

Florian Schütz

Dr. med.

Vergleichende Untersuchungen zu perioperativen Funktionstests des Hypophysenvorderlappens

Geboren am 04.08.1972 in Osnabrück

Reifeprüfung am 19.05.1992 in Osnabrück

Studiengang der Medizin vom WS 1992/1993 bis WS 1998/1999

Physikum am 04.04.1995 an der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 15.05.1999 an der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Christian Wüster

In der vorliegenden Promotionsarbeit sollen perioperative Funktionstests des Hypophysenvorderlappens untersucht werden. Sie gliedert sich in zwei Teile: im ersten werden zur Diagnosesicherung hormoneller Insuffizienzen Standardstimulationstests der somatotropen und corticotropen Hormonachse bezüglich ihrer qualitativen Aussagekraft in einem gemeinsamen Patientenkollektiv untereinander verglichen. Dabei soll zusätzlich ein neuer Wachstumshormonstimulationstest (SMS-GHRH) etabliert werden. Im zweiten Teil soll die Wertigkeit einer intraoperativen Wachstumshormonbestimmung bei akromegalen Patienten untersucht werden. Die intraoperative hGH-Messung wird als ein qualitativer Parameter beschrieben, der schon während der Operation Aufschlüsse über potentiell verbliebenes Resttumorgewebe geben soll. Für einen solchen Messmodus wurde in dieser Arbeit zunächst ein Routine-hGH-Assay modifiziert, und anschließend hGH-Konzentrationen bei 13 akromegalen Patienten bestimmt.

Material und Methode

Für den Vergleich der Standardstimulationstests und die Etablierung des neuen SMS-GHRH-Testes wurden bei 30 Patienten mit und ohne Hypophysenpathologie verschiedene Stimulationstests des Hypophysenvorderlappens unter stationären Bedingungen durchgeführt: Insulinhypoglykämietest (IHT) für Wachstumshormon (hGH), Cortison (F) und adreno-corticotropes Hormon (ACTH) und

Prolaktin (Prl); Arginintest (ARG) und GHRH-Test für hGH; Metopirontest für Substanz S (Met-S) und F (Met-F); CRH-Test für F (CRH-F) und ACTH (CRH-ACTH); TRH-Test für TSH und T₃/T₄ und Prl; LHRH Test für Prl; Basalhormonkonzentrationen der einzelnen Hormone und Cortisoltagesprofil. Bei dem SMS-GHRH-Test folgte einer Vorbehandlung mit 100 µg Somatostatin sc. nach 5 Stunden eine Stimulation mit 100 µg GHRH iv; hGH-Messung vor Stimulation stündlich, nach Stimulation zwanzigminütig. Für alle Tests wurden mittels ROC-Analyse „Areas under the curve (AUC)“ und Youden Indices (YI)“ errechnet.

Für die intraoperative Wachstumshormonbestimmung wurde zunächst die Inkubationszeit eines Routine-hGH-Chemilumineszenzassays auf maximal 15 min. verkürzt. Der modifizierte hGH-Assays wurde anschließend mit Hilfe verschiedener statistischer Parameter validiert. Bei 13 akromegalen Patienten wurde während und bis zu einer Stunde nach der Operation hGH-Konzentrationen in 10-minütigen Abständen mittels des modifiziertem hGH-Assay gemessen. 5 der Patienten hatten Hypophysenadenome ≤ 1.0 cm (Mikroadenome; praeoperatives ΔhGH: 17,6 ± 17,7 ng/ml & ΔIGF-1: 653 ± 259 ng/ml) und 8 Patienten Adenome > 1.0 cm (Makroadenome; praeoperatives ΔhGH: 31,6 ± 26,3, ΔIGF-1: 795 ± 172). Postoperativ wurde nach 3, 6, 12 und 24 Monaten ein Follow-Up durchgeführt.

Ergebnisse

Bei dem Patientenkollektiv der Standardstimulationstests hatten 73% eine somatotrope, 20% eine corticotrope, 27% eine thyreotrope, 13% eine laktotrope und 30% eine gonadotrope Insuffizienz. Bei den somatotropen Stimulationstests wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt. In der Gruppe 1 zeigten alle Patienten in sämtlichen Funktionstests eindeutig eine Insuffizienz (n= 19); in der Gruppe 2 war die hGH-Antwort nach Stimulation bei allen Patienten suffizient (n= 7); in der Gruppe 3 unterschied sich das Ergebnis eines Tests von denen der anderen (n= 4). Bei zwei Patienten war der GHRH falsch negativ, bei weiteren zwei Patienten war der IHT falsch positiv. Der neu einzuführende SMS-GHRH-Test zeigte die besten Ergebnisse 40 Minuten nach der Stimulation mit GHRH bei einem optimalen Cut-off bei 1,59 ng/ml. Die AUCs aller Tests waren (in Klammern der errechnete beste Grenzwert): IHT 0,96 ± 0,03 (hGH 4,6 ng/ml), ARG 1,0 ± 0 (hGH 5,9 ng/ml), GHRH 0,92 ± 0,08 (hGH 5,4 ng/ml), SMS-GHRH 40 min. nach GHRH-Stimulation 0,94 ± 0,05 (hGH 1,59 ng/ml). Bei den corticotropen Stimulationstests wurden ebenfalls drei Gruppen nach dem oben genannten Muster gebildet. Der Gruppe 1 wurden zwei, der Gruppe 2 achtzehn und der Gruppe 3 zehn zugeordnet. In der Gruppe 3 diagnostizierte der Met eine corticotrope Insuffizienz acht Mal falsch positiv bei dem Standardgrenzwert von 7 ng/ml bei der Substanz S und von 150 pg/ml beim ACTH; der IHT und der CRH waren je ein Mal falsch negativ. Die errechneten AUCs der corticotropen Stimulationstests waren: IHT-F 0,97 ± 0,03, IHT-ACTH

1,0 ± 0, CRH-F 0,97 ± 0,04, CRH-ACTH 0,77 ± 0,2, Messung des basalen Hormonspiegels von F 0,99 ± 0,02, Messung des basalen Hormonspiegels von ACTH 0,87 ± 0,08, Met-Substanz S 0,96 ± 0,04, Met-ACTH 0,95 ± 0,05. Die errechneten besten Grenzwerte entsprachen den in der Literatur angegebenen, jedoch nicht für die Substanz S; hier lag der beste Cut-off bei 2,95 ng/ml.

Bei der Validierung des modifizierten hGH-Assays konnten keine nennenswerten Abweichungen gegenüber dem Routineassay festgestellt werden. Im intraoperativen Einsatz konnte bei allen Patienten ein signifikanter Abfall des hGH (Δ hGH nach 60 Minuten postexstirpationem: gesamt 11,1 ± 17, Gruppe A 5,2 ± 5, Gruppe B 14,7 ± 20 ng/ml) nach abgeschlossener Adenomexstirpation festgestellt werden. Im Follow Up zeigten 7 Patienten (2 der Gruppe A und 5 der Gruppe B) Anzeichen von Resttumorgewebe (Gruppe Non-Cured (NC)), während 6 Patienten (je 3 der Gruppe A und B) normale IGF-1-Werte und Glucosesuppressionstests aufwiesen (Gruppe Cured (C)). HGH-Halbwertzeiten postexstirpationem waren: Gruppe C 32,4 ± 5,6 min., Gruppe NC 45,2 ± 12,0 min.. Die höchste hGH-Konzentrationen der Gruppe C 60 min. nach der Adenomexstirpation eines einzelnen Patienten betrug 2,6 ng/ml, die niedrigste der Gruppe NC 1,4 ng/ml. Der errechnete beste Grenzwert 60 min. postexstirpationem wird mit 2,6 ng/ml errechnet (Sensitivität 86%, Spezifität 100%). Die errechnete beste Halbwertzeit für die Vorhersage, ob Resttumorgewebe vorhanden ist, wird mit 35,36 min. errechnet (Sensitivität 86%, Spezifität 100%).

Diskussion

Bei dem Vergleich der verschiedenen Hormonstimulationstests der somatotropen und corticotropen Hypophysenachse konnten mit Hilfe der ROC-Analyse optimale Grenzwerte und qualitative AUCs errechnet werden. Bei den somatotropen Tests war der ARG der qualitativ beste verwendete Test. Der IHT sollte wegen seiner Komplikationsmöglichkeiten als Test der 2. Wahl gelten. Der GHRH ist als Screening Test und zur Unterscheidung einer primären und sekundären Insuffizienz geeignet. Der jüngst in der Literatur diskutierte Grenzwert von 5,0 ng/ml wurde in dieser Studie ebenfalls als optimal für alle Tests festgelegt. Obwohl der SMS-GHRH-Test bei Kindern bessere Ergebnisse als die Standardtests gezeigt hatte, konnte in dieser Arbeit durch ihn kein Vorteil gesehen werden. Bei dem Vergleich der Tests der corticotropen Achse zeigte sich, daß der IHT das größte diagnostische Potential aufwies. Der Met zeigte gute Ergebnisse ohne die Komplikationen des IHT, doch ist der bestehende Grenzwert für die Substanz S von 7,0 ng/ml zu hoch angesetzt. Mit diesem diagnostiziert der Met fälschlicherweise zu viele Patienten als insuffizient. Eine Absenkung des Grenzwertes muß an einem größeren Patientenkollektiv geprüft werden.

Der modifizierte hGH-Assay ist für den schnellen und präzisen Einsatz intraoperativ geeignet. Zwei Forschungsgruppen haben bereits Publikationen über intraoperative hGH-Bestimmung veröffentlicht. Lüdecke et al. fanden heraus, daß eine Unterschreitung eines Grenzwertes von 4,5

ng/ml 60 min. nach der Operation notwendig sei, um Resttumorgewebe auszuschließen. Dabei berücksichtigen Lüdecke nicht die praeoperativen hGH-Konzentrationen oder die Größe des Tumors. Van den Berg et al. hingegen nutzen die postoperative Halbwertszeit des hGH zum Nachweis von Resttumorgewebe. Van den Berg et al. geben in ihrer Studie einen Grenzwert von 25 min. an. Der in dieser Studie ermittelte beste Grenzwert der hGH-Halbwertszeit lag bei 35 min.. Die Verwendung eines fixen Grenzwertes wie ihn Lüdecke et al. vorschlagen scheint rechnerisch schwer nachvollziehbar. Trotz der oben genannten Zweifel ist die intraoperative hGH-Bestimmungen eine gute Zusatzinformation für den Neurochirurgen, um den Fortgang der Operation beurteilen zu können.