

Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
Neurozentrum
Universitätsklinikum Eppendorf
Universität Hamburg

DISSERTATION

**AKROMEGALIE:
Retrospektive Studie über Patienten mit
Akromegalie nach transsphenoidaler Operation
im Universitätsklinikum Eppendorf**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Universitätsklinikum Eppendorf

von
Schamim, Iryna
Hamburg 2013

Betreuer: Priv.Doz. Dr.med. Jörg Flitsch
Leiter Bereich Hypophysenchirurgie
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
Neurozentrum
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg
Tel.:+49(0)40-74-10-537-57

Angenommen von Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

Gutachter: Prof Dr Beil

PD Dr Aberle

PD Dr Flitsch

Mündliche Prüfung am 01.02.2013

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereich Medizin der Universität
Hamburg.

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie.....	7
1.2. Klinisches Bild.....	8
1.3. Physiologie des Wachstumshormons.....	9
1.4. Diagnostik.....	11
1.5. Therapieziele.....	13
1.6. Therapieformen.....	14
1.6.1. Operative Therapieformen.....	16
1.6.2. Medikamentöse Therapie.....	19
<u>Dopaminagonisten</u>	21
<u>Somatostatin und Somatostatinanaloga</u>	21
<u>Wachstumshormon-Rezeptor Antagonisten</u>	23
1.6.3. Strahlentherapie.....	24
1.7. Fragestellung der Arbeit.....	25

2. Material und Methodik

2.1. Diagnostische und therapeutische Definitionen.....	26
2.2. Bearbeiten der Patientenakten.....	26
2.2.1. Allgemeine Information.....	26
2.2.2. Alter und Geschlecht	
2.2.3. Vorbehandlung	
2.2.4. Laborwerte der Patienten	
2.2.5. Operationsergebnisse	
2.2.6. Postoperativer Verlauf	
2.3. Kontaktieren der Patienten per Post	30
2.3.1. Struktur des Fragebogens.....	30
2.3.2. Inhalt des Fragebogens.....	31
2.4. Kontakt zu den Patienten per Telefon.....	33

3. Ergebnisse

3.1. Bearbeitung der Patientenakten.....	34
3.1.1. Patientendaten aus der Datenbank.....	34
3.1.2. Aufteilung der Patienten in die Gruppen.....	34
3.1.3. Präoperative Vorbehandlung.....	35
3.1.4. Remission.....	37
3.1.5. Komplikationen der Operation.....	39
3.2. Bearbeiten der Patientendaten erhoben per Anschreiben und Telefon.....	40
3.2.1. Allgemeine Ergebnisse der Kontaktaufnahme.....	40
3.2.2. Zeit bis Diagnosestellung.....	40
3.2.3. Diagnosestellung.....	41
3.2.4. Symptome der Akromegalie.....	43
3.2.5. Medikamentöse Vorbehandlung.....	45
3.2.6. Regelmäßigkeit der Kontrollen.....	46
3.2.7. Nachsorge-Institutionen.....	47
3.2.8. Operationsergebnisse.....	48
Kernspintomographische Kontrollen IGF-1-Werte postoperativ	
3.2.9. Ergebnisse der Operation in Gruppen.....	52
3.2.10. Auswirkung der Erkrankung auf das Leben der Patienten.....	54
3.2.11. Anerkennung der Behinderung.....	56

4. Diskussion

4.1. Nachuntersuchungen.....	58
4.2. Frühe Diagnosestellung.....	59
4.3. Erfolg der operativen Therapie.....	59
4.4. Komplikationsrate.....	63

5.	Zusammenfassung	65
6.	Literatur	67
7.	Erklärung	79
8.	Danksagung	80
9.	Anhang	81

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Die Akromegalie ist eine endokrinologische Erkrankung, bei der infolge einer erhöhten Konzentration des Wachstumshormons (Somatotropes Hormon, STH) eine Größenzunahme der Akren nach Abschluss des Wachstumsalters erfolgt. Die Ursachen dafür kann eine ektope STH- und/oder GHRH-Sekretion, vermehrte orthotope GHRH-Sekretion, verminderte hypothalamische Somatostatin Sekretion, oder auch, als die häufigste Ursache, vermehrte autonome STH-Sekretion durch ein Adenom des Hypophysenvorderlappens (HVL) sein. Diese STH-sezernierenden Adenome machen rund 20% aller Hypophysentumore aus und sind in mehr als 90% der Fälle die Ursache für die Akromegalie (14).

Mit einer Inzidenz von 3-4 Patienten / 1 Million (Mio.) Einwohner (EW) / Jahr, entsprechend 240-320 neuen Fällen in Deutschland, und einer Prävalenz von 40-70 Patienten / 1 Mio. EW ist die Akromegalie eine seltene Erkrankung. Während einige Studien berichten, dass Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sind (35), sprechen andere Studien über ein Überwiegen des weiblichen Geschlechtes mit einem Index 1,8-2:1 (3).

Die Bezeichnung „Akromegalie“ geht auf den Franzosen Pierre Marie zurück, der 1886 zwei eigene Patienten mit diesem Krankheitsbild beschrieb. Bereits ein Jahr später vermutete man einen Zusammenhang zwischen der vergrößerten Hypophyse und dem Krankheitsbild der Akromegalie. Unbehandelt - oder zu spät behandelt - führt diese Erkrankung zu hoher Co-Morbidität, verkürzt das Leben signifikant und weist eine 2-4 fach erhöhte Mortalität gegenüber der Normalbevölkerung auf (7).

Die Einschränkung der Lebenserwartung erfolgt bei 51,1% der Patienten durch kardiovaskuläre, bei 13% durch pulmonale Faktoren und bei 15% infolge maligner Neoplasien. Jüngste Studien zeigten, dass Akromegalie-Patienten eine erhöhte Inzidenz für Kolon- und Prostatakarzinome aufweisen und dass sie möglicherweise auch für die Entstehung von Mammakarzinomen prädisponiert sind (32).

Diagnostiziert wird die Erkrankung häufig im 4.- 6. Lebensjahrzehnt. Durch eine schleichende Entwicklung und eine große Latenz zwischen dem Auftreten erster Symptome und Diagnosestellung (im Schnitt 8,7 Jahre, wobei in 40% der Fälle die Diagnose zufällig gestellt wird), liegen zum Zeitpunkt der Diagnose häufig relativ große Adenome vor, die nicht mehr kurativ operiert werden können (31). In der Publikation von Flitsch, Lüdecke, Saeger über Akromegalie werden folgende Daten beschrieben: "The average time span from first symptom (of Acromegaly) to diagnosis is well over 6 years; a single determination of insulin-like growth factor 1 in serum can confirm the disease. The treatment of choice remains surgical resection of the adenoma in suitable patients, whereas in extensive disease with invasion of surrounding tissue, drug therapy and/or radiotherapy may be necessary".

1.2. Klinisches Bild

Die klinischen Symptome der Akromegalie lassen sich auf lokale Komplikationen durch die Raumforderung - Kopfschmerzen, Sehstörungen - sowie auf die Überproduktion von STH zurückführen. Äußerliche Veränderungen, die auf die Erkrankung hinweisen können, sind Vergrößerung und Vergrößerung der Akren und Weichteilverdickung. Ein Schlaf-Apnoe-Syndrom tritt bei mehr als 50% der Patienten auf (38). Als Spätfolge ist Augenmerk auf die Viszeromegalie zu legen, da es besonders am Herzen zu einer Kardiomyopathie kommen kann, was die Lebensqualität zusätzlich einschränkt (41). Auffallend ist ein gesteigertes enchondrales und appositionelles Knochenwachstum. Das Knorpelwachstum im Gelenkbereich, das durch den Insulin-like Growth Faktor-1 (IGF-1) hervorgerufen wird, führt zu einer Verbreiterung der Gelenkspalten, was wiederum zu nutritiven Störungen mit Knorpeldegeneration führt und die akromegale Arthropathie hervorrufen kann (36).

Bei 80% der Patienten ist infolge der STH-Wirkung eine periphere Insulinresistenz diagnostizierbar, wobei etwa 55% eine verminderte Glukosetoleranz aufweisen und sich bei bis zu 25% im Laufe der Jahre eine Diabetes mellitus entwickelt. Häufiger sieht man dieses bei älteren Patienten mit höheren STH-Spiegeln und einer längeren

Krankheitsdauer (26). Aber, wie es schon erwähnt wurde, nicht nur die STH-Wirkung allein, sondern auch die Tumormasse prägt das klinische Bild. Die direkt durch das Makroadenom (MA) hervorgerufenen Effekte sind eine Vergrößerung der Sella, Kopfschmerzen und, durch Druck des Adenoms auf das Chiasma opticum, Sehstörungen bis zur bitemporalen Hemianopsie. Die lokalen Raumforderungen des Adenoms können zu einer Insuffizienz der hypophysären Restfunktion führen.

1.3. Physiologie des Wachstumshormons

Das STH wird hauptsächlich in Form eines einkettigen Peptidhormons aus der Hypophyse sezerniert. Die Sekretion des STH unterliegt - wie die aller Hormone – einem Regelkreis.

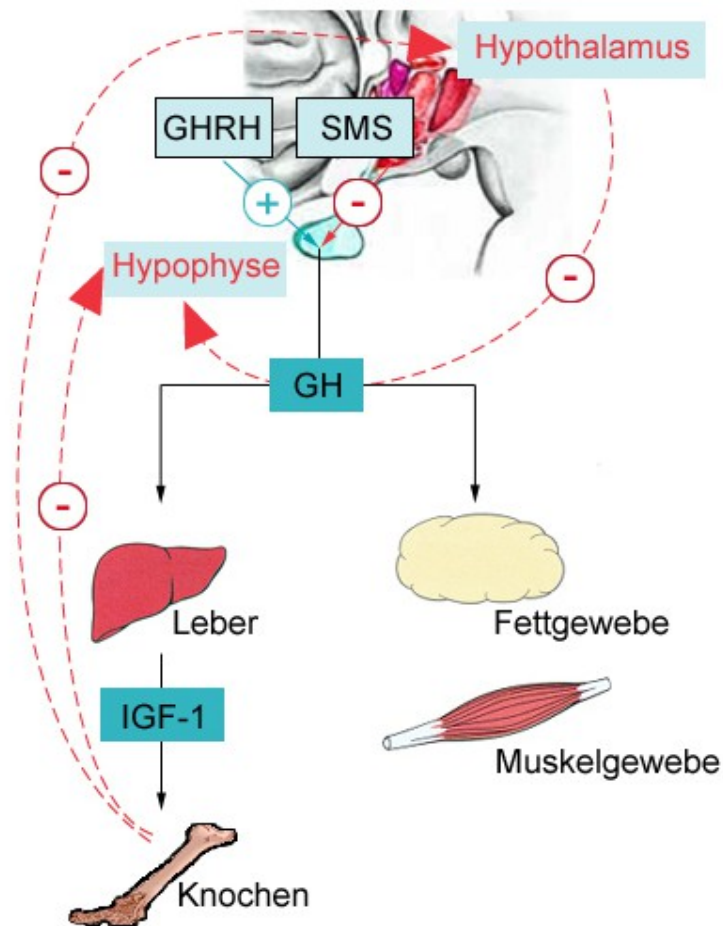


Abbildung 1.1.: Regelkreis von GH und dessen Wirkung auf den Stoffwechsel (aus www.leben-mit-akromegalie.de).

Den Sekretionsimpuls gibt das Growth hormone releasing hormone (GHRH) aus dem Hypothalamus, der Impulse aus dem ZNS erhält, dem limbischen System und Körperperipherie über Rhythmus, Stoffwechsel, Konzentration von anderen Hormonen, unter anderen Ghrelin und Leptin (76). Die Wachstumswirkung des STH wird durch IGF-1 vermittelt, das STH-abhängig vor allem in der Leber gebildet und im Blut an Bindungsproteine gekoppelt in die Peripherie transportiert wird. Dort stimuliert es die Entwicklung von ossären Stammzellen in Prächondrozyten und weitere Differenzierung in Chondrozyten, was das Wachstum der langen Röhrenknochen bewirkt. Der Stoffwechsel wird direkt vom STH beeinflusst. Hier unterscheidet man zwischen akuten und chronischen Wirkungen. Akut wirkt STH insulinähnlich. Es fördert die Glukose- und Aminosäure-Aufnahme und hemmt die Lipolyse (36).

Bei der Akromegalie kommt der chronische Insulin-antagonistische Effekt zur Geltung. Die Insulinresistenz führt zunächst zu einer gesteigerten Insulin-Produktion und Hyperinsulinämie bei noch normaler Glukosetoleranz. Später kommt es zur gestörten Glukosetoleranz und schließlich zum manifesten Diabetes mellitus. STH wirkt auf Dauer lipolytisch, d.h. akromegale Patienten haben weniger Gesamtkörperfett als vergleichbare Gesunde. Im Protein-Stoffwechsel wirkt STH anabol. Die Muskelmasse ist bei Akromegalie erhöht, wobei die Muskelstärke verringert ist (28).

Bei Gesunden hemmen IGF-1, freie Fettsäuren und Glucose die STH-Ausschüttung über negative Rückkopplung zum Hypothalamus und stimulieren die hypothalamische Somatostatin (SST)-Freisetzung aus dem Ncl. arcuatus. Somatostatin wirkt als Gegenspieler des GHRH inhibitorisch auf die STH-Sekretion.

Bei einer niedrigen basalen Sekretion wird STH pulsatil sezerniert, die Hauptsekretionsphase an das erste Tiefschlafstadium gelegt, wobei es auch altersabhängig ist. Intrauterin werden sehr hohe STH -Werte erreicht, nach der

Geburt sinkt die Konzentration rasch ab und stabilisiert sich auf einem niedrigen Niveau, das in der Adoleszenz wieder hohe Werte annimmt und im Alter abfällt. In den hohen Lebensdekaden wird nur noch sehr wenig STH und entsprechend IGF-1 sezerniert, was nicht der Fall bei autonomer Sekretion im Adenom ist (51).

1.4. Diagnostik

Die Diagnose der Akromegalie ruht auf den Säulen des klinischen Bildes, der Hormondiagnostik und der Bildgebung. Die Hormondiagnostik basiert auf der Messung möglicherweise stark erhöhter basaler STH-Konzentrationen im Serum, einem pathologischen oralen Glucose-Toleranz-Test (oGTT) und einer Erhöhung des IGF-1 über alters- und geschlechtsspezifische Normalwerte. Der Nachweis einer autonomen STH-Sekretion bei Akromegalie erfolgt durch die fehlende Suppression des Wachstumshormons im oGTT (5).

Als sensitivster Screening-Test gilt die Messung der IGF-1-Konzentration im Serum, die in der Regel 4-10fach erhöht ist. Die IGF-1-Konzentration ist alters- und geschlechtsabhängig. Die Sensitivität eines IGF-1 Wertes für die Diagnose der Akromegalie liegt bei 100%, die Spezifität bei 97%.

Der traditionelle Test bei der Diagnose ist der orale Glukosetoleranztest. Dabei wird dem Patienten innerhalb von fünf Minuten die Glucoselösung oral verabreicht. Es schließen sich Blutentnahmen zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 90 und 120 min zur Blutzucker- und STH-Konzentrationsbestimmung an. 75 g Glukose führen beim Gesunden innerhalb von 2 St. zu einer Suppression der STH-Konzentration im Serum auf unter 1 µg/l (5).

Bei Patienten mit Akromegalie kann es zwar zu einer Teilsuppression des STH kommen, Werte $<1\mu\text{g/l}$ werden jedoch nicht erreicht. Gelegentlich kommt es sogar zu einem paradoxen Anstieg von STH. Als Basalwerte bei den Hormonbestimmungen werden die Nullwerte des jeweiligen Tests bezeichnet, welche identisch mit dem Ausgangswert des Hormon-Profiles sind.

Von einer Vollremission der Erkrankung Akromegalie spricht man, wenn folgende Werte erreicht sind: eine supprimierte STH-Konzentration im oGTT unter $1\mu\text{g/l}$ und ein IGF-1 im Normalbereich für das jeweilige Alter und Geschlecht. Die Normwerte für verschiedene Altersgruppen sind aus der Tab.1.1. zu entnehmen.

Tab.1.1. IGF-1($\mu\text{g/l}$), Referenzwerte der Assays der Firma DPC-Biermann für verschiedene Altersgruppen bei Frauen und Männern.

Alter	Frauen	Männer
1 - 6	17 - 248	17 - 248
6 - 8	88 - 474	88 - 474
9 - 11	110 - 565	117 - 771
12 - 15	202 - 957	261 - 1096
16 - 24	182 - 780	182 - 780
25 - 39	114 - 492	114 - 492
40 - 54	90 - 360	90 - 360
55 und älter	71 - 290	71 - 290

Zur Bildgebung wird heute die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), nativ und mit Kontrastmittel, mit genauer Bestimmung von Lokalisation und Tumorausdehnung verwendet, wobei man zwischen Mikroadenomen (MI) und Makroadenomen (MA) unterscheidet. Zu den MI gehören dabei all diejenigen Tumore, welche in keiner Ausdehnung eine Größe von 9 mm überschreiten.

MA weisen hingegen in mindestens einer Ausdehnung einen Durchmesser von 10 mm oder mehr auf. Eine große Herausforderung an die bildgebende Diagnostik stellen die frühen postoperativen Kontrollen dar. Die Operationshöhle ist durch Blutabbauprodukte, Liquor und möglicherweise vom Operateur eingebrachtes Fremdmaterial, wie Muskelgewebe, ausgefüllt und stellt sich deshalb ausgesprochen inhomogen dar. Die Kontrolle ist dann nach 3-6 Monaten durchzuführen, wenn Blut und Fremdmaterial vollständig resorbiert sind (13).

1.5. Therapieziele

Die Therapieziele bestehen idealerweise darin, den Tumor zu entfernen, die STH- und IGF-1-Konzentrationen zu normalisieren, die übrige hormonelle Funktion der Hypophyse zu erhalten, ein erneutes Auftreten der Symptome zu verhindern sowie Komplikationen zu vermeiden. Das Erreichen einer STH- und IGF-1-Konzentration, die im Vergleich zu gesunden Personen keine erhöhte Morbidität und Mortalität aufweist, steht im Vordergrund (7).

Als zurzeit gültige Remissionskriterien werden folgende Werte definiert: Die STH-Konzentration im STH-Profil soll im Mittel unter 2,5 µg/l liegen, das STH im oGTT soll bei Verwendung eines Radioimmunassays (RIA) unter 1,0 µg/l und bei Nutzung eines sensitiven immunometrischen Assays (IRMA) unter 0,14 µg/l liegen. Zusätzlich werden normale alters- und geschlechtsspezifische IGF-1-Konzentrationen gefordert. Diese Werte werden von etwa 60% aller operierten Patienten erreicht (55).

Der Nachweis einer noch weit niedrigeren STH-Konzentration zwischen zwei Sekretions-Pulsen beim Gesunden lässt erwarten, dass diese Kriterien in Zukunft eher noch schärfer definiert werden müssen.

Wichtig ist die Erkenntnis, dass sich die Mortalität der Patienten mit Akromegalie bei einer mittleren STH-Konzentration unter 2 bis 2,5 µg/l nicht mehr von der Gesamtbevölkerung unterscheidet (8).

Bei Beurteilung eines einzelnen STH-Wertes sollte im Vergleich immer zusätzlich der IGF-1-Wert betrachtet werden, da eine alleinige Erhöhung des STH durch eine Vielzahl anderer Ursachen wie Angst, körperliche Belastung, Anorexia nervosa, Stress, Nieren- und Lebererkrankungen beeinflusst werden kann (11).

1.6. Therapieformen

Mögliche Behandlungsformen der Akromegalie sind die Operation, die medikamentöse und die Strahlentherapie.

Den Zusammenhang zwischen verschiedenen Therapiemöglichkeiten stellt die Abbildung 1.2. dar.

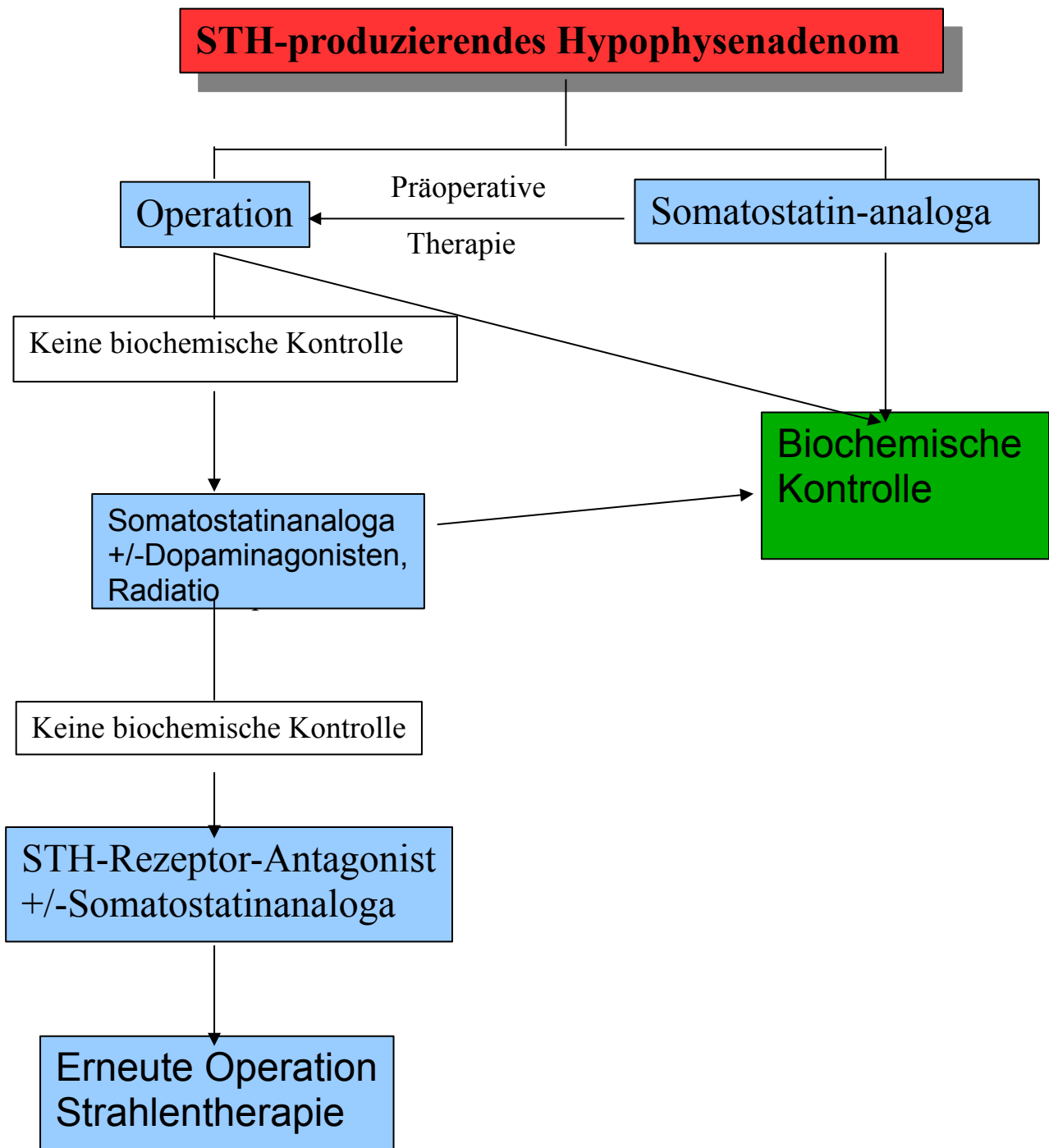


Abbildung 1.2.: Algorithmus zur Therapie der Akromegalie. (48).

1.6.1. Operative Therapie

Die Therapie der Wahl ist die selektive transsphenoidale Adenomektomie durch einen erfahrenen Hypophysenchirurgen. Die erste transkranielle Hypophysenoperation wurde 1889 von Sir Viktor Horsley in London durchgeführt. Über 90% der Adenome können heute durch diese selektive Adenomektomie unter Schonung des übrigen Hypophysengewebes operiert werden. Eine Hypophysenoperation wird heute im Allgemeinen durch einen Eingriff über die Nase durchgeführt (55).

Vor der Operation werden endokrinologische Untersuchungen durchgeführt, um u.a. festzustellen, ob die Ausschüttung der anderen Hormone aus der Hypophyse funktioniert. Eine MRT des Kopfes gehört als Standarduntersuchung dazu. Weiterhin wird das Gesichtsfeld untersucht, um zu sehen, ob dieses eingeschränkt ist. Zur Operation sind dann noch die sonst üblichen Untersuchungen notwendig, die bei jedem Eingriff in Vollnarkose durchgeführt werden, wie ggf. EKG und eine Röntgenaufnahme von Herz und Lunge (45).

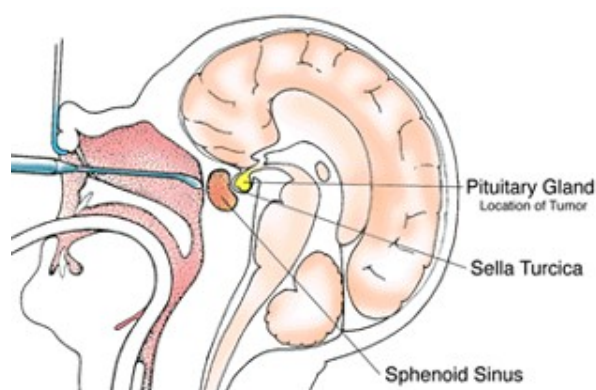


Abbildung 1.3.: Sublabial-transsphenoidale Operation bei Akromegalie (aus www.neurosurgery.ufl.edu).

Bei der transnasal-transsphenoidalen Operation wird die Nasenhöhle als Zugangsweg zu der unter der mittleren Schädelbasis gelegenen Keilbeinhöhle gewählt. Durch die Nasenhöhle wird dann die Keilbeinhöhle geöffnet. Dadurch ist der Zugang zu der Sella turcica möglich.

Die mikrochirurgische Operation wird in Hamburg mit Hilfe eines speziell entwickelten mikrochirurgischen Saug/Spülsystems durchgeführt (Lüdecke-System).

Da diese OP-Methode sehr hoch entwickelt ist, kann die Operation sehr schonend mit hoher Präzision durchgeführt werden. In vielen Fällen kann das Tumorgewebe komplett entfernt werden, ohne dass dabei gesundes Gewebe relevant zu Schaden kommt. Hat der Chirurg das Tumorgewebe komplett entfernt und das Operationsgebiet noch einmal sauber ausgespült, wird dieses verschlossen. Gelegentlich, um eine Liquorfistel zu vermeiden, kommt Transplantatgewebe, das dem Patienten aus dem Oberschenkel entnommen wird, zum Einsatz. Äußerlich sind daher nach dem Eingriff keinerlei Zeichen für eine Operation am Kopf mehr erkennbar. (45).

Gelegentlich kann es nach der Operation zu leichten Kopfschmerzen oder zu einer Schwellung der Nasenschleimhäute kommen. Diese gehen jedoch in der Regel innerhalb von ein paar Tagen wieder zurück.

Zu den Komplikationen operativer Therapie der Akromegalie zählen insbesondere die nasale Liquorfisteln und der Hypopituitarismus. Nach der Operation muss deswegen eine komplette Testung der Hypophyse durchgeführt werden, um festzustellen, ob Schaden durch die Operation entstanden ist, d.h. ob einzelne Hormone ausgefallen sind. Infolge der fehlenden Hormone kommt es zu sekundären

Unterfunktionen der entsprechenden Zieldrüsen, wie Schilddrüse, Nebennierenrinde und den Gonaden, was häufig einen lebenslangen Hormonersatz notwendig macht (18).

Sollte z.B. das TSH, das die Schilddrüse reguliert, nicht mehr ausgeschüttet werden, muss das Schilddrüsenhormon ersetzt werden. Genauso muss bei Männern evtl. das Testosteron ersetzt werden, wenn das LH durch die Operation nicht mehr in ausreichendem Maße ausgeschüttet wird. Wird das ACTH nicht mehr ausreichend von der Hirnanhangsdrüse produziert, muss Cortisol, das die Nebennieren ausschütten, ersetzt werden (29).

Weiterhin muss überprüft werden, ob der Wasser-Elektrolythaushalt ausgeglichen ist und der Hypophysenhinterlappen nicht beschädigt wurde. Arterielle Gefäßverletzungen sind selten (<1%) (24). Vor allem muss kontrolliert werden, ob der Tumor komplett entfernt wurde und ob die Konzentrationen von Wachstumshormon und IGF-1 in Norm sind. Bei Mikroadenomen wird so in über 90% eine Normalisierung der STH-Konzentration erreicht.

Bei invasiv wachsenden Makroadenomen reichen die Literaturangaben für die Normalisierung der STH-Konzentration von 20% bis 70%, da häufig der Sinus cavernosus infiltriert und somit nur eine unvollständige Resektion möglich ist. In diesen Fällen ist eine Nachbehandlung der Akromegalie erforderlich (66).

Aber auch bei normalen STH- und IGF-1-Werten werden weiterhin Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Mit bildgebenden Verfahren wie dem MRT wird zusätzlich überprüft, ob ein Rezidiv wieder sichtbar wird.

Ziele der chirurgischen Therapie sind ggf. die Beseitigung lokalen Drucks von Hypophyse/Hypothalamus, Chiasma oder Nervi optici, Verminderung oder Beseitigung der Tumormasse sowie die Normalisierung der STH- und IGF-1-Konzentrationen und Verhinderung der Rezidiven des Adenoms.

Außer von der Größe und Ausdehnung der Tumormasse und der Höhe präoperativer STH-Konzentrationen hängt der Erfolg dieser Therapieform von der Erfahrung des Chirurgen ab. Je nachdem, wie gut die Operation durchgeführt wurde, oder ob es zu zusätzlichen Schäden gekommen ist, kann sich ein transienter oder permanenter Diabetes insipidus mit Steigerung der Wasserausscheidung entwickeln. Liquorrhoe, Hämorrhagien, Verletzungen der Arteria carotis, postoperative Visus- oder Okulomotorikstörung, Sinusitiden, Meningitiden oder zerebrale Abszesse werden beschrieben. Insgesamt gesehen wird in der Literatur die Rate signifikanter Komplikationen mit 1-2% angegeben. (18).

Die Mortalitätsrate nach transsphenoidaler Hypophysenadenomoperation ist gering(<1%). (8).

Bei großen Tumoren mit extrasellären Anteilen wurde in den letzten Jahren vielfach eine präoperative medikamentöse Therapie mit Octreotid (Oct) oder Lancreotid, einem Somatostatinanalogon (SSA), durchgeführt. Ziel hierbei ist es, innerhalb von wenigen Monaten, eine mögliche Tumorschrumpfung und -erweichung mit besseren operativen Ergebnissen zu bewirken (4). Die Datenlage ist hierzu allerdings nicht eindeutig.

1.6.2. Medikamentöse Therapie

Schematisch kann man den Verlauf der medikamentösen Therapie als wie folgt vorstellen.

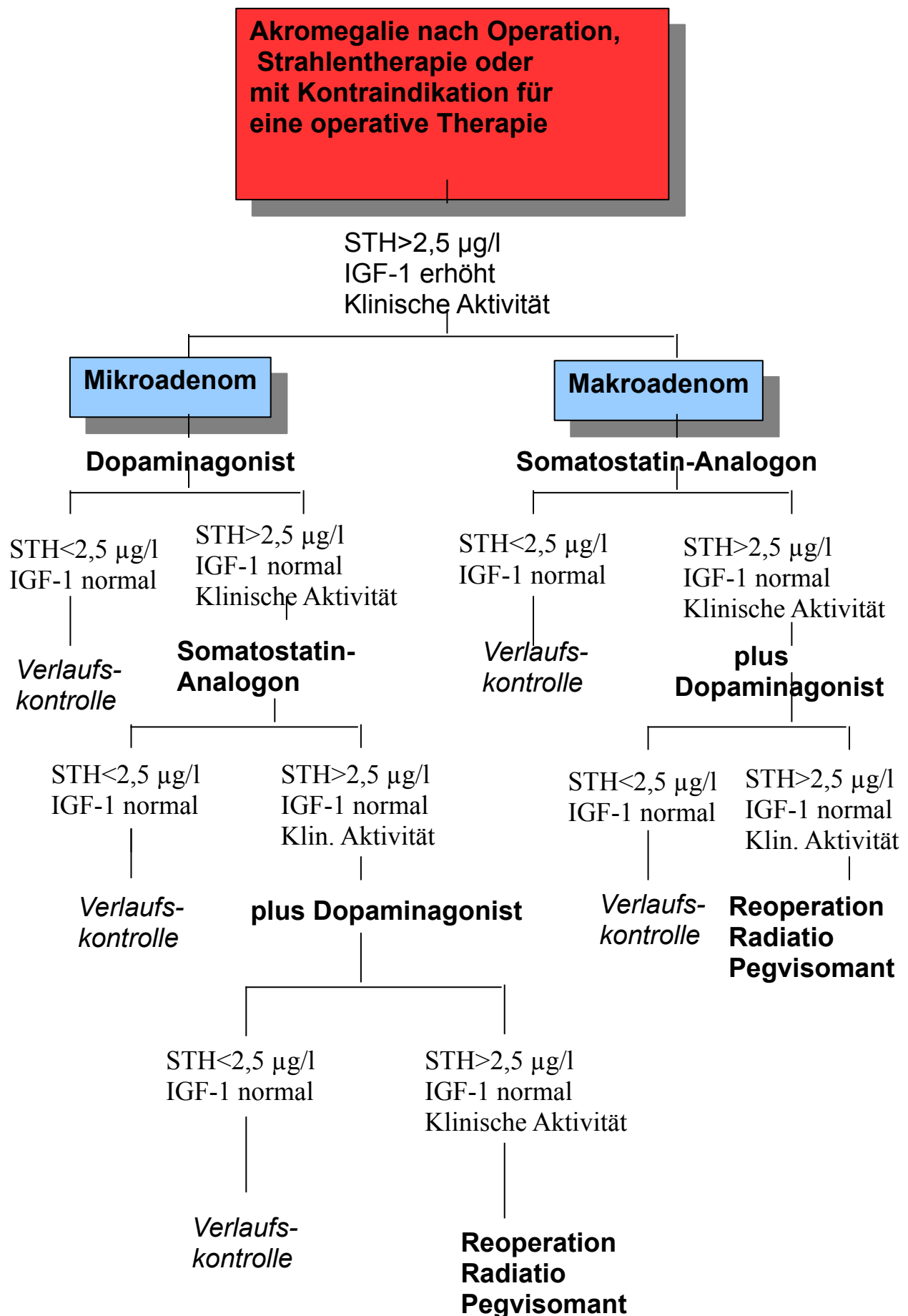


Abbildung 1.4.: Algorithmus der medikamentösen Therapie der Akromegalie (55).

Die Indikation zur Pharmakotherapie postoperativ besteht:

1. wenn nach transspenoidaler oder transkranieller Tumorextirpation oder Verkleinerung der Tumormasse kein ausreichender Abfall des STH zu verzeichnen ist,
2. wenn es nötig ist, den Zeitraum bis zur Normalisierung der STH-Konzentration nach Strahlentherapie zu überbrücken,
3. selten als primäre Therapie bei einer Kontraindikation für ein operatives Vorgehen. Auch Rezidive werden so mit teilweiseem Erfolg therapiert (55).

Die medikamentöse Therapie kann mit SSA, mit Dopaminagonisten (DA), mit STH-Rezeptor-Antagonisten oder als Kombinationen der Medikamentengruppen durchgeführt werden.

Dopaminagonisten

Dopamin stimuliert bei den Gesunden die STH-Sekretion, während es bei einem Teil der Patienten mit Akromegalie eine paradoxe Hemmung der STH bewirkt. Dieser hemmende Effekt wurde schon 1972 beobachtet, und diese Beobachtung führte u.a. zur Entwicklung des ersten Dopaminagonisten Präparates Bromocriptin (55). Gängige Dopaminagonisten sind Lisurid, Quinagolid und Cabergolin. Die Nebenwirkungen von diesen Präparaten sind Übelkeit, orthostatische Dysregulation und Vasospasmus.

Aufgrund einer deutlich besseren Wirksamkeit von SSA wurden die DA in Rahmen der primären Therapie weitgehend verdrängt.

Somatostatin (SST) und Somatostatinanaloga

Das Wachstumshormon übt seine Wirkung durch Bindung an einen spezifischen, einfach zellmembrangängigen Rezeptor an vielen Organen und Geweben aus. Daher ist dieser Rezeptor ubiquitär im gesamten Körper zu finden. STH bindet zur Aktivierung des Rezeptors an zwei verschiedenen Domänen, was zur Rezeptor-Dimerisierung und damit zur Initialisierung der intrazellulären Signalkette führt.

Das Tetradecapeptid SST aus dem Hypothalamus hemmt die hypophysäre Ausschüttung von STH und ist daher prinzipiell für die Therapie von Erkrankungen mit Hormonhypersekretion geeignet.

Anfangs erhoffte man sich von SST, dass es durch seine inhibierende Wirkung auf die Hormonfreisetzung in der Therapie der Akromegalie eingesetzt werden könnte. Jedoch wurde die klinische Anwendung einerseits durch seine kurze HWZ von weniger als drei Minuten, andererseits durch die Notwendigkeit der Applikation mittels i.v.-Infusion und das Wiederauftreten der Symptome nach Absetzen der Therapie eingeschränkt (27).

Aus diesen Gründen wurden SSTA auf synthetischem Weg hergestellt, die bessere pharmakodynamische und -kinetische Eigenschaften besitzen.

SSTA bilden im klinischen Alltag einen wesentlichen Bestandteil der nichtinvasiven Therapie der Akromegalie. Das Somatostatinanalogon Sandostatin® (Octreotid), das aus 8 Aminosäuren besteht, enthält die Aminosäurenguppe des nativen Somatostatins, welche am Somatostatin-Rezeptor bindet. Mit einer HWZ von 90 min hat es eine mehr als 30fach längere biologische HWZ als das natürliche SS. In einer Dosis von 3 x 50-200 µg/d s.c., in retardierter Form mit 10-30 mg i.m. alle 3-4 Wochen oder über eine kontinuierliche 24h-Infusion mittels einer Pumpe wird es erfolgreich zur Hemmung einer überschießenden STH-Sekretion eingesetzt. (24).

Während einer Langzeittherapie mit Octreotid lässt sich die STH- und die IGF-1-Konzentration in maximal 65% der Akromegalie-Patienten normalisieren. Unter Octreotid-Therapie lässt sich in bis zu 30% eine Tumorregression nachweisen (27). Die molekularen Mechanismen, welche für eine STH-Senkung auf eine Oct-Therapie bei den einzelnen Patienten determinieren, sind bisher nur inkomplett verstanden.

Die erfolgversprechendsten klinischen Ergebnisse wurden bisher mit Sandostatin LAR® (Octreotidacetat; Octreotid LAR), einem Depotpräparat, erzielt. Das SSTA Lanreotid (Somatuline®) steht inzwischen als 2. Präparat für den klinischen Einsatz zur Verfügung. Die SSTA hemmen, wie auch das native SST, die Sekretion einiger anderer Hormone und zusätzlich die autonome Sekretion des Wachstumshormons.

Octreoid und Lanreotid führen zu einer Normalisierung der STH-Konzentration bei 56% und 49% und der IGF-1-Konzentration bei 66% und 48% der Patienten. Eine Größenzunahme des Tumors lässt sich bei etwa 70% des Patientengutes verhindern. (42).

Häufig berichten die Patienten in den ersten Wochen nach SSTA-Therapiebeginn über transiente gastrointestinale Symptome mit abdominellen Schmerzen, Malabsorption, Übelkeit, Blähungen, Steatorrhoe oder Durchfall. Zurückzuführen sind diese Beschwerden auf die Suppression der exokrinen Pankreassekretion. Ein erhöhtes Risiko für Cholelithiasis besteht nach längerer Therapie. Auch chronische Gastritiden und Vitamin-B12-Resorptionsstörungen werden in der Literatur unter Therapie beschrieben. Das Arthropathie-Risiko kann mittels SSTA-Langzeittherapie gesenkt werden (19).

Des Weiteren steht Pegvisomant, ein STH-Rezeptor-Antagonist, zur Verfügung, welcher bei bis zu 80% der Fälle eine Normalisierung der IGF-1-Konzentration erreichen kann. Die STH-Werte bleiben aber hoch und eine Tumorschrumpfung wurde nicht beobachtet (55). Die derzeitige Indikation ist die therapierefraktäre Akromegalie mit chronisch erhöhten IGF-1-Konzentrationen. Bei Patienten, die zusätzlich einen Diabetes mellitus aufweisen, wird Pegvisomant verwendet, da bisher keine direkte Beeinflussung der Insulinsekretion beobachtet wurde.

Zu den unerwünschten Wirkungen des Pegvisomant zählt eine mehr als 10-fache Erhöhung der Lebertransaminasen, was allerdings nach Absetzen des Medikamentes reversibel ist.

Bei unzureichendem Effekt einer Monotherapie kann versucht werden, durch die Kombination beider Präparate - Dopaminagonist und Somatostatin-Analagon – eine Reduktion der STH-Konzentration zu erreichen.

1.6.3. Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie ist eine sekundäre Therapieoption, die angewendet wird erst nach Ausschöpfung der operativen und medikamentösen Möglichkeiten. Eine Bestrahlung wird angeraten unmittelbar postoperativ bei invasiv wachsenden und chirurgisch nicht vollständig resezierbaren Adenomen, im postoperativen Fall oder im Rezidivfall medikamentös nicht ausreichend supprimierbarer STH-Sekretion. Voraussetzung für die Strahlentherapie ist die detaillierte Kenntnis aller klinischen, endokrinologischen, augenärztlichen und radiologischen Befunde. Damit kann bei 90% des Patientenguts eine STH Senkung unter 5 µg/l nach 10 Jahre erreicht werden. (15). Die „stereotaktische Radiochirurgie“ mittels eines Linearbeschleunigers oder mit dem „Gamma-Knife“, einer 60 Cobalt-Bestrahlungseinheit speziell für Kopftumore, sind Entwicklungen, welche auch in Langzeitstudien hohe Remissionsraten zeigen (37).

1.7. Fragestellung der Arbeit

Die Erkrankung der Akromegalie ist eine chronische Erkrankung mit schwerwiegenden Folgen für die Betroffene. Ziel unserer Studie ist es

- ♣ die langzeitigen Folgen der Erkrankung unter Therapie zu beschreiben;
- ♣ über Ergebnisse der operativen Therapie der Akromegalie zu berichten;
- ♣ herausfinden,
 - 📄📄 welche Patienten geheilt sind,
 - 📄📄 welche Patienten unverändert an einer nicht kontrollierten Erkrankung leiden,
 - 🗑️📄 wo ein Rezidiv der Erkrankung aufgetreten ist ,
 - 📁📄 wie werden diese Patienten weiter versorgt und kontrolliert.

Hierzu ist vorgesehen,

- ♣ eine retrospektive Aktenanalyse durchzuführen,
- ♣ die Patienten zu kontaktieren und mittels eines Fragebogens der derzeitige Gesundheitszustand abzufragen.

2. Material und Methodik

2.1. Diagnostische und therapeutische Definitionen

Wie auch in anderen Studien werden alle Adenome, die in keiner Abmessung (Höhe, Breite, Tiefe) eine Größe über 9 mm zeigen, als Mikroadenome bezeichnet. Sobald ein Durchmesser größer oder gleich 10 mm ist, spricht man von einem Makroadenom.

2.2. Bearbeiten der Patientenakten

2.2.1. Allgemeine Information

Für die statistische Auswertung der vorliegenden Studie wurden die Akten von allen 186 an Akromegalie erkrankten Patienten, die im Zeitraum von 2001 bis 2005 im Universitätsklinikum Hamburg operiert wurden, bearbeitet. Die Patienten wurden in vier Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1 - Patienten mit einem Mikroadenom

Gruppe 2 - Patienten mit einem nicht invasiven Makroadenom

Gruppe 3 - Patienten mit einem invasiven Makroadenom

Gruppe 4 – Patienten mit einer Rezidivoperation unabhängig von der Größe

Es wurden demographische Daten und krankheitsrelevante Parameter erfasst und miteinander verglichen. Alle Patienten wurden operativ behandelt. Informationen über präoperative medikamentöse Therapie wurde erfasst.

2.2.2. Alter und Geschlecht

An der Studie haben Patienten – Männer und Frauen - aus verschiedenen Altersgruppen teilgenommen. Als ein wichtiger zeitlicher Parameter wurde auch der Zeitraum vom Auftreten der ersten Symptome der Krankheit bis zur Diagnosestellung betrachtet.

2.2.3. Vorbehandlung

Aus den Patientenakten und Operationsberichten wurden die Kenntnisse erhoben, ob die Patienten vorbehandelt wurden, und wenn ja, mit welchen Medikamenten, und ob die medikamentöse Behandlung eine Besserung des Patientenzustandes und Schrumpfung des Tumors bewirkt hat.

2.2.4. Laborwerte der Patienten

Eine der wichtigsten Informationen, die aus den Patientenakten entnommen wurde sind die STH- und IGF-1-Werte vor und unmittelbar nach der Operation während des Krankenhausaufenthaltes.

2.2.5. Operationsergebnisse

Zu der Auswertung der Ergebnisse von operativer Adenom-Entfernung wurden zusätzlich MRT-Befunde postoperativ, eventuell Informationen über aufgetretene Defizite und Komplikationen wie Liquorfisteln, Hyponatriämie, Diabetes insipidus, nachfolgende Therapien (medikamentöse, Strahlentherapie) herangezogen.

2.2.6. Postoperativer Verlauf

Mit besonderer Aufmerksamkeit wurde der weitere Verlauf, inklusive der letzten STH- und IGF-1-Werte, oGTT-Ergebnisse, MRT-Befunde und klinisches Bild, verfolgt, soweit es möglich war.

Da die Hypophyse mehrere Hormone synthetisiert, kann ihre operative Schädigung, auch die partielle, zu Hormonmangel führen, was viele verschiedene Folgen nach sich zieht und eine Hormonsubstitution notwendig macht. Diese Information, ob die Patienten unserer Studie eine Hormonsubstitution brauchen, konnten wir weitgehend aus den Akten entnehmen. Wichtig für uns waren die Ergebnisse der operativen Behandlung, ob die Patienten geheilt wurden, was wir anhand der MRT-Befunden, der IGF-1 und STH-Werten und der Ergebnissen des oGTT feststellen konnten.

In manchen Akten haben wir Informationen über den heutigen Zustand der Patienten gefunden. Der Verlauf der Krankheit war in den Berichten der behandelnden Ärzten festgehalten. Die Berichte enthielten die Ergebnisse der letzten MRT-Aufnahmen und Hormonbestimmungen.

Die Parameter, die aus den Patientenakten entnommen wurden, sind in der Tabelle 2.1. präsentiert.

Tabelle 2.1. : Patientendaten aus der Datenbank.

<p>Demographie</p>	<p>Nachname Vorname Geschlecht Adresse Telefonnummer Geburtstag Datum der Operation Behandelnder Arzt, seine Adresse und Telefonnummer</p>
<p>Krankheitsrelevante Daten</p>	<p>Bestehensdauer der Erkrankung (abschätzend) Bildgebung (Tumordurchmesser: Mikro- oder Makroadenom) Invasivität des Tumors evtl. Komorbidität</p>
<p>Therapieoptionen</p>	<p>Präoperative medikamentöse Therapie (und mit welchem Präparat) Postoperative medikamentöse Therapie (und mit welchem Präparat) Hormonsubstitution Strahlentherapie zweite Operation</p>

Tabelle 2.1. : Patientendaten aus der Datenbank. (Fortsetzung).

Biochemische Parameter	STH vor und nach OP IGF-1 vor und nach OP oGTT
Operationsergebnisse	MRT postoperativ Defizite, von Operation verursacht
Postoperativer Verlauf	Datum der letzten Kontrolluntersuchung STH-Wert IGF-1-Wert oGTT-Resultate weitere Therapie

2.3. Kontaktieren der Patienten per Post

Um den letzten Stand des Krankheitsverlaufs zu erfahren, wurden die Patienten per Post kontaktiert und mittels eines Fragebogens befragt. Der Fragebogen enthielt vier Teile, die sich mit der Krankheitsgeschichte vor der Operation, Aufenthalt im Krankenhaus und Operationsergebnissen, Nachsorge und Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten beschäftigen. Hierzu wurde ein Votum der Hamburger Ethik-Kommission eingeholt.

Dadurch sollte einerseits Aspekte der subjektiven Krankheitswahrnehmung erfahren und die letzten Laborwerte dokumentiert werden, sowie Indikationen zur eventuellen krankheitsbedingten Berentung erhoben werden.

2.3.1. Struktur des Fragebogens

Der Fragebogen besteht grundsätzlich aus 4 Teilen, die sich mit

1. der Krankheitsgeschichte vor der Operation,
2. dem Aufenthalt im Krankenhaus und Operationsergebnisse,
3. Nachsorge und
4. Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten beschäftigen.

2.3.2. Inhalt des Fragebogens

Table 2.2.: Informationen über die Akromegalie-Patienten, die mittels des Fragebogens gewonnen werden sollen.

Vorgeschichte	<p>Wer hat die Erkrankung erkannt?</p> <p>Zeitintervall zwischen ersten Symptomen und Diagnose</p> <p>Welche Symptome hatte der Patient?</p> <p>Wie hat die Erkrankung sein Leben beeinflusst?</p> <p>Wurden die Symptome ausreichend untersucht?</p> <p>Wurde der Patient gut betreut?</p> <p>Wurde er gut aufgeklärt?</p> <p>Wurde er medikamentös vorbehandelt?</p> <p>Haben die Medikamente seinen Zustand gebessert?</p> <p>Ist der Tumor durch die Vorbehandlung kleiner geworden?</p>
Operation	<p>Wurde der Patient durch die OP geheilt?</p> <p>Brauchte er weitere Therapie ?</p> <p>Fühlte er sich gut betreut?</p> <p>Ist die Erkrankung erneut aufgetreten?</p>

Table 2.2.: Informationen über die Akromegalie-Patienten, die mittels des Fragebogens gewonnen werden sollen. (Fortsetzung).

<p>Nachsorge</p>	<p>Ist der Patient regelmäßig zur Kontrolle gegangen?</p> <p>Wer hat die Kontrolle durchgeführt?</p> <p>Wann war die letzte Kontrolle?</p> <p>Wie sind die STH- und IGF-1-Werte gewesen?</p> <p>Wurde ein oGTT durchgeführt und wie waren die Ergebnisse?</p> <p>Ergebnisse der letzten MRT-Kontrolle?</p> <p>Hormonsubstitution</p>
<p>Lebensqualität</p>	<p>In welchen Aspekten seines Lebens wurde der Patient beeinträchtigt durch die Krankheit?</p> <p>Was hat sich durch die OP gebessert?</p> <p>Wurde der Patient aufgrund der Erkrankung berentet und zu welchem Grad?</p> <p>Braucht er weitere medikamentöse Therapie?</p>

2.4. Kontakt zu den Patienten per Telefon

Diejenige Patienten, die nicht per Post zu erreichen waren, wurden angerufen, so dass sie auch die Fragen beantworten konnten, damit möglichst eine vollkommene Information für die Auswertung zur Verfügung stand.

Die so gewonnenen Daten wurden im nächsten Schritt digitalisiert, um sie besser statistisch auswerten zu können. Die verwendete Software war das Programm „Microsoft Excel 97-2003“.

3. Ergebnisse

3.1. Bearbeitung der Patientendaten

Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse wurde mittels Microsoft Excel 97-2003 eine Datenbank mit Daten von 186 Patienten, die an Akromegalie leiden und im Universitätsklinikum Eppendorf an der Hypophyse operiert wurden, nachdem die Diagnose „Somatotropes Adenom der Hypophyse“ gestellt wurde, erstellt.

3.1.1. Patientendaten aus der Datenbank

In dem Kollektiv aus 186 Akromegalie-Patienten fanden sich 102 Frauen (54,8%) und 84 Männer (45,2%). Das mittlere Patientenalter bei der Diagnosestellung ist 48,3 Jahren, wobei die jüngste Patientin 22 und die älteste 80 Jahre alt ist. Insgesamt überwiegen Frauen im Verhältnis 102:84 (Faktor 1,24:1), wobei die Frauen im Mittel 49 Jahre und die Männer 44 Jahre alt waren. Vor der Operation betrug die Mittelwerte für STH 26,3 ng/ml und für IGF-1 777 ng/ml. Im Vergleich zu den Männern hatten die Frauen im Mittel einen höheren basalen STH -Wert (27,8 ng/ml vs. 20,8 ng/ml) und einen niedrigeren IGF-1-Wert (698 ng/ml vs. 1107 ng/ml).

3.1.2. Aufteilung der Patienten in Gruppen

Das gesamte Kollektiv wurde in Gruppen aufgeteilt nach der Größe und Invasivität des Adenoms, so dass vier Gruppen entstanden sind:

In die I. Gruppe wurden Patienten eingeteilt, die ein Mikroadenom hatten (<1 cm), das sind 25 Patienten gewesen, was 13,4% der gesamten Anzahl ausmacht. Die II. Gruppe bestand aus 19 Patienten – 10,2%, die ein Makroadenom (>1 cm) hatten, dabei war der Tumor nicht invasiv.

Das invasive Makroadenom hatten die Patienten der III. Gruppe, die insgesamt 119 waren und damit die größte Gruppe bildeten – 64%. In die vierte Gruppe wurden die Akromegalie-Patienten eingeteilt, die sich einer sekundären Operation unterzogen haben, die im Zeitraum von 2001 bis 2005 in UKE durchgeführt wurde. Das waren 23 Patienten, was 12,4% entspricht. Die Aufteilung der Patienten in die Gruppen ist aus der Abbildung 3.1. zu entnehmen.

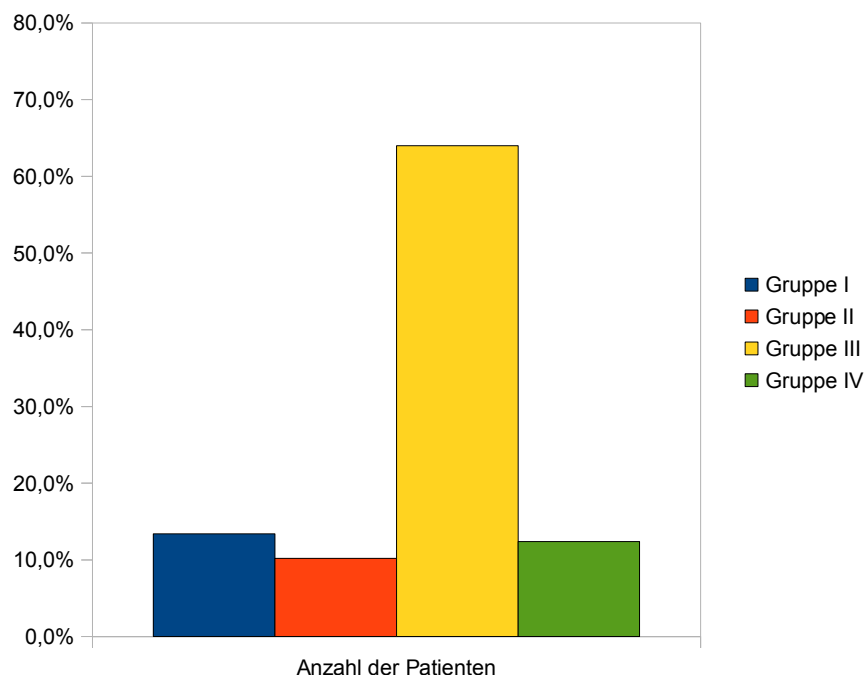


Abbildung 3.1. Anzahl der Akromegalie-Patienten, in Gruppen aufgeteilt.

3.1.3. Präoperative Vorbehandlung

Die weitere Frage, die uns interessierte: Wie viele Patienten haben eine Vorbehandlung bekommen? Es hat sich herausgestellt, dass es in der I. und in der II. Gruppen fast die gleiche Anzahl der Patienten waren, die vorbehandelt wurden, nämlich 68% und 68,4% entsprechend.

Bei invasiven großen Tumoren wurden 72,5% der Patienten vorbehandelt, d.h. 103 aus 119 Patienten. Die Patienten, für die es eine weitere Operation war, wurden alle mit Somatostatin-Präparaten nach der vorherigen operativen Teilentfernung behandelt. Von daher ist Gruppe IV mit 100% in der Abbildung 3.2. wieder zu finden.

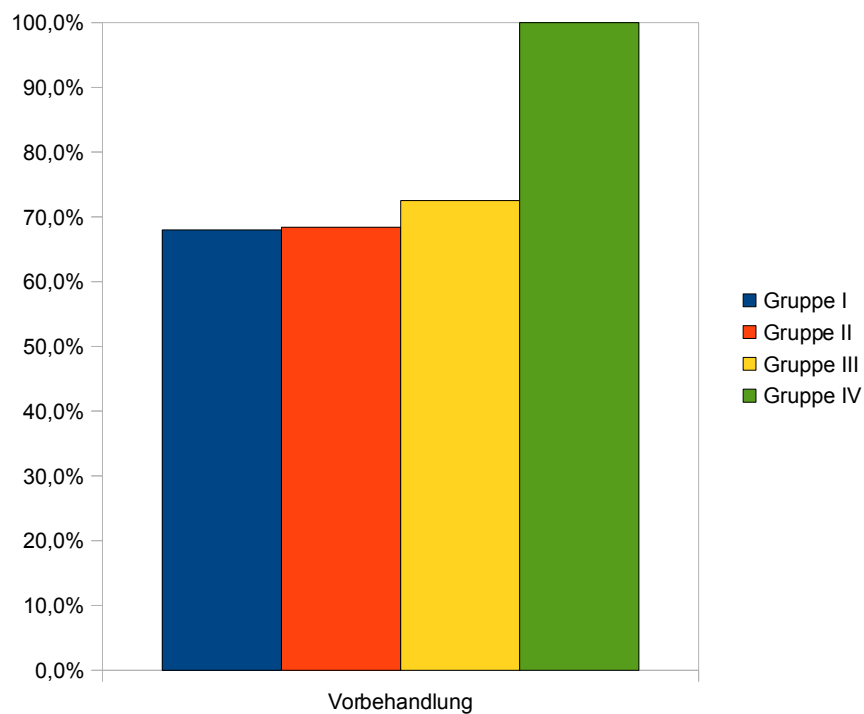


Abbildung 3.2. Anzahl der Patienten, die vor der operativen Behandlung mit Somatostatin-Analoga vorbehandelt wurden.

3.1.4. Remission

In der ersten Gruppe, die Patienten mit den Mikroadenomen der Hypophyse erfasst, wurden alle Patienten durch die Operation geheilt, was der 100%-er Remissionsquote entspricht.

In Gruppe II konnte man 89,4%-e postoperative Remissionsquote feststellen.

Die größte Gruppe war Gruppe III. Bei den Patienten dieser Gruppe wurde durch Operation an der Hypophyse 53,7%-e Remissionsquote erreicht.

Bei den Patienten der vierten Gruppe, bei denen das eine wiederholte Operation war, ließ sich eine 40%-e Remissionsquote errechnen.

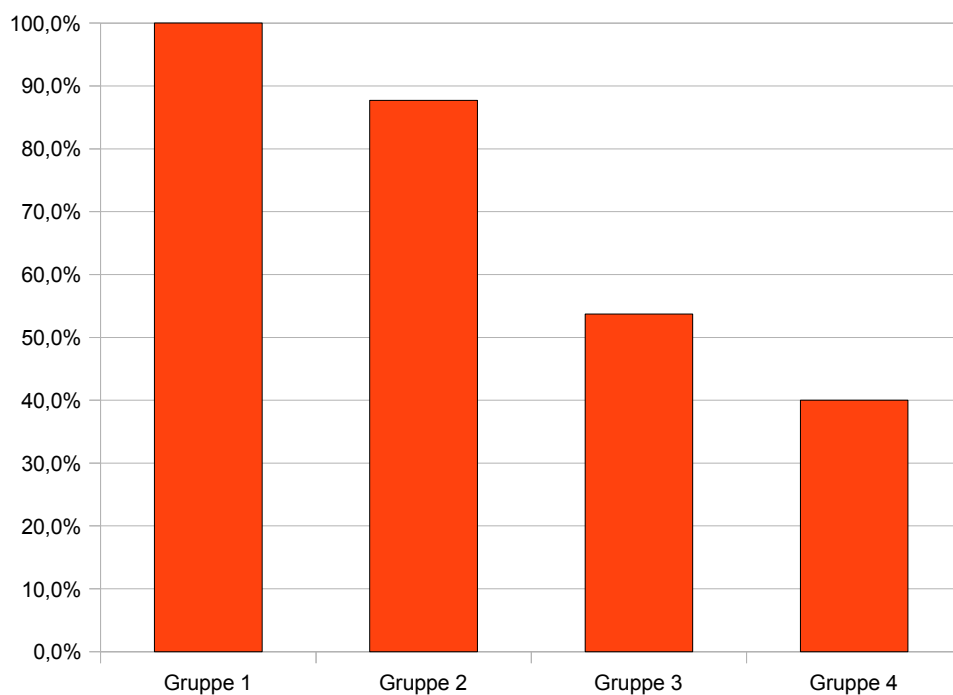


Abbildung 3.3.: *Remissionsquote in den vier Gruppen der Akromegalie-Patienten*

Diese Studie beschäftigt sich u. a. mit der Effektivität der operativen Therapie bei Akromegalie. Der einfachste Weg, eine Aussage darüber zu machen, ist nachzuprüfen, ob in der Bildgebung postoperativ Tumorreste nachweisbar waren und ob die postoperativen Laborwerte den alterskorrelierenden Referenzwerten entsprechen. Auf diese Weise wurde festgestellt, dass bei den Patienten der I. Gruppe keine Tumorreste im MRT nach der Operation nachweisbar waren, in der II. Gruppe gab es 2 Fälle des unvollständig entfernten Tumors (was 11,6% entspricht), in der III. Gruppe – 31 Fälle (26,3%), Gruppe IV hatte in 60% unvollständig entfernte Tumorreste.

Um das ganze anschaulicher zu machen, wurden die oben genannten Werte in Abbildung 3.4. dargestellt.

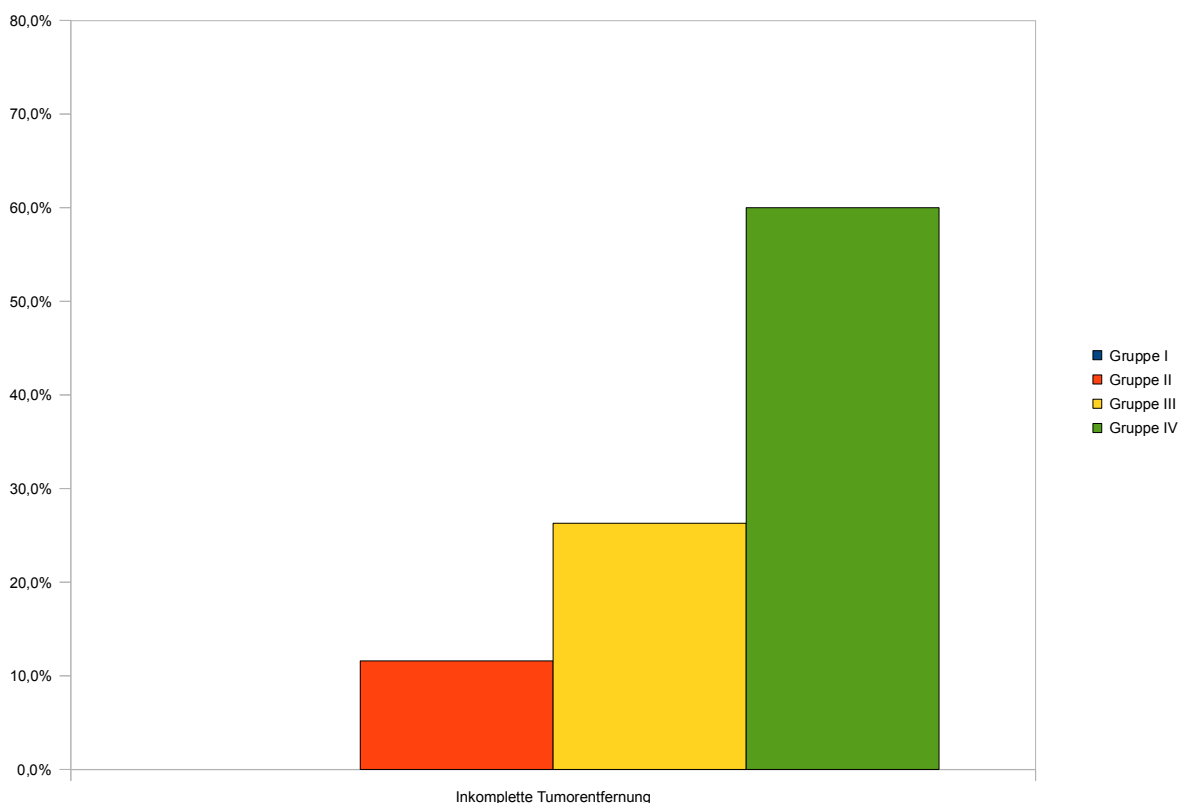


Abbildung 3.4.: *Prozentzahl der postoperativen Tumorreste und erhöhte Laborwerte bei den Patienten mit Akromegalie.*

3.1.5. Komplikationen der Operation

Als nach der Operation aufgetretene Komplikationen wurden Liquorrhoe/Liquorfistel, Hämorrhagien, postoperative Visus- oder Okulomotorikstörung und Meningitiden beschrieben.

Wir haben festgestellt, dass von 186 operierten Akromegalie-Patienten 3 Patienten postoperativ eine Liquorfistel aufwiesen, 6 Patienten einen >6 Monate anhaltenden Diabetes insipidus. In einem Fall trat eine Meningitis als Komplikation auf. Prozentual lässt es sich als folgend umrechnen - entsprechend 1,6%, 3,2% und 0,5%. Die Rate der postoperativen Komplikationen bei den Patienten der vorliegenden Studie wird in der Abbildung 3.5. präsentiert.

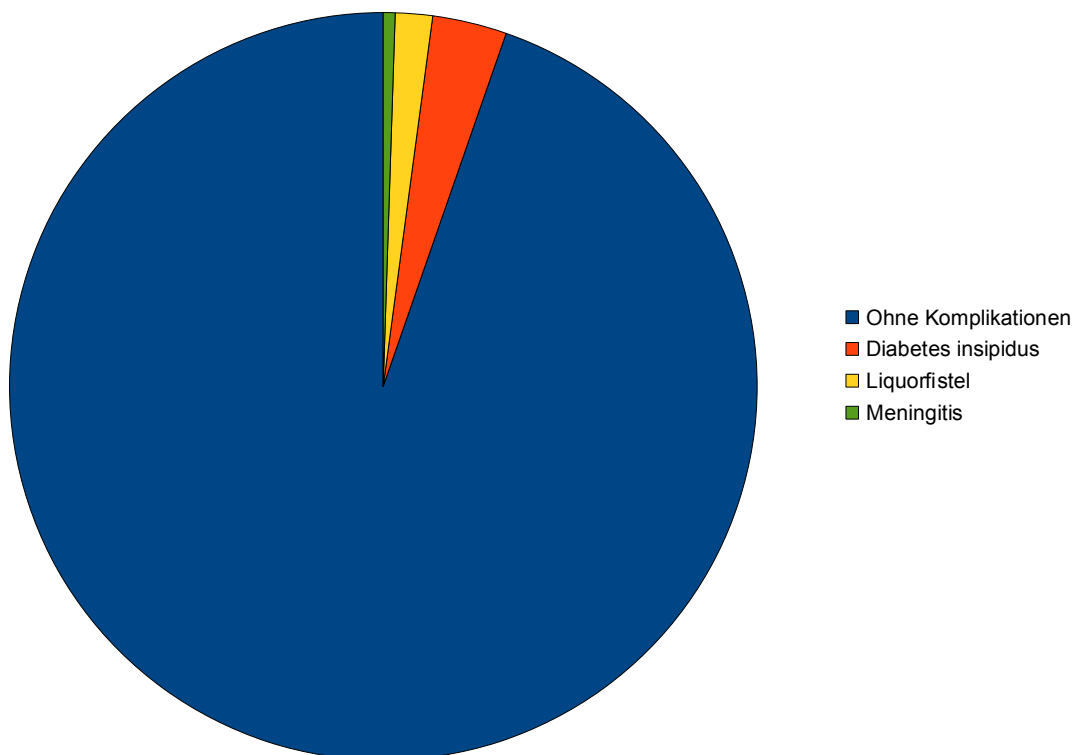


Abbildung 3.5.: Komplikationen bei den Akromegalie-Patienten der vorliegenden Studie.

3.2. Bearbeiten der Patientendaten erhoben per Anschreiben und Telefon

3.2.1. Allgemeine Ergebnisse der Kontaktaufnahme

Alle 186 Akromegalie-Patienten, die im Zeitraum von 2001 bis 2005 im Universitätsklinikum Eppendorf Hamburg an der Hypophyse operiert wurden und dementsprechend in diese Studie eingeschlossen wurden, haben per Post einen Fragebogen bekommen, der als Anlage zu dieser Arbeit beigefügt ist. 53 angeschriebene Patienten haben den Fragebogen beantwortet und zurückgeschickt. Dann wurde von uns noch ein Versuch unternommen, die 67 Patienten, von denen die Telefonnummer in den Akten registriert worden war, telefonisch zu erreichen und auf diese Weise die Antworten auf uns interessierende Fragen zu bekommen. Das ist in 27 Fällen erfolgreich gewesen. Die Antworten sind in der schon erwähnte Excel Microsoft 97 – 2003 Tabelle erfasst, wobei ein mehr oder weniger vollständiges Bild über die Krankheitsgeschichte von 80 Patienten (das entspricht 43%) entstanden ist.

Unter anderem hat uns interessiert, wie lange hat es gedauert, bis die Diagnose gestellt wurde, (Die Zeit bis zur Diagnosestellung kann man natürlich nur abschätzen.) und wer die klinischen Zeichen der Erkrankung bei unseren Patienten bemerkt hat und als erster an die Diagnose Akromegalie gedacht hat.

3.2.2. Zeit bis Diagnosestellung

Bei unserer Befragung hat es sich herausgestellt, dass subjektiv betrachtet viele der Patienten eine lange Anamnesezeit hinter sich hatten. Im Durchschnitt dauerte es bei den Patienten aus unserer Studie subjektiv geschätzt 7,8 Jahre vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung. 33 Patienten schätzen diesen Zeitintervall auf 10 Jahre; bei 22 Patienten betrug dieser Intervall weniger als 10 Jahre, nur bei einem Patienten aus dieser Gruppe hat es subjektiv weniger als 1 Jahr gedauert, bis die Akromegalie erkannt wurde.

Größtenteils – in 35 Fällen – haben die Patienten eine längere Anamnesezeit, die sich über 10 Jahre (von den ersten Symptomen bis zur Diagnose) erstreckt. Das maximale angegebene Zeitintervall ist 20 Jahre, was bei 5 Patienten der Fall war. Im Folgenden werden die Zeitintervalle graphisch dargestellt.

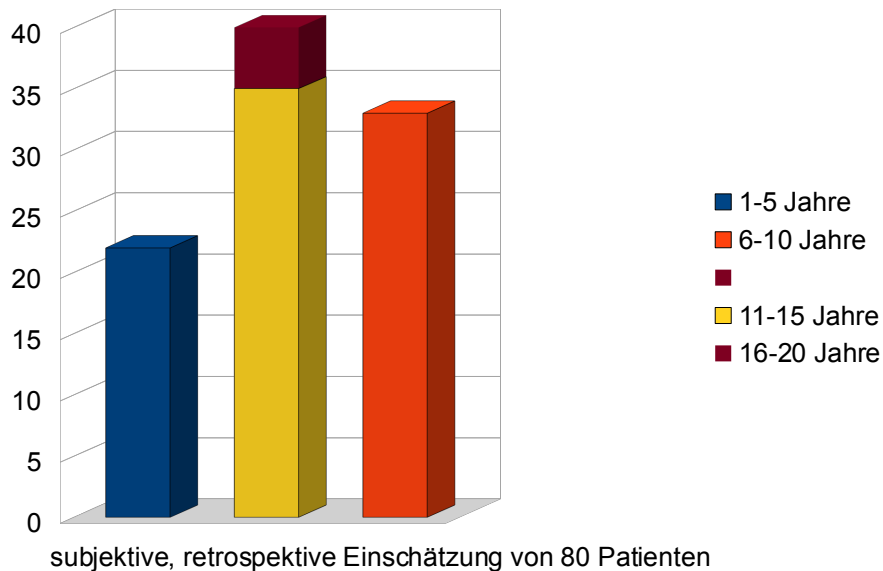


Abbildung 3.6.: Zeitintervall zwischen den ersten Symptomen der Akromegalie bei den Patienten und offizieller Diagnosestellung.

Wir wollten von den Patienten wissen, was, ihrer Meinung nach, zu dieser zeitlichen Verzögerung der Erkennung der Krankheit und Diagnosestellung geführt hat, wobei 76% der Patienten auf fehlende Kenntnisse beim behandelnden Arzt hinweisen. 49% der Patienten hatten den Eindruck, dass dem Arzt Zeit für die Patienten fehlte.

3.2.3. Diagnosestellung

Der Großteil der Patienten berichtet über mehrere Arztbesuche bei Kardiologen, Pulmonologen, Gynäkologen, Psychiatern, HNO-Ärzten, Rheumatologen, Endokrinologen und/oder Hausärzten, d.h. dass mehrere Spezialisten zu dem Fall herangezogen wurden. Häufig war es schon zu Folgekrankheiten gekommen, bevor die Akromegalie als Grundkrankheit erkannt wurde, was die entsprechende Behandlung nach sich zog. Dabei darf es nicht vergessen werden, dass die Patienten manchmal (nach den Ergebnissen dieser Studie in 26% der Fälle) selbst die Beschwerden bagatellisierten, wie sie es als Antwort auf eine unserer Fragen angegeben haben. Aber von Ärzten wurden die Symptome auch fehlgedeutet in 31% der Fälle.

Wie schon erwähnt wurde, stellten sich die Akromegalie-Patienten bei vielen verschiedenen Fachärzten vor, je nachdem, in welche Richtung die Folgekrankheiten sich entwickelten. Damit ist auch das breite Spektrum der Personen zu erklären, die klinisch die Diagnose stellten.

Dieses Spektrum erstreckt sich von Hausärzten, die von Patienten am häufigsten als erste aufgesucht werden (das war bei 15 von unseren Patienten der Fall, also in 18,75% der Fälle), Endokrinologen (in 14 aus 80 Fällen, d.h. in 17,5% der Fälle) und Neurologen (in 11 Fällen, was 13,75% entspricht), aber auch Augenärzte (bei 10 Patienten - 12,5%), HNO-Ärzte (7 Fälle – 8,75%), Chirurgen (4–5%). Eine Laien- oder Selbstdiagnose fand in 5 Fällen – 6,25% - statt.

Ein anschauliches Bild darüber gibt die Abbildung 3.7. wieder.

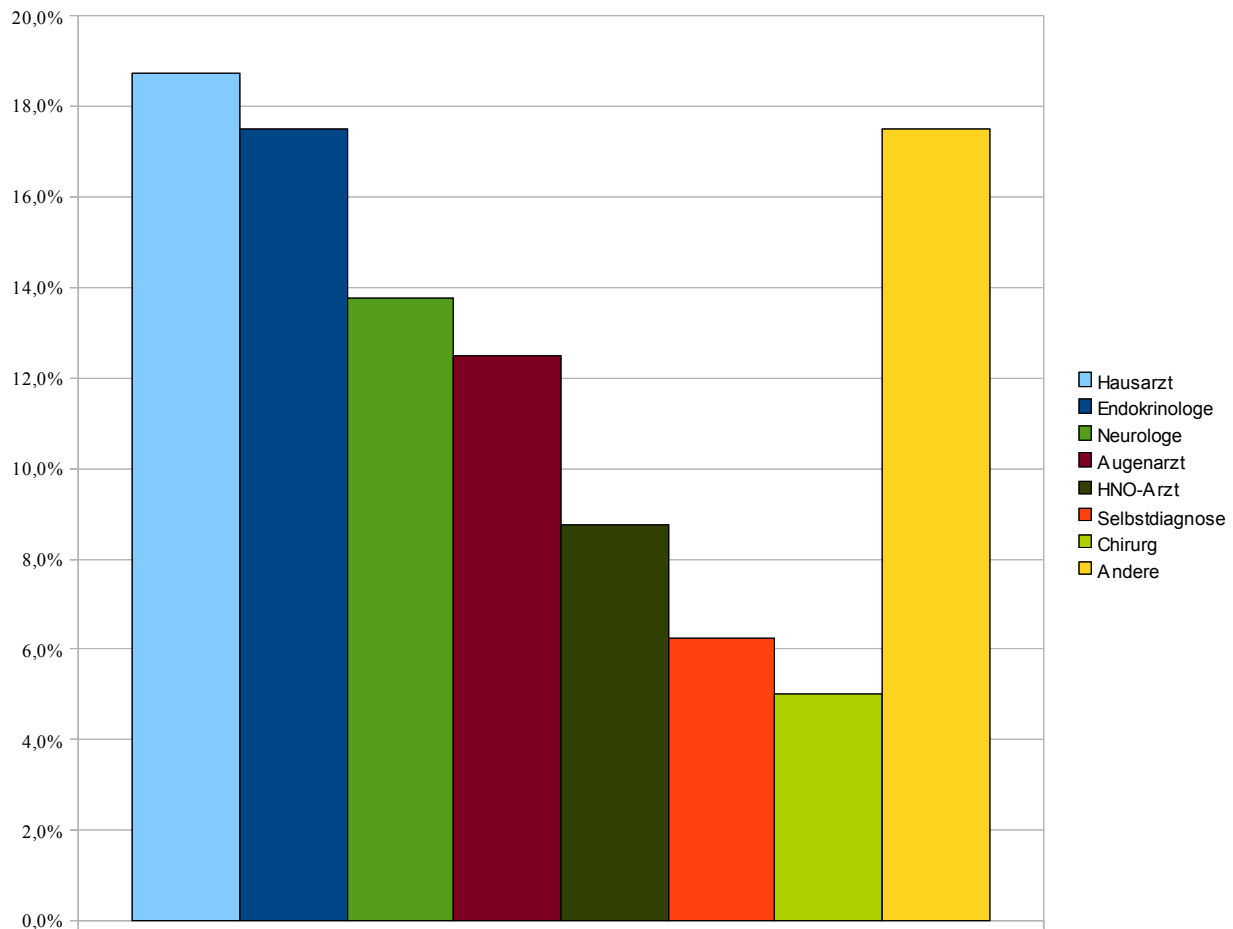


Abbildung 3.7.: Personen, die die Anzeichen der Akromegalie bei den Patienten dieser Studie wahrgenommen haben, ggf. die entsprechende Diagnose gestellt haben.

3.2.4. Symptome der Akromegalie

Von Bedeutung für die Studie war es, herauszufinden, welche Anzeichen der Erkrankung am häufigsten und am deutlichsten für die Diagnosestellung sind. Das haben wir versucht herauszufinden mit Hilfe der Fragen zu den Symptomen, die die Patienten vor der Behandlung hatten.

Die Ergebnisse der Befragung zu den Symptomen, die die Akromegalie-Patienten vor der operativen Behandlung hatten, sind prozentual und systematisch in Tabelle 3.1. präsentiert. Dabei haben wir versucht, unsere Fragen zu verschiedenen Symptomen in Kategorien einzuteilen.

Tabelle 3.1.: *Klinische Veränderungen bei Akromegalie.*

Symptome	%
Äußerliche Veränderungen:	
1. Ihre Füße und/oder Hände sind immer größer geworden	100
2. Ihr Gesicht war geschwollen	98
3. Ihre Nase sah größer aus, als auf alten Fotos	94
Stoffwechsel:	
4. Sie haben vermehrt geschwitzt	80
5. Sie hatten verstärkten Appetit	13
6. Sie hatten verstärkten Durst	19
Respiratorisches System:	
7. Sie haben geschnarcht im Schlaf	75
Lokalsymptome:	
8. Sie hatten häufig Kopfschmerzen	55
9. Sie hatten Gelenkschmerzen	74
10. Sie hatten Sehstörungen	36
Gefäß- und endokrinologisches System:	
11. Sie hatten einen Bluthochdruck	60
12. Ihr Blutzuckerwert war erhöht	28
13. Sie hatten eine Funktionsstörung der Schilddrüse	43
14. Sie waren tagsüber oft müde	12
15. Bei Frauen: Ihr Zyklus war unregelmäßig	79
Psychische Veränderungen:	
16. Leiden Sie an depressive Stimmungen	62
Sozialleben:	
17. Sie haben sich aufgrund optischer Veränderungen unwohl gefühlt	21
18. Sie sind deswegen seltener ausgegangen	18
19. Sie haben wegen Ihrer Krankheit Kontakte (zu Freunden, Bekannten) abgebrochen	27
Berufsleben:	
20. Ihre Krankheit hat Ihre Berufstätigkeit beeinträchtigt	60
21. Sie konnten Ihren Beruf nicht ausüben	40
Sexualleben:	
22. Sie haben Interesse am Sexualleben verloren	45
23. Sie hatten Probleme in Ihrer Beziehung wegen Ihrer Krankheit	40

Die häufigste Symptome im Vergleich sind im Diagramm 3.8. dargestellt.

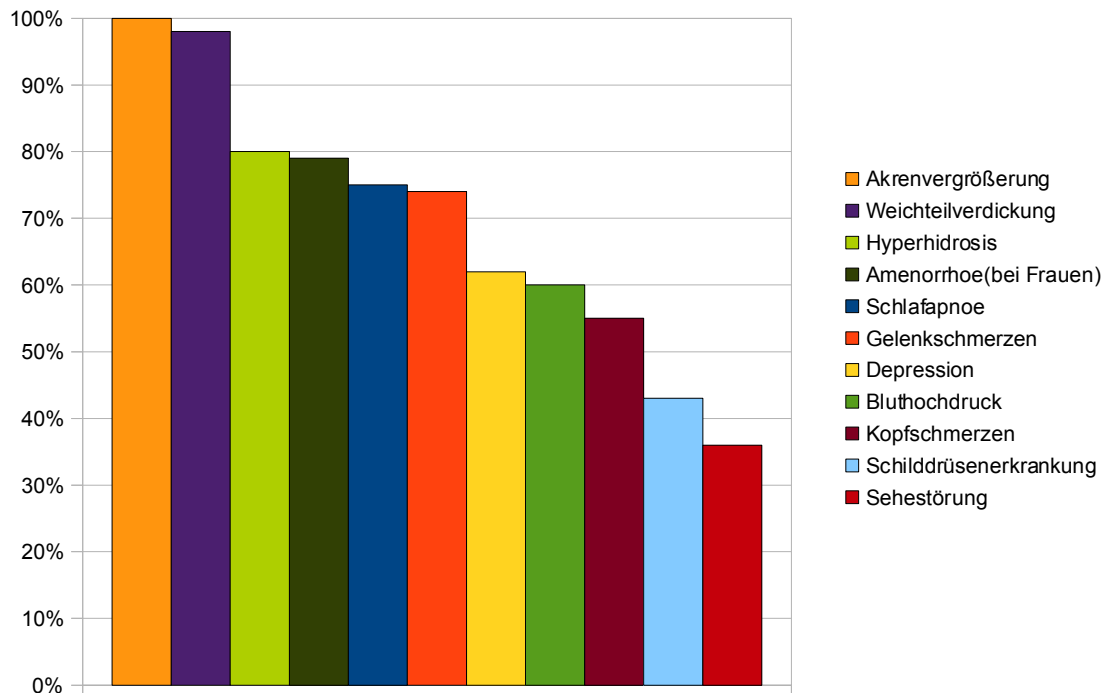


Abbildung 3.8.: Häufigste Symptome bei Akromegalie-Patienten.

3.2.5. Medikamentöse Vorbehandlung

In der Anamnese von vielen unserer Patienten gab es eine Vorbehandlung mit Medikamenten, die die Aktivität des Adenoms minderten oder sogar zur Verkleinerung des Tumors führten. Die Wirkung dieser Medikamente ist allerdings sehr individuell. Welche Präparaten angewendet wurden und welchen Effekt diese somatostatische Präparate auf die Patienten aus unserer Studie hatten, haben wir mittels Fragebogens erfragt. Wir haben festgestellt, dass 57 Patienten präoperativ mit dem Somatostatin-Analogon Octreotid behandelt wurden, was 71,25% entspricht, 5 Patienten (6,25%) wurden einer Therapie mit Dopaminagonisten unterzogen und 18 Patienten (22,5%) wurden ohne medikamentöse Vorbehandlung operiert.

Dabei hat sich herausgestellt, dass die medikamentöse Vorbehandlung subjektiv bei 34 von 80 Patienten keine klinische Änderung bewirkt hat, bei 7 Patienten eine leichte Besserung der Symptome gebracht hat. In 38 Fällen hatte die medikamentöse Vorbehandlung einen bemerkenswerten Erfolg, wobei sich bei 3 von diesen 38 Patienten nur die Symptome zurückgebildet haben, jedoch nicht der Tumor, wie es durch MRT - Bildgebung nachgewiesen wurde. Eine radiologisch nachgewiesene Verkleinerung des Tumolvolumens nach einer medikamentösen Vorbehandlungstherapie wurde in 32% der Fälle erreicht. Dieses Ergebnis bezieht sich allerdings auf 56 Patienten, in deren Akten MRT-Befunde nach Vorbehandlungstherapie zu finden waren. Bei einer Patientin wurde die Vorbehandlung unterbrochen wegen starken Nebenwirkungen.

Speziell zu jeder Vorbehandlungstherapie können wir anhand unserer Studie folgende Schlüsse ziehen: Die Octreotid-Therapie war in 53,71% der Fälle mit einer klinischen Verbesserung der Beschwerden verbunden. Bei den Patienten, die mit Dopaminagonisten vorbehandelt wurden, konnte man in 40% der Fälle einen positiven klinischen Effekt der Therapie feststellen.

Ein Ziel dieser Studie war herauszufinden, wie die Remissionsquote der Patienten ist, die an Akromegalie erkrankt sind und im Universitätsklinikum an der Hypophyse operiert wurden. Dafür wurden den Patienten Fragen zu den Ergebnissen der Operation gestellt. Erfragt wurde auch die Notwendigkeit weiterer Behandlung bei möglichem Wiederauftreten der Erkrankung und in welcher Form diese Behandlung durchgeführt wurde:

Medikamente

Operation

Bestrahlung.

Dabei haben wir die Information von nur 80 der 186 Patienten verwendet, d.h. von diejenigen, die den Fragebogen dieser Studie beantwortet haben – schriftlich oder per Telefon.

3.2.6. Regelmäßigkeit der Kontrollen

Für die Ergebnisse dieser Studie war es wichtig herauszufinden, wie es den operierten Patienten heutzutage geht, den weiteren Verlauf der Erkrankung zu verfolgen sowie zu erfahren, ob der Erfolg der Operation lang anhaltend ist. In allen Fällen müssen die Therapie und der Verlauf der Krankheit ständig kontrolliert werden. Auch wenn die operative Therapie erfolgreich war, ist eine Kontrolle sinnvoll, um ein mögliches Wiederauftreten der Erkrankung frühzeitig zu entdecken.

Die Patienten wurden befragt, wie oft sie zu einer Kontrolle ihrer IGF-1- und STH-Werten gehen, wann die letzte Kontrolle war und bei wem sie durchgeführt wurde. Was wirklich bemerkenswert ist: alle 80 von uns erreichten Patienten haben angegeben, regelmäßig zur Kontrolle zu gehen, wobei der Zeitraum der Kontrolluntersuchungen sich von Dezember 2001 bis Dezember 2009 erstreckt.

3.2.7. Nachsorge-Institutionen

Die meisten Patienten lassen die Laboruntersuchungen bei Endokrinologen durchführen, das sind 69 von 80 Patienten (umgerechnet 86,25%). Davon wurden 47 Patienten bei niedergelassenen Endokrinologen (68,12%) und 22 in Kliniken und Krankenhäusern (31,88%) betreut. Die anderen 9 Patienten (11,25%) wurden von Hausärzten, 2 (2,5%) – ihren Neurologen betreut.

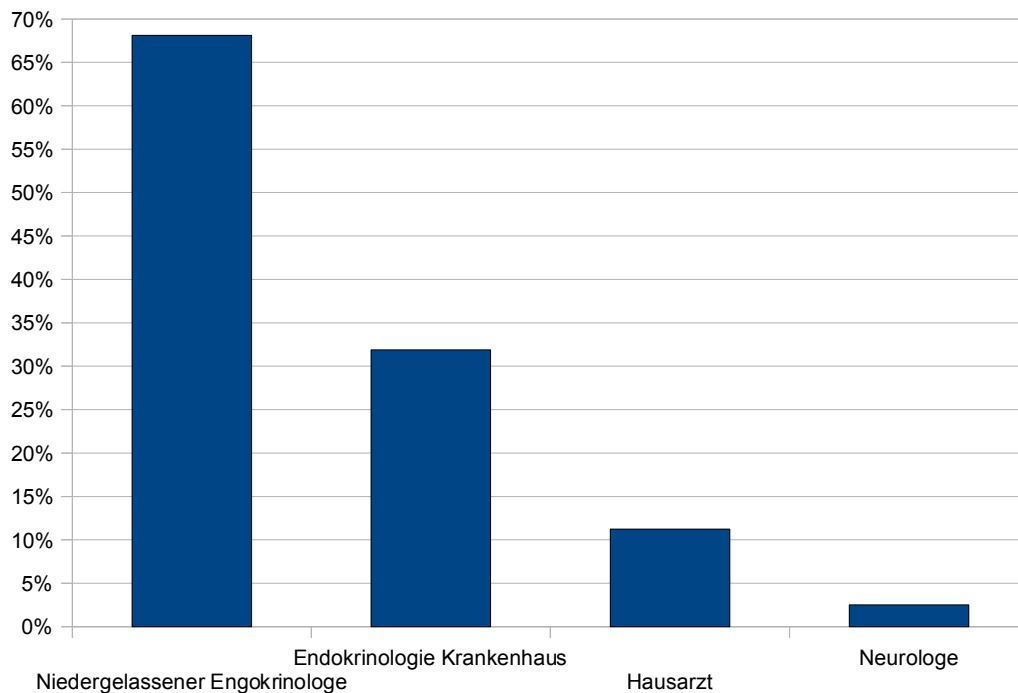


Abbildung 3.9.: Ärzte und Einrichtungen, die bei den Akromegalie-Patienten die Nachsorge leisten.

3.2.8. Operationsergebnisse

Beim Rückblick auf die Daten der Operationsergebnisse, die wir aus Patientenakten herausgefunden und in der Excel-Tabelle verwendet haben, haben wir den Eindruck bekommen, dass an unserer Studie viele diejenigen Patienten teilgenommen haben könnten, bei denen die Operation erfolgreich verlaufen ist. Dies konnten wir sowohl aus dem Operationsbericht, als auch anhand der normalisierten STH- und IGF-1-Werte bei Laboruntersuchungen und postoperativen MRT-Befunden feststellen. Ob die hier gewonnenen Erkenntnisse auf die übrige Patienten übertragbar sind, ist nicht abzuschätzen.

Aus den Akten dieser Patienten haben wir herausgefunden, dass 69 von unseren 80 Patienten einen normalen IGF-1-Wert postoperativ hatten, was 86,25% entspricht. In den Akten dieser Patienten gab es meistens auch die zugeschickten Berichte mit den Ergebnissen der Nachsorge: aktuelle STH- und IGF-1-Werte, Ergebnisse des STH-Suppressionstestes und Befunde der Bildgebung. Mittels des Fragebogens haben wir auch die aktuellsten Werte erfragt.

69 Patienten haben ihre letzte Untersuchungswerte eingegeben oder sogar die Arzt-Befunde an uns geschickt. Nach diesen Daten haben 64 von diesen 69 Patienten (das entspricht 92,75%) IGF-1-Werte im Normbereich entsprechend ihrem Alter und Geschlecht. 5 Patienten (7,25%) haben Rezidiv entwickelt in Form von angestiegenen IGF-1-Werten und nicht ausreichend supprimierbarem STH im oGTT.

Bei 37 Patienten wurde der oGTT nicht durchgeführt, größtenteils bei denjenigen, deren IGF-1-Werte sich im Normbereich befinden. Bei einem Patienten war STH in oGTT nicht ausreichend supprimierbar bei normalem IGF-1-Wert, dieser Patient hatte im Verlauf ein Rezidiv nach der Operation und wird in der Folge mit Pegvisomat behandelt. Bei einem anderen Patienten zeigte die STH-Konzentration einen paradoxen Anstieg in oGTT, wobei die basale STH- und IGF-1-Werte im Normbereich gewesen sind.

Kernspintomographische Kontrollen werden nicht so häufig, wie endokrinologische Untersuchungen durchgeführt. Die Zeitabstände nehmen zu, wenn die endokrinologische Befunde keinen Grund geben, einen Rezidiv-Verdacht zu erheben. Nur noch etwa 30% der Patienten gingen alle 2 Jahre zur MRT-Kontrolle, 7% unterziehen sich einer solchen Kontrolle noch jährlich.

Allgemein sehen die Operationsergebnisse folgendermaßen aus, wie in der Abbildung 3.10. dargestellt.

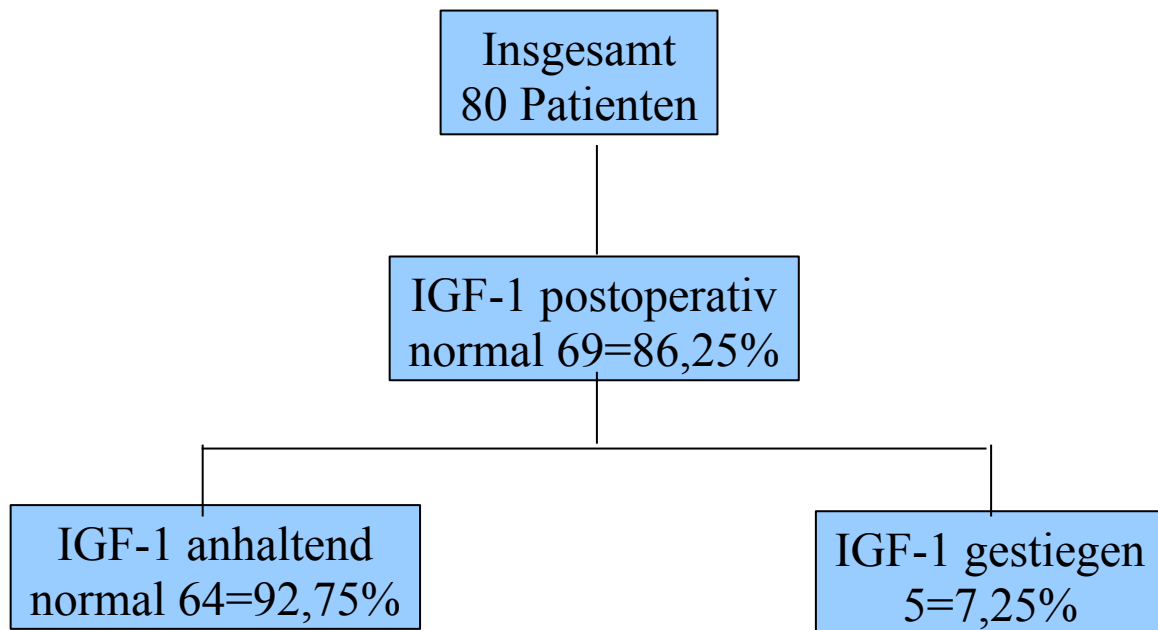


Abbildung 3.10.: IGF-1-Werte bei den Akromegalie-Patienten postoperativ und im Verlauf.

Die Patienten, bei denen in den Nachsorgeuntersuchungen erhöhte IGF-1-Werte festgestellt wurden, haben weitere medikamentöse Therapie (in 4 Fällen) oder Strahlentherapie plus Medikamente (1 Patient) bekommen.

Durch Operation an der Hypophyse wurde also bei 69 von 80 Patienten der IGF-1-Spiegel bis zu normalen Werten gesenkt, in 11 Fällen wurde es aber nicht erreicht. Diese Patienten brauchten weitere Behandlung mit Medikamenten oder Radiatio bzw. eine erneute Operation.

Je nach Ansprechen der Patienten auf andere Therapiemöglichkeiten, Intensivität der letzten und Schweregrad der Erkrankung, gab es auch hier unterschiedliche Ergebnisse, wie in Abbildung 3.11. dargestellt.

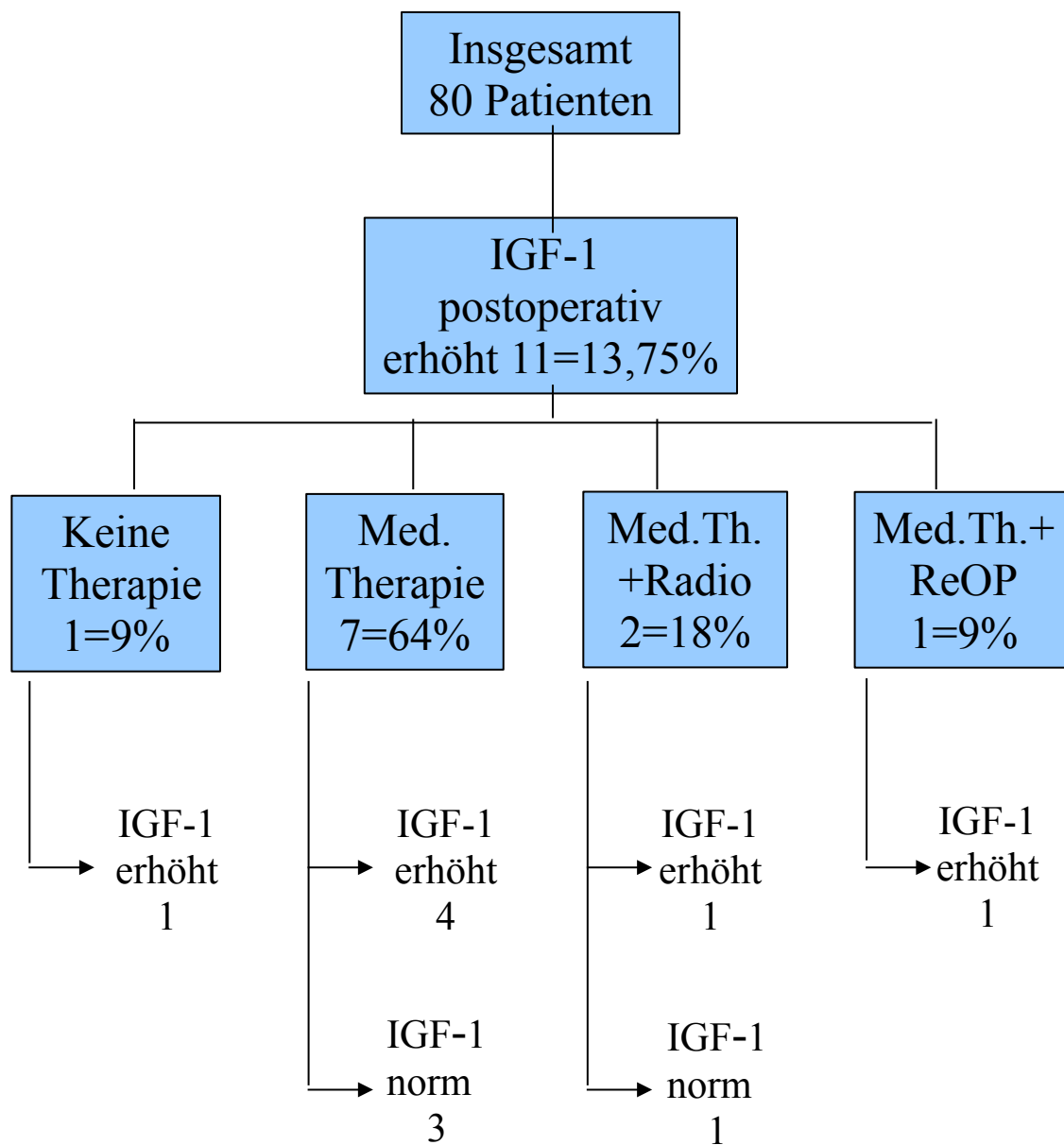


Abbildung 3.11.: Weitere Therapien bei den Akromegalie-Patienten mit hohem postoperativen IGF-1-Spiegel und ihre Ergebnisse.

3.2.9. Ergebnisse der Operation in Gruppen

Je nach Größe des Adenoms und seiner Invasivität bei unseren Patienten, wurden die Teilnehmer dieser Studie in 4 Gruppen aufgeteilt: eine davon wird in gewissermaßen getrennt von den anderen betrachtet und schließt die Rezidivfälle ein, wo zum zweiten, dritten mal usw. operiert wurde. Die anderen drei Gruppen sind nach folgendem Prinzip aufgeteilt:

Gruppe 1 - die Patienten mit einem Mikroadenom (Durchmesser <10 mm)

Gruppe 2 - die Patienten mit einem nicht invasiven Makroadenom
(Durchmesser >10 mm)

Gruppe 3 - die Patienten mit einem invasiven Makroadenom.

Die erste Gruppe umfasst 7 Fälle, d.h. 7 von unseren 80 Patienten hatten ein Mikroadenom der Hypophyse, bevor sie im UKE operiert wurden. 4 Patienten wurden mit Octreotid vorbehandelt, in 3 Fällen wurde keine Vorbehandlung vorgenommen. Wie wir es aus den Berichten der Nachsorge feststellen konnten, sind alle 7 Patienten geheilt worden mit einer normalen IGF-1-Konzentration, keinem pathologischen MRT-Befund, supprimierbarem STH und keinen klinischen Erscheinungen der Akromegalie, was der 100%-er Heilungsquote entspricht. Kein Patient dieser Gruppe hatte ein Rezidiv in der Zeit nach der Operation bis zur Datenerhebung für unsere Studie.

Gruppe 2 war geringfügig größer als die erste. Sie besteht aus 9 Patienten, von denen 4 keine Vorbehandlung bekommen haben, 4 wurden mit Octreotid, einer mit 1 Cabergolin behandelt. Bei 2 von diesen 9 Patienten kam es nicht zur Senkung des IGF-1-Spiegels bis zur Norm, weshalb wir von einer 77,7%-en Heilungsquote in dieser Gruppe sprechen. Im Verlauf sind bei einem Patienten gestiegene IGF-1-Werte festgestellt worden.

Die meisten unserer Patienten wurden von uns in die Gruppe 3 eingeteilt, das waren 59 Patienten mit einem Hypophysenadenom von einem Durchmesser von 11 bis 31 mm.

7 Patienten wurden operiert, ohne vorbehandelt zu werden, 39 haben eine STS-Vorbehandlung bekommen, 4 Patienten haben eine dopaminagonistische Therapie vor der Operation erhalten. 59,7% der Patienten sind operativ geheilt worden, wobei 4 Patienten sich bei Rezidiv im weiteren Verlauf medikamentöser oder kombinierter Therapie unterziehen mussten.

In der Gruppe der Patienten, die im Zeitraum von 2001 bis 2005 nicht zum ersten Mal operiert wurden, die sogenannte Rezidiv-Fälle, befanden sich insgesamt 5 Patienten. Alle Patienten dieser Gruppe wurden in der Zeit zwischen der vorherigen Operation bis zur Zweitoperation, die im UKE durchgeführt wurde und im Rahmen dieser Studie betrachtet wurde, mit Octreotid behandelt. Bei 2 von diesen 5 Patienten haben sich die IGF-1-Werte und die STH-Supprimierbarkeit normalisiert. Die anderen 3 Patienten mussten die medikamentöse Behandlung fortsetzen, einer von ihnen wurde nochmal operiert. Anschließend unterzog er sich einer Strahlentherapie. Daraus lässt sich eine 40%-e Remissionsquote errechnen.

Wie sich die Remissionsquoten in verschiedenen Gruppen ausrechnen ließen, und wie die Unterschiede zwischen den vier Gruppen im Verhältnis war, kann man der Abbildung 3.12. entnehmen.

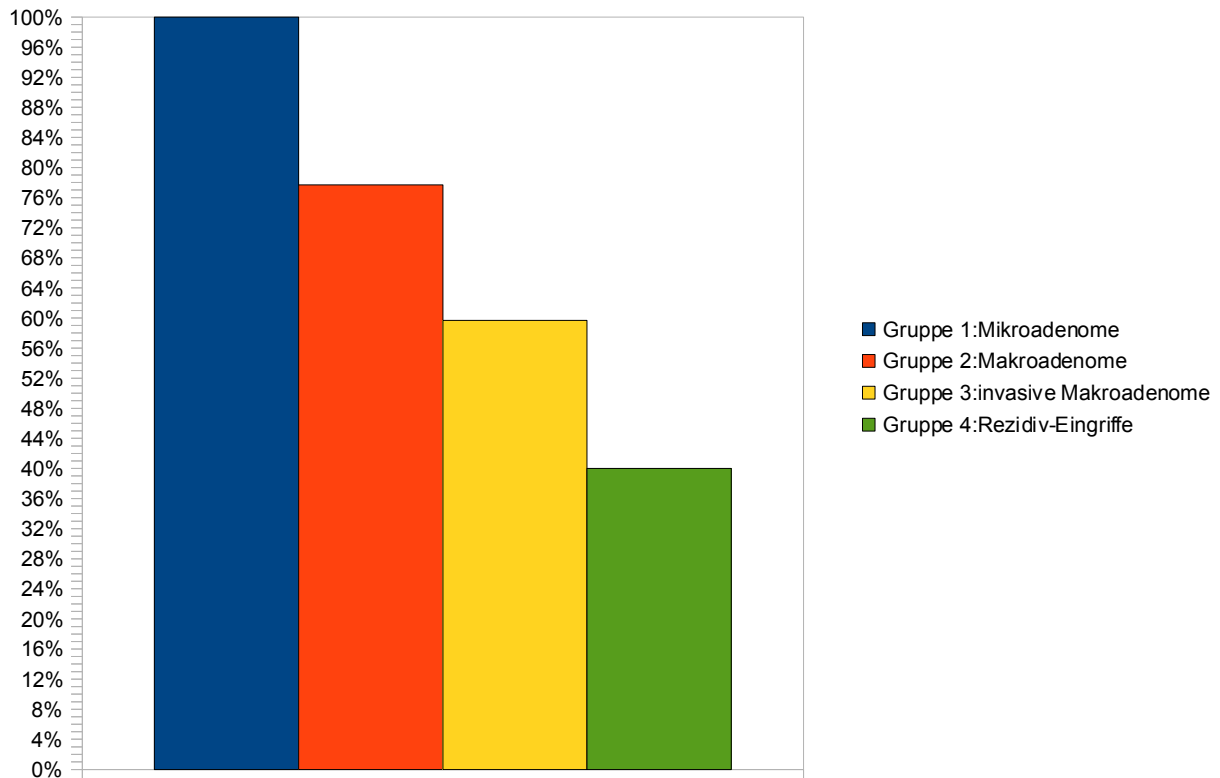


Abbildung 3.12.: Remissionsquote in den vier Gruppen der Akromegalie-Patienten.

3.2.10. Auswirkung der Erkrankung auf das Leben der Patienten

Der letzte Teil des Fragebogens beschäftigt sich mit dem subjektiven Empfinden der Symptomen der Akromegalie, mit der Auswirkung der Erkrankung auf das Leben der Betroffenen, mit der Beeinträchtigung des körperlichen, psychischen, sozialen und sexuellen Befindens. Abgesehen von allen Folgekrankheiten, die sich an Herz, Gelenken, Kreislauf, Sehvermögen, Schlaf u.a. auswirken, führt die Akromegalie unter anderem auch zu psychischen Problemen in Form von z.B. Depressionen.

Diese bezeichneten wir als psychische Aspekte, die von der Erkrankung beeinflusst wurden. Darüber hinaus litten die Patienten an kosmetische Veränderungen, die sie zum Teil so unangenehm empfanden, dass sie deswegen seltener ausgegangen sind und Kontakte mit Freunden und Bekannten abgebrochen haben. Diese Folgeerscheinungen haben wir als soziale Aspekte bezeichnet.

Dazu gehörte auch die Tatsache, dass die Krankheit das Berufsleben der Erkrankten beeinträchtigte, in manchen Fällen so stark, dass die Patienten ihren Beruf nicht mehr ausüben konnten und berentet wurden. Ob das der Fall bei den Patienten aus unserer Studie war, interessierte uns bei der Befragung und wenn ja, zu welchem Grad wurde die Behinderung bei ihnen erkannt.

So haben sich 64 von 80 Patienten körperlich durch die Krankheit beeinträchtigt gefühlt, 42 Patienten hatten psychische Probleme, 21 Patienten mussten Veränderungen in ihrem Sozialleben beobachten. In 20 Fällen wurde das sexuelle Leben der Patienten stark negativ beeinflusst. Häufig war dies eine Kombination aus mehreren Aspekten. Elf der befragten Patienten hatten keine Veränderungen oder Beeinträchtigungen wahrgenommen.

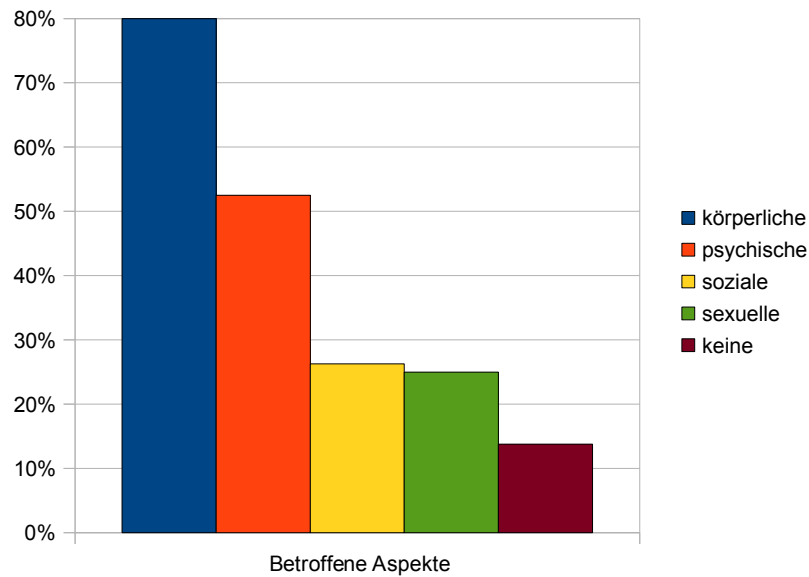


Abbildung 3.13.: *Betroffene Aspekte des Lebens von Akromegalie-Patienten, die durch die Erkrankung beeinträchtigt wurden.*

3.2.11. Anerkennung einer Behinderung/Erwerbsminderung

Wie schon erwähnt wurde, führte die Erkrankung in manchen Fällen zu schwerer Einschränkung, so dass die Erkrankten ihren Beruf nicht mehr ausüben konnten. Wie viele der Patienten aus diesem Grund in die Rente gehen mussten, haben wir versucht herauszufinden.

Von 80 Patienten, die wir per Post oder telefonisch erreichten, haben 10 Patienten ihre Behinderung auch offiziell erkannt bekommen. Der Grad der Behinderung wurde von 25 bis 100% bestimmt, wobei beim höheren Grad auch die Folgeerkrankungen wie Herzinsuffizienz, Arthropatien und Depressionen in Betracht gezogen wurden.

So wurden 2 Patienten zu 25-49% der Erwerbsminderung eingestuft, 50%-ige Einschränkung der Berufsausübung wurde bei 4 Patienten aus unserer Studie anerkannt, 3 Patienten hatten einen 51 bis 99%-igen Grad der Behinderung und ein Patient wurde zu 100% von der Erkrankung beeinträchtigt.

4. Diskussion

Heutzutage ist unverändert eine operative Entfernung des HGH-produzierenden Adenoms in der Hypophyse die Therapieoption der ersten Wahl bei Akromegalie. Diese Therapie wird manchmal im Komplex mit anderen Therapiemöglichkeiten wie Strahlentherapie oder/und medikamentöser Therapie angewendet. In allen Fällen müssen die Therapie und der Verlauf ständig kontrolliert werden. Auch wenn die Therapie erfolgreich war, ist eine Kontrolle wichtig und sinnvoll, um ein mögliches Wiederauftreten der Erkrankung frühzeitig zu entdecken.

4.1. Nachuntersuchungen

Wir sind positiv überrascht gewesen zu entdecken, dass alle von uns erreichten Akromegalie-Patienten zu den Nachsorgeuntersuchungen gehen. Die meisten Patienten werden von niedergelassenen Endokrinologen (58,75%) oder in der Endokrinologie im Krankenhaus (27,5%) betreut, aber zum Teil auch von Hausärzten (11,25%) und Neurologen (2,5%).

Bei einer ähnlichen Studie von Psaras et al. aus Tübingen (2009) mit Patienten mit Akromegalie und Patienten mit Cushing Syndrom lag die Quote der Patienten, die regelmäßig zu Nachuntersuchungen gehen, bei 98,1%. Von diesen Patienten gingen 75% zu Endokrinologen: 53,8% zu niedergelassenen Ärzten und 19,2% in Endokrinologie im Krankenhaus, so dass wir sehr vergleichbare Werte nachweisen konnten.

Alle Patienten unserer Studie haben angegeben, gut über ihre Erkrankung und die Notwendigkeit von Nachuntersuchungen informiert worden zu sein. Hier geht es aber nur um die Kompetenz derjenigen Ärzte, die oft mit Akromegalie zu tun haben und häufig erst dann, wenn die Diagnose schon gestellt wurde. Dabei gehen die Patienten mit ihren Beschwerden von noch nicht diagnostizierter Akromegalie nicht direkt zu Endokrinologen, wie unsere Studie erwartungsgemäß bestätigt hat. In 18,75% der Fälle wurde die Diagnose Akromegalie von Hausärzten gestellt.

Außerdem gehen die Erkrankten (vor der Diagnosestellung) auch häufig zu Augen-, HNO-Ärzten, Neurologen, Gynäkologen, d.h. es ist wichtig, dass auch diese Fachdisziplinen über diese Erkrankung weitergebildet sind. Dies war leider nicht immer der Fall, wie die Patienten dieser Studie berichtet haben: 76% der Patienten haben als Hauptgrund für die zeitliche Verzögerung der Erkennung der Krankheit und Diagnosestellung fehlende Kenntnisse beim behandelnden Arzt genannt.

4.2. Frühe Diagnosestellung

Somit ist eine andere Frage, die aktuell im Zusammenhang mit Akromegalie steht, die frühe Diagnosestellung. Wie schon gesagt wurde, die Diagnose Akromegalie wird oft - trotz Einsatz moderner Diagnosetechnik - auch erst später gestellt, obwohl schon typische Veränderungen erkennbar sind und Tumor bereits häufig ein invasives Wachstum hat.

Im Durchschnitt dauerte es bei den Patienten aus unserer Studie 7,8 Jahre vom ersten Auftreten der Symptome bis zur Diagnosestellung. 33 von 80 Patienten schätzen diesen Zeitintervall auf 10 Jahre; bei 22 Patienten ging die Feststellung der Diagnose schneller als 10 Jahre. Manchmal dauerte dieser Prozess bis zu 20 Jahre. Auch in den vorgehenden Studien werden die langen Anamnesezeiten angegeben - Flitsch et al., 1999; Gsponer et al. 1999; Jipp 2001.

4.3. Erfolg der operativen Therapie

Von der rechtzeitigen Diagnosestellung hängt der Erfolg der operativen Therapie ab. Bei den Patienten in der vorliegenden Studie sieht es folgendermaßen aus: Bei den Patienten mit Mikroadenomen (<10mm im Durchmesser) beobachten wir eine 100% Remission, nicht invasive Makroadenome (Durchmesser >10mm) ließen sich zu 77,7% erfolgreich behandeln, invasive Makroadenome – nur zu 59,7%, und bei Reoperation haben wir eine 40%-ige Remissionsquote festgestellt. Ohne Aufteilung in die vier Gruppen kann man eine Remissionsrate von 70% ausrechnen.

Ähnliche Studie von Freda et al. 1998 berichtete von 61% bei 115 Patienten. In dieser Serie lag die Definition der Remission bei einer STH-Konzentration von $<2\mu\text{g/l}$ bei normaler IGF-1-Konzentration. Die Remission war bei Mikroadenomen auch deutlich besser (88%) als bei Makroadenomen (53%). Abe und Lüdecke berichten 1998 über 28 Patienten, die sich einer Zweitoperation wegen eines Rest- oder Rezidivadenoms unterziehen mussten. Bei 57% der Patienten wurde eine Remission erzielt. Diese Ergebnisse sind im Vergleich zu Gruppe 4 aus unserer Studie (40%) wesentlich besser, obwohl wir nur 5 Patienten hatten, die den Kriterien entsprachen, was die Aussagekraft der aktuellen Resultate abschwächt.

Shimon et al. belegten 2001 folgende Resultate. Bei 98 Patienten – auch hier lag die Remissionsdefinition bei einer STH-Konzentration von $<2\mu\text{g/l}$ – wird eine allgemeine Remissionsrate von 74% angegeben, die bei Mikroadenomen besser (84%) als bei Makroadenomen (64%) war. Bemerkenswert ist die Feststellung der Autoren, dass bei Adenomen, die größer als 20 mm im Durchschnitt sind, nur in 20% der Fälle eine Remission erzielt werden konnte.

Die von Kreutzer et al. 2001 publizierte Serie mit 57 Patienten und einer bemerkenswert niedrigen Rate permanenter Komplikationen (3%) berichten über 70% normale IGF-1-Konzentration und 61% mit einem STH-Nadir $<1\mu\text{g/l}$.

Seit 2000 wurden andere Kriterien für die Heilung der Akromegalie festgelegt: STH-Serum-Konzentration $<1\mu\text{g/l}$ nach oraler Glukosebelastung und eine normale, alters- und geschlechtsspezifische IGF-1-Konzentration vorliegt, was auch die Kriterien für die vorliegende Studie gewesen sind.

Die umfassendste Publikation (490 Patienten), bei der nach moderneren Remissionskriterien untersucht wurde, stammt von Fahlbusch et al. 2001. Die Definition der Remission war ein basales STH $< 2,5 \mu\text{g/l}$, ein STH nach oGTT $< 1 \mu\text{g}$ -Konzentration. Betrachtet man alle Adenome, so betrug die Remissionsrate 53%. Deutlich höher waren die Remissionsraten bei Mikroadenomen (72%) und rein intrasellär lokalisierten Makroadenomen (74%). Bei parasellärer oder intrasphenoidaler Lokalisation, d.h. bei invasivem Wachstum, oder auch bei suprasellärem Wachstum lagen die Remissionsraten allerdings nur zwischen 33 und 44%. Die aktuelle Arbeit konnte eine bessere Remissionsrate von 59,7% feststellen.

Eine weitere Studie über Patienten mit Akromegalie nach der transssphenoidalen Operation wurde von Lüdecke und Abe mit Patienten des Universitätsklinikums Eppendorf durchgeführt. 149 Patienten wurden in 4 Gruppen aufgeteilt: 1- Patienten mit Mikroadenom, 2 – mit transnasal resektablem Makroadenom, 3 – mit invasivem resektablem Adenom, 4 – mit invasivem nicht resektablem Adenom. Alle Gruppen wurden weiter untergeteilt nach dem Kriterium, ob die Patienten mit Octreotid vorbehandelt wurden oder nicht. In der Gruppe 1 haben die Untersucher 100% Heilungsquote festgestellt (bei den mit Octreotid vorbehandelten Patienten), Gruppe 2 – 95%, Gruppe 3 – 81%, Gruppe 4 – 0%. Dabei wurde die Möglichkeiten intraoperativ STH-Level zu bestimmen als ein Aspekt betont, das auf die Ergebnisse der Operation positiv wirkt.

Damit steht fest, dass die transssphenoidale Adenomoperation bei STH-sezernierenden Hypophysenadenomen eine hocheffektive und oft definitive Therapie der Akromegalie ist, vorausgesetzt, dass die Diagnose frühzeitig gestellt wird und somit das Adenom nicht zu groß bzw. invasiv gewachsen ist. Sonst kommen noch andere Therapiemöglichkeiten zu Einsatz – medikamentöse Therapie, Radiatio.

Bei den Patienten der vorliegenden Studie, bei denen die Operation an der Hypophyse nicht zur Heilung führte (11 Patienten), wurde in 64% der Fälle (7 Patienten) eine Medikamenten-Therapie angewendet mit einem Erfolg von 43%, bei 2 Patienten (18%) wurde eine Kombination aus Medikamenten und Strahlentherapie versucht – bei einem Patienten sehr erfolgreich: Man konnte eine vollständige Remission feststellen. Ein Patient (9%) hat eine medikamentöse Therapie bekommen und wurde reoperiert, was leider zu keinem Heilungserfolg geführt hat. Bei einem Patienten wurde keine weitere Therapieoptionen vorgenommen (9%).

Die letzten Akromegalie-Studien beschreiben meistens nicht nur die Ergebnisse der operativen Therapie, sondern die Resultate einer komplexen Behandlung. So beschreiben in einer retrospektiven Studie Nachtigall et al. 2007 eine Gruppe von 100 Akromegalie-Patienten, die im Zeitraum von 1985 bis 2005 behandelt wurden. Diese Patienten wurden von verschiedenen Operateuren in verschiedenen Krankenhäusern an der Hypophyse operiert. 51% der Patienten wurden durch eine Operation geheilt, nach der ihre IGF-1-Werte sich normalisiert hatten und STH im oGTT ausreichend supprimierbar war. 40% der Patienten haben eine medikamentöse oder Medikamenten- und Strahlentherapie bekommen, aber nur 21% davon haben normale IGF-1- und STH-Werte erreicht. (48).

Das Belgische Register der Akromegalie, AcroBel, berichtet über eine Studie von Bex et al. 2007 mit 418 Patienten, von denen 43% nach einer kombinierten Therapie (Operation/Radiotherapie mit/ohne Medikamente) und 76% nach nur medikamentöser Therapie einen erhöhten IGF-1-Wert und/oder einen nicht supprimierbaren STH-Wert hatten. (58).

Eine finnische Datenbank berichtet von 55%-iger Heilungsquote von 241 Patienten mit IGF-1-Werten im Normbereich und 55% von 314 Patienten mit $STH < 2,5 \mu\text{g/l}$, in der West Midland Datenbank findet man einen Bericht über eine Normalisierung der IGF-1-Werten und einen $< 2\mu\text{g/l}$ STH-Wert bei 46% von 360 Patienten. (68).

In einer größeren spanischen Studie mit 1084 Akromegalie-Patienten wurden nur 35% für geheilt erklärt. (49). Die schon erwähnte deutsche Studie von Psaras et al. 2009 hat als Ergebnis der operativen Therapie mit der Heilungsquote 67,6% angegeben. Beim weiteren Verfolgen der Krankheitsgeschichte der Patienten stellte sich eine 80,0%-ige Heilungsquote heraus. In den Fällen aber, in denen die Patienten mit Medikamenten nachbehandelt wurden, war das zu 30% erfolgreich. (16).

4.4. Komplikationsrate

Nach Oruckaptan et al. (2000) liegen die Angaben in der Literatur für die Gesamtkomplikationen zwischen 6,5% und 29% sowie für die Mortalitätsrate zwischen 0,27% und 3%.

Ähnliche Resultate fanden sich nach eigener Literaturrecherche. Einige Autoren (z.B. Jane und Laws 2000, Abosch et al. 1998) differenzieren in ihren Analysen lediglich zwischen schweren und geringfügigen Komplikationen.

Beim Vergleich der Literatur mit den vorliegenden Resultaten fällt eine mit 5,9% relativ niedrige Anzahl von postoperativen Komplikationen auf. Vergleicht man einzelne Komplikationsraten (permanenter Diabetes insipidus – 3,2%, Liquorfistel – 1,6% und Meningitis – 0,5%) detailliert mit den Angaben aus der Literatur und berücksichtigt man den Fakt einer notwendigen operativen Versorgung im Falle bestimmter Komplikationen, finden sich im aktuell untersuchten Krankengut ähnliche Resultate.

Komplikationen wie Wundinfektion, Apoplex oder TIA, Anosmie und Epilepsie sind sowohl in der vorliegenden Studie als auch in der Literatur äußerst selten.

Hinweise auf den Operationserfolg in der Behandlung von Adenomrezidiven sind in der Literatur eher rar. Lediglich Comtois et al. (1991) berichten, dass von 15 operierten Rezidivpatienten bei 7 (46%) nachfolgend erneut Rezidive festgestellt werden mussten.

Die in der aktuellen Studie gefundene Rezidivrate von 40,0% bei den Rezidivpatienten stimmt demnach mit der Vergleichsliteratur überein.

Zu dem Thema von Anerkennung der Behinderung bzw. Erwerbsminderung haben wir in der Literatur keine Angaben finden können. Laut unserer Studie 10 von 80 Patienten zum Teil oder komplett aus ihrem Berufsleben ausgeschieden sind, was auch offiziell anerkannt wurde.

5. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, auf der Basis einer retrospektiven Analyse einen umfassenden Langzeit-Überblick über die in einem begrenzten Zeitraum durchgeführten operativen Behandlungen von Patienten mit Akromegalie zu geben.

Es ist uns gelungen, von 80 Patienten (das entspricht 43%) die uns interessierenden Daten zu gewinnen.

Trotz teilweise sehr großer Variabilitäten zeigte sich, dass viele der befragten Patienten eine lange Krankheitsgeschichte hinter sich hatten. Im Durchschnitt dauerte es bei den Patienten aus unserer Studie 7,8 Jahre vom ersten Auftreten der Symptome bis zur Diagnosestellung. In 35 Fällen sind das längere Anamnesezeiten von über 10 Jahren gewesen, was nach Meinung von 76% der befragten Patienten die Folge der fehlenden Kenntnisse beim behandelnden Arzt waren.

Durch eine medikamentöse Vorbehandlung wurde bei 38 Patienten (47,5%) eine klinische bzw. bild-morphologische Befundbesserung erzielt.

Bei 69 von 80 Patienten (das entspricht 86,25%) war der Eingriff an der Hypophyse längerfristig erfolgreich mit postoperativ normalisierten IGF-1-Werten. (Bei Mikroadenomen – 100% Remissionsrate, bei Makroadenomen – 89,4%, bei invasiven Makroadenomen – 73,7%, bei Rezidiv-Operationen – 40%).

In 64 Fällen konnte im follow-up ein anhaltender Erfolg beobachtet werden. Die Patienten, bei denen in den Nachsorgeuntersuchungen erhöhte IGF-1-Werte festgestellt wurden, haben weitere medikamentöse (in 4 Fällen) Therapie oder Strahlentherapie plus Medikamente (1 Patient) bekommen.

In 11 Fällen wurden die Parameter der Vollremission der Akromegalie (eine supprimierte STH-Konzentration im oGTT unter 1 µg/l und ein IGF-1 im Normalbereich) für das jeweilige Alter und Geschlecht, nicht erreicht, so dass diese Patienten eine weitere Behandlung brauchten.

Mit 5,9% haben wir eine relativ niedrige Anzahl von postoperativen Komplikationen festgestellt. Die einzelnen Komplikationsraten sehen wie folgt aus: Diabetes insipidus – 3,2%, Liquorfistel – 1,6% und Meningitis – 0,5%).

Durch unsere Befragung konnten wir feststellen, dass Akromegalie in großen Maßen das berufliche, soziale und sexuelle Leben unserer Patienten beeinträchtigt hat: 40% der Befragten konnten ihren Beruf nicht mehr ausüben, wobei nur 12% ihre Behinderung auch offiziell anerkannt bekommen haben, 45% hatten Probleme mit dem Lebenspartner, etwa 20% mussten Veränderungen in ihrem Sozialleben beobachten.

6. Literatur

1. Abe T, Lüdecke DK(2001) Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical center. Eur J Endocrinol (England), S. 137-145
2. Abosch A, Tyrrel JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Appleburry CB, Wilson CB (1998) Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long term results. J Clin Endocrinol Metab (United States), S. 3411-3418
3. Ambrosi B, Faglia G and the Multicenter Pituitary Tumor Study Group, Lombardia Region (1991) Epidemiology of pituitary tumors. Excerpta Medica, S. 159-168
4. Arosio M, Ronchi CL, Epaminonda P, Di Lembo S, Adda G (2004) New therapeutic options for acromegaly. Minerva Endocrinol, S. 225-239
5. Badenhoop K, Usadel KH(1997) Endokrinologische Funktionstests. Der Internist 2, S. 191-202
6. Baldelli R, Colao A, Razzore P, Jaffrain-Rea ML, Marzullo P, Ciccarelli E, Ferretti E, Ferone D, Gaia D, Camanni F, Lombardi G, Tamburrano G(2000) Two-year follow-up of acromegalic patients treated with slow release lanreotide (30 mg). J Clin Endocrinol Metab (United States), S. 4099-4103
7. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN (1995) Does treatment of acromegaly affect life expectancy? Metabolism, S. 1-5

8. Bengtsson B-Å, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B (1988) Epidemiology and long-term survival in acromegaly. *Acta Med Scand*, S. 327-335
9. Ben-Shlomo A, Melmed S (2003) Clinical review 154: The role of pharmacotherapy in perioperative management of patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, S. 963-968
10. Biermasz NR, Dulken HV, Roelfsema F (2000) Postoperative radiotherapy in acromegaly is effective in reducing GH concentration to safe levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*, S. 321-327
11. Blum WF (1992) *Functional Endocrinologic Diagnostics in Children and Adolescents, Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins*. J&J-Verlag, Mannheim, S. 102-117
12. Brabant G, von zur Muhlen A et al. (2003) Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res*, S. 53-60
13. Brechtelsbauer D, Klisch J, Urbach H (1996) Die radiologische Diagnostik von Hypophysenadenomen. *Aktuelle Radiol*, S. 301-307
14. Buchfelder M (1999) Hypophysenadenome. *Der Onkologe* 5, S. 94-102
15. Buchfelder M (2001) OP und Strahlentherapie bei Hypophysenadenomen. Wie geht es nach der Tumorresektion weiter? *MMW Fortschr Med*, S. 40-42

16. Carrasco C, Veliz J, Rojas D, Wohlk N (2006) Results of surgical treatment for acromegaly in 53 patients. *Rev Med Chil*, S. 989-996
17. Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R (1983) Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *J Neurosurg*, S. 395-401
18. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D (1997) Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery*, S. 225-237
19. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, Lancranjan I, Lombardi G (2001) Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, S. 2779-2786
20. Ebersold MJ, Quast LM, Laws ER, Scheithauer B, Randall RV (1986) Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg*, S. 713-719
21. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA (1993) Acromegaly: An epidemiological study. *J Endocrinol Invest*, S. 181-187
22. Fahlbusch R, Buchfelder M, Kreutzer J, Nomikos P (2001) Surgical Management of Acromegaly. *Wass J (Hrsg.), BioScientifica, Bristol*, S. 41-47
23. Flitsch J, Bernreuther C, Hagel C, Lüdecke DK. (2008) Hypophysectomy for prostate cancer: a revival of old knowledge? *J Neurosurg*. 109(4):760-4

24. Flitsch J, Lüdecke DK, Saeger W, Veit JA, Metternich FU (2009) Acromegaly-associated lesions of the nasal mucosa. Case report. HNO 2009 Aug;57(8):845-50
25. Flitsch J, Sschröder F, Hagel C, Papavero L (2001) Cranial neuroendocrine carcinoma primarily diagnosed as malignant paraganglioma with rapid progress to a fatal outcome. Acta Neurochir 143: 523-524
26. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD (1998) Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. J Neurosurg, S. 353-358
27. Frisch H, Waldhauser F (1992) Functional Endocrinologic Diagnostics in Children and Adolescents, Diagnosis of Growth Hormone Excess. J&J-Verlag, Mannheim, S. 118-126
28. Gilbert HD, Martin JB (1995) Neuroendokrine Regulationen und Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens und Hypothalamus. In: Harrison TR, Schmailzl KJG: Harrison's Innere Medizin 2, 13. Aufl. Blackwell-Wissenschafts-Verlag, Berlin, S. 2214-2244
29. Greenberg MS (1994) Handbook of Neurosurgery. 3.Aufl. Greenberg Graphics, Lakeland, Florida, S. 631-644
30. Greten H: Innere Medizin. Thieme Verlag Stuttgart. 12.Aufl. (2005) S. 491-494
31. Gsponer J, De Tribolet N, Deruaz JP, Janzer R, Uske A, Mirimanoff RO, Reymond MJ, Rey F, Temler E, Gaillard RC, Gomez F (1999) Diagnosis, treatment and outcome of pituitary tumors and other intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. Medicine (Baltimore), S. 236-269

32. Jenkins PJ (2006) Cancers associated with acromegaly. *Neuroendocrinology*, S. 218-223
33. Hardy J (1979) Transsphenoidal microsurgical treatment of pituitary tumors. In: Linfoot JA (ed): *Recent advances in the diagnosis and treatment of pituitary tumors*. Raven Press, New York, S. 375-388
34. Harris PE, Afshar F, Coates P, Doniach I, Wass JA, Besser GM, Grossman A (1989) The effects of transsphenoidal surgery on endocrine function and visual fields in patients with functionless pituitary tumors. *Q J Med*, S. 417-427
35. Herrmann F, Müller P (1992) *Endokrinologie für die Praxis*. 2.Aufl. Johann Ambrosius Barth, Leipzig, Berlin, Heidelberg
36. Holly JM, Cotterill AM et al. (2001) Inter-relations between growth hormone, insulin, Insulin like growth factor-I (IGF-I), IGF-binding protein-1 (IGFBP-1) and sex hormone-binding globulin in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, S. 275
37. Ikeda H, Jokura H, Yoshimoto T (2001) Transsphenoidal surgery and adjuvant gamma knife treatment for growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Neurosurg*, S. 285-291
38. Lamberts SWJ, van der Lely A, de Herder WW (1995) *Clinical and Medical Diagnosis of Acromegaly*. *Metabol*, S. 15-17
39. Linß W, Halbhuber KJ (1991) *Histologische und mikroskopische Anatomie*. 17.Aufl. Georg Thieme, Leipzig

40. Liu JK, Orlandi RR, Apfelbaum RI, Couldwell WT (2004) Novel closure technique for the endonasal transsphenoidal approach. Technical note. J Neurosurg, S. 161-164
41. Lombardi G, Galdiero M, Auriemma R, Pivonello R, Colao A (2006) Acromegaly and the Cardiovascular System. Neuroendocrin, S. 211-217
42. Losa M, Mortini P, Urbaz L, Ribotto P, Castrignano T, Giovanelli M (2006) Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates. J Neurosurg, S. 899-906
43. Lothar Thomas (1998) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt / Main, S. 143-145
44. Lubert Stryer (1996) Biochemie. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford, S.63-65
45. Lüdecke DK (1989) Chirurgie der Hypophyse. In: Hesch RD (Hrsg): Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, S. 746-758
46. Lüdecke D. K., Abe T (2006) Transsphenoidal Microsurgery for Newly Diagnosed Acromegaly: A Personal View after more than 1000 Operations. Neuroendocrinology,83:230-239
47. Mason RB, Nieman LK, Doppman JL, Oldfield EH (1997) Selective excision of adenomas originating in or extending into the pituitary stalk with preservation of pituitary function. J Neurosurg, S. 343-351

48. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A (1998) Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, S. 2646-2652
49. Nabarro JDN (1987) Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf.)*, S. 481-512
50. Oruçkaptan HH, Senmevsim Ö, Özcan OE, Özgen T (2000) Pituitary adenomas: Results of 684 surgically treated patients and review of the literature. *Surg Neurol*, S. 211-219
51. Parkinson C, Renehan AG et al. (2002) Gender and age influence the relationship between Serum GH and IGF-I in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, S. 59-64
52. Paschke R, Schaaf L, Usadel KH (1991) Hypophysenerkrankungen. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K (Hrsg): *Innere Medizin*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, S. 686-697
53. Pichl J, Buchfelder M, Mari I, Marienhagen J, Fahlbusch R (1990) Hypophysenfunktion bei Patienten mit Hypophysenadenomen. *Akt Endokr Stoffw* 11, S. 2-5
54. Psaras T, Will BE, Schoeber W, Rona S, Mittelbronn M, Honegger JB (2008) Quantitative assessment of postoperative blood collection in brain tumor surgery under valproate medication. *Zentralbl Neurochir* 69:165-169
55. Quabbe HR, Fahlbusch R, von zur Mühlen A, Müller OA, Schulte HM, von Werder K, Willig RP (1997) Hypothalamus und Hypophyse. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg): *Rationelle Therapie in der Endokrinologie*. Georg Thieme, Stuttgart, New York, S. 1-33

56. Quabbe H-J, Klingmüller D, Mackert B-M, Mann K, de Rochemont R, Petersen S, Plöckinger U, Saeger W, Strasburger C, Unsöld R, Unterberg A, Wurm R, Zanella F (2003) Interdisziplinäres Vorgehen bei Akromegalie und Gigantismus. UNI-MED Verlag AG Bremen, S. 15-16, 63-66, 70-71, 95-98, 104-108, 112-113
57. Quabbe H-J, Müller O-A, Oelkers W, Willig RP (1993) Rationelle Diagnostik in der Endokrinologie einschließlich Diabetologie und Stoffwechsel, Hypothalamus und Hypophyse. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 1-41
58. Quabbe, H-J, Schaffert, S (1998) Akromegalie, Diagnose und Therapie heute. Dokumentation einer klinisch-wissenschaftlichen Fallkonferenz, Freiburg
59. Reincke M, Petersenn S, Buchfelder M, Gebert B, Skrobek-Engel G, Franz H, Lohmann R, Quabbe H-J (2006) The german acromegaly registry: description of the database and initial results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, S. 498-505
60. Reinwein D, Benker G (2000) Checkliste Endokrinologie und Stoffwechsel. 4. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart
61. Rodriguez O, Mateos B, Pedraja R de la, Villoria R, Hernando JI, Pastor A, Pomposo I, Aurrecoechea J (1996) Postoperative follow-up of pituitary adenomas after transsphenoidal resection: MRI and clinical correlation. *Neuroradiology*, S. 747-754
62. Roelfsema F, van Dulken H, Frölich M (1985) Long-term results of transsphenoidal pituitary microsurgery in 60 acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, S. 555-565

63. Rohen JW, Lütjen-Drecoll E (1990) Funktionelle Histologie. 2.Aufl. Schattauer, Stuttgart, New York, S. 585-592
64. Ross DA, Wilson CB (1988) Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. J Neurosurg, S. 854-867
65. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Scheithauer BW (2003) Pathology of pituitary tumors. Neurosurg Clin N, S. 25-39
66. Schmitz P (1974) Hypophysenadenome - Katamnestische Untersuchungen an 100 Fällen mit besonderer Berücksichtigung der suprasellären Ausdehnung und der Rezidivhäufigkeit. Diss. Mainz
67. Schwartz M, Swearingen B, Black PM (2000) Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors. In: Kaye AH, Black PM (Eds): Operative Neurosurgery. Churchill Livingstone, London, Edinburgh, New York, S. 671-683
68. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, Huneidi AH, Afshar F, Medbak S, Grossman AB, Besser GM, Wass JAH (1996) Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. Clin Endocrinol (Oxf), S. 407-413
69. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M (2001) Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. Neurosurgery, S. 1239-1243

70. Stalla GK (2001) Der aufmerksame Hausarzt erkennt die Frühsymptome. MMW Fortschr Med (Germany), S. 908
71. Stalla GK, Sauer J (1996) Diagnostische Methoden bei hypothalamisch-hypophysären Störungen. In: Allolio B, Schulte HM (Hrsg): Praktische Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München, S. 22-29
72. Stoffel-Wagner B, Stöger P, Klingmüller D (1997) Erstsymptome und Anamnesezeiten bei 517 Patienten mit Hypophysenadenomen. Dtsch med Wochenschr, S. 213-219
73. Thapar K, Laws Jr. ER (2001) Pituitary tumors. In: Kaye AH, Laws Jr. ER (Eds): Brain tumors. An encyclopedic approach. 2.Aufl. Churchill Livingstone, London, Edinburgh, New York, S. 803-853
74. Tischendorf FW (2004) Endokrine Erkrankungen. In: Tischendorf FW, Meyer CH, Spraul CW: Auge und Innere Medizin. Schattauer, Stuttgart, New York, S. 197-202
75. Voss H, Herrlinger R (1981) Taschenbuch der Anatomie. 16. Aufl. Gustav Fischer, Jena
76. von Werder K (2005) Klinische Neuroendokrinologie. Springer Verlag, S. 12-14, 101,104, 134-159

77. Werder K von (1992) Krankheiten von Hypothalamus und Hypophyse. In: Hornbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler W (Hrsg): Innere Medizin in Praxis und Klinik. Georg Thieme, Stuttgart, New York, S. 4.2 – 4.20

78. Werder K von, Strasburger CJ, Scriba PC (2001) Hypothalamus und Hypophyse. In: Siegenthaler W (Hrsg): Klinische Pathophysiologie. 8. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart, New York, S. 239-271

79. Wuttke W: Endokrinologie. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg) (1995) Physiologie des Menschen. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 374-387

80. Yasargil MG (1996) Transcranial surgery for large pituitary adenomas. In: Yasargil MG (Ed): Microneurosurgery Vol. IV B. Georg Thieme, Stuttgart, New York, S. 200-204

8. Erklärung:

Hiermit versichere ich, dass ich diese Doktorarbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die Stellen meiner Arbeit, die dem Wortlaut oder dem Sinn nach anderen Werken entnommen sind, habe ich in jedem Fall unter Angabe der Quelle als Entlehnung kenntlich gemacht. Dasselbe gilt sinngemäß für Tabellen, Karten und Abbildungen. Diese Arbeit hat in dieser oder einer ähnlichen Form noch nicht im Rahmen einer anderen Prüfung vorgelegen.

9. Danksagung:

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank. Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater bedanken, denn er brachte mir sehr viel Geduld entgegen und sorgte mit wertvollen Ratschlägen für das Gelingen der Arbeit. Er hat nicht nur in fachspezifischen, sondern auch in privaten Gesprächen immer dafür gesorgt hat, dass ich meinen Geist anstrenge.

Ein großer Dank geht aber auch an sein Team, denn die Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern der Neurochirurgie im UKE war ein Meilenstein bei der Erstellung meiner Doktorarbeit. Sie gaben mir mit ihrem fundierten Fachwissen viele Anregungen für meine wissenschaftliche Arbeit.

Auch möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mich nicht nur tatkräftig unterstützt haben, sondern mich stets aufbauten und für die erforderliche Abwechslung sorgten.

Ganz besonders danken muss ich aber meinen Eltern, welche mir immer wieder Mut gaben und ein offenes Ohr zeigten. Hier fand ich stets die Gelegenheit neue Energie zu schöpfen und die Kraft, mich weiter mit dieser Arbeit zu beschäftigen, so dass diese hier vorliegende Schrift entstehen konnte.