

NICOLE GONDERMANN

---

Untersuchungen zur Hypophyseninsuffizienz bei  
Patienten mit supratentoriellen Tumoren außerhalb  
der hypothalamisch-hypophysären Region

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*   
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2018

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2018

© 2018 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition linguistique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

**Untersuchungen zur Hypophyseninsuffizienz  
bei Patienten mit supratentoriellen Tumoren  
außerhalb der hypothalamisch-hypophysären Region**

**INAUGURALDISSERTATION**  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**Nicole Gondermann**

aus Kassel

Gießen 2017

Aus der Klinik für Neurochirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. Eberhard Uhl

Gutachter: Prof. Dr. med. Eberhard Uhl

Gutachter: PD Dr. med. Thomas Karrasch

Tag der Disputation: 29.11.2017

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | Einleitung .....   | 1  |
| 1.1   | Anatomische Grundlagen .....                                       | 2  |
| 1.1.1 | Hypothalamus .....   | 2  |
| 1.1.2 | Hypophyse .....  | 3  |
| 1.2   | Hypothalamisch-hypophysäres System .....                           | 5  |
| 1.3   | Hypothalamushormone .....  | 6  |
| 1.4   | Hypophysenhinterlappenhormone .....                                | 9  |
| 1.5   | Hypophysenvorderlappenhormone .....                                | 11 |
| 1.6   | Hypophysenvorderlappeninsuffizienz .....                           | 15 |
| 1.6.1 | Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz .....                      | 15 |
| 1.6.2 | Sekundäre Hypothyreose .....                                       | 16 |
| 1.6.3 | Sekundärer Hypogonadismus .....                                    | 16 |
| 1.6.4 | Störungen der Prolaktinsekretion .....                             | 17 |
| 1.6.5 | Wachstumshormonmangel .....  | 17 |
| 1.7   | Störung der Hypophysenfunktion .....                               | 18 |
| 1.7.1 | Tumore der sellären und perisellären Region .....                  | 18 |
| 1.7.2 | Schädel-Hirntrauma und aneurysmatische Subarachnoidalblutung ..... | 19 |
| 1.7.3 | Tumore entfernt von der sellären und perisellären Region .....     | 20 |
| 1.7.4 | Weitere Ursachen .....   | 21 |
| 2     | Fragestellung .....  | 21 |
| 3     | Patienten und Methoden .....                                       | 22 |
| 3.1   | Studiendesign .....  | 22 |
| 3.2   | Bildgebende Verfahren .....  | 23 |
| 3.3   | Untersuchungsablauf und Untersuchungstechniken .....               | 23 |
| 3.4   | Beurteilung der Lebensqualität .....                               | 25 |
| 3.5   | Statistische Analyse .....   | 27 |
| 4     | Ergebnisse .....   | 27 |
| 4.1   | Patienten .....  | 27 |
| 4.1.1 | Alters- und Geschlechtsverteilung .....                            | 27 |
| 4.1.2 | Tumorlokalisierung .....   | 27 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 4.1.3 | Präoperative Medikation und Vorbehandlung .....                            | 28 |
| 4.1.4 | Histologische Diagnose .....   | 29 |
| 4.2   | Hypophysenfunktion .....   | 30 |
| 4.2.1 | Präoperative Hypophysenfunktion .....                                      | 30 |
| 4.2.2 | Postoperative Hypophysenfunktion .....                                     | 32 |
| 4.3   | Hypophysenfunktion und neuroradiologische Befunde .....                    | 33 |
| 4.4   | Hypophysenfunktion und neuropathologische Befunde .....                    | 34 |
| 4.5   | Hypophysenfunktion und Lebensqualität .....                                | 35 |
| 5     | Diskussion .....   | 37 |
| 5.1   | Studiendesign .....  | 37 |
| 5.2   | Hormonbestimmungen .....   | 38 |
| 5.3   | Bildgebung .....   | 39 |
| 5.4   | Lebensqualität .....   | 39 |
| 5.5   | Intrakranielle Tumore und Hypophyseninsuffizienz .....                     | 40 |
| 5.6   | Schädel-Hirntrauma, Subarachnoidalblutung und Hypophyseninsuffizienz ..... | 43 |
| 5.7   | Lebensqualität und Hypophyseninsuffizienz .....                            | 44 |
| 5.8   | Ausblick .....   | 45 |
| 6     | Zusammenfassung .....  | 47 |
| 6.1   | Abstract .....   | 49 |
| 7     | Abkürzungsverzeichnis .....  | 50 |
| 8     | Abbildungsverzeichnis .....  | 52 |
| 9     | Tabellenverzeichnis .....  | 53 |
| 10    | Literaturverzeichnis .....   | 54 |
| 11    | Anhang .....   | 65 |
| 12    | Publikationsverzeichnis .....  | 76 |
| 13    | Ehrenwörtliche Erklärung .....   | 77 |
| 14    | Danksagung .....   | 78 |

## 1 Einleitung

Erkrankungen auf hypophysärer oder hypothalamischer Ebene können einerseits zum kompletten Ausfall der Hypophysenvorderlappen- und Hypophysenhinterlappenfunktion führen (Panhypopituitarismus) oder sich andererseits als isolierte Hypophysenvorderlappen- bzw. Hypophysenhinterlappeninsuffizienz präsentieren. Die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz kann sowohl den ganzen Hypophysenvorderlappen als auch nur ein oder zwei Hormone betreffen (Hypophysenvorderlappen-Partialinsuffizienz) (Werder 2005). Erstmals wurde eine Hypophyseninsuffizienz von dem Hamburger Pathologen Morris Simmonds im Jahr 1914 beschrieben (Simmonds 1914).

Es gibt nur wenige epidemiologische Studien mit Angaben zur Krankheitshäufigkeit der Hypophyseninsuffizienz. Bezogen auf eine spanische Population existieren Angaben zur Inzidenz von ca. 2-4 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr und zur Prävalenz von rund 40 Fällen pro 100.000 Personen (Regal et al. 2001, Fernandez-Rodriguez et al. 2013).

Die Ursachen der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sind verschiedenartig. Neben Tumoren in der sellären und perisellären Region belegen neuere Untersuchungen das Auftreten einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nach operativer Behandlung von intrakraniellen Tumoren, die entfernt von der Hypophysenregion lokalisiert sind. 38,2% bis 64,7% der Patienten, die sich einer solchen Operation unterzogen hatten, entwickelten eine Hypophysenfunktionsstörung (Schneider et al. 2006, De Marinis et al. 2006, Fleck et al. 2013). In wie weit der operative Eingriff allein als ursächlich für das Auftreten einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz verantwortlich gemacht werden kann, muss in Frage gestellt werden. Die meisten dieser Studien stützen sich allein auf eine postoperativ erfolgte Hormonanalyse. Die Möglichkeit eines bereits vor der Operation bestehenden Hormonmangels findet somit keine Berücksichtigung. Davon abgesehen ist eine Schädigung von gesundem Hirngewebe in der heutigen neurochirurgischen Tumorbehandlung, insbesondere bei extraaxial gelegenen Hirntumoren, selten (Wachter et al. 2011).

Die Lebensqualität von Patienten mit einer Hypophyseninsuffizienz ist deutlich eingeschränkt (McGauley 1989, Rosén et al. 1994, Malik et al. 2003, Koltowska-Haggstrom et al. 2006, Arlt and Allolio 2003) und führt neben körperlichen auch zu psychischen und kognitiven Beeinträchtigungen. Neuropsychologische Folgen wie Depression, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Müdigkeit und Antriebsarmut treten bei diesen Patienten in signifikanter Weise auf (Burman and Deijen 1998, Bulow et al.

2002, Deijen et al. 1996). Die Zeichen und Symptome einer Hypophyseninsuffizienz sind oft unspezifisch, ähnlich zu primären Erkrankungen der peripheren Zielorgane, die von der Hypophyse reguliert werden und können durch Symptome der jeweils verursachenden Grunderkrankung maskiert werden (Vance 1994, Fleck et al. 2013, Gauna et al. 2005). Studien über Hypophyseninsuffizienz nach Schädel-Hirntrauma und Subarachnoidalblutung haben gezeigt, dass eine reduzierte Lebensqualität als Anzeichen für das Vorliegen einer Hypophyseninsuffizienz angesehen werden kann (Wachter et al. 2009, Popovic et al. 2004, Kelly et al. 2006, Hütter et al. 1995, Powell et al. 2002).

## **1.1 Anatomische Grundlagen**

### **1.1.1 Hypothalamus**

Der Hypothalamus ist ein kleiner, etwa 5 g schwerer Teil des Gehirns, der direkt oberhalb der Sella turcica und um den dritten Ventrikel angeordnet ist. Er erstreckt sich von kranial vom Chiasma opticum bis kaudal zu den Mamillarkörperchen. Die laterale Begrenzung erfolgt durch den Tractus opticus. Der Hypothalamus lässt sich in einen periventrikulären, medialen und einen lateralen Teil gliedern. Der periventrikuläre und mediale Anteil enthält eine große Anzahl verschiedener Kernareale, denen verschiedene Neurohormone zugeordnet werden können. Vom ventromedialen Bereich des Hypothalamus entspringt der Hypophysenstiel (Infundibulum) mit Adeno- und Neurohypophyse. Die Vorderseite des Hypophysenstiels wird als Eminentia mediana bezeichnet. Sie stellt die Kontaktzone zwischen den hypothalamischen Nervenzellendigungen und den Kapillarschlingen des hypophysären Pfortaderkreislaufs dar. Eine Vielzahl von Neuronen projizieren in die Eminentia mediana und setzen hier Hormone aus ihren Axonen in den Pfortaderkreislauf zur Adenohypophyse frei (hypothalamische Releasing-Hormone). Neurone des Nucleus supraopticus und der Nuclei paraventriculares projizieren in die Neurohypophyse und regulieren die Produktion von Oxytocin und Adiuretin (Vasopressin). Der laterale Anteil des Hypothalamus enthält keine Kerngebiete. Er besteht aus auf- und absteigenden Axonen, die der Verbindung zwischen dem medialen Hypothalamus, dem limbischen System und dem Mittelhirn dienen (Jänig 2000).



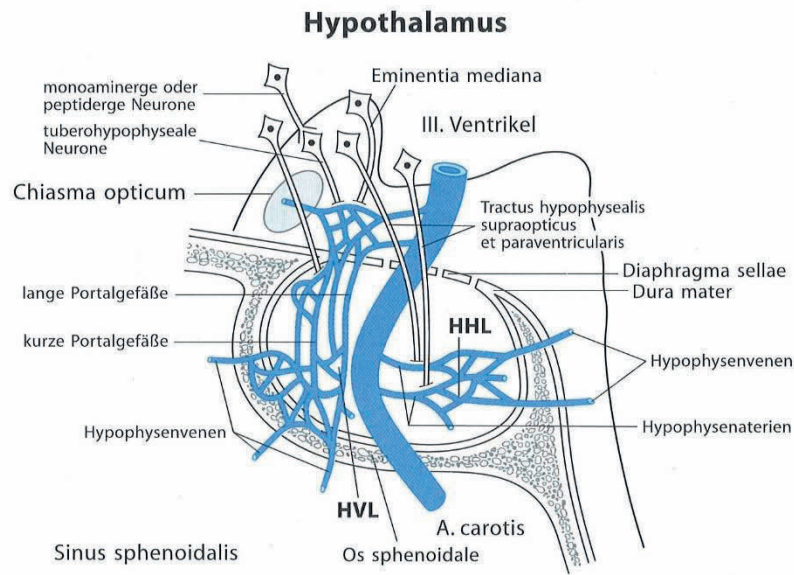


Abbildung 1: Hypothalamisch-hypophysäres System  
(Werder 2005; mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlages)

### 1.1.2 Hypophyse

Die Hypophyse liegt in einer knöchernen Ausbuchtung, Türkensattel oder Sella turcica genannt, die durch das Os sphenoidale gebildet wird. Das Selladach wird durch eine Duplikatur der Dura, dem Diaphragma sellae gebildet. Direkt oberhalb der Hypophyse befindet sich das Chiasma opticum. Die laterale Begrenzung der Sella turcica erfolgt durch den kranialen Teil des Sinus cavernosus. Der Hypophysenstiel mit seinen Blutgefäßen durchdringt das Diaphragma sellae und stellt die Verbindung zum Hypothalamus dar. Die Hypophyse füllt das Cavum der Sella nahezu vollständig aus und hat ein Volumen von ungefähr  $600 \text{ mm}^3$ . Das Gewicht liegt zwischen  $0,4$  und  $0,9 \text{ g}$  und ist bei Frauen etwas höher als bei Männern. Die Hypophyse gliedert sich in zwei funktionell unabhängige, bereits in der Embryogenese separat angelegte Anteile, den Hypophysenvorderlappen (HVL), auch Adenohypophyse genannt, und den Hypophysenhinterlappen (HHL), der als Neurohypophyse bezeichnet wird. Der HVL entwickelt sich aus einer Abspaltung des oralen Ektoderms des Rachendachs, der Rathke-Tasche und ist somit kein Bestandteil des Gehirns. Der HHL geht entwicklungsgeschichtlich als Extension des ventralen Hypothalamus aus dem neuralen Ektoderm hervor. Mikroskopisch besteht der HHL überwiegend aus marklosen Nervenfasern der im Hypothalamus lokalisierten Zellen des Nucleus supraopticus und der Nuclei paraventriculares. Der HVL ist hingegen aus Drüsenepithelien aufgebaut, in denen sich drei Zelltypen

nachweisen lassen: azidophile, basophile und chromophobe Zellen. Allerdings werden im HVL mehr als 3 Hormone in spezifischen Zellen gebildet und freigesetzt. Die einzelnen Zellen werden entsprechend ihrer endokrinen Aktivität in somatotrope, laktotrope, kortikotrope, thyreotrope und gonadotrope Zellen unterteilt. Der HVL hat die Funktion, zum Teil glandotrope und zum Teil auch direkt effektorische Hormone zu bilden. Glandotrope Hormone wirken auf endokrine Drüsen, die wiederum mit ihren eigenen Hormonen Einfluss auf periphere Organe nehmen. Effektorhormone wirken dagegen direkt auf periphere Organe. Die arterielle Versorgung der Hypophyse erfolgt über die Arteriae (Aa.) hypophysiae superiores, mediae und inferiores, die aus der Arteria (A.) carotis interna stammen. Im Bereich der Eminentia mediana bilden diese arteriellen Gefäße ein Kapillargeflecht, dessen Blut über Portalgefäße den HVL erreicht. Hier spalten sich die Portalgefäße in ein zweites Kapillarnetz auf. In die Neurohypophyse erstrecken sich keine Portalgefäße sondern marklose Nervenfasern, in denen zahlreiche neurosekretorische Granula nachweisbar sind. Der venöse Abfluss erfolgt über verschiedene Venen in den Sinus cavernosus (Mutschler et al. 2007, Werder 2005).

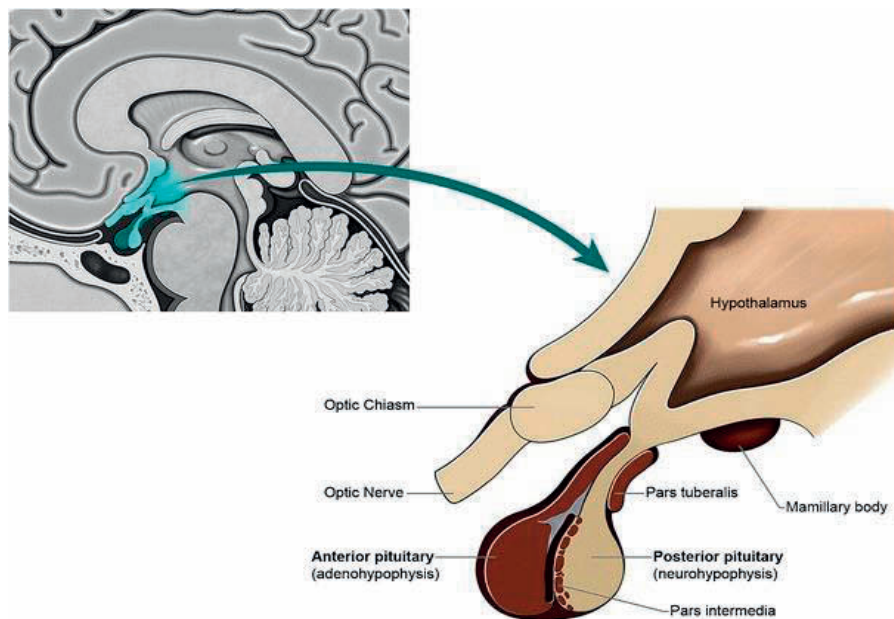


Abbildung 2: Anatomie Hypophyse

(Shields et al. 2015; mit freundlicher Genehmigung der University of Rochester)

## 1.2 Hypothalamisch-hypophysäres System

Hypothalamus und Hypophyse bilden eine übergeordnete Funktionseinheit für hormonale Regulationen. Im Hypothalamus liegen die übergeordneten vegetativen Zentren, die die Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus regulieren sowie die Hormonabgabe der Hypophyse beeinflussen. Anatomisch und funktionell werden das Hypothalamus-HVL- und das Hypothalamus-HHL-System unterschieden. Die HHL-Hormone werden in Form von Vorläuferhormonen im Nucleus supraopticus und in den Nuclei paraventriculares gebildet und erreichen über axonalen Transport die Neurohypophyse (HHL). Der HVL (Adenohypophyse) steht unter der Kontrolle der hypophysiotropen Zentren des Hypothalamus. Hier werden die Releasing-Hormone und Release-Inhibiting-Hormone gebildet. Diese gelangen zunächst ebenfalls über einen axonalen Transport zur Eminentia mediana und von dort über das hypophysäre Pfortadersystem zur Adenohypophyse, wo sie die Produktion und Freisetzung der HVL-Hormone beeinflussen. Die Sekretion der hypothalamischen Hormone wird durch die Plasmakonzentration der Hormone der peripheren endokrinen Drüsen reguliert. Ein Konzentrationsanstieg der Hormone peripherer endokriner Drüsen im Plasma führt zur Abnahme der Freisetzung der entsprechenden Releasing-Hormone im Hypothalamus (Mutschler et al. 2007, Werder 2005).

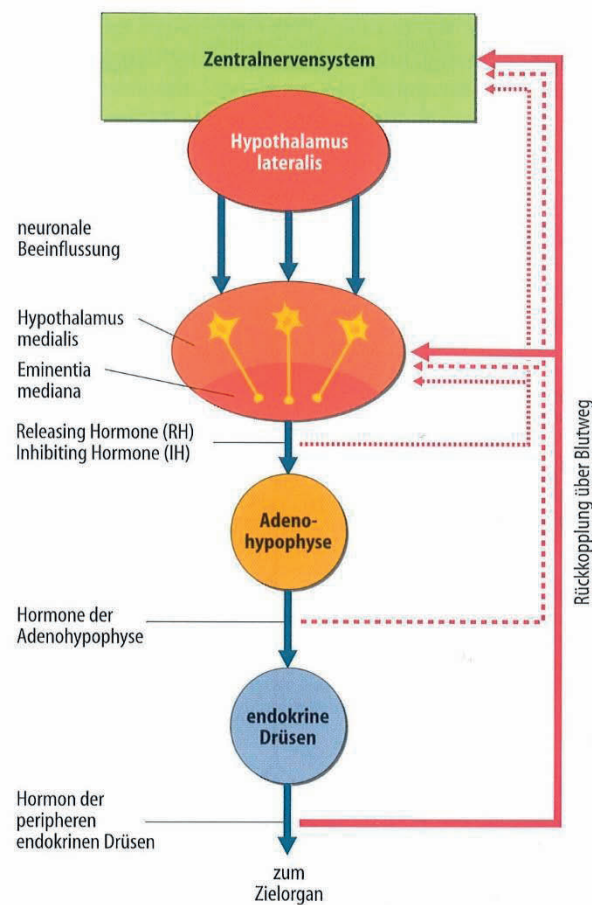


Abbildung 3: Neuroendokrine Kopplung hypothalamo-hypophysäres System (Jänig 2000; mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlages)

### 1.3 Hypothalamushormone

Die Funktion der meisten endokrinen Drüsen wird durch Hormone der Adeno-hypophyse reguliert. Die Ausschüttung dieser Hormone unterliegt wiederum der Kontrolle der stimulierenden und inhibitorischen Releasing-Hormone des Hypothalamus. Wie einleitend beschrieben werden die Releasing-Hormone aus den Axonen der Neurone in der Eminentia mediana freigesetzt und gelangen dann mit dem Blutstrom über das hypothalamisch-hypophysäre Pfortadersystem zur Adeno-hypophyse und setzen korrespondierende Hormone frei oder blockieren deren Ausschüttung. Außer durch negative oder positive Rückkopplungssysteme wird die Ausschüttung der Hypothalamushormone durch übergeordnete Zentren des zentralen Nervensystems beeinflusst, insbesondere durch das Mittelhirn und das limbische System. Die Neurone dieser Zentren sind synaptisch mit den hypothalamischen Kernarealen verbunden. Im Hypothalamus werden ferner die Hypophysenhinterlappenhormone Oxytocin und antidiuretisches Hormon

(ADH) in Form von Vorläuferhormonen gebildet. In Tabelle 1 sind die Releasing- und Release-Inhibiting-Hormone zusammengestellt (Mutschler et al. 2007, Werder 2005).

| Name   | Funktion                               |
|--|--|
| <b>Hypophyseotrope Hormone</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TRH-<br/>Thyreotropin-Releasing-Hormon</b></li> </ul>              | Stimuliert TSH- und Prolaktinsekretion |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GnRH-<br/>Gonadotropin-Releasing-Hormon</b></li> </ul>             | Stimuliert LH- und FSH-Sekretion       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CRH-<br/>Kortikotropin-Releasing-Hormon</b></li> </ul>             | Stimuliert die ACTH-Sekretion          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GHRH-<br/>Growth-Hormone-Releasing-Hormon</b></li> </ul>           | Stimuliert die GH-Sekretion            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PRF-<br/>Prolaktin-Releasingfaktor</b></li> </ul>                  | Stimuliert die Prolaktinfreisetzung    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GHRIH-<br/>Growth-Hormone-Release-Inhibiting-Hormon</b></li> </ul> | Hemmt die GH- und TSH-Sekretion        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PIH-<br/>Prolaktin-Release-Inhibiting-Hormon</b></li> </ul>        | Hemmt die Prolaktin- und TSH-Sekretion |

Tabelle 1: Hypothalamische Hormone

### ***Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH)***

TRH ist ein Tripeptid, das an spezifische Rezeptoren der thyreotropen und laktotropen Zellen im Hypophysenvorderlappen bindet und die Freisetzung von Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH) und Prolaktin stimuliert. TRH lässt sich im Nucleus präopticus und Nucleus paraventricularis nachweisen. Die höchsten Hormonkonzentrationen werden allerdings im Bereich der Eminentia mediana gefunden. Die Anwesenheit von TRH ist Voraussetzung für die Synthese eines biologisch voll wirksamen TSH. TRH besitzt eine Halbwertszeit von weniger als 2 Minuten und ist im peripheren Blut nicht nachweisbar. Eine TRH-Injektion beim Gesunden führt zu einem prompten Anstieg der TSH- und Prolaktinsekretion. Insbesondere die TSH-Ausschüttung wird durch die Konzentration der peripheren Schilddrüsenhormone reguliert. Sind diese erniedrigt, so ist die basale TSH-Konzentration bereits erhöht und es kommt nach Gabe von TRH zu einer überschießenden TSH-Freisetzung. Sind die peripheren Schilddrüsenhormone hingegen erhöht, so ist sowohl die basale TSH-Konzentration als auch die TRH-induzierte TSH-Freisetzung supprimiert (Werder 2005).

### ***Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)***

Als Decapeptid induziert GnRH die Freisetzung von Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) und luteinisierendem Hormon (LH). Überwiegend aus der präoptischen Region und dem Nucleus arcuatus des Hypothalamus gelangt GnRH über axonalen Transport zur Eminentia mediana und von dort über das portale Gefäßsystem zur Adenohypophyse. Die Halbwertszeit von GnRH beträgt nur wenige Minuten. Im peripheren Blut ist es ebenfalls nicht nachweisbar. Nach Injektion von GnRH beim Menschen kommt es innerhalb von 30 Minuten zu einem prompten Anstieg der LH- und FSH-Konzentrationen, welche unter starkem Einfluss der peripheren Sexualhormonspiegel stehen (Werder 2005).

### ***Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH)***

Im Vergleich zu TRH und GnRH handelt es sich bei CRH um ein längerkettiges Neuropeptid mit 41 Aminosäuren. Es lässt sich überwiegend in den parvozellulären Zellen des Nucleus paraventricularis nachweisen. CRH stimuliert die Freisetzung von ACTH. Erhöhte periphere Kortisolspiegel supprimieren über eine negative Rückkopplung mit entsprechender Hemmung der ACTH-Sekretion besonders effektiv die CRH-Ausschüttung. CRH ist an ein spezifisches Trägerprotein gebunden und im peripheren Blut messbar. Die Plasmakonzentrationen liegen etwa bei 10 pg/ml. Die Halbwertszeit beträgt ungefähr 5 bis 10 Minuten. Nach Injektion von CRH kommt es zu einem prompten Anstieg sowohl von ACTH als auch von Kortisol (Werder 2005).

### ***Growth-Hormone-Releasing-Hormon (GHRH)***

GHRH ist ebenfalls ein langkettiges Neuropeptid. Die Zellkörper der GHRH-Neurone liegen vornehmlich im Nucleus arcuatus. Die Bindung von GHRH an Rezeptoren der somatotropen Zellen führt zu einer Stimulation der Wachstumshormon-Genexpression und -sekretion. Auf Grund der extrahypothalamischen, insbesondere im Gastrointestinaltrakt stattfindenden GHRH-Sekretion, spiegeln die bei Gesunden im peripheren Blut gemessenen GHRH-Konzentrationen, die nüchtern unter 20 pg/ml liegen, nicht die GHRH-Konzentrationen im zentralen Portalblut wieder (Werder 2005).

### ***Prolaktin-Releasingfaktor (PRF)***

Prolaktin unterliegt im Wesentlichen dem hemmenden hypothalamischen Einfluss durch das Prolaktin-Release-Inhibiting-Hormon. Es wird allerdings auch ein stimulierender hypothalamischer Einfluss auf die laktotropen Zellen über den sogenannten PRF beobachtet. Auf Grund der noch nicht ganz geklärten Struktur spricht man in diesem Fall nicht von einem Hormon sondern von einem Faktor (Werder 2005).

### ***Growth-Hormone-Release-Inhibiting-Hormon (GHRH/ Somatostatin)***

Beim GHRH, auch Somatostatin genannt, handelt sich um ein Tetradecapeptid mit 14 Aminosäuren. Somatostatin findet man vornehmlich im Nucleus arcuatus des Hypothalamus. Neben der Hemmung der GH-Sekretion ist Somatostatin auch für die Hemmung der TSH-Sekretion verantwortlich. Dieser hemmende Einfluss ist jedoch geringer ausgeprägt als der stimulierende der jeweiligen Releasing-Hormone. Somatostatin findet sich ebenfalls in hoher Konzentration im Gastrointestinaltrakt, insbesondere im Pankreas wieder. Auch hier spiegeln die im peripheren Blut gemessenen Somatostatin-Konzentrationen somit nicht die Konzentrationen im zentralen Portalblut wieder (Werder 2005).

### ***Prolaktin-Release-Inhibiting-Hormon (PIH)***

Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Releasing- und Release-Inhibiting-Hormonen handelt es sich beim PIH nicht um ein Peptid, sondern um das biogene Amin Dopamin. Es übt hemmenden Einfluss sowohl auf die Prolaktin- als auch auf die TSH-Sekretion aus, wobei die TSH-Sekretion deutlich schwächer als die Prolaktin-Sekretion beeinflusst wird. Darüber hinaus führt Dopamin als Neurotransmitter auf hypothalamischer Ebene zu einer Abschwächung der GnRH-Pulsatilität (Werder 2005).

## **1.4 Hypophysenhinterlappenhormone**

Von der Neurohypophyse werden zwei effektorisch, d.h. die Organfunktion direkt beeinflussende, Hormone abgegeben. Es handelt sich hierbei um die zyklischen Nonapeptide Adiuretin und Oxytocin. Die Hormone werden in Form von Vorläuferhormonen (Präprodiuretin und Präprooxyphysin) im Nucleus supraopticus und in den Nuclei paraventriculares gebildet. Über marklose Nervenfasern gelangen diese Vorläuferhormone zum HHL. In den Transportgranula erfolgt die enzymatische Spaltung in je ein Neurophysin und Adiuretin bzw. Oxytocin. Die Hormonabgabe an das Blut erfolgt mittels Exozytose (Mutschler et al. 2007, Werder 2005).

### **Antidiuretisches Hormon (ADH)**

ADH wird auch als Adiuretin oder Vasopressin bezeichnet. Durch Bindung an extrarenale  $V_1$ -Rezeptoren in den Gefäßen der Haut und der Skelettmuskulatur wirkt es vasostriktorisch. Durch Bindung an  $V_2$ -Rezeptoren, die sich vornehmlich an der Niere befinden, entfaltet Adiuretin seine physiologische Wirkung. Adiuretin steigert die Durchlässigkeit der distalen Tubuli und der Sammelrohre der Niere und führt somit zu einer maximalen renalen Wasserresorption.  $V_1$ -Rezeptoren werden auch von den kortikotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens exprimiert, so dass Adiuretin außerdem an der Regulation der ACTH-Freisetzung beteiligt ist. Die Regulation der Adiuretin-Sekretion erfolgt über Osmorezeptoren im zentralen Nervensystem und Volumenrezeptoren im linken Vorhof und in den Pulmonalvenen, wobei die Osmorezeptoren besonders empfindlich sind und schon bei einer Zunahme der Osmolalität von 2% mit einer verstärkten Adiuretinausschüttung reagieren (Mutschler et al. 2007, Werder 2005).

### **Oxytocin (OT)**

Das OT wirkt an den Muskelzellen des Uterus und am Myoepithel der Brustdrüse. Mechanische Reizung der Vagina und der Cervix uteri während der Geburt führen auf nervalem Weg über den Hypothalamus zur vermehrten Ausschüttung von OT, so dass rhythmische Uteruskontraktionen auftreten, wodurch Frucht und Plazenta schließlich ausgetrieben werden. Das Saugen an der laktierenden Brust bewirkt eine starke mechanische Reizung der Mamillen der Brustdrüse. Diese Reizung löst ebenfalls auf dem Nervenweg eine Mehrproduktion und Ausschüttung von OT aus. OT bewirkt eine Kontraktion des Myoepithels der Brustdrüse und führt somit zur Ejektion der Milch (Mutschler et al. 2007, Werder 2005).

| Name  | Funktion  |
|---|---|
| <b>Neurohypophysäre Hormone</b>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>ADH- antidiuretisches Hormon</b></li></ul> | Stimuliert die Wasserrückresorption in den Sammelrohren der Niere |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>OT- Oxytocin</b></li></ul>                 | Stimuliert die Uteruskontraktion und die Milchejektion            |

Tabelle 2: Hypophysenhinterlappenhormone



## 1.5 Hypophysenvorderlappenhormone

Der HVL produziert zum einen Hormone, die über die Stimulation peripherer endokriner Drüsen ihre biologische Aktivität entfalten. Generell stimulieren sie die Aktivität dieser Drüsen. Diese Hormone werden daher als glandotrope Hormone bezeichnet. Zu den glandotropen Hormonen zählen das ACTH, das TSH und die beiden gonadotropen Hormone FSH und das LH. ACTH bewirkt die Abgabe von Nebennierenrindenhormonen und TSH bewirkt die Freisetzung von Schilddrüsenhormonen. FSH und LH stimulieren die Tätigkeit der Gonaden und werden daher auch als Gonadotropine bezeichnet. Neben den vier glandotropen Hormonen gibt es noch zwei nichtglandotrope, direkt in der Peripherie wirkende Hormone. Hierzu gehören das Wachstumshormon und das Prolaktin (PRL) (Jänig 2000, Mutschler et al. 2007).

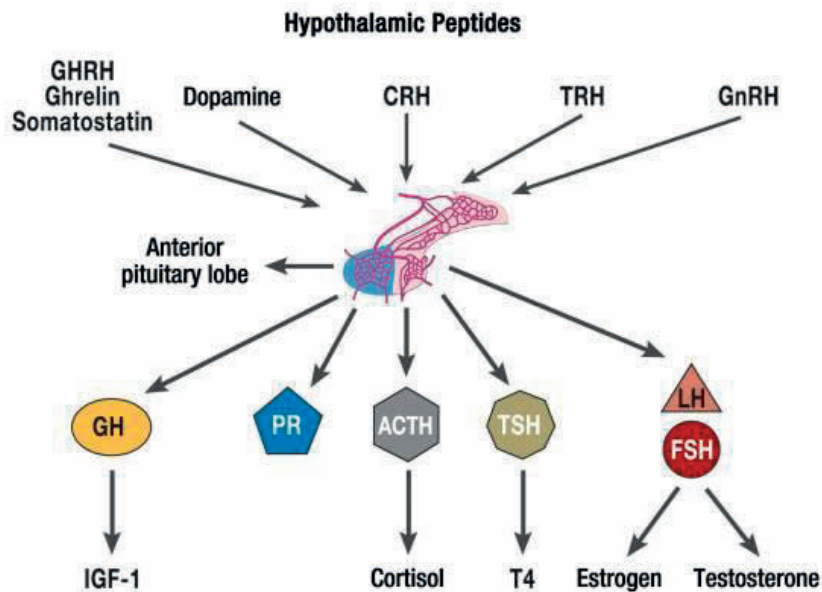


Abbildung 4: Hypophysenvorderlappenhormone  
(Petersenn et al. 2010; mit freundlicher Genehmigung des Deutschen Ärzteblattes)

| Name   | Funktion   |
|--|--|
| <b>Glandotrope Hormone</b>                   |  |
| • <b>Adrenokortikotropes Hormon ACTH</b>     | Stimuliert die Glukokortikoidsynthese in der Nebennierenrinde  |
| • <b>Thyreoida-stimulierendes Hormon TSH</b> | Stimuliert die Trijodthyronin- und Thyroxinproduktion, Wachstum der Schilddrüse                                      |
| • <b>Follikel-stimulierendes Hormon FSH</b>  | Stimuliert die Follikelreifung, Östrogenproduktion<br>Stimuliert die Spermatogenese                                  |
| • <b>Luteinisierendes Hormon LH</b>          | Stimuliert die Ovulation, Östrogen- und Progesteronproduktion<br>Stimuliert die Testosteronproduktion, Hodenwachstum |
| <b>Nichtglandotrope Hormone</b>              |  |
| • <b>Wachstumshormon GH</b>                  | <u>Direkt:</u> Lipolyse, Glykogenolyse<br><u>Indirekt:</u> Proteinsynthese, chondrogenes Knochenwachstum             |
| • <b>Prolaktin PRL</b>                       | Stimuliert die Ausbildung der Milchdrüsen, Milchproduktion, des Brustwachstums                                       |

Tabelle 3: Hypophysenvorderlappenhormone

### **Adrenokortikotropes Hormon (ACTH)**

ACTH ist ein einkettiges Peptidhormon mit 39 Aminosäuren. Es wird in Form einer hochmolekularen Vorläufersubstanz, dem Proopiomelanocortion (POMC), der gemeinsamen Vorstufe von ACTH, Beta-Endorphin ( $\beta$ -Endorphin) und Melanozytenstimulierendem-Hormon ( $\alpha$ -MSH), in Proopiomelanocortinzellen (POMC-Zellen) gebildet. Unter dem stimulierenden Einfluss von CRH und ADH werden ACTH,  $\beta$ -Endorphin und  $\alpha$ -MSH äquimolar sezerniert. ACTH gelangt über den allgemeinen Blutweg zur Nebennierenrinde und stimuliert hier in erster Linie die Sekretion der Glukokortikoide, deren für den Mensch wichtigster Vertreter das Kortisol ist. Eine Abnahme der Blutkonzentration des freien Kortisols führt im Hypothalamus zu einer CRH-Freisetzung, die wiederum in der Adenohypophyse die Sekretion von ACTH auslöst. ACTH steigert außerdem die Nebennierendurchblutung und führt zu einer Zunahme der Nebennierengröße. Die ACTH-Sekretion unterliegt einem zirkadianen Rhythmus mit hohen ACTH-Spiegeln in den frühen Morgenstunden und niedrigen Spiegeln am späten Abend. Die ACTH-Sekretion erfolgt pulsatil und löst in der Nebennierenrinde entsprechend die

gleiche Anzahl von Kortisolsekretionsschüben aus (Jänig 2000, Mutschler et al. 2007, Werder 2005).

### ***Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)***

TSH gehört zu den Glykoproteinen des Hypophysenvorderlappens, die aus einer  $\alpha$ -Kette und einer spezifischen  $\beta$ -Kette bestehen. TSH vermittelt die Iodaufnahme in die Schilddrüse und stimuliert die Schilddrüse zu vermehrter Synthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone Thyroxin ( $T_4$ ) und Trijodthyronin ( $T_3$ ). Des Weiteren fördert TSH die Proliferation der Follikelzellen und die Durchblutung der Schilddrüse. Ein Konzentrationsabfall der Schilddrüsenhormone im Blut führt zu einer verstärkten hypothalamischen Freisetzung von TRH, das in der Adenohypophyse die Ausschüttung von TSH stimuliert. Die TSH-Sekretion wird durch Dopamin, Wachstumshormon und Glukokortikoide gehemmt. Östrogene fördern hingegen die TSH-Sekretion (Jänig 2000, Mutschler et al. 2007, Werder 2005).

### ***Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH)***

Auch die Gonadotropine gehören zur Gruppe der Glykoproteine, die aus einer  $\alpha$ -Kette und einer spezifischen  $\beta$ -Kette bestehen. FSH und LH stimulieren die Gonaden und führen bei beiden Geschlechtern zur Bildung und Ausschüttung der Sexualhormone. Die Freisetzung von FSH und LH wird durch das aus dem Hypothalamus pulsatil abgegebene Gonadotropin-Releasing-Hormon gefördert. Beim Mann stimuliert LH die Leydig-Zwischenzellen des Hodens zu einer vermehrten Androgenproduktion. Das wichtigste männliche Sexualhormon ist das Testosteron, welches in der Hypophyse bzw. im Hypothalamus eine negativ rückkoppelnde Wirkung auf die LH- bzw. GnRH-produzierenden Zellen hat. FSH stimuliert beim Mann die Spermatogenese. Die FSH-Freisetzung wird durch Inhibin gehemmt, das in den Sertoli-Zellen des Hodens gebildet wird. Bei der Frau stimuliert FSH das Follikelwachstum und die Östrogenproduktion im Ovar. Inhibin wird auch im Ovar gebildet und führt ebenfalls zu einer Hemmung der hypophysären FSH-Sekretion. LH bewirkt die Ovulation und die Bildung des Corpus luteum sowie die Stimulation der Progesteronsekretion (Jänig 2000, Mutschler et al. 2007, Werder 2005).

### ***Wachstumshormon (GH, Somatotropin)***

GH gehört zu den nichtglandotropen Hormonen. Es handelt sich um ein einkettiges Peptidhormon mit 191 Aminosäuren. GH wird in großen Mengen intragranulär in den somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens gespeichert. Die GH-Sekretion

erfolgt pulsatil und steht unter hypothalamischer Kontrolle durch das stimulierende GH-Releasing-Hormon und das hemmende Somatostatin. GH besitzt ein breites Wirkungsspektrum. Einige Wirkungen werden direkt durch GH ausgeübt, andere werden über hepatische Mediatoren, sogenannte Somatomedine, vermittelt. Da die Somatomedine ähnlich wie Insulin wirken und eine partielle Strukturhomologie zum Insulin zeigen, werden sie auch Insulin like growth factors (IGF) genannt. Somatomedin C (IGF1) ist das für die Vermittlung der GH-Wirkung wichtigste Somatomedin. Es stimuliert die Proteinsynthese und Zellteilung und senkt auf Grund der insulinähnlichen Wirkung den Blutzuckerspiegel. IGF1 stimuliert auf hypothalamischer Ebene die Freisetzung von Somatostatin und übt somit eine negative Feedback-Regulation auf die GH-Sekretion aus. Zu den IGF1 unabhängigen, direkten Wirkungen des GH gehört die Mobilisierung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe, die Erhöhung der Blutzuckerkonzentration durch Förderung der Gluconeogenese in der Leber und Verringerung der Glucoseaufnahme bzw. -utilisation in Muskel- und Fettgewebe. Des Weiteren fördert GH die Aufnahme von Aminosäuren und die Proteinbiosynthese im Muskelgewebe (Jänig 2000, Mutschler et al. 2007, Werder 2005).

### ***Prolaktin (PRL)***

PRL ist das zweite der nichtglandotropen Hormone. Es handelt sich um ein einkettiges Peptidhormon mit 199 Aminosäuren. Prolaktin wird in den laktotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Die Prolaktinsekretion unterliegt einem überwiegend hemmenden hypothalamischen Einfluss, der im Wesentlichen durch Dopamin vermittelt wird. Die Rückkopplung zum Hypothalamus erfolgt durch Prolaktin selbst. Erhöhte Prolaktinspiegel führen zu einer vermehrten Dopaminausschüttung wodurch die Prolaktinsekretion langandauernd gehemmt wird. Während der Schwangerschaft stimuliert Prolaktin das Brustwachstum und löst im Anschluss an die Geburt die Milchproduktion (Laktopoese) aus und hält diese aufrecht. Eine Reizung der zahlreichen Mechanorezeptoren der Brust durch den Säugling bewirkt über nervale Afferenzen die Freisetzung von PRF im Hypothalamus und führt somit zu einer verstärkten Prolaktinsekretion (Jänig 2000, Mutschler et al. 2007, Werder 2005).

## **1.6 Hypophysenvorderlappeninsuffizienz**

Die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz wird durch den Ausfall der endokrinen Funktion der Hypophyse definiert. Dabei können einzelne oder alle hormonellen Achsen, die von der Hypophyse reguliert werden, betroffen sein. Im Einzelnen handelt es sich hierbei um die thyreotrope, die kortikotrope, die gonadotrope und die somatotrope Achse sowie um die hypophysäre Prolaktinfreisetzung. Die Störanfälligkeit der einzelnen Hormonachsen ist sehr unterschiedlich. So gehört die somatotrope Achse, gefolgt von der gonadotropen Achse, zu den sensibelsten hypophysären Funktionsachsen. Beeinträchtigungen der TSH- und ACTH-Freisetzung lassen sich erst bei massiver Schädigung des Hypothalamus-Hypophysen-Systems beobachten. In der laborchemischen Funktionsdiagnostik findet sich charakteristischer Weise ein supprimiertes hypophysäres Regulationshormon mit erniedrigten peripheren Effektorhormon (Werder 2005).

Das klinische Bild der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz variiert in Abhängigkeit von der jeweils betroffenen Hormonachse. Eine chronische Hypophysenvorderlappeninsuffizienz kann lange Zeit unentdeckt bleiben. Insbesondere physische und psychische Belastungen (z.B. Infektionen, Trauma, operative Eingriffe) können in solchen Fällen zu einer akuten Dekompensation führen (Vance 1994, Hammer and Arlt 2004, Werder 2005, Lamberts et al. 1998, Ascoli and Cavagnini 2006, Schneider et al. 2007).

Nicht nur die Lebensqualität von Patienten mit einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz ist deutlich eingeschränkt, auch weisen diese Patienten eine erhöhte Mortalität v.a. durch kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse sowie durch eine erhöhte Rate an respiratorischen Infektionen auf (Hammer and Arlt 2004, Rosén and Bengtsson 1990, Bates et al. 1996, Bulow et al. 1997, Tomlinson et al. 2001, Verhelst and Abs 2009).

Mit Hilfe der Hormonersatztherapie können die Hormonmangelzustände in den meisten Fällen gut behandelt und somit Symptome sowie Spätfolgen positiv beeinflusst werden (Werder 2005, Lamberts et al. 1998, Schneider et al. 2007). Die klinischen Folgen des endokrinen Funktionsverlustes sowie die charakteristischen Merkmale der endokrinologischen Funktionsdiagnostik werden im Folgenden achsenspezifisch dargestellt.

### **1.6.1 Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz**

Die führenden Symptome einer chronischen sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz sind Folgen des Glukokortikoidmangels und bestehen in Müdigkeit, mangelnder Leistungsfähigkeit, Energie- und Gewichtsverlust sowie Hautblässe und vermehrte Reizbarkeit. Des Weiteren führt der Glukokortikoidmangel auch zu einer milden Anämie sowie zu einer relativen Lymphozytose und Eosinophilie. Häufig bleibt eine chroni-

sche Nebennierenrindeninsuffizienz lange Zeit unentdeckt. Belastende Faktoren (Infektion, Trauma, Operation) können zu einer akuten Dekompensation mit lebensbedrohlichen Situationen mit Blutdruckabfall, Hypoglykämie und letztendlich zu Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma führen. Wegweisend in der Diagnostik einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz sind niedrige basale Kortisol- und ACTH-Spiegel sowie die fehlende Stimulierbarkeit der ACTH-Sekretion. Morgendliche Serumkortisolspiegel  $> 500$  nmol/l sprechen gegen das Vorliegen einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz. Serumkortisolspiegel  $< 100$  nmol/l sind hinweisend auf eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz und machen einen Stimulationstest erforderlich. Als Goldstandard hat sich der Insulinhypoglykämietest (IHT) in der Diagnostik der sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz etabliert. Serumkortisolwerte  $> 500$  nmol/l bei nachweisbarer Hypoglykämie (Serumglucose  $< 40$  mg/dl) schließen eine Nebennierenrindeninsuffizienz aus. Kontraindiziert ist die Anwendung des IHT bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder einer Epilepsie (Hammer and Arlt 2004, Werder 2005, Lamberts et al. 1998, Schneider et al. 2007).

### 1.6.2 Sekundäre Hypothyreose

Auch eine sekundäre Hypothyreose kann mit vermehrter Müdigkeit und Energiemangel einhergehen. Des Weiteren leiden die Patienten unter Kälteintoleranz, trockener Haut, Haarverlust, Gewichtszunahme und Obstipationsneigung. Bei der sekundären Hypothyreose finden sich im Serum erniedrigte periphere Schilddrüsenhormone bei gleichzeitig niedrig bzw. niedrig normalen TSH-Spiegeln (Hammer and Arlt 2004, Werder 2005, Lamberts et al. 1998, Schneider et al. 2007).

### 1.6.3 Sekundärer Hypogonadismus

Ein Mangel an Gonadotropinen führt bei erwachsenen Frauen zu einer sekundären Amenorrhö sowie zu Hitzewallungen und Dyspareunie. Beim erwachsenen Mann führt der sekundäre Hypogonadismus zu Libido- und Potenzverlust. Störungen des Antriebs und depressive Verstimmungen, eine Abnahme der Knochendichte sowie ein Verlust der primären und sekundären Sexualbehaarung finden sich bei beiden Geschlechtern. Wegweisend in der Diagnostik eines sekundären Hypogonadismus sind bei Frauen niedrig normale oder erniedrigte Gonadotropine bei erniedrigtem Serumöstradiol mit bestehender sekundärer Oligo-/ Amenorrhö. Beim Mann spricht das Vorliegen einer erniedrigten Serumtestosteronkonzentration bei niedrig normalem oder erniedrigtem

Serum-LH für einen sekundären Hypogonadismus (Hammer and Arlt 2004, Werder 2005, Lamberts et al. 1998, Schneider et al. 2007).

#### 1.6.4 Störungen der Prolaktinsekretion

Ein Prolaktinmangel bleibt bei der Frau, abgesehen vom Ausbleiben der Laktation nach der Entbindung, ohne klinische Bedeutung. Wesentlich häufiger findet man bei Patienten mit hypothalamo-hypophysären Erkrankungen eine Prolaktinmehrsekretion in Folge einer Kompression des Hypophysenstiels mit konsekutiver Unterbrechung der Dopaminzufuhr und damit einhergehender Entzügelungshyperprolaktinämie. Die Prolaktinfreisetzung wird durch die basale Messung des Serumprolaktins beurteilt. Normale Serumprolaktinkonzentrationen sprechen für das Vorliegen einer intakten Funktion (Hammer and Arlt 2004).

#### 1.6.5 Wachstumshormonmangel

Patienten mit GH-Mangel weisen eine reduzierte Muskelmasse und Muskelkraft sowie eine Veränderung des Fettverteilungsmusters mit Zunahme des abdominalen Fettvolumens auf. Des Weiteren findet man bei diesen Patienten eine reduzierte Knochendichte sowie Einschränkungen des körperlichen und des psychischen Wohlbefindens (Depression, Ängstlichkeit, Müdigkeit). Ein alters- und geschlechtsbezogen erniedrigter IGF-1 Spiegel kann hinweisend auf einen Wachstumshormonmangel sein, sollte aber zum sicheren Nachweis durch einen Stimulationstest bestätigt werden. Als Goldstandard wird auch hier der Insulinhypoglykämietest angesehen. Steigt die im Serum gemessene GH-Konzentration nach Stimulation nicht über einen Wert von 3 µg/l an, so liegt ein schwerer GH-Mangel vor. Ein Konzentrationsanstieg auf Werte über 5 µg/l schließt einen GH-Mangel aus. Die meisten Patienten mit schwerem Wachstumshormonmangel weisen eine Insuffizienz mehrerer hypophysärer Funktionsachsen auf. Bei gleichzeitig erniedrigten Serum IGF-1 Spiegel kann mit großer Wahrscheinlichkeit von einem GH-Mangel ausgegangen werden und auf die Durchführung eines Stimulationstests verzichtet werden (Hammer and Arlt 2004, Werder 2005, Lamberts et al. 1998, Schneider et al. 2007).

| Hormonmangel  | Klinische Symptome   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ACTH-Mangel</b></li> </ul>    | <p><u>Chronisch:</u> Müdigkeit, Blässe, Gewichtsverlust, Hypoglykämie</p> <p><u>Akut:</u> Schwäche, Schwindel, Erbrechen, Fieber, Schock</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TSH-Mangel</b></li> </ul>     | Müdigkeit, Kälteintoleranz, Obstipation, Gewichtszunahme, Haarausfall, trockene Haut   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>FSH/ LH-Mangel</b></li> </ul> | <p><u>Frauen:</u> Amenorrhö, Libidoverlust, Dyspareunie, Knochendichtereduktion, Depression</p> <p><u>Männer:</u> Libidoverlust, Potenzstörungen, Knochendichtereduktion, Depression</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GH-Mangel</b></li> </ul>      | Abnahme von Muskelmasse, Muskelkraft, Zunahme von Fettmasse, Knochendichtereduktion, Einschränkung der Lebensqualität  |

Tabelle 4: Klinische Symptome der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

## 1.7 Störung der Hypophysenfunktion

### 1.7.1 Tumore der sellären und perisellären Region

Raumforderungen der sellären und perisellären bzw. der hypothalamisch-hypophysären Region sind die häufigsten Ursachen einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Als häufigste Tumorentität beim Erwachsenen sind hier Hypophysenadenome zu nennen. 30% der Patienten mit einem Makroadenom ( $\geq 10$  mm) zeigen Funktionsstörungen in einer oder in mehreren Hormonachsen mit bevorzugten Ausfall der somatotropen Achse und einem damit einhergehenden Wachstumshormonmangel. Hingegen lässt sich bei Mikroadenome ( $< 10$  mm) vermehrt eine Störung der Gonadotropinsekretion nachweisen (Vance 1994). Als ursächliche Faktoren spielen eine durch die Größe des Tumors bedingte Kompression des hypophysären Pfortaderkreislaufs und des Hypophysenstiels mit konsekutiven Verlust der hypothalamischen Kontrolle sowie einer ischämisch oder nekrotisch bedingten Schädigung des Drüsengewebes selbst eine Rolle (Arafah 1986, Arafah and Nasrallah 2001, Arafah et al. 2000).

Kraniopharyngeome gehören zu den zweithäufigsten Tumoren der Sellarregion. Die Inzidenz wird mit 0,5-2 Fällen pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr angegeben. Etwa die Hälfte der Kraniopharyngeome tritt im Kindes- und Jugendalter, die andere Hälfte im Erwachsenenalter auf. Mehr als die Hälfte dieser Patienten leidet unter einer Hypophyseninsuffizienz (Sklar 1994, Müller 2013, Daubenbüchel and Müller 2015, Kendall-Taylor et al. 2005, Paja et al. 1995). Karavitaki et al. erfassten bei 121 erwachsenen Patienten mit einem Kraniopharyngeom einen Panhypopituitarismus bei 62% der Pati-



enten nach 5 und bei 65% der Patienten nach 10 und 20 Jahren. Ein Ausfall einzelner hypophysärer Hormonachsen konnte bei ungefähr 86-90% der Patienten gefunden werden. Ähnliche Angaben bezogen Verhelst et al. aus KIMS-Daten (Pfizer International Metabolic Database) von erwachsenen Kraniopharyngeom-Patienten (Karavitaki et al. 2005, Verhelst et al. 2005, Faust 2006).

Ausgehend von Os sphenoidale, Tuberculum- oder Diaphragma sellae können Meningeome ebenfalls zu einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz führen (Shah et al. 1980, Okuno et al. 1992, Kinjo et al. 1995, Watanabe et al. 1987).

Keimzelltumore, Chordome, Chondrome, Epidermoide, Gliome, Astrozytome, Lymphome und Metastasen gehören zu den seltenen Tumorentitäten der intra- und perisellären Region, die mit einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz einhergehen können (Dziurzynski et al. 2009, Martinez et al. 2003, Branch and Laws 1987, He et al. 2015, Fortunati et al. 2015, Hattori et al. 2015, Hammer and Arlt 2004).

Neurochirurgische Eingriffe in der Behandlung von intra- und perisellären Hirntumoren zählen zu den bekannten Ursachen einer partiellen oder kompletten Hypophyseninsuffizienz (Arafah 1986, Corneli et al. 2003, Nomikos et al. 2004, Chakrabati et al. 2005, Dusick et al. 2008, Fatemi et al. 2008, Jayasena et al. 2009, Harris et al. 1989). Insbesondere Patienten, die an einem hormoninaktiven Hypophysenadenom operiert wurden, wiesen in 80% bis 100% der Fälle eine postoperative Beeinträchtigung der Hypophysenfunktion auf (Schneider et al. 2006). Das Auftreten einer postoperativen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz ist abhängig von der Größe des Tumors, dem Ausmaß der Destruktion von angrenzendem gesundem Gewebe durch den Tumor und letztendlich von der Geschicklichkeit des Operateurs, den Tumor so zu entfernen, dass die Hypophyse selbst nicht verletzt wird (Vance 1994, Arafah and Nasrallah 2001).

### 1.7.2 Schädel-Hirntrauma und aneurysmatische Subarachnoidalblutung

Hypophysäre Hormonausfälle nach Schädel-Hirntrauma und aneurysmatischer Subarachnoidalblutung treten wesentlich häufiger auf als bisher angenommen (Schneider et al. 2007, Kreitschmann-Andermahr 2005, Schneider et al. 2004).

Erstmals wurde über eine Hypophysenschädigung nach Schädel-Hirntrauma im Jahr 1918 berichtet (Cyan 1918). Erste Erfahrungen über hypothalamisch-hypophysäre Funktionsstörungen nach Subarachnoidalblutung stammen von Jenkins et al. aus dem Jahr 1969 sowie von Ostermann aus dem Jahr 1975 (Jenkins et al. 1969, Ostermann 1975). Zwischen 1918 und 2000 wurden insgesamt 367 Fälle einer posttraumatischen Hypophyseninsuffizienz erfasst (Benvenga et al. 2000).

Zwischenzeitlich sind mehrerer Studien zur Prävalenz einer Hypophyseninsuffizienz nach Schädel-Hirntrauma (Liebermann et al. 2001, Popovic et al. 2004, Bondanelli et al. 2004, Agha et al. 2004, Leal-Cerro et al. 2005, Schneider et al. 2006, Tanriverdi et al. 2006, Wachter et al. 2009, Tanriverdi and Kelestimur 2015) und Subarachnoidalblutung (Kreitschmann-Andermahr et al. 2003, Kreitschmann-Andermahr et al. 2004, Dimopoulou et al. 2004, Brandt et al. 2004, Khajeh et al. 2014) publiziert worden.

Nur in wenigen Studien wurden beide Patientenkollektive berücksichtigt (Kelly et al. 2000, Giordano et al. 2005, Aimaretti et al. 2005, Kopczak et al. 2014).

Schneider et al. berichteten in ihrer Übersichtsarbeit, dass von 809 Patienten mit einem Schädel-Hirntrauma und von 102 Patienten mit einer Subarachnoidalblutung jeweils 27,5 % und 47% der Patienten eine Hypophyseninsuffizienz aufwiesen. Insgesamt zeigte die Mehrheit beider Patientenkollektive mit 29,8% einen isolierten Ausfall einer hypophysären Funktionsachse. Multiple hypophysäre Hormonausfälle fanden sich in 8% der Fälle (Schneider et al. 2007).

Am häufigsten zeigte sich ein Ausfall der somatotropen Achse gefolgt von einer Insuffizienz der gonadotropen Achse (Popovic et al. 2004, Bondanelli et al. 2004, Leal-Cerro et al. 2005, Schneider et al. 2006, Tanriverdi et al. 2006, Dimopoulou et al. 2004, Brandt et al. 2004, Khajeh et al. 2014, Kelly et al. 2000, Aimaretti et al. 2005).

### 1.7.3 Tumore entfernt von der sellären und perisellären Region

Neuere Untersuchungen belegen das Auftreten einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz auch nach operativer Behandlung von intrakraniellen Tumoren, die entfernt von der Hypophysenregion lokalisiert sind. 38,2% bis 64,7% der Patienten, die sich einer solchen Operation unterzogen hatten, entwickelten eine Hypophysenfunktionsstörung (Schneider et al. 2006, De Marinis et al. 2006, Fleck et al. 2013).

Schneider et al. zeigten, dass die postoperativen hypophysären Funktionsausfälle ähnlich zu denen bei Patienten mit hypophysären Raumforderungen waren. Panhypopituitarismus sowie multiple hypophysäre Hormonausfälle konnten am häufigsten nachgewiesen werden. Unter den isolierten Hormonausfällen zeigte sich am häufigsten ein Ausfall der gonadotropen Achse, gefolgt von einer Insuffizienz der somatotropen Achse.

Die im Rahmen des operativen Eingriffs stattfindende Schädigung von Hirngewebe, sowohl im Tumorbereich als auch im umgebenden gesunden und auf dem Zugangsweg gelegenen Regionen, wird vom Autor als ursächlich für die Hypophysenfunktionsstörung angesehen. Weitere Faktoren, die von den Autoren in der Entstehung einer Hypophyseninsuffizienz berücksichtigt wurden, waren eine Schädigung der hypothala-

misch-hypophysären Region durch eine Infiltration oder einen raumfordernden Effekt des Tumors sowie eine Metastasierung der hypothalamisch-hypophysären Region (Schneider et al. 2006).

#### 1.7.4 Weitere Ursachen

Radiotherapie von intrakraniellen Tumoren, Hochdosisstrahlentherapie bei nasopharyngealen Karzinomen, prophylaktische Schädelbestrahlung der kindlichen akuten lymphatischen Leukämie sowie die Ganzkörperbestrahlung in der Behandlung von Leukämien und Lymphomen werden hinreichend in der Literatur als ursächlich für eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz beschrieben (Kirk et al. 1987, Littley et al. 1993, Constine et al. 1993, Taphoorn et al. 1995, Arlt et al. 1997, Darzy and Shalet 2005, Agha et al. 2005, Appelmann-Dijkstra et al. 2014, Kyriakakis et al. 2015).

Entzündungen der Hypophyse (Hunn et al. 2014, Caturegli et al. 2008, Cheung et al. 2001, Gutenberg et al. 2006, Bellastella et al. 2003) sowie angeborene Formen der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz zählen zu den seltenen Ursachen einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Cohen and Radovick 2002, Cushman et al. 2002, Zhu et al. 2007).

## 2 Fragestellung

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Frage, wie viele Patienten mit supratentoriellen Hirntumoren, die entfernt von der Hypophysenregion lokalisiert sind, bereits vor der operativen Behandlung eine Störung der Hypophysenfunktion aufweisen und in wie weit die operative Behandlung für die Entstehung einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz verantwortlich gemacht werden kann.

Im Unterschied zur herrschenden Auffassung in der medizinischen wissenschaftlichen Literatur, die auf der Grundlage von postoperativen Hormonanalysen die These vertritt, dass ca. 30-40% der Patienten nach operativer Behandlung eines extrasellären Hirntumors an einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz leiden, geht die vorliegende Studie von der Arbeitshypothese aus, dass zur Beantwortung der obengenannten Fragestellung die Erhebung von prä- und postoperativen Daten erforderlich ist. Um dies zu belegen wurde der präoperative Funktionszustand der Hypophyse mittels laborchemischer Hormonbestimmung und endokrinologischer Funktionstestung überprüft sowie postoperative Verlaufskontrollen während des stationären Aufenthaltes der Patienten in einem Zeitraum von bis zu einer Woche nach der Operation erhoben.

Weiteres Anliegen dieser Studie ist es, die Lebensqualität der in die Studie eingeschlossenen Patienten vor der Operation zu erfassen, um durch eine eventuelle Beeinträchtigung ebenfalls Rückschlüsse auf das Vorhandensein einer Hypophyseninsuffizienz ziehen zu können.

### 3 Patienten und Methoden

#### 3.1 Studiendesign

Zwischen Juli 2008 und August 2009 wurden in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, insgesamt 54 Patienten mit operativ zu therapierenden supratentoriell und außerhalb der Hypothalamus-Hypophysenregion gelegenen Tumoren auf das Vorliegen einer Hypophysenfunktionsstörung getestet. Diese prospektive klinische Studie wurde von der medizinischen Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (Aktenzeichen: 101/07). Durch einen wissenschaftlichen Mitarbeiter der Neurochirurgischen Klinik wurden die Patienten vor den Untersuchungen über die Art und Weise der Untersuchungen sowie etwaige Nebenwirkungen aufgeklärt. Zielgruppe waren Patienten mit supratentoriell gelegenen Tumoren außerhalb der Hypothalamus-Hypophysenregion, bei denen eine operative Tumorentfernung geplant war. Die Patienten mussten volljährig und vollständig geschäftsfähig sein, um in die Studie aufgenommen zu werden (siehe Tabelle 5). Ihr Einverständnis zur Durchführung der Studie mussten die Patienten schriftlich bestätigen (siehe Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung im Anhang).

| Einschlusskriterien:   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit supratentoriell gelegenen Tumoren außerhalb der Hypothalamus-Hypophysen Region</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensalter: volljährig</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschäftsfähigkeit</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schriftliche Einverständniserklärung</li> </ul>   |

Tabelle 5: Einschlusskriterien

Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten, die noch nicht das achtzehnte Lebensjahr vollendet hatten, nicht vollständig geschäftsfähig waren, Patienten mit Störung von Kognition und Sprache sowie Patienten mit Hypophysenadenomen, Kranio-pharyngeomen, infratentoriellen Tumoren sowie Tumoren mit enger Lagebeziehung

oder infiltrierenden Wachstum zum Hypothalamus oder zur Hypophyse. Des Weiteren kam eine Teilnahme nicht in Frage, wenn es sich um schwangere Patientinnen oder Patienten mit bekannten Hormonstörungen handelte (siehe Tabelle 6).

| Ausschlusskriterien:   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensalter: &lt;18. Lebensjahr</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht geschäftsfähige Patienten</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Hypophysenadenomen, Kraniopharyngeomen, infratentoriellen Tumoren, Tumore mit Nähe zur oder Infiltration der Hypothalamus-Hypophysenregion</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kognitive Störungen, Sprachstörungen</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbekannte Hormonstörungen</li> </ul>  |

Tabelle 6: Ausschlusskriterien

Als Abbruchkriterium wurde eine Verschlechterung des klinisch-neurologischen Zustandes im Rahmen der Grunderkrankung mit damit einhergehender Beeinflussung der Geschäftsfähigkeit definiert. Anhand eines Aufklärungsbogens (siehe Anhang) wurden die Patienten über die Studienart und die Ziele der Studie aufgeklärt. Durch Unterzeichnung der Einwilligungserklärung einschließlich Datenschutzerklärung (siehe Anhang) wurde das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie durch die Patienten bestätigt. Die Einwilligung konnte jederzeit und ohne Angabe von Gründen vom Patient widerrufen werden.

### **3.2 Bildgebende Verfahren**

Bei allen Patienten wurde vor der Operation eine Kernspintomographie des Schädels ohne und mit Kontrastmittel durchgeführt. Diese Bildgebung wurde sowohl zur Lokalisationsdiagnostik des Tumors als auch zur Größenbestimmung (in Kubikzentimeter, cm<sup>3</sup>) herangezogen. Des Weiteren diente die Magnetresonanztomographie zur Bestimmung des Abstands zwischen dem Tumor und dem Hypophysenstiel (in Millimeter, mm). Im Falle einer durch den Tumor bedingten Mittellinienverlagerung wurde diese ebenfalls bestimmt (in mm).

### **3.3 Untersuchungsablauf und Untersuchungstechniken**

Zur Überprüfung der Hypophysenfunktion erfolgte im Rahmen der Operationsvorbereitung eine venöse Blutentnahme (10 ml) zur Bestimmung der basalen Hormonkonzent-

rationen. Die Blutentnahme erfolgte in einem Zeitraum von bis zu einer Woche vor dem Operationstermin. Die Abnahme der Blutproben erfolgte zwischen 8:00 und 10:00 Uhr. Die Patienten waren zum Abnahmezeitpunkt nüchtern. Die Venenpunktion erfolgte mit Hilfe eines Butterflys. Die Blutproben wurden je nach Analyt in EDTA, Serum oder Lithium-Heparin-Monovetten aufgezogen. Risiken und Belastungen für den Patienten bestanden insofern, als dass es im Rahmen der Blutentnahme an der Hauteinstichstelle zur Ausbildung von Hämatomen bzw. zu Infektionen im Bereich der Punktionsstelle kommen konnte.

Wir bestimmten die basale Konzentration von Kortisol, Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), Prolaktin (PRL), Testosteron, freiem Trijodthyronin und Thyroxin (fT3, fT4), Follikelstimulierendem Hormon (FSH), luteinisierendem Hormon (LH), Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH), adrenokortikotropem Hormon (ACTH) und Wachstumshormon (GH). Die Referenzwerte für die verschiedenen Hormone sind im Anhang aufgeführt.

Zur weiteren Diagnostik erfolgte bei Patienten mit erniedrigten basalen Hormonkonzentrationen die Durchführung eines kombinierten Hypophysenstimulationstests. Die Testdurchführung erfolgte vormittags zwischen 8:00 und 10:00 Uhr ebenfalls in einem Zeitraum von bis zu einer Woche vor der Operation. Die Patienten mussten nüchtern sein und wurden über das Auftreten von möglichen Nebenwirkungen wie z.B. Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit durch die Gabe der Releasing-Hormone informiert und im Vorfeld schriftlich aufgeklärt. 30 Minuten vor Testbeginn erfolgte die Anlage einer intravenösen Verweilkanüle. Hierüber erfolgte die Abnahme einer Blutprobe zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen für ACTH (Abnahmematerial EDTA-Blut in Eiswasser), Kortisol (Abnahmematerial Serum), FSH (Abnahmematerial Serum), GH (Abnahmematerial Serum), LH (Abnahmematerial Serum), Prolaktin (Abnahmematerial Serum) und TSH (Abnahmematerial Lithium-Heparin).

Im Anschluss erfolgte die Injektion der Releasing-Hormone in folgender Reihenfolge: 100 µg Growth-Hormone-Releasing-Hormon (GHRH), 100 µg luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH), 100 µg Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) und 200 µg Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH). Erneute Blutentnahmen zur Konzentrationsbestimmung der oben aufgeführten Hormone erfolgten jeweils 15, 30, 60 und 90 Minuten nach der Injektion der Releasing-Hormone.

GHRH diente zur Untersuchung der hypophysären Stimulierbarkeit des Wachstumshormons. Ein hypophysär bedingter Wachstumshormonmangel wurde definiert als erniedrigte IGF-1 und GH-Konzentration mit insuffizientem Anstieg nach erfolgter Stimulation durch GHRH.

Mit Hilfe von LHRH wurde überprüft, ob die Hypophyse hinsichtlich der Gonadotropinsekretion stimulierbar war. Erniedrigte Testosteron-Konzentrationen bei Männern bzw. das Vorhandensein menstrueller Störungen bei Frauen mit erniedrigten oder normalen LH- oder FSH-Konzentrationen sprachen für einen sekundären Hypogonadismus. Ein primärer Hypogonadismus lag bei erhöhter Gonadotropinkonzentration mit erniedrigten Testosteronwerten bei Männern oder einer begleitenden Amenorrhö bei prämenopausalen Frauen vor.

CRH diente der Überprüfung der kortikotropen Achse. Eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz wurde bei erniedrigten Serum-Kortisolspiegeln und unzureichendem Anstieg der Kortisolkonzentration nach CRH-Stimulation definiert.

Durch die TRH-Gabe wurde das Ausmaß der TSH-Stimulation untersucht. Die Befundkonstellation von erniedrigten fT4 oder fT3 mit erniedrigten oder normalen TSH-Konzentrationen sprach für das Vorliegen einer sekundären Hypothyreose.

Eine erneute Überprüfung der basalen Konzentration von Kortisol, IGF-1, Prolaktin, Testosteron, fT3, fT4, FSH, LH, TSH, ACTH und GH erfolgte während des stationären Aufenthaltes der Patienten, in einem Zeitraum von bis zu einer Woche nach der Operation. Alle Hormonkonzentrationen wurden im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH mit Hilfe eines Lumineszenz-Immunoassay (LIA) der Firma Siemens bestimmt.

### **3.4 Beurteilung der Lebensqualität**

Zum Zeitpunkt der Basisdiagnostik wurde mit Hilfe des Gesundheitsfragebogens SF-36 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten präoperativ erfasst. Die Patienten selbst mussten Auskunft über ihr Befinden und ihre Funktionsfähigkeit in Bezug auf die vergangenen vier Wochen geben. Der Gesundheitsfragebogen Short-Form-36 Health Survey (SF-36) ist ein krankheitsübergreifendes, international einsetzbares Messinstrument zur Erfassung der subjektiven Gesundheit bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten (Bullinger et al. 1995, Bullinger 2000).

Er erfasst im Wesentlichen das Ausmaß der psychischen, sozialen und körperlichen Beeinträchtigung im Hinblick auf acht Dimensionen der subjektiven Gesundheit. Zu den acht Dimensionen zählen körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items; Einschränkung körperlicher Aktivitäten durch den Gesundheitszustand wie z.B. Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen und andere mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten), körperliche Rollenfunktion (4 Items; Beeinträchtigung der Arbeit oder anderer täglicher Aktivitäten durch den Gesundheitszustand, z.B. weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkung

gen in der Art der Aktivitäten oder Schwierigkeiten, bestimmte Aktivitäten auszuführen), körperliche Schmerzen (2 Items; Ausmaß der Schmerzen und Beeinträchtigung der Schmerzen auf die normale Arbeit), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Items; persönliche Beurteilung der Gesundheit im Hinblick auf den aktuellen Gesundheitszustand sowie zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen und ihren Folgen), Vitalität (4 Items; Gefühl energiegeladen und voller Schwung versus erschöpft und müde zu sein), soziale Funktionsfähigkeit (2 Items; Beeinträchtigung normaler sozialer Aktivitäten durch den Gesundheitszustand oder emotionale Probleme), emotionale Rollenfunktion (3 Items; Beeinträchtigung der Arbeit oder anderer täglicher Aktivitäten durch emotionale Belastungen, z.B. weniger schaffen und nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten) und psychisches Wohlbefinden (5 Items; allgemeine psychische Gesundheit wie z.B. Depression, Angst, allgemeine positive Gestimmtheit). Mit Hilfe eines Zusatzitems wurde der aktuelle Gesundheitszustand im Vergleich zum vergangenen Jahr erfragt. Insgesamt besteht der SF-36 somit aus 36 Items, die den acht Dimensionen der subjektiven Gesundheit zugeordnet sind und durch 11 Fragen abgedeckt werden (Morfeld and Bullinger 2008). Das Ausfüllen des Fragebogens erfolgte schriftlich direkt vom Patienten selbst oder per Interview. Die Patienten mussten die Fragen beantworten, indem sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl im Kästchen ankreuzten oder angaben, die am besten auf sie zuträfen (siehe Anhang). Zusätzlich wurden an Hand eines nicht validierten Fragebogens unspezifische Beschwerden erfasst, die im Rahmen einer Hypophyseninsuffizienz zu finden sind. Dabei handelte es sich um Fragen zu Nervosität, Depression, Reizbarkeit, Abgeschlagenheit, Gewichtszunahme, Libidoverlust und vermehrter Schweißsekretion. Die Fragen mussten mit ja oder nein beantwortet werden (siehe Anhang). Beide Fragebögen wurden in einem Zeitraum von bis zu einer Woche vor der Operation ausgefüllt.

| Untersuchungsablauf |  |
|---------------------|--|
| Präoperativ         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss in die Studie</li> <li>• Erfassung der Lebensqualität (SF-36 Fragebogen; Fragebogen zu allgemeinen Beschwerden)</li> <li>• Bestimmung der basalen Hormonkonzentrationen (Kortisol, IGF-1, PRL, Testosteron, fT3, fT4, FSH, LH, TSH, ACTH, GH)</li> <li>• Bei auffälligen Hormonkonzentrationen Durchführung eines Hypophysenstimulationstests</li> <li>• MRT-Auswertung (Tumorlokalisierung, Tumorgöße, Mittellinienverlagerung, Abstand Tumor zum Hypophysenstiel)</li> </ul> |
| Postoperativ        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der basalen Hormonkonzentrationen in einem Zeitraum von bis zu einer Woche nach der Operation</li> </ul>   |

Tabelle 7: Untersuchungsablauf



### **3.5 Statistische Analyse**

Alle statistischen Tests wurden unter Verwendung von Statistika 8 (Statsoft, Hamburg, Deutschland) ausgewertet. Univariate Analysen wurden mit dem Student-t-Test für kontinuierliche Parameter und dem Chi-Quadrat-Test für kategoriale Parameter durchgeführt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant angegeben.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patienten**

#### *4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung*

Die Studie umfasste 54 Patienten mit supratentoriellen intra- und extraaxial gelegenen Tumoren bei denen eine neurochirurgische Intervention geplant war. Unter den 54 Patienten befanden sich 28 Männer und 26 Frauen. Die Altersverteilung lag zwischen 21 und 83 Lebensjahren mit einem Lebensalter von  $56,9 \pm 14,7$  Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

#### *4.1.2 Tumorlokalisation*

Mit Hilfe der präoperativ erfolgten Magnetresonanztomographie konnten 14 (25,9%) Tumore im Frontallappen, 12 (22,2%) im Temporallappen, 5 (9,3%) im Parietallappen und 3 (5,6%) im Occipitallappen aufgezeigt werden. Des Weiteren ließen sich 5 (9,3%) Tumore fronto-parietal, 1 (1,9%) fronto-temporal, 2 (3,7%) temporo-occipital und 2 (3,7%) parieto-occipital lokalisieren. Im Bereich des Keilbeinflügels fanden sich 2 (3,7%) Tumore. Jeweils 1 (1,9%) Tumor konnte im Bereich der Falx cerebri, des Tentoriums cerebelli, der Orbita und in den Basalganglien dargestellt werden. 2 (3,7%) Tumore zeigten eine intraventrikuläre und 2 (3,7%) Tumore eine multifokale Lokalisation (siehe Tabelle 8).

| Tumorlokalisation   | n  | (%)  |
|---------------------|----|------|
| Frontallappen       | 14 | 25,9 |
| Temporallappen      | 12 | 22,2 |
| Parietallappen      | 5  | 9,3  |
| Occipitallappen     | 3  | 5,6  |
| Fronto-parietal     | 5  | 9,3  |
| Fronto-temporal     | 1  | 1,9  |
| Temporo-occipital   | 2  | 3,7  |
| Parieto-occipital   | 2  | 3,7  |
| Keilbeinflügel      | 2  | 3,7  |
| Falx cerebri        | 1  | 1,9  |
| Tentorium cerebelli | 1  | 1,9  |
| Orbita              | 1  | 1,9  |
| Basalganglien       | 1  | 1,9  |
| Intraventrikulär    | 2  | 3,7  |
| Multifokal          | 2  | 3,7  |

Tabelle 8: Tumorlokalisation

#### 4.1.3 Präoperative Medikation und Vorbehandlung

Von den Patienten wurden die folgenden Medikamente mit möglichen Auswirkungen auf die Hypophysenfunktion sowie die kognitive Leistungsfähigkeit vor der neurochirurgischen Intervention eingenommen: Dexamethason in 33 (61,1%), L-Thyroxin in 11 (20,4%), Antikonvulsiva (Valproinsäure, Carbamazepin und Lamotrigin) in 12 (22,2%), Neuroleptika (Risperidon, Promethazin, Quetiapin) in 3 (5,6%), Antidepressiva (Amitriptylin, Mirtazapin, Citalopram, Sertralin, Opipramol) in 4 (7,4%), Benzodiazepine (Diazepam, Lorazepam, Clobazam) in 3 (5,6%), L-Dopa in 1 (1,9%) und eine antidiabetische Medikation (Insulin oder Glibenclamid) in 5 (9,3%) Fällen. 21 Patienten nahmen mehr als ein Medikament ein. Neun Patienten konnten ohne eine entsprechende Vor-medikation erfasst werden. Fünf Patienten unterzogen sich zuvor einer kombinierten Radio-Chemotherapie, 2 Patienten erhielten eine Radiotherapie und ein Patient erhielt eine Chemotherapie. Im Kindesalter wurde ein Patient im Rahmen einer akuten lymphatischen Leukämie mit einer kombinierten Radio-Chemotherapie behandelt.

#### 4.1.4 Histologische Diagnose

Die histologischen Untersuchungen erbrachten bei insgesamt 48 (88,9%) Patienten die Diagnose eines hirneigenen Tumors. Es wurden 29 (53,7%) Patienten mit Gliomen WHO Grad III und IV, 3 (5,6%) mit Gliomen WHO Grad II, 15 (27,8%) mit Meningeomen und ein (1,9%) Patient mit einem Gangliogliom erfasst. In 4 (7,4%) Fällen lag eine zerebrale Metastase sowie in 2 (3,7%) Fällen ein Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vor (siehe Tabelle 9).

| Histologische Diagnose   | n  | (%)  |
|--------------------------|----|------|
| Glioblastoma multiforme  | 21 | 38,9 |
| Meningeom                | 15 | 27,8 |
| Metastasen               | 4  | 7,4  |
| Non-Hodgkin-Lymphom      | 2  | 3,7  |
| Gangliogliom             | 1  | 1,9  |
| Oligoastrozytom WHO II   | 1  | 1,9  |
| Oligoastrozytom WHO III  | 2  | 3,7  |
| Astrozytom WHO II        | 1  | 1,9  |
| Astrozytom WHO III       | 2  | 3,7  |
| Oligodendrogliom WHO II  | 1  | 1,9  |
| Oligodendrogliom WHO III | 2  | 3,7  |
| Glisosarkom              | 2  | 3,7  |

Tabelle 9: Histologische Diagnosen

## 4.2 Hypophysenfunktion

### 4.2.1 Präoperative Hypophysenfunktion

Vor der neurochirurgischen Intervention konnte eine Hypophyseninsuffizienz bei 24 von 54 Patienten (44,4%) aufgezeigt werden. Betroffen waren 5 Frauen und 19 Männer. Zwanzig dieser 24 Patienten mit einer Hypophyseninsuffizienz zeigten eine Störung in einer endokrinen Funktionsachse des Hypophysenvorderlappens. Hierbei handelte sich um einen sekundären Hypogonadismus bei 13, eine sekundäre Hypothyreose bei 6 und einen Wachstumshormonmangel bei einem Patienten. Eine Beeinträchtigung zweier endokriner Funktionsachsen der Hypophyse konnte bei vier Patienten nachgewiesen werden. Bei zwei Patienten zeigte sich eine Störung der thyreotropen und gonadotropen Achse. Bei jeweils einem Patienten fand sich eine Störung der gonadotropen und somatotropen Achse sowie der gonadotropen und kortikotropen Achse.

Zusätzlich zu den 17 Patienten mit sekundären Hypogonadismus wiesen 5 Patienten einen primären Hypogonadismus mit laborchemisch erhöhten Hormonkonzentrationen von FSH und LH in einem Fall sowie erhöhte Hormonkonzentrationen von FSH oder LH in jeweils 2 Fällen auf. Das Lebensalter der Patienten mit primären Hypogonadismus lag bei  $62,8 \pm 15,5$  Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung), das der Patienten mit sekundären Hypogonadismus bei  $56,6 \pm 13,3$  Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

Bei 6 Patienten konnte eine primäre Hyperthyreose diagnostiziert werden, drei Patienten zeigten einen Hyperkortisolismus, zwei Patienten zeigten eine erhöhte ACTH-Konzentration und bei 8 Patienten fanden sich erhöhte IGF-1-Werte. Eine sekundäre Hypothyreose konnte bei 4 Patienten aufgezeigt werden. Diese Patienten standen allerdings unter einer medikamentösen Behandlung mit L-Thyroxin. Unter einer medikamentösen Einnahme von Dexamethason zeigten 19 Patienten einen Hypokortisolismus. Insgesamt gingen wir bei diesen Patienten von einer medikamentös induzierten Befundkonstellation und nicht von einer Hormonfunktionsstörung im Rahmen einer Hypophyseninsuffizienz aus. Alle Patienten die im Vorfeld mit einer Chemotherapie, Strahlentherapie oder einer kombinierten Radio-Chemotherapie behandelt wurden zeigten unauffällige Laborwerte in der Bestimmung der basalen Hormonkonzentrationen.

Bei insgesamt 11 der 24 Patienten (45,8%) mit auffälligen basalen Hormonkonzentrationen konnte eine Hypophysenfunktionstestung durchgeführt werden. Bei Patienten mit erniedrigten Kortisolkonzentrationen unter bestehender Dexamethasonsubstitution und

ohne Auffälligkeiten in einer weiteren hormonellen Funktionsachse erfolgte kein Hypophysenstimulationstest. Ebenfalls erfolgte bei Patienten unter bestehender Dexamethason Behandlung und einer isolierten Erniedrigung der ACTH-Konzentration kein Stimulationstest. Von den übrigen 13 Patienten wurde eine entsprechende Testung abgelehnt. Mit Hilfe des kombinierten Hypophysenstimulationstests konnten keine neuen Fälle einer Hypophyseninsuffizienz identifiziert werden. Es zeigten sich hingegen erhöhte Hormonkonzentrationen von Prolaktin in 7, LH in 7 und TSH in 6 Fällen sowie von FSH und Kortisol in 1 Fall.

| Betroffene Hormonachse                    | Patientenzahl |       |
|---|---------------|-------|
| <b>Gonadotrope Achse</b>                  | 13            | 54,2% |
| <b>Thyreotrope Achse</b>                  | 6             | 25%   |
| <b>Somatotrope Achse</b>                  | 1             | 4,2%  |
| <b>Thyreotrope und gonadotrope Achse</b>  | 2             | 8,3%  |
| <b>Gonadotrope und somatotrope Achse</b>  | 1             | 4,2%  |
| <b>Gonadotrope und kortikotrope Achse</b> | 1             | 4,2%  |

Tabelle 10: Präoperative Hypophyseninsuffizienz

#### 4.2.2 Postoperative Hypophysenfunktion

Während des stationären Aufenthaltes der Patienten erfolgten in einem Zeitraum von bis zu einer Woche nach der Operation bei insgesamt 24 Patienten Kontrollen der basalen Hormonkonzentrationen. Unter diesen 24 Patienten befanden sich 14 Patienten, die bereits vor dem operativen Eingriff eine Hypophyseninsuffizienz aufwiesen. Von diesen 14 Patienten wiesen 12 Patienten nach der Operation weiterhin eine hypophysäre Funktionsstörung auf. Darunter befanden sich 6 Patienten mit einem sekundären Hypogonadismus, 1 Patient mit einer sekundären Hypothyreose und bei 5 Patienten zeigte sich eine Störung der gonadotropen und thyreotropen Achse. Bei 2 Patienten konnte hingegen nach der Operation keine Hypophyseninsuffizienz mehr aufgezeigt werden. Des Weiteren befanden sich unter den 24 postoperativen Laborkontrollen 10 Patienten, die vor der Operation keine Hypophyseninsuffizienz aufwiesen. Bei 2 Patienten konnte eine Hypophyseninsuffizienz nach dem operativen Eingriff neu festgestellt werden. Dabei handelte es sich um einen sekundären Hypogonadismus und eine sekundäre Hypothyreose. Die weiteren 8 Patienten blieben postoperativ unverändert ohne eine hypophysäre Funktionsstörung. Unter den 24 untersuchten Patienten konnte somit prä- und postoperativ eine Hypophyseninsuffizienz bei jeweils 14 Patienten nachgewiesen werden (Tabelle 11).

| Betroffene Hormonachse                   | Patientenzahl |       |
|--|---------------|-------|
| <b>Gonadotrope Achse</b>                 | 7             | 50%   |
| <b>Thyreotrope und gonadotrope Achse</b> | 5             | 35,7% |
| <b>Thyreotrope Achse</b>                 | 2             | 14,3% |

Tabelle 11: Postoperative Hypophyseninsuffizienz

Zusätzlich zu den 12 Patienten mit sekundären Hypogonadismus wies ein Patient einen primären Hypogonadismus mit laborchemisch erhöhten Hormonkonzentrationen von FSH und LH auf. Bei 3 Patienten fanden sich erniedrigte IGF-1-Werte. Bei einem Patienten konnte eine primäre Hyperthyreose nachgewiesen werden, 2 Patienten zeigten einen Hyperkortisolismus und bei 2 Patienten fanden sich jeweils ein erhöhter IGF-1-Wert und ein erhöhter Prolaktin-Wert. Eine sekundäre Hypothyreose konnte bei 2 Patienten aufgezeigt werden. Diese Patienten standen allerdings unter medikamentöser Behandlung mit L-Thyroxin. 14 Patienten zeigten unter einer medikamentösen Einnahme von Dexamethason einen Hypokortisolismus.

Tabelle 12 zeigt den Vergleich der Mittelwerte (Range) der prä- und postoperativen Laborkontrollen. Zur besseren Darstellung wurden von den 24 postoperativ untersuchten Patienten die Mittelwerte der zugehörigen präoperativen Laborkontrollen mit in die Tabelle aufgenommen. Bei einer im Vergleich zur präoperativen Patientenzahl (n= 54), deutlich geringeren Anzahl von postoperativ untersuchten Patienten (n= 24) stellten sich überwiegend kleinere Mittelwerte der prä- und postoperativen Laborkontrollen dieser Patienten dar. Die Abweichungen der Mittelwerte der jeweiligen Hormonwerte spiegeln sich nicht in einer höheren Anzahl von Hypophysenfunktionsstörungen wieder.

| Hormone     | Einheit | Präoperativ (n=54)<br>Mittelwert (Range) | Präoperativ (n=24)<br>Mittelwert (Range) | Postoperativ (n=24)<br>Mittelwert (Range) |
|-------------|---------|--|--|---|
| Cortisol    | µg/dl   | 8,6 (0,4-23,7)                           | 6 (0,8-20,2)                             | 6,1 (0,7-28,3)                            |
| IGF-1       | ng/ml   | 150,5 (52-373)                           | 162,1 (57-373)                           | 126,7 (38-320)                            |
| PRL         | µIU/ml  | 151,1 (20-407)                           | 174 (59-407)                             | 212,6 (105-676)                           |
| Testosteron | ng/dl   | 274,8 (38-781)                           | 224,7 (80-781)                           | 144,5 (53-670)                            |
| ft3         | pg/ml   | 2,7 (1,4-3,8)                            | 2,6 (1,4-3,8)                            | 2 (1,4-3,3)                               |
| ft4         | ng/dl   | 1,4 (0,8-2,1)                            | 1,5 (1-2,1)                              | 1,3 (0,8-2,1)                             |
| FSH         | mU/ml   | 19,1 (0,6-86,5)                          | 20,5 (1,8-86,5)                          | 17 (2-73)                                 |
| LH          | mU/ml   | 12,3 (1,3-91,8)                          | 11,6 (2,6-39,5)                          | 9,2 (0,3-49,4)                            |
| TSH         | mU/l    | 0,9 (<0,01-3)                            | 0,8 (<0,01-3)                            | 0,5 (<0,01-2,4)                           |
| ACTH        | pg/ml   | 15,5 (<5-59,1)                           | 10,3 (<5-33,1)                           | 8 (<5-22,1)                               |
| GH          | ng/ml   | 0,3 (<0,05-1,6)                          | 0,2 (<0,05-0,7)                          | 0,3 (<0,05-1,2)                           |

Tabelle 12: Mittelwert/ Range der prä- und postoperativen Hormonkonzentrationen

#### **4.3 Hypophysenfunktion und neuroradiologische Befunde**

Bei den 24 Patienten mit einer präoperativen Hypophyseninsuffizienz konnte eine frontale Tumorlokalisation bei 7 Patienten, eine temporale bei 7, eine parietale bei 3, eine parieto-occipitale bei 2, eine occipitale bei einem und eine fronto-parietale bei einem Patienten gefunden werden. Eine intraventrikuläre (Vorderhorn des linken Seitenventrikels) sowie eine multifokale (links frontal und rechts occipital) und eine intraorbitale Lokalisation konnte bei jeweils einem Patienten aufgezeigt werden. Von den Patienten, die keine Hypophyseninsuffizienz aufwiesen, zeigten 7 eine frontale, 5 eine temporale, 4 eine fronto-parietale, 2 eine temporo-occipitale, 2 eine parietale, 2 eine occipitale und ein Patient eine fronto-temporale Tumorlokalisation. Bei 2 Patienten konnte der Tumor im Bereich des Keilbeinflügels und bei jeweils einem Patienten im Bereich der Ba-

salganglien, der Falx cerebri und des Tentorium cerebelli nachgewiesen werden. Eine intraventrikuläre (dritter Ventrikel) und eine multifokale (rechts parieto-occipital, links parietal und links occipital) Lokalisation des Tumors stellten sich jeweils bei einem Patienten dar.

Bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz war die vorherrschende Tumorlokalisation frontal. Eine statistische Signifikanz ließ sich nicht nachweisen, da 12 Patienten ohne Hypophyseninsuffizienz ebenfalls eine überwiegend frontale Tumorlokalisation aufwiesen ( $p=0,925$ ).

Das durchschnittliche Tumolvolumen betrug  $30,1 \text{ cm}^3$  (Range:  $0,4\text{-}130,7 \text{ cm}^3$ ). Durch eine dichotome Unterteilung des Tumolvolumens in weniger und mehr als  $30,1 \text{ cm}^3$  konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe des Tumors und einer Hypophyseninsuffizienz aufgezeigt werden ( $p=0,394$ ; Sensitivität:  $0,52$ ; Spezifität:  $0,32$ ).

Eine Mittellinienverlagerung mit einer durchschnittlichen Verschiebung von  $5,8 \text{ mm}$  (Range:  $2,2\text{-}7,8 \text{ mm}$ ) konnte bei 19 Patienten nachgewiesen werden. Eine Mittellinienverlagerung wurde bei 12 Patienten mit Hypophyseninsuffizienz und bei 7 Patienten ohne Hypophyseninsuffizienz gefunden. Die statistische Analyse erbrachte keine Signifikanz ( $p=0,153$ ) in Bezug auf die Korrelation zwischen Mittellinienverlagerung und einer Hypophyseninsuffizienz (Sensitivität:  $0,48$ ; Spezifität:  $0,29$ ).

Der durchschnittliche Abstand zwischen Tumor und dem Hypophysenstiel betrug  $63,1 \text{ mm}$  (Range:  $26,4\text{-}90 \text{ mm}$ ). Die dichotome Unterteilung in einen Abstand von weniger und mehr als  $63,1 \text{ mm}$  erbrachte keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Korrelation zwischen der Tumorentfernung vom Hypophysenstiel und einer Hypophyseninsuffizienz ( $p=0,210$ ; Sensitivität:  $0,61$ ; Spezifität:  $0,61$ ).

#### **4.4 Hypophysenfunktion und neuropathologische Befunde**

Bei Patienten mit einer Hypophyseninsuffizienz konnte als häufigste Tumorentität das Glioblastoma multiforme ( $n=13$ ;  $54,2\%$ ) gefunden werden. An weiteren Tumorentitäten fanden sich 3 Meningeome ( $12,5\%$ ), 2 Metastasen ( $8,3\%$ ), 2 Gliosarkome ( $8,3\%$ ), 2 Astrozytome (Grad II und Grad III; zusammen  $8,3\%$ ), 1 NHL ( $4,2\%$ ) und 1 Oligodendrogliom Grad II ( $4,2\%$ ). 100% der Patienten mit einem Gliosarkom wiesen eine Hypophyseninsuffizienz auf. Auf Grund der geringen Anzahl dieser Patienten ( $n=2$ ) wurde von der Durchführung weiterer statistischer Analysen abgesehen. 61,9% aller Patienten mit einem Glioblastoma multiforme ( $n=13$  von 21 Patienten) zeigten eine



Hypophyseninsuffizienz. Statistische Analysen konnten keine Signifikanz zwischen der Tumorentität GBM und einer Hypophyseninsuffizienz aufzeigen ( $p= 0,062$ ).

#### **4.5 Hypophysenfunktion und Lebensqualität**

Ein nicht validierter Fragebogen zur Erfassung unspezifischer Beschwerden und der SF-36 Fragebogen wurden von insgesamt 48 Patienten präoperativ ausgefüllt. 36 Patienten (75%) berichteten über mindestens eine der zur Auswahl stehenden unspezifischen Beschwerden. 15 Patienten (31,3%) klagten über eine zunehmende Nervosität, 6 (12,5%) über Depressionen, 12 (25%) über zunehmende Reizbarkeit, 26 (54,2%) über vermehrte Müdigkeit, 11 (22,9%) über Libidoverlust, 6 (12,5%) über eine vermehrte Schweißsekretion und 7 (14,6%) klagten über Gewichtszunahme. Bezüglich der oben aufgeführten Beschwerden zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit ( $n= 20$ ) und ohne Hypophyseninsuffizienz ( $n= 28$ ) im Hinblick auf die Angabe einer vermehrten Müdigkeit. 80% der Patienten mit einer Hypophyseninsuffizienz klagten über eine vermehrte Müdigkeit wohingegen nur 35,7% der Patienten ohne eine Hypophyseninsuffizienz über eine vermehrte Müdigkeit berichteten ( $p= 0,006$ ).

Über eine vermehrte Nervosität und eine zunehmende Depression wurde gehäuft von Patienten ohne eine Hypophyseninsuffizienz (32,1% und 14,3%) berichtet. Allerdings konnte weder für die Angabe einer vermehrten Nervosität ( $p= 0,86$ ) noch für eine zunehmende Depression ( $p= 0,74$ ) ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Patienten mit Hypophyseninsuffizienz gefunden werden. Alle anderen Beschwerden wurden im Vergleich häufiger von Patienten mit einer Hypophyseninsuffizienz beschrieben. Hier stellte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied heraus.

Den standardisierten transformierten Skalen des SF-36 Fragebogens zu Folge betragen die Mittelwerte (in Prozent) in Bezug auf die emotionale Rolle 27,4%, körperliche Rolle 27,3%, körperliche Schmerzen 60,6%, Vitalität 43%, soziale Funktion 59,8%, körperliche Funktionsfähigkeit 47,9%, die allgemeine Gesundheitswahrnehmung 46% und das psychische Wohlbefinden 53,3%. Die Ergebnisse zeigen, dass insbesondere die Dimensionen emotionale Rolle, körperliche Rolle und Vitalität bei Patienten mit Hirntumoren beeinträchtigt waren. Patienten ohne Hypophyseninsuffizienz hatten höhere Mittelwerte in den SF-36 Testergebnissen (Tabelle 13). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Hypophyseninsuffizienz konnte allerdings nur in der Dimension körperliche Funktionsfähigkeit aufgezeigt werden ( $p= 0,01$ ). Neuropsychologische Auffälligkeiten ließen sich, allerdings ohne Nachweis einer statisti-

schen Signifikanz, insbesondere bei Patienten mit Glioblastoma multiforme beobachten.

|   | Hypophysen-<br>insuffizienz<br>n=20 | Keine<br>Hypophysen-<br>insuffizienz<br>n=28 | p-Wert |
|---|-------------------------------------|--|--------|
| <b>Lebensqualität</b>                       |                                     |  |        |
| Nervosität                                  | 30%                                 | 32,1%  | 0,86   |
| Reizbarkeit                                 | 25%                                 | 25%  | 0,74   |
| Depression                                  | 10%                                 | 14,3%  | 0,74   |
| Müdigkeit                                   | 80%                                 | 35,7%  | 0,006  |
| Libidoverlust                               | 35%                                 | 14,3%  | 0,18   |
| Gewichtszunahme                             | 15%                                 | 14,3%  | 0,73   |
| Schweißsekretion                            | 15%                                 | 7,1%   | 1,00   |
| <b>SF-36-Fragebogen<br/>(Mittelwert±SD)</b> |                                     |  |        |
| Emotionale Rolle                            | 20,8±23,5                           | 32,1±19,7                                    | 0,28   |
| Körperliche Rolle                           | 18,8±20,1                           | 33,5±19,3                                    | 0,50   |
| Körperliche Schmerzen                       | 51,5±32,8                           | 67,1±20,9                                    | 0,46   |
| Vitalität                                   | 36,3±16,3                           | 47,8±15,1                                    | 0,44   |
| Soziale Funktion                            | 50±20                               | 66,8±18,3                                    | 0,27   |
| Körperliche<br>Funktionsfähigkeit           | 42,5±21,9                           | 51,8±17,8                                    | 0,01   |
| Allgemeine<br>Gesundheitswahrnehmung        | 36,8±13,1                           | 53±14,1                                      | 0,20   |
| Psychisches Wohlbefinden                    | 46,2±15,8                           | 58,3±12,9                                    | 0,25   |

Tabelle 13: Lebensqualität bei Patienten mit und ohne Hypophyseninsuffizienz

## **5 Diskussion**

In den letzten Jahren hat das Interesse an der Aufklärung hypothalamisch-hypophysärer Funktionsstörungen in Folge einer Schädigung des Gehirns, insbesondere bedingt durch ein Schädel-Hirntrauma, eine Subarachnoidalblutung, eine Strahlentherapie sowie nach neurochirurgischen Eingriffen, deutlich zugenommen.

Vorangegangene Studien belegen das Auftreten einer Hypophyseninsuffizienz aber auch nach operativer Behandlung von intrakraniellen Tumoren, die entfernt von der Hypophysenregion lokalisiert sind. Da die meisten dieser Studien jedoch nur die postoperative Hypophysenfunktion untersucht haben und somit eine bereits präoperativ bestehende Hypophyseninsuffizienz fälschlicherweise als Folge der Operation gesehen wurde, war das Ziel der vorliegenden Studie, die Hypophysenfunktion von Patienten, die sich wegen eines Hirntumors einem operativen Eingriff unterziehen mussten, sowohl prä- als auch postoperativ zu untersuchen.

Die Lebensqualität von Patienten mit einer Hypophyseninsuffizienz ist deutlich eingeschränkt. Daher war ein weiteres Anliegen dieser Studie die Lebensqualität der Patienten vor der Operation zu erfassen und Rückschlüsse auf das Vorhandensein einer Hypophyseninsuffizienz zu ziehen.

### **5.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive klinische Studie zur Erfassung von Hypophysenstörungen bei Patienten, die an einem intrakraniellen und extrasellär lokalisiertem Tumor operiert wurden. Es erfolgte eine explorative Datenanalyse. Die Studie wurde unizentrisch durchgeführt. Insgesamt wurden 54 Patienten auf das Vorliegen einer bereits vor der Operation bestehenden Hypophysenfunktionsstörung untersucht. Dieses Patientenkollektiv war groß genug, um mit 24 Patienten (44,4%) eine ausreichende Anzahl zu identifizieren, die bereits vor der operativen Tumorbehandlung eine Hypophyseninsuffizienz aufwiesen.

Vorangegangene Studien von Schneider et al., Fleck et al. und De Marinis et al. wiesen mit jeweils 68, 51 und 37 Patienten ähnlich große Patientenkollektive auf (Schneider et al. 2006, De Marinis et al. 2006, Fleck et al. 2013).

Im Vergleich zu den aufgeführten Studien erfolgte in unserer Arbeit die Auswertung von prä- und postoperativen Hormonwerten. Mit 24 Patienten konnte allerdings eine nur geringe Anzahl von Patienten den postoperativen Laboruntersuchungen zugeführt werden. Die geringe Anzahl der postoperativ untersuchten Patienten ist, insbesondere

im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der prä- und postoperativen Laborkontrollen, als kritisch zu sehen. Aus diesem Grund erfolgte zur Beurteilung der postoperativen Hypophysenfunktion ein Vergleich der prä- und postoperativen Laborkontrollen ausschließlich dieser 24 postoperativ untersuchten Patienten. Alle weiteren Untersuchungsergebnisse bezogen sich auf unser aus 54 Patienten bestehendes Patientenkollektiv und den darunter identifizierten 24 Patienten, die bereits vor der Operation eine Hypophyseninsuffizienz aufwiesen.

Die postoperativ durchgeführten Laborkontrollen erfolgten in einem Zeitraum von bis zu einer Woche nach der Operation. Studienergebnisse von Patienten mit Hypophyseninsuffizienz nach Schädel-Hirntrauma, Subarachnoidalblutung sowie nach Bestrahlungstherapie belegen die Notwendigkeit einer regelmäßigen Reevaluation der erhobenen Untersuchungsergebnisse um somit die Hypophysenfunktion im Zeitverlauf beurteilen zu können (Agha et al. 2005, Aimaretti et al. 2005). Ein postoperativer Beobachtungszeitraum von 7 Tagen ist in der vorliegenden Studie kurz gewählt, so dass keine follow-up Daten vorliegen aus denen gegebenenfalls weitere Informationen über die möglichen Auswirkungen der operativen Tumorbehandlung sowie einer adjuvanten Radio- und/oder Chemotherapie auf die Hypophysenfunktion im Zeitverlauf gewonnen werden können, wie sie von Schneider et al. und weiteren Autoren beschrieben worden sind (Constine et al. 1993, Taphoorn et al. 1995, Darzy and Shalet 2005, Schneider et al. 2006, Wachter et al. 2011).

## **5.2 Hormonbestimmungen**

Bei Patienten mit erniedrigten basalen Hormonkonzentrationen erfolgte die Durchführung eines kombinierten Hypophysenstimulationstests. Mit diesem Testverfahren kann durch die intravenöse Applikation der vier Releasing-Hormone GHRH, LHRH, CRH und TRH die Sekretion von GH, FSH, LH, ACTH, Kortisol, TSH und Prolaktin gemeinsam geprüft werden. Der kombinierte Hypophysenstimulationstest eignet sich somit als schnelles und praktikables Messinstrument um die Funktion des HVL zu überprüfen. Geringe Nebenwirkungen und der physiologische Stimulationsmechanismus sind ebenfalls als Vorteile dieses Testverfahrens zu nennen (Holl et al. 1995, Hashimoto et al. 1990).

Der Insulin-Hypoglykämie-Test ist der Goldstandard zur Diagnosestellung eines Wachstumshormonmangels (Hartmann et al. 2002). Bekannte kardiovaskulären Risikofaktoren oder eine Epilepsie stellen eine Kontraindikation für dieses Testverfahren dar. Hinsichtlich eines möglichen Wachstumshormonmangels wurde auf Grund des beste-

henden Risikoprofils der Patienten, insbesondere für Krampfanfälle, in unserer Studienpopulation nur basale IGF-1 Werte berücksichtigt sowie GHRH zur Überprüfung der Stimulierbarkeit der Hypophyse eingesetzt. Hinzukommt, dass normwertige IGF-1 Werte einen potentiellen Wachstumshormonmangel nicht ausschließen (Aken van and Lamberts 2005). Daher könnte die Anzahl der Patienten in unserer Studienpopulation mit einem Wachstumshormonmangel unterschätzt worden sein.

Des Weiteren wurde bei Patienten, die unter einer Behandlung mit L-Thyroxin oder Dexamethason standen und bei denen somit von einem medikamentös induzierten Hypothyreoidismus bzw. Hypokortisolismus ausgegangen wurde, von der Durchführung eines Stimulationstests abgesehen. Dieses Vorgehen könnte ebenfalls dazu beigetragen haben, dass die Anzahl der Patienten mit einer Hypophyseninsuffizienz unterschätzt wurde.

### **5.3 Bildgebung**

In der vorliegenden Studie diente die MRT zur Lokalisationsdiagnostik und Größenbestimmung des Tumors sowie zur Bestimmung des Abstands zwischen dem Tumor und dem Hypophysenstiel und einer etwaigen durch den Tumor verursachten Mittellinienverlagerung. Die MRT bietet eine hohe Sensitivität für den Nachweis von strukturellen Veränderungen des Gehirns und somit eine große Sicherheit in der Tumorkonlokalisierung. Ein weiterer Vorteil der MRT ist eine fehlende Strahlenbelastung sowie eine multiplanare Schichtorientierung (Hammer and Arlt 2004).

Messungenauigkeiten können auf Grund unterschiedlicher Tumorkonfigurationen, insbesondere bei malignen hirneigenen Tumoren mit infiltrierendem Wachstum sowie durch eine erschwerte Abgrenzbarkeit des Tumors im Rahmen einer perifokalen Ödembildung, auftreten.

### **5.4 Lebensqualität**

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der SF-36 Gesundheitsfragebogen verwendet. Es handelt sich hierbei um ein psychometrisch geprüftes und normiertes Messinstrument, das weltweit am häufigsten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt wird (Bullinger 2000). Hervorzuheben ist dass der SF-36 Gesundheitsfragebogen ein einfach zu handhabendes Testverfahren ist für das es keine besonderen Durchführungsvoraussetzungen gibt. Des Weiteren bedarf es nur einer geringen Bearbeitungszeit. Somit konnte der Fragebogen auch bei

älteren und bei schwerer erkrankten Patienten in unserer Studie gut angewendet werden.

## **5.5 Intrakranielle Tumore und Hypophyseninsuffizienz**

Die Studien zur Häufigkeit einer Hypophyseninsuffizienz nach operativer Behandlung von intrakraniellen Tumoren außerhalb der Hypothalamus-Hypophysenregion sind begrenzt (Schneider et al. 2006, De Marinis et al. 2006, Fleck et al. 2013).

De Marinis et al. zeigten, dass 16 von 37 Patienten (43,2%), die sich einer operativen Behandlung eines entfernt von der Hypophysenregion lokalisierten gutartigen Hirntumors unterzogen hatten, eine Hypophyseninsuffizienz aufwiesen (De Marinis et al. 2006).

Diese Daten wurden von Schneider und Mitautoren, die die Hypophysenfunktion bei 68 Patienten mit intrakraniellen und nicht-sellären, sowohl benignen als auch malignen Hirntumoren untersuchten, bestätigt. 38,2% der Patienten hatten eine Hypophyseninsuffizienz nach dem neurochirurgischen Eingriff in Kombination mit einer Strahlentherapie, einer Chemotherapie oder mit beiden Behandlungsformen. 41,2% der Patienten, die ausschließlich eine operative Tumorbehandlung erhalten hatten, wiesen eine Hypophyseninsuffizienz auf.

Es wurde postuliert, dass die durch den operativen Eingriff stattfindende Schädigung von Hirngewebe, sowohl im Tumorbereich als auch in umgebenden und auf dem Zugangsweg gelegenen Hirnregionen, eine entscheidende Rolle in der Entstehung einer Hypophyseninsuffizienz spielt. Weitere Faktoren, die von den Autoren in der Entstehung einer Hypophyseninsuffizienz berücksichtigt wurden, waren eine Schädigung der hypothalamisch-hypophysären Region durch eine Infiltration oder einen raumfordernden Effekt des Tumors sowie eine Metastasierung der Hypothalamus-Hypophysenregion (Schneider et al. 2006).

Fleck und Mitautoren konnten mit ihren Untersuchungsergebnissen ebenfalls eine große Anzahl von Patienten identifizieren, die nach der operativen Behandlung sowohl von Hirntumoren unterschiedlicher Dignität als auch anderen intrakraniellen Prozessen, wie z.B. Hirnabszess, Subduralhämatom und vaskulären Malformationen, eine Hypophyseninsuffizienz entwickelten. 64,7% der Patienten, die sich einer solchen Operation unterzogen hatten entwickelten eine Hypophyseninsuffizienz (Fleck et al. 2013).

Mögliche bereits vor dem operativen Eingriff bestehende hypophysäre Hormonstörungen finden in den aufgeführten Studien keine Berücksichtigung, da sich die Ergebnisse allein auf postoperativ erfolgte Hormonanalysen stützen. Aus diesem Grund muss die

Schlussfolgerung, dass der operative Eingriff selbst als ursächlich für das Auftreten einer Hypophyseninsuffizienz angesehen werden kann, in Frage gestellt werden.

Des Weiteren ist eine Schädigung von gesundem Hirngewebe in der heutigen neurochirurgischen Tumorbehandlung, insbesondere bei extraaxial gelegenen Tumoren selten. Außerdem ist davon auszugehen, dass mit Hilfe der fortgeschrittenen bildgebenden Verfahren (Magnetresonanztomographie) sowohl eine Tumordinfiltration als auch eine Metastasierung nicht unentdeckt bleiben sollte (Wachter et al. 2011).

Die begrenzte Anzahl von Studien sowie die möglicherweise weitreichenden Folgen in der prä- und postoperativen Versorgung der Patienten mit einer Hypophyseninsuffizienz waren von ausschlaggebender Bedeutung für die Initiierung der vorliegenden prospektiven Untersuchungen.

Das Hauptergebnis der vorliegenden Studie ist, dass mehr als 40% der Patienten unserer Studienpopulation (n=54) bereits vor der neurochirurgischen Behandlung eine Hypophyseninsuffizienz aufwiesen. Bezüglich der postoperativ untersuchten Patienten (n=24) konnten keine Unterschiede im Vergleich zu deren präoperativ erfolgten Hormonanalysen aufgezeigt werden. Das bedeutet, dass andere Faktoren als die Operation selbst an der Entstehung einer Hypophysenstörung beteiligt sein müssen.

Um die Entstehungsmöglichkeit einer Hypophyseninsuffizienz durch den Tumor selbst oder durch tumorbedingte Effekte auf das umgebende Hirngewebe zu berücksichtigen, wurde in der vorliegenden Studie das Tumolvolumen, die Mittellinienverlagerung sowie die Lokalisation des Tumors erfasst. Zwischen der Gruppe der Patienten mit und ohne Hypophyseninsuffizienz konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich Tumolvolumen, Mittellinienverlagerung und Tumorlokalisation gesehen werden.

De Marinis et al. unterteilten in ihrer Arbeit das Patientenkollektiv in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser in jeweils zwei Gruppen (Tumordurchmesser < 2 cm und Tumordurchmesser > 2 cm) und konnten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hypophyseninsuffizienz und der Tumorgöße aufzeigen (De Marinis et al. 2006). Die Untersuchungsergebnisse widersprechen somit der Annahme, dass der Tumor und tumorbedingte Effekte verursachend für eine Hypophyseninsuffizienz sind (Schneider et al. 2006). Sie stimmen hingegen mit den Studienergebnissen von Fleck und Mitautoren insofern überein, dass zwischen den Patientengruppen mit und ohne hypophysären Hormonmangel kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Lokalisation des zu Grunde liegenden Krankheitsprozesses und der chirurgischen Vorgehensweise aufgezeigt werden konnte (Fleck et al. 2013).

Anhand der histologischen Untersuchungen konnte in der vorliegenden Studie bei Patienten mit einer Hypophyseninsuffizienz das Glioblastoma multiforme als häufigste

Tumorentität gefunden werden. 61,9% der Patienten mit einem Glioblastoma multiforme (n= 13 von 21 Patienten) wiesen eine Hypophyseninsuffizienz auf. Es konnte eine annähernd statistische Signifikanz zwischen der Tumorentität GBM und einer Hypophyseninsuffizienz aufgezeigt werden ( $p= 0,062$ ).

In den Arbeiten von De Marinis et al. und Fleck et al. konnten Meningeome als häufigste Tumorentität gefunden werden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorentität und einer Hypophyseninsuffizienz konnte nicht nachgewiesen werden (De Marinis et al. 2006, Fleck et al. 2013).

In der vorliegenden Studie konnte ein sekundärer Hypogonadismus gefolgt von einer sekundären Hypothyreose als häufigste Befundkonstellation in der präoperativen Hormonbestimmung aufgezeigt werden. In der postoperativen Hormonbestimmung konnte eine Beeinträchtigung der gonadotropen Achse am häufigsten beobachtet werden.

Den Studienergebnissen von Schneider et al. und de Marinis et al. zu Folge ließ sich postoperativ ein sekundärer Hypogonadismus, gefolgt von einem Wachstumshormonmangel als häufigste Manifestation einer Hypophyseninsuffizienz identifizieren (Schneider et al. 2006, De Marinis et al. 2006). Die Ergebnisse unterscheiden sich zu denen von Fleck und Mitautoren, die bei 51% der Patienten einen ACTH Mangel, gefolgt von einem Wachstumshormonmangel bei 31,4% der Patienten, nachweisen konnten. Die Häufigkeit eines Hypogonadismus bei Männern wurde mit 9,1% angegeben. Fleck et al. konnten einen isolierten hypophysärer Hormonausfall (45,1%) als häufigste Hormonstörung nachweisen. In 19,6% der Fälle fanden sich multiple Hormonausfälle. Ein kompletter Hypophysenfunktionsverlust konnte in keinem Fall nachgewiesen werden (Fleck et al. 2013).

Bei gesunden Männern im Alter von 45 Jahren und älter wurde die Prävalenz eines Hypogonadismus auf 38,7% geschätzt. Somit lässt sich nicht ausschließen, dass die in der vorliegenden Studie erfasste Anzahl von Männern mit Hypogonadismus die Folge von fortgeschrittenem Lebensalter ist und nicht auf Faktoren wie Tumorstadium und chirurgische Tumorbehandlung zurückzuführen ist (Mulligan et al. 2006, Wachter et al. 2011). Vorausgesetzt dies wäre der Fall und alle männlichen Patienten mit sekundärem Hypogonadismus im Alter von 45 Jahren und älter würden aus unsere Studienpopulation ausgeschlossen, so würde die Anzahl der Hirntumorpatienten mit Hypophyseninsuffizienz von 44,4% auf nur 20,4% sinken.

Hinzukommt, dass Risikofaktoren wie Übergewicht, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, rheumatoide Arthritis, Hyperlipidämie, Osteoporose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung sowie chronische Schmerzen als begünstigende Faktoren in der Entstehung eines Hypogonadismus erkannt wurden (Mulligan et al. 2006, Wachter et al.



2011). In unserer Studienpopulation konnte bei dreizehn von zweiundzwanzig Patienten mit einem primären oder sekundären Hypogonadismus ein oder mehrere der oben aufgeführten Risikofaktoren gefunden werden. Dem zu Folge würde sich die Anzahl der Patienten mit einem durch eine Hypophyseninsuffizienz verursachten Hypogonadismus weiter reduzieren. In diesem Fall wäre eine höhere Anzahl von Patienten mit Hypophyseninsuffizienz als tatsächlich in unseren Ergebnissen hervorgehoben worden.

## **5.6 Schädel-Hirntrauma, Subarachnoidalblutung und Hypophyseninsuffizienz**

Hypophysäre Hormonausfälle nach Schädel-Hirntrauma und aneurysmatischer Subarachnoidalblutung werden in der Literatur hinreichend beschrieben. Autoptische Serien wurden zu Erklärungsversuchen der jeweiligen Schädigungsmechanismen nach Schädel-Hirntrauma und Subarachnoidalblutung herangezogen. In beiden Fällen ließen sich Verletzungen im Bereich des Hypothalamus, des Hypophysenstiels und der Hypophyse nachweisen. Neben der direkten traumatischen Schädigung selbst wurden vaskulär bedingte Schädigungen im Sinne von Einblutungen oder Infarzierungen sowie durch intrakranielle Drucksteigerung schwellungsbedingte Nekrosen als häufigste Schädigungsmechanismen postuliert. Bei Überlebenden wurden ähnliche, aber weniger schwerwiegende Verletzungsfolgen als ursächlich für eine Hypophyseninsuffizienz angesehen (Schneider et al. 2007, Benvenga et al. 2000).

Des Weiteren wurde im Falle der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung auf die Entstehungsmöglichkeit einer iatrogenen Hypophyseninsuffizienz, durch eine im Rahmen der operativen Aneurysmaversorgung verursachte traumatische oder ischämische Schädigung von Hypothalamus und Hypophysenstiel, hingewiesen (Kreitschmann-Andermahr et al. 2003, Vernet et al. 2001).

Korrespondierend zu den vorliegenden Ergebnissen berichteten Schneider et al. in ihrer Übersichtsarbeit, dass die Mehrheit der Patienten mit einem Schädel-Hirntrauma oder einer Subarachnoidalblutung ebenfalls an einem isolierten hypophysären Hormonausfall leidet (Schneider et al. 2007). Unseren Untersuchungen zu Folge konnte ein sekundärer Hypogonadismus als häufigste Hormonstörung nachgewiesen werden. Demgegenüber stehen die Studienergebnisse einer Hypophyseninsuffizienz nach Schädel-Hirntrauma und aneurysmatischer Subarachnoidalblutung, bei denen ein Wachstumshormonmangel als dominierender hypophysärer Hormonmangel identifiziert werden konnte.

Es wurden Vermutungen angestellt, dass die somatotropen und die gonadotropen Zellen auf Grund ihrer anatomischen Lage im Hypophysenvorderlappen und der Vulnerabilität ihrer Gefäßversorgung über die langen Äste des hypophysären Pfortadersystems besonders störanfällig sind wohingegen die kortikotropen und thyreotropen Zellen in einer geschützteren und von den kurzen Ästen des hypophysären Pfortadersystems versorgten Region angesiedelt sind (Fleck et al. 2013, Kelly et al. 2000).

Möglicherweise lässt sich die Diskrepanz in der Häufigkeit der jeweils betroffenen Hormonachse aber auch durch die Tatsache erklären, dass Patienten mit Hirntumoren in der Regel älter sind als diejenigen, die an einer Subarachnoidalblutung oder einem Schädel-Hirntrauma erkranken (Wachter et al. 2011).

## **5.7 Lebensqualität und Hypophyseninsuffizienz**

Die Zeichen und Symptome einer Hypophyseninsuffizienz sind oft unspezifisch, ähnlich zu den neurologischen und neuropsychologischen Folgezuständen nach einem Schädel-Hirntrauma oder einer Subarachnoidalblutung und können durch Symptome der jeweils verursachenden Grunderkrankung oder durch die Folgen und Begleitumstände einer Operation selbst maskiert werden. Ein weiteres Problem in der Diagnosestellung einer Hypophyseninsuffizienz ist neben der unspezifischen Symptomatik oft auch ein schleichender Krankheitsverlauf.

Studien über Hypophyseninsuffizienz nach Schädel-Hirntrauma und Subarachnoidalblutung haben gezeigt, dass eine reduzierte Lebensqualität als subtiler Indikator für das Vorliegen einer Hypophyseninsuffizienz herangezogen werden kann (Wachter et al. 2009).

Eine Beeinträchtigung des psychischen Wohlbefindens sowie eine gestörte soziale und emotionale Funktionsfähigkeit führen zu einer verminderten Lebensqualität und finden sich häufig bei Patienten mit einer Hypophyseninsuffizienz. Größtenteils sind diese Beeinträchtigungen auf einen Wachstumshormonmangel zurückzuführen (Schneider et al. 2006).

Psychische, emotionale und soziale Verhaltensauffälligkeiten, wie man sie nach Schädel-Hirntrauma und nach Subarachnoidalblutung findet, sind ähnlich zu denen bei Patienten mit einem im Erwachsenenalter begonnenen Wachstumshormonmangel (Liebermann et al. 2001, Kelly et al. 2006). Zudem konnten subnormale Vitalität-Scores bei Patienten mit multiplen hypophysären Hormonausfällen auf reduzierte Testosteronspiegel zurückgeführt werden (Wachter et al. 2011, Deijen et al. 1996).

Wie oben aufgeführt ist das Auftreten einer Hypophyseninsuffizienz nach Schädel-Hirntrauma und Subarchnoidalblutung häufig. Nicht alle psychischen und kognitiven Beeinträchtigungen können bei diesen Patienten mit dem Trauma oder der Blutung in Verbindung gebracht werden.

In der vorliegenden Studie erfolgte zur Erfassung neuropsychologischer Defizite und zur Beurteilung der Lebensqualität eine präoperative Befragung der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Ein nicht validierter Fragebogen zur Erfassung unspezifischer Beschwerden mit den alleinigen Antwortmöglichkeiten „ja“ und „nein“ erschien als nicht sensitiv genug um subtile Unterschiede in der Patientengruppe aufzuzeigen. Aus diesem Grund erfolgte eine zusätzliche Analyse mit Hilfe des standardisierten SF-36 Gesundheitsfragebogens. Es konnte nur eine Tendenz zu höheren Mittelwerten bei Patienten ohne Hypophyseninsuffizienz identifiziert werden.

Eine Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit Hirntumoren wird in vielen Fällen beobachtet. Die ausgewerteten Untersuchungsergebnisse zeigen, dass eine reduzierte Lebensqualität häufiger bei Patienten mit supratentoriellen Hirntumoren vorkommt als in Folge einer Hypophyseninsuffizienz. Insgesamt scheinen somit die durch den Tumor hervorgerufenen organischen Veränderungen des Gehirns eine wichtigere Rolle in der Beeinträchtigung der Lebensqualität zu spielen als eine Hypophyseninsuffizienz (Wachter et al. 2011).

## **5.8 Ausblick**

Es existiert nur eine begrenzte Anzahl von Untersuchungen zur Hypophyseninsuffizienz nach operativer Behandlung von intrakraniellen Tumoren, die entfernt von der Hypophysenregion entfernt sind (Schneider et al. 2006, De Marinis et al. 2006, Fleck et al. 2013). Im Allgemeinen erfolgt bei diesen Patienten keine routinemäßige endokrinologische Evaluation. Das erhöhte Mortalitätsrisiko und die reduzierte Lebensqualität von Patienten mit einer Hypophyseninsuffizienz sowie die Tatsache, dass das Übersehen einer sekundären Hypothyreose oder einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz potentiell lebensbedrohlichen Folgen haben kann, sollte die Notwendigkeit und Bedeutung der richtigen Diagnosestellung einer Hypophyseninsuffizienz unterstreichen.

Des Weiteren kann eine symptomatische Behandlung sowie die Vermeidung von Spätfolgen einer Hypophyseninsuffizienz durch eine Hormonersatztherapie gewährleistet werden. Die Durchführung weiterer Studien hinsichtlich Patienten mit intrakraniellen und extrasellär lokalisierten Tumoren ist somit gerechtfertigt, um die Menge an Patienten zu definieren, die sowohl vor als auch nach einer operativen Behandlung unter den

Folgen einer Hypophyseninsuffizienz leiden, aber auch um die Patienten zu identifizieren, die von einer operativen Behandlung möglicherweise profitieren.

Des Weiteren gilt es die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit einer Hypophyseninsuffizienz zu verbessern sowie standardisierte Untersuchungsmethoden im Rahmen der präoperativen Diagnostik zu erarbeiten. Entsprechende Hormonuntersuchungen sollten somit als feste Bestandteile in den prä- und postoperativen Untersuchungsablauf etabliert werden.

Eine Hypophyseninsuffizienz nach operativer Behandlung von intrakraniellen Tumoren entfernt von der Hypothalamus-Hypophysenregion ist nicht selten. Auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse muss aber davon ausgegangen werden, dass eine bereits präoperativ bestehende Hypophyseninsuffizienz nicht mit dem Tumor selbst oder mit tumorbedingten Effekten auf das umgebende Hirngewebe, sondern mit aktuell noch nicht identifizierten Faktoren in Zusammenhang steht.

Zur weiteren Untermauerung dieser Annahme sowie zur Identifizierung der Faktoren, die ursächlich für die Entstehung einer Hypophyseninsuffizienz bei Patienten mit intrakraniellen Tumoren, die entfernt von der Hypothalamus-Hypophysenregion lokalisiert sind, bedarf es weiterer Nachforschungen. Denkbar wäre eine zukünftige Studie, in der Patienten mit einer malignen Grunderkrankung und einer operativ erfolgten Behandlung außerhalb des Gehirns mit einer Kontrollgruppe bestehend aus Patienten, die sich im Rahmen einer nicht malignen Erkrankung einem operativen Eingriff am Gehirn unterziehen mussten, verglichen werden (Wachter et al. 2011).

## 6 Zusammenfassung

Neuere Studien belegen das Auftreten einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz auch nach operativer Behandlung von nicht-sellären Hirntumoren. Bis zu 38,2% der Patienten, die sich einer solchen Operation unterzogen hatten, wiesen eine Hypophyseninsuffizienz auf. Es wurde angenommen, dass der operative Eingriff selbst für die Entstehung einer Hypophyseninsuffizienz verantwortlich gemacht werden kann. Präoperative Hormontestungen, die notwendig gewesen wären, um diese Arbeitshypothese zu beweisen, liegen allerdings nicht vor. In die vorliegenden prospektiven Untersuchungen wurden 54 Patienten mit nicht-sellären supratentoriellen Hirntumoren eingeschlossen. Die basalen Hormonkonzentrationen von Kortisol, Prolaktin, Testosteron, IGF-1,  $fT_3$ ,  $fT_4$ , GH, TSH, ACTH, FSH und LH wurden präoperativ sowie in einem Zeitraum von bis zu einer Woche nach der Operation bestimmt. Bei Patienten mit Abweichungen in den basalen Hormonkonzentrationen erfolgte die Durchführung eines Hypophysenstimulationstests. Bereits vor der Operation wiesen 24 der 54 Patienten (44,4%) eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz auf. Ein sekundärer Hypogonadismus war gefolgt von einem sekundären Hypothyreoidismus das häufigste Befundergebnis. Bei 11 Patienten (45,8%) mit auffälligen basalen Hormonkonzentrationen erfolgte ein Hypophysenstimulationstest. Der Hypophysenstimulationstest konnte keine neuen Fälle einer Hypophyseninsuffizienz aufzeigen. Mit 44,4% ist eine bereits vor der Operation bestehende Hypophyseninsuffizienz ein häufiges Untersuchungsergebnis. Die Faktoren, die eine präoperative Hypophyseninsuffizienz verursachen sind bis jetzt noch nicht identifiziert. Bei insgesamt 24 Patienten erfolgten postoperative Laborkontrollen. Es konnten keine Unterschiede im Vergleich zu deren präoperativ erfolgten Hormonanalysen aufgezeigt werden. Der operative Eingriff kann somit nicht allein als Ursache für das Auftreten einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz verantwortlich gemacht werden. Ein nicht validierter Fragebogen sowie der SF-36 Gesundheitsfragebogen dienten vor der Operation zur Erfassung unspezifischer Beschwerden und der Lebensqualität der Patienten. Hierbei fanden sich abgesehen von den Angaben einer vermehrten Müdigkeit sowie einer reduzierten körperlichen Funktionsfähigkeit im SF-36 bei den Patienten mit Hypophysenvorderlappeninsuffizienz keine signifikanten Unterschiede zu den Patienten ohne Insuffizienz. Es zeigte sich bei allen Patienten eine im Vergleich zu einer Normalpopulation verminderte Lebensqualität. Im Hinblick auf Behandlungsmöglichkeiten und Folgeerkrankungen einer Hypophyseninsuffizienz sollten bei Patienten mit intrakraniellen Tumoren standardisierte Hormonuntersuchungen zur Diagnosestellung

einer Hypophyseninsuffizienz als feste Bestandteile in den prä- und postoperativen Untersuchungsablauf etabliert werden.

## 6.1 Abstract

Recent studies showed the occurrence of pituitary insufficiency after non-sellar brain tumor surgery. Up to 38,2% of the patients who had undergone surgical treatment, had a pituitary insufficiency. It was assumed that the operation was the cause for the development of pituitary insufficiency. Preoperative hormone testing, which would have been necessary to prove this assumption, however, are not available. In the present prospective study 54 patients with supratentorial non-sellar tumors were included. The basal hormone concentrations of cortisol, prolactin, testosterone, IGF-1, fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>, GH, TSH, ACTH, FSH and LH were determined preoperatively and over a period of up to one week after operation. In patients with abnormal basal hormone concentrations a pituitary stimulation test was performed. Already before surgery, 24 of the 54 patients (44,4%) had pituitary insufficiency. Primary finding in our cohort was secondary hypogonadism followed by secondary hypothyroidism. Eleven patients (45,8%) underwent pituitary stimulation test due to abnormal basal hormone levels. Stimulation test did not detect new cases of pituitary insufficiencies. With 44,4% pituitary insufficiency is a frequent finding in brain tumor patients already before surgery. The factors causing preoperative pituitary insufficiency remain yet to be identified. In a total of 24 patients postoperative hormone analyses were performed. There were no differences compared to their preoperative hormone analyzes. Therefore surgical treatment seems not to be responsible for the occurrence of pituitary insufficiency alone. A non-validated pituitary questionnaire and the short form (SF-36) health questionnaire were used to analyze non-specific complaints and patients quality of life preoperatively. Here were found apart from increased fatigue and reduced physical function in patients with hypopituitarism no significant differences compared to the patients without insufficiency. All patients had a diminished quality of life as compared to the normal population. With regard to treatment options and secondary disease of pituitary insufficiency standardized hormone analyses should be established as a fixed component in the pre- and postoperative investigation of patients with intracranial tumors for diagnosing a pituitary insufficiency.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

|                   |  |
|-------------------|--|
| A.                | Arteria  |
| Aa.               | Arteriae   |
| ADH               | Antidiuretisches Hormon                                |
| ACTH              | Adrenokortikotropes Hormon                             |
| bzw.              | beziehungsweise  |
| β-Endorphin       | Beta-Endorphin   |
| ca.               | circa  |
| cm <sup>3</sup>   | Kubikzentimeter  |
| CRH               | Kortikotropin-Releasing-Hormon                         |
| dl                | Deziliter  |
| d.h.              | das heißt  |
| EDTA              | Ethylendiamintetraessigsäure                           |
| FSH               | Follikel-stimulierendes Hormon                         |
| fT <sub>3</sub>   | freies Trijodthyronin                                  |
| fT <sub>4</sub>   | freies Thyroxin  |
| g                 | Gramm  |
| GBM               | Glioblastoma multiforme                                |
| GH                | Growth-Hormone, Wachstumshormon, Somatotropin          |
| GHRH              | Growth-Hormone-Releasing-Hormon                        |
| GHRH <sub>I</sub> | Growth-Hormone-Release-Inhibiting-Hormon, Somatostatin |
| GnRH              | Gonadotropin-Releasing-Hormon                          |
| HHL               | Hypophysenhinterlappen                                 |
| HVL               | Hypophysenvorderlappen                                 |
| IGF               | Insulin like growth factor                             |
| IHT               | Insulinhypoglykämietest                                |
| LH                | Luteinisierendes Hormon                                |
| LHRH              | Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon               |
| mg                | Milligramm   |
| ml                | Milliliter   |
| mm                | Millimeter   |
| mm <sup>3</sup>   | Kubikmillimeter  |
| MLV               | Mittellinienverlagerung                                |
| l                 | Liter  |
| MSH               | Melanozyten-stimulierendes Hormon                      |



|                |                                     |
|----------------|-------------------------------------|
| mU             | Milli Units                         |
| ng             | Nanogramm                           |
| NHL            | Non-Hodgkin-Lymphom                 |
| nmol           | Nanomol                             |
| OT             | Oxytocin                            |
| pg             | Pikogramm                           |
| PIH            | Prolaktin-Release-Inhibiting-Hormon |
| POMC           | Proopiomelanocortin                 |
| PRF            | Prolaktin-Releasingfaktor           |
| PRL            | Prolaktin                           |
| SD             | Standardabweichung                  |
| SF-36          | Short-Form-36 Health Survey         |
| T <sub>3</sub> | Trijodthyronin                      |
| T <sub>4</sub> | Thyroxin                            |
| TRH            | Thyreotropin-Releasing-Hormon       |
| TSH            | Thyreoida-stimulierendes Hormon     |
| v.a.           | vor allem                           |
| WHO            | World Health Organization           |
| z.B.           | zum Beispiel                        |
| ZNS            | Zentrales Nervensystem              |
| µg             | Mikrogramm                          |

## **8 Abbildungsverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1 Hypothalamisch-hypophysäres System .....                      | 3  |
| Abbildung 2 Anatomie Hypophyse.....                                       | 4  |
| Abbildung 3 Neuroendokrine Kopplung hypothalamo-hypophysäres System ..... | 6  |
| Abbildung 4 Hypophysenvorderlappenhormone .....                           | 11 |

## 9 Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Hypothalamische Hormone .....  | 7  |
| Tabelle 2: Hypophysenhinterlappenhormone .....  | 10 |
| Tabelle 3: Hypophysenvorderlappenhormone .....  | 12 |
| Tabelle 4: Klinische Symptome der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.....             | 18 |
| Tabelle 5: Einschlusskriterien .....  | 22 |
| Tabelle 6: Ausschlusskriterien .....  | 23 |
| Tabelle 7: Untersuchungsablauf .....  | 26 |
| Tabelle 8: Tumorlokalisation.....   | 28 |
| Tabelle 9: Histologische Diagnosen.....   | 29 |
| Tabelle 10: Präoperative Hypophyseninsuffizienz .....                                 | 31 |
| Tabelle 11: Postoperative Hypophyseninsuffizienz.....                                 | 32 |
| Tabelle 12: Mittelwert/ Range der prä- und postoperativen Hormonkonzentrationen ..... | 33 |
| Tabelle 13: Lebensqualität bei Patienten mit und ohne Hypophyseninsuffizienz .....    | 36 |

## 10 Literaturverzeichnis

Agha A, Rogers B, Sherlock M, O`Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(10):4929-4936.

Agha A, Sherlock M, Brennan S, O`Connor SA, O`Sullivan E, Rogers B, Faul C, Rawluk D, Tormey W, Thompson CJ. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(12):6355-6360.

Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannavò S, Scaroni C, Fusco A, Del Monte P, De Menis E, Faustini-Fustini M, Grimaldi F, Logoluso F, Razzore P, Rovere S, Benvenga S, Ciro degli Uberti E, De Marinis L, Lombardi G, Mantero F, Martino E, Giordano G, Ghigo E. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(11):6085-6092.

Aken van MO, Lamberts SWJ. Diagnosis and treatment of hypopituitarism: An update. *Pituitary.* 2005; 8(3-4):183-191.

Appelman-Dijkstra NM, Malgo F, Neelis KJ, Coremans I, Biermasz NR, Pereira AM. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial irradiation for head and nasopharyngeal tumours. *Radiother Oncol.* 2014; 113(1):102-107.

Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62(6):1173-1179.

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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(5):1789-1793.

Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Edocr Relat Cancer.* 2001; 8(4):287-305.

Arlt W, Hove U, Müller B, Reincke M, Berweiler U, Schwab F, Allolio B. Frequent and frequently overlooked: treatment-induced endocrine dysfunction in adult long-term survivors of primary brain tumors. *Neurology.* 1997; 49(2):498-506.

- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003; 361(9372):1881-1893.
- Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary*. 2006; 9(4):335-342.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(3):1169-1172.
- Bellastella A, Bizzarro A, Coronella C, Bellastella G, Sinisi AA, De Bellis A. Lymphocytic hypophysitis: a rare or underestimated disease? *Eur J Endocrinol*. 2003; 149(5):363-376.
- Benvenga S, Campenní A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(4):1353-1361.
- Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC, Fusco A, Bianchi A, Farneti M, degli Uberti EC. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2004; 21(6):685-696.
- Branch CL Jr, Laws ER Jr. Metastatic tumors of the sella turcica masquerading as primary pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 65(3):469-474.
- Brandt L, Säveland H, Valdemarsson S, Sjöholm H, Reinstrup P. Fatigue after aneurysmal subarachnoid hemorrhage evaluated by pituitary function and 3D-CBF. *Acta Neurol Scand*. 2004; 109(2):91-96.
- Bullinger M, Kirchberger I, Ware J. Der deutsche SF-36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Z. f. Gesundheitswiss*. 1995; 3(1):21-36.
- Bullinger M. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2000; 43(3):190-197.
- Bülöw B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997; 46(1):75-81.
- Bülöw B, Hagmar L, Ørbaek P, Osterberg K, Erfurth EM. High incidence of mental disorders, reduced mental well-being and cognitive function in hypopituitary women with GH deficiency treated for pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 56(2):183-193.

Burman P, Deijen JB. Quality of life and cognitive function in patients with pituitary insufficiency. *Psychother Psychosom.* 1998; 67(3):154-167.

Caturegli P, Lupi I, Landek-Salgado M, Kimura H, Rose NR. Pituitary autoimmunity: 30 years later. *Autoimmun Rev.* 2008; 7(8):631-637.

Chakrabati I, Amar AP, Couldwell W, Weiss MH. Long-term neurological, visual and endocrine outcomes following transnasal resection of craniopharyngioma. *J Neurosurg.* 2005; 102(4):650-657.

Cheung CC, Ezzat S, Smyth HS, Asa SL. The spectrum and significance of primary hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(3):1048-1053.

Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev.* 2002; 23(4):431-442.

Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, Rubin P. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med.* 1993; 328(2):87-94.

Corneli G, Baldelli R, Di Somma C, Rovere S, Gaia D, Pellegrino M, Gasco V, Durante C, Grottoli S, Colao A, Tamburrano G, Lombardi G, Ghigo E, Aimaretti G. Occurrence of GH deficiency in adult patients who underwent neurosurgery in the hypothalamus-pituitary area for non-functioning tumour masses. *Growth Horm IGF Res.* 2003; 13(2-3):104-108.

Cushman LJ, Showalter AD, Rhodes SJ. Genetic defects in the development and function of the anterior pituitary gland. *Ann Med.* 2002; 4(3):179-91.

Cyan E. Hypophysenschädigung durch Schädelbasisfraktur. *Dtsch Med Wochenschr.* 1918; 44:1261.

Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy. *Pituitary.* 2005; 8(3-4):203-211.

Daubenbüchel AMM, Müller HL. Neuroendocrine disorders in pediatric craniopharyngioma patients. *J Clin Med.* 2015; 4(3):389-413.

De Marinis L, Fusco A, Bianchi A, Aimaretti G, Ambrosio MR, Scaroni C, Cannavo S, Di Somma C, Mantero F, degli Uberti EC, Giordano G, Ghigo E. Hypopituitarism find-

ings in patients with primary brain tumors 1 year after neurosurgical treatment: Preliminary report. *J Endocrinol Invest*. 2006; 29(6):516-522.

Deijen JB, de Boer H, Blok GJ, van der Veen EA. Cognitive impairments and mood disturbances in growth hormone deficient men. *Psychoneuroendocrinology*. 1996; 21(3): 313-322.

Dimopoulou I, Kouyialis AT, Tzanella M, Armaganidis A, Thalassinou N, Sakas DE, Tsagarakis S. High incidence of neuroendocrine dysfunction in long-term survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004; 35(12):2884-2889.

Dusick JR, Fatemi N, Mattozo C, McArthur D, Cohan P, Wang C, Swerdloff RS, Kelly DF. Pituitary function after endonasal surgery for nonadenomatous parasellar tumors: Rathke's cleft cyst, craniopharyngiomas and meningiomas. *Surg Neurol*. 2008; 70(5):482-491.

Dziurzynski K, Delashaw JB, Gultekin SH, Yedinak CG, Fleseriu M. Diabetes insipidus, panhypopituitarism and severe mental status deterioration in a patient with chordoid glioma: case report and literature review. *Endocr Pract*. 2009; 15(3):240-245.

Fatemi N, Dusick JR, Mattozo C, McArthur DL, Cohan P, Boscardin J, Wang C, Swerdloff RS, Kelly DF. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal. *Neurosurgery*. 2008; 63(4):709-718.

Faust M. Hypophyseninsuffizienz. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006; 131(Suppl 3):S78-81.

Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, Martinez-Silva IM, Cadarso-Suarez C, Casanueva FF, Bernabeu I. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 78(2):278-284.

Fleck SK, Wallaschofski H, Rosenstengel C, Matthes M, Kohlmann T, Nauck M, Schroeder HWS, Spielhagen C. Prevalence of hypopituitarism after intracranial operations not directly associated with the pituitary gland. *BMC Endocrine Disorders*. 2013; 13:51:1-7.

Fortunati N, Felicetti F, Donadio M, Grossi E, Michelon F, Ritorto G, Arvat E, Brignardello E. Pituitary lesion in breast cancer patients: A report of three cases. *Oncol Lett*. 2015; 9(6):2762-2766.

Gauna C, van den Berghe GH, van der Lely AJ. Pituitary function during severe and life-threatening illness. *Pituitary*. 2005; 8(3-4):213-217.

Giordano G, Aimaretti G, Ghigo E. Variations of pituitary function over time after brain injuries: The lesson from a prospective study. *Pituitary*. 2005; 8(3-4):227-231.

Gutenberg A, Hans V, Puchner MJA, Kreutzer J, Brück W, Caturegli P, Buchfelder M. Primary hypophysitis: clinical-pathological correlations. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155(1):101-107.

Hammer F, Arlt W. Hypopituitarism. *Internist (Berl)*. 2004; 45(7):795-811.

Harris PE, Afshar F, Coates P, Doniach I, Wass JA, Besser GM, Grossmann A. The effects of transsphenoidal surgery on endocrine function and visual fields in patients with functionless pituitary tumours. *Q J Med*. 1989; 71(265):417-427.

Hashimoto K, Makino S, Hirasawa R, Takao T, Kageyama J, Ogasa T, Ota Z. Combined anterior pituitary function test using CRH, GRH, LH-RH, TRH and vasopressin in patients with non-functioning pituitary tumors. *Acta Med Okayama*. 1990; 44(3):141-147.

Hartmann ML, Crowe BJ, Biller BMK, HO KKY, Clemmons DR, Chipman JJ. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(2):477-485.

Hattori Y, Tahara S, Nakakuki T, Takei M, Ishii Y, Teramoto A, Morita A. Sellar chondroma with endocrine dysfunction that resolved after surgery: Case Report. *J Nippon Med Sch*. 2015. 82(3):146-150.

He W, Chen F, Dalm B, Kirby PA, Greenlee JD. Metastatic involvement of the pituitary gland: a systematic review with pooled individual patient data analysis. *Pituitary*. 2015; 18(1):159-168.

Holl R, Fehm HL, Hetzel WD, Heinze E, Voigt KH. Globaler Hypophysenstimulationstest mit Releasing-Hormonen. *Dtsch Med Wschr*. 1985; 110(24):953-955.

Hunn BHM, Martin WG, Simpson S Jr, Mclean C. Idiopathic granulomatous hypophysitis: a systematic review of 82 cases in the literature. *Pituitary*. 2014; 17(4):357-365.



Hütter BO, Gilsbach JM, Kreitschmann I. Quality of life and cognitive deficits after subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg.* 1995; 9(4):465-475.

Jayasena CN, Gadhvi KA, Gohel B, Martin NM, Mendoza N, Meeran K, Dhillo WS. Day 5 morning serum cortisol predicts hypothalamic-pituitary-adrenal function after transsphenoidal surgery for pituitary tumours. *Clin Chem.* 2009; 55(5):972-977.

Jänig W. 2000. Vegetatives Nervensystem. In: Schmidt RF, Thews G, Lang F. *Physiologie des Menschen.* 28. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, S. 363-368.

Jenkins JS, Buckell M, Carter AB, Westlake S. Hypothalamic-pituitary-adrenal function after subarachnoid haemorrhage. *Br Med J.* 1969; 4(5685):707-709.

Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CB, Richards P, Ansorge O, Shine B, Turner HE, Wass JA. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62(4):397-409.

Kelly DF, Gaw Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg.* 2000; 93(5):743-752.

Kelly DF, McArthur DL, Levin H, Swimmer S, Dusick JR, Cohan P, Wang C, Swerdloff R. Neurobehavioral and quality of life changes associated with growth hormone insufficiency after complicated mild, moderate, or severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2006; 23(6): 928-942.

Kendall-Taylor P, Jönsson PJ, Abs R, Erfurth EM, Koltowska-Häggström M, Price DA, Verhelst J. et al., The clinical, metabolic and endocrine features and the quality of life in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with adult-onset craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152(4):557-567.

Khajeh L, Blijdorp K, Neggers SJCMM, Ribbers GM, Dippel DWJ, van Kooten F. Hypopituitarism after subarachnoidal haemorrhage, do we know enough? *BMC Neurol.* 2014; 14:205:1-8.

Kinjo T, al-Mefty O, Ciric I. Diaphragma sellae meningeomas. *Neurosurgery.* 1995; 36(6):1082-1092.

Kirk JA, Raghupathy P, Stevens MM, Cowell CT, Menser MA, Bergin M, Tink A, Vines RH, Silink M. Growth failure and growth-hormone deficiency after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 1987; 329(8526):190-193.

Koltowska-Häggstrom M, Mattsson AF, Monson JP, Kind P, Badia X, Casanueva FF, Busschbach, Koppeschaar HPF, Johannsson G. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? *Eur J Endocrinol*. 2006; 155(1):109-119.

Kopczak A, Kilimann I, von Rosen F, Krewer C, Schneider HJ, Stalla GK, Schneider M. Screening for hypopituitarism in 509 patients with traumatic brain injury or subarachnoid hemorrhage. *J Neurotrauma*. 2014; 31(1):99-107.

Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Niggemeier S, Pruemper S, Bruegmann M, Kunz D, Matern S, Gilsbach JM. Pituitary deficiency following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74(8):1133-1135.

Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Saller B, Niggemeier S, Pruemper S, Hütter BO, Rohde V, Gressner A, Matern S, Gilsbach JM. Prevalence of pituitary deficiency in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(10):4986-4992.

Kreitschmann-Andermahr I. Subarachnoid hemorrhage as a cause of hypopituitarism. *Pituitary*. 2005; 8(3-4):219-225.

Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM, Gerrard G, Hatfield P, Loughrey C, Short SC, Murray RD. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset non-pituitary brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 84(3):372-379.

Lamberts SWJ, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. *Lancet*. 1998; 352(9122):127-134.

Leal-Cerro A, Flores JM, Rincon M, Murillo F, Pujol M, Garcia-Pesquera F, Dieguez C, Casanueva FF. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62(5):525-532.

Liebermann SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(6):2752-2756.

Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Robinsin EL, Sutton ML. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 31(3):363-373.

Malik IA, Foy P, Wallymahmed M, Wilding JPH, MacFarlane IA. Assessment of quality of life in adults receiving long-term growth hormone replacement compared to control subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59(1):75-81.

Martinez R, Honegger J, Fahlbusch R, Buchfeder M. Endocrine findings in patients with optico-hypothalamic gliomas. *Exp Clin Endocrinol Diabestes*. 2003; 111(3):162-167.

McGauley GA. Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand*. 1989; 78 (Suppl. s356):70-72.

Morfeld M, Bullinger M. Der SF-36 Health-Survey zur Erhebung und Dokumentation gesundheitsbezogener Lebensqualität. *Phys Med Rehab Kuror* 2008; 18(5):250-255.

Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stenhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadismus in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(7):762-769.

Mutschler E, Schaible HG, Vaupel P. 2007. Hypothalamisch-hypophysäres System. In: *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Mutschler E, Schaible HG, Vaupel P. 6. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, S. 544-552.

Müller HL. Childhood craniopharyngioma. *Pituitary*. 2013; 16(1):56-67.

Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas- a study on 721 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004; 146(1):27-35.

Okuno S, Hisanaga M, Tsunoda S, Sakaki T. Diaphragma sellae meningioma associated only with signs of hypopituitarism case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1992; 32(10):765-768.

Ostermann PO. Hypothalamo-pituitary-adrenal function following subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand*. 1975; 52(1):56-62.

Paja M, Lucas T, Garcia-Uria J, Salamé F, Barceló B, Estrada J. Hypothalamic-pituitary dysfunction in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 42(5): 467-473.

Petersenn S, Quabbe HJ, Schöfl C, Stalla GK, von Werder K, Buchfelder M. Sinnvolle Hypophysenstimulationstests. *Dtsch Ärztebl Int*. 2010; 107(25):437-443.

Popovic V, Pekic S, Pavlovic D, Maric N, Jasovic-Gasic M, Djurovic B, Medic Stojanoska M, Zivkovic V, Stojanovic M, Doknic M, Milic N, Djurovic M, Dieguez C, Casanueva FF. Hypopituitarism as a consequence of traumatic brain injury (TBI) and its possible relation with cognitive disabilities and mental distress. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27(11):1048-1054.

Powell J, Kitchen N, Heslin J, Greenwood R. Psychosocial outcomes at three and nine month after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage: predictors and prognosis. *J Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72(6):772-781.

Regal M, Páramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 55(6):735-740.

Rosén T., Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet*. 1990; 336(8710):285-288.

Rosén T, Wirén L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 40(1):111-116.

Schneider HJ, Schneider M, von Rosen F, Stalla GK. Hypophyseninsuffizienz nach Schädel-Hirntrauma. *Dtsch Ärztebl*. 2004; 101(11):712-717.

Schneider HJ, Schneider M, Saller B, Petersenn S, Uhr M, Husemann B, von Rosen F, Stalla GK. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 month after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154(2):259-265.

Schneider HJ, Rovere S, Corneli G, Croce CG, Gasco V, Rudà R, Grottoli S, Stalla GK, Soffietti R, Ghigo E, Aimaretti G. Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155(4):559-566.

Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet*. 2007; 369(9571):1461-1470.

Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *JAMA*. 2007; 298(12):1429-1438.

Shah RP, Leavens ME, Samaan NA. Galactorrhea, amenorrhea, and hyperprolactinemia as manifestations of parasellar meningioma. *Arch Intern Med*. 1980; 140(12):1608-12.

Shields R, Mangla R, Almast J, Meyers S. Magnetic resonance of sellar and juxtasellar abnormalities in the paediatric population: An imaging review. *Insights Imaging*. 2015; 6(2):241-260.

Simmonds M. Über Hypophysenschwund mit tödlichem Ausgang. *Dtsch Med Wochenschr*. 1914; 40(7):322-323.

Sklar CA. Craniopharyngioma: endocrine abnormalities at presentation. *Pediatr Neurosurg*. 1994; 21(1):18-20.

Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 month after trauma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(6):2105-2111.

Tanriverdi F, Kelestimur F. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury: clinical perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11:1835-1843.

Taphoorn MJB, Heimans JJ, van der Veen EA, Karim ABMF. Endocrine functions in long-term survivors of low-grade supratentorial glioma treated with radiation therapy. *J Neurooncol*. 1995; 25(2):97-102.

Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet*. 2001; 357(9254):425-431.

Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med*. 1994; 330(23):1651-1662.

Verhelst J, Kendall-Taylor P, Erfurth EM, Price DA, Geffner M, Koltowska-Häggröm M, Jönsson PJ, Wilton P, Abs R. Baseline characteristics and response to 2 years of growth hormone (GH) replacement of hypopituitary patients with GH deficiency due to adult-onset craniopharyngioma in comparison with patients nonfunctioning pituitary adenoma: Data from KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(8):4636-4643.

Verhelst J, Abs R. Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161(1):41-49.

Vernet M, Rapenne T, Beaurain J, Verges B, Combes JC, Freysz M. Hypopituitarism after surgical clipping of a ruptured cerebral aneurysm. *Crit Care Med.* 2001; 29(11):2220-2222.

Wachter D, Gündling K, Oertel MF, Stracke H, Böker DK. Pituitary insufficiency after traumatic brain injury. *J Clin Neurosci.* 2009; 16(2):202-208.

Wachter D, Gondermann N, Oertel MF, Nestler U, Rohde V, Böker DK. Pituitary insufficiency after operation of supratentorial intra- and extraaxial tumors outside of the sellar-parasellar region? *Neurosurg Rev.* 2011; 34(4):509-516.

Watanabe M, Toyama M, Watanabe M, Taniguchi Y, Kaneko K, Yokoyama M. A case of intrasellar meningioma with panhypopituitarism and hyperprolactinemia. *No Shinkei Geka.* 1987; 15(8):869-874.

Werder von K. 2005. Anatomie der hypothalamisch-hypophysären Einheit. In: *Klinische Neuroendokrinologie*. Werder von K. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S. 8-14.

Werder von K. 2005. Hypothalamisch-hypophysäre Einheit. In: *Klinische Neuroendokrinologie*. Werder von K. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S. 18-51.

Werder von K. 2005. Hypothalamisch-hypophysäre Insuffizienz. In: *Klinische Neuroendokrinologie*. Werder von K. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S. 69-98.

Zhu X, Gleiberman AS, Rosenfeld MG. Molecular physiology of pituitary development: Signaling and transcriptional networks. *Physiol Rev.* 2007; 87(3):933-963.

## 11 Anhang

### STÖRUNGEN DER HIRNANHANGSDRÜSE BEI PATIENTEN MIT RAUMFORDERUNGEN IM GEHIRN

# Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung

Vollständige Bezeichnung der klinischen Studie/Prüfung:

Prospektive klinische Studie zur Beurteilung hypophysärer Störungen bei Patienten mit intrakraniellen Raumforderungen

Verantwortlicher Träger und Leiter der klinischen Studie/Prüfung:

Dr. med. Dorothee Wachter

Patient/in (Name, Vorname):

geb. am

Teiln.-Nr.

## **Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,**

Ihr behandelnder Arzt schlägt vor, Sie in die oben genannte klinische Studie/Prüfung einzubeziehen.

Eine solche Teilnahme ist freiwillig, Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie Ihre Einwilligung erklären. Um Sie über das Vorhaben und über die etwaigen Vorteile und Risiken Ihrer Teilnahme zu informieren, wird der verantwortliche Arzt ein ausführliches Gespräch mit Ihnen führen. Vor diesem Gespräch **möchten wir Sie bitten, die nachfolgenden Ausführungen zu lesen**. Sie können sich dadurch bereits einen eingehenden Überblick verschaffen

## **A. Die klinische Studie/Prüfung**

### **1. Worum geht es?**

Im Rahmen der klinischen Studie planen wir, die Funktion Ihrer Hirnanhangsdrüse zu überprüfen. Dieses Organ bildet Hormone bzw. Botenstoffe, welche die Freisetzung von Hormonen im Körper beeinflusst. Bei Tumoren oder Raumforderungen im Gehirn kann es zu einer Störung dieses Organs kommen. Entweder werden die Hormone/Botenstoffe nicht oder vermindert bzw. vermehrt gebildet. Dies kann verschiedene Krankheitsbilder nach sich ziehen. Beispielsweise können Sie sich müde, abgeschlagen, antriebs- oder lustlos fühlen. Werden Störungen der Hirnanhangsdrüse nachgewiesen, kann durch die Gabe bestimmter Medikamente eine Linderung bzw. vollständige Behebung der Symptome herbeigeführt werden. Um die Funktion Ihrer Hirnanhangsdrüse zu überprüfen, werden zu verschiedenen Zeitpunkten Blutproben abgenommen. Die erste Entnahme (ca. 10ml Blut) erfolgt im Rahmen der Operationsvorbereitung. Aus dieser und den folgenden Proben werden die Hormonwerte in Ihrem Blut bestimmt. Anschließend werden die Proben entsorgt und zu keinen weiteren Zwecken verwendet. Werden zu niedrige bzw. zu hohe Hormonwerte nachgewiesen, wird die Stimulierbarkeit Ihrer Hirnanhangsdrüse in der Medizinischen Klinik III (Leiter: Prof. Dr. Bretzel) getestet. Dafür werden Ihnen sogenannte Releasing Hormone über eine Vene zugeführt. Diese Hormone führen zu einer Freisetzung von Hormonen/Botenstoffen in der Hirnanhangsdrüse. 15, 30, 60 und 90 Minuten nach Gabe der Releasing Hormone wird Ihnen erneut Blut abgenommen. Durch Untersuchung dieser Blutproben lässt sich nachweisen, ob Ihre Hirnanhangsdrüse ausreichend stimulierbar ist und genügend Hormone/Botenstoffe freisetzt. Weitere Blutentnahmen erfolgen am ersten und siebten Tag nach der Operation im Rahmen der routinemäßigen Laborkontrollen. Nach einer Operation am Gehirn wird es notwendig sein, dass Sie sich in regelmäßigen Abständen in unserer neurochirurgischen Ambulanz zu Verlaufskontrollen vorstellen (in der



Regel nach ca. sechs Wochen, 3-6 Monaten und einem Jahr). Im Rahmen dieser Untersuchungen erfolgen weitere Blutentnahmen. Wird eine Hormonstörung nachgewiesen, wird in der Medizinischen Klinik III eine erneute Stimulationstestung der Hirnanhangsdrüse durchgeführt.

Von der Durchführung der klinischen Studie erhoffen wir uns, feststellen zu können, wie viele Patienten mit Tumoren/Raumforderungen im Gehirn eine Störung der Hirnanhangsdrüse aufweisen. Des Weiteren wollen wir erforschen, bei welcher Art von Hirntumor/Raumforderung diese Störung gehäuft auftritt. Dadurch können wir gezielt Patienten mit bestimmten Hirntumoren auf eine Störung der Hirnanhangsdrüse hin untersuchen. Des Weiteren kann eine Unter- oder Überfunktion der Hirnanhangsdrüse durch Gabe bestimmter Medikamente behandelt werden.

## **2. Welche Risiken und Belastungen sind zu befürchten?**

- Es ist nicht auszuschließen, dass es im Rahmen der Blutentnahme zur Ausbildung eines Blutergusses an der Hauteinstichstelle kommen kann. Des Weiteren besteht die Möglichkeit einer Infektion durch die Blutentnahme.

Um dieses Risiko zu minimieren, werden wir vor der Blutentnahme eine Hautdesinfektion durchführen

- Sollte bei Ihnen eine Stimulation der Hirnanhangsdrüse durchgeführt werden, kann es durch die Gabe der Releasing Hormone zum Auftreten von Kopfschmerzen, Schwindel oder Übelkeit kommen.

## B. Woran ist noch zu denken?

### 1. Ihre persönlichen Daten werden geschützt.

Die Durchführung der Studie/klinischen Prüfung erfordert es, dass von Ihnen personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über Ihre Gesundheit, erhoben, aufgezeichnet und verarbeitet werden. Die erhobenen Daten werden für die **wissenschaftliche Auswertung** der Studie verwendet, für die **Überwachung** der Studie durch die zuständigen Überwachungsbehörden sowie für die **Archivierung** der Studien-/Prüfungsergebnisse. Die Verwendung der Daten kann darüber hinaus auch für eine **Veröffentlichung** der Forschungsergebnisse (beispielsweise in medizinischen Fachzeitschriften) benutzt werden.

Die Erhebung, Verarbeitung, Weitergabe und Speicherung der Daten unterliegt strengen **spezialgesetzlichen Bestimmungen**, die restriktiv eingehalten werden. Dementsprechend erfolgt eine Weitergabe und Einsichtnahme Ihrer personenbezogenen Daten nur durch die zuständigen Überwachungsbehörden und durch zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter der Einrichtung, die die Durchführung der Studie/klinischen Prüfung finanziell fördert. Im Übrigen unterliegen Ihre Daten den allgemeinen Bestimmungen des **hessischen Datenschutzgesetzes**. Insbesondere eine Veröffentlichung der Daten in wissenschaftlichen Publikationen erfolgt nur, wenn zuvor jeder Bezug zu Ihrer Person unkenntlich gemacht worden ist, entweder durch **Anonymisierung** oder durch Verwendung eines anderen Namens, also eines **Pseudonyms**.

Ansprechpartner für die Verwaltung Ihrer Daten ist:

Dr. med. Dorothee Wachter

Abteilung für Neurochirurgie

Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen

Klinikstraße 29, 35392 Giessen

Tel: 0641-9945530 (Funk: -1426)

## 2. Es besteht Versicherungsschutz.

Für die Studie besteht nach schriftlicher Bestätigung des Versicherers Versicherungsschutz nach den Grundsätzen der allgemeinen Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums. Bitte beachten Sie, dass Sie **bei Auftreten einer Gesundheitsschädigung**, wenn sie Folge der Studie sein könnte, gehalten sind, diesen Schaden dem Versicherer bzw. der Kontaktperson unverzüglich anzuzeigen. In einem solchen Fall sind Sie zudem gehalten, zweckmäßige Maßnahme zu treffen, die der Aufklärung der Ursache und des Umfangs des eingetretenen Schadens und der Minderung dieses Schadens dienen. Ausführlichere Informationen hierüber erhalten Sie im Arztgespräch, auch darüber, wie Sie sich verhalten müssen, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Auf Wunsch können Sie auch gerne Einsicht in die Versicherungsbedingungen nehmen.

## 3. Sie können Ihre Teilnahme jederzeit beenden.

Wenn Sie aus der Studie/klinischen Prüfung ausscheiden möchten, können Sie Ihre Einwilligung jederzeit und **ohne Angabe von Gründen** widerrufen. Durch den Widerruf entstehen Ihnen **keinerlei Nachteile**.

Zum Zeitpunkt Ihres Widerrufs bereits erhobene **personenbezogene Daten** werden von Ihrem Widerruf jedoch nur dann erfasst, wenn deren weitere Verwendung nicht erforderlich ist. Häufig ist eine solche **weitere Verwendung** der bereits erhobenen Daten jedoch erforderlich, um die **wissenschaftliche Auswertung** der Studie nicht zu gefährden oder um im Fall einer **Arzneimittelzulassung** der zuständigen Behörde vollständige Zulassungsunterlagen vorlegen zu können. Sollten bei Ihrem Ausscheiden aus der Studie/klinischen Prüfung bereits einzelne Maßnahmen bei Ihnen durchgeführt worden sein, läge eine Löschung der bereits erhobenen Daten auch gar nicht **in Ihrem eigenen Interesse**. Denn sollten im Nachhinein Risiken oder Nebenwirkungen dieser Maßnahmen bekannt werden, können wir Sie nur dann über eine medizinische Nachsorge informieren, wenn uns zu diesem Zeitpunkt Ihre Daten noch vorliegen.

Wir werden daher im Fall eines Widerrufs **unverzüglich prüfen**, ob Ihre Daten aus den genannten Gründen weiter benötigt werden. Sollte dies nicht der Fall sein, werden Ihre Daten je nach den technischen Gegebenheiten umgehend gesperrt, gelöscht oder vernichtet. Anderenfalls werden Ihre Daten erst mit Wegfall der genannten längerfristigen Verwendungszwecke gelöscht, unabhängig hiervon jedoch spätestens mit Ablauf der vorgeschriebenen Aufbewahrungsfrist.

## C. Einwilligungserklärung

Ich habe mir anhand des ausgehändigten Aufklärungsbogens einen Überblick über die klinische Studie verschafft.

Anschließend hat Dr. .... am ..... um ..... Uhr ein ausführliches Gespräch mit mir geführt. Gegenstand des Gesprächs war insbesondere

- der nähere Inhalt und der praktische Ablauf der Studie/klinischen Prüfung, vor allem  
.....  
.....;
- die Frage, inwieweit Vorteile, Risiken oder Belastungen zu erwarten sind, vor allem  
.....  
.....;
- Fragen des Daten- und Versicherungsschutzes sowie der Hinweis auf mein jederzeitiges Widerrufsrecht.

Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen, und habe eine Kopie der vorliegenden Unterlagen erhalten. Anschließend wurde mir ausreichend Zeit gewährt, um in Ruhe über meine Teilnahme nachzudenken. Derzeit habe ich keine weiteren Fragen.

**Mit der Teilnahme an der klinischen Studie bin ich einverstanden.**

**Meine Einwilligung umfasst auch die beschriebene Verwendung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere die Erhebung und Verarbeitung von Angaben über meine Gesundheit.**

.....  
(Ort, Datum)

.....  
(NAME, VORNAME in Druckschrift)

.....  
(Unterschrift)

**Vielen Dank für Ihre Hilfe!** Selbstverständlich werden wir Sie umgehend informieren, falls im Verlauf der Studie/klinischen Prüfung Informationen bekannt werden, die Ihre Bereitschaft zur weiteren Mitwirkung beeinflussen könnten.

.....  
(Ort, Datum)

.....  
(Unterschrift Leiter / Stellvertreter)

## Referenzbereiche der verschiedenen Hormone

| Analyt (Material)                      | Alter                  | Referenzbereich |
|--|------------------------|-----------------|
| <b>ACTH (EDTA; Probe in Eiswasser)</b> | Erwachsene             | 10-46 pg/ml     |
| <b>Cortisol (Serum)</b>                | Erwachsene             | 5-20 µg/dl      |
| <b>FSH (Serum)</b>                     | Frauen (Follikelphase) | 3-12 mU/ml      |
|  | Frauen (Zyklusmitte)   | 8-23 mU/ml      |
|  | Frauen (Lutealphase)   | 2-12 mU/ml      |
|  | Frauen (Postmenopause) | 36-157 mU/ml    |
|  | Männer                 | 1-14 mU/ml      |
| <b>fT3 (Lithium-Heparin)</b>           | Erwachsene             | 2,2-4,5 pg/ml   |
| <b>fT4 (Lithium-Heparin)</b>           | Erwachsene             | 0,8-1,8 ng/dl   |
| <b>GH (Serum)</b>                      | Erwachsene             | <6 ng/ml        |
| <b>IGF-1 (Serum)</b>                   | 18-19 Jahre            | 141-483 ng/ml   |
|  | 19-20 Jahre            | 127-424 ng/ml   |
|  | 20-30 Jahre            | 116-358 ng/ml   |
|  | 30-40 Jahre            | 109-307 ng/ml   |
|  | 40-50 Jahre            | 94-267 ng/ml    |
|  | 50-60 Jahre            | 81-238 ng/ml    |
|  | 60-70 Jahre            | 69-212 ng/ml    |
|  | >70 Jahre              | 55-188 ng/ml    |
| <b>LH (Serum)</b>                      | Frauen (Follikelphase) | 2-13 mU/ml      |
|  | Frauen (Zyklusmitte)   | 15-79 mU/ml     |
|  | Frauen (Lutealphase)   | 1-19 mU/ml      |
|  | Frauen (Postmenopause) | 11-61 mU/ml     |
|  | Männer                 | 1-9 mU/ml       |
| <b>Prolaktin (Serum)</b>               | Frauen                 | 60-525 µIU/ml   |
|  | Männer                 | 20-350 µIU/ml   |
| <b>Testosteron (Serum)</b>             | Frauen                 | 24-70 ng/dl     |
|  | Männer                 | 300-1000 ng/dl  |
| <b>TSH (Lithium-Heparin)</b>           | Erwachsene             | 0,4-2,5 mU/l    |

# Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF 36

## Selbstbeurteilungsbogen

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl im Kästchen ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. (Beispiel: )

|  | Ausgezeichnet              | Sehr gut                   | Gut                        | Weniger gut                | Schlecht                   |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

|  | Derzeit viel besser        | Derzeit etwas besser       | Etwa wie vor einem Jahr    | Derzeit etwas schlechter   | Derzeit viel schlechter    |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

| Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.               | Ja, stark eingeschränkt    | Ja, etwas eingeschränkt    | Nein, überhaupt nicht eingeschränkt |
|---|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| 3. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?  |                            |                            |                                     |
| 3.a <b>anstrengende Tätigkeiten</b> , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3          |
| 3.b <b>mittelschwere Tätigkeiten</b> , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen            | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3          |
| 3.c Einkaufstaschen heben oder tragen   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3          |
| 3.d <b>mehrere</b> Treppenabsätze steigen   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3          |
| 3.e <b>einen</b> Treppenabsatz steigen  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3          |
| 3.f sich beugen, knien, bücken  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3          |
| 3.g <b>mehr als 1 Kilometer</b> zu Fuß gehen  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3          |
| 3.h <b>mehrere</b> Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3          |
| 3.i <b>eine</b> Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3          |
| 3.j sich baden oder anziehen  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3          |

|   |                                |                                |
|---|--------------------------------|--------------------------------|
| Hatten Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer <b>körperlichen</b> Gesundheit</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause? | Ja                             | Nein                           |
| 4.a Ich konnte nicht <b>so lange</b> wie üblich tätig sein  | <input type="text" value="1"/> | <input type="text" value="2"/> |
| 4.b Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte  | <input type="text" value="1"/> | <input type="text" value="2"/> |
| 4.c Ich konnte <b>nur bestimmte Dinge</b> tun   | <input type="text" value="1"/> | <input type="text" value="2"/> |
| 4.d Ich hatte <b>Schwierigkeiten</b> bei der Ausführung   | <input type="text" value="1"/> | <input type="text" value="2"/> |

|  |                                |                                |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| Hatten Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen aufgrund <b>seelischer</b> Probleme</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)? | Ja                             | Nein                           |
| 5.a Ich konnte nicht <b>so lange</b> wie üblich tätig sein   | <input type="text" value="1"/> | <input type="text" value="2"/> |
| 5.b Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte   | <input type="text" value="1"/> | <input type="text" value="2"/> |
| 5.c Ich konnte nicht so <b>sorgfältig</b> wie üblich arbeiten  | <input type="text" value="1"/> | <input type="text" value="2"/> |

|  |                                |                                |                                |                                |                                |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|  | Überhaupt nicht                | Etwas                          | Mäßig                          | Ziemlich                       | Sehr                           |
| 6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt? | <input type="text" value="1"/> | <input type="text" value="2"/> | <input type="text" value="3"/> | <input type="text" value="4"/> | <input type="text" value="5"/> |

|  |                                |                                |                                |                                |                                |                                |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|  | Keine Schmerzen                | Sehr leicht                    | Leicht                         | Mäßig                          | Stark                          | Sehr stark                     |
| 7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> ? | <input type="text" value="1"/> | <input type="text" value="2"/> | <input type="text" value="3"/> | <input type="text" value="4"/> | <input type="text" value="5"/> | <input type="text" value="6"/> |

|  |                                |                                |                                |                                |                                |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|  | Überhaupt nicht                | Ein bißchen                    | Mäßig                          | Ziemlich                       | Sehr                           |
| 8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert? | <input type="text" value="1"/> | <input type="text" value="2"/> | <input type="text" value="3"/> | <input type="text" value="4"/> | <input type="text" value="5"/> |

| In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen <i>in den vergangenen 4 Wochen</i> gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).<br><br>Wie oft waren Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen</i> | Immer                      | Meistens                   | Ziemlich oft               | Manchmal                   | Selten                     | Nie                        |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 9.a ... voller Schwung?   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| 9.b ... sehr nervös?  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| 9.c ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| 9.d ... ruhig und gelassen?   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| 9.e ... voller Energie?   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| 9.f ... entmutigt und traurig?  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| 9.g ... erschöpft?  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| 9.h ... glücklich?  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| 9.i ... müde?   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |

|  | Immer                      | Meistens                   | Manchmal                   | Selten                     | Nie                        |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche der Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

| Inwieweit trifft <i>jede</i> der folgenden Aussagen auf Sie zu? | trifft ganz zu             | trifft weitgehend zu       | weiß nicht                 | trifft weitgehend nicht zu | trifft überhaupt nicht zu  |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 11.a Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden      | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 11.b Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne     | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 11.c Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt               | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 11.d Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit                | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

**Vielen Dank.**



Nicht validierter Fragebogen zur Erfassung allgemeiner körperlicher Beschwerden

|  | Ja | Nein |
|--|----|------|
| <b><i>Fühlen Sie sich zunehmend:</i></b> |    |      |
| <b>Nervös</b>                            |    |      |
| <b>Depressiv</b>                         |    |      |
| <b>Reizbar</b>                           |    |      |
| <b>Abgeschlagen</b>                      |    |      |
| <b><i>Leiden Sie unter:</i></b>          |    |      |
| <b>Gewichtszunahme</b>                   |    |      |
| <b>Libidoverlust</b>                     |    |      |
| <b>Vermehrtem Schwitzen</b>              |    |      |

## **12 Publikationsverzeichnis**

Wachter D, Gondermann N, Oertel MF, Nestler U, Rohde V, Böker DK. Pituitary insufficiency after operation of supratentorial intra- and extraaxial tumors outside of the sellar-parasellar region? *Neurosurg Rev.* 2011; 34(4):509-516.

### 13 Ehrenwörtliche Erklärung

#### Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## **14 Danksagung**

Ich danke Frau Professor Dr. med. Dorothee Mielke und Herrn Prof. Dr. med. Eberhard Uhl für die Überlassung eines interessanten Themas und die Unterstützung während der Arbeit an dieser Dissertation.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. Marco Stein für die gute Betreuung.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik für Neurochirurgie für die schöne Zusammenarbeit.

Besonders möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung danken.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6654-3



9 783835 196654 3