Modernes Management von Hypophysenadenomen – gegenwärtiger Stand in Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Modern Management of Pituitary Adenomas – Current State of Diagnosis, Treatment and Follow-Up

Nicolai Maldaner[1], Carlo Serra[1], Oliver Tschopp[2], Christoph Schmid[2], Oliver Bozinov[1] und Luca Regli[1]

[1]Klinik für Neurochirurgie, Klinisches Neurozentrum, Universitätsspital Zürich
[2]Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, Universitätsspital Zürich

Zusammenfassung: Hypophysenadenome (HA) sind gutartige Tumoren aus parenchymatösen Zellen des Hypopysenvorderlappens. Es wird zwischen endokrin-inaktiven HA und hormonsezernierenden HA differenziert. Die Symptomkonstellation ist abhängig von der hormonellen Über- oder Unterfunktion und dem durch das HA erzeugten Masseneffekt. Neben Kopfschmerzen präsentieren sich HA häufig mit Visusstörungen sowie Gesichtsfeldausfällen als Folge der Kompression des Chiasma opticum. Die chirurgische Resektion über einen transsphenoidalen Zugang ist die bevorzugte Therapieoption für symptomatische oder grössenprogrediente HA. Moderne Techniken wie intraoperative hochauflösende MR-Bildgebung unterstützen den Chirurgen in der maximal sicheren Resektion. Eine Sonderrolle spielen symptomatische Prolaktinome, die in erster Linie medikamentös mit Dopaminagonisten therapiert werden sollten. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung ist eine interdisziplinäre Betreuung der Patienten durch Neurochirurgen und Endokrinologen in einem Zentrum mit hohen Fallzahlen empfohlen.

Schlüsselwörter: Hypophysenadenom, Sellatumor, Prolaktinom, Hypophyseninsuffizienz, endoskopische transsphenoidale Chirurgie

Abstract: Pituitary adenomas (PA) are benign neoplasms originating from parenchymal cells of the anterior pituitary. Tumor mass effect can cause headaches, visual deficits by compression of the optic chiasm, and partial or complete hypopituitarism. Hormone secreting PA can cause several forms of specific syndromes such as Cushing's disease or acromegaly depending on the type of hormone. Endoscopic transsphenoidal resection is the preferred treatment option for most symptomatic or growing PA. Nowadays techniques like high definition intraoperative MRI can assist the surgeon in his goal of maximal safe resection. An exception are prolactinomas which can usually be treated medically with dopamine agonists. Therapy of PA is complex and should be managed in a high-volume center with an interdisciplinary team approach including neurosurgeons and endocrinologists.

Keywords: Pituitary adenoma, sellar mass, prolactinoma, hypopituitarism, endoscopic transsphenoidal surgery

Résumé: Les adénomes hypophysaires (AH) sont des néoplasmes bénins provenant de cellules parenchymateuses de l'hypophyse antérieure. L'effet de masse tumorale peut provoquer des maux de tête, un déficit visuel par compression du chiasma optique et un hypopituitarisme sélectif ou pan-hypophysaire. Les AH hormone sécrétant peuvent provoquer plusieurs formes d'hyperpituitarisme en fonction du type d'hormone. La résection trans-sphénoïdale endoscopique est l'option de traitement préférée pour la plupart des AH symptomatiques ou en croissance. De nos jours, des techniques telles que l'IRM intra opératoire peuvent aider le chirurgien dans son objectif de résection sûre. Une exception sont les prolactinomes qui peuvent être traités médicalement avec des agonistes dopaminergiques. La thérapie des AH est complexe et devrait être gérée dans un centre à haut volume avec une approche d'équipe interdisciplinaire comprenant des neurochirurgiens et des endocrinologues.

Mots-clés: Adénome hypophysaire, masse sellaire, prolactinoma, hypopituitarisme, chirurgie endoscopique transsphénoïdale

© 2018 Hogrefe Veröffentlicht unter der Hogrefe OpenMind-Lizenz (https://doi.org/10.1026/a000002)

https://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003035 - Sunday, April 28, 2024 3:56:04 AM - IP Address:3.21.244.14

Tabelle 1. Klassifikation und klinische Präsentation von Hypophysenadenomen (modifiziert nach [79])

Adenomtyp	Hormonsekretion	Klinisches Syndrom	Präsentation	Diagnostische Tests
Kortikotropes Adenom	ACTH	Morbus Cushing	**Klinik** Adipositas mit stammbetonter Fettverteilung, Vollmondgesicht, Hautstriae, Ecchymosen, Akne, Hirsutismus, Menstruationsstörungen, Stimmungsschwankungen, Angst **Komorbidität** Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose, Depression	• Dexamethason Hemmtest • Mitternachts-Cortisol im Speichel • 24-h-Sammelurin
Wachstumshormon-produzierendes Adenom	GH	Akromegalie	**Klinik** Vergrösserung der Hände und Füsse, Vergröberung der Gesichtszüge, Karpaltunnelsyndrom, Hyperhidrosis, Fatigue, Schlafapnoe, Libidoverlust, Menstruationsstörungen, Struma **Komorbidität** Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Hypertension, Diabetes mellitus, Arthritis, Schlafapnoe, Osteoporose	• IGF-1 (Screening Test) • oGTT, GH-Suppressionstest
Gonadotropes Adenom	FSH/LH	Klinisch endokrin-inaktiv	**Klinik:** stumm; Symptome des Masseneffektes möglich (Kopfschmerzen, Hypopituitarismus, Visus- und Gesichtsfeldausfälle)	• FSH/LH Serum
Hormoninaktives Adenom	keine	Klinisch endokrin-inaktiv	**Klinik:** stumm; Symptome des Masseneffektes möglich (Kopfschmerzen, Hypopituitarismus, Visus- und Gesichtsfeldausfälle)	• Kein spezifischer Test
Prolaktinom	Prolaktin	Hyperprolaktinämie	**Klinik** Allgemein: Galaktorrhö, Libidoverlust, Infertilität Frauen: Oligomenorrhö, Amenorrhö, Männer: Gynäkomastie, Impotenz, Hypogonadismus, Haarverlust **Komorbidität:** Osteoporose	• Serum-Prolaktin
Thyreotropes Adenom	TSH	Zentrale Hyperthyreose	**Klinik:** Symptome der Hyperthyreose (Unruhe, Schlafstörungen, Tremor, Hyperhidrosis, Arrhythmien, Muskelschwäche, Gewichtsverlust, Durchfall, Menstruationsstörungen, Alopezie)	• fT4/TSH Serum

https://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003035 - Sunday, April 28, 2024 3:56:04 AM - IP Address:3.21.244.14

Einleitung

Hypophysenadenome (HA) stellen zwischen 10 und 15 % aller intrakraniellen Neoplasien dar und sind damit die dritthäufigste kraniale Tumorentität im Erwachsenenalter [1, 2]. Die initial sellär wachsenden Adenome werden zu den gutartigen Tumoren gezählt (WHO Grad 1) und entstehen aus den parenchymatösen Zellen des Hypophysenvorderlappens (Adenohypophyse) [3].

Beschwerden entstehen meist durch eine krankhaft erhöhte Hormonproduktion der entarteten Zellen, eine verminderte Hormonproduktion der Resthypophyse oder durch die Kompression des benachbarten Chiasma opticum mit entsprechenden Gesichtsfeld- und Visusausfällen [4]. Nicht alle Patienten mit einem Hypophysenadenom entwickeln Symptome, da viele Adenoma verhältnismässig klein bleiben und zu keiner Hormonstörung führen [4, 5]. Aufgrund der vielfältigen und unspezifischen Symptomkonstellation stellt die Erstdiagnose eines HA eine besondere Herausforderung dar, wobei Hausärzte meist die ersten sind, die diese Differenzialdiagnose berücksichtigen [6]. Die mögliche Einblutung in ein HA (Hypophysenapoplexie) stellt hierbei einen neurochirurgischen Notfall dar, der bei akut auftretenden Sehstörungen in Verbindung mit abrupt einsetzenden Kopfschmerzen differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden sollte und umgehend weiter abgeklärt werden muss.

Die moderne Diagnostik, Behandlung und Nachsorge von HA setzt eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von erfahrenen Experten auf dem Gebiet der Neurochirurgie und Endokrinologie mit zusätzlicher Unterstützung durch die Oto-Rhino-Laryngologie, Neuroradiologie und Augenheilkunde voraus.

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
fT4	Freies T4
GH	Growth hormone/Wachstumshormon (= somatotropes Hormon, STH
HA	Hypophysenadenom(e)
IGF1	Insulin-like growth factor 1
LH	Luteinisierendes Hormon
MRT	Magnetresonanztomografie
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon

© 2018 Hogrefe Veröffentlicht unter der Hogrefe OpenMind-Lizenz (https://doi.org/10.1026/a000002)

https://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003035 - Sunday, April 28, 2024 3:56:04 AM - IP Address:3.21.244.14

Epidemiologie

Autopsien und radiologische Studien zeigen, dass die Prävalenz von HA bis zu 10–22 % (Mittel: 16,7 %) der Gesamtpopulation beträgt, wobei die Mehrzahl als asymptomatische Inzidentalome einzustufen sind und keiner Behandlung bedürfen [7]. Grössere populationsbasierte Fallstudien sind rar, zeigen jedoch eine Inzidenz von vier Patienten auf 100 000 Einwohner mit einer Prävalenz von 1:865 bis 1:2668 [8–11]. HA können in jedem Alter auftreten, jedoch steigt die Inzidenz mit zunehmendem Alter deutlich an [12]. Während die Inzidenz bei Frauen in jungen Jahren stark ansteigt und dann relativ stabil bleibt, steigt sie bei Männern erst im späteren Alter, was für eine spätere Diagnose beim männlichen Geschlecht spricht [12, 13]. Sezernierende HA treten gehäuft bei jüngeren Erwachsenen auf, während nicht sezernierende HA eher bei älteren Erwachsenen auftreten [12].

Histologie, Klassifikation und Pathogenese

HA werden anhand ihrer Grösse in Mikro- (<10 mm) und Makroadenome (≥10 mm) eingeteilt, wobei Mikroadenome etwas häufiger sind als Makroadenome (57–61 % vs. 43–39 %) [11, 14]. Ebenfalls sind endokrin-inaktive von hormonsezernierenden Adenomen zu unterscheiden. Immunhistochemisch werden sezernierende HA anhand ihres Zellursprungs und der daraus resultierenden Hormonproduktion eingeteilt. Gemäss populationsbasierter Studien resultiert folgende Verteilung der Adenome: Prolaktinome (32–66 %), Wachstumshormon produzierende (Somatotropin) Adenome (9–16 %), kortikotrope Adenome (2–6 %), gonadotrope Adenome (1 %) und thyreotrope Adenome (1 %) (Tabelle 1) [11, 15]. Klinisch endokrin-inaktive Adenome stellen mit einem Anteil von 15–54 % eine weitere grosse Untergruppe dar und besitzen keine im Blut messbar erhöhte und klinisch manifeste Hormonproduktion [11, 15]. In vielen dieser Adenome lassen sich immunhistochemisch Gonadotropine nachweisen; sie sind aber auch dann den klinisch endokrin-inaktiven Adenomen (non-functioning pituitary adenomas [NFA]) zuzuordnen.

Die Pathogenese von HA bleibt unklar, ein Zusammenhang mit klassischen Keimbahnmutationen ist rar, weshalb eine genetische Untersuchung des Patienten bei unauffälliger Familienanamnese nicht empfohlen wird [16]. Somatische Mutationen in Zellzyklus- und Tumorsuppressor-Genen konnten hingegen in HA nachgewiesen werden, darunter MEN1, Gs-alpha, PTTG und PGF-Rezeptor 4 [10–14].

Anatomie und Pathophysiologie

Die Hypophyse sitzt in der Hypophysenloge (Fossa hypophysialis), dem tiefsten Punkt der Sella turcica des Os sphenoidale. Als Teil der Schädelbasis zeichnet sich die Hypophysenloge durch eine enge Nachbarschaft zu angrenzenden hochsensiblen Strukturen aus. Zu beiden Seiten lateral der Hypophyse befindet sich der venöse Sinus cavernosus, durch den die Arteria carotis interna verläuft. Das kraniale Dach der Loge bildet das Diaphragma sellae, eine Duraduplikatur, die oberhalb des Chiasma opticum anliegt. Das knöcherne Gerüst der Sella turcica drängt ein expansiv wachsendes Hypophysenadenom nach lateral in den Sinus cavernosus sowie nach kranial, was zu einer Kompression des Sehnervs und Chiasma opticum führen kann (Abbildung 1).

Die Kompression von gesundem Hypopysengewebe durch ein HA kann zu einer partiellen oder kompletten Hypophyseninsuffizienz führen. Eine gesteigerte Hormonproduktion kann zustande kommen durch eine Überaktivität autonomer Adenomzellen oder durch eine verminderte Hemmung von (grundsätzlich gesunden, aber fehlgesteuerten) Hypophysenzellen durch Signale aus dem Hypothalamus.

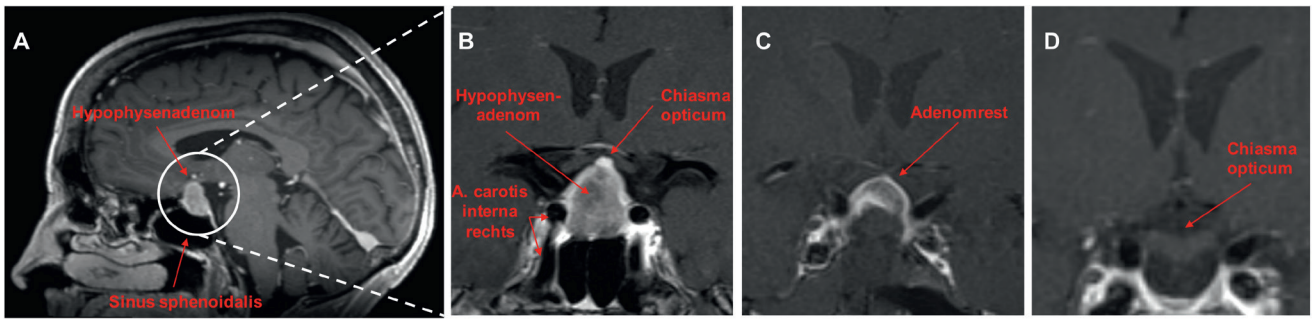

Abbildung 1. Sagittale (A) sowie fokussierte koronare (B-D) MRT-Bildgebung eines hormoninaktiven Hypophysenmakroadenoms (HA) und der umgebenden Strukturen. In der präoperativen Aufnahme (B) ist das nach suprasellär wachsende HA dargestellt, welches das Chiasma opticum nach kranial verschiebt und so bei dem Patienten zu einer typischen bitemporalen Hemianopsie geführt hat. Die Darstellung mittels intraoperativem 3-Tesla-MRI (C) zeigt ein bereits gut dekomprimiertes Chiasma mit jedoch noch residuellem Adenomanteil, was eine weitere Nachresektion in der gleichen Sitzung ermöglicht. Die postoperative Kontrolle (D) bestätigt die Komplettresektion und ein vollständig entlastetes Chiasma opticum. Der Patient zeigt eine vollständige Remission seiner präoperativ bestandenen Gesichtsfeldausfälle.

© 2018 Hogrefe Veröffentlicht unter der
Hogrefe OpenMind-Lizenz (https://doi.org/10.1026/a000002)

https://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003035 - Sunday, April 28, 2024 3:56:04 AM - IP Address:3.21.244.14

Klinik

Die Erstdiagnose eines HA basiert auf vier möglichen Befunden:

1. Symptome der hormonellen Überfunktion
2. Symptome der hormonellen Unterfunktion
3. Neurologische Ausfälle aufgrund eines Masseneffektes des HA
4. Asymptomatische radiologische Zufallsbefunde (Inzidentalome)

Hormonelle Über- und Unterfunktion

Die oft unspezifischen Symptome führen Patienten häufig zu Ärzten unterschiedlicher Fachrichtungen und sind der Grund dafür, dass die Diagnose eines HA in vielen Fällen verzögert gestellt wird [6]. Allgemein sind Symptome einer hormonellen Überproduktion durch das HA von Symptomen einer Hypophysenunterfunktion (Hypophyseninsuffizienz) zu unterscheiden.

Das Geschlecht des Patienten ist ebenfalls wichtig: während Frauen unter Zyklusstörungen, Galaktorrhö und Amenorrhö leiden können, zeigt sich bei Männern häufig ein Libido- oder Potenzverlust [4, 21]. Abhängig von der Hormonproduktion des HA präsentieren sich die Patienten mit mehr oder weniger ausgeprägten Leitsymptomen. In der Reinform sind die klinischen Bilder zu Syndromen zusammengefasst, die drei häufigsten sind die Hyperprolaktinämie (Prolaktin), die Akromegalie (GH) und der Morbus Cushing (ACTH) (Tabelle 1).

Die Kompression der Hypophyse durch ein Hypophysenmakroadenom ist der häufigste Grund einer im Erwachsenenalter erworbenen partiellen oder kompletten Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz [22]. Ausserdem kann eine Überproduktion von einem Hormon (wie Cortisol oder Prolaktin) zu einer Hemmung der physiologischen Hormonausschüttung führen; so kann eine Hyperprolaktinämie zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus führen [22]. Die Klinik einer Hypophyseninsuffizienz ist vielfältig und bedarf einer weiteren Abklärung, abhängig vom Verdacht des spezifischen hormonellen Ausfalls (Tabelle 2).

Neurologische Defizite und Hypophysenapoplexie

Häufigste Symptome ausgelöst durch die raumfordernde Wirkung eines HA sind chronische Kopfschmerzen und visuelle Ausfälle [23]. Die Ätiologie von chronischem Kopfschmerz bei Patienten mit HA ist unklar, mögliche Gründe sind die Invasion des Sinus cavernosus mit Kompression des ophthalmischen Astes des Nervus trigeminus (Gesichtsschmerzen), hormonelle Über- oder Unterfunktion sowie eine druckbedingte Dehnung der Dura mater [24, 25]. Die HA-Resektion führt in 70–80 % der Fälle zu einer Besserung der Kopfschmerzen [25, 26].

Das Tumorwachstum kann bei Makroadenomen durch eine Kompression des Chiasma opticum zu Sehstörungen und zu einer Einschränkung des Gesichtsfelds führen, häufig in Form der bekannten Scheuklappenblindheit (bitemporale Hemianopsie). Laterales Tumorwachstum kann durch eine Kompression der durch den Sinus cavernosus laufenden III. (N. oculomotorius), IV. (N. trochlearis) und VI.(N. abducens) Hirnnerven zu Augenmuskelparesen mit entsprechenden Doppelbildern führen. Bei akut auftretenden Sehstörungen in Verbindung mit stärksten, schlagartig einsetzenden Kopfschmerzen ist differenzialdiagnostisch an eine Einblutung in das HA (eine Hypophysenapoplexie) zu denken, die einen neurochirurgischen Notfall darstellt und eine sofortige Einweisung erfordert [27].

Tabelle 2. Symptome und Basisdiagnostik einer Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz (modifiziert nach [80])

Hypophysärer Hormonausfall	Resultierende Funktionsstörung	Symptome	Basisdiagnostik	Substitution
ACTH	Sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz	**Chronisch:** Müdigkeit, Blässe, Inappetenz, Gewichtsverlust **Akut:** Schwäche, Schwindel, Übelkeit, Hypotonie, Fieber, Schock	Morgencortisol (8:00): <100 nmol/l: Hypocortisolismus; >500 nmol/l: Ausschluss eines Hypocortisolismus	Hydrocortison, bei Stress/Krankheit entsprechende Anpassung
GH	Wachstumshormonmangel	Reduzierte Muskelmasse/-kraft, vermehrtes Bauchfett, Müdigkeit, Aufmerksamkeitsdefizite, Depressionen	IGF-1: tief	Ggf. Wachstumshormon s.c. 1×/tgl
FSH/LH	Hypogonadotroper Hypogonadismus	**Frauen:** Amenorrhö, Libidoverlust, Dyspareunie, Infertilität, Hautatrophie, Osteoporose **Männer:** Libidoverlust, Impotenz, Verlust/Reduktion der männlichen Sekundärbehaarung, Osteoporose	**Frau:** Estradiol, LH, FSH: tief **Mann:** Testosteron, LH, FSH: tief/inadäquat normal	**Frau:** Prämenopause zyklische Östrogen-/Gestagen-Gabe; Postmenopause keine Therapie **Mann:** Testosteron (Depot-Injektion)
TSH	Zentrale Hypothyreose	Müdigkeit, Kälteintoleranz, Obstipation, trockene Haut, mentale Verlangsamung, Gewichtszunahme	fT4: tief TSH: meist normal	L-Thyroxin gemäss normaler fT4 Zielwerte

© 2018 Hogrefe Veröffentlicht unter der Hogrefe OpenMind-Lizenz (https://doi.org/10.1026/a000002)

Inzidentalome

Inzidentalome sind asymptomatische HA, die im Rahmen einer kranialen Magnetresonanztomografie (MRT) oder Computertomografie (DT) diagnostiziert werden, bildgebenden Untersuchungen, die ursprünglich nicht aufgrund eines Adenomverdachts durchgeführt wurden. Zur Evaluation der Behandlungsindikation sollten auch diese HA frühzeitig einem spezialisierten Zentrum vorgestellt werden [28].

Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose eines HA wird anhand der vom Patienten präsentierten Symptomkonstellation in Kombination mit der endokrinologischen Labordiagnostik und bildgebenden Untersuchung gestellt. Die definitive Diagnose kann oft erst aufgrund der immunhistochemischen Klassifizierung postoperativ (histologisch) gesichert werden.

Endokrinologische Labordiagnostik

Generell wird empfohlen, bei allen Patienten mit einem Inzidentalom eine sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung durchzuführen und in der Regel mit einer Laboruntersuchung zu ergänzen [29]. Auf Grund der zirkadianen Rhythmik (insbesondere von Cortisol und Testosteron) ist eine Blutentnahme am frühen Morgen anzustreben (der nüchterne Zustand des Patienten ist dabei weniger entscheidend). Es ist darauf hinzuweisen, dass die alleinige Bestimmung der hypophysären Hormone keine geeignete Untersuchung ist, da diese häufig im Normbereich liegen (inadäquat normal).

Zur labordiagnostischen Basisuntersuchung bei Verdacht auf eine hypophysäre Über- oder Unterfunktion aufgrund eines HA gehört die Bestimmung von Cortisol, GH, IGF-1, TSH, fT4, LH/FSH, Testosteron/Östradiol und Prolaktin. Die Bestimmung von Prolaktin spielt eine Sonderrolle in der endokrinologischen Abklärung, da Prolaktinome als einzige HA einer effektiven medikamentösen Therapie zugänglich sind. Eine Prolaktin-Serumkonzentration von mehr als 200 ng/ml ist für ein Prolaktinom nahezu beweisend [21]. Zu beachten ist aber, dass es zahlreiche andere mögliche Gründe für eine Hyperprolaktinämie gibt, darunter: Schwangerschaft/Stillzeit, Hypothyreose, chronische Niereninsuffizienz und Medikamentennebenwirkungen (typisch vor allem bei Dopaminantagonisten, also speziell Antiemetika und Neuroleptika) [30, 31]. Auch die Kompression des Hypophysenstiels durch ein Hypophysenmakroadenom oder andere supraselläre Tumoren kann durch die Unterbrechung der hypothalamischen Inhibition zu einer erhöhten Prolaktinausschüttung führen (Stalk-Effect) [31]. Zur weiteren differenzialdiagnostischen und funktionellen Abklärung der HA sind gelegentlich zusätzlich Funktionstests notwendig (Tabelle 1).

Die Beurteilung der endokrinologischen Untersuchungen ist komplex und bietet viele Fallstricke, sodass frühzeitig die Zusammenarbeit mit einem endokrinologisch erfahrenen Facharzt gesucht werden sollte. Häufige Fehler sind die Bestimmung des Cortisols am Morgen bei Verdacht auf einen Cortisol-Exzess, die Bestimmung von Testosteron im späteren Tagesverlauf und die vorschnelle Interpretation einer Hyperprolaktinämie als Prolaktinom. Es ist zudem zu beachten, dass ein Diabetes insipidus mit Polyurie/-dipsie kein typischer Befund bei Hypophysenadenomen darstellt. Vielmehr sollte dies die differenzialdiagnostische Abklärung in eine andere Richtung lenken; zu bedenken sind dabei insbesondere ein Kraniopharyngeom, Germinom, granulomatöse (Histiozytose, Sarkoidose) oder entzündliche (infektiös oder Autoimmuninfundibulitis) Erkrankungen. Die Abklärung beinhaltet den Ausschluss einer Hyperglykämie, Hyperkalzämie und einer Hypokaliämie. Je nach Befunden kann ein Durstversuch (über Nacht oder stationär) durchgeführt werden; die Bestimmung von ADH oder Copeptin ist in diesem Zusammenhang nicht notwendig oder sinnvoll.

Radiologische Diagnostik

Eine weitere bildgebende Diagnostik sollte in zwei Fällen angestrebt werden:

1. Bei Patienten mit endokrinologisch nachgewiesener Funktionsstörung der Hypophyse.
2. Bei Patienten mit Symptomen hinweisend für eine Raumforderung im Bereich der Sella.

Die hochauflösende MRT-Untersuchung ist der Goldstandard zur weiteren bildgebenden Abklärung eines HA [29]. Die Untersuchung sollte mit und ohne Kontrastmittel durchgeführt werden und die Sellaregion sowie die para- und suprasellären Strukturen in koronaren, sagittalen und axialen Schichten darstellen. Weiterführende Untersuchungen wie das dynamische MRI sind nur unter speziellen Bedingungen notwendig [32, 33]. Eine CT-Bildgebung ist nur indiziert zur präoperativen und differenzialdiagnostischen Abklärung atypischer Knochenarrosionen sowie bei Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung [34].

Ophthalmologische Unterschung

Bei Verdacht auf eine Affektion des N. opticus sollte der Patient eine weiterführende augenärztliche Abklärung erhalten. Diese beinhaltet die Visusbestimmung, eine standardisierte Computerperimetrie des Gesichtsfelds sowie gelegentlich die optische Kohärenztomografie (OCT). Bei allen Makroadenomen ist eine ophthalmologische Untersuchung empfohlen, da sich selbst bei klinisch asymptomatischen Patienten ein pathologischer Befund zeigen kann. In einem Review von 1719 Patienten mit nicht sezernierenden HA zeigten 46 % einen potenziell reversiblen Gesichtsfeldausfall [28].

https://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003035 - Sunday, April 28, 2024 3:56:04 AM - IP Address:3.21.244.14

© 2018 Hogrefe Veröffentlicht unter der Hogrefe OpenMind-Lizenz (https://doi.org/10.1026/a000002)

https://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003035 - Sunday, April 28, 2024 3:56:04 AM - IP Address:3.21.244.14

Inzidentalome

Das empfohlene Procedere bei der Erstdiagnose eines Inzidentaloms ist skizziert in Abbildung 2. Klinisch asymptomatische, nichtsezernierende Mikroadenome sowie asymptomatische Mikroprolaktinome können primär beobachtet werden. Bei Beschwerdefreiheit ist eine erneute Verlaufskontrolle nach sechs bis zwölf Monaten empfohlen; sollte sich innerhalb der ersten drei jährlichen Verlaufskontrollen ein stationärer Befund zeigen, ist eine fortschreitende Ausweitung des Kontrollintervalls möglich [29, 35]. Eine aktuelle Übersichtsarbeit gibt das Risiko einer Grössenprogredienz von endokrin-inaktiven HA über einen Beobachtungszeitraum von acht Jahren bei 10 % für Mikroadenome und 24 % für Makroadenome an [35]. Ein Adenomwachstum, eine Hypophyseninsuffizienz oder das Auftreten von Visus- oder Gesichtsfeldausfällen dienen als Grundlage für eine Therapieentscheidung.

Differenzialdiagnose

Eine Hypophysen-Hyperplasie tritt gehäuft physiologisch während der Schwangerschaft oder des Stillens auf, ausserdem bei schweren Psychosen sowie bei länger anhaltender schwerer primärer Hypothyrose, was gelegentlich zu einer Fehldiagnose eines HA führt [36].

Bei der Erstdiagnose eines HA sollte differenzialdiagnostisch ebenfalls an andere intra- und supraselläre Tumoren (z.B. Kraniopharyngeome, Germinome, Chordome, Pituicytome) sowie benigne Zysten (arachnoidale Zysten, Zyste der Rathke-Tasche, Epidermoidzysten) gedacht werden [37, 38]. Auch paraselläre Prozesse (Meningeome, Gliome, Metastasen, Lymphome) können aufgrund ihrer Massenwirkung eine ähnliche Symptomatik hervorrufen (Kopfschmerzen, Gesichtsfeldausfälle) und in seltenen Fällen zu einer hypophysären Über- oder Unterfunktion führen [37]. Ebenfalls müssen entzündlich-granulomatöse (Sarkoidose, Tuberkulose, Histiozytose), infektiöse (Hypophysen-Abszess) sowie (auto-)immunologische Prozesse (Hypophysitis/Infundibulitis) ausgeschlossen werden [39]. Aufgrund der engen Beziehung zum Sinus cavernosus können arteriovenöse Fisteln in seltenen Fällen zu einer artifiziellen Vergrösserung der Hypophyse führen [40].

Therapie

Die klinische Symptomatik und das Wachstumsverhalten der HA bestimmen die Indikation zur Behandlung. Der Adenomtyp, das Stadium sowie die Art der Hormonüberproduktion bedingen die Methode der Behandlung.

Für die Mehrzahl der behandlungsbedürftigen HA bleibt die operative Resektion der Goldstandard [41–43]. Eine

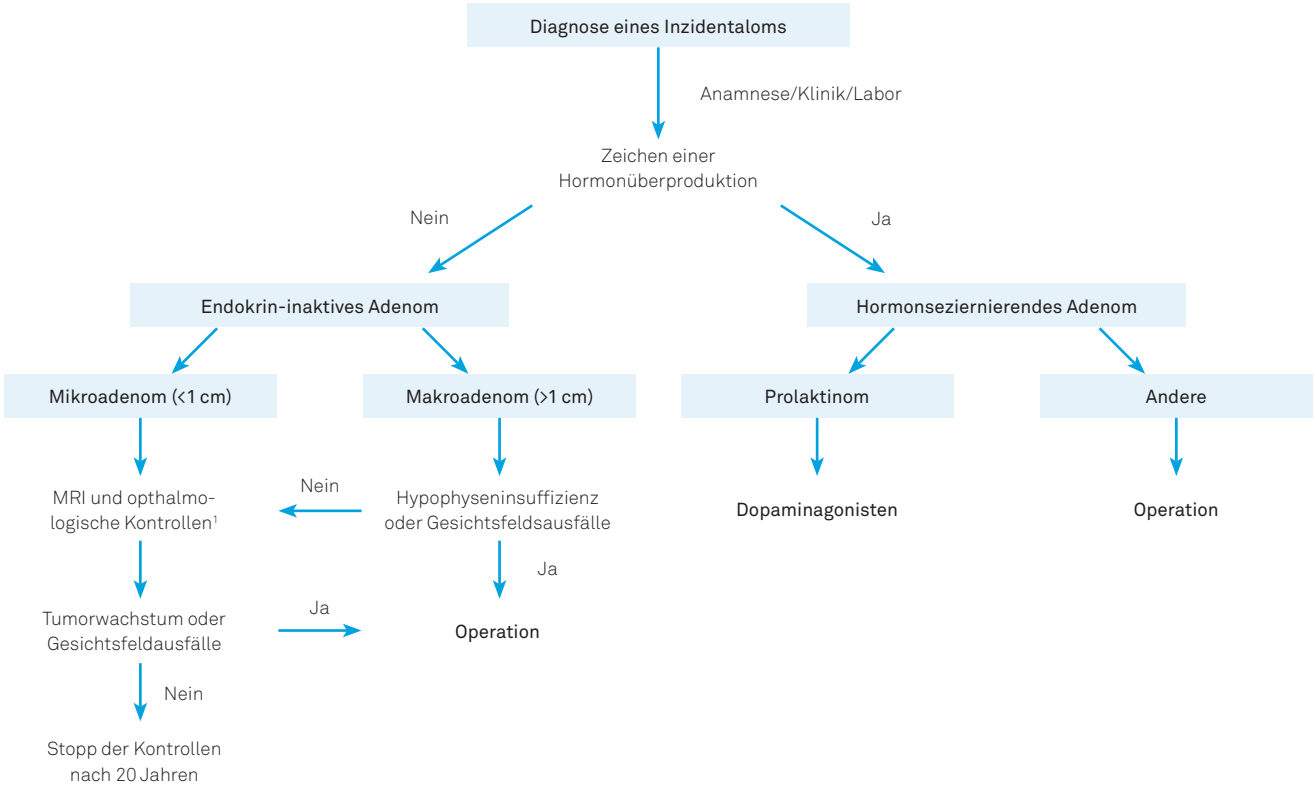

Abbildung 2. Algorithmus bei Erstdiagnose eines Inzidentaloms (modifiziert nach [28, 35]).
[1]Wiederholung von MRI und ophthalmologischer Untersuchung inkl. Goldberg-Perimetrie nach sechs bis zwölf Monaten. Danach jährlich für die ersten drei Jahre nach Diagnosestellung. Bei unauffälligen Befunden kann nach drei Jahren eine Ausweitung des Verlaufskontrollintervalls durchgeführt werden.

© 2018 Hogrefe Veröffentlicht unter der Hogrefe OpenMind-Lizenz (https://doi.org/10.1026/a000002)

Ausnahme stellt das Prolaktinom dar, das mittels Dopaminagonisten medikamentös therapiert werden sollte [44, 45].

Die Ziele jeder HA-Behandlung sind:
1. Ersatz ausfallender Hormone (insbesondere der vital essenziellen, Cortisol!)
2. Korrektur/Reduktion einer allfällig exzessiven Hormonproduktion
3. Behebung/Reduzierung des Tumormasseneffekts

Primär chirurgische Therapie

Die chirurgische Resektion ist die bevorzugte Therapieoption für symptomatische oder grössenprogrediente hormoninaktive Adenome, wie auch für die meisten hormonproduzierenden Adenome mit der Ausnahme des Prolaktinoms [41–43]. Ziel ist die komplette Adenomektomie mit Erhaltung des gesunden Gewebes und der Hypophysenfunktion [46]. Bei präoperativ bestehender Nebennierenrinden-Insuffizienz ist eine perioperative Stress-Prophylaxe mittels Hydrocortison-Substitution indiziert. Über 95 % aller operativ zu behandelnden HA können über den transnasalen transsphenoidalen Weg reseziert werden [47]. Der transnasale transsphenoidale Weg ermöglicht hierbei den direktesten Zugang zur Hypophyse und bietet dem Patienten das kosmetisch attraktivste Ergebnis ohne sichtbare Narbenbildung [48, 49]. Die transkranielle Operation über eine Trepanation der Schädelkalotte (Kraniotomie) wird heutzutage beschränkt auf besonders grosse, nach supra- oder parasellär wachsende HA [47].

Kurz zusammengefasst wird bei der transsphenoidalen Adenomresektion im hinteren Nasenbereich eine Sphenoidotomie unter Erhaltung der A. sphenopalatina durchgeführt. Die Vorderwand des Sinus sphenoidalis wird eröffnet, wobei die vordere Wand und der Boden der Sella zum Vorschein kommem. Über eine Eröffnung des Sellabodens erreicht man die Hypophyse. Zur Resektion des HA muss die Dura mater bis zum medialen Rand des Sinus cavernosus eröffnet werden, damit anschliessend die lateralen Grenzen inspiziert werden können. Nach Abschluss der Adenomresektion wird bei intraoperativ starkem Liquorfluss zur Vermeidung eines Liquorlecks häufig ein Fascia-lata-Interponat aus dem Oberschenkel benutzt [50].

Moderne Konzepte in der Hypophysenadenomchirurgie

Ziel der Entwicklungen in der Hypophysenadenomchirurgie ist die Reduzierung des Operationsrisikos nach dem durch das Universitätsspital Zürich mitgeprägtem Konzept der «maximal sicheren Resektion» [51, 52]. Das Konzept beschreibt die Philosophie der vollständigen bis grösstmöglichen Tumorentfernung unter Bewahrung der neurologischen Funktionen des Patienten. Entscheidend zum Erreichen dieses Therapieziels ist die Erfahrung des Chirurgen unterstützt durch moderne Technologie [51, 53]. Eine ausreichende operative Fallzahl in einem Hypophysenzentrum stellt hierbei den optimalen Ablauf mit einer niedrigen Komplikationsrate sicher [4, 51, 54–56].

Seit Ende der 1990er Jahre hat sich in grossen Zentren die endoskopisch assistierte Technik zur transsphenoidalen Adenomextirpation durchgesetzt, die im Vergleich zur Durchführung der klassisch mikroskopisch assistierten Chirurgie eine verbesserte Visualisierung der umgebenden Strukturen ermöglicht [57–59]. Zur modernen Schädelbasischirurgie gehört ebenfalls die Verwendung einer intraoperativen Neuronavigation zur Referenzierung einer präoperativ durchgeführten MR-Bildgebung mit dem Kopf des Patienten. Erfahrene Kliniken setzen vermehrt auf die Durchführung einer intraoperativen, hochauflösenden MR-Bildgebung, die die Sicherheit der Operation erhöht und eine Resektionskontrolle und gegebenenfalls notwendige Nachresektion noch während der Operation ermöglicht [51, 52, 60]. Dies ist besonders wichtig bei der Resektion hormonproduzierender Adenome. Die Durchführung einer intraoperativen 3-Tesla-MR-Bildgebung führt nach unseren Erfahrungen zu einer höheren Resektionsrate und ermöglicht es dem Operateur, seinem Patienten direkt postoperativ eine sichere Aussage über den Resektionsgrad zu machen [51].

Medikamentöse Therapie

Prolaktinome stellen innerhalb der HA eine Ausnahme dar, da sie in der Mehrzahl primär medikamentös erfolgreich therapiert werden können [44]. Die Therapie mit Dopaminagonisten (heute in der Regel Cabergolin) führt über eine Hemmung der Prolaktinsekretion in mehr als 90 % aller Fälle zu einer Normalisierung der Prolaktinwerte im Blut, wobei in der Regel eine Langzeitbehandlung erforderlich ist [61]. Die Behandlung mit Dopaminagonisten führt dabei zu einer Reduktion der Tumorgrösse, zu einem Rückgang der Sehstörungen und einer Verbesserung der Fertilität, wobei die Ansprechrate je nach Fallserie variiert. Zu den häufigeren Nebenwirkungen von Dopaminagonisten gehören Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit. Der Einsatz ist auch bei bestehendem Kinderwunsch und evtl. in der Schwangerschaft möglich, sollte jedoch von einem Experten evaluiert werden [62].

Die medikamentöse Therapie von anderen hormonproduzierenden HA ist deutlich weniger effektiv. Sie ist in der Regel zu beschränken auf Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten als nicht fit genug für eine Operation eingeschätzt werden, sowie sekundär für unvollständig resezierte Adenome. Bei Patienten mit Akromegalie können Somatostatin-Analoga (Octreotid/Lanreotid/Pasireotid) die GH-Sekretion unterdrücken und somit zu einer Symptomlinderung und gelegentlich auch zu einer Volumenreduktion des GH-sezernierenden Adenoms führen. Im Falle ACTH-sezernierender Adenome kann die Glukokortikoid-Produktion und -Wirkung auf verschiedenen Ebenen (Hypophyse/Nebennierenrinde/periphere Hormonrezeptoren) beeinflusst werden. Die medikamentöse Therapie führt dabei zu einer Symptomlinderung, zeigt jedoch nur bedingt Auswirkungen auf die Tumorgrösse und die Herstellung der normalen Hypophysenfunktion [43].

https://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003035 - Sunday, April 28, 2024 3:56:04 AM - IP Address:3.21.244.14

© 2018 Hogrefe Veröffentlicht unter der Hogrefe OpenMind-Lizenz (https://doi.org/10.1026/a000002)

https://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003035 - Sunday, April 28, 2024 3:56:04 AM - IP Address:3.21.244.14

Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie kann als adjuvante Behandlung, bei Therapieversagern unter medikamentöser oder chirurgischer Therapie sowie bei unvollständiger Resektion diskutiert werden. Die primäre Strahlentherapie kommt aufgrund der zeitlich verzögerten Wirkung auf Hormonsekretion sowie Tumorgrösse nur infrage, wenn eine medikamentöse oder chirurgische Therapie nicht möglich bzw. kontraindiziert ist. Es wird zwischen der stereotaktischen Radiochirurgie mittels einer einmalig hochdosierten Bestrahlung (z.B. Gamma Knife, Protonentherapie) und der fraktionierten niedrigdosierten Strahlentherapie über mehrere Tage und Wochen unterschieden. Die stereotaktische Radiochirurgie wird bevorzugt bei kleineren Befunden angewendet, während die fraktionierte Strahlentherapie zu besseren Ergebnissen bei grösseren HA führt [63–65]. Allgemein birgt die Bestrahlung ein relativ hohes Risiko für die Entwicklung einer Hypophyseninsuffizienz, je nach Verfahren tritt diese in bis zu 5–30 % der Fälle nach zehn Jahren auf, weshalb Patienten über die Notwendigkeit einer lebenslangen Beobachtung aufgeklärt werden sollten [66–70].

Prognose und Nachbehandlung

Bei Patienten mit vollständiger HA-Resektion und hormoneller Remission sollten zum Ausschluss eines Rezidivs weitere bildgebende Verlaufskontrollen und Laborkontrollen in sich ausweitenden Intervallen bis zu 20 Jahre nach Operation durchgeführt werden [21]. Patienten mit unvollständiger Resektion oder ausbleibender Remission bedürfen eventuell einer erneuten Operation oder einer weiteren medikamentösen Therapie, die sich auf das Adenom oder das Zielorgan (z.B. Nebennieren bei M. Cushing) des pathologisch erhöhten Hormons richtet [4].

Eine vollständige Resektion kann in 56–96 % der endokrin-inaktiven HA erreicht werden, wobei das Resektionsergebnis abhängig ist von der Grösse und Ausdehnung des HA und die hohe Spannbreite auf die Bedeutung eines erfahrenen Operationsteams hinweist [53, 59, 71]. Eine aktuelle Meta-Analyse konstatiert eine endokrine Remissionsrate von 54–90 % bei hormonsezernierenden HA [71]. Allgemein empfehlen erfahrene Hypophysenchirurgen eine Konzentration der Operationen auf Zentren mit mehr als 25 Hypophyseneingriffen im Jahr [55, 56]. Wir haben die Erfahrung gemacht, dass die bestmögliche Betreuung der Patientin über eine gemeinsame neurochirurgische und endokrinologische Sprechstunde gewährleistet wird und komplizierte Fälle in einem regelmässig tagenden interdisziplinären Hypophysenboard besprochen werden sollten.

In den Händen von erfahrenen Operateuren sind Komplikationsraten niedrig. Grosse Fallserien und Reviews transsphenoidaler HA-Operationen zeigen die Risiken eines Liquorlecks bei 0–6 %, intrazerebrale Blutungen oder Verletzungen der Carotis interna (<1 %), Meningitis (<1 %), Epistaxis (<2 %), Diabetes insipidus (3–6 %) und Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz (2–14 %) [54, 71]. Da die operative Mortalität mit <0,6 % sehr niedrig ist, rückt die postoperative Lebensqualität der Patienten in den Vordergrund [72]. Neben einer postoperativ persistierenden Hypophyseninsuffizienz und anhaltenden Kopfschmerzen klagen Patienten im Verlauf gelegentlich über trockene Schleimhäute, eine leichte Geruchsminderung und geschwollene Schleimhäute [73–75].

Stetige Fortschritte in den minimal-invasiven chirurgischen Methoden und die enge Verzahnung der neurochirurgischen, endokrinologischen und oto-rhino-laryngologischen Nachbehandlung lassen hier auf eine weitere Senkung der therapiebezogenen Morbidität hoffen [48, 49, 51, 76–78].

Fazit für die Praxis

Obwohl das HA als benigner (WHO 1) Tumor klassifiziert wird, kann der Patient unter schwerwiegenden Beschwerden leiden. Die klinischen Leitsymptome sind dabei vielfältig, oft anfänglich diskret ausgeprägt, und können eine schleichende Verschlechterung zeigen, weshalb die Diagnose eines HA meist verspätet gestellt wird. Die partielle oder komplette Befundkonstellation aus Kopfschmerzen, visuellen und perimetrischen Ausfällen sowie Symptomen einer Hypophysen-Über- oder Unterfunktion sollte differenzialdiagnostisch an ein HA denken lassen.

Die weitere diagnostische und ggf. therapeutische Abklärung beinhaltet die endokrinologische Standortbestimmung sowie die Durchführung einer kraniellen MRT-Bildgebung. Bei akut auftretenden Sehstörungen in Verbindung mit stärksten, schlagartig einsetzenden Kopfschmerzen muss der neurochirurgische Notfall (innerhalb 24 h) einer Hypophysenapoplexie umgehend mittels CT oder MRT ausgeschlossen werden.

Die transsphenoidale Resektion ist der Goldstandard für symptomatische oder grössenprogrediente HA. Moderne Operationsmethoden wie die Resektionskontrolle mittels intraoperativer 3-Tesla-MRT-Bildgebung unterstützen den Operateur bei dem Ziel der Komplettresektion. Prolaktinome können hingegen in >90 % Fälle mittels medikamentöser Therapie durch Dopaminagonisten therapiert werden; vor Start einer Therapie müssen jedoch andere Gründe einer Hyperprolaktinämie ausgeschlossen werden. Das Management von Patienten mit einem HA benötigt die interdisziplinäre Zusammenarbeit in Diagnostik, Therapie und Nachsorge durch ein eingespieltes Team aus Neurochirurgen, Endokrinologen, Oto-Rhino-Laryngologen und Neuro-Ophthalmologen. Experten empfehlen die Behandlung von Patienten in nationalen Referenzzentren mit hohen Fallzahlen [54–56].

© 2018 Hogrefe Veröffentlicht unter der Hogrefe OpenMind-Lizenz (https://doi.org/10.1026/a000002)

https://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003035 - Sunday, April 28, 2024 3:56:04 AM - IP Address:3.21.244.14

Key messages

- Das Hypophysenadenom ist ein gutartiger Tumor, entstehend aus den parenchymatösen Zellen des Hypophysenvorderlappens.
- Zu unterscheiden sind klinisch endokrin-inaktive Hypophysenadenome und hormonsezernierende Hypophysenadenome.
- Die klinische Symptomatik ist abhängig von der hormonellen Über- oder Unterfunktion sowie neurologischen Ausfällen aufgrund der Kompression umliegender Strukturen durch das Hypophysenadenom. Häufig sind Visus- und Gesichtsfeldausfälle sowie Kopfschmerzen.
- Hormonsezernierende Hypophysenadenome sind Prolaktinome, Wachstumshormon-produzierende (Somatotropin) Adenome, kortikotrope Adenome, selten thyreotrope und gonadotrope Adenome. Typische Syndrome sind die Hyperprolaktinämie (Prolaktin), Akromegalie (GH), Morbus Cushing (ACTH) und selten eine zentrale Hyperthyreose.
- Die sorgfältige diagnostische Abklärung beinhaltet die endokrinologische Standortbestimmung sowie eine MRI-Bildgebung der Sellaregion mit und ohne Kontrastmittel.
- Die chirurgische Therapie durch eine transsphenoidale Resektion ist der Goldstandard für symptomatische oder grössenprogrediente Hypophysenadenome.
- Moderne Operationstechniken wie das hochauflösende 3-Tesla-intraoperative-MR unterstützen den Chirurgen in der maximal-sicheren Resektion und erhöhten die Erfolgsrate.
- Kleinere endokrin-inaktive Hypopyhsenadenome sowie asymptomatische Prolaktinome können primär beobachtet werden. Symptomatische Prolaktinome sollten mittels Dopaminagonisten medikamentös therapiert werden.
- In einem interdisziplinären Behandlungsteam sollten Neurochirurgen und Endokrinologen prä-, peri- und postoperativ kooperieren. Die Behandlung sollte in Referenzzentrum mit hoher Fallzahl durchgeführt werden.

Lernfragen

1. Welche Aussage(n) treffen zu? Das Hypophysenadenom ...(Einfachauswahl)
   a) ist eine der häufigsten Ursachen einer Hypophyseninsuffizienz.
   b) manifestiert sich gelegentlich durch Sehstörungen und Gesichtsfeldausfälle.
   c) entsteht aus Zellen des Adenohypophyse.
   d) sollte in einem Referenzzentrum mit hoher Fallzahl behandelt werden.
   e) Alle Aussagen treffen zu.

2. Welche Symptome sind bei Erstdiagnose eines Hypophysenadenoms am wenigsten zu erwarten? (Einfachauswahl)
   a) Diabetes insipidus
   b) Kopfschmerzen
   c) Sehstörungen
   d) Zyklusstörungen, Infertilität und Amenorrhöe bei der Frau
   e) Libido und Potenzverlust beim Mann

3. Welche Aussage bzgl. der Diagnostik und Therapie von Hypophysenadenomen trifft nicht zu? (Einfachauswahl)
   a) Bei plötzlich auftretenden Kopfschmerzen in Verbindung mit einer schlagartig einsetzenden Augenmotilitätsstörung oder Visusminderung sollte differenzialdiagnostisch an eine Hyophysenapoplexie gedacht werden und umgehend eine Bildgebung durchgeführt werden.
   b) Die diagnostische Angiografie stellt aufgrund einer hohen Sensitivität und Spezifität in der Detektion von Hypophysenadenomen den diagnostischen Goldstandard dar.
   c) Bei Prolaktinomen kann in >90 % aller Fälle eine medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten zu einer Normalisierung der Blutprolaktinwerte führen.
   d) Die endoskopische transphenoidale Resektion ist der heutige Goldstandard in der Behandlung von symptomatischen hormoninaktiven Hypophsenadenomen.

4. Welches Krankheitsbild/Syndrom ist nicht erklärbar durch ein hormonproduzierendes Hypophysenadenom? (Einfachauswahl)
   a) M. Cushing
   b) Akromegalie
   c) Hyperprolaktinämie
   d) Primäre Hyperthyreose
   e) Hypogonadotroper Hypogonadismus

© 2018 Hogrefe Veröffentlicht unter der
Hogrefe OpenMind-Lizenz (https://doi.org/10.1026/a000002)

Bibliografie

1. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe H-J, Petersenn S: Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. Eur J Endocrinol 2007; 156: 203–216.
2. Gsponer J, De Tribolet N, Déruaz JP, et al.: Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. Medicine (Baltimore) 1999; 78: 236–269.
3. Dworakowska D, Grossman AB: The pathophysiology of pituitary adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23: 525–541.
4. Arafah BM, Nasrallah MP: Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. Endocr Relat Cancer 2001; 8: 287–305.
5. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG: Pituitary incidentalomas: A guide to assessment, treatment and follow-up. Maturitas 2016; 92: 143–149.
6. Brue T, Castinetti F: The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas. Orphanet J Rare Dis 2016; 11: 135.
7. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al.: The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. Cancer 2004; 101: 613–619.
8. Fontana E, Gaillard R: [Epidemiology of pituitary adenoma: results of the first Swiss study]. Rev Med Suisse 2009; 5: 2172–2174.
9. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T: Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4268–4275.
10. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH: Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72: 377–382.
11. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A: High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liège, Belgium. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4769–4775.
12. Gittleman H, Ostrom QT, Farah PD, et al.: Descriptive epidemiology of pituitary tumors in the United States, 2004–2009. J Neurosurg 2014; 121: 527–535.
13. McDowell BD, Wallace RB, Carnahan RM, Chrischilles EA, Lynch CF, Schlechte JA: Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. Pituitary 2011; 14: 23–30.
14. Day PF, Loto MG, Glerean M, Picasso MFR, Lovazzano S, Giunta DH: Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. Arch Endocrinol Metab 2016; 60: 554–561.
15. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, et al.: The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. Eur J Endocrinol 2014; 171: 519–526.
16. Melmed S: Pathogenesis of pituitary tumors. Nat Rev Endocrinol 2011; 7: 257–266.
17. Bassett JH, Forbes SA, Pannett AA, et al.: Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Hum Genet 1998; 62: 232–244.
18. Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L: GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. Nature 1989; 340: 692–696.
19. Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, et al.: Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 761–767.
20. Ezzat S, Zheng L, Zhu X-F, Wu GE, Asa SL: Targeted expression of a human pituitary tumor-derived isoform of FGF receptor-4 recapitulates pituitary tumorigenesis. J Clin Invest 2002; 109: 69–78.
21. Molitch ME: Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. JAMA 2017; 317: 516–524.
22. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM: Hypopituitarism. Lancet 2016; 388: 2403–2415.
23. Shou X, Li S, Wang Y, Zhao Y, Jia P, Zhou L: Treatment of pituitary adenomas with a transsphenoidal approach. Neurosurgery 2005; 56: 249–256.
24. Forsyth PA, Posner JB: Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. Neurology 1993; 43: 1678–1683.
25. Gravdahl GB, Tronvik EA, Fougner SL, Solheim O: Pituitary adenoma and non-acute headache: is there an association, and does treatment help? World Neurosurg 2016; 92: 284–291.
26. Wolf A, Goncalves S, Salehi F, et al.: Quantitative evaluation of headache severity before and after endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. J Neurosurg 2016; 124: 1627–1633.
27. Briet C, Salenave S, Bonneville J-F, Laws ER, Chanson P: Pituitary apoplexy. Endocr Rev 2015; 36: 622–645.
28. Molitch ME: Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. Endocrinol Metab Clin North Am 2008; 37: 151–171.
29. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al.: Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 894–904.
30. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A: Hyperprolactinemia and prolactinomas. Endocrinol Metab Clin North Am 2008; 37: 67–99.
31. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK: Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. J Clin Neurosci 2015; 22: 1562–1567.
32. Guo Q, Young WF, Erickson D, Erickson B: Usefulness of dynamic MRI enhancement measures for the diagnosis of ACTH-producing pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf) 2015; 82: 267–273.
33. Romano A, Coppola V, Lombardi M, et al.: Predictive role of dynamic contrast enhanced T1-weighted MR sequences in presurgical evaluation of macroadenomas consistency. Pituitary 2017; 20: 201–209.
34. Rennert J, Doerfler A: Imaging of sellar and parasellar lesions. Clin Neurol Neurosurg 2007; 109: 111–124.
35. Molitch ME: Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23: 667–675.
36. Horvath E, Kovacs K, Scheithauer BW: Pituitary hyperplasia. Pituitary 1999; 1: 169–179.
37. Kovacs K, Horvath E: The differential diagnosis of lesions involving the sella turcica. Endocr Pathol 2001; 12: 389–395.
38. Zada G, Lin N, Ojerholm E, Ramkissoon S, Laws ER: Craniopharyngioma and other cystic epithelial lesions of the sellar region: a review of clinical, imaging, and histopathological relationships. Neurosurg Focus 2010; 28: E4.
39. Carpinteri R, Patelli I, Casanueva FF, Giustina A: Pituitary tumours: inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23: 639–650.
40. Shigematsu Y, Korogi Y, Kitajima M, et al.: Abnormal perfusion of the pituitary gland secondary to dural arteriovenous fistulas in the cavernous sinus: dynamic MR findings. Am J Neuroradiol 2003; 24: 930–936.
41. Swearingen B: Update on pituitary surgery. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1073–1081.
42. Miller BA, Ioachimescu AG, Oyesiku NM: Contemporary indications for transsphenoidal pituitary surgery. World Neurosurg 2014; 82: 147–151.
43. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, et al.: Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2454–2462.
44. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al.: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 273–288.
45. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK: Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies. J Clin Neurosci 2015; 22: 1568–1574.
46. Couldwell WT: Transsphenoidal and transcranial surgery for pituitary adenomas. J Neurooncol 2004; 69: 237–256.
47. Pratheesh R, Rajaratnam S, Prabhu K, Mani SE, Chacko G, Chacko AG: The current role of transcranial surgery in the management of pituitary adenomas. Pituitary 2013; 16: 419–434.

https://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003035 - Sunday, April 28, 2024 3:56:04 AM - IP Address:3.21.244.14

© 2018 Hogrefe Veröffentlicht unter der Hogrefe OpenMind-Lizenz (https://doi.org/10.1026/a000002)

48. McCoul ED, Bedrosian JC, Akselrod O, Anand VK, Schwartz TH: Preservation of multidimensional quality of life after endoscopic pituitary adenoma resection. J Neurosurg 2015; 123: 813–820.
49. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws ER, Couldwell WT: The history and evolution of transsphenoidal surgery. J Neurosurg 2001; 95: 1083–1096.
50. Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F, Valente V, De Divitiis E: Sellar repair in endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: results of 170 cases. Neurosurgery 2002; 51: 1365–1371.
51. Serra C, Burkhardt J-K, Esposito G, et al.: Pituitary surgery and volumetric assessment of extent of resection: a paradigm shift in the use of intraoperative magnetic resonance imaging. Neurosurg Focus 2016; 40: E17.
52. Sylvester PT, Evans JA, Zipfel GJ, et al.: Combined high-field intraoperative magnetic resonance imaging and endoscopy increase extent of resection and progression-free survival for pituitary adenomas. Pituitary 2015; 18: 72–85.
53. Kim JH, Lee JH, Lee JH, Hong AR, Kim YJ, Kim YH. Endoscopic transsphenoidal surgery outcomes in 331 nonfunctioning pituitary adenoma cases following a single surgeon learning curve. World Neurosurg 2018; 109: e409-e416.
54. Berker M, Hazer DB, Yücel T, et al.: Complications of endoscopic surgery of the pituitary adenomas: analysis of 570 patients and review of the literature. Pituitary 2012; 15: 288–300.
55. Barker FG, Klibanski A, Swearingen B: Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4709–4719.
56. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D: Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. Neurosurgery 1997; 40: 225–236.
57. Rolston JD, Han SJ, Aghi MK: Nationwide shift from microscopic to endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. Pituitary 2016; 19: 248–250.
58. Elhadi AM, Hardesty DA, Zaidi HA, et al.: Evaluation of surgical freedom for microscopic and endoscopic transsphenoidal approaches to the sella. Neurosurgery 2015; 11(Suppl 2): 69–78.
59. Zaidi HA, Awad A-W, Bohl MA, et al.: Comparison of outcomes between a less experienced surgeon using a fully endoscopic technique and a very experienced surgeon using a microscopic transsphenoidal technique for pituitary adenoma. J Neurosurg 2016; 124: 596–604.
60. Patel KS, Yao Y, Wang R, Carter BS, Chen CC: Intraoperative magnetic resonance imaging assessment of non-functioning pituitary adenomas during transsphenoidal surgery. Pituitary 2016; 19: 222–231.
61. Liu JK, Couldwell WT.: Contemporary management of prolactinomas. Neurosurg Focus 2004; 16: E2.
62. Berinder K, Stackenäs I, Akre O, Hirschberg AL, Hulting A-L: Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 63: 450–455.
63. Stapleton CJ, Liu CY, Weiss MH: The role of stereotactic radiosurgery in the multimodal management of growth hormone-secreting pituitary adenomas. Neurosurg Focus 2010; 29: E11.
64. Wowra B, Stummer W: Efficacy of gamma knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas: a quantitative follow up with magnetic resonance imaging-based volumetric analysis. J Neurosurg 2002; 97: 429–432.
65. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, et al.: Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. Radiother. Oncol. 2009; 93: 597–601.
66. Zibar Tomšić K, Dušek T, Kraljević I, et al. Hypopituitarism after gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma. Endocr Res 2017; 42: 318–324.
67. Cohen-Inbar O, Ramesh A, Xu Z, Vance ML, Schlesinger D, Sheehan JP: Gamma knife radiosurgery in patients with persistent acromegaly or Cushing's disease: long-term risk of hypopituitarism. Clin Endocrinol (Oxf) 2016; 84: 524–531.
68. van den Bergh ACM, van den Berg G, Schoorl MA, et al.: Immediate postoperative radiotherapy in residual nonfunctioning pituitary adenoma: beneficial effect on local control without additional negative impact on pituitary function and life expectancy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67: 863–869.
69. Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Cantore G, Maurizi Enrici R: Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. J Neurooncol 2007; 84: 79–84.
70. Sicignano G, Losa M, del Vecchio A, et al.: Dosimetric factors associated with pituitary function after Gamma Knife Surgery (GKS) of pituitary adenomas. Radiother Oncol 2012; 104: 119–124.
71. Wen G, Tang C, Zhong C, et al.: Mononostril versus binostril endoscopic transsphenoidal approach for pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016; 11: e0153397.
72. Lobatto DJ, de Vries F, Zamanipoor Najafabadi AH, et al.: Preoperative risk factors for postoperative complications in endoscopic pituitary surgery: a systematic review. Pituitary 2018; 21: 84–97.
73. Pledger CL, Elzoghby MA, Oldfield EH, Payne SC, Jane JA: Prospective comparison of sinonasal outcomes after microscopic sublabial or endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenomas. J Neurosurg 2016; 125: 323–333.
74. Cheng Y, Xue F, Wang T-Y, et al.: Analyses and treatments of postoperative nasal complications after endonasal transsphenoidal resection of pituitary neoplasms. Medicine (Baltimore) 2017; 96: e6614.
75. Little AS, Kelly DF, Milligan J, et al.: Comparison of sinonasal quality of life and health status in patients undergoing microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary lesions: a prospective cohort study. J Neurosurg 2015; 123: 799–807.
76. Soyka MB, Serra C, Regli L, Meier E, Holzmann D: Long-term olfactory outcome after nasoseptal flap reconstructions in midline skull base surgery. Am J Rhinol Allergy 2017; 31: 334–337.
77. Theodros D, Patel M, Ruzevick J, Lim M, Bettegowda C: Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions. CNS Oncol 2015; 4: 411–429.
78. Serra C, Maldaner N, Muscas G, et al.: The changing sella: internal carotid artery shift during transsphenoidal pituitary surgery. Pituitary 2017; 20: 654–660.
79. Lake MG, Krook LS, Cruz SV: Pituitary adenomas: an overview. Am Fam Physician 2013; 88: 319–327.
80. Möller-Goede, Diane L; Sze, Lisa; Schmid C. Hypophyseninsuffizienz. Swiss Med Forum 2014; 14: 927–931.

Manuskript eingereicht: 12.05.2018
Manuskript angenommen: 14.05.2018
Interessenskonflikt: Die Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

Prof. Dr. med. Luca Regli
Klinik für Neurochirurgie
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstr. 10
8091 Zürich

luca.regli@usz.ch

Antworten zu den Lernfragen:
Antwort e) ist richtig.
Antwort a) ist richtig.
Antwort b) ist richtig.
Antwort d) ist richtig.

https://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1661-8157/a003035 - Sunday, April 28, 2024 3:56:04 AM - IP Address:3.21.244.14

© 2018 Hogrefe Veröffentlicht unter der
Hogrefe OpenMind-Lizenz (https://doi.org/10.1026/a000002)