

Aus der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Funktionsbereich Endokrinologie
Leiter : Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schott

Datenanalysen zu diagnostischen und
therapeutischen Aspekten bei Patienten mit
Läsionen der Sella – und Hypophysenregion

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Rhona Comparot
geb. Hodenius
2015

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg

Zweitgutachter : Prof. Dr. med. Daniel Hänggi

Widmung

Meiner Familie und meinen Freunden gewidmet.

Abkürzungen

Abb.	-	Abbildung
ACTH	-	adrenocorticotropes Hormon
ADH	-	Antidiuretisches Hormon / Vasopressin
CT	-	Computertomografie
<i>et al.</i>	-	<i>et alia lat.:</i> und andere
FSH	-	Follikel-stimulierendes Hormon
LH	-	luteinisierendes Hormon
MRT	-	Magnetresonanztomografie
OP	-	Operation
<i>ncl.</i>	-	nucleus, lat.: Kern
STH	-	Somatotropin/ Wachstumshormon
TSH	-	Thyroidea-stimulierendes Hormon

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
1 Einleitung.....	3
1.1 Physiologische Funktion der hypothalamisch-hypophysären Funktionseinheit	3
1.2 Hypophysenvorderlappeninsuffizienz	6
1.3 Hypophysenhinterlappeninsuffizienz und andere Symptome	9
1.4 Diagnostik bei Hypophyseninsuffizienz als Folge von sellären Läsionen	10
1.5 Therapie der Hypophysenläsionen bzw. Insuffizienzen	11
1.6 Fragestellung.....	12
2 Patienten und Methoden	14
2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien	14
2.2 Datenerfassung	16
2.3 Statistische Auswertung	17
3 Ergebnisse.....	18
3.1 Hypophysenadenome als Ursache einer Insuffizienz.....	18
3.1.1 generelle Verteilung.....	18
3.1.2 Altersverteilung.....	22
3.1.3 Hypophyseninsuffizienzen durch hypophysäre Adenome	24
3.1.4 Insuffizienz des Hypophysenhinterlappens/ Begleithyperprolaktinämie	28
3.1.5 Behandlung/ Auswertung der Behandlung	29
3.2 Nicht-hypophysäre Tumore als Ursache einer hypophysären Insuffizienz	32
3.2.1 Generelle Verteilung	32
3.2.2 Hypophyseninsuffizienzen.....	33
3.3 Idiopathische und andere selläre Läsionen als Ursache einer Hypophyseninsuffizienz ...	35

3.3.1	generelle Verteilung	35
3.3.2	Hypophyseninsuffizienzen.....	37
4	Diskussion	39
4.1	Liegt ein repräsentatives generelles, sowie alters- und geschlechtsbezogenes Verteilungsmuster innerhalb dieser Patientenkohorte vor?	39
4.2	Treten Hypophyseninsuffizienzen bei Mikroadenomen auf und in welcher Häufigkeit verglichen mit Makroadenomen?	41
4.3	Wie wirken sich Therapieinterventionen auf Hormonexzesssyndrome bzw. Hypophyseninsuffizienzen aus?.....	46
4.4	Nicht-hypophysäre, idiopathische und andere selläre Läsionen	49
4.5	Allgemeine Limitationen.....	50
5	Schlussfolgerung	52
6	Literatur.....	55
7	Eidesstattliche Versicherung	62
8	Danksagung	64

1 Einleitung

1.1 Physiologische Funktion der hypothalamisch-hypophysären Funktionseinheit

Die Hypophyse ist mit ihren multiplen Funktionen in die Signalübermittlung zwischen Hypothalamus und dem peripheren endokrinen System eingebunden und damit ein unverzichtbarer Bestandteil, der die hormonelle Integrität des Menschen gewährleistet.

Sie besteht aus Vorder- und Hinterlappen, die sich hinsichtlich der embryologischen Entwicklung und ihrer Funktion unterscheiden [1].

Der Hypophysenvorderlappen – embryologisch ein Residuum des Rachendaches – beinhaltet fünf histologisch differenzierbare Zellpopulationen, deren Sekretion von hypothalamischen Steuerhormonen, die das hypophysäre Gewebe über ein Pfortadersystem erreichen, reguliert wird [2]–[4].

Die hypophysären Hormone können in glandotrope Hormone, sowie die Effektorhormone Somatotropin (STH) und Prolaktin eingeteilt werden. Zu den glandotropen Hormonen zählen das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH), das adrenocorticotrope Hormon (ACTH), das Follikel-stimulierende Hormon (FSH) und das luteinisierende Hormon (LH) [5].

Histologisch lassen sich verschiedene Zellgruppen unterscheiden; dazu gehören die basophilen, die azidophilen sowie die chromophoben Zellen: Die Gruppe der basophilen Zellen produziert adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Thyreotropes

Hormon (TSH), sowie die gonadotropen Hormone (LH/FSH) [3], [6].

Azidophile Zellen lassen sich in somatotrope und mammatrope Zellen gliedern, die das Wachstumshormon Somatotropin (STH) bzw. Prolaktin bilden. Hierbei können auch Mischformen im Sinne von somato-mammatrope Zellen vorliegen, die sowohl Wachstumshormon, als auch Prolaktin gemeinsam sezernieren. Die nicht- oder nur schwach anfärbaren chromophoben Zellen sind nicht in die Hormonbildung oder Sekretion eingeschlossen, obwohl sie sekretorische Granula enthalten.

Die Sekretionsfunktion der Hypophyse unterliegt der Steuerung des Hypothalamus, der seinerseits sowohl Stimulationshormone, als auch hemmende Hormone sezerniert, die im *parvozellulären* Kernsystem produziert werden. Aus jeder der histologisch differenzierbaren Zelltypen des Hypophysenvorderlappens kann sich ein Adenom entwickeln, das – entsprechend dem funktionellen Zelltyp aus dem es hervorgeht – in ACTH-om, TSH-om, FSH/LH-om, STH-om oder Prolaktinome eingeteilt werden kann. Selten treten Mischformen, d.h. gemischt-sezernierende Adenome auf, die mehr als ein Hormon produzieren und sezernieren [3][4][6]. Zur Steuerung dient ein Regulationsmechanismus nach dem Prinzip der negativen Rückkopplung, d.h. hohe Konzentrationen eines Hormones (produziert durch das periphere Endorgan oder die Hypophyse) hemmen rückkoppelnd ihre weitere Stimulation durch Hemmung der Sekretion ihres Stimulationshormons. So kann die hormonelle Regulation des Organismus fein abgestimmt und an die aktuellen Bedürfnisse angepasst werden.

Der Hypophysenhinterlappen, der phylogenetisch eine Ausstülpung des *Diencephalons* ist, sezerniert die im Hypothalamus produzierten Hormone Oxytocin und das für die Regulation des Wasser- und Salzhaushaltes essentielle Hormon Adiuretin oder Vasopressin (ADH) [4].

Histologisch handelt es sich hier um Neurone, deren Zellkörper vornehmlich in den

magnozellulären Kernen des Hypothalamus (*Ncl. paraventricularis* und *Ncl. supraopticus*) gelegen sind und über axonalen Transport ADH und Ocytocin bereitstellen.

1.2 Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

Für die hormonelle Steuerung des Organismus ist ein gezieltes Zusammenspiel der hypophysären, hypothalamischen und peripheren Hormone essentiell, so dass eine hypophysäre Insuffizienz weitreichende Folgen haben kann, die im Schweregrad variiert, je nachdem, welche hypothalamisch-hypophysären Hormonachsen in welchem Ausmaß betroffen sind [7].

Da verschiedene anatomische Strukturen am Aufbau der *Sella turcica* beteiligt sind und mehrere hormonelle Systeme durch die Hypophyse reguliert werden, gibt es vielfältige Ursachen sowie Symptome einer Hypophyseninsuffizienz, weshalb die Diagnosestellung in vielen Fällen diffizil sein kann und ein Hypopituitarismus, ob seiner subklinischen oder milden Manifestation, häufig verkannt bzw. die Diagnose erst nach einer suspekten Bildgebung gestellt wird [8].

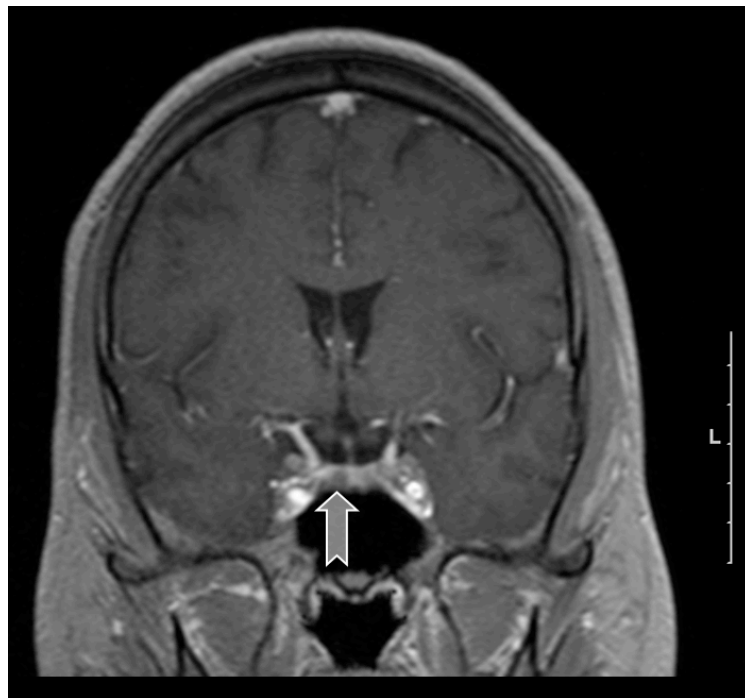


Bild 1: Dieses Bild ist ein Beispiel für einen Schädel-MRT-Befund eines Patienten aus der endokrinologischen Ambulanz, der ein hypophysäres Mikroadenom zeigt (Pfeil)

Die häufigste Ursache für eine hypophysäre Insuffizienz, deren Prävalenz auf 50-80 auf 100.000 Personen geschätzt wird, sind Hypophysenadenome; in der Regel hormoninaktive Tumore, die aufgrund mechanischer Kompression oder aber durch das Nachahmen physiologischer Rückkopplungsmechanismen, die hypophysäre Hormonsekretion beeinflussen und nachhaltig schädigen können. Man unterscheidet hier Makroadenome, die ≥ 1 cm messen, von Mikroadenomen, deren Größe entsprechend < 1 cm ist [9].

Der raumfordernde Effekt bedingt eine Erhöhung des intrasellären Druckes, so dass das hypophysäre Pfortadersystem, über das die adeno-hypophysären Zellen mit hypothalamischen *Releasing-hormonen* versorgt und gesteuert wird, komprimiert wird [10].

Bislang wird angenommen, dass eine gewisse Adenomgröße vorliegen muss, um funktionelle Einschränkungen im Sinne einer Hypophyseninsuffizienz, z.B. durch Verdrängung des gesunden Gewebes zu verursachen. Ob und in welchem Ausmaß allerdings auch Mikroadenome, die weniger als einen Zentimeter messen, einen *Hypopituitarismus* zur Folge haben können, ist bisher ungeklärt [11].

Bei Patienten mit Mikroadenomen wird aufgrund dieser vorherrschenden Überzeugung routinemäßig keine hypophysäre Funktionstestung durchgeführt, da die Wahrscheinlichkeit eines hypophysären Funktionsdefizits aufgrund eines Tumors von so geringer Größe als vernachlässigbar gering erachtet wird [12].

Aber nicht nur Adenome können die Funktionstüchtigkeit der Hypophyse einschränken, sondern auch andere Tumore wie extrahypophysäre Prozesse, z.B. Kraniopharyngeome, Meningeome, Gliome oder Zysten, Metastasen bzw. lokale inflammatorische Prozesse, können einen *Hypopituitarismus* verursachen [13]. Zusätzlich spielen seltene idiopathische Formen von Insuffizienzen eine zunehmend große Rolle, da heute mehr und mehr genetische Ursache gefunden

werden, die eine kongenitale Insuffizienz bzw. hypophysäre Entwicklungsstörungen bedingen können [14]. Als genetisch bedingte Ursachen sind Syndrome, die Folge von Deletionen, Translokationen oder Punktmutationen sind, wie das *Kallmann-Syndrom* [15]–[17] sowie das *Prader-Labhard-Willi-Syndrom* [18], [19] zu nennen. Schädel- und Hirnverletzungen, sowie Operationen und Bestrahlungen werden zunehmend als eine weitere Ursache für Insuffizienzen erachtet, wobei hier mit einer großen Dunkelziffer zu rechnen ist [20]–[25].

Die postpartale Hypophysennekrose (*Sheehan-Syndrom*) bildet ebenfalls ein seltenes Krankheitsbild, das einen Ausfall der Hypophysenfunktion verursachen kann [26]–[28].

Ist die Hypophyse durch eine Läsion beeinträchtigt, so kommt es zu einem regelhaften Ausfall verschiedener Hormone, beginnend mit den nicht-lebenswichtigen Hormonen LH/FSH und Wachstumshormon, gefolgt von TSH und ACTH [13].

1.3 Hypophysenhinterlappeninsuffizienz und andere

Symptome

Dehnt sich ein Prozess nicht nur auf den Hypophysenvorderlappen, sondern auch auf den Bereich des Hypophysenstiels oder den Hypophysenhinterlappen aus, so ist mit dem Phänomen eines *Diabetes insipidus centralis* [29], oder aber einer Begleithyperprolaktinämie zu rechnen, wobei letztere dazu führen kann, dass ein hormoninaktives Adenom mit relativ großer Ausdehnung laborchemisch als ein Prolaktinom fehlinterpretiert wird [7], [30]–[34].

Neben diesen endokrinen Symptomen kann es auch durch Kompression der umliegenden Strukturen wie dem *Chiasma opticum* zu Gesichtsfelddefekten bis hin zum Vollbild einer *bitemporalen Hemianopsie* kommen, weshalb regelmäßige augenärztliche Untersuchungen vonnöten sind [8].

Ist der Prozess so ausgedehnt, dass er in den *Sinus cavernosus* einwächst, kann es zur Mitbeteiligung der durchlaufenden Hirnnerven kommen. Zusätzlich können subjektive Symptome wie Schwindel oder Kopfschmerz wegweisend für eine hypophysäre Läsion sein [31]. Liegt ein klinisch relevanter Hormonexzess vor, so kann dieser als *Morbus Cushing*, *Akromegalie* oder einer *Galaktorrhoe* auffällig werden, wobei die Ausprägung variabel bis hin zu subklinischen Formen sein kann [7], [2], [35]–[41].

1.4 Diagnostik bei Hypophyseninsuffizienz als Folge von sellären Läsionen

Generell beinhaltet die Diagnostik zur Überprüfung eines hypophysären Ausfalls und deren häufigsten Ursachen und Ausprägungen vier Aspekte: Anamnese und Klinik, biochemische bzw. endokrinologische Funktionstestung, bildgebende Diagnostik, sowie *ophthalmologische* Evaluation [36], [42].

Die Klinik, sowie Symptomatik des Patienten kann von subtilen oder relativ unspezifischen Beschwerden wie Kopfschmerz und Schwindel, bis hin zu charakteristischen Symptomen wie z.B. im Falle eines *Morbus Cushing* reichen und hängt von der Größe der Läsion, dem assoziierten Hormonexzess bzw. den begleitenden hormonellen Ausfällen ab.

Zur hypophysären Funktionstestung steht ein breites Repertoire an Tests zur Verfügung, die entsprechend zielgerichtet eingesetzt werden können [42].

Zur Erfassung sellärer Prozesse hat sich die Magnetresonanztomographie, zum Teil auch die Computertomographie als besonders geeignetes Verfahren etabliert, da sie Weichteilstrukturen in hoher Auflösung darstellen können [13], [36], [43].

Ophthalmologisch spielt vor allem die *Perimetrie* eine Rolle, da sie sehr sensitiv Gesichtsfelddefekte erfasst, die bei sellären Läsionen durch Affektion des *Chiasma opticums* auftreten können [10].

1.5 Therapie der Hypophysenläsionen bzw. Insuffizienzen

Die Therapie der Hypophysenläsion ist so vielfältig, wie ihre Ursachen selbst und abhängig von der entsprechenden Art der Läsion:

Der Vollständigkeit halber sei zunächst die medikamentöse Therapie erwähnt; bei Adenomen kann zum Beispiel Therapie mit Dopamin- bzw. Somatostatinagonisten, z.B. bei Prolaktinomen und Somatotropinomen angewandt werden [37], [38], [40].

Ein operatives Vorgehen kann verfolgt werden, oder aber - bei operativen Versagen bzw. der Unmöglichkeit einer chirurgischen Therapie - kann radiochirurgisch behandelt werden, dies z.B. bei Größenprogredienz, raumforderndem Prozess, fehlendem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie bzw. klinisch relevantem Hormonexzess [41], [44]–[46].

Nicht-hypophysäre Läsionen werden entsprechend ihrer Ätiologie und der durch sie bedingten Komplikationen therapiert.

Eine adäquate Hormonsubstitution zum Ausgleich der hypophysären Defizite ist unverzichtbar und wird in der Regel mit Hydrocortison, L-Thyroxin, Testosteron bzw. Östrogen-Gestagen-Präparaten, gegebenenfalls rekombinantem humanen Wachstumshormon und – so der Hypophysenhinterlappen betroffen ist – mit Desmopressin (DDAVP) therapiert [13], [29], [47]–[50].

1.6 Fragestellung

Bei der Auswertung der Patientenkohorte bezüglich der klinischen Charakteristika und ihrer Hypophysenläsionen sowie im Vergleich zu publizierten Daten sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- *Sind diese Daten und die Patientencharakteristika vergleichbar mit anderen Patientenkohorten?*
- *Wie häufig traten bestimmte hypophysäre Krankheitsbilder auf?*
- *Wie war die Häufigkeitsverteilung in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter?*
- *Wie häufig trat eine komplette bzw. partielle Hypophyseninsuffizienz auf? Wie war die Hypophysenfunktion bezüglich der Größe der sellären Raumforderung?*
- *Wie war das bevorzugte Muster der Funktionseinschränkung hypothalamisch-hypophysärer Achsen?*
- *Wie häufig war der Hypophysenstiel bzw. die Neurohypophyse im Sinne eines Diabetes insipidus centralis bzw. einer sekundären Begleithyperprolaktinämie beim Krankheitsprozess beteiligt?*

Weiterführend soll die Hypothese überprüft werden, ob eine Adenomgröße von ≥ 1 cm vorliegen muss, um funktionelle Einschränkungen im Sinne einer Hypophyseninsuffizienz zu verursachen bzw. ob auch Hypophysenmikroadenome, die < 1 cm groß sind, schon die Funktionsfähigkeit negativ beeinflussen können.

Zur Beantwortung der Fragestellungen sollten Patienten mit Hypophysentumoren untersucht werden. Hierbei sollten die Ergebnisse von Patienten mit Mikroadenomen den Ergebnissen von Patienten mit Makroadenomen

gegenübergestellt werden:

- *Treten Hypophyseninsuffizienzen bei Mikroadenomen auf und in welcher Häufigkeit?*

Außerdem wurden zum Vergleich auch Daten von Patienten erhoben, die supraselläre Läsionen bzw. angeborene Erkrankungen der Hypophyse haben.

Ebenso sollte in dieser Kohorte hinterfragt werden, wie häufig operative oder radiochirurgische Therapien Einfluss auf die Entstehung einer Hypophyseninsuffizienz haben. In diesem Zusammenhang sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- *Wie häufig kann eine Hypophyseninsuffizienz durch die Intervention behoben werden? Wie häufig verbleibt ein Status idem?*
- *Wie häufig tritt postinterventionell eine Hypophyseninsuffizienz (und damit als Folge der Intervention) neu auf?*
- *Wie häufig können Hormonexzesssyndrome durch Intervention behoben werden? Wie häufig persistiert der Exzess?*

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien

Um diese Fragen und Teilaspekte zu untersuchen, wurde eine retrospektive unizentrische Studie durchgeführt. Die klinischen Daten der letzten 600 Patienten vor dem Stichtag 1. Oktober 2009 mit Hypophysenerkrankungen, die in der Klinik für Endokrinologie der Universitätsklinik Düsseldorf vorstellig waren, wurden gesammelt und ausgewertet.

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein:

- Vorliegen einer hypophysären Erkrankung, die in folgende Kategorien eingeteilt werden kann:
 - Hypophysenadenome
 - Extrahypophysäre Raumforderungen mit räumlicher Beziehung zur *Sella turcica*
 - Idiopathische, genetische und Systemerkrankungen mit hypophysärer Beteiligung
- Suffiziente Testung bezüglich eines Hormonexzesses
- Suffiziente Testung bezüglich eines Hormondefizits
- Angaben zu Personen, Alter und Geschlecht

Die Klassifikation einer der oben genannten Läsion ist unter Zuhilfenahme einer hypophysären Bildgebung, Hypophysenfunktionstestung und – sofern durchgeführt – einer histopathologischen Aufarbeitung von reseziertem Material erfolgt.

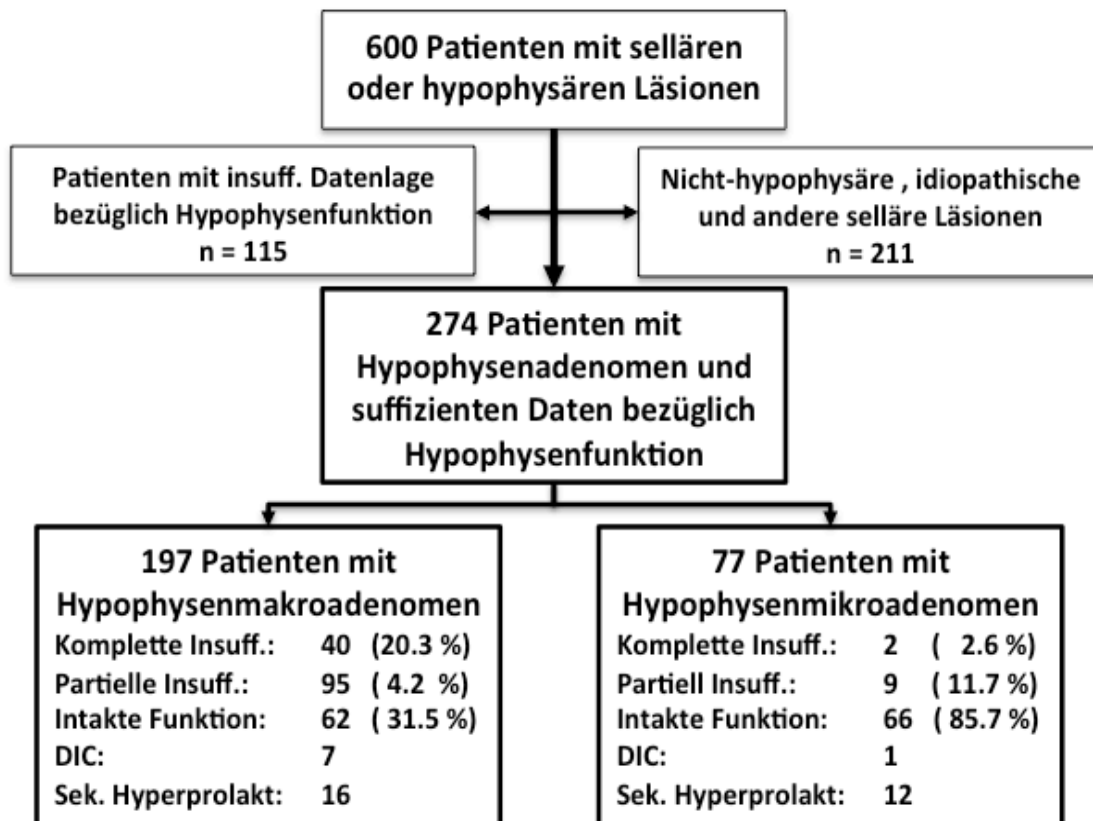


Abb. 1 : Flussdiagramm des Untersuchungsablaufs (Insuff. = Insuffizienz, DIC: Diabetes insipidus centralis, Sek. Hyperprolakt.: = sekundäre Hyperprolaktinämie)

2.2 Datenerfassung

Die benötigten Informationen wurden aus Patientenakten, Arztbriefen, histopathologischen Untersuchungsbefunden, sowie elektronischen Dokumenten (Laborauskunftsprogramm) zusammengestellt, dazu gehörend Testergebnisse aus Hypophysenstimulationstest, wie z.B. *Metopirontests*, *Insulin-Hypoglykämietests*, *Arginin-Tests* sowie kombinierter Hypophysentestung unter Zuhilfenahme hypothalamischer *Releasing-Hormone* und Durstversuchen.

Die Größe der Läsionen wurde als der maximale Durchmesser der Raumforderung in der MRT- oder CT-Bildgebung definiert.

Die aus diesen Quellen gewonnenen Daten wurden unter zuvor definierten Kriterien (Alter des Patienten, Diagnose, Alter bei Diagnose, Größe der Läsion, betroffene hypophysäre Hormonachsen, Therapie, Therapieoutcome) mithilfe des *Microsoft Excel* Programmes erfasst und kodiert, so dass eine zusammenfassende Aufstellung bestimmter Aspekte möglich war.

Aufgrund des Ausschlusskriteriums der Unvollständigkeit von Daten, konnten von den anfänglich 600 Patienten nur 593 auswertbare Datensätze erstellt werden (Abbildung 1).

Innerhalb der einzelnen Patientengruppen und den darin ausgewerteten Aspekten, variierte die Anzahl der eingeschlossenen Patienten, da nicht immer alle Daten, die für einen zu evaluierenden Aspekt benötigt wurden, greifbar waren.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinikums Düsseldorf genehmigt (Nr. 4262). Patienten mit Akromegalie haben ihr Einverständnis darüberhinaus bei Aufnahme in das Akromegalie-Register schriftlich erklärt. Patienten mit idiopathischer Hypophyseninsuffizienz haben ihr Einverständnis zur

Auswertung der Daten im Rahmen der Veranlassung der molekularbiologischen Untersuchungen gegeben. Alle Patienten, die in der Selbsthilfegruppe engagiert sind, wurden darüberhinaus über die Untersuchungen auch durch das Netzwerk für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen, Regionalgruppe Düsseldorf, informiert.

2.3 Statistische Auswertung

Zur Ermittlung der statistischen Signifikanz zwischen den einzelnen Gruppen, die bezüglich verschiedener Aspekte miteinander verglichen werden sollten, wurde der *Chi-Quadrat-Vierfelder-Test* gewählt:

$$\widehat{\chi^2} = \frac{n \cdot (a \cdot d - c \cdot b)^2}{(a + c) \cdot (b + d) \cdot (a + b) \cdot (c + d)} \stackrel{a}{\sim} \chi_1^2$$

Als 0-Hypothese wurde definiert, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen gibt. Dementsprechend wäre der Fehler 1. Art die irrtümliche Annahme eines Unterschiedes zwischen den Gruppen; der Fehler 2. Art das Zurückweisen eines Unterschiedes, obwohl er vorhanden wäre. Für diese Untersuchung wurde ein fünfprozentiges Signifikanzniveau festgelegt, was einem $p < 0,05$ entspricht. Der p -Wert kann näherungsweise aus dem *Chi-Quadrat-Vierfeldertest* mit folgender Formel bestimmt werden:

$$p = \frac{1}{2} \cdot 10^{\frac{-\widehat{\chi^2}}{3,84}}$$

Dementsprechend muss $\widehat{\chi^2}$ kleiner als 3,8 sein, damit maximal 5% Irrtumswahrscheinlichkeit vorliegt.

3 Ergebnisse

3.1 Hypophysenadenome als Ursache einer Insuffizienz

3.1.1 generelle Verteilung

Die Patienten mit Hypophysenadenomen bilden mit einer Anzahl von 389 betroffenen Personen die größte Gruppe in dieser Studie.

Aufgrund unzureichender Daten, konnte hinsichtlich einer hypophysären Insuffizienz allerdings nur eine Anzahl von 384 Patienten ausgewertet werden. Bezüglich der Fragestellung, ob ein hypophysärer Hormonexzess vorlag, konnte sogar nur mit einer Anzahl von 366 Patienten gearbeitet werden.

Ausgehend von 384 Patienten, bei denen die Diagnosestellung über eine Bildgebung erfolgte, beinhaltete diese Gruppe 77 Patienten mit Mikroadenomen und 197 Patienten mit hypophysären Makroadenomen.

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung bei 45,5 Jahren; der Frauenanteil bei 54 Prozent.

Tabelle 1 zeigt die Verteilung der verschiedenen Adenomtypen innerhalb der Gruppe (hier n = 366), geordnet nach dem klinischen oder – im Falle eines subklinischen Befundes – immunhistochemischen Nachweis einer Hormonbildung.

Art des Adenoms	Total	Prozentual
ACTHome	48	13,1
STHome	79	21,6
FSHome	14	3,8
Nullzell	152	41,5
Prolaktinom	72	19,7
Prolaktin/STHome	1	0,3
<i>Total</i>	366	100

Tabelle 1: Diese Aufstellung zeigt die absoluten und prozentualen Anteile der verschiedenen Adenomtypen innerhalb der Patientengruppe (n= 366) (Nullzell = Nullzelladenom)

Es kann gezeigt werden, dass innerhalb dieser Population die nicht-funktionellen hormoninaktiven Adenome mit 41 Prozent überwiegen, gefolgt von den Prolaktinomen und Wachstumshormon-produzierenden Adenomen.

TSHome oder gemischt-sezernierende Adenome traten nur sporadisch auf. Hier ist darauf zu achten, dass die Anzahl der angegebenen FSHome sich auf klinisch nachweisbare Exzesse bezieht, während ein Großteil der Adenome, die nur histopathologisch Glykoproteine des gonadotropen Typs aufwiesen, in der Gruppe der hormoninaktiven Adenome beinhaltet sind. Im Einzelfall war allerdings eine Unterscheidung nur recht vage zu treffen, so dass diese Zahlen gegebenenfalls mit Einschränkung zu betrachten sind.

Betrachtet man ausschließlich die Gruppe der 77 Mikroadenome (Abbildung 2), so kann – verglichen mit der Gesamtpopulation – eine ähnliche Verteilung gefunden werden, auch wenn hier der Anteil der ACTHome höher ist. Der Anteil der FSHome ist auch hier gegebenenfalls zu hoch geschätzt, da nicht immer eine klinisch detektierbare Mehrsekretion von FSH vorlag:

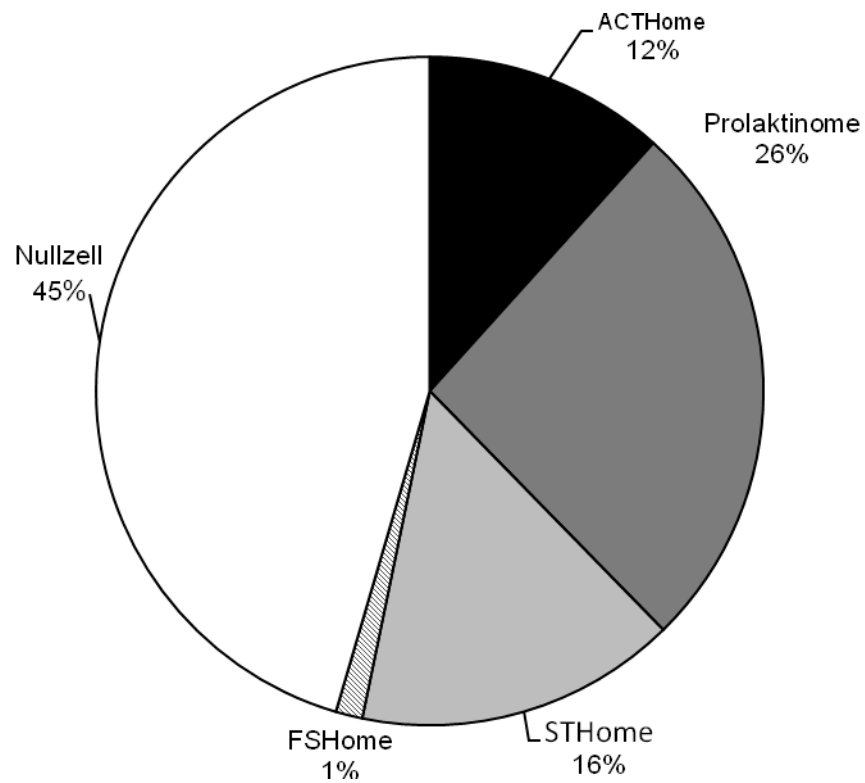


Abb.2: Das Diagramm zeigt die prozentualen Verteilung der verschiedenen Mikroadenomtypen innerhalb der Kohorte (n=77)

Vergleicht man die Häufigkeit verschiedener Adenomtypen hinsichtlich ihrer Größe in Bezug auf die Provokation klinischer Erscheinungen, die zur Diagnosestellung führten, zeigte sich folgendes Bild:

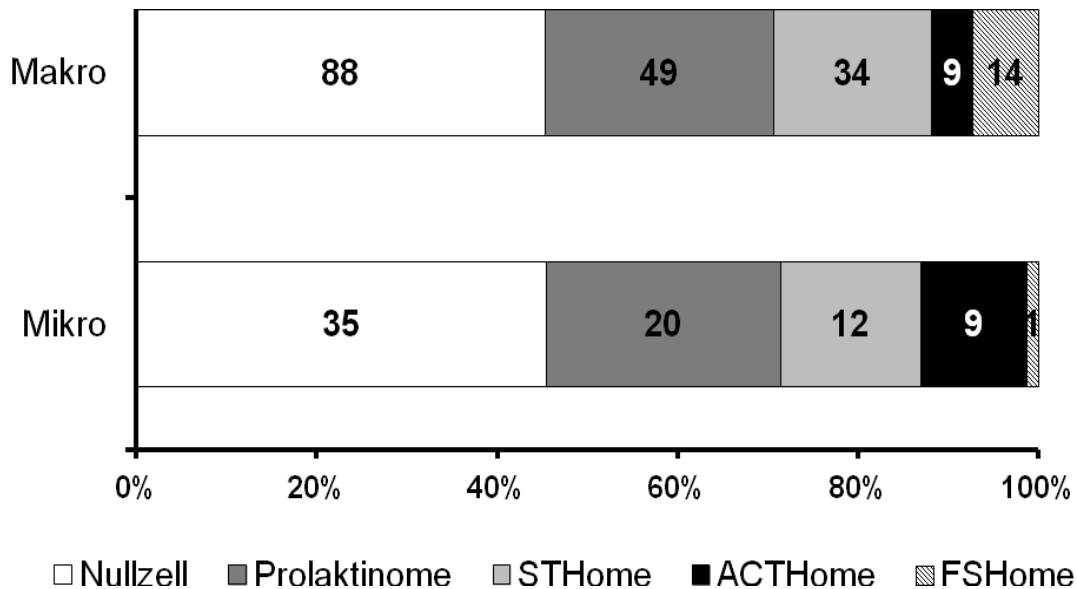


Abb. 3: Dieses Diagramm zeigt die Verteilung der hormonellen Überfunktionen in der Gruppe der Mikro-, als auch der Makroadenome, sowohl in absoluten Zahlen, als auch prozentual betrachtet

Abbildung 3 zeigt, dass die hormoninaktiven Adenome ohne klinisch relevanten Hormonexzess den Großteil der Adenome ausmachten, sowohl in der Gruppe der Makro-, als auch der Mikroadenome. Prolaktinome und STHome wurden prozentual in gleichen Anteilen als Makro- oder Mikroadenome entdeckt, während in der Gruppe der Mikroadenome – anteilig und bezogen auf die Gesamtgruppe der Mikroadenome – prozentual deutlich häufiger ACTH-produzierende Adenome diagnostiziert wurden. Dieser Unterschied ist statistisch allerdings nicht signifikant ($p = 0,35$). Eine Überproduktion von FSH trat beinahe ausschließlich in der Gruppe der Tumore auf, die einen Durchmesser größer als einen Zentimeter hatten. Auch hier war die statistische Signifikanz, wenn auch knapp, nicht gegeben ($p = 0,053$).

3.1.2 Altersverteilung

Um eine genauere Charakterisierung des Auftretens unterschiedlicher Adenomtypen vornehmen zu können, wurde eine geschlechtsspezifische Altersverteilung erstellt, die darstellen soll, welche Art des Tumors in welcher Altersklasse zu einer Diagnosestellung geführt hat: Wie die Abbildungen 4 und 5 demonstrieren, liegt der Altersgipfel bei Prolaktinomen in dieser Population bei Männern zwischen 41 und 50 Jahren, bei den weiblichen Patienten allerdings schon zwei Dekaden früher. Eine genau gegensätzliche Situation zeigte sich bei Wachstumshormon-produzierenden Adenomen: Patientinnen zeigen ein gehäuftes Auftreten im postmenopausalen Alter (51 - 60 Jahre), wohingegen männliche Patienten schon mit circa 30 Jahren einen Gipfel bilden. Hormoninaktive Adenome zeigten ein ähnlich verteiltes Auftreten bei beiden Geschlechtern mit einem Häufigkeitsgipfel in der 5. Lebensdekade.

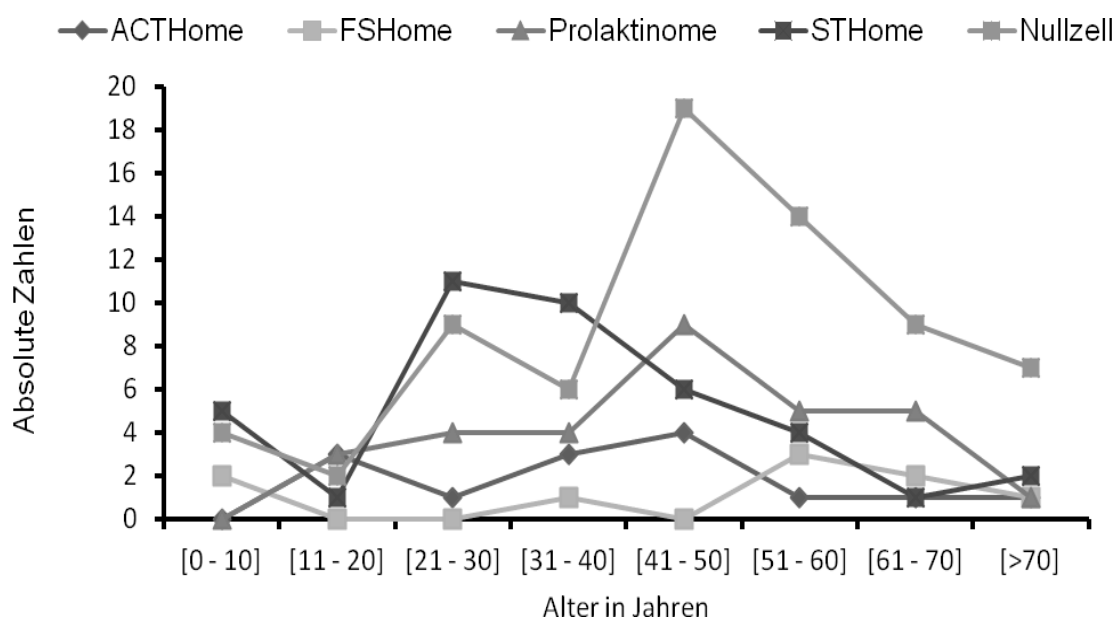


Abb.4: Dieses Diagramm zeigt die Häufigkeitsgipfel des Auftretens von verschiedenen Adenomen bei den männlichen Patienten innerhalb der Studienkohorte (Nullzell = Nullzelladenom)

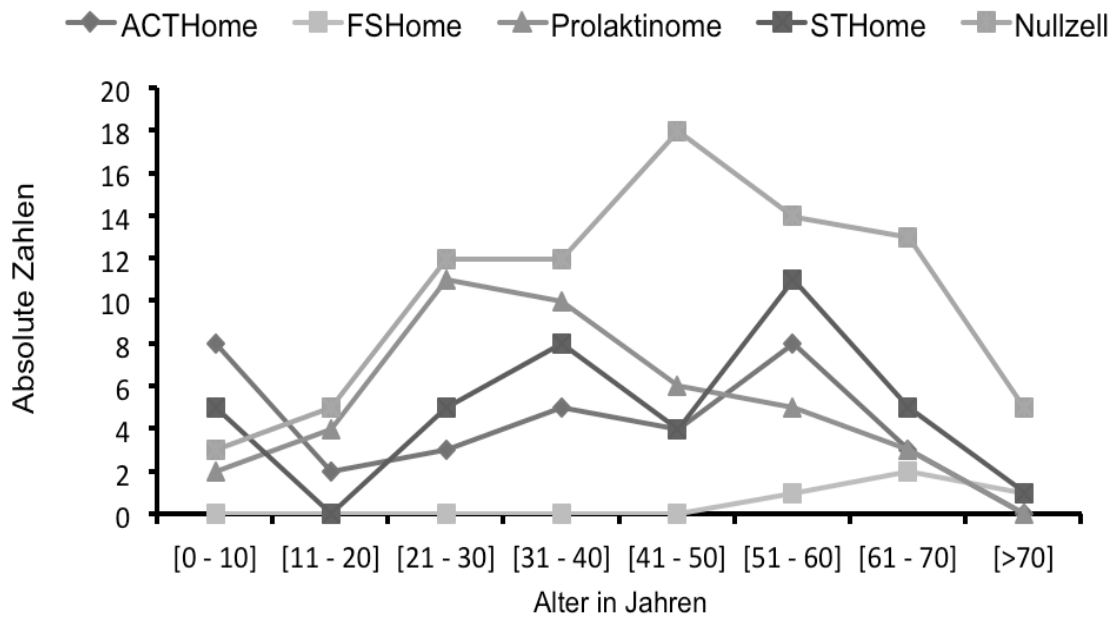


Abb.5: Dieses Diagramm zeigt die Häufigkeitsgipfel des Auftretens von verschiedenen Adenomen bei den weiblichen Patienten innerhalb der Studienkohorte (Nullzell = Nullzelladenome)

3.1.3 Hypophyseninsuffizienzen durch hypophysäre Adenome

Innerhalb dieser Studiengruppe konnten bezüglich der Fragestellung, ob eine Insuffizienz vorliegt, die Daten von 364 Patienten ausgewertet werden. Insgesamt betrachtet trat eine partielle Insuffizienz einer oder mehrerer Achsen bei 36,3 Prozent der Patienten auf. Ein kompletter Ausfall der hypophysären Vorderlappenfunktion wurde bei 17,7 Prozent der Fälle diagnostiziert. Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Insuffizienzen.

	Makroadenom	Mikroadenom
Komplette Insuffizienz	20,3	2,6
Partielle Insuffizienz	48,2	11,7
Keine Einschränkung	31,5	85,7

Tabelle 2: Die Tabelle zeigt die prozentuale Häufigkeit einer kompletten, partiellen sowie keiner Einschränkung der hypophysären Funktion ausgelöst durch die Makro- bzw. Mikroadenome in der Patientengruppe

Es konnte eine Korrelation zwischen Größe des Adenoms und Beeinträchtigung der Hypophyse gezeigt werden (Abbildung 6).

Eine komplette Insuffizienz trat signifikant häufiger bei Makroadenomen auf (bei insgesamt 20 Prozent), jedoch ebenfalls bei 2,6 Prozent der Mikroadenome ($p = 0,005$). Eine ähnliche Verteilung zeigte sich bei der partiellen Insuffizienz, die bei Makroadenomen bei 48,2 Prozent, jedoch auch bei 11,7 Prozent der Mikroadenome auftrat; hier ist der Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,13$).

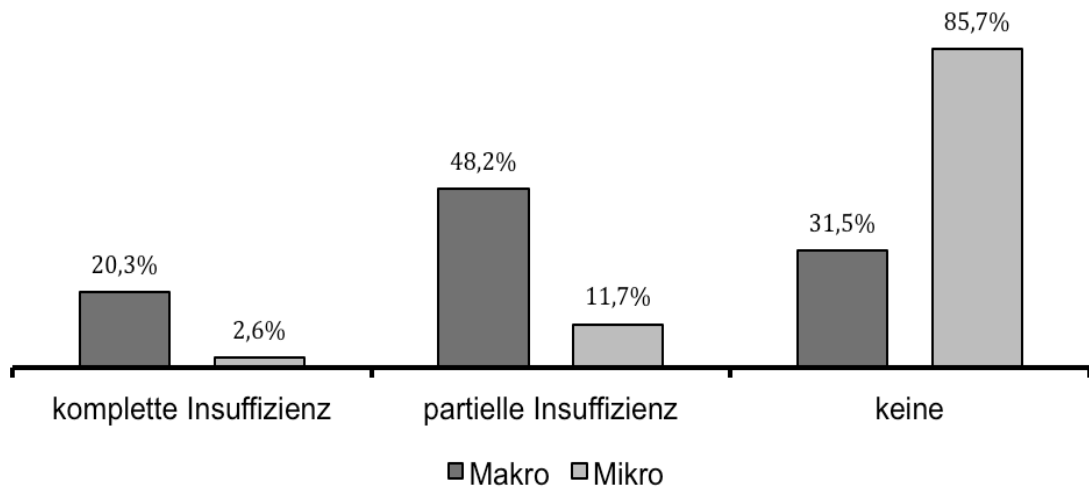


Abb. 6: Dieses Diagramm zeigt die prozentuale Häufigkeit des Auftretens einer kompletten, partiellen sowie keiner nachweisbaren Hypophyseninsuffizienz innerhalb der Gruppen der Patienten mit Makro- und Mikroadenomen, angegeben in Prozent

Teilt man die Mikroadenome bezüglich ihres Hormonexzesses auf und beschreibt das Auftreten einer kompletten bzw. einer partiellen Hypophyseninsuffizienz, so fallen folgende Phänomene auf, die in Abbildung 7 dargestellt sind:

- Ein vollständiger Ausfall der Funktion des Hypophysenvorderlappens trat vor allem bei Patienten mit einem ACTH-produzierenden Tumor (*Morbus Cushing*) sowie bei Patienten mit Prolaktinomen auf.
- Ein partieller Ausfall einer oder mehrerer Hormonachsen war hingegen hauptsächlich mit STHomen sowie nicht-hormonproduzierenden Mikroadenomen assoziiert.

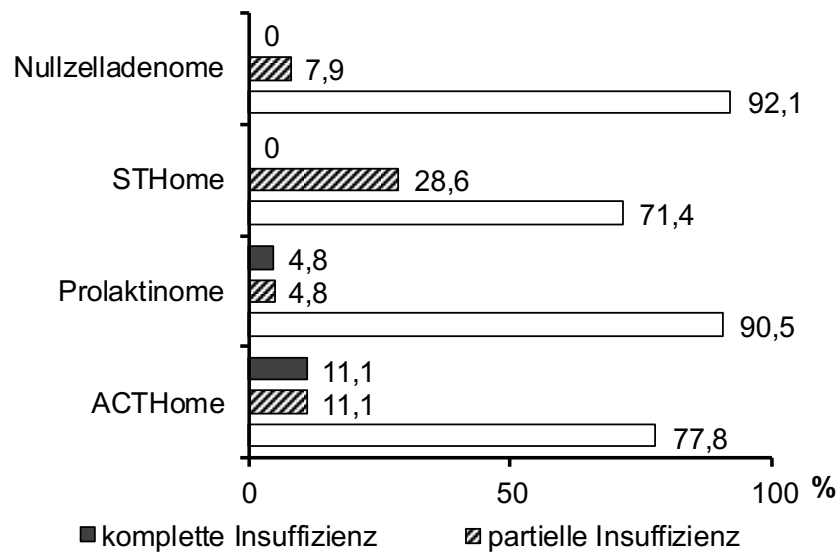


Abb. 7: Dieses Diagramm zeigt die prozentuale Häufigkeit einer kompletten und partiellen Insuffizienz bei verschiedenen Mikroadenomtypen

Im Folgenden sollte die Häufigkeit des Ausfalls der einzelnen Achsen bei allen Adenomen der Studienpopulation, sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten gemeinsam, sowie gesondert bei Mikroadenomen betrachtet werden, wobei vor allem bei letzteren die Intention besteht, eine bestimmte Regelmäßigkeit des Ausfalls aufzudecken und die Vermutung zu widerlegen oder zu bestätigen, dass aufgrund der geringen Tumorausdehnung vor allem die gonadotrope Achse ausfällt.

In der Gesamtpopulation mit sowohl Makro- als auch Mikroadenomen, konnte gezeigt werden, dass tatsächlich vor allem die gonadotrope Achse, gefolgt von der somatotropen Achse ausfällt. Die dargestellten Zahlen in Tabelle 3 addieren sich zu mehr als 100 Prozent auf, da auch die kompletten Insuffizienzen hier miteingefasst sind (Tabelle 3). Es zeigten sich minimale Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten; die dargestellten Tendenzen waren allerdings bei beiden

Geschlechtern gleich, so dass auf eine genaue Aufschlüsselung aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet wird.

	gonadotrop	somatotrop	adrenocorticotrop	thyreotrop
Nullzell	2	0	0	0
ACTHome	2	1	1	2
STHome	1	0	1	1
FSH/LHom	0	0	0	0
Prolaktinom	1	1	1	1

Tabelle 3: Die Tabelle zeigt die Häufigkeit der Ausfälle bestimmter hypothalamisch-hypophysärer Achsen durch die in der Patientengruppe aufgetretenen Mikroadenomtypen (Nullzell = Nullzelladenom)

Betrachtet man die in Tabelle 3 angegebenen Daten der Mikroadenome, so zeigt sich auch hier am häufigsten eine gonadotrope Insuffizienz, vor allem bei nicht-hormonproduzierenden Adenomen. Allerdings trat auch trotz der geringen Adenomgröße in drei Fällen eine adrenocorticotrope Insuffizienz auf (zum Teil auch im Rahmen einer kompletten Hypophyseninsuffizienz). Die Datensätze waren in ihrer Vollständigkeit teils sehr inhomogen, so dass teilweise nur ein Vermerk über eine partielle Insuffizienz, nicht aber über deren Ausprägung bzw. die betroffenen Achsen gegeben war.

3.1.4 Insuffizienz des Hypophysenhinterlappens/

Begleithyperprolaktinämie

Neben den funktionellen Ausfällen der Adenohypophyse sollten auch Ausfälle des angelagerten Hypophysenhinterlappens erfasst werden, einschließlich der Fälle, in denen der Hypophysenstiel im Sinne einer sekundären Hyperprolaktinämie betroffen war.

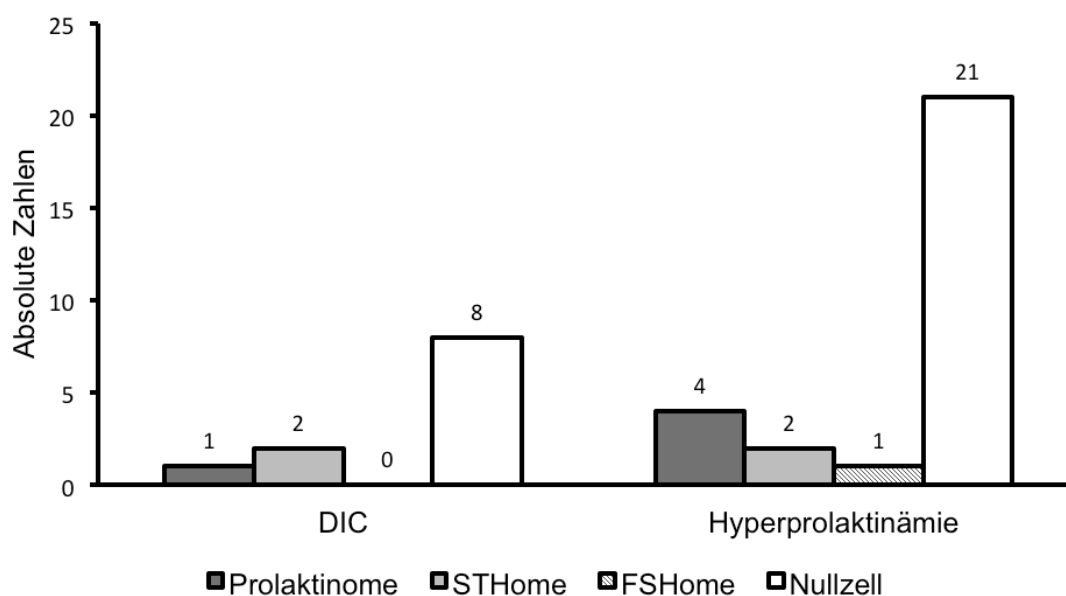


Abb. 8: Dieses Diagramm zeigt die absolute Anzahl des aufgetretenen Diabetes insipidus centralis (DIC), sowie einer sekundären Begleithyperprolaktinämie als Folge verschiedener Mikro – als auch Makroadenomtypen. Da bei ACTHomen kein Diabetes insipidus centralis bzw. eine Begleithyperprolaktinämie auftrat, wurden sie hier nicht aufgeführt.

In der Gesamtpopulation mit sowohl Makro- als auch Mikroadenomen konnte gezeigt werden, dass vor allem nicht-hormonproduzierende Adenome beide Krankheitsbilder am häufigsten induzieren (statistisch mit $p = 0,48$ für *Diabetes insipidus centralis* und $p = 0,43$ für die Hyperprolaktinämie, allerdings ohne Signifikanz), während diese bei Patienten mit *Morbus Cushing* nicht nachweisbar

waren (Abbildung 8).

Gesondert bei Mikroadenomen betrachtet, zeigte sich, dass eine sekundäre Hyperprolaktinämie beinahe ausschließlich bei Nullzelladenomen auftrat.

3.1.5 Behandlung/ Auswertung der Behandlung

Bei Adenomen größeren Ausmaßes oder solchen, die einen klinisch relevanten Hormonexzess verursachen, wurden zur Behandlung je nach Art und Ausmaß des Tumors verschiedene Therapiestrategien angewandt. Diese beinhalteten wie oben bereits erwähnt, im Falle eines Prolaktinexzesses die pharmakologische Therapie mit Dopaminagonisten wie *Cabergolin* oder *Bromcriptin*, bei Somatotropinomen mit Somatostatin, bei größerer Ausdehnung, Therapieversagen und anderen Tumoren wurde eine transnasale oder ggf. transkraniale Resektion, ggf. mit *adjuvanter* Radiotherapie bzw. *Gammaknife*-Chirurgie durchgeführt.

Die Therapieerfolge in der vorliegenden Studienpopulation sollen nun dargestellt werden. Die Interventionen wurden einerseits zusammengefasst dargestellt und andererseits bezüglich einer Remission des Hormonexzesses bzw. der Wiederherstellung einer vormals ausgefallenen Hormonfunktion aufgegliedert.

Zu diesem Zweck wurden prä- und post-interventionelle Daten miteinander verglichen.

Wie Tabelle 4 zu entnehmen ist, zeigten sich folgende Daten:

Eine durch Mikroadenome ausgelöste hypophysäre Insuffizienz einer oder mehrerer hormoneller Achsen konnte durch Intervention bei 18 Prozent der Fälle revidiert werden, bei 6 Prozent der Fälle wurde ein hormonelles Defizit durch die Intervention verschlechtert, wohingegen ein *Status idem* bei 75 Prozent auftrat. Ein Hormonexzess konnte bei knapp 90 Prozent der Fälle unterbunden werden; ein

weiterer Progress trat bei 10 Prozent der Fälle auf.

Bei Adenomen größer als einen Zentimeter, konnte bei 20,7 Prozent der Fälle die Funktion der Hypophyse wiederhergestellt werden, ein Exzess konnte bei 79 Prozent der Fälle unterbunden werden.

Mikroadenome

<i>Total/Prozentual</i>	Verbesserung	Verschlechterung	Status idem	Total
Hypopituitarismus	6 / 18,2	2 / 6,1	25 / 75,8	33 / 100
Hormonexzess	26 / 89,7	0 / 0	3 / 10,3	29 / 100

Makroadenome

<i>Total/Prozentual</i>	Verbesserung	Verschlechterung	Status idem	Total
Hypopituitarismus	25 / 20,7	18 / 14,9	78 / 64,5	121 / 100
Hormonexzess	75 / 79,0	1 / 1,1	19 / 20,0	95 / 100

Tabelle 4: Diese Tabellen zeigen die Rate der postinterventionellen Verbesserung, Verschlechterung oder einem Status idem eines Hypopituitarismus, sowie eines Hormonexzesses bei Mikroadenomen und Makroadenomen, gegeben in absoluten Zahlen, sowie prozentual.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt die Anzahl der Mikroadenome an, bei denen eine invasive Therapie nötig geworden war, entweder durch eine Progression eines Hormonexzesses oder durch eine weiterbestehende Insuffizienz der Hormonsekretion. Wie sich zeigt, war das am häufigsten bei Patienten mit *Morbus Cushing* der Fall, sowie bei Patienten mit Wachstumshormon-produzierenden Adenomen, bei letzteren war eine pharmakologische Therapie mit Somatostatin nicht erfolgreich. Nur etwa 5 Prozent der Mikroprolaktinome und Nullzell-Mikroadenome mussten wegen besonderer anatomischer Probleme reseziert werden. Eine hypophysäre Insuffizienz wurde weder vor noch nach der Intervention diagnostiziert.

Im Falle eines *Morbus Cushings* konnte eine Remission der Insuffizienz bei 22 Prozent der Fälle erreicht werden, wobei in ebenso vielen Fällen (ebenfalls 22 Prozent) eine Insuffizienz postoperativ auftrat und als Nebeneffekt der Operation interpretiert wurde.

Total /Prozentual	ACTHome	STHome	Prolaktinome	FSHome	Nullzell
Total	9/100,0	12/100,0	21/100,0	1/100,0	38/100,0
Operiert	8/88,8	5/41,6	1/4,7	0/0	2/5,7
Präop. Insuff.	2/22,2	0/0	0/0	0/0	0/0
Postop. Insuff.	2/22,2	1/8,3	0/0	0/0	0/0
Verbesserung	2/22,2	0/0	0/0	0/0	0/0

Tabelle 5: Diese Tabelle beschreibt die Anzahl (absolut und prozentual) der Mikroadenome, die operiert wurden; wieviele Patienten präoperativ unter einer Hypophyseninsuffizienz litten, bei wievielen erst postoperativ eine Insuffizienz vorlag sowie die Rate der hypophysären Einschränkungen, die durch die Intervention behoben werden konnten. (Nullzell = Nullzelladenome, präop. = präoperativ, postop. = postoperativ)

3.2 Nicht-hypophysäre Tumore als Ursache einer hypophysären Insuffizienz

In der Studienpopulation von 600 Personen waren insgesamt 118 Patienten mit tumorösen Wucherungen vertreten, die zur Hypophyse eine enge anatomische Beziehung hatten, so dass sie potentiell die Funktion und Integrität schädigen konnten bzw. auch geschädigt haben. Eine Auswertung der Auswirkungen der 118 nicht-hypophysären Tumoren soll nun folgen.

3.2.1 Generelle Verteilung

Die 118 Patienten, die dieser Studienpopulation zugeordnet werden konnten, zeigten eine große Variabilität an Pathologien. 56,6% der Patienten waren weiblich; das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose lag bei 43 Jahren.

Es handelt sich hier um eine inhomogene Gruppe von Erkrankungen, die nachfolgend der Übersicht halber in verschiedene Kategorien eingeteilt werden sollen : Kraniopharyngeome, Meningeome, Zysten, Astrozytome, Metastasen, sowie eine Gruppe heterogener Erkrankungen, die nicht in die oben genannten Kategorien eingeteilt werden können und die ca. 30 Prozent der tumorösen Läsionen ausmachen. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der in der Population aufgetretenen Pathologien.

Nicht-hypophysäre Ursachen einer Hypophyseninsuffizienz	Absolute Anzahl	prozentual
Kraniopharyngeome	33	27,97
Meningeome	20	16,94
Metastasen	9	7,62
Zysten	16	13,55
Astrozytome	5	4,23
sonstige	35	29,64

Tabelle 6: Diese Aufstellung zeigt die Verteilung der nicht-hypophysären Ursachen einer Hypophyseninsuffizienz innerhalb der Studienkohorte in absoluten Zahlen (total n = 118), sowie prozentual.

3.2.2 Hypophyseninsuffizienzen

Wie der Tabelle 7 zu entnehmen ist, waren bei 9 Patienten Metastasen für die Einschränkung der hypophysären Funktion verantwortlich; dazu gehörten in vier Fällen Metastasen eines Keimzelltumors, in drei Fällen eines *Mamma-Carzinoms*, sowie jeweils ein Fall eines metastasierten *Multiplen Myeloms* sowie eines *Non-Small-Cell* - Bronchialkarzinoms. Wie bereits erwähnt, war eine genaue Diskriminierung zwischen prä- und postoperativen Daten nicht möglich, so dass nicht sicher davon auszugehen ist, dass es sich bei den angegebenen Daten um tatsächliche Folgen der nicht-hypophysären Läsionen handelt.

prozentual	komplette Insuff.	partielle Insuff.	keine Einschränkung
Kraniopharyngeom	81,9	18,1	0
Meningeom	15,0	15,0	30
Metastasen	33,3	44,4	22,2
Zysten	37,5	31,2	31,2
Astrozytom	20	0	80

Tabelle 7: Diese Aufzählung zeigt die prozentuale Häufigkeit der kompletten und partiellen Hypophyseninsuffizienz bei verschiedenen nicht-hypophysären Krankheitsbildern innerhalb der Patientengruppe sowie die Häufigkeit, mit der keine Einschränkung erfolgte. Die Gruppe der „sonstigen“ Läsionen wurde hier aufgrund ihrer Unspezifität und Inhomogenität ausgelassen. (Insuff. = Insuffizienz)

Wie in Tabelle 7 gezeigt, führten alle Kraniopharyngeome zu einer Einschränkung der sekretorischen Integrität der Hypophyse, wohingegen Astrozytome in 80 Prozent der Fälle, die Funktion der Hirnanhangsdrüse nicht affektierten. Die bei diesen Patienten aufgetretenen Metastasen beeinträchtigten ebenfalls in 75 Prozent der Fälle die Hypophyse. Bei den restlichen Krankheitsbildern liegt ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Affektion und keiner Einschränkung vor.

3.3 Idiopathische und andere selläre Läsionen als Ursache einer Hypophyseninsuffizienz

3.3.1 generelle Verteilung

Innerhalb der Patientenkohorte konnten Daten zu 93 Patienten gesammelt werden, die eine sehr inhomogene Gruppe an sellären Läsionen boten, die in verschiedenem Maße die Funktion der Hypophyse beeinträchtigten. Hier sollen nun die Häufigkeiten ihres Auftretens sowie einer partiellen und kompletten Insuffizienz aufgezeigt werden.

Folgende Läsionen (siehe Tabelle 8) waren in dieser Gruppe zu finden, wobei die Daten zu einem Patienten nicht in die Auswertung miteinbezogen werden konnten, da sie unvollständig waren.

Art der Läsion	Absolute Anzahl	prozentual
Idiopath. Insuffizienz	39	41,9
Sheehan Syndrom	5	5,4
Kallmann Syndrom	2	2,1
Schädel - Hirn- Trauma	3	3,2
Sonst. Läsionen	17	18,2
Nachgewiesene Mutation	3	3,2
Idiopath. Hyperprolakt.	4	4,3
Idiopath. DIC	3	3,2
Empty sella	16	17,1

Tabelle 8: Die Tabelle zeigt die absolute und prozentuale Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen idiopathischen und anderen sellären Läsionen innerhalb der Studiengruppe. (Idiopath. = idiopathisch, sonst. = sonstige Läsionen, DIC = Diabetes insipidus centralis)

In die Gruppe der idiopathischen Hypophyseninsuffizienzen wurden Patienten aufgenommen, bei denen ein partieller oder kompletter Ausfall der Hypophysenfunktion vorlag, ohne dass eine sichere Ätiologie für den *Hypopituitarismus* festzustellen war. In den meisten Fällen wurden Mutationen (*PIT/PROP1*) ausgeschlossen und eine Bildgebung durchgeführt, ohne dass ein pathologischer Befund zu finden war. Die hier beschriebene Insuffizienz hat sowohl hypophysäre als auch hypothalamische Ursachen. Zu den sonstigen Läsionen zählten systemische Erkrankungen wie *Neurosarkoidose*, *Hämochromatose*, *Pseudotumor cerebri*, *tuberkulöse Meningitis*, *chronisch aseptische Meningitis*, sowie hypophysäre Blutungen. Zu der Gruppe der Traumata wurden geburtstraumatische Schäden, sowie auch spätere Schädel-Hirn-Traumata miteingeschlossen.

Wie die Tabelle 8 zeigt, konnte bei 41,9 Prozent der Patienten eine Einschränkung der hypothalamisch- hypophysären Funktionseinheit diagnostiziert werden, ohne eine genaue Ursache festmachen zu können. Zusammen mit den sonstigen Läsionen, die u.a. systemische und Stoffwechselerkrankungen beinhalten (*Neurosarkoidose*, *Hämochromatose*, *Pseudotumor cerebri*, *tuberkulöse Meningitis*, *chronisch asptische Meningitis*, sowie hypophysäre Blutungen) und dem *Empty sella-Syndrom*, machen sie die häufigsten Ursachen einer Hypophyseninsuffizienz in dieser Gruppe der Patienten aus.

3.3.2 Hypophyseninsuffizienzen

Wie in Abbildung 9 gezeigt, trat in allen Kategorien ein gewisser Anteil an Komplettausfällen der Hypophysenfunktion auf. Davon ausgenommen zeigte sich das *Kallmann-Syndrom*, das definitionsgemäß nur eine gonadotrope Insuffizienz einschließt. Ein idiopathischer *Diabetes insipidus centralis* trat in dieser Studiengruppe ausschließlich isoliert und ohne Beteiligung der Adenohypophyse auf. Bei der idiopathischen Hyperprolaktinämie trat ein geringer Anteil an partiellen Insuffizienzen auf. Dies betraf ausschließlich die gonadotrope und thyreotrope Achse.

Generell war die gonadotrope Achse in dieser Patientengruppe am häufigsten betroffen.

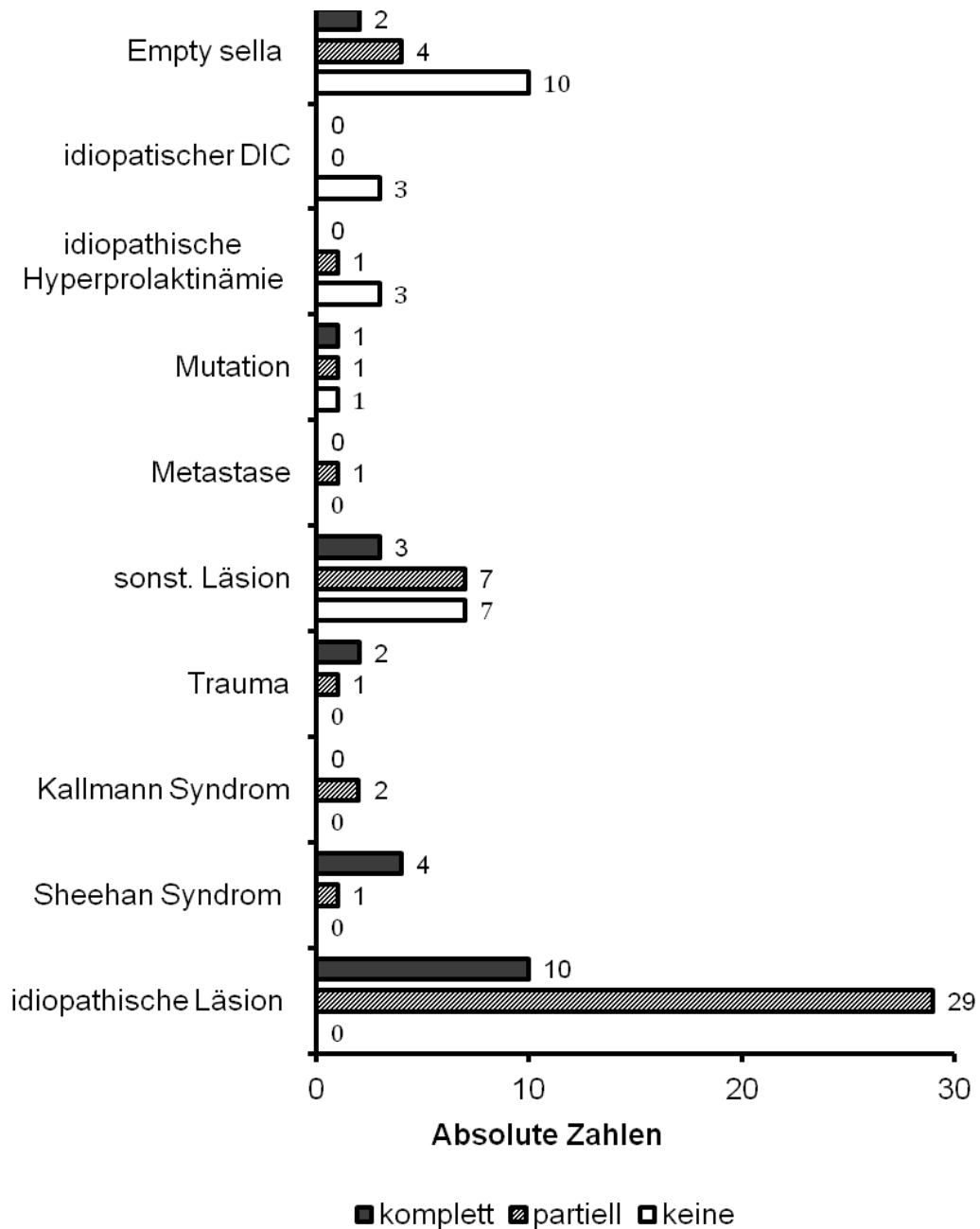


Abb.9: Dieses Diagramm zeigt die Häufigkeit einer kompletten bzw. partiellen Insuffizienz verursacht durch die verschiedenen idiopathischen und sellären Läsionen. (DIC = Diabetes insipidus centralis (idiopathisch))

4 Diskussion

4.1 Liegt ein repräsentatives generelles, sowie alters- und geschlechtsbezogenes Verteilungsmuster innerhalb dieser Patientenkohorte vor?

Um weitere Fragestellungen beantworten zu können, muss zunächst überprüft werden, ob es sich bei dieser Patientenkohorte um eine repräsentative Stichprobe handelt, deren Häufigkeiten und Verteilungsmuster sich mit generellen epidemiologischen Daten deckt.

Folgende Haupterkenntnisse können mithilfe dieser Analyse bezüglich der Gruppe der Hypophysenadenome und in Bezug auf die oben erwähnten Fragestellungen festgehalten werden:

Prolaktinome (19,7 Prozent), Wachstumshormon-produzierende Adenome (21,6 Prozent) und hormoninaktive Hypophysenadenome (41,5 Prozent) machen die häufigsten Adenomtypen innerhalb der gesamten Patientenkohorte aus; eine ähnliche Verteilung zeigt sich ebenfalls, wenn nur die Mikroadenome isoliert betrachtet werden. Damit spiegelte sich in unserer Studiengruppe die in Saeger *et al.* beschriebene Häufigkeitsverteilung von klinisch manifesten Hypophysenadenomen wider [9]. Aufgrund dessen lässt sich sagen, dass hier ein repräsentatives Verteilungsmuster der Hypophysenadenome abgebildet zu sein scheint.

Prolaktinome und Wachstumshormon-produzierende Adenome wurden in der Regel eher als Makroadenome entdeckt, während ACTH-produzierende Tumore – sehr

wahrscheinlich wegen der klinisch auffälligeren Symptomatik in Form eines *Morbus Cushing* – in ähnlichem Maße auch als Mikroadenom diagnostiziert wurden [35].

In der Altersverteilung konnten zwischen den Geschlechtern folgende Unterschiede hinsichtlich des Häufigkeitsgipfels ihres Auftretens gefunden werden: bei Patientinnen mit Prolaktinomen wurden die Diagnosen am häufigsten im Alter von 21 bis 30 gestellt, zwei Dekaden vor der Diagnosestellung bei männlichen Patienten; bei Wachstumshormon-produzierenden Adenomen zeigte sich ein genau gegensätzliches Auftreten. Diese Daten decken sich mit der Altersverteilung und den Häufigkeitsgipfeln, die auch Mindermann *et al.* publizierten [51], so dass sich in dieser kleinen Kohorte ebenfalls ein repräsentatives Verteilungsmuster im Vergleich zu dieser größeren Stichprobe abbildet.

Knapp 70 Prozent der diagnostizierten Nullzell-Adenome maßen bei Diagnose mehr als einen Zentimeter, was die Interpretation erlaubt, dass eine hormoninaktive Raumforderung eine bestimmte Größe erreichen muss, um raumfordernde Effekte auf das umliegende Gewebe zu haben, die dann zu einer Symptomatik und später zu einer Diagnose führen. Fernandez-Balsells *et al.* beschreiben ebenfalls die Tendenz, dass hormoninaktive Makroadenome zu einem erhöhten Auftreten von Gesichtsfeldeinschränkungen und hormonellen Dysfunktionen führen [52].

Es lässt sich somit feststellen, dass innerhalb dieser untersuchten Patientengruppe ein repräsentatives Muster bezüglich Adenomhäufigkeit sowie alters- und geschlechtsbezogener Häufigkeitsverteilung vorliegt.

4.2 Treten Hypophyseninsuffizienzen bei

Mikroadenomen auf und in welcher Häufigkeit verglichen mit Makroadenomen?

Es konnte eine Korrelation zwischen Größe des Tumors und verursachter Einschränkung der hypophysären Funktion gefunden werden. In der Gruppe der Makroadenome trat ein Komplettausfall aller hypophysärer Achsen erwartungsgemäß häufiger auf, als in der Gruppe der Mikroadenome. In einer Metaanalyse von Fernandez-Balsells, die sich mit der 3 - 15 jährigen Verlaufsbeobachtung von unbehandelten Patienten mit hormoninaktiven Makro- und Mikroadenomen beschäftigt, zeigte sich eine ebenfalls höhere Rate an hormonellen Dysfunktionen bei Makroadenomen gegenüber Mikroadenomen, allerdings erreichten die Daten keine statistische Signifikanz [52].

Bemerkenswert ist dennoch die Tatsache, dass in unserer Studie bei 2,6 Prozent der Patienten mit Mikroadenomen eine komplette Insuffizienz verursacht wurde. Ebenso trat eine partielle Insuffizienz mit 11,7 Prozent überraschend häufig bei dieser Patientengruppe auf.

Die Hypothese, dass Hypophyseninsuffizienzen aufgrund einer notwendigen Tumorgröße lediglich bei Makroadenomen auftreten würden, scheint daher nur mit Einschränkung gültig. Daraus ist zu schließen, dass zukünftig auch bei Patienten mit Mikroadenomen eine Beeinträchtigung der hypophysären Funktion nicht ausgeschlossen werden kann und eine entsprechende Diagnostik proaktiv zu erwägen ist.

Bezugnehmend auf die beteiligten Hormonachsen zeigte sich, dass bei einem inkompletten Ausfall der Hypophysenfunktion zunächst die gonadotrope Achse beeinträchtigt wurde; dies traf sowohl bei Makro- als auch bei Mikroadenomen zu. Hier ist wichtig zu bemerken, dass der regelhafte Ausfall der Gonadotropine durch die erhöhten Serumprolaktinspiegel bei Prolaktinomen nicht in die Auswertung mitaufgenommen wurde. Nur in einem Fall wurde eine gonadotrope Insuffizienz bei einem Prolaktinom gewertet, da bei diesem davon auszugehen war, dass es sich tatsächlich um einen raumfordernden Effekt handelte, der durch medikamentöse Prolaktinspiegelsenkung nicht reversibel war. Ob ein Ausfall der gonadotropen Achse durch eine sekundäre Begleithyperprolaktinämie oder aber durch einen intrinsischen Hormonexzess verursacht wurde, war im Einzelnen nicht zu differenzieren.

Außerdem wurden hier ausschließlich präinterventionelle Daten zur Auswertung verwendet, d.h. vor einer medikamentösen, chirurgischen oder strahlentherapeutischen Behandlung, so dass davon auszugehen ist, dass die beschriebenen Läsionen tatsächlich durch die hypophysäre Tumormasse ausgelöst wurden.

Auffällig war ebenso, dass bei drei Patienten mit Mikroadenomen eine adrenocorticotrope Insuffizienz diagnostiziert wurde; eine Diagnose mit der eher bei größeren Adenomen zu rechnen gewesen wäre [13].

In der Literatur geben einige Studien zum Thema Mikroadenome und ihrer Rolle bei der Entstehung eines *Hypopituitarismus* ebenfalls Hinweise, dass ein klinisch relevanter Zusammenhang besteht: Mathioudakis *et al.* beschreiben ebenfalls das Auftreten eines thyreotropen Defizits als Folge von ACTH-produzierenden Mikroadenomen. Auch sie diskutieren die Rolle der Mikroadenome als Ursache für einen *Hypopituitarismus* und empfehlen eine routinemäßige Testung bei

betroffenen Patienten[53]. In ihrer Arbeit zeigen sie die besondere Bedeutung von ACTH-produzierenden Mikroadenomen für die Entstehung vor allem eines thyreotropen Defizits; ein Zusammenhang der in dieser Arbeit allerdings nicht dargestellt werden kann und der höchstwahrscheinlich durch den Hypercortisolismus, denn durch den raumfordernden Aspekt zu erklären ist. Einen ebensolchen Effekt beschreiben auch Freda *et al.* und Willenberg *et al.* in ihren Arbeiten [11], [54].

Auch Yuen *et al.* konnten aufzeigen, dass hypophysäre Nullzelladenome in einem hohen Prozentsatz zumindest eine somatotrope Insuffizienz verursachen [55].

Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen, beschreiben Lleva *et al.* in ihrer Arbeit, dass Mikroadenome keinerlei Symptome im Sinne von Masseneffekten, die die Funktion der Hypophyse beeinträchtigen können, verursachen. Sie würden nur bei einem relevanten Hormonexzess auffällig werden, wohingegen Makroadenome einen *Hypopituitarismus* regelhaft bedingen [56].

Diese Diskrepanz wirft die Frage auf, ob bei Mikroadenomen eine bestimmte Lokalisation oder ein bestimmter Hormonexzess vorliegen muss, um eine Hypophyseninsuffizienz auslösen zu können [11], [53]. Gegebenenfalls war die hormonelle Einschränkung auch so diskret, dass sie nicht als eine solche erkannt und deshalb auch keine weitere Diagnostik durchgeführt wurde.

Bislang wird eine regelhafte hormonelle Funktionstestung bei Diagnose eines Mikroadenoms nicht als sinnvoll erachtet. Müller *et al.* beschreiben die hypophysäre Testung bei Mikroadenomen im Gegensatz zu Makroadenomen als überflüssig, was angesichts der oben gegebenen Daten in Frage gestellt werden muss [12].

In der folgenden Auflage ihres Werkes wird diese Aussage so explizit nicht wieder getroffen. Hier wird die Hypophyseninsuffizienz als Folge von

Hypophysenmakroadenomen angegeben; inwieweit Diagnostik aber auch bei Mikroadenomen sinnvoll bzw. redundant ist, bleibt hier unbeantwortet [13].

Freda *et al.* empfehlen hingegen ebenfalls eine hypophysäre Funktionstestung bei allen Patienten, bei denen ein Hypophysenadenom – unabhängig welcher Größe – diagnostiziert wird [11].

Eine frühzeitige Überprüfung der hypophysären Funktion könnte auch leichte Einschränkungen der Hormonsekretion detektieren und so – ggf. durch adäquate Hormonersatztherapie – die Lebensqualität des Patienten verbessern.

Wie bereits oben erwähnt, konnte gezeigt werden, dass eine partielle Einschränkung durch ein Mikroadenom zunächst die gonadotrope und somatotrope Achse beeinträchtigt. Ausfälle dieser Art können Osteoporose, Fertilitäts- und Potenzstörungen bedingen, sowie mit Depression und Antriebslosigkeit einhergehen [57], [58]. All jenem könnte möglicherweise – bei frühzeitiger adäquater Hypophysenstestung und Einleitung einer entsprechenden Hormonsubstitution – vorgebeugt werden [59].

In wenigen Fällen trat ein Komplettausfall der sekretorischen Funktion der Hypophyse auf, der pathogenetisch interessant ist und die Frage aufwirft, ob diese kleinen Tumore besonders lokalisiert aufgetreten sind, um einen solchen Effekt auf das sekretorisch aktive Gewebe der Adenohypophyse haben zu können. Dies müsse dann Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Im Falle eines nicht-hormonaktiven Mikroadenoms kam es zu Einschränkungen der angelagerten Neurohypophyse im Sinne eines *Diabetes insipidus centralis*, was auch hier die Vermutung aufwirft, dass das Tumorgewebe trotz geringen Ausmaßes den Hypophysenstiel affektiert.

Aufgrund der Daten dieser Studie lässt sich sagen, dass Mikroadenomen

ätiologisch für das Auftreten einer hypophysären Insuffizienz eine größere Bedeutung beigemessen werden sollte. Diese mag zwar seltener auftreten als bei größeren Tumoren oder anderen sellären Tumorentitäten, dennoch scheint sie häufig genug zu sein, sodass auf eine hypophysäre Funktionstestung nicht rigoros verzichtet werden kann. Daher ist zu empfehlen, bei Patienten, bei denen ein hypophysäres Mikroadenomen diagnostiziert wird, regelhaft Funktionstestungen durchzuführen, um auch ein diskretes Defizit der Hormonsekretion zu detektieren und ggf. frühzeitig zu behandeln, bevor die Gesundheit des Patienten beeinträchtigt wird.

Bei klinischem Verdacht auf einen *Diabetes insipidus centralis*, sollte gegebenenfalls auch eine entsprechende Funktionstestung erwogen werden, da wie in unseren Daten gezeigt, in einem Fall auch ein Ausfall des Hypophysenhinterlappens auftrat.

4.3 Wie wirken sich Therapieinterventionen auf Hormonexzesssyndrome bzw. Hypophyseninsuffizienzen aus?

Im Rahmen dieser Analyse sollten außerdem die verschiedenen Therapieoptionen, die bei den in dieser Studiengruppe eingeschlossenen Patienten mit Hypophysenadenomen angewandt wurden, evaluiert werden. Es soll die Frage beantwortet werden können, inwieweit ein Hormonexzesssyndrom behoben werden konnte bzw. wie häufig postinterventionell eine Schädigung der Hypophyse, die einen *Hypopituitarismus* zur Folge hatte, auftrat.

Diese Therapiemöglichkeiten beinhalteten medikamentöse Therapie durch Dopaminagonisten und Somatostatin, transnasale / transkraniale Operation, *Gammaknife*-Chirurgie und eine andere Bestrahlungsform.

Die Behandlungen wurden zusammengefasst und die Therapieerfolge gesammelt. Wichtig war hier, ob ein präinterventionelles Hormonexzesssyndrom oder eine präinterventionelle Hypophyseninsuffizienz behoben werden konnte und in wievielen Fällen postoperativ ein *Hypopituitarismus* neu und als Folge der Intervention auftrat.

Folgende Kernaussagen können aufgrund der Daten getroffen werden:

Betrachtet man alle Adenome der Gruppe, so konnte durch eine Intervention (pharmakologisch und invasiv) bei 18 Prozent der Fälle eine Hypophyseninsuffizienz und ein Hormonexzess bei knapp 85 Prozent revidiert werden. Bei 13 Prozent trat allerdings auch erst durch die Intervention eine Insuffizienz auf. Im häufigsten Fall jedoch zeigte sich ein *Status idem* (68 Prozent).

Bei Mikroadenomen konnte ein hypophysäres Defizit durch Behandlung (pharmakologisch und invasiv) bei nur knapp einem Fünftel der Fälle behoben werden, ein Hormonexzess konnte allerdings bei etwa 90 Prozent der Fälle zum Sistieren gebracht werden.

Die Angaben zur Remission einer vorbestehenden Hypophyseninsuffizienz (partiell oder komplett) sind kontrovers. Hardy *et al.* beschreiben, dass durch eine Operation eine defiziente Hypophysenfunktion nicht wiederhergestellt, im besten Fall ein *Status idem* erreicht werden könne [45].

Bei Makroadenomen zeigten sich ähnliche Ergebnisse, wobei die Erfolge bei Hormonexzessen etwas geringer waren, als bei Mikroadenomen. Diese Tendenz spiegelt die Ergebnisse von verschiedenen Studien bezüglich operativer Adenomentfernung bei Patienten mit Akromegalie wider, in denen ebenfalls höhere Normalisierungsraten bei Mikroadenomen vorlagen als bei Makroadenomen [46]. Hier werden Raten von 72-87 Prozent bei Mikroadenomen und 50-56 Prozent bei Makroadenomen angegeben.

Bei einem geringen Teil der Mikroadenome war eine invasive Therapie nötig, z.B. bei ACTH- und Wachstumshormon-produzierenden Adenomen, bei denen die pharmakologische Somatostatin-Therapie versagte. In keinem Fall lag präoperativ eine hypophysäre Insuffizienz vor, jedoch in einem Fünftel der operierten *Morbus Cushing*-Patienten trat ein hypophysäres Defizit als Folge der Operation auf. Ebenfalls konnte nur ein Fünftel der ACTH-Exzesse zum Sistieren gebracht werden. Auch in der Literatur werden erhebliche Schwankungen in den Remissionsraten bei neurochirurgisch versorgten *Cushing*-Patienten angegeben, generell wird aber wegen der niedrigen Inzidenz und der oft geringen Größe der Adenome eine niedrige chirurgische Erfolgsquote angenommen [60]. Erst in jüngerer Zeit sind die neurochirurgischen Heilungsquoten durch Veränderungen der

Schnittbildgebung und der Möglichkeit, intraoperativ Ultraschallsonden zu verwenden, besser und werden mit 70–90 Prozent angegeben [61].

Betrachtet man allerdings die Ergebnisse der Hypophyseninsuffizienzen, so zeigt sich auch hier, dass in den wenigsten Fällen ein bestehendes Defizit behoben werden konnte, jedoch durch die Operation häufig ein *Hypopituitarismus* hervorgerufen wurde. Daraus ist zu schließen, dass die aktuellen Therapiekonzepte eine postinterventionelle Hormonsubstitution einschließen.

4.4 Nicht-hypophysäre, idiopathische und andere selläre Läsionen

In der Gruppe der Patienten mit extrahypophysären, idiopathischen und anderen sellären Läsionen können folgende Kernaussagen festgehalten werden, jedoch ist eine genaue Aufschlüsselung wie im Kapitel Hypophysenadenome hinsichtlich einer potentiellen Hypophysenunterfunktion nicht erfolgt. Dies liegt darin begründet, dass die Daten einerseits inkonsistent waren, was den präinterventionellen Zustand eines Tumors betraf, andererseits in der Regel präoperativ keine endokrinologische Evaluation der Hypophysenfunktion erfolgte, da die Patienten zunächst initial in der (ggf. hiesigen) Neurochirurgie vorstellig wurden, die Operation bzw. Intervention anderer Art erfolgte und erst dann eine postoperative Untersuchung der hormonellen Integrität durchgeführt wurden. Aus diesem Grund haben die dargestellten Informationen einen vorwiegend deskriptiven Charakter.

Kraniopharyngeome und Meningeome machten mit Abstand die häufigsten nicht-hypophysären Tumore in dieser Population aus. Dies wird auch durch die hohe Prävalenz widerspiegelt. Kranioopharyngeome machen anderen Analysen zufolge 2-5 Prozent aller intrakraniellen Neoplasien aus [62]. Auch das Meningeom wird in seiner suprasellären und damit die Hypophyse affektierenden Form als häufigster nicht-hypophysärer Tumor der Sellaregion beschrieben und betrifft 13-18 Prozent aller primären intrakraniellen Raumforderungen [63].

Kraniopharyngeome führten bei allen Patienten zu einem Ausfall einer oder mehrerer hypophysärer Funktionen, wohingegen Astrozytome bei nur einem Fünftel der Fälle zu einer Hypophyseninsuffizienz führten [64].

4.5 Allgemeine Limitationen

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns, können Fehler bezüglich der Validität der verwendeten Daten nicht revidiert werden und können in der oben dargestellten Analyse noch enthalten sein, was zu folgenden übergeordneten Fehlern geführt haben mag:

1. Da sich die Testung, Behandlung, Datenerfassung und Therapie der verschiedenen Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren erstreckt, wurde kein standardisierter Test zur Erfassung der Hypophyseninsuffizienz verwendet, sondern verschiedene Hormonstimulationstests dienten der Diagnosestellung.
2. Da Laboranalysen nicht alleinig eine Diagnose sichern, sondern immer noch eine Interpretation der Hormonwirkung anhand klinischer Aspekte (Anamnese und körperliche Untersuchung) erfolgen muss, ist der diagnostische Prozess immer auch subjektiv. In diesem Sinne, wurden die Ergebnisse von unterschiedlichen Mitarbeitern der endokrinologischen Klinik durchgeführt und ausgewertet, was wiederum möglicherweise zu Divergenzen in der Gesamteinschätzung geführt haben mag.
3. In manchen Fällen wurden mehrere Funktionstestungen durchgeführt, so dass die Diagnose revidiert werden musste. Diese Analyse beinhaltet allerdings nur die aktuellsten, korrigierten und revidierten Befunde, um vorausgegangene Fehler in der Diagnostik weitestgehend auszuschließen.
4. Ebenso können sich im Zeitraum der Datenerhebung, die zur Diagnostik verwendeten labormedizinischen Assays geändert haben, ohne dass es im Einzelfall dokumentiert und nachvollzogen werden konnte. Dies betrifft mit der Zentralisierung der Laboranalysen zum Beispiel die Umstellung von manuellen

Assays auf automatisierte Plattformen bzw. der heute immer sparsamere Einsatz von *Radioimmunoassays*.

Einschränkend ist zusätzlich zu beachten, dass im Falle eines nachgewiesenen Prolaktinoms die Ausfälle der gonadotropen Achse als Resultat der erhöhten Serum-Prolaktinspiegel gewertet wurden. Dies schließt ein, dass hier eventuelle Masseneffekte, die typischerweise auch zunächst die gonadotrope Achse beeinträchtigen könnten, unterschlagen wurden. Gleichzeitig könnte eine diskrete Begleithyperprolaktinämie zur Suppression der Gonadotropine geführt haben, was allerdings eventuell als Masseneffekt missgedeutet wurde.

Die Zahl der zur Auswertung zur Verfügung stehenden Daten musste eingeschränkt werden, da bei vielen Patienten eine Diskrimination von prä- und post-interventionellen Daten nicht mehr möglich war. In vielen Fällen war nicht sicher auszuschließen, dass die Hypophyseninsuffizienz durch den Tumor bedingt war, da die transnasale Entfernung des tumorösen Gewebes, *Gammaknife*-Chirurgie oder eine Bestrahlung in hohen Prozentsätzen selbst zu einer Einschränkung der Hormonsekretion führen. Um die Auswertung dennoch so genau wie möglich zu gestalten, wurden nur Patientendaten in die Analyse aufgenommen, bei denen sichergestellt werden konnte, dass eine Hypophyseninsuffizienz präinterventionell vorlag. Daher sind die beschriebenen hypophysären Einschränkungen - unter Berücksichtigung der oben genannten Punkte – als Effekt des tumorösen Wachstums zu bewerten.

Im Falle der primär nicht-hypophysären Tumore war eine solche Unterscheidung nicht zu treffen, da die Patienten mit entsprechender Symptomatik zunächst in der Neurochirurgie vorstellig wurden und erst postoperativ endokrinologisch evaluiert werden konnten.

5 Schlussfolgerung

Mithilfe der oben dargestellten – im Vergleich zu anderen epidemiologischen Daten – repräsentativen Analyse können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden. Im Vergleich zu anderen sellären Krankheitsentitäten werden hypophysäre Mikroadenome bezüglich ihrer Auswirkungen auf die hypophysäre Funktion unterschätzt. Es wird angenommen, dass diese Tumore aufgrund ihrer geringen Ausdehnung keine Hypophyseninsuffizienz verursachen können und daher auch im Vorfeld keiner hypophysären Funktionstestung nötig machen. Es konnte mithilfe dieser Analyse gezeigt werden, dass diese kleinen Adenome durchaus eine Einschränkung der Hypophysenfunktion verursachen können und dies sogar in einem recht hohen Prozentsatz. Um daher eine optimale und schnelle Substitutionstherapie beginnen zu können, muss eine solche Funktionstestung frühzeitig erfolgen, um auch die – wie hier gezeigt – häufigsten Defizite, nämlich den Ausfall der somatotropen und gonadotropen Achsen, was mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist, behandeln zu können.

Bei invasiver Therapie eines Hypophysenadenoms muss mit einer postoperativen lebenslangen hormonellen Substitutionstherapie gerechnet werden, worüber der Patient auch ausreichend aufgeklärt und geschult werden muss. Dies kann auch die Patienten betreffen, bei denen präoperativ kein hypophysäres Defizit vorlag.

Ein klinisch relevanter Hormonexzess kann durch invasive Therapie zur Remission gebracht werden, wohingegen eine bestehende Hypophyseninsuffizienz nur in einem kleinen Prozentsatz behoben werden kann. Auch dies sollte mit den Patienten ausführlich besprochen werden. Darüberhinaus sollte die Indikation zur invasiven Therapie verantwortungsbewusst und – nach Möglichkeit – interdisziplinär gestellt werden und bleibt Tumoren vorbehalten, die einen klinisch

apparenten Hormonexzess bzw. einen raumfordernden Effekt auf das umliegende Gewebe haben.

Bei anderen sellären Entitäten muss die Diagnostik und die Therapie dem entsprechenden Krankheitsbild angepasst sein.

Datenanalysen zu diagnostischen und therapeutischen Aspekten bei Patienten mit Läsionen der Sella- und Hypophysenregion

Doktorandin : Rhona Hodenius

Referent : PD Dr. med. Holger Willenberg

Zusammenfassung

Um die Auswirkung verschiedener sellärer Krankheitsentitäten auf die Funktion der Hirnanhangsdrüse zu untersuchen, wurden in einer retrospektiven Studie 600 Patienten mit Läsionen der Hypophysen- bzw. Sellaregion eingeschlossen. Ihre Daten wurden im Hinblick auf die Art der Läsion, ihrer Ausprägung und Behandlung untersucht und gegenübergestellt. Besonders relevant war hier die Fragestellung, inwieweit ein – verglichen mit anderen Patientenkollektiven – ähnliches Verteilungsmuster gefunden werden kann. Im Zentrum der Untersuchung stand außerdem die Frage, inwieweit auch Mikroadenome der Hypophyse, trotz ihrer geringen Ausmaße, die Funktion der Hirnanhangsdrüse beeinflussen und inwieweit sich eine Behandlung positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Dem gegenüber gestellt werden sollen die Ergebnisse von nicht-hypophysären Tumoren der Sellaregion und idiopathischen Läsionen.

Die benötigten Informationen wurden aus Patientenakten, Arztbriefen, histopathologischen Untersuchungsbefunden, sowie elektronischen Dokumenten zusammengestellt.

Es konnte gezeigt werden, dass sich diese Kohorte von 600 Patienten in alters- und geschlechtsbezogenen Häufigkeitsverteilung mit anderen Patientenkohorten deckt.

Die Daten zeigen, dass – entgegen der in der Literatur dargestellten Angaben – Mikroadenome in bemerkenswert häufiger Anzahl eine partielle Hypophyseninsuffizienz (11,7 Prozent) bzw. komplette (2,3 Prozent) verursachen. Obwohl bisher keine routinemäßige Testung der Hypophysenfunktion empfohlen wird, so wäre angesichts dieser Daten ein solches Vorgehen zu diskutieren.

Werden Hypophysenadenome therapiert (operativ, pharmakologisch oder durch Radiatio/Gammaknife-Chirurgie), so lässt sich feststellen, dass in dieser Studie ein Hormonexzess in 85 Prozent der Fälle erfolgreich beendet und eine bestehende Hypophyseninsuffizienz bei ca. 18 Prozent der Fälle revidiert werden konnte. Postoperativ war häufiger ein neu aufgetretenes hypophysäres Hormondefizit zu verzeichnen. Dementsprechend scheinen die aktuellen Therapieansätze im Falle einer invasiven Behandlung eine post-interventionelle Hormonsubstitutionstherapie mit einzuschließen.

In der Gruppe der nicht-hypophysären und idiopathischen Läsion der Hypophyse deckten sich die generellen Häufigkeiten mit denen anderer Kohorten bzw. mit epidemiologischen Daten in der Literatur.

6 Literatur

- [1] K. L. Moore, in *Grundlagen der Medizinischen Embryologie*, 2., durchges. A., Enke, Stuttgart, 1996, p. 162 f.
- [2] S. Melmed, K. S. Polonsky, P. R. Larsen, and H. M. Kronenberg, *Williams Textbook of Endocrinology: Expert Consult-Online and Print*, 12th edition. Saunders, 2011.
- [3] D. Drenckhahn and A. Benninghoff, in *Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen mit StudentConsult-Zugang: Band 2: Herz-Kreislauf-System, Lymphatisches ... Drüsen, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut.*, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2004, pp. 188 – 196.
- [4] K. Zilles and B. Tillmann, in *Anatomie*, 2010th ed., Springer, 2010, pp. 378 – 381.
- [5] R. F. Schmidt and F. Lang, in *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie ; mit 85 Tabellen ; mit herausnehmbarem Repetitorium*, Heidelberg: Springer-Medizin-Verl., 2010, pp. 441–446.
- [6] W. Böcker, H. Denk, P. U. Heitz, H. Moch, G. Höfler, and H. Kreipe, in *Pathologie: mit Zugang zum Elsevier-Portal*, 5th ed., Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2012, p. 295 f.
- [7] B. Allolio and H. M. Schulte, in *Praktische Endokrinologie*, 2nd ed., Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2010, pp. 15–66.
- [8] F. Jockenhövel, S. Gerhards, and C. Berg, *Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse*, 2., Aufl. Uni-Med, Bremen, 2011.
- [9] W. Saeger, D. K. Lüdecke, M. Buchfelder, R. Fahlbusch, H.-J. Quabbe, and S. Petersenn, "Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 156, no. 2, pp. 203–216, Feb. 2007.

- [10] B. M. Arafah, D. Prunty, J. Ybarra, M. L. Hlavin, and W. R. Selman, "The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, no. 5, pp. 1789–1793, May 2000.
- [11] P. U. Freda, A. M. Beckers, L. Katznelson, M. E. Molitch, V. M. Montori, K. D. Post, and M. L. Vance, "Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 4, pp. 894–904, Apr. 2011.
- [12] H. Lehnert, *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*, 2., völlig neu bearb. A. Thieme, Stuttgart, 2003.
- [13] H. Lehnert and H. Hübner, in *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*, Thieme, Stuttgart, 2009, pp. 14–60.
- [14] J. J. Lammoglia, F. Eyzaguirre, N. Unanue, R. Román, E. Codner, F. Cassorla, and V. Mericq, "[Congenital hypopituitarism: report of 23 cases]," *Rev Med Chil*, vol. 136, no. 8, pp. 996–1006, Aug. 2008.
- [15] J. P. Hardelin, J. Levilliers, S. Blanchard, J. C. Carel, M. Leutenegger, J. P. Pinard-Bertelto, P. Bouloux, and C. Petit, "Heterogeneity in the mutations responsible for X chromosome-linked Kallmann syndrome," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 2, no. 4, pp. 373–377, Apr. 1993.
- [16] A. Mocosch, C. Bernecker, H. S. Willenberg, and N. J. Neumann, "[Kallmann syndrome]," *Hautarzt*, vol. 62, no. 10, pp. 728–730, Oct. 2011.
- [17] H. John and C. Schmid, "Kallmann's syndrome: clues to clinical diagnosis," *Int. J. Impot. Res.*, vol. 12, no. 2, pp. 121–123, Apr. 2000.
- [18] D. K. Jin, "Systematic review of the clinical and genetic aspects of Prader-Willi syndrome," *Korean J Pediatr*, vol. 54, no. 2, pp. 55–63, Feb. 2011.
- [19] A. P. Y. Liu, W. F. Tang, E. T. Lau, K. Y. K. Chan, A. S. Y. Kan, K. Y. Wong, W. W. Y. Tso, K. Jalal, S. L. Lee, C. S. K. Chau, and B. H. Y. Chung, "Expanded Prader-Willi syndrome due to chromosome 15q11.2-14 deletion: Report and a review of literature," *Am. J. Med. Genet. A*, vol. 161, no. 6, pp. 1309–1318, Jun. 2013.

- [20] H. J. Schneider, I. Kreitschmann-Andermahr, E. Ghigo, G. K. Stalla, and A. Agha, "Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review," *JAMA*, vol. 298, no. 12, pp. 1429–1438, Sep. 2007.
- [21] P. Cohan, C. Wang, D. L. McArthur, S. W. Cook, J. R. Dusick, B. Armin, R. Swerdloff, P. Vespa, J. P. Muizelaar, H. G. Cryer, P. D. Christenson, and D. F. Kelly, "Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study," *Crit. Care Med.*, vol. 33, no. 10, pp. 2358–2366, Oct. 2005.
- [22] K. W. Norwood, M. D. Deboer, M. J. Gurka, M. N. Kuperminc, A. D. Rogol, J. A. Blackman, J. B. Wamstad, M. L. Buck, and P. D. Patrick, "Traumatic brain injury in children and adolescents: surveillance for pituitary dysfunction," *Clin Pediatr (Phila)*, vol. 49, no. 11, pp. 1044–1049, Nov. 2010.
- [23] A. Agha, M. Sherlock, and C. J. Thompson, "Post-traumatic hyponatraemia due to acute hypopituitarism," *QJM*, vol. 98, no. 6, pp. 463–464, Jun. 2005.
- [24] A. Fernandez, M. Brada, L. Zabuliene, N. Karavitaki, and J. A. H. Wass, "Radiation-induced hypopituitarism," *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 16, no. 3, pp. 733–772, Sep. 2009.
- [25] K. H. Darzy and S. M. Shalet, "Hypopituitarism following radiotherapy," *Pituitary*, vol. 12, no. 1, pp. 40–50, 2009.
- [26] H. S. Dökmetaş, F. Kilicli, S. Korkmaz, and O. Yonem, "Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome," *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 22, no. 5, pp. 279–283, May 2006.
- [27] S. Schrage and L. Sabo, "Sheehan syndrome: a rare complication of postpartum hemorrhage," *J Am Board Fam Pract*, vol. 14, no. 5, pp. 389–391, Oct. 2001.
- [28] C. Shivaprasad, "Sheehan's syndrome: Newer advances," *Indian J Endocrinol Metab*, vol. 15 Suppl 3, pp. S203–207, Sep. 2011.
- [29] N. Di Iorgi, F. Napoli, A. E. M. Allegri, I. Olivieri, E. Bertelli, A. Gallizia, A. Rossi, and M. Maghnie, "Diabetes insipidus--diagnosis and management," *Horm Res Paediatr*, vol. 77, no. 2, pp. 69–84, 2012.

- [30] S. Melmed, F. F. Casanueva, A. R. Hoffman, D. L. Kleinberg, V. M. Montori, J. A. Schlechte, and J. A. H. Wass, "Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline," *JCEM*, vol. 96, no. 2, pp. 273–288, Feb. 2011.
- [31] C. J. Schankin, A. K. Reifferscheid, M. Krumbholz, J. Linn, W. Rachinger, S. Langer, P. Sostak, T. Arzberger, H. Kretzschmar, and A. Straube, "Headache in patients with pituitary adenoma: Clinical and paraclinical findings," *Cephalalgia*, vol. 32, no. 16, pp. 1198–1207, Dec. 2012.
- [32] H.-C. Diener and N. Putzki, in *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, 4., überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart, 2008, p. 654 ff.
- [33] G. Catli, A. Abaci, E. Bober, and A. Büyükgebiz, "Clinical and diagnostic characteristics of hyperprolactinemia in childhood and adolescence," *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 26, no. 1–2, pp. 1–11, 2013.
- [34] W. Huang and M. E. Molitch, "Evaluation and management of galactorrhea," *Am Fam Physician*, vol. 85, no. 11, pp. 1073–1080, Jun. 2012.
- [35] F. Castinetti, I. Morange, B. Conte-Devolx, and T. Brue, "Cushing's disease," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 7, p. 41, 2012.
- [36] J. Rennert and A. Doerfler, "Imaging of sellar and parasellar lesions," *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 109, no. 2, pp. 111–124, Feb. 2007.
- [37] E. Ciccarelli and F. Camanni, "Diagnosis and drug therapy of prolactinoma," *Drugs*, vol. 51, no. 6, pp. 954–965, Jun. 1996.
- [38] A. Giustina, M. D. Bronstein, F. F. Casanueva, P. Chanson, E. Ghigo, K. K. Y. Ho, A. Klibanski, S. Lamberts, P. Trainer, and S. Melmed, "Current management practices for acromegaly: an international survey," *Pituitary*, vol. 14, no. 2, pp. 125–133, Jun. 2011.
- [39] M. Scacchi and F. Cavagnini, "Acromegaly," *Pituitary*, vol. 9, no. 4, pp. 297–303, 2006.
- [40] A. Giustina, A. Barkan, F. F. Casanueva, F. Cavagnini, L. Frohman, K. Ho, J. Veldhuis, J. Wass, K. Von Werder, and S. Melmed, "Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, no. 2, pp. 526–529, Feb. 2000.

- [41] J. Webster, "Clinical management of prolactinomas," *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, vol. 13, no. 3, pp. 395–408, Oct. 1999.
- [42] A. Schäffler, C. Bollheimer, R. Büttner, and C. Girlich, in *Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel: Indikation, Testvorbereitung und -durchführung, Interpretation*, 2., vollst. akt. u. erw. Aufl. Aufl. 2013., Springer, 2012.
- [43] M. FitzPatrick, L. M. Tartaglino, M. D. Hollander, R. A. Zimmerman, and A. E. Flanders, "Imaging of sellar and parasellar pathology," *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 37, no. 1, pp. 101–121, x, Jan. 1999.
- [44] X. Liu, H. Kano, D. Kondziolka, K.-J. Park, A. Iyer, S. Shin, A. Niranjana, J. C. Flickinger, and L. D. Lunsford, "Gamma knife stereotactic radiosurgery for drug resistant or intolerant invasive prolactinomas," *Pituitary*, Feb. 2012.
- [45] J. Hardy, "Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary," *Clin Neurosurg*, vol. 16, pp. 185–217, 1969.
- [46] P. De, D. A. Rees, N. Davies, R. John, J. Neal, R. G. Mills, J. Vafidis, J. S. Davies, and M. F. Scanlon, "Transsphenoidal surgery for acromegaly in wales: results based on stringent criteria of remission," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 8, pp. 3567–3572, Aug. 2003.
- [47] V. Gasco, F. Prodham, S. Grottoli, P. Marzullo, S. Longobardi, E. Ghigo, and G. Aimaretti, "GH therapy in adult GH deficiency: a review of treatment schedules and the evidence for low starting doses," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 168, no. 3, pp. R55–66, Mar. 2013.
- [48] M. Debono and R. J. Ross, "Optimal glucocorticoid therapy," *Endocr Dev*, vol. 20, pp. 173–180, 2011.
- [49] M. Debono, J. N. Price, and R. J. Ross, "Novel strategies for hydrocortisone replacement," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 23, no. 2, pp. 221–232, Apr. 2009.

- [50] M. Slawik, B. Klawitter, E. Meiser, M. Schories, O. Zwermann, K. Borm, M. Peper, B. Lubrich, M. J. Hug, M. Nauck, M. Olschewski, F. Beuschlein, and M. Reincke, "Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, no. 11, pp. 4115–4122, Nov. 2007.
- [51] T. Mindermann and C. B. Wilson, "Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 41, no. 3, pp. 359–364, Sep. 1994.
- [52] M. M. Fernández-Balsells, M. H. Murad, A. Barwise, J. F. Gallegos-Orozco, A. Paul, M. A. Lane, J. F. Lampropulos, I. Natividad, L. Perestelo-Pérez, P. G. Ponce de León-Lovatón, P. J. Erwin, J. Carey, and V. M. Montori, "Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 4, pp. 905–912, Apr. 2011.
- [53] N. Mathioudakis, S. Thapa, G. S. Wand, and R. Salvatori, "ACTH-secreting pituitary microadenomas are associated with a higher prevalence of central hypothyroidism compared to other microadenoma types," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 77, no. 6, pp. 871–876, Dec. 2012.
- [54] H. S. Willenberg, J. Feldkamp, R. Lehmann, M. Schott, P. E. Goretzki, and W. A. Scherbaum, "A case of catecholamine and glucocorticoid excess syndrome due to a corticotropin-secreting paraganglioma," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1073, pp. 52–58, Aug. 2006.
- [55] K. C. J. Yuen, D. M. Cook, P. Sahasranam, P. Patel, D. E. Ghods, H. K. Shahinian, and T. C. Friedman, "Prevalence of GH and other anterior pituitary hormone deficiencies in adults with nonsecreting pituitary microadenomas and normal serum IGF-1 levels," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 69, no. 2, pp. 292–298, Aug. 2008.
- [56] R. R. Lleva and S. E. Inzucchi, "Diagnosis and management of pituitary adenomas," *Curr Opin Oncol*, vol. 23, no. 1, pp. 53–60, Jan. 2011.
- [57] A. C. Hergenroeder, "Bone mineralization, hypothalamic amenorrhea, and sex steroid therapy in female adolescents and young adults," *J. Pediatr.*, vol. 126, no. 5 Pt 1, pp. 683–689, May 1995.

- [58] H. J. Schneider, U. Pagotto, and G. K. Stalla, "Central effects of the somatotrophic system," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 149, no. 5, pp. 377–392, Nov. 2003.
- [59] P. Davidson, R. Milne, D. Chase, and C. Cooper, "Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 60, no. 1, pp. 92–98, Jan. 2004.
- [60] M. Buchfelder, "Treatment of pituitary tumors: surgery," *Endocrine*, vol. 28, no. 1, pp. 67–75, Oct. 2005.
- [61] M. Gruber, H. Willenberg, and S. Bornstein, "Neue Entwicklungen bei Hypophysenerkrankungen," *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, vol. 137, no. 49, pp. 2540–2542, Nov. 2012.
- [62] N. Karavitaki and J. A. H. Wass, "Craniopharyngiomas," *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 37, no. 1, pp. 173–193, ix–x, Mar. 2008.
- [63] D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee, P. C. Burger, A. Jouvot, B. W. Scheithauer, and P. Kleihues, "The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System," *Acta Neuropathol*, vol. 114, no. 2, pp. 97–109, Aug. 2007.
- [64] P. Kendall-Taylor, P. J. Jönsson, R. Abs, E. M. Erfurth, M. Koltowska-Häggström, D. A. Price, and J. Verhelst, "The clinical, metabolic and endocrine features and the quality of life in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with adult-onset craniopharyngioma," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 152, no. 4, pp. 557–567, Apr. 2005.

7 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

25.2.2014

Rhona Comparot geb. Hodenius

8 Lebenslauf

Name: Rhona Comparot, geb. Hodenius
Geburtsdatum: 10.03.1988
Geburtsort: Mönchengladbach
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulbildung:

1994 - 1998 Grundschule Regentenstraße, Mönchengladbach
1998 - 2007 Stiftisches Humanistisches Gymnasium , Mönchengladbach

Studium:

2007 - 2013 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Beruflicher Werdegang:

2014 Beginn der Weiterbildung an der Klinik für Hämatologie, Onkologie
und Gastroenterologie der Kliniken Maria Hilf GmbH,
Mönchengladbach

8 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg bedanken, der mir das Thema der Dissertation überließ und mir mit Rat und Tat bei der Verfassung dieser Arbeit zu Seite stand. Ferner sei dem Kollegium der Endokrinologie gedankt, ganz besonders Frau Dr. Nguyen, Herrn Dr. Mannesmann, Herrn Dr. Bernecker und Herrn Dr. Haase, die mir ihre Daten zur Verfügung stellten und mich bei Rückfragen sehr unterstützt haben.

Außerdem möchte ich mich besonders bei meinen Eltern bedanken, für ihre Unterstützung, Geduld, ihren Zuspruch und ganz besonders ihren krummen Rücken und ihre schneekalten Füße.

Danke dir besonders, Aurèle!