

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Direktor: Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer

**Verlaufsbeobachtungen der Hypophysenfunktion bei Patienten mit
Hypophysenadenomen und anderen sellären Raumforderungen**

Dissertation

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

vorgelegt von
Sandra Hoge
aus Hannover
2003

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Professor Dr. med. L. Schaaf

Mitberichterstatter: Privatdozent Dr. med. W. Stummer

Privatdozent Dr. med. J. Schopohl

Professor Dr. med. D. Engelhardt

Mitbetreuung durch promovierte Mitarbeiter: Dr. med. Z. Korali

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 20.03.03

Meinem Vater und meiner Mutter in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	5
1.1.	Die Hypophyse.....	5
1.1.1.	Die Adenohypophyse: Hypophysenvorderlappen.....	6
1.1.1.1.	Die Hormone der Adenohypophyse und ihre Wirkungen.....	9
1.1.2.	Die Neurohypophyse: Hypophysenhinterlappen.....	10
1.2.	Funktionsstörungen der Hypophyse.....	10
1.2.1.	Hypopituitarismus.....	12
1.2.2.	Hormonexzess der Hypophyse.....	13
1.2.3.	Funktionsstörungen der Neurohypophyse.....	14
1.3.	Tumoren der Hypophyse.....	14
1.3.1.	Hormoninaktive Hypophysenadenome (HIA).....	15
1.3.2.	Hormonproduzierende Hypophysenadenome (HPA).....	15
1.3.2.1.	Prolaktinome.....	15
1.3.2.2.	Somatotrope Hypophysenadenome.....	16
1.3.2.3.	Corticotrope Hypophysenadenome.....	17
1.3.3.	Andere selläre Raumforderungen (ASRF).....	17
1.4.	Therapieverfahren von Hypophysentumoren.....	18
1.4.1.	Operation.....	18
1.4.2.	Medikamentöse Behandlung.....	19
1.4.3.	Bestrahlung.....	20
1.4.4.	Substitution bei Hormonmangel.....	21
1.4.5.	Sonstige Behandlung.....	22
1.5.	Fragestellung.....	22
2.	Patienten und Methodik.....	24
2.1.	Patienten.....	24
2.2.	Methodik.....	24
2.2.1.	Der Erhebungsbogen.....	24
2.2.2.	Klassifikation der Tumoren und Beurteilung der Hypophysenfunktion.....	25
2.2.3.	Normwerte und Testkits.....	31
2.2.4.	Datenverarbeitung und statistische Auswertung.....	32

3.	Ergebnisse.....	34
3.1.	Häufigkeitsverteilung der Tumorarten.....	34
3.2.	Tumorgroße und Lage bei Diagnosestellung.....	34
3.3.	Geschlechterverteilung.....	37
3.4.	Altersverteilung.....	37
3.5.	Leitsymptome.....	40
3.6.	Zufallsbefunde.....	43
3.7.	Anamnesezeiten.....	45
3.8.	Erstdiagnostiker.....	48
3.9.	Therapie.....	50
3.9.1.	Operation.....	50
3.9.2.	Medikamentöse Behandlung.....	51
3.9.3.	Bestrahlung.....	53
3.9.4.	Beobachtete und kontrollierte Patienten.....	54
3.10.	Verbesserung der Erstsymptome nach Therapie.....	55
3.11.	Resttumore.....	56
3.12.	Rezidive.....	57
3.13.	Hormonanalysen.....	59
3.13.1.	Vergleich der Hypophysenvorderlappenfunktion aller Tumorarten vor Operation/Behandlung.....	59
3.13.2.	Hormonanalysen der Hormoninaktiven Hypophysenadenome (HIA).....	60
3.13.2.1.	HIA mit operativer Therapie.....	60
3.13.2.2.	HIA mit anderer Behandlung.....	64
3.13.3.	Hormonanalysen der Hormonproduzierenden Hypophysenadenome (HPA).....	67
3.13.3.1.	HPA mit operativer Therapie.....	67
3.13.3.2.	HPA (Prolaktinome) mit medikamentöser Therapie.....	74
3.13.4.	Hormonanalysen der Patienten mit anderen sellären Raumforderungen (ASRF).....	78
3.13.4.1.	ASRF mit operativer Therapie.....	78
3.13.4.2.	ASRF mit anderer Behandlung.....	80
3.13.5.	Hormonanalysen der beobachteten und kontrollierten Patienten...	81

3.14.	Insuffizienz der Neurohypophyse.....	83
3.15.	Hyperprolaktinämie bei Patienten mit HIA und ASRF.....	85
3.16.	Betrachtung der Einflußgrößen auf die Anzahl der Achsenausfälle aller Tumorarten.....	88
4.	Diskussion.....	93
4.1.	Hypophysenvorderlappenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	93
4.2.	Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	94
4.3.	Prägnante Leitsymptome.....	95
4.4.	Viele Zufallsbefunde.....	96
4.5.	Lange Anamnesezeiten.....	97
4.6.	Therapie und Verbesserung der Erstsymptome.....	99
4.7.	Resttumore.....	99
4.8.	Rezidive.....	100
4.9.	Hypophysenvorderlappenfunktion aller Tumorarten im Krankheitsverlauf.....	101
4.9.1.	Hypophysenvorderlappenfunktion der operierten Patienten mit HIA im Krankheitsverlauf.....	102
4.9.2.	Hypophysenvorderlappenfunktion der operierten Patienten mit HPA im Krankheitsverlauf.....	104
4.9.3.	Hypophysenvorderlappenfunktion der Prolaktinom-Patienten mit medikamentöser Behandlung im Krankheitsverlauf.....	108
4.9.4.	Hypophysenvorderlappenfunktion Patienten mit ASRF im Krankheitsverlauf.....	109
4.9.5.	Hypophysenvorderlappenfunktion der beobachteten Patienten aller Tumorarten im Krankheitsverlauf.....	110
4.9.6.	Größe der Tumoren und Achsenausfall.....	111
4.10.	Insuffizienz der Neurohypophyse.....	111
4.11.	Begleithyperprolaktinämie.....	113
4.12.	Art der Studie.....	114
4.13.	Ausblick.....	115

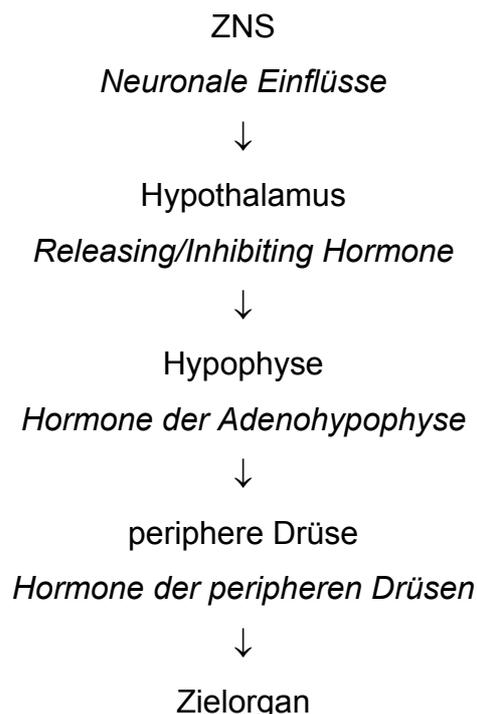
5.	Zusammenfassung.....	117
6.	Literatur.....	120
7.	Abkürzungen.....	130
8.	Anhang.....	131
9.	Danksagungen.....	143
10.	Lebenslauf.....	144

1. Einleitung

1.1. Die Hypophyse

Die Hypophyse hat einen Durchmesser von ca. 6 mm, befindet sich in der Sattelgrube des Keilbeins (Os sphenoidale) und besteht aus einem Vorder- (HVL), einem Hinterlappen (HHL) und dem Hypophysenstiel. Sie setzt sich aus zwei histologisch und funktionell unterschiedlichen Teilen, der Adenohypophyse (HVL) und der Neurohypophyse (HHL) zusammen. Über den Hypophysenstiel ist die Hypophyse mit ihrem Kontrollorgan, dem Hypothalamus verbunden. Die Adenohypophyse entwickelt sich in der vierten Embryonalwoche aus einer Abschnürung der Rathke Tasche, während die Neurohypophyse und der Hypophysenstiel aus dem Infundibulum, einer Erweiterung des Zwischenhirns (Diencephalon), hervorgehen. Die Hypophyse ist Verbindungsglied zwischen Nervensystem und Endokrinium. Sie ist die übergeordnete Drüse des gesamten endokrinen Systems, deren Hormone Stoffwechsel und Fortpflanzung direkt und indirekt über die peripheren Drüsen, die Schilddrüse, Ovarien, Hoden und Nebennieren steuern.

Abb.1: Steuerungsabfolge von hormonell vermittelten Reaktionen [aus Atwood et al.,1996]



1.1.1. Die Adenohypophyse HVL

Die Adenohypophyse ist eine endokrine Drüse, deren nach ihrer Färbbarkeit unterschiedlich benannte Zellen (azidophile, basophile, chromophobe) die glandotropen Hormone, luteinisierendes Hormon (LH), follikelstimulierendes Hormon (FSH), thyreotropes Hormon (TSH), adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und die Effektorhormone Human Growth Hormon (HGH, GH, auch somatotropes Hormon STH), Prolaktin (PRL) und melanozytenstimulierendes Hormon (MSH) bilden.

Der Hypothalamus kontrolliert Synthese und Freisetzung der Hypophysenhormone mit Releasing Hormonen, die zu einer gesteigerten Freisetzung führen, und Inhibiting-Hormonen, die die weitere Sekretion von Hormonen hemmen. Über einen feinen Kapillarplexus des Infundibulums gelangen die neurosekretorisch gebildeten Hormone zu den Drüsenzellen der Hypophyse (HP). Auch der Blutspiegel der Effektorhormone der peripheren Drüsen hat einen Einfluß auf die Hypophysenfunktion. Steigt die Konzentration der Effektorhormone im Blut an, wirkt das hemmend auf die Sekretion von Hypothalamus (HT) und Hypophyse (HP). Sinkt der Hormonspiegel der Effektorhormone wird in HT und HP die Hormonproduktion gesteigert. Ein komplexer Regelkreis von Stimulation und Inhibition der HVL-Hormone durch den Hypothalamus und die Effektorhormone der peripheren Drüsen sichert einen intakten Hormonhaushalt.

Tabelle 1: Releasing und Inhibiting Hormone des Hypothalamus und Hormone des Hypophysenvorderlappens

HYPOTHALAMISCHE HORMONE	HYPOPHYSENVORDERLAPPEN HORMONE
Releasing Hormone aktivieren	
Growth Hormone-Releasing Hormon (GHRH)	Growth Hormone (GH)
Luteinisierendes Hormon, bzw. Gonadotropin-Releasing-Hormon (LHRH, GnRH)	Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikelstimulierendes Hormon (FSH)
Thyreotropin-Releasing Hormon (TRH)	Thyreoida stimulierendes Hormon (TSH)
Corticotropin-Releasing Hormon (CRH)	Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)
Melanozyten-stimulierendes Releasing Hormon (MSHRH)	Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH)
Inhibiting Hormone hemmen	
Growth Hormone Inhibiting Hormon (GHIH, Somatostatin)	Growth Hormone (GH)
Melanozyten-stimulierendes Inhibiting Hormon (MSHIH)	Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH)
Prolaktin-Inhibiting Hormon (PIH)	Prolaktin (PRL)

Die im linken Abschnitt aufgelisteten hypothalamischen Hormone stimulieren bzw. inhibieren die im rechten Abschnitt aufgeführten Hypophysenvorderlappenhormone.

Abb.2: Hormoneller Regelkreis der Hypophyse für die Hypophysenvorderlappenhormone TSH, LH/FSH, ACTH und Prolaktin stimulierende und inhibierende Einflüsse auf den verschiedenen Ebenen [aus Hesch et al., 2000]

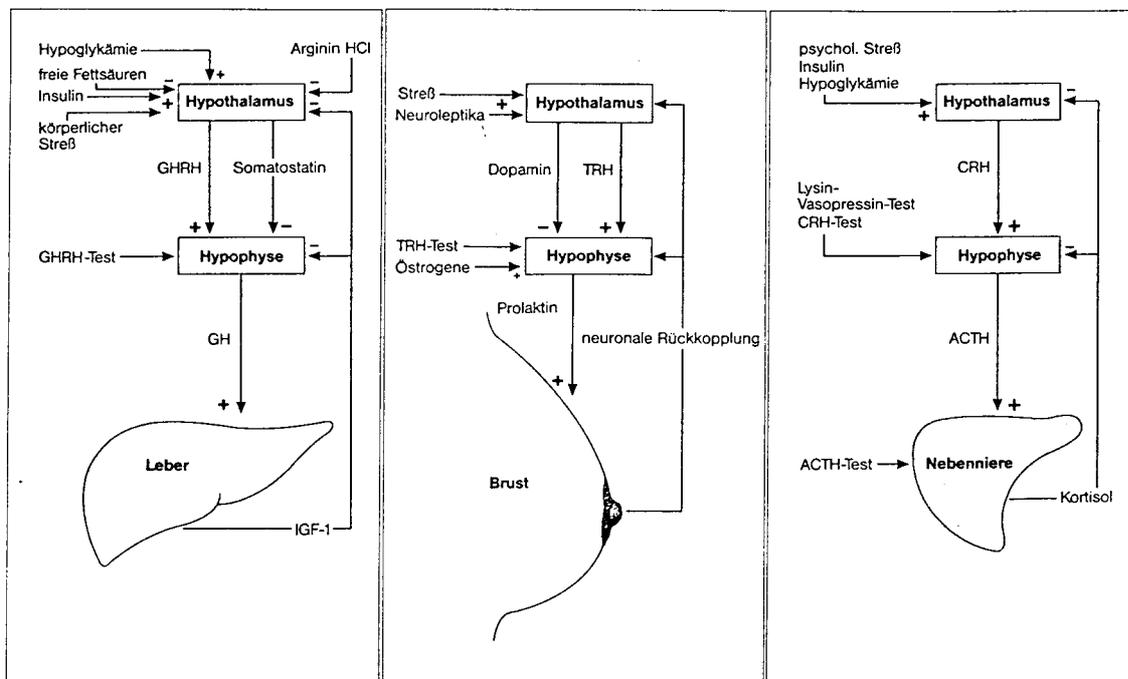
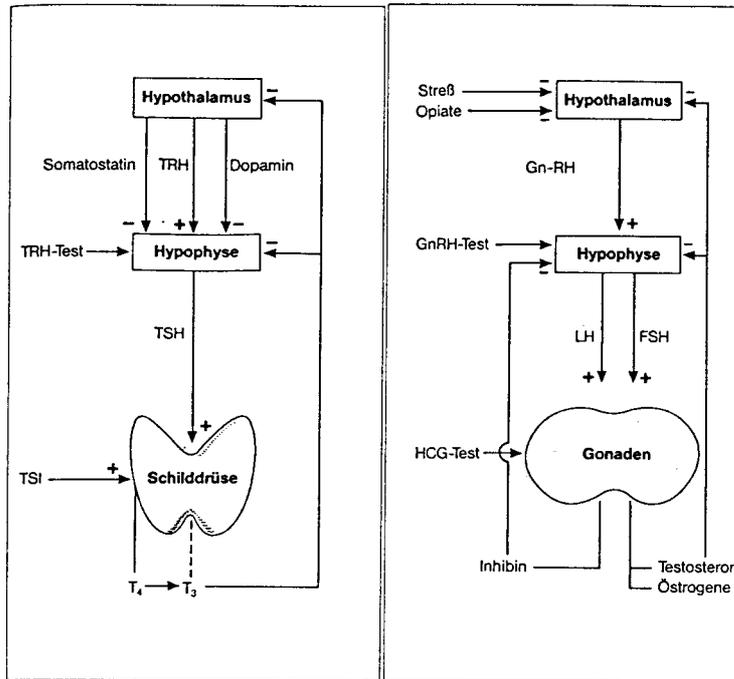


Abbildung 1: Thyreotrope Achse; TSI=Thyreoidstimulating Immunglobulin, Abbildung 2: Gonadotrope Achse, Abbildung 3: Somatotrope Achse, Abbildung 4: Mammotrope Achse, Abbildung 5: Corticotrope Achse

1.1.1.1. Die Hormone der Adenohypophyse und ihre Wirkung

GH, STH, Wachstumshormon oder auch somatotropes Hormon genannt, vermindert die Stickstoffausscheidung und fördert die Aufnahme von Aminosäuren in die Zelle. Die meisten Stoffwechselfvorgänge werden über das in der Leber gebildete IGF1 (früher als Somatomedin C bezeichnet) vermittelt. STH wird vor allem während des Schlafes sezerniert. Hunger, körperliche Anstrengung und Streß führen über eine vermehrte GHRH Ausschüttung zu einer gesteigerten STH- Sekretion. Eine erhöhte Konzentrationen freier Fettsäuren und Glukose im Blut und Somatostatin hemmen die Freisetzung.

LH steuert in den Ovarien der Frau die Follikelreifung und die Ausschüttung von Estradiol.

FSH steigert die Steroidbiosynthese, Follikelwachstum, Ovulation und die Gestagenbiosynthese.

LH und FSH steuern gemeinsam den normalen Zyklus der Frau mit Eisprung und Abbruchblutung. Beim Mann ist LH für die Androgenproduktion an den Leydig Zwischenzellen des Hodens und FSH für die Spermatogenese zuständig.

TSH stimuliert die Schilddrüse zur Produktion und Ausschüttung von Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) und erhöht die enterale Jodresorption. T3 und T4 steigern Grundumsatz und Gesamtstoffwechsel, fördern Wachstum und Entwicklung und beeinflussen Nervensystem, Muskulatur und Mineralstoffwechsel.

ACTH stimuliert in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde die Bildung und Ausschüttung von Cortisol. Die Freisetzung des Steroidhormons Cortisol unterliegt einem Tag-Nacht-Rhythmus mit einem Maximum am frühen Morgen und wird vermehrt bei körperlicher und geistiger Belastung ausgeschüttet. CRH fördert die Sekretion von ACTH. Hohe Cortisolserumkonzentrationen wirken hemmend auf die CRH und ACTH Produktion. Wirkungen von Cortisol sind unter anderen: Anhebung der Blutglukosekonzentration, Steigerung der Lipolyse, Steigerung der Sympathikuswirkung an Herz und Kreislauf und Hemmung von Entzündungs- und Immunreaktionen. Cortisol steigert Erythropoese und neutrophile Granulopoese, vermindert die Bildung von Lymphozyten, Monozyten, eosinophilen und basophilen Granulozyten.

PRL hat beim Mann keine bekannte physiologische Wirkung. Bei der Frau regt es postpartal die Milchbildung an. Über die Hemmung von LH und FSH kommt es zu einem anovulatorischen Zyklus während der Stillphase.

MSH wird nicht als eigenständiges HVL- Hormon gewertet. Bei Fischen und Reptilien reguliert es die Hautpigmentierung. Es wird diskutiert, ob es diese Wirkung auch beim Menschen auslöst.

1.1.2. Die Neurohypophyse: Hypophysenhinterlappen (HHL)

Die Neurohypophyse ist wesentlich kleiner als der Hypophysenvorderlappen. Sie besteht aus marklosen Nervenfasern, in deren Axonenden Vasopressin und Oxytocin gespeichert werden. Produziert werden die Neurohormone im Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis des Hypothalamus. Entlang der Neurone der Kerne gelangen sie in den HHL und von dort aus in den Blutkreislauf.

Vasopressin oder **Antidiuretisches Hormon (ADH)** stimuliert die renale Reabsorption von freiem Wasser.

Oxytocin wird am Ende der Schwangerschaft für Geburt und Laktation benötigt. Es wirkt auf die glatte Muskelzelle von Uterus und Brustdrüse, reguliert bei der Geburt die Wehen und fördert postpartal die Milchejektion. Beim Mann ist keine physiologische Bedeutung von Oxytocin bekannt. Es gibt Vermutungen darüber, daß Oxytocin eine Bedeutung bei Streß und Sexualität des Mannes hat [McGregor et al., 2001].

1.2. Funktionsstörungen der Hypophyse

Sämtliche Funktionsstörungen der Hypophyse werden als sekundäre Störungen des endokrinen Regelkreises von Hypothalamus, Hypophyse und den Zielorganen - Gonaden, Schilddrüse und Nebennierenrinde – bezeichnet. Als primäre Funktionsstörungen (Hypogonadismus, Hypothyreose, Hypocortisolismus) wird die Insuffizienz der Zielorgane, die bei intakter HP mit Steigerung der glandotropen Hormone einhergeht, benannt. Die tertiäre Funktionsstörung ist eine Insuffizienz des HT, aus der eine Verminderung, sowohl der glandotropen, als auch der Hormone der peripheren

Drüsen resultiert. Der Regelkreis Releasinghormon - glandotropes Hormon – Effektorhormon wird auch als Achse bezeichnet. Es gibt eine somatotrope, gonadotrope, thyreotrope und eine corticotrope Achse. Wie bereits erwähnt, können diese Achsen auf verschiedenen Ebenen gestört sein. Näher beschrieben werden sollen hier die sekundären Funktionsstörungen, also Defekte der HP. Es existieren viele Ursachen für Störungen der Hypophysenfunktion (siehe Tabelle 2). Am häufigsten sind Tumoren der HP und andere selläre Raumforderungen (ASRF) für eine hypophysäre Hypersekretion oder Insuffizienz verantwortlich. Dabei können einzelne oder mehrere glandotrope Hormone vermehrt oder vermindert sezerniert werden.

Tabelle 2 : Übersicht der Ursachen von Hypophysenfunktionsstörungen

URSACHEN VON HYPOPHYSENFUNKTIONSTÖRUNGEN
Tumoren:
<ol style="list-style-type: none"> 1. hormoninaktive Hypophysenadenome (HIA) 2. hormonproduzierende Hypophysenadenome (HPA) 3. andere selläre Raumforderungen (ASRF) 4. supraselläre Raumforderungen 5. Metastasierende Karzinome
Trauma:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Operation 2. Bestrahlung 3. Schädelhirntrauma, Hypophysenstieldrehung, Hypophysenstielabriß
Gefäßkrankungen:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Postpartale Nekrose (Sheehan-Syndrom) 2. Hypophysenapoplexie 3. Diabetische postpartale Nekrose 4. Karotisaneurysma
Entzündlich:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Granulome (Sarkoidose, Tuberkulose, Syphilis) 2. Autoimmunhypophysitis
Andere:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Entwicklungsstörungen 2. Hämochromatose 3. Amyloidose 4. Genetische Fehlbildungen

Fehlen einzelne glandotrope Hormone, liegt ein partieller Hypopituitarismus vor. Werden alle Hormone unterhalb ihrer Normbereiche gemessen besteht ein totaler oder Panhypopituitarismus (Globalinsuffizienz des HVL).

1.2.1. Hypopituitarismus

Der Ausfall eines einzelnen Hypophysenhormones zeigt typische Symptome, die im folgenden näher beschrieben werden sollen. Fallen mehrere Hormone zeitgleich aus, kommt es zu einem Symptomkomplex.

Während man noch vor einigen Jahren glaubte, Wachstumshormon würde nur vor dem Schluß der Epiphysenfugen vom Körper benötigt, ist heute bekannt, daß auch der **Wachstumshormonmangel** des Erwachsenen Symptome auslöst [Cuneo et al., 1992; Carroll et al., 1998]. Nachgewiesen wurden Adynamie und Depressionen, steigende Fett- bei Verminderung der Muskelmasse, Hyperlipidämie, Hypoglykämie, Anhebung des Osteoporose- und Arterioskleroserisikos.

Ein sekundärer **Hypogonadismus** (Mangel an LH und FSH) mit Libido- und Potenzverlust, sekundärer Amenorrhoe, Infertilität und Schwinden der Sekundärbehaarung ist häufig eine Begleiterkrankung von hormonproduzierenden wie hormoninaktiven Hypophysenadenomen und anderen sellären Raumforderungen.

Auch die sekundäre oder zentrale **Hypothyreose** (Mangel an TSH) ist eine Begleiterkrankung bei Hypophysentumoren und tritt häufig nach Bestrahlung auf. Symptome der Hypothyreose sind körperlicher und geistiger Leistungsabfall, Antriebsarmut, Bradykardie, erhöhte Kälteempfindlichkeit, Gewichtszunahme, Obstipation, Haarausfall, trockene Haut, Myopathie und Arteriosklerose.

Das vollständige Fehlen von Cortisol ist dauerhaft nicht mit dem Leben vereinbar. Kommt es bei einer körperlichen oder emotionalen Streßsituation über vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen nicht zu einer Steigerung von ACTH und damit Cortisol, tritt eine lebensgefährliche Nebennierenrindeninsuffizienz (**Addison-Krise**) auf. Schock, Exsikkose, Hypotonie, Oligurie, Hypoglykämie, Hyponatriämie und Hyperkaliämie enden letal, wenn nicht rechtzeitig Cortisol substituiert wird. Bei hormoninaktiven Hypophysenadenomen findet sich häufig eine Verminderung der ACTH- und damit der Cortisolausschüttung. Symptome der Teilinsuffizienz der Nebennierenrinde sind: Hypotonie, Gewichtsverlust, Dehydration, Leistungsabfall und schnelle Ermüdbarkeit.

Verstärkte Pigmentierung von Haut- und Schleimhäuten und Mangel an Mineralocorticoiden treten im Gegensatz zum primären Hypoadrenalismus nicht auf.

1.2.2. Hormonexzeß der Hypophyse

Bei einer autonomen Hormonüberproduktion durch Hypophysenadenome wird meist nur ein Hormon vermehrt produziert. Folgende Krankheitsbilder von Hormonexzessen der jeweiligen Hormone sind bekannt:

Ein **Prolaktinüberschuß** ist die häufigste Form des Hormonexzesses. Es gibt unterschiedliche Ursachen einer Hypersekretion von Prolaktin (PRL). Physiologisch ist eine gesteigerte PRL-Sekretion am Ende der Schwangerschaft und während der Laktation. Sie kann auch bei Streß, Stimulierung der Brustwarzen, Brustwandläsionen, chronischer Niereninsuffizienz oder fortgeschrittener Leberzirrhose auftreten. Pathologische PRL-Exzesse können durch Prolaktinome, TRH-Überschuß und medikamentös durch Dopaminrezeptor-Antagonisten ausgelöst werden. Auch ein hormoninaktiver sellärer oder sellanaher Tumor kann durch eine Deformation der Sella den Hypophysenstiel komprimieren, so daß Dopamin seine Rezeptoren nicht erreicht und der hemmende Einfluß des Dopamins auf die Prolaktinproduktion wegfällt (Entzügelungs- oder Begleithyperprolaktinämie, siehe Kapitel 1.3.2.1.).

Der **Morbus Cushing** ist die zentrale Form eines **Hypercortisolismus**, bei der ein HVL-Adenom vermehrt und autonom ACTH sezerniert und so die Nebennierenrinde zu Hyperplasie und Überproduktion von Cortisol anregt. Die geschätzte Inzidenz liegt zwischen 0,7 und 2,4 auf 1 000 000 Einwohner pro Jahr [Ambrosi et al., 1991; Etxabe et al., 1994].

Das Krankheitsbild der **Akromegalie** ist die Folge eines chronischen Wachstumshormonexzesses, dessen Ursache zu 98% ein STH-sezernierendes Hypophysenadenom darstellt. In ausgesprochen seltenen Fällen kann auch eine ektopische GH- oder GHRH-Sekretion Auslöser einer Akromegalie sein [Melmed, 1990].

Eine sekundäre **Hyperthyreose** wird durch eine Überproduktion von TSH verursacht. Ein TSH-produzierendes Hypophysenadenom ist in weniger als 0,1% der Fälle Ursache

einer Hyperthyreose [Faglia et al.,1987]. Es treten Symptome einer Überproduktion von Schilddrüsenhormonen auf. Struma, Gewichtsverlust trotz Heißhunger, psychomotorische Unruhe, Tachykardien, Rhythmusstörungen, Wärmeintoleranz, vermehrtes Schwitzen, gesteigerte Stuhlfrequenzen und pathologische Glukosetoleranz sind typisch. Auch Myopathie, Osteopathie, Fettleber, Zyklusstörungen und Infertilität können Folgen einer langfristig erhöhten fT3-, fT4- und TSH- Serumkonzentration sein.

Hormonproduzierende Hypophysenadenome, die vermehrt LH/FSH sezernieren, sind eine Rarität. [Young et al., 1996; Snyder et al., 1985]

1.2.3. Funktionsstörungen der Neurohypophyse

Häufigste Ursache für einen **ADH-Mangel** sind Operationen von Tumoren der Hypophyse. Je nach Ausmaß der Gewebeverletzung kann es zur spontanen Remission der HHL-Funktionseinschränkung kommen oder zu einer Persistenz. In seltenen Fällen tritt ein idiopathischer ADH-Ausfall auf. Auch supraselläre Hypophysenadenome und Tumoren können zu einer Einschränkung des HHL führen. Ein Mangel an ADH führt zum zentralen Diabetes insipidus. Das fehlende ADH führt zu einer Unfähigkeit der Nieren den Harn zu konzentrieren. Infolge dessen werden große Mengen freien Wassers ausgeschieden (Polyurie) und osmoregulativ tritt ein verstärktes Durstgefühl (Polydipsie) auf. Kommt es zu mangelndem Flüssigkeitsersatz, tritt eine Hypernatriämie auf.

Krankheitsbilder mit Über- oder Unterproduktion von **Oxytocin** sind außerhalb der Schwangerschaft nicht bekannt.

1.3. Tumoren der Hypophyse

Raumforderungen der Hypophyse machen ca. 10% aller intrakraniellen Tumoren aus. Es sind meistens benigne Tumoren des HVL. Die geschätzte Inzidenz von Hypophysenadenomen liegt bei 25-40/1000 000 Einwohner/Jahr, die Prävalenz bei 300/1000 000 Einwohner [Faglia, 1993; Buchfelder, 1999].

Von zahlreichen Möglichkeiten der Einteilung von sellären Tumoren haben sich zwei bis heute bewährt. Einmal teilt man nach Größe in Mikroadenome ≤ 10 mm und Makroadenome >10 mm [Hardy, 1979] ein, dann wird nach Aktivität und Ursprung der

Tumoren in hormoninaktive Adenome HIA, hormonproduzierende Adenome HPA, sowie andere selläre Raumforderungen ASRF klassifiziert. Als ASRF werden Tumoren nicht hypophysären Ursprungs bezeichnet, die durch ihre selläre Lokalisation verdrängend wirken und damit die Funktion der Hypophyse beeinträchtigen können. In dieser Studie sind Patienten mit den in den folgenden Kapiteln beschriebenen Tumoren erfaßt.

1.3.1. Hormoninaktive Hypophysenadenome (HIA)

Asymptomatische Vergrößerungen der HP finden sich bei ca. 10% der normalen Bevölkerung und bei 20% der obduzierten Erwachsenen [Hall et al., 1994]. Da nicht vermehrt Hormone gebildet werden, machen sich HIA oft erst durch ihre Größenausdehnung bemerkbar. Durch die anatomische Nähe zum Chiasma opticum und den begrenzten Raum des Schädelinneren sind Sehstörungen und Kopfschmerzen häufig Symptome, die zur Diagnosefindung führen. Außerdem führt die Größenausdehnung des Tumors zu Partial- oder sogar zu Totalausfällen der Hypophysenfunktion. Werden keine Hormone mehr produziert, kommt es zu einem kompletten Hypophysenvorderlappenausfall, und die fehlenden Hormone müssen ersetzt werden. Symptome des Pan- bzw. partiellen Hypopituitarismus sind im Kapitel 1.2.1. beschrieben.

1.3.2. Hormonproduzierende Hypophysenadenome (HPA)

Einer gesteigerten Sekretion von einem oder maximal drei HVL- Hormonen kann eine Insuffizienz der Effektorndrüse vorausgehen, wobei sich Anteile der HP autonomisieren und es zu Hormonexzessen kommen kann. Aber auch ohne Insuffizienz der peripheren Drüsen kann es zur Mehrsekretion von Hypophysenhormonen kommen, die mit der Vergrößerung der Hypophyse einhergehen. Etwa 50-60% aller Hypophysenadenome sind Prolaktinome, ca. 20% somatotrope Adenome und ca. 10% corticotrope Adenome [Biller, 1999; Aron et al., 2001].

1.3.2.1. Prolaktinome

Ein Prolaktinom ist ein prolaktinsezernierendes, meist chromophobes Hypophysenadenom. Über Ätiologie und Inzidenz herrscht keine einheitlich Meinung in der Literatur.

Die Diagnose eines Prolaktinoms ist nach Ausschluß aller anderen möglichen Ursachen einer persistierenden Hyperprolaktinämie aufgrund der Ergebnisse von Anamnese, neuroradiologischen und hormonanalytischen Untersuchungen zu stellen.

Eine erhöhte Prolaktinserumkonzentration hemmt die GnRH- und FSH- Freisetzung und führt somit zu einem hypothalamischen Hypogonadismus [Lui,1995]. Symptome der menstruierenden Frau sind Amenorrhö und Galaktorrhö, beim Mann kommt es zu Libido- und Potenzverlust, in seltenen Fällen auch zu Galaktorrhö.

Therapie der Wahl ist die Behandlung mit Dopaminagonisten (DA). Große Adenome, die auf die medikamentöse Therapie nicht ansprechen, müssen operiert werden.

1.3.2.2. Somatotrope Hypophysenadenome

Eine Mehrsekretion von STH ist selten, die Inzidenz liegt bei 3,3 auf eine Million Einwohner [Melmed et al., 1995]. Sind die Epiphysenfugen noch nicht geschlossen, kommt es zum hypophysären Riesenwuchs. Beim Erwachsenen führt eine exzessiv erhöhte STH-Konzentration schleichend zum Krankheitsbild der Akromegalie, welches mit Vergrößerungen der Akren, des Kopfumfanges sowie der inneren Organe einhergeht. Andere häufige Symptome sind ein Karpaltunnelsyndrom, Hyperhidrosis, Hypertrichosis und eine pathologische Glukosetoleranz. Vor allem die Cardiomegalie führt bei langer Persistenz der erhöhten STH-Konzentration durch Insuffizienzen der Herzklappen zu Rhythmusstörungen und einer daraus resultierenden Lebensgefährdung der Patienten.

Therapie der Wahl ist die operative Entfernung des Adenoms. Bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Operation kann auch strahlentherapeutisch behandelt werden. Bewährt hat sich vor allem die postoperative Bestrahlung, wenn der Tumor intraoperativ nicht vollständig entfernt werden konnte. Für Patienten, die weder operativ noch strahlentherapeutisch behandelt werden können, besteht die Möglichkeit einer medikamentösen Behandlung mit einem Somatostatinanalogon. Häufiger werden Somatostatinanaloga peri- oder postoperativ und nach Bestrahlung zur Tumorreduktion

und Senkung der STH-Konzentration eingesetzt [Melmed et al,1995]. 1975 fanden Chiodini et al. heraus, daß Dopaminagonisten die STH-Sekretion vermindern. Heute werden ca. 10% der Akromegalie-Patienten mit Dopaminagonisten therapiert [Stalla, 2001].

1.3.2.3. Corticotrope Hypophysenadenome

Als Morbus Cushing ist das Krankheitsbild eines vermehrt ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms mit den typischen Symptomen des Cortisolexzesses definiert. Bei dauerhaft erhöhter Cortisol-Serumkonzentration kommt es zu einer Depotfettumverteilung mit Mondgesicht, Büffelnacken und Stammfettsucht. Ein gesteigerter Katabolismus führt zu Osteoporose, Myopathie und Adynamie. Weitere Symptome sind Hypertonie, eine diabetogene Stoffwechsellage, Blutbildveränderungen und psychische Auffälligkeiten. Eine hohe Cortisolserumkonzentration führt zu gesteigerter Androgenproduktion und kann dadurch bei betroffenen Frauen Virilismus, Hirsutismus und Zyklusstörungen auslösen. Behandlung der Wahl ist die chirurgische Adenomektomie [Lamberts et al., 1995]. Persistiert der hohe Cortisolspiegel, kann eine Bestrahlung erforderlich werden [Bochicchio et al., 1995].

1.3.1. Andere selläre Raumforderungen

Selläre Tumoren nicht hypophysären Ursprungs sind keine Seltenheit [Albrecht et al., 1995]. Unter dem Begriff „andere selläre Raumforderungen“ werden in der vorliegenden Studie folgende pathologische Veränderungen zusammengefaßt:

- Meningeome
- Kraniopharyngeome
- pilozytische Astrozytome
- Lipome
- Chordome
- Zysten
- Empty Sella Syndrome
- Epidermoide
- Metastasen

Diese gutartigen Tumoren (Ausnahme Metastase) breiten sich sellär aus, verdrängen damit Hypophysengewebe und können zu Einschränkungen der Hypophysenvorder- und Hinterlappenfunktion führen. Auch Tumoren, die nicht direkt die Hypophyse komprimieren, können bei Größenzunahme über eine Hirndrucksteigerung Auslöser von Funktionsstörungen der HP sein. Typische Symptome sind dann außer Kopfschmerzen und Sehstörungen Mangelerscheinungen der fehlenden Hormone (siehe Kapitel 1.2.1.). Therapie der Wahl ist die vollständige operative Entfernung des Tumors. Weitere Therapiemaßnahmen können Bestrahlung und Chemotherapie sein. Bei Hormonmangel muß eine Substitutionstherapie durchgeführt werden.

1.4. Therapieverfahren von Hypophysentumoren

Als Therapie zur Behandlung von Hypophysenadenomen und anderen sellären Raumforderungen stehen je nach Tumorart und Ausdehnung vor allem drei Behandlungsformen im Vordergrund: Operation, Medikamentengabe und Bestrahlung. Therapie der Wahl von hormoninaktiven Adenomen und den in dieser Studie unter anderen sellären Raumforderungen zusammengefaßten Tumoren, sowie STH- und ACTH- produzierenden Adenomen ist eine vollständige operative Entfernung des Tumors [Thorner et al., 1998].

Die Behandlung von Prolaktinomen wird kontrovers diskutiert [Molitch et al., 1997]. Prolaktinome werden vorwiegend mit Dopaminagonisten behandelt, bei sehr großen und ungünstig plazierten oder therapieresistenten Prolaktinomen kann eine Operation indiziert sein [Zacur, 1999]. Während als Therapie der Wahl für Prolaktinome mit über 20-jähriger Behandlungserfahrung Dopaminagonisten (DA) galten, wird in der aktuellen Literatur vor allem für Mikroadenome eine operative Entfernung als gute Alternative zu einer meist lebenslang andauernden Behandlung mit DA empfohlen [Tyrrell et al., 1999]. Patienten, die entweder Kontraindikationen gegen die empfohlene Therapie oder kleine, symptomarme, zufällig entdeckte Tumoren aufweisen, können beobachtet und bei Bedarf mit den fehlenden Hormonen substituiert werden.

1.4.1. Operation (OP)

Es werden hauptsächlich zwei Operationstechniken zur Entfernung von Hypophysenadenomen angewandt: die frontale oder frontoparietale Kraniotomie und die

transspheoidale Operation. Die Kraniotomie wird heute nur noch selten und ausschließlich bei sehr großen Tumoren angewandt und ist mit erheblichen Nebenwirkungen belastet, während mit der transspheoidalen Operation vor allem Mikroadenome selektiv und unter Schonung des gesunden Gewebes entfernt werden können [Mason et al., 1997]. Die Mortalität der transspheoidalen OP bei Mikroadenomen liegt bei 0,27%, die Morbidität bei 1,7, bezogen auf 2600 Eingriffe. Der gleiche Eingriff hat bei Makroadenomen sowohl eine höhere Mortalität (0,86%) als auch Morbidität (6,3%) [Gilbert et al., 1995]. Indikation für die operative Therapie sind vor allem für HIA fortschreitende Sehstörungen, Kopfschmerzen und andere nervale Beeinträchtigungen durch das Tumorwachstum. Bei Hormonexzessen der STH- und ACTH-produzierenden Adenome muß wegen der Spätfolgen (siehe Kapitel 1.3.2.2. bzw. 1.3.2.3.) nach Diagnosestellung baldmöglichst operiert werden. Die Indikation zur Operation beim Prolaktinom wird in der Literatur heute kontrovers diskutiert [Molitch et al., 1997].

Nebenwirkungen der Operation sind neben allgemeinen Risiken von operativen Eingriffen (Narkoserisiko, Infektion, Blutung, Verletzung von Nerven und umgebendem Gewebe) speziell vorübergehender oder anhaltender Hypopituitarismus, Diabetes insipidus, in seltenen Fällen Rhinoliqorrhö, Visusverlust, Augenmuskellähmung, Meningitis und Apoplexie. Mit steigender Tumorgröße und damit steigender Ausdehnung der Operation wächst das Risiko von unerwünschten Folgen des operativen Eingriffes.

1.4.2. Medikamentöse Behandlung

Dopaminagonisten

Therapie der Wahl vor allem für Mikroprolaktinome ist der Einsatz von Dopaminagonisten (DA) zur Tumorverkleinerung und Beseitigung der durch die massive Prolaktinerhöhung verursachten Symptome Amenorrhö, Galaktorrhö sowie Libido- und Potenzverlust. Das früher am meisten verwandte Präparat ist Bromocriptin. Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und orthostatische Hypotension. Weniger Nebenwirkungen werden durch die neueren DA Generationen wie Lisurid, Quinagolid und Cabergolin hervorgerufen. Auch bei Makroprolaktinomen kommt es unter DA-Behandlung zur Senkung der erhöhten Prolaktinserumkonzentration und zu einer Größenabnahme des Tumors, oft steigt jedoch nach Absetzen des Medikamentes die Prolaktinserumkonzentration wieder pathologisch an [Schlechte, 1995]. Auch für

Makroprolaktinome wird die Einnahme von DA als Therapie der Wahl von vielen Autoren empfohlen [Molitch et al., 1985; v Werder, 1991; Feigenbaum et al., 1996; Molitch et al., 1997; Aquati et al., 2001]. Bei ca 10% der Akromegalie-Patienten werden DA zur STH-Sekretionshemmung genutzt. Sie werden als begleitende Therapie, bei postoperativ ansteigendem STH-Spiegel eingesetzt [Liuzzi et al., 1990].

Somatostatin und Analoga

Somatostatin (z.B. Octreotid), ein STH-Antagonist, ist die wirksamste Zusatztherapie bei Akromegalie. Es kann entweder präoperativ zur Tumorverkleinerung oder postoperativ bei Persistenz des STH-Überschusses und/oder dem Warten auf den Effekt einer Nachbestrahlung eingesetzt werden. Bei Kontraindikation gegen OP und Bestrahlung wird die Somatostatingabe auch als alleinige Behandlungsform angewandt. Nebenwirkungen sind Diarrhö, Steatorrhö und Bildung von Gallensteinen [Stevenaert et al., 1993; Melmed et al., 1995].

1.4.3. Bestrahlung

Sowohl für Patienten mit großen inoperablen HIA oder HPA mit STH- oder ACTH-Exzessen als auch für Patienten, bei denen eine Kontraindikation gegen die OP besteht, oder die eine OP ablehnen, stellt die Bestrahlungstherapie eine mögliche Alternative zur OP und medikamentöser Behandlung dar. Häufig wird die radiologische Therapie als Ergänzung zur operativen und medikamentösen Behandlung genutzt [Tsang et al., 1994; Sasaki et al., 2000; Ikeda et al., 2001]. Besonders bewährt hat sie sich bei postoperativ anhaltenden Hormonexzessen, großen Resttumoren oder schnell wachsenden Rezidiven.

Häufigste Nebenwirkungen sind reversibler oder irreversibler Hypopituitarismus [Snyder et al., 1986; Shalet, 1993; Tsang et al., 1994], Gesichtsfeldausfälle, Okulomotoriusdysfunktionen, Antriebsschwäche und Erschöpfung.

Die drei gebräuchlichsten Methoden sind:

1. Die perkutane fraktionierte Radiotherapie
2. Die Radiochirurgie mit dem Gamma-Knife, stereotaktisch einzeitig oder fraktioniert
3. Die Bestrahlung mit schweren Teilchen

1. Die am häufigsten gewählte Form der Bestrahlung für Hypophysenadenome mit den besten und am längsten dokumentierten Verläufen ist die perkutane fraktionierte Strahlentherapie, bei der mit ca. 4000-5000 cGy über fünf Wochen bestrahlt wird (Einzeldosis 180-200 cGy) [Quabbe et al., 1997]. Sie führt bei STH produzierenden Tumoren zur Verminderung von Tumorwachstum und Hormonüberschuß [Eastman et al., 1979], ist jedoch bei Morbus Cushing kaum wirksam. Die Bestrahlung von Prolaktinomen wird nur in Einzelfällen empfohlen, da sich Nutzen und Schaden dieser Therapie nicht die Waage halten. Es wird zwar eine Tumorverkleinerung erreicht, sie geht jedoch in der überwiegenden Zahl der Fälle mit einem Hypopituitarismus infolge massiver Schädigung von gesundem Hypophysengewebe einher. Der volle Bestrahlungseffekt tritt erst nach 5-10 Jahren ein [Tsang et al., 1994; Feigenbaum et al. 1996].

2. Die Radiochirurgie mit dem Gamma-Knife erlaubt die Applikation der 2-3 fachen Bestrahlungsdosis der konventionellen Radiotherapie in einer einzigen Sitzung. Ein für jeden Patienten speziell angefertigter „stereotaktischer Rahmen“ läßt die hochfokussierte Strahlung des Gamma-Knifes auf einen halben Millimeter genau auf den Tumor auftreffen. Die stereotaktische Radiochirurgie wird erst seit kurzem im Rahmen von Studien angewandt. Sie zeigt bis jetzt gute Ergebnisse. Langzeitbeobachtungen und prospektive randomisierte Studien stehen jedoch noch aus [Engenhart-Cabillic et al., 1999]. Bei Akromegalie ist sie ähnlich wirksam wie die konventionelle Strahlentherapie, bei M. Cushing wirkt sie wesentlich besser als diese [Motti et al., 1996; Gilbert et al., 1995].

3. Die Therapie mit schweren Teilchen (α -Teilchen oder Protonenstrahl) kann wegen des begrenzten Bestrahlungsfeldes nur bei sellären Tumoren bis 1,5 cm Durchmesser ohne extraselläre Anteile angewandt werden. Der fokussierte Strahl erlaubt pro Sitzung eine mehr als doppelt so hohe Strahlendosis wie bei der konventionellen Therapie. Mit dem Protonenstrahl werden bei Tumoren des M. Cushing bessere Ergebnisse erzielt als bei STH-sezernierenden Adenomen. Der volle therapeutische Effekt tritt meistens innerhalb von zwei Jahren nach der Bestrahlung ein [Aron et al., 2001].

1.4.1. Substitution bei Hormonmangel

Besteht eine Partial- oder Globalinsuffizienz der Hypophyse, müssen die fehlenden Hormone ersetzt werden. Bei Insuffizienz des HVL werden die Zielhormone Estradiol/Testosteron, Thyroxin, Hydrocortison und Wachstumshormon substituiert. Besteht eine Insuffizienz des HHL muß auch mit Desmopressin (Minirin®) behandelt werden. Die Substitution sollte vor, während und nach der Behandlung von Hypophysentumoren durchgeführt werden und muß, wenn sich die HP nicht erholt, lebenslang erfolgen [Korali et al., 2001; Orrego et al., 2000].

1.4.5. Sonstige Behandlung

Neben den drei oben beschriebenen Therapien und Kombinationen derselben können gerade zufällig entdeckte und wenig bis gar nicht symptomatische Tumoren oder Adenome der Hypophyse zunächst lediglich beobachtet werden. Dabei sollte der Patient über mögliche Symptome aufgeklärt sein und auch bei völliger Symptomfreiheit alle drei bis sechs Monate einen Kontrolltermin wahrnehmen, bei dem er klinisch, endokrinologisch und bei Bedarf auch röntgenologisch untersucht wird. Fehlende Hormone werden substituiert.

1.5. Fragestellung

Anlaß für diese retrospektiv angelegte Studie war die Tatsache, daß in der Literatur über die Funktion der Hypophysenvorder- und Hinterlappenhormone vor und nach Operation oder medikamentöser Behandlung bei Patienten mit Hypophysenadenomen keine detaillierte Beschreibung von Erholungszeiträumen der Hypophysenfunktion existiert. Darüber, ob und zu welchem Zeitpunkt sich die Hormonachsen nach Behandlung erholen, besteht Unklarheit. In der Neuroendokrino-logischen Ambulanz des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie in München werden zahlreiche Patienten mit sellären Raumforderungen betreut. Dies ermöglichte eine umfangreiche Studie mit folgenden Fragestellungen durchzuführen:

1. Welche glandotropen Achsen sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gestört?
2. Wie verhalten sich die glandotropen Achsen im zeitlichen Verlauf nach der Behandlung?
3. Sind mögliche Prognosefaktoren aus dem Krankheitsverlauf der Patienten mit Hypophysenadenomen und anderen sellären Raumforderungen abzuleiten?

2. Patienten und Methodik

Der Krankheitsverlauf von 171 Patienten zwischen 1990 und 1998 wird retrospektiv erfaßt. Die Hypophysenfunktion bei den Patienten mit unterschiedlichen Hypophysentumoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und nach Therapie wird untersucht und verglichen. Insbesondere wird die Symptomatik, die zur Diagnosestellung führte, Achsenausfälle auch in Abhängigkeit zu Patienteneigenschaften wie Alter, Geschlecht, Tumorart und Therapiemethoden (z.B. medikamentöse Therapie, Operation) und der weitere Krankheitsverlauf dargestellt. Es wird aufgezeigt, wie sich die Beschwerdesymptomatik vor und nach Therapie verhält und wie sich die Konstellationen von Achsenausfällen der Hypophyse zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im weiteren Verlauf entwickelt.

2.1. Patienten

Diese retrospektive Untersuchung basiert auf Krankenakten von Patienten, die wegen eines Hypophysenadenoms oder einer anderen sellären Raumforderung in der Neuroendokrinologischen Ambulanz des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie, München betreut wurden.

Dabei wurden nach streng zufälligen Kriterien 171 Patienten ausgewählt, die mindestens zweimal in der Ambulanz klinisch untersucht und deren Hormone jeweils labortechnisch bestimmt wurden. Durchschnittlich nahmen die Patienten 4-5 Termine wahr. Von diesen Patienten wurde der gesamte (bis zum Zeitpunkt der Datenaufnahme vorhandene) Krankheitsverlauf anhand eines speziell für diese Studie entwickelten Erhebungsbogen (siehe Kapitel 2.2.1.) analysiert.

Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 1990 und 1998. Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und der hier vorliegenden Studie betrug bei 155 Patienten $3,7 \pm 4,8$ (Bereich 1-8 Jahre), bei 16 Patienten $15,7 \pm 5,2$ (Bereich 9-29 Jahre).

Nach Diagnosestellung wurden die Patienten in der Regel alle 6-12 Monate nachuntersucht.

In dem Patientenkollektiv fanden sich 102 Frauen (Alter $42,8 \pm 16,8$; Bereich 14-76 Jahre) und 69 Männer (Alter $54,3 \pm 16,2$; Bereich 19-84 Jahre). Das mittlere Alter der 171 Patienten betrug bei Diagnosestellung $47,5 \pm 17,5$ Jahre.

2.2. Methodik

2.2.1. Erhebungsbogen

Im Erhebungsbogen wurden allgemeine Daten des Patienten, die gemessenen Hormonwerte (basal und die Ergebnisse von Stimulations- und Suppressionstests) im Zeitverlauf und die Medikamenteneinnahme während der Erhebungszeitraumes erfaßt (Erhebungsbogen s. Anhang, S. 138).

2.2.2. Klassifikation der Tumoren und Beurteilung der Hypophysenfunktion

Die allgemeinen Daten über Erkrankungsbeginn und Verlauf, Symptome und Art der Therapie sind aus den anamnestischen und klinischen Protokollen der Krankenjournale erhoben worden.

Über Sehstörungen, insbesondere das Chiasmasyndrom, lagen ophthalmologische Befunde vor.

Tumorgröße und Tumurlage wurden anhand von CT- und MRT-Befunden sowie aus Operationsberichten ermittelt. Bei einigen wenigen Patienten, die sehr lange nach Diagnosestellung und Behandlung in die Neuroendokrinologische Sprechstunde zu Nachuntersuchungen kamen, wurden Tumorgröße und Lage vor Behandlung den mitgebrachten Arztbriefen entnommen.

Klinische Klassifikation der sellären Tumoren

Es gibt mehrere Möglichkeiten der Klassifikation von Hypophysenadenomen. Üblich sind Einteilungen nach Tumorgröße, Hormonaktivität, Immunhistologie, Ausdehnung und Invasivität des Tumors [McCord et al.; 1997].

Tabelle 3: Klassifikation von Hypophysenadenomen

1. EINTEILUNG NACH HORMONELLER AKTIVITÄT	
Hormoninaktive (HIA)	Hormonproduzierende (HPA)
	Prolaktin-produzierende (HPA-PRL)
	ACTH-produzierende(HPA-ACTH)
	STH-produzierende (HPA-STH)

2. EINTEILUNG NACH TUMORGRÖßE [HARDY, 1979]

≤10mm Mikroadenom

>10< 40mm Makroadenom

≥ 40mm Giantadenom

3. EINTEILUNG NACH TUMORLAGE

intrasellär

Supra-und/oder parasellär extendierend

In der vorliegenden Studie werden Hypophysenadenome von anderen sellären Raumforderungen unterschieden und vorrangig nach Hormonaktivität, Tumorgröße und Tumorlage klassifiziert.

Beurteilung der Hypophysenfunktion

Zur Beurteilung der Hypophysenfunktion wurden zusätzlich zu einer sorgfältigen endokrinologischen Anamnese und klinischen Untersuchung die Konzentrationen der folgenden Hormone im Venenblut herangezogen. Für die somatotrope Achse STH und IGF 1, für die gonadotrope Achse LH/FSH, Estradiol, Progesteron und Testosteron, für die thyreotrope Achse TSH, fT3 und fT4 und für die corticotrope Achse ACTH und Cortisol. Bei Verdacht auf einen Hormonmangel wurden Stimulationstests, bei Hormonüberschuß Suppressionstests zur genauen Funktionsdiagnostik hinzugezogen (Beschreibung von Stimulations- und Suppressionstests siehe Anhang, S. 131). Zusätzlich wurde die Prolaktinserumkonzentration bestimmt. Zur Beurteilung der HHL- Funktion wurde bei anamnestisch erhobenen starken Durst die Trinkmenge bestimmt, sowie Plasma- und Urinosmolarität gemessen.

Für die vier Achsen des HVL wurden sechs Kategorien zur Beurteilung der Funktion verwendet:

- a) Die Achse ist intakt
- b) Die Achse ist teilinsuffizient
- c) Die Achse ist insuffizient
- d) Das Hormon der betroffenen Achse wird vermehrt produziert
- e) Die Achse ist substituiert
- f) Die Achse ist nicht beurteilbar, weil keine Hormonwerte zum Zeitpunkt der Erhebung vorliegen

Die Beurteilung erfolgte unter Berücksichtigung von labor- und methodenspezifischen Normalwerten und den in der Literatur angegebenen Normbereichen [Badenhoop et al., 1997; Aron et al., 2001; Freundl et al., 1995; Stalla et al., 1996; Sippl et al., 1999; Leidenberger et al., 1998; Hinney et al., 1998; Reinwein et al., 2000; Kaiser et al., 1996].

Beurteilung der somatotropen Achse

Zur Beurteilung der somatotropen Achse wurde die STH- und IGF1-Serumkonzentration herangezogen. Befanden sich einer oder beide Werte unterhalb des Normbereichs, wurde ein Hypophysenstimulationstest durchgeführt.

Folgende Stimulationstests kamen zur Anwendung: GHRH-Test, Insulinhypoglykämietest und Arginintest. Lagen STH und IGF1 oberhalb ihres Normbereichs, wurde zum Ausschluß einer Akromegalie ein oraler Glukosetoleranztest zur Suppression von STH durchgeführt.

Die somatotrope Achse ist intakt:

STH 0,2-3,0 ng/ml

IGF1 (Insulin-like growth factor) Bewertung alters- und geschlechtsabhängig

Frauen:

<40 Jahre 63-380 ng/ml

>40 Jahre 60-280 ng/ml

Männer:

<40 Jahre 113-450 ng/ml

>40 Jahre 103-300 ng/ml

bei Kindern niedriger, bei Adoleszenten höher.

Beurteilung der gonadotropen Achse

Zur Beurteilung der gonadotropen Achse wurden neben klinischer Anamnese und Untersuchung basale Messungen von LH, FSH, Estradiol, Progesteron und Testosteron herangezogen.

Lagen die Hormone der Zielorgane (Ovar/Testes) bei erhöhtem LH/FSH unterhalb des Normbereichs, so muß von einer ovariellen bzw. testikulären Insuffizienz bei intakter Hypophysenfunktion ausgegangen werden. Waren sowohl die Gonadotropine als auch Estradiol bzw. Testosteron erniedrigt, wurde mit einem GnRH-Test die HP zur vermehrten Ausschüttung von Gonadotropinen stimuliert .

Die gonadotrope Achse ist intakt:

Geschlechtsreife Frau mit normalem Zyklus:

- Estradiol je nach Zyklusphase 30-600 pg/ml
- Progesteron je nach Zyklusphase 0,3-10 ng/ml (<10ng/ml in der Lutealphase)
- LH je nach Zyklusphase 0,5-10 mU/ml
- FSH je nach Zyklusphase 0,8-9 mU/ml

Postmenopausale Frau:

- Estradiol 10-30 pg/ml
- Progesteron <0,3 ng/ml
- LH und vor allem FSH stark erhöht

Frau im Senium:

- Estradiol, Progesteron, LH und FSH liegen dauerhaft unterhalb ihres Normbereichs.

Geschlechtsreifer Mann:

- Testosteron ≥ 10 nmol/l
- LH 2-10 mU/ml
- FSH 2-9 mU/ml

Beurteilung der thyreotropen Achse

Zur Beurteilung der thyreotropen Achse wurden neben klinischer Anamnese und Untersuchung basale Messungen von TSH, fT3 und fT4 herangezogen. Lagen die Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 unterhalb des Normbereichs bei erhöhtem TSH, mußte von einer Insuffizienz der Schilddrüsenfunktion (zum Beispiel bei Zustand nach Thyreoidektomie) bei intakter HP ausgegangen werden. War TSH erniedrigt oder normal bei erniedrigte fT3- und fT4- Konzentration, wurde die HP zum Ausschluß einer übergeordneten Hypothalamusinsuffizienz mit TRH stimuliert.

Die thyreotrope Achse ist intakt

- TSH 0,7-4,2 μ U/ml
- fT3 4,3-7,6 pmol/l
- fT4 11-28 pmol/l

Beurteilung der corticotropen Achse

Zur Beurteilung der corticotropen Achse wurden neben sorgfältiger klinischer Anamnese und Untersuchung basale Messungen von Cortisol und ACTH herangezogen. Wurde ein erniedrigtes Cortisol bei überschießendem ACTH

gemessen, kann von einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz bei intakter HP ausgegangen werden. Waren Cortisol und ACTH erniedrigt, wurde die HP zum Ausschluß einer übergeordneten Hypothalamusinsuffizienz mit CRH stimuliert. Ein erniedrigtes Cortisol wurde mit ACTH stimuliert, um eine primäre Nebennierenrindeninsuffizienz auszuschließen. Waren Cortisol und ACTH überhöht, wurde eine Autonomie der corticotropen Zellen der HP unter anderem mit einem Dexamethasonhemmtest nachgewiesen.

Die corticotrope Achse ist intakt:

-Cortisol 70-250 ng/ml

-ACTH 8-30 pg/ml

(Ergänzungen im Anhang, S. 134).

Beurteilung der Prolaktinserumkonzentration

Zur Beurteilung des Prolaktinspiegels wurde das basale Prolaktin im Venenblut gemessen.

Zur Differenzierung einer durch Kompression des Hypophysenstiels ausgelösten Begleithyperprolaktinämie eines hormoninaktiven Hypophysenadenoms (HIA) oder einer anderen sellären Raumforderung (ASRF) von einem prolaktinbildenden Hypophysenadenom wurde der Prolaktinspiegel mehrfach kontrolliert. Ein Prolaktinspiegel von über 200ng/ml bei einem Mann oder einer nicht schwangeren Frau spricht für ein Prolaktinom [Reinwein et al., 2000; Aron et al., 2001]. Mit dem TRH-Stimulationstest kann eine Prolaktinreserve nachgewiesen werden. Nach TRH-Gabe kommt es bei normaler Funktion der laktotropen Zellen der HP zu einem alters- und geschlechtsabhängigen Anstieg von PRL. Bei einer Hyperprolaktinämie, ausgelöst durch ein Prolaktinom, ist dieser Anstieg meist weniger ausgeprägt [Valensi et al, 1996; Webster et al., 1992].

Zur Beurteilung der PRL-Serumkonzentration standen folgende Kategorien zur Verfügung:

a) PRL ist im Normbereich

PRL < 25 ng/ml bei Männern und nicht schwangeren Frauen

b) PRL ist im Normbereich unter Einnahme von Dopaminagonisten

c) PRL ist erhöht unter Einnahme von Dopaminagonisten

d) PRL ist nicht beurteilbar, weil keine Hormonwerte zum Zeitpunkt der Erhebung vorliegen

- e) PRL 25-49 ng/ml
- f) PRL 50-199 ng/ml
- g) PRL \geq 200-799 ng/ml
- h) PRL \geq 800 ng/ml

Beurteilung der Funktion des Hypophysenhinterlappens (HHL)

Zur Beurteilung der Funktion des HHL wurden die Patienten nach erhöhtem Trinkbedürfnis und Ausscheidung erhöhter Harnvolumina befragt. Bei anamnestisch erhobenen starken Durst mit erhöhter Trinkmenge wurden Plasma- und Urinosmolarität gemessen.

Es gab drei Kategorien der Funktionsbeurteilung des HHL:

a) der HHL ist intakt:

normales Durst- und Ausscheidungsverhalten des Patienten
und/ oder

Plasmaosmolarität 275-300 mosm/kg

Urinosmolarität 500-1400 mosm/kg

b) der HHL ist insuffizient

Urinosmolarität liegt unterhalb der Plasmaosmolarität, bei erhöhtem Durst und erhöhter Ausscheidung

Patient wird mit Desmopressin (Minirin) therapiert.

c) die HHL Funktion ist nicht bestimmt

Es liegen keine Angaben zur Funktion des HHL zu diesem Zeitpunkt vor.

Erfassungszeiträume und –zeitpunkte der HVL- und HHL-Funktion

Der Erfassungszeitraum der Studie umfaßt maximal 10,5 Jahre. Dieser Zeitraum wurde in die im Erfassungsbogen angegebenen 14 Termine unterteilt, um einen Verlauf darstellen zu können. Der erste Termin T0 liegt vor, die anderen 13 Termine liegen nach Behandlungsbeginn. Nicht von jedem Patienten liegen zu jedem der 14 im Erfassungsbogen angegebenen Zeitpunkte Hormonuntersuchungen vor. Für Termin 11, 12 und 13 lagen nur noch vereinzelt Werte vor, so daß sie in die Berechnungen der Hormonanalysen nicht mit einbezogen worden sind und nur die Termine 0 bis 10 ausgewertet wurden (maximal 8,5 Jahre).

1.2.3. Normwerte und Testkits

Tabelle 4: Normwerte und Herstellernachweis der gemessenen Größen

HORMON	NORMWERT	TESTKIT
freies Trijodthyronin	4,3-7,6 pmol/l	FT3, Produktpalette ECLIA® Fa. Roche, Mannheim
freies Thyroxin	11,0-28,0 pmol/l	FT4, Produktpalette ECLIA® Fa. Roche, Mannheim
Thyreotropes Hormon	0.72-4,2 U/ml	TSH, Produktpalette ECLIA® Fa. Roche, Mannheim
Estradiol	Je nach Zyklus/ Status/ Zeitpunkt, 10-600 pmol/l	Estradiol, Produktpalette ECLIA® Fa. Roche, Mannheim
Progesteron	Je nach Zyklus/ Status/ Zeitpunkt, 0,3-20 ng/ml	Progesteron II, Produktpalette ECLIA® Fa. Roche, Mannheim
Testosteron	M:10-31 nmol/l, W:≤3,5 nmol/l	Testosterone, Produktpalette ECLIA® Fa. Roche, Mannheim
Cortisol	70-250 ng/ml	Cortisol, Produktpalette ECLIA® Fa. Roche, Mannheim
Luteinisierendes Hormon	Je nach Zyklus/ Status/ Zeitpunkt/Geschlecht 0,5-10 mU/ml	LH, Produktpalette ECLIA® Fa. Roche, Mannheim
Follikelstimulierendes Hormon	Je nach Zyklus/ Status/ Zeitpunkt/Geschlecht 0,8-9mU/ml	FSH, Produktpalette ECLIA® Fa. Roche, Mannheim
Adrenocorticotropes Hormon	8-30 pg/ml	ACTH, RIA Fa. Nichols Institute Diagnostics SJ Capistrano, California
Wachstumshormon	0,2-3,0 ng/ml	GH, Chemieillumiszenz, Advantage, Fa. Nichols Institute Diagnostics, SJ Capistrano, California
IGF1	Je nach Alter/Geschlecht in ng/ml	IGF1, RIA mit Extraktion Fa. DSL, Sinsheim
Prolaktin	<25ng/ml	Prolactin, Produktpalette ECLIA® Fa. Roche, Mannheim

2.2.4. Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Die hier vorliegende Untersuchung ist eine retrospektive crosssektionale Studie aus den Krankenakten von 171 Patienten. Die Auswertung erfolgte mit dem im Anhang aufgeführten Fragebogen anhand einer Microsoft Access Datenbank (Windows 97).

In der vorliegenden Studie wurden nicht an jedem Termin bei jedem Patienten alle Hormone mit den gleichen Tests gemessen, sondern nur die fraglich insuffizienten Achsen der Patienten bestimmt, bei welchen es klinische Hinweise auf einen Hormonmangel gab. Auch sind nicht alle Patienten jeweils zum gleichen Zeitpunkt ihrer Erkrankung untersucht worden, weshalb Zeiträume zusammengefaßt und fehlende Daten zur sinnvollen statistischen Auswertung nach bestimmten Gesetzmäßigkeiten ersetzt werden mußten (Regeln der Interpolation s. Anhang, S. 142).

Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen der Ergebnisse wurden von der statistischen Abteilung des MPI für Psychiatrie in München vorgenommen. Die statistische Auswertung wurde mit SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 8.0. für Windows durchgeführt.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die üblichen Werte arithmetisches Mittel, Median, Varianz, Standardabweichung, Standardfehler, Minimum und Maximum bestimmt.

Außerdem kamen folgende Tests zur Anwendung:

Zur Prüfung signifikanter Unterschiede von Merkmalen von Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Test (einseitige und zweiseitige Fragestellungen) durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ festgelegt.

Zur Prüfung von Rangkorrelationen unterschiedlicher Merkmale von Gruppen wurde der Kendall-Tau-b-Test durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ festgelegt.

Zur Prüfung signifikanter Unterschiede zwischen Mittelwerten von Gruppen und Untergruppen wurde bei zwei unabhängigen Stichproben der U-Test nach Mann-Whitney durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ festgelegt.

Zum Vergleich zweier empirischer Mittelwerte aus normal verteilten Grundgesamtheiten bei unbekanntem aber gleichen Varianzen wurde der T-Test verwendet. Als Signifikanzniveau wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ festgelegt.

Zum Vergleich empirisch ermittelter Varianzen aus normal verteilten Grundgesamtheiten wurde der Levene-Test der Varianzgleichheit angewendet. Als Signifikanzniveau wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ festgelegt.

Zur Überprüfung einer Korrelation von Erkrankungs- und Erholungszeiträumen aufgrund von Anamnesedauer und Erholung der Achsen wurde eine Anova-Varianzanalyse durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ festgelegt.

[Alle Tests: Sachs, 1999].

3. Ergebnisse

3.1. Häufigkeitsverteilung der Tumorarten

Zur Zeit der Diagnosestellung lagen bei den 171 Patienten 94 (55%) hormoninaktive (HIA) und 53 (31%) hormonproduzierende Hypophysenadenome (HPA) vor (Abb.3). Von den HPA sezernierten 43 vermehrt Prolaktin, 5 ACTH und 5 STH. Die 24 übrigen Patienten (14%) zeigten andere selläre Raumforderungen, die sich wie folgt klassifizieren ließen: 7 Meningeome, 3 Kraniopharyngeome, 3 Empty Sella Syndrome, 3 Zysten der Rathke Tasche, 2 pilozytische Astrozytome, 2 Lipome, 2 Chordome, 1 Epidermoid und 1 Metastase eines Mammakarzinoms.

Abb.3: Einteilung der Hypophysentumoren, n=171

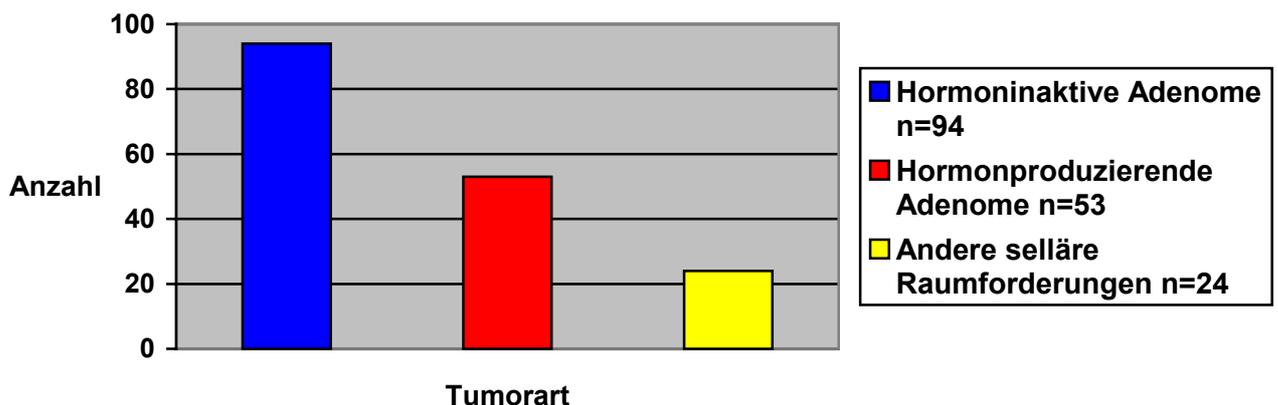


Abb. 3 zeigt die Anzahl der drei sellären Tumorarten (schwarz: HIA, n=94; grau: HPA, n=53, hellgrau ASRF, n=24) im grafischen Vergleich auf.

3.2. Tumorgöße und Lage bei Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt der Diagnose wurden bei den 171 Patienten 121 (71%) Makro- und 50 (29%) Mikrotumore gefunden.

Die Makroadenome überwogen bei den 94 hormoninaktiven Hypophysenadenomen (HIA) mit 81 MA (86%) gegenüber 13 MI (14%) deutlich, während bei den 53 hormonproduzierenden Hypophysenadenomen (HPA) die Größenverteilung mit 29 MI (55%) und 24 MA (45%) ausgeglichen war.

Von den 24 anderen sellären Raumforderungen (ASRF) waren 16 (68%) >10mm und 8 (33%) ≤ 10mm. Die Kategorie Giant Adenomas (≥40mm) mußte den Makroadenomen zugeschlagen werden, weil bei 171 Patienten insgesamt nur 3 Giant Adenomas diagnostiziert wurden. Die geringe Fallzahl läßt keine eigene Gruppenbildung zu.

Tabelle 4: Verteilung von MI und MA innerhalb der Tumorarten

Tumorgröße	Tumorart					
	HIA n=94	HPA-PRL n=43	HPA-STH n=5	HPA-ACTH n=5	ASRF n=24	alle Tumoren n=171
Mikrotumor n=50	13 (13,8%)	23 (53,4%)	2 (40%)	4 (80%)	8 (33,3%)	50 (29%)
Makrotumor n=121	81* (86,2%)	20 (46,6%)	3 (60%)	1 (20%)	16 (66,7%)	121 (71%)

*Diese Gruppe enthält 3 Riesenadenome

Tabelle 4 zeigt den Anteil von Mikro- und Makrotumoren innerhalb der Tumorarten und für alle selläre Tumoren insgesamt.

Es konnte mit einer Signifikanz von $p < 0,005$ nachgewiesen werden, daß die Größe der Tumoren innerhalb der Tumorarten unterschiedlich verteilt ist.

Auch bei Männern und Frauen sind die Tumorgrößen (≤10mm, >10mm) auffällig unterschiedlich verteilt. Von 102 Frauen hatten bei Diagnosestellung 42,2% Mikrotumoren und 57,8% Makrotumoren entwickelt, während bei 69 beobachteten Männern in 89,9% der Fälle Makrotumoren und nur in 10,1% der Fälle Mikrotumore diagnostiziert wurden. Männer zeigten signifikant ($p < 0,01$) größere Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose als Frauen.

Tabelle 5: Verteilung von Makro- und Mikrotumoren bei Frauen und Männern

Geschlecht	Tumorart											
	HIA n = 94		HPA-PRL n = 43		HPA-STH n = 5		HPA-ACTH n = 5		ASRF n=24		Alle TU n = 171	
Tumorgröße	MI	MA	MI	MA	MI	MA	MI	MA	MI	MA	MI	MA
Frauen n=102 (100%)	10 (21,7%)	36 (79,3%)	21 (70%)	9 (30%)	2 (40%)	3 (60%)	4 (80%)	1 (20%)	6 (37,5%)	10 (62,5%)	43 (42,2%)	59 (57,8%)
Männer n=69 (100%)	3 (6,3%)	45 (93,7%)	2 (15,4%)	11 (84,6%)	-	-	-	-	2 (25%)	6 (75%)	7 (10,1%)	62 (89,9%)
Gesamt n=171 (100%)	13 (6,3%)	81 (93,7%)	23 (53,4%)	20 (46,6%)	2 (40%)	3 (60%)	4 (80%)	1 (20%)	8 (33,3%)	8 (33,3%)	50 (71%)	121 (29%)

Tabelle 5 vergleicht den Anteil von Mikro- und Makroadenomen innerhalb der verschiedenen Tumorarten bei Frauen und Männern.

Besonders deutlich ist der Unterschied bei Patienten mit Prolaktinomen. Wie in Tabelle 5 ersichtlich, zeigten 70% der Frauen und 15% der Männer bei Diagnose Mikroprolaktinome.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, daß Frauen bei Erstdiagnose jünger sind, kleinere Tumoren entwickeln und häufiger betroffen sind als Männer.

Von den 171 untersuchten Tumoren lagen 66 (38,6%) Tumoren rein intrasellär und 93 (54,4%) extrasellär extendierend. Bei 12 (7%) Patienten konnten CT bzw. MRT Bilder nicht eingesehen werden, somit konnte die genaue Tumorumlage nicht eruiert werden

68,3% aller Prolaktinome lagen intrasellär und 57,6% aller HIA lagen extrasellär extendierend ($p < 0,01$).

Tabelle 6: Lage des Tumors bei Männern und Frauen

Geschlecht	Lage des Tumors		
	intrasellär	extrasellär extendierend	nicht bekannt
gesamt	38,6%	54,4%	7%
Frauen	49,0%	43,1	7,8%
Männer	23,2%	85,5%	5,8%

Tabelle 6 zeigt die prozentualen Anteile von intrasellären und extrasellär extendierenden Tumoren aller Tumorarten bei Männern und Frauen.

Zwischen dem Geschlecht der Patienten und der Tumorumlage besteht ein signifikanter Zusammenhang. Frauen haben signifikant ($p < 0,01$) häufiger (fast 50%) rein intraselläre Tumoren als Männer (<23%) (Tab. 6).

3.3. Geschlechterverteilung

Von den untersuchten 171 Patienten waren 102 Frauen (f=59,6%) und 69 Männer (m=40,4%). Es ließ sich nachweisen, daß die Tumorarten unter den Geschlechtern signifikant ($p < 0,01$) unterschiedlich verteilt sind (Tab. 7).

Tabelle 7: Geschlechterverteilung innerhalb der Tumorarten

Geschlecht	Tumorart				
	HIA n=94 (100%)	HPA-PRL n=43 (100%)	HPA-ACTH n=5 (100%)	HPA-STH n=5 (100%)	ASRF n=24 (100%)
Frauen, n=102	46 (48,9%)	30 (69,8%)	5 (100%)	5 (100%)	16 (66,7%)
Männer, n=69	48 (51,1%)	13(30,2%)	-	-	8 (33,3%)

Tabelle 7 zeigt Anzahl und prozentualen Anteil von Frauen und Männern bei den Tumorarten. HIA= hormoninaktive Adenome; HPA= hormonproduzierende Adenome; HPA-PRL= Prolaktinome; HPA-ACTH=adrenocorticotropes Hormon produzierende Adenome; HPA-STH= somatotropes Hormon produzierende Adenome; ASRF= andere selläre Raumforderungen.

Das Überwiegen der erkrankten Patientinnen läßt sich vor allem auf die hohe Anzahl von Frauen bei den hormonproduzierenden Adenomen ($n = 53$) ($f = 40$; 75,5% und $m = 13$; 24,5%) und bei den anderen sellären Raumforderungen ($n = 24$; $f = 16$; 66,7% und $m = 8$; 33,3%) zurückführen. An den hormoninaktiven Adenomen erkrankten beide Geschlechter fast gleich häufig ($n = 94$) ($f = 46$; 48,9% und $m = 48$; 51,1%).

3.4. Altersverteilung

Bei Diagnosestellung waren die Patienten $47,5 \pm 17,5$; Bereich 14-84 Jahre alt . Betrachtet man Männer und Frauen getrennt, stellt man beim Mittelwert des Alters einen Unterschied von 11,5 Jahren fest. 102 Frauen waren $42,8 \pm 16,8$ Jahre alt; Bereich 14-76 Jahre und damit signifikant ($p < 0,01$) jünger als die 69 Männer der Studie, die zur Zeit ihrer Diagnosestellung $54,3 \pm 16,2$ Jahre alt waren; Bereich 19-84 Jahre.

Abb. 4: Verteilung der Altersgruppen innerhalb der Tumorarten

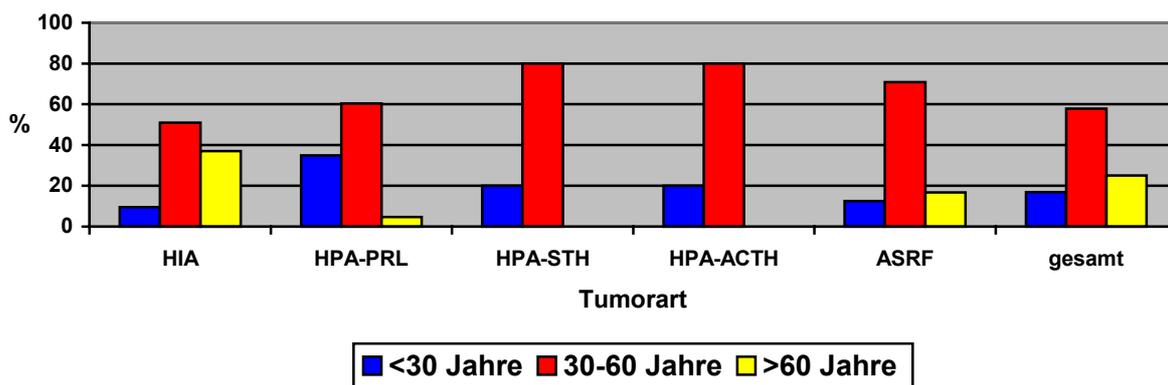


Abb 4 zeigt das Alter der Patienten verschiedener Tumorarten zum Zeitpunkt der Diagnose. In den schwarzen Balken ist jeweils der prozentuale Anteil der unter 30-jährigen zusammengefaßt. Der graue Balken zeigt den prozentualen Anteil der 30-60-jährigen und der hellgraue Balken den prozentualen Anteil der Patienten die älter als 60 Jahre sind an. Auf der x-Achse sind nacheinander die betrachteten Tumorarten aufgeführt. Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

In Abbildung 4 sind die Patienten in drei Altersgruppen eingeteilt. Die überwiegende Anzahl der Patienten, nämlich 57,9% (99/171) sind zwischen 30 und 60 Jahre alt. Die Abbildung 4 zeigt außerdem die Verteilung der Altersgruppen innerhalb der Tumorarten sich signifikant unterscheidet ($p < 0,01$). Bei Patienten unter 30 Jahren überwiegen Prolaktinome, gefolgt von HIA. Bei Patienten zwischen 30 und 60 Jahren traten am häufigsten HIA, gefolgt von PRL-produzierenden Adenomen und ASRF auf. Im Alter über 60 Jahre überwiegen deutlich Patienten mit HIA (43 Patienten der Studie sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über 60 Jahre alt, davon wurde bei 37 Patienten ein HIA diagnostiziert).

Tabelle 8: Alter der Patienten der verschiedenen Tumorarten bei Erstdiagnose

Tumorart	HIA n=94	HPA-PRL n=43	HPA-ACTH n=5	HPA-STH n=5	ASRF n=24	alle Tumoren n=171
Alter bei Diagnose in Jahren ±Standardfehler des Mittelwertes	54,3±1,7	34,9±2,1	41,4±5,5	43,6±6,5	44,9±3	47,5±7,5

Tabelle 8 zeigt das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose ± des Standardfehlers des Mittelwertes

In Tabelle 8 wird deutlich, daß Patienten mit unterschiedlichen Hypophysentumoren sich bezüglich ihres mittleren Alters bei Diagnose signifikant unterscheiden ($p < 0,001$). Am jüngsten mit 34,9±2,1 Jahren sind Patienten mit Prolaktinomen. Durchschnittlich 10 Jahre

älter bei Diagnose sind Patienten mit ASRF mit $44,9 \pm 3,0$ Jahren. Signifikant älter als Patienten mit HPA oder ASRF um 19,4 Jahre bzw. um 9,4 Jahre sind Patienten mit HIA zum Zeitpunkt der Diagnose mit $54,3 \pm 1,7$ Jahren (p jeweils $< 0,001$)

Tabelle 9: Alter der Patienten aller Tumorarten (n=171) bei Erstdiagnose eingeteilt nach Tumorgröße

Alter	Mikrotumoren (Mii) $\leq 10\text{mm}$, n=49	Makrotumoren (MA) $>10 < 40\text{mm}$, n=119	Riesentumoren $\geq 40\text{mm}$, n=3
Alter bei Diagnose in Jahren \pm Standardabweichung	$38,8 \pm 14,6$	$50,5 \pm 17,2$	$71,3 \pm 13,0$

Tabelle 9 zeigt das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose \pm der Standardabweichung bezüglich der drei Tumorgrößen.

In Tabelle 9 zeigt sich, faßt man die unterschiedlichen Tumoren zusammen: je größer der Tumor, desto älter ist der Patient zum Zeitpunkt der Diagnose. Patienten mit Makrotumoren sind durchschnittlich 11,9 Jahre (signifikant: $p=0,000$) und mit Riesenadenomen

sogar 32,7 Jahre älter als Patienten mit Mikrotumoren. Abb 5 zeigt: je größer der Tumor, desto älter ist der Patient bei Diagnosestellung.

Abb.5: Alter der Patienten und Größe der Tumore, n=171

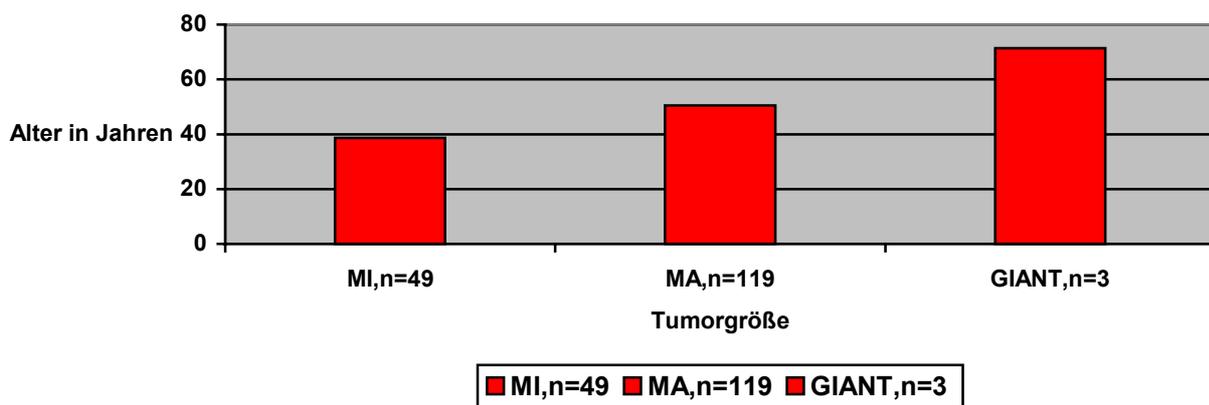


Abb. 5 zeigt das mittlere Alter der Patienten mit unterschiedlichen Tumorgrößen in Jahren. Die drei Tumorgrößen sind MI= Mikroadenom, MA= Makroadenom und GIANT= Riesenadenom.

Tabelle 10: Alter bei Erstdiagnose von Mikro- und Makroadenomen

Tumorart	Mikrotumoren ≤10mm (n=50)	Makrotumoren >10mm (n=121)	mittlere Altersdifferenz MA/MI	Signifikanz des Altersunterschiedes im t-test
HIA, n=94 Alter bei Diagnose in Jahren±Stdabw.	43,9±17,5 (n=13)	56,0±15,9 (n=81)	+ 12,1 Jahre	p=0,014
HPA-PRL, n=43 Alter bei Diagnose in Jahren±Stdabw.	31,0±10,3 (n=23)	39,6±16,5 (n=20)	+ 8,6 Jahre	p=0,053
HPA-STH, n=5 Alter bei Diagnose in Jahren±Stdabw.	42,0±4,2 (n=2)	41,0±17,1 (n=3)	- 1 Jahr	Nicht signifikant
HPA-ACTH, n=5 Alter bei Diagnose in Jahren±Stdabw.	44,3±16,6 (n=4)	41±0 (n=1)	- 3,3 Jahre	Nicht getestet
ASRF, n=24 Alter bei Diagnose in Jahren±Stdabw.	49,4±11,1 (n=8)	42,6±16,5 (n=16)	- 6,8 Jahre	Nicht signifikant

Tabelle 10 vergleicht das Alter der Patienten mit Mikrotumoren mit dem der Patienten mit Makrotumoren der unterschiedlichen Tumorarten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die 4. Spalte zeigt die mittlere Altersdifferenz zwischen den Patienten mit Mikro- bzw. Makrotumoren in Jahren an. Die 5. Spalte zeigt an, ob eine Signifikanz des Altersunterschiedes im T-Test nachgewiesen werden konnte.

In Tabelle 10 wird deutlich, daß der positive Zusammenhang zwischen Tumorgroße und Alter bei Diagnose für Patienten mit HIA und Prolaktinomen gilt. Obwohl die statistische Aussage wegen geringer Fallzahlen in den Kontrollgruppen nur eingeschränkt verwertbar sein kann, zeigen Patienten mit ASRF, corticotropen und somatotropen Adenomen eher einen gegenläufigen Zusammenhang. Hier sind die Patienten mit den kleineren Tumoren durchschnittlich älter.

3.5. Leitsymptome

Bei der Frage, welche Symptome letztendlich zur Diagnose führten (es konnten jeweils mehrere angegeben werden) zeigten sich folgende Ergebnisse: häufigste Symptome waren insgesamt Sehstörungen mit 53,2% (91 von 171). 36,8% (63 von 171) hatten ein für Hypophysenadenome typisches Chiasmasyndrom. Zweithäufigstes Symptom war Kopfschmerz (54 von 171, 31,6%). Weitere Leitsymptome zeigten sich in Form von

Libidoverlust und Amenorrhö mit je 31 von 171 betroffenen Patienten (18,1%), Galaktorrhö mit 25 von 171 (14,6%), sowie Oligomenorrhö und Symptome der sekundären Hypothyreose (siehe Abb. 6. Und Tabelle 11).

Abb.6: Anzahl der Leitsymptome für Tumoren der Hypophyse (n=171), es konnten jeweils mehrere Symptome angegeben werden

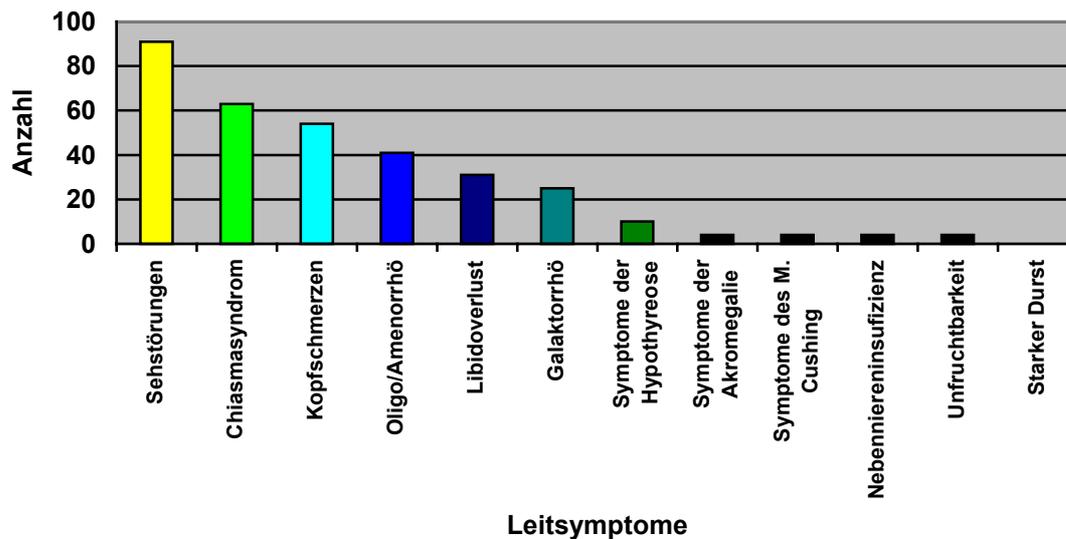


Tabelle 11: Auflistung der Häufigkeit der Leitsymptome für die verschiedenen Tumorarten

Leitsymptome	alle Tumoren n=171 (100%)	HIA n=94 (100%)	HPA n=53 (100%)	ASRF n=24 (100%)
Sehstörungen	91 (53,2%)	67 (71,3%)	10 (18,9%)	14 (58,3%)
Chiasmasyndrom	63 (36,8%)	52 (55,5%)	5 (9,4%)	6 (25%)
Kopfschmerzen	54 (31,6%)	35 (37,2%)	12 (16,6%)	7 (29,2%)
Oligo/Amenorrhö	41 (23,9%)	8 (8,5%)	27 (50,9%)	6 (25%)
Libidoverlust	31 (18,1%)	16 (23%)	7 (13,2%)	2 (8,3%)
Galaktorrhö	25 (14,6%)	2 (2,1%)	16 (41,5%)	1 (4,2%)
Symptome der Hypothyreose	10 (5,8%)	5 (5,3%)	4 (7,5%)	1 (4,2%)
Symptome der Akromegalie	7 (4,1%)	2 (2,1%)	5 (9,4%)	-
Symptome des M Cushing	4 (2,3%)	-	4 (7,5%)	-
Nebenniereninsuffizienz	4 (2,3%)	3 (3,2%)	-	1 (4,2%)
Unfruchtbarkeit	4 (2,3%)	1 (1,1%)	3 (5,3%)	-
Starker Durst	3 (1,8%)	1 (1,1%)	-	2 (8,3%)

Abb.7: Führende Leitsymptome von hormoninaktiven (HIA=blau), hormonproduzierenden Adenomen (HPA=rot) und anderen sellären Raumforderungen (ASRF=gelb)

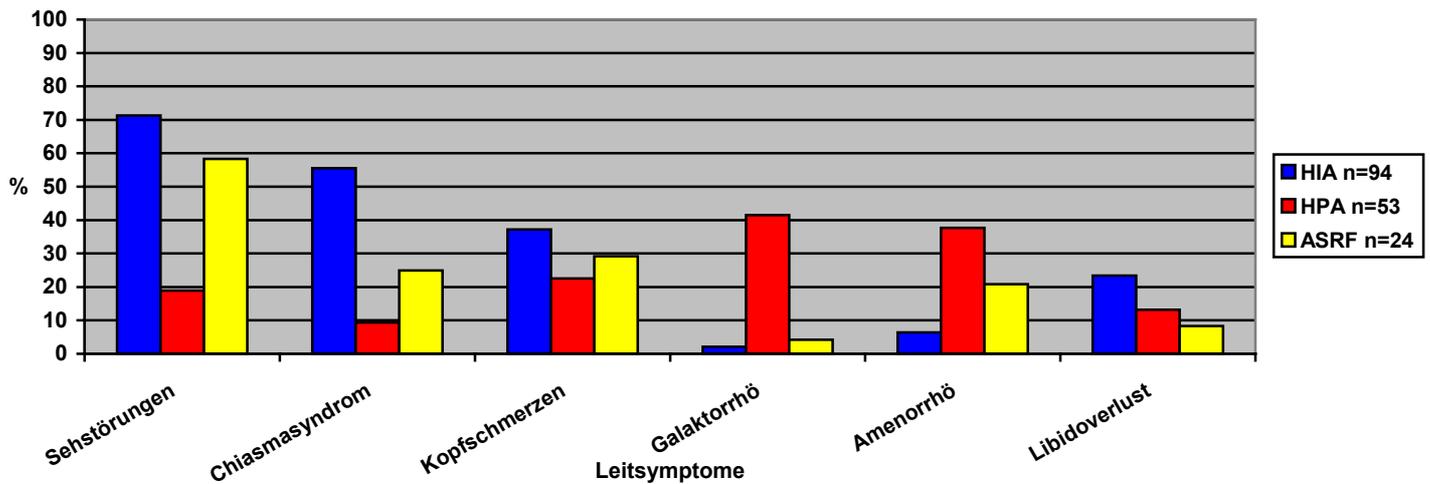


Abb.7 vergleicht die prozentuale Häufigkeit der Leitsymptome der Patienten mit unterschiedlichen sellären Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose

In Abb. 7 und Tabelle 11 wird deutlich, daß signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) hinsichtlich der Leitsymptomen bei den verschiedenen Tumorarten vorhanden sind. Während Patienten mit hormoninaktiven Adenomen und anderen sellären Raumforderungen vorrangig wegen Sehstörungen und Kopfschmerzen einen Arzt aufsuchten, dominierten Galaktorrhö und Amenorrhö bei den hormonproduzierenden Adenomen.

In Tabelle 12 wird ein Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Erstsymptomen sowie Geschlecht des Patienten und Erstsymptomen deutlich. Bei den Mikrotumoren führen die Symptome des Hormonmangels bzw. -Überschuß am häufigsten zur Diagnose (Amenorrhö/Oligomenorrhö 42%, Galaktorrhö 32%), Tumorkompressionssyndrome wie Kopfschmerzen und Sehstörungen treten vergleichsweise seltener auf (18% bzw. 16%). Bei den Patienten mit Makrotumoren verhält es sich umgekehrt. Sehstörungen mit 68,6% treten signifikant häufiger auf ($p = 0,000$) als bei Mikrotumoren, auch Chiasmakompressionssyndrom und Kopfschmerzen (49,6% bzw. 37,2%) sind häufiger. Symptome von Hormonexzeß oder Mangel dienten bei Makrotumoren vergleichsweise seltener als Leitsymptome. Amenorrhö/Oligomenorrhö oder Galaktorrhö wiesen 16,5% bzw. 7,4% der Patienten mit Makrotumoren gegenüber 42% bzw. 32% der Patienten mit Mikrotumoren auf.

Tabelle 12: Symptome, Zufallsbefund, Tumorgröße, Geschlecht der Patienten (es durften mehrere Symptome angegeben werden)

Leitsymptome	Zufalls- befund n=50	Frauen n=102	Männer n=69	Mikrotumor n=50	Makrotumor n=121
Sehstörungen	24 (48%)	42 (41,2%)	49 (71,0%)	8 (16%)	83 (68,6%)
Chiasmasyndrom	15 (30%)	29 (28,4%)	34 (49,3%)	3 (6%)	60 (49,6%)
Kopfschmerzen	15 (30%)	30 (29,4%)	24 (34,8%)	9 (18%)	45 (37,2%)
Oligo/Amenorrhö	1 (2%)	41 (40,2%)	-	21 (42%)	20 (16,5%)
Libidoverlust	14 (28%)	8 (7,8%)	23 (33,3%)	7 (14%)	24 (19,8%)
Galaktorrhö	1 (2%)	25 (24,5%)	-	16 (32%)	9 (7,4%)
Symptome der Hypothyreose	3 (6%)	7 (6,9%)	3 (4,3%)	3 (6%)	7 (5,8%)
Symptome der Akromegalie	1 (2%)	7 (6,9%)	-	3 (6%)	4 (3,3%)
Symptome des M Cushing	1 (2%)	4 (3,9%)	-	4 (8%)	-
Nebenniereninsuffizienz	2 (4%)	1 (1%)	3 (4,3%)	3 (6%)	1 (0,8%)
Unfruchtbarkeit	1 (2%)	4 (3,9%)	-	3 (6%)	1 (0,8%)
Starker Durst	1 (2%)	2 (2%)	1 (1,4%)	-	3 (2,5%)

Bei Frauen und Männern waren Sehstörungen das häufigste Leitsymptom. Es zeigte sich, daß ein signifikant höherer Anteil der Männer ($p < 0,01$) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung von Sehstörungen betroffen war (Männer: 71%; Frauen: 41%).

Bei 40% der Frauen lagen zum Zeitpunkt der Diagnose Zyklusstörungen bzw. ein völliges Ausbleiben der Regel vor. Ein Viertel der Patientinnen wies eine Galaktorrhö auf. Kein Mann war davon betroffen. Ein Drittel der Männer gaben auf Anfrage einen Libidoverlust an, nur 8% der Frauen waren von einem Libidoverlust betroffen.

3.6. Zufallsbefunde

Als Zufallsbefunde wurden Diagnosen eingestuft, die als Nebenbefund bei der Diagnostik anderer Erkrankungen erhoben wurden. Trotz deutlich verbesserter diagnostischer Möglichkeiten waren von 171 Adenomen und anderen sellären Raumforderungen der Hypophyse 50 Diagnosen Zufallsbefunde (29,2 %). Von den 50 zufällig diagnostizierten Tumoren waren 36 HIA (38,3 % aller HIA), 8 Prolaktinome (18,6 % aller Prolaktinome), je

ein STH- und ein ACTH-produzierendes Adenom (je 20%) und 4 ASRF (16,7 % aller ASRF) (Tab. 13).

Tabelle 13: Anzahl der Zufallsbefunde hinsichtlich der Tumorarten

Geschlecht	Tumorart				
	HIA n=94	HPA-PRL n=43	HPA-STH n=5	HPA-ACTH n=5	ASRF n=24
Frauen, n=102	15/46 (32,6%)	1/30 (3,3%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	4/16 (25%)
Männer, n=69	21/48 (51,2%)	7/13 (54%)	-	-	2/8 (25%)
Gesamt n=171	36/94 (38,3%)	8/43 (18,6%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	8/24 (33,3%)

Tabelle 13 zeigt, wie häufig bei Patienten der einzelnen Tumorarten der Tumor zufällig diagnostiziert wurde. Es werden Frauen und Männer innerhalb der jeweiligen Tumorart getrennt (Zeilen 2+3) und insgesamt betrachtet (Zeile 4).

Auffällig häufig zeigten sich Zufallsbefunde bei Männern: bei 30 von 69 Männern (43,5%) wurde ein Hypophysentumor zufällig diagnostiziert. Von 102 erkrankten Frauen wurden nur 20 Tumoren (19,6 %) zufällig entdeckt. 40 (80%) der per Zufallsbefund diagnostizierten Tumoren waren Makrotumore und nur 10 (20%) Mikrotumore (Tab. 14).

Tabelle 14: Anteil der Zufallsbefunde im Geschlechtervergleich hinsichtlich der Tumorgroße

Geschlecht der Patienten mit Zufallsbefunden	Tumorgroße	
	Mikrotumor	Makrotumor
Frauen n=20	7/20 (35%)	13/20 (65%)
Männer n=30	3/30 (10%)	27/30 (90%)
Gesamt n=50	10/50 (20%)	40/50 (80%)

Tabelle 14 zeigt den Anteil von Mikro- bzw. Makrotumoren der Patienten mit Zufallsbefunden insgesamt und für Männer und Frauen getrennt auf.

Als nach zufälliger Diagnosestellung die Patienten erneut ausdrücklich nach typischen Symptomen befragt wurden, gaben 48% Sehstörungen, 30% Kopfschmerzen und 28% einen Libidoverlust an.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, daß die Diagnose eines Hypophysentumors bei mehr als 40% der Männer zufällig erhoben wurde. Während bei nur etwa 20% der Frauen eine selläre Raumforderung per Zufallsbefund diagnostiziert wurde. Zufallsbefunde waren überwiegend (80%) Makroadenome.

3.7. Anamnesezeit: Zeitraum zwischen Erstsymptomen und Diagnose

Die Anamnesezeit ist ein subjektiver Zeitraum. Hierzu wurden die Patienten befragt, seit wann sie die vorher genannten Symptome verspüren. Auch die Patienten mit Zufallsbefunden wurden bei Diagnose nach typischen Symptomen und dem Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens dieser Symptome befragt.

Tabelle 15: Anamnesezeiten der unterschiedlichen Tumorarten

Alter in Jahren± Standardfehler des Mittelwertes	HIA n=94	HPA-PRL n=43	HPA-STH n=5	HPA-ACTH n=5	ASRF n=24
Alter bei Erstsymptomen	52,5 ±1,9	32,3 ±2,2	35,8 ±4,7	39,4 ±6,4	41,7 ±3,3
Alter bei Erstdiagnose	54,3 ±1,7	34,9 ±2,1	41,4 ±5,5	43,6 ±6,5	44,8 ±3,1
Altersdifferenz (Anamnesezeit)	1,8 ±0,3	2,6 ±0,8	5,6 ±1,6	4,2 ±1,9	3,0 ±1,3

In Tabelle 15 wird das mittlere Alter der Patienten bei Erstsymptomen (auch Leitsymptome) dem mittleren Alter der Patienten bei Erstdiagnose gegenübergestellt. Der Zeitraum vom Auftreten erster Symptome bis zum Zeitpunkt der Diagnose wird als Anamnesezeit (Altersdifferenz) bezeichnet. Gezeigt wird diese Altersdifferenz für HIA=hormoninaktive Adenome, HPA-PRL=Prolaktinome, HPA-STH=somatotropes Hormon produzierende Adenome, HPA-ACTH=corticotropes Hormon produzierende Adenome und ASRF=andere selläre Raumforderungen.

Die kürzeste Anamnesezeit haben HIA mit 1,8 Jahren. PRL-produzierende Adenome wurden durchschnittlich 2,6 Jahre, ASRF 3,0 Jahre, ACTH-produzierende Adenome 4,2 Jahre und STH-produzierende Adenome 5,6 Jahre nach Auftreten von Erstsymptomen diagnostiziert (Tab. 15).

Tabelle 16: Vergleich der Anamnesedauer von Mikro- und Makrotumoren

Alter in Jahren ± Standardfehler des Mittelwertes	Mikrotumore (MI) ≤ 10mm n=50	Makrotumore (MA) >10 < 40mm n=117	Riesentumore ≥ 40mm n=3
Alter bei Erstsymptomen	36,0 ± 2,1	47,5 ± 1,7	69,0 ± 11,5
Alter bei Erstdiagnose	38,6 ± 2,1	50,5 ± 1,7	71,3 ± 9,4
Altersdifferenz (Anamnesezeit)	2,6 ± 0,6	3,0 ± 0,35	2,3 ± 1,0

In Tabelle 16 wird das mittlere Alter der Patienten bei Auftreten von Erstsymptomen (auch Leitsymptome) dem mittleren Alter der Patienten bei Erstdiagnose gegenübergestellt. Der Zeitraum vom Auftreten erster Symptome bis zum Zeitpunkt der Diagnose wird als Anamnesezeit (Altersdifferenz) bezeichnet. Gezeigt wird diese Altersdifferenz für Mikro- und Makroadenome.

Wie in Kapitel 3.4. beschrieben, zeigt sich: ältere Patienten haben größere Tumoren, der Anamnesezeitraum unterscheidet sich aber nur minimal bezüglich der Tumorgößen. Makrotumoren und Riesenadenome werden 3,0 bzw. 2,3 Jahre und Mikrotumoren 2,6 Jahre nach Auftreten von Erstsymptomen diagnostiziert (Tab. 16).

Vergleicht man die Zeitdifferenz zwischen Erstsymptomen und Diagnose bei Männern und Frauen (alle Tumorarten), lässt sich ein großer Zeitunterschied feststellen (Tab. 17). Bei Männern wurde im Mittel 1,8 ± 0,4 Jahre nach Auftreten erster Symptome eine Diagnose gestellt, bei Frauen dauerte es mit 2,7 ± 0,6 Jahren wesentlich länger. Trotz der großen Differenz der Anamnesezeit von mehr als 10 Monaten lässt sich wegen des großen Standardfehlers keine Signifikanz nachweisen (p=0,082).

Tabelle 17: Anamnesezeiten bei Männern und Frauen bezüglich der Tumorarten

Alter in Jahren ± Standardfehler des Mittelwertes		HIA n=94	HPA-PRL n=43	HPA-STH n=5	HPA-ACTH n=5	ASRF n=24
Alter bei Erstsymptomen	Frauen	47,4 ± 2,6 (n=46)	27,8 ± 1,7 (n=30)	39,4 ± 6,4 (n=5)	35,8 ± 4,7 (n=5)	43,6 ± 4,3 (n=16)
	Männer	57,4 ± 2 (n=48)	42,5 ± 5 (n=13)			37,8 ± 4,9 (n=8)
Alter bei Erstdiagnose	Frauen	49,2 ± 2,6	31,0 ± 1,8	43,6 ± 6,5	41,4 ± 5,5	46,9 ± 4
	Männer	59,2 ± 2	44,2 ± 4,9			40,9 ± 4,6
Altersdifferenz	Frauen	1,8 ± 0,3	3,2 ± 1,1	4,2 ± 1,9	5,6 ± 1,6	3,3 ± 1,6
	Männer	1,8 ± 0,3	1,7 ± 0,5			3,1 ± 2,6

In Tabelle 17 wird das mittlere Alter der Patienten bei Auftreten von Erstsymptomen (auch Leitsymptome) dem mittleren Alter der Patienten bei Erstdiagnose gegenübergestellt. Der Zeitraum vom Auftreten erster Symptome bis zum Zeitpunkt der Diagnose wird als Anamnesezeit (Altersdifferenz) bezeichnet. Verglichen wird diese Altersdifferenz bei Männern und Frauen der einzelnen Tumoruntergruppen.

Allgemein auffällig in Tabelle 17 ist, daß Männer sowie an HIA als auch an Prolaktinomen durchschnittlich mindestens 10 Jahre später erkranken als Frauen. An ASRF hingegen erkranken Männer durchschnittlich 6 Jahre früher als Frauen in der vorliegenden Studie.

Bei den HIA unterscheiden sich die Anamnesezeiten von Frauen und Männern nicht. Bei den Prolaktinomen wird ein deutlicher Zeitunterschied der Anamnesezeiten für Männer und Frauen ersichtlich ($m=1,7 \pm 0,5$ Jahre, $f=3,2 \pm 1,1$ Jahre). Es zeigt sich eine mehr als 1,5 Jahre längere Anamnesezeit bei Frauen. Wegen der großen Streuung der Werte läßt sich jedoch keine Signifikanz nachweisen.

Die Anamnesezeiten der 10 Patientinnen mit ACTH- bzw. STH-produzierenden Adenomen betrug 4,4 bzw. 5,7 Jahre. Wegen der geringen Fallzahlen sind die Zeitspannen eingeschränkt zu beurteilen.

An ASRF erkranken Männer durchschnittlich 6 Jahre früher als Frauen. Die Anamnesedauer unterscheidet sich kaum zwischen den Geschlechtern (Männer 3,1 Jahre und Frauen 3,3 Jahre).

3.8. Erstdiagnostiker

Als Erstdiagnostiker wurden Ärzte bezeichnet, die die erste Verdachts- bzw. Diagnose eines Hypophysentumors stellten bzw. bestätigten.

Tabelle 18: Erstdiagnostiker, bezogen auf die Tumorart

Ersteller der Erstdiagnose	alle Tumoren n=171	HIA n=94	HPA n=53	ASRF n=24
Augenarzt	51/171 (29,8%)	37/94 (39,4%)	3/53 (5,7%)	11/24 (45,8%)
Gynäkologe	38/171 (16,2%)	5/94 (5,3%)	29/53 (54,7%)	4/24 (16,7%)
Neurologe	34/171 (19,9%)	23/94 (24,5%)	5/53 (9,4%)	6/24 (25%)
Praktischer Arzt	11/171 (6,4%)	6/94 (6,4%)	4/53 (7,5%)	1/24 (4,2%)
Neurochirurg	9/171 (5,3%)	4/94 (4,3%)	4/53 (7,5%)	1/24 (4,2%)
Hals-Nasen-Ohren-Arzt	7/171 (4,1%)	6/94 (6,4%)	-/53	1/24 (4,2%)
Radiologe	6/171 (3,5%)	4/94 (4,3%)	2/53 (3,8%)	-/24
Internist	6/171 (3,5%)	5/94 (5,3%)	1/53 (1,9%)	-/24
Endokrinologe	5/171 (2,9%)	2/94 (2,1%)	3/53 (5,7%)	-/24
Andere Fachärzte	4/171 (2,3%)	2/94 (2,1%)	2/69 (3,8%)	-/24

Tabelle 18 zeigt von welchen Fachärzten bei Patienten unterschiedlicher Tumorarten die Erstdiagnose gestellt wurde. Patienten mit Zufallsbefunden sind mit aufgelistet.

Es zeigte sich (siehe Tabelle18), daß die meisten Diagnosen von Augenärzten (29,8%), Neurologen (19,9%) und Gynäkologen (16,2%) gestellt worden sind, was mit der Häufigkeit der Leitsymptome Sehstörungen, Kopfschmerzen und Zyklusstörungen übereinstimmt.

Mit sinkender Häufigkeit folgen Praktische Ärzte. Sie stellten bei 6,4% der Patienten die Erstdiagnose.

Es ist offensichtlich, daß die verschiedenen Tumorarten mit signifikant unterschiedlicher Häufigkeit von unterschiedlichen Fachärzten diagnostiziert wurden ($p < 0,05$).

HIA und ASRF wurden vor allem von Augenärzten (39,4% bzw. 45,8%) und Neurologen (24,5% bzw. 25,0%), HPA hingegen überwiegend von Frauenärzten (54,7%) diagnostiziert.

Tabelle 19: Erstdiagnostiker, bezogen auf Zufallsbefunde, Geschlecht der Patienten und Mikro- und Makrotumore

Ersteller der Erstdiagnose	Zufallsbefund n=50	Frauen gesamt n=102	Männer gesamt n=69	Mikrotumor gesamt n=50	Makrotumor gesamt n=121
Augenarzt	7/50 (14%)	23/102 (16,5%)	28/69 (40,5%)	1/50 (2%)	50/121 (41,3%)
Gynäkologe	-/50	38/102 (37,3%)	-/69	26/50 (52%)	12/121 (9,9%)
Neurologe	19/50 (38%)	18/102 (17,6%)	16/69 (23,1%)	9/50 (18%)	25/121 (20,7%)
Praktischer Arzt	1/50 (2%)	8/102 (7,8%)	3/69 (4,3%)	4/50 (8%)	7/121 (5,7%)
Neurochirurg	4/50 (8%)	4/102 (3,9%)	5/69 (7,2%)	2/50 (4%)	7/121 (5,7%)
Hals-Nasen-Ohren-Arzt	6/50 (12%)	2/102 (1,9%)	5/69 (7,2%)	3/50 (6%)	4/121 (3,3%)
Radiologe	6/50 (12%)	2/102 (1,9%)	4/69 (5,8%)	1/50 (2%)	5/121 (4,1%)
Internist	3/50 (6%)	2/102 (1,9%)	4/69 (5,8%)	1/50 (2%)	5/121 (4,1%)
Endokrinologe	3/50 (6%)	3/102 (2,9%)	2/69 (2,9%)	3/50 (6%)	2/121 (1,6%)
Andere Fachärzte	1/50 (2%)	2/102 (1,9%)	2/69 (2,9%)	-/50	4/121 (3,3%)

Tabelle 19 zeigt den numerischen und prozentualen Anteil der Erstdiagnosen unterschiedlicher Fachärzte per Zufall (2.Spalte), für Frauen (3.Spalte), für Männer (4.Spalte), für Mikro- und Makrotumore (5.+6.Spalte).

Zufallsbefunde wurden v.a. von Neurologen (38% aller Zufallsbefunde) gestellt. Hiermit erklärt sich auch das Auftreten von Radiologen und Neurochirurgen unter den Erstdiagnostikern. Die sechs von Radiologen diagnostizierten Hypophysentumore waren ausschließlich Zufallsbefunde (Tabelle 19).

Im Geschlechtervergleich wird bei den Erstdiagnostikern deutlich, daß bei 37,3% der Frauen die Diagnose aufgrund von Zyklusstörungen von Gynäkologen erstellt wurde, bei 40,5% der Männer hingegen führten Sehstörungen und Kopfschmerzen den Augenarzt zur Diagnose.

52% aller Mikrotumoren wurden von Gynäkologen diagnostiziert. Bei 41,3% der Patienten mit Makrotumoren stellten Augenärzte und bei 20,7% Neurologen die richtige Diagnose.

3.9. Therapie

Als Therapie von Hypophysenadenomen und ASRF wurden von den 171 Patienten dieser Studie 69% operiert, 20,5% medikamentös behandelt und 10,5% konservativ engmaschig beobachtet. 3,5% der Patienten (nur ASRF) wurden zusätzlich postoperativ bestrahlt.

3.9.1. Operation

Von den 171 Patienten wurden 118 (69%) operativ behandelt. Darunter befanden sich 79 Patienten mit HIA (84% aller HIA), 20 mit HPA (37,7% aller HPA) und 19 mit ASRF (79,2% aller ASRF). Von den HPA, die operiert wurden, sezernierten 10 vermehrt Prolaktin (23,3% aller Prolaktinome), 5 ACTH und 5 STH (jeweils 100%).

Tabelle 20: Tumorgröße und Tumorart der operierten Patienten

Tumorgröße	Tumorart					
	HIA n=79	HPA-PRL n=10	HPA-STH n=5	HPA-ACTH n=5	ASRF n=19	alle Tumoren n=118
Gesamt	79 (66,9%)	10 (8,5%)	5 (4,2%)	5 (4,2%)	19 (14,2%)	118 (100%)
Mikrotumor (MI)	5 (6,3%)	3 (30%)	2 (40%)	4 (80%)	4 (21,1%)	18 (15,3%)
Makrotumor (MA)	74 (93,7%)	7 (70%)	3 (60%)	1 (20%)	15 (78,9%)	100 (84,7%)

Tabelle 20 zeigt Tumorart und Tumorgröße aller 118 operierten Patienten auf.

Es wurden zu 84,7% Makrotumore und nur zu 15,3% Mikrotumore operiert. Diese lassen sich innerhalb der Tumorarten wie folgt unterteilen: HIA: 74 MA und 5 MI, HPA 11 MA und 9 MI (Prolaktinome 3 MI und 7 MA, ACTH- sezernierende 4 MI und 1 MA, STH- sezernierende 3 MA und 2 MI), ASRF 15 MA und 4 MI (Tab. 20).

Betrachtet man die Geschlechterverteilung der operierten Patienten, finden sich 57 Männer und 61 Frauen. Es sind also 57 von 69 Männern (82,6%), aber nur 61 von 102 Frauen (59,8%) operativ behandelt worden (Tabelle 21).

Tabelle 21: Geschlechtervergleich der operierten Patienten bezüglich der Tumorarten

Geschlecht	Tumorart					
	HIA n=94	HPA-PRL n=43	HPA-STH n=5	HPA-ACTH n=5	ASRF n=24	Alle TU n=171
Gesamt operiert:	79/94 (84%)	10/43 (23%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	19/24 (79,2%)	118/171 (69%)
Frauen operiert:	34/46 (73,9%)	5/30 (16,7%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	12/16 (75%)	61/102 (59,8%)
Männer operiert:	45/48 (93,7%)	5/13 (38,5%)	-	-	7/8 (87,5%)	57/69 (82,6%)

In Tabelle 21 wird ersichtlich, daß bei allen Tumorarten Männer häufiger operiert wurden als Frauen.

Von 118 operierten Patienten wurden 107 (90,7%) transsphenoidal operiert. 7 (5,9%) Patienten wurden frontal kraniotomiert und bei 4 (3,4%) Patienten war der Operationsweg nicht mehr eruierbar.

5 der 7 frontal kraniotomierten Patienten hatten ASRF, 2 Patienten HIA. Es fanden sich 6 Makro- und ein Mikrotumor, alle Tumoren der kraniotomierten Patienten hatten extraselläre Anteile.

3.9.2. Medikamentöse Behandlung

Dopaminagonisten (DA)

Primärbehandlung

Primär medikamentös mit Dopaminagonisten sind 47 der 171 Patienten (27,5%) behandelt worden (39 Prolaktinome, 6 HIA und 2 ASRF).

Tabelle 22: Dopaminagonisten als Primärbehandlung:

Tumorgröße	Tumorart			
	HIA (n: erst DA, später OP)	HPA	ASRF	alle Tumoren
Mikrotumor	1	21 (1)	1	23 (1)
Makrotumor	5 (3)	18 (1)	1	24 (8)
gesamt	6 (3)	39 (2)	2	47 (9)

Tabelle 22 zeigt die Anzahl der Patienten mit MA und MI, die als Primärbehandlung DA einnahmen. In Klammern steht die Anzahl der Patienten, die später einer operativen Therapie zugeführt wurde.

Tabelle 22 zeigt: 24 der 47 primär mit DA therapierten Patienten wiesen Makrotumoren und 23 Mikrotumoren auf.

Neun der 47 primär medikamentös behandelten Patienten sind wegen zunehmender Sehstörungen, anhaltender Kopfschmerzen oder persistierender Hyperprolaktinämie nach 0,5-67-monatiger Behandlung mit DA operiert worden (6 HPA, 3 HIA; 8 MA, 1MI) (Tab. 22).

Drei der 47 primär medikamentös behandelten Patienten mit Mikroadenomen (1 HIA, 1 Prolaktinom, 1 ASRF) sind nach kurzzeitiger DA-Gabe mit normwertigen Hormonspiegeln und ohne Anzeichen für Größenzunahme des Tumors ohne weitere Behandlung beobachtet und kontrolliert worden.

Dauertherapie mit DA

Ausschließlich mit DA sind 35 der 171 Patienten (20,5%) behandelt worden, 91,4% davon waren Patienten mit Prolaktinomen, 5,7% mit HIA und 2,9% mit ASRF.

Von den als Dauertherapie mit DA behandelten Patienten mit Nichtprolaktinomen waren zwei Patienten über 75 Jahre alt und zeigten eine Begleithyperprolaktinämie. Ein 47-jähriger Patient mit HIA verweigerte eine Operation, zeigte bei einem Therapieversuch mit DA eine Tumorregression und wurde daraufhin weiter mit DA behandelt.

Tabelle 23: Geschlechtervergleich der ausschließlich mit DA behandelten Patienten bezüglich der Tumorarten

Geschlecht	Tumorart			
	HIA n=94	HPA-PRL n=43	ASRF n=24	gesamt n=161
Therapie:	Therapie DA	Therapie DA	Therapie DA	Therapie DA
Frauen n=102	0/46	24/30 (80%)	1/16 (6%)	25/92 (27,2%)
Männer n=69	2/48 (4,2%)	8/13 (62%)	0/8	10/69 (14,5%)
Gesamt n=171	2/94 (2,1%)	32/43 (74,4%)	1/24 (4,1%)	35/161 (21,7%)

Tabelle 23 zeigt den Unterschied in der Dauerbehandlung mit DA bei Frauen und Männern auf. Die Gesamtanzahl der Patienten beträgt 161, statt 171, weil Patienten mit STH- und ACTH produzierenden Adenomen nicht als Dauertherapie DA einnahmen.

Tabelle 23 zeigt, 80% der Frauen und 62% der Männer mit Prolaktinomen wurden mit DA behandelt.

Somatostatin und Analoga

Keiner der Patienten ist primär mit Somatostatin behandelt worden. Die Patientinnen mit Akromegalie sind nach Diagnose direkt operiert worden.

3.9.3. Bestrahlung

Von den 171 Patienten dieser Studie wurde kein Patient primär bestrahlt. Sechs der 24 Patienten (25%) mit anderen sellären Raumforderungen wurden im Mittel 3,3 Monate postoperativ bestrahlt. Drei dieser Patienten hatten Meningeome, die anderen drei hatten je ein Chordom, ein pilozytisches Astrozytom und eine Metastase eines Mammakarzinoms. Außer der Metastase handelte es sich um gutartige Hirntumoren, deren Therapie der Wahl in der vollständigen Entfernung des Tumors besteht. Drei der fünf benignen Tumoren konnten aufgrund ihrer Lokalisation nur teilweise entfernt werden. Die betroffenen Patienten behielten trotz Bestrahlung kleine Resttumoren zurück. Die Metastase und das Chordom rezidierten. Nur ein bei einem Meningeom <10mm konnte mit OP und Bestrahlung eine vollständige und dauerhafte Remission erreicht werden. Bestrahlt wurden drei Patienten mit dem Gamma-Knife und drei konventionell.

Tabelle 24: Behandlung der postoperativ bestrahlten Patienten.

Tumorart	Bestrahlung	MI/MA	Zeitraum von OP bis zur Bestrahlung in Monaten	Methode der Bestrahlung	Resttumor/ Rezidiv
Meningeom	Ja	MI	3	Gamma-Knife	kein
Meningeom	Ja	MI	8	Gamma-Knife	Resttumor
Meningeom	Ja	MA	1	Konventionell	Resttumor
Chordom	Ja	MA	4	Gamma-Knife	Rezidiv
Astrozytom	Ja	MA	3	Konventionell	Resttumor
Metastase	ja	MA	0,5	Konventionell	Rezidiv

Tabelle 24 zeigt, welche Tumoren in welchem postoperativen Zeitraum mit welcher Methode bestrahlt wurden. Die letzte Spalte zeigt an, ob nach Bestrahlung ein Resttumor bestehen blieb oder der Tumor rezidierte.

3.9.4. Beobachtete und kontrollierte Patienten

In dieser Studie wurden 18 der 171 Patienten (10,5%) konservativ engmaschig beobachtet. Die Patienten hatten überwiegend hormoninaktive Adenome: (13 von 18; 72%), gefolgt von ASRF (4 von 18; 22%); 1 Zyste und 3 Empty Sella Syndrome und 1 Mikroprolaktinom (1 von 18; 6%). Von 18 Patienten waren 16 Frauen (89%) und 2 Männer (11%) (Tab. 25). Bei der Hälfte dieser Patienten wurde der Tumor zufällig entdeckt. 13 der 18 (72%) Tumoren lagen vollständig intrasellär (3 nicht genau bekannt, 2 suprasellär extendierend).

Tabelle 25: Vergleich der Therapiearten innerhalb der Tumorarten bei Männern und Frauen

Geschlecht	Tumorart											
	HIA n=94			HPA n=53			ASRF n=24			alle Tumoren n=171		
Tumorart Anzahl	OP%	DA%	Beobachtet %	OP%	DA%	Beobachtet %	OP%	DA%	Beobachtet %	OP%	DA%	Beobachtet %
Frauen n=102	73,9%	-	26,1%	37,5%	60%	2,5%	75%	6,3%	18,7%	59,8%	24,5%	15,7%
Männer n=69	93,7%	4,2%	2,1%	38,5%	61,5%	-	87,5%	-	12,5%	82,6%	14,5%	2,9%
Gesamt n=171	84%	2,1%	13,8%	37,6%	60,6%	1,8%	79,2%	4,2%	16,6%	69%	20,5%	10,5%

Tabelle 25 zeigt, welcher Anteil von Patienten der Tumorarten (HIA, HPA, ASRF und alle Tumoren) welcher Therapie zugeführt wurde.

Tabelle 25 zeigt: bei allen Tumorarten wurden eher Frauen beobachtet. Mehr als ein Viertel der Patientinnen mit HIA wurden nicht operiert. Bei ihnen wurden fehlende Hormone substituiert und der weitere Verlauf unter Beobachtung abgewartet.

In Tabelle 25 wird außerdem ersichtlich, wie Patienten mit unterschiedlichen Tumoren behandelt wurden und inwiefern sich diese Behandlung bei Männern und Frauen unterscheidet. Besonders auffällig ist der hohe Anteil der beobachteten Frauen unter den HIA mit 26% gegenüber 2% der Männer.

Tabelle 26: Geschlechtervergleich der Therapiearten innerhalb der HPA

Geschlecht	Hormonproduzierende Adenome				
	HPA-PRL n=43			HPA-STH n=5	HPA-ACTH n=5
Therapie	OP	DA	beobachtet	OP	OP
Frauen n=40	5/30 (16,7%)	24/30 (80%)	1/30 (3,3%)	5/5 100%	5/5 100%
Männer n=13	5/13 (39%)	8/13 (61%)	0/13	-	-
Gesamt n=53	10/43 (23,3%)	32/43 (74,4%)	1/43 (2,3%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)

Tabelle 26 zeigt welcher Anteil von Patienten mit unterschiedlichen hormonproduzierenden Adenomen welcher Therapie zugeführt wurde.

In Tabelle 26 wird deutlich, daß von den 40 Frauen mit HPA fünf wegen eines Prolaktinoms, fünf wegen Akromegalie und fünf wegen eines Morbus Cushing operiert wurden. 80% der Frauen mit Prolaktinomen nahmen DA ein und <20% wurden operiert. Von den Männern mit Prolaktinomen wurden >60% medikamentös und fast 40% operativ behandelt. Hierbei ist jedoch die kleine Fallzahl der Männer mit Prolaktinomen von n=13 zu beachten. Alle Patientinnen mit Akromegalie und M. Cushing wurden operativ behandelt.

3.10. Verbesserung der Erstsymptome nach Therapie

Eine Verbesserung der Erstsymptome trat bei den operierten Patienten direkt postoperativ und bei den medikamentös behandelten Patienten erst einige Wochen nach Behandlungsbeginn ein.

Von 91 Patienten mit Sehstörungen konnten 74 Patienten durch die Therapie von ihren Sehstörungen befreit werden. Das entspricht einer Erholungsrate von 81,3%. Bei den Patienten, die vor Therapiebeginn an Kopfschmerzen litten zeigte sich eine Erholungsrate von 77,8%. Die Erholungsrate von Amenorrhö/Oligomenorrhö lag bei 83,9%, von Libidoverlust bei 96,8% und von Galaktorrhö bei 92%. Das Symptom starker Durst tritt vor allem postoperativ häufiger auf als vor Behandlung und zeigt eine durch die OP verursachte meist transitorische HHL-Insuffizienz an.

Tabelle 27: Verbesserung der Beschwerdesymptomatik nach Behandlungsbeginn im Vergleich zu den Erstsymptomen bei Diagnosestellung

Symptom	Betroffene vor Behandlung	Betroffene nach Behandlungsbeginn	Differenz: Erholungsrate
Sehstörungen	91/171 (53,2%)	17/171 (9,9%)	74/91 (81,3%)
Kopfschmerzen	54/171 (31,6%)	12/171 (7%)	42/54 (77,8%)
Oligo/Amenorrhö	41/171 (24%)	6 /171 (3,5%)	26/31 (83,9%)
Libidoverlust	31/171 (18,1%)	1/171 (0,6%)	30/31 (96,8%)
Galaktorrhö	25/171 (14,6%)	2/171 (1,2%)	23/25 (92%)
Starker Durst	3/171 (1,8%)	41/171 (24%)	Verschlechterung um 22,2%

In Tabelle 27 wird eine massive Verbesserung der Symptome deutlich. Das Symptom ‚starker Durst‘, welches mit einer HHL-Insuffizienz einhergeht, tritt vor allem postoperativ häufiger auf als vor Behandlung (Siehe auch Kapitel 3.14.).

3.11. Resttumore

Bei den 153 therapierten Patienten fanden sich nach Behandlung 24 (15,7%) Patienten mit Resttumoren. Auf die Tumorarten verteilten sich die Resttumore wie folgt: 10 HIA, 10 HPA (5 PRL-, 4 STH- und 1 ACTH-produzierende Adenome) und 4 andere selläre Raumforderungen. Vor Behandlungsbeginn hatten 17 (70,8%) der 24 Patienten, die Resttumore zurückbehielten Makrotumoren (>10mm) und 7 (29,2%) Mikrotumoren (≤10mm) (Tab. 28). 22 Patienten behielten postoperativ und zwei Patienten nach Medikamentengabe Resttumore. Drei der ASRF mit Resttumoren wurden postoperativ bestrahlt.

Tabelle 28: Resttumore n=24, Tumorgröße des Primärtumors

Tumorgröße bei Diagnosestellung	HIA	HPA-PRL	HPA-STH	HPA-ACTH	ASRF	gesamt
Mikrotumor	1	2	1	1	2	7
Makrotumor	9	3	3	-	2	17
Gesamt	10	5	4	1	4	24

Tabelle 28 zeigt die Tumorgröße zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Patienten die nach Behandlung Resstumore zurückbehielten.

Bei den Resttumoren fanden sich 8 Mikro- und 8 Makrotumoren, von den restlichen 8 konnte aufgrund mangelnder Unterlagen die Größe nicht eruiert werden. 16 Tumoren lagen extrasellär extendierend, 6 rein intrasellär und von zwei Tumoren war die genaue Lage nicht eruiert. Von Resttumoren betroffen waren 10 Männer (14,5% aller Männer) und 14 Frauen (13,7% aller Frauen).

Behandlung der Resttumore (Tabelle 29)

Mit den 24 Patienten mit Resttumore wurden wie folgt verfahren: 8 (33,3%) wurden beobachtet und kontrolliert, 6 (25%) medikamentös behandelt (4 Prolaktinome mit Dopaminagonisten und 2 Akromegale mit Octreotid), 4 (16,7%) wurden reoperiert, 3 (12,5%) mit dem Gamma-Knife bestrahlt. Von den drei Patienten mit Gamma-Knife-Therapie hatten zwei Patienten HIA und ein Patient einen zentralen M. Cushing. Postoperativ wurde dieser Patient beidseitig adrenaletomiert und insgesamt dreimal bestrahlt. Bei den verbleibenden 3 Patienten (12,5%) wurden Kombinationstherapien angewandt: zwei Patienten wurden reoperiert und zusätzlich medikamentös bzw. strahlentherapeutisch behandelt, einer wurde bestrahlt und medikamentös weiter behandelt.

Tabelle 29: Behandlung der Resttumore, n=24

Behandlungsform	HIA n=10	HPA-PRL n=5	HPA-STH n=4	HPA-ACTH n=1	ASRF n=4	alle TU n=24
Beobachten+kontrollieren	6	-	-	-	2	8
OP	2	1	-	-	1	4
Gamma-Knife	2	-	-	1	-	3
DA	-	4	-	-	-	4
Octreotid	-	-	2	-	-	2
OP+ Gamma-Knife	-	-	-	-	1	1
OP+ Octreotid	-	-	1	-	-	1
Gamma-Knife +Octreotid	-	-	1	-	-	1
Gesamt	10	5	4	1	4	24

Tabelle 29 zeigt, welcher Behandlungsform die Resttumore zugeführt wurden.

3.12. Rezidive

13 der 118 (11%) Patienten entwickelten innerhalb unterschiedlicher Zeiträume postoperativ (5,2 Jahre; Bereich 0,25-17 Jahre) Rezidive. Auf die Tumorarten verteilten sich die Rezidive wie folgt: 8 hormoninaktive, 1 Prolaktinom und 4 andere selläre

Raumforderungen (1 Meningeom, 1 Chordom, 1 Epidermoid, 1 Metastase). Vor Behandlungsbeginn waren 10 der 13 Tumore (77 %), die im weiteren Verlauf rezidierten, Makrotumoren (>10mm) und 3 (23%) Mikrotumoren (≤10mm).

Bei allen Patienten wurde der Tumor primär operativ entfernt. Ein HIA und eine ASRF wurden postoperativ bestrahlt. 9 Rezidive waren bei Wiederauftritt Makro- und 2 Mikrotumoren. Von zwei ASRF konnte aufgrund mangelnder Unterlagen die Größe nicht eruiert werden. 7 der 13 Tumoren wuchsen extrasellär extedierend, 3 rein intrasellär und von 3 Tumoren war die genaue Lage nicht bekannt. Rezidive entwickelten 6 Männer (8,7% aller Männer) und 7 Frauen (6,9% aller Frauen).

Behandlung der Rezidive (Tabelle 30)

Die 13 Rezidive wurden wie folgt behandelt: 6 (46%) wurden reoperiert, 2 (15%) wurden reoperiert und zusätzlich strahlentherapeutisch behandelt, 2 (15%) wurden medikamentös behandelt (1 Prolaktinom mit Dopaminagonisten und 1 Metastase mit Zytostatika), 1 (8%) wurde beobachtet und kontrolliert, 1 (8%) mit dem Gamma-Knife bestrahlt. Eine (8%) der Rezidivtherapien konnte nicht mehr recherchiert werden. Zwei Rezidive von HIA entwickelten erneut Rezidive (9 bzw. 13,5 Jahre nach Behandlung des ersten Rezidives). Eines der Adenome war reoperiert und bestrahlt worden, bei dem zweiten war die Behandlung nicht eruiert.

Tabelle 30: Behandlung der Rezidive

Behandlungsform	Rezidiv n=13
Beobachten+kontrollieren	1
OP	6
Gamma-Knife	1
DA	1
Zytostatika	1
OP + Gamma-Knife	2
Nicht bekannt	1
Gesamt	13

3.13. Hormonanalysen

Das Kapitel Hormonanalysen umfaßt alle Daten über Hormonwerte und Substitution der untersuchten Patienten. Die Kapitel wurden nach Art des Tumors und Methode der Behandlung eingeteilt.

3.13.1. Vergleich der Hypophysenvorderlappenfunktion aller Tumorarten vor Operation bzw. Behandlung, n=124

Bei der Betrachtung aller Patienten, von denen Hormonanalysen zum Zeitpunkt der Diagnose vorlagen, zeigte sich ein Ausfall der Hypophysenfunktion am häufigsten als gonadotrope Insuffizienz (68,5%). Es folgten Einschränkungen der somatotropen (45,9%), thyreotropen (37,1%) und corticotropen (21%) Funktion.

Hinsichtlich der Hypophysenfunktion der verschiedenen Tumorarten zeigten sich Unterschiede (siehe Tabelle 29 und Abb.8). Die Einschränkung der Hypophysenfunktion von HIA entsprach der oben genannten Reihenfolge. Patienten mit Prolaktinomen zeigten folgende Funktionseinschränkungen: gonadotrope Achse 78,8%, thyreotrope Achse 27,3%, somatotrope Achse 24,2% und corticotrope Achse 18,2%. Die somatotrope Achse wurde bei 48,5% der Prolaktinom-Patienten nicht bestimmt. Von den Patienten mit ASRF hatten bei Diagnose 47% Funktionseinschränkungen der gonadotropen Achse, 33% der thyreotropen und 27% der somatotropen. Eine Insuffizienz der corticotropen Achse konnte bei Patienten mit ASRF nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 31: Hypophysenfunktion vor Behandlung, n=124, alle TU

Prozentualer Anteil ausgefallener Achsen	HIA n=68	HPA-PRL n=33	HPA-STH n=4	HPA-ACTH n=4	ASRF n=15	alle TU n=124
gonadotrop	69,1%	78,8%	50%	75%	47%	68,5%
somatotrop	64,7%	24,2%	-	25%	27%	45,9%
thyreotrop	44,1%	27,3%	50%	-	33%	37,1%
corticotrop	29,4%	18,2%	-	-	-	21%

Tabelle 31 vergleicht den Anteil insuffizienter gonado-somato-thyreo- und corticotroper Achsen der verschiedenen Tumorarten.

Von den Patienten mit somatotropen Adenomen wiesen 50% eine gonadotrope und 50% eine thyreotrope Insuffizienz der Hypophyse auf. Von den Patienten mit corticotropen Adenomen wiesen bei Diagnose 75% eine gonadotrope und 25% eine somatotrope Insuffizienz der Hypophyse auf. Die Hypophysenfunktion der Patienten mit somatotropen oder corticotropen Adenomen ist wegen geringer Fallzahlen innerhalb der Gruppen nicht repräsentativ.

Abb.8: Hypophysenfunktion vor Behandlung, n=124, alle TU

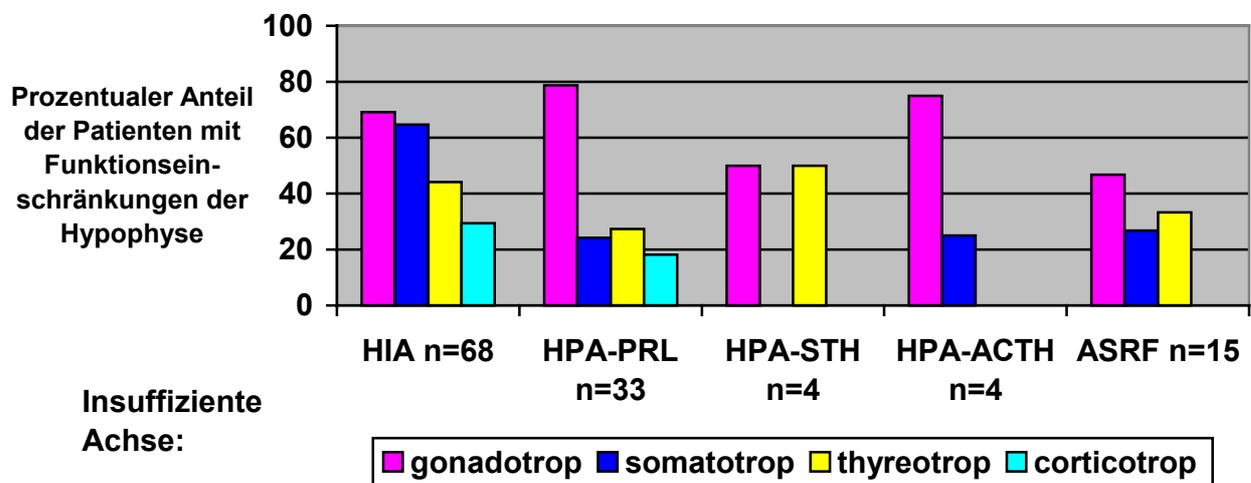


Tabelle 31 und Abb. 8 zeigen den prozentualen Anteil der Patienten mit Funktionseinschränkungen der Hypophyse der verschiedenen Tumorarten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. HIA=hormoninaktive Hypophysenadenome (n=68), HPA-PRL=Prolaktinome (n=33), HPA-STH=somatotrope Adenome (n=4), HPA-ACTH=corticotrope Adenome, ASRF= andere selläre Raumforderungen (n=15).

3.13.2. Hormonanalysen der hormoninaktiven Adenome HIA

3.13.2.1. HIA mit operativer Therapie , Termin 0-10

Bei Laboruntersuchungen der 79 Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen, die operiert worden sind, wurde vor und in bestimmten Abständen nach Operation mit Basalhormonmessungen und Stimulations- bzw. Suppressionstests die Funktionstüchtigkeit von HVL und HHL ermittelt. Betrachtet wurden die somatotrope, gonadotrope, thyreotrope, corticotrope Achse (die vier Hormonachsen des HVL), das Vasopressin des HHL und eine zusätzliche Erhöhung von Prolaktin (Tabelle 32).

Tabelle 32: Hormonachsen der 79 Patienten mit HIA prä- und bis maximal 90 Monate postoperativ

Termin	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Termin prä OP	1-3 Mon post OP	4-9 Mon post OP	10-14 Mon post OP	15-20 Mon post OP	21-28 Mon post OP	29-41 Mon post OP	42-54 Mon post OP	55-66 Mon post OP	67-78 Mon post OP	79-90 Mon post OP
n=79 davon bestimmt n=%	55 (100%)	74 (100%)	71 (100%)	63 (100%)	48 (100%)	40 (100%)	34 (100%)	22 (100%)	20 (100%)	16 (100%)	6 (100%)
Alle Achsen intakt	5 (9%)	-	2 (2,8%)	2 (3,2%)	2 (4,2%)	3 (7,5%)	1 (2,9%)	1 (4,5%)	-	-	-
eine Achse insuffizient	10 (18,2%)	4 (5,4%)	4 (5,6%)	6 (9,4%)	4 (8,3%)	3 (7,5%)	6 (17,6%)	3 (13,7%)	3 (15%)	1 (5%)	-
somatotrope	2	-	-	1	-	-	2	-	-	-	-
gonadotrope	2	-	-	2	2	2	1	2	2	-	-
thyreotrope	3	-	-	-	2	1	2	1	1	-	-
corticotrope	3	4	4	3	-	-	1	-	-	1	-
Zwei Achsen insuffizient	17 (30,9%)	12 (16,2%)	15 (21,2%)	19 (30,2%)	14 (29,2%)	10 (25%)	9 (26,5%)	6 (27,3%)	5 (25%)	3 (19%)	2 (33%)
Somato-und gonadotrop	13	-	3	5	3	4	5	5	4	2	1
Somato-und thyreotrop	-	-	-	1	1	1	-	1	-	-	-
Somato-und corticotrop	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Gonado-und thyreotrop	4	-	1	2	4	3	2	-	1	-	-
Gonado-und corticotrop	-	8	5	6	3	1	1	-	-	-	1
Thyreo-und corticotrop	-	4	6	4	3	1	1	-	-	1	-
Drei Achsen insuffizient	14 (25,5%)	28 (37,9%)	23 (32,4%)	18 (28,6%)	10 (20,8%)	12 (30%)	11 (32,4%)	7 (31,8%)	6 (30%)	6 (38%)	3 (50%)
Somato-gonado-thyreotrop	8	-	2	6	5	3	2	1	2	2	1
Somato-gonado-corticotrop	3	11	11	8	4	6	5	3	2	2	-
Somato-thyreo-corticotrop	1	-	7	-	1	1	1	-	-	-	-
Gonado-thyreo-corticotrop	2	17	3	4	-	2	3	3	2	2	2
Vier Achsen insuffizient	9 (16,4%)	30 (40,5%)	27 (38%)	18 (28,6%)	18 (37,5%)	12 (30%)	7 (20,6%)	5 (22,7%)	6 (30%)	6 (38%)	1 (17%)
HHL-Insuffizienz	2 (3,6%)	30 (40,5%)	23 (32,4%)	14 (22,2%)	9 (18,8%)	7 (17,5%)	5 (14,7%)	5 (22,7%)	4 (20%)	3 (19%)	1 (17%)
PRL erhöht	23 (41,8%)	10 (13,5%)	10 (14,1%)	10 (15,9%)	10 (20,8%)	9 (22,5%)	7 (20,6%)	4 (18,2%)	4 (20%)	5 (31%)	1 (17%)

Tabelle 32 zeigt Anzahl und Art der intakten oder defekten Hormonachsen von operierten Patienten mit HIA. Beschreibung der einzelnen Termine siehe Text.

Zusammenfassung von Tabelle 32: Beschreibung der Hypophysenfunktion der Patienten mit HIA prä- und postoperativ

Der prozentuale Anteil der jeweiligen Anzahl der Achsenausfälle – ob keine, eine, zwei, drei oder vier Achsen ausgefallen sind – bleibt im Zeitverlauf bei HIA prä- und post OP fast gleich.

Der Ausfall von vier Achsen erreicht jedoch sein niedriges vor OP Niveau von unter 20% nicht wieder und bleibt immer über 20%.

Eine leichte Tendenz zu mehrfachem Achsenausfall gegenüber ein- oder zweifachem Achsenausfall lässt sich im postoperativen Verlauf feststellen.

Insgesamt gibt es nach OP mehr Achsenausfälle als vor OP.

Der Ausfall der corticotropen Achse hat erwartungsgemäß einen Gipfel direkt nach OP, sinkt dann ab und pendelt sich im postoperativen Zeitverlauf auf einem höheren Niveau als präoperativ ein.

Somatotrope, gonadotrope und thyreotrope Achse sind vor OP und bis zu 41 Monate nach OP fast auf dem gleichen Niveau.

Es lässt sich weder eine Verbesserung, noch eine Verschlechterung der Hypophysenfunktion erkennen.

Eine HHL- Insuffizienz verursacht durch einen sellären Tumor ist selten. Postoperativ steigt der Anteil der HHL Insuffizienten auf über 40% an um sich dann durchschnittlich unter 20% im Zeitverlauf einzupendeln.

Von einem erhöhten PRL Spiegel sind vor OP mehr als 41% betroffen. Direkt postoperativ ist der niedrigste Wert zu finden. Im Zeitverlauf haben durchschnittlich 20% eine Begleithyperprolaktinämie. Der späte Anstieg ist wegen der geringen Fallzahlen der letzten Termine vernachlässigbar.

Tabelle 33: Hormoninaktive Adenome (HIA), Betrachtung der Achsen prä- und postoperativ, n=79 (Mehrfachnennungen möglich)

Termin	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Prozentualer Anteil der Achsenausfälle	Vor OP	1-3 Mon nach OP	4-9 Mon nach OP	10-14 Mon nach OP	15-20 Mon nach OP	21-28 Mon nach OP	29-41 Mon nach OP	42-54 Mon nach OP	55-66 Mon nach OP	67-78 Mon nach OP	79-90 Mon nach OP
Anzahl der Gemessenen	n=55 (100%)	n=74 (100%)	n=71 (100%)	n=63 (100%)	n=48 (100%)	n=40 (100%)	n=34 (100%)	n=22 (100%)	n=20 (100%)	n=16 (100%)	n=6 (100%)
S-Achse	36 (65,5%)	41 (55,4%)	50 (70,4%)	40 (63,5%)	31 (64,6%)	27 (67,5%)	22 (64,7%)	15 (68,2%)	14 (470%)	12 (75%)	3 (50%)
G-Achse	41 (74,4%)	66 (89,2%)	52 (73,2%)	51 (81,1%)	40 (83,3%)	33 (82,5%)	26 (76,5%)	19 (86,4%)	19 (95%)	14 (88%)	6 (100%)
T-Achse	27 (49,1%)	51 (68,9%)	46 (64,8%)	34 (55,6%)	34 (70,6%)	24 (60%)	18 (52,9%)	11 (50%)	12 (60%)	11 (69%)	4 (67%)
C-Achse	17 (30,1%)	74 (100%)	63 (88,7%)	44 (69,8%)	29 (60,4%)	23 (57,5%)	19 (55,9%)	11 (50%)	10 (50%)	12 (75%)	4 (67%)

Tabelle 33 zeigt den numerischen und prozentualen Anteil der Ausfälle von somatotroper, gonadotroper, thyreotroper und corticotroper Achse bezogen auf die Anzahl der gemessenen Patienten am jeweiligen Termin. Es konnte zeitgleich mehr als eine Achse ausfallen, so daß die addierten Achsenausfälle nicht 100% ergeben können.

Zur Häufigkeit der Achsenausfälle des HVL von Patienten mit HIA prä- und postoperativ (Tabelle 33):

Am häufigsten (74.4% bzw. im Mittel 85,5%) ist vor und nach OP die gonadotrope Achse defekt.

Die corticotrope Achse ist vor OP am wenigsten und nach OP durchschnittlich am zweithäufigsten von Ausfällen betroffen.

Die somatotrope Achse liegt vor OP an zweiter (65,5%), nach OP an dritter Stelle der Achsenausfälle.

Die thyreotrope Achse liegt vor OP an dritter, nach OP an vierter Stelle der Achsenausfälle.

3.13.2.2. HIA mit anderer Behandlung, Termin 0-9

Von den beschriebenen 15 Patienten wurden 13 konservativ beobachtet und nur bei Bedarf substituiert, zwei Patienten nahmen Dopaminagonisten ein. Es können wegen der geringen Fallzahlen nur Tendenzen aufgezeigt werden.

Tabelle 34: Hormonachsen der HIA vor und nach Behandlung maximal 78 Monate

Termin	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Termin vor Behandlung(Bh)	1-3 Mon nach Bh	4-9 Mon nach Bh	10-14 Mon nach Bh	15-20 Mon nach Bh	21-28 Mon nach Bh	29-41 Mon nach Bh	42-54 Mon nach Bh	55-66 Mon nach Bh	67-78 Mon nach Bh
n=15 davon bestimmt: (%)	13 (100%)	15 (100%)	12 (100%)	10 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	2 (100%)	1	1
Alle Achsen intakt	2 (16%)	1 (7%)	-	2 (20%)	1 (13%)	-	-	-	-	-
Eine Achse insuffizient	5 (38%)	9 (60%)	5 (42%)	3 (30%)	4 (50%)	5 (83%)	4 (67%)	1 (50%)	1	1
somatotrope	1	2	1	1	1	-	-	-	-	-
gonadotrope	2	6	3	1	1	4	3	1	1	1
thyreotrope	-	1	1	1	2	1	1	-	-	-
corticotrope	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zwei Achsen insuffizient	5 (38%)	3 (20%)	6 (50%)	4 (40%)	2 (25%)	1 (17%)	2 (33%)	1 (50%)	-	-
Somato-und gonadotrop	3	-	1	1	1	-	1	-	-	-
Somato-und thyreotrop	2	1	2	1	1	-	-	-	-	-
Gonado-und thyreotrop	-	-	1	1	-	1	1	1	-	-
Gonado-und corticotrop	-	2	2	1	-	-	-	-	-	-
Drei Achsen insuffizient	-	1 (7%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Somato-gonado-thyreotrop	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Vier Achsen insuffizient	1 (8%)	1 (7%)	1 (8%)	1 (10%)	1 (13%)	-	-	-	-	-
HHL-Insuffizienz	1(8%)	1 (7%)	-	-	-	-	-	-	1	-
PRL erhöht	2 (16%)	3 (20%)	2 (17%)	2 (20%)	2 (25%)	1 (17%)	1 (17%)	-	-	-

Tabelle 34 zeigt Anzahl und Art der intakten oder defekten Hormonachsen von nicht operierten Patienten mit HIA. Aus der Tabelle wird ersichtlich, daß die Kombination der defekten Achsen sehr variabel ist. Beschreibung des postoperativen Verlaufs siehe Zusammenfassung.

Zusammenfassung von Tabelle 34: Beschreibung der Hypophysenfunktion der nicht operierten Patienten mit HIA im Krankheitsverlauf

Der prozentuale Anteil der jeweiligen Anzahl der Achsenausfälle – ob keine, eine, zwei, drei oder vier Achsen ausgefallen sind – ist im Zeitverlauf der nicht operierten HIA sehr unterschiedlich.

Der Ausfall von drei oder vier Achsen ist bei den nicht operierten Patienten selten. Nur ein Patient ist an den Terminen 1 bzw. 0-4 jeweils davon betroffen.

Sehr viel häufiger sind einfache bzw. zweifache Achsenausfälle. Der Ausfall einer Achse kommt im Zeitverlauf häufiger vor als vor Behandlungsbeginn, während der zweifache Achsenausfall zwar auf gleich hohem Niveau beginnt, sich aber im Zeitverlauf durchschnittlich unterhalb dieses Wertes einfindet.

Eine Überwiegen des ein- oder zweifachen Achsenausfalls gegenüber einem mehrfachen Achsenausfall läßt sich im gesamten Verlauf feststellen.

Insgesamt sind vor Behandlung fast 80% von der Insuffizienz einer oder zwei HVL-Achsen betroffen, bei etwas mehr als 20% waren entweder alle Achsen intakt oder vier Achsen defekt. Am 6. Termin finden sich zu zwei Dritteln ein- und zu einem Drittel zwei Achsenausfälle.

Eine HHL- Insuffizienz verursacht durch einen sellären Tumor ist selten. Nur ein Patient hat am Termin 0 und am Termin 1 einen Vasopressinmangel.

Von einem erhöhten PRL Spiegel sind vor Behandlung etwas mehr als 15% der Patienten betroffen. Im Zeitverlauf haben durchschnittlich 20% eine Begleithyperprolaktinämie. Es weisen maximal drei der 15 Patienten eine Hyperprolaktinämie auf. Durch die immer kleiner werdende Zahl der gemessenen Patienten steigt jedoch der prozentuale Anteil der Betroffenen an.

An Termin 5 und 6 sind von nur 6 der 15 betroffenen Patienten Daten vorhanden, an den Terminen 7-10 sind es noch weniger, so daß keine gültige Aussage über den weiteren Verlauf gemacht werden kann.

Tabelle 35: Hormoninaktive Adenome (HIA), Betrachtung der Achsen der nicht operierten Patienten, n=15, (Mehrfachnennungen möglich)

Termin	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Prozentualer Anteil der Achsenausfälle	Termin vor Behandlung(Bh)	1-3 Mon nach Bh	4-9 Mon nach Bh	10-14 Mon nach Bh	15-20 Mon nach Bh	21-28 Mon nach Bh	29-41 Mon nach Bh	42-54 Mon nach Bh	55-66 Mon nach Bh	67-78 Mon nach Bh
Anzahl der Gemessenen	n=13 (100%)	n=15 (100%)	n=12 (100%)	n=10 (100%)	n=8 (100%)	n=6 (100%)	n=6 (100%)	n=2 (100%)	n=1 (100%)	n=1 (100%)
S-Achse	8 (62%)	5 (33%)	5 (42%)	3 (34%)	4 (50%)	-	1 (17%)	-	-	-
G-Achse	6 (46%)	10 (60%)	8 (67%)	5 (50%)	3 (38%)	5 (83%)	5 (83%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
T-Achse	3 (23%)	4 (27%)	5 (42%)	3 (34%)	4 (50%)	2 (33%)	2 (33%)	1 (50%)	-	-
C-Achse	3 (23%)	3 (20%)	3 (25%)	2 (20%)	1 (13%)	-	-	-	-	-

Tabelle 35 zeigt den numerischen und prozentualen Anteil der Ausfälle von somatotroper, gonadotroper, thyreotroper und corticotroper Achse bezogen auf die Anzahl der gemessenen Patienten am jeweiligen Termin. Es konnte zeitgleich mehr als eine Achse ausfallen, so daß die addierten Achsenausfälle nicht 100% ergeben können.

Häufigkeit der Achsenausfälle des HVL zum Diagnosezeitpunkt und im Krankheitsverlauf (Tab. 35):

Am häufigsten ist vor der Behandlung die somatotrope Achse defekt. In dem Zeitraum bis zu 41 Monate nach Behandlungsbeginn ist sie durchschnittlich am zweithäufigsten betroffen.

Die corticotrope Achse ist vor und nach Behandlung am wenigsten betroffen.

Die gonadotrope Achse ist vor Behandlung am zweithäufigsten und nach Behandlung am häufigsten betroffen. Der Anstieg an Termin 5 ist wegen geringer Fallzahlen (n=6) nicht verwertbar.

Die thyreotrope Achse setzt vor Behandlung auf dem gleichen niedrigen Niveau wie die corticotrope Achse an, steigt aber im Zeitverlauf durchschnittlich etwas an und findet sich an dritter Stelle der Achsenausfälle ein.

Die gonadotrope und die somatotrope Achse sind durchschnittlichen am häufigsten ausgefallen. Sieht man von den Werten ab Termin 5 aufgrund zu kleiner Fallzahlen ab, läßt sich eine Tendenz zu leicht verbesserten Werten feststellen.

3.13.3. Hormonanalysen der hormonproduzierenden Hypophysenadenome HPA

3.13.3.1. HPA mit operativer Therapie, n=20, Termin 0-10

Von den 20 beschriebenen Patienten wurden 10 wegen eines Prolaktinoms und jeweils 5 Patienten wegen Akromegalie bzw. Morbus Cushing operiert.

Prolaktinome, n=10

Tabelle 36: Hormonachsen der Prolaktinom Patienten prä- und bis postoperativ max. 66 Monate, n=10

Termin	0	1	2	3	4	5	6	7	8
	Termin prä OP	1-3 Mon post OP	4-9 Mon post OP	10-14 Mon post OP	15-20 Mon post OP	21-28 Mon post OP	29-41 Mon post OP	42-54 Mon post OP	55-66 Mon post OP
n=10 bestimmt: %	n=7 (100%)	n=7 (100%)	n=6 (100%)	n=5 (100%)	n=5 (100%)	n=4 (100%)	n=4 (100%)	n=4 (100%)	n=2 (100%)
Alle Achsen intakt	-	-	-	1 (20%)	1 (20%)	2 (50%)	4 (100%)	4 (100%)	2 (100%)
Eine Achse insuffizient	6 (86%)	2 (29%)	4 (67%)	2 (40%)	2 (40%)	1 (25%)	-	-	-
Zwei Achsen insuffizient	-	2 (29%)	-	-	1 (20%)	-	-	-	-
Drei Achsen insuffizient	1 (14%)	1 (13%)	-	-	-	1 (25%)	-	-	-
Vier Achsen insuffizient	-	2 (29%)	2 (33%)	2 (40%)	1 (20%)	-	-	-	-
HHL-Insuffizienz	-	1 (13%)	1 (17%)	1 (20%)	1 (20%)	-	-	-	-
DA Gabe	1 (14%)	4 (57%)	4 (67%)	5 (100%)	5 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	1 (50%)
PRL erhöht	6 (86%)	3 (43%)	1 (17%)	-	-	-	-	-	1 (50%)

Tabelle 36 zeigt Anzahl der intakten oder defekten Hormonachsen von operierten Patienten mit Prolaktinomen prä- und postoperativ. Die unteren drei Zeilen zeigen den Anteil der Patienten mit HHL-Insuffizienz, den Anteil der Patienten, die DA einnehmen und den Anteil der Patienten mit Hyperprolaktinämie.

Zusammenfassung der Hormonanalysen von Patienten mit Prolaktinomen prä- und postoperativ (Tabelle 36):

Der prozentuale Anteil der jeweilige Anzahl der Achsenausfälle ist vor und nach OP sehr unterschiedlich.

Vor der OP ließen sich überwiegend einzelne Achsenausfälle (>80%) feststellen. Bei keinem der gemessenen Patienten waren alle Achsen intakt.

Eine Globalinsuffizienz des HVL läßt sich bei den HPA vor OP nicht nachweisen.

Direkt postoperativ sind bei bis zu insgesamt 70% der Patienten zwei, drei oder vier Achsen defekt. 29-41 Monate postoperativ sind bei allen gemessenen Patienten die HVL-Funktion intakt. Termine 7-10 haben wegen geringer Fallzahlen keine Aussagekraft. Ein mangelnder Operationserfolg in bezug auf die Senkung der PRL-Serumkonzentration läßt sich an der postoperativen Gabe von Dopaminagonisten ablesen. 10-14 Monate nach Operation nehmen 100% der Patienten, deren Daten vorliegen DA ein. Von den Prolaktinopatienten zeigte präoperativ keiner eine HHL- Insuffizienz. Eine Störung des HHL wurde immer durch die Operation verursacht. Postoperativ ist ein Patient von einer HHL-Insuffizienz betroffen.

Tabelle 37: Prolaktinome, Betrachtung der Achsen prä- und postoperativ, n=10

Termin	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Prozentualer Anteil der Achsen-ausfälle	Termin prä OP (n)	1-3 Mon post OP (n)	4-9 Mon post OP (n)	10-14 Mon post OP (n)	15-20 Mon post OP (n)	21-28 Mon post OP (n)	29-41 Mon post OP (n)	42-54 Mon post OP (n)	55-66 Mon post OP (n)
Anzahl der Gemessenen	n=7 (100%)	n=7 (100%)	n=6 (100%)	n=5 (100%)	n=5 (100%)	n=4 (100%)	n=4 (100%)	n=4 (100%)	n=2 (100%)
S-Achse unbekannt	4 (57%)	-	-	-	-	-	-	-	-
S-Achse	2 (29%)	5 (71%)	5 (83%)	3 (60%)	3 (60%)	2 (50%)	-	-	-
G-Achse	6 (86%)	5 (71%)	2 (33%)	3 (60%)	2 (40%)	2 (50%)	-	-	-
T-Achse	1 (14%)	4 (57%)	2 (33%)	2 (40%)	2 (40%)	1 (25%)	-	-	-
C-Achse	-	3 (43%)	3 (50%)	2 (40%)	1 (20%)	-	-	-	-

Tabelle 37 zeigt den numerischen und prozentualen Anteil der Ausfälle von somatotroper, gonadotroper, thyreotroper und corticotroper Achse bezogen auf die Anzahl der gemessenen Patienten am jeweiligen Termin. Es konnte zeitgleich mehr als eine Achse ausfallen, so daß die addierten Achsenausfälle nicht 100% ergeben können.

Die Häufigkeit der Achsenausfälle des HVL vor OP und im postoperativen Verlauf (Tabelle 37):

Die gonadotrope Achse ist vor OP bei mehr als 80% der Patienten und damit am häufigsten von einer Insuffizienz betroffen. Im postoperativen Verlauf steht der Defekt der gonadotropen Achse mit durchschnittlich 50% an zweiter Stelle.

Die somatotrope Achse ist vor OP mit <30% am zweithäufigsten und postoperativ am häufigsten (mit einem Gipfel 80% und dann auf 50% absinkend) von einem Ausfall betroffen. Dabei ist zu beachten, daß bei über 50% der Patienten die somatotrope Achse präoperativ nicht mitbestimmt wurde.

Der Ausfall der thyreotropen Achse liegt vor und nach OP mit an dritter Stelle. Von präoperativ 15% steigt die Zahl der Ausfälle der thyreotropen Achse postoperativ auf über 50% an und sinkt dann im Zeitverlauf nach 21-28 Monaten auf etwas über 20% ab. Vor OP hat kein Patient eine Insuffizienz der corticotropen Achse. Direkt postoperativ steigt der Anteil der Ausfälle der corticotropen Achse auf <40% und sinkt dann im Zeitverlauf ab. 21-28 Monate postoperativ hat keiner der zu diesem Zeitpunkt gemessenen Patienten eine Insuffizienz der corticotropen Achse.

Patienten mit Akromegalie:

Fünf der beschriebenen Patienten wurden wegen einer Akromegalie operiert. Es folgt eine kurze Epikrise dieser fünf Patientinnen.

Zwei Patientinnen mit Akromegalie, die vor OP GH- und IGF1-Serumkonzentrationen von 50 bzw. 86 ng/ml und 929 bzw. 1740 ng/ml aufwiesen, wurden wegen erneut ansteigender Werte ab ca. einem Jahr postoperativ mit Sandostatin® behandelt.

Abb.9: GH Serumkonzentrationen der Patienten mit Akromegalie prä- und bis maximal 90 Monate postoperativ, n=5

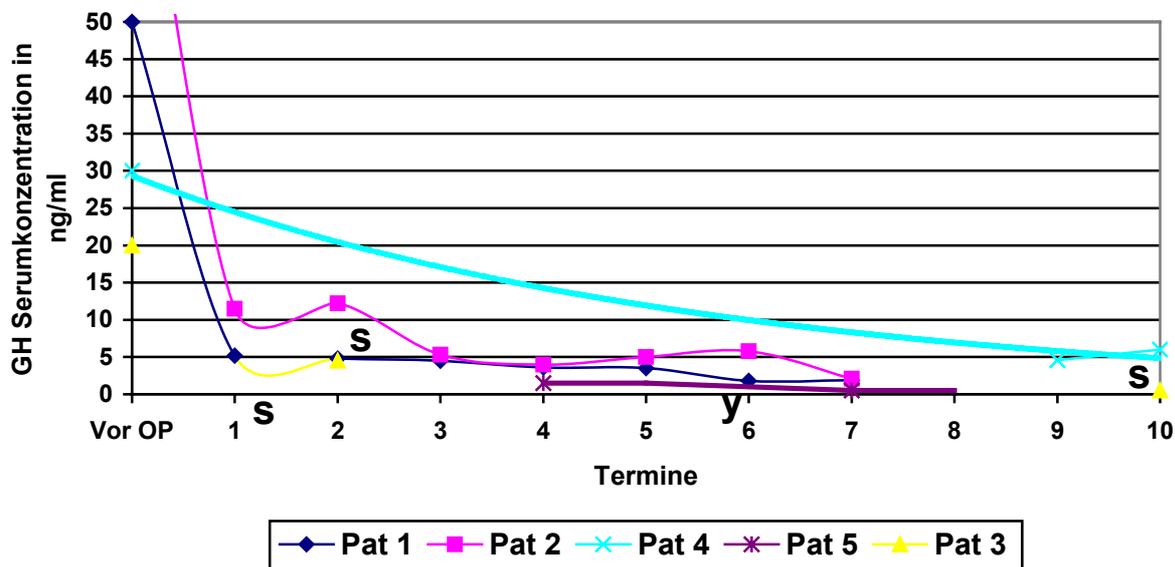


Abb. 9 zeigt die STH-Serumkonzentration der Patienten mit Akromegalie vor Operation und bis maximal 90 Monate postoperativ. Fehlen STH-Messungen zu mehreren aufeinander folgenden Terminen, wurde eine Trendlinie eingefügt. S kennzeichnet den Beginn einer Sandostatintherapie. Y zeigt an, daß Patientin 1 und 2 vor Termin 6 mit dem y-Knife bestrahlt wurden.

Wegen persistierend erhöhter GH- und IGF1-Serumkonzentrationen unterzogen sich beide Patientinnen etwa 3 Jahre nach Operation einer Gamma-Knife Behandlung. Bei

einer der Patientinnen waren die GH- und IGF1-Werte nach Gamma-Knife Behandlung im Normbereich. Die zweite Patientin mußte sich mit leicht abgesenkten aber noch oberhalb der Normbereiche liegenden GH- und IGF1-Werten einer weiteren Behandlung mit Sandostatin® unterziehen.

Bei einer dritten Patientin lag die präoperative STH-Serumkonzentration bei 20ng/ml und wurde 10 Monate nach OP auf 4,5 ng/ml abgesenkt. Mehr als 7 Jahre postoperativ liegen STH-und IGF1-Werte im unteren Normbereich und STH läßt sich im Insulinhypoglykämietest nicht stimulieren. Etwa 9 Jahre postoperativ wird bei dieser Patientin mit einer Wachstumshormonsubstitution begonnen.

Von der vierten Patientin, die präoperativ eine STH-Serumkonzentration von 30 ng/ml aufwies, liegen direkt postoperativ keine Hormonanalysen vor. Etwa 6 Jahre postoperativ wird von ihr ein erhöhter IGF1-Wert von 340 ng/ml gemessen. Unter der eingeleiteten Sandostatintherapie liegt GH bei 4,5 ng/ml über dem Normbereich und IGF1 mit 198 ng/ml innerhalb des Normbereichs. Als nach ca. zwei Jahren diese Therapie abgesetzt wird, steigen GH und IGF1 wieder auf 6 bzw. 368 ng/ml an.

Von der fünften Patientin mit Akromegalie liegen erst 17 Monate postoperativ GH und IGF1-Werte im Normbereich vor. Vier Jahre nach OP liegt GH bei 0,5 ng/ml und IGF1 bei 148 ng/ml und somit innerhalb der Normbereiche.

Patienten mit zentralem M. Cushing:

Fünf Patientinnen wurden wegen eines autonomen ACTH- produzierenden Hypophysenadenoms operiert. Es folgt eine kurze Beschreibung der Krankheitsverläufe dieser Patientinnen.

Drei Patientinnen, von welchen keine präoperativen ACTH-und Cortisol-Messungen vorliegen, haben postoperativ nicht meßbare Cortisolserumkonzentrationen und niedrige bis nicht nachweisbare ACTH-Werte. Sie werden vom Zeitpunkt ihrer Operation bis zum Beginn der Studie mit Hydrocortison in unterschiedlich hohen Dosierungen substituiert.

Eine weitere Patientin wies präoperativ eine ACTH-Serumkonzentration von 44,7 ng/ml auf. Auch bei ihr wird durch die Operation der Tumor vollständig entfernt und ein weiterer Hormonexzeß unterbunden. Postoperativ ist Cortisol nicht nachweisbar und wird bis zum Beginn der Studie substituiert.

Die fünfte Patientin wies präoperativ Cortisol-und ACTH-Werte von 248 ng/ml bzw. 73 ng/ml auf. Intraoperativ konnte der Tumor nicht vollständig entfernt werden, so daß es postoperativ erneut zu Hormonexzessen kam. 10 Monate nach der Adenomektomie

wurde die Patientin beiderseits adrenaletomiert und postoperativ mit Hydrocortison substituiert. 21 Monate nach der ersten OP wies die Patientin eine ACTH-Serumkonzentration von 193 ng/ml auf. Innerhalb der folgenden 5 Jahre wurde die Patientin über zwei Zyklen konventionell bestrahlt und einer Gamma-Knife Radiotherapie unterzogen. Nach erfolgter Bestrahlung sank die ACTH-Serumkonzentration jeweils ab, um dann wieder auf Werte bis zu 275 ng/ml anzusteigen. Bei Beginn dieser Studie lag der aktuelle ACTH-Wert der Patientin bei 184 ng/ml.

Tabelle 38: Hormonachsen der Patienten mit Akromegalie und M. Cushing prä- und bis postoperativ max. 90 Monate, n=10

Termin	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Termin prä OP	1-3 Mon post OP	4-9 Mon post OP	10-14 Mon post OP	15-20 Mon post OP	21-28 Mon post OP	29-41 Mon post OP	42-54 Mon post OP	55-66 Mon post OP	67-78 Mon post OP	79-90 Mon post OP
n=10 bestimmt: %	n=8 (100%)	n=9 (100%)	n=9 (100%)	n=10 (100%)	n=9 (100%)	n=9 (100%)	n=8 (100%)	n=8 (100%)	n=5 (100%)	n=4 (100%)	n=5 (100%)
Alle Achsen intakt	3 (38%)	1 (11%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Eine Achse insuffizient	2 (25%)	2 (22%)	2 (22%)	1 (10%)	-	1 (11%)	1 (12%)	1 (12%)	-	-	-
Zwei Achsen insuffizient	3 (38%)	3 (33%)	4 (44%)	3 (30%)	3 (33%)	3 (33%)	3 (38%)	4 (50%)	3 (60%)	3 (75%)	2 (40%)
Drei Achsen insuffizient	-	2 (22%)	2 (22%)	5 (50%)	4 (44%)	3 (33%)	4 (50%)	3 (38%)	2 (40%)	1 (25%)	3 (60%)
Vier Achsen insuffizient	-	1 (11%)	1 (11%)	1 (10%)	2 (22%)	2 (22%)	-	-	-	-	-
HHL-Insuffizienz	-	3 (33%)	3 (33%)	1 (10%)	1 (11%)	1 (10%)	1 (12%)	1 (12%)	1 (20%)	1 (25%)	1 (25%)
PRL erhöht	1 (13%)	-	1 (11%)	2 (20%)	-	-	-	-	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)

Tabelle 38 zeigt Anzahl der intakten oder defekten Hormonachsen von operierten Patienten mit Akromegalie und M. Cushing prä- und postoperativ.

Die Anzahl der Achsenausfälle prä- und postoperativ bei Patienten mit STH- bzw ACTH- produzierenden Hypophysenadenomen (Tabelle 38):

Abgesehen von den oben beschriebenen Hormonexzessen waren vor OP bei mehr als 30% der Patienten alle Achsen intakt. Direkt postoperativ waren es noch 10% und ab 10 Monate postoperativ zeigte kein Patient eine intakte Hypophysenfunktion.

Ausfälle einer Achse wurden vor OP bei 20% der Patienten gemessen, postoperativ haben ca. 10% der Patienten bis 55 Monate nach OP einen Defekt einer einzelnen Achse.

Von zwei insuffizienten Achsen sind vor OP fast 40% der Patienten betroffen. In den ersten 54 Monaten postoperativ sind es durchschnittlich 35%. Im weiteren Krankheitsverlauf steigt der Anteil der Patienten mit zwei defekten Achsen auf über 60% an.

Präoperativ zeigte kein Patient den Ausfall von drei bzw. vier Achsen. Im postoperativen Krankheitsverlauf steigt der Anteil der Patienten mit drei defekten Achsen auf durchschnittlich ca. 50% an. Eine Globalinsuffizienz des HVL ließ sich bis 28 Monate postoperativ bei mehr als 20% der Patienten nachweisen. Im weiteren Krankheitsverlauf trat ein Defekt von vier Achsen nicht mehr auf (Tabelle 36).

Insgesamt wurden vor OP häufiger alle Achsen intakt, sowie ein- oder zweifache Achsenausfälle nachgewiesen. Im postoperativen Krankheitsverlauf dominierte der Ausfall von zwei bzw. drei Achsen.

Von den 10 Patienten, die wegen eines vermehrt STH- oder ACTH- produzierenden Hypophysenadenoms operiert wurden, litt keiner präoperativ an einer Insuffizienz des HHL. Postoperativ wiesen zwei Patienten passagere und ein Patient eine chronische HHL-Insuffizienz auf.

An einer Hyperprolaktinämie litten vor OP ein und nach OP maximal zwei Patienten.

Tabelle 39: Prozentualer Anteil der Achsenausfälle von Patienten mit Akromegalie und M. Cushing prä- und postoperativ, n=10

Termin	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Termin prä OP	1-3 Mon post OP	4-9 Mon post OP	10-14 Mon post OP	15-20 Mon post OP	21-28 Mon postOP	29-41 Mon post OP	42-54 Mon post OP	55-66 Mon post OP	67-78 Mon post OP	79-90 Mon post OP
n=10 bestimmt: %	n=8 (100%)	n=9 (100%)	n=9 (100%)	n=10 (100%)	n=9 (100%)	n=9 (100%)	n=8 (100%)	n=8 (100%)	n=5 (100%)	n=4 (100%)	n=5 (100%)
S-Achse	1 (13%)	4 (44%)	4 (44%)	6 (60%)	6 (67%)	6 (67%)	4 (50%)	4 (50%)	2 (40%)	1 (25%)	2 (40%)
G-Achse	5 (63%)	5 (56%)	5 (56%)	7 (70%)	8 (89%)	7 (78%)	7 (88%)	7 (88%)	5 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
T-Achse	2 (25%)	5 (56%)	4 (44%)	6 (60%)	6 (67%)	5 (56%)	4 (50%)	3 (38%)	1 (20%)	1 (25%)	2 (40%)
C-Achse	-	5 (56%)	7 (78%)	7 (70%)	6 (67%)	6 (67%)	4 (50%)	3 (38%)	4 (80%)	3 (75%)	4 (80%)

Tabelle 39 zeigt den numerischen und prozentualen Anteil der Ausfälle von somatotroper, gonadotroper, thyreotroper und corticotroper Achse bezogen auf die Anzahl der gemessenen Patienten am jeweiligen Termin. Es konnte zeitgleich mehr als eine Achse ausfallen, so daß die addierten Achsenausfälle nicht 100% ergeben können.

Die Häufigkeit der Achsenausfälle des HVL vor OP und im postoperativen Verlauf (Tabelle 39):

Vor der Operation war am häufigsten die gonadotrope Achse (>60%) am zweithäufigsten die thyreotrope Achse (>20%) und am dritthäufigsten die somatotrope Achse defekt. Eine Insuffizienz der corticotropen Achse konnte vor OP nicht nachgewiesen werden.

Auch postoperativ ist die gonadotrope Achse am häufigsten von Ausfällen betroffen. Direkt postoperativ sind es über 50% im weiteren Verlauf um 80% der Patienten.

Am zweithäufigsten von Ausfällen betroffen ist postoperativ die corticotrope Achse. Direkt nach OP konnte bei fast 80% der Patienten eine Insuffizienz der corticotropen Achse nachgewiesen werden. Der Anteil der Betroffenen sinkt im Krankheitsverlauf auf unter 50% ab.

Wie vor OP auch postoperativ am dritthäufigsten von Ausfällen betroffen ist die somatotrope Achse. Durchschnittlich sind etwa 60% der Patienten im 1-54 Monate postoperativ von einer Insuffizienz der somatotropen Achse betroffen. Im späteren Verlauf sind es nur noch etwas über 20%.

An vierter Stelle steht der Ausfall der thyreotropen Achse postoperativ. In den ersten fünf Jahren nach Operation sind durchschnittlich ca. 50% der Patienten von einer Insuffizienz der thyreotropen Achse betroffen, später sind es um 25%.

3.13.3.2. HPA (Prolaktinome) mit medikamentöser Therapie, Termin 0-10

Tabelle 40: Hormonachsen der HPA vor und nach medikamentöser Behandlung bis maximal 90 Monate, (n=32 Prolaktinome)

Termin	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Termin vor Behandlung(Bh)	1-3 Mon nach Bh	4-9 Mon nach Bh	10-14 Mon nach Bh	15-20 Mon nach Bh	21-28 Mon nach Bh	29-41 Mon nach Bh	42-54 Mon nach Bh	55-66 Mon nach Bh	67-78 Mon nach Bh	79-90 Mon nach Bh
n=32 bestimmt: %	n=26 (100%)	n=31 (100%)	n=29 (100%)	n=27 (100%)	n=25 (100%)	n=23 (100%)	n=19 (100%)	n=16 (100%)	n=10 (100%)	n=6 (100%)	n=2 (100%)
Alle Achsen intakt	3 (11,5%)	8 (25,8%)	12 (41,4%)	11 (40,7%)	8 (32%)	10 (43,5%)	5 (26%)	6 (38%)	2 (20%)	2 (33%)	1 (50%)
Somatotr. Achse nicht bestimmt	12 (46,2%)	12 (38,7%)	11 (37,9%)	10 (37%)	9 (36%)	9 (39,1%)	7 (37%)	7 (44%)	5 (50%)	3 (50%)	2 (100%)
Eine Achse insuffizient	9 (34,6%)	13 (41,9%)	12 (41,4%)	12 (44,4%)	12 (48%)	10 (43,5%)	10 (53%)	7 (44%)	6 (60%)	2 (33%)	1 (50%)
somatotrope	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-
gonadotrope	8	8	7	7	8	8	6	5	4	2	1
thyreotrope	1	3	4	4	3	1	2	2	2	-	-
corticotrope	-	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-
Zwei Achsen insuffizient	11 (42,3%)	7 (22,6%)	5 (17,2%)	3 (11,1%)	5 (20%)	2 (8,7%)	3 (16%)	3 (15%)	2 (20%)	1 (17%)	-
Somato-und gonadotrop	3	1	-	-	-	-	1	-	1	1	-
Somato-und thyreotrop	1	-	1	-	4	-	-	-	-	-	-
Gonado-und thyreotrop	3	4	3	2	-	2	2	2	1	-	-
Gonado-und corticotrop	3	2	1	1	1	-	-	1	-	-	-
Thyreo-und corticotrop	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Drei Achsen insuffizient	3 (11,5%)	2 (6,5%)	-	1 (3,7%)	-	1 (4,3%)	1 (5%)	-	-	-	-
Somato-gonado-thyreotrop	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Somato-gonado-corticotrop	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Somato-thyreo-corticotrop	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-
Gonado-thyreo-corticotrop	1	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Vier Achsen insuffizient	-	1 (3,2%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gabe von DA	-	29 (93,5%)	29 (100%)	25 (92,6%)	16 (64%)	19 (82,6%)	16 (84%)	13 (81%)	9 (90%)	6 (100%)	1 (50%)
PRL erhöht unter DA	-	12 (41,4%)	11 (37,9%)	9 (36%)	7 (44%)	3 (16%)	6 (38%)	7 (54%)	4 (44%)	3 (50%)	1 (100%)
PRL erhöht	26 (100%)	2 (6,5%)	-	2 (7,4%)	3 (12%)	4 (17,4%)	3 (16%)	3 (19%)	1 (10%)	2 (33%)	1 (50%)

Tabelle 40 zeigt Anzahl und Art der intakten oder defekten Hormonachsen der nicht operierten Prolaktinom-Patienten. Die Anzahl der Patienten, von denen Hormonanaysen vorliegen, unterscheidet sich von Termin zu Termin.

Zusammenfassung von Tabelle 40:

Der prozentuale Anteil der jeweiligen Anzahl der Achsenausfälle verändert sich bei den medikamentös behandelten Prolaktinomen vor allem direkt nach Behandlungsbeginn und variiert im Zeitverlauf dann nur noch minimal.

Der Ausfall von drei oder vier Achsen ist bei den nicht operierten Patienten selten. Von einer Globalinsuffizienz des HVL ist nur vorübergehend ein Patient betroffen.

Sehr viel häufiger sind einzelne bzw. zweifache Achsenausfälle. Vor Behandlungsbeginn sind am häufigsten zwei Achsen ausgefallen (>40%). Im Zeitverlauf sind durchschnittlich nur noch etwas mehr als 15% von einem zweifachen Achsenausfall betroffen. Eine insuffiziente Achse (meistens die gonadotrope) weisen vor Behandlungsbeginn mehr als 30% der Patienten und während der Behandlung durchschnittlich mehr als 40% der Patienten auf.

Alle Achsen intakt sind vor Behandlung bei etwas über 10% der Patienten und unter Behandlung mit DA bei durchschnittlich 35% der Patienten.

Ein Überwiegen des ein- oder zweifachen Achsenausfalls gegenüber einem mehrfachen Achsenausfall läßt sich im gesamten Verlauf feststellen. Auch der Anteil der Patienten mit intakter HVL-Funktion nimmt unter der Behandlung zu. Es gibt also insgesamt weniger Ausfälle pro Patient und mehr Patienten mit Normalisierung der Achsen.

Einen Ausfall des HHL erlitt keiner der betrachteten Patienten.

Tabelle 41: Hormon produzierende Adenome (HPA), Betrachtung der Achsen vor und nach Behandlung, n=32 Prolaktinome

Termin	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Termin vor Behandlung(Bh)	1-3 Mon nach Bh	4-9 Mon nach Bh	10-14 Mon nach Bh	15-20 Mon nach Bh	21-28 Mon nach Bh	29-41 Mon nach Bh	42-54 Mon nach Bh	55-66 Mon nach Bh	67-78 Mon nach Bh	79-90 Mon nach Bh
n=10 bestimmt: %	n=26 (100%)	n=31 (100%)	n=29 (100%)	n=27 (100%)	n=25 (100%)	n=23 (100%)	n=19 (100%)	n=16 (100%)	n=10 (100%)	n=6 (100%)	n=2 (100%)
S-Achse nicht bestimmt	12 (46,2%)	12 (38,7%)	10 (37,9%)	10 (37%)	9 (36%)	9 (39,1%)	7 (37%)	7 (44%)	5 (50%)	3 (50%)	2 (100%)
S-Achse erniedrigt	6 (23,1%)	3 (9,7%)	1 (3,4%)	-	-	1 (4,3%)	2 (11%)	-	1 (10%)	1 (17%)	-
G-Achse	20 (76,9%)	18 (58,1%)	11 (37,9%)	9 (34,7%)	13 (52%)	10 (43,9%)	10 (53%)	8 (50%)	6 (60%)	3 (50%)	1 (50%)
T-Achse	8 (30,8%)	10 (32,3%)	8 (27,6%)	7 (25,9%)	6 (24%)	4 (17,4%)	5 (26%)	4 (25%)	3 (30%)	-	-
C-Achse	6 (23,1%)	6 (19,3%)	2 (6,9%)	3 (11,1%)	2 (8%)	2 (8,7%)	2 (11%)	1 (6%)	-	-	-

Tabelle 41 zeigt den numerischen und prozentualen Anteil der Ausfälle von somatotroper, gonadotroper, thyreotroper und corticotroper Achse bezogen auf die Anzahl der gemessenen Patienten am jeweiligen Termin. Es konnte zeitgleich mehr als eine Achse ausfallen, so daß die addierten Achsenausfälle nicht 100% ergeben können.

Die Häufigkeit der Achsenausfälle vor Behandlungsbeginn und im Krankheitsverlauf (Tabelle 41):

Beachtet werden muß hier, daß die somatotrope Achse bei durchschnittlich 40% der Patienten vor und während der Behandlung nicht bestimmt wurde.

Am häufigsten ist vor und nach Behandlungsbeginn die gonadotrope Achse defekt. Vor Behandlungsbeginn sind mehr als 70%, 4-9 Monate danach sind 40% und im weiteren Verlauf durchschnittlich circa 50% von einem Defekt der gonadotropen Achse betroffen.

Die thyreotrope Achse ist vor und nach Behandlung am zweithäufigsten von einem Ausfall betroffen. Vor Behandlung haben mehr als 30% einen Defekt der thyreotropen Achse, während der Behandlung sinkt der Anteil auf circa 25% ab.

An dritter Stelle der Achsenausfälle stehen die somatotrope und die corticotrope Achse (jeweils mehr als 20%). Während der Behandlung sinkt der Ausfall der corticotropen Achse auf durchschnittlich unter 10% ab. Eine Insuffizienz der somatotropen Achse ließ sich im Zeitverlauf nur selten nachweisen. Daß der Achsenausfall der somatotropen Achse bei den medikamentös behandelten Prolaktinomen an vierter Stelle steht, erklärt sich dadurch, daß bei durchschnittlich über 40% der Patienten diese Achse nicht bestimmt wurde.

Zur Normalisierung der Prolaktin-Mehrsekretion wurden Dopaminagonisten (DA) eingenommen. Während der Behandlung nehmen durchschnittlich 86% der Patienten DA ein. Die übrigen 14% setzten meist das Medikament wegen Unverträglichkeit ab und wurden anschließend mit einem DA einer neueren Generation weiter behandelt. Auch nach Behandlungsbeginn ist der Anteil von Patienten mit Hyperprolaktinämie hoch (durchschnittlich circa 40%). Mehr als 35% dieser Patienten, haben trotz DA-Einnahme eine erhöhte Prolaktinserumkonzentration. Die restlichen Patienten mit erhöhtem PRL sind diejenigen, welche vorübergehend die DA abgesetzt haben (siehe Abb. 10).

Abb. 10: Hyperprolaktinämie und Gabe von DA bei Prolaktinomen

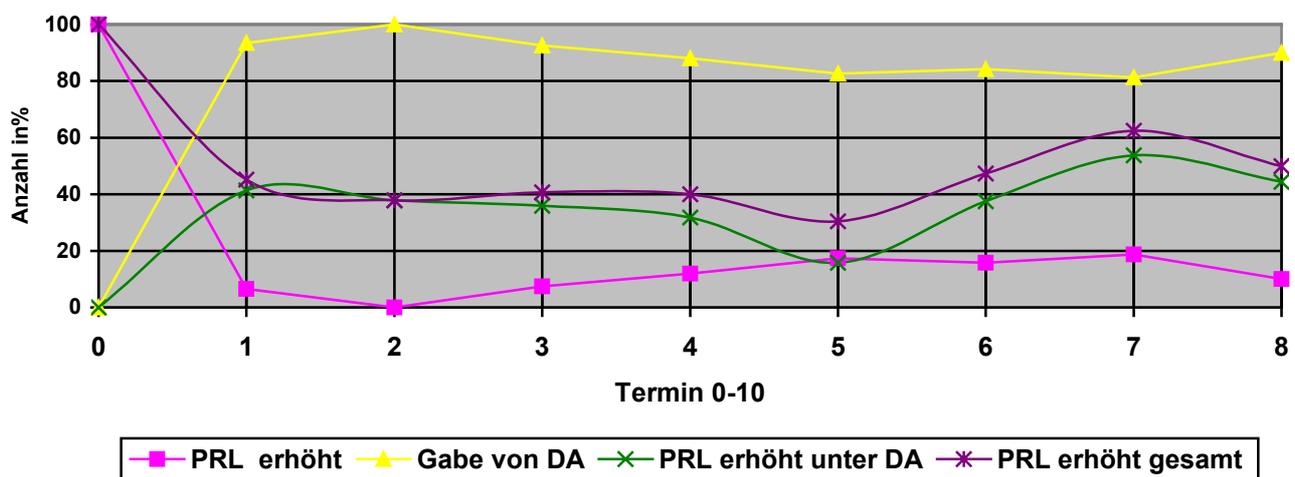


Abb. 10 zeigt den prozentualen Anteil der Prolaktinom-Patienten vor und nach Behandlung, (bezogen auf die Anzahl der zum jeweiligen Termin gemessenen Patienten, siehe Tabelle 40 und 41) mit nicht behandelter Hyperprolaktinämie (mittelgraue Kurve). Die weiße Kurve zeigt den prozentualen Anteil der Patienten welche DA einnehmen, die hellgraue Kurve den Anteil der Patienten die trotz DA-Einnahme überhöhte PRL-Werte aufweisen und die schwarze Kurve zeigt den Anteil aller Patienten mit Hyperprolaktinämie (mit und ohne DA-Einnahme).

3.13.4. Hormonanalysen der Patienten mit anderen sellären Raumforderungen (ASRF)

3.13.4.1. ASRF mit operativer Therapie, Termin 0-10

Tabelle 42: Hormonachsen der ASRF prä- und postoperativ bis maximal 90 Monate, (n=19)

Termin	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Termin prä OP	1-3 Mon post OP	4-9 Mon post OP	10-14 Mon post OP	15-20 Mon post OP	21-28 Mon post OP	29-41 Mon post OP	42-54 Mon post OP	55-66 Mon post OP	67-78 Mon post OP	79-90 Mon post OP
n=19 bestimmt: n=%	11 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	13 (100%)	12 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)
Alle Achsen intakt	3 (27%)	3 (20%)	3 (20%)	3 (21%)	2 (15%)	3 (23%)	2 (17%)	1 (17%)	-	-	-
Eine Achse insuffizient	5 (46%)	2 (13%)	3 (20%)	3 (21%)	3 (23%)	1 (8%)	2 (17%)	-	-	-	-
somatotrope	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-
gonadotrope	3	2	2	1	2	1	1	-	-	-	-
thyreotrope	2	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-
corticotrope	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zwei Achsen insuffizient	2 (18%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (14%)	2 (15%)	2 (15%)	2 (17%)	1 (17%)	1 (25%)	1 (25%)	-
Somato-und gonadotrop	1	1	1	-	-	1	2	1	1	1	-
Somato-und corticotrop	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
Gonado-und thyreotrop	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-
Thyreo-und corticotrop	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Drei Achsen insuffizient	1 (9%)	3 (20%)	2 (13%)	2 (14%)	1 (8%)	2 (15%)	2 (17%)	1 (17%)	-	-	2 (50%)
Somato-gonado-thyreotrop	1	-	-	2	1	2	2	1	-	-	2
Somato-thyreo-corticotrop	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gonado-thyreo-corticotrop	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Vier Achsen insuffizient	-	5 (33%)	5 (33%)	4 (29%)	5 (39%)	5 (39%)	4 (33%)	3 (50%)	3 (75%)	3 (75%)	2 (50%)
HHL-Insuffizienz	1 (9%)	7 (47%)	6 (40%)	6 (43%)	6 (46%)	5 (39%)	4 (33%)	2 (33%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)
PRL erhöht	4 (36%)	6 (40%)	5 (33%)	3 (21%)	3 (23%)	3 (23%)	3 (25%)	2 (33%)	3 (75%)	3 (75%)	3 (75%)

Tabelle 42 zeigt Anzahl und Art der intakten und defekten Hormonachsen von operierten Patienten mit ASRF an einem präoperativen und 10 postoperativen Terminen.

Zusammenfassung von Tabelle 42:

Der prozentuale Anteil der jeweiligen Anzahl der Achsenausfälle – ob keine, eine, zwei, drei oder vier Achsen ausgefallen sind, unterscheidet sich prä- und postoperativ.

Vor der OP ließen sich überwiegend einzelne Achsenausfälle (>40%) nachweisen. Bei mehr als einem Viertel der Patienten waren präoperativ alle Achsen intakt. Der zeitgleiche Ausfall von zwei (<20%) oder drei Achsen (<10%) war selten. Eine Globalinsuffizienz des HVL ließ sich bei keinem der Patienten vor OP nachweisen.

Im weiteren Verlauf, bis 41 Monate postoperativ, leiden durchschnittlich 35% der Patienten an einer Globalinsuffizienz des HVL.

Während bei den Patienten eine Globalinsuffizienz des HVL im postoperativen Verlauf zunahm, wurden einzelne Achsenausfälle seltener nachgewiesen. Der prozentuale Anteil von zwei bzw. drei insuffizienten Achsen blieb vor und nach OP etwa gleich niedrig. Der Anteil der Patienten mit intakter HVL-Funktion verringerte sich leicht im postoperativen Verlauf. Die exzentrischen Daten von Termin 7, 8, 9 und 10 entstehen durch die geringen Fallzahlen der betrachteten Patienten (n=6 bzw. n=4).

Vor der OP wurde bei einem Patienten mit einer ASRF eine HHL- Insuffizienz festgestellt. Postoperativ steigt der Anteil der Patienten mit einer Insuffizienz der Neurohypophyse auf über 40% an und sinkt dann im Zeitverlauf auf um 30% ab.

Tabelle 43: Andere selläre Raumforderungen (ASRF), Betrachtung der Achsen prä- und postoperativ, n=19

Termin	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Termin prä OP	1-3 Mon post OP	4-9 Mon post OP	10-14 Mon post OP	15-20 Mon post OP	21-28 Mon postOP	29-41 Mon post OP	42-54 Mon post OP	55-66 Mon post OP	67-78 Mon post OP	79-90 Mon post OP
n=19 bestimmt: %	n=11 (100%)	n=15 (100%)	n=15 (100%)	n=14 (100%)	n=13 (100%)	n=13 (100%)	n=12 (100%)	n=6 (100%)	n=4 (100%)	n=4 (100%)	n=5 (100%)
S-Achse	2 (18%)	7 (47%)	7 (47%)	7 (50%)	7 (54%)	8 (62%)	9 (75%)	4 (67%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)
G-Achse	6 (55%)	11 (73%)	11 (73%)	8 (57%)	9 (69%)	10 (77%)	9 (75%)	5 (83%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)
T-Achse	4 (36%)	9 (60%)	8 (53%)	7 (50%)	7 (54%)	8 (62%)	6 (50%)	4 (67%)	3 (75%)	3 (75%)	3 (75%)
C-Achse	-	8 (53%)	7 (47%)	7 (50%)	7 (54%)	5 (39%)	4 (33%)	3 (50%)	3 (75%)	3 (75%)	3 (75%)

Tabelle 43 zeigt den numerischen und prozentualen Anteil der Ausfälle von somatotroper, gonadotroper, thyretroper und corticotroper Achse bezogen auf die Anzahl der gemessenen Patienten am jeweiligen Termin. Es konnte zeitgleich mehr als eine Achse ausfallen, so daß die addierten Achsenausfälle nicht 100% ergeben können.

Die Häufigkeit der Achsenausfälle des HVL von Patienten mit ASRF vor OP und im postoperativen Verlauf (Tabelle 43):

Am häufigsten ist vor (bei mehr als 50%) und nach OP (bei durchschnittlich 70%) die gonadotrope Achse defekt.

Die thyreotrope Achse ist vor OP mit etwas über 40% und nach OP mit durchschnittlich 55% am zweithäufigsten betroffen.

Eine Insuffizienz der somatotropen Achse fand sich vor OP bei weniger als 20% der Patienten. Im postoperativen Verlauf steigt die Anzahl auf über 70% an. Somit ist die somatotrope Insuffizienz durchschnittlich an dritter Stelle der Achsenausfälle, prä- und postoperativ.

Vor OP hat kein Patient eine Insuffizienz der corticotropen Achse. Direkt postoperativ steigt der Anteil der Ausfälle der corticotropen Achse auf über 50% und sinkt dann im Zeitverlauf auf durchschnittlich 45% ab.

3.13.4.2. ASRF mit anderer Behandlung, Termin 0-4, n=5

Vier von fünf Patienten mit ASRF wurden nur beobachtet und bei Bedarf substituiert, ein Patient wurde mit DA behandelt.

Tabelle 44: Hormonachsen der ASRF mit anderer Behandlung

Termin	0	1	2	3	4
	Termin bei Diagnose	1-3 Mon nach Diagnose	4-9 Mon nach Diagnose	10-14 Mon nach Diagnose	15-20 nach Daignose
n=5 bestimmt: %	n=5 (100%)	n=5 (100%)	n=2 (100%)	n=1 (100%)	n=1 (100%)
Alle Achsen intakt	2 (40%)	4 (80)	1 (50%)		1 (100%)
Eine Achse insuffizient	2 (40%)	1 (20%)	1 (50%)	1 (100%)	
Zwei Achsen insuffizient	1 (20%)	-	-	-	
PRL erhöht	2 (40%)	3 (60%)	1 (50%)	-	-

Tabelle 44 zeigt den Anteil von intakten und defekten Hormonachsen vor und nach Diagnose von nicht operierten Patienten mit ASRF. Nach Termin 4 sind nur noch vereinzelt Hormonwerte gemessen.

3.13.5. Hormonanalysen der beobachteten und kontrollierten Patienten

In der Gruppe der konservativ beobachteten Patienten befinden sich 18 Patienten aus den drei vorher beschriebenen Tumorarten (HIA, HPA und ASRF). Beobachtet wurden 13 Patienten mit HIA, ein Patient mit einer sellären Zyste, drei Patienten mit Empty Sella Syndromen (ESS) und ein Patient mit einem Mikroprolaktinom. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei $37,6 \pm 14,9$ Jahre; Bereich 14-70 Jahre. Die Gemeinsamkeit dieser Patienten lag darin, daß sie beobachtet und kontrolliert und bei Bedarf mit den fehlenden Hormonen substituiert wurden.

Tabelle 45: Hormonanalysen der 18 beobachteten Patienten über einen Zeitraum von maximal 78 Monaten

Termin	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Termin der Diagnose	1-3 Mon	4-9 Mon	10-14 Mon	15-20 Mon	21-28 Mon	29-41 Mon	42-54 Mon	55-66 Mon	67-78 Mon
n=18 bestimmt: n=%	16 (100%)	17 (100%)	10 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	3 (100%)	2 (100%)	2 (100%)
Alle Achsen intakt	4 (25%)	3 (18%)	1 (10%)	2 (25%)	-	-	-	-	1 (50%)	-
Eine Achse insuffizient	7 (44%)	8 (47%)	5 (50%)	3 (38%)	5 (83%)	3 (60%)	4 (80%)	2 (67%)	1 (50%)	2 (100%)
Zwei Achsen insuffizient	5 (31%)	5 (29%)	4 (40%)	3 (38%)	1 (17%)	2 (40%)	1 (20%)	1 (33%)	-	-
Drei Achsen insuffizient	-	1 (6%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Vier Achsen insuffizient	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HHL-Insuffizienz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PRL erhöht	3 (19%)	2 (12%)	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 45 zeigt Anzahl der intakten oder defekten Hormonachsen von beobachteten Patienten aller Tumorarten. Beschreibung der einzelnen Termine siehe Text.

Zusammenfassung von Tabelle 45:

Der prozentuale Anteil der jeweiligen Anzahl der Achsenausfälle der beobachteten Patienten verändert sich nur gering im Zeitverlauf.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung fand sich bei mehr als 40% der Patienten ein einzelner Achsenausfall, bei mehr als 30% der Ausfall von zwei Achsen und bei mehr als 20% waren alle Achsen intakt. Einen Ausfall von drei Achsen oder eine Globalinsuffizienz des HVL wies kein Patient zu diesem Zeitpunkt auf.

Bis 41 Monate nach Diagnosestellung stieg der Anteil der Patienten mit einem einzelnen Achsenausfall auf circa 60% an, während der Anteil der Patienten mit zwei defekten Achsen durchschnittlich leicht auf weniger als 30% abnahm. Ab 15 Monate nach Diagnosestellung, stellte sich kein Patient mit vollständig intaktem HVL vor.

Es läßt sich eine Abnahme der Patienten mit intakter HVL-Funktion und eine Tendenz zu einfachen oder zweifachen Achsenausfällen im Zeitverlauf feststellen. Insgesamt tritt also unter Beobachtung und Substitution eine leichte Verschlechterung der HVL- Funktion ein. Diese Tendenzen sind aufgrund der kleinen Fallzahlen nur eingeschränkt zu werten.

Eine HHL- Insuffizienz wies kein Patient auf.

Eine Begleithyperprolaktinämie fand sich bei Diagnosestellung bei weniger als 20% der Patienten und an Termin 1 bei etwas mehr als 10%. Im weiteren Verlauf waren die PRL Werte der beobachteten Patienten im Normbereich.

Tabelle 46: Betrachtung der Achsen der konservativ beobachteten Patienten, n=18 über einen Zeitraum bis zu maximal 78 Monaten

Termin	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Termin der Diagnose	1-3 Mon nach Diagnose	4-9 Mon nach Diagnose	10-14 Mon nach Diagnose	15-20 Mon nach Diagnos	21-28 Mon nach Diagnose	29-41 Mon nach Diagnose	42-54 Mon nach Diagnose	55-66 Mon nach Diagnose	67-78 Mon nach Diagnose
n=18 bestimmt: %	n=16 (100%)	n=17 (100%)	n=10 (100%)	n=8 (100%)	n=6 (100%)	n=5 (100%)	n=5 (100%)	n=3 (100%)	n=2 (100%)	n=2 (100%)
S-Achse	7 (44%)	6 (35%)	2 (20%)	2 (25%)	2 (33%)	1 (20%)	-	-	-	-
G-Achse	6 (38%)	10 (59%)	6 (60%)	4 (50%)	2 (33%)	4 (80%)	4 (80%)	3 (100%)	1 (50%)	2 (100%)
T-Achse	2 (13%)	3 (18%)	3 (30%)	2 (25%)	3 (50%)	2 (40%)	2 (40%)	1 (33%)	-	-
C-Achse	2 (13%)	2 (12%)	2 (20%)	1 (13%)	-	-	-	-	-	-

Tabelle 46 zeigt den numerischen und prozentualen Anteil der Ausfälle von somatotroper, gonadotroper, thyreotroper und corticotroper Achse bezogen auf die Anzahl der gemessenen Patienten am jeweiligen Termin. Es konnte zeitgleich mehr als eine Achse ausfallen, so daß die addierten Achsenausfälle nicht 100% ergeben können.

Die Häufigkeit der Achsenausfälle des HVL der beobachteten Patienten im Krankheitsverlauf (Tabelle 46):

Wegen der geringen Fallzahlen lassen sich nur Tendenzen aufzeigen.

Am häufigsten mit über 40% ist anfangs die somatotrope Achse betroffen, es folgt die gonadotrope (< 40%), die thyreotrope und corticotrope Achse mit je etwas >10%.

Im Zeitverlauf ist eine gonadotrope Insuffizienz am häufigsten zu finden.

An zweiter Stelle findet sich im Verlauf der Ausfall der thyreotropen Achse mit steigender Tendenz und durchschnittlich über 30% Betroffenen.

Am dritthäufigsten ist im Zeitverlauf die somatotrope Achse mit abnehmender Tendenz bei durchschnittlich mehr als einem Viertel der Patienten insuffizient.

Patienten mit einer Insuffizienz der corticotropen Achse finden sich bis zum dritten Termin nach Diagnosestellung. Vom 4. Termin an haben alle gemessenen Patienten eine intakte corticotrope Achse.

3.14. Insuffizienz der Neurohypophyse (Diabetes insipidus)

Zum Zeitpunkt der Diagnose wiesen 4 von 171 Patienten (2,3%; 3 HIA, 1 ASRF) eine Insuffizienz des HHL auf und mußten deshalb mit einem synthetischen Vasopressinanalogen (Minirin®) substituiert werden. Es läßt sich keine signifikante Korrelation zwischen Tumorart und Funktionsstörungen des HHL bei Diagnosestellung nachweisen.

Für den Zeitraum T1 (1-3 Monate nach Behandlungsbeginn) sind Patienten mit HIA signifikant häufiger ($p < 0,01$) von einer HHL-Insuffizienz betroffen als Patienten mit HPA oder ASRF (Tabelle 47).

Zum Zeitpunkt T1 (1-3 Monate nach Behandlungsbeginn) besteht eine signifikante Korrelation zwischen einer HHL-Insuffizienz und der Tumorage ($p < 0,00$). Bei Tumoren in extrasellär extendierender Tumorage wurde signifikant häufiger eine HHL-Insuffizienz festgestellt als bei intrasellärer Tumorage.

Tabelle 47: HHL- Insuffizienz in Prozent bei unterschiedlicher Behandlung:

Art der Therapie	Tumorart	HHL-Insuffizienz an Termin 0	HHL-Insuffizienz an Termin 1	HHL-Insuffizienz an Termin 5
OP	HIA	3,6% (2/55)	40,5% (30/74)	17,5% (7/40)
	HPA	- (0/15)	25% (4/16)	7,7% (1/13)
	ASRF	9,1% (1/11)	46,7% (7/15)	38,5% (5/13)
	Alle TU	3,7% (3/81)	39% (41/105)	19,7% (13/66)
Medikamentös	HIA	7,7% (1/13)	6,7% (1/15)	- (0/6)
	HPA	- (0/26)	- (0/31)	- (0/26)
	Alle TU	2,6% (1/39)	2,2% (1/46)	- (0/29)
Beobachtet	Alle TU	- (0/16)	- (0/17)	- (0/5)

Tabelle 47 zeigt, daß sich die Art der Therapie entscheidend auf die Funktion des HHL auswirkt. Perioperativ wird standardisiert ADH substituiert, um den Folgen einer Störung der HHL-Funktion durch die OP vorzubeugen. Das könnte auch den hohen Anteil von HHL-Insuffizienzen direkt postoperativ erklären.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß nach OP wesentlich häufiger eine passagere oder dauerhafte HHL-Insuffizienz auftritt als bei nicht operierten Patienten.

Tabelle 48: Diabetes insipidus (DI) vor und nach Operation

	Termin 0 vor OP	Termin 1 1-3 Mon post OP	Termin 2 4-9 Mon post OP	Termin 3 10-14 Mon post OP	Termin 4 15-20 Mon post OP	Termin 5 21-28 Mon post OP	Termin 6 29-41 Mon post OP	Termin 7 42-54 Mon post OP	Termin 8 55-66 Mon post OP
Patienten mit persistierende n DI	3/81 (3,7%)	41/105 (39%)	36/101 (35,6%)	24/92 (18,2)	25/75 (33,3%)	13/66 (19,7%)	12/58 (20,7%)	9/40 (22,5%)	8/31 (28%)

Tabelle 48 zeigt den prozentualen Anteil der operierten Patienten mit HHL-Insuffizienz bezogen auf die Anzahl der Patienten von denen zum jeweiligen Zeitpunkt Messungen vorliegen. Es wurden nur operierte Patienten miteinbezogen.

Die meisten HHL- Ausfälle wurden durch den operativen Eingriff zur Entfernung des Tumors verursacht. Vor OP litten 3,7% der Patienten an einem Vasopressinmangel, direkt postoperativ waren es 39%. Im weiteren Zeitverlauf verminderte sich der Anteil der Betroffenen auf um 20%. Der späte Anstieg erklärt sich aus den abnehmenden Fallzahlen (Tabelle 48, Abb. 11).

Abb.11: HHL-Insuffizienz vor und nach OP

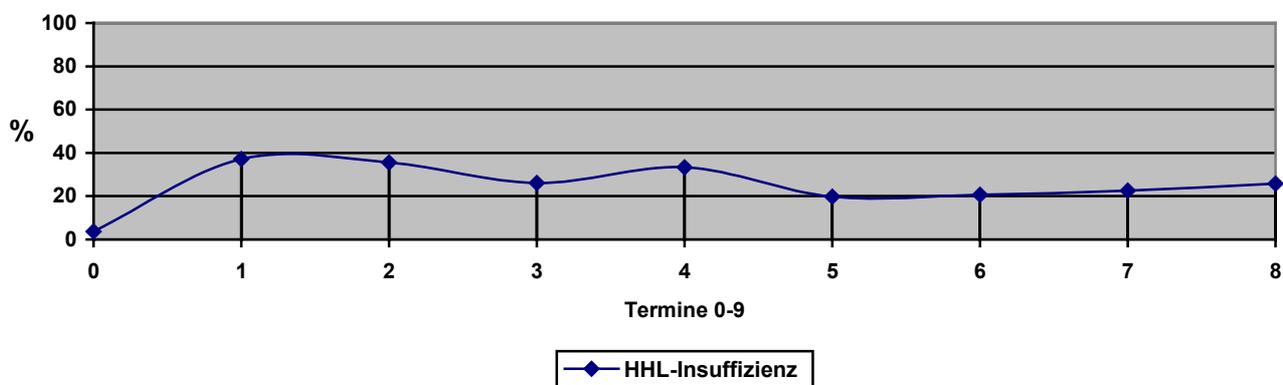


Abb. 11 zeigt den prozentualen Anteil der Patienten mit HHL-Insuffizienz bezogen auf die Anzahl der operierten Patienten von denen zum jeweiligen Zeitpunkt Messungen vorliegen. Die Termine 0-8 entsprechen den Terminen der Tabelle 48. Dort ist auch die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt gemessenen Patienten zu entnehmen, auf den sich der prozentuale Anteil bezieht.

Acht von 118 operierten Patienten (6,8%) mußten dauerhaft mit ADH substituiert werden.

Tabelle 49: Alter, Geschlecht, Tumorgroße und Tumorage der Patienten mit einem postoperativ entwickelten chronischen Diabetes insipidus (DI)

Tumorart	Alter bei Diagnose in Jahren	Geschlecht	Mikro-oder Makroadenome	Tumorage
HPA-ACTH	41	weiblich	Makro	intrasellär
HIA	52	weiblich	Makro	intrasellär
HIA	44	weiblich	Makro	extrasellär extendierend
HIA	44	männlich	Makro	extrasellär extendierend
HIA	41	weiblich	Makro	extrasellär extendierend
HIA	41	männlich	Makro	extrasellär extendierend
HIA	38	männlich	Makro	extrasellär extendierend
ASRF	42	weiblich	Makro	extrasellär extendierend

Tabelle 49 zeigt, daß fünf der acht Patienten, welche postoperativ einen chronischen DI entwickelten, bei Diagnose hormoninaktive Makrotumoren mit extrasellären Anteilen aufwiesen:

Sechs der acht Patienten zeigten HIA (6/79 entspricht 7,6% aller operierten HIA), ein Patient zeigte ein HPA-ACTH (1/5 entspricht 20% aller HPA-ACTH) und ein Patient zeigte eine ASRF (1/19 entspricht 5,3% aller operierten ASRF). Kein Patient mit einem Prolaktinom oder einer Akromegalie entwickelte einen chronischen DI.

3.15. Hyperprolaktinämie bei Patienten mit HIA und ASRF

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde bei 32 Patienten trotz erhöhtem PRL (>25<200 ng/ml) ein Prolaktinom ausgeschlossen. Die vermehrte PRL- Produktion wurde als ‚Kompressionshyperprolaktinämie‘ oder auch als Begleithyperprolaktinämie (BHP) eines nicht aktiven Tumors gewertet (siehe auch Kapitel 2.2.2.).

Tabelle 50: Patienten mit HIA und ASRF und Hyperprolaktinämie vor und bis max. 90 Monate nach Behandlung

	Termin der Diagnose	1-3 Mon nach Diagnose	4-9 Mon nach Diagnose	10-14 Mon nach Diagnose	15-20 Mon nach Diagnos	21-28 Mon nach Diagnose	29-41 Mon nach Diagnose	42-54 Mon nach Diagnose	55-66 Mon nach Diagnose
Patienten mit Hyperprolaktinämie	31/84 (36,9%)	22/109 (20,2%)	18/100 (18%)	15/88 (17%)	15/70 (21,4%)	13/59 (22%)	11/52 (21,2%)	6/30 (20%)	7/25 (28%)

Tabelle 50 zeigt den Anteil der „Nichtprolaktinompatienten“ mit Hyperprolaktinämie bezogen auf die zum jeweiligen Zeitpunkt gemessenen Patienten. 89 Patienten der 109 an Termin 1 (1-3 Monate nach Diagnose) sind vor diesem Termin operiert worden.

In Tabelle 50 und Abb. 12 wird deutlich, daß bei fast der Hälfte der Patienten mit Hyperprolaktinämie die Prolaktinserumkonzentration von Termin 0 zu Termin 1 in den Normbereich abgesenkt wird. 98 der 118 Patienten (83,1%) mit HIA und ASRF wurden zwischen Termin 0 und 1 operiert. Bis ca. 54 Monate (Termin 7) nach Diagnose bzw. OP wiesen um 20% der Patienten eine Hyperprolaktinämie auf. Der Anstieg des Anteils hyperprolaktinämischer Patienten an den Terminen 8-10 ist wegen der geringen Fallzahlen nicht verwertbar.

Abb.12: Prozentualer Anteil der Patienten mit HIA und ASRF mit Hyperprolaktinämie vor und nach OP bzw. anderer Behandlung

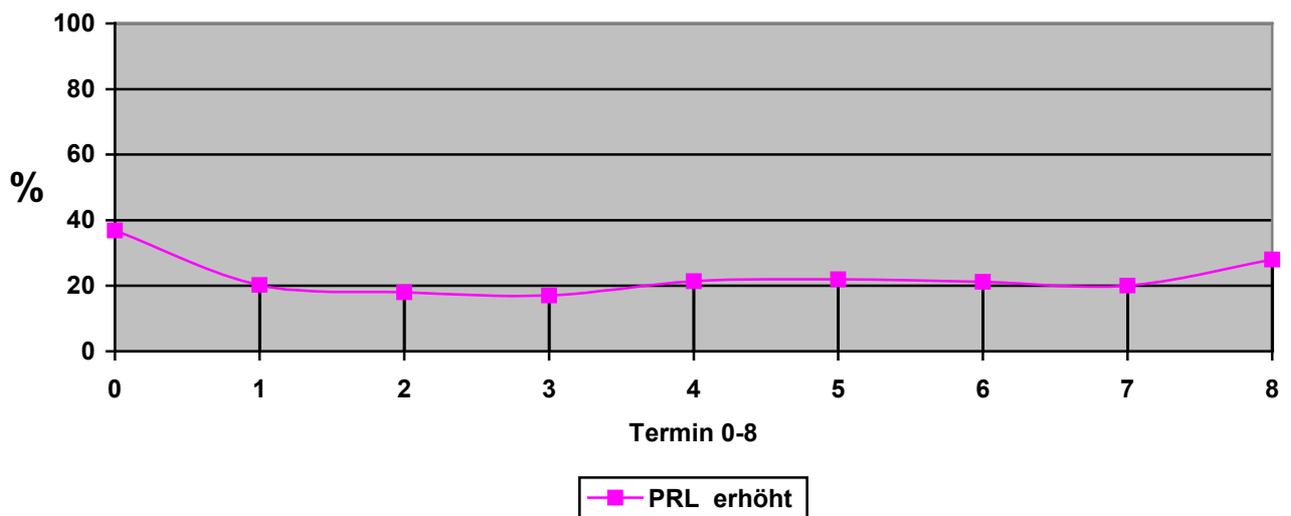


Abb. 12 zeigt den prozentualen Anteil der Patienten mit HIA und ASRF mit Hyperprolaktinämie bezüglich der am jeweiligen Termin gemessenen Patienten (Vergleich Tabelle 50).

Von 32 Patienten mit einer BHP zeigten bei Diagnose 89,3% einen Makrotumor. Aufgrund des generell hohen Anteils an Makrotumoren bei HIA und ASRF (82,2%) konnte keine signifikante Korrelation zwischen Tumorgröße und BHP nachgewiesen werden.

Von 31 der 32 Patienten mit BHP war die Tumorage bekannt. 27 Tumore wuchsen extrasellär extendierend und 4 rein intrasellär. Zwischen der BHP und der Tumorage konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

Von den 32 Patienten mit einer Begleithyperprolaktinämie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigten 26 ein HIA und 6 Patienten eine ASRF. Berechnet man nur die Patienten von welchen vor Behandlung Hormonanalysen vorliegen, hatten 26 von 68 HIA (38,2%) und 6 von 16 ASRF (37,5%) zum Zeitpunkt der Diagnose eine Begleithyperprolaktinämie.

Es ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen Tumorart und BHP feststellen.

3.16. Betrachtung der Einflußgrößen auf die Anzahl der Achsenausfälle aller Tumorarten

Es zeigte sich, daß die **Tumorart** überwiegend signifikanten Einfluß auf die Art des Achsenausfalls hatte (Tabelle 51-54). Getestet wurde zu den Zeitpunkten T0 (bei Diagnosestellung), T1 (1-3 Monate nach Behandlungsbeginn), T5 (21-28 Monate nach Behandlungsbeginn) und T9 (67-78 Monate nach Behandlungsbeginn).

Tabelle 51: Kreuztabelle zur Korrelation zwischen Achsenausfall und Tumorart zum Diagnosezeitpunkt

Achsenausfall Termin 0	Tumorart					gesamt	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	HIA	HPA PRL	HPA ACTH	HPA STH	ASRF		
Ausfall S-Achse nein Ja gesamt	24 36 60	10 7 17	1 1 2	5 5 5	7 3 10	47 47 94	P<0,05
Ausfall G-Achse nein Ja gesamt	19 48 67	7 24 31	3 3 3	1 2 3	8 7 15	35 84 119	Nicht signifikant
Ausfall T-Achse nein Ja gesamt	32 34 66	18 9 27	3 3 3	1 2 3	8 5 13	62 50 112	Nicht signifikant
Ausfall C-Achse nein Ja gesamt	47 20 67	21 5 26	3 3 3	3 3 3	12 12 12	86 25 111	Nicht signifikant
Ausfall HHL nein Ja gesamt	64 3 67	27 27 27	3 3 3	3 3 3	12 1 13	109 4 113	Nicht signifikant

Tabelle 41 zeigt, daß Patienten mit HIA vor Behandlung signifikant häufiger eine Insuffizienz der somatotropen Achse aufweisen als Patienten mit HPA und ASRF. Ausfälle von gonadotroper, thyreotroper und corticotroper Achse sowie Insuffizienzen des HHL traten nicht signifikant häufiger bei einer der genannten Tumorarten auf.

Tabelle 52: Kreuztabelle zur Korrelation zwischen Achsenausfall und Tumorart 1-3 Monate nach Behandlungsbeginn

Achsenausfall Termin 1	Tumorart					gesamt	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	HIA	HPA PRL	HPA ACTH	HPA STH	ASRF		
Ausfall S-Achse							
nein	41	19	2	3	10	75	Nicht signifikant
Ja	41	7	3	1	7	59	
gesamt	82	26	5	4	17	134	
Ausfall G-Achse							
nein	13	15	3	1	7	39	P<0,01
Ja	76	22	2	3	12	115	
gesamt	89	37	5	4	19	154	
Ausfall T-Achse							
nein	57	37	2	4	12	112	P<0,01
Ja	32	1	3		6	42	
gesamt	89	38	5	4	18	154	
Ausfall C-Achse							
nein	12	27			7	46	P<0,01
Ja	77	10	5	5	14	111	
gesamt	89	37	5	5	21	157	
Ausfall HHL							
nein	57	37	2	4	12	112	P<0,01
Ja	32	1	3		6	42	
gesamt	89	38	5	4	18	154	

Tabelle 52 zeigt signifikante Unterschiede bei den Tumorarten bezüglich der Insuffizienzen von gonadotrope, thyreotroper, corticotroper Achse sowie des HHL. 1-3 Monate nach Behandlungsbeginn ist bei Patienten mit HIA die gonadotrope und corticotrope Achse signifikant häufiger insuffizient als bei Patienten mit HPA oder ASRF.

Patienten mit Prolaktinomen wiesen zum gleichen Zeitpunkt signifikant häufiger eine intakte thyreotrope Achse auf als Patienten mit anderen Tumoren.

Eine intakte Funktion des HHL konnte signifikant häufiger bei Patienten mit Prolaktinomen festgestellt werden.

Tabelle 53: Kreuztabelle zur Korrelation zwischen Achsenausfall und Tumorart 21-28 Monate nach Behandlungsbeginn

Achsenausfall Termin 5	Tumorart					gesamt	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	HIA	HPA PRL	HPA ACTH	HPA STH	ASRF		
Ausfall S-Achse							
nein	18	16	2		5	41	P<0,01
Ja	26	2	3	3	8	42	
gesamt	44	18	5	3	13	83	
Ausfall G-Achse							
nein	8	14	2		3	27	P<0,01
Ja	38	12	3	4	10	67	
gesamt	46	26	5	4	13	94	
Ausfall T-Achse							
nein	21	22	4		5	52	P<0,01
Ja	25	5	1	4	8	43	
gesamt	46	27	5	4	13	95	
Ausfall C-Achse							
nein	23	25		3	8	59	P<0,01
Ja	23	2	5	1	6	37	
gesamt	46	27	5	4	14	96	
Ausfall HHL							
nein	38	27	4	4	8	81	P<0,05
Ja	8		1		5	14	
gesamt	46	27	5	4	13	95	

Tabelle 53 zeigt signifikante Unterschiede bei den Tumorarten bezüglich der Insuffizienzen von somatotroper, gonadotrope, thyreotroper, corticotroper Achse sowie des HHL.

Patienten mit Prolaktinomen wiesen 21-28 Monate nach Behandlungsbeginn signifikant häufiger eine intakte somatotrope und thyreotrope und corticotrope Achse auf als Patienten mit anderen Tumoren.

Am signifikant stärksten von einer gonadotropen Insuffizienz betroffen waren Patienten mit HIA.

Bei allen Patienten, die wegen eines Prolaktinoms behandelt wurden, war die HHL-Funktion intakt.

Tabelle 54: Kreuztabelle zur Korrelation zwischen Achsenausfall und Tumorart 67-78 Monate nach Behandlungsbeginn

Achsenausfall Termin 9	Tumorart					gesamt	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	HIA	HPA PRL	HPA ACTH	HPA STH	ASRF		
Ausfall S-Achse							
nein	4	3	2		1	10	Nicht signifikant
Ja	12	1	1		4	18	
gesamt	16	4	3		5	28	
Ausfall G-Achse							
nein	1	5				6	P<0,05
Ja	15	4	3	1	5	28	
gesamt	16	9	3	1	5	34	
Ausfall T-Achse							
nein	5	8	3		2	18	P<0,05
Ja	11	1		1	3	16	
gesamt	16	9	3	1	5	34	
Ausfall C-Achse							
nein	5	8		1	2	16	P<0,05
Ja	12	1	3		4	20	
gesamt	17	9	3	1	6	36	
Ausfall HHL							
nein	12	8	2	1	4	27	Nicht signifikant
Ja	5	1	1		1	8	
gesamt	17	9	3	1	5	35	

Tabelle 54 zeigt, daß 67-78 Monate nach Behandlungsbeginn Patienten mit HIA häufiger von einer gonadotropen Insuffizienz betroffen sind als Patienten mit anderen sellären Tumoren.

Auch die **Tumorgröße** wirkte sich auf die Anzahl der Achsenausfälle aus.

Es ließ sich zum Zeitpunkt der Diagnose eine positive Korrelation zwischen der Gesamtzahl der Achsenausfälle aller Patienten und ihrer Tumorgröße nachweisen. Mit einer 2-seitigen Signifikanz von $p < 0,01$ wurden bei Patienten mit Makroadenomen insgesamt mehr Achsenausfälle als bei Mikroadenomen nachgewiesen.

Das **Geschlecht** der Patienten hat kaum Einfluß auf die Anzahl oder Art der Achsenausfälle. Es zeigte sich ein einziger nachweislich signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern mit Hypophysentumoren:

Frauen wiesen zum Diagnosezeitpunkt signifikant ($p < 0,01$) weniger somatotrope Achsenausfälle als Männer auf. Für die übrigen Achsen ließen sich keine signifikanten Korrelationen nachweisen.

Das **Alter** der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose wirkte sich kaum nachweislich auf die Art und Anzahl der Achsenausfälle aus. Es ließ sich als einziges eine signifikante ($p < 0,01$) Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Ausfall der somatotropen Achse nachweisen. Je älter die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose waren, desto häufiger hatten sie einen Ausfall der somatotropen Achse.

Bei Betrachtung des Achsenausfalls bei Diagnosestellung und der Erkrankungsdauer ließen sich bei den Tumorarten unterschiedliche Zusammenhänge statistisch nachweisen.

Hormoninaktive Adenome (HIA):

Es besteht eine signifikante ($p < 0,05$) gleichläufige Korrelation zwischen dem Ausfall der somatotropen Achse zum Zeitpunkt der Diagnose und ihrer Erholungsdauer nach Behandlungsbeginn. War die somatotrope Achse vor Behandlung defekt, war der Zeitraum der Erholung signifikant länger als bei Patienten, bei welchen der Defekt der somatotropen Achse erst nach Behandlungsbeginn auftrat.

Der selbe signifikante ($p < 0,01$) Zusammenhang ließ sich auch zwischen dem Ausfall der thyreotropen Achse und ihre Erholungsdauer feststellen.

Hormonproduzierende Adenome (HPA):

Es ließ sich eine signifikante ($p < 0,01$) gleichläufige Korrelation zwischen dem Ausfall der thyreotropen Achse zum Diagnosezeitpunkt und ihrer Erholungsdauer im Krankheitsverlauf nachweisen.

4. Diskussion

4.1. Hypophysenvorderlappenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die eingangs gestellte Frage welche der glandotropen Achsen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gestört sind, läßt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse für alle sellären Tumoren (n=124) wie folgt beantworten: 69% der Patienten wiesen eine gonadotrope Insuffizienz auf, 46% eine somatotrope Insuffizienz, 37% eine thyreotrope Insuffizienz und 21% eine corticotrope Insuffizienz.

In der endokrinologischen Literatur werden unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen der Achsenausfälle der HVL-Hormone bei Funktionseinschränkung durch einen Hypophysentumor beschrieben. Einer Beobachtung zu Folge ist am häufigsten die somatotrope, gefolgt von der gonadotropen, thyreotropen und corticotropen Achse eingeschränkt [Aron et al., 2001; Gilbert et al., 1995]. Andere Autoren beschreiben, daß die gonadotrope Achse häufiger von Funktionseinschränkungen betroffen ist und somit empfindlicher als die somatotrope Achse auf einen sellären Tumor reagiert [Gspöner et al., 1999; Thorner et al., 1998]. Dies wird durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt: mehr als zwei Drittel der Patienten zeigten eine defekte gonadotrope Achse. Von einer somatotropen Insuffizienz waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weniger als die Hälfte der Patienten betroffen.

Bei Betrachtung der Tumoruntergruppen zeigen sich Unterschiede:

Die Reihenfolge insuffizienter Achsen der Patienten mit **HIA** entspricht der aller Tumorarten zusammengenommen. Der prozentuale Anteil unterscheidet sich vor allem bezüglich der somatotropen Insuffizienz. Der Anteil der HIA mit somatotroper Insuffizienz liegt fast 20% höher als der Anteil bei allen Tumorarten. HVL-Funktion der HIA (n=68) bei Diagnose: gonadotrope Insuffizienz 69%, somatotrope Insuffizienz 65%, thyreotrope Insuffizienz 44% und corticotrope Insuffizienz 29%.

HVL-Funktion der **Prolaktinome** (n=33) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung: gonadotrope Insuffizienz 79%, thyreotrope Insuffizienz 27%, somatotrope Insuffizienz 24%, und corticotrope Insuffizienz 18%. Bei den Patienten mit Prolaktinomen sind vor Behandlung ein Fünftel mehr Patienten mit gonadotroper Insuffizienz gefunden worden als bei Patienten mit HIA. Dieser höhere Anteil von Ausfällen bei einem wesentlich kleineren Anteil von Makroadenomen ist auf eine abnehmende Gonadotropin-Releasing-Hormon-Sekretion des Hypothalamus durch die erhöhte Prolaktinserumkonzentration

zurückzuführen [Cohen-Becker et al., 1986]. Eine thyreotrope Insuffizienz kommt hier häufiger vor als eine somatotrope. Mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ist die Reihenfolge dadurch verändert, daß von mehr als 40% der Patienten mit Prolaktinomen die somatotrope Achse vor Behandlung nicht geprüft wurde. Das ist sinnvoll, weil ja ein großer Teil der Patienten mit Dopaminagonisten (DA) behandelt werden. Seit 1974 ist bekannt, daß Bromocriptin (DA) bei Patienten mit und ohne Akromegalie die Wachstumshormonserumkonzentration senkt [Chiodini et al., 1975]. Werden die Prolaktinom-Patienten mit DA behandelt, wird eine erniedrigte Wachstumshormonserumkonzentration als Folge der Medikamenteneinnahme und nicht als Ausdruck einer hypophysären Funktionseinschränkung auftreten. Die Bestimmung der somatotropen Achse vor Behandlung mit DA ist also eine unnötige finanzielle Belastung ohne Konsequenzen in der weiteren Therapie. Als Folge der zumeist kleineren Adenome (Mikroprolaktinome) gegenüber den Patienten mit HIA ist der geringere Anteil an corticotroper Insuffizienz der Prolaktinompatienten zu werten.

Über die Reihenfolge der Achsenausfälle bei somatotropen und corticotropen Adenomen kann diese Studie wegen der geringen Anzahl von Patienten mit **Akromegalie** und **Morbus Cushing** (jeweils n=5) keine sicheren Daten liefern.

Im Vergleich zu Patienten mit HIA oder Prolaktinomen wiesen Patienten mit **ASRF** (n=15) vor Behandlungsbeginn eine insgesamt weniger starke Hypophysenfunktionseinschränkung auf. Außerdem war die corticotrope Achse bei allen Patienten mit ASRF intakt. Die Ursache für die intakte Funktion der corticotropen Achse von Patienten mit ASRF, kann durch die anterior-mediale Lage der corticotropen Zellen innerhalb der Hypophyse begründet sein. Nicht von der Hypophyse ausgehende Tumoren wie z.B. Meningeome oder Kraniopharyngeome wachsen häufiger von lateral (parasellär) oder suprasellär [Albrecht et al., 1995] auf die Hypophyse zu und komprimieren das Hypophysengewebe ohne den anterior-medialen Bereich derart zu beeinflussen, daß es zu einer Funktionseinschränkung der sich dort befindenden corticotropen Zellen kommt.

4.2. Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose

Bei Diagnosestellung waren Frauen mit im Mittel 43 Jahren (Bereich 14-76 Jahre) signifikant ($p < 0,01$) jünger (11 Jahre) als Männer mit im Mittel 54 Jahren (Bereich 19-84 Jahre).

Bezüglich der Tumorarten gab es signifikante Unterschiede beim Alter der Patienten bei Diagnosestellung: die jüngsten waren Patienten mit Prolaktinomen mit durchschnittlich 35 Jahren. Es folgten Patienten mit STH-produzierenden Adenomen mit 41 Jahren, Patienten mit ACTH-produzierenden Adenomen mit 44 Jahren und Patienten mit ASRF mit 45 Jahren. Patienten mit HIA waren mit 54 Jahren die ältesten aller Patienten mit sellären Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Die an HIA und Prolaktinomen erkrankten Frauen waren zum Zeitpunkt der Diagnose signifikant ($p < 0,01$) jünger als die Männer (um 10 bzw. 13 Jahre).

Das mittlere Alter der Patienten der vorliegenden Studie zum Zeitpunkt der Diagnose entspricht der allgemeinen Altersprädisposition von Patienten mit Hypophysentumoren [Thorner et al., 1998; Mindermann et al., 1994]. Daß Frauen mit HIA und Prolaktinomen bei Diagnose bis zu 10 Jahre jünger waren wird auch von anderen Autoren berichtet. [Gsponer et al., 1999].

4.3. Prägnante Leitsymptome

Betrachtet man die Leitsymptome sämtlicher Tumoren, hatten die meisten Patienten Sehstörungen (53%), gefolgt von Kopfschmerzen (32%), Amenorrhö/Oligomenorrhö (24%), Libidoverlust (18%) und Galaktorrhö (15%).

Beim Vergleich der Erstsymptome verschiedener Hypophysentumoren lassen sich signifikante Unterschiede feststellen ($p < 0,001$): Führende Leitsymptome von Patienten mit HIA waren Sehstörungen mit 71%, Chiasmasyndrom mit 55%, Kopfschmerzen mit 37% und Libidoverlust mit 23%. Von den Patienten mit HPA hingegen entwickelten 42% eine Galaktorrhö, 38% eine Amenorrhö und nur 19% Sehstörungen und 17% Kopfschmerzen.

Bei Patienten mit HIA und ASRF führten Symptome durch verdrängendes Tumorwachstum wie Sehstörungen und Kopfschmerzen zur Diagnosefindung. Bei Patienten mit HPA sind kleinere Tumoren häufiger als bei HIA und ASRF. Die Symptome der übermäßigen Hormonproduktion führten in den meisten Fällen zur Diagnose. Diese Aussage kann nur für Prolaktinome gelten, da die geringen Fallzahlen von HPA-STH und HPA-ACTH (n jeweils 5) diesbezüglich keine Schlüsse zulassen.

Die Symptome sind also auf die Größe der Tumoren und im Fall der Prolaktinome auf die Tumorart (Hyperprolaktinämie) zurückzuführen, das Alter der Patienten wirkte sich auf die Leitsymptome nicht signifikant aus. Geschlechtsspezifisch sind Amenorrhö und

Oligomenorrhö und in dieser Studie auch eine Galaktorrhö. Keiner der männlichen Teilnehmer dieser Studie wies bei Diagnose eine Galaktorrhö auf.

Etwa ein Drittel mehr Männer als Frauen (71%; 41%) litt bei Diagnose an Sehstörungen. Es kann vermutet werden, daß Männer indolenter gegenüber dem intrakraniellen Tumorwachstum sind als Frauen. Erst massive Sehstörungen (fast 50% hatten bei Erstdiagnose bereits ein Chiasmasyndrom) führten zur Behandlung.

Die Verteilung der Leitsymptome entspricht den Berichten aus ähnlichen Studien [Pichl et al., 1990; Comtois et al., 1991; Stoffel-Wagner et al., 1997; Gsponer et al., 1999].

4.4. Viele Zufallsbefunde

Bei 29% der Patienten wurde der Hypophysentumor zufällig diagnostiziert (72% HIA, 16% Prolaktin- produzierende Adenome, je 2% STH- und ACTH- produzierende Adenome und 8% ASRF). Auffällig häufig wurde ein Zufallsbefund bei Männern gestellt: 44% der Hypophysentumore bei Männern wurden zufällig diagnostiziert, bei Frauen lag der Anteil bei 20%.

Stoffel-Wagner et al. [1997] berichten in einer retrospektiven Studie mit 517 Patienten, erhoben zwischen 1951 und 1994, über einen Anteil der Patienten mit Zufallsbefunden von 13%; 18% der 206 Männer und 9% der 311 Frauen. Auch in einer retrospektiven Studie mit 353 Patienten, die Gsponer et al. zwischen 1984 und 1997 erhoben, waren 11% der Diagnosen Zufallsbefunde. Die Zunahme der Zufallsbefunde von 11% bzw. 13% auf 29% hängt möglicherweise mit der heute routinemäßigen Anwendung modernster intrakranieller Bildgebung bei Verdacht auf raumfordernde Prozesse (Blutung, Tumor, Apoplexie) zusammen [Feldkamp et al., 1999].

Bemerkenswert ist der große Anteil von Makroadenomen (80%) unter den Zufallsbefunden der vorliegenden Untersuchung. Trotz typischer Symptome eines Hypophysentumors, die auf gezieltes Befragen nach Diagnosestellung angegeben wurden, (48% hatten Sehstörungen, 30% Kopfschmerzen, 28% Libidoverlust, 6% Amenorrhö) sind die Patienten nicht unter der Verdachtsdiagnose einer sellären Raumforderung untersucht wurden.

Derart viele Zufallsbefunde zeigen, daß modernste Technik nicht die Aufmerksamkeit des Patienten und die ausführliche und sorgfältige Anamnese des hinzugezogenen Arztes ersetzen kann.

Die Vermutung, daß die zufällig diagnostizierten Patienten weniger Hormonausfälle als andere Patienten vor Behandlungsbeginn aufwiesen, ließ sich nicht bestätigen. Im Mann-Whitney-Test zeigte sich, daß bei Patienten mit Zufallsbefunden sogar eher mehr Hormonausfälle diagnostiziert wurden. Das läßt sich vermutlich auf die überraschend hohe Zahl der Makrotumoren (80%) unter den Zufallsbefunden zurückführen.

4.5. Lange Anamnesezeiten

Die Zeitdauer zwischen Erstsymptomen und Diagnose differierte in ihrer Länge innerhalb der Tumorarten und bei Prolaktinomen auch geschlechtsspezifisch.

Die kürzeste Anamnesezeit hatten Patienten mit HIA mit 1,8 Jahren. Bei Patienten mit Prolaktinomen vergingen 2,6 Jahre, bei Patienten mit ASRF 3 Jahre, bei Patienten mit ACTH- produzierenden Adenomen 4,2 Jahre und bei Patienten mit STH- produzierenden Adenomen 5,6 Jahre nach Auftreten der Erstsymptome bis die richtige Diagnose gestellt wurde. Bei Männern mit Prolaktinomen wurde das Adenom 1,7 Jahre und bei Frauen mit Prolaktinomen 3,2 Jahre nach Auftreten der Erstsymptome diagnostiziert.

Stoffel-Wagner et al. [1997], berichten über eine Anamnesezeit bei Frauen von im Median 3 Jahren (Bereich 0-40 Jahre), die signifikant länger als bei Männern mit 2,3 Jahren (Bereich 0-20) Jahren war. Bei 49 Patienten der Studie wurde die Diagnose zwischen 1951 und 1978 gestellt, die Anamnesezeit betrug im Median 3,8 Jahre.

In der vorliegenden Studie, die hauptsächlich im Zeitraum der 90er Jahre erhoben wurde, ist eine Tendenz zu kürzeren Anamnesezeiten zu sehen. Bei Männern (alle Tumorarten) betrug der Zeitraum zwischen Erstsymptomen und Diagnose 1,8 Jahre und bei Frauen 2,7 Jahre. Etwas deutlicher ist die Verkürzung der Anamnesedauer bei Frauen mit Prolaktinomen: in der von Stoffel-Wagner et al. [1997] erhobenen Studie zwischen 1951 und 1994 betrug sie 4,2 Jahre, in der vorliegenden Untersuchung 3,2 Jahre (Männer mit Prolaktinomen 1,7 Jahre).

Bedenkt man die großen Fortschritte der diagnostisch-technischen Möglichkeiten und das enorm gestiegene Interesse der Bevölkerung an Krankheitsentstehung und Behandlung, hat sich die Anamnesedauer nicht adäquat zum medizinischen Fortschritt verkürzt.

Wenn davon ausgegangen wird, daß der Tumor mit den Jahren wächst und bei jungen Menschen häufiger Mikrotumore diagnostiziert werden als bei älteren, muß man davon ausgehen, daß der größere Tumor auch eine längere Anamnesedauer hat. Das trifft nicht

zu. Bei Mikrotumoren betrug die Anamnesedauer 2,6 Jahre, bei Makrotumoren 3 Jahre und bei Riesentumoren 2,3 Jahre.

Könnte es sein, daß bei jüngeren Menschen schon kleinere und bei älteren Menschen erst größere Tumoren symptomatisch werden? Diese Feststellung könnte durch eine fortschreitende Hirnatrophie im Alter erklärt werden [Poeck, 2001], wodurch ein intrakranieller Tumor sich stärker ausdehnen kann ohne gesundes Gewebe zu komprimieren. Patienten mit Makroadenomen (90% aller Männer) waren durchschnittlich bei Diagnose zehn Jahre älter als Patienten mit Mikroadenomen. Naheliegender wäre es anzunehmen, daß die Patienten zehn Jahre früher schon einen Mikrotumor hatten. Warum aber blieb dieser unbemerkt, während er bei anderen Patienten symptomatisch wird? Vor allem bei Männern mit Prolaktinomen kam es nicht zu einer verzögerten Diagnosestellung: zwischen Erstsymptomen und Diagnose vergingen 1,7 Jahre. Damit ist aber die Möglichkeit, daß die Patienten mit Makrotumoren 10 Jahre zuvor schon Mikrotumoren hatten, widerlegt. Die etwas kürzere Anamnesezeit der Riesentumore könnte auf ein schnelleres Tumorstadium im Alter schließen lassen. Dafür würde auch die längere Anamnesezeit des kleineren Tumors bei den jüngeren Patienten sprechen.

Nach sorgfältiger Beobachtung von Mikroprolaktinomen entstand die Theorie, daß nur eine kleine Anzahl sich im weiteren Verlauf zu Makroprolaktinomen entwickelt. Eine Vielzahl der Adenome bleibt im Mikroprolaktinomstadium oder ist sogar nach einiger Zeit nicht mehr nachweisbar [Schlechte, 1989; Cooper et al., 1990].

Daß Männer mehr Makroadenome aufweisen, kann nicht nur an den ‚nicht erkannten‘ Leitsymptomen liegen, dagegen spricht auch die kürzere Anamnesezeit. Es muß eine andere Ursache geben, warum die Tumoren bei Männern größer werden. Diesem Problem sollte weiter nachgegangen werden.

Eine weitere Frage ist, warum bei Frauen mit Prolaktinomen zwischen Erstsymptomen und Erstdiagnose 2,7 Jahre vergehen. Für die Therapie des Prolaktinoms war diese lange Zeitspanne bei 70% der Patientinnen nicht sehr bedeutend (sie hatten Mikroprolaktinome), aber ein durchschnittlich drei Jahre andauernder unbehandelter Hypogonadismus, ausgelöst durch andauernde Hyperprolaktinämie, bringt ein erhöhtes Osteoporoserisiko durch Entmineralisierung des Knochens [Schlechte et al., 1995] und aufgrund des gesteigerten Körpergewichtes auch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen mit sich [Greenman et al., 1998; Bülow et al., 2000].

4.6. Therapie und Verbesserung der Leitsymptome

Von den 171 Patienten wurden 69% operiert, 21% medikamentös behandelt und 11% konservativ engmaschig beobachtet und bei Bedarf substituiert. Zu einer invasiven Therapie führten immer fortschreitende Sehstörungen, zunehmender Kopfschmerz und andauernder Hormonexzeß. Waren diese Symptome nicht oder nur leicht ausgeprägt, konnte bei feststehender Diagnose und engmaschiger Kontrolle unter Beobachtung abgewartet werden.

Indikation zur einer tumorreduktiven Therapie bei HIA, aber auch bei HPA und ASRF waren überwiegend Verdrängungssymptome des Tumors, wie Sehstörungen und Kopfschmerzen. Läßt man die durch Hypophysenfunktionseinschränkungen ausgelösten Symptome außer acht, ist sowohl operative als auch die medikamentöse Behandlung außerordentlich erfolgreich.

Vor Behandlung litten 53% der 171 Patienten an Sehstörungen. Nach Behandlungsbeginn sind es nur noch 10%, das entspricht einer Erholungsrate von 81%. Comtois et al., [1991] berichten in einer Studie mit 126 Patienten über eine postoperative Verbesserung oder Normalisierung von Sehstörungen bei 71 von 94 Patienten, das entspricht einer Erholungsrate von 76%.

In der vorliegenden Studie liegen die Erholungsraten der Symptome, die zur Diagnose führten zwischen 80% und 97%. Das einzige Symptom, welches postoperativ häufiger als präoperativ auftrat, war der durch einen Vasopressinmangel der Neurohypophyse ausgelöste ‚starke Durst‘.

4.7. Resttumore

16% der operierten oder medikamentös behandelten Patienten (n=153) behielten Resttumoren zurück (10 HIA, 5 Prolaktinome, 4 Akromegale, 1 Morbus Cushing).

Von den Primärtumoren waren 71% Makrotumoren, die größtenteils intra- und extrasellär lagen.

Oruckaptan et al. (2000) berichten , daß 17,5% der Patienten mit sellären Tumoren unterschiedlicher Genese Resttumoren zuückbehielten. Bei der Betrachtung des Anteils von Resttumoren für die verschiedenen sellären Tumorarten, zeigt sich im Vergleich mit anderen Autoren (Tabelle 55) eine niedrige Rate für HIA und Prolaktinome. Bei den STH-produzierenden Adeomen ist die Resttumorrage in der vorliegenden Studie

vergleichsweise hoch, was nicht nur auf die kleine Anzahl dieser Adenome (n=5) zurückzuführen ist. Teilt man die Zellen der Hypophyse nach den Hormonen ein, die sie produzieren, sind ca. 50% somatotrope Zellen. Sie liegen hauptsächlich an den lateralen Hypophysenrändern [Aron et al., 2001]. Operativ scheinen die autonomen Zellen schwer entfernbar zu sein, besonders bei extrasellär gelegenen Makroadenomen, so daß auch in anderen Studien nur 30% der Patienten mit STH- produzierenden Makroadenomen primär durch einen operativen Eingriff geheilt werden konnten [Melmed, 1990].

Tabelle 55: Vergleichstabelle von Resttumoren (RT) von Hypophyseadenomen aus Studien verschiedener Autoren

Autoren	RT HIA	RT HPA-PRL	RT HPA-ACTH	RT HPA-STH	RT ASRF
Eigene, 2002	12%	12%	20%	80%	-
Gsponer et al., 1999	31%	4%	52%	-	-
Giovanelli et al., 1991	25%	54%	13%	55%	-
Rodriguez et al., 1995	25%	-	-	-	-
Abosch et al., 1998	-	-	-	24%	-
Oruckaptan et al., 2000	22%	21%	37%	18%	-

RT= Resttumor, HIA=hormoninaktive Adenome, HPA-PRL=Prolaktinome, HPA-ACTH=ACTH-produzierende Adenome, HPA-STH=STH-produzierende Adenome, ASRF=andere selläre Raumforderungen

4.8. Rezidive

11% der operierten Patienten entwickelten im Mittel nach 5 Jahren Rezidive. Dabei lag der postoperative Zeitraum zwischen 0,3 und 17 Jahren. Bei 77% der Patienten mit Rezidiven war der Primärtumor ein Makrotumor (>10 mm).

Die Rezidivrate der verschiedenen Tumorarten der vorliegenden Studie betrug für HIA 10%, für Prolaktinome 10% und für ASRF 21%.

Die Rezidivrate für Patienten dieses Kollektives mit HIA ist vergleichsweise niedrig. In zahlreichen Studien von Patienten mit transsphenoidal operierten HIA wurden die Rezidivraten sehr unterschiedlich beschrieben. Sie variieren zwischen 21% und 86% [Comtois et al., 1991; Ciric et al., 1983; Shalet, 1993; Tsang et al., 1994, Gsponer et al., 1999].

Die starken Schwankungen hängen vermutlich mit den unterschiedlichen Studiendesigns, Auswahlkriterien und Betrachtungszeiträumen zusammen. Auch die

Erfahrung der operierenden Neurochirurgen und die Vollständigkeit der Tumorentfernung spielten eine tragende Rolle.

Die Rezidivrate für Patienten mit Prolaktinomen wird zwischen 16% und 50% angegeben [Tyrrell et al., 1999; Ciccarelli et al., 1990; Giovanelli et al., 1982; Nelson et al., 1983; Parl et al., 1986; Giodetti et al., 1987; Schlechte et al., 1986; Serri et al., 1993].

Über eine kleinere Rezidivrate als in der vorliegenden Studie berichten Giovanelli et al., [1996]: in einer Studie mit 230 operierten Patienten mit unterschiedlichen Mikroadenomen der Hypophyse betrug die Rezidivrate 8%. Diese Studie zeigt deutlich, daß die Tumorgroße (230 Mikroadenome) ein entscheidendes Kriterium für eine niedrige Rezidivrate ist.

4.9. Hypophysenvorderlappenfunktion aller Tumorarten im Krankheitsverlauf

Die Kombination und Häufigkeit der Funktionseinschränkungen der hypophysären Achsen waren bei den Hormonanalysen vor und nach Behandlung von besonderem Interesse. Für die Verlaufsbeobachtungen der Hypophysenfunktion bilden bei der gewählten Einteilung nach Art des Tumors und Art der Therapie operierte Patienten mit HIA die größte Untergruppe. Anhand der vorliegenden Hormonmessungen können bis 41 Monate (3,4 Jahre) postoperativ gültige Aussagen gemacht werden. Ab 42 Monate postoperativ liegen nur noch von 22 und weniger Patienten Messungen vor. Hier spielt die Abwanderung aus der Neuroendokrिनologischen Sprechstunde bei unkompliziertem Verlauf der Erkrankung eine entscheidende Rolle.

Der Anteil der operierten Patienten aller Tumorarten mit Insuffizienzen der gonadotropen, somatotropen oder thyreotropen Achsen ist mit zwischenzeitlichen Schwankungen 41 Monate postoperativ auf leicht höherem Niveau als vor OP angekommen. Von einer Insuffizienz der corticotropen Achse sind vor OP 30% und 41 Monate nach OP fast doppelt so viele, nämlich 56% der Patienten betroffen. Die postoperative Zunahme der Achsenausfälle erklärt sich vermutlich durch den hohen Anteil an Makroadenomen (94%) der operierten Patienten.

Es gibt sowohl andere Studien, die über eine postoperative Verbesserung der Hypophysenfunktion berichten als auch über eine Verschlechterung. Eine Verbesserung zeigten Comtois et al. [1991]: somatotrope Achse nicht gemessen, vor OP 75% Hypogonadismus, 46% Hypoadrenalismus, 18% sekundäre Hypothyreose. Nach OP trat eine Verbesserung der endokrinen Funktion von 8%, bzw. 20% bzw.

16% ein. Ebershold et al. [1986]: 61% zeigten bei Diagnose einen Hypopituitarismus. Bei 16% dieser Patienten konnte die Hormonsubstitution im Verlauf eingestellt werden. Auch Giovanelli et al. [1996] berichten über eine postoperative Verbesserung der Hypophysenfunktion bei Patienten mit Mikroadenomen. Harris et al. [1989] berichten über eine postoperative Verschlechterung bei Patienten mit überwiegend Makroadenomen.

Während die vorliegende Form der Studie mit wechselnd anwesenden Patienten zur Darstellung eines Krankheitsverlaufs eingeschränkt verwertbar ist, wird in den Tabellen 30-44 deutlich, daß die Kombinationen der insuffizienten Achsen sehr unterschiedlich sind. Es läßt sich nicht sagen, daß bei zwei insuffizienten Achsen zwingend die somatotrope und die gonadotrope betroffen sein müssen, wie Aron et al. [2001] und Gilbert et al. [1995] vermuten. Am häufigsten insuffizient und somit am empfindlichsten erscheint in dieser Studie die gonadotrope Achse. Etwa 10-15% der Hypophysenzellen sind gonadotrope Zellen. Während andere Zelltypen sich eher einer Hypophysenregion zuordnen lassen, können gonadotrope Zellen überall in der Hypophyse nachgewiesen werden [Aron et al., 2001]. Das könnte erklären, warum jegliches Wachstum von Adenomen der Hypophyse und anderen sellanahen Tumoren die Gonadotropinsekretion beeinträchtigt.

4.9.1. Hypophysenvorderlappenfunktion der operierten Patienten mit HIA im Krankheitsverlauf

Betrachtet man den Achsenausfall der HIA 1-3 Monate postoperativ, zeigte sich folgendes: Ausfall der corticotropen Achse bei 74 von 74 (100%) Patienten, Ausfall der gonadotropen Achse bei 66 von 74 Patienten (89%), Ausfall der thyreotropen Achse bei 51 von 74 Patienten (69%), Ausfall der somatotropen Achse bei 41 von 74 Patienten (55%), Ausfall des HHL-Hormons Vasopressin bei 30 von 74 Patienten (41%).

Aufgrund der Beeinträchtigung des Hypophysengewebes durch die mikrochirurgische Adenomektomie wird auch bei intakter Funktion von HVL und HHL perioperativ standardisiert Hydrocortison (HC) und ADH verabreicht, um Komplikationen vorzubeugen. Am ersten postoperativen Termin nehmen 100% der Patienten HC ein. Auch der hohe Anteil der Patienten, die ADH einnehmen (39%), begründet sich in der Routinemedikation. Im weiteren Verlauf sinkt der Anteil der Patienten mit corticotroper Insuffizienz auf 50% ab. Von einer vollständigen Erholung der gonadotropen Achse kann

nicht ausgegangen werden. Weil nicht an allen Terminen die gleichen Patienten anwesend sind, schwankt der Anteil der Patienten mit gonadotroper Insuffizienz zwischen 73% und 86%. Von einer Insuffizienz der somatotropen Achse sind direkt postoperativ 55% der Patienten betroffen, 4-9 Monate postoperativ steigt der Anteil auf 70% und sinkt im weiteren Verlauf nie weiter als auf 64% ab. Auch der Anteil der Patienten mit thyreotroper Insuffizienz unterliegt starken Schwankungen, die sicherlich teilweise darauf zurückzuführen sind, daß die Zusammensetzung der Patientengruppen an verschiedenen postoperativen Untersuchungsterminen unterschiedlich ist. Direkt postoperativ sind 68% von einer thyreotropen Insuffizienz betroffen, ein Jahr nach OP 56% und anderthalb Jahre nach OP 71%, vier Jahre nach OP sind es noch 50% der Patienten.

Es muß auch die Möglichkeit in Erwägung gezogen werden, daß es durch die Art der Beurteilung der Achsen gerade in Bezug auf die gonadotrope Achse zu falsch hohen Werten gekommen sein kann. Wurde die Achse substituiert, wurde sie als insuffizient beurteilt, es sei denn, es lagen Normwerte direkt vor Substitution vor. Unproblematisch ist diese Beurteilung hinsichtlich der männlichen Teilnehmer der Studie, weil es keine eindeutige Empfehlung für eine generelle Testosteronsubstitution im Alter gibt [Snyder et al., 1999]. Anders bei Frauen: ein Estradiol- und Gestagenhaltiges Medikament kann von einer jungen Frau sowohl zur hormonellen Antikonzeption als auch zur Substitution eines sekundären Hypogonadismus eingenommen werden. Auch eingeschränkt beurteilbar ist die Situation bei Patientinnen nach der Menopause. Wenn eine Frau in der Postmenopause zunächst wegen eines nachgewiesenen Hypogonadismus aufgrund des Hypophysenadenoms mit einem Östrogenpräparat behandelt wird, und die Achse danach nicht mehr geprüft wird, weil bei der Patientin auch bei intakter LH/FSH Bildung ein Östrogenpräparat zur postmenopausalen Substitution indiziert ist, und damit ein erneutes Testen der Achse keine Konsequenz hätte, wurde sie unter der Kategorie ‚substituiert‘ und damit ‚Achse defekt‘ geführt, obwohl dies eventuell gar nicht mehr der Fall war. Hier sind der retrospektiven Studie Grenzen hinsichtlich der Genauigkeit der Achsenbeurteilung gesetzt. Vor allem, weil sich gerade postoperativ aus den oben genannten Gründen keine ‚klassische Reihenfolge des Achsenausfalls der Hypophyse‘ zeigte, und nicht die Aussage gemacht werden konnte, daß bei corticotroper Achseninsuffizienz zwingend die übrigen Achsen ebenfalls als insuffizient angesehen werden müssen.

Kann man also vor OP von einer ‚Reihenfolge des Achsenausfalls‘ des Hypophysenvorderlappens bei HIA sprechen (LH/FSH->STH->TSH->ACTH), existiert diese postoperativ nicht mehr. Faktoren wie Lage, Ausdehnung und Invasivität des Tumors sowie Routine des Operateurs spielen hinsichtlich des neuroendokrinen Outcomes der Patienten sicher eine wichtige Rolle.

4.9.2. Hypophysenvorderlappenfunktion der operierten Patienten mit HPA im Krankheitsverlauf

Von den 20 Patienten mit HPA, die operiert wurden, zeigten 10 Prolaktinome, 5 STH-produzierende Adenome und 5 ACTH-produzierende Adenome.

Prolaktinome

Wie in Kapitel 3.13.3.2. beschrieben, wurden 7 Patienten mit Makroprolaktinomen und 3 Patienten mit Mikroprolaktinomen operiert. Indikation zur Operation waren bei 50% zunehmende Sehstörungen (40% zeigten ein Chiasmasyndrom), 60% der Patienten hatten anhaltend hohe Prolaktinserumkonzentrationen trotz Einnahme von DA und 30% der Patienten zeigten Prolaktinwerte zwischen 500 und 38 600 ng/ml.

Vor OP zeigten 86% der Patienten isolierte Achsenausfälle, zumeist der gonadotropen Achse. Nur ein Patient zeigte Insuffizienzen von drei Achsen vor OP. Bei 60% der Patienten, welche präoperativ Dopaminagonisten einnahmen, wurde die Funktion der somatotropen Achse nicht bestimmt, weil Dopaminagonisten die Wachstumshormonserumkonzentration senken (siehe Kapitel 1.3.2.2.).

Bei der Betrachtung des prozentualen Anteils der Achsenausfälle des HVL zeigte sich vor OP die schon oben beschriebene ‚Reihenfolge‘: LH/FSH-> STH-> TSH. Bei allen Patienten war die corticotrope Achse vor OP intakt. Postoperativ ließ sich eine solche Reihenfolge nicht mehr nachweisen. 4-9 Monate postoperativ wiesen alle Patienten Insuffizienzen von mindestens einer Achse auf. Von den innerhalb von 29-66 Monaten postoperativ untersuchten Patienten zeigten 100% eine intakte Hypophysenvorderlappenfunktion, wenn man von der anhaltenden Hyperprolaktinämie absieht. Während sich die Funktionen der gonadotropen, somatotropen, thyreotropen und corticotropen Achsen nach circa zwei Jahren postoperativ vollständig erholten, wiesen alle Patienten an allen Terminen eine persistierende Hyperprolaktinämie, wenn

auch auf niedrigerem Niveau als präoperativ auf. Ab 10-14 Monate nach OP nahmen alle Patienten, welche die Sprechstunde aufsuchten, DA ein.

Tyrrell et al. [1999] unterscheiden für die initiale Remissionsrate nach transssphenoidaler OP zwischen Mikro- und Makroprolaktinomen. Bei 199 operierten Frauen lagen die Remissionsraten von Hyperprolaktinämie und Tumorwachstum für Mikroprolaktinome bei 82% und für Makroprolaktinome bei 66%. Nicht ganz so gute Ergebnisse erzielten Gsponer et al. [1999]. Es wird von 52 operierten Patienten mit Prolaktinomen berichtet. Für Mikroprolaktinome konnte eine initiale Remissionsrate von 64% und für Makroprolaktinome von 37% erzielt werden. Wesentlich schlechter sind die Ergebnisse bei 38 Männern mit Makroadenomen und massiver Hyperprolaktinämie. Postoperativ wurden bei 62% der Patienten erhöhte Prolaktinserumkonzentrationen gemessen [Wilson in Molitch et al., 1997].

In Studien, die etwas länger zurückliegen, sind für Mikroprolaktinome Remissionsraten von 50% bis 85% und für Makroprolaktinome von 9%-80% erzielt worden [Parl et al., 1985; Faglia et al., 1983; Rodman et al., 1984; Serri et al., 1983; Buchfelder et al., 1985]. Die großen Unterschiede der Remissionsraten der zitierten Studien sind in der unterschiedlichen Auswahl von Patienten und in der Unterschiedlichkeit der bewerteten Kriterien begründet. Als prognostisch gut erwiesen sich intraselläre Mikroprolaktinome, mäßige präoperative Hyperprolaktinämie, weibliches Geschlecht und Behandlung aller Patienten der Studie von der selben Neurochirurgie. Auch der Zeitraum der Studie spielt eine Rolle, weil die Nachweismethoden von Hormonmangel und Erholung der Achsen innerhalb der letzten 15-20 Jahre massiv verbessert wurden.

Beim Vergleich von operierten Prolaktinomen und operierten HIA der vorliegenden Studie ca. drei Jahre (29-41 Monate) postoperativ zeigte sich eine 100% Erholungsrate für die Achsenausfälle der Prolaktinom-Patienten und eine gleichbleibende bis 26%-ige Steigerung der Insuffizienzrate der Achsen der HIA (gonadotrope Achse: 3% mehr Insuffizienzen, somatotrope Achse: unverändert, thyreotrope Achse: 4% mehr Insuffizienzen, corticotrope Achse: 26% mehr Insuffizienzen).

Akromegalie

Obwohl die Gruppe der Patientinnen mit Akromegalie nur wenige Patientinnen umfaßt (n=5), sind die Krankheitsverläufe repräsentativ. In Studien mit wesentlich größeren Gruppen konnten bei nur 42%-76% der Patienten postoperative STH-Konzentrationen <5 ng/ml gemessen werden [Abosch et al., 1998; Sheaves et al., 1996, Giovanelli et al.,

1996; Ross et al., 1988; Zervas, 1987]. Hier zeigt sich, daß eine OP als Monotherapie zur langfristigen Senkung der STH-Serumkonzentration oft nicht ausreicht. Um die lebensgefährlichen Folgen dauerhaft erhöhter STH-Werte zu vermeiden, sollten zusätzliche Therapieformen wie Sandostatingabe oder Radiotherapie angewandt werden [Melmed et al., 1995, Fahlbusch et al., 1996].

Der Verlauf der HVL-Funktion wird gemeinsam mit den wegen eines M. Cushing operierten Patienten besprochen.

Morbus Cushing

Die Daten der Patienten mit ACTH-produzierenden Hypophysenadenomen sind trotz kleiner Fallzahl (n=5) repräsentativ. Die oft kleinen Adenome (4 von 5 waren Mikroadenome) konnten überwiegend vollständig operativ entfernt werden, die Remissionsraten lagen zwischen 75-90% [Bochicchio et al., 1995; Ram et al., 1994; Robert et al., 1991; Mampalam et al., 1988]. Bei der Patientin mit dem Resttumor führten OP und Bestrahlung nicht zum gewünschten Erfolg. Oft tritt die vollständige Wirkung der Bestrahlung jedoch erst 5-10 Jahre nach Applikation ein [Tsang et al., 1994; Feigenbaum et al. 1996], also ist ein Absinken der ACTH-Serumkonzentration noch zu erwarten.

Hormonanalysen der Patienten mit Akromegalie und M. Cushing

Zur Betrachtung der HVL-Funktion im postoperativen Krankheitsverlauf wurden die STH- und ACTH-produzierenden Adenome zusammengefaßt. Ein Jahr nach OP liegen von allen 10 Patienten Hormonanalysen vor. Je 70% wiesen eine gonadotrope und corticotrope Insuffizienz auf, je 60% wiesen insuffiziente somatotrope und thyreotrope Achsen auf. Am häufigsten waren zeitgleich drei Achsen insuffizient, gefolgt von zwei insuffizienten Achsen. Bei keinem der Patienten konnte eine vollständig intakte HVL-Funktion nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf kommt es durch anhaltenden Hormonexzeß und Adenomwachstum sowie additive Bestrahlung zur Verschlechterung der HVL-Funktion. Etwa 4 Jahre postoperativ liegen von 80% der Patienten Hormonanalysen vor. 88% haben eine gonadotrope, 50% eine somatotrope und je 38% eine thyreotrope und/ oder corticotrope Insuffizienz. Auffällig ist, daß bei allen nicht bestrahlten Cushing-Patienten die thyreotrope Achse intakt ist und sich bei 4 von 5 Akromegalie-Patienten die corticotrope Achse nach einem bis 3 Jahren postoperativ erholt. Die HVL-Funktion verschlechtert sich bei den betrachteten Patienten stark. Der postoperative Verlauf der HVL-Funktion der Patienten ist nicht vergleichbar mit anderen

Studien. Hier muß erneut erwähnt werden, daß häufig Patienten mit schweren Hormonstörungen in die Neuroendokrinologische Spezialsprechstunde überwiesen und dort weiter betreut werden.

Greenman et al. [1995] vergleichen die postoperativen Hypophysenfunktionsstörungen von hormoninaktiven Adenomen (HIA) und STH-produzierenden Adenomen und fanden sowohl bei den eigenen Patienten, als auch in einem Vergleich mehrerer Studien ein wesentlich besseres Outcome der Hypophysenfunktion bei Akromegalen als bei Patienten mit HIA: bei 46% versus 89%, bzw. bei 39% versus 67% fanden sich Einschränkungen der Hypophysenfunktion [Für Akromegalie: Ross et al., 1988; Harris et al., 1989; Tucker et al., 1980; Valdemaesson et al., 1991. Für HIA: Comtois et al., 1991; Ebersold et al., 1986; Arafah et al., 1986]. Über die Ursachen dieser Ergebnisse konnten nur Vermutungen angestellt werden. Es stellte sich heraus, daß die präoperative Hypophysenvorderlappenfunktion bei Patienten mit STH-produzierenden Makroadenomen besser als bei den Patienten mit hormoninaktiven Makroadenomen war, und daß Patienten mit HIA zum Zeitpunkt der Diagnose im Mittel ca. 10 Jahre älter waren als Patienten mit STH-produzierenden Adenomen.

Petrusen et al. [1997] berichten über die selektive Entfernung der Tumorzellen von 31 Patienten mit ACTH-produzierenden Adenomen unter Schonung des Hypophysengewebes über einen lateral-nasalen Operationszugang. Mit dieser Methode wurden sehr gute Ergebnisse bezüglich eines postoperativen Hypopituitarismus erreicht. Nur 3% litten postoperativ an einem Hypogonadismus, 3% an einer sekundären Hypothyreose und 12% an einem Hypocortisolismus. Wesentlich schlechtere Ergebnisse erzielten andere Studien: bei Burke et al., [1990] und Trainer et al., [1993] litten postoperativ 48% bzw. 35% an einem Hypogonadismus und 28% bzw. 40% an einer sekundären Hypothyreose. Von den Patienten der vorliegenden Studie zeigen 90% der Patienten 3,4 Jahre postoperativ mindestens eine, meistens jedoch zwei bis drei insuffiziente Achsen. Diese doch sehr unterschiedlichen Zahlen weisen auf eine Vielzahl unterschiedlicher Definitionen und Voraussetzungen zwischen den Studien und unterschiedlich lange Betrachtungszeiträume hin.

4.9.3. Hypophysenvorderlappenfunktion der Prolaktinom- Patienten mit medikamentöser Behandlung im Krankheitsverlauf

In der vorliegenden Studie wurden 32 Patienten mit Prolaktinomen mit Dopaminagonisten behandelt. 59% der Patienten hatten Mikroprolaktinome und 41% Makroprolaktinome

Bei Behandlungsbeginn zeigten 77% der medikamentös behandelten Patienten eine isolierte (meist gonadotrope) insuffiziente Achse oder zeitgleich zwei insuffiziente Achsen. Bei 12% der Patienten war die Hypophysenfunktion, abgesehen von der Hyperprolaktinämie, zum Zeitpunkt der Diagnose intakt.

Bei der Betrachtung des prozentualen Anteils der Achsenausfälle des HVL zeigte sich bei Diagnose folgende Reihenfolge: LH/ FSH-> TSH-> STH und ACTH (77%; 31%; je 23%). Der größere Anteil der Patienten mit Verminderung der thyreotropen Funktion gegenüber der somatotropen ist dadurch erklärbar, daß bei durchschnittlich 40% der Patienten vor und während der Behandlung die Funktion der somatotropen Achse (aus den oben erläuterten Gründen) nicht bestimmt wurde.

Etwa zwei Jahre nach Behandlungsbeginn wurde bei 84% der Patienten eine Remission unter DA-Einnahme erreicht.

Zu diesem Zeitpunkt waren bei 44% der Patienten alle Achsen intakt, bei 44% wurde ein isolierter Achsenausfall und bei 12% der Patienten zwei bzw. drei insuffiziente Achsen nachgewiesen. Kein Patient hatte eine globale Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Der Anteil der insuffizienten Achsen war wie folgt: bei 44% war die gonadotrope, bei 17% die thyreotrope, bei 9% die corticotrope und bei 4% die somatotrope Achse insuffizient.

Vergleicht man die Erholung der HVL-Funktion der operierten und der nicht operierten Patienten, erholten sich die Achsen postoperativ wesentlich schneller zu 100%, während bei den medikamentös behandelten Patienten nach zwei und mehr Jahren postoperativ maximal 44% eine intakte Funktion des HVL aufwiesen. Andererseits nahmen alle untersuchten Patienten postoperativ zur Senkung der persistierenden Hyperprolaktinämie DA ein.

Die erzielte Remissionsrate von 84% unter Dopaminagonisten-Einnahme liegt oberhalb einer von Thorner [in Molitch et al., 1997] angegebenen Remissionsrate von 75%. Andere Autoren berichten von Remissionsraten zwischen 70% und 83% [Homburg et al., 1990; Lamberts et al., 1991; van Heijden et al., 1991, Verhelst et al., 1991; Webster et al., 1994]. Oruckaptan et al. [1999] berichten über 21 Patienten mit Makroprolaktinomen, von

denen sich unter DA-Einnahme mehr als zwei Jahre nach Beginn der Therapie 90% in klinischer und hormoneller Remission befinden.

Höfle et al. [1998] vergleicht in seiner Studie operierte Patienten mit Makroprolaktinomen, die postoperativ mit DA behandelt wurden und Patienten mit Makroprolaktinomen, die ausschließlich mit DA behandelt wurden. In der Studie wird aufgezeigt, daß bei den ausschließlich mit DA behandelten Patienten ein bessere langfristige Heilung erzielt wurde als bei operierten Patienten, die zusätzlich DA einnahmen. Die Studie bestätigt die vorherrschende Meinung, daß die Einnahme von DA die erfolgreichste Therapie für Makroprolaktinome ist [v. Werder, 1991; Feigenbaum et al., 1996; Molitch et al., 1997].

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die medikamentöse Therapie der operativen Therapie überlegen ist. Wenn man aber bedenkt, daß Dopaminagonisten in 80-90% der Fälle (wenn auch mit massiv reduzierter Dosis [v. Werder, 1991] u.U. lebenslang eingenommen werden müssen [Wang et al., 1987; Liuzzi et al., 1985; Johnsten et al., 1984] und die Hypophysenfunktion der Patienten dieser Studie sich postoperativ vollkommen erholte, sollte eine mehrjährige prospektive Multicenterstudie mit einheitlich festgelegten Definitionen den Erfolg und Mißerfolg von operativer und medikamentöser Therapie von Prolaktinomen unter gleichen Bedingungen untersuchen.

4.9.4. Hypophysenvorderlappenfunktion der Patienten mit ASRF im Krankheitsverlauf

Die unter dem Begriff ASRF geführten Tumoren wurden zusammengefaßt, um eventuelle Unterschiede zu den vom Hypophysengewebe ausgehenden Adenomen bezüglich der Leitsymptome und der Hypophysenfunktionseinschränkungen festzustellen.

In ihrer Beeinflussung der Hypophysenfunktion verhalten sich die ASRF ähnlich wie HIA. Auffällig ist der hohe Anteil der ASRF (62%) in den Extrema (komplette Suffizienz oder Insuffizienz der Hypophyse), vs. 38% HIA oder vs. 23% HPA. Hier gilt also eine ‚Alles-oder-Nichts‘ Regel: Wird die Hypophyse intraoperativ verletzt, ist sie in den meisten Fällen komplett insuffizient oder sie wird durch die Operation nicht beeinträchtigt und bleibt völlig intakt.

Die Gruppe der betrachteten Patienten mit ASRF (n=19) ist zu klein, um definitive Aussagen über den postoperativen Krankheitsverlauf machen zu können. Symptome und Hypophysenfunktionseinschränkungen der einzelnen Tumorunterarten

(Meningeome, Kraniopharyngeome) wie bei Albrecht et al. [1995] lassen sich nicht herausarbeiten.

4.9.5. Hypophysenvorderlappenfunktion der beobachteten Patienten aller Tumorarten im Krankheitsverlauf

Wie in Kapitel 3.13.5. beschrieben, wurden 18 Patienten, bei denen Tumoren aus allen drei Tumorarten diagnostiziert wurden, konservativ engmaschig beobachtet. Häufigste Symptome dieser Patienten waren Kopfschmerzen (28%) und Amenorrhö/Oligomenorrhö (22%). Sehstörungen in Form eines Chiasmasyndroms wurden nur bei einem Patienten diagnostiziert (3%).

In Studien mit Langzeitbeobachtungen gibt es Hinweise darauf, daß eine Anzahl von Hypophysenadenomen auch ohne Behandlung zurückgehen bzw. nicht weiter wachsen. Feldkamp et al. [1999] beobachteten über einen Zeitraum von fünf Jahren Patienten mit Hypophysenadenomen. Dabei stellten sie fest, daß 26% der Makroadenome aber nur 3% der Mikroadenome an Größe zunahmen. Bei PRL- produzierenden und STH- produzierenden Mikroadenomen konnte Jahre nach Erstdiagnose kein Adenom mehr nachgewiesen werden, in einigen Fällen entwickelte sich ein Empty Sella Syndrom [Schlechte et al., 1989; Bjerre et al., 1986]. Die abschließende These von Bjerre et al. [1986], daß auch bei anderen Hypophysentumoren eine spontane Remission eintreten kann, liegt bei den Ergebnissen der oben erwähnten Studien nahe.

Zum Zeitpunkt der Diagnose war bei 25% der Patienten die Hypophysenfunktion vollständig intakt, 44% hatten einen isolierten und 31% zwei Achsenausfälle. Während andere Autoren [Bjerre et al., 1986; Schlechte et al., 1989; Feldkamp et al., 1999] über eine unter Beobachtung gleichbleibende bis verbesserte Hypophysenfunktion von v.a. Mikroadenomen berichten, trat in der vorliegenden Studie eine Verschlechterung auf. Etwa zwei Jahre (21-28 Monate) nach Diagnose waren bei 60% der Patienten eine und bei 40% der Patienten zwei Achsen insuffizient. Es wurden weder vollständig intakte Hypophysenfunktionen noch Globalinsuffizienzen festgestellt. Ob die Patienten nach dem Erhebungszeitraum, aber innerhalb der 9 beschriebenen Termine einer Operation oder anderen Behandlung zugeführt wurden, war zum Zeitpunkt der Datenaufnahme nicht bekannt. Die Gruppe der beobachteten Patienten (n=18) ist zu klein, um sichere Aussagen über den unbehandelten Krankheitsverlauf machen zu können.

Wenn über den Behandlungserfolg von Hypophysenadenomen berichtet wird, ist eine Unterscheidung zwischen Mikro- und Makroadenomen in fast allen Fällen von großer Bedeutung. Wie schon in den vorhergehenden Kapiteln besprochen, ist sowohl für HIA als auch für HPA die Größe des Tumors ein ausschlaggebender Faktor bezüglich des endokrinologischen und klinischen Outcomes der Patienten.

4.9.6. Größe des Tumors und Achsenausfall

Bei der Betrachtung der Gesamtzahl der Achsenausfälle aller Tumorarten zum Zeitpunkt der Diagnose zeigten Patienten mit Makrotumoren signifikant mehr Achsenausfälle als Patienten mit Mikrotumoren ($p < 0,01$). Im Krankheitsverlauf ließen sich nur Tendenzen eines solchen Zusammenhangs aufzeigen. Von den Patienten dieser Studie hatten bei Diagnose mehr als 70% Makroadenome. Diese große Anzahl an Makrotumoren kann für den vergleichsweise höheren Anteil an postoperativen Hypophysenfunktions-einschränkungen verantwortlich gemacht werden.

4.10. Insuffizienz der Neurohypophyse

Während Anfang des letzten Jahrhunderts die häufigste Ursache eines Diabetes insipidus (DI) ein sich an der Hirnbasis ausbreitender Tumor war, gefolgt von entzündlichen Erkrankungen (v.a. Syphilis und Tuberkulose) und Schädel-Hirn-Traumata [Fink, 1928], ist heute das Operationstrauma von v.a. Kraniopharyngeomen und Hypophysenadenomen die häufigste Ursache eines zentralen DI [Robertson, 1995]. Bei den meisten Patienten handelt es sich um einen postoperativen transitorischen DI.

Um Komplikationen vorzubeugen, hat sich eine standardisierte perioperative Substitution eines Vasopressinanalogs bei hypophysennahen Operationen durchgesetzt. Meistens erholt sich die HHL-Funktion schon wenige Tage postoperativ [Reeves et al., 1998]. Es kann aber auch Wochen oder sogar Jahre dauern, bis es zu einer Remission kommt. Ein DI kann auch erst mehrere Monate nach einer Operation auftreten und dann chronisch werden oder passager sein [Moses et al., 1995].

Zum Zeitpunkt der Diagnose wurde bei 4 der 171 Patienten (2,3%) ein Diabetes insipidus (DI) festgestellt.

Am ersten postoperativen Termin (1-3 Monate nach OP) litten 39% der operierten Patienten an einer partiellen oder totalen Insuffizienz der Neurohypophyse. Diese große

Anzahl von Patienten mit DI direkt postoperativ war vermutlich sowohl eine Operationsfolge als auch das Ergebnis der standardisierten perioperativen ADH-Substitution. Die meisten HHL-Insuffizienzen (>60%) erholten sich innerhalb des ersten postoperativen Jahres.

Von 118 operierten Patienten behielten 8 (6,8%) einen dauerhaft substituierten DI zurück. 100% der Patienten hatten einen Makrotumor, der bei 75% der betroffenen Patienten extraselläre Anteile besaß.

Für die postoperative Inzidenz eines chronischen DI ergibt sich folgende Statistik: Von den operierten Patienten mit HIA entwickelten 7,6% (6 von 79), von den Patienten mit M. Cushing 20% (1 von 5) und von Patienten mit ASRF 5,3% (1 von 19) einen chronischen DI. Transitorische HHL-Insuffizienzen traten bei Patienten mit Prolaktinomen und Akromegalie postoperativ zwar auf, es entwickelte sich jedoch kein chronischer DI.

Bei medikamentös behandelten Patienten gab es einen Patienten, der vor Behandlungsbeginn und am ersten Termin danach einen passageren DI aufwies. Bei allen konservativ beobachteten Patienten war stets die HHL-Funktion intakt.

Im Literaturvergleich (Tabelle 56) zeigen sich postoperative ‚DI-Raten‘ meistens tumorbezogen:

Tabelle 56: Vergleichstabelle zum Auftreten von persistierendem DI nach transsphenoidaler Adenomektomie bei Patienten mit Hypophysenadenomen und anderen sellären Raumforderungen

Autoren	DI/ HIA	DI/ HPA-PRL	DI/ HPA-ACTH	DI/ HPA-STH	DI/ ASRF
Eigene, 2002	7,6%	-	20%	-	5,3%
Comtois et al., 1991	5%	-	-	-	-
Giovanelli et al., 1991	3%	-	6,7%	-	-
Pertruson et al., 1997	-	-	6%	-	-
Abosch et al., 1998	-	-	-	2%	-
Gsponer et al., 1999	6%	-	-	-	61%
Feigenbaum et al., 1996	-	0,2%	-	-	-

DI= Diabetes insipidus, HIA=hormoninaktive Adenome, HPA-PRL=Prolaktinome, HPA-ACTH=ACTH-produzierende Adenome, HPA-STH=STH-produzierende Adenome, ASRF=andere selläre Raumforderungen

Die unterschiedlichen Ergebnisse zeigen, daß ein chronischer DI postoperativ bei Patienten mit Prolaktinomen und STH-produzierenden Adenomen sehr selten auftritt. Ursächlich ist sicherlich der verhältnismäßig große Anteil an Mikroadenomen. Bei Studien, die Patienten mit Kraniopharyngeomen und ACTH-produzierenden Adenomen

beschreiben, ist ein postoperativer chronischer DI am häufigsten. Hier mußte wahrscheinlich am radikalsten operiert werden, wodurch in vielen Fällen der HHL dauerhaft geschädigt wurde. Die oft überwiegende Zahl (auch in der vorliegenden Studie) von Makroadenomen unter den HIA führte zu einer größeren Rate von chronischem DI als in Studien mit ausschließlich Mikroadenomen [Giovanelli et al., 1996 (DI 3%)].

4.11. Begleithyperprolaktinämie

Tritt bei nachweislich hormoninaktiven sellären Tumoren eine Hyperprolaktinämie auf, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine Begleithyperprolaktinämie (BHP). Ausgelöst wird eine BHP durch die tumorbedingte Kompression des Hypophysenstiels und einer dadurch verursachten verminderten Hemmung der laktotropen Zellen durch Dopamin [Aron et al., 2001; Gilbert et al., 1995; Ross et al., 1985].

Zum Zeitpunkt der Diagnose wurde bei 37% der Patienten mit HIA und ASRF eine Hyperprolaktinämie festgestellt. 87% dieser Patienten wurden operiert, 10% mit DA behandelt und 3% konservativ nachbeobachtet. 89% der Patienten mit BHP hatten einen Makrotumor, der bei 87% der Patienten extraselläre Anteile besaß.

1-3 Monate nach OP/Therapiebeginn/Diagnose hatten 20% der Nichtprolaktinompatienten eine Hyperprolaktinämie. Etwa ein Jahr (10-14 Monate) postoperativ wurde bei 17% der Patienten eine Hyperprolaktinämie festgestellt. An allen späteren Terminen steigt der prozentuale Anteil der Patienten mit Hyperprolaktinämie an. Die Zahl der Patienten von denen nach zwei Jahren Hormonanalysen vorliegen, sinkt, doch ein großer Anteil der Patienten mit anhaltender Hyperprolaktinämie sucht immer noch regelmäßig die neuroendokrinologische Sprechstunde auf. Dagegen begeben sich Patienten mit komplikationsarmen Verläufen bei ihrem Hausarzt zur Nachsorge oder suchen keinen Arzt mehr auf. Dieser Anstieg sollte also als Artefakt angesehen werden und der Anteil der Patienten, deren Hyperprolaktinämie nicht absinkt, mit etwa 20% angenommen werden.

In anderen Studien wird der Anteil der Patienten mit HIA und einer BHP vor Behandlung von 37-40% [Oruckaptan et al., 2000; Gsponer et al., 1999] bzw. 65% angegeben [Comtois et al., 1991]. Warum der Anteil der Patienten mit BHP bei Comtois et al., [1991] so weit über dem Niveau der anderen Studien liegt, ist schwer nachvollziehbar. In allen drei Studien sind vorwiegend Patienten mit Makroadenomen eingeschlossen, so daß die Tumorgroße hier nicht ausschlaggebend sein kann. Postoperativ geben Gsponer et al.

[1999] eine Hyperprolaktinämie bei 7,8% der Patienten mit HIA an. Das ist ein wesentlich niedrigerer Anteil als die in der vorliegenden Studie beschrieben ca. 20%. Ursächlich könnten einige nicht diagnostizierte Prolaktinome unter den HIA sein, die für die relativ hohe Rate an postoperativer Hyperprolaktinämie verantwortlich sein könnten. Von den als hormoninaktiv eingestuftten Adenomen wiesen 10 von 74 (14%) postoperativ eine Hyperprolaktinämie auf. Somit kann retrospektiv vermutet werden, daß es sich bei diesen 14% um Prolaktinome handelte.

An dieser Stelle sei erneut auf die schwierige Unterscheidung von Begleithyperprolaktinämie eines HIA und der Hyperprolaktinämie eines Prolaktinproduzierenden Adenoms hingewiesen, wenn die Prolaktinserumkonzentration um 100-200 ng/ml liegt [Luizzi et al., 1996]. Zur Diagnostik eines Prolaktinoms wird die mehrfache Messung der Prolaktinserumkonzentration, die Bestimmung hypophysärer Partialfunktion, vor allem die Überprüfung eines Hypogonadismus und der kernspintomografische Nachweis einer sellären Raumforderung empfohlen [Korali et al., 2001]. Mit den genannten Methoden läßt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit die richtige Diagnose stellen. Eine sichere Diagnose kann aber nur eine histologische Untersuchung des Tumors gewährleisten.

4.12. Art der Studie

Ziel der Untersuchung war eine Analyse von HVL- und HHL-Funktion bei Patienten mit sellären Tumoren vor und nach OP bzw. Behandlung. Im Verlauf der Analyse erwies sich die Form der retrospektiven Aufarbeitung von Patientenakten mit Angabe von Medikamenteneinnahme und Laborwerten als schwieriges Studienformat. Geplant war eine genaue Analyse der Hypophysenfunktion bei Diagnosestellung und über einen möglichst langen Zeitraum nach Behandlung. Nach der Datenerhebung sämtlicher Laborergebnisse der 171 Patienten stellte sich heraus, daß bei den erfaßten Zeiträumen sowohl die Anzahl der Termine, die der einzelne Patient wahrnahm, als auch der Erhebungszeitpunkt innerhalb der Behandlungszeit sehr variabel war. Es zeigte sich, daß vielfach nur Patienten mit besonders schwerwiegenden Hormonstörungen über lange Zeiträume die Neuroendokrinologische Sprechstunde aufsuchten, während Patienten, deren Hormonwerte sich nach Behandlung schnell normalisierten, ihren Hausarzt oder andere Fachärzte zur Weiterbehandlung konsultierten.

Weiterhin sind nicht bei jedem Patienten alle Hormone an jedem Untersuchungstermin bestimmt worden bzw. die gleichen Funktionstests durchgeführt worden. Es ist aus anamnestischen und praktikablen Gründen nur sinnvoll bei klinischen Symptomen und daraus folgender Konsequenz (z.B. Substitutionstherapie eines Hormonmangelzustandes) die entsprechenden Hormonwerte zu bestimmen. Vom wissenschaftlichen Standpunkt her treten aber durch diese fehlenden Hormonmessungen Lücken in der Datenerhebung auf. Hinzuzufügen ist, daß die Substitution von Hormonen, besonders von Wachstumshormon, sehr teuer ist und oft das Budget eines Hausarztes übersteigt. Besteht die Notwendigkeit einer solchen Substitution, wird der betroffene Patient an die Neuroendokrinologische Sprechstunde rücküberwiesen, in der häufig im Rahmen von Studien der finanzielle Aufwand leichter bewältigt werden kann. Die angeführten Sachverhalte erklären möglicherweise, warum die Ergebnisse der Normalisierung der Hormonfunktionen im Vergleich zu anderen retrospektiven Studien [Comtois et al., 1991; Ciric et al., 1983; Gsponer et al., 1999] schlechter ausfallen bzw. sich als nicht beurteilbar erwiesen. Durch die Terminlücken innerhalb des Erfassungszeitraumes und die Abwanderung der geheilten Patienten aus der Spezialsprechstunde können die Ergebnisse der Hormonanalysen nur eingeschränkt beurteilt werden und auf Zusammenhänge nur hinweisen. Wünschenswert ist eine prospektive Studie an einem großen Patientenkollektiv mit regelmäßigen und standardisierten Hormonanalysen zu festgelegten Terminen.

4.13. Ausblick

Obwohl es zahlreiche Studien vor allem aus den letzten drei Jahrzehnten über Krankheitsverlauf, Therapie und Heilung von Patienten mit hormonproduzierenden und hormoninaktiven Hypophysenadenomen gibt, bleiben wichtige Fragen ungeklärt. Auch in der vorliegenden Studie konnte nicht beantwortet werden, warum Männer mit Hypophysenadenomen bei Diagnosestellung mehr als 10 Jahre älter sind als Frauen. Warum bei Männern Prolaktinome vorwiegend erst im Makroadenomstadium diagnostiziert werden, obwohl der Zeitraum zwischen Erstsymptomen und Diagnose kürzer ist als bei Frauen blieb ungeklärt. Auch welche Faktoren ursächlich zu einer Erholung der Hypophysenfunktion im Krankheitsverlauf führten, konnte nicht gezeigt werden. Oft sind die Ergebnisse der Studien schwer vergleichbar, weil sich die Studienkriterien unterscheiden. Deshalb wird eine große prospektive Multicenterstudie für die verschiedenen Tumorarten der Hypophyse und deren Behandlungsformen

empfohlen. Dadurch könnten Kriterien zu Tage treten, die eine Früherkennung (im Mikroadenomstadium) erleichtern. Bei den Patienten könnten nach früh erfolgter Diagnose und Therapie schwere Hormonstörungen vermieden werden und damit eine bessere Lebensqualität erreicht werden. Darüber hinaus ist ein nationales bzw. europäisches Register für Erkrankungen von Hypophyse und Hypothalamus wünschenswert. Es sollten Prävalenz und Inzidenz von Hypophysenadenomen erfaßt werden. So könnte festgestellt werden, ob diese Zahlen ansteigen, wie von Nilsson et al. [2000] postuliert und Erkenntnisse über diese vergleichsweise seltenen Tumore, die oft lange nicht diagnostiziert werden, könnten vermehrt werden. Hypophysenerkrankungen sind meist gut behandelbar. Nicht erkannte oder spät diagnostizierte Tumoren können aber zu großen gesundheitlichen Problemen bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen bzw. lebenslanger Invalidität führen [Bülow et al., 2000; Morola et al., 1998; Nilsson et al., 2000]. Sowohl in der Bevölkerung und bei Patienten als auch bei Haus- und Fachärzten muß deshalb Aufklärungsarbeit über Hormonstörungen der Hypophyse geleistet werden. Eine verstärkte endokrinologische Fortbildung für Hausärzte und Fachärzte ist nötig. Gerade Hausärzte betreuen Patienten oft über lange Zeiträume, so daß der aufmerksame endokrinologisch geschulte Allgemeinmediziner bei Symptomen wie Libidoverlust und Potenzstörungen, Zyklusstörungen und Galaktorrhö, eine Hypophysenfunktionsstörung in sein differenzialdiagnostisches Spektrum einschließen kann. Dadurch sollte eine höhere Rate an Erstdiagnosestellungen durch den Hausarzt (in der vorliegenden Studie lediglich 6,4%) erreicht werden. Um das Wissen und damit die Prognose der Patienten mit Hypophysenerkrankungen zu verbessern wäre z.B. der Versand einer Broschüre über Leitsymptome, Therapiemöglichkeiten und gute Behandelbarkeit von Hypophysenerkrankungen bei Früherkennung an Haus- und Fachärzte zu empfehlen.

5. Zusammenfassung

Erkrankungen der Hypophyse sind selten, aber bei Früherkennung meist ohne bleibende Schäden zu behandeln. Zur vergleichenden Darstellung der Hypophysenfunktion bei Patienten mit hormoninaktiven (HIA), hormonproduzierenden Adenomen (HPA) und anderen sellären Raumforderungen (ASRF) wurde der Krankheitsverlauf von 171 Patienten mit Hypophysenadenomen und ASRF, die zwischen 1990 und 1998 die Neuroendokrinologische Ambulanz des MPI für Psychiatrie aufsuchten, retrospektiv erfaßt. Unter der Fragestellung, welche glandotropen Achsen zum Zeitpunkt der Diagnose und im Krankheitsverlauf nach Behandlung insuffizient sind und auf der Suche nach Prognosefaktoren wurde der gesamte Krankheitsverlauf von den Erstsymptomen über Diagnose, Art der Therapie und einen möglichst langen Zeitraum nach Therapie dokumentiert und die Hypophysenfunktion (Basalhormonmessungen, Stimulations-, Suppressionstests und Substitution) der Patienten analysiert.

Von den untersuchten Patienten wurden bei 55% HIA, bei 31% HPA (davon 25% Prolaktinome, 3% somatotrope (HPA-STH), 3% corticotrope Adenome (HPA-ACTH)) und 14% ASRF diagnostiziert. Bei Diagnosestellung hatten 71% der Patienten Makrotumoren (>10mm) entwickelt. Überwiegend Mikroadenome (≤ 10 mm) traten bei HPA-ACTH (80%) und bei Frauen mit Prolaktinomen (70%) auf. Über 40% der Tumoren hatte sich bei Diagnose schon über die Sella hinaus ausgedehnt. Rein intrasellär lagen vor allem Mikroprolaktinome (70%).

Untersucht wurden 102 Frauen und 69 Männer. Frauen waren mit durchschnittlich 43 Jahren bei Diagnosestellung signifikant jünger als Männer mit 54 Jahren.

Häufigste Leitsymptome waren Sehstörungen (53%), Kopfschmerzen (32%), Amenorrhö/Oligomenorrhö (24%), Libidoverlust (18%) und Galaktorrhö (15%). Die Häufigkeit, mit der die beschriebenen Symptome auftraten, unterschied sich sowohl unter den Tumorarten als auch bei Männern und Frauen. Patienten mit HPA und Frauen klagten häufiger über Symptome von Hormonmangel oder Überschuß (Libidoverlust, Amenorrhö, Galaktorrhö), während Patienten mit HIA und ASRF sowie Männer eher Symptome des intrakraniellen Tumorwachstums (Sehstörungen, Kopfschmerzen) aufwiesen.

Bei 29% der Patienten wurde der Hypophysentumor zufällig entdeckt. Zufallsbefunde waren zu 72% HIA, 16% Prolaktinome, 8% ASRF und je 2% HPA-STH und HPA-

ACTH. Bei Männern wurden mehr als doppelt so häufig Zufallsbefunde entdeckt (44% vs. 20%) als bei Frauen.

Bei der Analyse der Hypophysenfunktion der Patienten aller Tumorarten zeigten sich folgende insuffiziente Achsen in absteigender Reihenfolge: Gonadotrope Insuffizienz 69%, somatotrope Insuffizienz 46%, thyreotrope Insuffizienz 37% und corticotrope Insuffizienz 21%.

Die Zeitdauer zwischen Erstsymptomen und Diagnose (Anamnesezeit) unterschied sich unter den Tumorarten und bei Patienten mit Prolaktinomen auch unter den Geschlechtern. Nach Einsetzen der Erstsymptome vergingen durchschnittlich 1,8 Jahre (HIA) bis 5,6 Jahre (STH-produzierenden Adenome) bis die richtige Diagnose gestellt wurde. Bei Männern mit Prolaktinomen wurde das Adenom 1,7 und bei Frauen mit Prolaktinomen 3,2 Jahre nach Auftreten der Erstsymptome diagnostiziert. Von den 171 Patienten wurden 69% operiert, 21% medikamentös behandelt und 11% beobachtet und kontrolliert. Operiert wurden v.a. Patienten mit Makrotumoren (85%), HPA-STH (100%), HPA-ACTH (100%), HIA (84%) und ASRF (79%).

Von 171 Patienten wurden 35 (21%) ausschließlich medikamentös mit Dopaminagonisten (DA) behandelt (91% Prolaktinome, 6% HIA und 3% ASRF). Mikro- und Makrotumoren waren fast ausgeglichen vertreten (54% vs. 46%).

Indikation zur Therapie bei HIA aber auch bei HPA und ASRF sind die Verdrängungssymptome des Tumors, wie Sehstörungen und Kopfschmerzen. Lässt man die durch Hypophysenfunktionseinschränkungen ausgelösten Symptome außer acht, ist sowohl operative als auch die medikamentöse Behandlung außerordentlich erfolgreich: Die Erholungsraten der Symptome, die zur Diagnose führten, liegen zwischen 80% und 97%.

16% der operierten oder medikamentös behandelten Patienten (n=153) behielten Resttumoren zurück (10 HIA, 5 Prolaktinome, 4 Akromegale, 1 Morbus Cushing).

Die Rezidivrate der verschiedenen Tumorarten der vorliegenden Studie beträgt für HIA 10%, für Prolaktinome 10% und für ASRF 21%.

Bei der Analyse der Hypophysenfunktion im Krankheitsverlauf wurden Patienten in Gruppen nach Tumorart und Behandlungsweise eingeteilt und die Ergebnisse verglichen.

Eine vollständige Erholung der Hypophysenfunktion, abgesehen von einer anhaltenden Hyperprolaktinämie, trat 2,9 Jahre postoperativ bei Patienten, die wegen eines Prolaktinoms operiert worden waren, ein. Vor OP zeigten 86% dieser

Patienten isolierte Achsenausfälle. Bei Patienten aller anderen Tumorarten ließ sich kein Zeitpunkt der Achsenerholung ermitteln. Auch eine Reihenfolge der Häufigkeiten von Achsenausfällen ließ sich nach Behandlung nicht feststellen.

Außer bei Patienten mit Prolaktinomen (OP und medikamentös) kam es bei allen Patienten vor allem postoperativ, aber auch unter Beobachtung zu einer Verschlechterung der Hypophysenfunktion. In diesem Zusammenhang zeigte sich, daß nur Patienten mit besonders schwerwiegenden Hormonstörungen zur Langzeitbeobachtung zur Verfügung standen, während Patienten mit geringfügigen Hormonstörungen zur Nachsorge ihren Hausarzt aufsuchten und so nicht weiter betrachtet werden konnten.

Abschließend läßt sich feststellen, daß trotz wesentlich verbesserter technisch-diagnostischer Möglichkeiten Hypophysentumore spät und überwiegend im Makroadenomstadium entdeckt werden. Besonders Frauen mit HPA haben lange Anamnesezeiten. Bis zu ihrer Diagnose leiden sie häufig unter einem Hypogonadismus, der Langzeitschäden wie Osteoporose verursachen kann und ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen mit sich bringt. Um Risikofaktoren besser erkennen zu können, sollten Krankheitsverläufe prospektiv in großen Studien untersucht werden. Die daraus resultierenden neuen Erkenntnisse könnten bei Ärzten, Betroffenen und in der Bevölkerung zu einer größeren Sensibilität in bezug auf Hormonstörungen und deren gute Therapiemöglichkeiten führen. Dadurch könnten langjährige unbehandelte Hormonstörungen mit Folgeschäden verhindert werden.

6. Literatur

01. **Abosch A, Tyrrel JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB:**
Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long term results
J Clin Endocrinol Metab 83, 10, (1998), 3411-3418
02. **Acquati S, Pizzocaro A, Tomei G, Giovanelli M, Liebe R, Faglia G, Ambrosi B:**
A comparative evaluation of effectiveness of medical and surgical therapy in patients with macroprolactinoma
J Neurosurg Sci 45 (2), (2001), 65-69
03. **Albrecht S, Bilbao JM, Kovacs K:**
Nonpituitary tumors of the sellar region
In: Melmed S, The Pituitary, Blackwell, (1995), 576-587
04. **Ambrosi B, Faglia G, and the Multicenter Pituitary Tumor Study Group, Lombardia Region:**
Epidemiology of pituitary tumors
Excerpta Medica, (1991), 159-168
05. **Arafah B:**
Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas
J Clin Endocrinol Metab 62, (1986), 1173-1179
06. **Arnott RD, Pestell RG, McKelvie A, Henderson JK, McNeill PM, Alfort FP:**
A critical evaluation of transsphenoidal surgery in the treatment of Cushing's disease: prediction of outcome
Acta Endocrinol (Copenh) 123, (1990), 423-430
07. **Aron C, Findling JW, Tyrrel JB:**
Hypothalamus & Pituitary
In: Basic and Clinical Endocrinology 6th ed, Greenspan FS, Strewler GJ (eds), (2001), 100-162
08. **Atwood HL, MacKay WA:**
Neuroendokrines System
In: Neurophysiologie, Schattaer, Stuttgart-New York, (1996), 194-212
09. **Badenhoop K, Usadel KH:**
Endokrinologische Funktionstests
Internist 2 (1997) 191-202
10. **Biller BM:**
Hyperprolactinemia
Int J Fertil Womens Med 44, 2, (1999), 74-77
11. **Bjerre P, Lindholm J, Videbaek H:**
The spontaneous course of pituitary adenomas and occurrence of an empty sella in untreated acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 63, 2 (1986), 287-291
12. **Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M, the European Cushing's Disease Survey Study Group:**
Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease by transsphenoidal surgery: A retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Study Group
J Clin Endocrinol Metab 80, 11, (1995), 3114-3120
13. **Buchfelder M:**
Hypophysenadenome
Onkologie 5, (1999), 34-102

14. **Buchfelder M, Lierheimer A, Schrell U, Werder K von, Fahlbusch R:**
Recurrence of hyperprolactinemia detected in long-term follow-up of surgically normalized microprolactinomas
In: Auer et al eds. Prolactinomas: An interdisziplinärer approach, New York: De Gruyter, (1985),183-187
15. **Bülow B, Hagmar L, Eskilsson J, Erfurth M:**
Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and an increased prevalence of cardiovascular risk factors
J Clin Endocrinol Metab 85, 2, (2000), 574-584
16. **Burke CD, Adams CTB, Esiri MM, Morris C, Bevan JS:**
Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: does what is removed determine the endocrine outcome?
Clin Endocrinol 33, (1990), 525-537
17. **Carroll P, Christ ER, Begtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sönksen PH, Tanaka T, Thorner M:**
Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review
J Clin Endocrinol Metab 83, 4, (1998), 382-395
18. **Chiodini PG, Liuzzi A, Botalla L, Oppizzi G, Muller EE, Silvestrini F:**
Stable reduction of plasma growth hormone (hGH) levels during chronic administration of 2-Br-alpha-ergocryptine (CB 154) in acromegalic patients
J Clin Endocrinol Metab 40, (1975), 705-708
19. **Ciccarelli E, Ghigo E, Miola C, Gandini G, Muller EE, Gamanni F:**
Long term follow-up of 'cured' prolactinoma patients after successful adenectomy
Clin Endocrinol 32, (1990), 583-592
20. **Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R:**
Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results
J Neurosurg 59, (1983), 395-401
21. **Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D:**
Complications of transsphenoidal surgery, review of the literature, and personal experience.
Neurosurg 40, (1997), 225-237
22. **Cohen-Becker IR, Selmanoff M, Wise PM:**
Hyperprolactinemia alters the frequency and amplitude of pulsatile luteinizing hormone secretion in the ovariectomized rat
Neuroendocrinology 42, (1986), 328-333
23. **Comtois R, Beauregard H, Somma M, Serri O, Aris-Jilwan N, Hardy J:**
The clinical and endocrine outcome to transsphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas
Cancer 68, (1991), 860-866
24. **Cooper PR:**
Nonoperative management of prolactin-secreting pituitary adenomas
In: Contemporary Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas, Cooper PR (ed)
Park Ridge, Illinois: American Association of Neurological Surgeons, (1990), 83-100
25. **Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sonksen PH:**
The growth hormone deficiency syndrome in adults
Clin Endocrinol (Oxf) 37, (1992), 387-397

26. **Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S:**
Pituitary tumor registry: a novel clinical resource
J Clin Endocrinol Metab 85, (2000), 168-174
27. **Eastman RC, Gorden P, Roth J:**
Conventional supervoltage irradiation is an effective treatment for acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 48, 6, (1979), 931-940
28. **Ebersold MJ, Quast LM, Laws ER, Scheithauer B, Randall RV:**
Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas
J Neurosurg 64, (1986), 713-719
29. **Engelhart-Cabillic M, Kocher M, Müller RP, Voges J, Sturm V, Jockenhövel F, Fahlbusch R, Mokry M, Quabbe HJ:**
Leitlinien zur Strahlentherapie von Hypophysenadenomen
Dsch med Wschr 124, (1999), 1148-1152
30. **Etxabe J, Vazquez JA:**
Morbidity and mortality in Cushing`s disease: an epidemiological approach
Clin Endocrinol (Oxf) 40, (1994), 479-484
31. **Faglia G:**
Epidemiology and pathogenesis of pituitary adenomas
Acta Endocrinol (Copenh.) 129, (Suppl 1), (1993), 1-5
32. **Faglia G et al.:**
Inappropriate secretion of thyreotropin by the pituitary
Horm Res 26, (1987), 79-81
33. **Faglia G, Moriondo P, Travaglini P, Giovanelli MA:**
Influence of previous bromocriptine therapy on surgery for microprolactinoma
Lancet 1, (1983), 133-134
34. **Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M:**
Acromegaly - the place of the neurosurgeon
Metabolism Vol 45, No 8, Suppl 1, (1996), 65-66
35. **Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, Jaffe RB:**
Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: longterm follow-up
J Clin Endocrinol Metab, Vol 81, No 5, (1996), 1711-1719
36. **Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Modder U, Scherbaum WA:**
Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas – results of a prospective study
Clin Endocrinol (Oxf) 51, (1999), 109-113
37. **Fink EB:**
Diabetes insipidus
Arch Pathol Lab Med 6, (1928), 102-120
38. **Freundl G, Tigges J:**
Hormonbestimmungen
In: Gynäkologische Endokrinologie für die Praxis, Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, (1995), 55-71
39. **Gilbert HD, Martin JB:**
Neuroendokrine Regulationen und Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens und Hypothalamus
In: Harrisons Innere Medizin 2, 13. Aufl., (1995), 2214-2244

- 40. Giovanelli M, Gaini SM, Tomei G:**
Follow-up review of microprolactinomas operated in 48 female patients
Exerpta Med Int Congr Ser 584, (1982), 189-196
- 41. Giovanelli M, Losa M, Mortini P:**
Surgical therapy of pituitary adenomas
Metabolism 45, 8, Suppl 1, (1996), 115-116
- 42. Giovanelli M, Losa M, Mortini P, Acerno S, Giugni E:**
Surgical results in microadenomas
Acta Neurochir 65, Suppl, (1996), 11-12
- 43. Giudetti B, Fraioli B, Cantore GP:**
Results of surgical management of 319 pituitary adenomas
Acta Neurochir (Wien) 85, (1987), 117-124
- 44. Greenman Y, Tordjman K, Kisch E, Razon N, Quaknine G, Stern N:**
Relative sparing of anterior pituitary function in patients with growth hormone-secreting macroadenomas: comparison with nonfunctioning macroadenomas
J Clin Endocrinol Metab 80, 5, (1995), 1577-1583
- 45. Greenman Y, Tordjman K, Stern N:**
Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalisation of prolactin levels
Clin Endocrinol (Oxf) 48, (1998), 547-553
- 46. Gsponer J, DeTribolet N, Deruaz JP, Janzer R, Uske A, Mirimanoff RO, Reymond MJ, Rey F, Temler E, Gaillard RC, Gomez F:**
Diagnosis, treatment and outcome of pituitary tumors and other intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients
Medicine (Baltimore) 78, (1999), 236-269
- 47. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH:**
Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in general population
Ann Intern Med 120, (1994), 817-820
- 48. Hardy J:**
Transsphenoidal microsurgical treatment of pituitary tumors
In: Linfoot J (ed.) Recent advances of the diagnosis and treatment of pituitary tumors
Raven Press, New York, (1979), 375-388
- 49. Harris PE, Afshar F, Coates P:**
The effects of transsphenoidal surgery on endocrine function and visual fields in patients with functionless pituitary tumors
Q J Med 71, (1989) 417-427
- 50. Heijden PFM van der, Witt W de, Brownell J, Schoemaker J, Rolland R:**
CV 205-502, a new dopamine agonist, versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia
Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 40, (1991), 111-118
- 51. Hesch RD, Becker H, Brabant EG, Schulte HM:**
Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysensystems
In: Die innere Medizin, 10. Aufl., Schattauer Verlag, Stuttgart, (2000), 827-846
- 52. Hinney B, Wuttke W:**
Ovarialfunktion
In: Labor und Diagnose, 5. Aufl., Thomas L, TH-Books, (2000), 1109-1123

- 53. Höfle G, Gasser R, Mohsenipour I, Finkenstedt G:**
Surgery combined with dopamine agonists alone in long-term treatment of macroprolactinoma: a retrospective study
Exp Clin Endocrinol Diabetes 106, (1998), 211-216
- 54. Homburg R, West C, Brownell J Jacobs H:**
A double blind study comparing a non-ergot, long-lasting dopamine agonist, CV 205-502, with bromocriptine in women with hyperprolactinemia
Clin Endocrinol 32, (1990), 565-571
- 55. Ikeda H, Jokura H, Yoshimoto T:**
Transsphenoidal surgery and adjuvant gamma knife treatment for growth hormone-secreting pituitary adenoma
J Neurosurg 8 (2), (2001), 285-291
- 56. Johnston DG, Kendall-Taylor P, Watson M, Hall K, Patrick D, Cook DB:**
Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas
Lancet 2, (1984), 463
- 57. Kaiser R, Leidenberger F:**
Physiologische Grundlagen
In: Hormonbehandlung in der gynäkologischen Praxis, 8. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, New York, (1996), 1-13
- 58. Koralı Z, Müller A, Schopohl J, Schaaf L, Stalla GK:**
Hypophysentumoren und Kraniopharyngeome
In: Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks, aus der Reihe Manual: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Hrsg. Tumorzentrum München an LMU und TU, (2001), 89-108
- 59. Lamberts SWJ, Lely AJ van der, Herder WW de:**
Transsphenoidal selective adenomectomy is the treatment of choice in patients with Cushing's disease. Considerations concerning preoperative medical treatment and long-term follow-up
J Clin Endocrinol Metab 80, 11, (1995), 3111-3113
- 60. Lamberts SWJ, Quick RFP:**
A comparison of the efficiency and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia
J Endocrinol Metab 72, (1991), 635-641
- 61. Leidenberger FA, Weise HC, Breustedt HJ, Schulte HM:**
Anabasis '98,
Aus der Reihe: Laboranalytik, Endokrinologie, Molekularbiologie, (1998)
- 62. Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, Petroncini MM, Cozzi R, Chiodini PG:**
Behandlung der Akromegalie mit Sandostatin
Akt Endokr Stoffw 11, (1990), 17-21
- 63. Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, Verde G, Cozzi R, Chiodini PG, Lucarelli G:**
Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas
N Engl J Med 313, (1985), 656-659
- 64. Liuzzi A, Oppizzi:**
Microprolactinomas: Why requiem for surgery?
J Endocrinol Invest 19, (1996), 196-198
- 65. Lui J:**
Hypothalamic-pituitary disorders
In Keye W, et al, eds. Infertility, evaluation and treatment, Philadelphia: Saunders, (1995), 154-167

- 66. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB:**
Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: a report of 216 cases
Ann Intern Med 109, (1988), 487-493
- 67. Mason RB, Niemann LK, Doppman JL, Oldfield EH:**
Selective excision of adenomas originating or extending into the pituitary stalk with preservation of pituitary function
J Neurosurg 87, (1997), 343-351
- 68. McCance DR, Gordon TS, Fannin TF, Hadden DR, Kennedy L, Sheridan B, Atkinson AB:**
Assessment of endocrine function after transsphenoidal surgery for Cushing's disease
Clin Endocrinol 38, (1993), 79-86
- 69. McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, Mendenhall WM, Marcus RB, Rhoton AL, Grant MB, Friedman WA:**
Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 39, 2, (1997), 437-444
- 70. McGregor GP, Lang RE:**
Oxytocin in the male: an old hormone growing sexy with age
Exp Clin Endocrinol Diabetes 109, (2001), 83-86
- 71. Melmed S:**
Acromegaly
N Engl J Med 322, (1990), 966-977
- 72. Melmed S, Ho K, Klibanski A, Reichlin S, Thorner M:**
Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 80, 12, (1995), 3395-3402
- 73. Merola B, Citadini A, Colao A, et al.:**
Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency
J Clin Endocrinol Metab 77, (1993), 1658-1661
- 74. Mindermann T, Wilson GB:**
Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas
Clin Endocrinol (Oxf) 41, (1994), 359-364
- 75. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, Joplin G, Robbins RJ, Tyson J, Thorner MO, and the Bromocriptine Study Group:**
Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study
J Clin Endocrinol Metab 60, (1985), 698-705
- 76. Molitch ME, Thorner MO, Wilson C:**
Therapeutic controversy, Management of prolactinomas
J Clin Endocrinol Metab, 82, (1997), 996-1000
- 77. Moses AM, Streeten DHP:**
Erkrankungen der Neurohypophyse
In: Harrisons Innere Medizin 2, 13. Aufl., (1995), 2248-2258
- 78. Motti EDF, Losa M, Piralli S, Zechinelli A, Longobardi B, Giugni E, Ventrella L:**
Stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas
Metabolism, 45, 8, Suppl 1, (1996), 111-114
- 79. Nelson PB, Goodman M, Maroon JC, Martinez J, Moosey J, Robinson AG:**
Factors in predicting outcome from operation in patients with prolactin-secreting pituitary adenomas
Neurosurgery 13, (1983), 634-641

- 80. Nilsson B, Gustavsson-Kadaka E, Begtsson BA, Jonsson B:**
Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival and mortality
J Clin Endocrinol Metab 85, 4, (2000), 1420-1425
- 81. Orrego JJ, Barkan AL:**
Pituitary disorders. Drug treatment options
Drugs 59, (2000), 93-106
- 82. Oruckaptan HH, Senmevsim Ö, Özcan OE, Özgen T:**
Pituitary adenomas: Results of 684 surgically treated patients and review of the literature
Surg Neurol 53, (2000), 211-219
- 83. Parl FF, Cruz VE, Cobb CA, Bradley CA, Aleshire SL:**
Late recurrence of surgically removed prolactinomas
Cancer 57, (1986), 2422-2426
- 84. Petrusen K, Jakobsson KE, Petruson B, Lindstedt G, Begtsson BA:**
Transsphenoidal adenomectomy in Cushing's disease via a lateral rhinotomy approach
Surg Neurol 48, (1997) 37-45
- 85. Pichl J, Buchfelder M, Mari I, Marienhagen J, Fahlbusch R:**
Hypophysenfunktion bei Patienten mit Hypophysenadenomen.
Akt Endokr Stoffw 11, (1990), 2-5
- 86. Poeck K:**
Vaskuläre und degenerative Demenz
In: Neurologie, 11. Aufl, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, (2001), 377-385
- 87. Quabbe HR, Fahlbusch R, von zur Mühlen A, Müller OA, Schulte HM, von Werder K, Willig RP:**
Hypothalamus und Hypophyse: Rationelle Therapie in der Endokrinologie. Hrg.: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie: G Thieme, Stuttgart (1997), 1-33
- 88. Ram Z, Nieman LK, Cutler GB, Chrousos GP, Doppman JL, Oldfield EH:**
Early repeat surgery for persistent Cushing's disease
J Neurosurg 80, (1994), 37-45
- 89. Reeves WB, Andreoli TE:**
The posterior pituitary and water metabolism
In: Williams textbook of endocrinology, 9th ed, Wilson JD, Foster DW (editors), Saunders, (1998), 341-387
- 90. Reinwein D, Benker G:**
Checkliste Endokrinologie und Stoffwechsel
Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Aufl., (2000)
- 91. Robert F, Hardy J:**
Cushing's disease: a correlation of radiological, surgical and pathological findings with therapeutic results
Pathol Res Pract 187, (1991), 617-621
- 92. Robertson GL:**
Diabetes insipidus
Endocrinol Metab Clin North Am 24, (1995), 549
- 93. Rodman EF, Molitch ME, Post KD, Biller BJ, Reichlin S:**
Long-term follow-up of transsphenoidal selective adenomectomy for prolactinoma
JAMA 252, (1984), 921-924

- 94. Rodriguez O, Mateos B, Padraja R de la, Villoria R, Hernando JI, Pastor A, Pomposo I, Aurrecoechea J:**
Postoperative follow-up of pituitary adenomas after transsphenoidal resection: MRI and clinical correlation
Neuroradiology 38, (1996), 747-754
- 95. Roelfsema F, Dulken H van, Frohlich M:**
Long-term results of transsphenoidal pituitary microsurgery in 60 acromegalic patients
Clin Endocrinol (Oxf) 23, (1985), 555-565
- 96. Ross DA, Wilson CB:**
Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients
J Neurosurg 68 (1988) 854-867
- 97. Ross RJM, Grossman A, Bouloux P, Rees LH, Doiniach I:**
The relationship between serum prolactin and immunocytochemical staining for prolactin in patients with pituitary macroadenomas
Clin Endocrinol (Oxf) 23, (1985), 227-235
- 98. Sachs L:**
Angewandte Statistik, Anwendung statistischer Methoden
Springer Verlag, Berlin Heidelberg (1999)
- 99. Sasaki R, Murakami M, Okamoto J, Kono K, Yoden E, Nakajima T, Nabeshima S, Kuroda J:**
The efficiency of conventional radiation therapy in management of pituitary adenoma
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 47, 5, (2000), 1337-1345
- 100. Schlechte JA:**
Clinical impact of hyperprolactinemia
Clin Endocrinol Metab 9, 2, (1995) 359-366
- 101. Schlechte JA, Dolan K, Sherman B:**
The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis
J Clin Endocrinol Metabol 68, (1989), 412-418
- 102. Schlechte JA, Sherman BM, Chapler FK, Van Gilder J:**
Long-term follow-up of women with surgically treated prolactin-secreting pituitary tumors
J Clin Endocrinol Metab 62, (1986), 1296-1301
- 103. Serri O, Hardy J, Massoud F:**
Relapse of hyperprolactinemia revisited
N Eng J Med 329, (1993), 1357 (letter)
- 104. Serri O, Rasio E, Ebeauregard H, Somma M:**
Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma
N Engl J Med 309, (1983), 280-283
- 105. Shalet SM:**
Radiation and pituitary dysfunction
N Engl J Med 328, (1993), 131-133
- 106. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P:**
Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure
Clin Endocrinol (Oxf) 45, (1996), 407-413
- 107. Sippell WG, Mönig H, Partsch CJ:**
Endokrinologische Funktionsdiagnostik
Schmidt und Klaunig, Kiel, (1999)

- 108. Snyder PJ:**
Gonadotroph cell adenomas of the pituitary
Endocr Rev 6, 4, (1985), 552-563
- 109. Snyder PJ, Fowble BF, Schatz NJ, Savrino PJ, Gennarelli TA:**
Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas
Am J Med 83, (1986), 457-462
- 110. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P:**
Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 56 years of age
J Clin Endocrinol Metab 84, (1999), 1966-1972
- 111. Stalla GK:**
mündlich
MPI für Psychiatrie, (2001)
- 112. Stalla GK, Sauer J:**
Diagnostische Methoden bei hypothalamisch-hypophysären Störungen
In: Praktische Endokrinologie, Hrsg. Allio B, Schulte HM, Urban und Schwarzenberg, (1996), 22-29
- 113. Stevenaert A, Beckers A:**
Presurgical octreotide treatment in acromegaly
Acta Endocrinol (Copenh) 129 (Suppl 1), (1993), 18-20
- 114. Stoffel-Wagner B, Stöger P, Klingmüller D:**
Erstsymptome und Anamnesezeiten bei 517 Patienten mit Hypophysenadenomen
Dtsch med Wschr 122, (1997), 213-219
- 115. Thorner MO, Vance ML, Horvath E, Kovacs K:**
The anterior pituitary
In: Williams textbook of endocrinology, 9th ed, Wilson JD, Foster DW (editors), Saunders, (1998), 249-340
- 116. Trainer PJ, Lawrie J, Verhelst TA, Howlett DJ, Crossman AB, Savage MO, Afshar F, Besser GM:**
Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment
Clin Endocrinol 38, (1993), 73-78
- 117. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ:**
Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors
Int J Radiat Oncol Biol Phys 30, 3, (1994), 557-565
- 118. Tucker HS, Grubb SR, Wigand JP, Watlington CO, Blackard WC, Becker DP:**
The treatment of acromegaly by transsphenoidal surgery
Arch Intern Med 140, (1980), 795-802
- 119. Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB:**
Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcome and long-term results
Neurosurg 44, 2, (1999), 254-263
- 120. Valdemarsson S, Brammert M, Cronquist S, Elner A, Eneroth CM, Hedner P, Lindval-Axelsson M, Nordstrom CH, Stromblad LG:**
Early postoperative basal serum GH level and the GH response to TRH in relation to the long-term outcome of surgical treatment for acromegaly: a report of 39 patients
J Intern Med 230, (1991), 49-54

- 121. Valensi P, Combes ME, Perret G, Attali JR:**
TSH and prolactin responses to thyreotropin releasing hormone (TRH) and domperidone in patients with empty sella syndrome
J Endocrinol Invest 19, (1996), 293-297
- 122. Verhelst TA, Froud AL, Touzel R, Wass JAH, Besser GM, Grossman AB:**
Acute and long-term effects of once-daily oral bromocriptine and a new long-acting non-ergot dopamine agonist quinagolide, in the treatment of hyperprolactinemia: A double blind study
Acta Endocrinol (Copenh) 125, (1991), 385-391
- 123. Wang C, Lam KSL, Ma JTC, Chan T, Lui MJ, Yeung RTT:**
Long-term treatment of hyperprolactinemia with bromocriptine: effect of drug withdrawal
Clin Endocrinol (Oxf) 27, (1987), 363-371
- 124. Webster J, Page MD, Bevan JS, Richards SH, Douglas-Jones AG, Scanlon MF:**
Low recurrence rate after partial hypophysectomy for prolactinoma: the predictive value of dynamic prolactin function tests
Clin Endocrinol (Oxf) 36, (1992), 35-44
- 125. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismael I, Scanlon MF:**
A comparison cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea
N Eng J Med 331, (1994), 904-909
- 126. Werder K von:**
Therapie von Mikro- und Makroprolaktinomen: Müssen Dopaminagonisten lebenslang gegeben werden?
DMW 116, (1991), 25-27
- 127. Young W, Scheithauer B, Kovacs K, Horvath E, Davis D, Randall R:**
Gonadotroph adenoma of the pituitary gland: clinicopathologic analysis of 100 cases
Mayo Clin Proc 71, (1996), 649-656
- 128. Zacur HA:**
Indications for surgery in the treatment of hyperprolactinemia
J Reprod Med 44, (12 Suppl), (1999), 1127-1131
- 129. Zervas NT:**
Multicenter surgical results in acromegaly
In: Ludecke DK, Tollis G, eds: Growth hormone, growth factors, and acromegaly
Raven Press, New York, (1987), 253

7. Abkürzungen

ACTH- Adrenocorticotropes Hormon
ASRF- Andere selläre Raumforderung
BHP- Begleithyperprolaktinämie
C-Achse- corticotrope Achse
CRH- Corticotropin-Releasing Hormon
CT- Computertomographie
DA- Dopaminagonisten
DI- Diabetes insipidus
ESS- Empty Sella Syndrom
FSH- Follikelstimulierendes Hormon
G-Achse- gonadotrope Achse
HHL- Hypophysenhinterlappen
HIA- Hormoninaktive Adenome
HP- Hypophyse
HPA- hormonproduzierende Adenome
HPA-PRL- Prolaktinom
HPA-ACTH- adrenocorticotropes Hormon produzierende Adenome
HPA-STH- somatotropes Hormon produzierende Adenome
HAT- Hypothalamus
HVL- Hypophysenvorderlappen
LH- Luteinisierendes Hormon
LHRH- Luteinisierendes-Releasing-Hormon
MA- Makroadenom
MI- Mikroadenom
MRT- Magnetresonanztomographie
MSH- Melanozyten-stimulierendes Hormon
OP- Operation
PRL- Prolaktin
S-Achse- somatotrope Achse
T-Achse- thyreotrope Achse
T3- Trijodthyronin
T4- Thyroxin
TRH- Thyreotropin-Releasing Hormon
TSH- Thyreoidea stimulierendes Hormon

8. Anhang

Zu Kapitel 2.2.2.: Stimulation- und Suppressionstests

Beschreibung und Durchführung der Tests (jeweils morgens und nüchtern):

Stimulationstests für STH:

GHRH-Test

Gabe von GHRH entweder 100µg intravenös (i.v.) oder 1,5µg/kg Körpergewicht (KG). Venöse Blutabnahme vorher, sowie 30, 60 und 90 Minuten nach GHRH Gabe.

Aussage: bei intakter HP- Funktion Anstieg von STH um 5-10 ng/ml.

Arginintest

Gabe von 0,5g/kg KG Argininhydrochlorid i.v. bis maximal 30g in 100ml pyrogenfreiem Wasser über 30 Minuten. Venöse Blutabnahme vor, sowie 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Beginn der Arginininfusion.

Aussage: bei intakter HP- Funktion Anstieg von STH um 5-10 ng/ml. Der Anstieg ist bei Frauen größer als bei Männern.

Meistens wurden diese Tests gemeinsam ausgeführt.

Insulinhypoglykämietest

Es werden 0,15 E Normalinsulin/kg KG i.v. verabreicht. Venöse Blutabnahme vor, sowie 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Insulingabe. Bestimmt werden jeweils Blutzucker, STH und Cortisol und bei Bedarf auch ACTH und Prolaktin. Der Blutzucker sollte nach 15-30 Minuten auf Werte unter 40mg/dl absinken.

Aussage: Durch exogene Insulinzufuhr wird eine Hypoglykämie erzeugt und damit Streß. Bei intakter Hypothalamus- und HP- Funktion kommt es zu einem Anstieg der Streßhormone ACTH und Cortisol, STH und Prolaktin. STH steigt auf Werte von ≥ 10 ng/ml. Cortisol steigt um mindestens 10µg/dl. Bleibt dieser Anstieg aus, kann der Defekt sowohl im Hypothalamus, als auch in der HP liegen. Es müssen dann weitere Tests zur Differenzierung folgen.

Suppressionstest für STH:

Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

Orale Gabe von 100g Glukose in Flüssigkeit innerhalb 5 Minuten. Venöse Blutabnahme mit gleichzeitiger Bestimmung von Blutzucker und STH vor, sowie 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Glukosegabe.

Aussage: eine STH Suppression unter 1ng/ml schließt eine Akromegalie aus.

Stimulationstest für LH/FSH:

GnRH-Test

Messung von LH und FSH im Venenblut. Injektion von 100µg GnRH i.v.. Blutabnahmen mit LH und FSH nach 30 Minuten.

Aussage: bei intakter HP steigen LH und FSH an. Der Anstieg der Gonadotropine ist alters- und geschlechtsabhängig.

Frau normal:

dreifacher Anstieg des LH der entsprechenden Zyklusphase

zweifacher Anstieg des FSH der entsprechenden Zyklusphase.

Mann normal:

zwei- bis vierfacher Anstieg von LH

zweifacher Anstieg von FSH

Keine Aussage möglich bei Therapie mit Sexualhormonen.

Stimulationstest für TSH und Prolaktin:

TRH-Test

Messung von TSH im Venenblut. Injektion von 200µg TRH i.v.. Erneute Blutabnahme und Messung von TSH 30 Minuten nach Injektion.

Aussage: bei intakter HP steigt TSH auf mindesten 6 µU/ml an. Der Anstieg von TSH ist abhängig vom Zustand der Schilddrüse und kann immer nur in Zusammenhang mit den Schilddrüsenhormonen fT3 und fT4 beurteilt werden. Liegt eine Insuffizienz der thyreotropen Zellen vor, bleiben die TSH Werte unterhalb des Normbereichs. Auch Schilddrüsen (SD) –Autonomien, latente Hyperthyreosen und schwere Allgemeinerkrankungen führen zu einem verminderten Anstieg von TSH.

Stimulationstest für ACTH:

CRH-Test

Gabe von 100µg CRH i.v.. Venöse Blutabnahme mit Bestimmung von ACTH und Cortisol vor und 15, 30, 60 und 90 Minuten nach CRH Gabe.

Aussage: normal ist ein interindividuell sehr variabler Anstieg von ACTH und Cortisol.

Waren ACTH und Cortisol zum Zeitpunkt Null der Meßreihe erniedrigt und stiegen dann an, mußte von einer hypothalamischen Insuffizienz ausgegangen werden.

Waren ACTH und Cortisol zum Zeitpunkt Null der Meßreihe erniedrigt und stiegen nicht an, mußte von einer Insuffizienz der corticotropen Zellen der HP ausgegangen werden. Waren ACTH und Cortisol erhöht und stiegen stark an, mußte von einem zentralen Morbus Cushing ausgegangen werden.

ACTH-Stimulationstest

Gabe von 250µg Synacthen i.v.. Venöse Blutabnahme mit Bestimmung von Cortisol vor und 30, 60 und 90 Minuten nach Synacthen Gabe.

Aussage: normal ist ein starker Anstieg von Cortisol. Bleibt dieser aus, muß von einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz ausgegangen werden.

Beide Tests können bei Einnahme von Hydrocortison wegen einer möglichen Nebennierenrindenatrophie nicht beurteilt werden.

Suppression:

Dexamethason-Hemmtest

Gabe von 1-2mg Dexamethason oral. 12 bis 14 Stunden nach Einnahme venöse Blutabnahme mit Cortisolbestimmung.

Aussage: durch das exogene Cortison werden CRH und ACTH und damit auch Cortisol gesenkt. Läßt sich der Cortisolserumkonzentration nicht supprimieren ist ein autonomer Hypercortisolismus nachgewiesen.

Zur Beurteilung der Funktion des Hypophysenvorderlappens:

Zur Beurteilung der somatotropen Achse:

b) Die somatotrope Achse ist teilinsuffizient:

1. STH liegt unterhalb des Normbereichs, im Stimulationstest wurden STH Werte im unteren Normbereich erreicht.
2. IGF1 liegt im unteren Normbereich.

c) Die somatotrope Achse ist insuffizient:

1. STH liegt unterhalb des Normbereichs, ließ sich nicht stimulieren.
2. IGF1 liegt stark unterhalb des Normbereichs.

d) STH ist erhöht:

STH liegt oberhalb des Normbereichs. IGF1 liegt oberhalb des Normbereichs.
STH läßt sich mit dem OGTT nicht unter 1ng/ml supprimieren.

e) Die somatotrope Achse ist substituiert:

Der Patient injiziert täglich Wachstumshormon.

f) Die somatotrope Achse ist nicht beurteilbar, weil zum Zeitpunkt der Erhebung keine Meßwerte vorliegen:

Es liegen weder Messungen von STH noch IGF1 noch Unterlagen über eine Substitution vor.

Zur Auswertung wurden diese Ergebnisse zu drei Kategorien zusammengefaßt. Nur die Gemessenen wurden gezählt:

Die somatotrope Achse wurde als intakt gewertet, wenn a) vorlag .

Die somatotrope Achse wurde als defekt gewertet, wenn b), c) oder e) vorlag.

STH wurde vermehrt produziert, wenn d) vorlag.

Zur Beurteilung der gonadotropen Achse:

b) Die gonadotrope Achse ist teilinsuffizient

Estradiol und Progesteron (zyklusphasenabhängig) bzw. Testosteron liegen unterhalb des Normbereichs, kein Stimulationstest vorhanden

Estradiol und Progesteron bzw. Testosteron liegen unterhalb des Normbereichs, LH und FSH liegen unterhalb des Normbereichs, im Stimulationstest wurden Werte im unteren Normbereich erreicht.

c) Die gonadotrope Achse ist insuffizient

1. Sekundäre Amenorrhö bei einer geschlechtsreifen Frau.

1. Estradiol und Progesteron bzw. Testosteron liegen unterhalb des Normbereichs, LH und FSH liegen unterhalb des Normbereichs, kein Stimulationstest durchgeführt.
2. Estradiol und Progesteron bzw. Testosteron liegen unterhalb des Normbereichs, LH und FSH liegen unterhalb des Normbereichs und konnten nicht stimuliert werden

d) Das HVL- Hormon der betroffenen Achse wird vermehrt produziert

Autonome Überproduktion der gonadotropen Zellen (wurde bei den Patienten dieser Studie nicht beobachtet).

e) Die gonadotrope Achse ist substituiert

Frau: 1. Nimmt ein östrogenhaltiges Präparat ein

nimmt ein östrogen- und gestagenhaltiges Präparat ein

Mann: ist mit Androgenen substituiert

f) Die gonadotrope Achse ist nicht beurteilbar, weil weder eine Zyklusanamnese noch Hormonwerte zum Zeitpunkt der Erhebung vorliegen

Es liegen weder Estradiol/Progesteron bzw. Testosteron, noch LH/FSH Werte, noch Unterlagen über eine Substitution wegen Insuffizienz der gonadotropen Zellen vor.

Nimmt eine Patientin ein Hormonpräparat ausschließlich zur Kontrazeption ein, fällt sie auch in diese Kategorie, wenn sonst keine Estradiol/Progesteron und/oder LH und FSH Messungen bekannt sind.

War eine Patientin beidseits ovariectomiert bzw. ein Patient orchietomiert wurde das bei der Beurteilung der Werte mit einbezogen.

Zur Auswertung wurden diese Ergebnisse zu drei Kategorien zusammengefaßt. Nur die Gemessenen wurden gezählt :

1. Die gonadotrope Achse wurde als intakt gewertet, wenn a) vorlag .
2. Die gonadotrope Achse wurde als defekt gewertet, wenn b), c) oder e) vorlag.
3. LH und FSH wurde vermehrt produziert, wenn d) vorlag.

Zur Beurteilung der thyreotropen Achse:

a) Die thyreotrope Achse ist teilinsuffizient

fT3 und fT4 liegen unterhalb des Normbereichs.

fT3 und fT4 liegen unterhalb des Normbereichs, TSH liegt normal oder unterhalb des Normbereichs, im Stimulationstest wurden Werte im unteren Normbereich erreicht.

b) Die thyreotrope Achse ist insuffizient

fT3 und fT4 liegen unterhalb des Normbereichs, TSH liegt unterhalb des Normbereichs, kein Stimulationstest durchgeführt.

fT3 und fT4 liegen unterhalb des Normbereichs, TSH liegt unterhalb des Normbereichs, Stimulationstest negativ

c) TSH wird vermehrt produziert

Bei den Patienten der vorliegenden Studie war eine TSH- Überproduktion immer Reaktion von SD Erkrankungen, die mit erniedrigten SD Hormonwerten einhergingen. Eine Autonomie der thyreotropen Zellen der HP kam nicht vor.

d) Die thyreotrope Achse ist substituiert

Es wurde regelmäßig ein thyroxinhaltiges Präparat in unterschiedlicher Dosierung eingenommen.

e) Die thyreotrope Achse ist nicht beurteilbar, weil keine Hormonwerte zum Zeitpunkt der Erhebung vorliegen

Es liegen weder fT3, fT4 noch TSH- Werte, noch Unterlagen über eine Substitution mit T4 wegen Insuffizienz der thyreotropen Zellen vor.

Zur Auswertung wurden diese Ergebnisse zu drei Kategorien zusammengefaßt. Nur die Gemessenen wurden gezählt:

Die thyreotrope Achse wurde als intakt gewertet, wenn a) vorlag .

Die thyreotrope Achse wurde als defekt gewertet, wenn b), c) oder e) vorlag.

TSH wurde vermehrt produziert, wenn d) vorlag.

Die Patienten mit Zustand nach Thyreoidektomie wurden beachtet und dementsprechend bewertet.

Ein Problem waren Patienten mit niedrigen fT3, fT4 Werten, die nie richtig ausgetestet wurden und dann zum Beispiel aufgrund einer Jodmangelstruma mit T4 substituiert worden sind, bei intakter HP-Funktion. Die beschriebenen Patienten fallen in die Kategorie e) der defekten Achse.

Zur Beurteilung der corticotropen Achse:

b) Die corticotrope Achse ist teilinsuffizient

1. Cortisol liegt unterhalb des Normbereichs.
2. Cortisol und ACTH liegen unterhalb des Normbereichs, im Stimulationstest werden Werte im unteren Normbereich erreicht.

c) Die corticotrope Achse ist insuffizient

Cortisol und ACTH liegen unterhalb des Normbereichs. Kein Stimulationstest durchgeführt.

Cortisol und ACTH liegen unterhalb des Normbereichs und konnten nicht stimuliert werden.

d) ACTH wird vermehrt produziert

Autonome Überproduktion der corticotropen Zellen, im Dexamethasonhemmtest nicht suppressierbar.

e) Die corticotrope Achse ist substituiert

Es wird Hydrocortison in unterschiedlicher Dosierung eingenommen.

f) Die corticotrope Achse ist nicht beurteilbar, weil keine Hormonwerte zum Zeitpunkt der Erhebung vorliegen

Es liegen weder Cortisol, noch ACTH, noch Unterlagen über eine Substitution wegen Insuffizienz der corticotropen Zellen vor.

Zur Auswertung wurden diese Ergebnisse zu drei Kategorien zusammengefaßt. Nur die Gemessenen wurden gezählt :

Die corticotrope Achse wurde als intakt gewertet, wenn a) vorlag .

Die corticotrope Achse wurde als defekt gewertet, wenn b), c) oder e) vorlag.

ACTH wurde vermehrt produziert, wenn d) vorlag.

Zu Kapitel 2.2.1.: Erhebungsbogen

- 1. Identifikationsnummer der Patienten**
- 2. Geschlecht: w= weiblich, m= männlich**
- 3. Geburtsdatum**
- 4. Größe: in cm**
- 5. Gewicht: in kg**
- 6. PLZ: Postleitzahl vom Wohnort des Patienten**
- 7. Begleithyperprolaktinämie bei Diagnosestellung: PRL 25-49 ng/ml bei HIA, ASRF**
- 8. Datum der Erstdiagnose**
- 9. Datum der Anfangs- bzw. Erstsymptome**
- 10. Erstdiagnostiker, Arzt der die Erstdiagnose stellt**
- 11. Leitsymptom Sehstörungen**
- 12. Leitsymptom Kopfschmerzen**
- 13. Leitsymptom Libidoverlust**
- 14. Leitsymptom Galaktorrhö**
- 15. Leitsymptome eines M. Cushing: Fettverteilungsstörungen (Vollmondgesicht, Büffelnacken, Stammfettsucht, Hypertonie, diabetogene Stoffwechsellage)**
- 16. Leitsymptome einer Akromegalie: Bei unverschlossenen Epiphysenfugen: Gigantismus, bei abgeschlossenem Wachstum: Akro- und Viszeromegalie**
- 17. Leitsymptome einer Hypothyreose: Gewichtszunahme, Obstipation, Bradykardie, Antriebsarmut, Leistungsabfall, trockene Haut, Haarausfall, erhöhte Kälteempfindlichkeit.**
- 18. Leitsymptom Nebenniereninsuffizienz: Hypotonie, Gewichtsverlust, Dehydration, Pigmentierung von Haut- und Schleimhäuten, Leistungsabfall, schnelle Ermüdbarkeit, Addison-Krise.**
- 19. Leitsymptom starker Durst**
- 20. Leitsymptom Oligomenorrhö**
- 21. Leitsymptom Amenorrhö**
- 22. Leitsymptom unerfüllter Kinderwunsch**
- 23. Letsymptom Chiasmasyndrom**
- 24. Zufallsbefund**

25. Endokrinologische Diagnostik vor Behandlung:
26. HIA: Hormoninaktive Adenome
27. HPA: Hormonproduzierende Adenome: PRL, ACTH,STH
28. ASRF: andere selläre Raumforderungen
29. Zustand nach Ovarrektomie beidseits,
30. Zustand nach Hysterektomie
31. Zustand nach Thyreoidektomie
32. Hormonmangel prae Operation
33. Behandlung prae Operation
34. Dopaminagonisten-Gabe prae Operation
35. Andere Medikamenten Gabe prae Operation
36. Mikrotumor (MI \leq 10mm), Makrotumor (MA $>$ 10mm),
37. Tumorage, 1=intraseellär, 2= extrasellär, 3= intra- und extrasellär
38. Therapie chirurgisch
39. Art der Operation, 1= transshpenoidal, 2= transkranial, 3=anderer Weg
40. Datum der Operation
41. Therapie medikamentös
42. Strahlentherapie
43. Strahlentherapie mit γ -Kniife
44. Strahlentherapie konventionell
45. Rezidiv
46. Resttumor
47. Lage des Rezidiv, i=intraseellär, s=supraseellär, p=paraseellär
48. Größe des Rezidiv, 1=MI, 2=MA
49. Therapie des Rezidiv/Resttumor chirurgisch
50. Therapie des Rezidiv/Resttumor radiologisch mit γ -Kniife
51. Therapie des Rezidiv/Resttumor medikamentös
52. Zeitpunkt des Auftritts des ersten Rezidiv
53. Zeitpunkt des Auftritts des zweiten Rezidiv
54. Zeitpunkt des Behandlungsbeginn des ersten Rezidiv
55. Zeitpunkt des Behandlungsbeginn des zweiten Rezidiv

56. Medikament der Rezidiv/Resttumor Behandlung

57. Hormonsubstitution nach Therapie

58. Besserung der Erstsymptome:

59. Sehstörungen

60. Kopfschmerzen

61. Libidoverlust

62. Galaktorrhö

63. Oligomenorrhö

64. Amenorrhö

65. Symptome des M. Cushing

66. Symptome der Akromegalie

67. Symptome der Hypothyreose

68. Symptome der Nebenniereninsuffizienz

69. Starker Durst

70. Sonstige Symptome

Hypophysenfunktion vor Behandlung:

71. somatotrope Achse, S0:

-nicht bestimmt
-nicht beurteilbar, weil substituiert
-insuffizient
-teilinsuffizient
-normal
-erhöht

72. gonadotrope Achse, GO:

-nicht bestimmt
-nicht beurteilbar, weil substituiert
-insuffizient
-teilinsuffizient
-normal
-erhöht

73. thyreotrope Achse, T0:

-nicht bestimmt
-nicht beurteilbar, weil substituiert
-insuffizient
-teilinsuffizient
-normal
-erhöht

74. corticotrope Achse, A0:

-nicht bestimmt
-nicht beurteilbar, weil substituiert
-insuffizient
-teilinsuffizient
-normal
-erhöht

75. Hypophysenhinterlappenfunktion, Vasopressin, VO: -nicht bestimmt
-insuffizient
-normal

76. Prolaktinserumkonzentration, P0: -nicht bestimmt
-normal unter DA
-normal
-25-49ng/ml
-50-199ng/ml
≥200ng/ml
≥800ng/ml
-erhöht trotz DA

77. Datum der ersten Medikamenteneinnahme bei nicht operierten Patienten

78. –157. Hypophysenfunktion nach Behandlung: S1-P13, Termin1-13.

Erläuterungen zu den Spalten S0-P13:

- 0 = Wert vor Behandlung
- 1 = 1-3 Monate nach Behandlung
- 2 = 4-9 Monate nach Behandlung
- 3 = 10-14 Monate nach Behandlung
- 4 = 15-20 Monate nach Behandlung
- 5 = 21-28 Monate nach Behandlung
- 6 = 29-41 Monate nach Behandlung
- 7 = 42-54 Monate nach Behandlung
- 8 = 55-66 Monate nach Behandlung
- 9 = 67-78 Monate nach Behandlung
- 10 = 79-90 Monate nach Behandlung
- 11 = 91-102 Monate nach Behandlung
- 12 = 103-114 Monate nach Behandlung
- 13 = 115-126 Monate nach Behandlung

Zu Kapitel 2.2.4.: Regeln der Interpolation zur Beurteilung der Hormonanalysen im Zeitverlauf

1. Ist mindestens ein Hormon bestimmt, nehmen wir nicht gemessene Hormone als normwertig an, denn wurde mindestens ein Hormon gemessen und die anderen Hormone desselben Patienten aber nicht, gab es keinen klinischen Hinweis auf Störungen des Regelkreises.
2. Wurde vor und nach einem fehlenden Termin ein Hormon substituiert, können wir es im Zwischentermin als substituiert annehmen.
3. Wurden ein oder mehrere Hormone vor einem fehlenden Termin substituiert und nach dem fehlenden Termin als normal angegeben, können wir annehmen, daß während des Zeitraumes, in dem der fehlende Termin liegt, auch substituiert wurde, also deshalb keine Notiz gemacht wurde, weil keine Änderung stattgefunden hat.
4. Für den Termin vor OP können wir keine Interpolation vornehmen.
5. Wird vor OP (Termin 0) ein erniedrigter Spiegel eines Hormons gemessen, fehlen dann Messungen für Termin 1 (1-3 Monate postoperativ und für Termin 2 (4-9 Monate postoperativ) liegt die Information vor, daß selbiges Hormon substituiert wurde, so können wir annehmen, daß das Hormon an Termin 1 auch substituiert werden mußte.
6. Bei den operierten Patienten können wir die corticotrope Achse an Termin 1(1-3 Monate nach OP) immer als substituiert annehmen, wenn keine anderen Ergebnisse vorliegen, weil perioperativ standardisiert für 1-3 Monate Hydrocortison substituiert wird.
7. Wenn ein Patient über einen langen Zeitraum substituiert wurde und im letzten vorhandenen Termin des vorher substituierten Hormons dieses Hormon nicht bestimmt wurde, nehmen wir an, daß auch hier weiter substituiert wurde.
8. Wurde im Verlauf niemals die somatotrope Achse getestet, wird sie als nicht gemessen betrachtet und nicht als normal angenommen.

9. Danksagungen

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von Prof. Dr. med. G.K. Stalla und wurde von Herrn Prof. Dr. med. L. Schaaf betreut. Ich danke Ihnen herzlich für die Überlassung des Themas, für Diskussionsbereitschaft, Interesse, Geduld und konstruktive Kritik.

Bei Herrn Dr. med. W. Oefelein möchte ich mich für die Unterstützung bei Erstellung der Datenbanken und bei Frau Dr. med. Z. Korali für die fachliche Unterstützung bedanken.

Mein ganz besonderer Dank geht an Herrn Dr. A. Yassouridis und Herrn K. Hechenbichler von der statistischen Abteilung des MPI für Psychiatrie für die Auswertungen und Berechnungen der Ergebnisse.

Für die Unterstützung der Mitarbeiter/innen der Neuroendokrinen Abteilung in Einzelfragen des Untersuchungsprozederes und zu Details der laborchemischen Auswertungen möchte ich mich herzlich bedanken.

Meiner Freundin Frau Dr. med. Julia Eberle möchte ich für die eingehende Durchsicht meiner Arbeit danken.

Außerdem möchte ich meiner Familie und meinem Freund Uli Schmidhammer für die fortwährende Unterstützung und Rücksicht bei der Erstellung dieser Arbeit danken.

10. Lebenslauf

Name: Sandra Hoge
Geburtsdatum: 12. September 1970
Geburtsort: Hannover
Anschrift: Holzstraße 39
80469 München
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1977-1990 Freie Waldorfschule Hannover
31. Mai 1990 Allgemeine Hochschulreife

Studium:

1992-2000 Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Praktische Tätigkeiten:

1990-1991 Krankenpflege im Rahmen eines Freiwilligen Sozialen
Jahres im Agnes-Karll-Krankenhaus in Hannover
1991-1992 Au-pair Aufenthalt in Florida/USA
1998-2002 Schriftliche Arbeit zur Dissertation am Max-Planck-Institut
für Psychiatrie, im Bereich Neuroendokrinologie bei
Professor Dr. med. G.K. Stalla, betreut von Professor Dr.
med. L. Schaaf
1999 Praktisches Jahr an der Ludwig-Maximilians-Universität
München, Wahlfach Frauenheilkunde
2001-2002 Durchführung eines TOSCA Glaumkomscreenings
(Gemeinschaftsprojekt von Siemens Medical Solutions,
der Augenklinik der TU München u.a.,
gefördert durch die Europäische Kommission).