

Aus der
endokrinologischen Ambulanz des
Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München
Direktorin: Prof. Dr. Dr. Elisabeth Binder
sowie der
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Ludwig-Maximilians-Universität in München
Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke

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

vorgelegt von

Carl Mathis Wild

aus

Stuttgart

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Günter K. Stalla

Mitberichterstatter: PD Dr. Philipp Karschnia
Prof. Dr. Stefan R. Bornstein

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Anastasia Athanasoulia-Kaspar

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2024

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Wild, Carl Mathis

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Einfluss einer sekundären adrenalen Insuffizienz und der Hydrocortisoidsis im Rahmen hormoninaktiver sellärer und parasellärer Tumore auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schlaf

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

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

Fischach, 27. Mai 2024

Carl Mathis Wild

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	4
Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	7
Publikationsliste	8
1. Beitrag zu den verfassten Fachartikeln	10
1.1 Beitrag zu Fachartikel 1	10
1.2 Beitrag zu Fachartikel 2	10
2. Einleitung	12
2.1 Übergreifende Fragestellung Hintergrund	12
2.2 Funktion der Hypophyse	12
2.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindneachse	13
2.3.1 Substitutionstherapie bei sekundärer adrenaler Insuffizienz	13
2.4 Einfluss der sekundären adrenalen Insuffizienz und der Hydrocortisonsubstitution auf die Lebensqualität – Hintergrund Publikation 1	14
2.5 Einfluss der sekundären adrenalen Insuffizienz und der Hydrocortisonsubstitution auf Schlafrhythmus und Schlafqualität bei hormoninaktiven sellären und parasellären Tumoren – Hintergrund Publikation 2	15
3. Zusammenfassung:	17
3.1 Zusammenfassung C.M. Wild et al., 2020 & C. M. Wild et al. 2022 .	17
3.1.1 Hintergrund	17
3.1.2 Fragestellung	17
3.1.3 Methoden	17
3.1.4 Ergebnisse	18
3.1.5 Diskussion.....	19
3.1.6 Fazit	21
4. Abstract	22
4.1 Summary C.M. Wild et al., 2020 & C. M. Wild et al. 2022	22
4.1.1 Introduction	22
4.1.2 Objectives	22
4.1.3 Methods	22
4.1.4 Results	23
4.1.5 Discussion.....	23
4.1.6 Conclusion	25

5.	Fachartikel 1: Health-related quality of life in patients with non-functioning pituitary adenoma: a special focus on hydrocortisone replacement dose.....	26
6.	Fachartikel II: Sleep patterns in patients treated for non-secreting intra- and parasellar tumors: A self-report case control study	27
7.	Literaturverzeichnis	28
	Danksagung.....	33

Abkürzungsverzeichnis

ACTH: adrenokortikotropes Hormon / Adrenocorticotropin

AI: Nebennierenrindeninsuffizienz / adrenal insufficiency

BDI: Beck-Depressions-Inventar / Beck-Depression-Inventory

BT: Zubettgehzeit / Bed Time

CG: Kontrollgruppe / Control group

CRH: Corticotropin-Releasing-Hormon / corticotropin-releasing-hormone

ESS: Epworth sleepiness scale

HC: Hydrocortison / Hydrocortisone

HPA-Achse: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse / Hypothalamic-pituitary-adrenal axis

HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität / Health related quality of Life

LE: Tageslichtexposition / daylight exposition

MCTQ: Münchner Chronotyp Fragebogen / Munich chronotype questionnaire

MS: Mittelschlaf / midsleep

NFPA: hormoninaktive Hypophysenadenome / nonfunctioning pituitary 7denoma

NST: hormominaktive selläre und paraselläre Tumore / non secreting sellar and parasellar tumor

PAI: primäre adrenale Insuffizienz / primary adrenal insufficiency

PSQI: Pittsburg sleep quality index

SAI: sekundäre adrenale Insuffizienz / secondary adrenal insufficiency

SCN: Nucleus suprachiasmaticus

SD: Schlafdauer / sleep duration

SF-36: Short Form 36 Gesundheitsfragebogen / Short Form 36 health survey

SI: benötigte Zeit zum Aufstehen / Sleep interia

SL: benötigte Zeit zum Einschlafen / Sleep latency

SO: Einschlafzeit / Sleep onset

SQ: Schlafqualität / sleep quality

SR: Schlafrhythmus / Sleep pattern

STAI: State-Trait-Angstinventar / State-Trait Anxiety Inventory

TBT: Gesamte Zeit im Bett / total bed time

Publikationsliste

Fachartikel

Wild CM, Garrido F, Dannecker C, Köpke MB, Chateau MC, Boissière-Michot F, Heidegger HH, Vattai A, Kessler M, Jeschke U, Cavaillès V. Prognostic Relevance of Tumor-Infiltrating Immune Cells in Cervix Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 12;15(20):4952. doi: 10.3390/cancers15204952. PMID: 37894319; PMCID: PMC10605287.

Wanka G, Jueckstock J, Wild CM, Vattai A, Fürst S, Heidegger HH, Kuhn C, Schmoeckel E, Jeschke U, Dannecker C. MTA1 as negative prognostic marker in vulvar carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023 Aug;149(9):6191-6201. doi: 10.1007/s00432-023-04579-4. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36689059; PMCID: PMC10356867.

Köpke MB, Wild CM, Schneider M, Pochert N, Schneider F, Sagasser J, Kühn T, Untch M, Hinske C, Reiger M, Traidl-Hoffmann C, Dannecker C, Jeschke U, Ditsch N. Elderly and Patients with Large Breast Volume Have an Increased Risk of Seroma Formation after Mastectomy-Results of the SerMa Pilot Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 13;15(14):3606. doi: 10.3390/cancers15143606. PMID: 37509269; PMCID: PMC10377181.

Mittelberger J, Seefried M, Löb S, Kuhn C, Franitza M, Garrido F, Wild CM, Ditsch N, Jeschke U, Dannecker C. The programmed cell death protein 1 (PD1) and the programmed cell death ligand 1 (PD-L1) are significantly downregulated on macrophages and Hofbauer cells in the placenta of preeclampsia patients. *J Reprod Immunol*. 2023 Jun;157:103949. doi: 10.1016/j.jri.2023.103949. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37079975.

Garrido F, Wild CM, Jeschke U, Dannecker C, Mayr D, Cavaillès V, Mahner S, Kost B, Heidegger HH, Vattai A. Expression of Progesterone Receptor A as an Independent Negative Prognosticator for Cervical Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 1;24(3):2815. doi: 10.3390/ijms24032815. PMID: 36769131; PMCID: PMC9917985.

Wild CM, Stieg M, Stalla GK, Jung-Sievers C, Auer MK, Athanasoulia-Kaspar AP. Sleep patterns in patients treated for non-secreting intra- and parasellar tumors: A self-report case-control study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 24;13:1044197. doi: 10.3389/fendo.2022.1044197. PMID: 36506041; PMCID: PMC9730232.

Garrido F, Wild CM, Mittelberger J, Dobler F, Schneider M, Ansorge N, Köpke M, Strieder A, Ditsch N, Jeschke U, Dannecker C. The Role of Chemokines in Cervical Cancers. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Oct 21;57(11):1141. doi: 10.3390/medicina57111141. PMID: 34833360; PMCID: PMC8619382.

Wild CM, Stieg M, Stalla GK, Auer MK, Athanasoulia-Kaspar AP. Health-related quality of life in patients with non-functioning pituitary adenoma: a special focus on hydrocortisone replacement dose. *Qual Life Res*. 2020 Dec;29(12):3325-3331. doi: 10.1007/s11136-020-02582-7. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32737686.

Pochert, N., Schneider, M., Köpke, M. B., Wild, M., Mattmer, A., Sagasser, J., Golas, M. M., Banys-Paluchowski, M., Metz, A., Hinske, C., Reiger, M., Jeschke, U., Dannecker, C., Neumann, A., Traidl-Hoffmann, C., Untch, M., Kühn, T., & Ditsch, N. (2023). Th2/Th17 cell associated cytokines found in seroma fluids after breast cancer surgery. *Archives of gynecology and obstetrics*, 308(5), 1621–1627. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07074-w>

Abstracts

Wild Carl Mathis, Garrido Fabian, Dannecker Christian, Köpke Melitta B., Chateau M.-C., Boissière-Michot F., Heidegger H. H., Vattai A., Kessler M., Jeschke Udo, Cavailles V.. Einfluss von Tumor infiltrierenden Lymphozyten und Steroidrezeptoren sowie Genexpression-steuernder Proteine und epigenetischer Veränderungen auf das Überleben bei Patientinnen mit Zervixkarzinom [Abstract]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2023;83(6):732-733. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1768833>

Wild Carl Mathis, Garrido Fabian, Dannecker Christian, Köpke Melitta B., Chateau M.-C., Boissière-Michot F., Heidegger H. H., Vattai A., Kessler M., Jeschke Udo, Cavailles V.. Expression von Progesteron Rezeptor A im Stroma von Zervixkarzinomen: Korrelation mit dem Überleben [Abstract]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2023;83(6):733. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1768834>

1. Beitrag zu den verfassten Fachartikeln

Beide Publikationen sind im Rahmen der NeoExNet-Studie entstanden. Die Datensammlung und Auswertung wurde im Rahmen von NeoExNET (Network of Excellence for Endocrine Tumors), einer klinischen und präklinischen Studienplattform und Kooperation zwischen dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie und der Ludwig-Maximilians-Universität München, durchgeführt. Alle Patienten haben eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben und die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt.

Dabei erstreckte sich mein Beitrag auf das Versenden der Fragebögen sowie die Eingabe der Antworten in die Datenbank. Die Daten aus den Fragebögen wurden zudem von mir mit den medizinischen Unterlagen der Patientinnen und Patienten abgeglichen. Im Verlauf erfolgte die statistische Auswertung, Datenanalyse und Erstellung des Manuskripts.

1.1 Beitrag zu Fachartikel 1

Nach dem Erfassen der Daten und einer selbstständigen Literaturrecherche bestand mein Beitrag darin, die Hypothese für den Fachartikel zu formulieren, die statistischen Analysen inklusive linearer Regression durchzuführen und die Ergebnisse für den Artikel aufzubereiten. Anhand der Literaturrecherche und den vorliegenden Daten wurde der Fachartikel eigenständig verfasst. Dabei fand eine Supervision durch Matthias K. Auer und Anastasia Athanasoulia-Kaspar statt. Die weiteren Ko-Autorinnen und Ko-Autoren haben sowohl bei der Erhebung der Daten, der notwendigen Aufklärung der Patientinnen und Patienten sowie mit kritischen Rückfragen zum Manuskript unterstützt und die statistischen Methoden überprüft.

1.2 Beitrag zu Fachartikel 2

Für den zweiten Fachartikel wurde die Hypothese nach meiner Literaturrecherche anhand einer gemeinsamen Idee mit Matthias K. Auer eigenständig entwickelt. Im nächsten Schritt wurde die statistische Analyse unter Berücksichtigung des multiplen Testens mit anschließender Interpretation und Darstellung der Ergebnisse von mir durchgeführt. Für den Fachartikel wurden der Methoden-, der Ergebnisteil und auch Teile der Einleitung unter Anleitung von Anastasia Athanasoulia-Kaspar durch mich verfasst. Für die weitere Erstellung des Manuskripts standen Anastasia Athanasoulia-Kaspar und ich in einem engen und kritischen Austausch miteinander. Die weiteren Ko-Autorinnen und Ko-Autoren haben die

1 Beitrag zu den verfassten Fachartikeln

Patientinnen und Patienten aufgeklärt, die Arbeit am Manuskript mit kritischen Rückfragen unterstützt und die statistischen Methoden überprüft.

2. Einleitung

2.1 Übergreifende Fragestellung Hintergrund

Patientinnen und Patienten mit Hypophysenadenomen leiden unabhängig von der Hormonproduktion unter einer verminderten Lebensqualität (HRQoL). Dabei sind die Einschränkungen der HRQoL in der Gruppe der hormoninaktiven Hypophysenadenome (NFPA) ausgeprägter als in der Gruppe mit kontrolliertem Morbus Cushing, Akromegalie oder Prolaktinomen¹. Zudem wird eine Veränderung des Tagesrhythmus², des Schlafrhythmus (SR)^{3,4} und eine Reduktion der Schlafqualität (SQ)⁵ bei Vorliegen eines NFPA berichtet. Diese Veränderungen können sowohl durch den Tumor, die operative Entfernung, eine ggf. erfolgte Bestrahlung oder Funktionseinschränkungen der Hypophyse sowie die dann notwendige Substitutionstherapie auftreten bzw. entstehen. Dabei ist der Einfluss der jeweiligen Faktoren weiterhin Stand aktueller Untersuchungen. Die Rolle einer sekundären adrenalen Insuffizienz ist aufgrund der vielfältigen Wirkungen, der circadianen Rhythmik und der Gefahren sowohl einer Unter- als auch Überdosierung hervorzuheben.

Ziel dieser Dissertation ist es, den Einfluss einer sekundären adrenalen Insuffizienz und der Substitution mit Hydrocortison (HC) im Rahmen hormoninaktiver sellärer und parasellärer Tumore (NST) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, den SR und die SQ zu untersuchen.

2.2 Funktion der Hypophyse

Die Hypophyse ist die zentrale Hormondrüse in der Sella turcica und über den Hypophysenstiel mit dem Hypothalamus verbunden. Sie nimmt eine zentrale Rolle in verschiedenen Hormonachsen ein und wird über den Hypothalamus gesteuert. Sie besteht aus zwei Lappen, die sich aufgrund der Embryologie strukturell und funktionell unterscheiden. Die im Vorderlappen lokalisierte Adenohypophyse produziert selbst Hormone, die zum Teil weitere endokrine Drüsen ansteuern, zum Teil aber auch direkt an den Zielzellen ansetzen. Die wichtigsten gebildeten Hormone sind adrenocorticotropes Hormon (ACTH), das thyroideastimulierende Hormon, das follikelstimulierende Hormon, das luteinisierende Hormon, das Somatotropin, Prolactin, Melanotropin und Endorphin. Die Neurohypophyse im Hinterlappen ist eine Ausstülpung des Zwischenhirns und produziert im Gegensatz zum Vorderlappen keine Hormone, sondern dient als Speicher und Ausschüttungsorgan für Oxytocin und das antidiuretische Hormon.

Die korrekte Funktion der Hypophyse kann sowohl durch Tumore, zumeist gutartige Adenome der Hypophyse selbst, oder durch deren Therapie eingeschränkt werden. Jedoch können auch umliegende Strukturen, wie der Nucleus suprachiasmaticus (SCN) betroffen sein.

2.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindneachse

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HPA-Achse) ist eine der Achsen, die durch die Hypophyse mitgesteuert wird. Dabei wird von der Hypophyse ACTH produziert. Die Produktion und pulsatile Ausschüttung wird durch das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) des Hypothalamus gesteuert. Durch die Ausschüttung von ACTH werden in der Zonula Fasciculata der Nebennierenrinde pulsatil Glucocorticoide sezerniert. Diese Glucocorticoide, v.a. Cortisol sind überlebenswichtig und steuern vielfältige Prozesse. Sie sind unter anderem an der Regulation des Stoffwechsels, der Steuerung des Schlaf-Wachrhythmus, des Verhaltens und der Reaktion auf innere und äußere Stressoren wichtig⁶. Die Plasmalevel von CRH, ACTH und Cortisol unterliegen einem circadianen Rhythmus. Die Ausschüttung beginnt zwischen 2:00 und 3:00 Uhr. In den frühen Morgenstunden ist die Konzentration von ACTH und Cortisol am höchsten und fällt zur Nacht ab. Dabei wirkt CRH stimulierend auf die Hypophyse und ACTH stimulierend auf die Nebennierenrinde. Cortisol hemmt die Ausschüttung von CRH und ACTH. Sowohl bei physischem Stress wie z.B. Erkrankungen, Verletzungen, Infektionen, Schock etc. als auch bei psychischem oder emotionalem Stress wie Krankheit oder Tod einer nahestehenden Person, Überlastung am Arbeitsplatz etc. kann der circadiane Rhythmus in einen ultradianen Rhythmus übergehen.

2.3.1 Substitutionstherapie bei sekundärer adrenaler Insuffizienz

Eine sekundäre adrenale Insuffizienz (SAI) liegt bei einer Störung der HPA-Achse aufgrund eines Ausfalls der Sekretion von ACTH durch die Hypophyse vor. Die Inzidenz wird mit ca. 42 Fällen pro 100.000 Personen⁷ angegeben. Unabhängig von der Genese einer adrenalen Insuffizienz erfolgt die Substitution meistens mit HC. Um den circadianen Rhythmus nachzuahmen, kommen verschiedene Substitutionsregime oder Dual-release Präparate⁸ und in Studien auch die kontinuierliche subkutane Hydrocortisonsubstitution⁹ zum Einsatz. Jedoch kann die pulsatile Ausschüttung bisher nur unzureichend nachgeahmt werden. Um eine ausreichende Substitution zu gewährleisten, werden 15-25 mg HC am Tag verabreicht⁸. Die Dosis liegt damit über der physiologisch gebildeten Menge von 5-6mg/qm^{10,11}. Jedoch weist das Gen des Glucocorticoidrezeptors

Polymorphismen auf, die zu einer individuell unterschiedlichen Sensitivität für Cortisol führen¹². Dabei ist zu beachten, dass bisher keine Biomarker zur Überwachung einer adäquaten Substitution mit Hydrocortison vorhanden sind¹³.

Eine Unterversorgung kann zu einer letalen adrenalen Krise führen¹⁴. Die Inzidenz liegt dabei bei 5-10 adrenalen Krisen / 100 Patientenjahre mit einer Mortalität von 0,5 / 100 Patientenjahren¹⁵. Eine chronische Überdosierung kann zu Osteoporose^{16,17}, metabolischen Störungen¹⁸, Erhöhung der Mortalität¹⁹ allgemein oder durch kardiovaskulären Ursachen²⁰ führen.

Die heutigen Substitutionsregime und Dosen haben eine Reduktion der Mortalität und Morbidität erreicht¹³. Trotzdem bestehen Unterschiede zwischen der physiologischen Sekretion und der Substitutionstherapie. Es ist bekannt, dass sich die Hormonspiegel im Plasma und in den verschiedenen Geweben unterscheiden. Trotzdem orientiert sich die Substitutionstherapie an den Plasmaspiegeln¹³. Die Höhe der HC-Substitution richtet sich deshalb nach der subjektiven Gesundheit der Patientinnen und Patienten, der physiologisch produzierten Cortisolmenge und der ärztlichen Einschätzung^{13,21}.

Diese Imperfektion kann trotz adäquater Substitution zusammen mit der Grunderkrankung und deren Auswirkungen und Therapie zu einer verminderten HRQoL und sowie Beeinträchtigungen im SR und der SQ führen. Die möglichen Auswirkungen der Substitutionstherapie und der Einfluss der NST sind das übergeordnete Thema der beiden Publikationen.

2.4 Einfluss der sekundären adrenalen Insuffizienz und der Hydrocortisonsubstitution auf die Lebensqualität – Hintergrund Publikation 1

Patientinnen und Patienten mit hormoninaktiven NST haben im Vergleich sowohl zur Normalbevölkerung^{3,22-24} als auch zu Personen mit gut eingestellten hormonaktiven sellären und parasellären Tumoren eine eingeschränkte Lebensqualität¹. Dabei konnten negative Einflüsse z.B. durch eine postoperative Bestrahlung²⁵, Einschränkung der Funktion der Hypophyse^{24,26} etc. gezeigt werden.

Die Datenlage zum Einfluss der bei einer SAI notwendigen HC-Substitution ist Gegenstand der aktuellen Forschung mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. Dabei wird häufig die HC-Substitution bei primärer adrenaler Insuffizienz (PAI) und SAI untersucht. Einzelne Studien berichten über eine Steigerung der Lebensqualität bei höherer HC-Substitution²⁷, während andere keinen Einfluss zeigen konnten²⁸⁻³². Mehrere Studien zeigen einen negativen Einfluss einer steigenden HC-Gesamtdosis auf die HRQoL^{22,33-37}. Dabei wird die HC-Gesamtdosis

oft getrennt vom gewählten Substitutionsregime betrachtet. So wurde bei der PAI im Vergleich zwischen zwei oder drei Dosen am Tag kein Unterschied für die HRQoL beschrieben³⁰. In einer randomisierten Studie war die HRQoL bei drei Einnahmen am Tag und einer höheren Dosis hingegen schlechter³⁷. Neben der negativen Auswirkung auf die HRQoL wird auch über eine Zunahme depressiver Symptome bei mehr als 30mg Hydrocortison am Tag berichtet³⁵. Dies ist vereinbar mit den erhöhten Cortisolspiegeln bei Patientinnen und Patienten mit Major Depression, bei denen auch der circadiane Rhythmus der HPA-Achse gestört ist³⁸.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass die HRQoL nicht nur durch die oben genannten Faktoren beeinflusst wird, sondern auch durch psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen oder Angststörungen. So tragen Depressionen und Angststörungen auch bei Patientinnen und Patienten mit NST zu einer Reduktion der Lebensqualität bei^{4,39}. Ebenso berichten die Patientinnen und Patienten über mehr Fatigue und Tagesmüdigkeit⁴⁰. Diese Symptome werden zum Teil einem Mangel an HC zugeschrieben, sodass die tägliche Gesamtdosis erhöht wird. Allerdings konnte auch ein negativer Einfluss von höheren HC-Dosen auf die SQ gezeigt werden⁴¹.

Der unklare Einfluss von psychiatrischen Erkrankungen wie Angststörungen und Depressionen und einer SAI bzw. der HC-Gesamtdosis sind die Fragestellung für die erste Publikation. Dabei wurde zuerst die HRQoL zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne SAI verglichen. In einem zweiten Schritt wurde explorativ untersucht, welche Faktoren in unserem Kollektiv die Lebensqualität beeinflussen. Diese wurden gemeinsam mit anderen Einflussfaktoren aus der Literatur mittels linearer Regression untersucht.

2.5 Einfluss der sekundären adrenalen Insuffizienz und der Hydrocortisonsubstitution auf Schlafrhythmus und Schlafqualität bei hormoninaktiven sellären und parasellären Tumoren – Hintergrund Publikation 2

Eine der vielfältigen physiologischen Auswirkungen von Cortisol und der HPA-Achse ist ein Beitrag zur Regulierung des Schlafs^{42,43}. Der Schlaf-Wach-Rhythmus ist eng verbunden mit dem Chronotyp, der die Verhaltensmanifestation des individuellen circadianen Rhythmus darstellt⁴⁴. Dabei variiert der Chronotyp in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und gewählter Population⁴⁵. Zudem gibt es

Unterschiede zwischen dem eigenen circadianem Rhythmus und äußeren Einflussfaktoren wie Arbeit oder gesellschaftliche Ereignissen, die zu Schlafmangel führen können⁴⁶. Diese Abweichung vom eigenen Chronotyp sowie der daraus resultierende Schlafmangel und ggf. auch eingeschränkte SQ können zu einer Einschränkung der HRQoL⁴⁷ und gesundheitlichen Problemen⁴⁸ führen.

Bei Patientinnen und Patienten mit NST und SAI können verschiedene Faktoren zu einer Beeinträchtigung des Chronotyps, des SR und der SQ führen. Eine mögliche Verletzung des zentralen Zeitgebers im SCN durch den Tumor, die Operation oder die Bestrahlung kann zu einer Schlafstörung führen^{49,50}. Patientinnen und Patienten mit Hypophysenadenomen haben eine erhöhte Rate an psychiatrischen Störungen wie Depressionen⁴. Auch im Rahmen von Depressionen kommt es häufig zu Schlafstörungen⁵¹. Ein weiterer Einflussfaktor auf die Entstehung von Schlafstörungen bei SAI ist die Tatsache, dass der physiologische circadiane Rhythmus der Hormone der HPA-Achse nur unvollständig nachgeahmt werden kann. So steigt der Cortisolspiegel physiologischerweise zwischen 2:00 und 3:00 Uhr an und die Ausschüttung der Hormone erfolgt pulsatil. Bei der gängigen oralen Substitution wird unabhängig vom Einnahmeschema die erste Dosis nach dem Aufstehen eingenommen.

All diese Faktoren können zu den bei Patientinnen und Patienten mit NST beschriebenen Schlafstörungen beitragen²⁻⁵.

Ziel der zweiten Publikation ist zum einen der Vergleich des SR zwischen Patientinnen und Patienten mit NST und einer großen, nach Alter und Geschlecht gematchten, Kontrollgruppe (CG). Zum anderen soll dabei die Rolle einer SAI und der notwendigen HC-Substitution auf den SR und die SQ untersucht werden.

3. Zusammenfassung:

3.1 Zusammenfassung C.M. Wild et al., 2020 & C. M. Wild et al. 2022

3.1.1 Hintergrund

Patientinnen und Patienten mit NST berichten sowohl über eine Einschränkung der HRQoL als auch über eine Veränderung des SR mit Reduktion der SQ^{3,4,52-54}. Dies kann durch verschiedene Einflussfaktoren wie die Therapie des Tumors, Gesichtsfeldausfälle, Depressivität oder Beeinträchtigung der Funktion der Hypophyse bedingt sein. Eine adrenale Insuffizienz (AI) hat unabhängig von der Genese oder von Begleiterkrankungen einen negativen Einfluss auf die HRQoL und den SR²². Bei dem Vorliegen einer SAI werden verschiedene physische und psychische Einflussfaktoren auf die HRQoL^{4,33,36,55,56}, den SR und die SQ^{3,4,53,54} diskutiert. Dabei ist vor allem der Einfluss der notwendigen Substitutionstherapie mit HC unklar^{27,31,33,34}.

3.1.2 Fragestellung

In der vorliegenden Dissertation wurden die Einflüsse auf die HRQoL, den SR und die SQ bei Patientinnen und Patienten mit NST untersucht. Dabei lag ein besonderer Schwerpunkt auf dem Einfluss der SAI, der Substitutionstherapie sowie psychischer Störungen.

3.1.3 Methoden

Die Patientinnen und Patienten wurden in der neuroendokrinen Ambulanz des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München von 2013 bis 2014 rekrutiert. In der Studie 1 wurden 95 Patientinnen und Patienten mit nicht hormoninaktiven Hypophysenadenomen (NFPA) eingeschlossen, in Studie 2 104 Patientinnen und Patienten mit NST. Die nach Alter und Geschlecht gematchte CG zum Vergleich des SR mit der Normalbevölkerung wurde von der Plattform „the WeP“ des Munich Center for Neuroscience des Instituts für medizinische Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität München rekrutiert. Es wurden Fragebögen für die medizinische Vorgeschichte verwendet, die mit der medizinischen Akte vervollständigt wurden. Des Weiteren wurden folgende standardisierte Fragebögen verwendet, um die HRQoL (Short Form 36 Gesundheitsfragebogen (SF-36))^{57,58}, die Depressivität und Angststörungen (Beck-Depression-In-

ventar (BDI)^{59,60}, State-Trait-Angstinventar (STAI)⁶¹⁻⁶³, die Schlafqualität (Pittsburg sleep quality index (PSQI))^{64,65}, die Tagesschläfrigkeit (Epworth sleepiness scale (ESS))⁶⁶⁻⁶⁸ und den Schlafrhythmus (Münchener Chronotype Fragebogen (MCTQ))^{46,69,70} zu erfassen. Für die Analysen wurden beim SF-36 die drei Hauptscores für die gesamte Gesundheit, die physische und die psychische Gesundheit verwendet.

Im ersten Artikel wurden HRQoL, SQ, Tagesschläfrigkeit, Depressivität und Angststörungen zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne SAI verglichen. Um mögliche Einflussfaktoren auf die HRQoL zu finden, wurde eine explorative Korrelationsanalyse angeschlossen. Die signifikanten Werte wurden mittels linearer Regression auf ihren Einfluss auf die HRQoL untersucht.

Im zweiten Artikel wurde der SR zwischen allen Patientinnen und Patienten mit der CG verglichen. Zur Untersuchung des Einflusses einer SAI wurde die Gruppe mit SAI sowohl mit der CG als auch mit der Gruppe ohne SAI verglichen. Mittels einer Korrelationsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen der HRQoL und dem SR untersucht. Um multiples Testen zu berücksichtigen, wurde das Signifikanzniveau angepasst.

3.1.4 Ergebnisse

In der ersten Publikation konnte kein signifikanter Unterschied für die HRQoL, die SQ oder die Tagesschläfrigkeit zwischen Patientinnen und Patienten mit oder ohne SAI gezeigt werden. Die HRQoL war negativ mit dem weiblichen Geschlecht, dem BMI, dem Zustand nach Bestrahlung, der gonadotropen Insuffizienz, der unbehandelten somatotropen Insuffizienz, der täglichen HC-Gesamtdosis, dem PSQI, der Tagesschläfrigkeit, dem BDI und dem STAI korreliert. In einer linearen Regression für den SF-36 gesamte Gesundheit, in die alle signifikanten Parameter der Korrelationsanalyse eingeschlossen wurden, zeigte sich, dass diese negativ durch das weibliche Geschlecht, den BDI oder den STAI sowie die HC-Gesamtdosis beeinflusst wurde. In einer differenzierten Betrachtung zeigte sich, dass die HC-Gesamtdosis nur für den SF-36 physische Gesundheit signifikant ist und nicht für den SF-36 psychische Gesundheit. Für das BDI und das STAI ergaben sich gegensätzliche Ergebnisse. Es wurde nur die psychische und nicht die physische HRQoL signifikant beeinflusst.

In der zweiten Publikation zeigte sich im Vergleich zur gesunden CG kein Unterschied für den Chronotyp, gemessen als „Mittelschlaf“(MS). Jedoch gingen Patientinnen und Patienten früher zu Bett (BT), schiefen früher ein (SO), benötigten weniger Zeit zum Aufstehen (SI), während die Schlafdauer (SD) und die gesamte

Zeit im Bett (TBT) länger war als in der CG. In der Subgruppenanalyse zur Untersuchung der Rolle der SAI war die Tageslichtexposition (LE) in der SAI-Kohorte signifikant kürzer bei einem Trend zu einer längeren Zeit zum Einschlafen (SL). Im Vergleich der Kohorte mit einer SAI und ohne eine SAI mit der CG waren die Ergebnisse ähnlich wie im Vergleich aller Patientinnen und Patienten mit der CG. Jedoch war in der SAI-Kohorte die LE signifikant kürzer bei gleichzeitig signifikant längerer SL. Dieser Unterschied bestand für Patientinnen und Patienten ohne eine SAI nicht. Der ESS, der PSQI, die HC-Gesamtdosis und eine längere SL waren negativ mit der HRQoL korreliert. Es zeigte sich eine signifikante, positive Korrelation zwischen der LE und dem SF-36 psychische Gesundheit sowie dem PSQI während eine längere LE mit einer kürzeren SL korreliert war.

3.1.5 Diskussion

Die Untersuchung der HRQoL bei Patientinnen und Patienten mit einem NFPA zeigte einen negativen Einfluss einer höheren HC-Gesamtdosis, der auch von Ragnarsson³³ gezeigt werden konnte. In den Studien von Ritvonen et al.²⁸ oder Kluger et al.²⁹ war die HC-Gesamtdosis ohne signifikanten Einfluss. Bleicken et al. berichteten über einen negativen Einfluss einer HC-Gesamtdosis von mehr als 30mg am Tag sowohl auf die HRQoL als auch auf depressive Symptome. Um den Einfluss von HC und depressiven Erkrankungen auf die HRQoL zu differenzieren, wurde eine lineare Regression durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die allgemeine HRQoL sowohl durch die HC-Dosis als auch durch psychische Erkrankungen beeinflusst wurde, während die physische HRQoL durch HC und nicht durch psychische Erkrankungen beeinflusst wurde. Für die psychische HRQoL war das Ergebnis umgekehrt, psychische Erkrankungen hatten im Vergleich zur HC-Gesamtdosis einen signifikanten Einfluss.

Die Untersuchung des SR und der SQ zeigte, dass Patientinnen und Patienten früher zu Bett gehen und früher einschlafen. Diese Veränderung kann einen Kompensationsmechanismus für die in mehreren Studien berichtete vermehrte Fatigue, Tagesmüdigkeit, Angststörungen und Depressionen darstellen. Diese Symptome bestehen trotz Entfernung des Tumors und adäquater Substitutionstherapie⁷¹⁻⁷³. Die Datenlage zu veränderten Schlafrythmen ist uneinheitlich. So berichtet Joustra et al. über ähnliche Unterschiede, die auf eine Schädigung des SCN, entweder durch Kompression durch den Tumor oder durch die operative Entfernung, zurückgeführt werden⁵³.

Biermasz et al. berichten ebenfalls über ähnliche Alterationen³. Andere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen NST und SR darstellen, jedoch wurde

3 Zusammenfassung:

nicht der gesamte MCTQ genutzt und kleine CG gewählt, die von den Erkrankten selbst ausgesucht wurden^{40,54}.

Die Untersuchung des Einflusses einer SAI ergab eine kürzere LE und längere SL, sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe als auch zur Gruppe ohne eine SAI. Ein Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen konnte in unserem Kollektiv nicht gezeigt werden²¹. Joustra et al. berichten über eine verminderte Tagesaktivität und erhöhte Tagesschläfrigkeit und Veränderungen des SR bei einer SAI im Vergleich zu einer PAI⁵³. Die kürzere LE in unserer Studie kann Ausdruck der verminderten Tagesaktivität sein.

Bei einer PAI wird eine vermehrte Fatigue ohne Veränderungen des SR berichtet⁷⁴. Eine kontinuierliche subkutane HC-Substitution führte in diesem Kollektiv zu einer Verbesserung dieser Beschwerden⁷⁵. Die Umstellung der Substitutionstherapie auf ein Dual-release HC kann helfen, die Fatigue zu verbessern⁷⁶. Dadurch könnte eine Steigerung der physischen Aktivität ermöglicht werden, die zu einer Verbesserung der psychischen Verfassung und des Schlafs führen kann⁷⁷. Die dadurch verlängerte LE könnte die bei einem NST erhöhten Melatoninspiegel⁷⁸ senken, die ebenfalls zu einer verlängerten SL beitragen.

Grundsätzlich gibt es zwei Erklärungsversuche: Eine abendliche Einnahme von HC kann zu einem unphysiologischen Cortisolspiegel und damit zu einer verlängerten SL führen. Jedoch kann auch eine verminderte LE durch Fatigue und Tagesschläfrigkeit mit Mittagschlaf zu einer längeren SL führen.

Eine Gesamtdosis von mehr als 20mg HC war mit einer kürzeren Vorbereitungszeit zum Schlafen, einem früheren SO und einer längeren SD korreliert. Der Versuch die eigene Energie durch mehr HC zu erhöhen, führte zu Veränderungen im SR, die auf mehr Fatigue hinweisen. Dies ist vergleichbar mit dem Befund, dass eine höhere HC-Dosis zur Nacht zu mehr Schlafstörungen führt⁴¹, die auch beim Cushing Syndrom bekannt sind⁷⁹.

Die HRQoL war wie in der Studie von van der Klaauw⁵⁴ mit der SQ, der Tagesschläfrigkeit und der SL korreliert.

Bei der Bewertung der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass für die Kontrollgruppe nur der MCTQ und keine anderen Fragebögen wie der ESS oder der PSQI verfügbar waren. Darüber hinaus hängt die Genauigkeit solcher Fragebögen von der Selbstauskunft ab und Selbstauskunftsstudien haben Gültigkeitsprobleme. Patientinnen und Patienten können sowohl Symptome schwerer oder häufiger schildern, um ihre Situation schlechter erscheinen zu lassen, als auch die Schwere oder Häufigkeit von Symptomen niedriger angeben, um ihre Situation besser darzustellen. Außerdem können sie sich irren oder falsch erinnern

und dadurch Fragen falsch beantworten. Aufgrund des retrospektiven Designs fehlen zudem Daten. Eine prospektive Studie hätte dagegen den Vorteil, dass alle interessierenden Parameter erhoben und ggf. mit Messungen erfasst werden können.

3.1.6 Fazit

Die HRQoL von Patientinnen und Patienten mit NFPA unterscheidet sich nicht zwischen Patientinnen und Patienten mit oder ohne SAI. Bei Patientinnen und Patienten mit einer SAI wird der SF-36 Score gesamte Gesundheit und SF-36 Score physische Gesundheit durch die tägliche HC-Gesamtdosis negativ beeinflusst, während die SF-36 mentale Gesundheit nicht durch die tägliche HC-Gesamtdosis, sondern durch psychische Erkrankungen wie Depressionen oder Angststörungen beeinflusst wird.

Der SR von Patientinnen und Patienten mit NST ist verändert. In der Behandlung sollten diese Veränderungen durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte erklärt und mittels standardisierter Fragebögen erfasst werden. Darüber hinaus sollte in der operativen Behandlung alles darangesetzt werden, den SCN zu schonen. In der Substitutionstherapie sollte eine Tagesdosis von mehr als 20 mg HC vermieden werden und eine Substitution mit dual-release Formaten erfolgen.

4. Abstract

4.1 Summary C.M. Wild et al., 2020 & C. M. Wild et al. 2022

4.1.1 Introduction

Patients with NST suffer from reduced HRQoL and alterations of SR with diminished SQ^{3,4,52-54}. This can be caused by various influencing factors like the therapy of the tumor, visual field defects, depression or hypopituitarism. An adrenal insufficiency (AI) has a negative impact on HRQoL and SR, regardless of the genesis or comorbidities²². For SAI different physical and psychological factors influencing HRQoL^{4,33,36,55,56}, SR and SQ^{3,4,53,54} are discussed. Especially the influence of the necessary HC-substitution is unclear^{27,31,33,34}.

4.1.2 Objectives

In this thesis, the influences on HRQoL, SR and SQ in patients with NST were investigated. A special focus was placed on the influence of SAI, substitution therapy and mental disorders.

4.1.3 Methods

The patients were recruited in the neuroendocrinology outpatient clinic of the Max Planck Institute of Psychiatry in Munich from 2013 to 2014. Study 1 enrolled 95 patients with non-functioning pituitary adenomas (NFPA) and Study 2 included 104 patients with NST. The CG matched by age and gender to compare the SR with the normal population was recruited by the platform "the WeP" of the Munich Center for Neuroscience of the Institute of Medical Psychology at LMU. Medical history questionnaires were used, which were completed with the medical file. In addition, the following standardized questionnaires were used to assess HRQoL (Short Form 36 Health survey (SF-36))^{57,58}, depression and anxiety disorders (Beck-Depression-Inventory (BDI))^{59,60}, State-Trait Anxiety Inventory (STAI))⁶¹⁻⁶³, sleep quality (Pittsburg sleep quality index (PSQI))^{64,65}, daytime sleepiness (Epworth Sleepiness scale (ESS))⁶⁶⁻⁶⁸ and sleep rhythm (Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ))^{46,69,70}. The three main scores for global health, physical health and mental health were used for analyzing the SF-36.

In the first article, HRQoL, SQ, daytime sleepiness, depression and anxiety disorders were compared between patients with and without SAI. In order to find possible influencing factors on HRQoL, an exploratory correlation analysis was

followed. The significant values were examined by linear regression for their influence on HRQoL.

In the second article, the SR between all patients was compared with the CG. To investigate the influence of SAI, the group with SAI was compared with both the CG and the group without SAI. A correlation analysis was used to investigate the relationship between HRQoL and SR. The significance level was adjusted to allow for multiple testing.

4.1.4 Results

In the first publication, no significant difference was shown for HRQoL, SQ or daytime sleepiness between patients with or without SAI. HRQoL was negatively correlated with female gender, BMI, post-irradiation status, gonadotropic insufficiency, untreated somatotrophic insufficiency, total daily HC dose, PSQI, daytime sleepiness, BDI and STAI. A linear regression for the SF-36 global health, including all significant parameters of the correlation analysis, showed that this was negatively influenced by female gender, BDI or STAI as well as the HC total dose. A differentiated analysis showed that HC total dose was only significant for the SF-36 physical health and not for SF-36 mental health. Contrasting results were obtained for the BDI and STAI. Only SF-36 mental health and not the SF-36 physical health was significantly influenced.

In the second publication, there was no difference for the chronotype, measured as „midsleep“, compared to healthy CG. However, patients went to bed earlier (BT), fell asleep earlier (SO), needed less time to get up (SI), while sleep duration (SD) and total bedtime (TBT) were longer than in the CG. In the subgroup analyses investigating the role of SAI, daylight exposure (LE) was significantly shorter with an SAI cohort with a trend towards a longer time to fall asleep (SL). In comparison of the cohort with an SAI and without an SAI with the CG, the results were similar to those in comparison of all patients with the CG. However, in the SAI cohort, the LE was significantly shorter with a significantly longer SL. This difference was not found in patients without SAI. The ESS, the PSQI, the total HC dose and a longer SL was negatively correlated with HRQoL. There was a significant, positive correlation between LE and SF-36 mental health as the PSQI, while a longer LE was correlated with a shorter SL.

4.1.5 Discussion

The investigation of HRQoL in patients with NFPA showed a negative influence of a higher total HC dose, which was also shown by Ragnarsson et al.³³. In the studies of Ritvonen et al.²⁸ or Kluger et al.²⁹ the total HC dose had no significant

influence. Bleicken et al. reported a negative influence of a total HC dose of more than 30 mg per day on both HRQoL and depressive symptoms. In order to differentiate the influence of HC and depressive disorders on HRQoL a linear regression was carried out. This showed that the general HRQoL was influenced both by the total HC dose and by mental illness, while the physical HRQoL was influenced by HC and not by mental illness. The result for mental HRQoL was the opposite, with mental illness having a significant influence compared to the total GC dose.

The SR and SQ examination showed that patients go to bed earlier and fall asleep earlier. This change may be a compensatory mechanism for the increased fatigue, daytime sleepiness, anxiety disorders and depression reported in several studies. These symptoms persist despite the removal of the tumor adequate substitution therapy⁷¹⁻⁷³. The findings for altered sleep rhythm is inconsistent. Joustra et al. report similar differences that are attributed to damage to the suprachiasmatic nucleus (SCN), either through compression by the tumor or through surgical removal⁵³.

Biermasz et al. also report about similar alterations³. Other studies were unable to show a relationship between NST and SR, but they did not use the whole MCTQ and chose small CGs that were selected by the patients themselves^{40,54}.

The investigation of the influence of an SAI revealed a shorter LE and longer SL, both in comparison to the CG and to the group without SAI. There was no correlation with psychiatric disease in our collective²¹. Joustra et al. report about a reduced daytime activity, increased daytime sleepiness and changes in SR for patients with SAI compared to patients with PAI⁵³. The shorter LE in our study may be an expression of reduced daytime activity.

Increased fatigue without changes in SR is observed in PAI⁷⁴. Continuous subcutaneous HC substitution led to an improvement in these symptoms in this collective⁷⁵. Switching the substitution therapy to a dual-release HC may help to improve fatigue⁷⁶. This could enable an increase in physical activity, that can lead to an improvement in mental state and sleep⁷⁷. The extended LE resulting from this change could lower the melatonin level associated with NST⁷⁸, which also contribute to prolonged SL.

Basically, there are two explanatory approaches: Evening application of HC can lead to an unphysiological cortisol level and, consequently, an extended SL. However, a reduced LE due to fatigue and daytime sleepiness with a nap can also result in a longer SL.

A total dose HC of more than 20 mg was associated with a shorter time to sleep preparation, an earlier SO and a longer SD. The attempt to increase energy through higher HC doses led to changes in the SR, indicating more fatigue. This is comparable to findings that a higher HC dose in the evening leads to more sleep disturbance⁴¹, which are also known in Cushing's syndrom⁷⁹.

HRQoL was correlated with SQ, daytime sleepiness and SL like in the study by van der Klaauw⁵⁴.

When evaluating the results, it must be taken into account that only the MCTQ and no other questionnaires such as the ESS or the PSQI were available for the CG. The accuracy of such questionnaires also depends on self-report and self-report studies have validity problems. Patients may describe symptoms more severely or more frequently to make their situation appear worse, or they may report a lower severity or frequency of symptoms to make their situation appear better. In addition, they may make mistakes or misremember and thus answer questions incorrectly. Due to the retrospective design, there is also a lack of data. A prospective study, on the other hand, would have the advantage that all parameters of interest could be collected and, if necessary, recorded with measurements.

4.1.6 Conclusion

The HRQoL of patients with NFPA does not differ between patients with or without SAI. In patients with SAI, the score for SF-36 global health and SF-36 physical health are negatively influenced by the daily HC total dose, while SG-36 mental health is not influenced by daily HC total dose but rather by mental disorders like anxiety or depression.

The SR of patients with NST is altered. These changes should be explained by treating physicians and assessed through standardized questionnaires. Furthermore, in surgical interventions, efforts should be made to preserve the SCN. In substitution therapy, a daily dose exceeding 20 mg HC should be avoided and substitution with dual-release formats is recommended.

5 Fachartikel 1: Health-related quality of life in patients with non-functioning pituitary adenoma: a special focus on hydrocortisone replacement dose

5. Fachartikel 1: Health-related quality of life in patients with non-functioning pituitary adenoma: a special focus on hydrocortisone replacement dose

Carl Mathis Wild¹, Mareike Stieg², Günter K Stalla^{2,3}, Matthias K Auer², Anastasia P Athanasoulia-Kaspar⁴

Affiliations

¹Gynecology and Obstetrics, Medical Faculty, University of Augsburg, Stenglinstrasse 2, 86156, Augsburg, Germany.

²Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität, Ludwig-Maximilians Universität München, Ziemssenstr. 1, 80336, Munich, Germany.

³Medicover Neuroendocrinology, Orleansplatz 3, 81667, Munich, Germany.

⁴Medicover Neuroendocrinology, Orleansplatz 3, 81667, Munich, Germany. anastasia.athanasoulia-kaspar@medicover.de.

<https://doi.org/10.1007/s11136-020-02582-7>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11136-020-02582-7#citeas>

6. Fachartikel II: Sleep patterns in patients treated for non-secreting intra- and parasellar tumors: A self-report case control study

Carl Mathis Wild¹, Mareike Stieg², Günter K. Stalla^{2,3}, Caroline Jung-Sievers⁴, Matthias K. Auer³, and Anastasia P. Athanasoulia-Kaspar^{2,3}

Affiliations

¹Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Germany

²Medicover Neuroendocrinology, Orleansplatz, Munich, Germany

³Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany

⁴Chair of Public Health and Health Services Research Institute for Medical Information Processing, Biometry and Epidemiology (IBE) of the Ludwig Maximilian University of Munich, Pettenkofer School of Public Health, Munich, Germany

<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1044197>

<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.1044197/full>

7. Literaturverzeichnis

1. Vega-Beyhart A, Enriquez-Estrada VM, Bello-Chavolla OY, et al. Quality of life is significantly impaired in both secretory and non-functioning pituitary adenomas. *Clinical endocrinology* 2019;90(3):457-467. (In eng). DOI: 10.1111/cen.13915.
2. Joustra SD, Thijs RD, van den Berg R, et al. Alterations in diurnal rhythmicity in patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma: a controlled study and literature review. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2014;171(2):217-28. DOI: 10.1530/EJE-14-0172.
3. Biermasz NR, Joustra SD, Donga E, et al. Patients previously treated for nonfunctioning pituitary macroadenomas have disturbed sleep characteristics, circadian movement rhythm, and subjective sleep quality. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96(5):1524-32. DOI: 10.1210/jc.2010-2742.
4. Leistner SM, Klotsche J, Dimopoulou C, et al. Reduced sleep quality and depression associate with decreased quality of life in patients with pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology* 2015;172(6):733-743. DOI: 10.1530/eje-14-0941.
5. Barlas T, Yalcin MM, Avci DE, et al. Sleep quality in patients with non-functioning pituitary adenoma: impact of replacement therapies with an emphasis on the time of hydrocortisone. *Pituitary* 2023;26(4):411-418. (In eng). DOI: 10.1007/s11102-023-01328-1.
6. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocr Rev* 2020;41(3) (In eng). DOI: 10.1210/endrev/bnaa002.
7. Hahner S, Ross RJ, Arlt W, et al. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):19. (In eng). DOI: 10.1038/s41572-021-00252-7.
8. Nowotny H, Ahmed SF, Bensing S, et al. Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis. *Endocrine* 2021;71(3):586-594. (In eng). DOI: 10.1007/s12020-021-02649-6.
9. Oksnes M, Bjornsdottir S, Isaksson M, et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of Addison's disease: a randomized clinical trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014;99(5):1665-74. DOI: 10.1210/jc.2013-4253.
10. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1991;72(1):39-45. (In eng). DOI: 10.1210/jcem-72-1-39.
11. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *The Journal of pediatrics* 1990;117(6):892-6. (In eng).
12. van Rossum EF, Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:333-57. (In eng). DOI: 10.1210/rp.59.1.333.
13. Romijn J, Smit J, Lamberts S. Intrinsic imperfections of endocrine replacement therapy. *European Journal of Endocrinology* 2003;149(2):91-97. DOI: 10.1530/eje.0.1490091.
14. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2010;162(3):597-602. (In eng). DOI: 10.1530/eje-09-0884.
15. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2015;172(3):R115-24. (In eng). DOI: 10.1530/eje-14-0824.

7 Literaturverzeichnis

16. Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? *Clinical endocrinology* 1997;46(3):255-61. (In eng).
17. Løvås K, Gjesdal CG, Christensen M, et al. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *European Journal of Endocrinology* 2009;160(6):993-1002. DOI: 10.1530/eje-08-0880.
18. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91(10):3954-61. (In eng). DOI: 10.1210/jc.2006-0524.
19. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1996;81(3):1169-72. (In eng). DOI: 10.1210/jcem.81.3.8772595.
20. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336(8710):285-8. (In eng) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1973979>).
21. Wild CM, Stieg M, Stalla GK, Auer MK, Athanasoulia-Kaspar AP. Health-related quality of life in patients with non-functioning pituitary adenoma: a special focus on hydrocortisone replacement dose. *Quality of Life Research* 2020. DOI: 10.1007/s11136-020-02582-7.
22. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, et al. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007;92(10):3912-22. (In eng). DOI: 10.1210/jc.2007-0685.
23. Andela CD, Staufenbiel SM, Joustra SD, Pereira AM, van Rossum EF, Biermasz NR. Quality of life in patients with adrenal insufficiency correlates stronger with hydrocortisone dosage, than with long-term systemic cortisol levels. *Psychoneuroendocrinology* 2016;72:80-6. (In eng). DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.06.015.
24. Dekkers OM, Klaauw AA, Pereira AM, et al. Quality of Life Is Decreased after Treatment for Nonfunctioning Pituitary Macroadenoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(9):3364-3369. DOI: doi:10.1210/jc.2006-0003.
25. Crouzeix G, Morello R, Thariat J, Morera J, Joubert M, Reznik Y. Quality of Life but not Cognition is Impacted by Radiotherapy in Patients with Non-Functioning Pituitary Adenoma. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2019;51(3):178-185. (In eng). DOI: 10.1055/a-0850-9448.
26. Tanemura E, Nagatani T, Aimi Y, Kishida Y, Takeuchi K, Wakabayashi T. Quality of life in nonfunctioning pituitary macroadenoma patients before and after surgical treatment. *Acta Neurochirurgica* 2012;154(10):1895-1902. (journal article). DOI: 10.1007/s00701-012-1473-3.
27. Karppinen A, Ritvonen E, Roine R, et al. Health-related quality of life in patients treated for non-functioning pituitary adenomas during the years 2000-2010. *Clinical endocrinology* 2015 (In Eng). DOI: 10.1111/cen.12967.
28. Ritvonen E, Karppinen A, Sintonen H, et al. Normal long-term health-related quality of life can be achieved in patients with functional pituitary adenomas having surgery as primary treatment. *Clinical endocrinology* 2015;82(3):412-21. (In eng). DOI: 10.1111/cen.12550.
29. Kluger N, Matikainen N, Sintonen H, Ranki A, Roine RP, Schalin-Jantti C. Impaired health-related quality of life in Addison's disease--impact of replacement therapy, comorbidities and socio-economic factors. *Clinical endocrinology* 2014;81(4):511-8. (In eng). DOI: 10.1111/cen.12484.
30. Alonso N, Granada ML, Lucas A, et al. Evaluation of two replacement regimens in primary adrenal insufficiency patients. Effect on clinical symptoms, health-related quality of life and biochemical parameters. *J Endocrinol Invest* 2004;27(5):449-454. (In English). DOI: 10.1007/BF03345290.

7 Literaturverzeichnis

31. Wichers M, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmuller D. The influence of hydrocortisone substitution on the quality of life and parameters of bone metabolism in patients with secondary hypocortisolism. *Clinical endocrinology* 1999;50(6):759-65. (In eng) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10468948>).
32. Behan L-A, Rogers B, Hannon MJ, et al. Optimizing glucocorticoid replacement therapy in severely adrenocorticotropin-deficient hypopituitary male patients. *Clinical endocrinology* 2011;75(4):505-513. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04074.x>.
33. Ragnarsson O, Mattsson AF, Monson JP, et al. The relationship between glucocorticoid replacement and quality of life in 2737 hypopituitary patients. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2014;171(5):571-9. DOI: 10.1530/EJE-14-0397.
34. Danilowicz K, Bruno OD, Manavela M, Gomez RM, Barkan A. Correction of cortisol overreplacement ameliorates morbidities in patients with hypopituitarism: a pilot study. *Pituitary* 2008;11(3):279-85. (In eng). DOI: 10.1007/s11102-008-0126-2.
35. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, et al. Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clinical endocrinology* 2010;72(3):297-304. (In eng). DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03596.x.
36. Tiemensma J, Andela CD, Kaptein AA, et al. Psychological morbidity and impaired quality of life in patients with stable treatment for primary adrenal insufficiency: cross-sectional study and review of the literature. *European Journal of Endocrinology* 2014;171(2):171-182. DOI: 10.1530/eje-14-0023.
37. Benson S, Neumann P, Unger N, et al. Effects of standard glucocorticoid replacement therapies on subjective well-being: a randomized, double-blind, crossover study in patients with secondary adrenal insufficiency. *European Journal of Endocrinology* 2012;167(5):679-685. DOI: 10.1530/eje-12-0351.
38. Doolin K, Farrell C, Tozzi L, Harkin A, Frodl T, O'Keane V. Diurnal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Measures and Inflammatory Marker Correlates in Major Depressive Disorder. *Int J Mol Sci* 2017;18(10) (In eng). DOI: 10.3390/ijms18102226.
39. Slagboom TNA, Deijen JB, Van Bunderen CC, Knoop HA, Drent ML. Psychological well-being and illness perceptions in patients with hypopituitarism. *Pituitary* 2021;24(4):542-554. (In eng). DOI: 10.1007/s11102-021-01131-w.
40. Klaauw AAvd, Dekkers OM, Pereira AM, Kralingen KWv, Romijn JA. Increased Daytime Somnolence despite Normal Sleep Patterns in Patients Treated for Nonfunctioning Pituitary Macroadenoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92(10):3898-3903. DOI: doi:10.1210/jc.2007-0944.
41. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2009;160(5):719-29. (In eng). DOI: 10.1530/eje-08-0874.
42. Steiger A. Neurochemical regulation of sleep. *J Psychiatr Res* 2007;41(7):537-52. (In eng). DOI: 10.1016/j.jpsychires.2006.04.007.
43. Steiger A. Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. *Sleep medicine reviews* 2002;6(2):125-38. (In eng). DOI: 10.1053/smrv.2001.0159.
44. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin--a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* 2011;93(3):350-84. (In eng). DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.12.004.
45. Roenneberg T. Having Trouble Typing? What on Earth Is Chronotype? *Journal of biological rhythms* 2015;30(6):487-91. DOI: 10.1177/0748730415603835.
46. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *Journal of biological rhythms* 2003;18(1):80-90. (In eng). DOI: 10.1177/0748730402239679.

7 Literaturverzeichnis

47. Matsui K, Yoshiike T, Nagao K, et al. Association of Subjective Quality and Quantity of Sleep with Quality of Life among a General Population. *International journal of environmental research and public health* 2021;18(23) (In eng). DOI: 10.3390/ijerph182312835.
48. Roenneberg T, Merrow M. The Circadian Clock and Human Health. *Current Biology* 2016;26(10):R432-R443. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.011>.
49. Borgers AJ, Romeijn N, van Someren E, Fliers E, Alkemade A, Bisschop PH. Compression of the optic chiasm is associated with permanent shorter sleep duration in patients with pituitary insufficiency. *Clinical endocrinology* 2011;75(3):347-53. (In eng). DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04053.x.
50. Edgar DM, Dement WC, Fuller CA. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1993;13(3):1065-79. (In eng).
51. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med* 2019;23(4):2324-2332. (In eng). DOI: 10.1111/jcmm.14170.
52. Andela CD, Scharloo M, Pereira AM, Kaptein AA, Biermasz NR. Quality of life (QoL) impairments in patients with a pituitary adenoma: a systematic review of QoL studies. *Pituitary* 2015;18(5):752-76. (In eng). DOI: 10.1007/s11102-015-0636-7.
53. Joustra SD, Kruijssen E, Versteegen MJ, Pereira AM, Biermasz NR. Determinants of altered sleep-wake rhythmicity in patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014;99(12):4497-505. (In eng). DOI: 10.1210/jc.2014-2602.
54. van der Klaauw AA, Biermasz NR, Pereira AM, et al. Patients cured from craniopharyngioma or nonfunctioning pituitary macroadenoma (NFMA) suffer similarly from increased daytime somnolence despite normal sleep patterns compared to healthy controls. *Clinical endocrinology* 2008;69(5):769-74. (In eng). DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03284.x.
55. van der Klaauw AA, Kars M, Biermasz NR, et al. Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas. *Clinical endocrinology* 2008;69(5):775-84. (In eng). DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03288.x.
56. Milian M, Honegger J, Gerlach C, Psaras T. Health-related quality of life and psychiatric symptoms improve effectively within a short time in patients surgically treated for pituitary tumors—a longitudinal study of 106 patients. *Acta Neurochirurgica* 2013;155(9):1637-1645. (journal article). DOI: 10.1007/s00701-013-1809-7.
57. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care* 1992;30(6):473-83. (In eng).
58. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med* 1995;41(10):1359-66. (In eng). DOI: 10.1016/0277-9536(95)00115-n.
59. Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M. Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). *Der Nervenarzt* 2007;78(6):651-656. (journal article). DOI: 10.1007/s00115-006-2098-7.
60. Wang Y-P, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2013;35:416-431. (http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462013000400416&nrm=iso).
61. Bieling PJ, Antony MM, Swinson RP. The State--Trait Anxiety Inventory, Trait version: structure and content re-examined. *Behaviour Research and Therapy* 1998;36(7-8):777-788. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0005-7967\(98\)00023-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0005-7967(98)00023-0).
62. Caci H, Baylé FJ, Dossios C, Robert P, Boyer P. The Spielberger trait anxiety inventory measures more than anxiety. *European Psychiatry* 2003;18(8):394-400. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2003.05.003>.

7 Literaturverzeichnis

63. Laux; L, Glanzmann; P, Schaffner; P, Spielberger CD. Das State-Trait-Angstinventar (STAI) : theoretische Grundlagen und Handanweisung. Weinheim: Beltz, 1981.
64. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research* 1989;28(2):193-213. (In eng).
65. Backhaus J, Riemann D. Schlafstörungen bewältigen [Coping with sleep disorders]. Beltz Psychologie Verlags Union. Weinheim (in German); 1996.
66. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14(6):540-5. (In eng).
67. Johns M. Rethinking the assessment of sleepiness. *Sleep medicine reviews* 1998;2(1):3-15. (In eng).
68. Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN, Russi EW. German version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration* 1999;66(5):440-7. (In eng). DOI: 10.1159/000029408.
69. Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social Jetlag: Misalignment of Biological and Social Time. *Chronobiology international* 2006;23(1-2):497-509. DOI: 10.1080/07420520500545979.
70. Roenneberg T, Allebrandt KV, Merrow M, Vetter C. Social jetlag and obesity. *Current biology : CB* 2012;22(10):939-43. DOI: 10.1016/j.cub.2012.03.038.
71. Zhao X, Wang T, Sheng G, Tang Y, Shen M, Yang J. The fatigue, sleep and physical activity in postoperative patients with pituitary adenoma: what we can do. *Transl Cancer Res* 2020;9(3):1779-1786. (In eng). DOI: 10.21037/tcr.2020.02.47.
72. Biermasz NR. The burden of disease for pituitary patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33(2):101309. (In eng). DOI: 10.1016/j.beem.2019.101309.
73. Sommerfelt H, Sagberg LM, Solheim O. Impact of transsphenoidal surgery for pituitary adenomas on overall health-related quality of life: a longitudinal cohort study. *British journal of neurosurgery* 2019;33(6):635-640. (In eng). DOI: 10.1080/02688697.2019.1667480.
74. Lovas K, Husebye ES, Holsten F, Bjorvatn B. Sleep disturbances in patients with Addison's disease. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2003;148(4):449-56. (In eng).
75. Lovas K, Husebye ES. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2007;157(1):109-12. (In eng). DOI: 10.1530/eje-07-0052.
76. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al. Improved Cortisol Exposure-Time Profile and Outcome in Patients with Adrenal Insufficiency: A Prospective Randomized Trial of a Novel Hydrocortisone Dual-Release Formulation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;97(2):473-481. DOI: doi:10.1210/jc.2011-1926.
77. Hartescu I, Morgan K, Stevinson CD. Increased physical activity improves sleep and mood outcomes in inactive people with insomnia: a randomized controlled trial. *Journal of sleep research* 2015;24(5):526-34. (In eng). DOI: 10.1111/jsr.12297.
78. Pickering L, Jennum P, Gammeltoft S, Poulsgaard L, Feldt-Rasmussen U, Klose M. Sleep-wake and melatonin pattern in craniopharyngioma patients. *European Journal of Endocrinology* 2014;170(6):873-884. DOI: 10.1530/eje-13-1025.
79. Ismailogullari S, Karaca Z, Firat ST, Unluhizarci K, Kelestimur F. Cushing Syndrome is Associated with Increased Stage N2 Sleep and Decreased SWS Partially Reversible After Treatment. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2021;53(9):608-615. (In eng). DOI: 10.1055/a-1542-8816.

Danksagung

Mein Dank gilt all denen, die mich während des Prozesses der Dissertation begleitet haben.

Besonders hervorheben möchte ich Anastasia Athanasoulia-Kaspar, mit der ich während der Verfassung der Publikationen in einem regen und konstruktiven Austausch stand und die als Betreuerin immer ansprechbar war. Mit drei Kindern weiterhin als Ärztin tätig zu sein und sich zu habilitieren, ist mir ein großes Vorbild. Auch Matthias K. Auer möchte ich besonders danken, da die Forschungsfragen in gemeinsamen Gesprächen entstanden und gereift sind. Prof. Günter K. Stalla danke ich für das Vertrauen und die gute Betreuung.

Ein besonderer Dank gilt meiner Frau Franziska, die mich auf vielfältige Weise unterstützt, mir die Zeiten für das wissenschaftliche Arbeiten ermöglicht und mich immer wieder ermutigt hat. Ohne sie wäre mein Weg nicht möglich. Ich danke auch meinen beiden Kindern Elias und David, die immer wieder auf mich verzichten mussten und müssen, wenn ich Zeit für die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen benötige.

Darüber hinaus bin ich dankbar, dass mir sowohl meine Eltern als auch Schwiegereltern zur Seite standen und stehen. Ohne die Unterstützung bei den vielfältigen anderen Aufgaben hätte ich kaum die Möglichkeit gehabt, mich auf diese Arbeit zu konzentrieren. Namentlich ungenannt danke ich all meinen Wegbegleitern, die Anteil genommen und für Ausgleich gesorgt haben.