

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. J. Werner

# 10 Jahre laparoskopische Adrenalektomie an einem Universitätsklinikum – eine Bilanz

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Yalda Foroghi  
aus Köln

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. K. K. J. Hallfeldt
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. Heike Künzel
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	14.04.2016

„Sagen, was man denkt. Und vorher was gedacht haben.“

Harry Rowohlt

Meiner Familie in großer Dankbarkeit.

Meinem Freund in voller Liebe.

Meinem Mentor in aufrichtiger Bewunderung.

# Inhalt

1. Einleitung .....	5
1.2 Anatomie und Physiologie der Nebennieren .....	5
1.2. Erkrankungen der Nebenniere .....	9
1.2.1 Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom) .....	9
1.2.2 Hyperkortisolismus .....	11
1.2.3 Phäochromozytom .....	13
1.2.4 Inzidentalome .....	15
1.2.5 Adrenale Metastasen .....	16
1.2.6 Fettgeschwüre der Nebenniere .....	17
1.2.7 Nebennierenkarzinome .....	17
1.3. Operationsverfahren .....	19
1.3.1 Indikationen zur Adrenalektomie .....	19
1.3.2 Der transabdominelle offene Zugang .....	19
1.3.3 Der dorsale retroperitoneale Zugang .....	20
1.3.4 Der endoskopische dorsale Zugang .....	20
1.3.6 Vor- und Nachteile der Zugänge im Vergleich .....	21
1.3.7 Präoperative Vorbereitung .....	22
1.3.8 Postoperative Behandlung .....	23
2. Fragestellung .....	23
3. Patienten und Methoden .....	24
3.1. Patienten .....	24
3.2. Art der Studie .....	24
3.3. Statistische Methoden .....	24
4. Ergebnisse .....	25
4.1. Demographische Daten .....	25
4.2. Morbus Conn, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom .....	26
4.3. Bilaterale Adrenalektomie bei ACTH-abhängigem M. Cushing .....	27
4.4. Inzidentalome, Metastasen, andere adrenale Pathologien .....	27
4.5. Komplikationen, Konversionen .....	28
4.6. Lernkurve, Chirurgisches Training .....	30
5. Diskussion .....	32
5.1. Morbus Conn .....	34
5.2. Phäochromozytom .....	35
5.3. Hyperkortisolismus .....	37
5.4. Nebennieren-Karzinome .....	38
5.5. Adrenale Metastasen .....	40
5.6. Inzidentalome .....	41
6. Zusammenfassung .....	43
7. Literaturverzeichnis .....	45
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	51

# 1. Einleitung

## 1.2 Anatomie und Physiologie der Nebennieren

Die Nebennieren sind paarig angelegte eingekapselte und retroperitoneal gelegene Organe, welche oberhalb und medial der Nieren lokalisiert sind. Jede Nebenniere ist in einen äußeren Kortex und ein inneres Mark (Medulla) aufgeteilt. Der Cortex entsteht aus dem mesodermalen Gewebe in der Nähe der Keimdrüsen auf der Adrenogenitalleiste während der fünften Schwangerschaftswoche [1]. Daher kann ektopes adrenocorticales Gewebe auch in den Ovarien, dem Samenstrang und den Hoden gefunden werden. Der Cortex macht 80-90% des Nebennierenvolumens aus und ist aufgrund des hohen Lipidanteils gelb [2]. Der Cortex wird in drei Zonen unterteilt: die Zona glomerulosa, die Zona fasciculata und die Zona reticularis. In der Zona glomerulosa wird das Mineralocorticoid Aldosteron produziert, während in der Zona fasciculata Glucocorticoide und in der Zona reticularis Androgene produziert werden.

Das Nebennierenmark entsteht aus der Neuralleiste und ist ektodermalen Ursprungs. Die Medulla macht 20-30% des Nebennierenvolumens aus und ist von rot-brauner Farbe [2]. Hier werden die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin produziert. Die Zellen der Medulla werden Chromafin-Zellen genannt, da sie sich spezifisch mit Chromium-Salzen verfärben. Diese stellen die größte Zellreihe dar, welche als paragangliäres System bezeichnet wird. Paragangliäre Zellen kommen auch in extra-adrenalem Gewebe wie dem Zuckerkandl-Organ, der Harnblase und dem para-aortalen Gewebe vor.

Die Nebenniere misst im Normalfall 5x3x1cm und wiegt 4-5g. Jede Nebenniere wird von diversen Ästen dreier Hauptgefäße versorgt. Die oberen Äste entspringen der A. phrenica inferior, die mittleren Äste entstammen direkt aus der Aorta, die unteren Äste aus der A. renalis [1]. Diese Äste bilden subcapsulär einen Gefäßplexus, welcher bei der operativen Resektion der Nebenniere vorsichtiger und sorgfältiger Dissektion und Durchtrennung bedarf. Der venöse Hauptabfluß der Nebenniere besteht aus einem großen Gefäß. Die rechte Nebennierenvene ist üblicherweise kurz und fließt in die V. cava inferior ab. Accessorische Venen treten in 5-10% aller Fälle auf. Die linke Nebennierenvene läuft zusammen mit der V. phrenica inferior in die V. renalis sinistra [3].

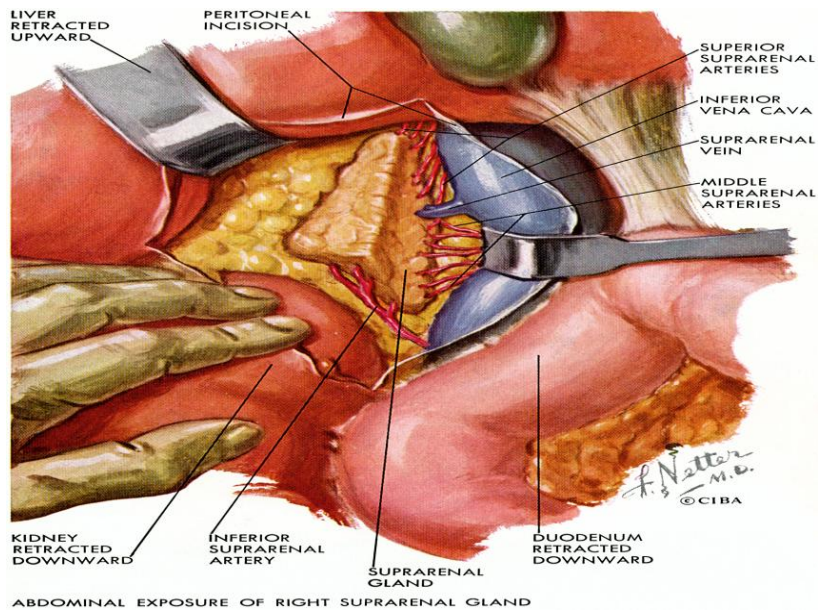


Abbildung 1: Retroperitoneale Lage der rechten Nebenniere [4]

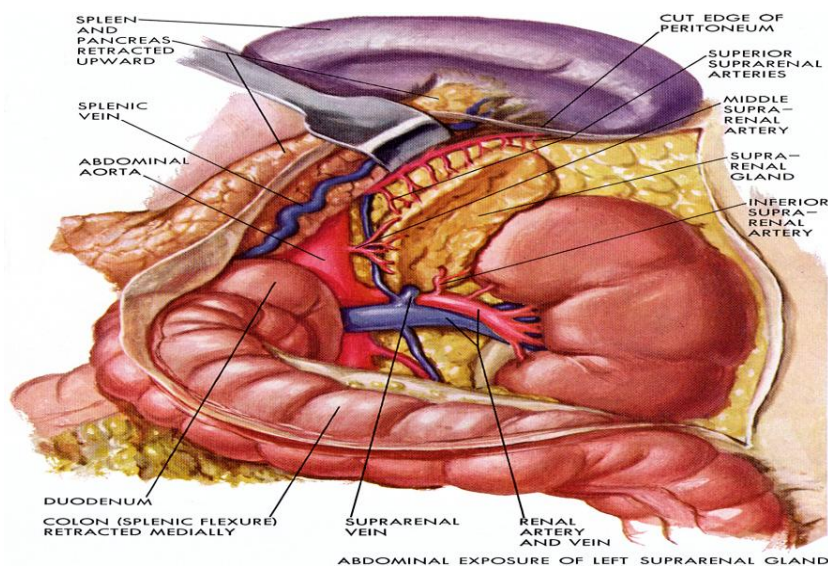


Abbildung 2: retroperitoneale Lage der linken Niere [4]

Aldosteron, das wichtigste Mineralkortikoid, welches in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde produziert wird, reguliert entscheidend den Elektrolythaushalt. Hauptzielorgan des Aldosterons ist die Niere. Hier wird aktiv die Rückresorption von Natrium aus dem distalen Konvolut und den Sammelrohren bewirkt. Auch die Sekretion von Kalium und Protonen findet hier statt. Durch den passiven Rückstrom von Wasser in das Interstitium entsteht die Rückresorption von Natrium. Diese Rückresorption führt zur

Ausbildung einer Potentialdifferenz zwischen Tubuluslumen (negativ) und Interstitium (positiv). Um einen Ausgleich zu erlangen, strömt Kalium aus dem Interstitium in das Tubuluslumen und Wasserstoff wird vermehrt sezerniert. Ein Mangel an Aldosteron führt somit zu Hyponatriämie, Hypovolämie, Hyperkaliämie und metabolischer Azidose. Eine vermehrte Aldosteronausschüttung verursacht im Gegenteil eine Hypernatriämie, Hypervolämie, Hypertonie, Hypokaliämie und Alkalose. Die Regulation der Mineralkortikoide erfolgt im Wesentlichen durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und durch die Plasmakonzentration von Natrium- und Kaliumionen. Dabei spielen Angiotensin II und Kalium eine wichtige Rolle bei der Freisetzung von Aldosteron. Eine Erhöhung der Kaliumkonzentration steigert die Aldosteronproduktion [5].

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System besteht aus hintereinander geschalteten Hormonen, welche sich selbst und den Blutdruck regulieren. Das Renin spaltet als proteolytisches Enzym das Alpha2-Glykoprotein Angiotensinogen von Angiotensin I ab. Dieses wird wiederum durch das Angiotensin-Converting-Enzyme ACE in Angiotensin II umgewandelt. Die bedeutendsten Effekte von Angiotensin II sind die Steigerung der Aldosteronkonzentration, die Vasokonstriktion der Arteriolen, die Verminderung des Blutflusses der Nieren, die Freisetzung von Adiuretin und das Auslösen von Durstgefühl. Durch das negative Feedback dieses Hormonsystems wird die Ausschüttung von Renin durch Angiotensin II gehemmt. Ausserdem fördert ein erniedrigter Blutdruck durch Stimulation von Sensoren der Niere die Sekretion von Renin [5].

Cortisol, als wichtigstes Glukokortikoid, wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet. Cortisol steigert die Glukoneogenese. Dabei wird Glucose aus Aminosäuren gebildet. Die neu gebildete Glucose wird zum Teil als Leberglykogen gespeichert und zum Teil an das Blut abgegeben. Da so der Blutzuckerspiegel ansteigt, spricht man bei den Glukokortikoiden von einer Insulin-antagonistischen Wirkung. Ausserdem führen diese zu einer verminderten Glukoseaufnahme in die Zellen, vor allem in das Fettgewebe. In der Muskulatur bewirkt Cortisol einen Abbau von Proteinen und die Bereitstellung von Aminosäuren für die Glukoneogenese. Durch diese katabole Wirkung entsteht eine negative Stickstoffbilanz. Die katabole Komponente verursacht ferner in den Knochen einen vermehrten Abbau und so eine Osteoporose. Außerdem wirken Glukokortikoide lipolytisch und erhöhen die Fettsäure- und Lipoprotein-

Konzentration im Blut sowie die Ansprechbarkeit des Fettgewebes auf Katecholamine. Allgemein bestehen eine antientzündliche, antiallergische sowie eine immunsuppressive Wirkung beim Cortisol. Das adrenocorticotrope Hormon ACTH, welches in der Hypophyse gebildet wird und die Steroidgenese aktiviert, stellt den wichtigsten Sekretionsreiz für die Glukokortikoide dar. Die Freisetzung von ACTH selbst fördert und steuert das hypothalamische Corticotropin-Releasing-Hormon CRH. Über einen Rückkopplungsmechanismus in Hypothalamus und Hypophyse hemmen die Glukokortikoide die Freisetzung von CRH und ACTH [5].

Die in der Zona reticularis der Nebenniere produzierten Androgene spielen in erster Linie bei Frauen eine Rolle. Beim Mann überwiegen die im Hoden produzierten Androgene deutlich. Beim weiblichen Geschlecht sind die Androgene Vorläufersubstanz der Östrogene und sind verantwortlich für die Scham- und Achselbehaarung. Bei Überproduktion führen sie zu einer Störung der Ovarienfunktion und Virilisierung. Die Produktion der Androgene der Nebenniere wird durch das adrenocorticotrope Hormon ACTH gesteuert. Eine Überproduktion der adrenalen Androgene führt zu Virilisierung und Störung der Ovarialfunktion [5].

Die aus dem Nebennierenmark stammenden Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin regulieren in erster Linie metabolisch-energetische Prozesse. Dabei werden freie Fettsäuren aus dem Fettgewebe mobilisiert sowie Glukose und Lactat bereitgestellt, welches durch beta-Rezeptoren initiiert wird. In Notfallsituationen sowie unter körperlicher Belastung steigert sich die Katecholaminsekretion um ein Vielfaches im Vergleich zum Ruhezustand. Daraus resultiert ein gesteigerter Transport von Sauerstoff und oxidierbaren Substanzen in Richtung Herz, Gehirn und Skelettmuskulatur sowie eine Erweiterung der entsprechenden Arterien. Arterien der Viszeralorgane und der Haut verengen sich hingegen. Die Katecholamine aus dem Nebennierenmark haben im Vergleich zu den aus den postganglionären Sympathikusfasern eine 5-10fache Wirkdauer, da der Abtransport mit dem Blut nur langsam erfolgt [5].



## **1.2. Erkrankungen der Nebenniere**

### **1.2.1 Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)**

Der primäre Hyperaldosteronismus macht den Hauptanteil der Fälle von sekundärer Hypertension aus [6]. Ursächlich für den primären Hyperaldosteronismus können Adenome (75% Conn-Syndrom), Hyperplasien (24%), Karzinome (1%) und selten der Glukokortikoid-Supprimierbare Hyperaldosteronismus (GSH) sein [7]. Typischerweise leiden die betroffenen Patienten an einer schwer einstellbaren Hypertension, welche vor der Diagnosestellung bereits mehrere Jahre besteht [8]. Die Symptomatik kann auch Muskelschwäche, Polydipsie, Polyurie, Kopfschmerzen und Übermüdung beinhalten. Laborchemisch ergeben sich häufig eine Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie sowie eine metabolische Alkalose, wobei bis zu 40% der Patienten bei der Auswertung der Plasma-Elektrolyte normokaliäm sind [7].

Die Differenzierung zwischen den Subtypen ist entscheidend. Die unilateralen Aldosteron -produzierenden Adenome stellen eine operative Indikation dar, während die bilateralen idiopathischen Hyperplasien medikamentös mit Aldosteronantagonisten behandelt werden [9]. Bei makronodulären autonomen Hyperplasien der Nebennieren muss zunächst die Einseitig- bzw Beidseitigkeit geklärt werden. Besteht eine Einseitigkeit ist die Adrenalektomie indiziert. Der Glucocorticoid-supprimierbare Hyperaldosteronismus wird durch Unterdrückung der ACTH-Sekretion durch Dexamethason therapiert [10]. Wird bei einem Patienten anhand der laborchemischen Konstellation eine einseitige Überproduktion festgestellt, erweist sich die operative Adrenalektomie als erfolgreich und führt zu der Beseitigung sowohl der Hypokaliämie als auch der Hypertonie in 30-60% der Fälle respektive einer verbesserten Therapierbarkeit der Hypertonie bei den übrigen Patienten [8, 11]. Im Gegenzug besteht die Behandlung der idiopathischen Hyperplasie nicht in der operativen Sanierung, da weder die Aldosteron-Hypersekretion noch die Hypertonie nach einseitiger Adrenalektomie korrigiert werden [12]. Die Adosteron-produzierenden Adenome sind in der Regel kleine makroskopisch gold-gelbe Knoten, messen weniger als 2 cm im Durchmesser und zeigen sich gegebenenfalls als hypodense Strukturen in der Computertomographie. Die idiopathischen Hyperplasien der Nebenniere erscheinen beidseits entweder normal oder auch knotig in der bildgebenden Diagnostik. Während die Differenzierung dieser beiden Subtypen präoperativ oftmals anhand hochauflösender Computertomographie- oder MRT-Schnittbilder beurteilt wird, zeigten Studien, dass 46%

der Patienten der Mayo Klinik mit einem primären Hyperaldosteronismus, welche lediglich auf der Basis der CT-Bildgebung behandelt wurden, eine fehlerhafte Therapie erfuhren. Die bilaterale adrenale Venenkatheterisierung (AVS) hingegen zeichnet sich als adäquate und entscheidende Diagnostik bei der Unterscheidung des primären Hyperaldosteronismus aus [13].

### Diagnostik

Für die Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus wird zunächst ein Screening durchgeführt. Indikationen für dieses Screening stellen die hypokaliämische Hypertonie, die Hypertonie WHO-Grad II (RR 160-179 mmHg systolisch oder 100-109 mmHg diastolisch) beziehungsweise WHO-Grad III (RR > 180 mmHg systolisch oder >110 mmHg diastolisch), die therapieresistente Hypertonie trotz maximal dosierter antihypertensiver Dreifachkombination sowie eine positive Familienanamnese für einen primären Hyperaldosteronismus dar.

Ein deutlich erhöhter Aldosteron-Serumspiegel (Normalwert 20 – 150ng/l) und ein daraus resultierender Aldosteron/Renin-Quotient ARQ > 25-30% kennzeichnen in der Regel einen primären Hyperaldosteronismus [14]. Allerdings kann eine chronische Niereninsuffizienz zu falsch-positiven Werten führen [15]. Ergibt sich nach zweimaliger Messung des Aldosteron/Renin-Quotienten ein Messwert > 20µg/l sollte der Bestätigungstest durchgeführt werden. Hier wird das Aldosteron-Tagesprofil im Speichel verfolgt. Werden Aldosteron-Ergebnisse > 50µg/l im Speichel erreicht, erfolgt ein Kochsalzbelastungstest, welcher zur Bestätigung respektive zum Ausschluß einer autonomen Aldosteronsekretion bei pathologischem Aldosteron-Renin-Quotienten dient. Übersteigt die Aldosteron-Konzentration im Serum nach intravenöser Gabe von 2000 ml NaCl 0,9% über vier Stunden 50µg/l, ist die Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus gesichert und die Bildgebung als nächster diagnostischer Schritt indiziert. Ergibt sich nach einem Kochsalzbelastungstest ein verminderte Aldosteron-Serumspiegel < 8,5µg/dl, so ist ein primärer Hyperaldosteronismus nahezu ausgeschlossen [14].

Die adrenale Venenkatheterisierung (AVS) sollte heute bei jedem Patienten mit einem gesicherten Conn-Syndrom durchgeführt werden. Nach Punktion der rechten oder linken Vena femoralis und Einbringen eines Katheters unter Durchleuchtung wird selektiv an der Vena suprarenalis links und rechts sowie der Vena cava inferior suprarenalis und infrarenalis Blut abgenommen. Parallel werden periphere Blutproben entnommen.

Anschließend werden umgehend die Aldosteron- und Cortisol-Werte bestimmt. Erreicht die Aldosteronkonzentration aus den selektiv katheterisierten Venen einen doppelt so hohen Wert wie in den peripheren Blutabnahmen und besteht ein eindeutiger Aldosteron/Cortisol-Quotient  $> 4$  zu einer Seite im Sinne einer Lateralisierung, ist ein eindeutiger unilateraler Hyperaldosteronismus nachgewiesen. Die Wichtigkeit der AVS in der Behandlung des primären Hyperaldosteronismus wird zunehmend beschrieben. Auch andere Studien zeigen, dass das Therapiekonzept nach Durchführung der AVS in 36% korrigiert werden muss [16].

### Bildgebende Diagnostik

Ein wichtiges Standbein in der Diagnostik von Nebennierentumoren stellen die bildgebenden Verfahren dar. Führend hierbei sind die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT). Conn-Adenome sind üblicherweise kleine (bis 2 cm im Durchmesser) noduläre Strukturen, welche sich hypodens in der CT darstellen und Kontrastmittel aufnehmen. Meist liegt die Röntgendichte unter 10 Hounsfield-Einheiten [9]. Aufgrund der limitierten CT-Auflösung ist der Nachweis von mikronodulären Adenomen und Hyperplasien weiterhin schwierig [17].

## 1.2.2 Hyperkortisolismus

Ein Cushing-Syndrom kann sowohl vom Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) abhängig (80%) oder durch Steroid-Gabe, adrenocorticale Adenome, Karzinome sowie Hyperplasien ACTH-unabhängig (20%) entstehen [18]. Bei der ACTH-abhängigen Form führt entweder ein Hypophysenadenom ursächlich zu einer beidseitigen Nebennierenhyperplasie oder es besteht eine ektope ACTH-Sekretion durch kleinzellige Bronchialkarzinome, Inselzelltumoren des Pankreas, medulläre Schilddrüsenkarzinome, Phäochromozytome und Karzinoide der Lunge, des Thymus, Magens, Pankreas und Ovars [19]. Die physiologische negative Rückkopplung des Cortisols im Rahmen des hypothalamisch-hypophysären Systems ist beim Cushing-Syndrom gestört, so dass ein Verlust der zirkadianen Rhythmik sowie eine überschießende Cortisol-Produktion folgen [20]. Die typischen Symptome sind Stammfettsucht (90%), Hypertonie (85%), Hautveränderungen (wie etwa Hirsutismus, Striae, Akne), Myopathie und Adynamie, Osteopenie, Neuropsychiatrische Symptome (Depression, Psychosen), gonadale Dysfunktion (Impotenz, herabgesetzte Libido) und metabolische Veränderungen

(Diabetes mellitus, Polyurie, Nierensteine). Diese Unspezifität und hohe Spannbreite der klinischen Symptome erschwert die Diagnose des Cushing-Syndroms und wirft viele Differentialdiagnosen auf [20]. Aus diesem Grund ist das genaue und effiziente Screening vor einer Behandlung essentiell. Bei gesicherter Diagnose des hypothalamisch-hypophysären Cushing-Syndroms ist die Therapie der Wahl die transsphenoidale Exzision des Hypophysenadenoms [21]. Bei Patienten, bei denen diese Therapie fehlschlägt, kann eine Therapie gegebenenfalls mit adrenostatischen Substanzen oder radiochirurgisch (Gamma-, Cyber-knife) durchgeführt werden. Die letzte mögliche Therapie stellt die bilaterale Adrenalektomie dar [22]. Verschiedene Studien zeigten bereits die Effektivität und Vorteile der laparoskopischen bilateralen Adrenalektomie [23, 24]. Hormonell aktive Nebennierenrinden-Tumore werden durch die unilaterale Adrenalektomie behandelt [25].

#### Diagnostik

Wichtig sind eine genaue Anamnese und die klinische Untersuchung des Patienten (Gewichtszunahme, Muskelatrophie, kutane Cushing-Zeichen). Das diagnostische Screening beinhaltet die Cortisolmessung im Speichel (Normwerte zwischen 0,08 – 0,13 µg/dl) sowie den niedrig-dosierten Dexamethason-Suppressionstest. Nach Einnahme von 1 mg Dexamethason um 23 Uhr kommt es am folgenden Morgen zu einer inadäquaten Supprimierung des Serumkortisols. Ein Serumkortisol < 1,8µg/dl schließt ein Cushing-Syndrom aus [26]. Zur Bestätigung wird das freie Kortisol im 24-Stunden-Urin gemessen, welches bei betroffenen Patienten 70µg/24h übersteigt. Die Auswertung des 24-Stunden-Urins hat eine Sensitivität und Spezifität von mehr als 95% bei der Diagnosestellung des Cushing-Syndroms [27]. Zur weiteren Abklärung der Ätiologie wird anschließend der CRH-Test durchgeführt, bei dem das Serum-ACTH vor und nach Gabe von CRH gemessen wird. Nach Gabe von 100µg CRH intravenös werden nach 15, 30, 60 und 90 Minuten die ACTH- und Cortisol-Werte ermittelt. Steigt der ACTH-Wert um mehr als 35% des Ausgangswertes, ist ein hypophysärer M. Cushing verifiziert. Kommt es zu keiner Stimulation von ACTH und Cortisol, liegt ein adrenales Cushing-Syndrom vor.

#### Bildgebende Diagnostik

Die chronische Überstimulation der Nebenniere wirkt sich in einer bilateralen Vergrößerung der Organe aus, die sowohl in der Computer- als auch Kernspintomographie dargestellt werden kann. Zwei Arten der Vergrößerung werden

beobachtet, eine diffuse sowie eine noduläre (mikro- und makronodulär) [28]. Die diffuse Hyperplasie zeigt sich mit einer Quote von 83 % weitaus häufiger als die noduläre. In 30 % der Fälle erscheinen die Nebennieren, trotz histopathologischem Nachweis einer Hyperplasie, CT-morphologisch als unauffällig. Die makronoduläre Hyperplasie zeigt eine beidseitige Hyperplasie mit einem oder mehreren Knoten und wird definiert als Vergrößerung mit multiplen Knoten größer als 6 Millimeter. Hyperfunktionelle ACTH-produzierende Adenome, welche 65 % ausmachen, werden besonders in der CT gut dargestellt. Sie zeigen sich häufig mit einer Größe von zwei bis sieben Zentimeter und haben eine niedrige Strahlungsabschwächung. Ausserdem zeigen sie einen hohen Lipidanteil und betragen in nicht Kontrastmittel verstärkten Verfahren eine Dichte von weniger als 10 Hounsfield-Einheiten.

### **1.2.3 Phäochromozytom**

Phäochromozytome entstehen im Nebennierenmark oder aus extra-adrenalem chromaffinem Gewebe und sind an 0,1-0,2 % der Fälle einer Hypertonie beteiligt [29]. Sie treten mit einer Inzidenz von 1-2/100.000 auf und produzieren Katecholamine (80% Adrenalin, 20% Noradrenalin) [30]. 80-90% der Phäochromozytome treten sporadisch auf, die restlichen 10-20% entstehen auf einer genetischen Basis und werden in Zusammenhang mit der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN2), der Neurofibromatose von Recklinghausen, dem von-Hippel-Lindau-Syndrom und den Paragangliomsyndromen 1 und 4 (SDHB, SDHD) gesehen [31]. Kopfschmerzen, Herzklopfen und Schweißausbrüche, oftmals als Resultat einer Blutdruckkrise (in 50% der Fälle bei Erwachsenen), sind die wegweisenden Symptome des Phäochromozytoms. Andere nichtspezifische Symptome umfassen Ängstlichkeit, Paraesthesien, Hautblässe, Kurzatmigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Gewichtsverlust. Die Hypertonie stellt den häufigsten Befund (zu 50% der Fälle) dar und kann sowohl paroxysmal als auch persistierend auftreten [32]. Bis zu 29% der Phäochromozytome sind maligne, wobei keine genauen histopathologischen Kriterien für die Beurteilung der Malignität vorliegen [33], da der kapsuläre und vasculäre Einbruch auch bei gutartigen Läsionen beobachtet wurde. Zur weiteren Abklärung einer möglichen Malignität werden daher die genetische Ploidie, die Expression von p53 und bcl-2 sowie die Telomerase-Expression untersucht [34]. Diese wichtigen Proteine für Zellwachstum und Zelldifferenzierung führen infolge

einer Erhöhung der Zellproliferation und einer Hemmung der antiproliferatorischen Effekte zur Entstehung von Tumorzellen.

### Diagnostik

Zeigen Patienten eine auffällige Klinik, welche auf einen katecholaminproduzierenden Tumor schließen lässt, wird zunächst im 24-Stunden-Sammelurin ein Screening auf Katecholamine durchgeführt. Zeigen sich hier erhöhte Werte für Adrenalin ( $> 31\mu\text{g/d}$ ), Noradrenalin ( $>200\mu\text{g/d}$ ), Metanephrin ( $>576\mu\text{g/d}$ ) und Normetanephrin ( $> 1310\mu\text{g/d}$ ) wird die Untersuchung wiederholt. Eine alleinige Erhöhung von Dopamin ( $> 450\mu\text{g/d}$ ) ist selten und spricht in der Regel für ein malignes Phäochromozytom. Die Auswertung der Katecholamin-Metabolite des 24-Stunden-Urins hat eine hohe Spezifität sowie eine Sensitivität von 98% [35]. Die Bestimmung der Serum-Metabolite ist ebenfalls sowohl spezifisch als auch sensitiv für die Diagnose eines Phäochromozytoms [36]. Die Diagnosesicherung erfolgt durch den Clonidintest, bei dem  $300\mu\text{g}$  Clonidin per os gegeben und nach 3 Stunden Plasma-Adrenalin und –Noradrenalin bestimmt werden. Pathologisch ist dabei eine Suppression unter 50%. Nach sicherer Diagnose eines Phäochromozytoms mit einem Manifestationsalter  $< 20$  Jahren, bei bilateralem Vorkommen sowie positiver Familienanamnese sollte eine Genanalyse auf hereditäre Syndrome wie MEN2 oder das Phäochromozytom-Paragangliom-Syndrom erfolgen.

### Bildgebende Diagnostik

Die Bildgebung erfolgt nach der Funktionsdiagnostik und beinhaltet eine CT und idealerweise zusätzlich eine MIBG-Szintigraphie. Befundabhängig kann eine Abdomen-MRT erfolgen [37]. Phäochromozytome sind in der Regel umschriebene Tumore und zumeist durch zystische oder hämorrhagische Anteile inhomogen. Ferner weisen sie eine erhöhte Vaskularisation auf. CT-morphologisch kann man, sofern noch keine lokale Infiltration besteht, zwischen gut- und bösartigen Phäochromozytomen nicht unterscheiden [38]. Eine hohe Signalintensität im T2 gewichteten MRT ist charakteristisch für ein Phäochromozytom, wodurch sich diese hyperintens abbilden [39]. Zur Diagnose der Phäochromozytome wird auch die DOPA-PET eingesetzt.

### 1.2.4 Inzidentalome

Nebennierentumore, die im Rahmen eines bildgebenden Verfahrens zur Klärung einer anderen Erkrankung zufällig entdeckt werden, definieren sich als Inzidentalome. Diese Definition nimmt diejenigen Patienten aus, welche zur Abklärung eines malignen Prozesses, Stagings oder bei Verdacht auf eine adrenale Erkrankung eine bildgebende Diagnostik erfahren [40]. Die Prävalenz dieser Tumore beträgt, basierend auf Ergebnissen von 25 Autopsie-Studien, etwa 6% [41, 42]. Die mittlere Prävalenz der Inzidentalome, welche bei einer Computertomographie gescannt werden, beträgt 4% [43] und liegt somit bei einem ähnlichen Ergebnis. Die Prävalenz steigt mit dem Alter. Während sie bei einem Alter unter 30 Jahren weniger als 1% beträgt, steigt sie bei über 70jährigen auf bis zu 7% [44, 45]. Adenome der Nebennierenrinde machen 36-94% der inzidentiell entdeckten adrenalen Tumore aus [46]. Generell ist immer dann eine operative Therapie empfehlenswert, wenn der Tumor hormonaktiv oder malignitätsverdächtig ist. Präoperativ sollte die entsprechende endokrine Diagnostik zur weiteren Abklärung erfolgen [47].

#### Diagnostik

Zur Differenzierung eines Inzidentaloms sollte immer eine endokrine Diagnostik erfolgen. Es wird ein Screening auf Hyperkortisolismus, primären Hyperaldosteronismus, Katecholaminexzess und Hyperandrogenämie durchgeführt [48]. Sofern noch nicht vorhanden, sollte eine Computertomographie erfolgen, wobei die Größe des Nebennierentumors, die Homogenität der Kontrastmittelaufnahme, die Begrenzung und eine eventuelle Infiltration in die Umgebung entscheidende Kriterien darstellen. Kommt es nach zehn Minuten zu einem Kontrastmittel-Washout, spricht dies in über der Hälfte der Fälle für ein Adenom, wohingegen Messwerte von über zehn Hounsfield-Einheiten nicht adenomtypisch sind. Hat ein Nebennierentumor eine Größe von weniger als 3 cm im Durchmesser, kann in der Regel von Benignität ausgegangen werden, da maligne Prozesse meist eine Größe von 6 cm übersteigen [49].

Das Risiko eines malignen Geschehens steigt signifikant mit einer Größe von über 5cm, so dass die operative Entfernung aller adrenalen Inzidentalome, die diese Größe überschreiten, diskutiert werden sollte. Ergeben sich CT-morphologisch zusätzlich Anhaltspunkte für einen malignen Prozess, sollte in jedem Fall unabhängig von der Hormonaktivität eine Resektion erfolgen [50, 51]. Bei allen anderen Patienten ergibt sich folgendes Follow-up: Es wird jährlich über einen Zeitraum von vier Jahren die

Hormondiagnostik wiederholt sowie bildmorphologisch die Tumorgroße kontrolliert. Kommt es zu keinen Veränderungen, ist eine weitere Kontrolle hinfällig.

### **1.2.5 Adrenale Metastasen**

Die Inzidenz adrenaler Metastasen kann bei Patienten ohne bekanntem Karzinom in der Vorgeschichte bis zu 21% betragen [52]. Bei Patienten mit nicht-adrenalen Karzinomen und einseitigen adrenalen Tumoren in der Krankengeschichte beträgt die Inzidenz adrenaler Metastasen etwa 32-73% [44]. Primärtumoren sind häufig das Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom, das Nierenzellkarzinom, Melanome und Lymphome. Die adrenalen Metastasen treten nicht selten bilateral auf. Ergibt sich im Staging eine solitäre Metastase bei Patienten mit einem Primärtumor anderer Lokalisation, vor allem bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen und Nierenzellkarzinomen, kann die operative Entfernung der Metastase zu einer deutlichen Lebensverlängerung führen [53].

#### **Diagnostik**

Auch für die Diagnose adrenaler Metastasen ist der Ausschluß einer hormonellen Aktivität maßgebend, da bis zu 48 % der Metastasen inzidentiell entdeckt werden [54]. Patienten mit suspektem bilateralem Befund der Nebennieren sollten auf eine Nebenniereninsuffizienz untersucht werden [42].

#### **Bildgebende Diagnostik**

Bei der Evaluation potentieller adrenaler Metastasen spielen sowohl die CT, MRT als auch das PET eine wichtige Rolle. Metastasen sind zumeist nicht scharf berandet und brechen nicht in Nachbarorgane ein. Ausserdem zeigen sie besonders in frühen Stadien eine homogene Struktur [55]. Anhand von CT und MRT kann der Fettanteil der Läsion bewertet werden, welcher bei 70 % der Metastasen hoch ist [56]. Die Kontrastmittel-Anreicherung beträgt in der Regel mehr als 40 % nach 15 Minuten und stellt ebenfalls ein Kriterium zur Differenzierung dar (Sensitivität 96 %, Spezifität 100 %) [56]. Durch die metabolische Mehrspeicherung in der PET-CT können maligne Läsionen von benignen Läsionen mit hoher Sensitivität (80-93 %) und Spezifität (100%) unterschieden werden [57, 58]. Durch die Charakterisierung adrenaler Tumore und die Darstellung



gegebenenfalls bestehender weiterer Metastasen zählt die PET/CT zu der führenden Bildgebung auf diesem Gebiet [59].

### **1.2.6 Fettgeschwüre der Nebenniere**

Adrenale Fettgeschwüre sind selten und machen etwa 5% der primären adrenalen Tumore aus [60]. Myelolipome, die häufigsten, sind nahezu ausnahmslos gutartig, biochemisch hormoninaktiv und bestehen aus Adipozyten, welche gut mit Blutgefäßen versorgt sind. Dazwischen können sich zu Nestern geformte adrenale Zellen finden. Sie können auch als Weichteilgewebe im Retroperitoneum, kleinen Becken, mediastinal und paravertebral auftreten. Es wird davon ausgegangen, dass die Myelolipome aus embryonalen Resten oder corticalen Metaplasien hervorgehen oder als Embolien der Knochenmarkszellen entstehen [61]. In der Regel handelt es sich um asymptomatische Tumore, die in der Größe weniger als 5 cm betragen, kein malignes Potential aufweisen und zumeist inzidentiell oder post-mortem diagnostiziert werden. Durch ihr charakteristisches Bild werden sie in 90% der Fälle durch die bildgebende Diagnostik wie Sonographie, Computertomographie und Kernspintomographie, effektiv erkannt. Dabei können sich auch Kalzifikationen zeigen. Myelolipome haben häufig Dichtewerte von circa -40 HU [56]. Andere Fettgeschwüre der Nebenniere können Lipome, Teratome, Angiomyolipome und Liposarkome darstellen, welche jedoch ausgesprochen selten vorkommen [60].

Myelolipome stellen per se keine Operationsindikation dar. Erst bei Verdacht auf Malignität, Einblutung oder deutlicher Größenzunahme im Verlauf besteht eine Operationsindikation. Es hat sich in Studien gezeigt, dass bei einer Tumorgöße von > 6 cm das Risiko einer spontanen Blutung und eines damit einhergehendem hämorrhagischem Schock deutlich erhöht ist, so dass bei dieser Größe bereits eine relative Indikation besteht [62]. Bei bestehender Indikation ist die laparoskopische Adrenalectomie heute die Methode der Wahl.

### **1.2.7 Nebennierenkarzinome**

Nebennierenkarzinome sind selten und hochmaligne. Die Inzidenz liegt bei 2/1 000 000, wobei es zwei Altersgipfel gibt. Einer liegt im Kindesalter, der zweite Altersgipfel liegt um das 40. Lebensjahr. Für die Pathogenese sind Mutationen der Onkogene IGF-2 und p53 zuständig [63]. Bis zu 60% der Nebennierenkarzinome zeigen einen Hormonexzess.

Dabei bildet sich in 30-40% der Fälle ein Cushing-Syndrom aus, in 20-30% der Fälle entsteht eine Virilisierung. Zu einem Hyperaldosteronismus kommt es selten. Zur genauen Abklärung sollte eine endokrine Diagnostik durchgeführt werden [64]. Nebennierenkarzinome metastasieren häufig. Dieses erfolgt in die Leber (44-93%), die Lunge (46-79%), die Lymphknoten (18-73%), das Peritoneum (18-70%) und in die Knochen (7-24%). Die kontralaterale Nebenniere sowie die Niere sind selten betroffen [65]. Lokalrezidive hingegen treten häufig auf. Bei Nebennierenkarzinomen im Stadium I-III besteht die Operationsindikation als kurative Therapie. Die laparoskopische Adrenalectomie wird bei Malignität derzeit nicht empfohlen [63]. Bei Fernmetastasierung oder fehlender chirurgischer Indikation besteht als weitere Möglichkeit die medikamentöse adrenolytische Therapie. Hier wird die Hormonsekretion der malignen Zellen in 30-70% der Fälle gehemmt. Auch die Chemotherapie kann zur Kontrolle der Hormonaktivität genutzt werden [66].

#### Bildgebende Diagnostik

Sonographisch zeigen Nebennierenkarzinome Tumornekrosen, Einblutungen, Kalzifizierungen sowie unregelmäßige Echogenität. Die CT ergibt darüber hinaus eine ausgeprägte Kontrastmittel-Aufnahme bei Inhomogenität und unregelmäßiger Begrenzung. Ein Dichtewert über 18 HU ist häufig bei Nebennierenkarzinomen zu sehen. Außerdem kann anhand der Computertomographie die Metastasierung beurteilt werden [67, 68]. In der Kernspintomographie stellt sich das maligne Gewebe in der T1-Wichtung hypointens und in der T2-Wichtung hyperintens zur Leber dar [65].

#### 1.2.8 Tumore der Zona reticularis

Die Tumoren dieser Region sind ausserordentlich selten. Es besteht kein Altersgipfel. Sie sind in den meisten Fällen maligne und weisen häufig eine Kosekretion von Cortisol auf. Diagnostisch im Vordergrund stehen Anamnese, klinische Untersuchung, Hormonanalyse und Bildgebung. Bei suspekten Läsionen, Größenprogredienz und/oder Hormonexzess besteht die Indikation zur Adrenalectomie.

## **1.3. Operationsverfahren**

### **1.3.1 Indikationen zur Adrenalektomie**

Mehr als 75% der laparoskopischen Adrenalektomien werden aufgrund eines Conn-Syndroms, eines Cushing-Syndroms oder eines Phäochromozytoms durchgeführt [69, 70]. Andere Indikationen beinhalten Zysten, Metastasen, Myelolipome, Ganglioneurome, Nebennierenblutungen und die adrenale Tuberkulose [69, 70]. Gegenwärtig ist die laparoskopische Adrenalektomie für alle benignen Tumoren der Nebennieren, die weniger als 10 cm im Durchmesser betragen, indiziert. Bei einer Größe darüber hinaus empfiehlt sich der offene Zugang, da hier die Laparoskopie nur eingeschränkt durchführbar und somit nicht mehr vorteilhaft ist [71-73]. Die laparoskopische Adrenalektomie ist bei allen gutartigen Raumforderungen mit einem manifesten Hormonexzess oder einer Größe von über 6 cm mit Verdacht auf Malignität indiziert. Die allgemeinen Kontraindikationen beinhalten die nicht therapierbare Koagulopathie, die intracranielle Hypertonie und kardiopulmonale Erkrankungen, die einen laparoskopischen Zugang nicht zulassen.

### **1.3.2 Der transabdominelle offene Zugang**

Der offene transabdominelle Zugang erfolgt über eine mediane Laparotomie oder über eine quere Oberbauchlaparotomie. Zur Präparation der linken Nebenniere muss zunächst die Bursa omentalis eröffnet werden. Um die Nebenniere zu erreichen, werden linke Colonflexur, Milz und Pankreasschwanz nach medial mobilisiert. Sodann erfolgt die Darstellung der linken Nierenvene, an dessen Oberrand die linke Nebennierenvene mündet. Nach Durchtrennung dieser folgt die zirkuläre Präparation der Nebenniere. Im Anschluß daran erfolgt bei Verdacht auf Malignität die lokale und paraaortale Lymphadenektomie, die auch enbloc durchgeführt werden kann.

Auf der rechten Seite wird zunächst das Duodenum mobilisiert. Die Vena cava inferior, welche sich unter dem Duodenum befindet, wird dargestellt. Zur Exposition der rechten Nebenniere wird der rechte Leberlappen mobilisiert und nach kranial angehoben. Die rechte Nebennierenvene mündet direkt in die Vena cava inferior. Sie muss dargestellt und durchtrennt werden. Nun wird mit einem Lidhaken die Vena cava inferior nach links gehalten, um den kranialen Anteil der Nebenniere zu dissezieren. Die weitere

Mobilisation erfolgt zirkulär um das Organ herum, wobei die arteriellen Zuflüsse dargestellt und durchtrennt werden müssen.

### **1.3.3 Der dorsale retroperitoneale Zugang**

Der dorsale retroperitoneale Zugang erfolgt in Bauchlage. Es wird auf der zu operierenden Seite eine hockeyschlägerförmige paravertebrale Inzision mit nachfolgender Teilresektion der 11. oder 12. Rippe durchgeführt. Am oberen Nierenpol kann dann die Nebenniere dargestellt und präpariert werden [74].

### **1.3.4 Der endoskopische dorsale Zugang**

Bei dieser Vorgehensweise werden zunächst sonographisch die Nieren dargestellt und die Höhe des oberen Pols wie auch die 12. Rippe markiert. Ein optischer Trokar wird 2 cm unterhalb und parallel zur 12. Rippe, lateral des unteren Nierenpols, eingebracht. Anschliessend wird mit einem Dilatationsballon ein künstlicher Hohlraum für die Operation geschaffen. Nach Einbringen von zwei weiteren Trokaren, rechts und links des bereits vorhandenen Trokars, folgt sodann die Präparation zwischen Nebenniere, Zwerchfell und Peritoneum im Bereich des oberen Nierenpols. Nach Clippen der Nebennierengefäße kann die Nebenniere heraus präpariert und entfernt werden. Bei beidseitiger Operation ist keine Umlagerung erforderlich [75].

#### **1.3.5 Die laparoskopische Adrenalektomie in Seitenlage**

Die Lagerung des Patienten erfolgt in Seitenlage mit aufgehängtem Arm der Gegenseite sowie Abpolsterung im Sinne einer Dekubitus- und Nervenschadenprophylaxe. Der Operationstisch wird auf Hüfthöhe flektiert, so dass der Situs aufgeklappt wird. Operateur und 1. Assistent stehen beide auf der gleichen Seite, frontal zum Patienten. In der Verbindungslinie zwischen Nabel und Rippenbogen wird ein 10mm-Kameratrokar pararektal eingebracht. Nach Installation des Pneumoperitoneums werden 2-3 weitere Trokare entlang des Rippenbogens platziert.

Linke Nebenniere:

Zunächst erfolgt die Mobilisierung der linken Colonflexur gefolgt von der Durchtrennung der lateralen Milzaufhängebänder, so dass die Milz der Schwerkraft entsprechend schließlich nach medial wegklappt. Im nächsten Schritt wird die Niere dargestellt und der

pararenale Raum nach medial hin inzidiert. Nach Inzision der entsprechenden Weichgewebsschichten werden die zu- und abführenden Gefäße unter sicherer Schonung des Magenfundus, des Pankreas sowie der lienalen Gefäße durchtrennt. Es wird streng darauf geachtet, dass die Kapsel intakt belassen wird, während die Nebenniere unter Mitnahme sämtlichen Weich- und Bindegewebes aus ihrer Umgebung sukzessive herauspräpariert wird. Das Präparat wird im Bergebeutel nach Erweiterungsinzision des links lateralen Trokarschnitts entfernt.

Rechte Nebenniere:

Nach Setzen der Trokare wird durch einen Leberrechen der rechte Leberlappen angehoben. Damit ist die Einsicht auf die Nebenniere und die V. cava ausreichend gut gegeben. Es folgen die Inzision des dorsalen Peritoneums und die Mobilisation des rechten Leberlappens. Die großen zu- und abführenden Gefäße werden zwischen Clips durchtrennt. Der Präparation cranial und paracaval folgt die restliche Mobilisation der Nebenniere mit dem periadrenalem Fettgewebe. Die Bergung erfolgt mittels Bergebeutel nach Erweiterungsinzision des rechts lateralen Trokarschnittes.

Im Falle einer beidseitigen Operation wird zunächst auf der linken Seite begonnen und der Patient anschliessend umgelagert. Der Eingriff auf der rechten Seite erfolgt dann als zweiter eigenständiger Eingriff in gleicher Sitzung.

### **1.3.6 Vor- und Nachteile der Zugänge im Vergleich**

Die Adrenalektomie kann sowohl konventionell offen chirurgisch oder aber auch laparoskopisch erfolgen. Minimal invasiv gibt es, wie bereits dargestellt, verschiedene Zugänge, wobei zwischen einem laparoskopisch transabdominellen und einem dorsalen endoskopisch retroperitonealen Zugang unterschieden werden kann.

Der laparoskopisch transabdominelle Zugang in Rückenlage hat den Vorteil der konventionellen Sicht in die Bauchhöhle und die Möglichkeit der bilateralen Adrenalektomie, ohne eine Umlagerung durchführen zu müssen [76]. Nachteilig sind die Notwendigkeit des Einbringens von mehreren Trokaren sowie die erhöhte Operationszeit [77]. Diese Vorgehensweise wird heute nur sehr selten praktiziert.

Die transabdominale Adrenalektomie in Seitenlage stellt das heute meist praktizierte Verfahren dar und bietet, hervorgerufen durch die Gravidität und der damit verbundenen

Retraktion der umgebenden Organe, den größten Arbeitsraum [78]. Jedoch ist bei bilateraler Adrenalektomie eine Umlagerung des Patienten erforderlich [76].

Der extraperitoneal-retroperitoneoskopische Zugang bietet hingegen einen direkten Zugang zur Nebenniere und verhindert postoperative intraabdominelle Adhäsionen. Darüber hinaus ist auch hier eine bilaterale Adrenalektomie ohne Umlagerung möglich [79]. Jedoch sind Präparation und Darstellung der Nebennieren schwieriger, insbesondere durch den limitierten Arbeitsraum [79].

Unter den offenen Vorgehensweisen stellt der dorsale Zugang den schonendsten dar. Eine beidseitige Adrenalektomie ist ohne Umlagerung des Patienten möglich. Jedoch ist bei eingeschränkter Übersicht die Entfernung von Tumoren > 6cm erschwert. Die klassische Laparotomie als ventraler Zugang zu den Nebennieren hat den Vorteil, dass durch eine Inzision beide Zielorgane erreicht werden können. Auch große oder maligne Läsionen können problemlos reseziert bzw. der Eingriff intraoperativ erweitert werden [80].

### **1.3.7 Präoperative Vorbereitung**

Elektrolyte und metabolische Abweichungen von der Norm sollten präoperativ korrigiert werden. Bei Patienten mit einem Hyperaldosteronismus, welche häufig an einer Hypokaliämie leiden, sollte Kalium substituiert werden. In der Regel ist die Behandlung mit Spironolacton (ein Aldosteron-Antagonist) sinnvoll. Vor Resektion eines Phäochromozytoms muss eine vorausgehende alpha-Blockade mit Phenoxybenzaminen (10-40mg/Tag bis maximal 300mg/Tag), Prazosin oder Doxazosin durchgeführt werden. Beta-Blocker, wie Propanolol (5-40mg), können nach der Alpha-Blockade bei persistierender Tachykardie hinzugefügt werden.

Bei Patienten mit Cushing-Syndrom sollte eine Korrektur der Elektrolyte und des Blutzuckers vor der operativen Versorgung erfolgen. Eine Therapie mit Anti-Glucocorticoiden (Ketokonazole, Mitotane, Aminogluthamide) hat ebenfalls einen Vorteil für diese Patienten [81, 82]. Aufgrund der erhöhten Infektionsanfälligkeit bei M. Cushing ist hier eine postoperative Fortführung der Antibiose sinnvoll. Außerdem muss aufgrund des erhöhten Thromboserisikos streng auf eine adäquate Prophylaxe geachtet werden.

### **1.3.8 Postoperative Behandlung**

Die postoperative Behandlung sollte an das jeweilige Krankheitsbild angepasst sein. Besteht ein Cushing-Syndrom muss eine Hydrocortison-Substitution erfolgen. Eine Oralisierung des Hydrocortisons wird meist am 3. postoperativen Tag nach Schema durchgeführt. Wurde eine bilaterale Adrenalektomie durchgeführt, so ist die lebenslange Corticoidsubstitution mit Hydrocortison oder Prednison essentiell. Die Mineralcorticoide werden in der Regel durch die Gabe von Fludrocortison (0,05-0,2mg/Tag) ersetzt. Im Rahmen eines hypokaliämischen Conn-Adenoms sollte eine Therapie mit Spironolacton beendet werden, da der Kalium-Haushalt sich postoperativ stabilisiert. Patienten mit einem Phäochromozytom sollten eine strenge Blutdrucküberwachung erfahren. Bei großen Blutdruckschwankungen kann ein Aufenthalt auf der Intensivstation notwendig werden. Die antihypertensive Therapie wird postoperativ beibehalten und gegebenenfalls angepasst. Nach offener Adrenalektomie und multiviszeralen Resektionen aufgrund von Malignität ist in der Regel eine intensivmedizinische Therapie indiziert.

Die akute adrenale Insuffizienz zeigt sich durch Fieber, Übelkeit und Erbrechen, schwere Hypotension und Lethargie. Laborchemisch finden sich charakteristischerweise eine Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Azidose und reaktive Hypoglykämie.

## **2. Fragestellung**

Die laparoskopische Adrenalektomie hat seit Mitte der 1990er Jahre zunehmend an Bedeutung gewonnen und stellt aktuell die Methode der Wahl bei der Entfernung benignen adreneralen Raumforderungen dar. Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass die laparoskopische Adrenalektomie im Vergleich zu anderen operativen Vorgehensweisen mit niedrigerem intraoperativen Blutverlust und postoperativen Schmerzen sowie reduziertem Analgetikabedarf und kürzerer Klinikverweildauer verbunden ist [83].

Mit Einführung der laparoskopischen Adrenalektomie an unserer Klinik wurden die Patientendaten prospektiv gesammelt. In der vorliegenden Arbeit werden diese Daten in Bezug auf Diagnose, Tumorgöße, intra- und postoperativen Daten und Komplikationen ausgewertet. Folgende Fragen sollen geklärt werden:

Welche Tumorentität wurde mit welchen Ergebnissen behandelt?

Entsprechen unsere Ergebnisse denen anderer Autoren?

Welche Veränderungen zeigen sich im Zehnjahres-Verlauf?

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1. Patienten**

Zwischen dem 01.04.2000 bis 31.03.2010 wurden an der Chirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität Campus Innenstadt 215 Adrenalektomien, davon 179 einseitig laparoskopisch, durchgeführt. Alle Operationsindikationen wurden in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt. Der Zugang zur laparoskopischen Adrenalektomie war bei allen Patienten transabdominell lateral.

#### **3.2. Art der Studie**

Zwischen dem 01.04.2000 und 31.03.2010 wurden für jede laparoskopische Adrenalektomie der Chirurgischen Klinik Campus Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität folgende Daten prospektiv erfasst:

Alter des Patienten, Datum der Operation, Indikation zur Operation, Operationstechnik, Seite, Operationsdauer in Minuten, Blutverlust in ml, Aufenthaltsdauer des Patienten in Tagen, Größe der Nebenniere, Präoperative Diagnostik, Operationsverfahren, Body-Mass-Index BMI. Die Komplikationen wurden nach der Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt.

Die Daten wurden in dieser Studie retrospektiv ausgewertet.

#### **3.3. Statistische Methoden**

Die Dokumentation und anschließende Auswertung der Daten erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2003 11.0. Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels des Verfahrens nach Kolmogorov und Smirnov. Es kamen neben der deskriptiven Statistik der Kruskal-Wallis H Test und der Mann-Whitney U Test zum Einsatz. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt. Die Ergebnisse werden als Median (M) +/- Standardabweichung (SD) beschrieben. Die statistische Auswertung erfolgte durch SPSS (SPSS Version 22.0, IBM, Chicago, IL, USA).



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Demographische Daten

Zwischen dem 01.04.2000 und 31.03.2010 wurden 215 laparoskopische transabdominelle Adrenalektomien an 196 Patienten durchgeführt. Die Krankheitsbilder beinhalteten Morbus Conn (n=90), Cushing-Syndrom (n=72), Phäochromozytom (n=30), Metastasen (n=8), Inzidentalome (n=10) und andere Pathologien (n=5). 104 Patienten waren weiblich (52,8%) und 93 männlich (47,2%). Das mittlere Alter betrug 50,7 +/- 12,4 Jahre (21 – 77 Jahre). 110 Operationen (51,2%) wurden auf der linken Seite, 69 (32,1%) auf der rechten Seite und 18 (16,7%) bilateral durchgeführt. Der mittlere Body mass Index lag bei 27,4 +/- 5,3 (16,7-48,1). Die Komplikationsrate, Mortalitätsrate und Konversionsrate betrugen 7,0%, 0,9% und 4,2%. Die demographischen Daten aller einseitig durchgeführten laparoskopischen Adrenalektomien ist Tabelle 1 zu entnehmen.

	Einseitige laparoskopische Adrenalektomien n= 171
Mittleres Alter (range)	50.8 (21-77)
Männlich/Weiblich	86 / 85
BMI (range)	27.1 +/- 5.0 (16.7 -42.5)
Seite (links/rechts)	109 / 62
Operationsdauer	81min +/- 32min (35-300)
Blutverlust	84.8ml +/- 131.4ml
Tumorgröße (range)	5.3cm +/-2.3 (0.5cm – 12.5cm)
Komplikationsrate	13 (7.3%)
Haupt- Komplikationen	5 (2.8%)
Mortalität	0
Stationärer Aufenthalt	7.1 Tage +/- 3.2 Tage (1-21)

Tab 1: Demographische Daten aller unilateralen laparoskopischen Adrenalektomien. Die Daten von 8 Konversionen sind nicht beinhaltet.

## 4.2. Morbus Conn, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom

Die Daten dieser drei Gruppen, welche die Hauptindikation zur Adrenalektomie darstellen, sind Tabelle 2 zu entnehmen. Signifikante Unterschiede ergaben sich aus den Daten des stationären Aufenthaltes zwischen den Patienten mit M. Conn und denen mit einem Phäochromozytom. Diese wurden postoperativ regulär in die Medizinische Klinik zum Monitoring des Blutdruckes verlegt. Ferner zeigten sich signifikante Unterschiede im Geschlecht innerhalb der Patientengruppen, insbesondere in Bezug auf jene mit M. Cushing. Die hohe Standardabweichung beim Blutverlust in der Cushing-Gruppe (202ml +/- 475ml) ergibt sich aus zwei Patienten mit einem intraoperativen Blutverlust von 900ml und 2600ml. In beiden Fällen war, nach Verletzung der Vena cava, eine Konversion notwendig. Ausgenommen dieser zwei Fälle beträgt der mittlere Blutverlust 102,3 +/- 152ml (p = 0,01).

	Morbus Conn n= 90	Cushing Syndrom n=30	Phäochromozytom n= 28
Mittleres Alter (range)	51.2 Jahre (27 - 77)	47.8 Jahre (17 - 75)	49.6 Jahre (21 - 80)
Männlich/Weiblich	59/31	2/28	17/11
BMI (range)	26.9kg/m <sup>2</sup> (19.5 – 39.6)	29kg/m <sup>2</sup> (21 - 37.8)	26.1kg/m <sup>2</sup> (17.2 - 34.9)
Seite (links/rechts)	58/32	24/6	14/14
Operationsdauer	76min +/- 27min	79min +/- 26min	94min +/- 48min
Blutverlust	65ml +/- 113ml	92ml +/- 144ml	131ml +/- 171ml
Tumorgroße (range)	5cm (0.8 – 12.5cm)	5.4cm (2 – 10cm)	5.5cm (2 – 9.7cm)
Haupt-Komplikationen	2 ( 2.2%)	3 (10.0%)	0
Konversionen	0	4 (13.3%)	2 (7.14%)
Mortalität	0	0	0
Stationärer Aufenthalt	6.7Tage +/- 3Tage	6.4Tage +/- 2.1Tage	8.7Tage +/- 4.3Tage

Tab. 2: Vergleich zwischen M. Conn, Cushing-Syndrom und Phäochromozytomen. Nur einseitig laparoskopische Adrenalektomien beinhaltet. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

### **4.3. Bilaterale Adrenalektomie bei ACTH-abhängigem M. Cushing**

Bei 18 Patienten war eine bilaterale Adrenalektomie indiziert (14 Frauen, 4 Männer). Das mittlere Alter betrug 51,7 +/- 14,8 Jahre (Range 23 – 74 Jahre), der mittlere BMI betrug 30,5 +/- 7,4 kg/m<sup>2</sup> (Range: 21 – 48,1 kg/m<sup>2</sup>). Die mittlere Operationsdauer belief sich auf 154 +/- 132 min (Range: 55 – 650min) mit einer mittleren Umlagerungszeit von 22,5 min (Range: 14 – 40min). Postoperativ kamen alle Patienten zunächst auf die Intensivstation und wurden anschließend in Zusammenarbeit mit den Kollegen der Medizinischen Klinik weiter behandelt. Es gab zwei letale Komplikationen. Eine 23jährige adipöse Patientin verstarb 15 Stunden nach der initialen Operation an der DIC (disseminierter intravaskulärer Koagulopathie) nach Verletzung der Milzvene, massiver Blutung mit Massentransfusion und multiplen Relaparotomien. Ein 42jähriger männlicher Patient erwarb eine schwere zentrale Lungenembolie am zweiten postoperativen Tag und entwickelte eine schwere Candida-Pneumonie. Dieser Patient verstarb am zwanzigsten postoperativen Tag.

### **4.4. Inzidentalome, Metastasen, andere adrenale Pathologien**

Diese Serie beinhaltet 10 Inzidentalome. Die mittlere Tumorgröße lag bei 6,4 cm (Range: 3 – 11cm). Die Indikation zur Operation stellte sich aufgrund progressiven Wachstums der Nebenniere auf über 5cm bei 8 Patienten, einer adrenalen Zyste bei einem Patienten und des ausdrücklichen Wunsches eines Patienten bei einem 3cm großen Nebennierentumor. Es ergaben sich keine Komplikationen.

Ferner wurden 8 Metastasen reseziert. Die ursprünglichen Karzinome waren drei Bronchialkarzinome, zwei Nierenzellkarzinome, ein malignes Melanom, ein Merkelzell-Karzinom und ein Karzinom unbekannten Primarius (CUP). Es bestanden keine Komplikationen, jedoch musste eine Konversion durchgeführt werden.

Andere Pathologien beinhalteten ein Hämangiom, zwei lymphangiomatöse Zysten, ein Lymphom und ein Myelolipom.

Zusammengefasst wurden 12 maligne Tumore der Nebenniere laparoskopisch reseziert: 8 Metastasen, 3 maligne Phäochromozytome und ein Inzidentalom, welches in der endgültigen histopathologischen Untersuchung ein Nebennierenrindenkarzinom ergab.

## 4.5. Komplikationen, Konversionen

Die postoperativen Komplikationen wurden nach der Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt. Tabelle 3 zeigt eine umfassende Übersicht. Bei 5 Patienten mit einem Morbus Conn kam es zu postoperativen Komplikationen, dabei mussten zwei Patienten revidiert werden. Während einer rechtsseitigen laparoskopischen Adrenalektomie war nach Eröffnen der Pleura die intraoperative Zwerchfellnaht notwendig. Bei der Patientengruppe mit Cushing-Syndrom und einseitiger Adrenalektomie kam es zu einer Trokarhernie wenige Tage nach der Adrenalektomie, einer Blutung im Bereich einer Trokareinstichstelle sowie einem Hämatom der Bauchdecke und einem Wundinfekt.

	Komplikationen	Clavien-Dindo Klassifikation
Morbus Conn	Eröffnung dre Pleura Retroperitoneales Hämatom Blutung aus Trokareinstichstelle Pneumonie Extensive Hypertension Hämatom der Bauchdecke	Grad IIIb Grad IIIa Grad II Grad II Grad I
Cushing Syndrom	Schwere intraoperative Blutung Schwere intraoperative Blutung Trokarnhernie Blutung aus Trokareinstichstelle Hämatom der Bauchdecke Wundinfekt	Grad IIIb Grad IIIa Grad I Grad I
Morbus Cushing (bilaterale Adrenalektomie)	Lungenembolie, Pneumonie Dissiminierte Koagulopathie	Grad V Grad V
Metastasen	Schwere intraoperative Blutung	

Tab. 3: Intra- und postoperative Komplikationen. Die postoperativen Komplikationen sind nach der Clavien-Dindo-Klassifikation kategorisiert.

Zwei Konversionen waren bei schweren intraoperativen Blutungen notwendig. Innerhalb der Patientengruppe mit Cushing-Syndrom und beidseitiger Adrenalektomie gab es zwei

letale Komplikationen. Diese beiden Fälle wurden bereits im oberen Abschnitt abgehandelt.

Eine Konversion war in 9 Fällen notwendig (4,2%). Die Gründe hierfür sind in Tabelle 4 aufgelistet. Die intraoperative Blutung stellt die häufigste Ursache dar. Ausserdem führten in drei Fällen die schwierige Präparation in der richtigen Schicht und der intraoperative makroskopische Verdacht auf Malignität zur Konversion. Bei zwei anderen Patienten waren die intrabdominellen Verwachsungen bei Voroperationen so ausgeprägt, dass eine laparoskopische Operation nicht möglich war.

	Gründe für die Konversion	Seite	Kommentar
1	Adhäsionen	Links	Vorangegangene Pankreaslinksresektion
2	Blutung	Links	Verletzung der Milzvene
3	Adhäsionen	Rechts	Zustand nach multiplen abdominalen Voroperationen
4	Blutung	Rechts	Verletzung der Vena cava
5	Verdacht auf Malignität	Rechts	Malignes Phäochromozytom in endgültiger Histologie
6	Verdacht auf Malignität	Rechts	7 cm zystischer Tumor, intraoperativ Verdacht auf Malignität, Konversion zur Lymphadenektomie
7	Blutung	Rechts	Cushing Syndrom, Adipositas, Blutung aus Lebervenen
8	Verdacht auf Malignität	Rechts	Intraoperativ Verdacht auf Malignität, laparoskopische Adrenalektomie nicht möglich, malignes Phäochromozytom in endgültiger Histologie
9	Blutung	Rechts	Blutung aus der Vena cava, Blutverlust 2600 ml

Tab. 4: Gründe für die Konversion auf ein offenes Verfahren bei der Adrenalektomie.

#### **4.6. Lernkurve, Chirurgisches Training**

Die erste laparoskopische Adrenalektomie wurde 1998 durch zwei erfahrene Operateure durchgeführt. Zwischen dem Jahr 2000 und 2010 wurden vier erfahrene Fachärzte in die Technik der laparoskopischen Adrenalektomie eingeführt und erlernten diese nach einem definierten Plan. Aufgrund der engen Lagebeziehung der Vena cava wurde die rechtsseitige Adrenalektomie als gefährlicher eingestuft, so daß zunächst die linksseitigen erlernt wurden. Hierzu wurden folgende Prinzipien beibehalten: Mobilisierung der linken Colon-Flexur, Durchtrennen des Lig. Splenicum bis zum Magenfundus, Dissektion der Schicht zwischen Pankreas und Niere, Auffinden und Durchtrennen der Nebennierenvene und schließlich Mobilisierung der Nebenniere. Nach 5 oder 6 erfolgreichen Eingriffen auf der linken Seite folgte das Erlernen der Operation auf der rechten Seite, erneut unter Einhaltung spezieller Regeln: Suffiziente Mobilisierung des rechten Leberlappens, Dissektion der Schicht zwischen Vena cava und der Nebenniere, Durchtrennen der Hauptgefäßstrukturen des oberen Nebennierenpols, Identifizieren der Nierenvene und schließlich komplette Mobilisierung der rechten Nebenniere. Mindestens 30 dieser Operationen liefen unter Aufsicht eines erfahrenen Operateurs. Abbildung 3 umfasst die Anzahl der laparoskopischen Adrenalektomien für jedes Jahr inklusive der Konversionen, der Operationsdauer und Anzahl der Komplikationen.

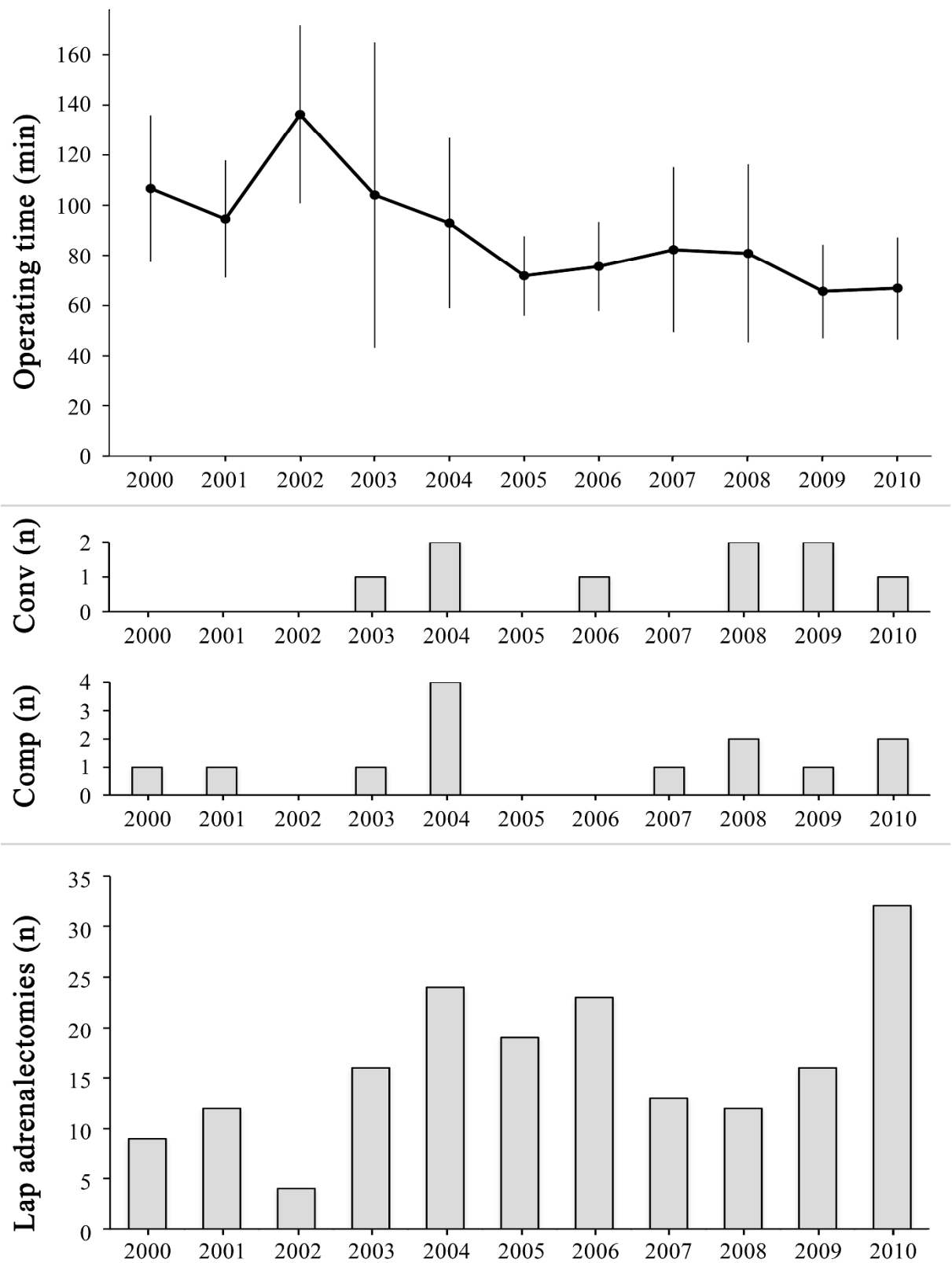


Abb. 3: Illustration der Operationsdauer sowie Anzahl der Komplikationen und Konversionen bei der einseitigen laparoskopischen Adrenalektomie [84]

## 5. Diskussion

Seit der ersten Beschreibung einer laparoskopischen Adrenalektomie durch Gagner et al. 1992 entwickelte sich dieses Operationsverfahren zur bevorzugten Behandlung gutartiger adrenaler Tumore und kann heute als Goldstandard angesehen werden [85, 86] [87]. Hormonproduzierende Nebennierentumore, wie etwa das Phäochromozytom, oder Adenome, welche zu Hyperaldosteronismus und Hypercortisolismus führen, werden vornehmlich laparoskopisch operiert. Karzinome der Nebennieren, der Nachweis von invasivem Wachstum bei malignen Tumoren sowie Tumore mit einer Größe von über zehn Zentimeter werden häufig als Kontraindikation für den laparoskopischen Zugang genannt [52]. Im Vergleich zur offenen Vorgehensweise zeigt auch unsere Studie die geläufigen Vorteile der laparoskopischen Vorgehensweise wie etwa eine verminderte Operationsdauer, einen geringeren intraoperativen Blutverlust, einen kürzeren stationären Aufenthalt und eine niedrigere postoperative Komplikationsrate. Andere Faktoren wie die Tumorgöße, Komorbiditäten und vorangegangene abdominelle Eingriffe beeinflussen ebenfalls das Operationsergebnis der Patienten [88]. Die Komplikationsrate nach laparoskopischer Adrenalektomie wird in der Literatur mit 8-19% angegeben [89, 90], die Konversionsrate mit 4-6 % [91, 92]. Unserer Erfahrung nach ist die laparoskopische Adrenalektomie ein sicheres Operationsverfahren bei Tumoren der Nebenniere, jedoch sollte die Indikation zur offenen Adrenalektomie bei Malignitätsverdacht, komplizierten Patienten, großen Nebennieren-Tumoren und schwierigen Fällen weiterhin gestellt werden. Ein großer limitierender Faktor der Nebennierenchirurgie stellt die relativ kleine Anzahl an Operationen an wenigen spezialisierten Zentren dar [93, 94].

Für die minimal-invasive Adrenalektomie bieten sich verschiedene Verfahren an. Neben den klassischen laparoskopisch-transperitonealen Zugängen in Seitenlage und in Rückenlage gibt es auch die retroperitoneoskopisch-retroperitonealen Techniken, welche in Seitenlage oder in Bauchlage durchgeführt werden [76, 95]. Die Wahl des Zuganges hängt zum einen von der Erfahrung des Operateurs ab, zum anderen spielen aber auch objektive Kriterien wie die Größe des Nebennierentumors und die operative Vorgeschichte des Patienten eine tragende Rolle [96, 97]. Der laterale transperitoneale Zugang bietet die beste Sicht auf das gesamte Operationsfeld sowie die umgebenden Strukturen, außerdem gewährt der laterale transperitoneale Zugang den weitesten Arbeitsraum bei der Adrenalektomie [76, 98]. Aufgrund der einfachen und raschen Exposition der Nebennieren in Seitenlage, hier verlagern sich im Rahmen der



Schwerkraft z.B. Milz und Pankreasschwanz auf der linken Seite nach der Mobilisation nach medial, stellt diese Methode sowohl die meist verbreitete als auch die von uns favorisierte laparoskopische Vorgehensweise dar [75, 86]. Der laterale transabdominelle Zugang hat im Vergleich zum anterioren transabdominellen Zugang die Vorteile, dass eine geringere Mobilisation der Nachbarstrukturen erfolgen muss. Trotz des Umlagerns des Patienten zur bilateralen laparoskopischen Adrenalektomie zeigen viele Studien eine kürzere Operationsdauer [99-101]. Eine der großen Vorteile des transabdominellen Zugangs im Vergleich zum retroperitonealen Zugang ist die Möglichkeit, bei Komplikationen oder suspekten Tumoren schnell auf eine offene Vorgehensweise zu konvertieren [102].

Das retroperitoneoskopisch-retroperitoneale Vorgehen bietet direkten Zugang zu den Nebennieren, ohne über den Bauchraum operieren zu müssen, so dass ein Vorteil für abdominell voroperierte Patienten besteht (7,75). Aufgrund der Bauchlage ist keine Umlagerung für die bilaterale Adrenalektomie notwendig (2). Die Nachteile sind der mangelnde Zugang zur Bauchhöhle bei Komplikationen, das schwere Entfernen großer Tumore sowie eine generelle ansteigende Schwierigkeit bei zunehmender Adipositas (9). Der anteriore transabdominelle Zugang wird selten durchgeführt. Dieser Zugang bietet den konventionellen und damit vertrauten Blick auf die Operationsfläche. Somit lassen sich große Tumore besser darstellen. Jedoch hat diese Vorgehensweise zur Folge, dass mehr Trokare im Vergleich zum lateralen Zugang eingebracht werden müssen. Weitere Folgen sind eine aufwändigere Präparation und damit einhergehend eine längere Operationsdauer [103].

Die Erfahrung des Operateurs spielt eine entscheidende Rolle und man geht von einer Lernkurve von 30- 50 Adrenalektomien aus. Die Adrenalektomie der rechten Seite gilt als schwieriger als die der linken Seite (5,153). Aufgrund des Stellenwertes der Erfahrung des Chirurgen und des Patientenaufkommens der jeweiligen Klinik ist ein Vergleich zwischen den verschiedenen Operationsverfahren und der Lernkurve erschwert (109,152). In unserer Abteilung wurden in dem beschriebenen Zeitraum vier Fachärzte in der laparoskopischen Adrenalektomie ausgebildet. Der Erfahrung nach spielen die Identifikation der Nebennierenvene auf der linken Seite, eine suffiziente Mobilisierung des rechten Leberlappens und die Dissektion des oberen Nebennierenpols rechts eine entscheidende Rolle für eine erfolgreiche Operation.

## 5.1. Morbus Conn

Der primäre Hyperaldosteronismus wurde erstmals 1955 von Conn beschrieben [104]. Wurde zunächst davon ausgegangen, es sei nur eine seltene Ursache für die Hypertonie, zeigt sich nun, dass bis zu 11 % der hypertensiven Patienten an einem primären Hyperaldosteronismus erkrankt sind [105]. Die Relevanz der richtigen Diagnosestellung dieser Erkrankung besteht in dem großen Potential der Heilung nach chirurgischer Behandlung. Ferner werden dem Patienten die lebenslange Einnahme von Hypertensiva sowie schwerwiegende cerebrovasculäre Schäden als Folge der Hypertension erspart [106]. Die adrenale Venenkatheterisierung, als eines der wichtigsten diagnostischen Mittel zur Prognose des Operationserfolges [9], wurde bei allen unseren Patienten präoperativ durchgeführt. Häufig ist der Morbus Conn durch ein solitäres Aldosteronproduzierendes Adenom bedingt, welches selten mehr als zwei Zentimeter misst [107]. Eine Zunahme der Indikation zur Adrenalektomie geht neben der sicheren Durchführbarkeit der minimal-invasiven laparoskopischen Adrenalektomie auch mit den sich über die Jahre verbesserten diagnostischen Mitteln einher. Insgesamt belegen viele Studien sehr gute Ergebnisse bei der laparoskopischen Adrenalektomie auf dem Boden eines Conn-Adenoms und weisen nur geringe Fälle von Morbidität oder Mortalität auf. Adrenalektomien im Rahmen eines Conn-Syndroms zeigen im Mittel eine kurze Operationsdauer, einen niedrigen Blutverlust und eine kurze stationäre Verweildauer (siehe Tabelle 6). In der Literatur erheben Autoren eine mittlere Operationsdauer von 166 Minuten (148 – 201 Minuten) sowie einen intraoperativen Blutverlust von 60 bis 297 ml (Mittelwert 160,25 ml) [52, 70, 108, 109]. Die Komplikationsrate wird mit 2,6 % bis 16 % angegeben, die Mortalitätsrate mit bis zu 1,3 % [110-112]. Unsere Auswertung ergab eine Komplikationsrate von 2,2 % und eine Mortalitätsrate von 0% bei einer medianen Operationsdauer von 76 +/- 27 Minuten. Die postoperative Behandlung auf der Überwachungsstation zum besseren Monitoring, vor allem des Blutdruckes, welche ebenfalls bei sechs Patienten (6,5%) notwendig war, wurde nicht zu den Komplikationen gezählt, sofern es keiner Intervention bedurfte. Die Konversionsrate, welche Studien zu Folge im Mittel 1,6 % [113] ausmacht, beträgt in dieser Studie 0 %.

Immer häufiger wird die laparoskopische Adrenalektomie von Aldosteronproduzierenden Adenomen auch als ambulanter Eingriff beschrieben [114, 115]. Bisher wird dies bei uns noch nicht routinemäßig praktiziert, jedoch zeigte sich im 10 Jahres-Verlauf eine deutliche Verringerung des stationären Aufenthalts. Während im Jahre 2000 die mittlere stationäre Verweildauer 9 Tage betrug, belief sie sich 2010 nur noch auf 5

Tage. Somit entsprechen unsere Ergebnisse denen anderer Autoren, welche Liegezeiten von 1 bis 7,6 Tagen aufweisen [110, 116, 117]. Eine Schwachstelle dieser Studie ist, dass der weitere Verlauf der Patienten hinsichtlich biochemischer Parameter und Hypertension nicht miterfasst wurde. Die Literatur beschreibt in den meisten Fällen die Behebung der präoperativ bestehenden Hypokaliämie, welche allerdings nur in der Hälfte der Fälle auftritt [7, 118]. Die postoperative Persistenz der Hypertension nach laparoskopischer Adrenalektomie beträgt bis zu 33%, liegt aber in der Regel zwischen 0 – 12 % [119, 120]. Der Grund einer persistierenden Hypertonie nach Adrenalektomie birgt noch Unklarheiten, jedoch werden eine präoperativ schon langjährig bestehende Hypertonie, die essentielle Hypertonie, das Alter und die positive Familienanamnese als mögliche äthiologische Faktoren angesehen [69, 119, 120].

## **5.2. Phäochromozytom**

Das Phäochromozytom stellt nach wie vor eine Herausforderung bei der Behandlung und Diagnose dar. Die Inzidenz beläuft sich auf 0,8 bis 2 Fälle/100 000 Einwohner/Jahr [121]. Es tritt besonders in der vierten bis sechsten Lebensdekade auf und zeigt eine leichte Prädominanz bei Frauen, was sich in unserer Studie nicht bestätigte (m:w = 18:12, s. Tabelle 2) [122]. Phäochromozytome treten zu 90% isoliert auf, in 10 % der Fälle jedoch als Teil eines familiären Syndroms, welches autosomal dominant vererbt wird, einschließlich der Multiplen Endokrinen Neoplasie (MEN) Typ 2 mit den Varianten 2A (medulläres Schilddrüsen-Karzinom, Phäochromozytom und Hyperparathyreoidismus) und 2B (medulläres Schilddrüsen-Karzinom, Phäochromozytom, Marfan-ähnlicher Habitus sowie gastrointestinale Ganglioneurome). Andere wichtige Begleitkrankheiten sind das Hippel-Lindau-Syndrom, das Carney-Syndrom und die Neurofibromatose Typ I [123]. Unser Patientenkollektiv beinhaltete zwei Fälle von MEN 2A, einen von MEN 2B, einen Fall von Hippel-Lindau-Syndrom sowie zwei Fälle von Neurofibromatose Typ I. Maligne Phäochromozytome treten in 10-25 % der Fälle auf und können in Knochen, Lungen, Leber und Milz metastasieren.

Die Kombination aus Pneumoperitoneum während der Laparoskopie und Katecholamin-Effekten des Phäochromozytoms ergeben ein Unikum im perioperativen Management um die hämodynamische Stabilität. Während laparoskopischer Eingriffe erhöht das Pneumoperitoneum den intraabdominellen Druck und führt zu einem erniedrigten venösen Rückstrom. Ausserdem steigt der Sympathikotonus, welcher wiederum den

peripheren Gefäßwiderstand erhöht. Während diese Faktoren bei den meisten laparoskopischen Operationen kein Risiko für den Patienten bergen, kann der additive Effekt der Katecholamine die Operationsdauer und das Risiko einer hämodynamischen Instabilität erhöhen [70]. Das vorsichtige Präparieren des Tumors bei der Laparoskopie kann die Ausschüttung der Katecholamine, im Vergleich zur offenen Vorgehensweise, verringern [70, 124, 125]. Eine Studie von Inabet et al. vergleicht die intraoperativen hämodynamischen Parameter von 22 Patienten, welche aufgrund eines Phäochromozytoms adrenalectomiert wurden. Abgesehen von einer höheren Zahl an intraoperativen hypertensiven Vorfällen, erhöhtem mittleren arteriellen Blutdruck und zentral-venösen Druck, gab es keine signifikanten Veränderungen im Herzindex oder linksventrikulärem Auswurf [126]. Diese Studiendaten legen nahe, dass das Pneumoperitoneum als Teil der Laparoskopie gut toleriert wird und als solches keine Kontraindikation für die Resektion eines Phäochromozytoms darstellt.

Phäochromozytome mit einer Größe unter 8-10 cm gelten als Indikation zur laparoskopischen Adrenalectomie [127, 128]. In unserer Studie wurden 30 Phäochromozytome laparoskopisch transabdominell exziiert. Die durchschnittliche Größe der Tumoren betrug 5,6 cm (2-9,7 cm). Andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse bezüglich der Größe [70]. Viele Autoren beschreiben die problemlose laparoskopische Adrenalectomie größerer Phäochromozytome von über 6 cm bis hin zu 10 cm [52, 129, 130]. Unsere Daten bestätigen dieses Ergebnis. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Resektion von Tumoren unter 6 cm und über 6 cm Größe. Kein Fall von Mortalität wurde beobachtet. Dennoch sollte in jedem Einzelfall entschieden werden, ob der laparoskopische Zugang die beste Option darstellt, immer in Hinblick auf eine mögliche Malignität, welche eine offene Vorgehensweise indiziert. Die Konversion auf ein offenes Vorgehen sollte durchgeführt werden, wenn sich intraoperativ ein lokaler Einbruch in benachbarte Strukturen zeigt, sich eine schwierige Anatomie darstellt, das Phäochromozytom eine übermäßige Größe hat oder sich Metastasen zeigen [131]. Unsere Daten ergaben eine Konversionsrate von 7,14%. Diese Rate entspricht zwei Fällen.

Die wichtigen Kriterien bei der laparoskopischen Adrenalectomie von Phäochromozytomen beinhalten die präzise Lokalisation, die akkurate präoperative Vorbereitung sowie eine gute Zusammenarbeit zwischen Chirurgie und Anästhesie. Die Prävalenz der Malignität beträgt bei Phäochromozytomen etwa 10 % [132-134]. Toniato et al. fanden 2007 in einem untersuchten Zeitraum von 11,7 Jahren keinen

Zusammenhang zwischen Tumorgroße und Malignität, trotz dieser Langzeit-Beobachtung [131]. Die elektive offene Adrenalektomie ist vor allem bei Patienten mit bereits präoperativ bestehenden Malignitätszeichen, wie Metastasen oder inhomogener Darstellung in der Computertomographie, indiziert. Eine präoperative Alpha-Blockade wurde bei allen Patienten durchgeführt.

### **5.3. Hypercortisolismus**

Das Behandlungsziel des Hypercortisolismus ist die Normalisierung der biochemischen und klinischen Veränderungen sowie die Langzeit-Kontrolle [135]. Der M. Cushing ist zumeist durch einen ACTH-sezernierenden Hypophysentumor bedingt, so dass die chirurgische Resektion die optimale Therapie darstellt. Bei Misserfolg nach Hypophysektomie spielen weitere Therapie-Optionen eine Rolle. Diese schließen die wiederholte Hypophysektomie, Radiotherapie und letztlich auch die bilaterale Adrenalektomie ein [136]. Es zeigt sich eine Normalisierung oder Verbesserung des bestehenden Diabetes mellitus nach chirurgischer Adrenalektomie in 62,5% der Patienten mit Cushing-Symptomen. Auch die Hypertension (67%), Hyperlipidämie (37,5%) und Adipositas (50%) zeigen einen deutlichen Rückgang [137].

Patienten mit einem M. Cushing haben eine hohe postoperative Morbidität und Mortalität [107], insbesondere besteht ein erhöhtes Risiko für Wundinfektionen und Thromboembolien [138]. Aufgrund des erhöhten Operationsrisikos wird bei Indikation zur bilateralen Adrenalektomie von wenigen Autoren die zweizeitige Operation, mit einem Intervall von einer Woche bis zu einem Monat, empfohlen [87]. Bei einzeitiger Operation führt die Umlagerung beim transperitonealen lateralen Zugang zu einer verlängerten Operationsdauer, wohingegen dieser Zeitverlust bei der retroperitonealen Adrenalektomie entfällt. Andererseits betrug die Umlagerungszeit in unserer Auswertung im Mittel lediglich 22,5 Minuten. Dieser Zeitverlust wird jedoch durch die bessere Organ-Darstellung und die vereinfachte Dissektion meist aufgehoben [69, 100]. Nach erfolgter bilateraler Adrenalektomie entsteht eine Nebenniereninsuffizienz, welche einer guten Schulung und enger Kontrolle der Patienten bedarf, da eine lebenslange Cortison-Substitution notwendig ist [139].

Vergleicht man Ergebnisse der unilateralen laparoskopischen Adrenalektomie beim Cushing-Syndrom mit der von Conn-Adenomen, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in Operationsdauer, intraoperativem Blutverlust und stationärem Aufenthalt

[77, 113]. In sechs verschiedenen Studien ergeben sich neben der Operationsdauer von 217 Minuten eine Konversionsrate von im Mittel 11,98%, eine Komplikationsrate von 8,83% sowie ein stationärer Aufenthalt von 3,56 Tagen. Der intraoperative Blutverlust beläuft sich auf 19 – 425 ml [23, 107, 140-143]. Alle Adrenalektomien wurden laparoskopisch transabdominell durchgeführt. Die Auswertung unserer Daten zeigte neben einer deutlich niedrigeren Operationsdauer von im Mittel 88 Minuten ähnliche Ergebnisse (siehe Tabelle 2).

Die offene Adrenalektomie beim Cushing-Syndrom ist mit einer hohen Morbidität von bis zu 40 % verbunden, welches auf die große Schnittführung bei den meist adipösen Patienten mit schlechter Wundheilung zurück zu führen ist. Im Mittel betrug der Body-Mass-Index bei unseren Patienten 29,7 kg/m<sup>2</sup>, was per definitionem einer Adipositas Grad 1 entspricht. Die Mortalitätsrate beträgt in der Literatur bis zu 5,6 % [144, 145]. Im Ergebnis ist die minimal-invasive laparoskopische Adrenalektomie besonders vorteilhaft für diese Patienten [69].

#### **5.4. Nebennieren-Karzinome**

Nebennieren-Karzinome (ACC) sind seltene endokrine Neoplasmen mit einer schlechten Prognose aufgrund der hohen Rezidivrate, selbst nach kompletter operativer Entfernung. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 32-45%. Die Inzidenz der adrenocorticalen Karzinome beträgt 2/1.000.000/Jahr und sind für 0,2% aller Todesfälle im Rahmen einer Krebserkrankung verantwortlich [146, 147]. Der frühzeitige Nachweis in kuratiblen Stadien ist äußerst selten, so dass in der Mehrzahl der Fälle bereits ein großer Tumor, teilweise bereits organüberschreitend, besteht [148]. Faktoren, die ein erhöhtes Risiko für Malignität darstellen, sind die Tumorgröße, Tumor-Anamnese und bildmorphologisch verdächtige Eigenschaften [149]. Bezüglich der Größe der Läsion ist das Festlegen einer absoluten Grenze schwierig. Die meisten Tumore größer als 6 cm sind benigne, außerdem finden sich immer wieder maligne Inzidentalome mit einer Größe unter 6cm [150]. Trotzdem beträgt die Prävalenz des ACC unter den Inzidentalomen bei Tumoren < 4cm 2%, bei Tumoren von 4-6cm 6% und bei Tumoren > 6cm sogar 25% [151]. Es besteht eine anhaltende Debatte über den geeigneten Zugang für große und potentiell maligne Nebennierentumore [152]. MacGillivray et al zeigten in ihrer Studie, dass die laparoskopische Vorgehensweise für Tumore > 6cm sicher ist, solange keine Zeichen von Tumor-Einbruch gegeben sind. Von den zwölf Patienten, die aufgrund eines großen

Tumors operiert wurden, hatte lediglich einer ein ACC (9cm). Die Tumorgöße stellte nicht den entscheidenden Faktor bei der Festlegung des Verfahrens dar [153]. Für die Überlebensrate bestimmende Faktoren sind bei Adrenocorticalem Karzinom die komplette Resektion des Tumors unter Erhalt der Kapsel und freie Resektionsränder (Schulick et al., 1999). Radiatio und Chemotherapie sind weitgehend ineffektiv bezogen auf die Behandlung.

Leboulleux et al. stellten 2010 fest, dass ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Peritonealkarzinose der operative Zugang ist. Während eines vierjährigen Untersuchungszeitraumes trat eine Peritonealkarzinose bei vier von sechs Patienten nach laparoskopischer Adrenalektomie und nur bei elf von 55 Patienten nach offener Adrenalektomie auf. Die Tumorgöße spielte hier als Risikofaktor für die Peritonealkarzinose keine Rolle [154].

Basierend auf vergleichende Resultate zwischen der laparoskopischen und offenen Adrenalektomie empfiehlt das Deutsche ACC-Register (GACRG) als maximale Tumorgöße für die laparoskopische Resektion 10cm [155]. In unserer Studie wurden zwischen dem Jahr 2000 bis 2010 15 Patienten aufgrund eines gesicherten Malignoms der Nebenniere adrenalektomiert. 13 Patienten wurden offen, zwei laparoskopisch operiert, wobei in einem Fall konvertiert werden musste. Acht der Karzinome befanden sich auf der rechten Seite, sechs auf der linken. Ein Patient litt an beidseitigen Karzinomen, welche 6 cm (links) und 15 cm (rechts) massen. Es wurde keine Langzeituntersuchung durchgeführt, insofern kann über die Rezidivrate keine genaue Aussage gemacht werden. Die MD Anderson Group berichtet über eine Rezidivrate von 86% bei der offenen Adrenalektomie im Gegensatz zu 100% bei der laparoskopischen Adrenalektomie. Bei den Patienten, die offen operiert wurden, kam es in 8 % zu einem Lokalrezidiv, während bei den laparoskopisch adrenalektomierten Patienten eine 50%ige Lokalrezidiv-Rate beobachtet wurde [156]. Die GACRG verglich die Ergebnisse nach offener und laparoskopischer Adrenalektomie von lokal begrenzten Nebennierentumoren < 10cm (Stadium I-II). Es ergab sich kein Unterschied, so dass die laparoskopische Resektion von Stadium I und II-Tumoren als gut durchführbar bewertet wurde [155]. Dennoch wird an unserem Zentrum, unabhängig von der Tumorgöße, bei hochgradigem Verdacht auf ein Karzinom nach wie vor die offene Vorgehensweise durchgeführt.

Die operative Lymphadenektomie stellt ebenfalls eine Notwendigkeit dar. Reibetanz et al. untersuchten die Ergebnisse von 283 Patienten, von denen 47 intraoperativ

lymphadenektomiert wurden mit einem medianen Untersuchungszeitraum von 59 bzw 39 Monaten [157]. Nach ausgiebiger Analyse stellte sich ein reduziertes Risiko für ein Rezidiv und eine niedrigere Mortalitätsrate für die lymphadenektomierte Gruppe heraus. In unserer Serie wurde in sieben Fällen lymphadenektomiert. Eine große Einschränkung unserer Ergebnisse ist die kleine Fallzahl, die retrospektive Auswertung, die Variabilität der Operationsverfahren wie die uneinheitliche Durchführung der Lymphadenektomie. Ausserdem wurden die postoperativen Patientendaten, speziell über einen langen Untersuchungszeitraum, nicht ausgewertet. Eine gemeinsame Daten-Analyse mehrerer Zentren wäre erforderlich, um adäquate Resultate zur Lymphadenektomie und die Auswirkung der Tumorgroße bei der Entscheidung zwischen laparoskopischer und offener Adrenalektomie zu erlangen.

## **5.5. Adrenale Metastasen**

Adrenale Metastasen machen nach den benignen Adenomen die zweithäufigste Tumorstadt der Nebennieren aus [158]. Eine frühe Studie zeigte bei Karzinom-Patienten post mortem eine Metastasierung der Nebennieren in 10-27 % der Fälle [159]. In der Regel ist der Primärtumor bei Feststellung einer adrenalen Metastase bereits bekannt [160]. Die Resektion isolierter Nebennierenmetastasen verbessert die Prognose der betroffenen Patienten [161]. Metastasen der Nebenniere kommen häufig beidseitig vor [162]. Obwohl die meisten adrenalen Metastasen hämatogen entstehen, entwickeln sich auch einzelne über den lymphatischen Weg [163]. Die chirurgische Resektion von Nebennierenmetastasen hat sich zu einer anerkannten Therapieoption entwickelt und zeigt gerade beim Befall durch ein Bronchialkarzinom eine signifikant längere Überlebensrate [164]. Die Größe der Metastase scheint keinen Einfluß auf das Operationsergebnis zu haben. In der Literatur ergibt sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamt-Überlebensrate von Patienten mit einer Metastase von unter sechs Zentimeter zu größeren Tumoren [165]. Die Kernaspekte für eine erfolgreiche Adrenalektomie sind adäquate chirurgische Resektionsränder und Erhaltung der Organkapsel zur Vermeidung von lokalen Rezidiven [59]. Die postoperativen Vorteile der laparoskopischen Adrenalektomie sind gut etabliert [160], und da die isolierten Nebennierenmetastasen in der Regel klein und auf das Organ beschränkt sind, stellt dieser Zugang eine gute Vorgehensweise dar [101]. Die Sicherstellung eines adäquaten Sicherheitsabstandes sowie die en-bloc-Resektion des periadrenalen Fettgewebes sind



absolute Voraussetzungen für die onkologisch gerechte Adrenalektomie [101]. Obwohl initial einige Autoren die laparoskopische Adrenalektomie mit einer früher noch hohen Konversionsrate bei Metastasen als inadäquat einstufen, konnte die Verbesserung der präoperativen Diagnosestellung sowie der operativen Technik diese Bedenken beseitigen [166]. Adler und Mitarbeiter verglichen die postoperativen Ergebnisse nach laparoskopischer und offener Adrenalektomie von Patienten mit einer adrenalen Metastase über 97 Monate. Es zeigten sich eine gleiche mediane Überlebensrate sowie ein niedrigerer intraoperativer Blutverlust und kürzere stationäre Aufenthalte für die Gruppe nach laparoskopischer Resektion. Auch Metastasen der Trokareinstichstellen wurden nicht nachgewiesen [160]. Besonders das Bronchialkarzinom (39%) und das Mammakarzinom (35%), aber auch Melanome und gastrointestinale Karzinome entwickeln adrenale Metastasen [167]. Strong et al. analysierten retrospektiv die Ergebnisse von 31 laparoskopisch und 63 offen adrenalektomierten Patienten auf dem Boden einer Metastase. Auch hier ergab sich weder ein Unterschied für die mittlere Überlebensrate (etwa 30 Monate) noch für die Rate an freien Resektionsrändern (22 % LA, 29 % OA) [168]. Die offene Adrenalektomie sollte bei Metastasen immer dann durchgeführt werden, wenn die präoperative Diagnostik Organüberschreitung anzeigt. Andere Indikationen sind eine Tumorgroße > 9 cm, eine portocavale Thrombose sowie der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen [169, 170].

## **5.6. Inzidentalome**

Inzidentalome sind Nebennierentumore, die zufällig im Rahmen anderer Untersuchungen entdeckt werden [42]. Die Prävalenz der Inzidentalome beträgt 6-8 %, basierend auf Ergebnissen aus 25 Autopsie-Studien [41, 44]. Die mittlere Prävalenz von in der Computertomographie dargestellten Inzidentalomen beträgt 4% [43]. Allerdings steigt die Prävalenz der Inzidentalome mit dem Alter. Sie beträgt bei Patienten unter 30 Jahren weniger als ein Prozent, steigt jedoch bis zu 7% bei den über 70jährigen [41, 45]. Obwohl die Indikation zur Adrenalektomie klar definiert ist, zeigt sich seit 1992 ein Anstieg an Operationen [72, 171]. Das liegt vor allem an der verbesserten Bildgebung sowie dem erhöhten Malignitätsrisiko von Inzidentalomen von über 6cm (bis 5%, 25-98%) [68, 93, 172]. Die Indikation zur Operation ist zum einen durch die Größe eines Inzidentaloms festgelegt. In der Vergangenheit variierte in der Literatur die Größe als Indikation zur Adrenalektomie zwischen 5-6cm und 2-3cm [117, 173]. Zum anderen spielen Kriterien in

der Computertomographie eine Rolle. Läsionen mit einer Dichte von unter 10 Hounsfield-Einheiten oder einer Kontrastmittel-Auswaschrates von über 60% sind adenomtypisch und stellen damit keine Operationsindikation dar [49]. Andererseits sind die Kriterien für eine Operation eine höhere Dichte von 10 Hounsfield-Einheiten in der nativen Computertomographie, eine Kontrastmittel-Auswaschrates unter 50% sowie Inhomogenität, zentrale Nekroseareale und Thrombose der Vena Cava [174].

Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit wird die Indikation zur Adrenalektomie an spezialisierten Zentren streng gestellt. Die Auswertung unserer Daten zeigt eine Rate von 5,73 % an Adrenalektomien auf dem Boden eines Inzidentaloms. In der Literatur werden 18,2 – 45,2 % angegeben [69, 175, 176].

## 6. Zusammenfassung

In den letzten 20 Jahren entwickelte sich die minimal invasive Adrenalektomie zum Verfahren der Wahl zur Resektion gutartiger Nebennierentumoren. Im Vergleich zum früher üblichen offenen posterioren Zugang nach Young zeigt die neue Technik eine niedrigere Komplikationsrate und eine schnellere Rekonvaleszenz der Patienten. Die transabdominell laparoskopische Adrenalektomie in Seitenlage und der endoskopische dorsale Zugang können als gleichwertig angesehen werden. Initial wurde die laparoskopische Adrenalektomie nur bei kleinen benignen Nebennierentumoren durchgeführt. Zwar ist auch die minimalinvasive Resektion von Nebennierentumoren bis zu einer Größe von 10 – 12 cm technisch möglich, umstritten ist jedoch ihre Indikation in der Therapie maligner Raumforderungen.

Dies vorliegende retrospektive Studie analysiert die Ergebnisse und Erfahrungen aus 10 Jahren laparoskopischer Adrenalektomie an einer Universitätsklinik. Die Auswertung umfasst das perioperative Management, Mortalität, Komplikationen, Konversionsraten, Lernkurve und chirurgisch relevante Charakteristika der unterschiedlichen Tumorpathologien. Während des zehnjährigen Zeitraums wurden 215 laterale transabdominale laparoskopische Adrenalektomien durchgeführt. Indikation zur Operation war in 90 Fällen ein Conn Syndrom, in 72 Fällen ein Cushing Syndrom, in 30 Fällen ein Phäochromozytom, in 8 Fällen Nebennierenmetastasen, in 10 Fällen Inzidentalome und in 5 Fällen diverse andere Tumoren. Vergleicht man die drei Gruppen mit den Hauptindikationen zur Operation (Conn Syndrom, Cushing Syndrom, Phäochromozytom) zeigen die Patienten mit Cushing Syndrom wohl aufgrund der bestehenden Komorbidität die höchste Komplikations- und Konversionsrate. Patienten, die an einem Morbus Cushing litten und bilateral adrenalektomiert wurden, zeigten die höchste Komplikationsrate. In dieser Gruppe kam es auch zu zwei Todesfällen.

Insgesamt aber zeigen die Daten, dass die laparoskopische Adrenalektomie eine sichere Operationsmethode darstellt, die mit wenigen Komplikationen und einer niedrigen Konversionsrate einhergeht.

Bei der Resektion von Nebennierenkarzinomen und malignen Phäochromozytomen wird ein offenes Vorgehen weiterhin bevorzugt, da eine intakte Tumorkapsel sowie eine ausgedehnte Lymphadenektomie entscheidend für die Prognose sind.

Da die laparoskopische Adrenalektomie eine seltene Operation darstellt, ist das Erreichen einer erfolgreichen Lernkurve erschwert. Dies bedeutet für die Ausbildung, dass ein intensives Training der auszubildenden Chirurgen durch einen in der Nebennierenchirurgie erfahrenen Chirurgen erforderlich ist. In diesem Zusammenhang hilfreich war die Etablierung eines standardisierten Ausbildungskonzeptes. .

Auch die postoperative Betreuung der adrenalektomierten Patienten in einem interdisziplinären Gesamtkonzept ist von großer Bedeutung. Auf diese Weise können Komplikationen reduziert und der weitere Verlauf optimiert werden. Diesbezüglich ist die Behandlung in einem spezialisierten Zentrum zu empfehlen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Moley, J.F. and S.A. Wells, Jr., *Pituitary and adrenal glands*. Sabiston textbook of surgery. 2001, Philadelphia Pa: WB Saunders Company. 672.
2. Cotran, R.S., V. Kumar, and T. Collins, *The endocrine system*, in *Robbins pathologic basis of disease*. 1999: Philadelphia Pa. p. 1152.
3. Netter, F.H., *Atlas der Anatomie des Menschen*. 1999, Stuttgart, New York: Thieme.
4. Netter, F.H., *Graphics in medical illustration*. Clin Neurosurg, 1981. **28**: p. 225-32.
5. Hick, C. and A. Hick, *Kurzlehrbuch Physiologie*. Vol. 4. 2002, München, Jena: Urban und Fischer Verlag.
6. Young, W.F., *Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf), 2007. **66**(5): p. 607-18.
7. Stewart, P.M., *Mineralocorticoid hypertension*. Lancet, 1999. **353**(9161): p. 1341-7.
8. Sawka, A.M., et al., *Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery*. Ann Intern Med, 2001. **135**(4): p. 258-61.
9. Quillo, A.R., et al., *Primary aldosteronism: results of adrenalectomy for nonsingle adenoma*. J Am Coll Surg. **213**(1): p. 106-12; discussion 112-3.
10. Lehnert, H., *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. Vol. 2. 2003, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. 144-145.
11. Meyer, A., G. Brabant, and M. Behrend, *Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism*. World J Surg, 2005. **29**(2): p. 155-9.
12. Rossi, G.P., et al., *Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications*. Trends Endocrinol Metab, 2008. **19**(3): p. 88-90.
13. Young, W.F., et al., *Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism*. Surgery, 2004. **136**(6): p. 1227-35.
14. Ganguly, A., *Primary aldosteronism*. N Engl J Med, 1998. **339**(25): p. 1828-34.
15. Kaplan, N.M., *Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism*. Lancet, 2001. **357**(9260): p. 953-4.
16. Kahn, S.L. and J.F. Angle, *Adrenal vein sampling*. Tech Vasc Interv Radiol. **13**(2): p. 110-25.
17. Hashimoto, N., et al., *A case of primary aldosteronism caused by multiple adrenocortical macronodules*. Intern Med. **50**(6): p. 585-90.
18. Pivonello, R., et al., *Cushing's Syndrome*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008. **37**(1): p. 135-49, ix.
19. Findling, J.W. and H. Raff, *Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001. **30**(3): p. 729-47.
20. Arnaldi, G., et al., *Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(12): p. 5593-602.
21. Ludecke, D.K., et al., *Cushing's disease: a surgical view*. J Neurooncol, 2001. **54**(2): p. 151-66.
22. Morris, D. and A. Grossman, *The medical management of Cushing's syndrome*. Ann N Y Acad Sci, 2002. **970**: p. 119-33.
23. Acosta, E., et al., *Laparoscopic versus open adrenalectomy in Cushing's syndrome and disease*. Surgery, 1999. **126**(6): p. 1111-6.
24. Hawn, M.T., et al., *Quality of life after laparoscopic bilateral adrenalectomy for Cushing's disease*. Surgery, 2002. **132**(6): p. 1064-8; discussion 1068-9.
25. Kebebew, E., A.E. Siperstein, and Q.Y. Duh, *Laparoscopic adrenalectomy: the optimal surgical approach*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2001. **11**(6): p. 409-13.
26. Wood, P.J., et al., *Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome--recommendations for a protocol for biochemistry laboratories*. Ann Clin Biochem, 1997. **34** ( Pt 3): p. 222-9.
27. Mengden, T., et al., *Urinary free cortisol versus 17-hydroxycorticosteroids: a comparative study of their diagnostic value in Cushing's syndrome*. Clin Investig, 1992. **70**(7): p. 545-8.
28. Sahdev, A., et al., *Imaging in Cushing's syndrome*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2007. **51**(8): p. 1319-28.
29. O'Connor, D.T., *The adrenal medulla, catecholamines and pheochromocytoma*, in *Cecil Textbook of medicine*. 2000, WB Saunders Company: Philadelphia Pa. p. 1259.
30. Sheps, S.G., N.S. Jiang, and G.G. Klee, *Diagnostic evaluation of pheochromocytoma*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1988. **17**(2): p. 397-414.
31. Neumann, H.P., et al., *New genetic causes of pheochromocytoma: current concepts and the clinical relevance*. Keio J Med, 2005. **54**(1): p. 15-21.

32. Pommier, R.F. and M.F. Brennan, *Management of adrenal neoplasms*. Curr Probl Surg, 1991. **28**(10): p. 657-739.
33. Kebebew, E. and Q.Y. Duh, *Benign and malignant pheochromocytoma: diagnosis, treatment, and follow-Up*. Surg Oncol Clin N Am, 1998. **7**(4): p. 765-89.
34. de Krijger, R.R., et al., *Prognostic value of p53, bcl-2, and c-erbB-2 protein expression in pheochromocytomas*. J Pathol, 1999. **188**(1): p. 51-5.
35. Sheps, S.G., et al., *Recent developments in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma*. Mayo Clin Proc, 1990. **65**(1): p. 88-95.
36. Lenders, J.W., et al., *Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best?* Jama, 2002. **287**(11): p. 1427-34.
37. Blake, M.A., C.G. Cronin, and G.W. Boland, *Adrenal imaging*. AJR Am J Roentgenol. **194**(6): p. 1450-60.
38. Caoili, E.M., et al., *Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas*. AJR Am J Roentgenol, 2000. **175**(5): p. 1411-5.
39. 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.
40. Cawood, T.J., et al., *Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink?* Eur J Endocrinol, 2009. **161**(4): p. 513-27.
41. Mansmann, G., et al., *The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management*. Endocr Rev, 2004. **25**(2): p. 309-40.
42. Young, W.F., Jr., *Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass*. N Engl J Med, 2007. **356**(6): p. 601-10.
43. Bovio, S., et al., *Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series*. J Endocrinol Invest, 2006. **29**(4): p. 298-302.
44. Kloos, R.T., et al., *Incidentally discovered adrenal masses*. Endocr Rev, 1995. **16**(4): p. 460-84.
45. Young, W.F., Jr., *Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2000. **29**(1): p. 159-85, x.
46. Brunt, L.M. and J.F. Moley, *Adrenal incidentaloma*. World J Surg, 2001. **25**(7): p. 905-13.
47. Lal, G. and Q.Y. Duh, *Laparoscopic adrenalectomy--indications and technique*. Surg Oncol, 2003. **12**(2): p. 105-23.
48. Zeiger, M.A., S.S. Siegelman, and A.H. Hamrahian, *Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas*. J Clin Endocrinol Metab. **96**(7): p. 2004-15.
49. Fassnacht, M., W. Kenn, and B. Allolio, *Adrenal tumors: how to establish malignancy ?* J Endocrinol Invest, 2004. **27**(4): p. 387-99.
50. Zeiger, M.A., et al., *The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas*. Endocr Pract, 2009. **15 Suppl 1**: p. 1-20.
51. Sturgeon, C., et al., *Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy?* J Am Coll Surg, 2006. **202**(3): p. 423-30.
52. Brunt, L.M., et al., *Outcomes analysis in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for hormonally active adrenal tumors*. Surgery, 2001. **130**(4): p. 629-34; discussion 634-5.
53. Paul, C.A., et al., *Adrenalectomy for isolated adrenal metastases from non-adrenal cancer*. Int J Oncol, 2000. **17**(1): p. 181-7.
54. Lenert, J.T., et al., *Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy*. Surgery, 2001. **130**(6): p. 1060-7.
55. Blake, M.A., N.S. Holalkere, and G.W. Boland, *Imaging techniques for adrenal lesion characterization*. Radiol Clin North Am, 2008. **46**(1): p. 65-78, vi.
56. Caoili, E.M., et al., *Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT*. Radiology, 2002. **222**(3): p. 629-33.
57. Boland, G.W., et al., *Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization*. Radiology, 2008. **249**(3): p. 756-75.
58. Metser, U., et al., *18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses*. J Nucl Med, 2006. **47**(1): p. 32-7.
59. Sancho, J.J., et al., *Surgical management of adrenal metastases*. Langenbecks Arch Surg. **397**(2): p. 179-94.
60. Lam, K.Y. and C.Y. Lo, *Adrenal lipomatous tumours: a 30 year clinicopathological experience at a single institution*. J Clin Pathol, 2001. **54**(9): p. 707-12.
61. Osborn, M., et al., *Adrenal myelolipoma - clinical, radiological and cytological findings: a case report*. Cytopathology, 2002. **13**(4): p. 242-6.

62. Porcaro, A.B., et al., *Incidentally discovered adrenal myelolipoma. Report on 3 operated patients and update of the literature*. Arch Ital Urol Androl, 2002. **74**(3): p. 146-51.
63. Wajchenberg, B.L., et al., *Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations*. Cancer, 2000. **88**(4): p. 711-36.
64. Allolio, B., M. Fassnacht, and W. Arlt, [Malignant tumors of the adrenal cortex]. Internist (Berl), 2002. **43**(2): p. 186-95.
65. Luton, J.P., et al., *Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy*. N Engl J Med, 1990. **322**(17): p. 1195-201.
66. Hoffman, D.L. and V.R. Mattox, *Treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD*. Med Clin North Am, 1972. **56**(4): p. 999-1012.
67. Macfarlane, D.A., *Cancer of the adrenal cortex; the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases*. Ann R Coll Surg Engl, 1958. **23**(3): p. 155-86.
68. Sturgeon, C. and E. Kebebew, *Laparoscopic adrenalectomy for malignancy*. Surg Clin North Am, 2004. **84**(3): p. 755-74.
69. Assalia, A. and M. Gagner, *Laparoscopic adrenalectomy*. Br J Surg, 2004. **91**(10): p. 1259-74.
70. Kalady, M.F., et al., *Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. A comparison to aldosteronoma and incidentaloma*. Surg Endosc, 2004. **18**(4): p. 621-5.
71. Pillinger, S.H., C.P. Bambach, and S. Sidhu, *Laparoscopic adrenalectomy: a 6-year experience of 59 cases*. ANZ J Surg, 2002. **72**(7): p. 467-70.
72. Miccoli, P., et al., *Adrenal surgery before and after the introduction of laparoscopic adrenalectomy*. Br J Surg, 2002. **89**(6): p. 779-82.
73. Porpiglia, F., et al., *Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: experience in 72 procedures*. J Endourol, 2001. **15**(3): p. 275-9.
74. Young, H., *A technique for simultaneous exposure and operation on the adrenals*. Clinical surgery, 1936: p. 179-188.
75. Trupka, A., K. Hallfeldt, and S. Schmidbauer, [Laparoscopic adrenalectomy with lateral approach--a comparison with the conventional dorsal technique]. Chirurg, 2001. **72**(12): p. 1478-84.
76. Duh, Q.Y., et al., *Laparoscopic adrenalectomy. Comparison of the lateral and posterior approaches*. Arch Surg, 1996. **131**(8): p. 870-5; discussion 875-6.
77. Go, H., et al., *Laparoscopic adrenalectomy for Cushing's syndrome: comparison with primary aldosteronism*. Surgery, 1995. **117**(1): p. 11-7.
78. Gagner, M., et al., *Early experience with laparoscopic approach for adrenalectomy*. Surgery, 1993. **114**(6): p. 1120-4; discussion 1124-5.
79. Siperstein, A.E., et al., *Laparoscopic posterior adrenalectomy: technical considerations*. Arch Surg, 2000. **135**(8): p. 967-71.
80. Thompson, G.B., et al., *Laparoscopic versus open posterior adrenalectomy: a case-control study of 100 patients*. Surgery, 1997. **122**(6): p. 1132-6.
81. Nieman, L.K., *Medical therapy of Cushing's disease*. Pituitary, 2002. **5**(2): p. 77-82.
82. Schulte, H.M., et al., *Infusion of low dose etomidate: correction of hypercortisolemia in patients with Cushing's syndrome and dose-response relationship in normal subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. **70**(5): p. 1426-30.
83. Prinz, R.A., *A comparison of laparoscopic and open adrenalectomies*. Arch Surg, 1995. **130**(5): p. 489-92; discussion 492-4.
84. Sommerey, S., et al., *Laparoscopic adrenalectomy-10-year experience at a teaching hospital*. Langenbecks Arch Surg, 2015.
85. Gagner, M., A. Lacroix, and E. Bolte, *Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma*. N Engl J Med, 1992. **327**(14): p. 1033.
86. Smith, C.D., C.J. Weber, and J.R. Amerson, *Laparoscopic adrenalectomy: new gold standard*. World J Surg, 1999. **23**(4): p. 389-96.
87. Guazzoni, G., et al., *Current role of laparoscopic adrenalectomy*. Eur Urol, 2001. **40**(1): p. 8-16.
88. Tessier, D.J., et al., *Previously unreported high-grade complications of adrenalectomy*. Surg Endosc, 2009. **23**(1): p. 97-102.
89. McCauley, L.R. and M.M. Nguyen, *Laparoscopic radical adrenalectomy for cancer: long-term outcomes*. Curr Opin Urol, 2008. **18**(2): p. 134-8.
90. Gupta, P.K., et al., *Outcomes after laparoscopic adrenalectomy*. Surg Endosc. **25**(3): p. 784-94.
91. Gaujoux, S., et al., *Risk factors for conversion and complications after unilateral laparoscopic adrenalectomy*. Br J Surg. **98**(10): p. 1392-9.
92. Shen, Z.J., et al., *Predictive factors for open conversion of laparoscopic adrenalectomy: a 13-year review of 456 cases*. J Endourol, 2007. **21**(11): p. 1333-7.

93. Sidhu, S., et al., *Changing pattern of adrenalectomy at a tertiary referral centre 1970-2000*. ANZ J Surg, 2002. **72**(7): p. 463-6.
94. Brunt, L.M., *Minimal access adrenal surgery*. Surg Endosc, 2006. **20**(3): p. 351-61.
95. Chee, C., T. Ravinthiran, and C. Cheng, *Laparoscopic adrenalectomy: experience with transabdominal and retroperitoneal approaches*. Urology, 1998. **51**(1): p. 29-32.
96. Suzuki, K., et al., *Comparison of 3 surgical approaches to laparoscopic adrenalectomy: a nonrandomized, background matched analysis*. J Urol, 2001. **166**(2): p. 437-43.
97. Fernandez-Cruz, L., et al., *Laparoscopic unilateral and bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome. Transperitoneal and retroperitoneal approaches*. Ann Surg, 1996. **224**(6): p. 727-34; discussion 734-6.
98. Jacobs, J.K., R.E. Goldstein, and R.J. Geer, *Laparoscopic adrenalectomy. A new standard of care*. Ann Surg, 1997. **225**(5): p. 495-501; discussion 501-2.
99. Brunt, L.M., et al., *Laparoscopic adrenalectomy compared to open adrenalectomy for benign adrenal neoplasms*. J Am Coll Surg, 1996. **183**(1): p. 1-10.
100. Gagner, M., et al., *Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures*. Ann Surg, 1997. **226**(3): p. 238-46; discussion 246-7.
101. Gill, I.S., *The case for laparoscopic adrenalectomy*. J Urol, 2001. **166**(2): p. 429-36.
102. Fernandez-Cruz, L., et al., *Retroperitoneal approach in laparoscopic adrenalectomy: is it advantageous?* Surg Endosc, 1999. **13**(1): p. 86-90.
103. Takeda, M., *Laparoscopic adrenalectomy: transperitoneal vs retroperitoneal approaches*. Biomed Pharmacother, 2000. **54 Suppl 1**: p. 207s-210s.
104. Conn, J.W., *Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome*. J Lab Clin Med, 1955. **45**(1): p. 3-17.
105. Rossi, G.P., et al., *A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(11): p. 2293-300.
106. Milliez, P., et al., *Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(8): p. 1243-8.
107. Ku, J.H., et al., *Laparoscopic adrenalectomy for functioning and non-functioning adrenal tumors: analysis of surgical aspects based on histological types*. Int J Urol, 2005. **12**(12): p. 1015-21.
108. Miyake and A. Okuyama, *Surgical management of primary aldosteronism*. Biomed Pharmacother, 2000. **54 Suppl 1**: p. 146s-149s.
109. Kim, A.W., et al., *Outcome of laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytomas vs aldosteronomas*. Arch Surg, 2004. **139**(5): p. 526-9; discussion 529-31.
110. Del Pizzo, J.J., S.J. Shichman, and R.E. Sosa, *Laparoscopic adrenalectomy: the New York-Presbyterian Hospital experience*. J Endourol, 2002. **16**(8): p. 591-7.
111. Castillo, O., et al., *[Laparoscopic surgery in the treatment of adrenal pathology: experience with 200 cases]*. Actas Urol Esp, 2006. **30**(9): p. 926-32.
112. Walz, M.K., et al., *Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients*. Surgery, 2006. **140**(6): p. 943-8; discussion 948-50.
113. Gumbs, A.A. and M. Gagner, *Laparoscopic adrenalectomy*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006. **20**(3): p. 483-99.
114. Edwin, B., et al., *Outpatient laparoscopic adrenalectomy in patients with Conn's syndrome*. Surg Endosc, 2001. **15**(6): p. 589-91.
115. Gill, I.S., et al., *Outpatient adrenalectomy*. J Urol, 2000. **163**(3): p. 717-20.
116. O'Boyle, C.J., et al., *Laparoscopic transperitoneal adrenalectomy*. Surg Endosc, 2003. **17**(12): p. 1905-9.
117. Lifante, J.C., et al., *[Impact of laparoscopy on the management of adrenal diseases. A retrospective study of 220 patients]*. Ann Chir, 2005. **130**(9): p. 547-52.
118. Gordon, R.D., *Mineralocorticoid hypertension*. Lancet, 1994. **344**(8917): p. 240-3.
119. Rossi, H., A. Kim, and R.A. Prinz, *Primary hyperaldosteronism in the era of laparoscopic adrenalectomy*. Am Surg, 2002. **68**(3): p. 253-6; discussion 256-7.
120. Young, W.F., Jr., *Primary aldosteronism: management issues*. Ann N Y Acad Sci, 2002. **970**: p. 61-76.
121. Virseda Rodriguez, J.A., et al., *[Pheochromocytoma: more than a decade of experience. Review of the literature]*. Actas Urol Esp. **34**(10): p. 888-92.
122. Yu, R., et al., *Diagnosis and treatment of pheochromocytoma in an academic hospital from 1997 to 2007*. Am J Med, 2009. **122**(1): p. 85-95.



123. Baghai, M., et al., *Pheochromocytomas and paragangliomas in von Hippel-Lindau disease: a role for laparoscopic and cortical-sparing surgery*. Arch Surg, 2002. **137**(6): p. 682-8; discussion 688-9.
124. Toniato, A., et al., *Technique and results of laparoscopic adrenalectomy*. Langenbecks Arch Surg, 2001. **386**(3): p. 200-3.
125. Cheah, W.K., et al., *Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma*. World J Surg, 2002. **26**(8): p. 1048-51.
126. Inabnet, W.B., P. Caragliano, and D. Pertsemliadis, *Pheochromocytoma: inherited associations, bilaterality, and cortex preservation*. Surgery, 2000. **128**(6): p. 1007-11; discussion 1011-2.
127. Newell, K., et al., *Pheochromocytoma crisis*. Am J Hypertens, 1988. **1**(3 Pt 3): p. 189S-191S.
128. Sprung, J., et al., *Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheochromocytoma*. Urology, 2000. **55**(3): p. 339-43.
129. Hobart, M.G., et al., *Laparoscopic adrenalectomy for large-volume (> or = 5 cm) adrenal masses*. J Endourol, 2000. **14**(2): p. 149-54.
130. Henry, J.F., et al., *Should laparoscopic approach be proposed for large and/or potentially malignant adrenal tumors?* Langenbecks Arch Surg, 1999. **384**(4): p. 366-9.
131. Toniato, A., et al., *Is the laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma the best treatment?* Surgery, 2007. **141**(6): p. 723-7.
132. Flavio Rocha, M., et al., *Laparoscopic surgery for pheochromocytoma*. Eur Urol, 2004. **45**(2): p. 226-32.
133. Shen, W.T., et al., *Should pheochromocytoma size influence surgical approach? A comparison of 90 malignant and 60 benign pheochromocytomas*. Surgery, 2004. **136**(6): p. 1129-37.
134. Pommier, R.F., et al., *Comparison of adrenal and extraadrenal pheochromocytomas*. Surgery, 1993. **114**(6): p. 1160-5; discussion 1165-6.
135. Biller, B.M., et al., *Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(7): p. 2454-62.
136. Mancini, T., T. Porcelli, and A. Giustina, *Treatment of Cushing disease: overview and recent findings*. Ther Clin Risk Manag. **6**: p. 505-16.
137. Toniato, A., et al., *Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study*. Ann Surg, 2009. **249**(3): p. 388-91.
138. Tanaka, M., et al., *Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: comparison with open adrenalectomy and comparison of laparoscopic surgery for pheochromocytoma versus other adrenal tumors*. J Endourol, 2000. **14**(5): p. 427-31.
139. Chow, J.T., et al., *Bilateral laparoscopic adrenalectomy for corticotrophin-dependent Cushing's syndrome: a review of the Mayo Clinic experience*. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **68**(4): p. 513-9.
140. Chapuis, Y., et al., *Bilateral laparoscopic adrenalectomy for Cushing's disease*. Br J Surg, 1997. **84**(7): p. 1009.
141. Vella, A., et al., *Laparoscopic adrenalectomy for adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(4): p. 1596-9.
142. Poulouse, B.K., et al., *Laparoscopic adrenalectomy: 100 resections with clinical long-term follow-up*. Surg Endosc, 2005. **19**(3): p. 379-85.
143. Porpiglia, F., et al., *Bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome: a comparison between laparoscopy and open surgery*. J Endocrinol Invest, 2004. **27**(7): p. 654-8.
144. Lo, C.Y., et al., *Primary aldosteronism. Results of surgical treatment*. Ann Surg, 1996. **224**(2): p. 125-30.
145. Chapuis, Y., et al., *Role and operative risk of bilateral adrenalectomy in hypercortisolism*. World J Surg, 1996. **20**(7): p. 775-9; discussion 779-80.
146. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin. **62**(1): p. 10-29.
147. Bilimoria, K.Y., et al., *Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors*. Cancer, 2008. **113**(11): p. 3130-6.
148. Mir, M.C., et al., *Comparative outcomes of laparoscopic and open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: single, high-volume center experience*. Ann Surg Oncol. **20**(5): p. 1456-61.
149. Wright, L., E. Nordenstrom, and M. Almquist, *Determinants for malignancy in surgically treated adrenal lesions*. Langenbecks Arch Surg. **397**(2): p. 217-23.
150. Corcione, F., et al., *Laparoscopic adrenalectomy for malignant neoplasm: our experience in 15 cases*. Surg Endosc, 2005. **19**(6): p. 841-4.
151. Weiss, L.M., L.J. Medeiros, and A.L. Vickery, Jr., *Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma*. Am J Surg Pathol, 1989. **13**(3): p. 202-6.

152. Sroka, G., et al., *Laparoscopic adrenalectomy for malignant lesions: surgical principles to improve oncologic outcomes*. Surg Endosc.
153. MacGillivray, D.C., et al., *Laparoscopic resection of large adrenal tumors*. Ann Surg Oncol, 2002. **9**(5): p. 480-5.
154. Leboulleux, S., et al., *Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis?* Eur J Endocrinol. **162**(6): p. 1147-53.
155. Brix, D., et al., *Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients*. Eur Urol. **58**(4): p. 609-15.
156. Gonzalez, R.J., et al., *Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note*. Surgery, 2005. **138**(6): p. 1078-85; discussion 1085-6.
157. Reibetanz, J., et al., *Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma*. Ann Surg. **255**(2): p. 363-9.
158. Uberoi, J. and R. Munver, *Surgical management of metastases to the adrenal gland: open, laparoscopic, and ablative approaches*. Curr Urol Rep, 2009. **10**(1): p. 67-72.
159. Bullock, W.K. and A.E. Hirst, Jr., *Metastatic carcinoma of the adrenal*. Am J Med Sci, 1953. **226**(5): p. 521-4.
160. Adler, J.T., E. Mack, and H. Chen, *Equal oncologic results for laparoscopic and open resection of adrenal metastases*. J Surg Res, 2007. **140**(2): p. 159-64.
161. Duh, Q.Y., *Laparoscopic adrenalectomy for isolated adrenal metastasis: the right thing to do and the right way to do it*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(12): p. 3288-9.
162. Kocijancic, I., et al., *The significance of adrenal metastases from lung carcinoma*. Eur J Surg Oncol, 2003. **29**(1): p. 87-8.
163. Trapnell, D.H., *The anatomy of the lymphatics of the lungs and chest wall*. Thorax, 1970. **25**(2): p. 255-6.
164. Luketich, J.D. and M.E. Burt, *Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival?* Ann Thorac Surg, 1996. **62**(6): p. 1614-6.
165. Marangos, I.P., et al., *Should we use laparoscopic adrenalectomy for metastases? Scandinavian multicenter study*. J Surg Oncol, 2009. **100**(1): p. 43-7.
166. Gerber, E., C. Dinlenc, and J.R. Wagner, *Laparoscopic adrenalectomy for isolated adrenal metastasis*. Jsls, 2004. **8**(4): p. 314-9.
167. Gittens, P.R., Jr., A.F. Solish, and E.J. Trabulsi, *Surgical management of metastatic disease to the adrenal gland*. Semin Oncol, 2008. **35**(2): p. 172-6.
168. Strong, V.E., et al., *Laparoscopic adrenalectomy for isolated adrenal metastasis*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(12): p. 3392-400.
169. Weyhe, D., et al., *A case of port-site recurrence after laparoscopic adrenalectomy for solitary adrenal metastasis*. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2007. **17**(3): p. 218-20.
170. Saraiva, P., H. Rodrigues, and P. Rodrigues, *Port site recurrence after laparoscopic adrenalectomy for metastatic melanoma*. Int Braz J Urol, 2003. **29**(6): p. 520-1.
171. Saunders, B.D., et al., *Trends in utilization of adrenalectomy in the United States: have indications changed?* World J Surg, 2004. **28**(11): p. 1169-75.
172. Cobb, W.S., et al., *Laparoscopic adrenalectomy for malignancy*. Am J Surg, 2005. **189**(4): p. 405-11.
173. Barnett, C.C., Jr., et al., *Limitations of size as a criterion in the evaluation of adrenal tumors*. Surgery, 2000. **128**(6): p. 973-82; discussion 982-3.
174. Musella, M., et al., *Preoperative workup in the assessment of adrenal incidentalomas: outcome from 282 consecutive laparoscopic adrenalectomies*. BMC Surg, 2013. **13**: p. 57.
175. Tsuru, N., et al., *Laparoscopic adrenalectomy for large adrenal tumors*. J Endourol, 2005. **19**(5): p. 537-40.
176. Conzo, G., et al., *Adrenal incidentalomas in the laparoscopic era and the role of correct surgical indications: observations from 255 consecutive adrenalectomies in an Italian series*. Can J Surg, 2009. **52**(6): p. E281-5.

## **8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abbildung 1: Retroperitoneale Lage der rechten Nebenniere

Abbildung 2: Retroperitoneale Lage der linken Nebenniere

Abbildung 3: Illustration der Operationsdauer sowie Anzahl der Komplikationen und Konversionen bei der einseitigen laparoskopischen Adrenalektomie

Tabelle 1: Demographische Daten aller unilateralen laproskopischen Adrenalektomien. Die Daten von 8 Konversionen sind nicht beinhaltet.

Tabelle 2: Vergleich zwischen M. Conn, Cushing-Syndrom und Phäochromozytom. Nur einseitige laparoskopische Adrenalektomien beinhaltet. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 3: Intra- und postoperative Komplikationen. Die postoperativen Komplikationen sind nach der Clavien-Dindo-Klassifikation kategorisiert.

Tabelle 4: Gründe für die Konversion auf ein offenes Verfahren bei der Adrenalektomie.

## Eidesstattliche Versicherung

Foroghi, Yalda

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

10 Jahre laparoskopische Adrenalektomie an einem Universitätsklinikum - eine Bilanz

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

