechsten Lebensdekade gibt [99, 100, 113]. Tatsächlich betrug das Frauen-Männer-Verhältnis innerhalb der inzidentell gefundenen Phäochromozytome dieser Studie 1,2:1 und mehr als ein Drittel der Patienten (35%) befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Der Altersdurchschnitt aller Inzidentalom-Patienten bei Diagnosestellung lag bei $53 \pm 13,4$ Jahren (MW \pm SD).

Im Vergleich mit der Gruppe der vermuteten Phäochromozytome ergab sich dennoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Anteils des weiblichen Geschlechts ($p=0,2737$). Jedoch zeigte der Abgleich der Altersmittelwerte bei Erstdiagnose, dass Patienten mit inzidentell gefundenem Tumor signifikant ($p=0,0072$) älter waren.

Dies deckt sich mit dem Ergebnis von Amar et al. [112], die ähnliche Altersmittelwerte für die jeweiligen Gruppen berichteten ($51,2 \pm 13,2$ Jahre bei Patienten mit Inzidentalomen und $44,4 \pm 14,1$ Jahre bei vermuteten Phäochromozytomen) wie in unserer Arbeit beschrieben ($53,0 \pm 13,4$ und $46,0 \pm 14,3$ Jahre) und dabei ebenfalls einen signifikanten Unterschied ermittelten ($p=0,02$). (siehe Tabelle 24)

Nach der Gegenüberstellung der epidemiologischen Daten ging es im nächsten Schritt um die klinische Darstellung beider Patientengruppen und dabei vor allem um die Frage, ob sich inzidentell gefundene Phäochromozytome generell mit einer mildereren oder gar vermehrt asymptomatischen Klinik präsentieren, als dies bei vermuteten Phäochromozytomen der Fall ist. Schließlich hatten Mannelli et al. [11] aufgezeigt, dass knapp zwei Drittel der Inzidentalom-Patienten (62,5%, 20 von 32) normale Blutdruckwerte aufwiesen. Mantero et al. [100] stellten ebenfalls dar, dass etwa die Hälfte der Inzidentalom-Patienten (45%, 19 von 42) normotensiv war, wogegen die andere Hälfte nur eine mild ausgeprägte arterielle Hypertonie aufwies. Keiner der Inzidentalom-Patienten bot paroxysmale Symptome.

Die vorliegende Arbeit bestätigt diese Ergebnisse nur teilweise. Überraschenderweise, und damit entgegen der aufgeführten Arbeiten, zeigten 86% der Patienten mit inzidentell gefundenem Phäochromozytom eine Form der arteriellen Hypertonie. Zwar ist dies im Vergleich zur Gruppe mit vermutetem Tumor (95%) geringer, erreicht aber keine statistische Signifikanz ($p=0,1048$).

Differenziert man den Bluthochdruck seinem Auftreten nach in persistierend oder paroxysmal, zeigte sich für die dauerhafte Variante sogar eine fast annähernd gleiche Häufigkeit ($p=0,8137$) in beiden Kohorten. Signifikant unterschieden sich beide Gruppen jedoch in der Prävalenz paroxysmaler Blutdruckanstiege: Während 73% der Patienten mit vermutetem Phäochromozytom diese vorwiesen, war das bei denen mit inzidentell diagnostiziertem Tumor nur zu 39% der Fall ($p=0,0002$). Demzufolge zeigte letztere Gruppe deutlich öfter eine rein persistierende arterielle Hypertonie ($p=0,0056$), wogegen die vermuteten Tumore signifikant häufiger kombinierte Blutdruckerhöhungen (dauerhaft mit Krisen) aufwiesen ($p=0,0037$).

Im Hinblick auf den Diagnoseumstand lässt sich daher konstatieren, dass eine dauerhafte arterielle Hypertonie ohne Blutdruckspitzen deutlich häufiger nicht als Phäochromozytom erkannt wird, als dies der Fall ist, wenn paroxysmale Blutdruckanstiege ergänzend auftreten. Wenn man zusätzlich bedenkt, dass sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Höhe des Blutdrucks (auch wenn die systolischen wie diastolischen Werte innerhalb der Gruppe der Inzidentalom-Patienten im Mittel weniger erhöht ausfielen), dem Vorhandensein der typischen Beschwerdetrias (6% versus 14%, $p=0,2451$) und dem Anteil komplett asymptomatischer Patienten (12% versus 5%, $p=0,1827$) ergaben, dann kristallisiert sich das Merkmal „paroxysmaler Blutdruckanstieg“ als entscheidender, differentialdiagnostischer Hinweis heraus (siehe

ebenfalls Tabelle 24). Dass sich das klinische Bild bis auf diesen einen Punkt so ähnelt, mag überraschen. Jedoch beschrieben Cheah et al. [105] bereits 2002, dass zwei Drittel der Patienten mit inzidentell detektiertem Phäochromozytom unter Bluthochdruck, Palpitationen und Kopfschmerzen litten und dennoch ein Phäochromozytom nicht vermutet wurde. Allerdings zeigte sich in deren Arbeit auch ein ganzes Drittel der Inzidentalom-Patienten als asymptomatisch.

Nachdem der Unterschied in der klinischen Präsentation zwischen inzidentell gefundenem und vermutetem Phäochromozytom erstaunlich gering ausfiel, war die Frage zu beantworten, ob sich im Rahmen der Diagnostik ein entscheidender Parameter im Vergleich beider Gruppen ergeben würde. Immerhin konnte von einigen Autoren aufgezeigt werden, dass Inzidentalome schwerer und damit größer waren und zudem niedrigere Hormonwerte aufwiesen [103, 104, 106, 112]. Außerdem wurde wiederum ein gehäuftes Auftreten innerhalb der rechten Nebenniere beschrieben [99, 100, 138].

Tatsächlich betrug das Seitenverhältnis der inzidentell entdeckten Phäochromozytome annähernd die in der Literatur beschriebene Verteilung. Von den 46 intraadrenalen Tumoren lagen 61% rechts und 39% links, bilaterale Tumore kamen in 6% der Fälle (n=3) vor. Zwei große Arbeiten mit insgesamt 748 Patienten hatten eine Verteilung von adrenalen Inzidentalomen im Verhältnis von 50-60% rechts, 30-40% links und 10-15% bilateral ergeben [100, 138]. In der Gruppe der vermuteten Phäochromozytome fand sich im Gegensatz dazu eine ungefähre Gleichverteilung (circa 40% für rechts und links) in Bezug auf die Seitenzugehörigkeit intraadrenaler unilateraler Phäochromozytome. Statistische Signifikanzen ließen sich jedoch im Gruppenvergleich nicht ermitteln.

Statistisch nicht signifikant war ebenfalls der Größenunterschied der Tumore beider Fraktionen: Während vermutete Phäochromozytome $50,3 \pm 28,3$ cm (MW \pm SD) maßen (Angabe des Pathologen nach Resektion), wurden Inzidentalome mit $48,7 \pm 23,2$ cm (MW \pm SD) beschrieben. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Amar et al. [112] und Motta-Ramirez et al. [102], die ebenfalls keinen Unterschied in Tumorgöße und Tumorgewicht beschreiben konnten. Gegensätzliche Resultate lieferten die Arbeiten von Baguet et al. [106] und Miyajima et al. [103], die ein dreifach höheres Gewicht (als Parameter für Größe) respektive einen signifikant größeren Tumordurchmesser bei inzidentell entdeckten Phäochromozytomen detektierten. Als Erklärung dafür diente die

von der Größe scheinbar unabhängige Hormonproduktion [106] sowie eine schnellere Metabolisierung der sezernierten Hormone in größeren Tumoren [102, 139].

Analog zu den Ergebnissen von Amar et al. [112] und Noshiro et al. [104] konnte auch in der vorliegenden Untersuchung aufgezeigt werden, dass die Hormonlevel in Urin und Plasma teilweise signifikant niedriger in der Gruppe der Inzidentalom-Patienten gemessen wurden, als dies in der Vergleichsgruppe der Fall war (siehe Tabelle 25). Während Amar et al. [112] dies für Adrenalin und Noradrenalin im Plasma aufzeigen konnten, gelang Noshiro et al. [104] dieser Nachweis sowohl für Katecholamine im Plasma als auch im Sammelurin. In unserer Studie wurden die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin bei inzidentell gefundenen Phäochromozytomen mit signifikant niedrigeren Sammelurin-Werten gemessen, wogegen der Vergleich der Metanephrine im Sammelurin trotz vor allem für Normetanephrin ähnlichen Tendenzen ohne statistisch bedeutsamen Unterschied blieb.

Eine Erklärung könnte der unterschiedliche Entstehungsprozess liefern: Während Metanephrine hauptsächlich nach kontinuierlicher Leckage und anschließender enzymatischer Prozessierung aus den Vorratsvesikeln entstehen, werden die ursprünglichen Katecholamine nur sporadisch und in kleinen Mengen freigesetzt [74]. Fehlt jene intermittierende Freisetzung oder geschieht diese nur auf geringem Niveau, wie bei inzidentellen Tumoren am Beispiel der deutlich selteneren, paroxysmalen Blutdruckanstiege denkbar, könnten daraus niedrigere Messwerte resultieren.

Beachtet werden muss hierbei, dass aufgrund von zu wenigen Messwerten, vor allem in der Gruppe der Inzidentalome keine vergleichenden Untersuchungen für Plasmabestimmungen gemacht werden konnten. Außerdem erschwerten unterschiedlich Messmethoden beziehungsweise differierende Assays in den einzelnen Zentren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse, die teilweise erst umgerechnet werden mussten. Die unter Vorbehalt getroffenen Aussagen zur hormonellen Diagnostik scheinen wie aufgezeigt im Kontext mit anderen Arbeiten deren Ergebnisse jedoch zu bestätigen.

Weitere signifikante Unterschiede zwischen beiden Fraktionen konnten nicht aufgezeigt werden. Sowohl die bildgebenden Parameter (Anzahl der Untersuchungen, Häufigkeit von MIBG-Szintigrafien), als auch die Anzahl genetischer Syndrome, maligner Verläufe und Todesfälle war in beiden Gruppen entweder gleich häufig oder

mit zu geringer Diskrepanz - mitunter auch bedingt durch die generell geringe Häufigkeit (z.B. Todesfälle, n=3) - vertreten. Wenn man bedenkt, dass vor allem genetische Syndrome wegweisend in der Diagnostik sein müssten, ist dies nur erklärbar, wenn ein solches Syndrom im Vorfeld nicht bekannt war. Andernfalls hätte nach den angelegten Kriterien ein entsprechender Fall einer Einstufung als Inzidentalom auch nicht standgehalten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Anteil hormoninaktiver, normotensiver und damit asymptomatischer Patienten in der Gruppe der inzidentell gefundenen Phäochromozytome deutlich geringer war als initial vermutet. Nur ein Patient erfüllte alle drei Kriterien. In der näheren Betrachtung dieser als Subpopulationen bezeichneten Konstellationen (4.9.1 bis 4.9.3) wird deutlich, dass teilweise diagnostische Nachlässigkeiten, fehlende Differentialdiagnostik und das variable klinische Bild mit teilweise milder oder atypischer Symptomatik (asymptomatische Patienten trotz vorhandener arterieller Hypertonie) die richtige Diagnosestellung erschwerten und so zu einem inzidentellen Auffinden beitrugen. Im Gegensatz dazu fielen nicht alle tatsächlich asymptomatischen, normotensiven und hormoninaktiven Tumore erst später inzidentell auf, sondern wurden offenbar dank klinischer Erfahrung und diagnostischem Algorithmus teilweise bereits präoperativ vermutet.

Anhand der malignen Inzidentalome (n=5, 4.9.4) lässt sich aufzeigen, dass vor allem eine atypische Klinik (n=5) häufiger zum Verlassen adäquater Stufendiagnostik eines adrenalen Inzidentaloms [93, 96, 98] mit geringen Durchführungszahlen einer hormonellen Analytik (n=3) und/oder funktionellen Bildgebung (n=2) führte und so die Rate der erst histologisch detektierten Phäochromozytome stieg (n=3). Gleiches galt für die Gruppe der in Routineuntersuchungen detektierten Phäochromozytome (n=3, 4.9.5). Auch hier waren atypische Klinik (n=2) und fehlende arterielle Hypertonie (n=1) Mitursache für eine inzidentelle Diagnosestellung.

Vor dem Hintergrund der potentiellen malignen Entartung sowie schwerwiegender klinischer Verläufe (metabolische und kardiovaskuläre Effekte) bis hin zu frühzeitigen Todesfällen ist daher bei jedem adrenalen Inzidentalom bzw. adrenalen Tumor mit milder Symptomatik höchste medizinische Wachsamkeit und das Aufrechterhalten leitliniengerechter Diagnostik geboten [140].

5.5 Paragangliome

Abschließend und der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass innerhalb der Gesamtkohorte von 137 Patienten drei Paragangliome enthalten waren. Dieser verhältnismäßig geringe Anteil von circa zwei Prozent erklärt sich durch die der Arbeit zugrunde liegende Definition eines Paraganglioms: Während das Gros der Autoren gemäß der WHO-Klassifikation [8] in intraadrenale Phäochromozytome und extraadrenale Paragangliome unterschied und so größere Häufigkeiten beschreiben konnte, wurden in unserer Studie nur diejenigen Tumore als Paragangliome gewertet, welche von parasympathischen Geweben ausgingen und histologisch eine verminderte bis nicht existente Anfärbbarkeit mit Dichromatsalzen aufwiesen [13, 137]. Der aufgrund ihrer Lage häufig synonym verwendete Begriff des Glomustumors [137] konnte anhand der beiden konkreten Beispiele eines Tumors des Glomus jugulare und Glomus caroticum nachvollzogen werden. Im dritten Fall handelte es sich um ein non-chromaffines abdominales Paragangliom.

Konnten van Duinen et al. [15] aufzeigen, dass der Anteil der zur Katecholaminproduktion fähigen Paragangliome doch größer ist, als bisher vermutet, erschienen alle drei Paragangliome in unserer Arbeit hormoninaktiv.

Alle drei Paragangliome lagen unilateral. Der seltene Fall eines bilateralen Paraganglioms, wie als Einzelfallbeispiel 2012 von Trivedi und Leong [141] beschrieben, stellt eine Rarität dar.

Eine molekulargenetische Diagnostik wurde in nur einem Fall (Tumor des Glomus jugulare rechts) durchgeführt, wobei das Ergebnis nicht eruiert werden konnte. Vor dem Hintergrund der erhöhten Prävalenz von Malignität (bis zu 50%) bei Patienten mit familiären Paragangliom-Syndromen aufgrund einer genetischen Prädisposition, vor allem durch Mutation des SDHB- und SDHD-Gens [16, 17], sollte eine gewissenhafte genetische Aufarbeitung obligat sein.

5.6 Limitationen der Arbeit und Ausblick

In den vorangegangenen Diskussionskapiteln wurde bereits versucht, die Grenzen und Limitationen dieser Arbeit aufzuzeigen und die gewonnenen Erkenntnisse im direkten Ergebnisvergleich zu anderen Untersuchungen kritisch darzustellen.

Mit 135 eingeschlossenen Patienten rangiert diese Studie bezüglich Umfang und Größe im internationalen Mittelfeld. National gesehen, vor allem im nordostdeutschen Raum, gab es bisher keine Untersuchung vergleichbarer Größenordnung. Dennoch zeigt vor allem der Vergleich zu der aus dieser Analyse hervorgegangenen Veröffentlichung, in welche zusätzliche Daten aus dem Phäochromozytom-Register der Medizinischen Klinik und Poliklinik München, Sektion Endokrinologie unter Leitung von Prof. Dr. Martin Reincke, einfließen, dass eine größere Gesamtkohorte wohl weitere signifikante Ergebnisse hervorgebracht hätte. So konnte der Zusammenhang von Extraadrenalität und Malignität in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden, wäre in einer größeren Studienpopulation wahrscheinlich aber signifikant gewesen. Ähnliches gilt für signifikant differierende Tumordiameter von bilateralen zu unilateralen Tumoren – ein weiterer Aspekt, der bei nun kleinerer Patientenzahl nicht mehr aufgezeigt werden konnte.

Bei spezifischen Fragenstellungen wirkte zudem das Studiendesign limitierend. So konnte die Frage nach der Häufigkeit der genetischen Disposition im gesamten Patientenkollektiv mit einem retrospektiven Ansatz natürlich nicht so dezidiert beantwortet werden, wie dies von einer prospektiven Studie mit genetischer Testung aller inkludierten Patienten erwartet werden durfte.

Dass es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Datenanalyse von Patienten mit Phäochromozytomen an vier verschiedenen Standorten handelt, machte die Beantwortung der Kernfrage zur Häufigkeit der inzidentellen Diagnosefindung zwar veritabler (minimierter Beurteilungsfehler), stellte zugleich aber auch eine Hürde dar. Neben der den jeweiligen Standorten eigenen Dokumentation, in Umfang und Vollständigkeit teilweise stark verschieden, beeinflussten unterschiedliche technische Ausstattungen, verschiedene biochemische Messmethoden (Assays), differierende diagnostische Algorithmen und nicht zuletzt unterschiedliche Dekaden der Diagnostik die Ergebnisse und daraus resultierende Aussagen.

Der mitunter subjektive Charakter der Einzelfallbeurteilung bezüglich der Wertung der inzidentellen Diagnosefindung wurde versucht, durch ein akkurates analytisches Vorgehen zu mindern. Dennoch sind der Kategorisierung anhand retrospektiver Fallbetrachtungen Grenzen gesetzt und der Prozess fehleranfällig.

Eine Möglichkeit der Standardisierung wäre ein Score, der verschiedene Aspekte von Symptomatik, Co-Morbiditäten, eingesetzter Diagnostik und daraus resultierenden Ergebnissen gewichtet zusammenfasst und so die Klassifizierung der stattgehabten Diagnosefindung in Ermangelung nachträglicher Fragemöglichkeiten objektiviert. Erste, in dieser Dissertation nicht behandelte, Überlegungen und Analysen dazu wurden bereits getroffen, aufgrund zu geringer Fallzahlen (Stichwort: Das asymptomatische oder hormoninaktive Phäochromozytom – inzidentell oder vermutet?) und damit fehlender Signifikanz noch nicht veröffentlicht. Weitere, umfangreichere Analysen sind nötig, um eine mögliche, vor allem für den klinischen Alltag nützliche prospektive Klassifizierungshilfe abzuleiten.

Literaturverzeichnis

1. Prejbisz, A., et al., *Mortality associated with pheochromocytoma*. Horm Metab Res, 2013. **45**(2): p. 154-8.
2. Manger, W.M., *The protean manifestations of pheochromocytoma*. Horm Metab Res, 2009. **41**(9): p. 658-63.
3. Sutton, M.G., S.G. Sheps, and J.T. Lie, *Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series*. Mayo Clin Proc, 1981. **56**(6): p. 354-60.
4. Daly, P.A. and L. Landsberg, *Pheochromocytoma: diagnosis and management*. Baillieres Clin Endocrinol Metab, 1992. **6**(1): p. 143-66.
5. Pick, L., *Das Ganglioma embryonale sympathicum (Sympathomae embryonale), eine typisch bösartige Geschwulstform des sympathischen Nervensystems*. Berl Klin Wschr, 1912. **49**: p. 16-22.
6. Kantorovich, V. and K. Pacak, *Pheochromocytoma and paraganglioma*. Prog Brain Res, 2010. **182**: p. 343-73.
7. Dubois, L.A. and D.K. Gray, *Dopamine-secreting pheochromocytomas: in search of a syndrome*. World J Surg, 2005. **29**(7): p. 909-13.
8. De Lellis, R.A., et al., *Pathology and Molecular Genetics of Endocrine Tumours*. IARC WHO Classification of Tumours, 2004. **8**.
9. Quinkler, M., et al., *Diagnostik und Therapie des Phäochromozytoms - Eine bunte Palette an Symptomen*. MMW-Fortschr. Med., 2010. **7**: p. 36-38.
10. Reisch, N., et al., *Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment*. J Hypertens, 2006. **24**(12): p. 2331-9.
11. Mannelli, M., et al., *Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study*. Eur J Endocrinol, 1999. **141**(6): p. 619-24.
12. Manger, W.M. and G. Eisenhofer, *Pheochromocytoma: diagnosis and management update*. Curr Hypertens Rep, 2004. **6**(6): p. 477-84.
13. Kantorovich, V., K.S. King, and K. Pacak, *SDH-related pheochromocytoma and paraganglioma*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010. **24**(3): p. 415-24.
14. Martin, T.P., *What we call them: the nomenclature of head and neck paragangliomas*. Clin Otolaryngol, 2006. **31**(3): p. 185-6.
15. van Duinen, N., et al., *Increased urinary excretion of 3-methoxytyramine in patients with head and neck paragangliomas*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(1): p. 209-14.
16. Lenders, J.W., et al., *Pheochromocytoma*. Lancet, 2005. **366**(9486): p. 665-75.
17. Goffredo, P., J.A. Sosa, and S.A. Roman, *Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: a population level analysis of long-term survival over two decades*. J Surg Oncol, 2013. **107**(6): p. 659-64.
18. Bausch, B., *Molekulargenetische Klassifikation und klinische Charakterisierung der Paragangliom-Syndrome*. Dissertation, 2005.
19. Salmenkivi, K., et al., *Malignancy in pheochromocytomas*. APMIS, 2004. **112**(9): p. 551-9.
20. de Wailly, P., et al., *Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria*. Langenbecks Arch Surg, 2012. **397**(2): p. 239-46.
21. Thompson, L.D., *Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(5): p. 551-66.
22. Kimura, N., et al., *Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma*. Endocr Relat Cancer, 2014. **21**(3): p. 405-14.
23. Tischler, A.S. and R.R. deKrijger, *15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: Pathology of pheochromocytoma and paraganglioma*. Endocr Relat Cancer, 2015. **22**(4): p. T123-33.
24. Harari, A. and W.B. Inabnet, 3rd, *Malignant pheochromocytoma: a review*. Am J Surg, 2011. **201**(5): p. 700-8.
25. Khorram-Manesh, A., et al., *Mortality associated with pheochromocytoma in a large Swedish cohort*. Eur J Surg Oncol, 2004. **30**(5): p. 556-9.
26. Klingler, H.C., et al., *Pheochromocytoma*. Urology, 2001. **57**(6): p. 1025-32.
27. Rao, F., H.R. Keiser, and D.T. O'Connor, *Malignant pheochromocytoma. Chromaffin granule transmitters and response to treatment*. Hypertension, 2000. **36**(6): p. 1045-52.
28. Boltze, C., et al., *Expression profile of the telomeric complex discriminates between benign and malignant pheochromocytoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(9): p. 4280-6.

29. Salmenkivi, K., et al., *VEGF in 105 pheochromocytomas: enhanced expression correlates with malignant outcome*. *APMIS*, 2003. **111**(4): p. 458-64.
30. Favier, J., et al., *Angiogenesis and vascular architecture in pheochromocytomas: distinctive traits in malignant tumors*. *Am J Pathol*, 2002. **161**(4): p. 1235-46.
31. Guillemot, J., et al., *Differential expression and processing of secretogranin II in relation to the status of pheochromocytoma: implications for the production of the tumoral marker EM66*. *J Mol Endocrinol*, 2012. **48**(2): p. 115-27.
32. Pacak, K., et al., *Pheochromocytoma: Progress in Diagnosis, Therapy, and Genetics*. In: Margioris AN, Chrousos GP, editors. *Adrenal disorders*. Humana Press., 2001: p. 379-413.
33. McBride, W., C. Ferrario, and P.A. Lyle, *Hypertension and medical informatics*. *J Natl Med Assoc*, 2003. **95**(11): p. 1048-56.
34. Manger, W.M. and R.W. Gifford, *Pheochromocytoma*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2002. **4**(1): p. 62-72.
35. Bravo, E.L. and R. Tagle, *Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects*. *Endocr Rev*, 2003. **24**(4): p. 539-53.
36. McNeil, A.R., et al., *Phaeochromocytomas discovered during coronal autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland*. *Aust N Z J Med*, 2000. **30**(6): p. 648-52.
37. De Krijger, R.R., et al., *Frequent genetic changes in childhood pheochromocytomas*. *Ann N Y Acad Sci*, 2006. **1073**: p. 166-76.
38. Ludwig, A.D., et al., *Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children*. *Am J Surg*, 2007. **194**(6): p. 792-6; discussion 796-7.
39. Barontini, M., G. Levin, and G. Sanso, *Characteristics of pheochromocytoma in a 4- to 20-year-old population*. *Ann N Y Acad Sci*, 2006. **1073**: p. 30-7.
40. Neumann, H.P., et al., *Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(19): p. 1459-66.
41. Lehnert, H., *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. Thieme, 2009. **3**: p. 57.
42. Bravo, E.L. and R.W. Gifford, Jr., *Current concepts. Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management*. *N Engl J Med*, 1984. **311**(20): p. 1298-303.
43. Amar, L., et al., *Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(34): p. 8812-8.
44. Karasek, D., et al., *An update on the genetics of pheochromocytoma*. *J Hum Hypertens*, 2013. **27**(3): p. 141-7.
45. Galan, S.R. and P.H. Kann, *Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013. **78**(2): p. 165-75.
46. Martucci, V.L. and K. Pacak, *Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment*. *Curr Probl Cancer*, 2014. **38**(1): p. 7-41.
47. Brandi, M.L., et al., *Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(12): p. 5658-71.
48. Ross, J.H., *Pheochromocytoma. Special considerations in children*. *Urol Clin North Am*, 2000. **27**(3): p. 393-402.
49. Carling, T., *Multiple endocrine neoplasia syndrome: genetic basis for clinical management*. *Curr Opin Oncol*, 2005. **17**(1): p. 7-12.
50. Mulligan, L.M., et al., *Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A*. *Nature*, 1993. **363**(6428): p. 458-60.
51. Neumann, H.P., et al., *Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease*. *N Engl J Med*, 1993. **329**(21): p. 1531-8.
52. Jadoul, M., et al., *Pheochromocytoma-induced hypertensive encephalopathy revealing MEN-IIa syndrome in a 13-year old boy. Implications for screening procedures and surgery*. *Horm Metab Res Suppl*, 1989. **21**: p. 46-9.
53. Latif, F., et al., *Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene*. *Science*, 1993. **260**(5112): p. 1317-20.
54. Opocher, G., et al., *Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1*. *Fam Cancer*, 2005. **4**(1): p. 13-6.
55. Chen, F., et al., *Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype*. *Hum Mutat*, 1995. **5**(1): p. 66-75.
56. Eisenhofer, G., et al., *Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(5): p. 1999-2008.

57. Walther, M.M., et al., *Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma*. J Urol, 1999. **162**(3 Pt 1): p. 659-64.
58. Jacks, T., et al., *Tumour predisposition in mice heterozygous for a targeted mutation in Nf1*. Nat Genet, 1994. **7**(3): p. 353-61.
59. Walther, M.M., et al., *von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas*. J Urol, 1999. **162**(5): p. 1582-6.
60. Baysal, B.E., et al., *Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma*. Science, 2000. **287**(5454): p. 848-51.
61. Gottlieb, E. and I.P. Tomlinson, *Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update*. Nat Rev Cancer, 2005. **5**(11): p. 857-66.
62. Astuti, D., et al., *Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma*. Am J Hum Genet, 2001. **69**(1): p. 49-54.
63. Neumann, H.P., et al., *Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations*. JAMA, 2004. **292**(8): p. 943-51.
64. Mannelli, M., et al., *Genetic screening for pheochromocytoma: should SDHC gene analysis be included?* J Med Genet, 2007. **44**(9): p. 586-7.
65. Peczkowska, M., et al., *Extra-adrenal and adrenal pheochromocytomas associated with a germline SDHC mutation*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008. **4**(2): p. 111-5.
66. Burnichon, N., et al., *SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma*. Hum Mol Genet, 2010. **19**(15): p. 3011-20.
67. Korpershoek, E., et al., *SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(9): p. E1472-6.
68. Hao, H.X., et al., *SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma*. Science, 2009. **325**(5944): p. 1139-42.
69. Bayley, J.P., et al., *SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma*. Lancet Oncol, 2010. **11**(4): p. 366-72.
70. Plouin, P.F. and A.P. Gimenez-Roqueplo, *Initial work-up and long-term follow-up in patients with pheochromocytomas and paragangliomas*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006. **20**(3): p. 421-34.
71. Goldstein, R.E., et al., *Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma*. Ann Surg, 1999. **229**(6): p. 755-64; discussion 764-6.
72. Pacak, K., et al., *Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007. **3**(2): p. 92-102.
73. Eisenhofer, G., I.J. Kopin, and D.S. Goldstein, *Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine*. Pharmacol Rev, 2004. **56**(3): p. 331-49.
74. Eisenhofer, G., et al., *Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas*. Horm Metab Res, 2008. **40**(5): p. 329-37.
75. Eisenhofer, G., et al., *Pheochromocytoma: rediscovery as a catecholamine-metabolizing tumor*. Endocr Pathol, 2003. **14**(3): p. 193-212.
76. Lenders, J.W., et al., *Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best?* JAMA, 2002. **287**(11): p. 1427-34.
77. Eisenhofer, G., et al., *Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(6): p. 2656-66.
78. Darr, R., et al., *[Diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: the clonidine suppression test in patients with borderline elevations of plasma free normetanephrine]*. Dtsch Med Wochenschr, 2013. **138**(3): p. 76-81.
79. Ilias, I. and K. Pacak, *Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(2): p. 479-91.
80. Greenblatt, D.Y., Y. Shenker, and H. Chen, *The utility of metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in patients with pheochromocytoma*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(3): p. 900-5.
81. Furuta, N., et al., *Diagnosis of pheochromocytoma using [123I]-compared with [131I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy*. Int J Urol, 1999. **6**(3): p. 119-24.
82. Hoegerle, S., et al., *Pheochromocytomas: detection with 18F DOPA whole body PET--initial results*. Radiology, 2002. **222**(2): p. 507-12.
83. Pacak, K., et al., *6-[18F]fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma*. Hypertension, 2001. **38**(1): p. 6-8.

84. Ilias, I., et al., *Superiority of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography versus [131I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(9): p. 4083-7.
85. Mamede, M., et al., *Discordant localization of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in 6-[18F]-fluorodopamine- and [(123)I]-metaiodobenzylguanidine-negative metastatic pheochromocytoma sites*. Nucl Med Commun, 2006. **27**(1): p. 31-6.
86. Walz, M.K., et al., *Partial versus total adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach: early and long-term results of 325 consecutive procedures in primary adrenal neoplasias*. World J Surg, 2004. **28**(12): p. 1323-9.
87. Brauckhoff, M., et al., *[Subtotal bilateral adrenalectomy preserving adrenocortical function]*. Chirurg, 2003. **74**(7): p. 646-51.
88. Parenti, G., et al., *Updated and new perspectives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma*. J Oncol, 2012. **2012**: p. 872713.
89. Fitzgerald, P.A., et al., *Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: a phase II study of therapy with high-dose 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG)*. Ann N Y Acad Sci, 2006. **1073**: p. 465-90.
90. Averbuch, S.D., et al., *Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine*. Ann Intern Med, 1988. **109**(4): p. 267-73.
91. Androulakis, II, et al., *The clinical significance of adrenal incidentalomas*. Eur J Clin Invest, 2011. **41**(5): p. 552-60.
92. Angeli, A. and M. Terzolo, *Adrenal incidentaloma--a modern disease with old complications*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(11): p. 4869-71.
93. Anagnostis, P., et al., *Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge*. Hormones (Athens), 2009. **8**(3): p. 163-84.
94. Terzolo, M., et al., *AME position statement on adrenal incidentaloma*. Eur J Endocrinol, 2011. **164**(6): p. 851-70.
95. Arnaldi, G. and M. Boscaro, *Adrenal incidentaloma*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26**(4): p. 405-19.
96. Young, W.F., Jr., *Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass*. N Engl J Med, 2007. **356**(6): p. 601-10.
97. Kloos, R.T., et al., *Incidentally discovered adrenal masses*. Endocr Rev, 1995. **16**(4): p. 460-84.
98. Mansmann, G., et al., *The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management*. Endocr Rev, 2004. **25**(2): p. 309-40.
99. Barzon, L., et al., *Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas*. Eur J Endocrinol, 2003. **149**(4): p. 273-85.
100. Mantero, F., et al., *A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(2): p. 637-44.
101. Shen, W.T., et al., *One hundred two patients with pheochromocytoma treated at a single institution since the introduction of laparoscopic adrenalectomy*. Arch Surg, 2010. **145**(9): p. 893-7.
102. Motta-Ramirez, G.A., et al., *Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **185**(3): p. 684-8.
103. Miyajima, A., et al., *Clinical experience with incidentally discovered pheochromocytoma*. J Urol, 1997. **157**(5): p. 1566-8.
104. Noshiro, T., et al., *Changes in clinical features and long-term prognosis in patients with pheochromocytoma*. Am J Hypertens, 2000. **13**(1 Pt 1): p. 35-43.
105. Cheah, W.K., et al., *Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma*. World J Surg, 2002. **26**(8): p. 1048-51.
106. Baguet, J.P., et al., *Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients*. Eur J Endocrinol, 2004. **150**(5): p. 681-6.
107. Fraenkel, F., *Ein Fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufenen Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis: mit Veränderungen am Circulationsapparat und Retinitis*. 1886: Walter De Gruyter Incorporated.
108. Neumann, H.P., et al., *Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma*. N Engl J Med, 2007. **357**(13): p. 1311-5.
109. Kopetschke, R., et al., *Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma*. Eur J Endocrinol, 2009. **161**(2): p. 355-61.
110. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. J Hypertens, 2013. **31**(7): p. 1281-357.

111. du Prel, J.B., et al., *Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications*. Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(19): p. 343-8.
112. Amar, L., et al., *Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(4): p. 2110-6.
113. Audenet, F., et al., *Adrenal tumours are more predominant in females regardless of their histological subtype: a review*. World J Urol, 2013. **31**(5): p. 1037-43.
114. Lai, E.W., et al., *Gender-related differences in the clinical presentation of malignant and benign pheochromocytoma*. Endocrine, 2008. **34**(1-3): p. 96-100.
115. Weismann, D., et al., *A dangerous liaison--pheochromocytoma in patients with malignant disease*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(12): p. 1696-701.
116. Platts, J.K., P.J. Drew, and J.N. Harvey, *Death from phaeochromocytoma: lessons from a post-mortem survey*. J R Coll Physicians Lond, 1995. **29**(4): p. 299-306.
117. Bravo, E.L., et al., *Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnostic and pathophysiological implications*. N Engl J Med, 1979. **301**(13): p. 682-6.
118. Grossman, A., et al., *Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus?* Ann N Y Acad Sci, 2006. **1073**: p. 332-47.
119. Eisenhofer, G., et al., *Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines*. Clin Chem, 2005. **51**(4): p. 735-44.
120. Kimura, N., et al., *Catecholamine synthesizing enzymes in 70 cases of functioning and non-functioning phaeochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma*. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1992. **421**(1): p. 25-32.
121. Eisenhofer, G., et al., *Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(4): p. 2068-75.
122. Stenstrom, G. and K. Svardsudd, *Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry Data*. Acta Med Scand, 1986. **220**(3): p. 225-32.
123. van der Harst, E., et al., *The value of plasma markers for the clinical behaviour of phaeochromocytomas*. Eur J Endocrinol, 2002. **147**(1): p. 85-94.
124. Gagner, M., A. Lacroix, and E. Bolte, *Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma*. N Engl J Med, 1992. **327**(14): p. 1033.
125. Walz, M.K., et al., *Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: results of 161 tumors in 126 patients*. World J Surg, 2006. **30**(5): p. 899-908.
126. Weismann, D., et al., *Intraoperative haemodynamic stability in patients with phaeochromocytoma--minimally invasive vs conventional open surgery*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. **65**(3): p. 352-8.
127. Plouin, P.F., et al., *Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation*. Hypertension, 1997. **29**(5): p. 1133-9.
128. Amar, L., et al., *Long-term postoperative follow-up in patients with apparently benign pheochromocytoma and paraganglioma*. Horm Metab Res, 2012. **44**(5): p. 385-9.
129. Strong, V.E., et al., *Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas: clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis*. Surgery, 2008. **143**(6): p. 759-68.
130. Wu, D., et al., *Observer variation in the application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score*. Am J Surg Pathol, 2009. **33**(4): p. 599-608.
131. Feng, F., et al., *Predictive factors for malignant pheochromocytoma: analysis of 136 patients*. J Urol, 2011. **185**(5): p. 1583-90.
132. Park, J., et al., *Predictive characteristics of malignant pheochromocytoma*. Korean J Urol, 2011. **52**(4): p. 241-6.
133. John, H., et al., *Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted?* Urology, 1999. **53**(4): p. 679-83.
134. van Hulsteijn, L.T., et al., *Risk of malignant paraganglioma in SDHB-mutation and SDHD-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis*. J Med Genet, 2012. **49**(12): p. 768-76.
135. Baudin, E., et al., *Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours*. Br J Cancer, 1998. **78**(8): p. 1102-7.
136. Cadden, I.S., et al., *Cyclooxygenase-2 expression correlates with phaeochromocytoma malignancy: evidence for a Bcl-2-dependent mechanism*. Histopathology, 2007. **51**(6): p. 743-51.
137. Bausch, B., et al., *[Genetics of pheochromocytoma]*. Chirurg, 2012. **83**(6): p. 511-8.
138. Barzon, L., et al., *Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(1): p. 55-62.

-
139. Bravo, E.L., *Pheochromocytoma: new concepts and future trends*. *Kidney Int*, 1991. **40**(3): p. 544-56.
 140. Mannelli, M., et al., *Subclinical phaeochromocytoma*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012. **26**(4): p. 507-15.
 141. Trivedi, R.Y. and S.C. Leong, *Bilateral paraganglioma*. *BMJ Case Rep*, 2012. **2012**.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Robert Kopetschke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Häufigkeit des inzidentellen Auffindens von Phäochromozytomen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Robert Kopetschke hatte Anteil an der folgenden Publikation:

Kopetschke, R., Slisko, M., Kilisli, A., Tuschy, U., Wallaschofski, H., Fassnacht, M., Venz, M., Beuschlein, F., Reincke, M., Reisch, N. and M. Quinkler. "Frequent Incidental Discovery of Pheochromocytoma: Data from a German Cohort of 201 Pheochromocytoma." Eur J Endocrinol 161, no. 2 (2009): 355-61

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung der Berliner Daten, Datenanalyse und Datenbereinigung aller Daten, gesamte statistische Auswertung, Erstellen aller Abbildungen und Tabellen, Mitarbeit an Manuskripterstellung und Literaturrecherche, Korrektur und Überarbeitung nach Begutachtung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Folgende Arbeiten wurden von Robert Kopetschke bislang veröffentlicht.

Originalarbeiten

Kopetschke, R., M. Slisko, A. Kilisli, U. Tuschy, H. Wallaschofski, M. Fassnacht, M. Ventz, F. Beuschlein, M. Reincke, N. Reisch and M. Quinkler. "Frequent Incidental Discovery of Pheochromocytoma: Data from a German Cohort of 201 Pheochromocytoma." *Eur J Endocrinol* 161, no. 2 (2009): 355-61

Brenner, N., R. Kopetschke, M. Ventz, C.J. Strasburger, M. Quinkler and H. Gerl. "Cushing's Syndrome Due to ACTH-Secreting Pheochromocytoma." *Can J Urol* 15, no. 1 (2008): 3924-7.

Abstracts

Kopetschke, R., Kilisli, A., Tuschy, U., Wallaschofski, H., Oelkers, W., Ventz, M. and M. Quinkler. Retrospektive Analyse von 161 Phaochromozytom-Patienten aus drei endokrinologischen Zentren. 114. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin DGIM 2008 in Wiesbaden, Deutschland. PS256

Kopetschke, R., Kilisli, A., Tuschy, U., Wallaschofski, H., Oelkers, W., Ventz, M. and Quinkler, M. Retrospective clinical data of 166 patients with pheochromocytoma in three German endocrine centers. Hypertension 2008: 18th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension/22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension in Berlin, Deutschland. PS04/THU/36

Kopetschke, R., Kilisli, A., Tuschy, U., Wallaschofski, H., Oelkers, W., Ventz, M. and Quinkler, M. Retrospective clinical data of 166 patients with pheochromocytoma in three German endocrine centers. 10th European Congress of Endocrinology 2008 in Berlin, Deutschland. P38

Mitteilungen

Kopetschke, R., Kilisli, A., Tuschy, U., Wallaschofski, H., Oelkers, W., Ventz, M. and M. Quinkler. Retrospektive Analyse von 155 Phäochromozytom-Patienten aus vier endokrinologischen Zentren. Mitteilung der DGIM, Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 28/29, S. 1537

Vorträge

Kopetschke, R., Kilisli, A., Tuschy, U., Wallaschofski, H., Oelkers, W., Ventz, M. and M. Quinkler. Pheochromocytoma - clinical data of 155 pheochromocytoma patients in three German endocrine centres.

8. Deutsche Nebennierenkonferenz und Tagung der Sektion Nebenniere, Hypertonie und Steroide der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 2007 in München, Deutschland.

Preise

Kopetschke, R., Kilisli, A., Tuschy, U., Wallaschofski, H., Oelkers, W., Ventz, M. and M. Quinkler. Retrospektive Analyse von 161 Phäochromozytom-Patienten aus drei endokrinologischen Zentren.

Posterpreis anlässlich des 114. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) 2008 in Wiesbaden, Deutschland.

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst allen, die mir bei der Rekrutierung der Daten für meine Doktorarbeit helfend zur Seite gestanden haben. Insbesondere gilt dies für Prof. Dr. med. Ulrich Tuschy (HELIOS Klinikum Erfurt), Prof. Dr. med. Henri Wallaschofski (Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald) sowie Prof. Dr. med. Wolfgang Oelkers und Priv.-Doz. Dr. med. Manfred Ventz (Charité Campus Benjamin Franklin bzw. Endokrinologisches MVZ Charité Campus Berlin Mitte) für das Überlassen ihrer Patientenregister und ihre Unterstützung bei der Datenrecherche.

In gleichem Maße danke ich meiner Mitstreiterin Aylin Kilisli für ihre Hilfe bei der Datenerfassung in den Archiven der Charité Berlin sowie den dort beschäftigten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für ihre engagierte und freundliche Zuarbeit. Dasselbe gilt für Karola Degenhardt und Kathrin Zopf als Mitarbeiterinnen der Abteilung Klinische Endokrinologie sowie dem Leiter dieser Arbeitsgruppe, Herrn Prof. Dr. med. Christian Strasburger.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Prof. Dr. med. Marcus Quinkler - zum einen für die grundlegende Idee zu dieser Arbeit, zum anderen für sein fesselndes Engagement und seinen ansteckenden endokrinologischen Enthusiasmus. Dabei wirkte er als großer Förderer und gab mir so die Chance, meine Daten und die daraus resultierenden Ergebnisse auf Fachtagungen und Kongressen vorzustellen. Dafür sowie für seine motivierende und vertrauensvolle Führung werde ich ihm stets freundschaftlich verbunden bleiben.

Der größte Dank gilt meinem ehemaligen Mitdokoranden und inzwischen nicht mehr missen wollenden Freund Benjamin Bleicken. Zu jeder Tag- und Nachtzeit erreichbar, gedankenschnell und konstruktiv, dabei nie zweifelnd sondern immer positiv motivierend und mir das Ziel vor Augen haltend - ohne deine Hilfe, mein Lieber, wäre diese Dissertation wohl nie zum Abschluss gekommen.

Ebenfalls großer Dank gebührt meinem langjährigen Freund Uwe Heimann, der mir bei der Fertigstellung der Arbeit mit technischem Rat und handfester Tat freizeitopfernd zur Seite stand.

Darüber hinaus danke ich meinen Eltern und meiner Schwester, für ihre mahnenden und unterstützenden Worte und Taten.

Meiner lieben Frau Franziska danke ich für ihre Geduld bei der langwierigen Fertigstellung meiner Doktorarbeit, für den meist unkommentierten Rückfall in die klassische Rollenverteilung im Sinne der Übernahme von Haushalt und Kinderbetreuung, für das Rückenfreihalten und die Verpflegung an langen Tagen und Nächten vor dem Computer.

Unseren beiden Kindern Lore und Albert danke ich für das Vorgeben des erstrebenswertesten aller Ziele: Papa soll endlich wieder mehr Zeit haben!