

Aus der Akademie für Staatsmedizin in Hamburg (Direktor: Prof. Dr. Dr. HARMSEN) und dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. ERICH FRITZ).

Phäochromocytome.

Über ihre gerichtsärztliche und versicherungsmedizinische Bedeutung.

Von

Dr. med. VOLKER O. B. LOHMANN.

Von den Geschwülsten der Nebenniere sind bisher wegen ihrer signifikanten Veränderungen im gesamten Endokriniuum die der Nebennierenrinde mehr bekannt geworden als die des Nebennierenmarks, die sog. Phäochromocytome. Von den letzteren sind etwa über 300 Fälle veröffentlicht worden. Sie werden jetzt häufiger intra vitam diagnostiziert; es konnten von 124 Operationen dieser Geschwülste 107 erfolgreich durchgeführt werden. Als Sektionsbefunde sind sie jedoch noch selten, obwohl vor allem im Schrifttum aus den USA. immer wieder die Vermutung ausgesprochen wird, daß sie wesentlich häufiger vorkommen. Dies mag zutreffen, wenn man bedenkt, daß bei den routinemäßig durchgeföhrten Sektionen nur selten histologische Untersuchungen auf phäochrome Zellnester durchgeföhr werden.

Für die Lebensversicherungsmedizin ist die Frühdiagnose der Phäochromocytome von großer Bedeutung, da diese eine lebensbedrohliche und lebensverkürzende Erkrankung mit einem erhöhten Wagnis für die Versicherung darstellen. In der gerichtlichen Medizin werden sie der Gruppe „plötzlicher Tod aus natürlicher Ursache“ zugeordnet. An Hand eigener kasuistischer Erhebungen bei 295 Phäochromocytomen und eigener Beobachtungen sollen im folgenden die diesbezüglichen Problemstellungen kurz erörtert werden.

Die unreifen Geschwülste aus chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks werden als Phäochromoblastome und die aus nervösen Zellen hervorgegangenen Tumoren als Sympathogoniome und Sympathoblastome bezeichnet. Zu den reifen Geschwülsten dieser Gewebe gehören die Phäochromocytome. Sie metastasierten nur in den seltensten Fällen und werden im allgemeinen als gutartige Geschwülste bezeichnet, was unseres Erachtens nicht zutrifft, da sie, obwohl anatomisch benigne, in ihren pathophysiologischen Auswirkungen bösartig sind. Entsprechend der ubiquitären Verteilung phäochromer Zellnester im Körper können sie sich auch außerhalb des Nebennierenmarks entwickeln. Unter 295 Fällen fanden wir 32 außerhalb des Nebennierenmarks gelegene Phäochromocytome. Am häufigsten sind diese in der Umgebung der Nebenniere und dem Verlauf des sympathischen Grenzstranges festgestellt worden^{27, 30, 58, 3, 79, 36, 18, 32}, seltener an der Teilungsstelle der Aorta abdominalis, vom sog. ZUCKERKANDLSchen Organ ausgehend^{69, 54, 18, 17, 11, 18, 34, 40, 44, 9}. Auch hinter dem rechten Gaumenbogen⁷⁴, im Brustraum im Verlauf des thorakalen Grenzstranges^{31, 35, 36, 81}, in der Oesophaguswand (THULIN),

in der Wand der linken Coronararterie (WIESEL) und in der Paradidymis (ASCHOFF) sind kleine Phäochromocytome festgestellt worden.

Die *Pathophysiologie* dieser Tumoren hat durch die Entdeckung des Arterenols eine wesentliche Bereicherung erfahren. Im amerikanischen Schrifttum als Nor-Adrenalin bezeichnet, ist dies wahrscheinlich mit dem „Sympathin“ identisch. Die chemische Analyse operativ entfernter Phäochromocytome hat erwiesen, daß sowohl Adrenalin als auch Arterenol in ihnen vermehrt vorhanden sind. So wurden in einem 2000 g schweren Tumor einer Nebenniere 8 mg Adrenalin und 25% Arterenol je Gramm Tumorgewebe gefunden⁶⁴. In einem anderen Fall enthielt ein 1100 g schweres Phäochromocytom, das man einer 54jährigen Frau entfernte, 0,3 mg Adrenalin und 10 mg Arterenol je Gramm Tumorgewebe¹⁰¹. Einmal wurden sogar in einem 200 g schweren Tumor einer linken Nebenniere 1600 mg (!) Adrenalin nachgewiesen⁷². Der höchste Adrenalingehalt eines Phäochromocytoms wird bei einer 57jährigen Frau mit 3,2 g in einer 1200 g schweren Geschwulst angegeben¹⁰².

Die physiologischen Auswirkungen von Adrenalin und Arterenol auf das Herz-Kreislaufsystem sind unterschiedlich. Adrenalin erhöht den Pulsschlag, während ihn Arterenol senkt. Das Herzschlagvolumen wird durch Adrenalin wesentlich stärker vermehrt als durch Arterenol. Beide Stoffe steigern den systolischen Blutdruck, Adrenalin den diastolischen jedoch nicht. Dieses setzt den peripheren Gefäßwiderstand herab, während jenes ihn erhöht. Adrenalin ist der „overall dilatator“ und Arterenol der „overall constrictor“. Der Sauerstoffverbrauch im Stoffwechselversuch wird durch Adrenalin stark erhöht, durch Arterenol nur mäßig. Auch der Kohlenhydratstoffwechsel wird von den beiden Substanzen verschieden beeinflußt: durch Adrenalin mit Hyperglykämie und eventueller Glykosurie, die durch Arterenol kaum ausgelöst werden. Nach neueren Untersuchungen wird angenommen, daß die klinische Symptomatik der Phäochromocytome auch durch die Menge des gespeicherten Adrenalins bzw. Arterenols und ihr Mischungsverhältnis bedingt ist.

Im amerikanischen Schrifttum wurde zuerst vom *familiären Vorkommen* der Phäochromocytome berichtet: Eine 27jährige Frau wurde wegen eines Phäochromocytoms der Nebenniere operiert, mit 36 Jahren wurde ein gleiches der anderen Nebenniere entfernt. Ihre Nichte hatte seit dem 18. Lebensjahr an krisenartigen Blutdrucksteigerungen gelitten, war mit 22 Jahren an einem linksseitigen und mit 26 Jahren an einem rechtsseitigen Phäochromocytom mit Erfolg operiert worden. Ihre Mutter, die Schwester der erstgenannten Patientin, war mit 28 Jahren an einer „seltenen Störung des sympathischen Systems, die mit hohem Blutdruck einherging“ verstorben. In dem Stammbaum dieser Familie ist eine Häufung von Schilddrüsenerkrankungen bemerkenswert^{57, 65, 78}. Von einer zweiten Familie wird aus USA. berichtet, daß in der Verwandtschaft eines Phäochromocytomträgers sehr viele Diabetiker vorhanden waren⁵⁵. Als Ergebnis eigener Untersuchungen können wir einen weiteren Stammbaum von Phäochromocytomträgern hinzufügen²⁹. Aus der Familie R. hat FELIX FRÄNKEL 1886 das Krankheitsbild von Minna R. als ersten Fall eines Phäochromocytoms veröffentlicht¹⁰. Diese Geschwulst wurde damals noch als Angiosarkom bezeichnet. Minna R. ist, wie wir durch Nachfragen beim Standesamt in Süddeutschland feststellen konnten, die Tante mütterlicherseits von drei von uns beobachteten Geschwistern, die alle Phäochromocytome beider Nebennieren hatten (Med. Kliniken Prof. H.W. BANSI und Prof. F. BERTRAM in Hamburg). Die Phäochromocytome sind also eine vererbliche Mißbildung. Dies wird durch die sehr häufige Kombination dieser Geschwulst mit anderen Anomalien unterstrichen (diffuse Neurofibromatose der Haut, Sacralisation, Lumbalisation, Spina bifida^{12, 29}, Nierenmißbildung, Kryptorchismus, Transposition der Eingeweide, Coecum mobile, hypoplastische Niere oder dysraphische Störung der Medulla oblongata^{1, 6, 8, 17, 20, 53, 83}.

Unter 295 kasuistischen Mitteilungen über Phäochromocytome fanden wir bezüglich *Geschlechtsverteilung, Erkrankungsalter, Tumorsitz* folgendes: 123 waren Männer und 142 Frauen. 127mal war die rechte, 71mal die linke, 34mal beide Nebennieren befallen, 27mal lag die Geschwulst außerhalb der Nebenniere. In 6 Fällen lagen 2 Phäochromocytome vor bei einem Kranken, 1mal je eines innerhalb und außerhalb der Nebenniere. In 30 Kasuistiken waren die Angaben unklar oder nicht verwertbar. Die Phäochromocytome treten also beim weiblichen Geschlecht etwas häufiger auf. Die rechte Nebenniere wird im Verhältnis zur linken etwa wie 3:2 befallen. Bei der Mehrzahl der Frauen machte der Tumor seine ersten Erscheinungen in der ersten Hälfte des 3. Lebensjahrzehntes, bei der Mehrzahl der Männer dagegen etwas später, gegen Ende des 3. und Anfang des 4. Lebensjahrzehntes. Eine besondere rassische Disposition ist nicht bekannt. Diese Tumoren wurden bei Weißen, Negern, Eskimos und semitischen Völkern beobachtet.^{24, 89, 90, 91}

Die Symptomatologie dieser Geschwülste wurde unter dem Begriff „Nebennierenmarksyndrom“ zusammengefaßt, in USA. spricht man vom „adrenal sympathetic syndrom“⁴. Das führende klinische Symptom ist der anfallsweise erhöhte Blutdruck, die paroxysmale Hypertonie. Aus den sehr gefäßreichen, zum Teil cystischen Geschwülsten kommt es zu einer akuten Ausschwemmung seines flüssigen Inhaltes, der Adrenalin bzw. Arterenol, wie oben erwähnt, gespeichert enthält. „Die Hormonabgabe erfolgt ganz unregelmäßig in Schüben, so daß keine konstanten, kontinuierlichen, sondern eben paroxysmale, krisenartig auftretende Effekte resultieren, die allerdings bei längerem Bestehen ihren paroxystischen Charakter verlieren und durch einen konstant bleibenden, fixierten Hochdruck ersetzt werden können, der sich dann von einer chronischen Hypertonie anderer Ätiologie nicht so ohne weiteres unterscheiden läßt.“²¹ Das Phäochromocytom kann in der akuten Blutdruckkrise mit nachgewiesener Hyperadrenalinämie ein akutes, lebensbedrohliches Krankheitsbild darstellen durch diese endokrin bedingte Regulationsstörung, wie wir sie auch von anderen endokrinen Drüsen, z. B. der thyreotoxischen Krise beim Basedow, dem Koma des Diabetikers oder der Spontanhypoglykämie beim Inselzelladenom in ihren verschiedenen Abstufungen kennen. In der hypertonischen Krise ist beim Phäochromocytom der Blutdruck systolisch manchmal über 300 mm erhöht, diastolisch nicht immer der systolischen Erhöhung parallelgehend. Dabei besteht meist eine Tachykardie von 140—180 Schlägen. Wenn Arterenol im Tumor überwiegt, so sinkt der Puls während der Krise dagegen auf bradykarde Werte herab. Der Hypertonus ist, kreislaufanalytisch gesehen, je nach der überwiegend wirksamen Substanz entweder ein Minutenvolumen-Elastizitätshochdruck (Adrenalin) oder ein Widerstandshochdruck infolge Gefäßconstriction (Arterenol). Während der Krise ist die Haut blaß und feucht, bläulich-fleckig marmoriert und fühlt sich kalt an, im Gegensatz zu dem vom Patienten empfundenen starken Hitzegefühl. Nach Abklingen der Krise normalisieren sich Blutdruck und Herzfrequenz unter excessiver Schweißbildung und Wiedereintreten der Hautrötung. Der stark erhöhte Sympathicotonus bewirkt im Anfall weite Pupillen, nicht selten mit Tränenfluß. Sehr häufig besteht eine Hyperglykämie mit passagerer Glykosurie, wenn sich nicht ein Diabetes von Typ des Gegenregulationsdiabetes entwickelt (10% der Fälle). Geht die Krankheit aus der Phase des krisenartigen Geschehens in einen Dauerhochdruck über, so finden wir alle Erscheinungen an Niere und Herzkreislaufsystem, wie wir sie bei der essentiellen Hypertonie kennen, von der das Phäochromocytom dann nur schwer zu trennen ist. Bei jugendlichen Kranken entsteht häufiger das Bild der hypertonischen Krise, bei älteren nach kurzem Vorstadium eher der Dauerhochdruck. Die häufig erhöhten Grundumsätze (+142 % in einem Fall) führen häufig zu Verwechslungen mit Basedow.

Die Kenntnis der die Blutdruckkrisen auslösenden Faktoren ist für gerichtsärztliche Fragestellungen besonders wichtig, weil es selten möglich ist, sie durch Blutdruckmessungen zu objektivieren. Der Phäochromocytomkranke ist für geringste Reize jeder Art überempfindlich, da er „auf einem zu hohen Adrenaliniveau“ lebt. Neben seelischen Erregungen sind es vor allem mechanische und statische Momente, die einen Anfall provozieren können: Plötzliches Aufrichten aus liegender Stellung, Links- bzw. Rechtsseitenlage, das Tragen eines sehr engen Leibgürtels, selbst nur ein Lagewechsel, vor allem leichte oder schwere Muskelarbeit lösten Krisen aus. Beim extremen Beugen des Kopfes nach hinten, während des Rasierens oder beim Gurgeln, wurden Anfälle provoziert^{41, 49}. Selbst das Einschlagen von Nägeln⁵, der Genuss von Eiswasser oder kohlehydratreichen Mahlzeiten, das Pressen beim Stuhlgang⁷², die manuelle Massage einer tumorös erkrankten Nebenniere, auch das Sitzen in einem zu engen Kinosessel wirkten krisenauslösend.

Das subjektive Beschwerdebild ist in seinem Verlauf charakterisiert durch seinen „Crescendo-Charakter“. Während im Anfangsstadium das Bild kaum von dem einer vegetativen Dystonie oder einer nicht fixierten Hypertonie zu unterscheiden ist, da im krisenfreien Intervall kein nennenswerter Befund erhoben werden kann, besteht auf dem Höhepunkt der Erkrankung ein typisches Beschwerdebild. Es dominiert der plötzlich einsetzende Kopfschmerz, häufig als Nackenkopfschmerz. Er geht mit starkem Kopfdruck, Klopfen im Kopf einher, uncharakteristischen Schwindelerscheinungen und gelegentlich auch Sehstörungen^{33, 10, 61}. Gelegentlich empfinden die Patienten eine Anschwellung der Schilddrüse infolge der erhöht umlaufenden Blutmenge. Die starke Reizung des Sympathicus während der Krise führt zu Gänsehautbildung und dem Gefühl, als ob „die Haare zu Berge stehen“. Nicht selten besteht Digitus mortuus^{5, 57, 64, 65}. Sehr häufig wird ein heftiger pectangiöser oder epigastrischer Schmerz geklagt, der schwer von einer echten Angina pectoris oder abdominalen Erkrankung zu trennen ist. Auf der Höhe der Krise sind die Kranken meist unfähig, sich zu bewegen. Das Ende des Anfalls äußert sich als Folge der über das cholinergische System einsetzenden Gegenregulation in heftigem Brechreiz und Erbrechen. Vor allem bei jugendlichen Kranken wird schon im krisenfreien Intervall über eine ausgesprochene Intoleranz gegen Hitze geklagt. So empfand ein 12jähriges Mädchen erstmalig Frösteln und Kältegefühl nach Entfernung ihres Phäochromocytoms^{6, 78}. Die abklingende Krise äußert sich in excessiver Schweißbildung, die nicht selten ein Frühsymptom dieses Leidens ist. Bei leichteren Anfällen kommt es zu Paraesthesiaen am Stamm und an den Extremitäten. Hartnäckige Obstipation ist eine häufige Klage dieser Kranken infolge der Sympathicotonie. Während der Paroxysmen besteht gelegentlich hohes Fieber. Ein Mißverhältnis

zwischen niedriger Haut- und hoher Rectaltemperatur ist ein auffallendes Symptom. Die Krisen können nur flüchtig sein, Sekunden dauern, aber bei schwersten Verlaufsformen mehrere Tage anhalten.

Zur Diagnostik sind verschiedene Testverfahren entwickelt worden, die entweder eine Krise provozieren (Histamintest, Mecholyttest, Cold-pressure-test) oder beim Phäochromocytom mit fixiertem Hochdruck durch adrenolytische Substanzen den Blutdruck senken sollen (Benzodioxan, Dibenamin, Regitin). Diese Verfahren bedürfen jedoch zur Sicherung der Diagnose bzw. Lokalisation des Tumors immer röntgenologischer Untersuchungen (Pyelographie, Tomographie der Nebennierenloge, perirenale Lufteinblasung). Manchmal hat allein schon ein Verdrängungseffekt bei einer Magen-Darmpassage wichtige Hinweise ergeben. Ausschlaggebend für die Diagnostik ist wie bei kaum einer anderen Krankheit eine präzise Anamnese.

Zur Differentialdiagnostik sei erwähnt, daß paroxysmale Hypertonien nicht pathognomonisch für Phäochromocytome sind, sondern auch bei essentieller Hypertonie, Nephritis, Diabetes, Migräne, Hyperthyreosen, Coronarverschluß, paroxysmaler Tachykardie, Eklampsie, Epilepsie und Tumoren, die den Nervus vagus komprimieren, auftreten können.

Die pathologisch-anatomischen Befunde bei Phäochromocytomträgern sind entsprechend den oben skizzierten hormonalen Effekten auf alle Organsysteme manigfaltiger Art. Nicht selten tritt akutes Lungenödem infolge Herzkreislaufversagens ein^{25, 92}. Häufiger kommt es zu enormen inneren Blutungen durch die Blutdrucksteigerung, die sich entweder in die cystische Geschwulst selbst oder bei sklerotisch verändertem Gefäßsystem in Lunge oder Gehirn ergießen. FRÄNKEL¹⁰ beschrieb bei seiner 18jährigen Kranken ausgedehnte Blutungen im Anfangsteil der Pulmonalis, im Endo- oder Myokard, in den Schleimhäuten des Nierenbeckens, der Harnblase und des Darms. Auffallend häufig kommt es bei jugendlichen Phäochromocytomkranken sehr frühzeitig zu ausgedehnten arteriosklerotischen Veränderungen. Bei Subarachnoideal- und cerebralen Blutungen, vor allem jüngerer Menschen, muß bei Auschluß anderer Ursachen immer auf Phäochromocytome gefahndet werden. In einem Fall kam es bei einem Ulcuskranken durch die hypertonische Krise zu einer tödlichen Blutung aus dem Geschwür. Wenn es beim fixierten Bluthochdruck zu nephrosklerotischen Veränderungen gekommen ist, ist eine Urämie oder Apoplexie nicht selten das Ende. Bei Phäochromocytomen, die von einem Diabetes im klinischen Bild beherrscht wurden, kam es final zum Koma (58 und eigene Beobachtungen), das durch Insulinresistenz gekennzeichnet ist.

Die wenigen kasuistischen Mitteilungen über Phäochromocytome von forensischem Interesse sollen kurz angeführt werden.

Phäochromocytom: „*Plötzlicher Tod aus natürlicher Ursache*“ (durch Anaesthesie, Medikamente, Arzneimittelverwechslung, Vergiftungsverdacht, Alkoholgenuss, schwere körperliche Arbeit, Allergiebereitschaft.)

Wie oben bereits erwähnt, ist der sympathicotonierte bzw. der leicht zu tonisierende Phäochromocytomträger außerordentlich anfällig für geringste Reize, durch die er sofort in einen lebensbedrohlichen, wenn nicht tödlichen Zustand infolge der Ausschüttung der gespeicherten Hormone geraten kann. Diese Anfälligkeit läßt sowohl beim Laien als auch beim Arzt sehr leicht den Verdacht entstehen, daß ein Tod durch fremdes Verschulden vorliegt. Dafür einige Beispiele:

32jähriger, gesunder Soldat, der bisher in Indien Dienst tat, wird plötzlich von Herzklopfen, Atemnot, epigastrischen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen befallen. Nach einigen Stunden Verschlechterung mit Fieber, Cyanose, weiten Pupillen und 120 Puls. Exitus nach 14 Std. Sektion: Phäochromocytom der linken Nebenniere⁸⁷.

Zahlreich sind die Fälle, wo ein *sympathicomimetisches Mittel* eine tödliche Krise auslöste.

a) 43jähriger Kaufmann klagte nach einer Zahnektomie mit Lokalanaesthesia ($2\frac{1}{2}$ %igem Cocain) über Unwohlsein, heftige Kopfschmerzen, leichten Brechreiz, Atemnot und Mattigkeit. Erweiterte Pupillen, schneller Puls. Exitus nach 2 Std. Sektion: Chromaffines, von ausgedehnten Blutungen durchsetztes Gewächs der rechten Nebenniere, ein kleineres der linken. Im Harn reichlich Eiweiß und Zucker. Akutes Lungenödem. Der frische Tumorextrakt wirkte blutdrucksteigernd^{51, 63, 82}.

b) 43jähriger Patient, bisher als nervös herzkrank angesehen, hatte vorübergehend eine Glykosurie und Hypertonie. Er erhielt vor einer Operation wegen Hämorrhoiden Pantopon, Scopolamin und eine Novocainanaesthesia, zuletzt eine kurze Äthernarkose. Am nächsten Morgen plötzlicher Exitus. Sektion: Apfelfrohes, chromaffines Gewächs der Nebenniere und außergewöhnlich hochgradige Herzhypertrophie⁶³.

Nicht selten kommen Phäochromocytomkranke zur gerichtsarztlichen Obduktion unter dem *Verdacht der Vergiftung* oder Verwechslung von Arzneimitteln, wie folgende 2 Fälle demonstrieren²¹.

a) 41jähriger Mann erkrankt aus voller Gesundheit an starken Magenkrämpfen und stirbt plötzlich unter dem Bilde des Lungenödems. Nach Angaben der Eltern war nach Einnahme eines verordneten Spasmolyticums eine wesentliche Verschlechterung des Befindens eingetreten. „Mein Herz schlägt furchtbar schnell, beinahe zum Halse heraus.“ Dabei bestanden Wadenkrämpfe, eiskalte Hände und Füße. Nachts hatte er heftige Kopfschmerzen gehabt und schaumiges Blut erbrochen. Obwohl sich seine Beine eiskalt anfühlten, hielt er sie am liebsten außerhalb des Bettes wegen eines starken Hitzegefühls, das mit großen Durst verbunden war. Sektion: Hühnereigroßes Phäochromocytom der rechten Nebenniere.

b) 46jährige Frau stirbt $2\frac{1}{2}$ Std nach einer intravenösen Injektion von Natrium-Phenolphthalein, die zur Cholezystographie lege artis ausgeführt worden war unter „Herzklopfen, Pulsbeschleunigung, Blaßwerden und Schweißausbruch“. Die Verdachtsdiagnose Lungenembolie hatte sich nicht bestätigt. Es wurde ein 66 g schweres Phäochromocytom der rechten Nebenniere gefunden, das 350 mg Adrenalin enthielt.

Selbst *Alkoholgenuß* kann bei chromaffinen Tumoren zum plötzlichen Tode führen⁷³.

Nach Genuß von Alkohol — Art und Menge unbekannt — verfällt ein 24jähriger Mann in starke Somnolenz und kommt ad exitum. Sektion: Blutung ins Kleinhirn bei einem haselnußgroßen Phäochromocytom neben der rechten Nebenniere und eine „kleine Geschwulstbildung“ der linken Nebenniere.

Das Krankheitsbild der akuten Vergiftung durch die Nebennierenmarkhormone beim Phäochromocytom ähnelt dem durch Atropin und seinen chemischen Verwandten entsprechend ihrer negativen cholinergischen Wirkung. Es wurde nicht selten der *Verdacht auf Vergiftung* ausgesprochen:

a) 37jähriger Mann. Häufig Herzklopfen. Plötzlich morgens Kopfschmerz mit Erbrechen. Einweisung ins Krankenhaus. Exitus am gleichen Tage. Der behandelnde Internist hatte an Vergiftung durch Maiglöckchen gedacht. Sektion: Phäochromocytom der linken Nebenniere, das als Ursache für den plötzlichen Tod angesehen wurde⁵¹.

b) 40jähriger Mann, leicht nervös, mit geringer Blutdruckerhöhung, klagt über Kopfschmerzen, Brechreiz und Schwindel. Am nächsten Tag Erbrechen. Der Arzt nimmt ein nervöses Magenleiden an und verordnet Chloralhydrat. Am Abend starke Erweiterung der Pupillen, fleckige Hautrötung am ganzen Körper. Bewußtsein klar. Wegen Verdachts auf Atropinvergiftung bei Arzneimittelverwechslung Einweisung ins Krankenhaus. In der nächsten Nacht Exitus. Sektion: Faustgroßes Phäochromocytom der linken Nebenniere. Die Untersuchung auf Atropinvergiftung war negativ gewesen.

Die starke Empfindlichkeit dieser Kranken besteht auch bei *allergischer Reaktionsbereitschaft*, die zum Tode führen kann:

34jährige Kranke. Seit 2 Jahren „Thyreotoxicose“. Erkrankte nach dem Genuß von frisch geschlachtetem Kalbfleisch mit juckendem Erythem und Ödemen an Gliedern, Gelenken, Augenlidern und Lippen. Starke Übelkeit und unstillbares Erbrechen. Am selben Abend Klinikeinweisung: Starkes subjektives Hitzegefühl, schwerer vasomotorischer Kollaps, Blutdruck nicht gemessen, Puls 154, ausgesprochene Mydriasis. In der Nacht heftige Leibscherzen, Bewußtseinsverlust, Exitus. Sektion: Kleinkinderkopfgroßes Phäochromocytom der linken Nebenniere. Fingerkuppengroßes Spindelzellsarkom der Schilddrüse. Als auslösende Ursache einer tödlichen Blutdruckkrise wurde ein allergischer Vorgang angenommen. Das gegossene Kalbfleisch und der Mageninhalt wurden allerdings nicht auf Fleischgifte untersucht⁹⁴.

Phäochromocytom-Schwangerschaft, Abort, Geburt. Es ist verständlich, daß diese hormonal so außerordentlich heftig wirksamen Tumoren nicht selten intra mense, während der Schwangerschaft, nach einem Abort oder unter der Geburt verstärkte Erscheinungen auslösen. Aus den von uns ausgewerteten 295 Kasuistiken geht hervor, daß unter 64 Frauen 14 Frauen zwischen 20 und 40 Jahren waren, bei denen Phäochromocytome in irgendeiner Phase der Schwangerschaft oder Geburt zu paroxysmalen Krisen geführt hatten. Die Differentialdiagnose zur Eklampsie ist außerordentlich schwer zu stellen, wenn nicht eine längere charakteristische Anamnese besteht und darauf geachtet wird. Sie wird

daher auch meistens nicht gestellt. Deshalb haben diese Fälle oft den Gerichtsarzt beschäftigt, vor allem unter dem *Verdacht des kriminellen Abortes*:

- a) 35jährige Frau verstarb nach Abort im 4. Monat unter unklaren Erscheinungen. Sektion: Phäochromocytom der linken Nebenniere⁹⁵.
- b) 26jährige Erstgebärende erkrankt am Ende der Schwangerschaft an „Präeklampsie mit periorbitalen und prätibialen Ödemen“. In der Eröffnungsperiode excessive Erhöhung des Blutdrucks und Krämpfe. Einleitung einer Zangengeburt. Das Kind war tot. Nach der Ausstoßung der Placenta verstarb auch die Mutter unter schweren Kollapserscheinungen. Sektion: Phäochromocytom der linken Nebenniere⁹⁵.
- c) 25jährige Frau, normale Entbindung. Auch die Nachgeburt ohne wesentliche Blutung. Während der Naht eines kleinen Dammrisses plötzlicher Kollaps und rascher Verfall. Tod unmittelbar nach der Spitalaufnahme. Sektion: Apfelgroßes, 72 g schweres Phäochromocytom der linken Nebenniere²².

Daß die besondere hormonale Situation während der Menstruation auf diese Tumoren mit ihren blutdrucksteigernden Substanzen von großer Wirkung sein kann, nahm schon PAUL⁹⁶ bei folgendem Fall an:

23jährige Frau kommt sterbend ins Spital. Verdacht auf Vergiftung oder Selbstmord. Der langjährige Hausarzt teilte mit, daß die Kranke von jeher blutarm gewesen und während der Menses unter starken Kopfschmerzen gelitten habe. Nach der Heirat Zustände mit Depression und Suicidversuch. Später allgemeine Schwäche, Kopfschmerzen und drückende Schmerzen in der rechten Lendengegend. Vor $\frac{3}{4}$ Jahr Verlust des Gatten. Gestern früh sterbend aufgefunden, am Vortage Unwohlsein mit heftigen epigastrischen Schmerzen. Tod unter dem Bilde des Lungenödems. Sektion: 85 g schweres Phäochromocytom der rechten Nebenniere. Leichenharnzucker positiv. Thymus persistens.

Die kasuistischen Angaben über die Abhängigkeit der Krisen von Menstruation und Gravidität sind nicht eindeutig. Es wird sowohl über eine Häufung als auch über völliges Sistieren der Anfälle berichtet. Daß die Gravidität hormonal und der Geburtsvorgang vor allem mechanisch auf eine tumorös erkrankte Nebenniere erheblich einwirken kann, ist ohne weiteres erklärlich. Dabei muß auch die erhöhte Beanspruchung des Kreislaufsystems während der Geburt berücksichtigt werden. Sowohl die Differentialdiagnose gegen Phäochromocytom muß bei Eklampsie zu stellen versucht werden, als auch alle unklaren Todesfälle nach Abort, Schwangerschaft und Geburt auf Tumoren der Nebenniere bzw. des extraadrenalen, chromaffinen Systems eingehend untersucht werden müssen.

Trauma und Phäochromocytom. Schwierig ist die Beurteilung der Kausalität zwischen Phäochromocytom und Unfall. Wie bereits erwähnt, wirkt körperliche Arbeit auch in leichten Formen, wie z. B. der Gang auf einer Treppe oder das Einschlagen von Nägeln, bei diesen Geschwulstkranken krisenauslösend.

Ein 27jähriger Mann wird bei dem Versuch, schwere Steine mit dem Stemmisen zu bewegen, von heftigen Brustschmerzen befallen. Es wird ihm „komisch“.

Er kann nach kurzer Pause weiterarbeiten, schwitzt aber sehr stark. Nach einigen Stunden wird er, aus Mund und Nase blutend, aufgefunden. Sofortige Krankenhausinweisung. Exitus nach 5 Std. Gerichtsärztliche Sektion: Apfelgroßes Phäochromocytom der rechten Nebenniere, Lungenödem, Status lymphaticus²³.

Versicherungsmedizinisch bedeutsame Fragestellung bringt folgender Fall:

Ein 24jähriger Mann erleidet durch Schlag mit einer Keule auf den Kopf eine Stirnhautverletzung. Kurze Benommenheit, er konnte aber selbst ohne Hilfe weitergehen. Die Untersuchung ergab eine 2 cm lange Platzwunde auf der Stirn. Neurologisch o. B. RR 118/70. Es wurde „alkoholischer Foetor“ festgestellt, aber ohne Intoxikationserscheinungen. Am 3. Krankheitstage neurologisch o. B. Wohlbefinden. Plötzliches Schwächegefühl, kalter Schweiß; der Patient ging zu Bett, wurde cyanotisch und dyspnoisch. Unter heftigen Brustschmerzen blutiger Auswurf. Er erhielt Sauerstoff, Morphin, Adrenalin (!), künstliche Atmung. Innerhalb 1 Std Exitus. Die 5 Std nach dem Tode vorgenommene Obduktion zeigte eine verheilte Wunde am Kopf mit 3 Situationsnähten, 2 feine Frakturlinien an der Schädelbasis, minimale petechiale Blutungen und geringes Ödem im rechten Frontallappen, bilaterales Lungenödem. Phäochromocytom der rechten Nebenniere mit Thrombose ihrer Venen, die sich schon in Organisation befanden. Verfasser stellt abschließend fest, daß eine Beziehung zwischen Schädelunfall und Nebennierengeschwulst im Sinne einer kombinierten Todesursache bestanden haben mag²³.

Die Schwierigkeiten der Beurteilung beim Zusammentreffen eines tödlich wirkenden Traumas mit diesem Krankheitsbild sollen an einer von uns beobachteten Krankengeschichte erörtert werden. Es handelt sich um Johannes R., in dessen Familie 3 Geschwister und 1 Tante väterlicherseits mit doppelseitigen Phäochromocytomen der Nebenniere vorkamen. Johannes R. ist der Neffe jener Patientin von FRÄNKEL¹⁰, die dieser als erste Veröffentlichung des Phäochromocytoms 1886 beschrieb.

Johannes R., geboren 1904, erkrankte 1937 während Prüfungsvorbereitungen an kurzdauerndem Herzklappfen mit nächtlichem Schwitzen und Gesichtsblässe, die als „Examensfieber“ gedeutet wurden. Bis 1944 gelegentliches Wiederauftreten der Beschwerden. 1946 im ganzen nervös übererregbar, jetzt anfallsweise auftretende Beschwerden wie 1937, die nach Niesen aufhörten. 1947 außer diesen Beschwerden sehr empfindlich gegen Bohnenkaffee und Nicotin, stark ermüdbar nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten. 1947 Beobachtung in der Klinik Prof. BANSI, Hamburg: Diabetische Blutzuckerbelastungsprobe. Blutdruck in Ruhe normal. Typische Blutdruckkrisen werden nach Histamin ausgelöst. Verdacht auf Phäochromocytom. In der Folgezeit häufigere und stärkere Anfälle, auch nach körperlicher Anstrengung und seelischer Erregung. Dabei starker Hinterhauptskopfschmerz mit Gesichtsblässe, an der die Angehörigen den Anfall erkennen. Niesen kupiert sofort die Krise. April 1948 Beobachtung in der Klinik Prof. BERTRAM, Hamburg: Eindeutige Blutdruckkrisen, die ausgelöst werden durch Trinken von 1½ Liter Tee vor der Nierenfunktionsprüfung oder durch den Genuß von 2 Tassen Bohnenkaffee oder durch Gabe von 100 g Dextrose bei der Blutzuckerbelastung oder durch 20 Kniebeugen bei der Herzfunktionsprüfung. Maximaler Blutdruckanstieg in der Krise systolisch über 300. Diabetische Blutzuckerbelastungsprobe. Am 14. 5. 48 wird durch Operation ein kleinapfelgroßes Phäochromocytom der rechten Nebenniere entfernt (Prof. LOEWENECK, Hamburg).

Nach der Operation am 4. Tage schweres Delir von 20 Std Dauer mit Blutdruckerhöhung. In der Folgezeit völlig beschwerdefrei. Eine Nachuntersuchung durch uns im Juli 1948 ergab eine normale Blutzuckerbelastungsprobe. Histamin löste keine Krise aus. Bei einer erneuten Nachuntersuchung am 15. 1. 49 äußerte Johannes R. keine Beschwerden, der Blutdruck war normal, aber die Blutzuckerbelastungsprobe war wieder diabetisch geworden.

Am 10. 2. 51 wurde R. tot neben dem Bahngleis der Bahnstrecke W.-I. aufgefunden. Die Obduktion ergab schwere Schädeldach- und Basisbrüche mit Blutungen in den weichen Hirnhäuten, Blutungen in der rechtsseitigen Hals- und linksseitigen Brustmuskulatur, Hals- und Brustwirbelbrüchen und größeren Blutungen in der Umgebung der Bauchspeicheldrüse. Als „Nebenbefund“ wurde eine „Geschwulst der linken Nebenniere in Form eines sog. Hypernephroms“ gefunden. Es wurde Tod durch Unfall oder Selbstmord angenommen.

Die im Rahmen dieser Arbeit interessierende Frage ist, ob die gefundene Geschwulst der linken Nebenniere, die histologisch nicht untersucht worden war, ein Phäochromocytom mit hormonalen Auswirkungen gewesen ist. Nach Kenntnis der Familienvorgeschichte des Johannes R. (s. oben) und seiner eigenen Anamnese ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß auch in der linken Nebenniere ein Phäochromocytom saß. Es ergibt sich weiterhin die Frage, ob es ein hormonal aktiver Tumor mit hypertonischen Krisen gewesen ist. Aus Zwischenberichten der Familie entnahmen wir, daß Johannes R. nach der Operation im Jahre 1948 auch in den Jahren 1949 und 1950 beschwerdefrei gewesen sei. Seine Ehefrau gab an, daß die vor der Operation geklagte Überempfindlichkeit gegen Coffein und kohlenhydratreiche Mahlzeiten in den letzten Jahren vor seinem Tode nicht mehr bestanden habe. Wenn wir auch aus diesen Angaben keine bindenden Schlüsse auf hormonale Aktivität des Tumors ziehen können, so geben uns doch die Beobachtungen bei anderen doppelseitigen Tumoren im Schrifttum und der Verlauf der Blutzuckerbelastungskurven gewisse Hinweise. Bei den doppelseitigen Phäochromocytomen^{6, 57, 98} blieb nach der ersten Operation das Beschwerdebild entweder als hypertonische Krise oder als Dauerhochdruck bestehen, wenn das Krankheitsbild unter dieser Form verlief. Erst nach der Entfernung der zweiten Geschwulst verschwanden auch diese Erscheinungen.

Ein feines Indiz ist der Verlauf der Blutzuckerbelastungskurven. Wie oben erwähnt, sind passagere Glykosurien mit Hyperglykämien bei Phäochromocytomen ein häufiges, wenn auch nicht beständiges Symptom. Operierte Phäochromocytome ließen die diabetische Stoffwechselstörung nach der Entfernung des Tumors vermissen, so daß von einer Heilung des Diabetes beim Phäochromocytom durch Operation gesprochen werden kann¹⁰³. Bei Johannes R. war die Blutzuckerbelastungsprobe vor der Operation eindeutig diabetisch mit einem Anstieg der Blutzuckerwerte von 160 auf 305 mg-% bei negativem Staub-Effekt, als die Diagnose noch nicht sicher war. Als das Beschwerdebild typisch

geworden war, verlief auch die Zuckerbelastungskurve noch eindeutig diabetisch mit Glykosurie. Nach Entfernung des Tumors 1948 war sie wieder völlig normal geworden, während sie bei der Nachuntersuchung 1949, als keine Beschwerden bestanden, wieder diabetisch geworden war. Der höchste Blutzucker betrug damals bei der Belastungsprobe 310 mg-% und ging mit Urinzuckerausscheidung einher. Da keine Beschwerden geklagt wurden, der Blutdruck normal war, haben wir dem Befund keine Bedeutung beigemessen, möchten ihn aber jetzt als ein Frühsymptom des Phäochromocytoms der anderen Nebenniere werten. Auch das 4 Tage 1948 nach der Operation aufgetretene schwere Delir von 20 Std Dauer ist wohl der erste Hinweis auf das Vorliegen einer zweiten Geschwulst gewesen. Gleichlautende Beobachtungen bei doppelseitig operierten Nebennierenmarktumoren liegen in der Literatur vor⁹⁸. Im vorliegenden Fall hätte vielleicht die histologische und histochemische Untersuchung der Geschwulst der Nebenniere auf ihren Gehalt auf Adrenalin-Arterenol weitere Hinweise geben können zur Klärung der Frage, ob Johannes R. in einer schweren Blutdruckkrise das Opfer eines Unfalls wurde oder Suicid vorlag.

Zusammenfassung.

Die Phäochromocytome, Tumoren des Nebennierenmarks bzw. des extraadrenalen, chromaffinen Gewebes, enthalten Adrenalin oder Arterenol oder beides gemeinsam, die, schubweise in die Blutbahn geworfen, zu paroxysmalen hypertonischen Krisen führen. Das Krankheitsbild der Phäochromocytome hat gerichtsmedizinisch große Bedeutung, weil es sehr häufig zu „plötzlichen Todesfällen aus natürlicher Ursache“ führt.

Literatur.

Die umfangreichen Literaturangaben müssen wegen Druckraummangels vom Verfasser angefordert werden.

Dr. med. VOLKER O. B. LOHmann, Hamburg 20, Eppendorferbaum 34.