

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Nima Etminan)

*Neuroendokrines Outcome nach transsphenoidaler Operation bei
Tumorapoplexie der Hypophyse*

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von

Marc-Sebastian Walter

aus

Gießen

2022

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent(in): Herr Prof. Dr. med. Marcel Seiz-Rosenhagen

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	2
1.1	DIE HYPOPHYSE	2
1.1.1	BLUTVERSORGUNG DER HYPOPHYSE	3
1.1.2	ADENOHYPOPHYSE	3
1.1.3	DIE HORMONE DER ADENOHYPOPHYSE	4
1.1.4	DIE NEUROHYPOPHYSE	5
1.2	FUNKTIONSTÖRUNGEN DER HYPOPHYSE	6
1.2.1	HYPOPITUITARISMUS	6
1.2.2	APOPLEXIE	8
1.3	TUMORE DER HYPOPHYSE	9
1.3.1	HORMONINAKTIVE HYPOPHYSENADENOME (HIA)	10
1.3.2	HORMONSEZERNIERENDE HYPOPHYSENADENOME	10
1.4	INDIKATIONEN ZUR BEHANDLUNG VON HYPOPHYSENTUMOREN	12
1.4.1	MIKROADENOME	12
1.4.2	MAKROADENOME	13
1.4.3	HORMONAKTIVE TUMORE	13
1.4.4	HYPOPHYSÄRE APOPLEXIEN	14
1.5	THERAPIE VON HYPOPHYSENTUMOREN	15
1.5.1	OPERATION	16
1.5.2	KONSERVATIVE THERAPIE	17
1.5.3	STRAHLENTHERAPIE	18
1.6	FRAGESTELLUNG	19
2	<u>MATERIAL & METHODEN</u>	21
2.1	STUDIENDESIGN UND OPERATION	21
2.2	PATIENTEN	22
2.3	METHODIK	22
2.3.1	DATENSAMMLUNG	22
2.3.2	STUDIENRELEVANTE EINTEILUNG DER TUMORE	23
2.3.3	AUSWERTUNG DER HYPOPHYSENFUNKTION	24
2.3.4	DATENVERARBEITUNG UND STATISTIK	25
3	<u>ERGEBNISSE</u>	26
3.1	PATIENTEN	26
3.2	SYMPTOME	27
3.3	INSUFFIZIENZEN	28
3.4	PROLAKTIN	29
3.4.1	PROLAKTIN BEI PANHYPOPITUITARISMUS UND PARTIELLEM AUSFALL	30
3.5	CORTICOTROPE ACHSE	31
3.6	THYREOTROPE ACHSE	34
3.7	GONADOTROPE ACHSE	35
3.8	SOMATOTROPE ACHSE	35
3.9	SYMPTOMMANIFESTATION UND ZEIT BIS ZUR OP	38
4	<u>DISKUSSION</u>	40
4.1	ALTER BEI OP	40
4.2	NEUROENDOKRINE FUNKTION VOR DER OPERATION	40
4.3	NEUROENDOKRINE ERHOLUNG NACH TRANSSPHENOIDALER OPERATION	41
4.3.1	ERHOLUNG DER HORMONACHSEN	41
4.3.2	SERUM-PRL PRÄDIKTIVER MARKER FÜR BESSERES ENDOKRINES OUTCOME	42
4.3.3	KONSERVATIVE IM VERGLEICH ZU OPERATIVER THERAPIE WEITERHIN KONTROVERS	42
4.4	SCORING SYSTEME ZUR THERAPIEENTSCHEIDUNG OHNE QUANTITATIVE MARKER	44

4.4.1	WEITERE PRÄOPERATIVE FAKTOREN, DIE DAS OUTCOME BEEINFLUSSEN	44
4.5	ERHOLUNG UNABHÄNGIG VON SYMPTOMBEGINN	45
4.6	LIMITATION	46
4.7	AUSBLICK	48
5	ZUSAMMENFASSUNG	49
6	LITERATURVERZEICHNIS	51
7	LEBENS LAUF	55
8	PUBLIKATION	56
9	DANKSAGUNG	57

Abkürzungsverzeichnis

HVL	Hypophysenvorderlappen
HHL	Hypophysenhinterlappen
GH/STH	Wachstumshormon
PRL	Prolaktin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
TSH	Thyroid-stimulierendes Hormon
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormone
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
ADH	Antidiuretisches Hormon
ISP	Intrasellärer Druck
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
HIA	Hormoninaktive Hypophysenadenome
DA	Dopaminagonisten
OP	Operation
IGF-1	Insulin-like-growth-factor-1
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
fAI	freier Androgenindex
ITT	Insulin Toleranz Testung
SD	Standardabweichung

1 Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit hypophysären Apoplexien und der Analyse des neuroendokrinen Status nach einer Operation bei 24 Patienten. Dabei soll das Hauptaugenmerk auf dem neuroendokrinen Gesamtstatus und der corticotropen Achse liegen. Die laktotrope Funktion und Prolaktin sollen dabei als potentieller Marker für eine Erholung der Hypophysenfunktion und Apoplexie betrachtet werden.

Zuerst werden die Hypophyse und die dazu gehörenden Grundlagen erläutert und der Status quo erörtert. Basierend darauf kann die Fragestellung adressiert werden.

1.1 Die Hypophyse

Die Hypophyse ist ein Hormon-sezernierendes Organ des Gehirns. Sie befindet sich in der Sella turcia. Sie wird anterior vom Sinus sphenoidalis, posterior vom posterioren Sinus cavernosus, superior vom Diaphragma sellae sowie vom Chiasma opticum, inferior ebenfalls vom Sinus sphenoidalis und lateral vom Sinus cavernosus begrenzt. Die Hypophyse teilt sich histologisch in die Adeno- und Neurohypophyse auf. Zusammen bilden sie den Vorder- (HVL) bzw. Hinterlappen (HHL) und den Hypophysenstiel. (1) Letzterer verbindet die Hypophyse mit dem Hypothalamus, welcher die neuroendokrine Aktivität durch Steuerhormone reguliert. Embryologisch haben die beiden Anteile der Hypophyse eine unterschiedliche Herkunft. Im Zuge der Embryonalentwicklung schnürt sich während der vierten Woche im Rachendach eine ektodermale Ausstülpung ab und findet den Anschluss an das Diencephalon, wo sie sich zur Adenohypophyse weiterentwickelt. Die Neurohypophyse ist dagegen zusammen mit dem Hypophysenstiel entwicklungsstechnisch Teil des Diencephalon und geht aus einer Erweiterung hervor: dem Infundibulum. Mit der Adenohypophyse bildet die Hypophyse ein zentrales Steuerelement des Körpers für den Hormonhaushalt und das gesamte Endokrinium. Nach dem

Hypothalamus wird die Hypophyse als sekundäres Steuerelement des Hormonhaushalts angesehen. Hormone der Hypophyse regulieren Zielorgane wie Schilddrüse, Ovarien, Hoden und Nebennieren. Stoffwechsel und Fortpflanzung werden außerdem ebenfalls direkt beeinflusst.

1.1.1 Blutversorgung der Hypophyse

Die Blutversorgung der Hypophyse stellt eine Besonderheit dar. Arterieller Zufluss und venöser Abfluss sind dabei zu unterscheiden. Der venöse Abfluss findet komplett über die posterioren und anterioren hypophysären Venen statt.

Die Adenohypophyse wird arteriell über die A. carotis interna und weiter über die A. hypophysis anterior versorgt, welche ein kapilläres Netz um den Hypothalamus bildet. Im weiteren Verlauf bildet sie dann ein weiteres Kapillarnetz um den Vorderlappen. Dieses ist bekannt als das hypothalamo-hypophysäre Portalsystem. Es erlaubt die direkte Kommunikation des Hypothalamus mit dem Vorderlappen der Hypophyse durch Sekretion in den Blutkreislauf. Die Neurohypophyse und das Infundibulum werden von mehreren Arterien versorgt: Die größten Arterien sind die A. hypophysis superior, die A. infundibula und die A. hypophysis inferior.

1.1.2 Adenohypophyse

Die Adenohypophyse bildet den Hypophysenvorderlappen und besteht aus Drüsengewebe, welches histologisch gefärbt in azidophile, basophile und chromophobe Zellen unterteilt werden kann. Sie sind in Zellnestern organisiert und von Sinusoiden umgeben. In diese werden die Hormone endokrin abgegeben. Die färbbaren Zellen lassen sich anhand der jeweils

sezernierten Hormone weiter aufteilen. Azidophile somatotrope Zellen produzieren Wachstumshormon (GH) und mammatrope Zellen Prolaktin (PRL).

Basophile Zellen unterteilen sich in corticotrope Zellen, welche Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) produzieren, gonadotrope Zellen, die Luteinisierendes und Follikelstimulierendes Hormon (LH/FSH) produzieren und thyreotropen Zellen, die Thyroid-stimulierendes-Hormon (TSH) produzieren. Chromophobe Zellen bilden Stammzellen, Sternzellen und alte endokrine Zellen.

1.1.3 Die Hormone der Adenohypophyse

Die Hormone der Adenohypophyse unterliegen einem negativen Feedbackmechanismus. Das bedeutet eine hohe Konzentration im Blutkreislauf sowie hohe Konzentrationen ihrer Zielhormone haben einen negativen Effekt auf deren Ausschüttung. Geringe Konzentrationen haben einen gegenteiligen Effekt und stimulieren die Ausschüttung von hypophysären Hormonen.

LH wird durch Stimulation von Gonadoliberin ausgeschüttet und wirkt stimulierend auf die Ausschüttung von Estradiol in den Ovarien bei der Frau und auf die Androgenbildung in Leydig-Zellen beim Mann.

FSH wird ebenfalls von Gonadoliberin stimuliert ausgeschüttet und hat beim Mann einen stimulierenden Effekt in der Spermatogenese. Bei der Frau bewirkt es Follikelwachstum bis zum Eisprung. Es wird daher vor allem in den ersten 14 Tagen des Zyklus ausgeschüttet.

TSH stimuliert die Ausschüttung von Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) durch die Schilddrüse. Es wirkt außerdem steigernd auf die enterale Jodaufnahme. T3 und T4 haben ein

weites und wichtiges Spektrum von Wirkungen. Unter anderem wirken sie steigernd auf den Gesamtstoffwechsel und spielen ebenfalls eine Rolle bei Wachstum, Mineralstoffwechsel und im Nervensystem und beeinflussen die Muskulatur.

Die Ausschüttung von ACTH wird durch das Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH) stimuliert. Es reguliert die Nebennierenrinde und stimuliert die Bildung von Glukokortikoiden in der Zona fasciculata. Kortisol folgt einem zirkadianen Ausschüttungsrhythmus. Dabei sind die Konzentrationen von ACTH und Kortisol am frühen Morgen am höchsten. ACTH beeinflusst darüber hinaus die Bildung von Insulin.

PRL wird von laktotropen Zellen der Adenohypophyse sezerniert. Die Sezernierung wird durch den prolaktininhibierenden Faktor aus dem Hypothalamus gesteuert. PRL übernimmt im Körper die Stimulation der Milchproduktion. Ab der 8. Schwangerschaftswoche wird es vermehrt sezerniert und zusätzlich durch den Saugreiz ausgeschüttet. Es unterdrückt bei Frauen außerdem die Follikelreifung durch Inhibierung der Gonadotropin-releasing Hormone (GnRH) Sekretion. Seine Funktion beim Mann ist noch nicht geklärt. Außerhalb der Schwangerschaft liegt der Referenzwert bei Frauen zwischen 3,8-23,2 ng/ml und bei Männern zwischen 3,0-14,7 ng/ml.

1.1.4 Die Neurohypophyse

Die Neurohypophyse besteht aus Axonen, die Vasopressin und Oxytocin in ihren Enden speichern. Es handelt sich um marklose Fasern, die ihren Ursprung im Hypothalamus haben. Vasopressin bzw. das Antidiuretische Hormon (ADH) fördert die Reabsorption von freiem Wasser in der Niere. Oxytocin reguliert die Milchejektion und Wehen. Es wirkt direkt an glatten

Muskelzellen. Beim Mann hingegen ist keine physiologische Wirkung bekannt. Es wird jedoch eine Rolle bei Stress und Sexualität des Mannes diskutiert (2).

1.2 Funktionsstörungen der Hypophyse

Funktionsstörungen der Hypophyse haben direkten Einfluss auf die Zielorgane ihrer ausgeschütteten Hormone. Sie befindet sich damit an sekundärer Stelle des Regelkreislaufes. Schilddrüse, Nebennierenrinde und Gonaden sind die größten primären Zielorgane der Hypophyse. Diese wird wiederum von einem tertiärem Steuerelement, dem Hypothalamus, gesteuert. Diese funktionale Achse unterliegt einem Feedbackmechanismus, der die Ausschüttung auf allen drei Ebenen mitsteuert. Diese Achsen bestehen aus einem Releasinghormon, glandotropen Hormon der Hypophyse und einem Effektorhormon. Störungen der Hypophyse können zu Hypersekretion oder Insuffizienzen einzelner oder mehrerer Achsen führen. Eine wichtige Rolle im Körper und zentraler Teil dieser Arbeit kommt dabei der corticotropen Achse zu. Ein Ausfall aller Achsen des HVL wird dabei als Panhypopituitarismus bezeichnet.

1.2.1 Hypopituitarismus

Zu den Ursachen eines Hypopituitarismus kann eine Hypophysenapoplexie, bei z.B. einem vorbestehenden Adenom gehören. Eine Unterfunktion einer, mehrerer oder aller Achsen der Hypophyse kann sich dann auf vielen Wegen bemerkbar machen. Je nach betroffener Achse treten unterschiedliche und unterschiedlich starke Symptome auf. Dabei ist auch die Bedrohlichkeit der Symptome zu berücksichtigen. 60% - 80% der Patienten benötigen eine

Kortikoidsubstitution, 50% - 60% benötigen eine thyroideale Substitution und 60% - 80% benötigen eine Testosteron Substitution in einem solchen Fall (3).

Das Wachstumshormon Somatostatin wirkt vor allem wachstumsfördernd vor dem Schluss der Epiphysenfugen und kann somit bei einem Mangel im Kindesalter zu verringerter Körpergröße führen.

Ein Mangel an TSH führt zur Hypothyreose und zu einem Mangel der Schilddrüsenhormone T3 und T4. Die Symptome sind vielfältig und betreffen den ganzen Körper. Kälteintoleranz, Leistungsminderung, und Antriebslosigkeit können erste Anzeichen sein. Im weiteren Verlauf kann es außerdem zu trockener Haut, rauher Stimme, Lidödeme, Bradykardie, Hypotension, Myxödemem und Gewichtszunahme kommen. In extremen Fällen kann ein Myxödemkoma eintreten. Zyklusstörungen bei der Frau, Libidoverlust beim Mann und Entwicklungsstörungen bei Kindern sind weitere spezifische Symptome.

Ein Mangel von FSH und LH führen bei Frau und Mann zu einem erniedrigten Spiegel der Gonadotropine und Testosteron bzw. Östrogene. Bei der Frau führt dies zur sekundären Amenorrhoe.

Cortisol ist ein lebenswichtiges Hormon. Eine nicht adäquate Ausschüttung von ACTH und damit Cortisol in Stresssituationen führt zur Nebennierenrindeninsuffizienz. Ein Mangel findet sich häufig bei hormoninaktiven Adenomen des HVL. Bei nicht kompletter Insuffizienz kann es außerdem zu Gewichtsverlust, Hypotonie, Dehydratation, Leistungsminderung und Ermüdbarkeit kommen.

Bei einer kompletten Nebennierenrindeninsuffizienz, z.B. im Rahmen einer corticotropen Insuffizienz oder eines Hypopituitarismus, kommt es zu einem Mangel an Cortisol und einem Zustand, der als Addison Krise bezeichnet wird. Dieser Zustand ist lebensgefährlich und bedarf einer schnellen Behandlung. Patienten leiden unter Schock, Hypotonie, Oligurie, Hypoglykämie, Hyponatriämie und Hyperkaliämie. Der Goldstandard zur Diagnostik ist der Synacthen-Test. Der Kortisolmangel muss umgehend durch Hydrocortison substituiert- und eine adäquate Volumentherapie eingeleitet werden (4).

1.2.2 Apoplexie

Unter hypophysärer Apoplexie versteht man eine plötzliche endokrinologische Aggravation infolge eines akuten Masseffektes im Bereich der Sella Turcica. Diese Raumforderung kann durch eine Blutung in ein Adenom oder Nekrose eines vorbestehenden Adenoms im Bereich des HVL entstehen. Sie stellt einen neuroendokrinen Notfall dar. In seltenen Fällen kann es auch in normales Hypophysengewebe oder in eine Zyste der Rathke'schen Tasche einbluten (5). Apoplexien bei Hypophysenadenomen sind selten. Die Inzidenz wird zwischen 2% und 7% bzw. in einer Kohorte zum Zeitpunkt der Operation eines Makroadenoms eine Prävalenz von 17% beschrieben (6) (7). Jedoch ist die Gesamtinzidenz deutlich geringer bei 2/100.000 pro Jahr (8). Im Falle einer Apoplexie ist diese häufig auch das erste Anzeichen eines hypophysären Adenoms (9). Dabei stellen sich Patienten häufig mit Kopfschmerzen, visuellen Beeinträchtigungen, Hirnnervenschädigungen und Hypopituitarismus vor (3, 10). Partieller oder Panhypopituitarismus entwickelt sich sogar bei bis zu 80% der Patienten (6). Hier spielt die corticotrope Insuffizienz eine wichtige Rolle. Sie ist für einen großen Anteil der Letalität verantwortlich und direkt mit hypophysärer Apoplexie assoziiert. Daher ist hormonelle Substitution postoperativ entscheidend (11-13). Die Gesamtmortalität wird mit 1,6% bis 1,9%

bei Patienten mit Apoplexie der Hypophyse beschrieben, die transssphenoidal operiert werden (14).

Die Diagnose wird in der Regel anhand des klinischen Bildes und anhand eines MRT gestellt. Zur Diagnostik gehört dabei außerdem das Erfassen von neuroendokrinen Insuffizienzen und des kompletten ophthalmologischen Status. Anschließend ist eine sofortige Kortikosteroid Therapie indiziert (6). Die Rezidivrate apoplektischer Adenome nach Operation wird mit 11,1% beschrieben (15, 16). Wiederholte MRI Kontrollen sind daher im Verlauf nötig.

1.3 Tumore der Hypophyse

Es gibt verschiedene Arten von Tumoren der Hypophyse. Sie können anhand ihrer Größe, histologischer Merkmale oder hormonellen Aktivität eingeteilt werden. Die Gesamtprävalenz aus radiologischen Studien von Adenomen der Hypophyse wird mit 167/10000 beziffert (17). Die Inzidenz symptomatischer Adenome jedoch liegt, wie oben erwähnt bei 2/100.000 (8). Symptomlose Adenome werden jedoch immer öfter in 3,7 – 20% der CTs und 10% der MRTs des zentralen Nervensystems als Nebenbefund entdeckt und werden als Inzidentalome bezeichnet (18, 19). 40% dieser Adenome wachsen im Verlauf und werden in 20% der Fälle innerhalb von 4 Jahren symptomatisch. Das Apoplexierisiko steigt dann auf bis zu 9,5% in 5 Jahren (20). Atypische Adenome wurden 2004 von der WHO als eigene Entität aufgenommen. Diese sind invasiv und ohne Metastasierung wachsende Adenome. Sie machen 2,7% aller Adenome aus. (8, 21)

1.3.1 Hormoninaktive Hypophysenadenome (HIA)

Eine weitere, radiologische Einteilung basiert auf der Größe des Tumors. Man spricht hier von Makro- und Mikroadenomen, welche hormoninaktiv sein können. Ab einer radiologischen Größe von 1cm Durchmesser spricht man von einem Makroadenom (22). Die Prävalenz von HIAs liegt bei 10% in der Gesamtbevölkerung und 20% in Obduktionsstudien (23). HIAs werden durch ihre Größe auffällig. Durch die Nähe zum Chiasma Opticum gehören Sehstörungen und Kopfschmerzen zu den häufigsten Erstmanifestationen. Masseffekte durch HIAs können außerdem zu Hypopituitarismus oder sogar Panhypopituitarismus führen. Mikroadenome werden zumeist nur als Inzidentalome entdeckt (24). Bei immunhistochemischer Analyse hormoninaktiver Adenome sind jedoch nur 12,6% positiv. 87,4% aller klinisch inaktiven Adenome sind gonadotrop positive Adenome (8, 25).

1.3.2 Hormonsezernierende Hypophysenadenome

Bei vermehrter Sekretion von Hormonen der Hypophyse durch autonomes und wachsendes Hypophysengewebe spricht man von hormonaktiven Adenomen. Diese gehen ebenfalls mit einer Vergrößerung der Hypophyse einher, zeigen allerdings ein deutlich langsames Wachstum als HIAs. Die häufigsten aktiven Adenome sind Prolaktinome mit 50-60% gefolgt von somatotropen Adenomen mit 20%. Corticotrope Adenome machen ca. 10% aus. Thyreotrope Adenome sind sehr selten (26, 27)

1.3.2.1 Prolaktinome

Prolaktinome zeichnen sich durch eine überschüssige Produktion von Prolaktin aus. Sie bestehen aus meist chromophoben Zellen. Die Diagnose ist anhand neuroradiologischer Befunde, Anamnese und Ausschluss anderer Gründe für eine Hyperprolaktinämie zu stellen. Als Nebenbefund kann es durch Hemmung der GnRH- und FSH Sekretion zu einem hypothalamischen Hypogonadismus kommen. Weitere Symptome sind Amenorrhö, Galaktorrhö und Libidoverlust.

Der therapeutische Mittel der Wahl bei Prolaktinomen ist die medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten (DA). Kommt es zum Therapieversagen (fehlende Größenreduktion oder keine Normalisierung der PRL-Spiegel) oder Masseneffekten mit neurologischen Symptomen ist eine Operation notwendig. In allen anderen Fällen, wie z.B. Therapieunverträglichkeit wird eine operative Therapie diskutiert (28).

1.3.2.2 Andere selläre Raumforderungen

Neben Adenomen des HVL gibt es auch Pathologien nicht hypophysären Ursprungs. Zu diesen gehören Meningeome, Kraniopharyngeome, pilozytische Astrozytome, Lipome, Chondrome, Zysten, Epidermoide, das Empty-Sella-Syndrom, sowie Metastasen.

Wobei Veränderungen dieser Kategorie meist durch raumfordernde Effekte hervortreten, können diese intaktes Hypophysengewebe verdrängen und so hormonelle Funktionsstörungen auslösen. Außerdem können umliegende Strukturen komprimiert werden und weitere neurologische Symptome auftreten. Erhöhter Hirndruck gehört unter Umständen auch zu den Folgen raumfordernder Prozesse im Bereich der Sella Turcica.

Diese Raumforderungen müssen beim Auftreten von Symptomen chirurgisch entfernt werden.

1.4 Indikationen zur Behandlung von Hypophysentumoren

Die Indikation zur Behandlung von Adenomen des HVL hängt von mehreren Faktoren ab. Die Einteilung ist in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung. Hormonaktivität ist dabei entscheidend. Handelt es sich um ein HIA muss die Größe der Raumforderung berücksichtigt werden. Masseneffekte und Symptome durch Hormonausfälle sind dabei wichtig. Zusätzlich muss jedoch auch die individuelle, persönliche Situation des Patienten und die Aussicht auf Erfolg berücksichtigt werden.

Indikationen für eine OP sind daher oder können sein (29):

- Visuelle Symptomatik
- Progredientes Grössenwachstum
- Relevante Hormoninsuffizienz
- Relevante neurologische Ausfallsymptomatik

1.4.1 Mikroadenome

Bei Mikroadenomen, die nicht symptomatisch und nur als Neben- oder Zufallsbefund aufgetaucht sind, ist es oft ausreichend, follow-ups durchzuführen und das Wachstum zu beobachten. Eine Kontrolle mittels MRT sollte jährlich für insgesamt 3 Jahre erfolgen (20, 25, 29-32).

Diese Strategie bringt allerdings Risiken mit sich. So ist sie umstritten, da diese Mikroadenome im Verlauf symptomatisch werden können und im Zeitraum bis zum nächsten follow-up sich Insuffizienzen entwickeln können, unter Umständen zwischenzeitlich sogar visuelle Beeinträchtigungen auftreten können oder es zu Apoplexien kommen kann. Einige dieser

Symptome oder Komplikationen sind dann ggf. zum Zeitpunkt der Kontrolle irreversibel. Die rein klinische Kontrolle ist daher umstritten und bringt womöglich sogar Nachteile gegenüber einer frühen Operation. Eine symptomatische Tumorvergrößerung wurde vermehrt bei Makroadenomen größer als 15mm beobachtet. (20, 25, 33)

1.4.2 Makroadenome

Bei Makroadenomen sieht die Behandlung und Indikationsstellung anders aus. Hier stehen Masseneffekte im Vordergrund. Zusätzlich zu den oben beschriebenen Indikationen für eine Operation gelten ergänzend speziell folgende Ereignisse als Indikation (29):

- Gesichtsfeldeinschränkungen
- Makroadenome grösser als 2 cm haben eine generelle Empfehlung zur OP

Zusätzlich sind andere Differentialdiagnosen auszuschliessen. Diese können sein: Craniopharyngiome, Rathke-Zysten, Meningeome, Gliome, Dysgerminome, Zysten, Hamartome, Metastasen, fokale Ischämien oder lymphozytäre Infiltrationen (34-38).

1.4.3 Hormonaktive Tumore

Für manifeste hormonaktive Tumoren gilt die Operation als Therapie der Wahl unabhängig von der Größe der Raumforderung. Symptome der Hormonüberproduktion sind erst nach Eliminierung der Quelle rückläufig. Symptome der Akromegalie sind nicht rückläufig. Eine rasche Therapie ist daher bei hormonaktiven Tumoren indiziert. Im Gegenteil dazu werden Prolaktinome fast ausschließlich konservativ behandelt (siehe Kapitel 1.3.2.1).

1.4.4 Hypophysäre Apoplexien

Wie oben bereits erwähnt, stellt die Apoplexie der Hypophyse einen Notfall dar. Jedoch ist in diesem Fall die Indikationsstellung zur Operation anspruchsvoller als bei den anderen Raumforderungen und wird weiterhin kontrovers diskutiert. Eine Behandlung ist zu jedem Zeitpunkt indiziert und kann sowohl operativ als auch konservativ durchgeführt werden. Dabei werden milde Verlaufsformen eher konservativ behandelt. Bisher entscheidend sind neurologische Defizite und visuelle Symptome. In Abwesenheit dieser Symptome oder bei nur sehr mild ausgeprägten Formen ist die Indikation zur hochdosierten Kortikoidtherapie ausreichend. Aktuelle Richtlinien geben bei vorhandenen Masseneffekten, Hirnnervenausfällen, Sinus-cavernosus-Syndrom oder Vigilanzminderung die Empfehlung zur operativen Therapie (6). Eine Operation wird dabei vor allem während der ersten 7 Tage nach Auftreten der ersten Symptome empfohlen und soll demnach zu besserem Outcome beitragen (6, 39). Randeve et al. diskutieren die zeitliche Komponente bei der Indikationsstellung zur Operation. In kleinen Fallserien wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine frühe chirurgische Intervention mit einem besseren Outcome assoziiert sei. Bisher konnten diese Ergebnisse in grösseren Serien nicht verifiziert werden.

Die Indikation zur konservativen oder operativen Therapie wird insbesondere bei subakuten Fällen stark diskutiert. Gerade in Abwesenheit von neurologischen Defiziten und visuellen Symptomen wird die konservative Therapie der operativen Therapie gegenüber als überlegen angesehen. Auch andere Hirnnervenbeeinträchtigungen als Sehstörungen (siehe oben) stellen per se keine zwingende Indikation für eine operative Therapie dar (11). Das endokrine Outcome spielt in bisherigen Guidelines noch keine Rolle bei der Indikationsstellung. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass auch Patienten mit milden Formen von Apoplexien oder ohne Gesichtsfeldausfälle in Bezug auf den postoperativen klinischen Status und neuroendokrine Funktion von einer Operation profitieren (15, 40, 41). Bei der Entscheidungsfindung fehlen

weiterhin quantitative Parameter, die eine objektive Entscheidung zulassen und nachvollziehbar machen. Bisher basiert die Entscheidung für eine OP allein auf Masseneffekten der Apoplexie (6, 10). Glezer et al. beschreiben zwei unabhängige Scoring Systeme, die an diesem Punkt ansetzen und die Entscheidungsfindung vereinfachen sollen. Diese berücksichtigen visuelle Symptome, Bewusstseinsstatus oder Kopfschmerzen. Auch hier fehlen jedoch wieder quantitative Parameter. Außerdem wird auch der endokrine Status des Patienten in diesen Scoring Systemen nicht berücksichtigt (3). Erste Versuche, wie z.B. von Zayour et al., quantitative Parameter zu beschreiben und sie mit dem hypophysären Outcome, insbesondere dem endokrinen Outcome, in Verbindung zu bringen, klingen vielversprechend (42). Dies beruht darauf, dass gezeigt werden konnte, dass durch Wachstum sellärer Raumforderungen der Hypophysenstiel komprimiert und damit den Blutfluss zur Hypophyse verringert wird (9, 43). Dabei wurde nachgewiesen, dass Hyperprolaktinämie und Dysfunktionen des HVL durch die verringerte Blutzufuhr hervorgerufen werden (43-46). Es gibt jedoch nur ein kleines Zeitfenster, bis auch die lactotrope Insuffizienz einsetzt (47). Dies wurde ebenfalls in anderen Studien beschrieben (13, 15). Auch Jho et al. haben bereits ein Grading-System entwickelt, welches Symptome durch Endokrinopathien berücksichtigt (48).

1.5 Therapie von Hypophysentumoren

Für Raumforderungen im Bereich der Hypophyse gibt es sowohl chirurgische als auch konservative Behandlungsformen. Zusätzlich gibt es noch die Möglichkeit Tumore der Hypophyse mittels Strahlentherapie zu behandeln, entweder als adjuvante oder alleinige Therapieform.

1.5.1 Operation

Die Operation stellt die Therapie der Wahl für alle Makroadenome, andere selläre Raumforderungen sowie STH- und ACTH- produzierende Adenome dar. Es werden dabei vor allem zwei Zugangswege verwendet. Zum einen ein transkranieller Zugang oder ein transsphenoidaler Zugang. Dabei wird die Indikation zur Kraniotomie immer seltener und vor allem bei großen Tumoren gestellt. Er ist deutlich nebenwirkungsreicher. Der transsphenoidale Zugang stellt den Zugang der Wahl dar (49). Die Mortalität der transsphenoidalen OP bei Mikroadenomen liegt bei 0,27%, die Morbidität bei 1,7% bezogen auf 2600 Eingriffe. Der gleiche Eingriff bei Makroadenomen birgt sowohl eine höhere Mortalität (0,86%) als auch Morbidität (6,3%). Insgesamt hat der Eingriff bei hypophysären Apoplexien eine Mortalität von 1,9% gegenüber 0,4 bis 0,9% bei transsphenoidalen Operationen im Allgemeinen (50).

Nebenwirkungen einer Operation sind neben allgemeinen Risiken vor allem Hypopituitarismus in 80% der Fälle (6), Diabetes insipidus, Rhinoliqorrhö, Visusverlust, Augenmuskellähmung, Meningitis und Apoplexie (12).

Auch bei Apoplexien der Hypophyse stellt die operative Versorgung eine gängige Therapieform dar. Ihr Nutzen ist bei dieser Indikation jedoch deutlich kontroverser. Dabei wird zum einen eine langfristig gute Erholung der Hypophyse nach operativer Therapie beschrieben. Diese Ergebnisse konnten allerdings in größeren Studien nicht nachvollzogen werden (14, 16). Andere Studien räumen einer operativen Therapie keinen Vorteil gegenüber der konservativen Therapie ein (14, 15, 40, 41).

Auf der anderen Seite besteht ein deutlicher Selektionsbias bei Patienten im operativen Arm, da diese sich bereits in schlechterem, klinischem Zustand befinden.

1.5.2 Konservative Therapie

1.5.2.1 Dopaminagonisten

Therapie der Wahl für alle Prolaktinome ist der Einsatz von Dopaminagonisten (DA). Sie bewirken eine Verkleinerung des Tumors bis zur kompletten Remission. Begleitend sind alle, durch erhöhte Prolaktinspiegel verursachte Symptome rückläufig. Es werden Präparate wie Lisurid, Quinagolid, oder Cabergolin verwendet. Je größer jedoch der Ausgangstumor ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Anstiegs der Serum-PRL-Konzentration (51). Die DA Therapie von Makroprolaktinomen ist dennoch die Therapie der Wahl (28, 52, 53). Sie können außerdem in der Behandlung von postoperativ steigenden STH-Spiegeln eingesetzt werden zur STH-Sekretionshemmung (54).

Zu den Nebenwirkungen gehören:

- Vegetative Symptome
 - o Übelkeit
 - o Erbrechen
 - o Kreislaufprobleme
- Psychische Symptome
 - o Halluzinationen
 - o Verwirrtheit
 - o Zwangsstörung
 - o Verminderte Impulskontrolle
 - o Gesteigerter Sexualtrieb mit Enthemmung
- Tagesmüdigkeit

1.5.2.2 Somatostatin und Analoga

Zusätzlich zur operativen Therapie gibt es bei STH-produzierenden Tumoren die Möglichkeit einer Somatostatin Gabe. Sie dient der präoperativen Tumorverkleinerung oder postoperativ zur Senkung des STH Überschusses. Bei Kontraindikationen gegen eine OP kann sie auch als alleinige Therapie angewandt werden (55, 56).

1.5.2.3 Kortikosteroide

Vor allem bei corticotroper Insuffizienz im Rahmen von hormoninaktiven Adenomen mit HVL-Insuffizienz oder Apoplexien werden Kortikosteroide bzw. Hydrocortisol als Substitutionstherapie eingesetzt. 2/3 aller Patienten mit Apoplexie entwickeln nach Diagnosestellung einen Mangelzustand oder präsentieren sich initial mit einem Hypocortisolismus (6). Daher ist eine unmittelbare Substitution unabdinglich (10-12). Eine historische Mortalitätsrate von 50% bekräftigt dies (15).

Des Weiteren können Kortikosteroide auch als alleinige konservative Therapie bei hypophysären Apoplexien in hoher Dosis eingesetzt werden. Die kontroverse Indikationsstellung wurde in 1.4.4 beschrieben.

1.5.3 Strahlentherapie

Die letzte Behandlungsoption ist die Bestrahlung großer inoperabler Tumore, wie z.B. bei Invasion des Sinus cavernosus, in Frage kommen hierfür Patienten, die Kontraindikationen für eine OP zeigen oder Patienten, die eine OP ablehnen. Sie wird jedoch auch häufig zusätzlich zur medikamentösen und operativen Therapie eingesetzt. Dabei findet sie Verwendung bei

Resttumoren, Rezidiven oder Hormonexzessen (57, 58). Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören (57, 59):

- Hypopituitarismus (reversibel oder irreversibel)
- Körperliche Erschöpfung

Es werden drei verschiedene Verfahren genutzt. Es wird zwischen der perkutanen fraktionierten Radiotherapie, der Radiotherapie mit dem Gamma-Knife und der Bestrahlung mit schweren Teilchen unterschieden. Da es sich dabei um Verfahren handelt, die zur Behandlung inoperabler Tumore oder Resttumorgewebes handelt, spielt die Strahlentherapie in der Behandlung der Hypophysenapoplexie keine Rolle. Es besteht jedoch auf der anderen Seite ein erhöhtes Risiko für Hypophysenapoplexien nach Radiotherapie eines Hypophysenadenoms (3).

1.6 Fragestellung

Aktuelle Richtlinien geben Empfehlungen zur Behandlung von hypophysären Apoplexien aus (15). Die in 1.4.4 dargestellten Parameter werden aktuell zur Indikationsstellung genommen. Die Kontroverse zwischen konservativer und operativer Therapie, gerade bei subakuten und abgeschwächten Apoplexien bleibt jedoch bestehen. Dies ist auch dem niedrigen Evidenzgrad der aktuellen Empfehlungen geschuldet. Hinzu kommt, dass diese Empfehlungen den endokrinen Status des Patienten nicht berücksichtigen. Dabei ist gerade dieser für das langfristige Outcome entscheidend. Denn es wurde in der Vergangenheit gezeigt, dass Patienten mit schlechtem neuroendokrinen Outcome eine erhöhte akute, aber auch langfristige Morbidität und Mortalität aufweisen (60). Arafah et.al. haben die Hypothese aufgestellt, dass Kompression der portalen Gefäße und des hypophysären Stiels durch die entstandene Blutung in der Entstehung des Hypopituitarismus eine große Rolle spielt (43, 44). Daraus folgt, dass

hypophysäre Erholung bei Patienten mit „stalk syndrome“ an die präoperative laktotrope Funktion gekoppelt ist. Eine bestehende Hyperprolaktinämie konnte in der Vergangenheit bereits Hinweise für eine hypophysäre Erholung geben. Dies lässt folgern, dass noch funktionales Gewebe durch Disinhibition von laktotropen Zellen repräsentiert wird (13, 15).

Bei einer Rezidivrate von 11,1% bei hypophysären Adenomen spielt eine langfristige Nachkontrolle neben radiologischen Kontrollen eine wichtige Rolle im Bezug auf die Detektion von Rezidiven mit neurologischen und endokrinologischen Symptomen (15, 16).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es bis jetzt keinen Biomarker gibt, welcher die Indikationsstellung zu einer operativen Behandlung und Hypophysenapoplexie in Bezug auf hypophysäre Erholung unterstützt. Diese Arbeit beschäftigt sich daher besonders mit der Frage, wann Patienten mit hypophysärer Apoplexie von einer OP profitieren, da dies bisher nicht abschliessend geklärt ist. Im Vordergrund steht das neuroendokrine Outcome, welches für die mittel- und langfristige Prognose von Patienten wichtig ist.

Das letztliche Ziel dieser Studie ist präoperative Serum-PRL-Spiegel in einen Zusammenhang mit dem neuroendokrinen Outcome nach OP zu bringen und zu zeigen, dass dieser ein prädiktiver Marker für die Erholung der Hypophysenachse sein kann. Anschliessend soll geklärt werden, ob präoperative Serum-PRL-Spiegel als Biomarker in der Entscheidungsfindung zwischen operativer und konservativer Therapie eingesetzt werden können und sollten

2 Material & Methoden

2.1 Studiendesign und Operation

Es handelt sich um eine retrospektive cross-sektionale Analyse aller operativ behandelte Patienten mit Hypophysenapoplexie von 2013 bis 2016. Die Einschlusskriterien lauten wie folgt:

- Aufnahme im Zeitraum 2013 bis 2016
- Hypophysenapoplexie mit neurologischen oder neuroendokrinen Symptomen
- Notfallmässige transsphenoidale, mikrochirurgische, ggf. endoskopisch assistierte Operation
- Alternativ nach einwöchiger frustraner konservativer Therapie
- Vorliegende endokrine Blutwerte prä- und postoperativ

Die Datenerhebung erfolgte aus elektronischen und physischen Krankenakten. Erhebungen aus Labor- und Arztbriefdaten wurden anonymisiert (61). Alle Patienten stellten sich mit radiologischen Zeichen einer Apoplexie einer sellären Raumforderung vor. Nach Einwilligung des Patienten und einer notfallmässigen Bildgebung mittels Computertomographie (CT) und später Magnetresonanztomographie (MRT) wurden alle Patienten operativ transsphenoidal mikrochirurgisch, ggf. mit endoskopischer Unterstützung behandelt.

Dabei wurde die Hypophysenfunktion vor und nach dem transsphenoidalen Eingriff erhoben. Die Messzeitpunkte nach dem Eingriff lagen bei 5 Tagen, sowie einem, drei und sechs Monaten postoperativ. Es wurden Symptome bei Auftreten der Apoplexie und Zeit zwischen ersten Symptomen und der OP erfasst. Man wertete Achsenfunktionsverläufe und Insuffizienzen aus und betrachtete sie in Abhängigkeit zu Serum-Prolaktinspiegeln und Alter. Die Arbeit stellt das Serum-Prolaktin als Laborparameter und prädiktiven Faktor für das neuroendokrine Outcome nach Apoplexie der Hypophyse und als Kriterium in der Therapieentscheidung für oder gegen eine Operation dar.

2.2 Patienten

Die Studie umfasst 24 Patienten, die zwischen dem 11.02.2013 und 26.03.2016 operiert wurden. Alle Patienten präsentierten sich mit einem Zustand nach Hypophysenapoplexie.

Unter den Patienten gab es 16 (66,66%) Männer und 8 (33,33%) Frauen. Das Alter bei Operation lag durchschnittlich bei $64 \pm 12,23$ Jahren (Bereich: 38 – 83 Jahre). Das durchschnittliche Alter bei Männern lag bei 66 ± 11 Jahren, bei Frauen bei 61 ± 13 Jahren.

Diese Patienten wurden mehrmals untersucht und im Rahmen ihrer Erkrankung konsiliarisch durch andere Kliniken mitbehandelt. Die Behandlung fand im stationären Umfeld statt. Nach Aufnahme wurden Patienten mit einer Substitutionsdosis von 100 mg Hydrocortison intravenös behandelt. Am ersten postoperativen Tag wurde diese Dosis auf 80 mg gesenkt und auf 50 mg bzw. 30 mg am zweiten und dritten postoperativen Tag. Die Entlassungsdosis betrug 15 mg. Am 5. postoperativen Tag wurde ein Basishormonlabor alle anderen Achsen der Hypophyse evaluiert. Dabei wurden die Patienten nach der stationären Entlassung nach einem, drei und sechs Monaten nachkontrolliert. Einige Patienten, die Termine nach sechs Monaten nicht wahrgenommen hatten oder weiter kontrolliert werden mussten haben spätere Nachsorgetermine. Die Daten aus diesen Behandlungsabschnitten wurden für diese Studie in einer Verlaufsübersicht zusammengefasst.

2.3 Methodik

2.3.1 Datensammlung

Zur Erfassung aller relevanten Daten ist eine Übersicht über Patientendaten, klinische Daten, Symptome, Laborwerten, sowie weiterer Kommentare erstellt worden. Diese Sammlung von Rohdaten wurde dann genutzt, um Achsenverläufe neben Laborparametern darzustellen.

Quelle zur Erfassung der Symptome und weiterer klinischer Angaben waren Arztbriefe, Aufnahmebefunde, Ambulanzbriefe, Operationsberichte und Konsile anderer Kliniken. Labordaten wurden dem klinikeigenen Labordatenserver entnommen.

2.3.2 Studienrelevante Einteilung der Tumore

Patienten dieser Studie präsentierten sich mit unterschiedlichen Tumoren, die sich nach mehreren Kriterien einteilen lassen. Dazu gehören die Einteilung nach Größe, Hormonaktivität, Histologie, Ausdehnung und Invasivität (62). Die Einteilung nach hormoneller Aktivität spielt eine besondere Rolle, da sie die Achsenfunktionsbeurteilung beeinflusst. Hinzu kommt, dass der Serum-PRL-Spiegel eine wichtige Rolle in dieser Studie spielt. Die Einteilung der Patienten in Apoplexien von nicht-hormonproduzierenden und hormonproduzierenden Tumoren, besonders Prolaktinomen spielt daher eine wichtige Rolle. Patienten mit Prolaktinomen zeigen deutlich erhöhte Serum-Prolaktin-Spiegel, welche für die weitere Auswertung nicht brauchbar sind.

2.3.3 Auswertung der Hypophysenfunktion

Zur Beurteilung der Hypophysenfunktion spielten Arzt- und Ambulanzbriefe und die gemessenen Laborwerte eine entscheidende Rolle. Diese wurden anhand des Venenblutes bestimmt. Dabei enthielt ein vollständiges Labor folgende Parameter:

Somatotrope Achse	STH
	Insulin-like-growth-factor-1 (IGF-1)
Gonadotrope Achse	LH/FSH
	Estradiol/Testosteron
	Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG)
	Freier Androgenindex (fAI)
Thyreotrope Achse	TSH
	fT3/fT4
Corticotrope Achse	Cortisol
	ACTH

Die entsprechenden Stimulationstests wurden bei Verdacht auf Unterfunktion bzw. Suppressionstests bei V.a. Überfunktion durchgeführt. Ein ACTH Stimulationstest erfolgte frühestens nach 3 Monaten. Dabei wurde ein Cortisol von mehr als 500 nmol/l nach 250 µg ACTH als normal angesehen. Patienten mit V.a. somatotrope oder adrenale Insuffizienz per Insulin Toleranz Testung (ITT) getestet (63). Spiegel von mehr als 3ng / ml für STH und 500 nmol/l Kortisol definierten den Normalwert. Somatotrope Insuffizienz wurde außerdem in Patienten mit niedrig normalen STH oder IGF-1 Spiegeln und einer anderen Insuffizienz vermutet. Zudem erfolgte die Bestimmung der Serum-PRL-Spiegel.

Die HVL Funktion wurde dann in eine Ordinalskala eingeteilt:

0= Die Achse ist intakt

1= Die Achse ist insuffizient

2= Die Achse ist tertiär insuffizient

3= Die Achse wird substituiert

4= Das Hormon der betreffenden Achse wird vermehrt produziert (z.B. Prolaktinom)

5= Die Achse ist nicht beurteilbar, da keine Erhebung vorliegt

Zur Analyse wurden die vom Labor angegebenen Normwerte berücksichtigt.

2.3.4 Datenverarbeitung und Statistik

Die Auswertung der Labordaten erfolgte anhand der hausinternen Normbereiche. IGF-1 Werte wurden entsprechend der Normbereiche an Geschlecht und Alter angepasst.

Für die deskriptive Statistik erfolgte eine Bestimmung des arithmetischen Mittels, des Medians, der Standardabweichung, des Minimums sowie des Maximums jedes gemessenen Laborparameters in für jede der hypophysären Achsen zu den gegebenen Beobachtungszeitpunkten. Unterschiedssignifikanzen von Mittelwerten wurden mittels Mann-Whitney-U-Tests bestimmt. Im Falle von kategorisierten Daten wurde der Fisher-exact oder Chi-Quadrat Tests verwendet. Als Signifikanzniveau wurde ein $p < 0,05$ festgelegt (64). Patienten mit Prolaktinom wurden nicht für die statistische Auswertung der Serum-PRL-Spiegel berücksichtigt. Statistische Analysen erfolgten mittels StatsDirect (2.7.0; StatsDirect Ltd; Altrincham, Cheshire, UK). Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission mit dem Zeichen 2015-808R-MA genehmigt. Alle hier ausgewerteten Patienten haben einer Verarbeitung ihrer Daten zugestimmt.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen sich im ersten Teil auf die Auswertung des präoperativen Status und gehen anschließend auf das postoperative Outcome der neuroendokrinen Gesamtfunktion ein. Danach erfolgt eine Darstellung des Serum-PRL-Spiegel prä- und postoperativ. Diese werden dann mit dem Outcome aller einzelner Achsen in Verbindung gebracht. Zum Schluss soll die Assoziation der Serum-PRL-Spiegel mit den Symptomen der Apoplexie und der Zeit zwischen Erstmanifestation und OP dargestellt werden.

3.1 Patienten

Bei allen Patienten konnte ein Adenom des HVL nachgewiesen werden. Darunter zeigte sich bei zwei (8,3%) Patienten ein Prolaktinom. Bei einem Patienten wurde ein STH-produzierendes Adenom nachgewiesen. Alle Patienten präsentierten sich mit Apoplexie des HVL, entweder durch Nekrose oder Hämorrhagie (14 (58%) vs. 10 (42%)).

Das mittlere Alter aller Patienten mit Panhypopituitarismus am Ende des Beobachtungszeitpunkts lag bei $71,7 \pm 10,16$ Jahren und median bei 77 Jahren. Bei Patienten mit partieller Dysfunktion bei $63 \pm 13,64$ Jahren und median bei 63 Jahren. Patienten mit normaler Hypophysenfunktion hatten ein Alter von $55,6 \pm 6,77$ Jahre bei einem medianen Alter von 54 Jahren. Die Gruppe von Patienten mit Panhypopituitarismus stellte sich als signifikant älter als die beiden anderen Gruppen heraus ($p < 0,01$). Das Alter der Patienten, die sich erholen konnten allein gegenüber dem Alter von Patienten mit partieller oder kompletter Insuffizienz der Hypophyse stellte sich als nicht signifikant geringer heraus ($p > 0,05$). Unter allen Patienten befanden sich 2 Patienten unter Acetylsalicylsäure Therapie, sowie ein Patient unter permanenter Antikoagulation mit Marcumar.

Dabei fällt auf, dass die endokrine Funktion bei Patienten mit Addison Krise sich nicht mehr erholen konnte mit Ausnahme bei einem Patienten, dessen corticotrope Funktion sich schliesslich erholte. Außerdem zeigten Patienten mit voller Erholung keine Risikofaktoren wie Antikoagulation.

Gruppe	n (%) bei Aufnahme						
	Medianes Alter	m%/w%	Visuelle Einschränkung	Hirnnerven-defizite	Hämorrhagie/Nekrose	Anti-koagulation	Koma
Alle Patienten (n=24)	64 (38-83)	67/33	9 (37,5)	7 (29,2)	10/14 (42/58)	3 (12,5)	2 (8,3)
Volle Erholung (n=5)	54 (49-67)*	60/40	1 (20)	1 (20)	1/4 (20/80)	0	0
Panhypopituitarismus (n=8)	66 (54-80)	100/0	2 (25)	3 (37,5)	4/4 (50/50)	1 (14,3)	2 (25)
Partielle Insuffizienz (n=8)	63 (38-83)	50/50	6 (75)	3 (37,5)	3/5 (37/63)	2 (25)	0

Tabelle 1 Charakteristika aller Patienten mit hypophysärer Apoplexie. Die präoperative Kohorte besteht aus 24 Patienten. Diese wurde weiter anhand der hypophysären Funktion nach 6 Monaten (n=21) eingeteilt. Charakteristika und Symptome bei Aufnahme beinhalten visuelle Beeinträchtigung, histologische Klassifizierung und Vigilanz. Antikoagulation umfasst alle relevanten Medikamente in dieser Kategorie. Daten sind in Mengen und Prozenten in Klammern angezeigt. * Signifikant niedriger als bei Patienten in voller und partieller Erholung Gruppen; p<0,01.

3.2 Symptome

Bei Aufnahme präsentierten sich Patienten mit typischen Symptomen sellärer Raumforderungen bei Apoplexien. Häufig wurde eine Abnahme des Visus festgestellt (n=8), Gesichtsfeldeinschränkungen (n=3), Doppelbilder (n=7), Kopfschmerzen (n=9), Schwindel (n=3), Übelkeit (n=6), Ptosis (n=2), Synkope (n=1), Müdigkeit (n=1), Aphasie (n=1), Anämie (n=1). Bei 2 Patienten kam es zu komatösen Zuständen im Rahmen einer Addison Krise.

3.3 Insuffizienzen

Unmittelbar vor der OP wurde bei 7 Patienten (29,2%) ein Panhypopituitarismus, also eine komplette Insuffizienz der Adenohypophyse festgestellt. Bei 16 Patienten (66,6%) lag eine partielle Insuffizienz der HVL vor. Lediglich ein Patient (4,17%) zeigte zu diesem Zeitpunkt eine gute HVL Funktion. Bereits nach 3 Monate sank die Zahl der neuroendokrin insuffizienten Patienten auf 7 (30,4%). Am Ende des Beobachtungszeitraums, nach 6 Monaten präsentierten sich 8 Patienten (38,1%) mit Panhypopituitarismus. Eine Übersicht über Achsenfunktionen aller Patienten und aller Achsen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Gruppe	n (%)			
	Ppräoperativ	1 Monat	3 Monate	6 Monate
Alle Patienten (n=24)	24 (100)	21 (87,5)	23 (95,8)	21 (87,5)
Volle Rehabilitation	1 (4,2)	0 (0)	5 (21,7)	5 (23,8)
Panhypopituitarismus	7 (29,2)	7 (33,3)	7 (30,4)	8 (38,1)
Partielle Insuffizienz	16 (66,7)	14 (66,7)	11 (47,8)	8 (38,1)
Neuroendokrine Verbesserung		4 (19)	3 (13)	9 (42,9)
Neuroendokrine Verschlechterung		11 (52,3)	7 (30,4)	9 (42,9)
corticotrope Insuffizienz	17 (70,8)	19 (90,5)	12 (52,2)	8 (38,1)
Somatotrope Insuffizienz	7 (30,4)	9 (45)	11 (47,8)	13 (65)
Thyreotrope Insuffizienz	17 (70,8)	14 (66,7)	15 (62,5)	13 (61,9)
Gonadotrope Insuffizienz	23 (95,8)	16 (76,2)	16 (69,6)	14 (66,7)
Laktotrope Insuffizienz	9 (37,5)	8 (40)	7 (30,4)	9 (47,4)

Tabelle 2: Totale und relative Anzahl an Patienten mit kompletten endokrinen Datensets zu jedem einzelnen Zeitpunkt. Die Spalten zeigen die hypophysäre Funktion und insuffiziente Hormonachsen während des Beobachtungszeitraums. Verbesserte und verschlechterte endokrine Funktion beinhaltet partielle Einschränkungen und die Verbesserung oder Verschlechterung von einer oder mehr Achsen. Bei keinem Patienten entstand ein Diabetes insipidus. Zwei Patienten mit Prolaktinom wurden von der Analyse der laktotropen Funktion ausgeschlossen (n=22). Ein Patient mit Akromegalie wurde von der Analyse der somatotropen Funktion ausgeschlossen (n=23). Daten sind in Mengen und Prozenten in Klammern angezeigt.

Bereits nach 3 Monaten wurde bei fünf Patienten wieder eine adäquate Funktion des HVL nachgewiesen. Diese Zahl blieb bis 6 Monate nach OP konstant. Partielle Insuffizienzen fanden sich einen Monat nach der OP bei 14 Patienten. Diese Zahl sank nach 3 und 6 Monaten auf 8 Patienten. Die Prolaktin Konzentrationen dieser Gruppen waren erhöht oder normal und zeigten keine signifikanten Unterschiede. Auf die einzelnen Achsen wird in den folgenden Kapiteln genauer eingegangen.

3.4 Prolaktin

Die Werte von Patienten mit Prolaktinom lagen deutlich über dem Niveau aller anderer Patienten (>200 ng/ml). Bei den übrigen Patienten lag der präoperative Serum-PRL-Spiegel bei $17,63 \pm 16,13$ ng/ml ($n=21$, Median = $14,80$ ng/ml, Min-Max: $0,4-48,1$ ng/ml). Am 5. Postoperativen Tag wurde ein durchschnittlicher Serum-PRL-Spiegel von $9,19 \pm 8,56$ ng/ml ($n=22$, Median = $8,56$ ng/ml, Min-Max: $0,2-29,6$ ng/ml) gemessen. Während weiterer postoperativer Kontrollen wurden nach einem Monat ein Serumlevel von $10,34 \pm 9,69$ ng/ml, nach 3 Monaten $8,87 \pm 8,07$ ng/ml und nach 6 Monaten $9,23 \pm 8,42$ ng/ml bestimmt.

Serum-PRL-Spiegel (ng/ml)	Präoperativ	5 Tage	1 Monat	3 Monate	6 Monate
Mittelwert	17,63	9,20	10,34	8,89	9,23
Median	14,80	7,1	8,45	7,10	7,60
Standardabw.	16,13	8,56	9,69	8,07	8,42
Minimum	0,4	0,2	0,1	0,5	0,5
Maximum	48,1	29,6	36,8	30,5	31,9
n	21	21	20	22	20

Tabelle 3: Übersicht Serum Prolaktin Spiegel Es wurden die aktenkundigen Serum Prolaktinspiegel von allen Patienten im Beobachtungszeitraum ausgewertet. Patienten mit Prolaktinom wurden ausgeschlossen. Insgesamt zeigte sich eine postoperative mittlere Stabilisierung der Werte zwischen 8,89 und 10,34 ng/ml. Eine deutliche Verringerung der Std. Abweichung indiziert mehr normwertige Prolaktin Spiegel postoperativ als präoperativ.

3.4.1 Prolaktin bei Panhypopituitarismus und partiellem Ausfall

Die mittleren Serum-PRL-Spiegel aller Patienten mit Panhypopituitarismus lagen präoperativ bei $2,38 \pm 3,19$ ng/ml. Bei der letzten Kontrolle lagen diese immer noch bei $2,06 \pm 1,69$ ng/ml. Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraums nur partiell eingeschränkte oder normale HVL Funktion aufweisen konnten hatten einen Serum-PRL-Spiegel präoperativ von $23,73 \pm 15,12$ ng/ml. Dieser sank bis zur letzten Kontrolle auf $11,79 \pm 8,40$ ng/ml. Die gemessenen Serum-PRL-Spiegel waren damit sowohl präoperativ als auch zu allen Zeitpunkten postoperativ signifikant niedriger bei Patienten mit Panhypopituitarismus $p < 0,01$.

Panhypopituitarismus (n=7)	Präoperativ	5 Tage	1 Monat	3 Monate	6 Monate
Median	1,2*	0,9*	1,8*	1,2*	1,25*
Min	0,4	0,2	0,1	0,5	0,5
Max	8,8	4,5	5,6	6,5	4,8
Partielle und volle Erholung (n=13)	Präoperativ	5 Tage	1 Monat	3 Monate	6 Monate
Median	18*	11,9*	11,7*	9,7*	9,5*
Min	1,2	1,2	1,9	1,9	0,8
Max	48,1	29,6	36,8	30,5	31,9

Tabelle 4: Mediane Serum-PRL-Spiegel (ng/ml) und endokrines Outcome Patienten wurden einer Gruppe basierend auf dem Outcome nach 6 Monaten follow-up zugeteilt. Es wurden die medianen Serum-PRL-Spiegel und Bereiche dieser Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraums dargestellt. Die „Panhypopituitarismus“ Gruppe wurde mit der „partielle und volle Erholung“ Gruppe verglichen. Signifikante Unterschiede: *= $p < 0.01$.

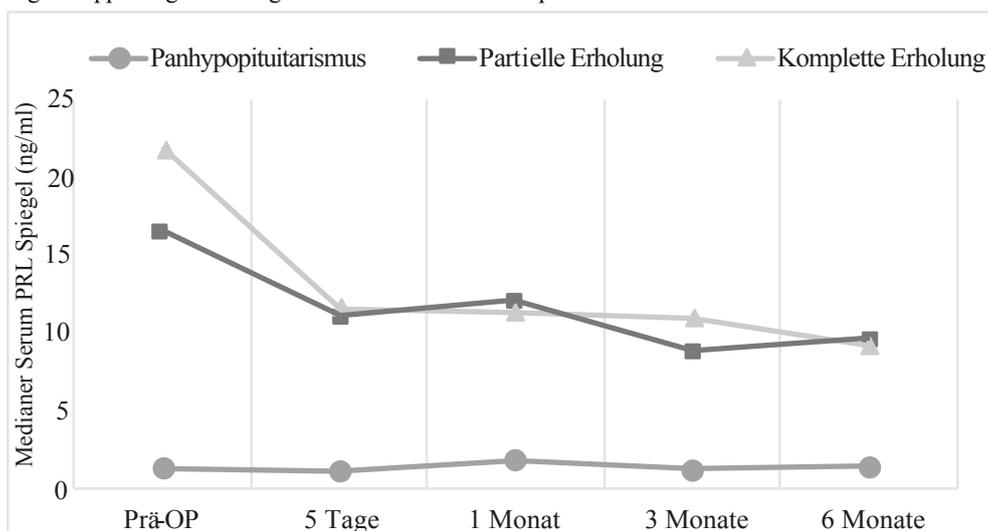


Abbildung 1: Mediane Serum-PRL-Spiegel Dargestellt werden die medianen Serum-PRL-Spiegel aller 3 Outcome Gruppen gegeneinander. Die Anzahl n der Prolaktinwerte zu jedem Zeitpunkt kann Tabelle 3 entnommen werden. Es zeigt sich anhand der Kurven ein eindeutiger Trend zur Normalisierung hoher präoperativer PRL-Spiegel in der vollen und partiellen Erholung Gruppe nach einer OP. Im Gegensatz dazu bleiben die niedrigen PRL-Spiegel der Panhypopituitarismus Gruppe auch nach der OP niedrig.

3.5 Corticotrope Achse

Bei Betrachtung der als funktionell wichtigsten corticotropen Achse konnte präoperativ bei 17 (70,8%) Patienten eine Insuffizienz festgestellt werden. Aufgrund der stringenten Substitution von Cortisol durch Hydrocortison sowohl prä- als auch postoperativ war diese Achse bei allen

Patienten am 5. postoperativen Tag insuffizient. Nach 3 Monaten zeigten nur noch 12 Patienten (52,2%) eine inadäquate corticotrope Funktion. Nach 6 Monaten waren es 8 Patienten (38,1%). Die Serum-PRL-Level aller Patienten mit corticotroper Insuffizienz nach 6 Monaten lagen präoperativ median bei 1,40 ng/ml. Patienten mit adäquater corticotroper Funktion am Ende des Beobachtungszeitraums hatten einen medianen Serum-PRL-Level von 18,00 ng/ml, n=13). Diese stellten sich als signifikant höher heraus ($p < 0,01$). Die Serum-PRL-Werte der gleichen Gruppen waren für Patienten mit corticotroper Insuffizienz am 5. Tag postoperativ median 1,10 ng/ml und auf der anderen Seite 10,90 ng/ml. Auch hier konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p < 0,01$). Serum-PRL-Spiegel waren auch im weiteren Verlauf bei Patienten ohne corticotroper Dysfunktion höher als bei Patienten mit insuffizienter corticotroper Achse. Nach einem Monat median 10,70 ng/ml vs. 2,2 ng/ml, $p < 0,01$, nach 3 Monaten median 7,70 ng/ml vs. 2,3 ng/ml, $p < 0,01$ und nach 6 Monaten median 7,60 ng/ml vs. 1,10 ng/ml, $p = 0,0002$.

Während des Beobachtungszeitraums kam es bei 2 Patienten zu einer Addison Krise. Diese fanden sich nicht unter den Patienten, die eine adäquate corticotrope hypophysäre Funktion nach 6 Monaten hatte. Einer dieser Patienten konnte sich von einer corticotropen Insuffizienz präoperativ nach dem Auftreten der Addison Krise wieder erholen.

Corticotrope Insuffizienz	Präoperativ	5 Tage	1 Monat	3 Monate	6 Monate
Median	1,4*	1,1**	2,2**	2,3**	1,1**
Min	0,4	0,2	0,1	0,5	0,5
Max	8,8	4,5	5,6	6,5	4,8
Corticotrope Erholung	Präoperativ	5 Tage	1 Monat	3 Monate	6 Monate
Median	18*	10,9*	10,7*	7,7*	7,6*
Min	1,2	1,2	1,9	1,9	2
Max	32,5	18,9	26,2	24,6	25,5

Tabelle 5: Mediane Serum-PRL-Spiegel (ng/ml) und corticotropes Outcome Patienten wurden einer Gruppe basierend auf dem corticotropen Outcome nach 6 Monaten follow-up zugeteilt. Es werden die medianen Serum-PRL-Spiegel und Bereiche dieser Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraums dargestellt. Die „corticotrope Insuffizienz“ Gruppe wurde mit der „corticotrope Erholung“ Gruppe verglichen. Signifikante Unterschiede: *=p<0.05 **=p<0.01

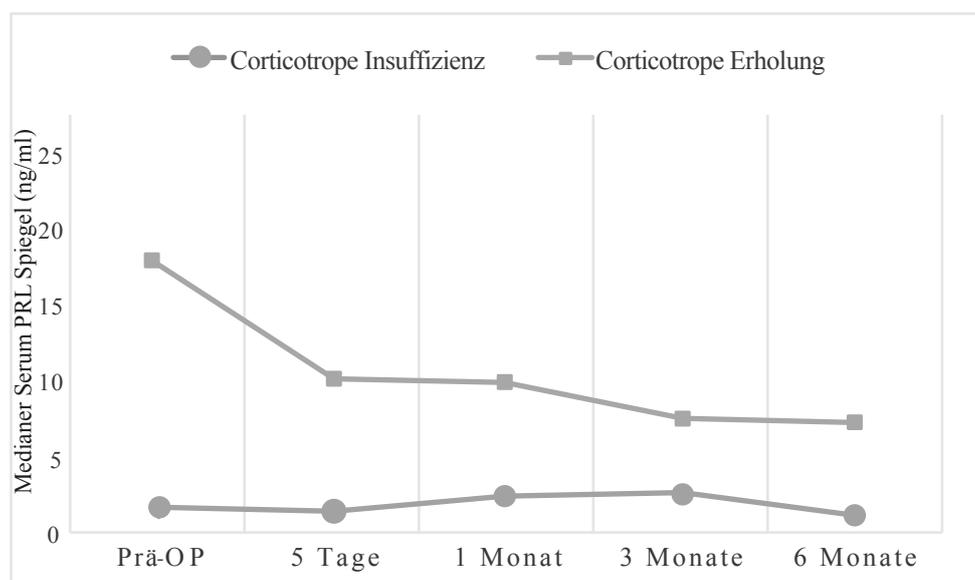


Abbildung 2: Corticotropes Outcome und mediane PRL-Spiegel: Es werden die medianen PRL-Spiegel der zwei Gruppen mit corticotroper Erholung und persistierender corticotroper Insuffizienz verglichen. Die Anzahl n der Prolaktinwerte zu jedem Zeitpunkt kann Tabelle 3 entnommen werden. Es zeigt sich eine eindeutige Erholung hoher präoperativer PRL Spiegel postoperativ für die Gruppe mit corticotroper Erholung gegenüber konstant niedrigen PRL-Spiegel bei abschließender corticotroper Insuffizienz.

3.6 Thyreotrope Achse

Bei weiterer isolierter Betrachtung der thyreotropen Achse wiesen 17 Patienten (70,8%) eine insuffiziente thyreotrope Funktion auf. Bei 2 Patienten (8,33%) erfolgte bereits eine L-Thyroxin Substitutionstherapie. Bei 6 Patienten (25%) war die thyreotrope Funktion normal. Nach einem Monat waren es noch 14 Patienten (66,7%) mit inadäquater Funktion und bereits 7 Patienten (23,3%) ohne thyreotrope Beeinträchtigung.

Im 3 Monate follow-up waren es 15 Patienten mit Insuffizienz und nach 6 Monaten noch 13 Patienten (61.9%). Wie bei Patienten mit corticotroper Insuffizienz wurden die Serum-PRL-Spiegel derer betrachtet, die am Ende des Beobachtungszeitraums insuffizient oder auf Substitution angewiesen waren. Der mittlere präoperative Serum-PRL-Spiegel aller Patienten mit normaler thyreotroper Funktion 6 Monate nach der OP lag bei $18,45 \pm 14,03$ ng/ml (Median: 17,90ng/ml, Min: 1,00ng/ml, Max: 48,10ng/ml). Diese haben sich als nicht signifikant höher herausgestellt ($p=0,07$) als die Spiegel aller Patienten mit Dysfunktion zum gegebenen Zeitpunkt. Dieser lag bei $7,10 \pm 12,58$ ng/ml (Median: 1,70ng/ml, Min: 0,40ng/ml, Max: 32,50ng/ml). Postoperativ wurden ebenfalls höhere Werte gemessen. Mit $11,55 \pm 9,35$ ng/ml (Median: 10,90ng/ml, Min: 1,20ng/ml, Max: 29,60ng/ml) gegenüber $3,95 \pm 5,83$ ng/ml (Median: 1,20ng/ml, Min: 0,20ng/ml, Max: 15,20ng/ml) waren diese Werte allerdings statistisch signifikant ($p<0,05$) Nach einem Monat waren die mittleren Spiegel in der pathologischen Gruppe wieder niedriger. Mit $12,04 \pm 9,85$ ng/ml gegenüber $7,70 \pm 10,51$ ng/ml allerdings nicht signifikant ($p>0,05$). Die Werte nach 3 Monaten lagen bei $10,28 \pm 7,96$ ng/ml vs. $6,12 \pm 9,24$ ng/ml und stellten sich ebenfalls als nicht signifikant heraus ($p>0,05$). Zu dem gleichen Ergebnis kam ich auch nach 6 Monaten. Hier lagen die Werte bei $10,19 \pm 8,26$ ng/ml vs. $5,20 \pm 6,49$ ng/ml. Auch hier konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p>0,05$).

3.7 Gonadotrope Achse

Für die gonadotrope Achse wurde präoperativ nur bei einem Patienten eine adäquate Funktion nachgewiesen. Bei 23 Patienten (95,8%) konnte eine Insuffizienz festgestellt werden. Einen Monat nach der OP waren es nur noch 16 Patienten (76,2%), bei denen eine nicht adäquate Funktion nachgewiesen werden konnte. So auch nach 3 Monaten (69,6%). Am Ende des Beobachtungszeitraums waren es dann nur noch 14 Patienten (66,7%) mit gonadotroper Dysfunktion. Bei erneuter Betrachtung der Serum-PRL-Spiegel von Patienten mit normaler gonadotroper Funktion am Ende des Beobachtungszeitraums gegenüber Patienten mit gonadotroper Dysfunktion zu diesem Zeitpunkt wurden präoperativ in der ersten Gruppe $23,53 \pm 15,27\text{ng/ml}$ gemessen. In der zweiten Gruppe waren die Spiegel mit $8,82 \pm 13,00\text{ng/ml}$ statistisch signifikant ($p=0,04$) niedriger. Postoperativ lagen die Spiegel dann bei $11,99 \pm 7,70\text{ng/ml}$ bzw. $5,91 \pm 8,93\text{ng/ml}$. Hier waren die pathologischen Werte ebenfalls signifikant niedriger ($p<0,05$). Über den restlichen Beobachtungszeitraum konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p>0,05$).

3.8 Somatotrope Achse

Ein Patient zeigte eine Akromegalie und wurde somit endokrinologisch als auch histologisch mit einem hormon-aktiven Somatotropin produzierenden Adenom diagnostiziert. Der Serum-PRL-Spiegel dieses Patienten ist nicht in den Vergleichen inbegriffen. Die IGF-1 Serumwerte aller Patienten mit entsprechenden Normwerten sind in Tabelle 6 zu sehen. Es fanden sich somit präoperativ 7 Patienten (30,4%) mit somatotroper Dysfunktion. Nach einem Monat waren es bereits 9 Patienten (45%). Nach 3 Monaten konnte ein weiterer Anstieg beobachtet werden.

Eine Dysfunktion konnte nun wieder bei 11 Patienten (50%) nachgewiesen werden. Nach 6 Monaten bzw. dem Ende des Beobachtungszeitraums waren es 13 Patienten (61,9%), die keine adäquate somatotrope Funktion aufweisen konnten.

Für die somatotrope Achse konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Serum-PRL-Werten von Patienten mit Dysfunktion und von Patienten mit normaler Funktion ermittelt werden, sowohl präoperativ ($p > 0,05$), als auch postoperativ ($p > 0,05$) bis zum Ende des Beobachtungszeitraums ($p > 0,05$) gab es keinen Unterschied. Dabei wurden die PRL-Werte des Patienten mit STH-produzierendem Adenom nicht berücksichtigt.

IGF-1 Spiegel (ng/ml)	Normwerte	Prä-operativ	5 Tage postoperativ	1 Monat	3 Monate	6 Monate
1	69-200	<25	<25	41	35	29
2	59-177	57	<25		44	38
3	101-267	56	77	73		140
4	59-177	67		79	53	50
5	81-225	67		69	124	77
6	75-212	33	23	90	46	35
7	75-212			58		74
8	87-238		105		<25	<25
9	59-177		41	88	101	
10	59-177	36	52	52	109	90
11	69-200	70	81	67	42	42
12	59-177	59	31	185	64	44
13	87-238	197	214	93	176	100
14	55-166	69	55	104	79	68
15	87-238	141	71	371	87	63
16	94-252		469	185	384	397
17	87-238	153	121	87	196	162
18	75-212	104	104		101	85
19	69-200	147	193	54		
20	59-177	85	72	64	48	43
21	75-212		35	28	57	
22	64-188	70	39	163	<25	<25
23	87-238	141	150	110	108	88
24	109-284	245	259		100	95
n	x	19	21	20	21	21

Tabelle 6: IGF-Spiegel und Normwerte Es werden die IGF-1 Werte aller Patienten im Beobachtungszeitraum und die altersentsprechenden Normwerte, die zur Beurteilung der Achsenfunktion verwendet wurden, dargestellt. Leere Felder bei nicht vorhandenen Daten.

3.9 Symptommanifestation und Zeit bis zur OP

Bezüglich der Zeit zwischen Erstmanifestation der Symptome und OP war die Patientenkohorte sehr inhomogen. Die Zeitspanne reichte vom gleichen Tag bis zu mehreren Monaten. Anhand dieser Zeitspanne konnten Patienten in 3 gleiche Gruppen eingeteilt werden (Abbildung 3). Gruppe A beinhaltet Patienten mit Symptommanifestation in einer Zeit bis zu 7 Tagen vor OP. Gruppe B zeigte bereits bis zu 4 Wochen vor OP erste Symptome. Alle in Gruppe C enthaltenen Patienten wiesen bereits Symptome bis zu mehrer Monate vor Aufnahme und OP auf. Dabei erholten sich Patienten in diesen Gruppen unterschiedlich gut. Patienten mit Prolaktinomen wurden von dieser Einteilung ausgeschlossen.

3 Patienten in Gruppe A erholten sich teilweise nach der OP und 4 Patienten wiesen nach 6 Monaten einen Panhypopituitarismus auf. In Gruppe B hingegen konnten sich bereits 3 Patienten voll erholen, 3 partiell und nur zwei Patienten zeigten nach 6 Monate noch keine adäquate hypophysäre Funktion. Gruppe C zeigte ein ähnliches Bild mit 2 Patienten mit erholter hypophysärer Funktion, 2 partiell erholten Patienten und 2 Patienten mit Panyhypopituitarismus 6 Monate nach OP.

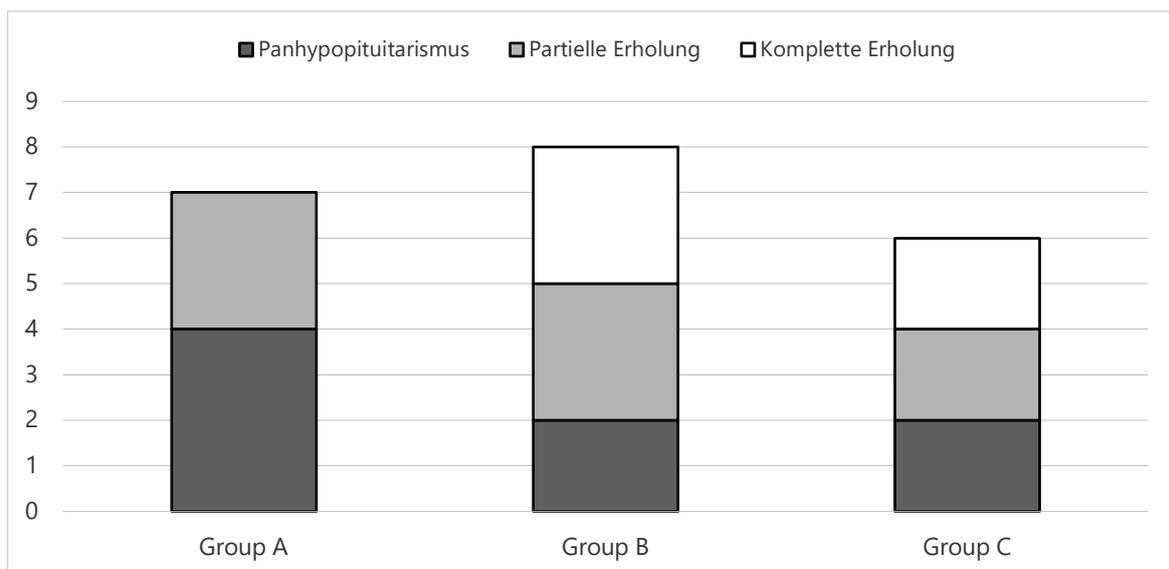


Abbildung 3: Symptommanifestation und endokrines Outcome Es wurden drei Kategorien mit Bezug auf die Dauer von Symptombeginn bis OP erstellt. Gruppe A: 0 - 7 Tage, Gruppe B: 1 – 4 Woche, Gruppe C: >4 Wochen. Prolaktinome wurden nicht einbezogen. Es kann eine Zunahme des relativen Anteils von Patienten mit kompletter Erholung bei längerer Dauer zwischen Symptombeginn und OP beobachtet werden.

	Gruppe A (n=7)	Gruppe B (n=8)	Gruppe C (n=6)
Panhypopituitarismus	4	2	2
Partielle Erholung	3	3	2
Komplette Erholung	0	3	2
Neurol. Defizit	7	4	1
Medianes Alter	3.5	31.85	15.85
Nekrose	2	3	4
Hämorrhagie	5	5	2

Tabelle 7: Symptommanifestation und endokrines Outcome Tabellarische Darstellung der Daten aus Abb. 3 mit endokrinem Outcome, Symptommhäufigkeit, Alter und Typ der Apoplexie.

Alle drei Gruppen wiesen ebenfalls in Bezug auf Symptomatik und Histologie Unterschiede auf. So zeigten sich bei 7 Patienten in Gruppe A neurologische Symptome und ein Verhältnis von 5 hämorrhagischen Apoplexien zu 2 nekrotischen Apoplexien. Dieses Verhältnis sowie die Rate an neurologischen Symptomen nahmen in Gruppe B und C weiter ab. So zeigten in Gruppe B nur noch 4 Patienten (50%) neurologische Symptomatik und das Verhältnis von hämorrhagischen zu nekrotischen Apoplexien war weiter ausgeglichen (5:3). In Gruppe C zeigte dann nur noch ein Patient neurologische Symptome und das histologische Verhältnis veränderte sich zu 4:2 (Fischer's $p > 0,1$). Es gab zwischen den 3 Gruppen keine signifikanten Altersunterschiede. Jedoch konnten zwischen Gruppe A und Gruppe B erneut signifikante Unterschiede zwischen den medianen Prolaktinspiegeln gefunden werden ($p < 0,01$).

4 Diskussion

4.1 Alter bei OP

Das Alter der Kohorte in dieser Arbeit lag im Mittel bei 64 Jahren, bei Männern bei 66 Jahren und bei Frauen bei 61 Jahren. Wir konnten sehen, dass das Alter aller Patienten mit abschließendem Panhypopituitarismus deutlich höher war als bei Patienten mit partieller oder kompletter Erholung der neuroendokrinen Funktion. Die Signifikanz dieses Unterschieds ($p < 0,01$) lässt darauf schließen, dass im Falle einer Apoplexie das Alter des Patienten durchaus einen Einfluss auf das Outcome hat. Dies mag verschiedene Gründe haben. Co-Morbiditäten im Alter, neurokognitive Defizite und Regenerationsfähigkeit spielen dabei sicherlich eine Rolle. Die Compliance bei der Medikamenteneinnahme und bei der Inanspruchnahme von rehabilitierenden Maßnahmen kann ebenfalls eine Rolle spielen.

4.2 Neuroendokrine Funktion vor der Operation

Hypopituitarismus bei hypophysärer Apoplexie ist ein häufiges Symptom. Dabei spielen Mechanismen wie mechanische Schädigung der Hypophyse, Unterbindung der Blutversorgung oder Schädigung des Hypophysenstiels eine Rolle.

Schaut man sich die Daten vor der Operation an, erkennt man, dass bereits bei 7 (29,2%) Patienten die komplette neuroendokrine Funktion verloren war. Bei 17 (70,8%) war die corticotrope Achse betroffen, bei 7 (30,4%) Patienten die somatotrope, bei 17 (70,8%) die thyreotrope, bei 23 (95,8%) die gonadotrope und bei 9 (37,5%) Patienten die laktotrope Achse. Lediglich ein Patient konnte eine noch adäquate neuroendokrine Funktion aufweisen. 2 Patienten zeigten sogar eine Addison-Krise vor der OP.

4.3 Neuroendokrine Erholung nach transssphenoidaler Operation

4.3.1 Erholung der Hormonachsen

Ausgehend von diesen Daten kann die Eingangsfrage nur mit Hilfe der Ergebnisse zur Erholung der neuroendokrinen Hormonfunktion beantwortet werden. Dabei haben wir alle hormonellen Achsen des anterioren Hypophysenvorderlappens betrachtet und die Erholung jener Hormone im zeitlichen Verlauf beurteilt. Dabei war 6 Monate nach dem Eingriff die corticotrope Funktion bei noch mind. 50% aller Patienten gestört, ebenso bei 50% der Patienten die somatotrope und thyreotrope Achse.

In der Literatur findet man in anderen Studien Werte zwischen 58% – 87% für corticotrope, 48% - 89% thyreotrope und 43% bis 86% für gonadotrope Insuffizienz (11-13, 65, 66). Diese Serien zeigen ebenfalls das Outcome nach operativer Therapie. Die Ergebnisse dieser Arbeit ordnen sich hier gut ein. Gruber et al. 2006 beschreiben, dass (ähnlich wie in dieser Arbeit) bei lediglich 23,8% der operierten Patienten postoperativ keine Hormonersatztherapie von Nöten war (11). Kombiniert, wiesen auch nur 38,1% der Patienten eine Insuffizienz aller Achsen am Ende des follow-up Zeitraums auf. Dies heißt, dass bei 38,1% der Patienten ein oder mehr Achsen insuffizient waren.

47,4% der Patienten wiesen 6 Monate postoperativ eine laktotrope Insuffizienz auf. Damit konnte sich bei diesen Patienten der Serum-PRL-Spiegel nicht erholen. Dem gegenüber standen 37,5% der Patienten mit präoperativ zu niedrigen Serum-PRL-Spiegeln. Damit konnte auch hier insgesamt eine Verbesserung erreicht werden.

Zusammenfassend konnten sich somit 20% aller Patienten (4 von 20 Patienten, ein Patient mit präoperativ normaler Funktion ausgeschlossen) mit Bezug auf die neuroendokrine Funktion erholen. Vor allem die Erholungsrate von 50% der corticotropen Achse ist dabei hervorzuheben. Hinzu kommen thyreotrope Verbesserungen in 18% und gonadotrope Verbesserungen in 26% der Patienten.

Im Bezug auf neurologische Symptome konnten sich alle 9 Patienten mit präoperativ visuellen Einschränkungen und 7 Patienten mit Hirnnervenausfällen erholen. Am Ende des Beobachtungszeitraumes wurden keine residuellen neurologischen Einschränkungen festgestellt.

4.3.2 Serum-PRL prädiktiver Marker für besseres endokrines Outcome

Die Ergebnisse zeigen, dass die neuroendokrine Erholung der einzelnen Achsen im Zusammenhang mit präoperativen Prolaktin Serumspiegeln steht. Dabei wurde ein starker Zusammenhang zwischen präoperativen Prolaktin-Werten und einer kompletten Erholung nach 6 Monaten der neuroendokrinen Funktion ($p < 0,01$) und der Erholung der corticotropen Funktion ($p < 0,01$) gefunden. Wir konnten jedoch keinen signifikanten Unterschiede im Bezug auf Erholung der somatotropen, thyreotropen und gonadotropen Achse nach 6 Monaten finden.

4.3.3 Konservative im Vergleich zu operativer Therapie weiterhin kontrovers

In der aktuellen Literatur herrscht kein Konsensus bezüglich der besten Behandlungsstrategie für Patienten mit Hypophysenapoplexie. Einige Studien legen ein besseres neuroendokrines und neurologisches Outcome bei milden Apoplexieformen mit konservativer Therapie nahe (6, 11, 12, 41). Wobei die operative Therapie in diesen Studien allein durch neurologische und visuelle Symptome indiziert war. Hier spielte das neuroendokrine Outcome für keinerlei Therapiearme eine Rolle. Ayuk et al. berichten von besserem corticotropem Outcome bei konservativ behandelten Patienten. (28% vs. 13%) (12). Sibal et al. im Gegenteil, fanden bei operativ behandelten Patienten eine 100% Erholungsrate der visuellen Symptomatik und bei 19% eine Normalisierung der hypophysären Funktion im Vergleich zu 11% in der konservativen Gruppe (41). Leyer et al. berichten von keinerlei Unterschieden zwischen

konservativer und operativer Therapie in Bezug auf neuroendokrines und visuelles Outcome. Dort kam es in 52% der Fälle zu einem Panhypopituitarismus und in 91% der Fälle zu partieller oder kompletter Rückbildung visueller Symptome. Liu et al. berichten in einer retrospektiven Studie von einer Kortisol –Substitutionstherapie in 54% aller Patienten nach 6 Monaten (10). Darüber hinaus kam es zu einer stetigen Abnahme dieser Quote über den gesamten 2 Jahre Beobachtungszeitraum. Arafah et al. zeigten, dass die neuroendokrine Funktion nach Operation in einem kurzen Beobachtungszeitrum ebenfalls besser wird (46).

Die bereits publizierten Ergebnisse zeigen klar, dass Hypophysenapoplexien im Hinblick auf das Outcome konservativ und operativ behandelt werden können. Jedoch müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da Fallserien immer durch ihre Reproduzierbarkeit limitiert sind. Dies basiert hauptsächlich auf dem Bias, dass Patienten mit milden Formen von Apoplexien wahrscheinlicher konservativ behandelt werden, wohingegen schwere Verläufe wohl eher operativ versorgt werden.

In dieser Arbeit präsentierten nur 9 Patienten visuelle Symptome, was für insgesamt mildere Apoplexie Verläufe in dieser Kohorte sprechen könnte. Andere Studien haben Kohorten mit höheren Raten an komatösen Patienten, visuellen Beeinträchtigungen und neurologischen Symptomen untersucht (11, 41, 46). Dies wird vor allem in der breiten Prävalenz neurologischer Symptome (30% - 90%) unabhängig der Therapieform in diesen Studien deutlich. Man muss daher sagen, dass mangels randomisierter Studien die Überlegenheit einer Therapieform gegenüber der anderen nicht bekannt ist. Aufgrund des ethischen Dilemmas einer Randomisierung und dem Vorenthalten einer möglicherweise wichtigen Therapie erscheint die Verwendung von Biomarkern als Ausweg umso wichtiger. Sie können schwere Fälle identifizieren und einer OP zuordnen, während mildere Fälle weiterhin konservativ behandelt werden können.

4.4 Scoring Systeme zur Therapieentscheidung ohne quantitative Marker

Wie bereits erwähnt gibt es bisher Ansätze die endokrinologischen Symptome bei Apoplexie in die Entscheidung für oder gegen eine OP einfließen zu lassen. Glezer et. haben in ihren Scoring-Systemen noch keine endokrinologischen Symptome berücksichtigt (3). Zayour et al. haben bereits quantitative Parameter, wie den ISP, berücksichtigt, um auf das Ausmaß und die Dringlichkeit zu schließen (42). Jho et al. haben schließlich endokrinologische Symptome berücksichtigt. Dabei wurden Apoplexien in asymptomatische radiographische Hämorrhagie oder Nekrose (Grad 1), Apoplexien mit Endokrinopathien (Grad 2), Kopfschmerzen (Grad 3), okulären Paresen (Grad 4) und visuellen Defiziten oder Vigilanzminderungen (Grad 5) eingeteilt. Hier war der Rückgang der Symptome bei Patienten in niedrigeren Graden nach OP besser als in hohen Graden. Jedoch wurde in dieser Serie nur chirurgisch behandelt. Es wird bereits erwähnt, dass einige Patienten für eine konservative Therapie in Frage gekommen wären. Ein Vergleich zwischen konservativer Therapie und operativer Versorgung wurde jedoch nicht aufgestellt (48). Hier zeigt sich eine große Schwäche in diesem und anderen Scoring- und Grading-Systemen. Sie beruhen bisher nur auf klinischen Gesichtspunkten. Diese Studie bietet mit dem Prolaktin Serumspiegel einen potenziellen quantitativen Marker für Scoring- und Grading- Systeme, der für die Remission von Symptomen in allen Bereichen, v.a. aber der corticotropen Achse prädiktiv sein kann.

4.4.1 Weitere präoperative Faktoren, die das Outcome beeinflussen

Das angestrebte Ziel ist Patienten zu identifizieren, die auch in nicht akuten Fällen von einer Operation profitieren und das Potenzial zur neuroendokrinen Rehabilitation aufweisen. Wie anfänglich erwähnt, gibt es bisher keinen Biomarker, der bei diesem Entscheidungsprozess helfen kann. Deshalb haben wir Patienten über einen langen Beobachtungszeitraum nach Operation kontrolliert und die präoperativen Prolaktin Serumspiegel analysiert. Wir haben, wie

oben beschrieben, starke Zusammenhänge zwischen PRL-Spiegeln und neuroendokrinem Outcome gefunden. Dabei waren die PRL-Spiegel bei Patienten mit persistierendem Panhypopituitarismus niedriger als bei Patienten mit partieller oder kompletter Erholung. Ähnliche Zusammenhänge bestanden, wie beschrieben, beim corticotropen Outcome.

Zayour et al. haben erhöhten ISP und Prolaktin Serumspiegel mit neuroendokrinem Outcome in Zusammenhang gebracht (42). Bei nur 12 Wochen Beobachtungszeitraum konnte eine inverse Beziehung zwischen erhöhtem ISP und niedrigen Prolaktinspiegeln gefunden werden. Dies war gleichzusetzen mit einer niedrigeren Erholungsrate der neuroendokrinen Funktion. Vorherige Studien an Patienten mit hypophysären Adenomen und „stalk syndrome“ zeigten einen Zusammenhang zwischen normalen oder erhöhten Prolaktin Serumspiegeln und postoperativer neuroendokriner Erholung (44, 47, 67, 68). Aus praktischer Sicht ist zudem die Bestimmung des ISP invasiv und daher aufwändig. Eine Bestimmung der PRL-Spiegel dagegen im Verhältnis einfach. Berücksichtigt man dies, könnten sich präoperative Prolaktin Serumspiegel als sinnvolles und hilfreiches Tool im klinischen Entscheidungsprozess bei Patienten mit Hypophysenapoplexie darstellen. Dies bedeutet, dass unmessbare bis erniedrigte Werte Panhypopituitarismus vorhersagen könnten und dass hochnormale bis erhöhte Werte für neuroendokrine Rehabilitation postoperativ sprechen könnten. Dieses Wissen wäre ein weiteres Argument in der Diskussion um konservative gegenüber operativer Therapie.

4.5 Erholung unabhängig von Symptombeginn

Neben der Entscheidung für eine konservative oder operative Therapie spielt auch der Zeitpunkt einer Intervention eine große Rolle. Die Frage, ob eine Operation nur in akuten Fälle indiziert ist oder ob dies zu einem schlechteren neuroendokrinen Outcome im Vergleich zur konservativen Therapie führt, bleibt offen. Alle bisherigen Studien haben Interventionen innerhalb der ersten 4 Wochen nach Symptombeginn durchgeführt. In dieser Studie wurde

jedoch eine Operation unabhängig vom Symptombeginn durchgeführt. Die Zeit bis zur OP in der Kohorte variierte. Es ist daher interessant, dass eine neuroendokrine Rehabilitation regelmässig bei Patienten zu sehen war, die nach über einer Woche nach Symptombeginn operiert wurden. Wir konnten beobachten, dass die neuroendokrine Funktion bei Patienten mit hohen Prolaktin Serumspiegeln auch Wochen nach der Apoplexie sich noch verbesserte. Kurzum besteht damit offenbar kein Zusammenhang zwischen der Zeit zwischen Apoplexie zur Operation und neuroendokriner Erholung. Dies stellt die aktuelle Empfehlung zur Operation in akuten Fällen infrage (20). Man muss hier jedoch auch berücksichtigen, dass die Patientenkohorte, die in dieser Arbeit in Gruppe A eingeteilt wurde insgesamt von schlimmeren Verläufen betroffen war und einen deutlich höheren Altersdurchschnitt und damit mehr Co-Morbiditäten aufgewiesen hatte. Im Umkehrschluss waren die Patienten in Gruppe B und C im Durchschnitt jünger und wiesen präoperativ höhere Serum-PRL-Spiegel auf. Dies unterstützt allen voran die These, dass vor allem jüngere Patienten nach einer OP, unabhängig von der Zeit bis zur OP, von dieser profitieren.

4.6 Limitation

Hypophysäre Apoplexien sind verhältnismässig selten. Daraus ergibt sich durch das retrospektive Studiendesign ein großer Vorteil. Es kann auf beliebig viele Daten in der Vergangenheit zurückgegriffen werden ohne prospektiv auf höhere Fallzahlen warten zu müssen. Durch die schnelle Verfügbarkeit der Daten und der schnellen Durchführbarkeit ergeben zusätzlich sich nur geringe Kosten für eine solche Studie, was die Realisierung eines solchen Projektes deutlich vereinfacht. Der Nachteil, der sich daraus ergibt ist jedoch die mangelnde Möglichkeit die Studie proaktiv anzupassen. Datenlücken oder wichtige Zusatzinformationen können nicht nacherhoben oder bei zukünftigen Patienten berücksichtigt werden. Wir fanden in den zur Verfügung stehenden Daten vereinzelte Datenlücken, die auf

fehlende Laborwerte und mangelnde Dokumentation zurückzuführen sind. Diese machen eine statistische Auswertung und Interpretation schwieriger und lenken die Aussagekraft der gesammelten Daten.

Über den ganzen Studienzeitraum hinweg wurden alle Patienten von dem gleichen Neurochirurgen operiert und dem gleichen Endokrinologen weiterbehandelt. Dies sorgte für eine standardisierte Umgebung hinsichtlich Behandlungsablauf und Methodik. Dieses Setup ermöglichte die fortführende longitudinale Sammlung an Daten mit den oben angesprochenen Limitationen.

Die Evaluation der corticotropen Funktion erfolgte mittels ACTH-Testung nach 3 Monaten. Damit wurde die corticotrope Achse bis zu diesem Zeitpunkt allein anhand der Basis Cortisol Serumspiegel bewertet. Insulintoleranztestungen, welche für eine exakte Interpretation als Standard angesehen werden, wurden in der akuten Phase nicht durchgeführt. Dies führt dazu, dass die corticotrope Verbesserung unmittelbar nach der OP bis 3 Monate nicht eindeutig als Verbesserung oder vorherige Falschdiagnose identifiziert werden kann.

Die Testung der somatotropen Achse beruhte auf IGF-1 und GH Serumspiegeln, die aus den Labordaten entnommen wurden. Diese geben keinen genauen Aufschluss über eine somatotrope Insuffizienz, sondern eine ungenaue Einschätzung. IGF-1 sinken nur langsam nach einer Apoplexie, weswegen sie in der akuten Phase, speziell vor der Operation, nicht verlässlich sind.

Durch das retrospektive Studiendesign sind keine Anpassungen der Methodik möglich gewesen. Hier ist in der Zukunft bei prospektivem Design eine Überarbeitung der Methodik notwendig.

4.7 Ausblick

Die Entscheidungsfindung in der Behandlung von Patienten mit Hypophysenapoplexien wird, ohne randomisierte Studien, auch in der Zukunft hauptsächlich durch visuelle und neurologische Symptome geprägt werden. Diese Arbeit soll einen neuen Fokus auf das neuroendokrine Outcome im Behandlungsprozess liefern. Sie stellt in Aussicht, dass hochnormale oder erhöhte Prolaktin Serumspiegel präoperativ einen günstigen neuroendokrinen Verlauf anzeigen können. Nicht-messbare Prolaktinwerte könnten dann in einer konservativen Therapie mit adäquater Substitution enden, sofern aus neurologischen oder ophtalmologischen Gesichtspunkten keine Operation indiziert ist. Erste oben beschriebene Scoring Systeme berücksichtigen die neuroendokrine Funktion, jedoch weiterhin ohne quantitative Marker. Abschließend demonstrieren die Daten, dass präoperative Prolaktin Serumspiegel ein wertvolles klinisches Tool in Bezug auf hypophysäre Rehabilitation sein können.

5 Zusammenfassung

Die hypophysäre Apoplexie ist eine ernste Komplikation eines bestehenden hypophysären Adenoms mit verschiedenen klinischen Manifestationen von milden Kopfschmerzen zu neurologischen Ausfällen und letztendlich komatösen Zuständen reichend. Die Behandlung kann operativ oder konservativ (z.B. mit Hydrocortison) erfolgen. Bei akuten neurologischen und visuellen Symptomen ist die chirurgische Versorgung Methode der Wahl, obwohl es aktuell kaum Daten gibt, die eine Überlegenheit der chirurgischen gegenüber der konservativen Versorgung in Bezug auf das visuelle, neurologische und endokrine Outcome zeigen. Die Entscheidungsfindung ist nach wie vor kontrovers und die Empfehlungen für eine operative Therapie basieren auf niedrigen Evidenzgraden. Sie stellen vor allem visuelle Beeinträchtigungen in den Vordergrund. Die endokrine Funktion, besonders Marker, die Patienten mit hoher Chance auf eine postoperative endokrine Erholung identifizieren werden in der Literatur nicht ausreichend beschrieben.

Es wurden die Daten von 24 Patienten (m:w/ 16:8) mit einem medianen Alter von 64 Jahren (38 bis 83 Jahre) ausgewertet. Alle Patienten stellten sich mit Hypophysenapoplexie vor und wurden transsphenoidal operativ versorgt, ungeachtet der verstrichenen Zeit seit Symptombeginn. Es handelte sich um 14 nekrotische und 10 hämorrhagische Apoplexien.

Präoperativ zeigten 7 (29,2%) Patienten einen kompletten endokrinen Ausfall des Hypophysenvorderlappens. 16 (66,6%) Patienten zeigte partielle endokrine Ausfälle und ein (4,17%) Patient zeigte eine normale hypophysäre neuroendokrine Funktion. Komplette neuroendokrine Insuffizienz hielt bei 7 Patienten (29,2%) an, während eine Verbesserung der hypophysären Funktion bei 13 Patienten (57,1%) beobachtet wurde. Präoperative Prolaktinspiegel zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit dem postoperativen endokrinen Outcome. Genauer erholten sich alle Patienten mit einem präoperativen Prolaktin von 8,8 ng/ml oder höher komplett oder partiell. Die verstrichene Zeit zwischen

Symptombeginn und operativer Versorgung (0-7 Tage vs. 1-4 Wochen vs. >4 Wochen) zeigte keinen signifikanten Unterschied mit dem endokrinen Outcome postoperativ.

Die Daten zeigen einen klaren Zusammenhang zwischen hohen und normalen Serum-PRL-Spiegeln präoperativ und einem besseren postoperativen endokrinen Ergebnis. Es kann angenommen werden, dass Patienten selbst bei verspäteter Diagnosestellung noch von einer operativen Therapie profitieren können. Der Serum-Prolaktin-Spiegel kann dabei ein valider Biomarker bei der Therapieentscheidung in der Zukunft sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Ramakrishnan VR, Suh JD, Lee JY, O'Malley BW, Jr., Grady MS, Palmer JN. Sphenoid sinus anatomy and suprasellar extension of pituitary tumors. *Journal of neurosurgery*. 2013;119(3):669-74.
2. McGregor GP, Lang RE. Oxytocin in the male: an old hormone growing sexy with age. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(2):83-6.
3. Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(3):259-64.
4. Quinkler M. [Addison's disease]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2012;107(6):454-9.
5. Onesti ST, Wisniewski T, Post KD. Pituitary hemorrhage into a Rathke's cleft cyst. *Neurosurgery*. 1990;27(4):644-6.
6. Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, Drake W, Reddy N, Lanyon M, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clinical endocrinology*. 2011;74(1):9-20.
7. Wakai S, Fukushima T, Teramoto A, Sano K. Pituitary apoplexy: its incidence and clinical significance. *Journal of neurosurgery*. 1981;55(2):187-93.
8. Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2007;156(2):203-16.
9. Rovit RL, Fein JM. Pituitary apoplexy: a review and reappraisal. *Journal of neurosurgery*. 1972;37(3):280-8.
10. Liu ZH, Chang CN, Pai PC, Wei KC, Jung SM, Chen NY, et al. Clinical features and surgical outcome of clinical and subclinical pituitary apoplexy. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2010;17(6):694-9.
11. Gruber A, Clayton J, Kumar S, Robertson I, Howlett TA, Mansell P. Pituitary apoplexy: retrospective review of 30 patients--is surgical intervention always necessary? *Br J Neurosurg*. 2006;20(6):379-85.
12. Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, Gittoes NJ. Acute management of pituitary apoplexy--surgery or conservative management? *Clinical endocrinology*. 2004;61(6):747-52.
13. Randeve HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CB, Wass JA. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clinical endocrinology*. 1999;51(2):181-8.
14. Russell SJ MK. Pituitary apoplexy. In: Swearingen B BB, editor. *Diagnosis and management of pituitary disorders*. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 368.
15. Nawar RN, AbdelMannan D, Selman WR, Arafah BM. Pituitary tumor apoplexy: a review. *J Intensive Care Med*. 2008;23(2):75-90.
16. Pal A, Capatina C, Tenreiro AP, Guardiola PD, Byrne JV, Cudlip S, et al. Pituitary apoplexy in non-functioning pituitary adenomas: long term follow up is important because of significant numbers of tumour recurrences. *Clinical endocrinology*. 2011;75(4):501-4.
17. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):613-9.
18. Molitch ME, Russell EJ. The pituitary "incidentaloma". *Annals of internal medicine*. 1990;112(12):925-31.
19. Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1997;26(1):233-53.

20. Arita K, Tominaga A, Sugiyama K, Eguchi K, Iida K, Sumida M, et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. *Journal of neurosurgery*. 2006;104(6):884-91.
21. Fahlbusch R, Buslei R. The WHO classification of pituitary tumours: a combined neurosurgical and neuropathological view. *Acta neuropathologica*. 2006;111(1):86-7.
22. Hardy J. The transsphenoidal surgical approach to the pituitary. *Hosp Pract*. 1979;14(6):81-9.
23. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Annals of internal medicine*. 1994;120(10):817-20.
24. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2006;154(5):753-8.
25. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2009;23(5):625-38.
26. Aron C FJ, Tyrrel JB. Hypothalamus & Pituitary. *Basic and Clinical Endocrinology: Greenspan FS, Strewler GJ (eds.); 2001. p. 100-62.*
27. Biller BM. Hyperprolactinemia. *Int J Fertil Womens Med*. 1999;44(2):74-7.
28. Molitch ME, Thorner MO, Wilson C. Management of prolactinomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(4):996-1000.
29. Molitch ME. Management of incidentally found nonfunctional pituitary tumors. *Neurosurgery clinics of North America*. 2012;23(4):543-53.
30. Reincke M, Allolio B, Saeger W, Menzel J, Winkelmann W. The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *Jama*. 1990;263(20):2772-6.
31. Nishizawa S, Ohta S, Yokoyama T, Uemura K. Therapeutic strategy for incidentally found pituitary tumors ("pituitary incidentalomas"). *Neurosurgery*. 1998;43(6):1344-8; discussion 8-50.
32. Igarashi T, Saeki N, Yamaura A. Long-term magnetic resonance imaging follow-up of asymptomatic sellar tumors. -- their natural history and surgical indications. *Neurologia medico-chirurgica*. 1999;39(8):592-8; discussion 8-9.
33. Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Modder U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas - results of a prospective study. *Clinical endocrinology*. 1999;51(1):109-13.
34. Chambers EF, Turski PA, LaMasters D, Newton TH. Regions of low density in the contrast-enhanced pituitary gland: normal and pathologic processes. *Radiology*. 1982;144(1):109-13.
35. Molitch ME, Gillam MP. Lymphocytic hypophysitis. *Hormone research*. 2007;68 Suppl 5:145-50.
36. Elster AD. Modern imaging of the pituitary. *Radiology*. 1993;187(1):1-14.
37. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Unusual causes of sellar/parasellar masses in a large transsphenoidal surgical series. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(10):3455-9.
38. Naidich MJ, Russell EJ. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1999;28(1):45-79, vi.
39. Verrees M, Arafah BM, Selman WR. Pituitary tumor apoplexy: characteristics, treatment, and outcomes. *Neurosurgical focus*. 2004;16(4):E6.
40. Leyer C, Castinetti F, Morange I, Gueydan M, Oliver C, Conte-Devolx B, et al. A conservative management is preferable in milder forms of pituitary tumor apoplexy. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(7):502-9.

41. Sibal L, Ball SG, Connolly V, James RA, Kane P, Kelly WF, et al. Pituitary apoplexy: a review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. *Pituitary*. 2004;7(3):157-63.
42. Zayour DH, Selman WR, Arafah BM. Extreme elevation of intrasellar pressure in patients with pituitary tumor apoplexy: relation to pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5649-54.
43. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62(6):1173-9.
44. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(5):1789-93.
45. Arafah BM, Harrington JF, Madhoun ZT, Selman WR. Improvement of pituitary function after surgical decompression for pituitary tumor apoplexy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990;71(2):323-8.
46. Arafah BM, Kailani SH, Nekl KE, Gold RS, Selman WR. Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(2):348-54.
47. Bergsneider M, Mirsadraei L, Yong WH, Salamon N, Linetsky M, Wang MB, et al. The pituitary stalk effect: is it a passing phenomenon? *Journal of neuro-oncology*. 2014;117(3):477-84.
48. Jho DH, Biller BM, Agarwalla PK, Swearingen B. Pituitary apoplexy: large surgical series with grading system. *World Neurosurg*. 2014;82(5):781-90.
49. Mason RB, Nieman LK, Doppman JL, Oldfield EH. Selective excision of adenomas originating in or extending into the pituitary stalk with preservation of pituitary function. *Journal of neurosurgery*. 1997;87(3):343-51.
50. Russell SJ MK. Pituitary apoplexy Buch. In: Swearingen B BB, editor. *Diagnosis and management of pituitary disorders*. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 368.
51. Schlechte JA. Clinical impact of hyperprolactinaemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1995;9(2):359-66.
52. Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, Jaffe RB. Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: long term follow-up. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(5):1711-9.
53. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *The New England journal of medicine*. 1985;312(21):1364-70.
54. Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, Cozzi R, Chiodini PG. [Medical treatment of acromegaly with dopaminergic agents]. *Minerva endocrinologica*. 1990;15(1):23-7.
55. Stevenaert A, Beckers A. Presurgical octreotide treatment in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993;129 Suppl 1:18-20.
56. Melmed S, Ho K, Klibanski A, Reichlin S, Thorner M. Clinical review 75: Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1995;80(12):3395-402.
57. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ. Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1994;30(3):557-65.
58. Ikeda H, Jokura H, Yoshimoto T. Transsphenoidal surgery and adjuvant gamma knife treatment for growth hormone-secreting pituitary adenoma. *Journal of neurosurgery*. 2001;95(2):285-91.
59. Shalet SM. Effect of irradiation treatment on gonadal function in men treated for germ cell cancer. *European urology*. 1993;23(1):148-51; discussion 52.

60. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3888-921.
61. Sievers C, Brubach K, Saller B, Schneider HJ, Buchfelder M, Droste M, et al. Change of symptoms and perceived health in acromegalic patients on pegvisomant therapy: a retrospective cohort study within the German Pegvisomant Observational Study (GPOS). *Clinical endocrinology.* 2010;73(1):89-94.
62. McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, Mendenhall WM, Marcus RB, Jr., Rhoton AL, et al. Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1997;39(2):437-44.
63. Growth Hormone Research S. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2000;85(11):3990-3.
64. Sachs L. *Angewandte Statistik, Anwendung statistischer Methoden.* Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 1999.
65. Bills DC, Meyer FB, Laws ER, Jr., Davis DH, Ebersold MJ, Scheithauer BW, et al. A retrospective analysis of pituitary apoplexy. *Neurosurgery.* 1993;33(4):602-8; discussion 8-9.
66. Biousse V, Newman NJ, Oyesiku NM. Precipitating factors in pituitary apoplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(4):542-5.
67. Arafah BM, Brodkey JS, Pearson OH. Gradual recovery of lactotroph responsiveness to dynamic stimulation following surgical removal of prolactinomas: long-term follow-up studies. *Metabolism.* 1986;35(10):905-12.
68. Arafah BM, Nekl KE, Gold RS, Selman WR. Dynamics of prolactin secretion in patients with hypopituitarism and pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(12):3507-12.

7 Lebenslauf

PERSONALIEN

Name und Vorname:	Walter, Marc-Sebastian
Geburtsdatum:	30.05.1990
Geburtsort:	Gießen
Familienstand:	Verheiratet
Vater:	Kai-Henning Walter
Mutter:	Heike Walter

SCHULISCHER WERDEGANG

1996 – 2000	Grundschule Allendorf Lumda
2000 – 2009	Landgraf-Ludwigs-Gymnasium Gießen
05.06.2009	Abitur, Note: 1.7

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2010/11	Beginn des Studiums (Humanmedizin) An der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
03.09.2012	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
WS2012/13 – WS2017/18	Hauptstudium (Humanmedizin) Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2), o.ä.
15.10.2015	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
2015 – 2016	Masterarbeit (Studying mechanism and function of Activin/Nodal signalling in P19 cells using genome editing)
30.11.2017	Master of Science in Translational Medical Research (M.Sc.), Note: 2.4
30.11.2017	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)
08.12.2017	Staatsexamen Humanmedizin, Note: 2.33

8 Publikation

Am 2. Juli 2018 wurde auf Grundlage der Daten dieser Arbeit die Publikation «Neuro-Endocrine Recovery After Pituitary Apoplexy: Prolactin as a Predictive Factor» in *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* mit meiner Zweitautorenschaft veröffentlicht:

Lammert A, Walter MS, Giordano FA, et al. Neuro-Endocrine Recovery After Pituitary Apoplexy: Prolactin as a Predictive Factor. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(5):283-289. doi:10.1055/a-0640-2915

9 Danksagung

Ich möchte mich für die Möglichkeit für diese Arbeit zu verfassen und die ausdauernde Unterstützung und Betreuung über die gesamte Zeit ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Marcel Seiz-Rosenhagen und Herrn PD Dr. med. Alexander Lammert bedanken.

Desweiterem gilt ein besonderes Dankeschön meiner Familie, die mich in den letzten Jahren in allen Bereichen unterstützt hat und maßgeblich zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen hat. Dabei möchte ich meinen Großvater Karl-Heinz Phieler hervorheben, der mich immer mit ganzer Kraft unterstützt und gefördert hat und der einen großen Anteil an meinem Weg zu dieser Arbeit hat, aber vor allem an meiner Ausbildung, die mich in die Position gebracht hat diese Arbeit anzufertigen, hat. Seine Persistenz und der Nachdruck haben mir mehr als einmal neue Motivation gegeben.

Während meinen ersten Jahren im Beruf hat mich auch meine Frau, Aya Walter im Alltag dabei unterstützt Familie, Beruf, Hobby und diese Arbeit zeitlich managen zu können. Alle Bereiche sind sehr zeitintensiv und es hat selten Spielraum für Kompromisse. Sie hat mich in jedem dieser Bereiche angetrieben und gibt mir im Leben immer die nötige Motivation.

Zusätzlich danke ich Dr. med. Stefan Bender, sowie allen anderen zahlreichen freiwilligen Unterstützern für die Durchsicht, Korrektur und Kritik an dieser Arbeit in ihrer Freizeit.