

Aus dem interdisziplinären Stoffwechsel-Centrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Morbidität und Mortalität bei endokrin inaktiven
Hypophysenadenomen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julian Manuel Simmendinger

aus Ulm

Datum der Promotion: 08.12.2017

Meiner Frau Ricarda

I. Inhaltsverzeichnis

II. Abkürzungsverzeichnis	6
III. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	7
IV. Abstract (deutsch).....	8
V. Abstract (english).....	10
1. Einleitung	12
1.1 Endokrin inaktive Hypophysenadenome	12
1.2. Komorbiditäten bei EIA	12
1.2.1 Sekundäre Nebenniereninsuffizienz	13
1.2.2 GH-Mangel	13
1.2.3 Hypogonadotroper Hypoadonadismus	14
1.2.4 Sekundäre Hypothyreose	14
1.2.5 Laktotrope Insuffizienz.....	15
1.2.6 Auswirkungen der Therapie.....	15
1.2.7 Auswirkungen der Adenomgröße	16
1.2.8 Auswirkungen der SIPAP-Klassifikation	16
1.3 Mortalität bei EIA.....	18
2. Zielstellung der Arbeit.....	20
3. Methoden.....	21
3.1 Einschlusskriterien	21
3.2 Datenquellen	21
3.3 Erfassung der Komorbiditäten	22
3.4 Endokrinologische Evaluation.....	23
3.5 Kumulierter SIPAP-Score	26
3.5 Weitere Kovariaten.....	27
3.5.1 Operation und Radiatio.....	27
3.5.2 Makro- und Mikroadenome.....	27
3.5.3 Erkrankungszeitraum.....	27
3.6 Statistische Verfahren	28

3.6.1 Standardisierte Mortalitätsrate.....	28
3.6.2 Odds Ratio	30
3.6.3 Binär-logistische Regressionsanalyse	30
3.6.4 Multinomiale logistische Regressionsanalyse	30
3.6.5 Weitere statistische Tests.....	31
4. Ergebnisse	31
4.1 Studienpopulation.....	31
4.1.1 Todesfälle.....	35
4.1.2 Komorbiditäten	36
4.2 Einflussfaktoren der Morbidität	37
4.2.1 Corticotrope Achse	37
4.2.2 Somatotrope Achse	37
4.2.3 Gonadotrope Achse.....	37
4.2.4 Thyreotrope Achse	38
4.2.5 Laktotrope Achse	38
4.2.6 Anzahl der einzelnen hypophysären IS	38
4.2.7 Makro- und Mikroadenome.....	38
4.2.8 SIPAP-Klassifikation.....	38
4.2.9 Therapie	38
4.2.10 Erkrankungsdauer	38
4.3 Sterblichkeitsanalyse - Standardisierte Mortalitätsrate.....	40
4.4 Einflussfaktoren der Mortalität	40
5. Diskussion	41
5.1 Diskussion Morbiditätsanalyse	41
5.1.1 Somatotrope Achse	41
5.1.2 Corticotrope Achse	41
5.1.3 Sekundärer Hypogonadismus	42
5.1.4 Sekundäre Hypothyreose	44
5.1.5 Laktotrope Insuffizienz.....	46
5.1.6 SIPAP-Klassifikation.....	48
5.1.7 Einfluss der Therapie.....	49

5.2 Diskussion Mortalitätsanalyse.....	49
5.3 Diskussion Methodik	51
VI. Literaturverzeichnis	54
VII. Lebenslauf	68
VIII. Danksagung.....	69
IX. Eidesstattliche Versicherung	70

II. Abkürzungsverzeichnis

AAE	-	Atherosklerose-assoziierte Erkrankungen
ACTH	-	Adrenocorticotropes Hormon
aOR	-	Altersadjustierte Odds Ratio
BMI	-	Body-Mass-Index
BT	-	Beobachtete Todesfälle
ED	-	Erstdiagnose
EIA	-	Endokrin inaktive Hypophysenadenome
ET	-	Erwartete Todesfälle
FSH	-	Follikel-stimulierendes Hormon
GH	-	Growth hormone (Wachstumshormon)
HVL-IS	-	Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
IGF-1	-	Insulin-like growth factor 1 (Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1)
IHG	-	Insulinhypoglykämietest
IS	-	Insuffizienz
KHK	-	Koronare Herzkrankheit
KI	-	95% - Konfidenzintervall
K-SIPAP	-	Kumulativer SIPAP-Score
LH	-	Luteinisierendes Hormon
LU	-	Letzter Untersuchungszeitpunkt
MRT	-	Magnetresonanztomographie
OG	-	Oberer Grenzwert
OP	-	Operation
OR	-	Odds Ratio
p	-	p-Wert
PRL	-	Prolaktin
SMR	-	Standardisierte Mortalitätsrate
SST	-	Somatostatinanaloga
SWC	-	Interdisziplinäres Stoffwechsel- Centrum der Charité Berlin
T ₄	-	Thyroxin
TSH	-	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UG	-	Unterer Grenzwert

III. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

ABB. 1: Magnetresonanztomografische SIPAP-Klassifikation.....	17
TAB. 1: Berechnung von K-SIPAP	26
TAB. 2: Variablen der Morbiditätsanalyse	28
ABB. 2: Flussdiagramm Studienpopulation.....	33
ABB. 3: Flussdiagramm chronologische Therapieentscheidungen	34
TAB. 3: Zusammenfassung der deskriptiven Ergebnisse.....	36
TAB. 4: Beispiel-Berechnungsalgorithmus der Morbiditätsanalyse.....	39

IV. Abstract (deutsch)

Endokrin inaktive Hypophysenadenome (EIA) sind nach Prolaktinomen die zweithäufigste selläre Tumorentität. Dennoch sind Angaben über die assoziierte Mortalität widersprüchlich. Weitere Daten über das Risiko von Komorbiditäten, korreliert mit hypophysären Insuffizienzen (IS), den unterschiedlichen Primärtherapieformen und der Adenomgröße sind kaum vorhanden. Die Arbeit analysiert die Mortalität und Morbidität von Patienten mit EIA unter Einbeziehung dieser Gesichtspunkte und nutzt dabei erstmals die von Edal et al. etablierte, radiologische „SIPAP“-Klassifikation.

Die Bestimmung der Mortalität erfolgte über alters- und geschlechterkorrelierte Sterbeziffern anhand der Berlin-Brandenburgischen Sterbetafeln. Auf Basis dieser erfolgte die Berechnung der standardisierten Mortalitätsrate (SMR). Die Morbiditätsanalyse erfolgte als Fall-Kontroll-Studie mit Ermittlung alterskorrigierter Odds Ratio (aOR) und 95%-Konfidenzintervall (KI). Die Alterskorrektur erfolgte mittels binär-logistischer Regressionsanalyse.

Die Studienpopulation umfasste 115 Erkrankte mit einer medianen Beobachtungszeit von 7,8 Jahren (Umfang: 1,2 - 39,5 Jahre). Die Mortalität gegenüber der Allgemeinbevölkerung war unverändert – sowohl für das Gesamtkollektiv (SMR 0,71, KI 0,40-1,25; $p=0,36$), als auch geschlechterspezifisch (*Frauen*: SMR 0,99, KI 0,43-2,14; $p=0,84$; *Männer*: SMR 0,54, KI 0,22-1,29; $p=0,12$).

Als Einflussfaktoren auf verschiedene Nebenerkrankungen waren nur die hypophysären IS relevant. Keinen Einfluss hatten die unterschiedlichen Primärtherapien, der Erkrankungszeitraum, die Adenomgröße oder –ausdehnung anhand „SIPAP“.

Es ergaben sich folgende, statistisch signifikante Korrelationen zwischen einzelnen IS des Hypophysenvorderlappens und Komorbiditäten im Vergleich zu erhaltener Hypophysenvorderlappenfunktion. So korrelierte eine laktotrope IS positiv mit malignen Tumorerkrankungen (aOR 7,748; KI 2,222-27,019; $p=0,001$) und mit respiratorischen Erkrankungen (aOR 3,603, KI 1,070-12,130; $p=0,039$). Eine therapierte, sekundäre Hypothyreose korrelierte positiv mit Fettstoffwechselstörungen (aOR 2,435, KI 1,059-5,597; $p=0,036$) und mit koronarer Herzkrankheit (aOR 5,546, KI 1,056-29,121; $p=0,043$). Ein nicht-substituierter, sekundärer Hypogonadismus korrelierte negativ mit

arterieller Hypertonie (aOR 0,298, KI 0,103-0,865; p=0,026). Bei Substitution des sekundären Hypogonadismus mit Testosteron zeigte sich eine positive Korrelation für Dyslipidämien (aOR 10,447, KI 1,170-93,264; p=0,036).

Die Untersuchung lässt keine sicheren, kausalen Erklärungen für die beobachteten Korrelationen zu. Immunmodulatorische Effekte des Prolaktinmangels könnten eine Rolle bei der Malignomentwicklung spielen, während die Dyslipidämie möglicherweise in Zusammenhang mit pharmakologischen Problemen der Substitutionstherapie erklärt werden könnte.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse auf die Notwendigkeit langer, prospektiver Untersuchungen mit klar definierten Patientengruppen hin. Diese Daten werden am ehesten in groß angelegten, nationalen Registern zu erheben sein.

V. Abstract (english)

Nonfunctioning pituitary adenomas (NFA) are the second most common sellar tumor entity after prolactinomas. However, information on associated mortality is contradictory. In addition, data on risks of comorbidities correlated with different disease severities such as pituitary insufficiency (IS), different primary therapy and size of NFA are rare. This investigation evaluates the disease specific risk factors like pituitary IS, type of primary therapy and tumor size and their relation to comorbidities. For standardization of tumor size, the application of the radiological “SIPAP” classification established by Edal et al. was a new approach.

Mortality was calculated as the standardized mortality ratio (SMR). A case-control study was conducted to determine the association with comorbidities. To determine age-adjusted Odds Ratio (aOR) and its 95%-confidence interval (CI), age-correction was performed using binary logistic regression analysis.

The study population consisted of 115 participants with a median follow-up of 7,8 years (range: 1,2 to 39,5 years). Mortality in patients with NFA was comparable to people of the general population (SMR 0,71, CI 0,40-1,25; $p=0,36$), independent of sex (women: SMR 0,99, CI 0,43-2,14; $p=0,84$; men: SMR 0,54, CI 0,22-1,29; $p=0,12$). IS was the only significant co-variant for various comorbidities, while the primary therapy, disease duration and adenoma size or its sellar expansion represented by “SIPAP” did not correlate with comorbidities. Compared to the intact axis, lactotropic IS correlated positively with the prevalence of malignant tumors (aOR 7,748; CI 2,222-27,019; $p=0,001$) and respiratory diseases (aOR 3,603, CI 1,070-12,130; $p=0,039$). Secondary hypothyroidism with substitution therapy correlated positively with dyslipidemia (aOR 2,435, CI 1,059-5,597; $p=0,036$) and coronary heart disease (aOR 5,546, CI 1,056-29,121; $p=0,043$). Secondary hypogonadism without replacement therapy correlated negatively with arterial hypertension (aOR 0,298, CI 0,103-0,865; $p=0,026$). Testosterone substitution therapy correlated with dyslipidemia (aOR 10,447, CI 1,170-93,264; $p=0,036$).

The investigation gives no causal results concerning the observed correlations. Immune-modulatory effects may play a role in lactotropic IS and the developments of

neoplasia, while dyslipidemia may result from pharmacologic problems of substitution therapy.

In summary, the results indicate the need for long-time prospective investigations with defined patient groups. These data will probably only be generated via large national registries.

1. Einleitung

1.1 Endokrin inaktive Hypophysenadenome

Adenome sind mit einer Prävalenz von insgesamt etwa 17 Prozent in der Gesamtbevölkerung die häufigste Tumorentität der Hirnanhangsdrüse, wie mehrere Epidemiologie-, Autopsie- und Radiologiestudien belegen [1, 2]. Ein Adenom, d.h. eine benigne, epitheliale Neoplasie des Hypophysenvorderlappengewebes, kann aus verschiedenen Zelltypen hervorgehen. Es wird zwischen endokrin aktiven und endokrin inaktiven Adenomen (EIA) unterschieden. Zu EIA zählen diejenigen, die keine pathologisch erhöhte, autonome Sekretion hypophysärer Hormone aufweisen oder solche, bei denen lediglich die Sekretion nichtfunktioneller Hormone und Hormonvorstufen nachgewiesen wird [3]. Mit 22,2 Erkrankten pro 100.000 Einwohner waren EIA in einer großen Querschnittsstudie aus dem Jahr 2010 die zweithäufigste Entität nach Prolaktinomen [2]. Extrahypophysäre, nichtadenomatöse, ebenfalls hormoninaktive Raumforderungen, die die hypophysäre Struktur und Funktion potentiell beeinträchtigen können, wurden in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt. Hierzu zählen beispielsweise Kraniopharyngeome, Zysten der Rathke'schen Tasche, Astrozytome, Meningeome, Metastasen, vaskuläre Malformationen und entzündliche Veränderungen [4].

1.2 Komorbiditäten bei EIA

Symptome und Folgeerkrankungen beruhen auf der raumfordernden Wirkung durch EIA auf gesundes, umliegendes Gewebe. In der Literatur werden u.a. Gesichtsfeldausfälle, Visusverlust, Hirnnervenläsionen, Schlaganfall, Kopfschmerzen und Diabetes insipidus angegeben [5]. Intrahypophysär kann durch das Adenomgewebe das Parenchym verdrängt und die physiologische Funktion der Hypophyse kompromittiert werden, wodurch eine partielle oder komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (HVL-IS) entsteht [6]. Als HVL-IS bezeichnet man den Ausfall der adenoypophysären Sekretionsleistung mit Einschränkung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH), Wachstumshormon (Growth hormone, GH), Gonadotropinen, thyreoideastimulierendem Hormon (TSH) und Prolaktin (PRL) [7]. Die komplette HVL-IS bezeichnet den Ausfall aller fünf hypophysärer Achsen, wohingegen die partielle HVL-IS den Ausfall ein oder mehrerer Achsen bezeichnet [8]. Es kann die Notwendigkeit zur Substitutionstherapie

bestehen. Die HVL-IS ist ein polyätiologisches Krankheitsbild, dennoch sind EIA mit circa der Hälfte der Fälle die häufigste Ursache [9]. Es ergeben sich eine Vielzahl von weiteren Folgeerkrankungen und Beschwerden, da die hormonelle Homöostase durch das Zusammenspiel von Hypothalamus, Hypophyse und peripheren Hormonen mit Auswirkung auf letztlich alle Organsysteme gesteuert wird [9].

Im Folgenden ist der aktuelle, wissenschaftliche Stand über mögliche Folgeerkrankungen einzelner, adenohipophysärer Insuffizienzen (IS) dargestellt.

1.2.1 Sekundäre Nebenniereninsuffizienz

Das EIA führt praktisch nicht zu einem isolierten ACTH-Mangel. In der Regel geht der Ausfall der ACTH-/Cortisolachse mit einem GH-Mangel, einer IS der Gonadotropine oder einer TSH-IS einher [10]. Durch fehlende Stimulation der Nebennierenrinde kommt es zu einem Mangel an Cortisol und, klinisch relevant für Frauen, Dehydroepiandrosteron. Ersteres ist die pathophysiologische Grundlage dafür, dass ein ACTH-Mangel eine lebensbedrohliche Addison-Krise, vor allem in Situationen körperlicher Anstrengung wie Fieber, Trauma oder Operation (OP), verursachen kann. Letzteres kann nach neueren Erkenntnissen zu Osteopenie, Übergewicht und Libidoverlust führen [11]. Langfristig betrachtet, sind die Symptome einer sekundären Nebennieren-IS so vielseitig wie unspezifisch. Hierzu zählen z.B. Abgeschlagenheit, Gewichtsabnahme, Myalgien, gastrointestinale Beschwerden, Hypoglykämie und bei Frauen Verlust der Schambehaarung und Libido [12].

1.2.2 GH-Mangel

GH hat eine Vielzahl biologischer Funktionen. Im Wesentlichen, entscheidend auch durch insulin-like growth factor 1 (IGF-1) vermittelt, wirkt es mitogen und somit als Proliferationsstimulus auf sämtliche Gewebe. Weitere Folgen sind Förderung der Lipolyse, renale Phosphor- und Natriumretention und Insulinantagonismus [13]. Ein Fehlen dieses Polypeptids verursacht somit in der Wachstumsphase einen proportionierten Minderwuchs [14] und im späteren Verlauf eine Erhöhung des Risikos an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Dies umfasst die Einschränkung der systolischen Herzfunktion und Abnahme der linksventrikulären Muskelmasse [15], sowie die Assoziation mit kardiovaskulären Risikoparametern wie Dyslipidämie, erhöhter Insulinresistenz, arterieller Hypertonie, Zunahme des Körpergewichts mit zentral betonter Adipositas, wie auch Erhöhung der Plasmakoagulabilität und paraklinischen

Entzündungsparameter [16, 17]. Als weitere Pathologien ergeben sich eine verringerte Knochenmineralisation und -dichte [18], Reduktion der Muskelmasse und trockene Haut [19]. Die Auswirkungen auf Stimmung, Leistungsfähigkeit und somit auch der Lebensqualität scheinen bedeutend, sind aber in ihren Details noch nicht abschließend geklärt [20].

1.2.3 Hypogonadotroper Hypogonadismus

Wie von Sherlock et al. [9] bereits in einer großen Übersichtsarbeit beschrieben, gibt es nur limitierte Kenntnisse über die Rolle von Testosteron und Östrogen bei hypophyseninsuffizienten Patienten. Die folgenden Ausführungen über das klinische Beschwerdebild gründen auf den Kenntnissen über die peripheren Hormonmangelercheinungen. Luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH) steuern die ovarielle oder testikuläre Funktion und somit Reproduktion und Fertilität [21]. Klinisch führt die Hypoandrogenämie zu verringerter Libido, Impotenz, Unfruchtbarkeit, Verlust der sekundären Geschlechtsbehaarung bis hin zu Depressionen [22], Muskelatrophie, Gynäkomastie und Osteoporose. Trotz kontroverser Diskussionen liegen Hinweise vor auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [23]. So korreliert dieser Mangel auch mit viszeraler Adipositas, erhöhter Insulinresistenz und Dyslipidämie [24].

Die Folgen für die weiblichen Patientinnen sind klimakterische Beschwerden, Depression, Atrophie der primären und sekundären Geschlechtsorgane und Osteoporose [25]. Kontroverse herrscht über die Rolle der weiblichen Geschlechtshormone und dem Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen [26]. So wurde über Jahre für die Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen ein protektiver Effekt hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse angenommen [27]. Die 2002 veröffentlichte „Women's health initiative“ belegte jedoch keinen protektiven Effekt mehr [28].

1.2.4 Sekundäre Hypothyreose

Die Wirkung von TSH besteht in einer erhöhten enteralen Jodresorption, thyreoidalen Bildung von Thyreoglobulin, Iodinierung von Hormonvorstufen, Stimulation der Sekretion von Trijodthyronin und Thyroxin (T_4) in das Blut und, vor allem unter anhaltender TSH-Ausschüttung, Hyperplasie der Follikel epithelzellen [29]. Eine Schilddrüsenunterfunktion bedingt durch hypophysären Ausfall verursacht typische

Symptome und Komplikationen wie physische und kognitive Leistungseinbußen, Depressionen, erniedrigte Kältetoleranz, Obstipation, Gewichtszunahme, Bradykardie, Hypercholesterinämie, frühzeitige Atherosklerose, Myopathie und Zyklusstörungen [30]. Des Weiteren konnte auf zellulärer Ebene gezeigt werden, dass der Mangel an TSH-Rezeptor, mutmaßlich gleichbedeutend mit einem Mangel an TSH selbst, eine Minderung der Knochenmasse zur Folge hat [31].

1.2.5 Laktotrope Insuffizienz

Ein PRL-Mangel führt bei Frauen zur postpartalen Agalaktie [32], wohingegen die klinischen Konsequenzen für Männer weitgehend unerforscht sind. Es sind Hinweise beschrieben für eine Assoziation mit erektiler Dysfunktion und metabolischem Syndrom [33]. In den letzten Jahren wurde die traditionelle Rolle als ausschließliches Laktationshormon zunehmend ergänzt – maßgeblich im Tiermodell und durch in-vitro-Studien. So sind laut einem Review von Bole-Feysot et al. [34] im Tiermodell eine Vielzahl zusätzlicher biologischer PRL-Funktionen gefunden worden. Die Wirkung von PRL umfasst demnach Effekte auf Wasser- und Elektrolythaushalt, Wachstum und Entwicklung, zentrales Nervensystem und Verhalten, Reproduktion sowie Immunprozesse und -modulation. Entsprechend sind PRL-Rezeptoren in nahezu jedem Organ zu finden [34].

Darüber liegen Hinweise vor, dass PRL nicht nur im Hypophysenvorderlappen, sondern auch extrahypophysär gebildet wird. Diese PRL-Expression findet u.a. in der weiblichen Brustdrüse, dem Endometrium, der Prostata, der Haut, der Dezidua, den Adipozyten und auch Lymphozyten statt [35]. Die in den Lymphozyten beschriebenen, zytokinen Effekte sind auf para- oder autokrine Mechanismen zurückzuführen [36].

1.2.6 Auswirkungen der Therapie

Die nicht-medikamentösen Therapiemöglichkeiten bei EIA umfassen die Entfernung und Reduktion der Tumormasse durch OP oder Radiatio. Der Operationszugang wird in 90% der Fälle transphenoidal gewählt. Eine komplikationsreichere Kraniotomie hingegen wird nur bei Adenomen großen Ausmaßes, somit deutlich seltener, durchgeführt [37]. Innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage nach routinemäßig durchgeführter transphenoidaler Adenomektomie beträgt die Mortalität 0,8% bis 1 % [38]. Die spezifische Komplikationsrate hierbei wird als niedrig angesehen und umfasst beispielsweise Meningitis, vaskuläre Verletzungen, Liquorfisteln, Visusverlust und eine

neu oder zusätzlich aufgetretene HVL-IS [38]. Die kraniale Radiatio ist die Therapie der Wahl bei hohem Operationsrisiko, Rezidiven oder unvollständig resezierten Adenomen. Die unerwünschten Wirkungen bei modernen Gesamtbestrahlungsdosen von 15-25 Gray sind häufig eine HVL-IS und seltener Visusverlust, Augenmuskelparesen und kognitive Störungen [39]. Sowohl bei operativem Vorgehen als auch bei kranialer Bestrahlung gibt es Erkenntnisse über eine erhöhte cerebrovaskuläre Mortalität [40]. Eine medikamentöse Therapie zur Volumenreduktion bzw. Wachstumshemmung mit Dopaminagonisten, Somatostatinanaloga und Gonadotropin Releasing-Hormon-Analoga ist aufgrund mangelnder Wirksamkeit nicht (mehr) indiziert [3].

Bei einer HVL-IS besteht die Möglichkeit zur medikamentösen Substitution mit Hydrocortison, rekombinantem GH, Testosteron- und Östrogenpräparaten und Levothyroxin, wohingegen ein PRL-Mangel nicht behandelt wird [6].

1.2.7 Auswirkungen der Adenomgröße

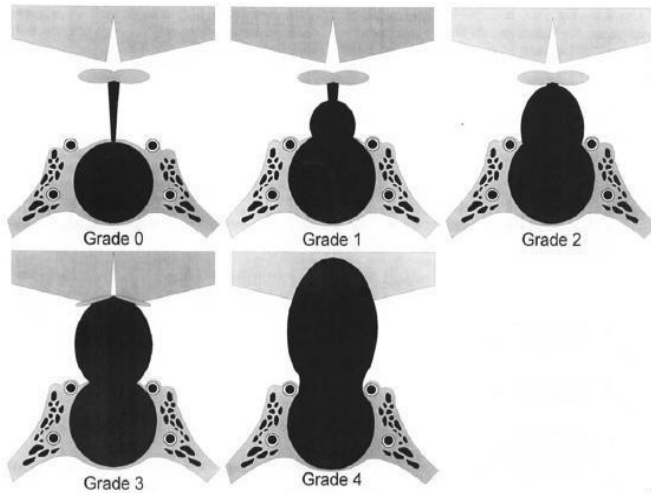
Traditionell werden Hypophysenadenome nach radiologischem Befund entsprechend ihrer Größe in Makro- und Mikroadenome eingeteilt [41]. Adenome mit einer Größe von größer oder gleich 10 Millimetern gelten als Makroadenome, Adenome mit einer Größe von kleiner 10 Millimetern als Mikroadenome. Die Relevanz insbesondere bei EIA besteht darin, dass in der Regel erst Makroadenome klinische Beschwerden verursachen durch lokale Verdrängungseffekte [42]. Deshalb gilt für Makroadenome oft die operative Versorgung als Methode der Wahl [5]. Mikroadenome sind meist asymptomatisch und werden häufig zufällig entdeckt bei der Diagnostik primär anderer Erkrankungen und Verdachtsdiagnosen als sogenannte „Inzidentalome“ [43]. In der Regel wird zunächst keine OP angestrebt [44].

1.2.8 Auswirkungen der SIPAP-Klassifikation

Anhand kranialer Bildgebung erfolgte erstmals 1997 eine Klassifizierung der intra- und extrasellären Ausdehnung eines Hypophysenadenoms [45]. Die unterschiedlichen Dimensionen dieser Klassifikation in supra- und infraselläre, anteriore und posteriore, sowie paraselläre rechte und linke Richtung ergeben das Akronym „SIPAP“, wie Abbildung 1 zeigt.

ABB. 1: Magnetresonanztomografische SIPAP-Klassifikation

a)



Zu a) *Supraselläre Ausdehnung.*

Grade 0: Keine supraselläre Ausdehnung

Grade 1: Eindringen in die supraselläre Zisterne

Grade 2: Erreichen des Chiasma opticum ohne Verdrängung

Grade 3: Verdrängung des Chiasma opticum

Grade 4: Hydrocephalus occlusus einer oder beider Seitenventrikel durch Blockade der Foramina Monroi

b)



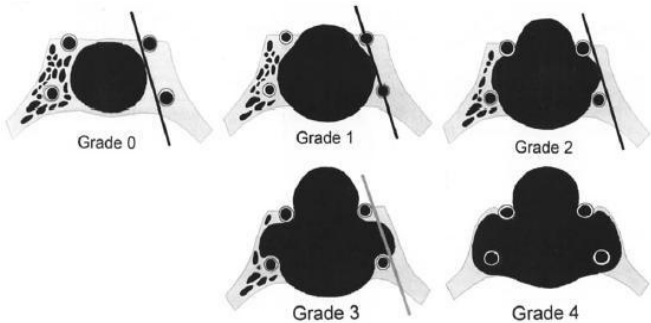
Zu b) *Infraselläre Ausdehnung.*

Grade 0: Keine infraselläre Ausdehnung

Grade 1: Wachstum in den Sinus sphenoidalis

Grade 2: Wachstum über Sinus sphenoidalis hinaus

c)

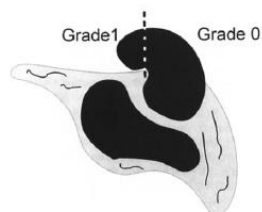


Zu c) *Paraselläre Ausdehnung* (hier beidseits).

Grade 0-3: Wachstum in Bezug auf verschiedene Geraden durch oder an die Aa. carotis internae.

Grade 4: Ummauerung der A. carotis interna

d)



Zu d) *Anteriore Ausdehnung.*

Grade 0: Keine anteriore Ausdehnung

Grade 1: Wachstum über das Tuberculum sellae hinaus in die Fossa cranii anterior

e)



Zu e) *Posteriore Ausdehnung.*

Grade 0: Keine posteriore Ausdehnung

Grade 1: Wachstum hinter und unter Dorsum sellae oder Clivus in präpontinen Subarachnoidalraum

Zeichnungen a) - e) Hypophyse rund und schwarz; zudem a) - c) in koronarer und d) – e) in sagittaler Schnittebene. Für die paraselläre Ausdehnung werden linke und rechte Seite einzeln bewertet. Modifiziert nach [45].

Mittels der coronaren und transversalen Schnittbildebene der T1-gewichteten kraniellen Magnetresonanztomographie (MRT) werden für jedes Ausbreitungsmaß unterschiedliche Grade angegeben. Sie reichen für die supraselläre Ausdehnung von 0-4, die infraselläre von 0-2, die paraselläre rechte von 0-4, die paraselläre linke von 0-4 und für die anterioren und posterioren Maße von 0-1, womit sich eine graduierte Aussage über die Ausdehnung des Adenoms in insgesamt 6 Einzelkategorien ergibt. Die SIPAP-Klassifikation spiegelt somit nicht die absolute Größe des Adenoms wieder, sondern betont das Verhältnis des Adenoms gegenüber benachbarten Strukturen [46]. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine Veröffentlichungen, die die Relevanz der SIPAP-Klassifikation in Bezug auf Komorbiditäten und Mortalität untersuchen.

1.3 Mortalität bei EIA

Die Mortalität von Patienten mit einer HVL-IS ist im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht. Mehrere retrospektive und einige prospektive Studien, die seit 1990 durchgeführt wurden, belegen dies. Rosen et al. [47] erbrachten den erstmaligen Nachweis einer erhöhten Sterblichkeit bei hypophyseninsuffizienten Patienten. Eingeschlossen wurden hierbei heterogene hypophysäre Prozesse wie beispielsweise supraselläre Meningeome, Kraniopharyngeome, EIA und idiopathische HVL-IS. Bis auf eine Ausnahme - Bates et al. [48] konnten in ihrem Kollektiv keine signifikante Mortalitätssteigerung belegen - bestätigten nachfolgende Studien diese Ergebnisse. Hierbei ist hervorzuheben, dass auch in den genannten, nachfolgenden Studien wiederum unterschiedliche hypophysäre Grunderkrankungen und unterschiedliche therapeutische Maßnahmen eingeschlossen wurden [47, 48, 49, 50, 51]. Eine Metaanalyse von Nielsen et al. mit insgesamt über 5000 Individuen ergab nach statistischer Alterskorrektur eine erhöhte Mortalität für Frauen mit HVL-IS, jedoch nicht für Männer [52].

Widersprüchliche Ergebnisse fanden sich in den zitierten Veröffentlichungen bezüglich der führenden Todesursachen. So wurde im Vergleich zur Standardpopulation einerseits eine erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Mortalität beschrieben [47, 49, 50, 51] andererseits keine signifikante Risikoerhöhung [48] oder gar eine Risikoreduktion

[53] dieser Todesursache zugerechnet. Dennoch werden in der Literatur zusammenfassend Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems als führende Todesursache bei HVL-IS erachtet [9, 54]. Eine weitere Studie erbrachte zudem den Nachweis erhöhter Letalität aufgrund Erkrankungen des Respirationstraktes [51]. Auch eine Assoziation mit anderen Tumoren ist strittig, wobei zwei Studien vermehrtes Auftreten an malignen Neoplasien vermuteten [48, 50], und weitere zwei keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen konnten bzw. ein vermindertes Auftreten feststellten [47, 49, 51]. Auch der Einfluss der Gonadotropine ist umstritten [47, 48, 49, 51]. Erstmals 2001 wurde im Rahmen einer prospektiven Studie zur HVL-IS eine Kohortenanalyse für EIA veröffentlicht [51]. Es fand sich unter den insgesamt 1014 eingeschlossenen Patienten 573 EIA. Auch bei diesen war die Sterblichkeit im Vergleich zur Referenzpopulation erhöht, wenn auch weniger hoch als im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation, die unter anderem Kraniopharyngeome beinhaltete. In der EIA-Kohorte waren besonders Frauen und Patienten mit unbehandeltem sekundärem Hypogonadismus von insgesamt erhöhter, vor allem kardiovaskulärer und respiratorischer Sterblichkeit betroffen.

Infolge dieser Erkenntnisse untersuchten Lindholm et al. [55] retrospektiv die Mortalität von 160 transphenoidal operierten Patienten. Es handelte sich laut Autoren ausschließlich um EIA mit unterschiedlichen prä- und postoperativen Graden einer HVL-IS. Im Gegensatz zu vorherigen Erkenntnissen resultierte bei der Gesamtpopulation keine statistisch signifikante Erhöhung der Mortalität, auch in Betrachtung unterschiedlicher Insuffizienzgrade. Allerdings war die Sterblichkeit für Frauen mit HVL-IS erhöht, wofür eine nicht signifikante Erhöhung der Mortalitätsrate für hypogonadotrope Frauen im Vergleich zu eugonadotropen als geschlechtsspezifischer Parameter diskutiert wurde. Eine nächste retrospektive Untersuchung zu primär chirurgisch versorgten EIA zeigte keine Veränderung der Gesamtmortalität, jedoch für hypophyseninsuffiziente Frauen eine gesteigerte Mortalität [56]. Aus den Daten geht jedoch nicht eindeutig hervor, ob Gonadotropinome und Thyreotropinome ausgeschlossen waren und inwieweit die operierten Tumore sich auch histopathologisch als Adenom präsentierten. Nilsson et al. veröffentlichten noch vor diesen genannten eine Studie zu Inzidenz und Mortalität von „nonsecreting pituitary adenomas“ [50] mit Hilfe des schwedischen Krebsregisters. Es zeigte sich eine erhöhte Sterblichkeit für die zwischen 1958 und 1991 insgesamt 2279 Betroffenen. Dennoch

wurden, in Betrachtung des Einschlusskriteriums „Code 195.3“ der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten, Version 7, methodisch potentiell Kraniopharyngeome und andere selläre Entitäten eingeschlossen.

2. Zielstellung der Arbeit

Die Zusammenschau der bisher publizierten Studien ergibt ein ambivalentes Bild über die Gesamtmortalität, wobei EIA-erkrankte Frauen eine erhöhte Mortalität aufweisen [51, 55, 57]. Die zitierten Untersuchungen zeigen jedoch im Einzelnen verschiedene Einschränkungen und Schwächen. In der vorliegenden Arbeit wurden nur Patienten eingeschlossen, deren hypophysäre Raumforderung zum einen nachweislich keine endokrine Aktivität aufwies und zum anderen die histopathologischen und radiologischen Adenomkriterien eindeutig erfüllte. Des Weiteren unterlagen die Daten mehrheitlich der über den gesamten Zeitraum der Untersuchung standardisierten diagnostischen Evaluation und den vereinheitlichten Therapiezielen des Interdisziplinären Stoffwechsel-Centrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin (SWC) als tertiärem, überregionalem Versorger.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es von daher unter zwar retrospektiven, jedoch optimalen Aufarbeitungsbedingungen erstens die geschlechts- und altersstandardisierte Mortalitätsrate für Patienten mit EIA zu berechnen und zweitens - im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie - Nebenerkrankungen mit unterschiedlichen, potentiellen hypophysären Einflussfaktoren in Verbindung zu setzen. Diese Faktoren sind hypophysäre IS, lokale Adenomausbreitung, die Anzahl und Art der unterschiedlichen therapeutischen Interventionen und die Erkrankungsdauer. Die Daten sollen helfen, eine Lücke zu schließen in Hinblick auf den Zusammenhang zwischen hypophysären Parametern bei EIA und häufigen Komorbiditäten und ggf. deren Einfluss auf die Gesamtmortalität. Des Weiteren ist insbesondere die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der radiologischen Dimension anhand der Einteilung nach Edal et al. [45] und den klinischen Ergebnissen ein neuer, bisher nicht evaluierter Ansatz.

3. Methoden

3.1 Einschlusskriterien

Die als Fall-Kontroll-Studie konzipierte Arbeit schloss retrospektiv Patienten ein, die im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 31.07.2011 im SWC zur Behandlung, Diagnostik und Therapie eines klinisch endokrin inaktiven Hypophysenadenoms vorstellig waren. Die Kriterien dieser Entität umfassten den spezifischen radiologischen, endokrinologischen und histopathologischen Befund oder, bei nicht-operativem Vorgehen, die entsprechenden endokrinologischen und radiologischen Befunde. Die radiologische Beurteilung diente dem Nachweis der intrasellären Raumforderung und beruhte auf der kraniellen Schnittbildgebung hauptsächlich durch MRT und wesentlich seltener ausschließlich durch Computertomographie. Der Nachweis von Adenomgewebe erfolgte histopathologisch und immunhistochemisch. Hierbei ist hervorzuheben, dass eine immunhistochemisch fehlende Hormonspeicherung auch funktionelle Inaktivität zur Folge hat [58]. Es wurden insgesamt 34 Studienteilnehmer in die Untersuchung eingeschlossen mit postoperativer Erstvorstellung im SWC und damit fehlenden präoperativen endokrinologischen Funktionstestungen und in seltenen Fällen Patienten mit der ärztlichen Beurteilung „Operation eines endokrin inaktiven Hypophysenadenoms“.

Patienten mit allen anderen Entitäten einer hormoninaktiven sellären oder parasellären Raumforderung wie beispielsweise Kraniopharyngeome oder Rathke'schen Zysten wurden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren ein Beobachtungszeitraum von unter 365 Tagen, weniger als zwei Patientenwiedervorstellungen im genannten Zeitraum, ein Abbruch der Behandlung, Arztwechsel und jede Art diskrepanter Untersuchungsbefunde. So ergab sich nach initialer Sichtung der Daten eine Anzahl von zunächst 239 Studienpatienten, die sich nach Anwendung der genannten Kriterien auf 115 reduzierte. Für die Mortalitätsberechnung wurde zur Vermeidung direkter Einflüsse von Operationskomplikationen ein Todesfall ausgeschlossen, der innerhalb von 30 Tagen postoperativ auftrat. Unnatürliche Todesursachen wie beispielweise Unfälle mit Todesfolge oder Suizid traten im Studienkollektiv nicht auf.

3.2 Datenquellen

Alle Daten wurden aus den konventionellen sowie digitalen Patientenakten entnommen und zudem aus bereits vorhandenen Datenbanken, die einzelne Daten der Akten

gezielt zusammenfassten. Die dieser Studie zugrunde liegenden Informationen fanden sich hauptsächlich in:

- Ärztlichen Epikrisen
- Befunden aus den Laboren der klinischen Chemie und Endokrinologie
- Befunden der histopathologischen und immunhistochemischen Untersuchung
- Befunden der Radiologie
- Originalen, kraniellen MRT-Schnittbildern
- Notizen über den Behandlungsverlauf

Die Zustimmung zur Verwendung personenbezogener Daten zu Forschungszwecken wurde über die für die Charité – Universitätsmedizin Berlin gültigen ambulanten wie stationären Behandlungsverträge geregelt und war somit durch Unterschrift gegeben. Die Angaben über den Eintritt des Todes, Todeszeitpunktes und -ursachen wurden zum einen aus den Vermerken der Patientenakten bezogen. Zum anderen wurde in 26 unklaren Fällen über das Berliner Bürgeramt Steglitz-Zehlendorf eine erweiterte Melderegisterauskunft beantragt. In einem weiteren Fall wurde persönlicher, telefonischer Kontakt mit dem Patienten und Angehörigen aufgenommen. Zur Erfassung der Daten wurde eine Datenbank mittels Microsoft® Office Excel® 2007 erstellt. Nach Abschluss der Datenerhebung und nach Auswertung der Daten wurde das weitere methodische und statistische Vorgehen mit Mitarbeitern des Koordinierungszentrums für klinische Studien der Charité abgestimmt.

3.3 Erfassung der Komorbiditäten

Die diversen Nebenerkrankungen wurden in unterschiedliche, organ- und funktionsspezifische Kategorien unterteilt. Diese Kategorien, die einer differenzierten Analyse unterzogen wurden, waren:

- Atherosklerose-assoziierte Erkrankungen (AAE), z.B. koronare Herzkrankheit (KHK), zerebraler ischämischer Insult, periphere arterielle Verschlusskrankheit und nochmals im Einzelnen
 - cerebrovaskuläre Erkrankungen,
 - koronare Herzkrankheit

- Maligne Tumoren, z.B. Kolonkarzinom, Prostatakarzinom
- Erkrankungen des Respirationstraktes, z.B. chronisch obstruktive Lungenkrankheit, Schlafapnoesyndrom
- Arterielle Hypertonie
- Lipidstoffwechselstörungen, z.B. Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie
- Diabetes mellitus Typ 2
- Depression

In der initialen Erfassung erfolgte zunächst auch der Einschluss weiterer Erkrankungskategorien, wie diverse benigne Tumoren, muskuloskelettale, neurologische, weitere psychiatrische, metabolisch-endokrinologische, gastroenterologische, ophthalmologische und nephrologische Erkrankungen. Diese Kategorien wurden im Auswertungsverlauf nicht weiter berücksichtigt, da entweder die Fallzahl unzureichend, die Angaben der einzelnen Erkrankungen unpräzise oder die entsprechende Kategorie eine Vielzahl heterogener Erkrankungen subsummierte.

Generell nicht erfasst wurden darüber hinaus zum einen Erkrankungen mit geringem Schweregrad wie beispielweise Hämorrhoiden, Akne vulgaris oder Nasenseptumdeviation und zum anderen mögliche Einschränkungen der Gesundheit durch Unfälle und akute Infektionen, so z.B. „Z.n. Pneumonie 1979“. Unspezifische und somit in ihrer Ätiologie missverständliche Aussagen wie z.B. „Z.n. Hysterektomie“ und Schilderung von Symptomen wie „Hämaturie“ ohne Angabe der zugrunde liegenden Erkrankung wurden ebenso nicht berücksichtigt. Schließlich blieben nicht endgültig geklärte Nebendiagnosen wie z.B. „unklare Thrombozytopenie“ unberücksichtigt.

3.4 Endokrinologische Evaluation

Die kombinierte Testung der adenohipophysären Funktion umfasste die etablierten Methoden zur Ermittlung der quantitativen und qualitativen Hormoninkretion [6]. Immer erfolgte eine endokrinologische Basisdiagnostik mit Bestimmung der Konzentrationen von basalem Serumcortisol, TSH, freiem Trijodthyronin, freiem T₄, IGF-1, PRL, LH, FSH, Testosteron und Östradiol abhängig von ovulatorischem Zyklus und Menopause. Die Indikationsstellung zu weiteren Stimulationstests erfolgte abhängig vom Einzelfall mit den Ergebnissen der Basisdiagnostik, Anamnese und Untersuchung, Alter, Komorbiditäten, Therapieplanung und -verlauf, sowie den Ergebnissen der

Standardblutwerte aus klinischer Chemie und Blutbild.

Eine corticotrope IS ist wahrscheinlich bei einer basalen, 8.00 Uhr-Serumcortisolkonzentration kleiner 200 nmol/l und gilt als ausgeschlossen bei Werten größer 550 nmol/l. In Bereichen zwischen diesen Werten erfolgte als Goldstandard die Stimulationstestung mittels Insulinhypoglykämietest (IHG) [59]. Findet sich bei ausreichender Hypoglykämie – Glucosekonzentration kleiner 2,2 mmol/l und Symptome der Hypoglykämie - ein Cortisolpeak von unter 550 nmol/l, ist von einer corticotropen IS auszugehen. Die Substitutionspflichtigkeit ist gegeben, wenn die basale Cortisolkonzentration zusätzlich kleiner 200 nmol/l ist. Bestanden Kontraindikationen für den IHG wie z.B. bei Epilepsie, Diabetes mellitus oder koronarer Herzkrankheit, wurde im gegebenen Fall auf einen Metopirontest zurückgegriffen. Bei Gabe von 30mg/kg Körpergewicht Metopiron um 24.00 Uhr weisen eine 08.00 Uhr-Konzentration des Cortisols unter 200 nmol/l auf die IS der corticotropen Achse hin.

Eine thyreotrope IS liegt vor, wenn bei erniedrigtem oder normalniedrigem TSH (Referenz: 0,27-4,20mU/l) ein erniedrigtes freies T₄ von unter 9,3 ng/l nachzuweisen ist. Für Männer liegt eine gonadotrope IS vor bei erniedrigten oder normalniedrigen Konzentrationen von LH (Referenz: 0,8-8,6 U/l) und FSH (Referenz 1,5-12,4 U/l) sowie vom Alter und Body-Mass-Index (BMI) abhängigen, erniedrigten Testosteronkonzentrationen unter Berücksichtigung der klinischen Beschwerden. Analog gilt dies für prämenopausale Frauen bei erniedrigtem Östradiol (Referenz: 12,5-166 pmol/l, Follikelphase), erniedrigtem oder normalniedrigem LH (Referenz: 2,4-12,6 U/l, Follikelphase) und FSH (Referenz: 3,5-12,5 U/l, Follikelphase). Ein intakter ovulatorischer Zyklus schließt einen hypogonadotropen Hypogonadismus aus. Die Diagnose des sekundären Hypogonadismus der Postmenopause erfordert erniedrigte LH- (7,7-58,5 U/l) und FSH-Konzentrationen (25,8-134,8 U/l)).

Die PRL-Bestimmung erfolgte initial zum Ausschluss eines Prolaktinoms. Eine laktotrope IS liegt vor bei Werten von unter 4,04 µg/l bei Männern und unter 4,79 µg/l bei Frauen. Grundsätzlich wird zwischen partieller (Stimulationsantwort mit PRL-Konzentrationen über dem vierfachen Basalwert) und kompletter PRL-IS (Stimulationsantwort mit PRL-Konzentrationen unter dem vierfachen Basalwert) unterschieden, in der Auswertung wurden jedoch beide Gruppen zusammengefasst.

Zur Diagnose einer somatotropen IS diente primär der IHG als Goldstandard [6]. Bei einem GH-Peak von unter 3 µg/l zeigt sich eine substitutionspflichtige IS, bei Werten

zwischen 3 µg/l und 5 µg/l eine nicht substitutionspflichtige IS und bei Werten über 5 µg/l eine intakte GH-Achse. Bei den genannten Kontraindikationen für den IHG wurde auch auf den GH-Releasing-Hormon-Arginintest zurückgegriffen. Eine substitutionspflichtige IS liegt vor bei einem GH-Peak von unter 9 µg/l.

Es gilt zu erwähnen, dass im Zeitverlauf unterschiedliche Assays und Bestimmungsmethoden eingesetzt wurden. Entsprechend galten je nach Test unterschiedliche Normwerte und Referenzbereiche, die bei der Vielzahl hier nicht weiter im Einzelnen aufgeführt werden können. Die genannten Untersuchungen dienten zum einen dem Nachweis der endokrinen Inaktivität des Adenoms und zum anderen der Diagnose von Einschränkungen der hypophysären Funktion. Die Einordnung der Funktionsleistung erfolgte in drei Kategorien: 1) intakte Achse, 2) nicht dauerhaft substitutionspflichtige (partielle) IS der Achse, 3) dauerhaft substitutionspflichtige (komplette) IS der Achse.

Die Entscheidung für oder gegen eine dauerhafte Substitutionstherapie bei vorhandener Leistungseinschränkung unterlag verschiedenen Kriterien.

Jeder in dieser Studie eingeschlossene Patient mit sekundärer Hypothyreose erhielt die entsprechende Substitutionstherapie mit Levothyroxin. Bei männlichem hypogonadotropen Hypogonadismus erfolgte die Substitutionstherapie mit unterschiedlichen Testosteronpräparaten. Die Indikation zur Therapie erfolgte abhängig von der Serumtestosteronkonzentration, klinischem Beschwerdeausmaß, Alter und subjektiver Verträglichkeit der Therapie. Ausgeschlossen von dieser Substitution waren Männer u.a. mit nachgewiesenem Prostatakarzinom, einem Hämatokrit größer 50% und beatmungspflichtigem Schlafapnoesyndrom. Weiblicher Hypogonadismus wurde mit Östrogen-/Gestagenpräparaten bis zum Alter der Menopause behandelt. Eine Hormonersatztherapie in der Postmenopause wurde in der Studienpopulation nicht durchgeführt. Kontraindikationen bestanden z.B. bei bestehendem Mamma- oder Endometriumkarzinom, stattgehabtem thrombotischem oder thrombembolischen Geschehen oder Porphyria cutanea tarda. Es bestand bei keiner der hypogonaden Patientinnen ein Kinderwunsch, weswegen die Therapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormon nicht erörtert wurde. Bei insuffizienter ACTH-Sekretion und konsekutivem Cortisolmangel erfolgte die Gabe von Hydrocortison, die meist in zwei oder drei Tagesdosen aufgeteilt wurde. Bei einer basalen Cortisolkonzentration größer 200nmol/l, jedoch unzureichendem Anstieg des Cortisols in Reaktion auf die Hypoglykämie, erging

die Empfehlung, nur bei Bedarf in Stresssituationen wie z.B. Fieber, Trauma oder OP eine festgelegte Dosis zu applizieren und gegebenenfalls Rücksprache mit dem SWC zu halten. Diese letztere Konstellation wurde im Weiteren als partielle corticotrope IS eingeordnet. Die Indikation zur Gabe von rekombinatem GH war abhängig vom Ergebnis des IHG, Geschlecht, Alter und Wunsch des Patienten. Die regelmäßige Bestimmung von IGF-1 diente dem Therapiemonitoring. Wesentliche Kontraindikationen zur GH-Therapie bestanden bei Tumorerkrankungen und schlecht eingestelltem Diabetes mellitus. Eine Substitutionstherapie bei PRL-Mangel wurde nicht durchgeführt. Eine vor Therapieeinleitung passagere, unter 200 µg/l betragende PRL-Erhöhung, die durch räumliche Verdrängung des Hypophysenstiels entstehen kann als sogenannte „Enthemmungs- oder Begleithyperprolaktinämie“ [60], wurde in 17 Fällen beobachtet. Die Einordnung erfolgte hierbei als intakte Funktion der Achse.

3.5 Kumulierter SIPAP-Score

Für die vorliegende Studie wurden insgesamt 44 digitalisierte oder auf Hardcopy-Film vervielfältigte, präoperative radiologische Bilder gesichtet und nach der geschilderten SIPAP-Methode neu klassifiziert. Zudem wurde in 26 Fällen die entsprechende Klassifikation präoperativ aus einer bereits vorliegenden Datenbank entnommen. Zur Schaffung einer Gesamtwertung je Erkrankungsfall wurde anhand der SIPAP-Klassifikation ein Score gebildet. Dieser kumulative SIPAP-Score (K-SIPAP) entstand durch Addition der jeweiligen Einzelwerte pro Ausrichtung, also maximal 16 und minimal 0. Eine Beispielrechnung zeigt Tabelle 1. Dieses Vorgehen ist in der Literatur bisher nicht beschrieben oder evaluiert.

TAB. 1: Berechnung von K-SIPAP

<i>Dimension nach SIPAP</i>	<i>Superior</i>	<i>Inferior</i>	<i>Parasellär rechts</i>	<i>Parasellär links</i>	<i>Anterior</i>	<i>Posterior</i>	Summe als K- SIPAP
Werte	3	0	4	1	0	1	9

Hellgrau unterlegt und kursiv die radiologische Dimension eines beispielhaften Hypophysenadenoms, klassifiziert nach SIPAP. Weiß unterlegt die einzelnen SIPAP-Werte pro Dimension. Dunkelgrau unterlegt K-SIPAP als Summe der Einzelwerte.

3.5 Weitere Kovariaten

Neben den einzelnen hypophysären IS und der radiologischen Ausdehnung wurden in der Mortalitäts- und Morbiditätsanalyse noch weitere Faktoren berücksichtigt, wie Tabelle 2 zusammenfasst.

3.5.1 Operation und Radiatio

Zur Berechnung des Einflusses der operativen oder nuklearmedizinischen Therapie wurden unterschiedliche Aspekte untersucht. Zum einen wurde die Anzahl der unterschiedlichen Therapien im Krankheitsverlauf bestimmt und summiert. So zählte jede einzelne OP oder stattgehabte Radiatio mit dem Wert „1“. Somit wurde pro Erkrankungsfall die Summe der Einzeltherapien gebildet. Es ergab sich ein Minimum von 0 und ein Maximum von 4 therapeutischen Interventionen. Zum anderen wurden unterschiedliche Gruppen gebildet, die untereinander verglichen wurden. Dies umfasste einerseits den Vergleich der initialen Primärtherapien untereinander, somit die Kategorien „keine Therapie“, „initiale Operation“ und „initiale Radiatio“. Ein Rechenszenario ergänzte hierbei um die präoperative Gabe von Somatostatinanaloga (SST) als zusätzliche vierte, eigenständige Kategorie der initialen Primärtherapie. In einem weiteren Szenario erfolgte die Zuordnung der SST-Patienten direkt zu „initiale Operation“. Insgesamt wurde nur ein Patient initial kranial bestrahlt. Um die Bestrahlungstherapie trotzdem zu berücksichtigen, wurde ein weiterer Vergleich geschaffen mit den Gruppen „Radiatio im Verlauf“, sowie „OP ohne Radiatio“ als auch „keine Therapie“.

3.5.2 Makro- und Mikroadenome

Die Einteilung in Makro- ($\geq 10\text{mm}$) und Mikroadenome ($< 10\text{mm}$) ist dichotom [41]. Entsprechend erfolgte die Einteilung der Studienpopulation anhand dieser Kategorie in zwei Gruppen.

3.5.3 Erkrankungszeitraum

Zur Ermittlung eines möglichen Einflusses der Erkrankungsdauer auf Mortalität und Morbidität wurde der Zeitraum von Erstdiagnose bis zu einem bestimmten Endpunkt berechnet. Dieser Endpunkt war definiert als das Datum der letzten Wiedervorstellung, Eintritt des Todes oder Abschluss der Datenbankerhebung (31.07.2011).

TAB. 2: Variablen der Morbiditätsanalyse

Kategorie	Variablen	Messumfang	Skala
HVL-IS	ACTH	Intakt, insuffizient, substituiert	Kategorial
	GH	Intakt, insuffizient, substituiert	Kategorial
	LHFSH	Intakt, insuffizient, substituiert	Kategorial
	TSH	Intakt, substituiert	Kategorial
	PRL	Intakt, insuffizient	Kategorial
	Summe HVL-IS	Umfang: 0-5	Metrisch
Erkrankungs-Dauer	Zeit in Jahren	Umfang: 1,2-39,5	Metrisch
Adenomgröße	Makro-, Mikroadenom	Makro-, Mikroadenom	Kategorial
SIPAP-Klassifikation	K-SIPAP-Score	Umfang: 0-16	Metrisch
Therapie	Summe der Therapien	Umfang: 0-4	Metrisch
	Primärtherapie (mit SST)	Keine, OP, Radiatio, SST	Kategorial
	Primärtherapie (ohne SST)	Keine, OP, Radiatio	Kategorial
	Radiatio postoperativ	Keine, nur OP, Radiatio	Kategorial

Übersicht über die einzelnen Kategorien mit jeweiliger Variable, Messumfang und Skalierung. insuffizient: insuffiziente Achse nicht substituionspflichtig; substituiert: insuffiziente Achse substituionspflichtig.

3.6 Statistische Verfahren

Als Statistiksoftware zur Auswertung der Daten und Erstellung der Regressionsanalysen stand IBM® SPSS® Statistics Version 20 zur Verfügung.

3.6.1 Standardisierte Mortalitätsrate

Die standardisierte Mortalitätsrate (SMR) ist eine etablierte Methode zur Bestimmung der alters- und geschlechtskorrelierten Mortalität einer definierten Population im Vergleich zu einer Referenzpopulation [61]. Für die vorliegende Arbeit wurde aufgrund

des Einzugsgebietes des SWC als Referenzpopulation die Bevölkerung der Bundesländer Berlin und Brandenburg gewählt. Der Bezug dieser Sterbetafel erfolgte über das Amt für Statistik Berlin-Brandenburg.

Zur Berechnung der SMR wurden zunächst anhand der Sterbetafeln die altersspezifischen Sterberisiken der Allgemeinbevölkerung Berlin und Brandenburgs ermittelt. Das Kalenderzeitintervall für die einzelnen Alters-Subgruppen betrug 5 Jahre mit einer oberen Altersgrenze von 85 Lebensjahren. In einem weiteren Schritt wurden diese Sterbeziffern auf die gesamte Studienkohorte bezogen und verrechnet. Zudem erfolgte eine geschlechtergetrennte Analyse. Durch diese Alters-, Geschlechts- und Kalenderzeitkorrelation anhand der Sterbeziffern der Allgemeinbevölkerung ergab sich die Anzahl erwarteter Todesfälle (ET) der Studienkohorte. Die SMR als Quotienten erhält man, wenn der Bezug zu der Anzahl der tatsächlich beobachteten Todesfällen (BT) der Studienkohorte hergestellt wird [62], also

$$SMR = \frac{\text{Anzahl BT}}{\text{Anzahl ET}}$$

Aus diesem Quotienten ergibt sich, dass eine SMR größer 1 eine Steigerung der Sterblichkeit der Studienkohorte und Werte kleiner 1 eine verringerte Sterblichkeit gegenüber der Referenzpopulation anzeigt.

Zur Interpretation der Signifikanz wurde das 95%-Konfidenzintervall (KI) berechnet. Die Berechnung erfolgte mit der Formel eines asymptotischen KI aufgrund der niedrigen Fallzahl [63]. Der untere Grenzwert (UG) des KI errechnete sich anhand der Formel:

$$UG = \frac{BT + 0,5 * 1,96^2 - 0,5 - 1,96 * \sqrt{BT + 0,25 * 1,96^2 - 0,5}}{ET}$$

Der obere Grenzwert (OG) des KI errechnete sich anhand der Formel:

$$OG = \frac{BT + 0,5 * 1,96^2 + 0,5 + 1,96 * \sqrt{BT + 0,25 * 1,96^2 + 0,5}}{ET}$$

3.6.2 Odds Ratio

Als epidemiologisches Effektmaß wurde das Odds Ratio (OR) berechnet, welches als das Verhältnis der Chancen zwischen exponierten und nicht-exponierten Personen definiert ist. Ein Chancenverhältnis größer 1 zeigt, dass mehr Fälle als Kontrollen exponiert waren und eines kleiner 1 entsprechend das Gegenteil [64].

3.6.3 Binär-logistische Regressionsanalyse

Die binär-logistische Regressionsanalyse ist ein statistisches Verfahren zur simultanen Untersuchung des Einflusses mehrerer erklärender Variablen auf eine Zielgröße, die binäres Messniveau besitzt [65]. In der Morbiditäts- und Mortalitätsanalyse war die Zielgröße binär mit den Möglichkeiten „krank“ oder „gesund“ bzw. „verstorben“ oder „lebendig“. Neben den erklärenden Variablen (z.B. GH-IS) wurde in Bezug auf die abhängigen Variablen (z.B. arterielle Hypertonie) jeweils das Alter als weitere erklärende Variable in die Regressionsanalyse miteinbezogen. Somit wurden positive oder negative Korrelationen zwischen Alter und der Erkrankungswahrscheinlichkeit berücksichtigt, sodass für die untersuchten Einflussfaktoren altersadjustierte Odds Ratio (aOR) entstanden. Aus dem errechneten Regressionskoeffizienten β einer logistischen Regression wurde das aOR ermittelt als Exponentialfunktion von β [65], also

$$aOR = \exp(\beta)$$

Zur Interpretation der statistischen Signifikanz diente das KI und der p-Wert (p). Die Modellgüte jeder einzelnen Analyse wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test überprüft. Zeigte sich in dieser Prüfung ein nichtsignifikanter Chi²-Test mit einem p-Wert von größer 0,05, war die Modellgüte ausreichend [66].

3.6.4 Multinomiale logistische Regressionsanalyse

Hatte das Messniveau mehr als zwei Ausprägungen und somit nicht binären Charakter (z.B. intakt, partiell insuffizient, substituiert, komplette HVL-IS), wurde unter den gleichen Voraussetzungen wie unter 3.6.3 geschildert, eine multinomiale logistische Regressionsanalyse durchgeführt zur Berechnung von aOR [67].

3.6.5 Weitere statistische Tests

Wenn keine Normalverteilung gegeben war, wurde als nichtparametrischer Test zur Überprüfung der zentralen Tendenzen zum einen für gepaarte Stichproben der Wilcoxon-Test und zum anderen für unabhängige Stichproben der Mann-Whitney-U-Test verwendet [68].

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Nach initialer Sichtung der Datenquellen wurden zunächst 239 Patienten in die weitere Untersuchung eingeschlossen. Für die endgültige Auswertung verblieben noch 115 Patienten ($n=115/239$; 48,1%), da 79 ($n=79/239$; 33,1%) nicht alle Einschlusskriterien erfüllten, 26 ($n=26/239$; 10,9%) in der Nachbeobachtung verloren gingen, 16 ($n=16/239$; 6,7%) sich nur einmal vorstellten und 3 ($n=3/239$; 1,3%) unter 365 Tagen beobachtet wurden, wie Abbildung 2 veranschaulicht.

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) betrug 56,5 Jahre (Bereich: 17-79 Jahre) und zum letzten Untersuchungszeitpunkt (LU) 71,7 Jahre (Bereich: 23-92 Jahre). Der Altersmedian bei ED betrug für Männer ($n=49/115$, 42,6%) 55,9 Jahre (Bereich: 31-77 Jahre) und Frauen ($n=66/115$, 57,4%) 56,9 Jahre (Bereich: 17-79), zum LU für Männer und Frauen jeweils 72,8 Jahre (Bereich: 41-88 Jahre) und 67,2 Jahre (Bereich: 24-92 Jahre). Zwischen Männern und Frauen gab es weder zum ED (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,680$) noch zum LU (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,162$) einen signifikanten Unterschied in der Altersstruktur. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 7,8 Jahre mit minimal 1,2 und maximal 39,5 Jahren.

Folgende Ersttherapien wurden durchgeführt: Primär neurochirurgische OP ohne präoperative Gabe von SST ($n=76/115$, 66,1%), OP mit Gabe von SST ($n=7/115$, 6,1%), primäre Radiatio ($n=1/115$, 0,9%) und weder OP noch Bestrahlung ($n=31/115$, 27,0%). Der neurochirurgische Operationszugang war transsphenoidal-transnasal ($n=72/83$, 86,7%) oder transkranial ($n=4/83$, 4,8%). Bei einigen Patienten ($n=7/83$, 8,4%) lag keine Information zur Operationsmethode vor. Abgesehen von der Primärintervention wurden im weiteren Krankheitsverlauf insgesamt 16 Patienten ($n=16/83$; 19,3%) kranial bestrahlt. Abbildung 3 stellt den chronologischen Ablauf der einzelnen Therapieentscheidungen im Gesamt- und Teilkollektiv dar. Bei 84 Patienten

(n=84/115: 73,0%) wurde zum Zeitpunkt der ED vor Therapieeinleitung eine dynamische Hypophysenfunktionsstestung dokumentiert. Hierbei wiesen 25 Patienten (n=25/84; 29,8%) eine intakte und 58 Patienten (n=58/84; 69,0%) eine oder mehrere Einschränkungen der hypophysären Hormonachsen auf. Eine komplette HVL-IS bei ED war nur in einem Fall (n=1/84; 1,2%) nachweisbar. Die hypophysären Ausfälle waren bei ED wie folgt betroffen: Gonadotrope Achse mit 40 Leistungseinschränkungen (n=40/84; 47,6%), somatotrope Achse mit 36 (n=36/84; 42,9%), corticotrope Achse mit 31 (n=31/84; 36,9%), thyreotrope Achse mit 11 (n=11/84; 13,1%) und letztlich die laktotrope Achse mit 10 (n=10/84; 11,9%). Patienten ohne präoperative Hypophysenfunktionsdiagnostik hatten sich postoperativ erstmalig im SWC vorgestellt. Die Zuweisung vom Neurochirurgen war ohne dokumentierte standardisierte hypophysäre Testung erfolgt, jedoch mit dem Hinweis „Operation eines EIA“. Zum LU hingegen, bei dem alle Patienten einer Hypophysenfunktionsdiagnostik unterzogen wurden, hatten 14 Patienten (n=14/115; 12,2%) keinerlei Einschränkung der hypophysären Funktion, wohingegen 91 (n=91/115; 79,1%) partielle Einschränkungen und 10 (n=10/115; 8,7%) eine komplette HVL-IS vorwiesen. Die hypophysären Ausfälle waren bei LU wie folgt betroffen: Somatotrope Achse mit 87 Leistungseinschränkungen (n=87/115; 75,7%), corticotrope Achse mit 74 (n=74/115; 64,3%), gonadotrope Achse mit 63 (n=63/115; 54,8%), thyreotrope Achse mit 43 (n=43/115; 37,4%) und laktotrope Achse mit 26 (n=26/115; 22,6%). Erkrankt an einem dauerhaften, medikamentös behandlungspflichtigen zentralen Diabetes insipidus waren 3 Patienten (n=3/115; 2,6%). Die Hypophysenfunktion war zum LU signifikant schlechter als zum ED ($p < 0,001$). Hierbei wurde die Hypophysenfunktion je Patient in insgesamt 4 Gruppen eingeteilt:

- 1.) Intakte Hypophysenvorderlappenfunktion
- 2.) Mindestens eine partielle IS ohne komplette IS einer Achse
- 3.) Mindestens eine komplette IS einer Achse
- 4.) Komplette HVL-IS.

Das Verhältnis von Mikro- zu Makroadenomen betrug 20 (n=20/115; 17,4%) zu 95 (n=95/115; 82,6%).

ABB. 2: Flussdiagramm Studienpopulation

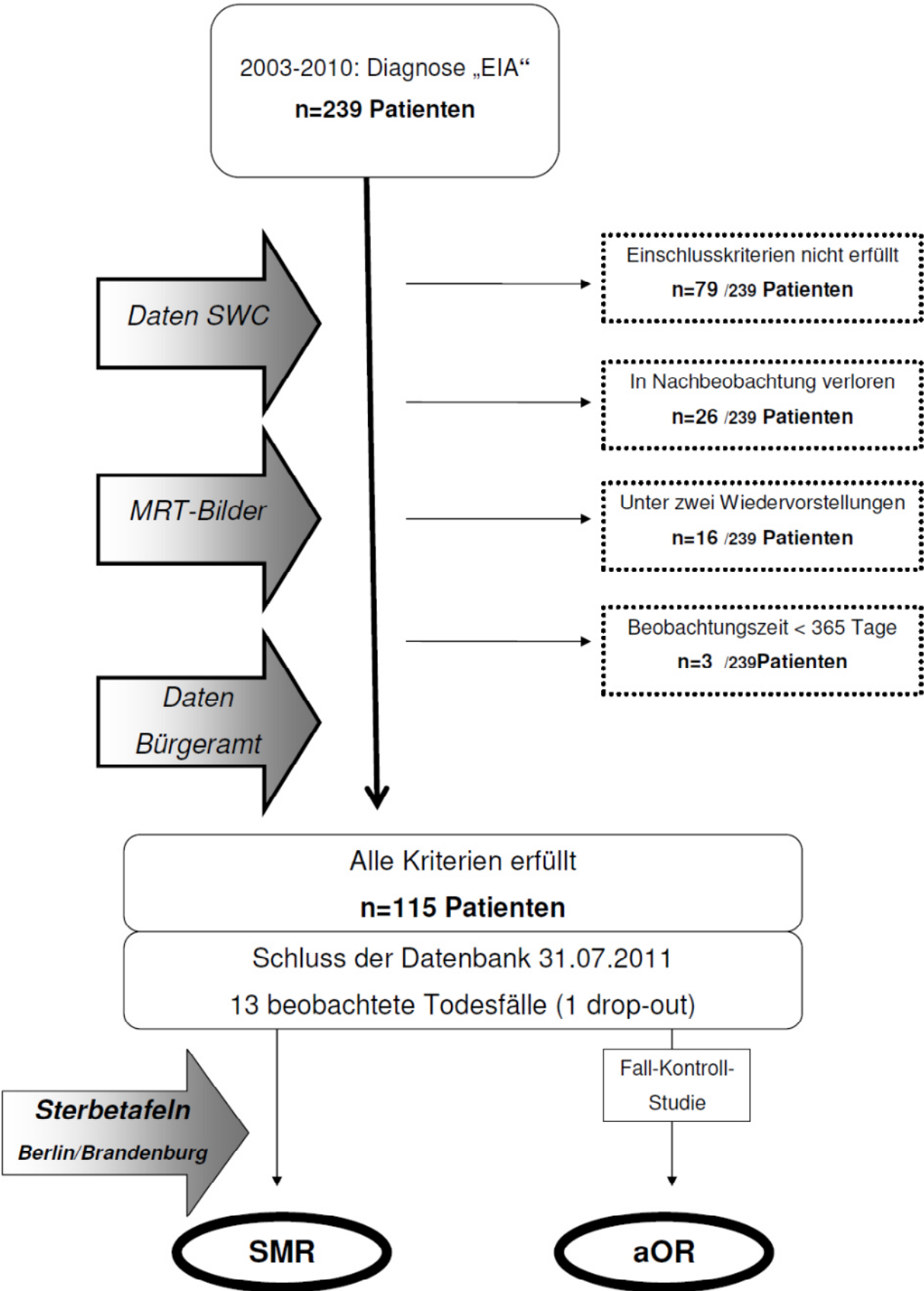
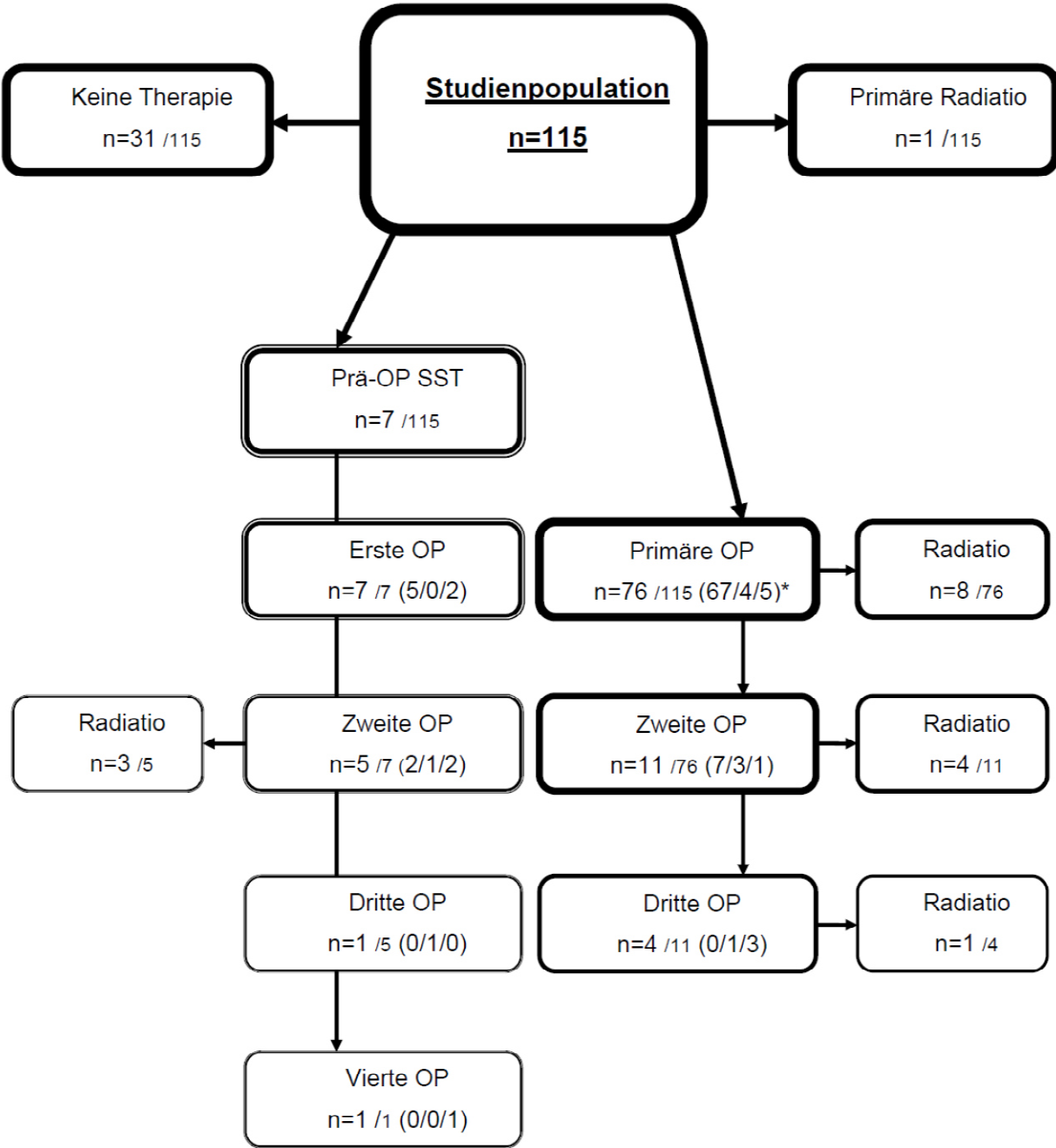


ABB. 3: Flussdiagramm chronologische Therapieentscheidungen



Neben der Anzahl der Operationen zusätzliche Information über den Operationszugang in Klammern* (transspheoidal/transkraniell/unbekannt).

Das Vorhandensein eines Makroadenoms hatte keinen Einfluss auf die hypophysäre Funktion. Dies zeigte die multinominale logistische Regressionsanalyse mit Gruppe 1 (intakte Hypophysenvorderlappenfunktion) als Referenzgruppe. Mit Makroadenomen korrelierten weder die partiellen IS (Gruppe 2) (aOR 1,640, KI 0,304-8,851; $p=0,565$), die kompletten IS (Gruppe 3) (aOR 1,304, KI 0,285-5,978; $p=0,732$) noch die komplette HVL-IS (Gruppe 4) (aOR 3,169, KI 0,257-39,086; $p=0,368$). Frauen ($n=18/20$; 90,0%) waren signifikant ($p=0,001$) häufiger von Mikroadenomen betroffen als Männer ($n=2/20$, 10,0%). Das Geschlecht jedoch hatte keinen Einfluss auf die hypophysäre Funktion. Dies zeigte sich für die partiellen IS (Gruppe 2) (aOR 1,462, KI 0,382-5,587; $p=0,579$), die kompletten IS (Gruppe 3) (aOR 1,054, KI 0,312-3,560; $p=0,933$) und die komplette HVL-IS (Gruppe 4) (aOR 1,503, KI 0,247-9,136; $p=0,658$).

Für insgesamt 70 Patienten ($n=70/115$; 60,9%) konnte die SIPAP-Klassifikation angewandt werden, da präoperative, kranielle MRT-Bilder vorlagen. Am häufigsten ergab sich supraselläres ($n=57/70$, 81,4%) und weiterhin paraselläres rechtes ($n=40/70$, 57,1%), paraselläres linkes ($n=37/70$, 52,9%), inferiores ($n=24/70$, 34,3%), posteriores ($n=14/70$, 20,0%) und am seltensten anteriores ($n=9/70$, 12,9%) Wachstum. Der Median für K-SIPAP betrug 5 (Bereich: 0-13). Mit zunehmenden K-SIPAP korrelierte keine signifikante Veränderung der hypophysären Funktion zum LU. Dies galt weder für die partiellen IS / Gruppe 2 (aOR 1,092, KI 0,831-1,434; $p=0,529$), die kompletten IS / Gruppe 3 (aOR 1,029, KI 0,739-1,336; $p=0,829$), noch die komplette HVL-IS / Gruppe 4 (aOR 1,151, KI 0,829-1,597; $p=0,402$).

4.1.1 Todesfälle

Im Beobachtungszeitraum verstarben insgesamt 14 Studienteilnehmer ($n=14/115$ 12,2%), je zur Hälfte Frauen ($n=7/115$; 6,1%) wie Männer ($n=7/115$; 6,1%). Für die abschließende Analyse wurde ein männlicher Todesfall ausgeschlossen, da es sich um einen Tod innerhalb von 4 Wochen nach neurochirurgischer Intervention handelte. Die Todesursachen waren in 3 Fällen Schlaganfall ($n=3/13$; 23,1%) und in einem Fall ($n=1/13$; 7,7%) „Herztod“, wohingegen bei 9 Teilnehmern ($n=9/13$; 69,2%) keine Dokumentation vorlag. Der Altersmedian zum Todeszeitpunkt lag bei 76,9 Jahren (Bereich: 63-84 Jahre). Es fanden sich in dieser Kohorte 12 Makroadenome ($n=12/13$; 92,3%) und ein Mikroadenom ($n=1/13$; 7,7%), die in 9 Fällen ($n=9/13$; 69,2%) primär operiert, in einem Fall ($n=1/13$; 7,7%) kraniell bestrahlt und in 3 Fällen ($n=3/13$; 23,1%) weder operiert noch bestrahlt worden waren.

4.1.2 Komorbiditäten

Bei der LU wiesen 103 Patienten (n=103/115; 89,6%) Patienten neben der Erkrankung eines EIA weitere Einschränkungen der Gesundheit auf, im Gegensatz zu 12 Patienten (n=12/115; 10,4%), denen keine weitere Nebendiagnose zuzuordnen war. Berücksichtigt für die statistische Analyse wurden arterielle Hypertonie (n=57/115, 49,6%), Fettstoffwechselstörungen (n=37/115, 32,2%), AAE (n=21/115, 18,3%), maligne Tumorerkrankungen (n=17/115, 14,8%), Diabetes mellitus Typ 2 (n=16/115, 13,9%), respiratorische Gesundheitsstörungen (n=13/115, 11,3%), cerebrovaskuläre Erkrankungen (n=11/115, 9,6%), Depression (n=10/115, 8,7%) und KHK (n=9/115, 7,8%). Tabelle 3 fasst diese deskriptiven Ergebnisse zusammen.

TAB. 3: Zusammenfassung der deskriptiven Ergebnisse

	<i>Parameter</i>	Kohorte				
		Gesamt	Frauen	Männer	Todesfälle	SIPAP-Klassifizierte
Anzahl		115	66	49	13	70
Zeit in Jahren (Median)	<i>Alter ED</i>	56,5	56,9	55,9	68,6	54,0
	<i>Alter LU</i>	71,7	67,2	72,8	76,9	67,1
	<i>Beobachtungszeit</i>	7,8	8,1	10,1	6,7	7,0
Primärtherapie	<i>OP</i>	83	41	42	9	48
	<i>Radiatio</i>	1	1	0	1	0
	<i>Keine</i>	31	24	7	3	22
Adenomgröße	<i>Makroadenom</i>	95	48	47	12	58
	<i>Mikroadenom</i>	20	18	2	1	12
Komorbidität (K.)	<i>Arterielle Hypertonie</i>	57	33	24	8	33
	<i>Dyslipidämien</i>	37	21	16	5	18
	<i>AAE</i>	21	10	11	7	12
	<i>Malignome</i>	17	5	12	3	11
	<i>Diabetes mellitus II</i>	16	9	7	5	10
	<i>Respiratorische K.</i>	13	4	9	0	8
	<i>Cerebrovaskuläre K.</i>	11	7	4	6	6
	<i>Depression</i>	10	9	1	0	7
<i>KHK</i>	9	2	7	2	5	

Zuordnung einzelner Parameter zu unterschiedlichen Kohorten mit Angabe absoluter Häufigkeit. K. hier: Komorbidität.

4.2 Einflussfaktoren der Morbidität

Im Folgenden werden die signifikanten Ergebnisse der Morbiditätsanalyse anhand aller untersuchten, erklärenden Variablen dargestellt. Tabelle 4 am Ende des Abschnittes soll am Beispiel „arterielle Hypertonie“ veranschaulichen, welche einzelnen Konstellationen für jede Komorbidität untersucht wurden.

4.2.1 Corticotrope Achse

Die berücksichtigten Komorbiditäten korrelieren weder mit der nicht-substitutionspflichtigen noch mit der substitutionspflichtigen IS der ACTH/Cortisol-Achse.

4.2.2 Somatotrope Achse

Die berücksichtigten Komorbiditäten korrelieren weder mit der nicht-substitutionspflichtigen noch mit der substitutionspflichtigen IS der GH-Achse. Die signifikant negative Korrelation zwischen intakter GH-Achse gegenüber substituierter GH-IS hinsichtlich AAE (OR 0,071, KI 0,012-0,617; $p=0,004$) ließ sich erwartungsgemäß nach Korrektur für das Alter nicht mehr nachweisen (aOR 0,140, KI 0,015-1,301; $p=0,084$).

4.2.3 Gonadotrope Achse

Ein sekundärer Hypogonadismus *ohne* Substitution zeigte eine signifikante, negative Korrelation mit arterieller Hypertonie im Vergleich zu Patienten mit intakter gonadotroper Achse (aOR 0,298, KI 0,103-0,865; $p=0,026$). Nach Einbeziehung des Geschlechts ließ sich dies jedoch nicht mehr nachweisen (Männer: aOR 0,182, KI 0,025-1,333; $p=0,094$; Frauen: aOR 0,269, KI 0,062-1,162; $p=0,079$). Ein sekundärer Hypogonadismus *mit* Substitution jedoch wies im Vergleich zu Patienten mit intakter gonadotroper Achse keine signifikante Korrelation für arterielle Hypertonie (aOR 1,000, KI 0,333-3,001; $p=1,000$) auf.

Bei männlichen Patienten korrelierte ein sekundärer Hypogonadismus mit Testosteronsubstitution positiv mit Lipidstoffwechselstörungen im Vergleich zu männlichen Patienten mit intakter gonadotroper Achse (aOR 10,447, KI 1,170-93,264; $p=0,036$).

4.2.4 Thyreotrope Achse

Eine substituierte, sekundäre Hypothyreose korrelierte positiv mit einerseits Lipidstoffwechselstörungen (aOR 2,435, KI 1,059-5,597; $p=0,036$) und andererseits KHK (aOR 5,546, KI 1,056-29,121; $p=0,043$) im Vergleich zu Patienten mit intakter thyreotroper Achse.

4.2.5 Laktotrope Achse

Eine laktotrope IS korrelierte positiv einerseits mit malignen Tumorerkrankungen (aOR 7,748; KI 2,222-27,019; $p=0,001$) und andererseits mit respiratorischen Erkrankungen (aOR 3,603, KI 1,007-12,130; $p=0,039$) im Vergleich zu Patienten mit intakter laktotroper Achse.

4.2.6 Anzahl der einzelnen hypophysären IS

Mit zunehmender Anzahl substitutionspflichtiger hypophysärer Ausfälle konnte keine signifikante Korrelation mit den untersuchten Komorbiditäten gefunden werden.

4.2.7 Makro- und Mikroadenome

Die Untersuchung des Einflusses der Tumorgröße klassifiziert als Makro- oder Mikroadenom ergab für keine der Komorbiditäten ein signifikantes Ergebnis.

4.2.8 SIPAP-Klassifikation

Mit zunehmenden, kumulierten SIPAP-Werten konnte keine signifikante Korrelation für die einzelnen Komorbiditäten gefunden werden.

4.2.9 Therapie

Eine zunehmende Anzahl an Therapien wie ein- oder mehrfache OP oder Bestrahlung korrelierte nicht signifikant mit den untersuchten Komorbiditäten. Auch die Unterteilung in Gruppen mit unterschiedlicher Primärtherapie (keine Therapie, primäre OP, primäre Radiatio, präoperativ SST) zeigte für keine Konstellation ein signifikantes Ergebnis.

4.2.10 Erkrankungsdauer

Mit zunehmender Erkrankungsdauer ergab sich in der alterskorrigierten Berechnung keine Korrelation für die genannten Erkrankungen.

TAB. 4: Beispiel-Berechnungsalgorithmus der Morbiditätsanalyse

ARTERIELLE HYPERTONIE	Kontrollen	Fälle	aOR (KI)	p-Wert
<i>ACTH intakt vs. ACTH insuffizient</i>	41	37	1,173 (0,410-3,355)	0,766
<i>ACTH intakt vs. ACTH substituiert</i>	41	37	0,585 (0,215-1,597)	0,296
<i>ACTH insuffizient vs. ACTH substituiert</i>	37	37	0,422 (0,132-1,352)	0,147
<i>GH intakt vs. GH insuffizient</i>	28	58	1,041 (0,378-2,865)	0,939
<i>GH intakt vs. GH substituiert</i>	28	29	0,495 (0,139-1,767)	0,279
<i>GH insuffizient vs. GH substituiert</i>	58	29	0,468 (0,152-1,444)	0,468
<i>LHFSH intakt vs. LHFSH insuffizient</i>	52	35	0,298 (0,103-0,865)	0,026
<i>LHFSH intakt vs. LHFSH substituiert</i>	52	28	1,000 (0,333-3,001)	1,000
<i>LHFSH insuffizient vs. LHFSH substituiert</i>	35	28	3,173 (0,949-10,613)	0,061
<i>LHFSH (m) intakt vs. LHFSH insuffizient</i>	14	10	0,182 (0,025-1,333)	0,094
<i>LHFSH (m) intakt vs. LHFSH substituiert</i>	14	25	1,664 (0,385-7,192)	0,495
<i>LHFSH (w) intakt vs. LHFSH insuffizient</i>	38	25	0,269 (0,062-1,162)	0,079
<i>LHFSH (w) intakt vs. LHFSH substituiert</i>	38	3	1,752 (0,126-24,267)	0,676
<i>TSH intakt vs. TSH substituiert</i>	72	43	0,849 (0,357-2,017)	0,711
<i>PRL intakt vs. PRL insuffizient</i>	89	26	0,753 (0,284-1,995)	0,568
<i>Erkrankungsdauer in Jahren, ansteigend</i>	entfällt (metrisch)		0,950 (0,888-1,018)	0,144
<i>Anzahl einzelner HVL-IS, ansteigend</i>	entfällt (metrisch)		0,866 (0,651-1,151)	0,321
<i>Mikroadenom vs. Makroadenom</i>	20	95	0,669 (0,207-2,166)	0,502
<i>K-SIPAP-Score, ansteigend</i>	entfällt (metrisch)		0,948 (0,793-1,133)	0,557
<i>Anzahl einzelner Therapien, ansteigend</i>	entfällt (metrisch)		0,809 (0,546-1,197)	0,288
<i>Keine Therapie vs. primäre OP mit+ohne SST</i>	31	83	0,486 (0,171-1,382)	0,176
<i>Keine Therapie vs. primäre OP ohne SST</i>	31	76	0,516 (0,180-1,481)	0,218
<i>Keine Therapie vs. primäre OP mit SST</i>	31	7	0,273 (0,045-1,649)	0,157
<i>Keine Therapie vs. Radiatio*</i>	31	16	0,516 (0,121-2,199)	0,371
<i>OP ohne Radiatio vs. OP mit Radiatio*</i>	68	16	0,900 (0,270-3,004)	0,864

Am Beispiel „arterielle Hypertonie“ dargestellt Berechnungsalgorithmus der Morbiditätsanalyse mit jeweiligen, erklärenden Variablen.

Insuffizient: insuffiziente Achse nicht substitutionspflichtig. Substituiert: insuffiziente Achse substitutionspflichtig. m, männlich; w, weiblich; vs., versus;

Beachte: Bei metrischer Skalierung in der logistischen Regressionsanalyse entfällt Zuordnung zu Fällen und Kontrollen.

*Radiatio** fasst primäre Radiatio und Radiatio im Verlauf zusammen.

4.3 Sterblichkeitsanalyse - Standardisierte Mortalitätsrate

Unter Anwendung der alters- und kalenderzeitkorrelierten Sterbeziffern der amtlichen Sterbetafeln Berlin und Brandenburgs auf die gesamte Studienpopulation ergab sich eine Anzahl von 18,3 erwarteten Todesfällen. Demgegenüber standen 13 tatsächlich Verstorbene der Studienpopulation. Die Gesamt-SMR berechnet sich somit:

$$\text{SMR (gesamt): } 13 / 18,3 \approx \mathbf{0,71}.$$

Die SMR ist nicht statistisch signifikant. Das 95%-Konfidenzintervall erstreckt sich von 0,40 bis 1,25 ($p=0,36$). Somit lässt sich keine signifikante Veränderung der Sterblichkeit des Gesamtkollektivs gegenüber der Allgemeinbevölkerung nachweisen.

Für die weibliche Kohorte ergab sich eine Anzahl von 7,1 erwarteten Todesfällen. Demgegenüber standen 7 tatsächlich Verstorbene. Die SMR für Frauen berechnet sich somit:

$$\text{SMR (Frauen): } 7 / 7,1 \approx \mathbf{0,99}.$$

Das 95%-Konfidenzintervall erstreckt sich von 0,43-2,14 ($p=0,84$). Somit ist das Ergebnis nicht signifikant.

Für die männliche Kohorte ergab sich eine Anzahl von 11,2 erwarteten Todesfällen. Demgegenüber standen 6 tatsächlich Verstorbene. Die SMR für Männer berechnet sich somit:

$$\text{SMR (Männer): } 6 / 11,2 \approx \mathbf{0,54}.$$

Das 95%-Konfidenzintervall erstreckt sich von 0,22-1,29 ($p=0,12$). Somit ist das Ergebnis nicht signifikant.

4.4 Einflussfaktoren der Mortalität

Mit sämtlichen Kovariaten der Morbiditätsanalyse (vgl. TAB 2) wurde mittels alterskorrigierter, binär-logistischer Regressionsanalyse die aOR für die abhängige, dichotome Variable „Verstorben“ untersucht. In keiner Konstellation zeigte sich eine signifikante Korrelation mit dem genannten Endpunkt.

5. Diskussion

5.1 Diskussion Morbiditätsanalyse

Über die klinischen Konsequenzen der einzelnen hypophysären IS ist in der Literatur eine Vielzahl an Informationen zu finden [5, 25]. Für EIA im Speziellen jedoch sind Daten über Komorbiditäten und deren möglichen Einflussfaktoren kaum vorhanden. Neu ist hier das Bestreben, die Komorbiditäten mit unterschiedlichen Adenomgrößen anhand der SIPAP-Klassifikation zu korrelieren.

5.1.1 Somatotrope Achse

Im Vergleich zu Gesunden [16, 17] zeigen sich für die Insuffizienz der GH-Achse verschiedene Assoziationen, die sich jedoch für EIA in dieser Studie nicht signifikant nachweisen ließen. So konnte weder für GH-insuffiziente Patienten ohne GH-Substitution noch für solche mit Substitution eine signifikante Korrelation mit dem Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie (aOR 1,041, KI 0,378-2,865; p=0,939; aOR 0,495, KI 0,139-1,767; p=0,279), Dyslipidämie (aOR 1,109, KI 0,411-2,990; p=0,839; aOR 1,460, KI 0,409-5,207; p=0,560) oder erhöhter Insulinresistenz mit möglichem Diabetes mellitus Typ II (aOR 0,390, KI 0,116-1,309; p=0,128; aOR 0,526, KI 0,082-3,374; p=0,498) gezeigt werden.

Es ist somit anzunehmen, dass die Entscheidung für oder gegen die Gabe von GH in den unterschiedlichen klinischen Situationen ausgewogen war und mögliche Folgen einer Substitutionstherapie abgewogen wurden mit den vorhandenen medizinischen Problemen. So wurde die Indikation zur Gabe von GH nach klaren Richtlinien gestellt, v.a. nach Maßgaben des Alters und Erwerbstätigkeit sowie Kontraindikationen berücksichtigt wie z.B. Malignome [69]. Entsprechend war die Kohorte der GH-insuffizienten Patienten ohne Substitution im Mittel wesentlich älter (68,3 Jahre) als diejenige mit Substitution (54,9 Jahre). Malignome zeigten sich wesentlich häufiger in der Gruppe der Nichtsubstituierten (n=12/58; 20,7%) als in der Gruppe der Substituierten (n=2/29; 6,9%)

5.1.2 Corticotrope Achse

In der vorliegenden Untersuchung ließ sich keine Korrelation zwischen der Funktion der ACTH/Cortisol-Achse und Auftreten der untersuchten Komorbiditäten nachweisen. Zieht man die Pathophysiologie der ACTH-IS in Betracht (vgl. 1.2.1), so ist das Ergebnis nicht

überraschend. Eine Einschränkung der ACTH/Cortisol-Achse ist somit kein Risikofaktor für die untersuchten Komorbiditäten.

5.1.3 Sekundärer Hypogonadismus

Nicht-therapierter, sekundärer Hypogonadismus korreliert negativ mit arterieller Hypertonie im Vergleich zu Patienten mit intakter gonadotroper Achse ($p=0,026$). Die Literatur jedoch weist einen positiven Zusammenhang zwischen nicht-behandeltem Hypogonadismus und arterieller Hypertonie für das männliche Geschlecht nach. So gibt es eine Reihe von Studien, die für Testosteronmangel eine positive Korrelation mit arterieller Hypertonie nachweisen. Unter Substitutionstherapie kommt es dann zu einer Besserung der arteriellen Hypertonie [70, 71, 72]. Analysiert man die eigenen Daten geschlechtsspezifisch, so lässt sich die signifikante, negative Korrelation nicht mehr nachweisen (aOR 0,182, KI 0,025-1,333; $p=0,094$). Dies mag zum einen an den dann geringeren Fallzahlen liegen. Alternativ könnte ein Zusammenhang zwischen männlichem hypogonadotropen Hypogonadismus und arterieller Hypertonie durch weitere hypophysäre Ausfälle nicht zum Tragen kommen. Insbesondere, da in der erwähnten Literatur die Genese des Hypogonadismus nicht ausschließlich auf hypogonadotrope Formen beschränkt war.

Für hypogonade Frauen ohne Substitutionstherapie wird der Zusammenhang mit arterieller Hypertonie kontrovers diskutiert [73]. In unserer Untersuchung fand sich auch für hypogonade, unbehandelte Patientinnen keine signifikante Korrelation zur Hypertonie (aOR 0,269, KI 0,062-1,162; $p=0,079$).

Insgesamt stehen diese Ergebnisse somit im Widerspruch zur aktuellen Datenlage, da trotz der genannten Kontroverse deutliche Hinweise auf eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität für nichtbehandelten Hypogonadismus beider Geschlechter vorliegen [23, 26].

Die geschlechtsspezifischen Daten verlieren die signifikante Korrelation aufgrund der damit stattfindenden Reduktion der Fallzahlen. Andererseits kann das kardiovaskuläre Risiko durch die effiziente Behandlung der Patienten, die neben den endokrinologischen Problemen auch die kardiovaskulären Risikofaktoren in Betracht zog und deren Behandlung an Leitlinien orientiert umsetzte, den in der Literatur beschriebenen Effekt aufheben.

Bei männlichen Patienten mit Hypogonadismus und Testosteronsubstitution fand sich eine signifikant höhere Anzahl an Fettstoffwechselstörungen ($p=0,036$).

Die Assoziation von unbehandeltem Hypogonadismus bei Männern und Fettstoffwechselstörungen ist hinlänglich bekannt [74]. Somit ist überraschend, dass dieser Zusammenhang hier ausschließlich in der Gruppe der Patienten mit Substitutionstherapie gezeigt werden konnte. Eine mögliche Erklärung wäre die Pharmakokinetik des über lange Jahre ausschließlich zur Verfügung stehenden Testosteronenantats. Es wurden in der Regel 250mg Testosteronenantat als intramuskuläre Depotspritzen mit einem Applikationsintervall von zwei bis drei Wochen verabreicht. Einerseits werden hierbei in den ersten Stunden und Tagen nach Injektion etwa vier- bis fünfmal über dem Referenzbereich liegende Testosteronplasmakonzentrationen erreicht [75]. Diese supraphysiologische Substitution der ersten Tage hatte für einige Patienten unerwünschte Wirkungen wie gesteigerte Libido und Aggressivität zur Folge [76]. Daher erging oft der Wunsch von Patientenseite, die Gesamtdosis zu reduzieren oder das Dosisintervall zu verlängern. Andererseits fallen die Plasmakonzentrationen auch nach regulärer Applikation rasch und liegen vor der nächsten Injektion oft unter dem Referenzbereich [77]. Beide Faktoren könnten dazu führen, dass die Substitutionstherapie nicht immer ausreichend war. Die Dosistitration erfolgte jedoch nach einem standardisierten Vorgehen und orientierte sich an der „trough“-Konzentration am letzten Tag vor der nächsten Injektion. Angestrebt wurde dabei eine niedrig normale Testosteronkonzentration im Serum. Die in den letzten Jahren zunehmend eingesetzte Substitution mit Testosteronundecanoat 1000mg über 3 Monate oder dermal resorbierbaren Präparaten weisen keine vergleichbaren Schwankungen der Plasmakonzentration auf [76]. Möglicherweise wäre der Einsatz dieser Präparate auch in diesem Kontext vorteilhaft, da Dyslipidämien ein bedeutender und etablierter kardiovaskulärer Risikofaktor sind [78]. Eine Korrektur des Ergebnisses im Rahmen einer Multivarianzanalyse mit Einbeziehung des BMI war aufgrund der in dieser Konstellation zu geringen Fallzahl (n=35/115, 30,4%) methodisch nicht sinnvoll.

Abschließend gilt hinzuzufügen, dass trotz Dyslipidämie für das genannte Kollektiv im Vergleich zu Patienten mit erhaltener Gonadenfunktion kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie koronare Herzkrankheit (aOR 1,440, KI 0,224-9,271; p=0,701) und cerebrovaskuläre Ereignisse (aOR 0,249, KI 0,020-3,041; p=0,276) nachzuweisen war.

5.1.4 Sekundäre Hypothyreose

Patienten mit Schilddrüsenhormonsubstitution bei sekundärer Hypothyreose wiesen signifikant häufiger eine Lipidstoffwechselstörung auf als Patienten mit intakter thyreotroper Achse ($p=0,04$). Der Abgleich mit der Literatur zeigt, dass eine nichtbehandelte, primäre wie sekundäre Hypothyreose Lipidstoffwechselstörungen verursacht [79, 80]. Das genannte Ergebnis lässt somit eine über längere Zeit nicht ausreichende Schilddrüsenhormontherapie für sekundär hypothyreote Patienten mit EIA vermuten. Die Dauer der sekundären Hypothyreose vor Diagnose des EIA könnte hier ein Einflussfaktor sein. Die vorliegenden Daten zeigen jedoch, dass die thyreotrope Achse präoperativ überwiegend erhalten war (TSH-IS bei ED: $n=11/84$, 13,1%; TSH-IS bei LU: $n=43/115$, 37,4%; Mann-Whitney-U: $p<0,05$). Auch gibt es keine Daten, die darauf hinweisen, dass eine im Rahmen einer Hypothyreose aufgetretene Fettstoffwechselstörung nach Erreichen der Euthyreose bestehen bleibt. Da die postoperative Substitution bei operativ bedingter, sekundärer Hypothyreose in der Regel spätestens nach der endokrinen Evaluation 6 bis 9 Wochen postoperativ begonnen wurde, ist auch hier kein Risiko für das Auftreten der Fettstoffwechselstörung erkennbar. Zu diskutieren ist damit das therapeutische Ziel der Schilddrüsenhormonsubstitution. Da eine Orientierung am TSH bei sekundärer IS nicht möglich ist, erfolgt die Einstellung anhand der Konzentration von freiem T_4 und der klinischen Befindlichkeit des Patienten [81]. Prinzipiell wurde eine Konzentration von freiem T_4 im mittleren Normbereich angestrebt. Diese wurde im Patientenkollektiv in der Regel erreicht. Die retrospektive Analyse ist durch den mehrfachen Wechsel der Bestimmungsmethoden der Schilddrüsenhormonkonzentrationen erschwert. Eine schlüssige Erklärung für den Zusammenhang des beobachteten Phänomens steht somit letztlich nicht zur Verfügung.

Alternativ bliebe zu diskutieren, inwieweit z.B. der BMI der Patienten die Ergebnisse verzerrt. Adipositas ist ein Hauptfaktor in der Entstehung der Dyslipidämie [82]. Anhand einer multinomialen logistischen Regression unter Einbeziehung des BMI verliert die Korrelation zwischen sekundärer Hypothyreose und Dyslipidämie die Signifikanz (aOR 2,034, KI 0,688-6,019; $p=0,199$), auch wenn nicht für alle Patienten zum LU der BMI vorlag ($n=82/115$, 71,3%).

Somit sind vermutlich die metabolischen Parameter ein größerer Einflussfaktor auf die Dyslipidämie als die Störung der thyreotropen Achse.

Unter suffizienter Substitutionstherapie normalisieren sich in der Regel die entgleisten Blutfette [83, 84]. Somit ist gegebenenfalls auch eine Änderung des therapeutischen Zieles mit höheren Konzentrationen von freiem T₄ anzustreben.

Besteht gleichzeitig zur sekundären Hypothyreose eine GH-IS, so kann die Dyslipidämie auch durch die GH-IS ausreichend erklärt sein [85]. Zum Ausschluss dieses Faktors wurde in diesem Zusammenhang die TSH-IS nicht nur nach Alter, sondern auch nach GH-IS korrigiert. Allerdings ließ sich statistisch kein signifikanter Effekt der GH-IS auf das Auftreten der Dyslipidämie bei ausreichend substituierter Hypothyreose nachweisen, da das GH-korrigierte Ergebnis immer noch signifikant ist (aOR 2,522, KI 1,032-6,167; p=0,043). Die Relevanz des Befundes zeigt sich auch in der Tatsache, dass trotz ausreichend substituierter Hypothyreose eine signifikant höhere Manifestationsrate einer KHK im Vergleich zu schilddrüsengesunden Patienten nachweisbar ist (p=0,043). Es ist bekannt, dass sowohl eine manifeste als auch latente primäre Hypothyreose in enger Verbindung mit vermehrtem Auftreten einer KHK stehen [86]. Dahingegen liegen aktuell keine Untersuchungen vor über den Zusammenhang zwischen KHK und sekundärer Hypothyreose und darüber hinaus keine über den Zusammenhang zwischen einer Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie und KHK.

Das genannte Ergebnis impliziert somit eventuell – analog zu den gehäuften Lipidstoffwechselstörungen – eine über längere Zeit nicht ausreichende Substitutionstherapie. Alternativ ist eine Differenz der physiologischen Effekte denkbar, je nachdem ob eine endogene Euthyreose vorliegt oder die Euthyreose mittels Substitutionstherapie erreicht wird. Eine gleichzeitig zur TSH-IS bestehende GH-IS kann ebenso – wie bei Dyslipidämie – zur Entwicklung einer KHK beitragen. Die Korrektur nach GH-IS ergab weiterhin ein signifikantes Ergebnis für TSH-IS und KHK (aOR 13,962, KI 1,754-111,130; p=0,013).

Da sich aus dem beobachteten Effekt jedoch keine Kausalität ableiten lässt, müssten zur Sicherung dieses Zusammenhangs größere Zahlen von Patienten untersucht werden. Gegebenenfalls, auch im Hinblick auf die zur Verfügung stehenden Patientenzahlen, sollten Patienten mit primärer Hypothyreose eingeschlossen werden. Sollten sich hierbei Divergenzen in der Manifestation der Lipidstoffwechselstörung bzw. der KHK ergeben, würde dies auf einen zusätzlich durch die HVL-IS bedingten Einflussfaktor hinweisen. Laut Silva et al. [87] weisen Untersuchungen darauf hin, dass Patienten mit subklinischer Hypothyreose ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben,

insbesondere wenn weitere Risikofaktoren vorliegen, wie z.B. ein erhöhter BMI. Da bei bestehender TSH-IS die Diagnose einer latenten Hypothyreose bzw. subklinischen Hypothyreose nicht gestellt werden kann, scheint es sinnvoll, weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren im Auge zu behalten und gegebenenfalls Patienten auch zur weiterführenden kardiovaskulären Diagnostik zuzuweisen.

5.1.5 Laktotrope Insuffizienz

Patienten mit IS der laktotropen Achse hatten ein signifikant höheres Risiko für maligne Tumorerkrankungen ($p=0,001$). Dies erfolgte nach Ausschluss von Gemeinsamkeiten wie Adipositas, IS weiterer hypophysärer Achsen, kompletter HVL-IS, spezifischen Nebenerkrankungen und den therapeutischen Interventionen der tumorpositiven Gruppe gegenüber der restlichen Studienpopulation. Eine Enthemmungshyperprolaktinämie bei ED ($n=17/115$; 14,8%) wies keine Korrelation mit Malignomen auf (aOR 1,116, KI 0,205-6,085; $p=0,899$). Als Gemeinsamkeit zeigte sich, dass von den neun PRL-insuffizienten Patienten mit maligner Nebenerkrankung alle an einem Makroadenom litten. Eine Assoziation zwischen endokrin inaktiven Makroadenomen und vermehrtem Auftreten maligner Tumorerkrankungen ist nicht beschrieben. Auch in dieser Studie zeigte sich für Makroadenome allein keine Assoziation mit malignen Tumoren (aOR 1,849, KI 0,207-16,484; $p=0,582$).

Eine Assoziation zwischen PRL-IS und Malignomen ist bisher nicht beschrieben. Es ist dagegen bekannt, dass PRL nach Bindung an seinen Rezeptor an proliferationsstimulierenden und antiapoptotischen Zellmechanismen beteiligt ist [88, 89]. Entsprechend gab es in den letzten Jahren einen Forschungsschwerpunkt über die Rolle von PRL als Auslöser und Kofaktor der Karzinogenese verschiedener Organe. Es ergaben sich hierbei – gegensächlich zu den vorliegenden Ergebnissen – wiederholt Hinweise auf eine Assoziation von Malignomen mit einer Hyperprolaktinämie. Am besten untersucht ist hierbei die positive Assoziation mit Tumoren von Brust [90] und Prostata. Die PRL-Wirkung auf die prostatistische Tumorentwicklung stützt sich im Wesentlichen auf in-vitro-Studien und Tiermodelle [91]. In epidemiologischen Untersuchungen hingegen konnte unter erhöhten PRL-Konzentrationen kein erhöhtes Prostatakarzinomrisiko gefunden werden [91, 92].

Darüber hinaus gibt es in diesem Zusammenhang Hinweise auf das vermehrte Auftreten von Malignomen von Endometrium und Ovarien [93], Leber [94], Colon [95] und Larynx [96], wenn auch die Daten auf einzelnen, kleinen Studien beruhen.

In der vorliegenden Arbeit wurden wiesen 17 Patienten eine maligne Tumorerkrankung auf mit folgenden Entitäten:

Prostatakarzinom (n=5/17; 29,4%), Nierenzellkarzinom (n=2/17; 11,8%), Syndrom des „cancer of unknown primary origin“ (n=2/17; 11,8%), Endometriumkarzinom (n=1/17; 5,9%), kolorektales Karzinom (n=1/17; 5,9%), Bronchialkarzinom (n=1/17; 5,9%), Mammakarzinom (n=1/17; 5,9%), Analkarzinom (n=1/17; 5,9%), Hypopharynxkarzinom (n=1/17; 5,9%), Basaliom (n=1/17; 5,9%) und Urothelkarzinom der Blase (n=1/17; 5,9%).

Es zeigt sich somit eine breite Streuung der Tumorentitäten mit Ausnahme des Prostatakarzinoms. Die Häufung des Prostatakarzinoms in der Studienpopulation mag einerseits die Tatsache darstellen, dass diese Entität die häufigste Tumorerkrankung bei Männern in Deutschland ist [97]. Andererseits gibt es Hinweise aus in-vitro-Studien, dass eine Überexpression des PRL-Rezeptors die Krebsentstehung der Prostata befördern kann [91, 98]. Somit stellt sich die Frage, ob es bei PRL-IS zu einer reaktiven Überexpression des PRL-Rezeptors an der Prostata kommt. Dies könnte, wie einige Daten anzeigen, durch extrahypophysär gebildetes, auch parakrin bzw. autokrin wirkendes PRL die tumorbegünstigende Wirkung vermitteln [99]. Um diese These zu stützen, wären beispielsweise Überprüfungen des PRL-Rezeptorstatus bei Prostatakarzinomen in PRL-insuffizienten Individuen sinnvoll. Darüber hinaus sind weitere epidemiologische Studien mit größerer Fallzahl angezeigt, diesen mutmaßlichen Zusammenhang zu überprüfen.

PRL hat über die unterschiedliche Stimulation von sowohl TH1- als auch TH2-Lymphozyten sowohl antineoplastische als auch tumorfördernde Eigenschaften [100]. Die hier aufgestellte Hypothese eines PRL-Mangels mit konsekutiver Tumorentstehung könnte eine mangelnde TH1-Lymphozytenstimulation durch PRL bedeuten, welche mit der Entwicklung maligner Tumoren assoziiert ist. Diese These ist in weiterführenden Studien zu klären. Insgesamt könnte das Ergebnis zur Aufklärung der zunehmend differenzierter gesehenen Rolle von PRL beitragen. Zudem korrelierte PRL-IS positiv mit respiratorischen Erkrankungen im Vergleich zu Patienten mit intakter PRL-Achse ($p=0,039$). Über diese Assoziation existieren keine Daten. Es gibt jedoch Hinweise auf eine erhöhte respiratorische Mortalität bei Tomlinson et al. [51], jedoch waren in der zitierten Arbeit unterschiedliche hypophysäre Entitäten eingeschlossen.

Mit chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (n=6/13; 46,2%), Schlafapnoesyndrom (n=4/13; 30,8%), Mittellappensyndrom (n=1/13; 7,7%), allergischem Asthma bronchiale (n=1/13; 7,7%) und Lungensilikose (n=1/13; 7,7%) sind die beobachteten Erkrankungen der Studienpatienten ätiologisch und pathogenetisch heterogen. Es könnte vorteilhaft sein, in Zukunft die einzelnen Entitäten getrennt und gezielt zu untersuchen. In der vorliegenden Studie ist die Fallzahl aber jeweils zu klein.

Corona et al. schilderten 2009 einen Zusammenhang für ein metabolisches Syndrom bei Hypoprolaktinämie [33]. Eine solche Assoziation mit den Faktoren arterielle Hypertonie (aOR 0,753, KI 0,284-1,995; p=0,568), Dyslipidämie (aOR 0,899, KI 0,341-2,365; p=0,829) oder Diabetes mellitus Typ 2 als Zeichen gestörter Glukosetoleranz (aOR 0,771, KI 0,195-3,052; p=0,711) konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.

Aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten mit PRL-Insuffizienz (n=26/115; 22,6%) wurde nicht zwischen einer partiellen und kompletten PRL-IS unterschieden. Künftige Untersuchungen könnten also neben den genannten Vorschlägen auch nach diesem Aspekt differenzieren.

5.1.6 SIPAP-Klassifikation

Die Verwendung der SIPAP-Klassifikation als Einflussgröße auf verschiedene Nebenerkrankungen war ein neuer, bisher nicht etablierter Ansatz. Sowohl die ursprüngliche Klassifikation von Edal et al. als auch der im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Score waren bisher nicht validiert in Bezug auf das klinische Ergebnis.

Es wurde hier gezeigt, dass steigende, kumulierte SIPAP-Werte keinen Zusammenhang mit den untersuchten Komorbiditäten hatten. Dies ist zu einem gewissen Grad überraschend, da die Adenomgröße einen wesentlichen Einfluss auf die Indikation zur OP und Entwicklung einer HVL-IS hat [5]. Das Ergebnis kann einerseits darauf gründen, dass die Klassifikation nicht die unmittelbare Tumorgöße selbst, sondern das juxtaselläre Wachstum und Affektion sowie Bezug zu benachbarten Strukturen, wie z.B. der Arteria carotis interna oder Sinus sphenoidalis, darstellt. So kann ein Adenom einen höheren SIPAP-Score erreichen ohne unbedingt sehr groß zu sein. Andererseits muss nicht zwangsweise eine lineare Korrelation zwischen der Tumorausdehnung und Folgeerkrankungen der Hypophyse und deren Auswirkungen bestehen. So ist die Hypophysenfunktion zum Teil trotz ausgedehnter Makroadenome erhalten [101, 102], da das hypophysäre Gewebe auf dem Tumor sitzt und durch das Tumorwachstum zunächst nicht beeinträchtigt ist. Zum anderen kann ab einer gewissen

Tumorausdehnung und damit eines gewissen SIPAP-Scores ein Schwellenwert erreicht werden, ab dem die komplette HVL-IS wahrscheinlich ist und eine Erhöhung des Scores keinen weiteren Einfluss hat. Dies ist insbesondere ein tragbares Argument, als die Einschränkung der Hypophysenfunktion häufig erst postoperativ eintritt und dabei ab einer bestimmten Tumorgöße sehr wahrscheinlich wird. Damit ist somit kein linearer Verlauf zwischen SIPAP-Score und dem Risiko einer HVL-IS zu erwarten.

Zudem wird dieses Ergebnis möglicherweise von einem spezifischen methodischen Problem der logistischen Regressionsanalyse tangiert. Mit insgesamt 70 Patienten in der SIPAP-Kohorte war laut Rohrlack [103] die Stichprobe zu klein. Urban [104] hingegen bezeichnet eine minimale Stichprobengröße von größer 50 als ausreichend, jedoch sei eine Regressionsanalyse erst ab 100 Individuen zufriedenstellend. Diese Angaben über die Mindeststichprobengröße zeigen, dass die Aussagekraft der Berechnung etwas eingeschränkt sein könnte.

5.1.7 Einfluss der Therapie

Es liegen Daten vor für eine erhöhte cerebrovaskuläre Mortalität nach hypophysärer OP und hypophysärer Radiatio [40]. Patienten, die im Krankheitsverlauf hypophysär bestrahlt wurden, zeigten im Vergleich mit Patienten ohne jede Therapie keine signifikante Korrelation für cerebrovaskuläre Ereignisse (aOR 3,624, KI 0,560-23,441, $p=0,176$). Ebenso konnte für die Gruppe der hypophysär Operierten keine Assoziation für diese Ereignisse gefunden werden (aOR 0,652, KI 0,107-3,961; $p=0,642$). Möglicherweise erfolgte eine effektive Primärprophylaxe für dieses exponierte Kollektiv im Rahmen der regelmäßigen Nachsorge mit Bestimmung des individuellen kardiovaskulären Risikoprofils und gegebenenfalls entsprechender Therapie.

5.2 Diskussion Mortalitätsanalyse

Einerseits im Gegensatz [51] und andererseits im Einklang [55, 57] mit den Erkenntnissen vorangegangener Studien wurde im Gesamtkollektiv keine veränderte Mortalität gegenüber der Allgemeinbevölkerung ($p=0,36$) errechnet. Die Arbeiten von Lindholm et al. [55] und Nielsen et al. [52] zeigten eine erhöhte Sterblichkeit von Frauen mit EIA, was hier nicht nachgewiesen werden konnte ($p=0,84$).

Für Männer zeigt sich ein geringer, nicht signifikanter Trend zu einer Senkung der Mortalität ($p=0,12$). Die unveränderte Mortalität trotz einer Erkrankung mit verschiedenen Ausprägungen einer teilweise bleibenden, hypophysären IS und

unterschiedlichen, zum größten Teil invasiven Therapiemaßnahmen, ist bemerkenswert. Dieses Ergebnis kann darauf gründen, dass die regelmäßige Versorgung in einem hochspezialisierten Zentrum günstige Auswirkungen hatte. So wurden das kardiovaskuläre Risiko erhöhende Therapien wie Bestrahlung der Hypophyse nur relativ selten eingesetzt (n=17/115; 14,8%). Neben der spezifischen Therapie und deren Folgen wurden auch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie beispielsweise arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 und Fettstoffwechselstörungen gezielt diagnostiziert und behandelt. Seit Jahren sind Erkrankungen des Herzkreislaufsystems die häufigste Todesursache in Deutschland [105]. Da Männer im Allgemeinen seltener als Frauen einen Arzt aufsuchen oder Früherkennungsmaßnahmen in Anspruch nehmen, könnte die regelmäßige Vorstellung im SWC von gesundheitlichem Vorteil sein [106]. So gehörte im SWC auch die Abklärung eines Prostatakarzinoms zum Standard vor Einleitung einer Substitutionstherapie.

Ein möglicher systematischer Fehler, der zu einer falsch niedrigen Anzahl von Sterbefällen führt, könnte auf die Anzahl von Behandlungsabbrechern zurückzuführen sein. Behandlungsabbrecher ohne Angabe von Gründen wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen (n=26/239; 10,9%). So gingen für diese Erhebung eventuell gerade gesundheitlich bereits kompromittierte Patienten verloren, da sie beispielsweise die nahegelegene oder häusliche Versorgung des Allgemeinmediziners bevorzugten.

Zudem spielt auch hier das Jahr der Diagnose eine Rolle. Diejenigen Studien mit erhöhter Mortalität für EIA rekrutierten die Teilnehmer zwischen 1985 bis 1996 [55, 57] und 1992 bis 2000 [51]. 65 % (n=75/115) der in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Teilnehmer wurden im Jahr 2000 oder später erstdiagnostiziert und bis auf die Todesfälle allesamt bis mindestens 31.07.2011 behandelt. Es ist davon auszugehen, dass durch die Fortschritte der medizinischen Diagnostik, der kraniellen Bildgebung, aber auch in der spezifischen Therapie und Substitutionstherapie das Behandlungsergebnis vorteilhafter war als in den Jahren und Jahrzehnten zuvor. Insbesondere im Zusammenhang mit Verbesserung der bildgebenden Verfahren werden auch zunehmend sogenannte „Inzidentalome“ [44] gefunden, die auch in dieser Studie Eingang fanden. Eine große Übersichtsarbeit hierzu kam zu der Schlussfolgerung, dass die Komplikationsrate von dieser Art zufällig entdeckter, meist kleiner Hypophysenadenome, gering ist [101], auch wenn die Studienqualität teilweise

eingeschränkt ist.

Als Einflussfaktor auf eine erhöhte Mortalität erwähnt die zitierte Literatur im Wesentlichen den sekundären Hypogonadismus [51, 55]. Sowohl im Gesamtkollektiv (ohne Substitution: $p=0,395$; mit Substitution: $p=0,737$), als auch getrennt für Frauen (ohne Substitution: $p=0,098$; mit Substitution: kein Todesfall) und Männer (ohne Substitution: $p=0,426$; mit Substitution: $p=0,228$) zeigte sich keine signifikante Assoziation mit Versterben des nicht-substituierten oder substituierten sekundären Hypogonadismus im Vergleich mit einer intakten gonadotropen Achse. Möglicherweise lag für das gewählte Studienkollektiv eine gute Nutzen- und Risikoabwägung für oder gegen die Entscheidung einer Substitutionstherapie vor.

Auch die Tumorgröße und –ausdehnung hatten keinen Einfluss auf die Mortalität. Dies zeigte sich sowohl für die Klassifikation als Makro- und Mikroadenom (aOR 0,958, KI 0,099-9,273; $p=0,971$) als auch nach K-SIPAP (aOR 1,180, KI 0,882-1,577; $p=0,265$). Dies ist insofern überraschend, da größere Tumoren eher zu einer OP führen [5], welche mit entsprechenden Komplikationen verbunden sein kann. Darüber hinaus verursachen größere Tumoren eher Funktionseinschränkung der Hypophyse mit den genannten Komorbiditäten [107]. Weitere Untersuchungen sollten klären, ob insbesondere die SIPAP-Klassifikation tatsächlich nicht geeignet ist, auf das klinische Ergebnis mit Mortalität und Morbidität Rückschlüsse zu ziehen.

5.3 Diskussion Methodik

Das Studiendesign zur Ermittlung der Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf war die Fall-Kontroll-Studie. Im Vorfeld der Durchführung ergab sich für diese epidemiologische Methode eine Reihe von Vorteilen. So handelt es sich bei EIA um eine seltene Erkrankung [108]. In diesem Zusammenhang sind Fall-Kontroll-Studien besonders geeignet [109]. Auch unter der Annahme, dass dieser meist langsam wachsende Tumor [110] eine lange Induktionszeit aufweist, gilt diese Methode als sinnvoll. Um auch der Komplexität dieser endokrinologischen Erkrankung gerecht zu werden, kann über diese rückblickende Analyse eine Vielzahl von Risikofaktoren ermittelt und bewertet werden [64, 109].

Ein weiterer Vorzug war die Datenerhebung innerhalb des SWC. So erfolgte die Beurteilung endokrinologischer Funktionsteste, Indikationsstellung zur OP und postoperative endokrinologische Untersuchung nach sogenannten *standard operating procedures*. Damit war die Zeitschiene der Untersuchungen, die Beurteilungskriterien

und sowohl die operativen als auch hormonellen Therapieziele für den gesamten Zeitraum der Untersuchung einheitlich festgelegt und unabhängig von individuellen Entscheidungen eines einzelnen Betreuers.

Dennoch unterlagen die ermittelten Ergebnisse auch verschiedenen nachteiligen Einflüssen, die maßgeblich durch das Studiendesign verursacht wurden.

Erstens bestand durch den retrospektiven Charakter die Gefahr von mangelhafter Datenqualität [64]. So schloss diese Studie 32 Individuen ein, für die aufgrund einer fehlenden Operationsindikation keine Histopathologie der Raumforderung vorlag. Die Möglichkeit, dass es sich trotz Erfüllung der radiologischen Kriterien hierbei nicht sicher um ein endokrin inaktives Adenom handelte, bestand daher. Zudem wurden 31 Patienten postoperativ aus anderen Kliniken übernommen mit dem Hinweis „Operation eines endokrin inaktiven Hypophysenadenoms“. Jedoch wurde hier oft nur eine endokrinologische Basisdiagnostik durchgeführt, sodass die präoperativen Daten zur sicheren Beurteilung nicht immer ausreichend waren. Die Dokumentation der Krankengeschichte und des Krankheitsverlaufes diente der Patientenversorgung und nicht primär der Erhebung von Daten zur Auswertung für wissenschaftliche Fragestellungen. Darüber hinaus waren weit in der Vergangenheit liegende Erstdiagnosezeitpunkte teilweise unscharf, zum Teil nur auf das Diagnosejahr begrenzt. Insgesamt wurde bei 40 Patienten ($n=40/115$; 34,8%) die ED vor dem Jahr 2000 gestellt, im Maximalfall im Jahr 1971. Es ist anzunehmen, dass im Zeitverlauf durch den medizinischen Fortschritt die Diagnostik möglicherweise besser und die Therapie nebenwirkungsärmer und effektiver wurde. Daher ist die Vergleichbarkeit innerhalb der Studienpopulation teilweise eingeschränkt.

Zweitens unterliegt diese epidemiologische Untersuchung gewissen systematischen Fehlern. So waren durch die Versorgung im SWC einerseits eine standardisierte Diagnostik und Therapie und andererseits durch das methodische Vorgehen eindeutige Einschlusskriterien gegeben. Dennoch führt dieser krankenhausbasierte Ansatz generell zum Problem einer verzerrten Stichprobe mit mangelnder Validität der Ergebnisse [111]. So war nicht auszuschließen, dass Patienten, die an einer hochspezialisierten, universitären Ambulanz behandelt wurden, ein insgesamt komplexeres Krankheitsbild zeigen als Betroffene anderer Versorgungseinrichtungen [112]. Somit unterlag der externen Sterblichkeitsanalyse ein potentieller Selektionsbias, da hierbei mit dem Risiko der Allgemeinbevölkerung verglichen wurde. Andererseits

wäre hier auch eine positive Auswirkung des spezialisierten Zentrums auf das Therapieergebnis denkbar.

Drittens wurde aufgrund der kleinen Studienpopulation nur teilweise ein gezieltes und systematisches Matching durchgeführt. Grundsätzlich wurde immer nach dem Alter korrigiert und teilweise auch nach BMI. Es ergeben sich jedoch weitere, nicht berücksichtigte potentielle Confounder beispielsweise durch bestimmte Lebensgewohnheiten wie z.B. das Zigarettenrauchen oder Alkoholkonsum.

Viertens wurde hinsichtlich der Nebenerkrankungen ausschließlich der Zusammenhang mit der Prävalenz gemessen. Deswegen konnte zwischen Inzidenz und Krankheitsdauer der Nebenerkrankung nicht unterschieden werden, was laut Fletcher die Risikobeziehungen verzerren und gar umkehren kann [111].

Fünftens gilt anzuführen, dass sich über die OR grundsätzlich kein kausales Verhältnis herstellen lässt und direkte Effektmaße, wie beispielsweise das attributale oder absolute Risiko, nicht bestimmbar sind [64, 111].

Sechstens ergibt sich bei der Vielzahl der untersuchten Einflussfaktoren und Erkrankungen das Problem des multiplen Testens. Generell steigt die Wahrscheinlichkeit, eine Falschaussage zu machen, mit der Anzahl der durchgeführten Tests [113]. Bei insgesamt 184 binären und 5 multinomialen Regressionsanalysen und Ermittlung von insgesamt 293 aOR ist stark anzunehmen, dass eines oder mehrere der signifikanten Ergebnisse durch so genannte Alphafehler-Kumulierung dem Zufall anzurechnen sind. Diesen Effekt könnte man in Zukunft vermeiden, in dem a priori Endpunkte – im Optimalfall einige wenige – definiert und untersucht werden [113].

Die diskutierten methodischen Sachverhalte führen dazu, dass die externe Validität der Studie limitiert ist [114].

Als Schlussfolgerung aus den genannten methodischen Problemen sollten in Zukunft Untersuchungen prospektiven oder auch interventionellen Charakters mit wesentlich höheren Fallzahlen durchgeführt werden, welche sich auf wenige Zusammenhänge konzentrieren. Dennoch dienen die Ergebnisse dieser Studie als erste Orientierung von möglicherweise relevanten Zusammenhängen, wie beispielsweise der Rolle von PRL auf die Entstehung maligner Tumorerkrankungen.

VI. Literaturverzeichnis

1. Thapar K, Kovacs K, Horvath E. Morphology of the pituitary in health and disease. In: Becker KL, ed. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:103-128.
2. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf) 2010;72:377-382.
3. Lüdecke DK. Betreuung von Patienten mit hormoninaktiven Adenomen der Hypophyse. Med Klin 2003;98:616-627.
4. Jockenhövel F. Hypophysenadenome. In: Jockenhövel F, Petersenn S, eds. Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse. 2nd ed. Bremen, Germany: UNI-MED Verlag AG, 2011:96-98.
5. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3717-3726.
6. Schneider H, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla G, Ghigo E. Hypopituitarism. Lancet 2007;369:1461-1470.
7. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. Pituitary 2006;9:335-342.
8. Lamberts S, de Herder W, van der Lely A. Pituitary insufficiency. Lancet 1998;352:127-134.
9. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease. Endocr Rev 2010;31:301-342.

10. Grossmann AB. The Diagnosis and Management of Central Hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;95:4855-4863.
11. Miller K, Sesmilo G, Schiller A, Schoenfeld D, Burton S, Klibanski A. Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:561-567.
12. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-1893.
13. Baumann G. Growth hormone and its disorders. In: Becker KL, ed. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3rd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:129-144.
14. Mullis PE, Tonella P. Regulation of fetal growth: Consequences and impact of being born small. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:173-190.
15. Amato G, Carella C, Fazio S, La Montagna G, Cittadini A, Sabatini D, Marciano-Mone C, Saccá L, Bellastella A. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone (GH)-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1671-1676.
16. Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF, Monson JP, Bengtsson BA, Goth MI, Wilton P, Koltowska-Häggström M. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults - a KIMS database analysis. *Eur J Endocrinol* 2006;155:79-90.
17. Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 2009;30:152-177.
18. Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, Adams JE, Shalet SM. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:669-674.

19. Fassbender WJ, Brabant G, Buchfelder M, Eversmann T, Saller B, Tuschy U, Wallaschofski H, Kann PH. Therapie mit Wachstumshormon bei Erwachsenen mit nachgewiesenem Wachstumshormon-Mangel nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:2589-2595.
20. Schneider HJ, Pagotto U, Stalla GK. Central effects of the somatotrophic system. *Eur J Endocrinol* 2003;149:377-392.
21. Bremner WJ, Huhtaniemi I, Amory JK. Pituitary gonadotropins and their disorders. In: Becker KL, ed. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3rd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:170-175.
22. Burris AS, Banks SM, Carter CS, Davidson JM, Sherins RJ. A long-term, prospective study of the physiologic and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J Androl* 1992;13:297-304.
23. Traish AM, Saad F, Feeley RJ, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease. *J Androl* 2009;30:477-494.
24. Wu FC, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003;24:183-217.
25. Pinzone JJ. Hypopituitarism. In: Becker KL, ed. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3rd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:177-191.
26. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Køber L, Jensen JE. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e6409>.

27. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:199-210.
28. Rossouw J, Anderson G, Prentice R, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
29. Lüllmann-Rauch R. Endokrine Organe. In: Lüllmann-Rauch R, ed. *Taschenlehrbuch der Histologie*. 3rd ed. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG, 2009:432-436.
30. Roberts C, Ladenson P. Hypothyroidism. *Lancet* 2004;363:793-803.
31. Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003;115:151-162.
32. Jockenhövel F. Laktotrope Insuffizienz. In: Jockenhövel F, Petersenn S, eds. *Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse*. 2nd ed. Bremen, UNI-MED Verlag AG, 2011:185.
33. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, Boddi V, Bandini E, Balercia G, Forti G, Maggi M. Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009;6:1457-1466.
34. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly P. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998;19:225-268.

35. Ben-Jonathan N, Mershon J, Allen D, Steinmetz R. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev* 1996;17:639-669.
36. Hugo E, Borcherdig D, Gersin K, Loftus J, Ben-Jonathan N. Prolactin release by adipose explants, primary adipocytes, and LS14 adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4006-4012.
37. Buchfelder M, Schlaffer S. Surgical treatment of pituitary tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:677-692.
38. Joshi SM, Cudlip S. Transphenoidal surgery. *Pituitary* 2008;11:353-360.
39. Kocher M. Perkutane fraktionierte Radiotherapie von Hypophysenadenomen. In: Jockenhövel F, Petersenn S, eds. *Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse*. 2nd ed. Bremen, Germany: UNI-MED Verlag AG, 2011:279-283.
40. Brada M, Ashley S, Ford D, Traish D, Burchell L, Rajan B. Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:713-717.
41. Arafah B, Nasrallah M. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:287-305.
42. Dekkers O, Pereira A, Roelfsema F, Voormolen JA, Neelis KJ, Schroijen MA, Smit JW, Romijn JA. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1796-1801.
43. Karavitaki N, Collison K, Halliday J, Byrne JV, Price P, Cudlip S, Wass JA. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:938-943.

44. Serhal D, Weil RJ, Hamrahian AH. Evaluation and management of pituitary incidentalomas. *Cleve Clin J Med* 2008;75:793-801.
45. Edal AL, Skjöldt K, Nepper-Rasmussen HJ. SIPAP - a new MR classification for pituitary adenomas. Suprasellar, infrasellar, parasellar, anterior and posterior. *Acta Radiol* 1997;38:30-36.
46. Meyer S, Valdemarsson S, Larsson E. Classification of pituitary growth hormone producing adenomas according to SIPAP: application in clinical practice. *Acta Radiol* 2011;52:796-801.
47. Rosén T, Bentsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-288.
48. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1169-1172.
49. Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:75-81.
50. Nilsson B, Gustavasson-Kadaka E, Bengtsson BA, Jonsson B. Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1420-1425.
51. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 2001;357:425 - 431.
52. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, Jørgensen J, Kruse A, Stockhol K. Nonfunctioning pituitary adenoma: incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function. *Pituitary* 2007;10:67-73

53. Bates AS, Bullivant B, Sheppard MC, Stewart PM. Life expectancy following surgery for pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:315-319.
54. Beshyah SA, Johnston DG. Cardiovascular disease and risk factors in adults with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:1-15.
55. Lindholm J, Nielsen EH, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, Jørgensen J, Kruse A, Laurberg P, Stockholm K. Hypopituitarism and mortality in pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:51-58.
56. Nielsen EH, Lindholm J, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, Jørgensen J, Kruse A, Laurberg P, Stockholm K. Frequent occurrence of pituitary apoplexy in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:319-322.
57. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P. Excess mortality in women with pituitary disease: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:693-697.
58. Saeger W. Pathohistologie von Hypophysentumoren. In: Jockenhövel F, Petersenn S, eds. *Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse*. 2nd ed. Bremen, Germany: UNI-MED Verlag AG, 2011:291-304.
59. Lindholm J. The insulin hypoglycaemia test for the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:283-286.
60. Staiger K, Gallwitz B. Fall 2. In: Balletshofer B, Claussen CD, Häring HU, eds. *Endokrinologie und Diabetes*. 1st ed. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag, 2009:16-29.
61. Gaus W, Muche R. Überlebenszeitanalyse. In: Gaus W, Muche R, eds. *Medizinische Statistik*. 1st ed. Stuttgart, Schattauer GmbH, 2014:188-209.

62. Ressing M, Blettner M, Klug SJ. Data analysis of epidemiological studies: part 11 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:187-192.
63. Brand H, Bardehle D. Statistische Methoden. In: Ministerium für Gesundheit Soziales Frauen und Familie Nordrhein-Westfalen., ed. Indikatorensetz für die Gesundheitsberichterstattung der Länder. 3rd ed. Bielefeld, Landesinstitut für den öffentlichen Gesundheitsdienst Nordrhein-Westfalen, 2003:737-757.
64. Weiß C, Rzany B. Beobachtungsstudien in der Epidemiologie. In: Weiß C, ed. Basiswissen medizinische Statistik. 3rd ed. Heidelberg, Germany: Springer Medizin Verlag, 2005:263-273.
65. Bender R, Ziegler A, Lange S. Logistische Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:33-35.
66. Kramer A, Zimmerman J. Assessing the calibration of mortality benchmarks in critical care: The Hosmer-Lemeshow test revisited. *Crit Care Med* 2007;35:2052-2056.
67. Rohrlack C. Logistische und Ordinale Regression. In: Albers S, Klapper D, Konradt U, Walter A, Wolf J, eds. *Methodik der empirischen Forschung*. 2nd ed. Wiesbaden, Betriebswirtschaftlicher Verlag Dr. Th. Gabler, 2007:199-214.
68. Harms V. Durchführung statistischer Testverfahren. In: Harms V, ed. *Medizinische Statistik*. 8th ed. Lindhört, Harms Verlag, 2012:328-369.
69. Molitch M, Clemmons D, Malozowski S, Merriam G, Vance M. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1587-1609.

70. Svartberg J, von Mühlen D, Schirmer H, Barrett-Connor E, Sundfjord J, Jorde R. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 2004;150:65-71.
71. Mårin P, Holmäng S, Gustafsson C, Jönsson L, Kvist H, Elander A, Eldh J, Sjöström L, Holm G, Björntorp P. Androgen treatment of abdominally obese men. *Obes Res* 1993;1:245-251.
72. Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3844-3853.
73. Cannoletta M, Cagnacci A. Modification of blood pressure in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Int J Womens Health* 2014;6:745-757.
74. Kaushik M, Sontineni S, Hunter C. Cardiovascular disease and androgens: a review. *Int J Cardiol* 2010;142:8-14.
75. Schürmeyer T, Nieschlag E. Comparative pharmacokinetics of testosterone enanthate and testosterone cyclohexanecarboxylate as assessed by serum and salivary testosterone levels in normal men. *Int J Androl* 1984;7:181-187.
76. Petersenn S. Gonadotrope Insuffizienz. In: Jockenhövel F, Petersenn S, eds. *Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse*. 2nd ed. Bremen, UNI-MED Verlag AG, 2011:169-175.
77. Partsch C, Weinbauer G, Fang R, Nieschlag E. Injectable testosterone undecanoate has more favourable pharmacokinetics and pharmacodynamics than testosterone enanthate. *Eur J Endocrinol* 1995;132:514-519.

78. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
79. Cappola A, Ladenson P. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2438-2444.
80. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725-1735.
81. Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism. *Pituitary* 2008;11:181-186.
82. Boudewijn K, Jan W, Elte M. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients* 2013;5:1218-1240.
83. Klein I, Ojamaa K. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. *N Engl J Med* 2001;344:501-509.
84. Danese M, Ladenson P, Meinert C, Powe N. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2993-3001.
85. Colao A, Vitale G, Pivonello R, Ciccarelli A, Di Somma C, Lombardi G. The heart: an end-organ of GH action. *Eur J Endocrinol* 2004;151:93-101.
86. McQuade C, Skugor M, Brennan D, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf B. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid* 2011;21:837-843.

87. Silva N, Santos O, Morais F, Gottlieb I, Hadlich M, Rothstein T, Tauil M, Veras N, Vaisman M, Teixeira Pde F. Subclinical hypothyroidism represents an additional risk factor for coronary artery calcification, especially in subjects with intermediate and high cardiovascular risk scores. *Eur J Endocrinol* 2014;171:327-334.
88. Bauernhofer T, Kuss I, Friebe-Hoffmann U, Baum AS, Dworacki G, Vonderhaar BK, Whiteside TL. Role of prolactin receptor and CD25 in protection of circulating T lymphocytes from apoptosis in patients with breast cancer. *Br J Cancer* 2003;88:1301-1309.
89. Leff M, Buckley D, Krumenacker J, Reed J, Miyashita T, Buckley A. Rapid modulation of the apoptosis regulatory genes, bcl-2 and bax by prolactin in rat Nb2 lymphoma cells. *Endocrinology* 1996;137:5456-5462.
90. Tworoger S, Hankinson S. Prolactin and Breast Cancer Etiology: An Epidemiologic Perspective. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2008;13:41-53.
91. Goffin V, Hoang D, Bogorad R, Nevalainen M. Prolactin regulation of the prostate gland: a female player in a male game. *Nat Rev Urol* 2011;8:597-607.
92. Stattin P, Rinaldi S, Stenman U, Riboli E, Hallmans G, Bergh A, Kaaks R. Plasma prolactin and prostate cancer risk: A prospective study. *Int J Cancer* 2001;92:463-465.
93. Levina V, Nolen B, Su Y, Godwin AK, Fishman D, Liu J, Mor G, Maxwell LG, Herberman RB, Szczepanski MJ, Szajnik ME, Gorelik E, Lokshin AE. Biological significance of prolactin in gynecologic cancers. *Cancer Res* 2009;69:5226-5233.
94. Yeh Y, Lee K, Tsai C, Chen Y, Wang S. Prolactin promotes hepatocellular carcinoma through Janus kinase 2. *World J Surg* 2012;36:1128-1135.
95. Soroush A, Zadeh H, Moemeni M, Shakiba B, Elmi S. Plasma prolactin in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer* 2004;4:97.

96. González-Lucano L, Muñoz-Valle J, Ascencio-Cedillo R, Domínguez-Rosales JA, López-Rincón G, Del Toro-Arreola S, Bueno-Topete M, Daneri-Navarro A, Estrada-Chávez C, Pereira-Suárez AL. Increased expression of the prolactin receptor is associated with malignant laryngeal tumors. *Exp Ther Med* 2012;3:603-607.
97. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B, Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Laudi A, Wolf U. Prostata. In: Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., eds. *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9th ed. Berlin, 2013:88-91.
98. Sackmann-Sala L, Chiche A, Mosquera-Garrote N, Boutillon F, Cordier C, Pourmir I, Pascual-Mathey L, Kessal K, Piqat N, Camparo P, Goffin V. Prolactin-induced prostate tumorigenesis links sustained stat5 signaling with the amplification of basal/stem cells and emergence of putative luminal progenitors. *Am J Pathol* 2014;184:3105-3119.
99. Sackmann-Sala L, Goffin V. Prolactin-induced prostate tumorigenesis. *Adv Exp Med Biol* 2015;846:221-242.
100. De Bellis A, Bizzarro A, Pivonello R, Lombardi G, Bellastella A. Prolactin and autoimmunity. *Pituitary*. 2005;8:25-30.
101. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, Lampropulos JF, Natividad I, Perestelo-Pérez L, Ponce de León-Lovatón PG, Erwin PJ, Carey J, Montori VM. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:905-912.
102. Dekkers O, Hammer S, de Keizer R, Roelfsema F, Schutte PJ, Smit JW, Romijn JA, Pereira AM. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 2007;156:217-224.

103. Rohrlack C. Logistische und ordinale Regression. In: Albers S, Klapper D, Konradt U, Walter A, Wolf J, eds. Methodik der empirischen Forschung. 3rd ed. Wiesbaden, Deutscher Universitäts-Verlag, 2007:199-214.
104. Urban D. Warum Logit-Analyse? In: Urban D, ed. Logit-Analyse: statistische Verfahren zur Analyse von Modellen mit qualitativen Response-Variablen. 1st ed. Stuttgart, Gustav Fischer Verlag, 1993:13.
105. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland. In: Statistisches Bundesamt, ed. Gesundheit. Wiesbaden, Germany: 2012:1-51.
106. Spangenberg L, Brähler E. Mannsein als Risikofaktor. In: Harth W, Brähler E, Schuppe HC, eds. Praxishandbuch Männergesundheit. 1st ed. Berlin, Germany: Medizinisch wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2012:3-10.
107. Sauer N, Flitsch J, Doeing I, Dannheim V, Burkhardt T, Aberle J. Non-functioning pituitary macroadenomas: Benefit from early growth hormone substitution after surgery. Growth Horm IGF Res 2014;3:71-75.
108. Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland. Hannover: Forschungsstelle Gesundheitsökonomie der Leibniz Universität Hannover im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, 2009. (Accessed November 5, 2016, at https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Sonstiges/Studie_Massnahmen_zur_Verbesserung_der_gesundheitlichen_Situation_von_Menschen_mit_seltenen_Erkrankungen_in_Deutschland.pdf)
109. Kreienbrock L, Schach S. Epidemiologische Studien. In: Kreienbrock L, Schach S, eds. Epidemiologische Methoden. 4th ed. Munich, Germany: Elsevier GmbH, 2005:70-76.

110. Tanaka Y, Hongo K, Tada T, Sakai K, Kakizawa Y, Kobayashi S. Growth pattern and rate in residual nonfunctioning pituitary adenomas: correlations among tumor volume doubling time, patient age, and MIB-1 index. *J Neurosurg* 2003;98:359-365.
111. Fletcher RH, Fletcher SW. Der Blick zurück. In: Haerting J, Rink C, Stang A, eds. *Klinische Epidemiologie*. 2nd ed. Bern, Switzerland: Verlag Hans Huber, 2007:129-145.
112. Hilgers RD, Bauer P, Scheiber V, Heitmann Karl U. Epidemiologie. In: Hilgers RD, Bauer P, Scheiber V, eds. *Einführung in die medizinische Statistik*. 1st ed. Berlin, Germany: Springer Medizin Verlag, 2003:217-244.
113. Victor A, Elsäßer A, Hommel G, Blettner M. Judging a Plethora of p-Values: How to Contend With the Problem of Multiple Testing – Part 10 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:50-56.
114. Weiß C, Rzany B. Die Studienplanung. In: Weiß C, ed. *Basiswissen medizinische Statistik*. 3rd ed. Heidelberg, Germany: Springer Medizin Verlag, 2005:256-258.

VII. Lebenslauf

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

VIII. Danksagung

Ich möchte zunächst allen danken, die mir das Erstellen der Arbeit ermöglicht und erleichtert haben.

Insbesondere meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Ursula Plöckinger möchte ich für das Überlassen des Themas und der zu jeder Zeit konstruktiven und wohlwollenden Betreuung danken. Weiterer Dank gilt sämtlichen ärztlichen und nichtärztlichen Mitarbeitern des Stoffwechsel-Centrums der Charité, insbesondere Frau Sabine Kurrat und Frau Gertraud Schmid, die mir den Zugang zu den unterschiedlichen Datenquellen auch an Wochenenden ermöglicht haben.

In meinem familiären Umfeld gilt der erste Dank derjenigen Person, die diese Dissertation von Anfang bis Ende hautnah miterleben „durfte“: Meiner Frau Ricarda. Ich widme Ihr diese Arbeit aufgrund Ihres selbstlosen, liebevollen, ermutigenden und fortwährenden Beistands während dieser Dissertation. Ohne sie – sei es in der Zeit vor Geburt unserer Kinder, aber auch insbesondere danach – wäre diese Arbeit schlicht niemals zu einem Abschluss gekommen. Weiterer Dank gilt meinen Eltern für die Unterstützung meiner kompletten Berufsausbildung, die sich nicht nur über die Zeit von Promotion und Studium erstreckte. Immer wieder Freiräume schufen mir auch meine Schwiegereltern – nicht nur durch die zeitweise Betreuung meiner Kinder. Spezieller Dank gilt auch meinem bereits verstorbenen Großvater und auch meinem Bruder, die mir immer zur Seite standen und stehen.

IX. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julian Manuel Simmendinger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Morbidity and Mortality bei endokrin inaktiven Hypophysenadenomen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Unterschrift, Datum und Stempel Prof. Dr. Ursula Plöckinger

Unterschrift Julian Manuel Simmendinger