

Aus der Abteilung für Endokrinologie der Medizinische Klinik m.S.
Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen
Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die hypophysäre Funktion nach Resektion eines Hypophysenadenoms

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Markus Kringe

aus Siegen

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. Ch. J. Strasburger
 2. Prof. Dr. med. H. Wallaschofski
 3. Prof. Dr. med. P. Vajkoczy

Datum der Promotion: 23.06.2013

Gewidmet meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 4 |
| 1.1 Hypophysenanatomie und -funktion..... | 4 |
| 1.2 Aktive und inaktive Hypophysenadenome | 5 |
| 1.3 Therapieoptionen und postoperative endokrinologische Diagnostik | 6 |
| 1.4 Fragestellung | 7 |
| 2. Methodik..... | 10 |
| 2.1 Patientenrekrutierung und zeitlicher Rahmen der Verlaufskontrollen | 10 |
| 2.2 Kriterien für die Beurteilbarkeit der Hormonachsen | 11 |
| 2.3 Weiteres Vorgehen | 13 |
| 2.4 Statistische Analyse | 14 |
| 3. Ergebnisse | 15 |
| 3.1 Patienten..... | 15 |
| 3.2 Tumorart | 15 |
| 3.3 Pathologischer Befund | 15 |
| 3.4 Perioperative Komplikationen | 16 |
| 3.5 Ophthalmologischer Befund..... | 17 |
| 3.6 Aktive Hypophysenadenome | 17 |
| 3.6.1 Prolaktinom | 17 |
| 3.6.2 Akromegalie | 18 |
| 3.6.3 Morbus Cushing | 21 |
| 3.7 Inaktive Hypophysenadenome..... | 24 |
| 3.8 Beurteilung der einzelnen Hormonachsen | 26 |
| 3.8.1 Mammotrope Hypophysenfunktion | 26 |
| 3.8.2 Somatotrope Hypophysenfunktion..... | 27 |
| 3.8.3 Gonadotrope Hypophysenfunktion | 30 |
| 3.8.4 Thyreotrope Hypophysenfunktion..... | 32 |
| 3.8.5 Corticotrope Hypophysenfunktion..... | 35 |
| 3.9 Gesamtbeurteilung der Hormonachsen | 37 |
| 3.9.1 Übersicht über die einzelnen Hormonachsen | 37 |
| 3.9.2 Entwicklung der Achsenausfälle | 38 |

| | |
|---|-----------|
| 3.10 Einfluss von Tumormaßen und -volumen..... | 39 |
| 3.10.1 Tumormaße und -volumen..... | 39 |
| 3.10.2 Einfluss des Tumolvolumens auf Sehstörungen | 41 |
| 3.10.3 Einfluss des Tumolvolumens auf die hypophysäre Funktion | 43 |
| 3.10.4 Einfluss des Tumolvolumens auf die einzelnen Hypophysenachsen..... | 44 |
| 3.11 Diagnostik der corticotropen Hypophysenfunktion | 46 |
| 3.11.1 Basale Hormondiagnostik | 46 |
| 3.11.2 Sensitivität und Spezifität des ACTH-Tests direkt frühpostoperativ | 47 |
| 3.11.3 Erster und zweiter ACTH Test nach drei Monaten im Vergleich | 48 |
| 4. Diskussion | 57 |
| 4.1 Patienten und Tumorart | 57 |
| 4.2 Pathologischer Befund | 57 |
| 4.3 Perioperative Komplikationen und ophthalmologischer Befund | 58 |
| 4.4 Aktive und inaktive Hypophysenadenome | 59 |
| 4.5 Beurteilung der Hormonachsen | 62 |
| 4.6 Einfluss von Tumormaßen und -volumen..... | 65 |
| 4.7 Diagnostik der corticotropen Hypophysenfunktion | 66 |
| 5. Zusammenfassung..... | 72 |
| 6. Literaturverzeichnis | 74 |
| 7. Lebenslauf..... | 80 |
| 8. Erklärung..... | 81 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|----------------------------------|
| ACTH | Adrenocorticotropes Hormon |
| ADH | Antidiuretisches Hormon |
| aHA | hormonaktives Hypophysenadenom |
| FAI | Freier Androgen Index |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| fT3 | freies Trijodthyronin |
| fT4 | freies Thyroxin |
| GH | Wachstumshormon |
| GnRH | Gonadotropin-Releasing-Hormon |
| H | Stunde |
| HHL | Hypophysenhinterlappen |
| HVL | Hypophysenvorderlappen |
| IGF-I | Insulin like growth factor -I |
| iHA | hormoninaktives Hypophysenadenom |
| IHT | Insulinhypoglykämie-Test |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| LH-RH | Luteinisierendes-Relasing-Hormon |
| SD | Standardabweichung |
| SHBG | Sexualhormon-bindendes Globulin |
| TRH | Thyreotropin Relasing Hormon |
| TSH | Thyreotropes Hormon |

1. Einleitung

1.1 Hypophysenanatomie und -funktion

Die Hypophyse ist ein etwa 600 mg schweres Organ, welches sich ventral des Diaphragma sellae in der Sella turcica befindet (1). Sie wird anatomisch in einen Hypophysenvorderlappen (HVL) und – hinterlappen (HHL) unterteilt. Der HVL gilt dabei als Schnittstelle zwischen dem übergeordneten Hypothalamus und verschiedenen Zielorganen. Er produziert die beiden nicht glandotropen Hormone Prolaktin und Wachstumshormon (GH) sowie die glandotropen Hormone thyreotropes Hormon (TSH), adrenocortikotropes Hormon (ACTH), luteinisierendes Hormon (LH) sowie follikelstimulierendes Hormon (FSH). Die Sekretion der Hormone unterliegt dabei einem Regelkreis: Hypothalamische Hormone steuern die Produktion von Hormonen des HVL, welche ihrerseits die Sekretion von Hormonen der peripheren endokrinen Drüsen regeln. Durch einen Feedbackmechanismus wirken die peripheren Hormone wiederum auf die hypothalamische und die hypophysäre Funktion (1;2). Abbildung 1 zeigt dies beispielhaft für die glandotropen Hormone.

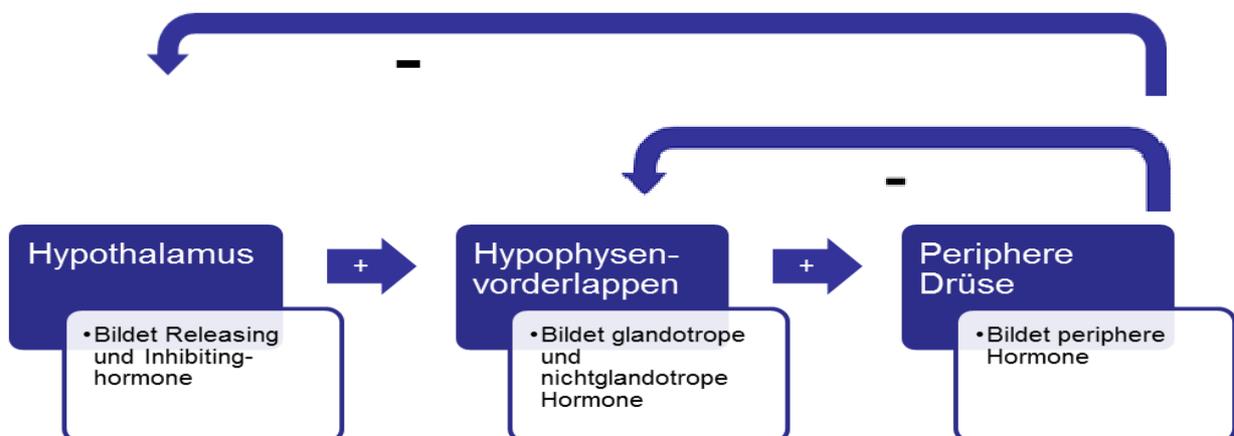


Abbildung 1: Hypothalamisch-hypophysärer Regelkreis

1.2 Aktive und inaktive Hypophysenadenome

Hypophysenadenome zählen zu den häufigsten intrasellären Neoplasien (3;4). Sie imponieren für gewöhnlich als langsam wachsende, benigne Raumforderung (5). Ein Inzidentalom (eine klinisch unauffälliges <5 mm großes Hypophysenadenom) findet sich beispielsweise bei 10-20% der gesunden Bevölkerung (1;6;7).

Klinisch unterscheidet man zwischen aktiven und inaktiven Hypophysenadenomen. Die aktiven Hypophysenadenome (aHA) kennzeichnet eine autonome Hormonsekretion mit einer gleichzeitigen Überstimulation des peripheren Zielorgans (5). Dies führt zu einer kontinuierlich erhöhten Konzentration der peripheren Hormone im Blut, da die physiologische Inhibition eingeschränkt und der hormonelle Regelkreis gestört ist. Das klinische Bild ergibt sich aus der Wirkung der einzelnen Hormone: Bei einem erhöhten GH-Spiegel beobachtet man eine Akromegalie, bei einem erhöhten ACTH-Spiegel einen Morbus Cushing und bei einem Prolaktinom eine Galaktorrhöe bei Frauen oder erektile Dysfunktionen sowie Libidostörungen bei Männern (5;8). In der endokrinologischen Funktionstestung lassen sich die erhöhten Hormonkonzentrationen mit einem Suppressionstest nachweisen.

Inaktive Hypophysenadenome (iHA) hingegen zeigen keine erhöhten Hormonkonzentrationen in der endokrinologischen Funktionstestung (5). Eine Ausnahme ist Prolaktin: Bei diesem Hormon kann es aufgrund einer Entzügelungshyperprolaktinämie zu erhöhten Prolaktin-Werten kommen. Grund dafür ist das Fehlen bzw. eine Verminderung des Prolaktin supprimierenden Dopamins in der Hypophyse aufgrund der tumorösen Kompression des Hypophysenstiels (9;10). Eine Differentialdiagnose eines Prolaktinoms oder eines iHA mit Entzügelungshyperprolaktinämie kann sich daher als schwierig erweisen (10-12).

Bei aHA und iHA kann es auch zu einer verminderten Sekretion von einem oder mehrerer Hormone und somit zu einer Insuffizienz der hypophysären Funktion kommen. Ein diskutierter Grund hierfür ist das verdrängende Wachstum der Hypophysenadenome und die daraus resultierende Kompression und Minderversorgung des HVL, welche zu einem Hormonmangel bis hin zu ischämischen Nekrosen führen kann (9). Häufig fällt die somatotrope Achse aus, was zu einem GH-

Mangel führt. Klinisch kann dies vor allem bei Kindern zu einem Minderwuchs führen. Ebenfalls häufig fällt die gonadotrope Achse aus und es kommt zu einer Minderproduktion von LH und FSH. Dies kann sich klinisch in einem hypogonadotropen Hypogonadismus äußern.

Die thyreotrope Achse gilt als stabil und fällt weniger häufig aus. Bei einem Ausfall wird TSH nicht in ausreichenden Mengen sezerniert und daraus kann das Bild einer sekundären Hypothyreose resultieren (9).

Ebenfalls selten ist der Ausfall der corticotropen Achse mit einem Mangel an ACTH. Dadurch kann es aufgrund fehlender Stimulation zu einer Atrophie der Nebennierenrinde (NNR) kommen, welche im Extremfall zu einer lebensbedrohlichen Addison-Krise führen kann (13).

Neben Störungen der Hormonproduktion kann es aufgrund des verdrängenden Wachstums des Adenoms zu Gesichtsfeldausfällen oder Paresen der Hirnnerven III, IV und VI kommen (9;11;14). Eher unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen und Leistungsminderung sind daher ebenfalls häufig (3;9;11;14).

1.3 Therapieoptionen und postoperative endokrinologische Diagnostik

Es gibt drei Therapieoptionen, um ein Hypophysenadenom zu behandeln (3;15). Die medikamentöse Therapie wird bei aktiven Hypophysenadenomen, wie zum Beispiel bei Prolaktinomen oder Patienten mit Akromegalie, empfohlen um die jeweilige Überfunktion zu korrigieren (14;16-22). Ebenso kann bei einer Unterfunktion der Hypophyse das jeweilige periphere Hormon substituiert werden, wie beispielsweise Testosteron bei Männern, Estrogen bei Frauen, Wachstumshormon, Schilddrüsenhormon oder Hydrocortison (9). Allerdings kann eine alleinige medikamentöse Therapie ein Adenom (mit Ausnahme der Prolaktinome) nicht dauerhaft heilen (14;20).

Insbesondere bei Makroadenomen ist die chirurgische Resektion der Goldstandard (3;23;24). Eine Ausnahme sind Makroprolaktinome, welche nur bei Patienten mit einer Resistenz oder Intoleranz gegen Dopaminagonisten bzw. bei akuten Kompressionssyndromen operiert werden (8;16). In den meisten Fällen wird mit einer

geringen Komplikationsrate, die erheblich von der Erfahrung des Operateurs abhängt, transsphenoidal reseziert, bei sehr großen Tumoren auch transkranial (11;23;25;26).

In ausgewählten Fällen wird die Strahlentherapie eingesetzt. Sie kann bei nicht-operablen Patienten sowie bei Residual- oder Rezidivtumoren angewendet werden (27-31). Diese ist jedoch komplikationsbehaftet und kann aufgrund der Strahlung zu Achsenausfällen bis hin zu einem vollständigen Hypopituitarismus führen (14;32-34). Auch ein geringes Risiko eines aufgrund der Strahlentherapie aufgetretenen sekundären Tumors wird diskutiert (35).

Nach dem hypophysären Eingriff ist die endokrinologische Funktionsdiagnostik von großer Bedeutung, da es aufgrund des Eingriffes zu einer Verschlechterung, aber durch Dekompression auch zu einer Verbesserung der Hormonausschüttung im Vergleich zum präoperativen Zustand kommen kann (1;9;36). Die Funktion der einzelnen Achsen muss in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, da es insbesondere in den ersten Monaten postoperativ zu starken Funktionsänderungen kommen kann.

Dabei kann sich insbesondere die postoperative Diagnostik der corticotropen Achse als schwierig erweisen. Jedoch ist die korrekte Beurteilung dieser Achse von großer Bedeutung. Eine nicht erkannte Insuffizienz der corticotropen Funktion und damit fehlender Gabe von Hydrocortison kann zu einer lebensbedrohlichen Addison-Krise führen. Ebenso kann eine fälschlicherweise als insuffizient beurteilte corticotrope Funktion zu einer unnötigen langanhaltenden Substitution mit Hydrocortison führen (9).

1.4 Fragestellung

Primäres Ziel der von mir vorgelegten Arbeit ist die umfassende Untersuchung der hypophysären Funktion von Patienten, die an einem Hypophysenadenom operiert wurden. Dafür wird der präoperative Krankheitsverlauf (vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Indikationsstellung der Hypophysenoperation) erhoben. Weiterhin wird die präoperative Hypophysenfunktion anhand der erfolgten endokrinologischen Diagnostik beschrieben. Ebenso werden die neuropathologischen Befunde dargestellt sowie die perioperativen Komplikationen erfasst. Der postoperative Krankheitsverlauf wird über die anschließenden sechs Monate beschrieben. Insbesondere die Daten zur Hypophysenfunktion sowie das Auftreten von residualem adenomatösem Gewebe und Rezidiven werden frühpostoperativ sowie nach drei und sechs Monaten analysiert.

In der Literatur werden Hypophysenadenome in Mikro- und Makroadenome unterteilt, je nachdem ob der maximale Durchmesser <10 mm bzw. >10 mm beträgt (5;14). Große Hypophysenadenome mit einem maximalen Durchmesser von >40 mm werden von einigen Autoren auch als Giantadenome bezeichnet (26). Bei diesen oder bei Makroadenomen kommt es häufiger zu Gesichtsfeldausfällen und Ausfällen der einzelnen Hormonachsen als bei Mikroadenomen (11;26;37-39). Dieser Sachverhalt soll mittels Volumenberechnung für Makroadenome aus den vorliegenden MRT-Befunden weiter untersucht werden. Die meisten Verfahren zur genauen Berechnung des Volumens sind zeitaufwendig und teuer und somit für den Routineeinsatz nicht ausreichend geeignet (40). Mit der Tumorformel von Di Chiro und Nelson kann das Volumen der Adenome annähernd beschrieben werden und sie ist für den klinischen Alltag praktikabel (41-43). Ein weiteres Ziel der Untersuchung ist es herauszufinden, ob das Volumen von Makroadenomen mit Gesichtsfeldausfällen und Hormonachsenausfällen korreliert und ob die Abschätzung des Volumens präoperativ mit Hilfe der Tumorformel zu zusätzlichen Informationen führt.

Einen Schwerpunkt dieser Arbeit stellt die Beurteilung der corticotropen Hypophysenfunktion im Verlauf dar. Beim derzeitigen Vorgehen erfolgt zumeist eine Substitutionstherapie mit Hydrocortison im Anschluss an die Operation (44). Nach drei Monaten postoperativ wird die corticotrope Funktion mit einem ACTH-Test evaluiert. Vor der Durchführung des Tests wird Hydrocortison für ein aussagekräftiges Testergebnis pausiert. Es wird ermittelt, ob die Zeitdauer der Pause für die Beurteilung eines ACTH-Test relevant ist.

Des Weiteren ist die Identifizierung von Prädiktoren, die auf eine postoperativ suffiziente corticotrope Hypophysenfunktion hinweisen, wünschenswert, um bei diesen Patienten die postoperative Substitutionstherapie zu vermeiden oder zeitlich zu begrenzen. Insbesondere die Wertigkeit der frühpostoperativen Evaluation der corticotropen Achse wird untersucht.

Die vorliegende Arbeit ist nach den folgenden Fragen gegliedert:

1. Wie ist die Hypophysenfunktion der Patienten, die an einem Hypophysenadenom operiert werden?
2. Welche Komplikationen treten unmittelbar perioperativ auf?
3. Steht das Volumen von Makroadenomen in einem Zusammenhang mit dem Verlust der Sehkraft und dem Ausfall der Hypophysenachsen?
4. Welche Aussagekraft hat die Evaluation der corticotropen Achse frühpostoperativ? Ließe sich in einigen Fällen die postoperative Substitutionstherapie mit Hydrocortison vermeiden?
5. Welche Latenzzeit ist zwischen dem Absetzen der Substitutionstherapie mit Hydrocortison und der hormonellen Testung für die Beurteilung eines ACTH-Tests günstig?

2. Methodik

2.1 Patientenrekrutierung und zeitlicher Rahmen der Verlaufskontrollen

Von den insgesamt 124 Patienten, die von Mai 2007 bis September 2009 in der Neurochirurgischen Klinik der Charité an einem Hypophysenadenom operiert wurden, wurden anschließend alle jene 65 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, die in der Abteilung Klinische Endokrinologie der Medizinische Klinik m.S. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Charité Universitätsmedizin Berlin postoperativ betreut wurden. Diese Patienten wurden überwiegend frühpostoperativ sowie drei Monate und sechs Monate postoperativ einer endokrinologischen Funktionstestung sowie einer hypophysären Bildgebung unterzogen.

Die präoperative Diagnostik der Hypophysenfunktion wurde bei den Patienten zumeist in der Abteilung Klinische Endokrinologie durchgeführt. In einigen Fällen erfolgte auch die direkte Einweisung durch ein externes Krankenhaus oder einen externen Endokrinologen in die Neurochirurgische Klinik. Somit ergeben sich insgesamt vier Zeitpunkte, an denen die Patienten einer endokrinologischen Funktionstestung unterzogen wurden:

1. präoperativ (0-3 Monate vor Operation)
2. frühpostoperativ (0-1 Monat nach Operation)
3. 3-Monats follow-up (2-4 Monate nach Operation)
4. 6-Monats follow-up (6-9 Monate nach Operation)

Eine Bestimmung der basalen Hypophysenhormone war überwiegend zu allen Zeitpunkten erfolgt. Bei dem 3-Monats follow-up erfolgte für fast alle Patienten eine dynamische Testung mittels HVL-Test.

Dabei wird nach Blutentnahme für die Bestimmung der hypophysären und peripheren Hormone jeweils eine Ampulle TRH (200 µg TRH (Protirelin), Hersteller Ferring Arzneimittel, Kiel, Deutschland), eine Ampulle GnRH (100 µg LH-RH

(Gonadorelin acetat), Hersteller Ferring Arzneimittel, Kiel, Deutschland) und eine Ampulle Synacthen® (250 ug ACTH (Tetracosactid), Hersteller sigma-tau Arzneimittel, Düsseldorf, Deutschland) injiziert und nach 30 Minuten erneut Blut entnommen zur Bestimmung der hypophysären Hormone (mit Ausnahme des ACTH) und von Cortisol. Eine hypophysäre Bildgebung wurde präoperativ sowie bei dem 3-Monats follow-up und bei dem 6-Monats follow-up durchgeführt.

2.2 Kriterien für die Beurteilbarkeit der Hormonachsen

Alle hormonellen Bestimmungen wurden entweder im Zentrallabor der Charité oder in dem Interdisziplinären Endokrinologischen Speziallabor der Charité durchgeführt. Dabei wurden die Richtlinien zur internen und externen Qualitätssicherung im medizinischen Labor beachtet.

2.2.1 Mammotrope Achse

Zur Beurteilung des Prolaktins wurde das basale Prolaktin im Venenblut beurteilt. Prolaktinkonzentrationen von 4,5 - 33 ug/l bei Frauen und 3,9 - 19,7 ug/l bei Männern wurden als normwertig beurteilt (keine der Frauen im Patientengut war schwanger). Bei Vorliegen eines Makroadenoms wurde zur Diagnose eines Prolaktinoms gefordert, daß der PRL-Spiegel bei mehreren unabhängigen Blutentnahmen mindestens >100 ug/l liegen muss und zusätzlich die bekannten physiologischen und arzneimittelinduzierten Ursachen einer Hyperprolaktinämie ausgeschlossen werden konnten (1).

2.2.2 Somatotrope Achse

Die somatotrope Funktion wurde anhand des Insulin like Growth Factor I (IGF-I) im Serum beurteilt. Grundlage dafür war die zweifache Standardabweichung (SD) der alters- und geschlechtsabhängigen Verteilung (SDS). Eine hepatische Insuffizienz wurde ausgeschlossen. Die Diagnose einer Akromegalie wurde neben der klinische Symptomatik durch einen pathologischen STH-Suppressionstest gestellt. Ein Test galt bei einer fehlenden GH-Suppression auf <1 ug/l innerhalb von zwei Stunden nach Ingestion von 75g Glukose als pathologisch (1).

2.2.3 Gonadotrope Achse

Für beide Geschlechter war der Stimulationstest mit LH-RH Grundlage für die Beurteilung der gonadotropen Funktion. Falls das stimulierte LH mindestens auf das 2,5-fache des basalen LH Wertes anstieg, galt der Test als normwertig (ein geringerer Anstieg als pathologisch).

Des Weiteren wurde die anamnestische klinische Symptomatik berücksichtigt. Bei Männern wurde neben der klinischen Symptomatik basales Testosteron sowie sexualbindendes Globulin (SHBG) bestimmt. Dabei erfolgte die Beurteilung der gonadotropen Funktion gemäß des freien Androgen Index (FAI = Testosteron in ng/ml x 347 / SHBG in nmol/l).

Es galten folgende Referenzwerte:

Testosteron basal: 2,5 - 9,0 ng/ml

FAI: 40 – 90 nmol/l

2.2.4 Thyreotrope Achse

Grundlage für die Beurteilung der thyreotropen Funktion war der TRH-Stimulationstest mit 100 µg TRH. Falls das stimulierte TSH mindestens um 2,5 mU/ml im Vergleich zu dem basalen TSH-Wert anstieg, galt der Test als normwertig (ein geringerer Anstieg als pathologisch).

Des Weiteren wurde basales fT4 und TSH bestimmt. Für diese galten folgende Referenzwerte:

basales fT4: 0,78 - 1,83 ng/ml

basales TSH: 0,3 - 4,0 mU/ml

2.2.5 Corticotrope Achse

Grundlage für die Beurteilung der corticotropen Funktion war der ACTH-Test mit 250 µg ACTH (Synacthen®). Falls das stimulierte Cortisol nach 30 Minuten auf mindestens 500 nmol/l anstieg, galt der Test als normwertig (ein geringerer Anstieg als pathologisch) (45).

Des Weiteren wurde noch basales Cortisol und ACTH bestimmt. Für diese galten folgende Referenzwerte:

basales Cortisol: 190 – 715 nmol/l

basales ACTH: <46 pg/ml

Grundlage der Diagnose eines Morbus Cushing war neben der klinischen Symptomatik ein pathologischer Dexamethason-Hemmtest. Bei einer oralen Einnahme von 1-2 mg Dexamethason um Mitternacht galt ein basaler Cortisolspiegel von >140 nmol/l um 8 Uhr morgens als pathologisch, bei Gesunden wurde eine Suppression unter 55 nmol/l erwartet (1).

2.3 Weiteres Vorgehen

Neben der Beurteilung der prä- und postoperativen Hormondiagnostik sind die Krankengeschichten der Patienten präoperativ erfasst worden. Daten zu Alter, Geschlecht, präoperativer Medikation sowie die bei Aufnahme berichteten Symptome wurden erfasst. Die Hypophysenfunktion wurde unter Berücksichtigung der Anamnese und der hormonellen Diagnostik bewertet. Die Ausdehnung des Tumors in Höhe, Breite und Tiefe sowie eines eventuellen Kontaktes zum Chiasma opticum wurde den vorliegenden Befunden der hypophysären Bildgebung entnommen. Die Adenome wurden in Mikro- (< 10 mm) oder Makroadenome (> 10 mm) eingeteilt. Das Volumen der Makroadenome wurde mit der Tumorformel von Di Chiro und Nelson berechnet (Volumen = Höhe x Breite x Tiefe x $\pi/6$) (41;42). Das Volumen wurde in ml dargestellt. Zur Berteilung des Gesichtsfeldes dienten der fingerperimetrische Befund bei Aufnahme oder vorzugsweise eine Computerperimetrie. Perioperative Daten wurden anhand der Epikrisen und der Operationsberichte erhoben. So konnten perioperative Komplikationen wie Blutungen, Entzündungen (Meningitis), Liquorrhoe, Diabetes insipidus und SIADH sowie unmittelbare Nachoperationen ermittelt werden. Zur postoperativen histologisch/pathologischen Beurteilung wurden neuropathologische Befunde herangezogen. Die erhobenen Daten wurden verschlüsselt und in einer Microsoft-EXCEL® Tabelle aufgenommen.

2.4 Statistische Analyse

Mit der Statistik Software PASW® (SPSS®) Version 18 von IBM Software (Ehningen, Deutschland) wurden die Daten analysiert. Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die Daten auf Normalverteilung überprüft. Normalverteilte Daten wurden mit dem Mittelwert und der Standardabweichung beschrieben, nicht normalverteilte Daten mit Hilfe des Medians und der ersten und dritten Quartile. Zur Überprüfung des Signifikanzniveaus wurde entweder der Chi-Quadrat-Test, der gepaarte oder ungepaarte t-test, die ANOVA oder der Mann-Whitney U Test genutzt. Dabei wurde $p < 0,05$ als signifikant festgelegt. Desweiteren wurde für die Literaturrecherche und die Datenbankverwaltung das Software Tool Reference Manager® 11 von Thomson Reuters (San Francisco, USA) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

Von den 65 untersuchten Patienten waren 33 weiblich und 32 männlich. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des hypophysären Eingriffs lag zwischen 16 und 85 Jahren mit einem Mittelwert von 57,3 Jahren. Dabei lag der Altersbereich bei Männern (Frauen) zwischen 27 - 83 Jahren (16 - 85) mit einem Mittelwert von 59,0 (55,7) Jahren. Diese Altersdifferenz zwischen männlichen und weiblichen Patienten ist statistisch nicht signifikant (ungepaarter t-test, $p=0,385$).

3.2 Tumorart

Präoperativ fanden sich in der hypophysären Bildgebung 65 von der Sellaregion ausgehende Raumforderungen, von denen 60 Makroadenome und 5 Mikroadenome waren. Anhand der präoperativen hormonellen Funktionsdiagnostik und den anamnestisch erhobenen Symptomen wurde bei 5 (8%) dieser Patienten ein Prolaktinom, bei 6 (9%) Patienten ein Morbus Cushing und bei 14 (22%) Patienten eine Akromegalie diagnostiziert. Insgesamt lagen 25 (39%) aktive Hypophysenadenome (aHA) vor. Bei den restlichen 40 (61%) der 65 Patienten wurde ein inaktives Hypophysenadenom (iHA) diagnostiziert.

12 (18%) der untersuchten Patienten wurden schon ein- oder mehrmals operiert, d.h. bei diesen Patienten lag ein Rezidiv vor. Davon waren 7 iHA und 5 aHA (1 Prolaktinom, 3 Patienten mit einem Morbus Cushing, 1 Patient mit Akromegalie).

3.3 Pathologischer Befund

Die immunohistochemische Analyse der 65 Gewebeproben ergab, dass 23 (35%) der Proben LH und/oder FSH und 14 (21%) der Proben GH exprimierten. Danach folgen 9 (14%) ACTH- und 5 (8%) Prolaktin sezernierende Tumore und eine TSH-Expression. Bei 12 (18%) der Proben wurde keine spezifische Expression gefunden.

Bei einer Probe fand sich eine Rathke-Zyste, welche präoperativ als iHA diagnostiziert wurde. Diese wurde im Folgenden den iHA zugeordnet.

Die präoperative hormonelle Diagnostik der aHA korrelierte in allen Fällen mit den neuropathologischen Befunden, d.h. bei allen Patienten mit einem Prolaktinom, Morbus Cushing oder einer Akromegalie konnte immunhistochemisch das entsprechende Hormon nachgewiesen werden.

Bei einem TSH- sowie allen 23 (35%) LH/FSH- sezernierenden Tumoren wurde in der präoperativen hormonellen Diagnostik kein Hormonexzess nachgewiesen. Diese wurden als iHA klassifiziert.

3.4 Perioperative Komplikationen

Bei einem von 65 Patienten wurde der hypophysäre Eingriff transkraniell durchgeführt, welcher komplikationslos verlief. Die übrigen 64 Patienten wurden transsphenoidal operiert.

Bei insgesamt 23 der 65 (35%) Patienten traten eine oder mehrere perioperative Störungen auf. Tabelle 1 zeigt die aufgetretenen Störungen im Einzelnen.

Tabelle 1: Perioperative Störungen nach dem hypophysären Eingriff

| | Anzahl* | (%) |
|-------------------------|---------|-----|
| Epistaxis | 8 | 12% |
| Entzündung (Meningitis) | 1 | 1% |
| Rhinoliquorrhöe | 7 | 11% |
| Diabetes insipidus** | 8 | 12% |

*bei einigen Patienten ist auch mehr als eine Störung aufgetreten

**transient und permanent

Eine intrakranielle Blutung wurde nicht festgestellt. Bei den Patienten mit einem perioperativ aufgetretenen Diabetes insipidus centralis wurde nicht zwischen transient und permanent unterschieden. Im gesamten Patientengut fand sich keine unmittelbar durch die Operation bedingte Mortalität, ebenso wurden keine narkosebedingten Komplikationen beobachtet.

Ein Patient verstarb 3 Monate nach dem hypophysären Eingriff. Die Todesursache war nicht auf den erfolgreichen neurochirurgischen Eingriff und nicht auf postoperative endokrinologische Probleme zurückzuführen (der Patient verstarb an einem postoperativ festgestellten Bronchial-Ca).

Desweiteren wurde bei 8 Patienten (12%) postoperativ ein Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) festgestellt, wobei das SIADH bei einem Patienten iatrogen durch Überdosierung von Desmopressin (Minirin ®) verursacht wurde. 2 dieser Patienten entwickelten bei fehlender Einnahme von Hydrocortison eine Addison-Krise.

3.5 Ophthalmologischer Befund

Der ophthalmologische Status wurde präoperativ sowie postoperativ erhoben. Präoperativ zeigten 35 der 65 (54%) Patienten Sehstörungen in Form von Gesichtsfeldausfällen oder Visusminderungen. Postoperativ wurde bei gut der Hälfte (N=18) dieser 35 Patienten eine Verbesserung oder ein völliges Verschwinden der Sehstörungen diagnostiziert, während bei den restlichen 17 Patienten keine Verbesserung beobachtet wurde. Bei den restlichen 30 der 65 (46%) Patienten wurde präoperativ keine Sehstörung diagnostiziert.

3.6 Aktive Hypophysenadenome

3.6.1 Prolaktinom

In der vorliegenden Untersuchung lag bei 5 von 65 (8%) Patienten ein Prolaktinom vor (4 Frauen, 1 Mann). Von diesen 5 Patienten wurden 4 zum ersten Mal operiert, bei einem Patient wurde eine Rezidivoperation durchgeführt.

Alle Prolaktinome waren Makroadenome. Kopfschmerzen und eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit fanden sich bei einem der 5 Patienten, Sehstörungen ohne Augenmuskelparesen bei 4 Patienten. Alle Patientinnen hatten eine Oligo/Amenorrhöe, 2 der 4 Patientinnen wiesen eine Galaktorrhoe auf.

Eine akute Sehverschlechterung infolge einer Einblutung war bei 3 Patienten, ein bei Therapie mit Dopaminagonisten therapieresistentes Prolaktinom bei 2 Patienten der Grund für den hypophysären Eingriff.

Präoperativ wurde bei allen Patienten eine Hyperprolaktinämie ermittelt. Nach 3 bzw. 6 Monaten postoperativ zeigte sich bei 2 der 5 Patienten ein in der Norm liegendes Prolaktin. Bei 3 der 5 Patienten persistierte die Hyperprolaktinämie, wobei bei 2 dieser Patienten ein Residualtumor in der postoperativen Bildgebung nachgewiesen wurde.

3.6.2 Akromegalie

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 14 von 65 (22%) Patienten eine Akromegalie diagnostiziert. Von diesen 14 Patienten wurden 13 zum ersten Mal operiert, bei einem Patient wurde eine Rezidivoperation durchgeführt. Die Beurteilung der somatotropen Funktion erfolgte postoperativ anhand der IGF-I Werte: Eine Erhöhung der altersbezogenen IGF-I Werte wurde als Exzess und eine Erniedrigung der altersbezogenen IGF-I Werte wurde als Insuffizienz gewertet. Die dynamische Testung mittels STH-Suppressionstest bei Exzess oder die dynamische Testung mittels Insulinhypoglykämie-Test (IHT) bzw. GnRH-Arginin-Test bei Insuffizienz wurde postoperativ nicht erhoben. Präoperativ lag bei allen Patienten ein pathologischer STH-Suppressionstest vor (siehe Methodik).

Präoperativ wurden neben unspezifischen Beschwerden auch die spezifischen Folgeerkrankungen einer Akromegalie erhoben. Tabelle 2 zeigt dies in einer Übersicht.

Tabelle 2: Unspezifische Beschwerden und spezifische Folgeerkrankungen einer Akromegalie

| | Akromegalie | | |
|-----------------------------------|-------------|-------------|--------|
| | Mikroadenom | Makroadenom | Gesamt |
| | N=2 | N=12 | N=14 |
| Kopfschmerzen | 0 | 4 | 4 |
| Herabgesetzte Leistungsfähigkeit | 1 | 7 | 8 |
| Sehstörungen | 1 | 5 | 6 |
| Augenmuskelparesen | 0 | 1 | 1 |
| Gonadotrope Insuffizienz* | 0 | 7 | 7 |
| Vergrößerung der Akren | 2 | 12 | 14 |
| Arthropathie | 2 | 6 | 8 |
| Vermehrtes Schnarchen/Schlafapnoe | 0 | 3 | 3 |
| Kolonpolypen | 2 | 5 | 7 |
| Kardiomegalie | 0 | 3 | 3 |
| Diabetes mellitus Typ 2 | 0 | 3 | 3 |
| Gestörte Glucosetoleranz | 1 | 1 | 2 |

* erektile Dysfunktion/ Libidoverlust bei Männern oder Oligo/Amenorrhöe bei Frauen

Erwartungsgemäß wiesen alle Patienten eine Vergrößerung der Gesichtszüge bzw. eine Vergrößerung von Händen oder Füßen auf. Die häufigsten Folgeerkrankungen waren Arthropathien (57%) und Störungen des Glukosehaushaltes (36%). Kolonpolypen waren ebenfalls häufig (50%).

Präoperativ zeigte sich bei allen Patienten erhöhte Werte für GH und IGF-I. Eine Übersicht über den weiteren postoperativen Verlauf gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Beurteilung der somatotropen Achse prä- und postoperativ bei Akromegalie

| | | Akromegalie | | |
|-----------------------|--------------|-------------|-------------|--------|
| | | Mikroadenom | Makroadenom | Gesamt |
| | | N=2 | N=12 | N=14 |
| Frühpostoperativ | Exzess | 1 | 7 | 8 |
| | Insuffizienz | 0 | 1 | 1 |
| | Normbereich | 1 | 4 | 5 |
| | Gesamt | 2 | 12 | 14 |
| 3 Monate postoperativ | Exzess | 0 | 7 | 7 |
| | Insuffizienz | 0 | 1 | 1 |
| | Normbereich | 2 | 3 | 5 |
| | Gesamt | 2 | 11* | 13* |
| 6 Monate postoperativ | Exzess | 0 | 6 | 6 |
| | Insuffizienz | 0 | 1 | 1 |
| | Normbereich | 2 | 4 | 6 |
| | Gesamt | 2 | 11* | 13* |

* Ein Patient verstarb vor dem 3-Monats follow-up postoperativ (siehe Kapitel perioperative Komplikationen)

Nach sechs Monaten postoperativ zeigte sich bei 6 von 13 Patienten eine regelrechte somatotrope Funktion. Bei einem Patienten kam es zu einer Insuffizienz während bei 6 Patienten ein GH-Exzess bestehen blieb. Bei 2 dieser 6 Patienten wurden in der postoperativen Bildgebung Residuen nachgewiesen.

Es zeigte sich, dass beide Patienten mit Mikroadenom nach 6 Monaten postoperativ eine regelrechte somatotrope Funktion aufwiesen, wohingegen dies nur bei 4 von 11 Patienten mit Makroadenomen der Fall war.

Allerdings konnte bei 12 der 13 Patienten eine Reduktion der IGF-I Serumkonzentration nach drei Monaten postoperativ im Vergleich zu präoperativ erreicht werden. Dies ist statistisch signifikant (gepaarter t-Test, $p=0,009$). Abbildung 2 zeigt diesen Sachverhalt.

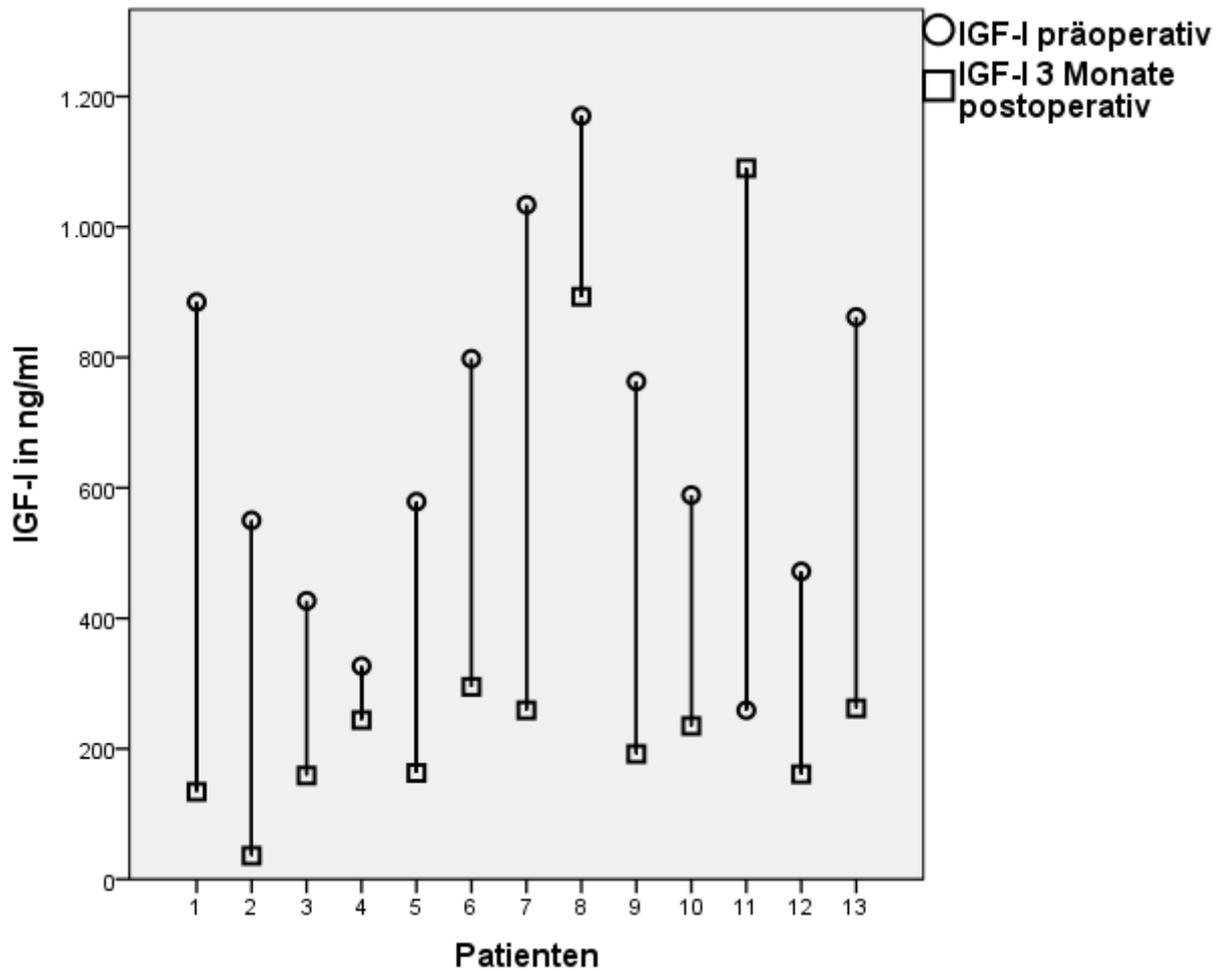


Abbildung 2: Basales IGF-I in ng/ml bei Patienten mit Akromegalie prä- sowie nach drei Monaten postoperativ

3.6.3 Morbus Cushing

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 6 von 65 (9%) Patienten ein Morbus Cushing diagnostiziert. Von diesen 6 Patienten wurden 3 zum ersten Mal operiert, bei 3 Patienten wurde eine Rezidivoperation durchgeführt.

Präoperativ wurde neben unspezifischen Beschwerden auch die Folgeerkrankungen des Morbus Cushing erhoben. Tabelle 4 zeigt dies in einer Übersicht.

Tabelle 4: Unspezifische Beschwerden und die Folgeerkrankungen des Morbus Cushing

| | Morbus Cushing | | |
|----------------------------------|----------------|-------------|--------|
| | Mikroadenom | Makroadenom | Gesamt |
| | N=3 | N=3 | N=6 |
| Kopfschmerzen | 1 | 1 | 2 |
| Herabgesetzte Leistungsfähigkeit | 2 | 3 | 5 |
| Sehstörungen | 0 | 1 | 1 |
| Augenmuskelparesen | 0 | 1 | 1 |
| Gonadotrope Insuffizienz* | 2 | 3 | 5 |
| Cushingoider Habitus | 3 | 3 | 6 |
| Art. Hypertonie | 2 | 3 | 5 |
| Diabetes mellitus Typ 2 | 2 | 1 | 3 |
| Wundheilungsstörungen | 2 | 2 | 4 |

*erektile Dysfunktion/ Libidoverlust bei Männern oder Oligo/Amenorrhöe bei Frauen

Erwartungsgemäß wiesen alle Patienten einen cushingoiden Habitus auf. Die häufigste Folgeerkrankung war eine arterielle Hypertonie bei 5 der 6 Patienten.

Präoperativ zeigte sich bei allen Patienten eine im Suppressionstest nachgewiesene Überfunktion der corticotropen Achse. Bei allen 6 Patienten zeigte sich postoperativ eine regelrechte Suppression im Dexamethason-Hemmtest. Bei einem Patienten wurde allerdings bildmorphologisch postoperativ ein Residualtumor bei gleichzeitig bestehender corticotroper Insuffizienz festgestellt. Dabei handelte es sich um eine Rezidivoperation bei einem Patienten, der 2005 erstmalig operiert wurde. Eine Übersicht über den weiteren postoperativen Verlauf gibt Tabelle 5.

Tabelle 5: Beurteilung der corticotropen Achse prä- und postoperativ

| | | Morbus Cushing | | |
|---|--------------|----------------|-------------|--------|
| | | Mikroadenom | Makroadenom | Gesamt |
| | | N=3 | N=3 | N=6 |
| Beurteilung der corticotropen Achse frühpostoperativ | Insuffizient | 3 | 2 | 5 |
| | Normwertig | 0 | 1 | 1 |
| Beurteilung der corticotropen Achse 3 Mon. postoperativ | Insuffizient | 2 | 2 | 4 |
| | Normwertig | 1 | 1 | 2 |
| Beurteilung der corticotropen Achse 6 Mon. postoperativ | Insuffizient | 0 | 2 | 2 |
| | Normwertig | 3 | 1 | 4 |

Zunächst ließ sich bei 5 von 6 Patienten frühpostoperativ eine insuffiziente corticotrope Achse nachweisen und alle Patienten wurden mit Hydrocortison substituiert. Nach sechs Monaten postoperativ zeigte sich bei 4 von 6 Patienten eine regelrechte corticotrope Funktion und diese wurden nicht weiter mit Hydrocortison substituiert. Diese Patienten wiesen zu diesem Zeitpunkt auch in der Bildgebung keinen Residualtumor auf. Es zeigte sich weiterhin, dass alle Patienten mit Mikroadenom nach 6 Monaten postoperativ eine regelrechte corticotrope Funktion aufwiesen, wohingegen dies nur bei einem Patient mit Makroadenomen der Fall war. Bei der Betrachtung des basalen 8:00 Uhr Cortisolspiegel prä-, frühpost- und 6 Monate postoperativ fiel folgendes auf: Der frühpostoperative Cortisolspiegel war bei allen Patienten niedriger als präoperativ. Bis auf eine Ausnahme fand sich nach 6 Monaten postoperativ bei allen Patienten ein höherer Cortisolspiegel als frühpostoperativ, welcher aber niedriger als präoperativ war. Somit verbesserte sich bei 5 der 6 Patienten die corticotrope Hypophysenfunktion von frühpostoperativ bis zum 6-Monats follow-up (ohne Nachweis von Residualtumoren). Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde dies statistisch nicht überprüft. Abb. 3 zeigt diesen Sachverhalt.

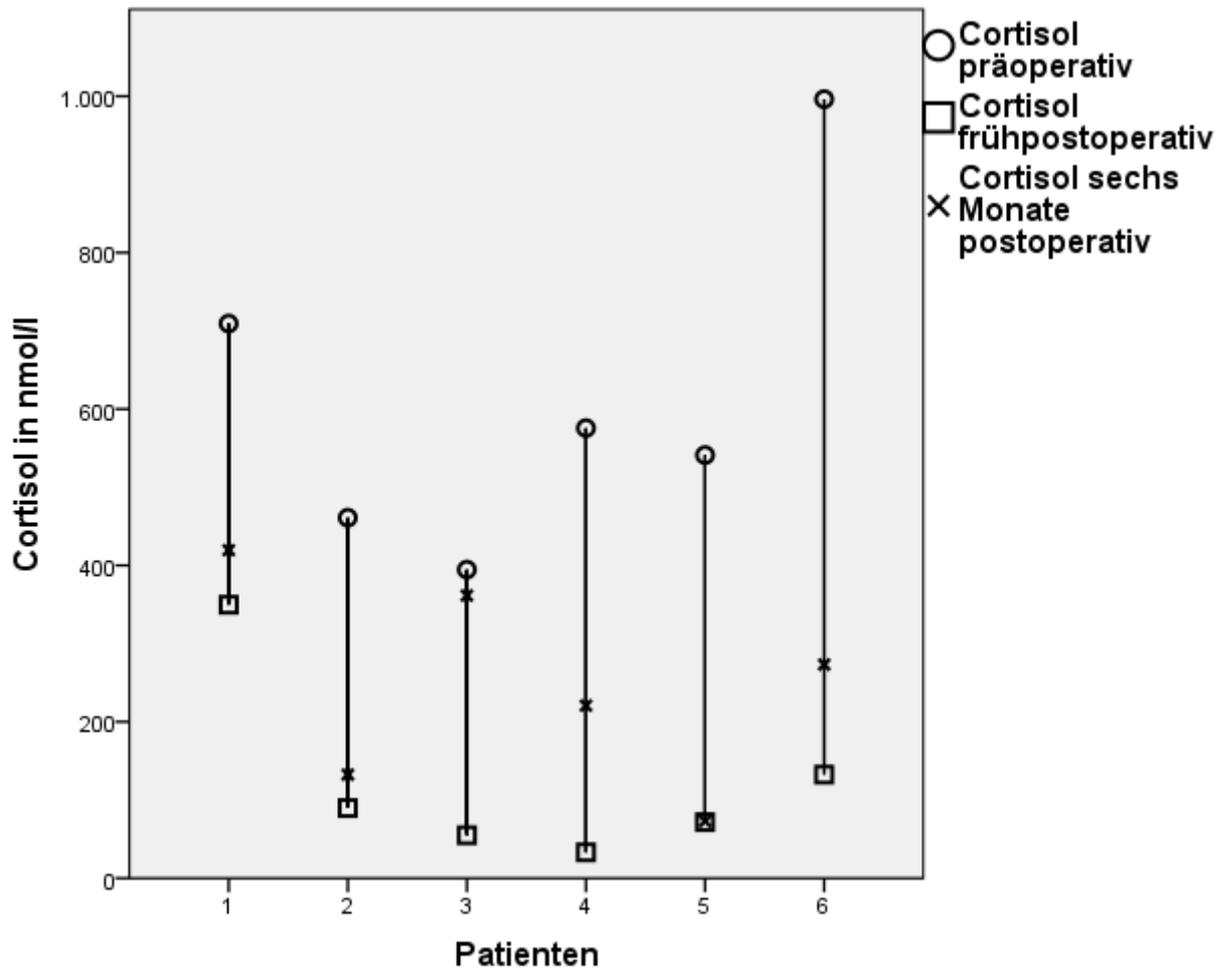


Abbildung 3: Basales Cortisol in nmol/l bei Patienten mit Morbus Cushing prä-, frühpost- und nach sechs Monaten postoperativ

3.7 Inaktive Hypophysenadenome

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 40 von 65 (62%) Patienten ein iHA diagnostiziert. Von diesen 40 Patienten wurden 33 zum ersten Mal operiert, bei 7 Patienten wurde eine Rezidivoperation durchgeführt. Alle iHA waren Makroadenome. Präoperativ wurden die von den iHA verursachten Symptome erfasst und mit denen der aHA verglichen. Tabelle 6 zeigt dies in einer Übersicht.

Tabelle 6: Unspezifische Symptome von iHA und aHA

| | Unspezifische Beschwerden präoperativ | | | | | |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----|------|-----|--------|-----|
| | AHA | | IHA | | Gesamt | |
| | N=25 | % | N=40 | % | N=65 | % |
| Kopfschmerzen | 7 | 28% | 23 | 57% | 30 | 46% |
| Herabgesetzte Leistungsfähigkeit | 14 | 56% | 24 | 60% | 38 | 58% |
| Sehstörungen | 11 | 44% | 24 | 60% | 35 | 54% |
| Augenmuskelparesen | 2 | 8% | 2 | 5% | 4 | 6% |
| Gonadotrope Insuffizienz* | 14 | 56% | 23 | 57% | 37 | 57% |

*erektile Dysfunktion/ Libidoverlust bei Männern oder Oligo/Amenorrhöe bei Frauen

Es zeigte sich, dass präoperativ in etwa jedes zweite Adenom jeweils Kopfschmerzen, herabgesetzte Leistungsfähigkeit, Sehstörungen oder eine gonadotrope Insuffizienz verursachte. Es fiel auf, dass diese Symptome öfters von iHA als von aHA verursacht wurden. Statistisch signifikant ist dies mit einer Differenz von 29% bei Kopfschmerzen (Chi-Quadrat Test, $p=0,02$).

Zu Sehstörungen kam es bei 24 (60%) Patienten mit iHA und bei 11 (44%) Patienten mit aHA. Diese Differenz ist nicht signifikant (Chi-Quadrat Test, $p=0,208$). Allerdings zeigte sich, dass der Tumor bei 35 der 40 (87%) Patienten das Chiasma opticum erreichte, während nur bei 14 der 25 (56%) Patienten mit einem aHA ein Erreichen des Chiasma opticums nachweisbar war. Dies ist statistisch signifikant (Chi-Quadrat Test, $p=0,004$) (siehe auch Kapitel 3.10).

In der postoperativen Bildgebung wurde bei 24 von 40 (60%) Patienten keine Residuen nachgewiesen, bei den restlichen 16 (40%) Patienten fand sich ein Residualtumor. Davon waren 5 (12,5%) Makroadenome und 11 (27,5%) Mikroadenome.

3.8 Beurteilung der einzelnen Hormonachsen

Die somatotropen, gonadotropen, thyreotropen und corticotropen Hypophysenfunktionen werden auf zwei verschiedenen Arten dargestellt. Zum einen wird der Verlauf der jeweiligen Achse für die Zeitpunkte präoperativ, frühpostoperativ, drei und sechs Monate postoperativ mit der Anzahl der insuffizienten und der normwertigen Patienten dargestellt. Es lagen jedoch nicht zu allen Zeitpunkten bei allen Patienten die Hormonwerte vor (siehe unterschiedliche N in den Tabellen). Deswegen wurden in einer zweiten Tabelle diejenigen Patienten nochmals miteinander verglichen, von denen die Hormonwerte präoperativ und nach drei Monaten postoperativ (nach der HVL-Testung) vorlagen. Die mammatrope Hypophysenfunktion wurde nur nach Hyperprolaktinämie beurteilt.

3.8.1 Mammatrope Hypophysenfunktion

Alle Patienten mit einem Prolaktinom (N=5) wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Bei 3 Patienten lag präoperativ kein Prolaktinspiegel vor. Präoperativ wurde bei 8 von 57 (14 %) Patienten ein Prolaktinspiegel über der Norm im Sinne einer Entzügelungshyperprolaktinämie gemessen. Weder frühpostoperativ noch nach 3 bzw. 6 Monaten postoperativ war bei diesen Patienten ein erhöhter Prolaktinspiegel nachweisbar, d.h. der basale Prolaktinspiegel konnte bei allen 8 Patienten postoperativ im Vergleich zu präoperativ gesenkt werden. Dies ist statistisch signifikant (gepaarter t-test, $p < 0,001$). Nach drei Monaten postoperativ lag das Prolaktin bei 5 der 8 (67%) Patienten in der Norm und bei den restlichen 3 (33%) Patienten unter der Norm. Abbildung 4 zeigt diesen Sachverhalt.

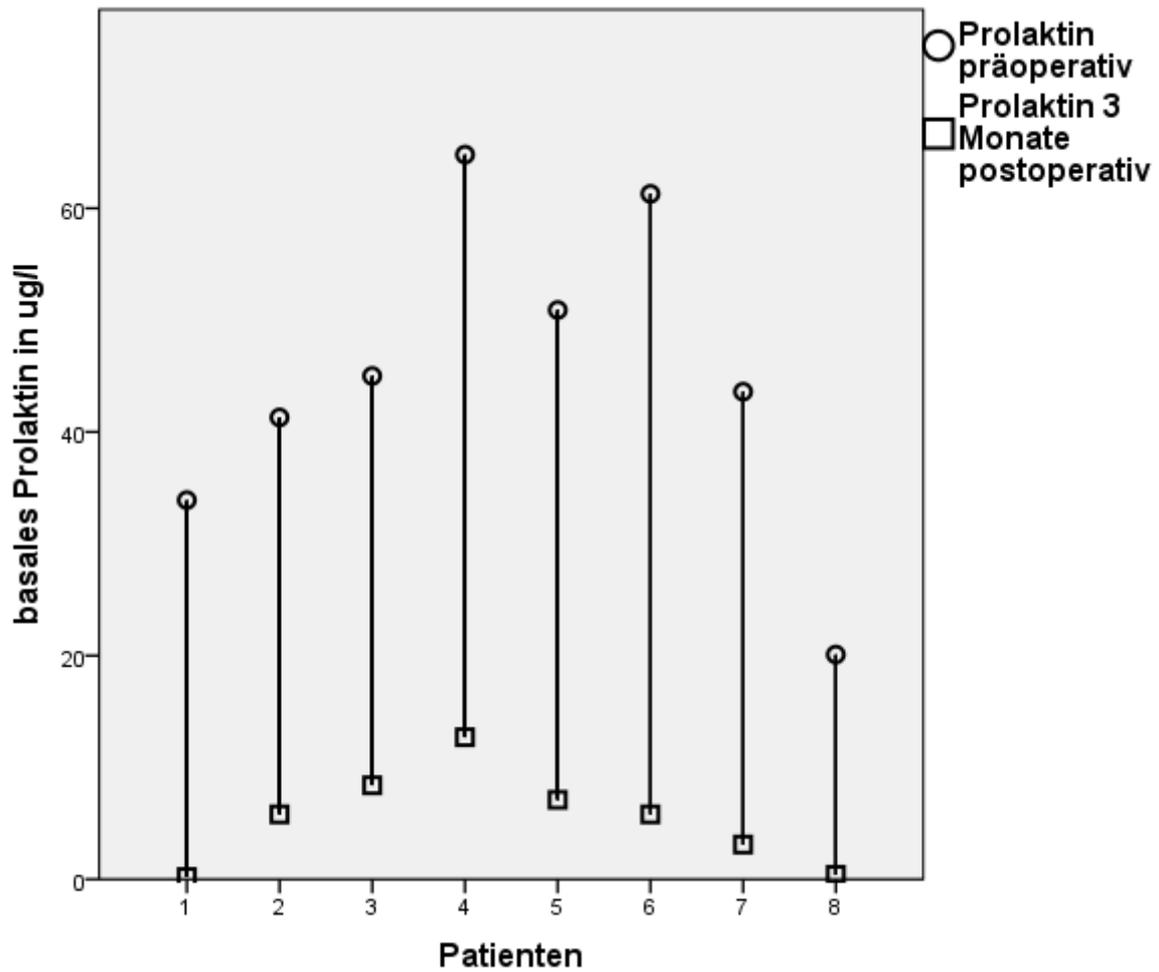


Abbildung 4: Basales Prolaktin in ug/l bei Patienten mit Entzügelungshyperprolaktinämie prä- und nach drei Monaten postoperativ

3.8.2 Somatotrope Hypophysenfunktion

Bei der Testung der somatotropen Hypophysenfunktion wurden alle Patienten mit einer Akromegalie (N=14) ausgeschlossen. Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über die postoperative Entwicklung der somatotropen Achse im Vergleich zu präoperativ.

Tabelle 7: Beurteilung der somatotropen Achse präoperativ anhand des IGF-I Spiegels (ohne Akromegalie Patienten)

| | | Anzahl | % |
|-------------------------------|--------------|--------|-----|
| Präoperativ N=49 | Insuffizient | 18 | 37% |
| | Normbereich | 31 | 63% |
| Frühpostoperativ N=51 | Insuffizient | 19 | 37% |
| | Normbereich | 32 | 63% |
| 3 Monate postoperativ N=50 | Insuffizient | 19 | 38% |
| | Normbereich | 31 | 62% |
| 6 Monate postoperativ N=50 | Insuffizient | 22 | 44% |
| | Normbereich | 28 | 56% |

Präoperativ zeigte sich bei 18 von 49 (37%) Patienten eine insuffiziente somatotrope Achse, beurteilt anhand der Abweichung der IGF-I Messung zum alters- und geschlechtsbezogenen Referenzbereich. Es zeigte sich, dass der Anteil von Patienten mit einer somatotropen Insuffizienz postoperativ im Vergleich zu präoperativ nahezu unverändert blieb.

Weiterhin wurden alle Patienten miteinander verglichen, bei denen die somatotrope Achse präoperativ sowie nach drei Monaten postoperativ bestimmt wurde. Tabelle 8 zeigt diesen Sachverhalt.

Tabelle 8: Beurteilung der somatotropen Achse drei Monate postoperativ im Vergleich zu präoperativ

| | | Anzahl | % |
|------------------------|--------------------------|--------|-----|
| 1. iHA N=38 | Unverändert insuffizient | 11 | 29% |
| | Normal zu insuffizient | 4 | 10% |
| | Insuffizient zu normal | 5 | 13% |
| | Unverändert normal | 18 | 47% |
| 2. aHA N=11 | Unverändert insuffizient | 2 | 18% |
| | Normal zu insuffizient | 2 | 18% |
| | Insuffizient zu normal | 0 | 0% |
| | Unverändert normal | 7 | 64% |
| 2a. Prolaktinom N=5 | Unverändert insuffizient | 1 | 20% |
| | Normal zu insuffizient | 1 | 20% |
| | Insuffizient zu normal | 0 | 0% |
| | Unverändert normal | 3 | 60% |
| 2b. M. Cushing N=6 | Unverändert insuffizient | 1 | 17% |
| | Normal zu insuffizient | 1 | 17% |
| | Insuffizient zu normal | 0 | 0% |
| | Unverändert normal | 4 | 67% |
| 3. Gesamt N=49* | Unverändert insuffizient | 13 | 26% |
| | Normal zu insuffizient | 6 | 12% |
| | Insuffizient zu normal | 5 | 10% |
| | Unverändert normal | 25 | 51% |

* 16 Patienten fehlen (14 Akromegalie Patienten, bei 2 Patienten keine Bestimmung des IGF-I präoperativ)

Bei 13 präoperativ insuffizienten Patienten blieb die Insuffizienz postoperativ weiterhin bestehen, während 25 der Patienten prä- sowie postoperativ eine normwertige somatotrope Achse aufwiesen. Bei 11 der 49 Patienten kam es zu einer Änderung: 5 der präoperativ insuffizienten Patienten hatten postoperativ normwertige Befunde, während sich bei 6 Patienten die Situation postoperativ verschlechterte.

In der Gesamtbetrachtung wurden 6 von 31 präoperativ normwertigen Patienten nach drei Monaten postoperativ insuffizient beurteilt, während 5 von 18 präoperativ insuffiziente Patienten nach drei Monaten normwertig wurden.

3.8.3 Gonadotrope Hypophysenfunktion

Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über die postoperative Entwicklung der gonadotropen Achse im Vergleich zu präoperativ.

Tabelle 9: Beurteilung der gonadotropen Achse

| | | Anzahl | % |
|-------------------------------|--------------|--------|-----|
| Präoperativ N=63 | Insuffizient | 39 | 62% |
| | Normwertig | 24 | 38% |
| Frühpostoperativ N=65 | Insuffizient | 53 | 81% |
| | Normwertig | 12 | 18% |
| 3 Monate postoperativ N=62 | Insuffizient | 39 | 63% |
| | Normwertig | 23 | 37% |
| 6 Monate postoperativ N=55 | Insuffizient | 34 | 62% |
| | Normwertig | 21 | 38% |

Präoperativ zeigten sich bezüglich der gonadotropen Funktion 39 (62%) Insuffizienzen. Frühpostoperativ wurde bei 53 (81%) Patienten eine insuffiziente gonadotrope Funktion nachgewiesen, welches einem signifikanten Anstieg von 20 % entspricht. Nach drei (sechs) Monaten zeigte sich die gonadotrope Hypophysenfunktion wieder wie präoperativ. Dies entspricht einem statistisch signifikantem Rückgang im Vergleich zu frühpostoperativ nach drei (sechs) Monaten um 19% (20%).

Desweiteren wurden alle Patienten miteinander verglichen, bei denen die gonadotrope Funktion präoperativ und nach drei Monaten postoperativ bestimmt wurde. Tabelle 10 zeigt diesen Sachverhalt.

Tabelle 10: Beurteilung der gonadotropen Achse drei Monate postoperativ im Vergleich zu präoperativ

| | | Anzahl | % |
|-------------------------|--------------------------|--------|-----|
| 1. iHA N=37 | Unverändert insuffizient | 20 | 54% |
| | Normal zu insuffizient | 2 | 5% |
| | Insuffizient zu normal | 5 | 14% |
| | Unverändert normal | 10 | 27% |
| 2. aHA N=24 | Unverändert insuffizient | 11 | 46% |
| | Normal zu insuffizient | 3 | 12% |
| | Insuffizient zu normal | 4 | 17% |
| | Unverändert normal | 6 | 25% |
| 2a. Prolaktinom N=5 | Unverändert insuffizient | 3 | 60% |
| | Normal zu insuffizient | 1 | 20% |
| | Insuffizient zu normal | 0 | 0% |
| | Unverändert normal | 1 | 20% |
| 2b. M. Cushing N=6 | Unverändert insuffizient | 2 | 33% |
| | Normal zu insuffizient | 1 | 17% |
| | Insuffizient zu normal | 2 | 33% |
| | Unverändert normal | 1 | 17% |
| 2c. Akromegalie N=13 | Unverändert insuffizient | 6 | 46% |
| | Normal zu insuffizient | 1 | 8% |
| | Insuffizient zu normal | 2 | 15% |
| | Unverändert normal | 4 | 31% |
| 3. Gesamt N=61* | Unverändert insuffizient | 31 | 51% |
| | Normal zu insuffizient | 5 | 8% |
| | Insuffizient zu normal | 9 | 15% |
| | Unverändert normal | 16 | 26% |

* 4 Patienten fehlen (1 Patient verstorben, bei 3 Patienten keine Bestimmung der gonadotropen Hormone präoperativ)

Bei 31 präoperativ insuffizienten Patienten blieb die Insuffizienz postoperativ weiterhin bestehen, während 16 der Patienten prä- sowie postoperativ eine

normwertige gonadotrope Achse aufwiesen. Bei 14 der 61 Patienten kam es zu einer Änderung: 9 der präoperativ insuffizienten Patienten hatten postoperativ normwertige Befunde während sich bei 5 Patienten die Situation im postoperativen Verlauf verschlechterte. In der Gesamtbetrachtung wurden 5 von 21 präoperativ normwertigen Patienten nach drei Monaten postoperativ insuffizient, während 9 von 40 präoperativ insuffiziente Patienten nach drei Monaten als normwertig beurteilt wurden.

3.8.4 Thyreotrope Hypophysenfunktion

Tabelle 11 zeigt eine Übersicht über die postoperative Entwicklung der thyreotropen Achse im Vergleich zu präoperativ.

Tabelle 11: Beurteilung der thyreotropen Achse

| | | Anzahl | % |
|-------------------------------|--------------|--------|-----|
| Präoperativ N=64 | Insuffizient | 34 | 53% |
| | Normwertig | 30 | 47% |
| Frühpostoperativ N=65 | Insuffizient | 33 | 51% |
| | Normwertig | 32 | 49% |
| 3 Monate postoperativ N=64 | Insuffizient | 35 | 55% |
| | Normwertig | 29 | 45% |
| 6 Monate postoperativ N=51 | Insuffizient | 23 | 45% |
| | Normwertig | 28 | 55% |

Präoperativ fand sich in der vorliegenden Untersuchung bei 34 von 64 (53%) Patienten eine insuffiziente thyreotrope Hypophysenfunktion.

Von diesen Patienten hatten 17 (27%) einen formal regelrechten Anstieg von TSH im Stimulationstest und gleichzeitig inadäquat niedrige Werte der basalen Schilddrüsenhormone. Auch postoperativ blieben diese Patienten zu jedem Zeitpunkt insuffizient.

Eine gesicherte sekundäre Schilddrüsenunterfunktion mit pathologischen Werten für TSH und die basalen Schilddrüsenhormone hatten präoperativ 18 der 64 (27%) Patienten.

Frühpostoperativ und nach 3 Monaten war der Anteil an insuffizienten Patienten nahezu unverändert. Nach sechs Monaten zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Rückgang um 8% der thyreotropen Ausfälle im Vergleich zu präoperativ. Weiterhin wurden alle Patienten miteinander verglichen, bei denen die thyreotrope Achse präoperativ und nach drei Monaten postoperativ bestimmt wurde. Tabelle 12 zeigt diesen Sachverhalt.

Tabelle 12: Beurteilung der thyreotropen Achse drei Monate postoperativ im Vergleich zu präoperativ

| | | Anzahl | % |
|-------------------------|--------------------------|--------|-----|
| 1. iHA N=40 | Unverändert insuffizient | 19 | 47% |
| | Normal zu insuffizient | 2 | 5% |
| | Insuffizient zu normal | 5 | 12% |
| | Unverändert normal | 14 | 35% |
| 2. aHA N=23 | Unverändert insuffizient | 7 | 30% |
| | Normal zu insuffizient | 5 | 22% |
| | Insuffizient zu normal | 3 | 13% |
| | Unverändert normal | 8 | 35% |
| 2a. Prolaktinom N=4 | Unverändert insuffizient | 1 | 25% |
| | Normal zu insuffizient | 1 | 25% |
| | Insuffizient zu normal | 1 | 25% |
| | Unverändert normal | 1 | 25% |
| 2b. M. Cushing N=6 | Unverändert insuffizient | 3 | 50% |
| | Normal zu insuffizient | 3 | 50% |
| | Insuffizient zu normal | 0 | 0% |
| | Unverändert normal | 0 | 0% |
| 2c. Akromegalie N=13 | Unverändert insuffizient | 3 | 23% |
| | Normal zu insuffizient | 1 | 8% |
| | Insuffizient zu normal | 2 | 15% |
| | Unverändert normal | 7 | 54% |
| 3. Gesamt N=63* | Unverändert insuffizient | 26 | 41% |
| | Normal zu insuffizient | 7 | 11% |
| | Insuffizient zu normal | 8 | 13% |
| | Unverändert normal | 22 | 35% |

*2 Patienten fehlen (1 Patient postoperativ verstorben, bei 1 Patient keine Bestimmung des thyreotropen Hormons präoperativ)

Bei 26 präoperativ insuffizienten Patienten blieb die Insuffizienz postoperativ weiterhin bestehen, während 22 der Patienten prä- sowie postoperativ eine normwertige thyreotrope Achse aufwiesen. Bei 15 der 63 Patienten kam es zu einer

Änderung: 8 der präoperativ insuffizienten Patienten hatten postoperativ normwertige Befunde, während sich bei 7 Patienten die Situation postoperativ verschlechterte. In der Gesamtbetrachtung wurden 7 von 29 präoperativ normwertigen Patienten nach drei Monaten postoperativ insuffizient, während 8 von 34 präoperativ insuffizienten Patienten nach drei Monaten normwertig beurteilt wurden.

3.8.5 Corticotrope Hypophysenfunktion

Alle Patienten mit einem Morbus Cushing (N=6) wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Tabelle 13 zeigt eine Übersicht über die postoperative Entwicklung der corticotropen Achse im Vergleich zu präoperativ.

Tabelle 13: Beurteilung der corticotropen Achse (ohne Cushing-Patienten)

| | | Anzahl | % |
|-------------------------------|--------------|--------|-----|
| präoperativ N=59 | Insuffizient | 16 | 27% |
| | Normwertig | 43 | 73% |
| frühpostoperativ N=50 | Insuffizient | 17 | 34% |
| | Normwertig | 33 | 66% |
| 3 Monate postoperativ N=58 | Insuffizient | 21 | 36% |
| | Normwertig | 37 | 64% |
| 6 Monate postoperativ N=44 | Insuffizient | 18 | 41% |
| | Normwertig | 26 | 59% |

Präoperativ hatten 16 von 59 Patienten eine insuffiziente corticotrope Achse. In der Tendenz zeigte sich, dass zu jedem Zeitpunkt postoperativ ein höherer Anteil an Patienten mit einer corticotropen Insuffizienz bestimmt wurde als präoperativ.

Des Weiteren wurden alle Patienten miteinander verglichen, bei denen die corticotrope Achse präoperativ sowie nach drei Monaten postoperativ durch die endokrinologische Funktionsdiagnostik bestimmt wurde. Tabelle 14 zeigt diesen Sachverhalt.

Tabelle 14: Beurteilung der corticotropen Achse drei Monate postoperativ im Vergleich zu präoperativ

| | | Anzahl | % |
|-------------------------|--------------------------|--------|-----|
| 1. iHA N=40 | Unverändert insuffizient | 8 | 20% |
| | Normal zu insuffizient | 8 | 20% |
| | Insuffizient zu normal | 4 | 10% |
| | Unverändert normal | 20 | 50% |
| 2. aHA N=18 | Unverändert insuffizient | 3 | 17% |
| | Normal zu insuffizient | 2 | 11% |
| | Insuffizient zu normal | 1 | 6% |
| | Unverändert normal | 12 | 67% |
| 2a. Prolaktinom N=5 | Unverändert insuffizient | 1 | 20% |
| | Normal zu insuffizient | 0 | 0% |
| | Insuffizient zu normal | 0 | 0% |
| | Unverändert normal | 4 | 80% |
| 2b. Akromegalie N=13 | Unverändert insuffizient | 2 | 15% |
| | Normal zu insuffizient | 2 | 15% |
| | Insuffizient zu normal | 1 | 8% |
| | Unverändert normal | 8 | 62% |
| 3. Gesamt N=58* | Unverändert insuffizient | 11 | 19% |
| | Normal zu insuffizient | 10 | 17% |
| | Insuffizient zu normal | 5 | 9% |
| | Unverändert normal | 32 | 55% |

* 7 Patienten fehlen (ein Patient postoperativ verstorben, 6 Patienten mit einem M. Cushing)

Bei 11 präoperativ insuffizienten Patienten blieb die Insuffizienz postoperativ weiterhin bestehen, während 32 Patienten prä- sowie postoperativ eine normwertige corticotrope Achse aufwiesen. Bei 15 der 58 Patienten kam es zu einer Änderung: 10 der präoperativ normwertigen Patienten wurden postoperativ insuffizient, während sich bei 5 präoperativ insuffizienten Patienten postoperativ eine normwertige Achsenfunktion zeigte. In der Gesamtbetrachtung wurden 10 von 42 präoperativ normwertigen Patienten nach drei Monaten postoperativ insuffizient während 5 von 16 präoperativ insuffiziente Patienten nach drei Monaten normwertig beurteilt

wurden. Von diesen 10 Patienten war nach sechs Monaten postoperativ ein Patient normwertig (6 Patienten insuffizient, bei 3 Patienten fehlten die Daten).

3.9 Gesamtbeurteilung der Hormonachsen

3.9.1 Übersicht über die einzelnen Hormonachsen

Eine Gesamtübersicht über den postoperativen Verlauf der einzelnen Hormonachsen zeigt Tabelle 15.

Tabelle 15: Gesamtübersicht über den postoperativen Verlauf der insuffizienten Hormonachsen

| Insuffiziente Funktion* | Präoperativ | Frühpostoperativ | 3 Monate postoperativ | 6 Monate postoperativ |
|-------------------------|--------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
| S | 37% (N=49) | 37% (N=51) | 38% (N=50) | 44% (N=50) |
| G | 62% (N=63) | 81% (N=65) | 63% (N=62) | 62% (N=55) |
| T | 53%** (N=64) | 51% (N=65) | 55% (N=64) | 45% (N=51) |
| C | 27% (N=59) | 34% (N=50) | 36% (N=58) | 41% (N=44) |

* S= Insuffiziente somatotrope Funktion; G= Insuffiziente gonadotrope Funktion; T= Insuffiziente thyreotrope Funktion; C= Insuffiziente corticotrope Funktion

**davon 27% mit gesicherter sekundärer Schilddrüseninsuffizienz

Präoperativ zeigte sich mit 62% am häufigsten ein Ausfall der gonadotropen Achse, gefolgt von einem Ausfall der somatotropen Achse mit 37%. Am wenigsten häufig ist die corticotrope sowie die thyreotrope Achse (bei ausschließlicher Betrachtung der Patienten mit sekundärer Hypothyreose) mit jeweils 27% ausgefallen. Bei der postoperativen Betrachtung blieb diese Reihenfolge bestehen. Es fällt jedoch auf, dass postoperativ insbesondere die Zahl der Patienten mit einer insuffizienten corticotropen Achse zunimmt.

3.9.2 Entwicklung der Achsenausfälle

Bei insgesamt 58 von 65 (89%) Patienten wurden sowohl präoperativ als auch nach drei Monaten postoperativ jeweils alle vier Hormonachsen bestimmt. Tabelle 16 zeigt dies in einer Übersicht.

Tabelle 16: Präoperativer sowie postoperativer Ausfall der Hormonachsen insgesamt

| | | iHA | | aHA | | Gesamt | |
|---|---------------------|-----|------|-----|------|--------|------|
| | | N | % | N | % | N | % |
| Beurteilung der Achsen präoperativ | Keine Insuffizienz | 7 | 20% | 4 | 17% | 11 | 19% |
| | Ausfall einer Achse | 6 | 17% | 12 | 52% | 18 | 31% |
| | Ausfall zwei Achsen | 7 | 20% | 3 | 13% | 10 | 17% |
| | Ausfall drei Achsen | 11 | 31% | 4 | 17% | 15 | 26% |
| | Alle Achsen | 4 | 11% | 0 | 0% | 4 | 7% |
| | Gesamt | 35 | 100% | 23 | 100% | 58 | 100% |
| Beurteilung der Achsen gesamt 3 Monate postoperativ | Keine Insuffizienz | 9 | 26% | 6 | 26% | 15 | 26% |
| | Ausfall einer Achse | 5 | 14% | 7 | 30% | 12 | 21% |
| | Ausfall zwei Achsen | 9 | 26% | 6 | 26% | 15 | 26% |
| | Ausfall drei Achsen | 5 | 14% | 2 | 9% | 7 | 12% |
| | Alle Achsen | 7 | 20% | 2 | 9% | 9 | 15% |
| | Gesamt | 35 | 100% | 23 | 100% | 58 | 100% |

Es zeigten sich präoperativ Hormonachsenausfälle bei 47 der 58 (81%) Patienten während bei 11 (19%) kein Hormonmangel aufgetreten war. Des Weiteren zeigte sich präoperativ bei den aHA am häufigsten der Ausfall einer Achse (52%), während bei den iHA der Ausfall von drei Achsen (31%) am häufigsten war. In der Gesamtbetrachtung kam es bei iHA statistisch signifikant häufiger zu einem Achsenausfall als bei aHA (Chi-Quadrat-test, $p=0,047$). Nach drei Monaten postoperativ zeigten 43 der 58 (74%) Patienten Hormonachsenausfälle. Es zeigte

sich bei den iHA am häufigsten ein Ausfall von zwei Achsen oder kein Achsenausfall (jeweils 26%), während bei den aHA der Ausfall von einer Achse mit 30% wie präoperativ am häufigsten vorlag. Es zeigte sich nach drei Monaten postoperativ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Häufigkeit von Hormonachsenausfällen von aHA und iHA (Chi-Quadrat-test, $p=0,516$).

In der Gesamtbetrachtung kam es bei 17 von 58 (29%) Patienten zu einer Verbesserung und bei 18 (31%) Patienten zu einer Verschlechterung der Situation im Vergleich zu präoperativ. Tabelle 17 zeigt diesen Sachverhalt unterteilt für aHA und iHA. Es zeigten sich statistisch keine Unterschiede zwischen iHA und aHA (Chi-Quadrat-test, $p=0,499$).

Tabelle 17: Beurteilung der Achsenausfälle nach drei Monaten postoperativ im Vergleich zu präoperativ

| | iHA | | aHA | | Gesamt | |
|-------------------|-----|------|-----|------|--------|------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Verbesserung* | 12 | 34% | 5 | 22% | 17 | 29% |
| Verschlechterung* | 11 | 31% | 7 | 30% | 18 | 31% |
| Keine Änderung | 12 | 34% | 11 | 48% | 23 | 40% |
| Gesamt | 35 | 100% | 23 | 100% | 58 | 100% |

*um eine oder mehr Achsen

3.10 Einfluss von Tumormaßen und -volumen

3.10.1 Tumormaße und -volumen

Bei der Berechnung des Tumolvolumens wurden alle Patienten mit Mikroadenomen sowie der Patient mit der Rathke-Zyste ausgeschlossen, da die Tumorformel von Di Chiro und Nelson nur für Makroadenome gilt. Präoperativ konnte bei 48 von 59 Patienten mit Makroadenomen die exakten Abmessungen in den drei Ebenen Höhe (cranio-caudal), Breite (rechts-links) und Tiefe (anterior-posterior) ermittelt werden. Durch die Tumorformel von Di Chiro und Nelson ($\pi/6 \times \text{Höhe} \times \text{Breite} \times \text{Länge}$) wurde

das Volumen der Makroadenome berechnet und in ml angegeben. Tabelle 18 gibt eine Übersicht über die Abmessungen der Makroadenome in Höhe, Länge und Tiefe sowie das Volumen.

Tabelle 18: Maße und Volumen der Makroadenome gemäß der präoperativen MRT-Befunde

| | N | Mittelwert | SD |
|--------------|----|------------|-----|
| Höhe in mm | 48 | 21,2 | 9,8 |
| Breite in mm | 48 | 19,8 | 7,8 |
| Tiefe in mm | 48 | 18,8 | 8,3 |

| | N | Median | 25. Perzentil | 75. Perzentil |
|----------------|----|--------|---------------|---------------|
| Volumen in ml* | 48 | 3,1 | 1,7 | 6,6 |

*Volumina sind im Gegensatz zu den Einzelmaßen im KS-Test nicht normalverteilt, daher Darstellung in nicht-parametrischer Statistik

Es zeigten sich präoperativ Größenunterschiede zwischen iHA und aHA. IHA waren statistisch nicht signifikant vor der Operation 4,8 mm höher (ungepaarter t-test, $p=0,094$) und statistisch signifikant 4,9 mm breiter (ungepaarter t-test, $p=0,024$) und 4,8 mm tiefer (ungepaarter t-test, $p=0,030$) als aHA. Desweiteren waren iHA 2,4 ml größer als aHA (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,024$). Tabelle 19 zeigt den Größenunterschied für aktive und inaktive Makroadenome.

Tabelle 19: Darstellung der Höhe, Breite, Tiefe und Volumen von aktiven und inaktiven Makroadenomen

| | Makroadenome | | | |
|--------------|----------------|-----|--------------|-----|
| | inaktiv (N=30) | | aktiv (N=18) | |
| | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD |
| Höhe in mm | 23,0 | 9,9 | 18,2 | 9,1 |
| Breite in mm | 21,6 | 8,1 | 16,7 | 6,3 |
| Tiefe in mm | 20,6 | 9,0 | 15,8 | 5,9 |

| | Makroadenome | | | | | |
|----------------|----------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|
| | inaktiv (N=30) | | | aktiv (N=18) | | |
| | Median | 25. Perzentil | 75. Perzentil | Median | 25. Perzentil | 75. Perzentil |
| Volumen in ml* | 4,6 | 2,0 | 7,4 | 2,2 | 0,8 | 4,2 |

*Volumina sind im Gegensatz zu den Einzelmaßen im KS-Test nicht normalverteilt, daher Darstellung in nicht-parametrischer Statistik

3.10.2 Einfluss des Tumolvolumens auf Sehstörungen

Die 48 Patienten mit Makroadenom, für die das Volumen mit der Tumorformel berechnet werden konnte, wurden hinsichtlich der Affektion des Chiasma opticum im MRT und dem Vorliegen von Sehstörungen eingeteilt (Affektion bedeutet, dass das Makroadenom bildmorphologisch an das Chiasma opticum heranreichte). 10 der 48 Adenome erreichten das Chiasma opticum nicht, während die restlichen 38 Adenome das Chiasma opticum im MRT affektierten. Von diesen 38 Patienten hatten 22 präoperative Sehstörungen, die restlichen 16 Patienten hatten keine Sehstörungen. Tabelle 20 zeigt die Abmaße und das Volumen der Adenome hinsichtlich ihrer Affektion des Chiasma opticum und der aufgetretenen Sehstörungen.

Tabelle 20: Tumorausbreitung hinsichtlich der Affektion des Chiasma opticum und Sehstörungen

| | Tumormaße | | | | | |
|--------------|-----------------------------|-----|--|-----|---|------|
| | Ohne Chiasmakontakt N=10 | | Mit Chiasmakontakt, ohne Sehstörungen N=16 | | Mit Chiasmakontakt, mit Sehstörungen N=22 | |
| | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD |
| Höhe in mm | 12,6 | 3,8 | 18,8 | 5,6 | 27,0 | 10,5 |
| Breite in mm | 13,8 | 5,1 | 18,3 | 3,8 | 24,0 | 9,1 |
| Tiefe in mm | 12,5 | 3,4 | 16,8 | 5,2 | 23,1 | 9,3 |

| Tumolvolumen in ml* | | | | | | | | |
|-----------------------------|---------------|---------------|--|---------------|---------------|---|---------------|---------------|
| Ohne Chiasmakontakt N=10 | | | Mit Chiasmakontakt, ohne Sehstörungen N=16 | | | Mit Chiasmakontakt, mit Sehstörungen N=22 | | |
| Median | 25. Perzentil | 75. Perzentil | Median | 25. Perzentil | 75. Perzentil | Median | 25. Perzentil | 75. Perzentil |
| 1,2 | 0,5 | 2,0 | 3,0 | 1,7 | 4,3 | 6,6 | 3,2 | 10,2 |

*Volumina sind im Gegensatz zu den Einzelmaßen im KS-Test nicht normalverteilt, daher Darstellung in nicht-parametrischer Statistik

Die 38 Makroadenome mit Chiasmaaffektion waren signifikant 10,9 mm (ungepaarter t-test, $p < 0,001$) höher, aber auch 7,5 mm (ungepaarter t-test, $p < 0,001$) breiter und 8,0 mm (ungepaarter t-test, $p < 0,001$) tiefer als die 10 Makroadenome ohne Chiasmaaffektion. Insgesamt waren die Makroadenome mit Chiasmaaffektion mit 3,1 ml Differenz im Vergleich zu den Makroadenome ohne Chiasmaaffektion signifikant größer (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,001$).

Die 22 der 38 Makroadenome, welche das Chiasma opticum erreichten und eine Sehstörung verursachten, waren 8,2 mm (ungepaarter t-test, $p = 0,004$) höher, aber auch 5,2 mm (ungepaarter t-test, $p = 0,038$) breiter und 6,4 mm (ungepaarter t-test, $p = 0,011$) tiefer als die 16 Makroadenome, welche das Chiasma opticum affektierten, aber keine Sehstörung verursachten. Insgesamt waren die Makroadenome, welche eine Sehstörung verursachten, mit 3,6 ml Differenz im Vergleich zu den Makroadenomen ohne Sehstörungen signifikant größer (Mann-Whitney-U-Test,

p=0,003).

Des Weiteren fiel auf, dass jedes Makroadenom >3,3 ml das Chiasma affektierte und jedes Makroadenom >6,8 ml eine Sehstörung verursachte. Abb. 5 zeigt dies graphisch.

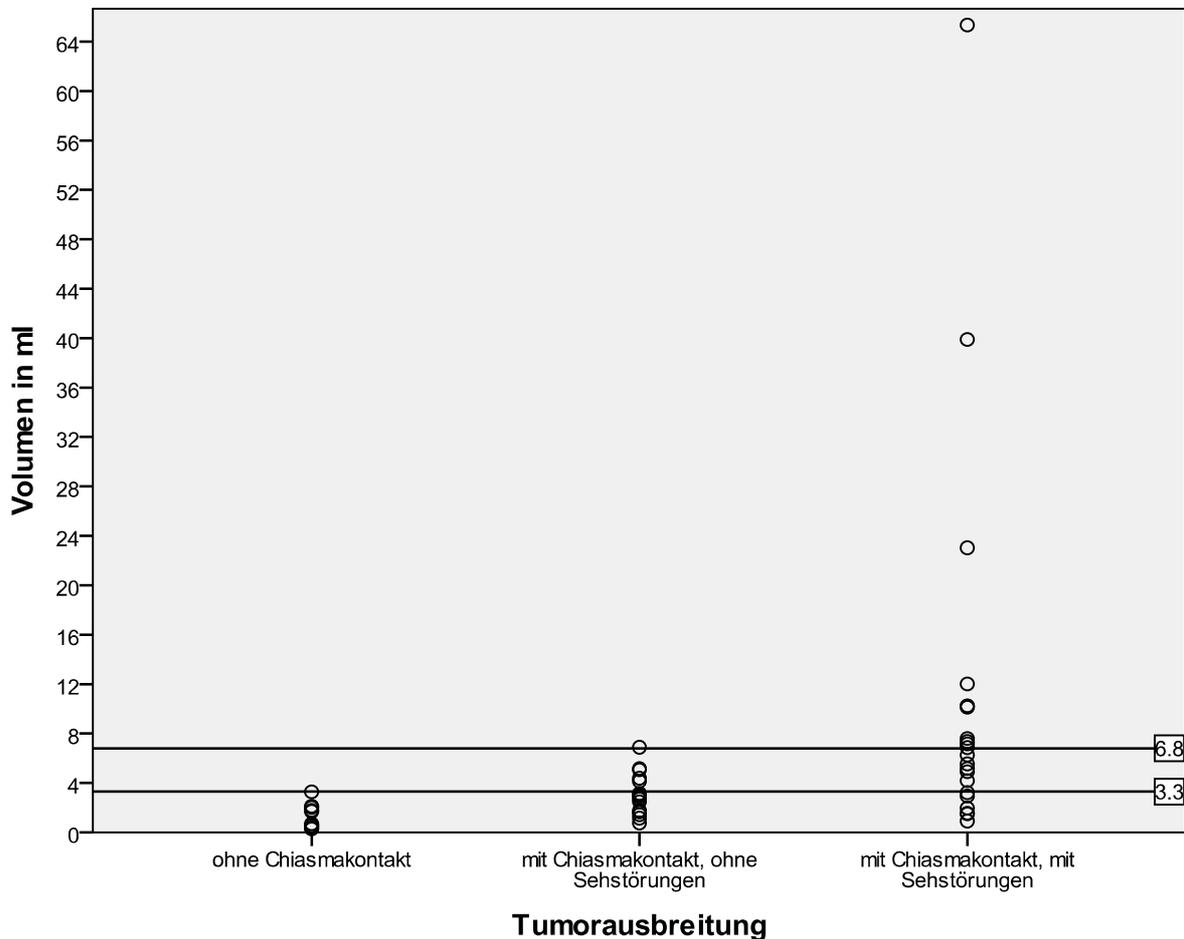


Abbildung 5: Volumen der Makroadenome bezogen auf Chiasmakontakt und Sehstörungen

3.10.3 Einfluss des Tumolvolumens auf die hypophysäre Funktion

In der vorliegenden Untersuchung wurde das durchschnittliche Tumolvolumen mit den präoperativen Achsenausfällen verglichen. Je größer der Tumor war, desto mehr Achsen waren präoperativ ausgefallen. Tabelle 21 zeigt diesen Sachverhalt.

Tabelle 21: Anzahl der präoperativen Achseninsuffizienzen im Vergleich zum Tumorvolumen

| | N | Median des Tumorvolumens in ml | 25. Perzentil | 75. Perzentil |
|--------------------------|-----|--------------------------------|---------------|---------------|
| Keine Achseninsuffizienz | 9 | 1,8 | 1,4 | 2,5 |
| Ausfall einer Achse | 14 | 2,3 | 0,8 | 3,2 |
| Ausfall zwei Achsen | 8 | 5,1 | 3,0 | 6,6 |
| Ausfall drei Achsen | 12 | 6,0 | 3,1 | 10,2 |
| Ausfall aller Achsen | 4 | 8,7 | 4,5 | 37,7 |
| Gesamt | 47* | 3,1 | 1,7 | 6,9 |

*bei einem Patienten wurden präoperativ nicht alle Achsen bestimmt

3.10.4 Einfluss des Tumorvolumens auf die einzelnen Hypophysenachsen

Das durchschnittliche Tumorvolumen wurde mit den einzelnen Beurteilungen der Hormonachsen präoperativ verglichen. In allen Fällen zeigte sich bei einer als insuffizient beurteilten Achse ein größeres Tumorvolumen als bei einer intakten Achse. Dies ist statistisch signifikant bei der somatotropen Achse (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,017$) und der thyreotropen Achse (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,010$) sowie nicht signifikant bei der gonadotropen Achse (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,076$) und der corticotropen Achse (t-test, $p=0,571$). Bei der corticotropen Achse ist dieser Unterschied am geringsten ausgeprägt. Dies könnte auf andere als das Tumorvolumen anzunehmende Gründe für die Diagnose einer corticotropen Insuffizienz hindeuten (siehe 3.11). Tabelle 22 und Abb. 6 stellen diesen Sachverhalt dar.

Tabelle 22: Einfluss des Tumorvolumens auf die einzelnen Hypophysenachsen

| | | N | Median des Tumorvolumens in ml | 25. Perzentil | 75. Perzentil |
|---|--------------|----|--------------------------------|---------------|---------------|
| Beurteilung der gonadotropen Achse präoperativ N=47 | Insuffizient | 31 | 4,9 | 1,7 | 7,4 |
| | Normwertig | 16 | 2,3 | 1,6 | 3,1 |
| Beurteilung der somatotropen Achse präoperativ N=37* | Insuffizient | 15 | 7,4 | 3,0 | 10,2 |
| | Normwertig | 22 | 3,1 | 1,7 | 5,5 |
| Beurteilung der corticotropen Achse präoperativ N=45* | Insuffizient | 14 | 3,6 | 1,7 | 7,4 |
| | Normwertig | 31 | 3,1 | 1,7 | 5,5 |
| Beurteilung der thyreotropen Achse präoperativ N=48 | Insuffizient | 24 | 6,6 | 1,8 | 10,2 |
| | Normwertig | 24 | 2,8 | 1,5 | 3,7 |

*ohne Patienten mit Akromegalie bzw. M. Cushing

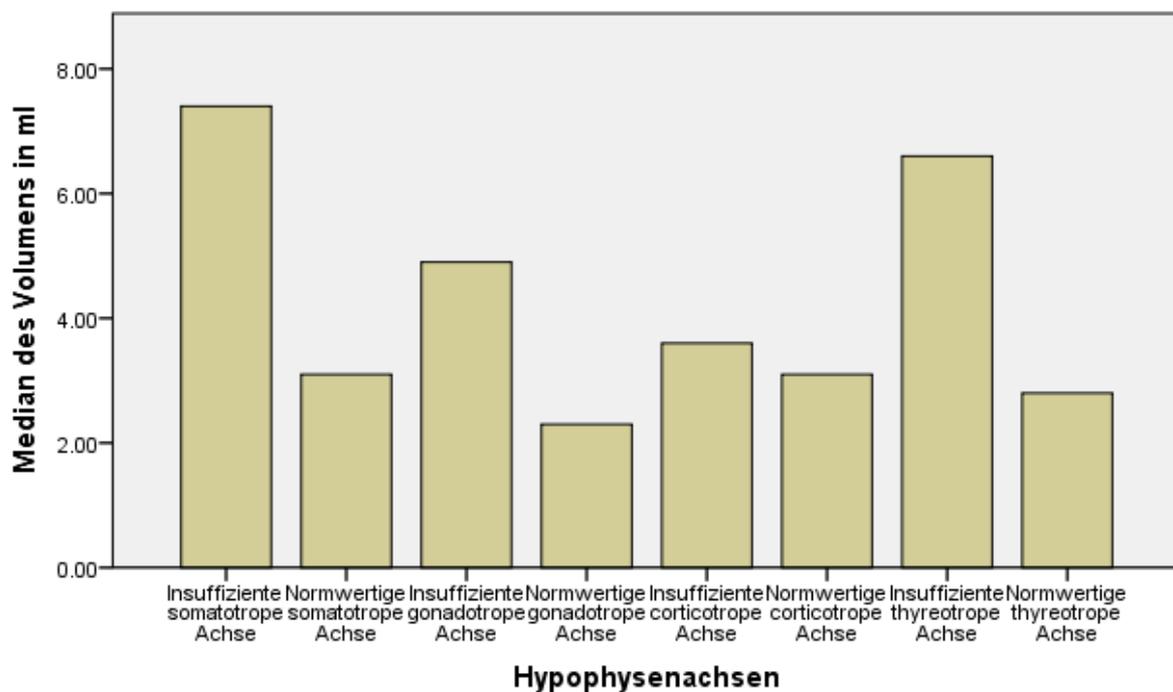


Abbildung 6: Volumen der Makroadenome bei normwertigen und insuffizienten Hypophysenachsen im Vergleich

3.11 Diagnostik der corticotropen Hypophysenfunktion

Bei der Hormondiagnostik der corticotropen Hypophysenfunktion wurden alle Patienten mit einem Morbus Cushing ausgeschlossen. Die Messung des basalen Cortisols war immer zwischen 8:00 und 9:00 Uhr morgens. Die corticotrope Funktion gilt als suffizient, wenn sich das Cortisol im ACTH-Test auf >500 nmol/l stimulieren lässt. Wenn sich das Cortisol nur auf Werte <500 nmol/l stimulieren lässt, gilt der Test als insuffizient. Der ACTH-Test wurde nach 30 Minuten beurteilt (45).

3.11.1 Basale Hormondiagnostik

Bei 41 Patienten wurde frühpostoperativ das basale Cortisol gemessen und ebenfalls nach drei Monaten ein ACTH-Test durchgeführt.

Der höchste frühpostoperativ basale Cortisol Wert, bei dem es zu einem insuffizienten Anstieg im ACTH Test kam, lag bei 334 nmol/l. Der niedrigste Wert bei dem es noch zu einem suffizienten Anstieg kam lag bei 179 nmol/l. Bei allen Patienten mit einem basalen Cortisol >334 nmol/l kam es zu keiner Insuffizienz nach 3 Monaten postoperativ, während es bei Patienten mit einem basalen Cortisol <179 nmol/l immer zu einer Insuffizienz nach 3 Monaten postoperativ kam. Abbildung 7 zeigt diesen Sachverhalt.

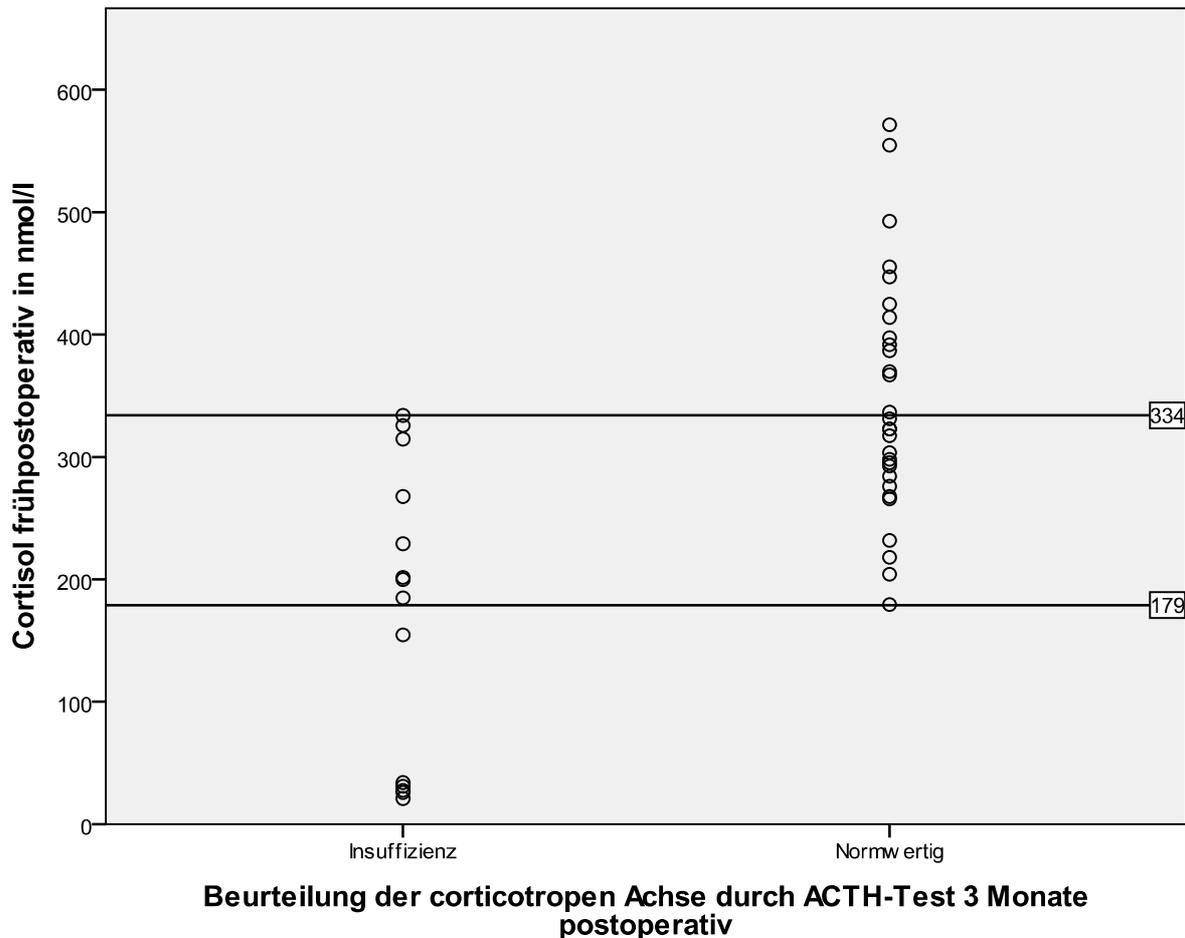


Abbildung 7: Verteilung der frühpostoperativ basalen Cortisolspiegel bei insuffizienter und suffizienter hypophysärer Funktion nach drei Monaten im ACTH-Test

Auch nach sechs Monaten postoperativ wurde die corticotrope Achse aller Patienten, deren basales Cortisol frühpostoperativ <179 nmol/l lag, als insuffizient beurteilt.

3.11.2 Sensitivität und Spezifität des ACTH-Tests direkt frühpostoperativ

Bei 16 Patienten wurde ein ACTH-Test direkt frühpostoperativ und etwa drei Monate postoperativ durchgeführt. Die Sensitivität und Spezifität des frühpostoperativen ACTH-Tests wurde an dem Ergebnis des ACTH-Tests drei Monate postoperativ definiert.

Es zeigte sich eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 91%. Dies bedeutet, dass von den fünf Patienten, welche nach drei Monaten insuffizient waren, nur drei Patienten auch frühpostoperativ als insuffizient erkannt wurden. Tabelle 23 zeigt diesen Sachverhalt. Der frühpostoperative Cortisol-Peak der zwei als initial suffizient

beurteilten Patienten lag dabei bei 669 nmol/l (629 nmol/l) und nach 3 Monaten postoperativ bei 428 nmol/l (477 nmol/l) und somit im subnormalen Bereich, wenngleich die Patienten das Kriterium 500 nmol/l relativ knapp verfehlten und ihnen nur eine milde oder partielle sekundäre NNR-Insuffizienz zu attestieren ist.

Tabelle 23: Vergleich der Beurteilung des frühpostoperativen ACTH-Test mit der Beurteilung der corticotropen Achse drei Monate postoperativ

| | | Beurteilung der corticotropen Achse drei Monate postoperativ | | |
|---|--------------|--|------------|--------|
| | | Insuffizient | Normwertig | Gesamt |
| | | Anzahl | Anzahl | Anzahl |
| Beurteilung des 1. ACTH-Test postoperativ | Insuffizient | 3 | 1 | 4 |
| | Normwertig | 2 | 10 | 12 |
| | Gesamt | 5 | 11 | 16 |

3.11.3 Erster und zweiter ACTH Test nach drei Monaten im Vergleich

3.11.3.1 Erster ACTH-Test

Alle Patienten wurden nach dem hypophysären Eingriff drei Monate lang mit Hydrocortison substituiert. Zur Evaluation der corticotropen Funktion wurde bei 50 der Patienten ein ACTH-Test drei Monate postoperativ durchgeführt. Vor Durchführung des Tests wurde das Hydrocortison für einen Zeitraum zwischen <24h und >48h abgesetzt, um ein aussagekräftiges Testergebnis zu erzielen. Der Zeitraum zwischen der letzten Einnahme von Hydrocortison und der Durchführung des ACTH-Tests wurde in Stunden angegeben. Es wurde ermittelt, ob es bei unterschiedlichen Zeiträumen zu unterschiedlichen Differenzen zwischen stimulierten und basalen Cortisol kam. Des Weiteren wurde die letzte Hydrocortison Dosis vor der Absetzung in mg ermittelt. Es wurde ermittelt, ob es bei unterschiedlichen Dosen zu unterschiedlichen Differenzen kam. Tabelle 24 zeigt diesen Sachverhalt.

Ebenso wurde ermittelt, ob sich die unterschiedlichen Zeiträume der letzten Einnahme und die unterschiedlichen Hydrocortison Tagesdosen auf die Höhe des

stimulierten Cortisols (Cortisol-Peak) im ersten ACTH-Test auswirkten. Tabelle 24 zeigt auch diesen Sachverhalt.

Tabelle 24: Evaluation des ersten ACTH-Test

| | | Anzahl (N=50) | Differenz von stimulierten zu basalen Cortisol des 1. ACTH-Test nach drei Monaten in nmol/l | | 1. Cortisol-Peak (stimuliertes Cortisol nach 30 Minuten im 1. ACTH-Test) | |
|---|------|---------------|---|-----|--|-----|
| | | | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD |
| Zeitraum zwischen letzter Hydrocortison-Einnahme und des 1. ACTH-Test drei Monate postoperativ in h | <24h | 12 | 197 | 123 | 438 | 252 |
| | 24h | 14 | 234 | 95 | 511 | 193 |
| | 48h | 10 | 312 | 104 | 541 | 191 |
| | >48h | 14 | 366 | 107 | 619 | 129 |
| Hydrocortison Tagesdosis vor dem 1. ACTH-Test drei Monate postoperativ in mg | 0 | 14 | 366 | 107 | 619 | 129 |
| | 5 | 2 | 378 | 152 | 715 | 102 |
| | 10 | 4 | 270 | 90 | 556 | 44 |
| | 15 | 15 | 279 | 96 | 561 | 199 |
| | 20 | 10 | 213 | 88 | 463 | 157 |
| | 25 | 2 | 155 | 62 | 282 | 207 |
| | 30 | 3 | 94 | 163 | 192 | 307 |

Je länger der Zeitraum zwischen der letzten Hydrocortison Einnahme und dem ACTH-Test war, desto größer war die Differenz von stimulierten zu basalen Cortisol. Dies bedeutet, dass die Stimulation im ACTH-Test nach ca. 2 Tagen höher war als nach 1 Tag. Dies ist statistisch signifikant (ANOVA, $p < 0,001$). Abb. 8 veranschaulicht dies.

Je höher die letzte Hydrocortison Tagesdosis vor dem ACTH-Test war, desto geringer war die Differenz von stimulierten zu basalen Cortisol. Dies bedeutet, dass die Stimulation eines ACTH-Test bei geringer Hydrocortison Tagesdosis kräftiger war als bei höherer Hydrocortison Tagesdosis. Dies ist statistisch signifikant (ANOVA, $p = 0,002$). Abb. 9 zeigt dies.

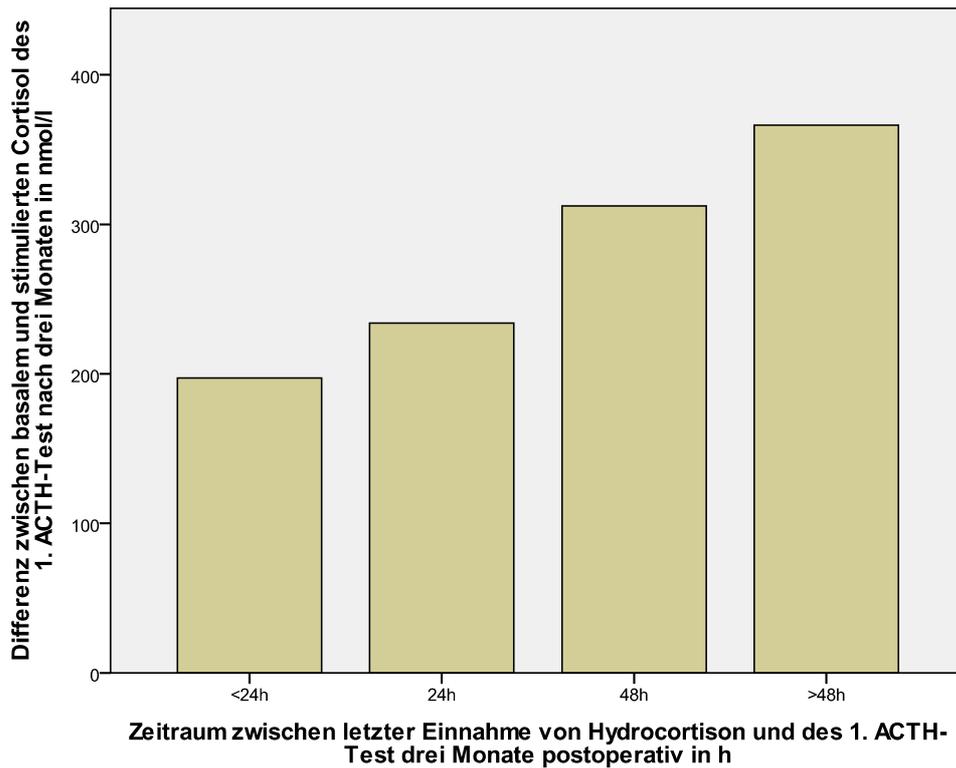


Abbildung 8: Cortisol-Differenz bezogen auf den Zeitraum zwischen letztmaliger Einnahme von Hydrocortison und der Durchführung des ACTH-Test drei Monate postoperativ

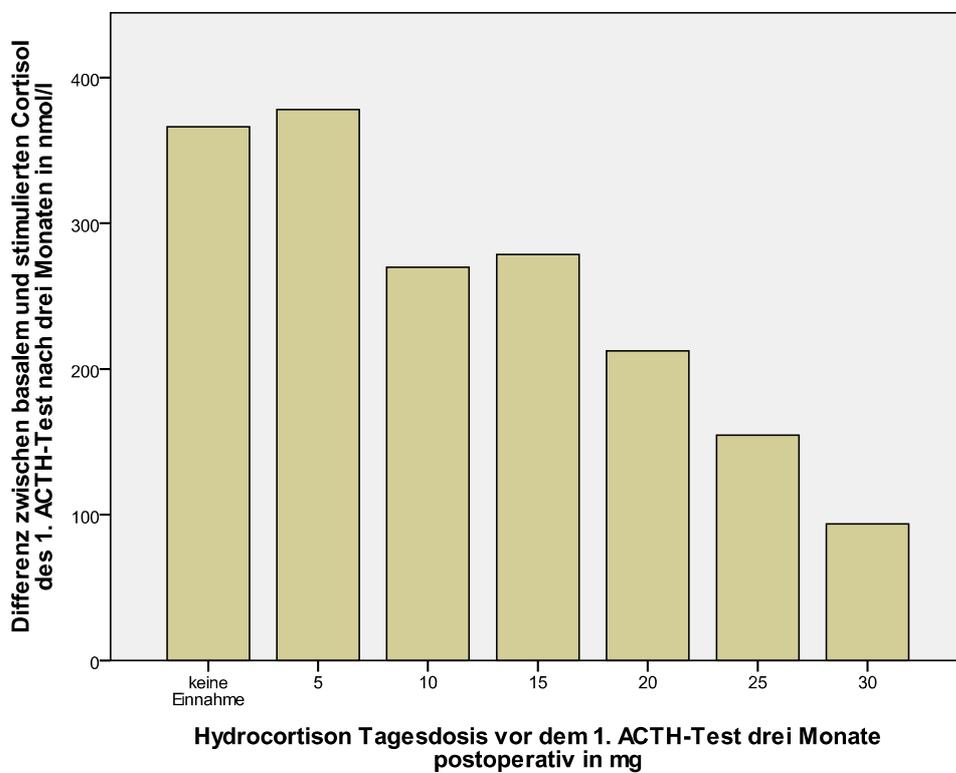


Abbildung 9: Cortisol-Differenz bezogen auf die letzte Hydrocortison Tagesdosis vor der Durchführung des ACTH-Test

Bei der Auswertung der Höhe des stimulierten Cortisols (Cortisol-Peak) im ersten ACTH-Test zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bei der Berechnung der Differenz zwischen basalem und stimuliertem Cortisol: Je größer der Zeitraum zwischen der letzten Hydrocortison Einnahme und dem ACTH-Test war, desto höher war der Cortisol-Peak nach 30 Minuten. Dies ist statistisch nicht signifikant (ANOVA, $p=0,137$). Je höher die Hydrocortison Tagesdosis vor dem ACTH-Test war, desto geringer war die Stimulation des Cortisol im ACTH-Test. Dies ist statistisch signifikant (ANOVA, $p<0,001$). Abb. 10 und Abb. 11 verdeutlichen diesen Sachverhalt.

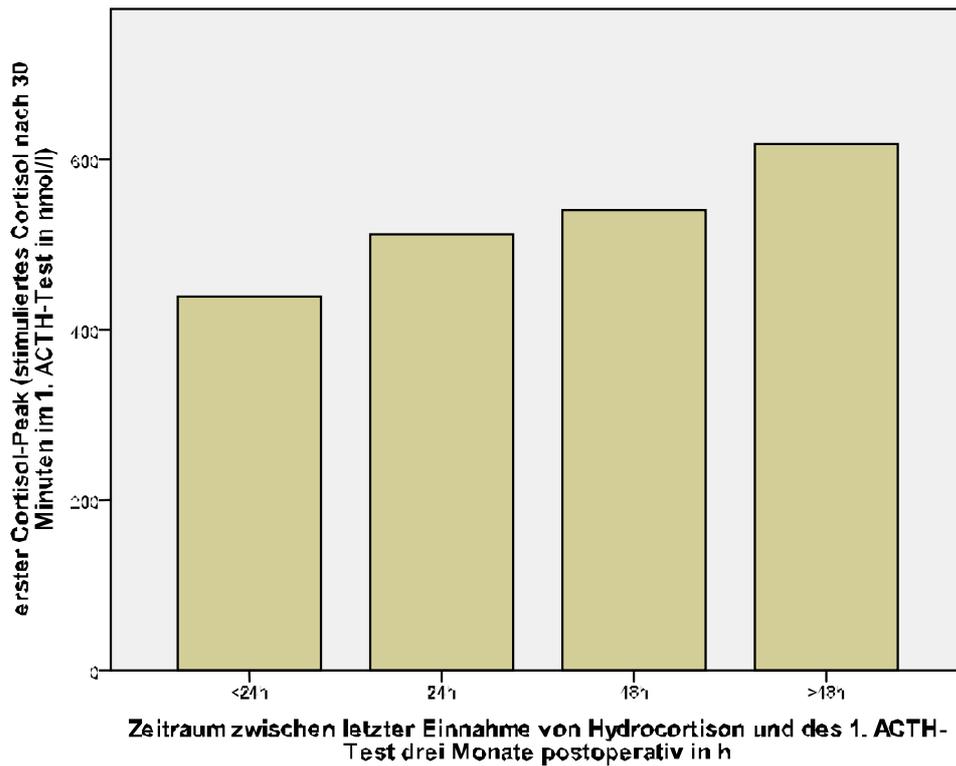


Abbildung 10: Cortisol-Peak bezogen auf den Zeitraum zwischen letztmaliger Einnahme von Hydrocortison und der Durchführung des ACTH-Test drei Monate postoperativ

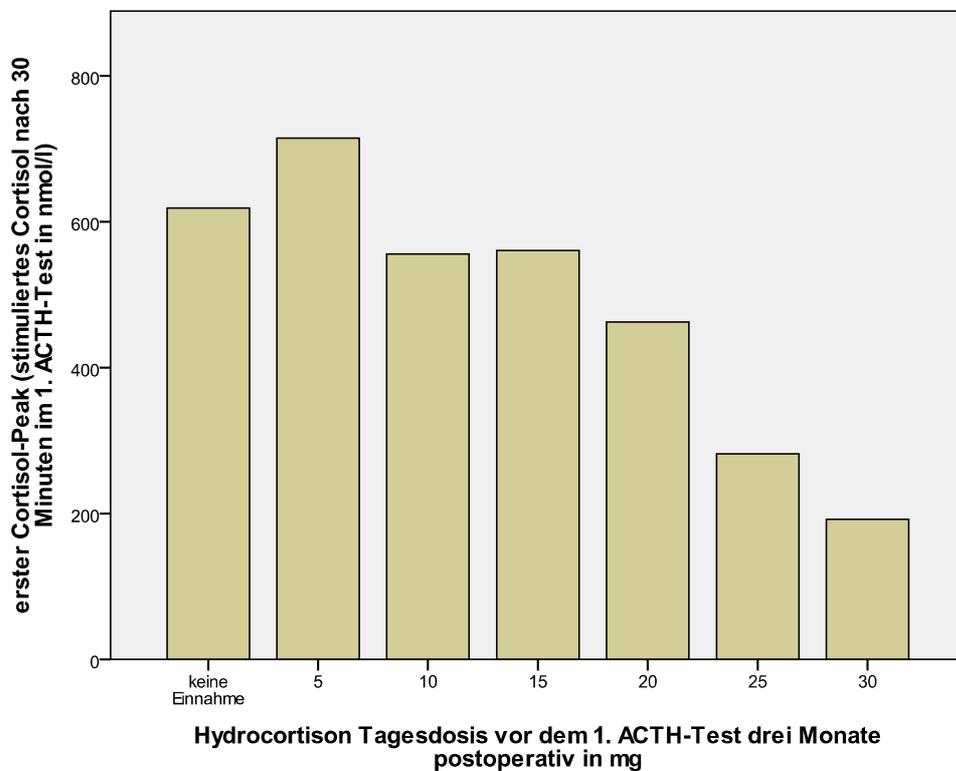


Abbildung 11: Cortisol-Peak bezogen auf die Hydrocortison Tagesdosis vor der Durchführung des ACTH-Test

3.11.3.2 Zweiter ACTH-Test im Vergleich zum ersten ACTH-Test

Bei 11 der 50 Patienten, bei denen drei Monate postoperativ ein ACTH-Test durchgeführt wurde, wurde 24h später ein zweiter ACTH-Test unter Beibehaltung der Karenz der Hydrocortison Substitution durchgeführt. Die Beurteilung des 2. ACTH-Test wurde mit der Beurteilung des 1. ACTH-Test verglichen. Es zeigte sich eine Sensitivität (bezogen auf den 2. ACTH-Test) von 100%, d.h. alle Patienten welche im 2. ACTH-Test als insuffizient beurteilt wurden, sind auch im 1. ACTH-Test als insuffizient beurteilt worden.

Die Spezifität betrug 71%, d.h. 2 Patienten welche im 2. ACTH Test als normwertig beurteilt wurden, sind im 1. ACTH-Test als insuffizient beurteilt worden. Tabelle 25 zeigt dies in einer Übersicht.

Tabelle 25: Beurteilung des zweiten ACTH-Test im Vergleich zum ersten ACTH-Test

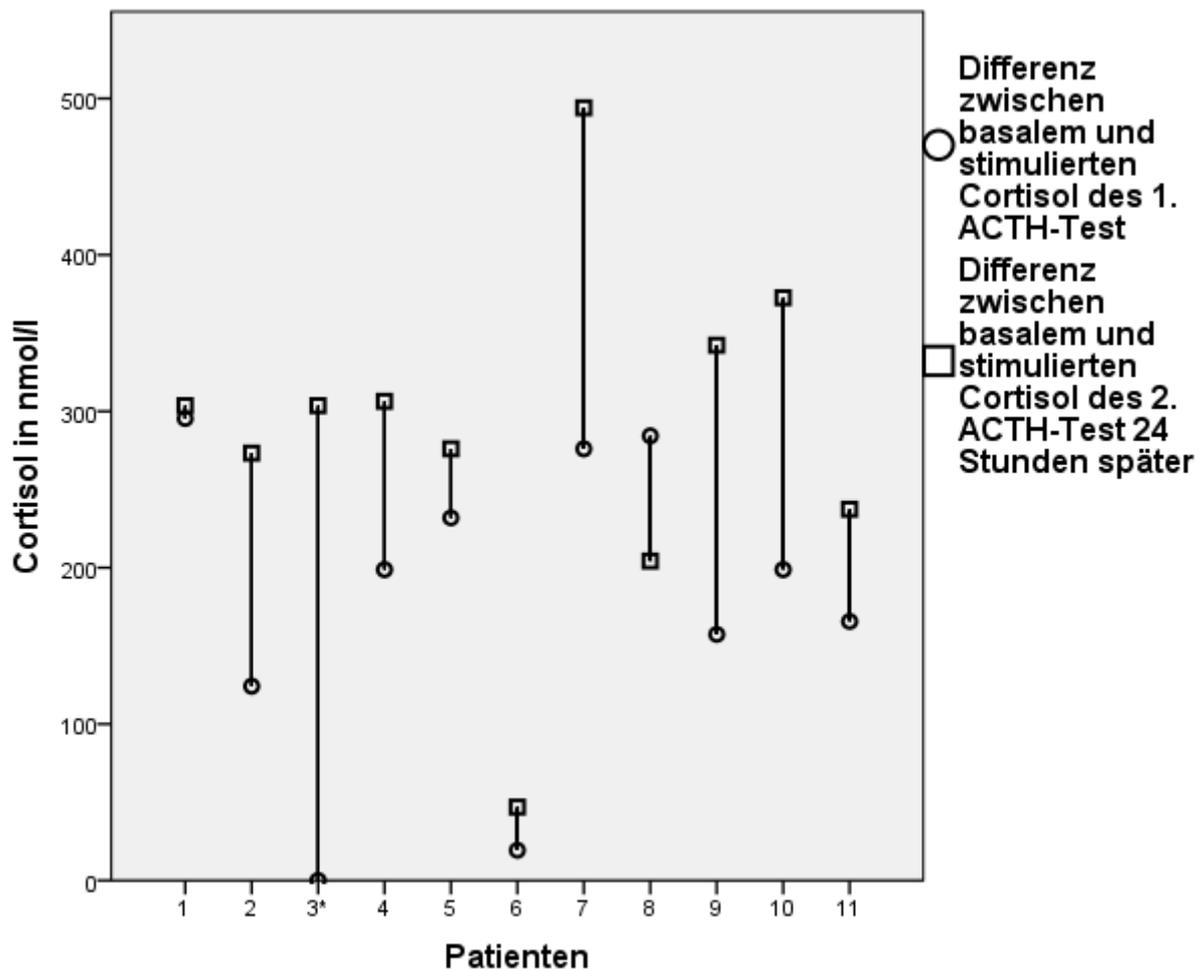
| | | Beurteilung des 2. ACTH-Test 3 Monate postoperativ | | Gesamt |
|--|--------------|--|------------|--------|
| | | Insuffizient | Normwertig | |
| Beurteilung des 1. ACTH-Test 3 Monate postoperativ | Insuffizient | 4 | 2 | 6 |
| | Normwertig | 0 | 5 | 5 |
| Gesamt | | 4 | 7 | 11 |

Des Weiteren wurden nun die Differenzen von stimulierten zu basalen Cortisolspiegeln von dem 1. und 2. ACTH-Test unter Bezug auf den Zeitraum der letzten Hydrocortison Einnahme miteinander verglichen. Tabelle 26 zeigt diesen Sachverhalt. Bis auf eine Ausnahme zeigte sich in allen Fällen und zu jedem Zeitpunkt bei dem 2. ACTH-Test eine höhere Differenz und somit kräftigere Stimulierbarkeit des Cortisols im Vergleich zu dem ersten 1. ACTH-Test. Dies ist in der Gesamtbetrachtung bei den 11 Patienten statistisch signifikant (gepaarter t-test, $p < 0,008$). Dies bedeutet, dass die Pausierung der Hydrocortison-Gabe für etwa zwei Tage ein suffizienteres Testergebnis erbrachte als diejenige für einen Tag. Abb. 12 veranschaulicht dies graphisch.

Tabelle 26: Cortisol-Differenz des ersten und zweiten ACTH-Test bezogen auf den Zeitraum der letzten Hydrocortison Einnahme (der zweite ACTH-Test wurde immer 24h nach dem ersten Test durchgeführt)

| | | Differenz von stimulierten zu basalem Cortisol von dem 1. ACTH-Test nach drei Monaten in nmol/l | | | Differenz von stimulierten zu basalem Cortisol von dem 2. ACTH-Test nach drei Monaten in nmol/l* | | |
|--|--------|---|------------|-----|--|------------|-----|
| | | Anzahl | Mittelwert | SD | Anzahl | Mittelwert | SD |
| Letzte Hydrocortison-Gabe vor dem 1 ACTH-Test in h N=11 | <24h | 3 | 140 | 148 | 3 | 294 | 18 |
| | 24h | 7 | 181 | 84 | 7 | 255 | 109 |
| | 48h | 1 | 276 | | 1 | 494 | |
| | Gesamt | 11 | 178 | 100 | 11 | 287 | 110 |

*der 2. ACTH-Test erfolgte in allen Fällen 24h später als der erste ACTH-Test



* im 1. ACTH-Test war das basale Cortisol höher als das nach 30 Minuten stimulierte Cortisol

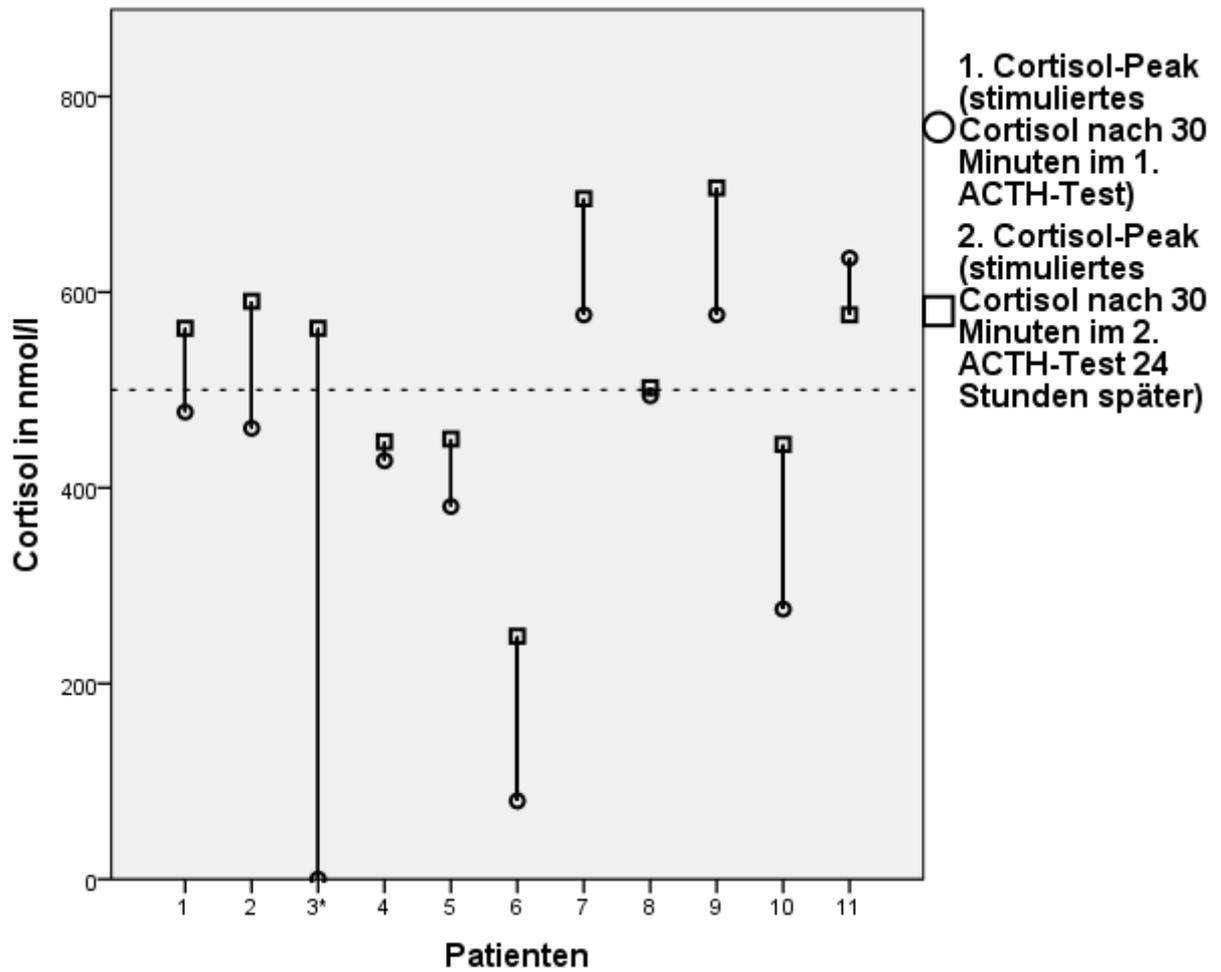
Abbildung 12: Cortisol Differenz des ersten und zweiten ACTH-Test (24 Stunden später)

Ebenso wurde ermittelt, ob es unterschiedlich hohe Cortisol-Peaks im ersten und zweiten ACTH-Test gab. Tabelle 27 zeigt diesen Sachverhalt.

Tabelle 27: Cortisol-Peak des ersten und zweiten ACTH-Test bezogen auf den Zeitraum der letzten Hydrocortison Einnahme (der zweite ACTH-Test wurde immer 24h nach dem ersten Test durchgeführt)

| | | 1. Cortisol-Peak (stimuliertes Cortisol nach 30 Minuten im 1. ACTH-Test in nmol/l) | | | 2. Cortisol-Peak (stimuliertes Cortisol nach 30 Minuten im 2. ACTH-Test in nmol/l) | | |
|--|--------|--|------------|-----|--|------------|-----|
| | | Anzahl | Mittelwert | SD | Anzahl | Mittelwert | SD |
| Zeitraum zwischen letzter HC Einnahme und des 1. ACTH-Test drei Monate postoperativ in h | <24h | 3 | 313 | 271 | 3 | 572 | 16 |
| | 24h | 7 | 410 | 189 | 7 | 482 | 140 |
| | 48h | 1 | 577 | | 1 | 696 | |
| | Gesamt | 11 | 399 | 204 | 11 | 526 | 129 |

Auch hier zeigte sich bis auf eine Ausnahme in allen Fällen und zu jedem Zeitpunkt bei dem zweiten ACTH-Test ein höherer Cortisol-Peak und somit eine kräftigere Stimulierbarkeit des Cortisols im Vergleich zu dem ersten ACTH-Test. Dies ist in der Gesamtbetrachtung bei den 11 Patienten statistisch signifikant (gepaarter t-test, $p=0,025$). Abb. 13 zeigt diesen Sachverhalt.



* im 1. ACTH-Test war das basale Cortisol höher als das nach 30 Minuten stimulierte Cortisol

Abbildung 13: Cortisol-Peaks des ersten und zweiten ACTH-Test (24 Stunden später)

4. Diskussion

4.1 Patienten und Tumorart

Von den 65 operierten Patienten waren 33 weiblich und 32 männlich. Deren Durchschnittsalter lag zum Zeitpunkt der Operation bei 57,3 Jahren, wobei die männlichen Patienten statistisch nicht signifikant im Mittel 3,3 Jahre älter als die weiblichen Patienten waren. Die mittlere Geschlechts- und Altersverteilung sowie dieser Altersunterschied zwischen Männern und Frauen wird auch so in der Literatur beschrieben (6;46;47). Stoffel-Wagner (1997) nennt in ihrer Studie eine längere Anamnesezeit (Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnose) bei Frauen im Vergleich zu Männern als einen der möglichen Gründe für diese Altersdifferenz (48). Wittkowski (2005) kommt zu ähnlichen Ergebnissen (47).

Es wurde bei 40 Patienten ein iHA (61%) und bei 25 Patienten ein aHA (39%) diagnostiziert. 5 (8%) Patienten hatten ein Prolaktinom, 6 (9%) Patienten einen Morbus Cushing und 14 (22%) Patienten eine Akromegalie.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich im Vergleich mit der Literatur eine verhältnismäßig geringe Anzahl von Prolaktinomen, welche als die am häufigsten auftretenden Hypophysenadenome beschrieben werden (1). Ein Grund dafür ist die Therapie von Prolaktinomen: Prolaktinome werden in der Regel medikamentös therapiert und nur in Ausnahmefällen chirurgisch reseziert (8;16). In der vorliegenden Untersuchung wurden jedoch nicht alle Patienten mit einem Hypophysenadenom aufgenommen, sondern nur hypophysenoperierte Patienten.

4.2 Pathologischer Befund

Immunhistochemisch fand sich in 35% aller Fälle eine Expression von LH und/oder FSH. Diese wurden jedoch als iHA klassifiziert, da sich in der endokrinologischen Funktionstestung keine erhöhten Werte für LH und FSH zeigten.

Es zeigt sich schon in früheren Studien, dass die meisten iHA von gonadotropen Zellen abstammen (1;49). Dies ist mit der biochemischen Struktur der gonadotropen

Hormone zu erklären, welche zur Gruppe der dimeren hypophysären Glycoproteinhormone zählen und aus zwei Untereinheiten (α - und β -Untereinheit) bestehen (2;12). Die gonadotropen Zellen des Hypophysenadenoms können zumeist die Untereinheiten der Hormone produzieren, diese jedoch nicht zusammensetzen. Dies führt oft zu erhöhten Spiegeln der α - oder β -Untereinheiten im Serum. Daher zeigt sich zwar der immunhistochemische Nachweis der Adenome durch Bindung der Antikörper an eine der Untereinheiten, aber kein erhöhter Spiegel intakter Gonadotropine im Blut (1).

4.3 Perioperative Komplikationen und ophthalmologischer Befund

In der vorliegenden Untersuchung wurden 64 Patienten transssphenoidal operiert, während ein Patient komplikationslos transkraniell operiert wurde. Es trat keine direkt operationsbedingte Mortalität auf, welche in der Literatur zwischen 0,3% und 3% beziffert wird (14;50).

Bei 23 der 65 Patienten (35%) traten eine oder mehrere postoperative Störungen auf. Dabei wurde bei 8 (12%) Patienten Blutungen aus der Nase und bei 7 (11%) Patienten Rhinoliqorrhöen festgestellt. Diese Daten konnten mit der Arbeit von Wittkowski (2005) verglichen werden, welche frühpostoperativ bei 15 von 96 (16%) Patienten Liquorrhöen und bei 13 von 96 (13%) Patienten Blutungen aus der Nase beschrieb (47).

Andere Autoren werten eine Liquorrhöe oder eine Blutung erst dann als Komplikation, wenn aufgrund eines permanenten nasalen Ausflusses eine operative Korrektur erforderlich war. Bei Rhinoliqorrhöen findet man diesbezüglich eine Komplikationsrate von 0% bis 5% in der Literatur (14;50-52). In der vorliegenden Untersuchung war dies bei keinem Patient der Fall.

Des Weiteren kam es bei 8 der 65 (12%) Patienten zu einem transienten oder permanenten Diabetes insipidus, welcher in der Literatur eine häufig beschriebene Komplikation ist (50;53;54). Bei einigen Autoren ist schon ein passager Diabetes insipidus eine Komplikation, welcher bei Ciric et al. (1997) in 18% und bei Wittkowski (2005) in 14% der Fälle auftrat (47;51). Shou et al. (2005) berichtet, dass bei 60% der Patienten in der ersten Woche ein passager Diabetes insipidus auftrat (54). Andere Autoren hingegen beurteilen nur einen permanenten Diabetes insipidus als

Komplikation, welcher in den Studien bei 2% bis 8% aller Patienten auftrat (50;52;53).

Eine seltene Komplikation war eine Meningitis bei einem Patienten. Diese trat auch in der Literatur ebenfalls nur vereinzelt auf (47;50-52). Eine intrakranielle Blutung wurde nicht beobachtet.

Präoperativ wurde bei 35 der 65 (54%) Patienten ein Gesichtsfeldausfall festgestellt, welcher sich statistisch signifikant nach drei Monaten bei 18 der 35 (51%) Patienten verbesserte oder normalisierte. Dies lässt sich so auch in der Literatur finden (38;47;55).

Insgesamt sind die perioperativen Komplikationen im Vergleich mit der Literatur als niedrig zu bewerten. Schwere Komplikationen wie eine intrakranielle Blutung oder eine operationspflichtige Rhinoliqorrhöe traten nicht auf. Gründe dafür können zum Einen das selektierte Patientengut, zum Anderen aber auch die langjährige Erfahrung des leitenden Chirurgen sein.

4.4 Aktive und inaktive Hypophysenadenome

In der vorliegenden Untersuchung wurden bei Patienten mit iHA und aHA die Symptome, welche durch eine Verdrängung verursacht wurden, aufgenommen und in ihrer Häufigkeit miteinander verglichen. Des Weiteren wurden auch die spezifischen Folgeerkrankungen der einzelnen aHA (Prolaktinom, Akromegalie und Morbus Cushing) erfasst.

Generell zeigten sich präoperativ bei etwa jedem zweiten Patienten Symptome aufgrund von Verdrängungserscheinungen. Eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit und eine gonadotrope Insuffizienz waren dabei mit 58% bzw. 57% am häufigsten. Sehstörungen hatten 54% der Patienten und über Kopfschmerzen berichteten 46% der Patienten.

Es zeigte sich, dass iHA präoperativ öfters als aHA durch Kopfschmerzen und Sehstörungen klinisch in Erscheinung traten. Als bildmorphologisches Korrelat dieser Verdrängungserscheinungen ließ sich in der Magnetresonanztomographie bei iHA statistisch signifikant häufiger eine Affektion des Chiasma opticum im Vergleich zu aHA nachweisen. Diese Ergebnisse stimmen tendenziell mit der Literatur überein (11;47;48;50). Stoffel-Wagner et al. (1997) schreibt, dass Kopfschmerzen und Sehstörungen oftmals der Grund für die Diagnose eines iHA sind, während sich aHA

durch eine Überexpression von Hormonen bemerkbar machen (48). Ebersold et al. (1986) berichtet, dass es nach Entfernung des Tumors bei fast allen Patienten mit iHA zu einer Besserung von Kopfschmerzen und Sehstörungen kam (11).

4.4.3 Prolaktinome

Bei 3 Patienten war eine akute Sehverschlechterung, bei 2 Patienten eine Resistenz gegen Dopaminagonisten der Grund für den hypophysären Eingriff. Diese Gründe entsprechen den in der Literatur angegebenen (8;16;19;38). Alle operierten Patienten mit Prolaktinom wiesen ein Makroadenom auf. Nach 6 Monaten postoperativ wurden bei 2 von 5 Patienten Residualtumoren festgestellt. In der Literatur finden sich dazu uneinheitliche Remissionsraten zwischen 9% - 80% (5;16;23;56;57). Bei etwa 20% der Patienten kommt es schon innerhalb des ersten Jahres nach der Operation wieder zu einer Hyperprolaktinämie (1). In der vorliegenden Untersuchung war dies bei 3 von 5 Patienten nach 6 Monaten der Fall. Generell wird auch bei Prolaktinomen von einer höheren Remissionsrate bei Mikroadenomen im Vergleich zu Makroadenomen berichtet (14;19).

4.4.1 Akromegalie

Die in der vorliegenden Untersuchung aufgenommenen Folgeerkrankungen finden sich in dieser Häufigkeit auch in der Literatur (1;5). Leitsymptom der Akromegalie ist bei allen Patienten ein akral verstärktes Knochenwachstum, welches sich u.a. in einer Vergrößerung der Gesichtszüge bzw. eine Vergrößerung von Händen oder Füßen äußerte. Eine der gravierendsten klinischen Folgeerkrankung des GH-Exzesses ist die Kardiomegalie, welche bei 3 der 14 Patienten in der vorliegenden Untersuchung aufgetreten ist. In der Literatur sind Erkrankungen des kardiovaskulären Systems mit etwa 30% beschrieben (1).

Des Weiteren ließ sich bei 12 von 13 Patienten nach 3 Monaten postoperativ eine signifikante Senkung der Serumkonzentration von IGF-I feststellen. Allerdings waren die Serumkonzentrationen von IGF-I noch immer auf einem erhöhten Niveau, so dass bei 6 der 13 Patienten nach 6 Monaten postoperativ noch immer eine Akromegalie diagnostiziert wurde. Diese Ergebnisse finden sich auch in Studien mit größerem Patientenkollektiv, welche aufzeigen, dass eine Operation als

Monotherapie zumeist nicht ausreicht (18;23;38;58-61). Zusätzliche Therapien wie beispielsweise die postoperative Applikation von Dopaminagonisten, Somatostatinanaloga, Wachstumshormonantagonisten oder eine Radiotherapie werden dann angewendet (17;18;22;27;38;43;62).

In einigen Fällen kann jedoch auf eine zusätzliche Therapie verzichtet werden. Freda et al. (1998) beispielsweise unterscheidet zwischen nicht invasiven Makroadenomen und invasiven Makroadenomen: Bei nicht invasiven Makroadenomen ist eine chirurgische Resektion zumeist ausreichend, während bei invasiven Makroadenomen häufig eine zusätzliche Therapie nötig ist (63). Auch die Größe der Adenome hat einen Einfluss auf die Heilung: In der Literatur wird eine Rate von etwa 70% der Mikroadenome und <50% der Makroadenome angegeben, welche durch chirurgische Resektion geheilt wurden (1;62). Diese Beobachtung zeigt sich auch in der vorliegenden Untersuchung, da alle Patienten mit Mikroadenom nach 6 Monaten postoperativ eine regelrechte somatotrope Funktion aufwiesen, wohingegen dies nur bei 4 von 11 Patienten mit Makroadenomen der Fall war.

4.4.2 Morbus Cushing

Trotz der geringen Anzahl von operierten Patienten mit einem Morbus Cushing (N=6) sind die Ergebnisse repräsentativ. Die ermittelten Folgeerkrankungen finden sich auch in der Literatur (1). Ein cushingoider Habitus (Stammfettsucht, Striae) trat erwartungsgemäß bei allen Patienten auf. Der Anteil der Patienten mit einer Hypertonie (>150/90 mmHg) sowie eine allgemeine Leistungsminderung wird in der Literatur mit 82% bzw. 87% beschrieben (1). In der vorliegenden Untersuchung traten diese Symptome bei 5 von 6 Patienten auf.

Die Adenome stellten sich als relativ klein dar (4 von 6 waren Mikroadenome) und konnten in 5 von 6 Fällen komplett entfernt werden, welches sich neben dem Befund der hypophysären Bildgebung auch in einer insuffizienten corticotropen Achse frühpostoperativ widerspiegelte. Die Remissionsraten in der Literatur werden mit 65 - 90% angegeben (14;38;64;65). Bei Makroadenomen allerdings liegt die Remissionsrate bei <50% (1).

Findling et al. (2006) schreibt, dass es gewöhnlich bei einem basalen Cortisolspiegel von <82,8 nmol/l innerhalb 24 - 72 Stunden nach Operation zu einer Remission kommt. Falls sich innerhalb von 4-6 Wochen nach der Operation keine corticotrope

Insuffizienz nachweisen läßt, persistiert der Hypercortisolismus oder es liegt ein Rezidiv vor (66). Eine postoperative corticotrope Insuffizienz ist demnach ein Indiz für einen erfolgreichen hypophysären Eingriff (67). Dies konnte in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden, da nach 6 Monaten postoperativ bei keinem frühpostoperativ insuffizienten Patienten ein erneuter Morbus Cushing auftrat.

4.5 Beurteilung der Hormonachsen

In der vorliegenden Untersuchung fand sich ein signifikant niedrigerer Prolaktinspiegel postoperativ im Vergleich zu präoperativ. Dieses Ergebnis findet sich auch in der Literatur und erklärt sich mit einer Abnahme der Entzügelungshyperprolaktinämie postoperativ (50;55).

Tabelle 28 zeigt eine Zusammenfassung der vorderen prä- und postoperativen Hypophysenfunktion im Vergleich zur Literatur. Die postoperativen Befunde der jeweiligen Studie wurden in 3 Kategorien eingeteilt (0-1 Monat postoperativ, 2-6 Monate postoperativ und >6 Monate postoperativ) und die exakten Erfassungszeiträume in der Tabelle in Klammern aufgeführt. So war es möglich, die vorliegende Untersuchung mit den verschiedenen Erfassungszeiträumen der Literatur zu vergleichen.

Tabelle 28: Postoperative Verläufe von Patienten nach Resektion eines Hypophysenadenoms

| Studie | Art des Adenoms | Hypophysenfunktion* | Präoperativ | 0-1 Monat postoperativ | 1-6 Monate postoperativ | >6 Monate postoperativ | Postoperativer Zeitraum nicht definiert |
|--------------------------------------|-----------------|---------------------|-------------|------------------------|-------------------------|------------------------|---|
| Aktuelle Untersuchung N=65 | Alle Adenome | S | 27% | 31% (0-1)** | 32% (2-4)** | 37% (6-9)** | |
| | | G | 62% | 82% (0-1) | 63% (2-4) | 67% (6-9) | |
| | | T | 51% | 51% (0-1) | 56% (2-4) | 45% (6-9) | |
| | | C | 26% | 39% (0-1) | 40% (2-4) | 39% (6-9) | |
| Wittkowski (2005) (47) N=98 | Alle Adenome | S | 16% | | 10% (0-6) | 7% (7-24) | |
| | | G | 34% | | 49% (0-6) | 48% (7-24) | |
| | | T | 22% | | 44% (0-6) | 49% (7-24) | |
| | | C | 9% | | 48% (0-6) | 44% (7-24) | |
| Hoge (2003) (38) N=79 | Nur iHA | S | 66% | | 55% (1-3) | 64% (10-14) | |
| | | G | 74% | | 89% (1-3) | 81% (10-14) | |
| | | T | 49% | | 69% (1-3) | 56% (10-14) | |
| | | C | 30% | | 100% (1-3) | 70% (10-14) | |
| Comtois et al. (1991) (52) N=126 | Nur iHA | S | ND*** | | | | ND |
| | | G | 75% | | | | 63% |
| | | T | 18% | | | | 30% |
| | | C | 36% | | | | 29% |
| Greenman et al. (2003) (32) N=122 | Nur iHA | S | ND | | | ND | |
| | | G | 69% | | | 57% (>12) | |
| | | T | 29% | | | 29%(>12) | |
| | | C | 27% | | | 24% (>12) | |

*S= Insuffiziente somatotrope Funktion; G= Insuffiziente gonadotrope Funktion; T= Insuffiziente thyreotrope Funktion; C= Insuffiziente corticotrope Funktion

** (0-1)= Befunde 0-1 Monat postoperativ erhoben; (2-4)= Befunde 2-4 Monate postoperativ erhoben; (6-9)= Befunde 6-9 postoperativ erhoben

*** ND= nicht definiert

Präoperativ zeigte sich eine große Variabilität der insuffizienten Achsen. Dies könnte zum einen an den verschiedenartigen Interpretationen der Grenzwerte der basalen Hormondiagnostik und der Stimulationstests liegen. Ein Beispiel sind die verschiedenen Interpretationen des basalen Cortisol bzw. des IHT oder des ACTH-Test zur Beurteilung der corticotropen Funktion (s.u.). Andere Gründe wären die Verschiedenartigkeit der einzelnen Adenome in der jeweiligen Studie in Hinblick auf Größe, Invasivität und Art. In der Studie von Oruckaptan et al. (2000) findet sich beispielsweise nur ein Anteil von 30% Patienten mit einem iHA, während in der vorliegenden Untersuchung 61% der Patienten ein iHA hatten (50).

Eine sehr große Variabilität bestand präoperativ mit 16%-66% für den Ausfall der somatotropen Achse (6;32;38;47;52). Bei der vorliegenden Untersuchung war präoperativ bei 18 von 65 (27%) Patienten die somatotrope Achse insuffizient, welches im Vergleich zu den anderen Studien eher gering war. Ein Grund dafür

könnte die mit 12 von 65 (19%) relativ hohe Zahl an Akromegalie erkrankten Patienten im Patientengut sein.

Tendenziell lässt sich erkennen dass die gonadotrope Funktion in allen Studien schon präoperativ am häufigsten von allen Achsen ausgefallen war (6;32;38;47;52). Generell verschlechterte sich die Situation postoperativ noch weiter oder stagnierte auf hohem Niveau. Doch dies bedeutete nicht zwangsläufig, dass eine präoperative gonadotrope Insuffizienz auch postoperativ bestehen blieb. Webb et al. (1999) stellte fest, dass sich bei 8 von 36 (22%) präoperativ insuffizienten Patienten die Achse postoperativ wieder normalisierte (68). Auch in der vorliegenden Untersuchung kam es bei 7 von 36 (19%) Patienten zu einer Verbesserung postoperativ.

Bei der thyreotropen Achse belief sich der in der Literatur beschriebene Ausfall bei 14% - 50%. Des Weiteren stieg die Zahl der Patienten mit einer thyreotropen Insuffizienz in den ersten sechs Monaten postoperativ im Vergleich zu präoperativ an (6;32;38;47;52). Diese Tendenz war auch in der vorliegenden Untersuchung zu sehen.

Die corticotrope Funktion war in fast allen Studien präoperativ am seltensten von einer Insuffizienz betroffen (6;32;38;47;52). Bei Wittkowski (2005) lag der Anteil der corticotropen Achsenausfälle nur bei etwa 9% (47).

Innerhalb der ersten sechs Monate postoperativ kam es am häufigsten zu einem Ausfall der corticotropen Funktion im Vergleich zu den anderen Hormonachsen. Bei Wittkowski (2005) und Hoge (2003) zeigte sich ein Anstieg um 29% bzw. 40% in den ersten Monaten nach dem hypophysären Eingriffs (38;47). Auch in der vorliegenden Untersuchung war der mit 14% starke Anstieg des Ausfalls der corticotropen Funktion frühpostoperativ im Vergleich zu präoperativ auffällig, welcher auch nach drei und sechs Monaten auf diesem Niveau stagnierte.

Insgesamt waren in der vorliegenden Untersuchung 10 von 41 (25%) präoperativ suffiziente Patienten nach drei Monaten postoperativ insuffizient. Dies entspricht in etwa der Untersuchung von Webb et al. (1999), in welcher ein Ausfall der corticotropen Funktion bei 29 von 107 (27%) präoperativ suffizienten Patienten ermittelt wurde (68). Auch Gsponer et al. (1999) ermittelte eine Ausfall der corticotropen Achse bei 8 von 42 (19%) Patienten (6). Bei Karaca et al. (2010) lag der Anteil bei 9 von 64 (14%) Patienten (69).

Es zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung jedoch auch, dass 5 von 16 (31%) präoperativ insuffizienten Patienten nach drei und sechs Monate postoperativ eine

suffiziente corticotrope Achse vorwiesen. Bei Webb et al. (1999) erholte sich sogar bei 16 von 34 (47%) präoperativ insuffizienten Patienten die corticotrope Achse nach dem hypophysären Eingriff wieder (68).

Dies zeigt eine große Instabilität der corticotropen Achse innerhalb der ersten Monate nach der Operation (6). Diese Thematik wird in Kapitel 4.7 weiter behandelt. In der Gesamtbetrachtung kam es bei 17 von 58 (29%) Patienten drei Monate postoperativ zu weniger Achsenausfällen im Vergleich zu präoperativ. Bei 18 von 58 (31%) Patienten kam es hingegen drei Monate postoperativ zu mehr Achsenausfällen im Vergleich zu präoperativ. Es fanden sich postoperativ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Häufigkeit von Hormonachsen ausfällen von aHA und iHA.

Demnach ist sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung der postoperativen Hypophysenfunktion möglich (1;9;36). Arafah et al. (2002) betont insbesondere die Bedeutung einer möglichen Reversibilität der Hypophyseninsuffizienz nach Dekompression im Zusammenhang mit einer lebenslangen medikamentösen Hormontherapie. Bei einer unnötigen Substitution mit Hormonen komme es zu einer ähnlichen Morbidität wie bei Patienten mit einer unbehandelten Hypophyseninsuffizienz (9).

Bei der Beurteilung der Hormonachsen ist allerdings zu beachten, dass der letzte Zeitpunkt der Erhebung der Hormonwerte sechs Monate postoperativ war. Da nach diesem Zeitraum sowohl die Anzahl der Termine, die der einzelne Patient wahrnahm, als auch die weiteren Erhebungszeitpunkte stark variierten, wurde auf eine über sechs Monate hinausgehende Beurteilung der Hormonachsen verzichtet. Durch Einbeziehung längerfristiger postoperativer Beobachtungsintervalle können daher in Einzelfällen abweichende Beurteilungen auftreten.

4.6 Einfluss von Tumormaßen und -volumen

Klinisch wird die Tumorgöße der Hypophysenadenome zumeist über den größten der drei orthogonalen Durchmesser Höhe, Breite oder Tiefe definiert. Bei einem Mikroadenom sind alle 3 Durchmesser <10 mm, während bei einem Makroadenom mindestens einer der 3 Durchmesser >10 mm ist (42). Dabei fanden die meisten Autoren einen höheren Anteil von Makroadenomen bei iHA als bei aHA und folgerten daraus, dass iHA größere Tumoren als aHA sein müssten (6;38;47;52;53). Dies

wurde mit der vorliegenden Arbeit weitergehend untersucht, indem das annähernde Volumen von inaktiven und aktiven Makroadenomen berechnet wurde. Die Aussagen in der Literatur konnten bestätigt werden, da sich das Volumen der inaktiven Makroadenome signifikant größer als das Volumen der aktiven Makroadenome darstellte.

Des Weiteren korrelierte das Tumolvolumen signifikant mit dem Kontakt zum Chiasma opticum und mit vorliegenden Gesichtsfelddefekten. Es zeigte sich, dass jedes Makroadenom ab einer Größe von $>3,3$ ml das Chiasma opticum erreichte und jedes Makroadenom ab einer Größe von $>6,8$ ml einen Gesichtsfelddefekt hervorrief. Auch Thomas et al. (2002), welcher das Tumolvolumen mit einer ähnlichen Tumorformel wie in der vorliegenden Untersuchung errechnete, ermittelte bei einer Tumorgröße von >11 ml bei etwa 95 % seiner Patienten einen Gesichtsfelddefekt (39).

Das Volumen der Hypophysentumore hatte ebenfalls einen großen Einfluss auf die präoperativen Hormonachsen: Je größer der Tumor war, desto mehr Achsen waren ausgefallen. Desweiteren zeigte sich bei einer als insuffizient beurteilten Achse ein größeres Tumolvolumen als bei einer intakten Achse. Dies spiegelt sich auch in der Literatur wieder. Hier finden sich bei Makroadenomen signifikant mehr Achsenausfälle als bei Mikroadenomen (9;38). Giantadenome wiederum verursachen mehr Achsenausfälle als Makroadenome (26). Die präoperative Abschätzung des Adenomvolumens mittels der Tumorformel von Di Chiro und Nelson erscheint demzufolge sinnvoll, da die Größenangabe des Adenoms neben der endokrinologischen und der ophthalmologischen Diagnostik einen zusätzlichen Hinweis geben kann. Es muss auch geklärt werden, ob eine aufwendigere, aber noch genauere Berechnung des Volumens mittels bildgebender Verfahren einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn präoperativ bringen könnte (40).

4.7 Diagnostik der corticotropen Hypophysenfunktion

In der vorliegenden Untersuchung, wie auch in vergleichbaren Studien (s.o.), zeigte sich innerhalb der ersten Monate postoperativ eine große Instabilität der corticotropen Achse. Daher ist eine aussagekräftige postoperative Testung der corticotropen Achse für die Therapieentscheidung und der Substitution von Hydrocortison von großer Bedeutung. Dies zeigt sich auch daran, dass zwei der

untersuchten Patienten nach fehlender postoperativer Einnahme von Hydrocortison eine lebensbedrohliche Addison-Krise entwickelten. Andererseits verursacht eine Überdosierung von Hydrocortison gravierende Nebenwirkungen wie die Entstehung eines Diabetes mellitus oder die Förderung von Osteoporose (1).

Die Testung der corticotropen Funktion nach einer hypophysären Operation wird in der Fachliteratur kontrovers diskutiert (70). Der Goldstandard ist der Insulinhypoglykämie-Test (IHT), welcher aber u. a. personalintensiv ist und zu einer gefährlichen Hypoglykämie führen kann (71;72). Außerdem ist er bei Patienten mit KHK kontraindiziert, da er eine Angina oder Arrhythmien hervorrufen kann (73). Daher wird in der Literatur zur Durchführung eines ACTH-Test zur Testung der corticotropen Funktion bei bekanntem Hypophysenadenom geraten, so dass auch in der vorliegenden Untersuchung die corticotrope Funktion mittels ACTH-Test evaluiert wurde (44).

4.7.1 Aussagekraft ACTH-Test frühpostoperativ

Die Aussagekraft des ACTH-Tests (evaluiert am Ergebnis des IHT) als Prädiktor einer corticotropen Insuffizienz gilt als erwiesen (1;44). Frühpostoperativ wird der ACTH-Test von einigen Autoren aber nicht empfohlen, da in den angegebenen Studien eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen eines frühpostoperativ durchgeführten ACTH-Tests und den Ergebnissen eines später durchgeführten IHT vorlag (70;74;75).

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 16 Patienten sowohl frühpostoperativ als auch nach drei Monaten postoperativ ein ACTH-Test durchgeführt. Diese wurden miteinander verglichen. Von den 5 von 16 Patienten, welche nach drei Monaten postoperativ einen insuffizienten ACTH-Test hatten, wurden nur 3 Patienten auch frühpostoperativ als insuffizient erkannt. Dies entspricht einer Spezifität von nur 60% und bestätigt die Ergebnisse der Literatur.

Ein Grund für diese Diskrepanz ist, dass sich frühpostoperativ nach einem hypophysären Eingriff noch keine Nebenniereninsuffizienz (NNI) bilden kann und deswegen der ACTH-Test in einigen Fällen keine Insuffizienz detektiert (9;70).

Inder et al. (2002) empfiehlt daher nach 10-14 Tagen postoperativ den IHT und ggf. den Glucagon-Test bei Kontraindikationen anzuwenden, falls das basale Cortisol zwischen 100-450 nmol/l liegt (s.u.) (44).

4.7.2 Aussagekraft basales Cortisol frühpostoperativ

In der vorliegenden Untersuchung entwickelte sich nach drei Monaten keine Insuffizienz wenn der frühpostoperativ basale Cortisolspiegel >334 nmol/l lag (oberer Grenzwert). Dies war bei 12 von 41 (29%) Patienten der Fall. Bei einem frühpostoperativ basalen Cortisolspiegel von <179 nmol/l entwickelte sich auf jeden Fall eine Insuffizienz (unterer Grenzwert). Dies war bei 6 von 41 (15%) Patienten der Fall.

In der Fachliteratur findet man ähnliche Beobachtungen, jedoch mit je nach Autor und Studie unterschiedlichen Grenzwerten. Tabelle 29 zeigt dies in einer Übersicht. Frühpostoperativ wurde in allen Studien der IHT als Maßstab einer suffizienten corticotropen Funktion durchgeführt. Mirabutaleb (2004) und Watts et al. (1988) kamen dabei frühpostoperativ auf einen unteren Grenzwert von 101 (80) nmol/l bzw. einem oberen Grenzwert von 421 (350) nmol/l (76;77).

Karaca et al. (2010) beschrieb einen unteren Grenzwert zwischen 83 - 220 nmol/l nach Durchführung des IHT einen Monat postoperativ (69).

Jayasena et al. (2009) führte den IHT sechs Wochen postoperativ durch und kam mit 111 nmol/l bzw 392 nmol/l auf ähnliche Ergebnisse (78).

In der vorliegenden Untersuchung wurden nach drei Monaten ähnliche Ergebnisse gefunden. Demnach haben die frühpostoperativen basalen Cortisolwerte einen prädiktiven Wert bis zur abschließenden Beurteilung drei Monate postoperativ. Inder et al. (2002) empfiehlt daher bei einem frühpostoperativ basalen Cortisol von <100 nmol/l eine Substitution mit Hydrocortison und bei einem Wert >450 nmol/l keine Substitution (44).

Tabelle 29: Prädiktiver unterer und oberer Grenzwert des basalen Cortisol frühpostoperativ

| Studie | Anzahl | Unterer Grenzwert in nmol/l | Oberer Grenzwert in nmol/l | Test und Grenzwert der Stimulation | Wann wurde der Test postoperativ durchgeführt? |
|-----------------------------|--------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------------|---|
| Mirabutaleb (76) (2004) | 86 | 101 | 421 | IHT 500 nmol/l | Sofort nach Messung basalen Cortisol frühpostoperativ |
| Dullaart et al. (79) (1999) | 116 | 230* | 440 | IHT 550 nmol/l* | Sofort nach Messung des basalen Cortisol frühpostoperativ |
| Watts et al. (77) (1988) | 35 | 80 | 350 | IHT 500 nmol/l | 3-4 Tage nach Messung des basalen Cortisol frühpostoperativ |
| Karaca et al. (69) (2010) | 64 | 83 -220 | postoperativ nicht ermittelt | IHT 550 nmol/l* | ein Monat postoperativ nach frühpostoperativer Messung des basalen Cortisol |
| Jayasena et al. (78) (2009) | 36 | 111 | 392 | IHT 500 nmol/l | 6 Wochen postoperativ nach frühpostoperativer Messung des basalen Cortisol |
| Vorliegende Untersuchung | 41 | 179 | 334 | ACTH-Test, 500 nmol/l | Drei Monate postoperativ |

* abweichende Beurteilung des IHT

4.7.3 Pausierung von Hydrocortison vor dem ACTH-Test 3 Monate postoperativ

Nach Glukokortikoidgabe zeigt sich eine hohe intraindividuelle Variabilität der Serumcortisolkonzentration der einzelnen Patienten (13). Daher muss Hydrocortison vor der Durchführung eines ACTH-Test pausiert werden, da dieses die Testergebnisse beeinflusst (80). Inder et al. (2002) empfiehlt eine Pause von 24 Stunden zwischen der letztmaligen Einnahme von Hydrocortison und der Durchführung des ACTH-Test (44). Allerdings liegen über die Dauer der Pausierung keine klinischen Studien vor.

Dies wurde in der vorliegenden Untersuchung retrospektiv überprüft: Je größer der Zeitraum zwischen der letzten Hydrocortison Einnahme und des ACTH-Test war,

desto größer war die Differenz von stimulierten zu basalen Cortisol sowie der Cortisol-Peak. Dies bedeutet, dass die Stimulation des Cortisol im ACTH-Test höher war, wenn der Test nicht nach 24 Stunden sondern nach 48 Stunden oder später durchgeführt wurde.

Des Weiteren zeigten sich bei der letzten Tagesdosis von Hydrocortison ebenfalls Unterschiede: Je höher die letztmalige Tagesdosis von Hydrocortison war, desto geringer war die Differenz von stimulierten zu basalen Cortisol sowie der Cortisol Peak. Dies ist allerdings nur eingeschränkt beurteilbar, da die Hydrocortison Dosis auf den Patienten individuell angepasst wurde. Bei einer hohen Dosis von Hydrocortison ist beispielsweise von einer hochgradigen Insuffizienz der corticotropen Funktion auszugehen, welche sich im ACTH-Test auch nur geringgradig stimulieren läßt.

Bei 11 der 50 Patienten wurde 24 Stunden nach dem ersten ACTH-Test ein zweiter ACTH-Test durchgeführt (Hydrocortison war vor der Durchführung des zweiten ACTH-Test 24 Stunden länger pausiert als vor dem ersten Test). Bis auf eine Ausnahme zeigte sich in allen Fällen und zu jedem Zeitpunkt im zweiten ACTH-Test eine höhere Cortisol-Differenz sowie ein höherer Cortisol-Peak als im ersten ACTH-Test. In der Gesamtbetrachtung ist dies statistisch signifikant. Dies spiegelte sich auch in der Auswertung des ACTH-Test wider. 2 der 11 Patienten wurden im ersten ACTH-Test als insuffizient (der Cortisolspiegel lag nach Stimulation <500 nmol/l), im zweiten ACTH-Test jedoch als normwertig erkannt (der Cortisolspiegel lag nach Stimulation >500 nmol/l).

Allerdings besteht bei einer zu langen Pausierung von Glukokortikoiden die Gefahr einer lebensbedrohlichen Addison-Krise. Hahner et al. (2009) beschreibt in einer großen Studie von 444 Patienten mit primärer oder sekundärer NNR-Insuffizienz und insuffizienter Einnahme von Glukokortikoiden bei 42% der Patienten mindestens eine krisenhafte Entgleisung ihrer Krankheit (13).

Daher ist es von großer Bedeutung die Dauer der Pausierung von Hydrocortison abzuwägen, um zum Einen aussagekräftige Testergebnisse zu erhalten und zum Anderen eine mögliche Nebennierenkrise zu verhindern. Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung erscheint es zumindest gerechtfertigt bei einem grenzwertig insuffizienten ersten ACTH-Test das Hydrocortison noch weitere 24 Stunden zu pausieren und einen zweiten ACTH-Test durchzuführen. Für die Ermittlung der optimalen Dauer der Pausierung, auch in Abhängigkeit der letztmalig

gegebenen Dosis von Hydrocortison, erscheint eine prospektive klinische Studie berechtigt.

5. Zusammenfassung

Einleitung: Primäres Ziel der von mir vorgelegten Arbeit ist die umfassende Untersuchung der prä- und postoperativen hypophysären Funktion von hypophysenoperierten Patienten. Des Weiteren wird überprüft, ob das Volumen von Makroadenomen im Zusammenhang mit aufgetretenen Gesichtsfeldausfällen und dem Ausfall von Hormonachsen steht. Einen weiteren Schwerpunkt meiner Arbeit bildet die Evaluation der corticotropen Achse und die genaue Umsetzung der Aussagekraft des ACTH-Tests postoperativ.

Methodik: Die anamnestisch erhobenen Symptome, präoperative Medikation, computerperimetrische Daten, pathologische Befunde, perioperative Komplikationen und die endokrinologische Funktionstestung prä- und frühpostoperativ sowie nach drei und sechs Monaten postoperativ wurde bei 65 Patienten, welche vom Mai 2007 bis September 2009 an einem Hypophysenadenom operiert wurden, retrospektiv untersucht. Das Volumen der Makroadenome wurde mit der Tumorformel von Di Chiro und Nelson berechnet.

Ergebnisse: Die Patienten hatten insgesamt 25 aHA und 40 iHA. Von den 25 aHA waren 5 Prolaktinome, 6 ACTH-positive Adenome und 14 GH-positive Adenome. Häufigste perioperative Störungen waren ein transients Diabetes insipidus und Epistaxis. Schwerwiegende Komplikationen traten nicht auf. Präoperativ zeigten 54% der Patienten Gesichtsfeldausfälle, welche sich postoperativ bei etwa der Hälfte der Patienten besserten oder verschwanden.

Eine regelrechte somatotrope Funktion zeigte sich nach sechs Monaten bei 46% der Patienten mit Akromegalie und eine regelrechte corticotrope Funktion bei 67% der Patienten mit Morbus Cushing. 40% der Patienten mit einem Prolaktinom hatten sechs Monate postoperativ ein in der Norm liegendes Prolaktin.

Die präoperative Häufigkeit der insuffizienten Hormonachsen betrug: 62% für den Ausfall der gonadotropen Achse, 37% für den Ausfall der somatotropen Achse, 27% für den Ausfall der corticotropen sowie 27% für den Ausfall der thyreotropen Achse. Diese Häufigkeit bleibt postoperativ bestehen. Nach sechs Monaten postoperativ zeigte sich ein Anstieg der corticotropen Insuffizienzen um 14%, während der Anteil der Ausfälle der anderen Hormonachsen etwa auf präoperativem Niveau blieb.

Inaktive Makroadenome waren etwa 4,2 ml größer als hormonaktive Makroadenome. Des Weiteren korrelierte das präoperative Tumolvolumen signifikant

zum Kontakt des Chiasma opticum und mit vorliegenden Gesichtsfelddefekten. Es zeigte sich, dass jedes Makroadenom ab einer Größe von 3,3 ml das Chiasma opticum affektierte und jedes Makroadenom ab einer Größe von 6,8 ml einen Gesichtsfelddefekt hervorrief. Das Volumen der Hypophysenadenome hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die präoperative Hypophysenfunktion. Je größer das Adenom war, desto mehr Achsen waren ausgefallen.

In der vorliegenden Untersuchung entwickelte sich nach drei Monaten keine Insuffizienz der corticotropen Achse, wenn der frühpostoperativ basale Cortisolspiegel >334 nmol/l lag. Bei einem frühpostoperativ basalem Cortisolspiegel von <179 nmol/l entwickelte sich in allen Fällen eine Insuffizienz.

Die Spezifität eines frühpostoperativ durchgeführten ACTH-Tests lag nur bei 60%.

Patienten, bei denen vor Durchführung des ACTH-Test Hydrocortison 48 statt 24 Stunden zuvor abgesetzt wurde, hatten sowohl einen höheren Cortisol-Peak als auch einen kräftigeren Anstieg von Cortisol im ACTH-Test. Patienten, bei denen zwei ACTH-Tests durchgeführt wurden (Hydrocortison war vor der Durchführung des zweiten Test 24 Stunden länger pausiert als vor dem ersten Test), hatten bis auf eine Ausnahme sowohl einen höheren Cortisol-Peak als auch einen kräftigeren Anstieg von Cortisol im zweiten ACTH-Test.

Diskussion: Die im Vergleich zur Literatur niedrige perioperative Komplikationsrate wird durch das selektierte Patientengut und durch die langjährige Erfahrung des leitenden Chirurgen und seines Teams erklärt.

Postoperativ kam es insbesondere zu einem Ausfall der corticotropen Achse, welches sich auch so in der Literatur findet.

Präoperativ sollte neben der Einteilung in Makro- und Mikroadenome auch das Volumen der Adenome mit Hilfe der Tumorformel von Di Chiro und Nelson abgeschätzt werden, da es signifikant mit Hormonachsenausfällen und Gesichtsfeldeinschränkungen korreliert.

Frühpostoperativ ist das Ergebnis des ACTH-Test nicht ausreichend sicher, um eine Insuffizienz auszuschließen. Jedoch haben obere und untere Grenzwerte für basales morgentliches Cortisol frühpostoperativ einen prädiktiven Wert. Bei der Durchführung eines ACTH-Test sollte Hydrocortison möglichst länger als 24 Stunden pausiert werden, um valide Ergebnisse zu erhalten.

6. Literaturverzeichnis

1. **Strasburger CJ, Elbelt U, and Quinkler M.** Kapitel 333: Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens und des Hypothalamus. In: *Harrisons Innere Medizin: Deutsche Ausgabe. Auflage 17.* ABW Wissenschaftsverlag GmbH (Berlin, 2010): 2713 - 2737.
2. **Köhrle J and Petrides PE.** Kapitel 27: Hypothalamisch-hypophysäres System und Zielgewebe. In: *Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC: Biochemie & Pathobiochemie 8. Auflage.* Springer Verlag (Berlin, 2007): 841 - 892.
3. **Arafah BM and Nasrallah MP.** Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr.Relat Cancer* (2001). 8 (4): 287-305.
4. **Sanno N, Teramoto A, Osamura RY; et al.** Pathology of pituitary tumors. *Neurosurg.Clin.N.Am.* (2003). 14 (1): 25-39.
5. **Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V; et al.** Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J.Clin.Endocrinol.Metab* (2000). 85 (1): 168-174.
6. **Gsponer J, De TN, Deruaz JP; et al.** Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine (Baltimore)* (1999). 78 (4): 236-269.
7. **Molitch ME and Russell EJ.** The pituitary "incidentaloma". *Ann.Intern.Med.* (1990). 112 (12): 925-931.
8. **Biller BM.** Hyperprolactinemia. *Int.J.Fertil.Womens Med.* (1999). 44 (2): 74-77.
9. **Arafah BM.** Medical management of hypopituitarism in patients with pituitary adenomas. *Pituitary.* (2002). 5 (2): 109-117.
10. **Harms E, Siggelkow H, Buchfelder M; et al.** Macroadenoma of the pituitary gland with moderate hyperprolactinaemia. *Dtsch.Med.Wochenschr.* (2003). 128 (13): 667-670.
11. **Ebersold MJ, Quast LM, Laws ER, Jr.; et al.** Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. *J.Neurosurg.* (1986). 64 (5): 713-719.
12. **Liuzzi A, Tassi V, Pirro MT; et al.** Nonfunctioning adenomas of the pituitary. *Metabolism* (1996). 45 (8 Suppl 1): 80-82.
13. **Hahner S and Allolio B.** Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best.Pract.Res.Clin.Endocrinol.Metab* (2009). 23 (2): 167-179.
14. **Jane JA, Jr. and Laws ER, Jr.** The surgical management of pituitary adenomas in a series of 3,093 patients. *J.Am.Coll.Surg.* (2001). 193 (6): 651-659.

15. **Orrego JJ and Barkan AL.** Pituitary disorders. Drug treatment options. *Drugs* (2000). 59 (1): 93-106.
16. **Acquati S, Pizzocaro A, Tomei G; et al.** A comparative evaluation of effectiveness of medical and surgical therapy in patients with macroprolactinoma. *J.Neurosurg.Sci.* (2001). 45 (2): 65-69.
17. **Baldelli R, Colao A, Razzore P; et al.** Two-year follow-up of acromegalic patients treated with slow release lanreotide (30 mg). *J.Clin.Endocrinol.Metab* (2000). 85 (11): 4099-4103.
18. **Colao A, Ferone D, Marzullo P; et al.** Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J.Clin.Endocrinol.Metab* (2001). 86 (6): 2779-2786.
19. **Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G; et al.** Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr.Rev.* (2006). 27 (5): 485-534.
20. **Jallad RS, Musolino NR, Kodaira S; et al.** Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? *Clin.Endocrinol.(Oxf)* (2007). 67 (2): 310-315.
21. **Melmed S, Sternberg R, Cook D; et al.** A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J.Clin.Endocrinol.Metab* (2005). 90 (7): 4405-4410.
22. **Vance ML.** Medical treatment of functional pituitary tumors. *Neurosurg.Clin.N.Am.* (2003). 14 (1): 81-87.
23. **Ciric I, Mikhael M, Stafford T; et al.** Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *J.Neurosurg.* (1983). 59 (3): 395-401.
24. **Zhao Y, Li SQ, Zhou LF; et al.** The clinical evaluation of patients with pituitary adenomas undergone transsphenoidal microsurgery. *Zhonghua Wai Ke.Za Zhi.* (2003). 41 (8): 610-613.
25. **Liu JK, Orlandi RR, Apfelbaum RI; et al.** Novel closure technique for the endonasal transsphenoidal approach. Technical note. *J.Neurosurg.* (2004). 100 (1): 161-164.
26. **Mortini P, Barzaghi R, Losa M; et al.** Surgical treatment of giant pituitary adenomas: strategies and results in a series of 95 consecutive patients. *Neurosurgery* (2007). 60 (6): 993-1002.
27. **Biermasz NR, Dulken HV, and Roelfsema F.** Postoperative radiotherapy in acromegaly is effective in reducing GH concentration to safe levels. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* (2000). 53 (3): 321-327.
28. **Chun M, Masko GB, and Hetelekidis S.** Radiotherapy in the treatment of pituitary adenomas. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* (1988). 15 (2): 305-309.

29. **Colao A, Cerbone G, Cappabianca P; et al.** Effect of surgery and radiotherapy on visual and endocrine function in nonfunctioning pituitary adenomas. *J.Endocrinol.Invest* (1998). 21 (5): 284-290.
30. **Grabenbauer GG, Fietkau R, Buchfelder M; et al.** Hormonally inactive hypophyseal adenomas: the results and late sequelae after surgery and radiotherapy. *Strahlenther.Onkol.* (1996). 172 (4): 193-197.
31. **Motti ED, Losa M, Pieralli S; et al.** Stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas. *Metabolism* (1996). 45 (8 Suppl 1): 111-114.
32. **Greenman Y, Ouaknine G, Veshchev I; et al.** Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* (2003). 58 (6): 763-769.
33. **Snyder PJ, Fowble BF, Schatz NJ; et al.** Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *Am.J.Med.* (1986). 81 (3): 457-462.
34. **Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T; et al.** Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* (1994). 30 (3): 557-565.
35. **Minniti G, Traish D, Ashley S; et al.** Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J.Clin.Endocrinol.Metab* (2005). 90 (2): 800-804.
36. **Garg MK, Tandon N, Gupta N; et al.** Target gland functional status in patients with non-Cushing's pituitary macroadenomas undergoing transsphenoidal microsurgery. *J.Assoc.Physicians India* (2001). 49:221-226.
37. **Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D; et al.** Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am.J.Med.* (1988). 85 (2): 217-220.
38. **Hoge S.** Verlaufsbeobachtungen der Hypophysenfunktion bei Patienten mit Hypophysenadenomen und anderen sellären Raumforderungen. Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, Dissertation, 2003.
39. **Thomas R, Shenoy K, Seshadri MS; et al.** Visual field defects in non-functioning pituitary adenomas. *Indian J.Ophthalmol.* (2002). 50 (2): 127-130.
40. **Clatterbuck RE and Sipos EP.** The efficient calculation of neurosurgically relevant volumes from computed tomographic scans using Cavalieri's Direct Estimator. *Neurosurgery* (1997). 40 (2): 339-342.
41. **Di Chiro G. and Nelson K.** The volume of the sella turcica. *Am.J.Roentgenol.Radium.Ther.Nucl.Med.* (1962). 87:989-1008.
42. **Lundin P and Pedersen F.** Volume of pituitary macroadenomas: assessment by MRI. *J.Comput.Assist.Tomogr.* (1992). 16 (4): 519-528.

43. **Plöckinger U.** Akromegalie: Eine Analyse der therapeutischen Optionen und Erfolge. Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin, Habilitationsschrift, 2000.
44. **Inder WJ and Hunt PJ.** Glucocorticoid replacement in pituitary surgery: guidelines for perioperative assessment and management. *J.Clin.Endocrinol.Metab* (2002). 87 (6): 2745-2750.
45. **Arlt W and Allolio B.** Adrenal insufficiency. *Lancet* (2003). 361 (9372): 1881-1893.
46. **Mindermann T and Wilson CB.** Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* (1994). 41 (3): 359-364.
47. **Wittkowski A.** Ergebnisse nach chirurgischer Behandlung von Hypophysenadenomen (Eine retrospektive Analyse des Krankengutes der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg der Jahre 1996 - 2001). Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Dissertation, 2005.
48. **Stoffel-Wagner B, Stoger P, and Klingmuller D.** Initial symptoms and anamnestic time in 517 patients with pituitary adenoma. *Dtsch.Med.Wochenschr.* (1997). 122 (8): 213-219.
49. **Losa M, Mortini P, Barzaghi R; et al.** Endocrine inactive and gonadotroph adenomas: diagnosis and management. *J.Neurooncol.* (2001). 54 (2): 167-177.
50. **Oruckaptan HH, Senmevsim O, Ozcan OE; et al.** Pituitary adenomas: results of 684 surgically treated patients and review of the literature. *Surg.Neurol.* (2000). 53 (3): 211-219.
51. **Ciric I, Ragin A, Baumgartner C; et al.** Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* (1997). 40 (2): 225-236.
52. **Comtois R, Beauregard H, Somma M; et al.** The clinical and endocrine outcome to trans-sphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas. *Cancer* (1991). 68 (4): 860-866.
53. **Hensen J, Henig A, Fahlbusch R; et al.** Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* (1999). 50 (4): 431-439.
54. **Shou XF, Li SQ, Wang YF; et al.** Treatment of pituitary adenomas with a transsphenoidal approach. *Neurosurgery* (2005). 56 (2): 249-256.
55. **Harris PE, Afshar F, Coates P; et al.** The effects of transsphenoidal surgery on endocrine function and visual fields in patients with functionless pituitary tumours. *Q.J.Med.* (1989). 71 (265): 417-427.

56. **Losa M, Mortini P, Barzaghi R; et al.** Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J.Clin.Endocrinol.Metab* (2002). 87 (7): 3180-3186.
57. **Nomikos P, Buchfelder M, and Fahlbusch R.** Current management of prolactinomas. *J.Neurooncol.* (2001). 54 (2): 139-150.
58. **Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR; et al.** Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J.Clin.Endocrinol.Metab* (1998). 83 (10): 3411-3418.
59. **Giovanelli M, Losa M, and Mortini P.** Surgical therapy of pituitary adenomas. *Metabolism* (1996). 45 (8 Suppl 1): 115-116.
60. **Roelfsema F, van DH, and Frolich M.** Long-term results of transsphenoidal pituitary microsurgery in 60 acromegalic patients. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* (1985). 23 (5): 555-565.
61. **Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P; et al.** Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* (1996). 45 (4): 407-413.
62. **Cozzi R, Montini M, Attanasio R; et al.** Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J.Clin.Endocrinol.Metab* (2006). 91 (4): 1397-1403.
63. **Freda PU, Wardlaw SL, and Post KD.** Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J.Neurosurg.* (1998). 89 (3): 353-358.
64. **Mampalam TJ, Tyrrell JB, and Wilson CB.** Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann.Intern.Med.* (1988). 109 (6): 487-493.
65. **Sheehan JM, Lopes MB, Sheehan JP; et al.** Results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in patients with no histologically confirmed tumor. *Neurosurgery* (2000). 47 (1): 33-36.
66. **Findling JW and Raff H.** Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J.Clin.Endocrinol.Metab* (2006). 91 (10): 3746-3753.
67. **Nieman LK and Ilias I.** Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am.J.Med.* (2005). 118 (12): 1340-1346.
68. **Webb SM, Rigla M, Wagner A; et al.** Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J.Clin.Endocrinol.Metab* (1999). 84 (10): 3696-3700.
69. **Karaca Z, Tanriverdi F, Atmaca H; et al.** Can basal cortisol measurement be an alternative to the insulin tolerance test in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis before and after pituitary surgery? *Eur.J.Endocrinol.* (2010). 163 (3): 377-382.

70. **Courtney CH, McAllister AS, McCance DR; et al.** Comparison of one week 0900 h serum cortisol, low and standard dose synacthen tests with a 4 to 6 week insulin hypoglycaemia test after pituitary surgery in assessing HPA axis. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* (2000). 53 (4): 431-436.
71. **Fish HR, Chernow B, and O'Brian JT.** Endocrine and neurophysiologic responses of the pituitary to insulin-induced hypoglycemia: a review. *Metabolism* (1986). 35 (8): 763-780.
72. **Greenwood FC, Landon J, and Stamp TC.** The plasma sugar, free fatty acid, cortisol, and growth hormone response to insulin. I. In control subjects. *J.Clin.Invest* (1966). 45 (4): 429-436.
73. **Leak D and Starr P.** The mechanism of arrhythmias during insulin-induced hypoglycemia. *Am.Heart J.* (1962). 63:688-691.
74. **Jackson RS, Carter GD, Wise PH; et al.** Comparison of paired short Synacthen and insulin tolerance tests soon after pituitary surgery. *Ann.Clin.Biochem.* (1994). 31 (Pt 1):46-49.
75. **Mukherjee JJ, de Castro JJ, Kaltsas G; et al.** A comparison of the insulin tolerance/glucagon test with the short ACTH stimulation test in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the early post-operative period after hypophysectomy. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* (1997). 47 (1): 51-60.
76. **Mirabutaleb S.** Retrospektive Analyse: Endokrinologische Funktionsdiagnostik bei Patienten mit Erkrankungen der Hypophyse. Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen, Dissertation, 2004.
77. **Watts NB and Tindall GT.** Rapid assessment of corticotropin reserve after pituitary surgery. *JAMA* (1988). 259 (5): 708-711.
78. **Jayasena CN, Gadhvi KA, Gohel B; et al.** Day 5 morning serum cortisol predicts hypothalamic-pituitary-adrenal function after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Clin.Chem.* (2009). 55 (5): 972-977.
79. **Dullaart RP, Pasterkamp SH, Beentjes JA; et al.** Evaluation of adrenal function in patients with hypothalamic and pituitary disorders: comparison of serum cortisol, urinary free cortisol and the human-corticotrophin releasing hormone test with the insulin tolerance test. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* (1999). 50 (4): 465-471.
80. **Van Leeuwen AM, Kranpitz TR, and Smith L.** Davis's comprehensive handbook of laboratory and diagnostic tests with nursing implications . Auflage 2. Davis (Philadelphia, 2006).

7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8. Erklärung

„Ich, Markus Kringe, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Die hypophysäre Funktion nach Resektion eines Hypophysenadenoms** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Christian Strasburger für die Überlassung des Themas.

In ganz besonderem Maße möchte ich meinem Betreuer Herrn Dr. med. Ulf Elbelt danken. Er hat die Arbeit von Anfang bis zu den letzten Korrekturen und der statistischen Auswertung begleitet und mich immer wieder mit fachlichen Hinweisen und Anregungen unterstützt.

Besonderen Dank spreche ich auch Herrn PD Dr. med. Marcus Quinkler aus, welcher mir den Zugang zu den ambulanten Patientendaten ermöglichte.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Archivs der Inneren Kliniken der Charité danke ich für die Hilfestellung beim Zugang zu den Patientenakten.

In besonderen Maße möchte ich meinen Eltern danken für die Rücksichtnahme und die große Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.