

Michael Stimpel
und Werner Kaufmann

Obwohl krisenhafte Blutdruckanstiege als Leitsymptom des Phäochromozytoms gelten, werden sie jedoch nicht selten auch bei Patienten mit primärer Hypertonie oder anderen sekundären Hypertonieformen beobachtet. Hieraus ergibt sich in vielen Fällen die Notwendigkeit eines rationellen, differentialdiagnostischen Vorgehens, das die Kenntnisse der biochemischen und bildgebenden Nachweisverfahren katecholaminproduzierender Tumoren voraussetzt. – Bei biochemisch gesichertem Phäochromozytom sollte therapeutisch primär eine operative Entfernung des Tumors angestrebt werden, wobei präoperativ eine spezifische, medikamentöse Therapie einzuleiten ist.

Phäochromozytom

Pathogenese

Phäochromozytome sind katecholaminproduzierende Tumoren des chromaffinen Gewebes, die meist als gutartig (90 Prozent), in zehn Prozent der Fälle jedoch als bösartig einzustufen sind (7). Zwei Drittel der Tumoren sezernieren Adrenalin und Noradrenalin, ein Drittel fast ausschließlich Adrenalin. Eine vermehrte Sekretion von Dopamin wird überwiegend bei malignen Phäochromozytomen beobachtet. – Neben einem familiär gehäuften Vorkommen (oft extraadrenal gelegene Tumoren, sogenannte Paragangliome) werden Phäochromozytome überdurchschnittlich häufig bei anderen Organerkrankungen angetroffen (Multiple endokrine Adenomatosen Typ 2A und 2B, Neurofibromatose Recklinghausen, Angiomatosis retinae et cerebri, Sturge-Weber-Syndrom, Carney's Trias).

85 Prozent der Phäochromozytome sind im Nebennierenmark, 15 Prozent im Bereich des abdominellen und thorakalen Grenzstranges (meist paraaortal) lokalisiert (sogenannte Paragangliome).

Das klinische Beschwerdebild dieser seltenen Erkrankung ist bedingt durch die permanente oder schubweise Überschwemmung des Organismus mit Katecholaminen und deren Wirkung auf Herz, Kreislauf und Stoffwechsel. Es ist daher eher unspezifisch und in seiner Intensität sehr unterschiedlich ausgeprägt: Schweißausbrüche, Herzklopfen, Kopfschmerzattacken, Zittern

Aktualisierte Diagnostik und Therapie

Tabelle 1: Klinische Symptomatik bei Phäochromozytom

Beschwerdebild	%
Kopfschmerzen	80
Schweißausbrüche	65
Herzklopfen	60
Nervosität/innere Unruhe	45
Gesichtsblässe	45
Tremor	35
Abdominalschmerzen/ Flankenschmerzen	15
Sehstörungen/Schwindel	15

usw. (Tabelle 1) können sowohl „explosionsartig“ auftreten als auch weitgehend fehlen oder von den Patienten als nicht sonderlich störend toleriert werden. „Leitsymptom“ des Phäochromozytoms ist eine dauernde oder krisenhafte Erhöhung des arteriellen Blutdruckes; nur in wenigen Fällen werden permanent normotone Blutdruckwerte angetroffen. Ein Drittel der Patienten mit Phäochromozytom weist (katecholaminbedingte) Hyperglykämien auf.

Medizinische Klinik II (Direktor:
Professor Dr. med. Werner Kaufmann)
der Universität zu Köln

Diagnose

Die definitive Diagnose eines Phäochromozytoms erfordert den biochemischen Nachweis einer autonomen Katecholamin-(Über-)Produktion. Als zuverlässigstes diagnostisches Verfahren hat sich die Bestimmung der Katecholamine (oder deren Metaboliten Vanillinmandelsäure oder Metanephrine) im 24-Std.-Sammelurin erwiesen (Tabelle 2). Diese Untersuchung kann – zuverlässige Sammlung des Urins vorausgesetzt – unter ambulanten Bedingungen problemlos durchgeführt werden. Die Bestimmung der Katecholamine im Plasma ist eine weitere Möglichkeit, eine pathologisch gesteigerte Katecholaminproduktion nachzuweisen. Diese Untersuchung ist jedoch nur sinnvoll, wenn die Blutentnahme über eine mindestens 30 Minuten zuvor gelegte Verweilkannüle (Braunüle) gewährleistet ist und der Patient zirka 30 bis 60 Minuten vor der Blutentnahme in einem weitgehend abgeschirmten Raum gelagert werden kann. Sollten diese – zugegeben optimalen Bedingungen – nicht vorhanden sein, empfehlen wir, auf diese Untersuchung zu verzichten, da einerseits falsch-positive Ergebnisse überdurchschnittlich häufig sind und andererseits – daraus resultierend – Kosten ohne diagnosti-

schen Zugewinn entstehen. Eine „Ausnahmeindikation“ der unvorbereiteten Blutentnahme zur Plasmakatecholaminbestimmung stellt die hypertensive Krise dar.

Bei nicht eindeutigen Ausfall der Katecholaminbestimmungen werden Funktionsteste empfohlen, von denen heute lediglich noch das Verhalten der Katecholaminsekretion nach Applikation von Clonidin (bei eher hypertoner Blutdrucklage) und Glukagon (bei eher normotoner Blutdrucklage) differentialdiagnostisch genutzt wird.

Die Suppressierbarkeit der physiologischen Katecholaminsekretion durch Clonidin wird zur Abgrenzung gegen eine autonome, nichtsuppressierbare Katecholaminproduktion bei Vorliegen eines Phäochromozytoms als differentialdiagnostisches Kriterium gewertet. Der orale Clonidin-Hemmtest wird am liegenden Patienten durchgeführt. Nach Applikation von 300 µg Clonidin erfolgen Blutentnahmen zur Plasma-Katecholaminbestimmung in stündlichen (besser halbstündlichen) Abständen über einen Zeitraum von drei Stunden (1). Bei den von uns untersuchten Patienten mit post-operativ gesichertem Phäochromozytom zeigte sich jedoch kein diagnostischer Zugewinn im Vergleich zur (wiederholten) Katecholaminbestimmung im 24-Std.-Sammelurin (8), so daß dieser Test unserer Meinung nach nur in jenen Fällen indiziert erscheint, in denen eine zuverlässige Urin-Sammlung nicht gewährleistet (inkontinente Patienten, Kinder) oder nicht möglich (terminalniereninsuffiziente Patienten) ist. Personal-, Zeit- und Kostenaufwand bedingen ohnehin, daß die Durchführung dieses Funktionstestes lediglich in Spezialambulanzen oder unter stationären Bedingungen durchgeführt werden sollte.

Vielversprechend als einfach durchzuführender Funktionstest ist die Bestimmung der Katecholaminkonzentration im Nachturin nach abendlicher Gabe von 300 µg Clonidin (Sammelperiode von 21 bis 7 Uhr, Bettruhe). Als Referenz dient die Bestimmung der Katecholaminkonzentration im Tagesurin (Sammelperiode 9 bis 20 Uhr). Bereits ohne Clonidin-Gabe ist mit einer deut-

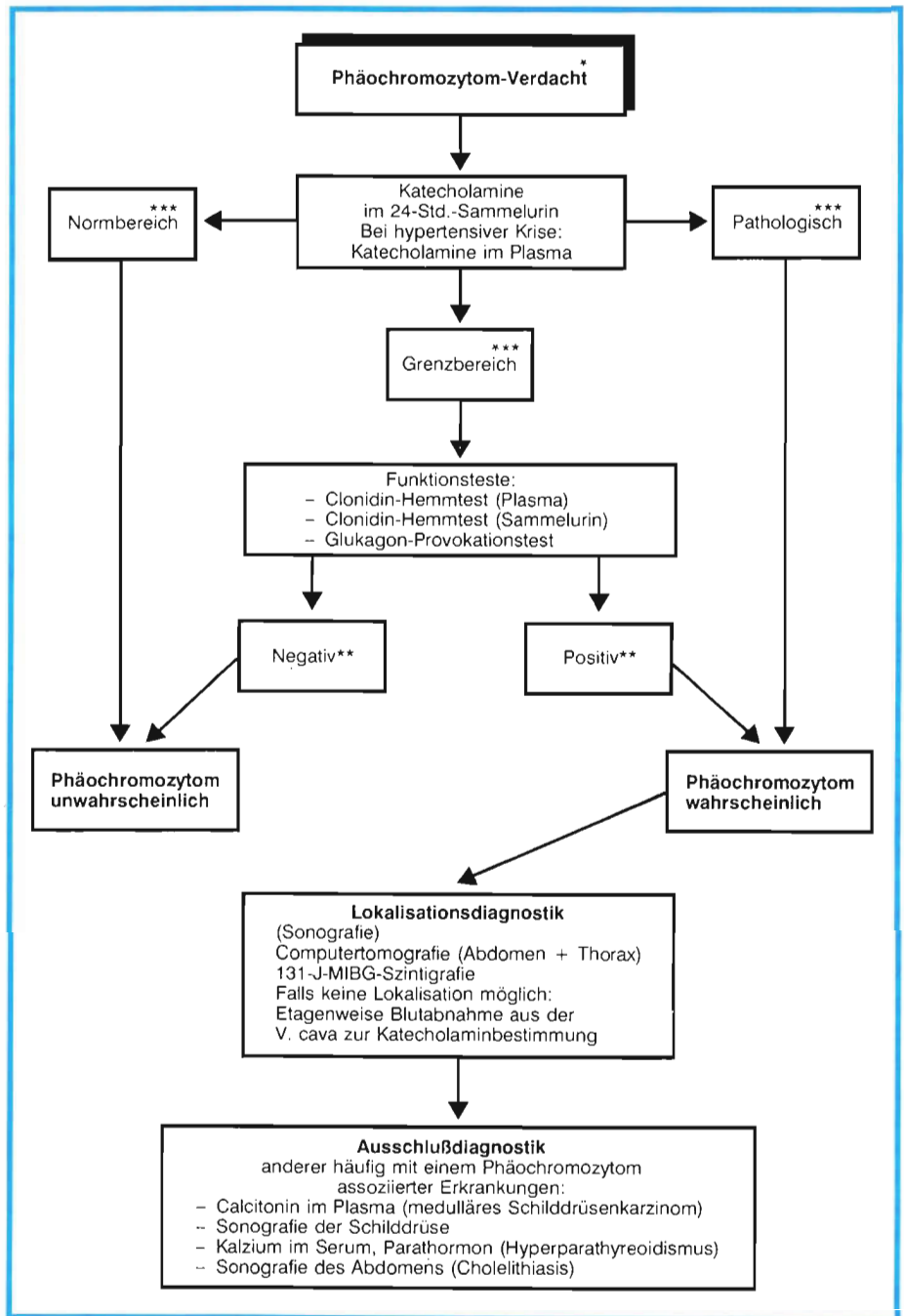


Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei Phäochromozytom-Verdacht. Nach (8)

* siehe Tabellen 1 und 2

** Clonidin-Hemmtest (Plasma):
 positiv: kein signifikanter Abfall von Noradrenalin und Adrenalin
 negativ: Abfall der Ausgangswerte von Noradrenalin und Adrenalin auf Normalwerte
 Clonidin-Hemmtest (Urin):
 positiv: keine oder nur minimale Suppression der Katecholamine im Nachturin
 (Sammelperiode 21 bis 7 Uhr)
 negativ: starke oder völlige Suppression der Katecholamine im Nachturin
 (Sammelperiode 21 bis 7 Uhr)
 Glukagon-Test:
 positiv: mindestens 2- bis 3facher Anstieg von Noradrenalin und Adrenalin im Plasma
 negativ: kein signifikanter Anstieg von Noradrenalin und Adrenalin

*** siehe Tabelle 3

lichen Abnahme der Katecholaminsekretion bei Normalpersonen oder Patienten mit essentieller Hypertonie zu rechnen, die nach entsprechender abendlicher Applikation von Clonidin jedoch verstärkt oder vollständig supprimiert wird. Bei Patienten mit Phäochromozytom bleibt eine deutlich im pathologischen Bereich anzusiedelnde Katecholaminsekretion bestehen.

Vorläufige Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe mit einem allerdings limitierten Patientenkollektiv bestätigen die von anderen Autoren beschriebene hohe diagnostische Aussagefähigkeit dieses einfach durchzuführende Funktionstestes (6). Der Beweis einer diagnostischen Überlegenheit gegenüber der einfachen Katecholaminbestimmung im 24-Std.-Sammelurin steht jedoch noch aus.

Die (intravenöse) Applikation von Glukagon führt bei Patienten mit Phäochromozytom zu einer (oft massiven) Blutdrucksteigerung und zu einer mehr als dreifach gesteigerten Freisetzung von Katecholaminen. Die diagnostische Aussagefähigkeit dieses Funktionstestes wird mit nahezu 100 Prozent angegeben, sollte jedoch wegen der Induktion von hypertensiven Krisen lediglich bei überwiegend normotonen Patienten durchgeführt werden. Die vorherige Applikation eines Antihypertensivums (zum Beispiel Kalzi-

Tabelle 2: Klinische Befunde, die eine erweiterte Diagnostik (Abbildung 1) zum Ausschluß oder Nachweis eines Phäochromozytoms erfordern

Kriterium	Häufigkeit eines Phäochromozytoms
Erstdiagnose einer arteriellen Hypertonie	< 2
schwer einstellbare Hypertonie	< 2
Neurofibromatose Recklinghausen	< 5
rezidivierende hypertensive Krisen	5–10
phäochromozytom-„typische“ Symptomatik (siehe Tabelle 1)	5–10
Nebennierentumor als Zufallsbefund	30
Angiomatosis retinae et cerebri (Hippel-Lindau)	10–30
multiple endokrine Adenomatose/Neoplasie Typ 2A (2) (Sipple Syndrom)	40–75
multiple endokrine Adenomatose/Neoplasie Typ 2B (3)	40–75
medulläres Schilddrüsenkarzinom	(siehe MEA 2 A + B)

um-Antagonisten) soll den Blutdruckanstieg, nicht jedoch den diagnostisch wertvollen Anstieg der Katecholamine bei Patienten mit Phäochromozytom verhindern (2).

Lokalisationsdiagnostik

Ähnlich problematisch wie der biochemische Nachweis einer autonomen Katecholaminsekretion bei einem lokalisierten, phäochromozytomverdächtigen Tumor gestaltet sich umgekehrt vielfach die Lokalisation eines biochemisch und klinisch bereits diagnostizierten Phäochromozytoms.

Die abdominelle Sonografie stellt heute ein zuverlässiges bildgebendes Verfahren dar, das in zirka 60 bis 80 Prozent die Lokalisation eines Phäochromozytoms ermöglicht. Dennoch gehört bei klinisch und (oder) biochemisch begründetem Verdacht auf das Vorliegen eines Phäochromozytoms die routinemäßige computertomografische Untersu-

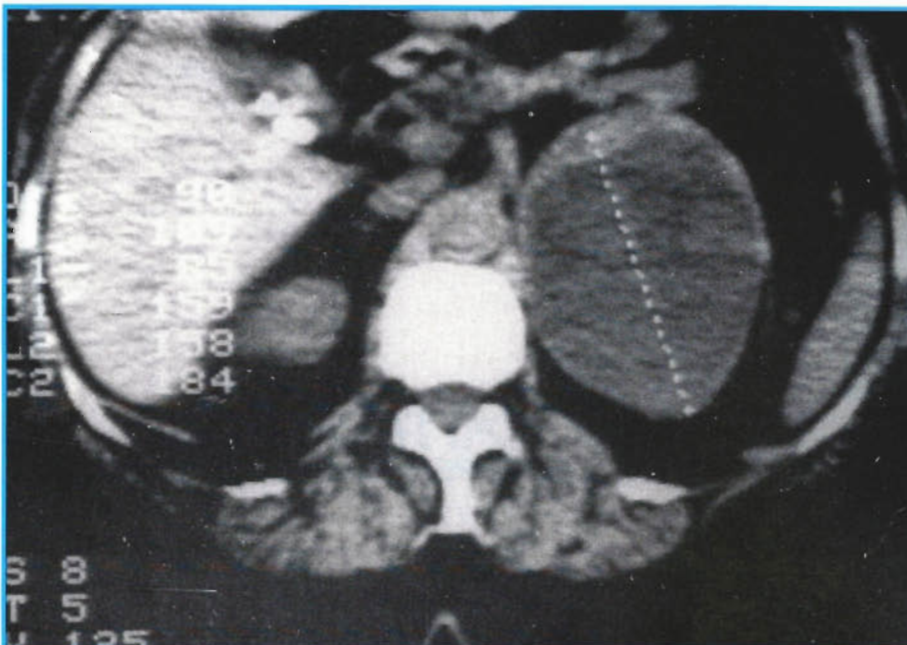


Abbildung 2: Computertomografischer Nachweis eines (postoperativ bestätigten) Phäochromozytoms der linken Nebenniere bei einer 52jährigen Patientin

chung von Abdomen (Abbildung 2) und Thorax zum Standardprogramm der Phäochromozytom-Diagnostik. Ein diagnostischer Zugewinn der Kernspintomografie gegenüber der Computertomografie konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Jedes biochemisch und computertomografisch gesicherte Phäochromozytom erfordert den Ausschluß weiterer katecholaminproduzierender Tumoren, weswegen – neben der bereits erwähnten computertomografischen Untersuchung des Thoraxraumes – die zusätzliche Durchführung einer Szintigrafie (131-MIBG) (siehe Abbildung 3) obligat ist (4).

Als „Ultima ratio“ bei biochemisch gesichertem, aber computertomografisch und szintigrafisch nicht

Tabelle 3: Katecholaminkonzentrationen in Plasma und 24-Std.-Sammelurin

Bestimmung	Katecholaminart	Normwert	Grenzwert*	Phäochromozytom
Plasma	Adrenalin + Noradrenalin (ng/l)	< 500	500–2000	> 2000
	Adrenalin + Noradrenalin (µg/24 Std.)	< 50	51–200	> 200
Urin	Vanillinmandelsäure (mg/24 Std.)	2–6	7–15	> 15
	Gesamt-Metanephrine (mg/24 Std.)	< 0,5	0,5–2,5	> 2,5

* grenzwertige Katecholaminkonzentrationen erfordern wiederholte Bestimmungen oder eine erweiterte Diagnostik (s. Abbildung 1).

Tabelle 4: Therapie des Phäochromozytoms

Kriterium	Therapie	Dosierung bei medikamentöser Behandlung
hypertensive Krise	Phentolamin Nitroprussid-Natrium	2,5–10 mg i. v. 0.02–0,5 mg/h* i. v.
Operationsvorbereitung	Phenoxybenzamin	20–220 mg/d p. o.**
gutartige Phäochromozytome – bei Inoperabilität	operative Entfernung	—
	Phenoxybenzamin	20–220 mg/d p. o.
	Prazosin	4–10 mg/d p. o.
	Alpha-methyl-para-Thyrosin	1–4 g p. o.
maligne Phäochromozytome	operative Entfernung und/oder Chemotherapie und/oder 131-J-meta-Jodobenzylguanidin (MIBG)	— 100–200 mCi über 90 Minuten i. v.
Tachykardien	Beta-1-Rezeptorenblocker	individuell***

* mittels Infusomaten unter intensivmedizinischen Überwachungsbedingungen

** Dosierung nach klinischer Symptomatik

*** je nach Substanz und klinischer Symptomatik

darstellbarem Phäochromozytom ist ein invasiver Lokalisationsversuch durch etagenweise Blutentnahme aus der Vena cava und deren Nebenästen zur Katecholaminbestimmung indiziert.

Therapie

Die Therapie der Wahl bei Vorliegen eines Phäochromozytoms besteht in einer operativen Entfernung des Tumors. Zur Vermeidung intraoperativ auftretender hypertensiver Krisen ist präoperativ eine medikamentöse Alpha-Rezeptorenblockade (Phenoxybenzamin) erforderlich, die wegen möglicher orthostatischer Probleme vorzugsweise stationär durchgeführt werden sollte. Die Behandlung einer etwaigen (Reflex-) Tachykardie erfolgt durch Beta-Rezeptorenblocker, deren Gabe jedoch stets erst nach medikamentöser Alpha-Rezeptorenblockade gestattet ist.

Hypertensive Blutdruckkrisen können meist durch die intravenöse Applikation von Phentolamin beherrscht werden. Bei ungenügendem Ansprechen sollte eine unverzügliche stationäre Einweisung erfolgen und eine Therapie mit Natrium Nitroprussid eingeleitet werden. Eine kontinuierliche Überwachung des Patienten unter dieser Therapie – möglichst unter intensivmedizinischen Bedingungen – ist jedoch eine „*Conditio sine qua non*“, da massive

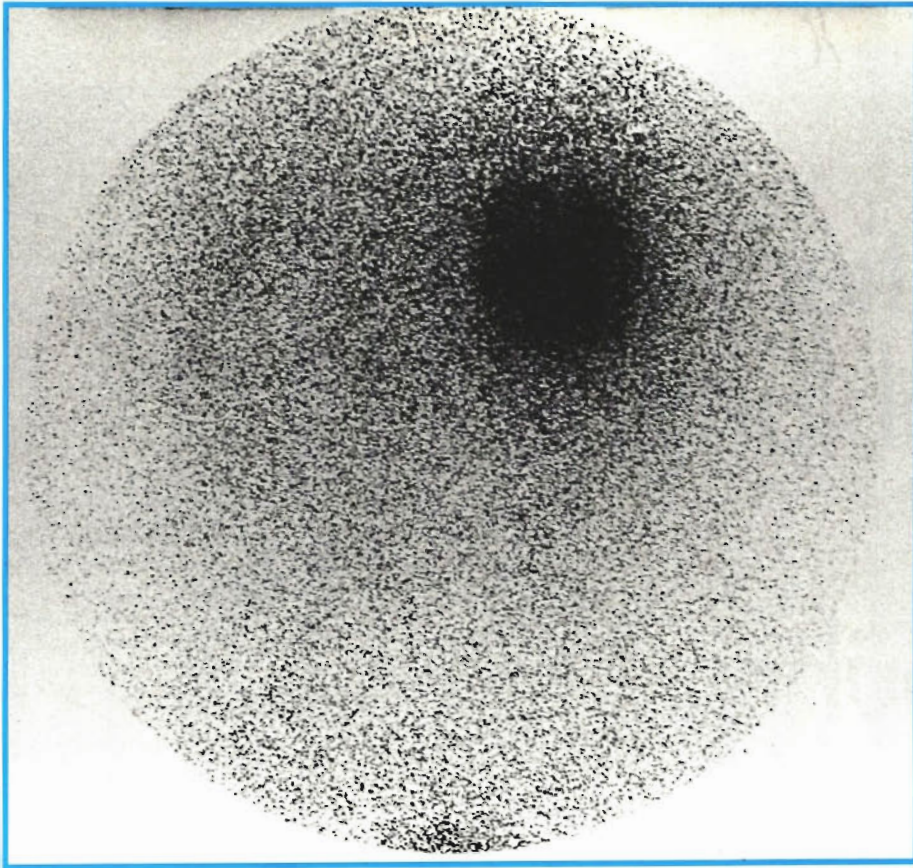


Abbildung 3: ^{131}I -MIBG-Szintigrafie des in Abbildung 2 gezeigten linksseitigen Phäochromozytoms

Blutdruckabfälle zu schweren zerebralen Komplikationen führen können.

Nicht operable Patienten erfordern eine medikamentöse Dauerbehandlung, vorzugsweise mit Phenoxybenzamin oder einem anderen Alpha-Rezeptorenblocker (zum Beispiel Prazosin). Die Therapie maligner Phäochromozytome zielt primär ebenfalls auf eine operative Entfernung des Tumors ab. Als Behandlungsmöglichkeiten nicht operabler oder bereits metastasierter Phäochromozytome bieten sich die hochdosierte Applikation von ^{131}I -meta-Jodobenzylguanidin (MIBG) (3) oder eine zytostatische Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid, Dacarbazin und Vincristin (5) an.

Literatur

1. Bravo, E. L.; Tarazi, R. C.; Fouad, F. M.; Vidt, D. G.; Gifford, R. W.: Clonidine-suppression test: a useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. *New Engl. J. Med.* 305 (1981) 623-626
2. Favre, L.; Forster, A.; Fathi, M.; Valloton, M. B.: Calcium-channel inhibition in pheochromocytoma. *Acta endocr. (Kbh)* 113 (1986) 385-389

3. Fischer, M.; Vetter, W.; Winterberg, B.; Zidek, W.; Hengstmann, J.; Vetter, H.: Diagnosis and treatment of pheochromocytoma with ^{131}I -metaiodobenzylguanidine. *J. Hypertension* 2 Suppl. 3 (1984) 187-191
4. Fischer, M.; Galanski, M.; Winterberg, B.; Vetter, H.: Localization procedures in pheochromocytoma and neuroblastoma. *Cardiology* 72 Suppl. 1 (1985) 143-146
5. Keiser, H. R.; Steakley, C. S.; Goldstein, D. S.; Gelmann, E. P.; Averbuch, S. D.: Chemotherapy of malignant pheochromocytoma. *Hypertension* 8 (1986) 830-833
6. Macdougall, I. C.; Isles, C. G.; Stewart, H.; Inglis, G. C.; Finlayson, J.; Thomson, I.; Lees, K. R.; McMillan, N. C.; Morley, P.; Ball, S. G.: Overnight clonidine suppression test in the diagnosis and exclusion of pheochromocytoma. *Am. J. Med.* 84 (1988) 993-1000
7. Sack, H.; Knoll, J. F.: Das Phäochromozytom. *Ergebn. inn. Med.* 19 (1963) 783-786
8. Stimpel, M.; Schürmeyer, T.; Ivens, K.; Wambach, G.; Volkmann, H.-P.; von zur Mühlen, A.: Diagnostische Bedeutung des Clonidine-Hemmtests bei Phäochromozytom-Verdacht. *Dtsch. med. Wschr.* 113 (1988) 130-134
9. Stimpel, M.: Arterielle Hypertonie - Differentialdiagnose und -therapie, 1. Aufl. Walter de Gruyter, Berlin/New York (1990)

Anschrift für die Verfasser:

Dr. med. Michael Stimpel
Medizinische Universitätsklinik II
(Krankenhaus Merheim)
Ostmerheimer Straße 200
5000 Köln 91

Hyperamylasämie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Vereinzelt ist immer wieder in der Literatur darauf hingewiesen worden, daß bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine Hyperamylasämie zu beobachten ist, was zu Spekulationen Anlaß gegeben hat, ob zum Beispiel im Rahmen eines Morbus Crohn eine Mitbeteiligung der Bauchspeicheldrüse zu diskutieren ist. Die Autoren haben bei 180 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (83 Fälle von Colitis ulcerosa, 97 Fälle von Morbus Crohn) gezielt die Serum-Amylase untersucht und die Isoamylaseaktivität von Bauchspeicheldrüse und Ohrspeicheldrüsen differenziert. Ferner wurde gezielt nach einer Makroamylasämie gefahndet sowie Pankreaserkrankungen durch Ultraschall und Magen-Darm-Passage weitgehend ausgeschlossen.

Acht der 97 Patienten mit Morbus Crohn (acht Prozent) wiesen eine Hyperamylasämie auf, bei vier war die Pankreasisoamylase erhöht, bei zweien auch die Lipaseaktivität. Alle Patienten mit einer Hyperamylasämie boten ein unauffälliges Ultraschallbild der Bauchspeicheldrüse, eine Makroamylasämie ließ sich ausschließen. Zwischen der Hyperamylasämie und der Lokalisation der Erkrankung, der Aktivität des Krankheitsbildes sowie Dauer der Erkrankung und Therapie ließ sich keine Korrelation herstellen, kein Patient entwickelte klinische Hinweise auf eine Pankreatitis.

Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß bei Patienten mit Morbus Crohn der Befund einer Hyperamylasämie nicht überbewertet werden sollte. Eine gezielte Pankreasdiagnostik erscheint nicht erforderlich. W

Katz, S., S. Bank, R. E. Greenberg, S. Lendvai, M. Lesser, B. Napolitano: Hyperamylasemia in Inflammatory Bowel Disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 10 (6): 627-630, 1988.

Department of Medicine, Long Island Jewish Medical Center, 1000 Northern Boulevard, Great Neck, NY 11021, USA.