

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Nebennierenerkrankungen mit Blutdruckproblemen: Primärer Hyperaldosteronismus und Phäochromozytom

Finkenstedt G

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (4), 11-18

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Nebennierenerkrankungen mit Blutdruckproblemen: Primärer Hyperaldosteronismus und Phäochromozytom

G. Finkenstedt

Kurzfassung: Zwei Überfunktionszustände der Nebennieren, die mit meist hypertonen Blutdruckveränderungen einhergehen, sind der primäre Hyperaldosteronismus und das Phäochromozytom. Die Erfassung dieser Ursachen einer endokrinen Hypertonie ist wichtig, da sie einer spezifischen, meist operativen Therapie bedürfen und sich die Prognose dadurch wesentlich verbessert. In der folgenden Übersicht werden die Klinik und die wichtigsten diagnostischen und therapeutischen Grundsätze unter Einbeziehung von internationalen Richtlinien dargestellt.

Schlüsselwörter: endokrine Hypertonie, Screening, adrenaler Tumor, adrenale Hyperplasie, Aldosteron-Renin-Ratio, Metanephrine, Katecholamine

Abstract: Adrenal Disorders Causing Blood Pressure Problems: Primary Aldosteronism and Pheochromocytoma. The hyperfunction of the adrenal cortex with overproduction of aldosterone and of the adrenal medulla with excess of catecholamines leads to mostly hypertensive disorders of blood pressure. It is essential to detect

these causes of endocrine hypertension because they require a specific, often surgical therapy which improves prognosis. The following review highlights the essential clinical findings and the diagnostic and therapeutic principles according to international guidelines. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (4): 11–18.**

Key words: endocrine hypertension, screening, adrenal tumor, adrenal hyperplasia, aldosterone renin ratio, metanephries, catecholamines

■ Primärer Hyperaldosteronismus

Dieser kurzen Übersicht liegen die Guidelines zum primären Hyperaldosteronismus zugrunde, die die „Endocrine Society“ der USA unter europäischer Mitwirkung im September 2008 im *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* publiziert hat [1].

Definition und Häufigkeit

Unter primärem Hyperaldosteronismus (PHA) versteht man eine teilautonome Übersekretion von Aldosteron aus den Nebennieren, die durch Kochsalzbelastung nicht supprimierbar ist. Diese Übersekretion führt zu arterieller Hypertonie, Natriumretention und Kaliumverlust und zu kardiovaskulären Schädigungen. Mit einer Prävalenz von 11,2 % in einem unselektionierten Krankengut von Hypertonikern stellt der PHA eine häufigere Ursache der Hypertonie dar als bisher angenommen [2].

Ätiologie

- Das aldosteronproduzierende Adenom (APA, auch Conn-Syndrom genannt) macht ca. 30–60 % der Fälle von PHA aus. In der großen PAPY-Studie waren es 62,5 %, wenn man die Fälle berücksichtigt, bei denen ein adrenales Venensampling (AVS) zur Diagnosesicherung durchgeführt wurde [2]. Die Aldosteronproduktion ist einseitig. Das APA ist ACTH-responsiv und unterliegt damit dem zirkadianen Rhythmus. Die Adenome sind häufiger linksseitig zu finden und meist 0,5–2 cm im Durchmesser.
- Der idiopathische Hyperaldosteronismus (IHA) bei bilateraler Hyperplasie findet sich in 35–65 % der Fälle und in 37,5 %

bei Diagnose mittels AVS [2]. Die Aldosteronsekretion ist beidseitig und Angiotensin-responsiv.

- Die primär unilaterale Hyperplasie (PAH) ist mit einer Prävalenz von < 2 % selten und ACTH-responsiv.
- Das Aldosteron-produzierende adrenokortikale Karzinom ist mit 1 % ebenfalls selten.
- Der familiäre Hyperaldosteronismus ist mit < 2 % selten. Derzeit kennt man 3 Typen:
 - Typ I: Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus (GRA), entsteht durch ein Crossing-over von CYP11B1 und CYP11B2 auf Chromosom 8, wodurch die Aldosteronsynthese unter ACTH-Kontrolle kommt.
 - Typ II: familiäres(r) APA oder IHA.
 - Typ III: paradoxer Aldosteronanstieg nach Dexamethason. Die Gendefekte bei Typ II und III sind noch nicht klar definiert.

Klinik

Im Vordergrund steht die arterielle Hypertonie, die mäßig- bis schwergradig ist. Die Ausprägung ist bei APA stärker als bei IHA, das trifft auch auf die Hypokaliämie zu. Die Hypokaliämie ist nicht obligat, so waren in einer griechischen Studie nur 45,6 % von 182 Patienten mit PHA hypokaliämisch [3]. Das Serum-Natrium pendelt um den obersten Normbereich. Es tritt in aller Regel keine Ödembildung auf, was durch eine erhöhte Diurese bei gesteigerter ANP-Bildung und Druck-Natriurese zu erklären sein dürfte. Die Patienten klagen oft über Polyurie und -dipsie, die glomeruläre Filtrationsrate ist erhöht. Es können Muskelschmerzen und -krämpfe auftreten bis hin zur Myopathie und es sind Fälle von Rhabdomyolyse beschrieben. Das Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse ist im Vergleich zu essenziellen Hypertonikern erhöht und es findet sich auch eine erhöhte Inzidenz von metabolischem Syndrom und Glukosetoleranzstörung bis hin zum Diabetes mellitus Typ 2 (DM2).

Eingelangt am 10. Jänner 2011; angenommen am 18. März 2011; Pre-Publishing Online am 26. Juli 2011

Korrespondenzadresse: Ass.-Prof. Dr. med. Gerd Finkenstedt, A-6091 Götzens, Olympiastraße 1; E-Mail: gerd.finkenstedt@aon.at

Tabelle 1: Empfehlungen zum PHA-Screening. Mod. nach [1, 7].

- Mäßige/schwere Hypertonie
 - Grad 2 (RR 160–179/100–110 mmHg)
 - Grad 3 (RR > 180/110 mmHg)
- Resistente Hypertonie (RR > 140/90 mmHg trotz Dreier-Kombinationstherapie inklusive Diuretikum)
- Hypertonie mit spontaner oder diuretika-induzierter Hypokaliämie
- Hypertonie in jungen Jahren und/oder Apoplexie < 50 Jahre
- Hypertonie bei adrenalem Inzidentalom
- Hypertone erstgradige Angehörige von Patienten mit PHA
- Metabolisches Syndrom

Screening wann?

Wegen der hohen Prävalenz des PHA ist ein Screening bei Hypertонikern zu empfehlen, allerdings nach den Guidelines der „Endocrine Society“ nicht bei allen, sondern bei denen, die ein erhöhtes Risiko für einen PHA aufweisen (Tab. 1).

Screening wie?

Als Screening wird die Bestimmung der Aldosteron-Renin-Ratio (ARR) empfohlen. Mit dieser Methode hat die Erkennung des PHA weltweit 5–15-fach zugenommen [4]. Es werden dazu Aldosteron und Renin (Aktivität oder Konzentration) gemessen. Die Blutabnahme soll am frühen Vormittag am nüchternen sitzenden Patienten durchgeführt werden. Es soll keine Kochsalzbeschränkung in der Diät geben, das Serum-Kalium soll im Normbereich liegen und Spironolacton/Eplerenon, kaliumsparende und Schleifendiuretika sollten 4 Wochen vorher abgesetzt worden sein. Die EDTA-Blutproben zur Bestimmung von Renin sollen wegen der Kryoaktivierung von Prorenin zu aktivem Renin zunächst bei Raumtemperatur gelagert werden. Dauert der Transport in das Labor länger als eine Stunde (zur Messung der Reninaktivität) bzw. länger als 4 Stunden (zur Messung der Reninkonzentration), sollen die Proben ungekühlt abzentrifugiert und das Plasma bei –20 °C tiefgefroren und am besten auf Trockeneis versendet werden.

Bewertung

Eine Aldosteron-Reninaktivität-Ratio von > 30 (20–40, abhängig von der Methodik) in ng/dl:ng/ml/h wird als Ver-

dacht auf PHA gewertet. Eine gleichzeitige Aldosteronkonzentration > 15 ng/dl ist nicht erforderlich, da in bis zu 43 % der nachgewiesenen PHA Aldosteronwerte von < 16 ng/dl gemessen wurden [5].

Wird die Reninkonzentration direkt gemessen, so entspricht der Cut-off der Ratio > 57 (38–77) in ng/l:ng/l. Zu beachten ist, dass orale Kontrazeptiva und eine HRT die Reninkonzentration senken und damit eine erhöhte ARR bewirken, wenn Renin direkt gemessen wird.

Bei niedriger ARR ist ein PHA weitgehend ausgeschlossen, bei erhöhter ARR ist ein Bestätigungstest zur Diagnosesicherung erforderlich. Wenn der Befund nicht schlüssig ist, soll die ARR-Bestimmung nach 2 Wochen Pause von interferierenden Medikamenten (Betablocker, zentrale α_2 -Agonisten, nicht-steroidale Antirheumatika [NSAR], ACE-Hemmer, ATII-Blocker, Reninhemmer, Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridintyp) wiederholt werden. Erlaubt sind dann z. B. Verapamil, Prazosin, Doxazosin, Terazosin, Hydralazin.

Diagnosesicherung mittels Bestätigungstest

Wie immer in der Endokrinologie kommt die biochemische/hormonelle Diagnose vor der Bildgebung. Der definitive Nachweis des PHA erfolgt mittels eines Aldosteron-Suppressionstests. Voraussetzung dafür ist wiederum Normokaliämie, 6 Wochen Pause von Spironolacton/Eplerenon, hoch dosierten kaliumsparenden und Schleifendiuretika und 2 Wochen Pause von Betablockern, zentralen α_2 -Agonisten, NSAR, ACE-Hemmern, ATII-Blockern, Reninhemmern, Kalziumkanalblockern vom Dihydropyridintyp; erlaubt sind Verapamil, Prazosin, Doxazosin, Terazosin und Hydralazin. Wenn ein sehr schwerer Bluthochdruck besteht, muss diese Vorbereitung unter Umständen stationär erfolgen.

Die 4 gebräuchlichsten Tests sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Wir bevorzugen, wie auch viele andere, den NaCl-Infusionstest, mit dem wir gute Erfahrungen haben. Ein Aldosteronwert 4 Stunden nach NaCl-Infusion von > 10 ng/dl beweist den PHA, ein Wert < 5 ng/dl schließt ihn aus, dazwischen liegt die Grauzone.

Tabelle 2: Vergleich der Neuroimaging-Verfahren nach verschiedenen Gütekriterien

Test	Prinzip	Durchführung	Wertung	Kommentar
Fludrokortison-Belastungstest (besser stationär)	Volumenexpansion durch exogenes Mineralokortikoid + NaCl, Suppression von Renin und Aldosteron	4x 0,1 mg (alle 6 h) Astonin H® tgl. über 4 Tage + KCl + 3x 1 g NaCl BA am Tag 4 sitzend um 10 Uhr	Normal: Suppression Aldo < 5 ng/dl; PHA > 6 ng/dl beweisend, wenn PRA < 1 ng/ml/h + Corti < 7 Uhr	Hypokaliämie, RR-Entgleisung, schwierig ambulant
NaCl-Infusionstest (ambulant)	Akute Volumenexpansion, Suppression von Renin und Aldosteron	2 Liter 0,9 % NaCl über 4 h i. v., liegend BA basal und nach 4 h	Normal: Suppression Aldo < 5 ng/dl PHA > 10 (beweisend) 5–10 Grauzone	Überwachung des Patienten erforderlich, RR-Anstieg möglich Cave: Nieren-, Herzinsuffizienz, unkontrollierter RR
NaCl oraler Belastungstest (ambulant)	Volumenexpansion, Suppression von Renin und Aldosteron	3–4 Tage > 6 g NaCl tgl. p. o. 24-h-Harn Tag 3–4	Normal: Harn Aldo < 10 ng/dl PHA: Harn Aldo > 14 µg	Kaliumüberwachung! 24-h-Harn: Na > 200 mmol
Captopriltest (ambulant)	Captopril hemmt Aldosteronsekretion	25–50 mg Captopril p. o. sitzend BA basal und nach 1 und 2 h	Normal: Suppression Aldo > 30 %	Viele falsch-negative Ergebnisse

BA: Blutabnahme; Aldo: Aldosteron; PHA: primärer Hyperaldosteronismus; Corti: Kortisol; PRA: Plasma-Renin-Aktivität

Subtypklassifizierung

Wenn der PHA biochemisch gesichert ist, muss geklärt werden, ob es sich um ein APA oder um einen IHA handelt, erst dazu werden bildgebende Verfahren eingesetzt. Selten ist eine weitere Abklärung in Richtung PAH oder familiärem PHA notwendig.

Die Bildgebung der Nebennieren erfolgt mittels Computertomographie, die ein etwas besseres Auflösungsvermögen als die MRT hat, welche speziellen Fälle vorbehalten bleibt, bei denen eine CT-Untersuchung nicht angebracht ist. Da die Sensitivität und Spezifität nur bei annähernd 75 % liegen, braucht es zusätzlich ein selektives adrenales Venensampling, um die uni- bzw. bilaterale Aldosteronsekretion nachzuweisen und damit eine exakte Klassifikation des Subtyps zu gewährleisten. Das AVS kann bei < 40-Jährigen unterbleiben, bei denen ein eindeutig unilateraler Befund im CT festgestellt oder wenn keine chirurgische Behandlung angestrebt wird.

Bei missglücktem oder nicht möglichem AVS kann der Orthostasetest [6] als Hilfsbefund für die Subtypklassifizierung herangezogen werden. Die Bestimmung von 18-Hydroxikortikosteron wird nicht mehr als sinnvoll erachtet und die J-Cholesterolszintigraphie (NP-59) ist wenig treffsicher und auch nicht mehr verfügbar.

Adrenales Venensampling

Die Vorbereitung ist die gleiche wie beim Bestätigungstest. Die Untersuchung soll am nüchternen Patienten erfolgen. Nach dem Protokoll der Mayo Clinic wird 30 Minuten vor Beginn der Angiographie ein Synacthenperfusor mit 50 µg/h gestartet. Die Reihenfolge der Sondierung ist rechte Nebennierenvene (NNV) > linke NNV > V. cava inferior (VCI) (oder V. iliaca externa). Im entnommenen Blut werden Aldosteron und Kortisol bestimmt. Ein Kortisolquotient der NNV/VCI > 5 (> 2, wenn das AVS ohne Synacthenstimulation erfolgt [7]) bestätigt die richtige Lage des Katheters. Zur Seitenlokalisation der Aldosteronsekretion wird der Aldosteron-Kortisol-Quotient aus dem Blut der NNV berechnet. Ein > 4-fach höherer Quotient auf einer Seite bestätigt die unilaterale Sekretion (APA), ein Quotient < 3 die bilaterale (IHA). Bei unilateralem APA ist der Aldosteron-Kortisol-Quotient in der kontralateralen NNV oft niedriger als in der VCI [8].

Die Notwendigkeit des AVS wird in einer Studie der Mayo Clinic bei 194 PHA-Patienten eindrucksvoll bestätigt: 21,7 % der Patienten wären ohne AVS fälschlicherweise nicht und 24,7 % unnötig operiert worden [9].

Algorithmus zur Abklärung und Therapie des PHA

Patienten mit erhöhtem Risiko für PHA werden mittels ARR gescreent. Bei negativer ARR ist ein PHA sehr unwahrscheinlich, bei positiver ARR muss ein Bestätigungstest angeschlossen werden. Ist dieser positiv, folgt eine CT-Untersuchung der Nebennierenregion. Wenn keine operative Behandlung vorgesehen ist, bleibt es bei einer medikamentösen Therapie unter Einschluss eines MR-Antagonisten. Falls eine operative Therapie geplant ist, kann man bei < 40-Jährigen und einseitigem Adenombefund die Operation planen. Bei > 40-Jährigen muss noch ein AVS erfolgen. Bei einseitiger Aldosteronsekretion kann operiert werden, bei bilateraler Sekretion soll medika-

mentös behandelt werden. Bei < 40-Jährigen mit Apoplexie-Anamnese und bei familiärem PHA sollte eine Genanalyse bezüglich GRA in die Wege geleitet werden.

Therapieziele

Durch die Behandlung sollen nicht nur Blutdruck und Kalium, sondern auch das Aldosteron normalisiert bzw. die Aldosteronwirkung antagonisiert werden. Aldosteron *per se* hat ja negative Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System und führt zu Linksherzhypertrophie und trägt zum erhöhten Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall bei.

Wenn eine operative Therapie geplant ist, sollte eine Vorbehandlung mit einem Mineralokortikoidrezeptor- (MR-) Antagonisten wie Spironolacton in einer Dosis von 13× 25 bis 1× 100 mg täglich über 3–4 Wochen erfolgen (oder bei Unverträglichkeit mit Eplerenon 2× 25–50 mg täglich). Dies bewirkt eine Besserung/Normalisierung des Blutdrucks und Kaliums und Vermeidung eines postoperativen Hypoaldosteronismus. Außerdem lässt die Blutdruckreaktion Schlüsse auf die postoperativ zu erwartende Blutdrucksituation zu.

Therapie und Nachsorge

Unilaterale Aldosteronsekretion bei APA oder PAH

Für Patienten, denen ein operativer Eingriff ohne großes Risiko zugemutet werden kann, ist die laparoskopische Adrenalektomie die Therapie der Wahl. Mit der Operation werden Spironolacton und Kaliumsupplementation abgesetzt. Postoperativ werden neben Kontrollen des Blutdrucks auch die von Kalium über einige Wochen sowie von Aldosteron und Renin empfohlen. Eine Normalisierung des Blutdrucks ist in ca. 50 % der Fälle zu erwarten, bei den übrigen sollte die Blutdruckbehandlung zumindest erleichtert werden. Die Blutdrucksenkung erfolgt häufig nicht sofort nach der Operation, sondern braucht oft viele Wochen bis einige Monate. Eine fehlende Besserung der Blutdrucksituation kann durch eine falsche Diagnose (deshalb ist auch die postoperative Aldosteron-Renin-Kontrolle wichtig) oder auch durch eine gleichzeitig bestehende essenzielle Hypertonie bedingt sein [10].

Wenn eine operative Therapie nicht möglich oder nicht gewünscht ist, bleibt es bei einer medikamentösen Behandlung wie beim IHA (siehe unten).

Bilaterale Aldosteronsekretion bei IHA

Hier ist die Adrenalektomie nicht angezeigt, vielmehr kommt eine Dauertherapie mit Spironolacton (oder Eplerenon) zum Einsatz, im Bedarfsfall unterstützt durch Diuretika, ACE-Hemmer oder Kalziumkanalblocker. Wenn MR-Antagonisten nicht gegeben werden können, kommen Triamteren oder Amilorid infrage. Neben den Blutdruckkontrollen sind auch regelmäßige Kontrollen des Serum-Kaliums erforderlich, in Einzelfällen wird trotz Spironolacton eine Kaliumsupplementation notwendig sein.

Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus (GRA)

Die Therapie der Wahl ist abendliches Dexamethason in der kleinsten notwendigen Dosis (eventuell in Kombination mit einem MR-Antagonisten), um Blutdruck und Kalium im Normbereich zu halten.

■ Phäochromozytom

Zum Phäochromozytom (Phäo) gibt es keine Richtlinien der großen Fachgesellschaften, aber Empfehlungen, die am „First International Symposium on Pheochromocytoma“ im Rahmen einer Konsensuskonferenz an den „National Institutes of Health“ (NIH) im Oktober 2005 (ISP 2005) erarbeitet und von Pacak et al. 2007 publiziert wurden [11]. In der folgenden Übersicht werden diese weitgehend berücksichtigt.

Definition und Lokalisation

Unter Phäo versteht man einen katecholaminproduzierenden Tumor der chromaffinen Zellen des sympathoadrenalen Systems. Wenn dieser Tumor vom Nebennierenmark ausgeht, wird er als Phäo im engeren Sinn bezeichnet, wenn er extraadrenal lokalisiert ist, als Paragangliom (PGL). Wenn der Tumor Katecholamine sezerniert, spricht man vom funktionellen Phäo/PGL.

98 % der Tumoren finden sich intraabdominell, 85 % intraadrenal, bis zu 2 % intrathorakal und 0,2 % im Halsbereich [12].

Inzidenz und Prävalenz

In den USA ist die Inzidenz mit 9,5 pro Million Einwohner jährlich (entspricht dann 50 pro Million Hypertoniker jährlich) offenbar höher als in Schweden mit 2,1 [13]. Die Prävalenz unter Hypertonikern wird mit < 0,5 % angegeben, bei adrenalen Inzidentalomen mit 5 % [14].

Hormonelle Aktivität

Rund 15–20 % der Phäo/PGL sezernieren kein Noradrenalin (NA) oder Adrenalin (A) und sind asymptomatisch. Sie sezernieren aber fast immer Metanephrine, was für den Nachweis genutzt wird. Sezernierende/funktionelle adrenale Phäo geben A und NA oder nur A (insbesondere bei MEN-2) und sehr selten Dopamin (DA) in die Blutbahn ab. Extraadrenale PGL sezernieren NA und selten DA, aber kein A. Wenn also A bzw. Metanephrin (MN) nachgewiesen wird, muss es sich um ein adrenales Phäo handeln. Wenn NA bzw. Normetanephrin (NMN) sezerniert wird, kann es sich um ein adrenales Phäo oder um ein PGL handeln.

Es können aber auch andere vasoaktive Substanzen, wie Neuropeptid Y, Adrenomedullin und ANP sowie ACTH (ektopes Cushing-Syndrom) und IL-6, sezerniert werden.

Klinik

Die diagnostische Trias an Symptomen besteht aus anfallsartigen Kopfschmerzen, verbunden mit Palpitationen/Tachykardie und Schweißausbrüchen (Sensitivität 91 %, Spezifität 94 %). Die weiteren klinischen Erscheinungen sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Wegen der manchmal krisenhaften kardiovaskulären Erscheinungen sind Phäo potenziell lebensbedrohliche Tumoren, weshalb eine frühzeitige Diagnose und Therapie anzustreben sind. Hinzu kommt eine erhöhte Inzidenz von Zweitumoren, die zu einer 4-fach erhöhten Mortalität Anlass geben [15].

Wann nach Phäochromozytom suchen?

Nicht bei allen Hypertonikern soll in Richtung Phäo getestet werden, aber bei Situationen, die auf ein Phäo verdächtig sind. Diese sind in Tabelle 4 gelistet.

Differenzialdiagnose

Tabelle 5 gibt eine Reihe von Zuständen wieder, die mit Phäo-verdächtigen Symptomen verbunden sein können.

Biochemische Diagnostik

Die Bestimmung von Noradrenalin/Adrenalin im Plasma oder Harn bzw. von Vanillylmandelsäure/Dopamin im Harn als alleinige Tests wird wegen der zu geringen Sensitivität (< 85 % bzw. < 75 %) nicht mehr empfohlen [11].

Vielmehr sollten die fraktionierten freien Metanephrine (MN, NMN), bzw. Methoxytyramin, das sind die durch die Catechol-o-Methyltransferase gebildeten Abbauprodukte der Katecholamine, im Plasma und/oder Harn gemessen werden. A, NA bzw. DA werden in den Tumoren zwar gebildet, aber nicht immer sezerniert. Aber in fast allen Tumoren werden sie zu Metanephrinen (bzw. Methoxytyramin) metabolisiert und ständig in die Zirkulation abgegeben und können im Plasma oder Harn nachgewiesen werden.

Plasmametaneprine

Die Messung der fraktionierten freien Plasmametaneprine (MN, NMN) hat eine sehr hohe Sensitivität von annähernd 99 %, wobei die Spezifität mit 85–90 % deutlich geringer ist [16]. Beim ISP 2005 konnte man sich nicht darauf einigen, ob die Bestimmung im Plasma oder Harn zu bevorzugen ist. Hier gibt es unterschiedliche Standpunkte des NIH (Plasma) und der Mayo Clinic (Harn). Die Methode sollte wohl auch nach den lokalen Möglichkeiten und Erfahrungswerten ausgesucht werden. Wichtig ist, dass bei einem Screening für einen potenziell gefährlichen Tumor einer hohen Sensitivität der Vorrang gegeben wird. Um das Problem der niedrigen Spezifität etwas auszugleichen, werden höhere Cut-offs im Vergleich zu den

Tabelle 3: Klinische Erscheinungen bei Phäochromozytom. Mod. nach [13].

Kopfschmerzen	80 %
Palpitationen/Tachykardie	64 %
Schwitzen	57 %
Blutdruckalteration	–
Dauerhochdruck (NA)	30 %
Paroxysmaler Hochdruck (A + NA)	50 %
Normaler Blutdruck (DA, nicht sezernierend)	–
Orthostatische Hypotonie (A, DA, geringes Plasmavolumen)	–
Hypotonie (A, DA)	–
Blässe	–
Glukosetoleranzstörung, Diabetes mellitus	–
Kardiomyopathie, Myokardinfarkt, Lungenödem	–
ZNS-Störung	–
Krampfanfall	–
Apoplexie	–
Herdsymptomatik	–
Asymptomatisch	8–21 %

A: Adrenalin, NA: Noradrenalin, DA: Dopamin

Tabelle 4: Indikationen zur Abklärung auf Phäochromozytom (Risikopatient)

Typische Symptomatik
Therapieresistente Hypertonie
Hypertonie bei < 20-Jährigen
Unklare Episoden von Tachy-/Bradyarrhythmie und/oder Hyper-/Hypotonie bei Operation, Anästhesie, Angiographie, Geburt, etc.
Idiopathische Kardiomyopathie
Hypertonie kombiniert mit Diabetes mellitus Typ 2
Nebennierentumor bzw. Inzidentalom*
Familiäre Syndrome
MEN-2A/B
Von-Hippel-Lindau-Typ 2
Neurofibromatose-Recklinghausen Typ 1
Paragangliom-Syndrom 1 und 4 (3)

* In jüngster Zeit bis zu 50 % Zufallsbefund bei abdomineller Bildgebung.

MEN: Multiple endokrine Neoplasie

Referenzwerten empfohlen: Eine für die Plasmametanephriene 4-fache obere Norm bedeutet ein sicheres Phäo. Werte darunter brauchen einen Bestätigungstest [11]. Wegen der relativ geringen Spezifität der Plasmametanephrienebestimmung wird diese von der Mayo Clinic nur für Patienten mit hohem Phäo-Risiko empfohlen, wie positive Familienanamnese, genetisches Syndrom (MEN-2, VHL-2, etc.), adrenales Inzidentalom mit verdächtiger Bildgebung und bei früher reseziertem Phäo mit neuerlicher typischer Symptomatik. Für Patienten mit geringerem Risiko wird die Bestimmung der 24-h-Harnmetanephriene und -katecholamine empfohlen [17].

Wenn die Plasmametanephriene im Graubereich liegen, können als Bestätigungstest die 24-h-Harnmetanephriene und -katecholamine [17] oder 24-h-Harnmetanephriene und Serum-Chromogranin-A (CgA) gemessen werden [18], wobei zu beachten ist, dass bei Einnahme von Protonenpumpenhemmern die CgA-Werte um ein Vielfaches erhöht sein können.

Tabelle 5: Differenzialdiagnose des Phäochromozytoms

Rebound-Phänomen nach Clonidin oder Betablockern
Stressreaktion nach Operation
Autonome Dysfunktion, Guillain-Barré, Rückenmarksverletzung
Panikattacken besonders bei Behandlung mit Trizyklika
Pseudophäochromozytom (Stressreaktion, besonders emotionale)
Präeklampsie
Sympathikomimetika: Kokain, Amphetamin, Terbutalin, Phenylephrin etc.
MAO-Hemmer in Kombination mit Tyramin-haltigen Nahrungsmitteln

Bei der Bestimmung der Plasmametanephriene sind die Methode und die möglichen Störfaktoren wichtig. Generell soll die Blutabnahme am Morgen am nüchternen liegenden Patienten erfolgen. Es wird zunächst eine i. v. Verweilkanüle gelegt und die Blutabnahme selbst erfolgt dann erst mindestens 20 Min. später, um den Faktor Stress und Körperhaltung auszuschalten. Es darf vorher nicht geraucht und kein Kaffee getrunken werden. Mittel, die die Messung direkt oder indirekt beeinflussen, sollten einige Tage vorher pausiert werden, wie Paracetamol, Buspiron, trizyklische Antidepressiva, Phenoxybenzamin oder Labetalol. Die direkte Beeinflussung gilt für die Bestimmung mittels Flüssigkeitschromatographie mit elektrochemischer Detektion, nicht aber mit Tandem-Massenspektrometrie und für Radioimmunoassay- (RIA-) Methoden. Die RIA-Tests sind allerdings noch nicht ausreichend anerkannt, obwohl sie gute Übereinstimmung mit den chromatographischen Methoden zeigen. Sinngemäß gilt dies auch für die Harnbestimmungen.

Harnmetanephriene und -katecholamine

Für die Mayo Clinic ist die kombinierte Messung der fraktionierten Metanephriene (MN, NMN) bzw. Gesamtmetanephriene und der Katecholamine (A, NA, DA) im 24-h-Harn Methode der ersten Wahl bei der Phäo-Abklärung, wenn es nicht um Hochrisikopatienten geht. Die in *UpToDate* angegebene Sensitivität und Spezifität von jeweils 98 % [17] bezieht sich aller-

Tabelle 6: Bildgebende Verfahren zur Tumorlokalisation. Mod. nach [13, 21, 22, 30–32].

		Sensitivität in %	Spezifität in %	Anmerkung
MRT	Abdomen + Becken	93–100	50–97	Nur in 11 % typisch helles T2
CT		85–94	70	α- (und β-) Blockade bei ionisiertem Kontrastmittel
Funktionelle Bildgebung		Spezifisch via hNET		
¹²³ I-MIBG Szintigraphie (SPECT)		83–100	95–100	SD-Blockade! Vorher keine Kalzium-Antagonisten, Labetalol, Trizyklika; extradrenale PGL schlecht erfasst
¹⁸ F-FDA PET		Bis 100	Bis 100	Besonders gute Erfassung von Metastasen, Phäo bei VHL
		Unspezifisch		
¹⁸ F-FDOPA PET		Bis 100	Bis 100?*	Normale NN nicht angefärbt; wenig sensitiv für Metastasen; auch andere NET positiv
¹⁸ F-FDG PET		76	Gering	Keine Unterscheidung benigne vs. maligne; sehr sensitiv bei malignem Phäo
⁶⁸ Ga-DOTA-TOC/-NOC		–	–	Sensitiver als ¹¹¹ In-Pentetretotid
Pentetretotid ¹¹¹ In-Pentetretotid		Gering	Gering	Sensitiver für Metastasen als für Primärtumor

* Siehe Text funktionelle Bildgebung

SD: Schilddrüse; PGL: Paragangliom; Phäo: Phäochromozytom; VHL: Von-Hippel-Lindau-Syndrom; NN: Nebenniere; NET: neuroendokriner Tumor

Tabelle 7: Mit Phäochromozytom/Paragangliom assoziierte Genmutationen. Mod. nach [11, 33, 34].

	MEN-2	VHL-2	NF-1	FPGL-1	FPGL-4
Gen (Funktion)	RET (Protoonkogen)	VHL (Tumorsuppressor)	NF1 (Tumorsuppressor)	SDHD (SDH-Subunit D)	SDHB (SDH-Subunit B)
Genlocus	10q11.2	3p25–3p26	17q11.2	11q23	1p36
Phäo/PGL-Prävalenz	~ 50 %	~ 25 %	2–5 %	?	?
Häufigste Lokalisation	Adrenal	Adrenal	Adrenal	Extraadrenal	Extraadrenal
Malignität	4 %	< 10 %	~ 10 %	Selten	Häufig, bis 70 %
Prävalenz in Europa	0–5 %	4–11 %	–	0,8–10 %	1,5–10 %

SDH: Sukzinatdehydrogenase

dings auf Gesamtmetanephrine plus Katecholamine [19] und nicht auf fraktionierte Metanephrine, wie im Text fälschlich vermerkt. Dabei wird ein Cut-off von ungefähr der 2-fachen oberen Norm vorgeschlagen [19]. Bei 24-h-Harnuntersuchungen sollte übrigens nicht auf die Kreatininbestimmung vergessen werden, mit der die Sammelqualität überprüft werden kann.

Clonidintest

Im Zweifelsfall, z. B. bei leicht erhöhten Metanephrinen und negativem Bestätigungstest, kann der Clonidintest Klärung bringen. Blut wird vor und 3 Stunden nach Einnahme von 0,3 mg Clonidin zur Bestimmung von Plasma-NMN (oder -NA) abgenommen. Ein Abfall von NMN von > 40 % (oder NA > 50 %) schließt ein Phäo weitgehend aus.

Algorithmus zur biochemischen Phäochromozytomabklärung

Als Screening bei Phäo-Verdacht werden Plasma- oder Harn-MN bestimmt. Bei normalem Wert und niedrigem Phäo-Risiko erscheint ein Phäo ausgeschlossen. Bei hohem Risiko wird die Untersuchung unter Einschluss von Plasma- und Harn-MN und Harnkatecholaminen während einer symptomatischen Phase durchgeführt. Sind die MN beim Screening leicht erhöht (bis 4-fach obere Norm), erscheint beim Hochrisikopatienten das Phäo sehr wahrscheinlich, beim Niedrigrisikopatienten braucht es einen Bestätigungs- oder Clonidintest. Wenn dieser positiv ist, ist ein Phäo sehr wahrscheinlich, wie auch bei stark erhöhten Screening-MN (> 4-fach obere Norm). Erst dann folgt die Lokalisationsdiagnostik.

Tumorlokalisation

Erst wenn die biochemische Diagnose Phäo gestellt ist, kommen bildgebende Verfahren zur Tumorlokalisation zum Einsatz (Tab. 6).

CT/MRT

Als erste Maßnahmen kommen CT oder MRT infrage, die in etwa vergleichbare Ergebnisse liefern, wobei die MRT offenbar doch nicht so spezifisch ist, wie bisher angenommen. Das typische Bild mit hoher Signalintensität in T2 wurde in einer neueren Studie nur in 11 % gefunden [21]. Es sollten initial immer Abdomen und Becken erfasst werden und wenn diese negativ sind, auch Hals und Thorax.

Funktionelle Bildgebung

Wegen der nicht ausreichenden Spezifität von CT/MRT sollte zusätzlich eine funktionelle Bildgebung erfolgen. Ledig-

lich bei kleinen adrenalen Phäo (< 5 cm), die eindeutig A/MN sezernieren, kann darauf verzichtet werden, da in diesem Kontext eine extraadrenale Lokalisation bzw. Metastasierung unwahrscheinlich ist. Bei diesen nuklearmedizinischen Methoden unterscheidet man spezifische Verfahren, bei denen die Traceraufnahme über den Noradrenalintransporter (hNET; ¹²³I-MIBG, ¹⁸F-FDA, ¹¹C-Adrenalin, ¹¹C-Hydroxyephedrin) erfolgt, von unspezifischen, bei denen der Glukosetransporter (¹⁸F-FDG), der Aminosäuretransporter (¹⁸F-FDOPA) oder Somatostatinrezeptoren (¹¹¹In-Pentetroide, ⁶⁸Ga-DOTANOC/DOTATOC) involviert sind [22]. In Tabelle 6 sind die Verfahren zusammengestellt. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die für ¹⁸F-FDOPA angegebene Spezifität von annähernd 100 % an kleinen Kollektiven mit hohem Phäo-Risiko erhoben wurde und so in der klinischen Praxis sicher nicht gegeben ist. Z. B. lassen sich damit auch andere neuroendokrine Tumoren, u. a. Insulinome, darstellen.

Laut ISP 2005 ist derzeit die ¹²³I-MIBG-Szintigraphie/SPECT die Methode der ersten Wahl. Wegen der nicht optimalen Sensitivität bei Metastasen können auch neuere Methoden zum Einsatz kommen, wie die ¹⁸F-FDA PET oder ¹¹C-Hydroxyephedrin/Adrenalin-PET, die aber nur an wenigen Orten verfügbar sind. Die ¹⁸F-FDOPA-PET ist fast überall verfügbar, sehr sensitiv, aber leider offenbar nicht so spezifisch.

Selektives adrenales Venensampling

Als mögliche Methode, ein Phäo bei negativer Bildgebung und positiver Biochemie doch noch nachzuweisen, wird in der Literatur das selektive adrenale Venensampling zur Plasmametaneprhin-/katecholaminbestimmung angeführt. Diese Methode ist allerdings nach neuen Untersuchungsergebnissen sehr infrage zu stellen, da bei Patienten ohne Phäo in der rechten NNV bis zu 83-fach höhere AdrenalinKonzentrationen als links gemessen werden können [20].

Algorithmus zur Lokalisationsdiagnostik des Phäochromozytoms

Ein Phäo ist durch die biochemische Diagnostik bereits weitgehend gesichert. Als erster Schritt in der Bildgebung folgt ein MRT (/CT) von Abdomen und Becken. Wird kein Tumor gefunden, folgt ein MRT (/CT) von Hals und Thorax. Bei Tumoren > 5 cm oder bei kleineren, die kein typisches MRT- (/CT-) Bild zeigen bzw. nur NA oder NMN bilden, ist der nächste Schritt die funktionelle Bildgebung mittels MIBG-Szintigraphie oder FDA/DOPA-PET. Ein positiver Befund bestätigt und lokalisiert das Phäo. Bei negativem Befund können Octreos-

can und/oder venöses Sampling in Betracht gezogen werden. Bei einem Tumor, der < 5 cm misst und A bzw. NA sezerniert, ist klar, dass es sich um ein adrenales Phäo handeln muss.

Genetik

Bei ¼ der Patienten mit sporadischem Phäo/PGL kann man Keimbahnmutationen finden, die zur Tumorbildung Anlass geben [23]. Es handelt sich dabei um folgende Syndrome: multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN-2), Von-Hippel-Lindau Typ 2 (VHL-2), Neurofibromatose Typ 1 (NF-1) und die familiären Paragangliom-Syndrome Typ 1 und 4 (FPGL-1, FPGL-4) und sehr selten Typ 3 (FPGL-3). Die Gendefekte, Tumorlokalisationen, etc. sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Wegen der nicht zu vernachlässigenden Häufigkeit von Keimbahnmutationen und deren Konsequenzen werden bei Patienten mit Phäo/PGL Genanalysen in der angegebenen Reihenfolge nach entsprechender Aufklärung und Einverständniserklärung empfohlen. Bei < 50-Jährigen oder bei positiver Familienanamnese VHL → RET → SDHB → SDHD; bei multiplen Phäos SDHB → SDHD → VHL; bei malignem Phäo SDHB → VHL; bei bilateralen Phäos VHL → RET → SDHD. Nach einer neueren Untersuchung könnte man bei > 50-Jährigen bzw. bei unilateralem Phäo ohne Hinweise auf eine familiäre Erkrankung auf Genanalysen verzichten [24].

Therapie

Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Resektion des Tumors, wenn immer sie möglich ist, nach entsprechender Vorbehandlung.

Vorbehandlung

Durch die Vorbehandlung sollen Blutdruck, Herzfrequenz und Plasmavolumen normalisiert werden. Weiters soll sie zum Schutz vor intraoperativem Katecholaminexzess (hypertensive Krise, gefährliche Herzrhythmusstörung) beitragen. Die Dauer der Vorbehandlung sollte mindestens 7–14 Tage betragen. In den Tagen vor der Operation wird eine kochsalzreiche Diät und präoperativ eine Hydrierung empfohlen.

Auf der ISP 2005 bestand Konsens darüber, dass eine Vorbehandlung notwendig sei, aber nicht über deren Art. Die zur Auswahl stehenden Medikamente sind in Tabelle 8 angeführt. Labetalol und Carvedilol werden wegen des ungünstigen Verhältnisses der α - zur β -Blockade (1:7 anstelle von 4:1) nicht empfohlen [11, 25].

Vielfach bewährt hat sich die Verabreichung eines Alphablockers, entweder Doxazosin oder Phenoxybenzamin, in einschleichender Dosierung. Doxazosin (Beginn mit 1 mg am Abend, dann bis max. 16 mg tgl., letzte Dosis in der Früh vor OP) hat als reversibler, kompetitiver, spezifischer α_1 -Blocker mit kürzerer Halbwertszeit theoretische Vorteile vor dem nicht-reversiblen, nicht-kompetitiven, unspezifischen Phenoxybenzamin mit langer Halbwertszeit (10–20 mg bis max. 100 mg aufgeteilt auf 2–3 Tagesdosen, u. U. auch mehr; letzte Dosis am Abend vor der Operation) [26]. Allerdings zeigt eine neue Studie im Vergleich dieser Vorbehandlungen zwischen der Mayo Clinic und der Cleveland Clinic keinen Unterschied im Outcome, wohl aber im intraoperativen Blutdruckverhalten und beim Verbrauch von intravenöser Salzlösung und Plasma-

Tabelle 8: Medikamente zur Vorbehandlung vor geplanter Operation [25].

- Alphablocker (Doxazosin, Phenoxybenzamin)
- Alpha- und Betablocker (Cave: Betablocker nur nach begonnener Blockade bei Tachykardie und/oder Rhythmusstörung)
- Kalziumkanalblocker
- ACE-Inhibitoren
- Metyrosin (α -Methyl-p-Tyrosin)

expandern sowie Phenylephrin [27]. Durch die Dosistitrierung wird eine Normalisierung des Blutdrucks angestrebt ohne oder mit nur minimalen orthostatischen Problemen.

Wenn Tachykardie und/oder Herzrhythmusstörungen ein Problem darstellen, wird zusätzlich ein β_1 -Blocker gebraucht. Eine Betablockertherapie soll aber grundsätzlich erst nach begonnener Alphablockade gestartet werden, da es sonst zu bedrohlichen Blutdruckanstiegen kommen kann.

Operation

Die chirurgische Resektion eines Phäo stellt einen Hochrisikoeingriff dar und bedarf deshalb erfahrener Chirurgen und auch Anästhesisten. Wegen der möglichen postoperativen Komplikationen (Hypo-/Hypertonie, tachykarde Herzrhythmusstörung, Hypoglykämie) ist die Überwachung auf einer Intensivstation notwendig.

Die Methode der ersten Wahl ist bei (benignen) Tumoren bis 10 cm Größe die laparoskopische transperitoneale (u. U. retroperitoneale) Tumorresektion. Offene abdominelle/lumbale/thorakoabdominelle Eingriffe sind bei malignen und sehr großen Phäo notwendig.

Bei bilateralen oder familiären Phäo kann die Tumorenukleation unter Erhalt der Nebennierenrinde sinnvoll sein, wobei aber mit einer höheren Rezidivrate zu rechnen ist.

Malignität

19 % aller Tumoren und 10 % der sporadischen adrenalen Phäo sind maligne. PGL sind in 52 % maligne, bei SDHB-Mutation in bis zu 70 %. In 10 % ist bei der Erstdiagnose bereits eine Metastasierung nachweisbar. Tumoren > 5 cm sind in 76 % maligne, Tumoren < 5 cm in 24 % [13].

Histologisch ist die Dignität nicht sicher beurteilbar. Eindeutige Malignität liegt vor, wenn Metastasen in nicht-sympathoadrenalem Gewebe nachgewiesen werden. Die Bestimmung des Proliferationsmarkers Ki-67 im histologischen Präparat ist in der Dignitätsbeurteilung hilfreich, da benigne Phäos immer < 2,5 % exprimierten [28], d. h. bei höheren Werten muss von einem malignen Tumor ausgegangen werden. Die Ki-67-Bestimmung sollte von den Pathologen automatisch mitgeliefert werden.

Nachsorge

Wegen des hohen malignen Potenzials ist eine jährliche Nachkontrolle notwendig, die über 10 Jahre und bei familiärem Phäo bzw. extraadrenalem PGL lebenslang durchgeführt werden sollte. Metanephrikontrollen werden 2 Wochen postoperativ und dann jährlich empfohlen [29]. Die Bildgebung erfolgt bei

ansteigenden Metanephrenen mittels ^{123}I -MIBG-Szintigraphie oder ^{18}F -FDOPA/FDA-PET.

Relevanz für die Praxis

Der PHA und das Phäo bedingen eine endokrine Hypertonie, die im Vergleich zur essenziellen Hypertonie mit einer erhöhten Komplikationsrate bis hin zu einer gesteigerten Mortalität verbunden ist. Diese Überfunktionszustände der Nebenniere sind einer spezifischen Therapie zugänglich, was zu einer Verbesserung der Prognose führt. Der PHA ist mit einer Prävalenz > 10 % unter den Hypertonikern ziemlich häufig, das Phäo ist seltener, dafür aber potenziell gefährlicher. Es ist deshalb notwendig, diese Formen der Hypertonie bei Hypertonikern, bei denen ein erhöhtes Risiko für diese Erkrankungen anzunehmen ist, mittels Screenings und allfälligen weiteren Tests nachzuweisen bzw. auszuschließen. Die Therapie erfolgt in der Mehrzahl der Fälle chirurgisch, ansonsten medikamentös, wobei die Wahl der Mittel sehr von der Kenntnis der Nebennierenstörung beeinflusst wird. Beim Phäo werden Genanalysen bezüglich möglicher Keimbahnmutationen empfohlen und wegen des nicht zu vernachlässigenden malignen Potenzials sind langjährige Nachkontrollen erforderlich.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur:

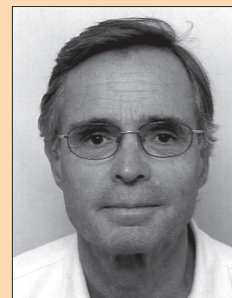
1. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3266–81.
2. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2293–300.
3. Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. Lancet 2008; 371: 1921–6.
4. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 1045–50.
5. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. Hypertension 2003; 42: 161–5.
6. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, et al. Predictive value of preoperative tests in dis-

- criminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4526–33.
7. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. J Hypertens 2008; 26: 613–21.
8. Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70: 14–7.
9. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. Surgery 2004; 136: 1227–35.
10. Proye CA, Mulliez EA, Carnaille BM, et al. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? Surgery 1998; 124: 1128–33.
11. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International

- Symposium October 2005. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; 3: 92–102.
12. Manger WM. In search of pheochromocytomas. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4080–2.
13. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. Endocr Rev 2003; 24: 539–53.
14. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. Ann Intern Med 2001; 134: 315–29.
15. Khorram-Manesh A, Ahlman H, Nilsson O, et al. Mortality associated with pheochromocytoma in a large Swedish cohort. Eur J Surg Oncol 2004; 30: 556–9.
16. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? JAMA 2002; 287: 1427–34.
17. Young WF, Kaplan NM. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. UpToDate 2010. http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-pheochromocytoma?source=search_result&selectedTitle=1%7E150 [gesehen 28.03.2011].
18. Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Young WF Jr, et al. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephries follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephries for pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 91–5.
19. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4533–9.
20. Freel EM, Stanson AW, Thompson GB, et al. Adrenal venous sampling for catecholamines: a normal value study. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 1328–32.
21. Jacques AE, Sahdev A, Sandrasagara M, et al. Adrenal pheochromocytoma: correlation of MRI appearances with histology and function. Eur Radiol 2008; 18: 2885–92.
22. Havekes B, King K, Lai EW, et al. New imaging approaches to pheochromocytomas and paragangliomas. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72: 137–45.
23. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 2002; 346: 1459–66.
24. Pigny P, Cardot-Bauters C, Do Cao C, et al. Should genetic testing be performed in each patient with sporadic pheochromocytoma at presentation? Eur J Endocrinol 2009; 160: 227–31.
25. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4069–79.
26. Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. World J Surg 2002; 26: 1037–42.
27. Weingarten TN, Cata JP, O'Hara JF, et al. Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma. Urology 2010; 76: 508.e6–508.e11.
28. Van der Harst E, Bruining HA, Jaap Bonjer H, et al. Proliferative index in pheochromocytomas: does it predict the occurrence of metastases? J Pathol 2000; 191: 175–80.
29. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. Lancet 2005; 366: 665–75.
30. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 479–91.
31. Brink I, Hoegerle S, Klisch J, et al. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. Fam Cancer 2005; 4: 61–8.
32. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, et al. ^{123}I -meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2596–606.
33. Scholz T, Schulz C, Klose S, et al. Diagnostic management of benign and malignant pheochromocytoma. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007; 115: 155–9.
34. Eric I, Neumann HP. When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70: 354–7.

Univ.-Ass. Prof. Dr. Gerd Finkenstedt

Bis September 2010 tätig an der Medizinischen Universitätsklinik in Innsbruck, seit 1979 als Facharzt für Innere Medizin und seit 1995 mit dem Additivfach Endokrinologie und Stoffwechsel. Seit 1986 Leiter der Ambulanz für Endokrinologie, Osteologie und Hypertensiologie und des Hormon- und Hochdrucklabors. Zwischen 1986 und 2009 lokaler Leiter verschiedenster, teils multi-zentrischer klinischer Studien.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung