

12 Hypothalamus und Hypophyse

12.1 Klinisch hormoninaktive Hypophysenadenome

Jürgen Honegger

Definition

- ▶ benigne Tumoren, die vom Hypophysenvorderlappen ausgehen
- ▶ bei etwa 80% der klinisch hormoninaktiven Hypophysenadenome handelt es sich histopathologisch um gonadotrophe Adenome mit FSH- und/oder LH-Expression und Nachweis des Transkriptionsfaktors SF-1

Epidemiologie

Häufigkeit

- ▶ jährliche Inzidenz inaktiver Makroadenome (≥ 1 cm) = 0,8 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner

Altersgipfel

- ▶ mittleres und höheres Lebensalter

Geschlechtsverteilung

- ▶ geringes Überwiegen des weiblichen Geschlechts

Prädisponierende Faktoren

- ▶ selten familiäre Belastung

Ätiologie und Pathogenese

- ▶ meist sporadische, monoklonale Neoplasien

Klassifikation und Risikostratifizierung

- ▶ < 1 cm = Mikroadenom
- ▶ ≥ 1 cm = Makroadenom
- ▶ ≥ 4 cm = giant adenoma (engl.)

Symptomatik

- ▶ Sehstörungen
- ▶ HVL-Insuffizienz

! Merke

Hormoninaktive Hypophysenadenome werden klinisch erst dann manifest, wenn es zu Symptomen aufgrund der lokalen Raumforderung (meist Sehstörung oder Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz) kommt.

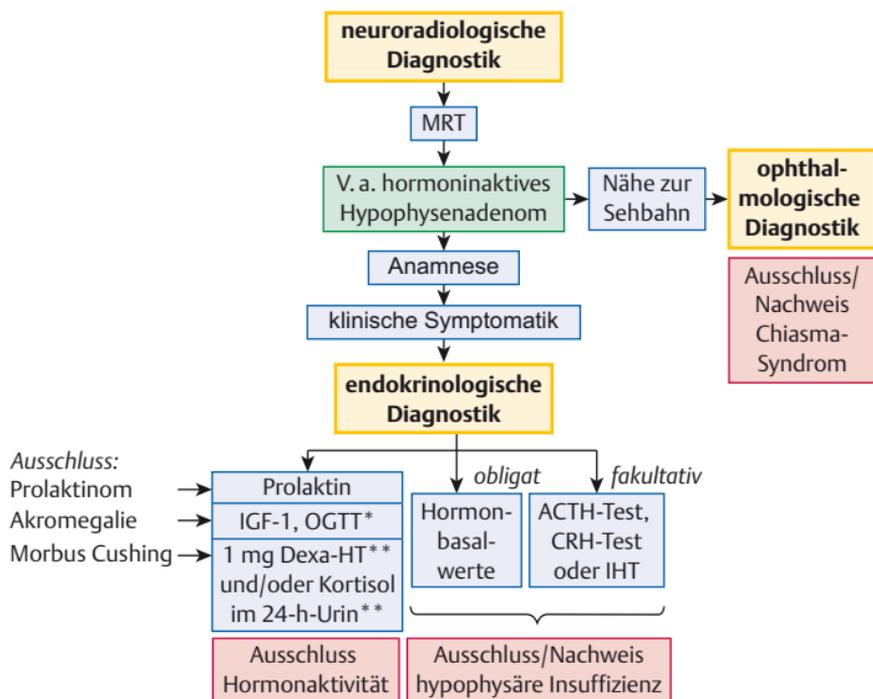
Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- ▶ s. Abb. 12.1

Anamnese

- ▶ Sehstörungen
 - ▶ Symptome einer hypophysären Insuffizienz
 - ▶ Eigen- und Familienanamnese hinsichtlich endokrinologischer Erkrankungen
 - ▶ Blutungsneigung (Einnahme von Antikoagulanzen)
- aus: Diederich u.a., Checkliste Endokrinologie und Diabetologie (ISBN 9783132454132)



* bei klinischem Verdacht auf Akromegalie oder erhöhtem IGF-1

** bei klinischem Verdacht auf Morbus Cushing

Abb. 12.1 • Diagnostischer Algorithmus bei klinisch hormoninaktivem Hypophysenadenom.

Körperliche Untersuchung

- ▶ Zeichen hypophysärer Insuffizienz

Labor

- ▶ Hormonbasalwerte: Kortisol, fT_3 , fT_4 , TSH, LH, FSH, Prolaktin, GH, IGF-1, Testosteron (beim Mann), Östradiol (bei der Frau)
- ▶ 1 mg Dexamethason-Hemmetest
- ▶ optional Stimulationstest der Nebennierenrinden-Achse (IHT, CRH-Test, ACTH-Test)

Bildgebende Diagnostik

MRT

- ▶ die neuro-radiologische Untersuchungsmethode der ersten Wahl

Instrumentelle Diagnostik

Sonstiges

- ▶ ophthalmologische Untersuchung



Merke

Aufgrund der weitverbreiteten MRT-Bildgebung werden Hypophysenadenome häufig zufällig entdeckt (sog. Inzidentalome).

**Merke**

Zur diagnostischen Trias bei hormoninaktiven Adenomen gehören die endokrinologische Diagnostik, die bildgebende Diagnostik und die ophthalmologische Diagnostik.

Differenzialdiagnosen

▶ s. Tab. 12.1

Tab. 12.1 • Wichtige Differenzialdiagnosen.

Differenzialdiagnose	Bemerkungen
Kraniopharyngeom	Auftreten im Kindes- und Erwachsenenalter Trias: solide, zystische und verkalkte Anteile
Zyste der Rathke'schen Tasche	relativ häufige, benigne Zyste Wand aus einschichtigem Flimmerepithel
hypophysäre Kolloid-Zyste (Pars intermedia-Zyste)	häufige Läsion (meist asymptomatisch) zwischen Hypophysenvorderlappen und -hinterlappen lokalisiert
Autoimmunhypophysitis	charakteristisch ist der verdickte Hypophysenstiel
Metastase	Auftreten meist im höheren Lebensalter destruktives Wachstum
Meningeom	Cave: Tuberculum sellae-Meningeom kann bildmorphologisch mit Hypophysenadenom verwechselt werden!
Tumor des Hypophysenhinterlappens	dazu gehören: Granularzelltumor, Pituizyom, Spindelzell-Onkozytom, selläres Ependymom

Therapie**Therapeutisches Vorgehen**

▶ s. Abb. 12.2

Pharmakotherapie

- ▶ derzeit gibt es keine zugelassene medikamentöse Therapie inaktiver Adenome
- ▶ Therapie mit Dopaminagonisten und Somatostatinaloga zu erwägen bei
 - Kontraindikation gegenüber Operation
 - progredienten Restadenomen

Operative Therapie

- ▶ mikrochirurgische oder endoskopische transsphenoidale Operation
- ▶ die Operation sollte durch einen erfahrenen Hypophysenchirurgen erfolgen
- ▶ postoperative Besserung des Sehvermögens in 75–91 % der Fälle
- ▶ postoperative Besserung eines Hypopituitarismus in 35–50 % der Fälle
- ▶ Verschlechterung der HVL-Funktion bei 5–10 %
- ▶ Risiko eines permanenten postoperativen Diabetes insipidus bei <2,5 %
- ▶ relativ geringe Komplikationsrate: nasale Liquorfistel bei 6–7 % (in spezialisierten Zentren etwa 1 %)
- ▶ Mortalität von 0,3 %

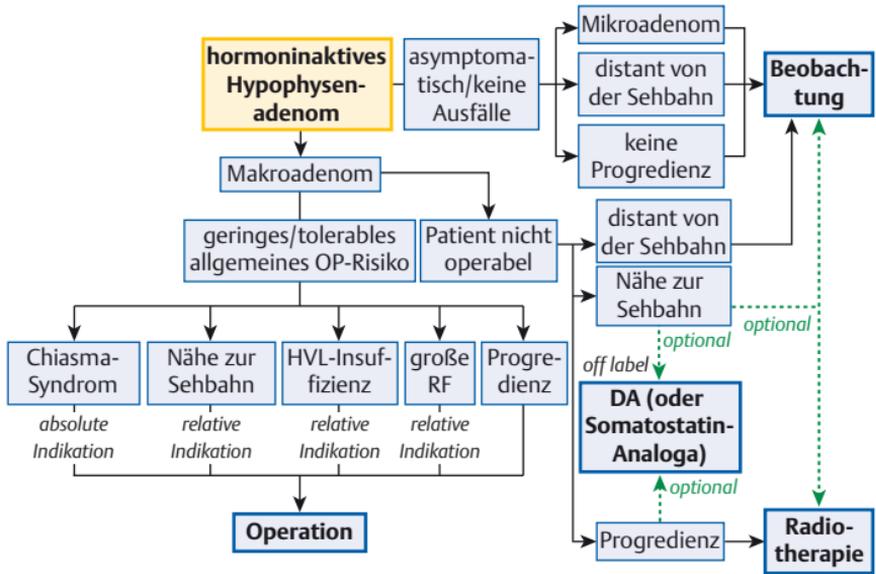


Abb. 12.2 • Therapeutischer Algorithmus bei hormoninaktivem Hypophysenadenom.



Merke

Die Operation, die in über 95 % der Fälle auf transspheoidalem Wege erfolgen kann, wird als primäre Behandlung symptomatischer, hormoninaktiver Hypophysenadenome empfohlen.

Strahlentherapie

- ▶ fraktionierte Bestrahlungstechnik bei großen Rest- oder Rezidivadenomen und bei Adenomen in der Nähe der Sehbahn
- ▶ radiochirurgische Einzeitbestrahlung (z. B. Gamma-Knife oder Cyber-Knife) besonders für kleine Restadenome im Sinus cavernosus geeignet
- ▶ Tumorkontrollrate (= keine Größenzunahme im Follow-up) etwa 90 %



Merke

Die Strahlentherapie ist eine effiziente Behandlungsmethode und kommt vor allem in der Sekundärtherapie von Restadenomen oder Rezidivadenomen zum Einsatz.

Nachsorge

- ▶ s. Abb. 12.3
- ▶ zumindest einmaliger postoperativer Stimulationstest der NNR-Achse, um eine NNR-Insuffizienz definitiv auszuschließen
- ▶ wichtig: Vergleich des aktuellen MRT mit der ersten postoperativen Aufnahme, um eine langsame Progression nicht zu übersehen
- ▶ bei präoperativem Chiasma-Syndrom postoperative ophthalmologische Kontrolle, um das ophthalmologische Operationsergebnis zu dokumentieren

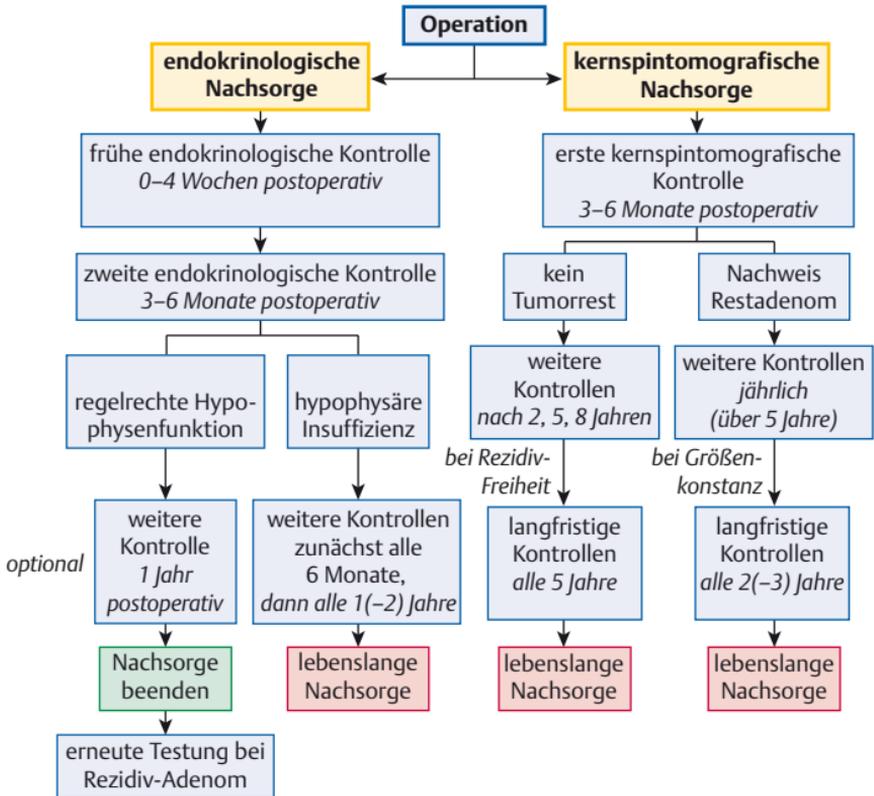


Abb. 12.3 • Algorithmus zur postoperativen Nachsorge bei Hypophysenadenom.

- ▶ bei regelrechtem postoperativem Sehvermögen oder verlaufsstabilen residuellen Ausfällen weitere ophthalmologische Kontrollen nicht unbedingt erforderlich, sofern kein Restadenom in Nähe der Sehbahn



Merke

Da bei hormoninaktiven Hypophysenadenomen Spätrezidive auftreten können, sind lebenslange MRT-Kontrollen zu empfehlen.

Verlauf und Prognose

- ▶ geringe Rezidivrate nach kompletter Resektion
- ▶ hohes Risiko eines Progresses bei Vorliegen eines Restadenoms
- ▶ bei Rezidiv/Progress üblicherweise Reoperation oder Bestrahlung
- ▶ Metastasierung von Hypophysenadenomen: sehr selten und prognostisch ungünstig (metastasiertes Hypophysenadenom = Hypophysenkarzinom)
- ▶ Gesamt-Mortalität bei Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen im Vergleich zur normalen Bevölkerung nicht sicher erhöht



Merke

Für die seltenen, aggressiv wachsenden Hypophysenadenome, die auf Standardtherapien nicht ansprechen, wird die Temozolomidmonotherapie als Erstlinien-Chemotherapie empfohlen.

12.2 Prolaktinom (Hypothalamus und Hypophyse)

Jochen Schopohl

Definition

- ▶ fast immer (>99%) gutartiges Hypophysenadenom mit autonomer Prolaktinsekretion
- ▶ unterschieden wird zwischen Mikroprolaktinomen (< 1 cm) und Makroprolaktinomen (≥ 1 cm).

Epidemiologie

- ▶ Prolaktinome sind die häufigsten hormonproduzierenden Hypophysenadenome.

Häufigkeit

- ▶ Inzidenz ca. 100 Neuerkrankungen/1 Million Einwohner und Jahr
- ▶ Prävalenz ca. 40 Erkrankte/100 000 Einwohner
- ▶ in Sektionsuntersuchungen Mikroadenome der Hypophyse mit immunhistochemischem Nachweis von Prolaktin bei 4–5% aller Untersuchten

Altersgipfel

- ▶ Frauen: 32 Jahre
- ▶ Männer: 47 Jahre

Geschlechtsverteilung

- ▶ Frau zu Mann 5:1
- ▶ Mikroprolaktinome 6:1
- ▶ Makroprolaktinome 1:1

Prädisponierende Faktoren

- ▶ permissive Rolle von Östrogenen wird diskutiert

Ätiologie und Pathogenese

- ▶ entstehen fast immer durch eine somatische Mutation, die zu einer monoklonalen Proliferation führt; als Ursache wird eine Veränderung des hypothalamischen Dopamintonus sowie der Einfluss von Cytokinen und Wachstumsfaktoren (z. B. NGF und TGF-β) vermutet
- ▶ genetische Ursache bei MEN I, MEN IV, Carney-Komplex und AIP-Mutationen

Klassifikation und Risikostratifizierung

- ▶ Mikroprolaktinome ca. 60–65% aller Prolaktinome, häufig keine oder sehr geringe Wachstumstendenz
- ▶ Makroprolaktinome können invasiv wachsen und umgebende Strukturen komprimieren, z. B. Chiasma-Syndrom
- ▶ gute Korrelation zwischen Prolaktinspiegel und Prolaktinomgröße

Symptomatik

- ▶ Leitsymptom Hypogonadismus
 - Frauen: Oligo- bis Amenorrhoe, chronische Anovulation, Infertilität, Galaktorrhö, Mastodynie, Hirsutismus, Osteoporose
 - Männer: Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Oligo- bis Azoospermie, Infertilität, nachlassender Bartwuchs, Verkleinerung der Hoden, Osteoporose
- ▶ Folgen der Raumforderung bei Makroprolaktinomen
 - Kopfschmerzen
 - Gesichtsfeldeinschränkungen und Visusverschlechterung
 - andere Hirnnervenausfälle, z. B. Augenmuskelparesen
 - Ausfall anderer Partialfunktionen des HVL
 - Hirndruck

aus: Diederich u.a., Checkliste Endokrinologie und Diabetologie (ISBN 9783132454132)

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- ▶ Wichtig: genaue Anamnese + vielfältige andere Ursachen einer Hyperprolaktinämie bedenken
- ▶ grundsätzlich biochemische Labordiagnostik vor Bildgebung
 - insbesondere bei geringer Hyperprolaktinämie (bis 75 ng/ml) Wiederholung der Prolaktinbestimmung vor MRT der Sella
- ▶ s. Abb. 12.4

Anamnese

- ▶ Abfragen der Symptomatik und anderer Ursachen einer Hyperprolaktinämie, insbesondere genaue Medikamentenanamnese

Körperliche Untersuchung

- ▶ Inspektion: Hinweise für einen Hypogonadismus (Haut, Körperbehaarung)
- ▶ fingerperimetrische Prüfung der Gesichtsfelder und Prüfung der Augenmotilität (Hirnnervenausfälle)
- ▶ Messung von Blutdruck und Puls

Labor

- ▶ Bestimmung des Prolaktinspiegels (Vermeidung von größerem Stress des Patienten, keine vorherige Palpation der Brust)
 - Cave: falsch hoher Prolaktinspiegel durch sog. Makroprolaktin
 - Cave: falsch niedriger Prolaktinspiegel bei Makroprolaktinom durch den sog. High-Dose-Hook-Effekt
 - Normwerte Frauen bis 25 ng/ml, Männer bis 20 ng/ml
 - Umrechnung: 1 ng/ml entspricht 21,2 μ U/ml
- ▶ Überprüfung der übrigen Funktionen des HVL, insbesondere die gonadale Achse
- ▶ Ausschluss Hypothyreose sowie relevante Leber- und Niereninsuffizienz

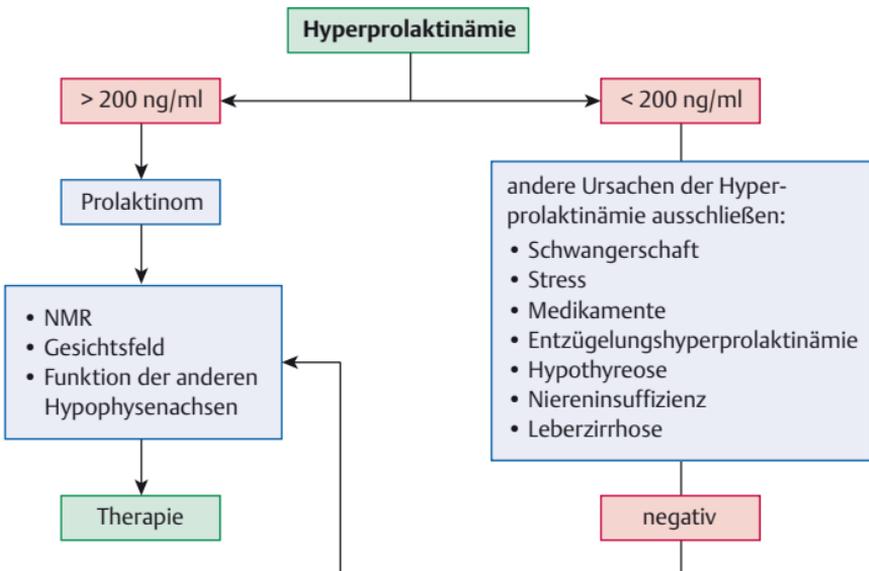


Abb. 12.4 • Diagnostisches Vorgehen bei Vorliegen einer Hyperprolaktinämie.

12.2 Prolaktinom (Hypothalamus und Hypophyse)

Bildgebende Diagnostik**MRT**

- ▶ MRT der Sella möglichst ohne und mit Kontrastmittel in koronarer und sagittaler Schichtführung mit einer Schichtdicke von 2–3 mm

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie**Molekulargenetische Diagnostik**

- ▶ bei anamnestischen Hinweisen auf das Vorliegen einer genetischen Erkrankung (MEN I, MEN IV, Carney-Komplex, AIP-Mutation)

Differenzialdiagnosen

- ▶ s. Tab. 12.2

Tab. 12.2 • Differenzialdiagnosen.

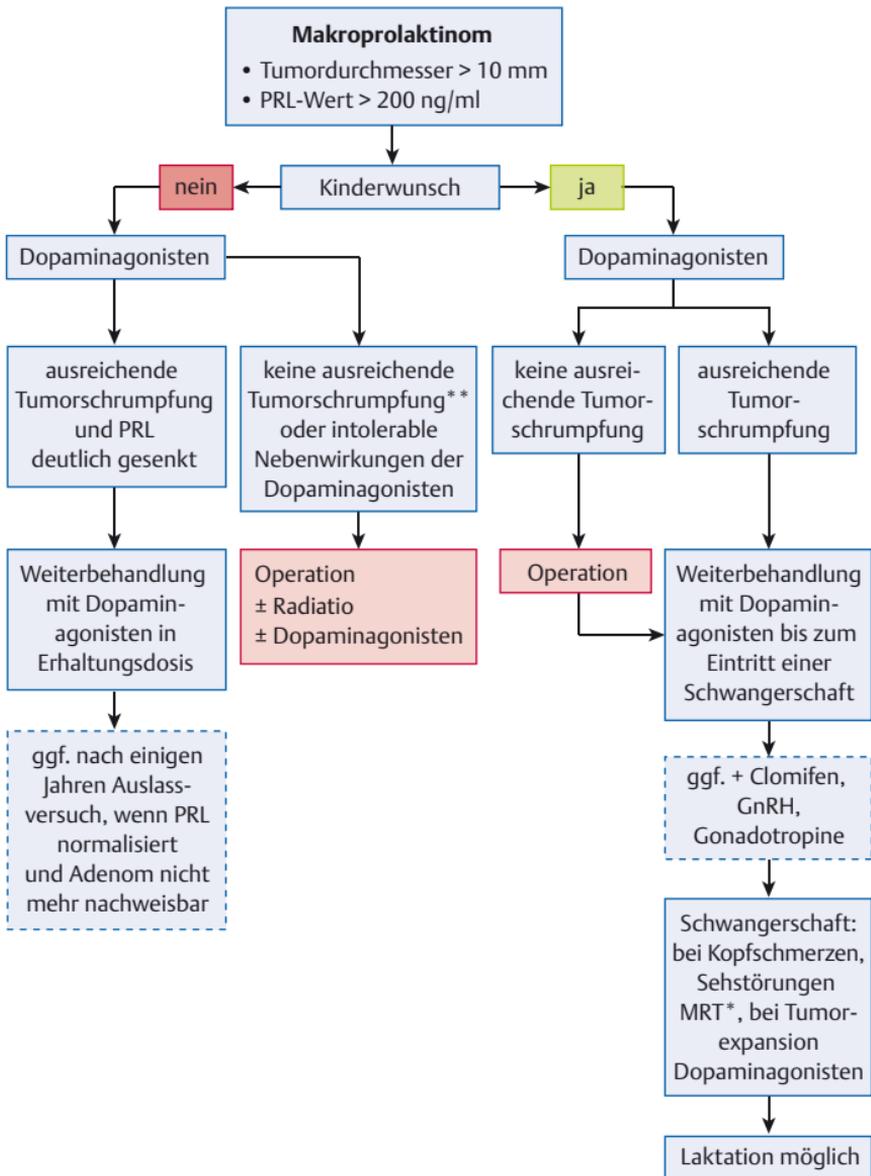
Differenzialdiagnose	Bemerkungen
Schwangerschaft	physiologischer Prolaktinanstieg bis ca. 350 ng/ml
Stillen	physiologischer Prolaktinanstieg bis 250 ng/ml
medikamentös induzierte Hyperprolaktinämie	Neuroleptika Antidepressiva Antiemetika Opiate Östrogene (hoch dosiert) Cyproteronazetat (hoch dosiert) Antihistaminika
Entzügelungshyperprolaktinämie bei <ul style="list-style-type: none"> • hormoninaktiven Hypophysenmakroadenomen • entzündlichen Erkrankungen des Hypophysenstiels (z. B. Hypophysitis, Sarkoidose, Histiozytose) • suprasellären Raumforderungen (z. B. Lymphome, Metastasen, Kraniopharyngeom) • Verletzungen des Hypophysenstiels (z. B. nach Schädelbasisfraktur) 	Durch Kompression, Verletzung oder Entzündung des Hypophysenstiels wird die physiologische Hemmung der hypophysären Prolaktinsekretion durch das hypothalamische Dopamin vermindert oder aufgehoben.
Kosekretion von Prolaktin bei anderen hormonaktiven Hypophysenadenomen (z. B. Akromegalie, TSH-sezierendem Hypophysenadenom, Morbus Cushing)	–
terminale Niereninsuffizienz	–
schwere Hypothyreose (bei längerer Dauer, TSH > 30 µU/ml)	–
polyzystisches Ovarsyndrom	–
Nebennierenrindeninsuffizienz	–

Therapie**Therapeutisches Vorgehen**

- ▶ Es stehen vier Therapieoptionen zur Verfügung:
 - Abwarten mit Substitution des Hypogonadismus
 - medikamentöse Behandlung
 - neurochirurgische Intervention
 - Strahlentherapie

aus: Diederich u.a., Checkliste Endokrinologie und Diabetologie (ISBN 9783132454132)

► s. Abb. 12.5



* bei hohem Sicherheitsbedürfnis monatliche Kontrolle der PRL-Werte, alle 3 Monate Perimetrie

** eine nicht ausreichende Tumorschrumpfung liegt vor, wenn das Adenom bzgl. seiner raumfordernden Wirkung weiterhin symptomatisch bleibt, z. B. Gesichtsfeldausfälle

Abb. 12.5 • Therapeutisches Vorgehen bei Makroprolaktinomen.

Allgemeine Maßnahmen

- ▶ Da kleine intraselläre Mikroprolaktinome (deutlich < 1 cm Durchmesser) nur äußerst selten ein Wachstum zeigen, ist eine kausale Therapie nicht zwingend indiziert, wenn bis auf den Hypogonadismus keine wesentlichen klinischen Symptome vorliegen und kein Kinderwunsch besteht. In diesen Fällen reicht eine Substitution des Hypogonadismus mit Sexualsteroiden (z. B. Östrogen-/Gestagensubstitution bzw. Testosteron).
- ▶ Grundsätzlich stellt die medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten die Therapie der ersten Wahl dar. In den letzten Jahren konnte jedoch gezeigt werden, dass in Zentren mit großer Erfahrung in der Hypophysenchirurgie (mehr als 50 Hypophysenoperation/ Jahr) sehr gut Normalisierungsraten erzielt werden konnten bei Patienten mit Mikroprolaktinomen und kleinen gut abgrenzbaren Makroprolaktinomen ohne paraselläre Ausdehnung. Die Patienten sollten daher individuell vom Neurochirurgen und Endokrinologen über die Vor- und Nachteile dieser beiden Therapieoptionen aufgeklärt werden.

Pharmakotherapie

- ▶ Bei Vorliegen eines Makroprolaktinoms, Kinderwunsch oder störender Galaktorrhö ist die Gabe von Dopaminagonisten der ersten oder zweiten Generation (Tab. 12.3) Therapie der ersten Wahl.
 - Die längsten Erfahrungen (> 40 J.) bestehen mit Bromocriptin, eine bessere Verträglichkeit bieten Cabergolin (Dostinex, Cabaseril) und Quinagolid (Norprolac) (seit Mitte der 90er Jahre verfügbar).
 - Bromocriptin führt bei 80–85 %, Cabergolin bei bis zu 90 % der behandelten Patienten zur Normalisierung der Prolaktinspiegel.
- ▶ Die Wirkung der Therapie wird am Abfall der Prolaktinspiegels sichtbar. Bei sehr großen Makroprolaktinomen (giant prolactinomas) sollte mindestens eine Kontrolle in den ersten 24 h nach Beginn der Therapie erfolgen und dann in wöchentlichen Abständen bis zum Erreichen der angestrebten Dosis des Dopaminagonisten.
- ▶ Bei 75 bis 90 % der Patienten mit Makroprolaktinomen kommt es unter der Behandlung mit Cabergolin zu einer Tumorverkleinerung um mehr als 50%. Sehr große Makroprolaktinome mit ausgeprägtem Chiasma-Syndrom oder anderen Hirnnervenausfällen sprechen häufig innerhalb von wenigen Stunden bis Tagen auf eine niedrig dosierte Gabe von Dopaminagonisten an. Tritt bei solchen großen Adenomen am Anfang der Behandlung eine plötzliche rasche Visus- und Gesichtsfeldverschlechterung ein, so liegt meist eine akute Einblutung in das oft zystische Adenom vor. Dies stellt einen Notfall dar, der einer raschen neurochirurgischen Intervention zur Entlastung der Sehnerven bedarf.
- ▶ Circa 5 % aller Patienten weisen eine echte Resistenz gegenüber Dopaminagonisten auf.
- ▶ Bei 5 bis 10 % aller Patienten wird die Therapie mit Dopaminagonisten wegen Nebenwirkungen nicht dauerhaft vertragen.
Nebenwirkungen der Dopaminagonisten:
 - orthostatische Beschwerden
 - Übelkeit bis zum Erbrechen und Schwindel bei vielen Patienten in geringem Umfang zu Beginn der Therapie > immer einschleichend und möglichst in den Abendstunden beginnen (z. B. 1,25 mg Bromocriptin oder 0,25 mg Cabergolin bzw. 25 µg Quinagolid); Dosis nur in kleinen Schritten steigern und erst nach Verringerung etwaiger Nebenwirkungen; genannte Nebenwirkungen treten unter Cabergolin und Quinagolid seltener und milder auf
 - selten psychiatrische Nebenwirkungen wie das Auftreten von Psychosen, Rezidive bekannter Psychosen oder Spielsucht; bilden sich nach Absetzen der Dopaminagonisten vollständig zurück. Patienten hierüber explizit aufklären und während der Therapie aktiv diese Nebenwirkungen abfragen.

- minimales Risiko einer relevanten Herzklappen-Veränderung für Patienten, die mit Cabergolin behandelt werden; zur Kontrolle bei Dosis < 2 mg/Woche jährliche Auskultation ausreichend; echokardiografische Kontrollen nur bei Patienten mit auffälligem Auskultationsbefund, Dosis von mindestens 3 mg Cabergolin/Woche und/oder Patienten über 50 Jahren, die weiterhin Cabergolin benötigen; eine Dosisreduktion zum frühestmöglichen Zeitpunkt ist anzustreben.

Tab. 12.3 • Dopaminagonisten zur Behandlung der Hyperprolaktinämie.

Generation	Substanz	Dosierung
1. Generation	Bromocriptin 2,5 mg	2–3x tgl. (bis max. 15–30 mg/d)
	Lisurid 0,2 mg	2–3x tgl. (bis max. 2 mg/d)
	Metergolin 4 mg	2–3x tgl. (bis max. 24 mg/d)
2. Generation	Cabergolin	2x 0,5 mg/Woche (bis max. 3,5 mg/Woche)
	Quinagolid	1x 75–150 µg tägl. (bis zu 600 µg/d)

Operative Therapie

- ▶ bei nachgewiesener Resistenz des Prolaktinoms gegen Dopaminagonisten oder intolerablen Nebenwirkungen der dopaminagonistischen Therapie. Bei gut abgrenzbaren intrasellären Mikro- und Makroprolaktinomen ist eine transsphenoidale Hypophysenoperation nach genauer Aufklärung der Patienten auch als Therapie der ersten Wahl möglich.
- ▶ dringliche Indikation bei Vorliegen eines Makroprolaktinoms und bei rasch (innerhalb von Tagen!) progredientem Visus- und Gesichtsfeldverlust und/oder klinischen Hirndruckzeichen
 - immer ohne Zeitverzug möglichst interdisziplinär zwischen Neurochirurgen und Endokrinologen klären, ob durch sofortige Gabe von Dopaminagonisten bei engmaschiger stationärer Überwachung ein operativer Eingriff vermeidbar ist
- ▶ die transsphenoidale Hypophysenoperation führt bei 70–90% der Patienten mit Mikroprolaktinomen oder kleinen gut abgrenzbaren Makroprolaktinomen (ohne paraselläre Ausdehnung) zur Normoprolaktinämie, wenn das neurochirurgische Zentrum über große Erfahrung in der Hypophysenchirurgie verfügt. Langzeitdaten mit einem follow up von mehr als drei Jahren liegen allerdings kaum vor. Bei 1 bis 4% der operierten Patienten kommt es zur HVL- und /oder HHL-Insuffizienz. Bei einem Teil der Patienten erholt sich die Hypophysenfunktion nach einigen Monaten wieder.
- ▶ bei Patienten mit großen Makroprolaktinomen mit parasellärer Ausdehnung und invasivem Wachstum kann durch eine alleinige Operation eine Normalisierung des Prolaktinspiegels bei weniger als 10% der Patienten erreicht werden. Bei ca. 6–10% der Patienten mit diesen großen Makroadenomen kommt es durch den neurochirurgischen Eingriff zu erheblicher Morbidität (HVL- und HHL-Insuffizienz, Hirnnervenausfälle)

Strahlentherapie

- ▶ konventionelle externe Bestrahlung nur bei invasiv wachsenden Makroadenomen, die durch eine medikamentöse Therapie und/oder eine operative Therapie in Hinblick auf das Adenomwachstum nicht beherrscht werden können
- ▶ Normalisierung der Prolaktinspiegel bei 25–50%
- ▶ meist relativ rasches Sistieren des Wachstums der Adenome; häufig kompletter Effekt der Radiatio erst nach 5–10 Jahren
- ▶ bei > 50% Hypophyseninsuffizienz
- ▶ scheinbar kein schnellerer Wirkungseintritt durch neuere stereotaktische Bestrahlungsmethoden; Reduktion von Nebenwirkungen noch ungeklärt