

# Anästhesie bei Phäochromozytom

## Besonderheiten, mögliche Komplikationen und medikamentöse Strategien

Dirk Knüttgen • Frank Wappler



**Bei Patienten mit Phäochromozytom kann es intraoperativ zu ausgeprägten Hypertensionen, tachykarden Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und massiven Blutungen kommen. Postoperativ drohen lang anhaltende Blutdruckabfälle und Hypoglykämien. Wie diese Patienten prä-, intra- und postoperativ am besten versorgt werden können und was bei Komplikationen zu tun ist, fasst der folgende Artikel kompakt zusammen. Zudem geben die Autoren einen Überblick über die Pathophysiologie dieser Erkrankung.**

### Ätiologie und Pathophysiologie



**Entstehung und Inzidenz des Phäochromozytoms** Das Phäochromozytom ist ein katecholaminproduzierender Tumor, der sich von den Zellen des Nebennierenmarks (NNM) bzw. des sympathischen Grenzstrangs ableitet (◊ Abb. 1). Aufgrund ihrer Anfärbbarkeit werden diese Zellen als „chromaffin“ bezeichnet. Entwicklungsgeschichtlich gesehen, entstammen sie der Neuralleiste und sind somit ektodermalen Ursprungs.

- ▶ Ca. 90% aller Phäochromozytome entstehen in der Nebenniere selbst (intraadrenale Form),
  - ▶ 10% liegen extraadrenal („Paragangliom“).
- Die Entartungsrate beträgt 10–20%. Phäochromozytome metastasieren hauptsächlich in

- ▶ Leber,
- ▶ Lunge,
- ▶ Skelettsystem und
- ▶ ZNS.

Die Inzidenz des Phäochromozytoms beträgt ca. 1–2 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr. Das bevorzugte Manifestationsalter liegt bei 40–60 Jahren; Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Der überwiegende Teil der Tumoren tritt sporadisch auf, in ca. 10% der Fälle beobachtet man eine familiäre Häufung. Beim familiär auftretenden Phäochromozytom besteht eine Koinzidenz mit den sogenannten

- ▶ Phakomatosen (M. Recklinghausen, tuberöse Sklerose, Sturge-Weber-Syndrom, von-Hippel-Lindau-Syndrom) sowie mit
- ▶ Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüse im Rahmen der „multiplen endokrinen Neoplasie (MEN)“ [1].

### Pathogenetische Katecholamin-Überproduktion

Der entscheidende pathogenetische Faktor dieser Erkrankung ist, dass dauerhaft und bisweilen massiv Katecholamine freigesetzt werden. Dies kann

- ▶ spontan erfolgen, aber auch durch
- ▶ physischen und psychischen Stress sowie durch
- ▶ direkte Manipulation am Tumor provoziert werden.

Katecholamine entstehen in den Tumorzellen aus Phenylalanin (◊ Abb. 2). Durch Hydroxylierung bilden sich Tyrosin und Dopa. Wird von Dopa eine Karboxylgruppe abgespalten, entstehen die Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin.

Da in den chromaffinen Zellen eine hohe Aktivität der N-Methyltransferase besteht, können innerhalb kurzer Zeit große Mengen an Adrenalin rekrutiert werden. Noradrenalin und Adrenalin werden in den chromaffinen Zellen gespeichert und an die Zirkulation abgegeben. Die Plasmahalbwertszeit der Katecholamine ist aufgrund der fehlenden Eiweißbindung extrem kurz (< 2 min).

Abb. 1 Phäochromozytom (Operationspräparat)

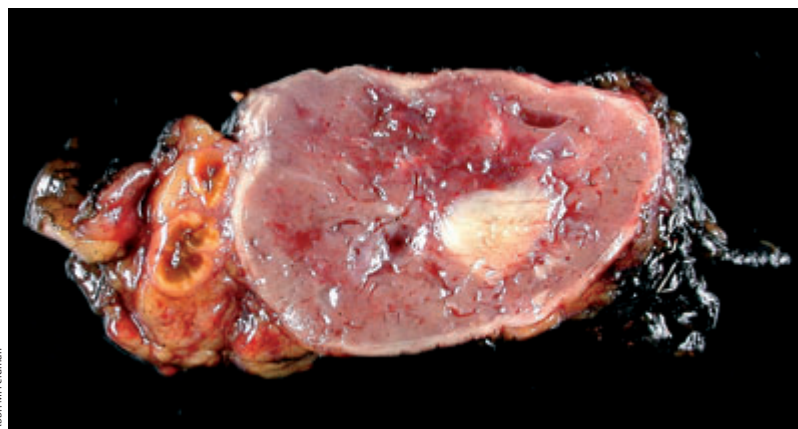


Abb.: M. Feldman

Welches Katecholamin im Einzelfall sezerniert wird, hängt insbesondere von der Lokalisation und Dignität des Tumors ab.

- ▶ Intraadrenal gelegene Tumoren produzieren meist große Mengen an Adrenalin und Noradrenalin.
- ▶ Bei den Paragangliomen dominiert die Bildung von Noradrenalin.

Eine erhöhte Dopaminsekretion findet sich gelegentlich bei Malignomen [1].

**Folgen der Hyperkatecholaminämie** Die chronische Hyperkatecholaminämie hat weitreichende Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System. Noradrenalin aktiviert vorwiegend  $\alpha$ -Rezeptoren, die sich vor allem an den Blutgefäßen der Abdominalorgane und Haut befinden. Werden diese Rezeptoren chronisch aktiviert, führt dies zur dauerhaften Vasokonstriktion, als deren Folge sich ein arterieller Hypertonus entwickeln kann. Darüber hinaus nimmt durch die permanente Gefäßengstellung das zirkulierende Blutvolumen ab.

Adrenalin aktiviert neben  $\alpha$ - auch  $\beta$ -Rezeptoren. Diese befinden sich vor allem im Reizleitungssystem des Herzens und vermitteln dort positiv chronotrope, dromotrope und bathmotrope Effekte.  $\beta$ -Rezeptoren befinden sich zudem im Myokard. Werden sie aktiviert, nimmt die Inotropie zu. Abgesehen von den typischen „ $\alpha$ -Reaktionen“ (Blutdruckanstieg) steigert Adrenalin deshalb auch das Herzminutenvolumen. Darüber hinaus kann es zu schweren Tachykardien und Tachyarrhythmien kommen; begünstigt wird dies durch die katecholaminbedingte Verlängerung des QT-Intervalls.

**Risiko für Kardiomyopathie und Diabetes mellitus** Eine spezielle Folge der erhöhten Katecholaminspiegel ist die sogenannte „katecholamininduzierte Myokarditis oder Kardiomyopathie“ [1]. Sie beruht auf dem verstärkten Einstrom von Kalziumionen ins Myokard. Die Folge dieser inadäquaten Stoffwechselaktivierung sind

- ▶ disseminierte Zellnekrosen,
- ▶ Akkumulation von Entzündungszellen und Fibrosierung;
- ▶ reaktiv kommt es zur Myokardhypertrophie.
- ▶ Anhaltend hohe Katecholaminspiegel regulieren zudem Adrenozeptoren hinunter, sodass die Wirkung exogen zugeführter Katecholamine reduziert ist.
- ▶ Chronisch erhöhte Katecholaminspiegel beeinflussen auch den Energiestoffwechsel; der Fett- und Proteinabbau steigt mit konsekutiver Glukoneogenese.
- ▶ Darüber hinaus hemmen Katecholamine die Insulinfreisetzung aus dem Pankreas. Hieraus kann sich ein sekundärer Diabetes mellitus entwickeln.

### Biosynthese der Katecholamine

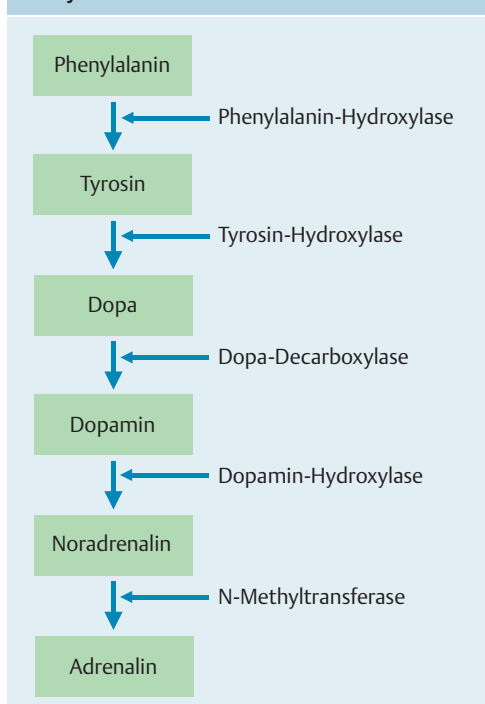


Abb. 2

### Symptomatik, Diagnostik und Therapie des Phäochromozytoms



**Symptome und Langzeitauswirkungen** Das Leitsymptom des Phäochromozytoms ist die schwere, therapieresistente arterielle Hypertonie [2]. In etwa der Hälfte der Fälle ist der Blutdruck konstant erhöht, bei den übrigen Patienten treten krisenhafte Blutdrucksteigerungen auf, zumeist in Kombination mit Herzrhythmusstörungen. Häufige Beschwerden sind

- ▶ Kopfschmerzen,
- ▶ Schweißausbrüche und Herzrasen,
- ▶ gelegentlich kommt es zu Tremor,
- ▶ Angstzuständen,
- ▶ pektanginösen Beschwerden,
- ▶ Hautblässe,
- ▶ Übelkeit und Erbrechen.

Bis zu 50% aller Patienten mit Phäochromozytom weisen eine katecholamininduzierte Kardiomyopathie auf, die sich klinisch als Herzinsuffizienz manifestiert.

Im EKG zeigen sich

- ▶ untypische Erregungsrückbildungsstörungen.
- In der Echokardiographie finden sich
- ▶ eine Hypertrophie des Myokards sowie
  - ▶ eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Da Katecholamine den Stoffwechsel inadäquat aktivieren, verlieren die Patienten fast regelhaft an Gewicht. Zudem entwickeln einige Patienten aufgrund der antiinsulinären Wirkung der Katecholamine einen sekund. Diabetes mellitus.

Leitsymptom des Phäochromozytoms ist der schwer einstellbare Hypertonus bzw. periodisch auftretende hypertensive Entgleisungen. Häufig kommt es auch zu tachykarden Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Gewichtsverlust und diabetischer Stoffwechsellage.

**Screening-Methoden** Um zu überprüfen, ob ein Phäochromozytom vorliegt, bestimmt man

- ▶ Adrenalin und Noradrenalin im 24-Stunden-Urin [2].
- ▶ Zusätzlich werden die Metabolite der Katecholamine (Metanephrin und Normetanephrin) im Plasma und Urin gemessen.

Die Sensitivität dieser Tests liegt bei fast 100%. Die Vanillinmandelsäure im Urin zu bestimmen, gilt heute als obsolet.

- ▶ In Grenzfällen kann zur Sicherung der Diagnose der Clonidin-Suppressionstest durchgeführt werden.

Clonidin hemmt beim Gesunden aufgrund seiner zentral antisymphathikotonen Wirkung die Katecholaminsekretion. Beim Phäochromozytom bleibt die Suppression aus.

Gilt die Diagnose „Phäochromozytom“ laborchemisch als gesichert, muss der Tumor lokalisiert werden. Die Screening-Methode ist hierbei die

- ▶ Sonographie des Abdomens.
- ▶ Mittels CT oder MRT lässt sich Tumor definitiv darstellen.
- ▶ Obligat ist die Szintigraphie mit markiertem Metajodobenzylguanidin (MIBG), da hiermit auch extraadrenale gelegene Tumoranteile (Paragangliome) lokalisiert werden können.

**Therapie der Wahl** Die Therapie der Wahl ist, den Tumor operativ zu entfernen. Bei einem einseitigen, intraadrenalen Tumor wird eine unilaterale Adrenalectomie durchgeführt, bei dem seltenen Befall beider Nebennieren die bilaterale Adrenalectomie. Wenn möglich, erfolgt der Eingriff minimalinvasiv-endoskopisch. Bei Paragangliomen, großen Tumoren oder Malignomverdacht wird stets offen operiert [3]. Kommt eine Operation nicht infrage, kann versucht werden, die Überproduktion an Katecholaminen medikamentös zu blockieren, z. B. mit  $\alpha$ -Methylparatyrosin (MPT).

### Anästhesiologisches Management beim Phäochromozytom

▼ **Präoperativ mit  $\alpha$ -Rezeptorblocker vorbehandeln** Ein operativer Elektiveingriff sollte erst erfolgen, nachdem der Patient suffizient mit  $\alpha$ - und ggf.  $\beta$ -Rezeptorblockern vorbehandelt wurde. Hierdurch können hypertensive Entgleisungen und lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen während der Operation effektiv verhindert werden. Die medikamentöse Einstellung

erfolgt am besten in enger Kooperation mit den Kardiologen. Ziel der Vorbehandlung ist, die Herz-Kreislauf-Funktion weitgehend zu normalisieren.

Um den Blutdruck präoperativ zu regulieren, ist das Mittel der Wahl

- ▶ Phenoxybenzamin [4], ein nichtselektiver  $\alpha$ -Antagonist, mit dem sowohl  $\alpha_1$ - als auch  $\alpha_2$ -Rezeptoren über einen nichtkompetitiven Wirkmechanismus blockiert werden.

Dieser Effekt ist irreversibel, sodass mit einer lang anhaltenden Wirkung zu rechnen ist. An den Gefäßen hebt Phenoxybenzamin die katecholamininduzierte Vasokonstriktion auf. Hierdurch normalisiert sich der Blutdruck, und die Herzauswurfleistung verbessert sich. Darüber hinaus ermöglicht ein erweitertes Gefäßbett, dass sich der Intravasalraum wieder auffüllt.

Die Vorbehandlung mit Phenoxybenzamin sollte mindestens 10–14 Tage dauern [4]. Nach der Initialdosis von 2-mal 5–10 mg oral wird die Dosis täglich um jeweils 10 mg erhöht. Die maximale Tagesdosis liegt bei ca. 250–300 mg. Ob zwischen der letzten Gabe von Phenoxybenzamin und dem operativen Eingriff eine Karenzzeit eingehalten werden muss, wird kontrovers beurteilt. Die meisten Autoren halten ein solches Intervall für nicht erforderlich [4]. Bei dringlicher Operationsindikation kann eine i.v.-„Schnelleinstellung“ des Blutdrucks innerhalb von 3 Tagen versucht werden [5].

**Alternativen zu Phenoxybenzamin** Ein unerwünschter Nebeneffekt von Phenoxybenzamin sind Tachykardien. Erklärt werden sie durch die Blockade präsynaptischer  $\alpha_2$ -Rezeptoren am Herzen. Diese verhindern normalerweise die unkontrollierte Ausbreitung adrenerger Reize über einen negativen Feedback-Mechanismus. Weitere Nebenwirkungen sind

- ▶ Somnolenz,
- ▶ Kollapsneigung,
- ▶ Miosis und
- ▶ das „Gefühl der verstopften Nase“ („stuffy nose“), das als typisches Zeichen einer effektiven  $\alpha$ -Blockade angesehen wird.

Eine Alternative zu Phenoxybenzamin ist der selektive  $\alpha_1$ -Antagonist Prazosin [6]. Sein Vorteil ist, dass er keine Tachykardien auslöst. In Bezug auf die Blutdruckregulierung scheint Prazosin allerdings weniger effektiv zu sein als Phenoxybenzamin.

Gute Ergebnisse wurden auch mit dem selektiven  $\alpha_1$ -Antagonisten Doxazosin erzielt [7]. Reflextachykardien bleiben unter Doxazosin aus. Darüber hinaus soll der intra- und postoperative Blutdruckverlauf stabiler sein als nach der Vorbehandlung mit Phenoxybenzamin. Umstritten ist der Einsatz anderer Antihypertensiva, z. B. Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Labetalol.

**$\beta$ -Rezeptorblocker nur bei bestehender  $\alpha$ -Blockade** Während  $\alpha$ -Antagonisten routinemäßig verabreicht werden, kommen  $\beta$ -Rezeptorenblocker im Rahmen der präoperativen Vorbehandlung nur dann zum Einsatz, wenn Tachykardien bzw. Tachyarrhythmien auftreten. Wichtig ist, dass  $\beta$ -Blocker beim Phäochromozytom nur unter einer bereits wirksamen  $\alpha$ -Blockade eingesetzt werden dürfen, da sie die  $\beta$ -vermittelte Dilatation der Gefäße aufheben und somit schwere Hypertensionen auslösen können [5]. Zur Anwendung kommen ausschließlich

- ▶  $\beta_1$ -selektive Antagonisten (z. B. Metoprolol, Acebutolol und Bisoprolol) sowie
  - ▶ der kombinierte  $\alpha$ -/ $\beta$ -Blocker Carvedilol.
- Bei katecholamininduzierter Kardiomyopathie werden  $\beta$ -Blocker zurückhaltend eingesetzt, da hierdurch therapierefraktäre Hypotensionen und Asystolien induziert werden können [8].

Die Resektion eines Phäochromozytoms sollte erst nach ausreichender Vorbehandlung mit einem  $\alpha$ -Rezeptorenblocker durchgeführt werden. Mittel der Wahl ist Phenoxybenzamin. Die Dauer der Vorbehandlung sollte mindestens 10–14 Tage betragen. Alternativen zu Phenoxybenzamin sind die selektiven  $\alpha_1$ -Antagonisten Prazosin und Doxazosin.

**Wichtig:**  $\beta$ -Blocker dürfen nur bei bereits bestehender, erfolgreicher  $\alpha$ -Blockade eingesetzt werden, da es sonst zu schweren Hypertensionen kommen kann.

**Benzodiazepine zur Stressreduktion** Da durch mentalen Stress und Angst Katecholamine freigesetzt werden, ist es essenziell, die Patienten medikamentös abzuschirmen. Mittel der Wahl sind Benzodiazepine, die am Abend vor der Operation verabreicht werden (z. B. 1 mg Flunitrazepam oral). Vor dem Transport in den OP erhält der Patient eine weitere Dosis.

Substanzen, die adrenerge Reaktionen auslösen können (Atropin, Droperidol, Metoclopramid) bzw. mit einer deutlichen Histaminausschüttung einhergehen (Pethidin, Morphin), sind beim Phäochromozytom tunlichst zu vermeiden [5].

**Perioperativ: Volumenkontrolle und Bereitstellung von Antihypertensiva** Da Patienten mit Phäochromozytom infolge der chronischen Vasokonstriktion hypovoläm sein können, sollten vor Beginn der Anästhesie 500–1000 ml Ringer-Lösung zügig infundiert werden. Zudem sollte bedacht werden, dass es während der Anästhesieeinleitung zu massiven Hypertensionen kommen kann, auch bei Patienten, die vorher mit  $\alpha$ -Antagonisten behandelt wurden [6]. Es wird deshalb empfohlen, die Anästhesie stets unter invasiver Blutdruckmessung und in Bereitschaft potenter Antihypertensiva (z. B. Nitroprussidna-

trium) einzuleiten. Große venöse Zugänge und ein zentraler (Multilumen-)Venenkatheter sind obligat.

Zur perioperativen Kontrolle des Volumenstatus und der Herzfunktion eignen sich

- ▶ die transösophageale Echokardiographie sowie
- ▶ das kontinuierliche Monitoring mittels transpulmonaler Hämodilution und Pulskonturanalyse (PiCCO-System).

Das Legen eines Pulmonalarterienkatheters ist nur ausnahmsweise indiziert.

**Narkoseeinleitung: hohe Dosierung, kein Ketamin!** Zur Anästhesieeinleitung werden die üblichen Einleitungsnarkotika (Thiopental, Propofol und Etomidat) in Kombination mit Opioiden (Fentanyl, Alfentanil oder Sufentanil) verwendet. Ketamin ist aufgrund seiner sympathomimetischen Effekte kontraindiziert. Droperidol (DHB) sollte ebenfalls vermieden werden, weil die Substanz zur massiven Freisetzung von Katecholaminen führen kann.

Da Laryngoskopie und Intubation mit einer starken sympathoadrenergen Stimulation einhergehen, müssen die Einleitungsnarkotika ausreichend hoch dosiert werden. Um unerwünschte Kreislaufreaktionen zu unterdrücken, kann zudem Lidocain in einer Dosis von 1–2 mg/kg i. v. vorab verabreicht werden [9].

Die Relaxation erfolgt am besten mit

- ▶ Rocuronium,
- ▶ Vecuronium oder
- ▶ Cis-Atracurium,

da diese Substanzen keine adrenergen Reaktionen auslösen. Vermieden werden sollten:

- ▶ Atracurium, das ein relativ starker Histaminliberator ist;
- ▶ Pancuronium, das vagolytisch wirkt;
- ▶ Succinylcholin, das Herzrhythmusstörungen auslösen kann [5].

Bei Patienten mit Phäochromozytom sollte die Anästhesieeinleitung unter invasiver Blutdruckmessung und in Bereitschaft potenter Antihypertensiva (z. B. Nitroprussidnatrium) erfolgen. Kontraindiziert sind alle Substanzen, die adrenerge Reaktionen auslösen können bzw. mit einer deutlichen Histaminausschüttung einhergehen. Ebenso sollten folgende Anästhetika vermieden werden: Ketamin, Droperidol, Atracurium, Pancuronium, Succinylcholin, Enfluran, Halothan, Desfluran.

**Ausreichende Narkosetiefe** Die Narkose kann auf unterschiedliche Weise aufrechterhalten werden, ein „Standardverfahren“ gibt es nicht. Wichtig ist, dass Stressreaktionen während des Eingriffs durch eine ausreichende Narkosetiefe konsequent unterdrückt werden. Unterschiedliche Strategien wurden mit Erfolg angewandt

(überwiegende Inhalationsnarkose, modifizierte Neuroleptanästhesie, totale intravenöse Anästhesie). Unter den volatilen Anästhetika haben sich insbesondere Isofluran und Sevofluran bewährt [7, 8]. Enfluran ist aufgrund seiner ausgeprägten negativ inotropen Eigenschaften ungeeignet, ebenso Desfluran wegen sympathomimetischer Nebeneffekte. Halothan ist bei Patienten mit Phäochromozytom kontraindiziert, da es das Myokard sensibilisiert und so Herzrhythmusstörungen begünstigt. Lachgas gilt prinzipiell als unbedenklich.

### Periduralanästhesie bei Phäochromozytom?

Der Stellenwert der Periduralanästhesie (PDA) bei der Entfernung eines Phäochromozytoms ist unklar. Unbestritten sind die Vorteile in Bezug auf die postoperative Schmerzbekämpfung. Zudem reduziert sich damit der Verbrauch von Narkotika, wodurch „Narkoseüberhänge“ vermieden werden und die Patienten unmittelbar nach dem Eingriff extubiert werden können („fast track“). Dem stehen einige Nachteile gegenüber: Das Legen eines Periduralkatheters kann für den Patienten mit Stress verbunden sein, was wiederum Blutdruckkrisen auslösen kann. Bei ausgeprägter Hypovolämie, einem typischen Befund beim Phäochromozytom, besteht die Gefahr der Hypotension, sobald die Blockade einsetzt. Zudem kann die PDA Kreislaufreaktionen, die durch intraoperativ freigesetzte Katecholamine ausgelöst werden, nicht sicher verhindern [5].

Solange bei der Resektion des Tumors nicht alle Nebennierenvenen komplett ligiert sind, können jederzeit große Mengen von Katecholaminen in die Blutbahn gelangen. Die hämodyna-

mischen Reaktionen sind abhängig von der ausgeschütteten Substanz.

- ▶ Noradrenalin erhöht insbesondere den Blutdruck,
- ▶ Adrenalin und Dopamin provozieren zudem Herzrhythmusstörungen (◉ Abb. 3).

### Behandlung intraoperativer Hypertensionen

Bei Blutdruckspitzen besteht die primäre Maßnahme darin, die Narkose rasch zu vertiefen (z. B. durch die Erhöhung der Isoflurankonzentration oder Propofolzufuhr). Führt dies nicht zum gewünschten Erfolg, müssen umgehend Antihypertensiva eingesetzt werden. Mittel der Wahl, um den Blutdruck intraoperativ zu senken, ist beim Phäochromozytom Nitroprussidnatrium (NPN) [1, 6, 8]. NPN liegt als Trockensubstanz vor und wird vor Gebrauch in Glukose 5% aufgelöst. Mittels Perfusor wird es lichtgeschützt über einen separaten Schenkel des Mehrlumenkatheters zugeführt. Die Dosierung erfolgt einschleichend bis maximal etwa 10 µg/kg/min, kurzfristig können auch wesentlich höhere Dosen erforderlich sein. Insgesamt sollten nicht mehr als 1,5 mg/kg verabreicht werden. Die wichtigsten Nebenwirkungen von NPN sind

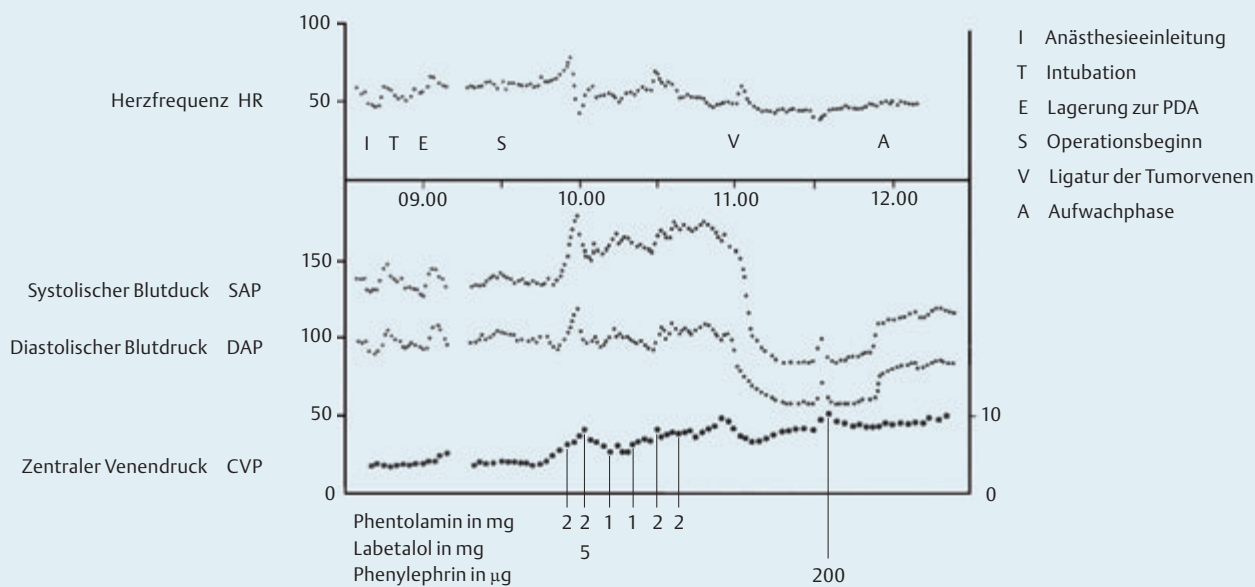
- ▶ Reflextachykardie,
- ▶ Hypoxämie (als Folge des gesteigerten intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts) und
- ▶ Zyanidintoxikation.

Um Letzteres zu verhindern, darf NPN nur zusammen mit Natriumthiosulfat verabreicht werden. Hierdurch wird Zyanid in das atoxische Natriumthiozyanat umgewandelt.

Abb. 3

a Intraoperativer Blutdruckanstieg bei einem noradrenalinproduzierenden Tumor. Die Herzfrequenz (HR) zeigte nur geringfügige Abweichungen vom Ausgangswert. Nach der Ligatur der Tumorvenen (V) kam es zu einem ausgeprägten Blutdruckabfall.

### Typische intraoperative Kreislaufreaktionen bei Patienten mit Phäochromozytom



Mittel der Wahl zur intraoperativen Blutdrucksenkung beim Phäochromozytom ist Nitroprussidnatrium. Um eine mögliche Zyanidintoxikation zu verhindern, muss simultan Natriumthiosulfat infundiert werden.

**Alternativen zu Nitroprussidnatrium** Eine Alternative zu NPN ist

- ▶ Nitroglyzerin (Glyzeroltrinitrat), dessen blutdrucksenkende Wirkung im Vergleich zu NPN allerdings weniger sicher ist.
- ▶ Einige Kliniken bevorzugen den  $\alpha$ -Blocker Phentolamin, der in Einzeldosen von 1–5 mg i.v. verabreicht wird [7]. Die Substanz muss in Deutschland über den internationalen Handel erworben werden. Die Wirkdauer beträgt ca. 20 min. Als wesentliche Nebenwirkung können Reflextachykardien auftreten.
- ▶ Eine weitere Alternative zu NPN ist Urapidil, das (präoperativ beginnend) in einer Dosis von 10–15 mg/h verabreicht wird.
- ▶ Positive Erfahrungen bei intraoperativ auftretenden Hypertensionen wurden auch mit Magnesiumsulfat ( $MgSO_4$ ) gemacht [9].

Magnesium verfügt über ausgeprägte vasodilierende Eigenschaften, es hemmt die Katecholaminfreisetzung und wirkt zudem antiarrhythmisch und „kardioprotektiv“. Die Initialdosis beträgt 40–60 mg/kg, gefolgt von einer kontinuierlichen Zufuhr von 2 g/h. Allerdings sollte bedacht werden, dass die Wirkung der nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien durch Magnesium potenziert wird. Der Einsatz von Kalziumantagonisten (Nifedipin, Nicardipin) beim Phäochromozytom ist umstritten.

**Behandlung intraoperativer Tachykardien und Herzrhythmusstörungen** Diese treten vorwiegend bei der Präparation des Tumors auf. Die Behandlung erfolgt bevorzugt mit  $\beta_1$ -selektiven Blockern,

- ▶ z.B. Metoprolol (2,5–5 mg i.v.) oder
- ▶ Acebutolol (12,5–25 mg i.v.) [6].
- ▶ Gute Erfahrungen wurden auch mit Esmolol gemacht [5].

Die Substanz zeichnet sich durch eine sehr kurze Wirkdauer aus und ist infolgedessen gut steuerbar. Die Initialdosis beträgt 0,5 mg/kg, die Erhaltungsdosis 0,05–0,2 mg/kg/min.

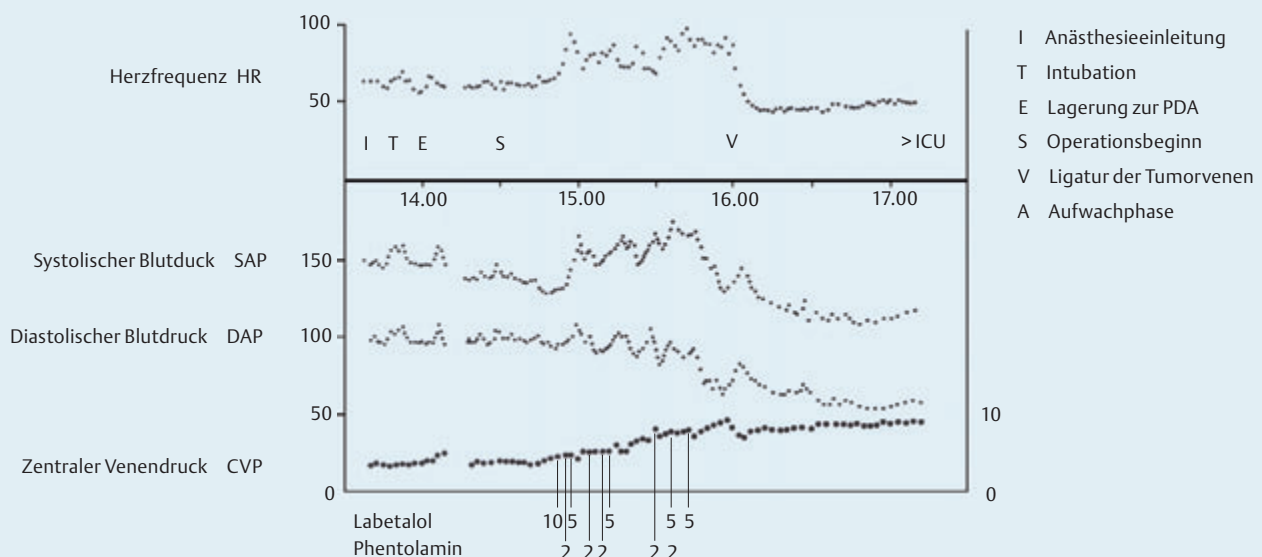
Auch intraoperativ muss bedacht werden, dass  $\beta$ -Rezeptorenblocker beim Phäochromozytom nur nach suffizienter Vorbehandlung mit  $\alpha$ -Blockern angewandt werden dürfen (s.o.). Darüber hinaus sind  $\beta$ -Rezeptorenblocker bei katecholamininduzierter Kardiomyopathie relativ kontraindiziert.

Bei manifester Herzinsuffizienz werden Tachyarrhythmien am besten mit Amiodaron behandelt. Die Initialdosis beträgt 300 mg (als Kurzinfusion in Glukose 5% über 1 h).

$\beta$ -Rezeptorenblocker werden bei Patienten mit Phäochromozytom nur eingesetzt, wenn Tachykardien bzw. Tachyarrhythmien auftreten. Sie dürfen nur unter einer effektiven  $\alpha$ -Blockade angewandt werden, da sonst hypertensive Krisen ausgelöst werden können. Mittel der Wahl sind  $\beta_1$ -selektive Antagonisten. Bei katecholamininduzierter Kardiomyopathie sind  $\beta$ -Blocker relativ kontraindiziert.

**Abb. 3**

**b** Intraoperative Kreislaufreaktion bei einem vorwiegend adrenalin- und dopaminproduzierenden Tumor. Bei der Mobilisierung des Tumors stiegen Herzfrequenz und systolischer Blutdrucks (SAP) deutlich an. Nach kompletter Ligatur der Tumorvenen lagen die Kreislaufparameter dauerhaft unter dem Ausgangsniveau.



**b**

### Behandlung intraoperativer Hypotonien

Wenn die Nebennierenvenen unterbunden werden, kann der Blutdruck drastisch abfallen, da hierdurch die Katecholaminausschüttung abrupt gestoppt wird. Erschwerend kommt hinzu, dass die zur Tonisierung der Gefäße notwendigen  $\alpha$ -Rezeptoren beim Phäochromozytom „down-reguliert“ sind und das Blutvolumen häufig vermindert ist. Auch  $\alpha$ -Blocker, starker Blutverlust und Herzinsuffizienz können zur Blutdruckinstabilität beitragen [9].

Die grundlegende Maßnahme ist, den Intravasalraum mittels kristalloider oder kolloidaler Lösungen rasch aufzufüllen. Bleibt der Effekt aus, müssen vasokonstriktorisch wirksame Substanzen, wie z.B. Noradrenalin, eingesetzt werden. Bestehen Hinweise auf eine Herzinsuffizienz, werden Inotropika verabreicht. Mittel der Wahl ist Dobutamin.

Tab. 1

Anästhesiologisches Management bei Phäochromozytom	
Prämedikation	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Fortsetzen der <math>\alpha</math>- (und ggf. <math>\beta</math>-) Blockade bis zum OP-Tag</li> <li>▶ Ausreichende präoperative Sedierung/Anxiolyse: z. B. 1 mg Flunitrazepam oral zur Nacht, zusätzlich 7,5 mg Midazolam oral 1 h präoperativ</li> </ul>
Anästhesievorbereitung	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Legen eines großlumigen, periphervenösen Zugangs und zügige Infusion von 500 (–1 000) ml Ringer-Lösung</li> <li>▶ Legen eines Arterienkatheters unter Lokalanästhesie (ggf. zusätzlich Midazolam i.v.). Anästhesieeinleitung stets unter invasiver Blutdruckmessung!</li> <li>▶ <b>Wichtig!</b> Bereits zur Anästhesieeinleitung muss Nitroprussidnatrium einsatzbereit sein (z. B. als Perfusor mit 50 mg/50 ml Glukose 5%, Lichtschutz!)</li> </ul>
Anästhesie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Anästhesieeinleitung mit Thiopental oder Propofol (bei Herzinsuffizienz: Etomidat) in Kombination mit Sufentanil i.v. in ausreichend hoher Dosierung</li> <li>▶ Relaxation mit Rocuronium oder Cis-Atracurium</li> <li>▶ Orotracheale Intubation, Magensonde</li> <li>▶ Fortsetzen der Anästhesie als überwiegende Inhalationsnarkose (Sevofluran/Sufentanil).</li> <li>▶ Alternativ: totale i.v.-Anästhesie (Propofol/Sufentanil oder Remifentanil)</li> </ul>
Monitoring	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Obligat: EKG, Pulsoximetrie, invasive Blutdruckmessung, Mehrlumen-ZVK, Thermo-Blasenkatheter, Relaxometrie, stündlich Laborkontrolle (BGA, Hb, Elektrolyte, Blutzucker)</li> <li>▶ Bei Herzinsuffizienz: TEE, PiCCO, ggf. Pulmonalkatheter</li> </ul>
Behandlung von Hypertensionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Narkosevertiefung</li> <li>▶ Ggf. Nitroprussidnatrium per Perfusor (50 mg/50 ml Glukose 5%), beginnend mit 0,5–1 <math>\mu</math>g/kg/min (ca. 2,5–5 ml/h) bis maximal etwa 10 <math>\mu</math>g/kg/min (ca. 50 ml/h).</li> <li>▶ Stets gleichzeitige Infusion von Natriumthiosulfat!</li> </ul>
Behandlung von Tachykardien/Tachyarrhythmien	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Metoprolol 2,5–5 mg i.v. (nur unter effektiver <math>\alpha</math>-Blockade)</li> <li>▶ Bei Herzinsuffizienz: Amiodaron 300 mg i.v. (in Glukose 5% über 1 h)</li> </ul>
Behandlung von Hypotensionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Volumengabe (kristalloide oder kolloidale Lösungen)</li> <li>▶ Ggf. Noradrenalin</li> <li>▶ Bei Herzinsuffizienz: Dobutamin</li> </ul>
Behandlung von Hyperglykämien	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Boli von Normalinsulin (z. B. 4–8 IE i.v.), ggf. Insulinperfusor</li> </ul>
Behandlung von Hypoglykämien	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Infusion von Glukose 5–10% 100 ml/h (zusätzlich zur Basisinfusion)</li> </ul>

Die wesentliche Maßnahme bei der Behandlung intra- und postoperativer Hypotonien ist die großzügige Volumengabe. Ggf. müssen Vasokonstriktoren (Noradrenalin) eingesetzt werden, bei Herzinsuffizienz Dobutamin.

### Behandlung metabolischer Störungen

Bevor die Nebennierenvenen unterbunden sind, neigen die Patienten aufgrund der antiinsulinären Wirkung der Katecholamine zur Hyperglykämie. Diese Patienten erhalten kleine Insulin-Boli (z. B. 4–8 IE i.v.); bei konstant hohen Blutzuckerwerten erfolgt die Insulinzufuhr kontinuierlich.

Nach der Entfernung des Tumors kann es zu ausgeprägten und lang anhaltenden Hypoglykämien kommen [8]. In solchen Fällen bekommen die Patienten Glukoselösungen. Engmaschige Blutzuckerbestimmungen sind obligat.

Bei einer bilateralen Adrenalektomie wegen eines beidseitig lokalisierten Phäochromozytoms muss Hydrokortison bereits intraoperativ substituiert werden, da sich sonst sehr rasch Symptome einer Nebennierenrindeninsuffizienz entwickeln. Am OP-Tag werden insgesamt 200 mg Hydrokortison i.v. verabreicht (davon die Hälfte intraoperativ), an den folgenden Tagen erhält der Patient jeweils 100 mg/d i.v.

Bevor die Nebennierenvenen unterbunden sind, neigen die Patienten zur Hyperglykämie. Danach können sich ausgeprägte Hypoglykämien entwickeln. Bei einer bilateralen Adrenalektomie muss Hydrokortison bereits intraoperativ substituiert werden.

### Postoperative Betreuung: Intensivaufenthalt notwendig

Nach der Entfernung eines Phäochromozytoms müssen die Patienten stets auf die Intensivstation verlegt werden. Vordringliche Aufgabe in der unmittelbaren postoperativen Phase ist die Therapie der Hypotension [7]. Dazu wird zum einen

- ▶ das Volumendefizit ausgeglichen,
- ▶ zum anderen erhalten die Patienten Vasokonstriktoren (Noradrenalin) sowie ggf.
- ▶ Inotropika.

Persistiert die Hypotonie, sollte an die Möglichkeit einer postoperativen Nebennierenrindeninsuffizienz gedacht werden – insbesondere dann, wenn gleichzeitig

- ▶ Hypoglykämie,

- ▶ Hyperkaliämie und
- ▶ metabolischer Azidose auftreten.

Bei einem Teil der Patienten persistiert der Bluthochdruck, obwohl das Phäochromozytom entfernt wurde [8]. Es kann sich hierbei um einen von vornherein sehr ausgeprägten („fixierten“) Hypertonus handeln. Auch kann der Hypertonus die Folge einer intravasalen Hypervolämie sein. In seltenen Fällen geht der persistierende Bluthochdruck auf eine versehentliche Ligatur einer Nierenarterie oder die inkomplette Resektion des Tumors zurück. Besteht der begründete Verdacht auf eine derartige Komplikation, muss eine entsprechende Diagnostik erfolgen und ggf. das Operationsgebiet revidiert werden.

Ein markantes Phänomen nach Entfernung eines Phäochromozytoms ist die oft mehrere Tage anhaltende Somnolenz. Sie beruht wahrscheinlich darauf, dass der zentral stimulierende Effekt der Katecholamine fehlt [6].

### Phäochromozytome bei Kindern und Schwangeren

Die im Kindesalter auftretenden Phäochromozytome sind häufig extraadrenal lokalisiert und in über 30% der Fälle multipel ausgebildet. Da es sich vorwiegend um noradrenalinproduzierende Tumoren handelt, liegt zu meist ein ausgeprägter Hypertonus vor. Besonders wichtig ist deshalb,

- ▶ die Kinder präoperativ mit  $\alpha$ -Blockern zu behandeln (Phenoxybenzamin).
- ▶  $\beta$ -Blocker werden bei Kindern zurückhaltend eingesetzt [5].

Eine besondere Strategie erfordert die Behandlung des Phäochromozytoms bei Schwangeren [3]. Ein während der frühen Schwangerschaft diagnostizierter Tumor sollte möglichst erst nach Abschluss des ersten Trimenons und nach suffizienter Vorbehandlung mit einem  $\alpha$ -Rezeptorenblocker reseziert werden. Der zu einem späteren Zeitpunkt entdeckte Tumor wird bis zum Geburtstermin zunächst konservativ behandelt. Die Schwangerschaft wird ab der 32. Schwangerschaftswoche unter Einsatz der PDA durch Sectio beendet; anschließend wird der Tumor reseziert. Hinsichtlich weiterer Details muss auf entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen werden [5, 10].

◉ Tab. 1 fasst das anästhesiologische Management bei Patienten mit Phäochromozytomen noch einmal zusammen.

**Fazit** Die perioperative Betreuung von Patienten mit Phäochromozytom setzt präzise Kenntnisse der pathophysiologischen Grundlagen, spezifischen Komplikationsmöglichkeiten und medikamentösen Strategien voraus. Obligat ist beispielsweise die präoperative Einstellung mit einem  $\alpha$ -Rezeptorenblocker (Mittel der Wahl: Phenoxybenzamin). Intraoperativ auftretende Hypertensionen werden am besten mit Nitroprussidnatrium behandelt, tachykarde Episoden mit einem  $\beta_1$ -selektiven Antagonisten, wie z.B. Metoprolol. Nach der Ligatur der Tumorvenen kann es durch den Wegfall der Katecholaminwirkung zu lang anhaltenden Hypotonien und Hypoglykämien kommen. Die Resektion großer Tumoren kann zudem mit einem erheblichen Blutverlust einhergehen. Ein adäquates perioperatives Monitoring und Volumenmanagement sind somit essenziell. ◀

### Kernaussagen

- ▶ Vor der elektiven Resektion eines Phäochromozytoms sollten die Patienten über mindestens 2 Wochen mit einem  $\alpha$ -Rezeptorenblocker behandelt werden. Mittel der Wahl ist Phenoxybenzamin.
- ▶  $\beta$ -Rezeptorenblocker dürfen beim Phäochromozytom nur unter einer effektiven  $\alpha$ -Blockade eingesetzt werden, da sonst hypertensive Krisen ausgelöst werden können.
- ▶ Trotz adäquater Vorbehandlung kann es beim Patienten mit Phäochromozytom bereits während der Anästhesieeinleitung zu schweren, adrenergen Kreislaufreaktionen kommen. Die Narkose sollte daher stets unter invasiver Blutdruckmessung und in Bereitschaft potenter Antihypertensiva und eines  $\beta$ -Blockers eingeleitet werden.
- ▶ Substanzen, die adrenerge Reaktionen auslösen können oder mit einer deutlichen Histaminausschüttung einhergehen, sind beim Phäochromozytom kontraindiziert.
- ▶ Folgende Anästhetika sollten beim Vorliegen eines Phäochromozytoms nicht verwendet werden: Ketamin, Droperidol, Halothan, Enfluran, Desfluran, Pancuronium, Atracurium, Succinylcholin.
- ▶ Mittel der Wahl zur intraoperativen Blutdrucksenkung beim Phäochromozytom ist Nitroprussidnatrium. Zur Vermeidung einer möglichen Zyanidintoxikation muss gleichzeitig Natriumthiosulfat infundiert werden.
- ▶ Die häufigsten Probleme nach der Resektion des Tumors sind Blutdruckabfälle und Hypoglykämien. Selten entwickelt sich eine Nebennierenrindeninsuffizienz.



Dr. med. Dirk Knüttgen ist Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Krankenhauses Köln-Merheim. Er arbeitet am Lehrstuhl für Anästhesiologie II der Universität Witten-Herdecke. E-Mail: [knuettgend@kliniken-koeln.de](mailto:knuettgend@kliniken-koeln.de)



Prof. Dr. med. Frank Wappler ist seit 2004 Inhaber des Lehrstuhls für Anästhesiologie II der Universität Witten-Herdecke und Direktor der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am Krankenhaus Köln-Merheim.

- ◉ Das Literaturverzeichnis zu diesem Artikel finden Sie unter [www.thieme-connect.de/ejournals](http://www.thieme-connect.de/ejournals) > ains: Sowohl in der „html-Version“ als auch unter „Ergänzendes Material“.

# CME-Fragen Anästhesie bei Phäochromozytom

## 1 Welche der folgenden Aussagen sind richtig?

- 1 Die Plasmahalbwertszeit der Katecholamine ist extrem kurz (< 2 min).
- 2 Die typischen Stoffwechseleffekte der Katecholamine sind: Zunahme von Proteolyse, Lipolyse und Gluconeogenese.
- 3 Die Metabolite von Adrenalin und Noradrenalin sind Metanephrin und Normetanephrin.

- A Nur die Aussage 1 ist richtig.
- B Nur die Aussage 2 ist richtig.
- C Nur die Aussagen 1 und 2 sind richtig.
- D Nur die Aussagen 2 und 3 sind richtig.
- E Alle Aussagen sind richtig.

## 2 Welche der folgenden Störungen gilt als Leitsymptom beim Phäochromozytom?

- A Diabetogene Stoffwechsellege
- B Gewichtsverlust
- C Schwer einstellbarer Hypertonus
- D Herzrhythmusstörungen
- E Herzinsuffizienz

## 3 Welches der folgenden Medikamente ist beim Phäochromozytom das Mittel der Wahl zur präoperativen Blutdruckeinstellung?

- A Phenoxybenzamin
- B Verapamil
- C Furosemid
- D Carvedilol
- E Esmolol

## 4 Welches der folgenden Medikamente kann bei Patienten mit Phäochromozytom ohne Bedenken eingesetzt werden?

- A Atropin
- B Midazolam
- C Pethidin
- D Morphin
- E Ketamin

## 5 Welches der folgenden Anästhesieverfahren sollte bei einem Patienten mit Phäochromozytom nicht angewandt werden?

- A Intravenöse Anästhesie mit Propofol und Sufentanil
- B Intravenöse Anästhesie mit Propofol und Remifentanil
- C Induktion mit Thiopental, anschließend Sufentanil/Sevofluran
- D Induktion mit Etomidat, anschließend Fentanyl/Isofluran
- E „Klassische“ Neuroleptanästhesie mit DHB und Fentanyl

## 6 Welches der folgenden Medikamente gilt beim Phäochromozytom als Mittel der Wahl zur intraoperativen Blutdrucksenkung?

- A Nitroglyzerin
- B Nifedipin
- C Natriumthiosulfat
- D Nitroprussidnatrium
- E Clonidin

## 7 Welche der folgenden Aussagen sind richtig?

- 1  $\beta$ -Blocker dürfen beim Phäochromozytom nur unter einer effizienten  $\alpha$ -Blockade angewandt werden.
- 2  $\alpha$ -Blocker dürfen beim Phäochromozytom nur unter gleichzeitiger  $\beta$ -Blockade angewandt werden.
- 3 Bei katecholamininduzierter Kardiomyopathie sind  $\beta$ -Rezeptorenblocker relativ kontraindiziert.

- A Nur die Aussage 1 ist richtig.
- B Nur die Aussagen 1 und 2 sind richtig.
- C Nur die Aussagen 1 und 3 sind richtig.
- D Alle Aussagen sind richtig.
- E Alle Aussagen sind falsch.

## 8 Welche der folgenden Störungen gehört nicht zu den typischen Komplikationen nach der Entfernung eines Phäochromozytoms?

- A Hyperglykämie
- B Hypoglykämie
- C Arterielle Hypotonie
- D Hypovolämie
- E Somnolenz


## 9 Wann muss Hydrocortison bei der Resektion eines Phäochromozytoms substituiert werden?

- A Immer
- B Bei ausgeprägter Hypoglykämie
- C Bei Hypotonie
- D Nur bei unilateraler Adrenalectomie
- E Bei bilateraler Adrenalectomie

## 10 Welche der folgenden Aussagen sind richtig?

- 1 Bei Kindern mit Phäochromozytom erfolgt die präoperative Blutdruckeinstellung vorwiegend mit  $\beta_1$ -Rezeptorenblockern.
- 2 Ein während der Frühschwangerschaft diagnostiziertes Phäochromozytom sollte erst nach Abschluss des ersten Trimenons und nach suffizienter Vorbehandlung mit einem  $\alpha$ -Rezeptorenblocker reseziert werden.
- 3 Ein während der Spätschwangerschaft diagnostiziertes Phäochromozytom muss sofort reseziert werden. Die Schnittentbindung erfolgt zum errechneten Geburtstermin.

- A Nur die Aussage 1 ist richtig.
- B Nur die Aussage 2 ist richtig.
- C Nur die Aussage 3 ist richtig.
- D Nur die Aussagen 2 und 3 sind richtig.
- E Alle Aussagen sind richtig.

Antwortbogen  S. 29