

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik  
Tübingen  
Abteilung Innere Medizin IV  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-U. Häring**

**Lebensqualität, Kognition und  
Knochenstoffwechsel bei Patienten mit  
Hypophysenadenomen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Britta Besemer  
aus  
Kirchheim u. Teck**

**2011**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Gallwitz

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Klingberg

**Meinen Eltern**

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Die Hypophyse.....	2
1.2 Hypophysenadenome .....	3
1.3 Definition: Lebensqualität, Knochenstoffwechsel und Kognition ...	6
1.3.1 Lebensqualität.....	6
1.3.2 Knochenstoffwechsel .....	7
1.3.3 Kognition .....	8
1.4 Lebensqualität, Knochenstoffwechsel und Kognition bei Hypophysenpatienten .....	16
1.4.1 Lebensqualität bei Hypophysenpatienten.....	17
1.4.2 Knochenstoffwechsel bei Hypophysenpatienten .....	18
1.4.3 Kognition bei Hypophysenpatienten.....	18
1.4.3.1 Neuronale Plastizität .....	20
1.5 Ziel der Studie .....	21
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>23</b>
2.1 Studiendesign .....	23
2.2 Patientenkollektiv .....	23
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	23
2.4 Votum der Ethik-Kommission .....	24
2.5 Untersuchungen.....	25
2.5.1 Basisdiagnostik .....	25
2.5.2 Fragebogen QLS-H zur Lebensqualität.....	26
2.5.3 Knochenstoffwechsel .....	27
2.5.4 Neuropsychologische Tests .....	28
2.5.5 Statistik.....	38
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>39</b>

3.1	Patientencharakteristika .....	39
3.2	Lebensqualität .....	46
3.3	Knochenstoffwechsel .....	46
3.3.1	Knochendichte bei Hypophysenpatienten im Vergleich mit der Kontrolle .....	46
3.3.2	Knochendichte bei Hypophysenpatienten verschiedener Tumorentitäten .....	47
3.3.3	Knochendichte bei operierten und nicht operierten Hypophysenpatienten .....	49
3.3.4	Knochendichte bei operierten Hypophysenpatienten mit und ohne Radiotherapie .....	50
3.4	Neuropsychologische Tests .....	50
3.4.1	Kognition bei Hypophysenpatienten im Vergleich zur Kontrolle .....	50
3.4.2	Kognition bei Hypophysenpatienten mit und ohne Radiatio .....	54
3.4.3	Kognition bei Hypophysenpatienten mit und ohne Operation .....	55
3.4.4	Kognition operierter Hypophysenpatienten verschiedener Tumorentitäten .....	58
3.4.5	Korrelation von Alter bei Operation und Testergebnis .....	60
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>62</b>
4.1	Diskussion der Ergebnisse .....	62
4.1.1	Lebensqualität .....	62
4.1.2	Knochenstoffwechsel .....	63
4.1.3	Kognition .....	67
4.2	Schlussfolgerung und Ausblick .....	77
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>78</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>IX</b>

<b>Anhang - Referenzwerte Laborparameter.....</b>	<b>XX</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>XXII</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>XXIII</b>

## Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ADH	Vasopressin / antidiuretisches Hormon
AN	Altersnorm
Anti-T-AK	anti-Thyreoglobulin-Antikörper
Anti-TPO-AK	anti-Thyreoperoxidase-Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
BMD	Knochendichte (engl.: Bone mineral density)
CaHA	Calciumhydroxylapatit
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (engl.: Dual X-ray-Absorptiometry)
FSH	follikelstimulierendes Hormon
fT3	freies Trijodthyronin
fT4	freies Tetrajodthyronin (Thyroxin)
GH	Wachstumshormon (engl.: Growth Hormone)
GN	Gesamtnorm
GSI	Grundsätzliche psychische Belastung (engl.: Global Severity Index)
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision
IGF-1	Insulin-like-Growth-Faktor-1
LH	luteinisierendes Hormon
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test-B
OP	Operation
p	Signifikanz
PR	Prozentrang
PSDI	Intensität der Antworten (engl.: Positive Symptom Distress Index)

PST	Anzahl der Symptome (engl.: Positive Symptom Total)
PTHrP	engl.: Parathyroid-hormone related peptide
QCT	quantitative Computertomographie
QLS-H	Fragen zur Lebensqualität (engl. : Questions on Life Satisfaction- Hypopituitarism)
RT	Radiotherapie
SCL-90-R	Symptomcheckliste (engl.: Symptom Checklist-90-Revised)
SD	Standardabweichung (engl.: Standard Deviation)
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
Sv	Sievert
T1	VLMT: Summe aus Durchgang 1-5
T2	VLMT: Durchgang 7
T3	VLMT: Durchgang 5 minus Durchgang 7
T4	VLMT: Wiederekennungsleistung
TMT	engl.: Trail Making Test
TSH	Thyreotropin / Thyroidea-stimulierendes Hormon
VLMT	verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organisation)
25-OH-Vitamin-D3	25-Hydroxy-Vitamin-D3 (Calcifediol)
1,25-OH-Vitamin-D3	1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3 (Calcitriol)



# 1 Einleitung

Hypophysenadenome stellen ein überaus komplexes Erkrankungsbild dar und zeigen im Krankheitsverlauf Auswirkungen auf psychischer wie auch physischer Ebene.

Durch den krankheitsbedingten Hormonexzess oder sekundären Hormonmangel kommt es nicht nur zu sichtbaren körperlichen Veränderungen und Begleiterkrankungen, sondern auch zu Beeinträchtigungen der psychischen Verfassung, wie etwa depressiven Verstimmungen, sowie zu Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit der Betroffenen. Die meisten Patienten müssen sich zudem einer Operation unterziehen und häufig ein Leben lang Hormone substituieren. Diese Faktoren können die Lebensqualität eines Patienten bedeutend beeinträchtigen.

Die Komplexität von Hypophysenerkrankungen erfordert nicht nur ein interdisziplinäres Vorgehen mit Beteiligung der Endokrinologie, Neurochirurgie, Neuroradiologie, Ophthalmologie, Neuropathologie, Pädiatrie und Strahlentherapie, sondern ebenso die Berücksichtigung multipler Begleiterkrankungen, die auf dem Boden einer Hypophysenerkrankung entstehen können. Besonders der Knochenstoffwechsel, der eng mit dem Hormonhaushalt verknüpft ist, leidet unter Schwankungen der Hormonspiegel. So können schon junge Patienten als Folge eines Hypophysenadenoms von einer Osteopenie oder Osteoporose bedroht sein.

Ein noch unzureichend erforschtes Thema sind jedoch besonders die Auswirkungen der Hypophysenerkrankung auf kognitive Leistungen und die genauen Ursachen und Einflussfaktoren. Verschiedenste Studien der letzten Jahre, die sich mit der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Hypophysenadenomen beschäftigten, lassen aber nach wie vor Fragen offen (siehe Kapitel 1.4.3.). Auch zahlreiche Aussagen von Patienten mit Hypophysenerkrankungen, die trotz erfolgreicher Therapie über nachhaltige verminderte mentale Leistungsfähigkeit klagen, bekräftigen dies. Viele therapierte Patienten beklagen,

nicht mehr zu ihrer früheren geistigen wie körperlichen Leistungsfähigkeit zurückzufinden.

Die Komplexität der Beeinträchtigungen durch ein Hypophysenadenom verdeutlicht die Zeichnung einer jungen Patientin, die einige der bei ihr aufgetretenen Veränderungen im Rahmen eines M.Cushing in Bilder gefasst und freundlicherweise für diese Arbeit zur Verfügung gestellt hat (Abb. 1):

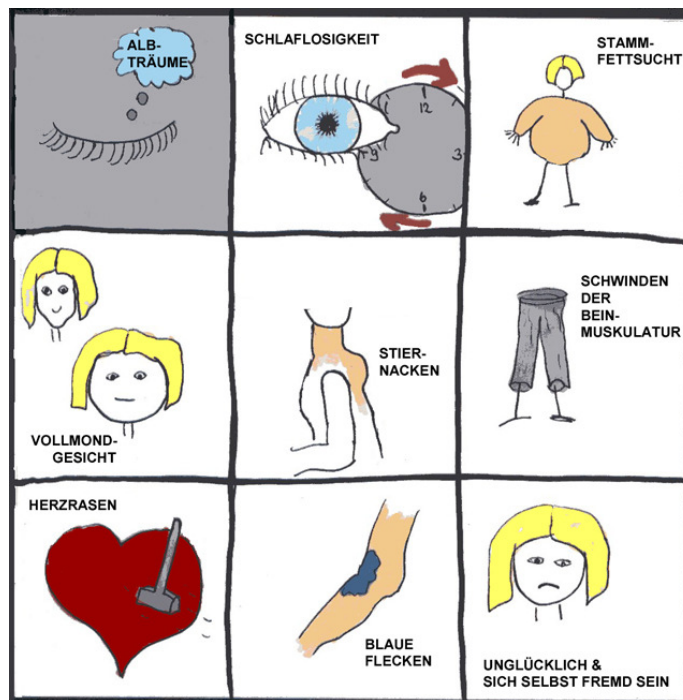


Abbildung 1 Comic – gezeichnet und kommentiert von einer Patientin mit M.Cushing

### 1.1 Die Hypophyse

Die Hypophyse ist das zentrale Organ des Hormonhaushaltes. Sie liegt extradural in der Sella turcica der Schädelbasis und somit in unmittelbarer Nachbarschaft zum Chiasma opticum. Die Hypophyse unterteilt sich in einen Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) und einen Hypophysenhinterlappen (Neurohypophyse). Der Hypophysenvorderlappen entwickelt sich aus der Rathke-Tasche und produziert und sezerniert folgende Hormone: Proopiomelanocortin (POMC)-Derivate, wie Adrenokortikotropes Hormon (ACTH), Wachstumshormon (GH), Prolaktin, sowie die Glykoproteinhormone Thyreotropin (TSH), folli-

kelstimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH) (Abb. 2). Der Hypophysenhinterlappen hingegen entstammt entwicklungsgeschichtlich dem mit der Hypophyse verbundenen Hypothalamus und sezerniert die im Hypothalamus produzierten Hormone Vasopressin (antidiuretisches Hormon, ADH) und Oxytocin.

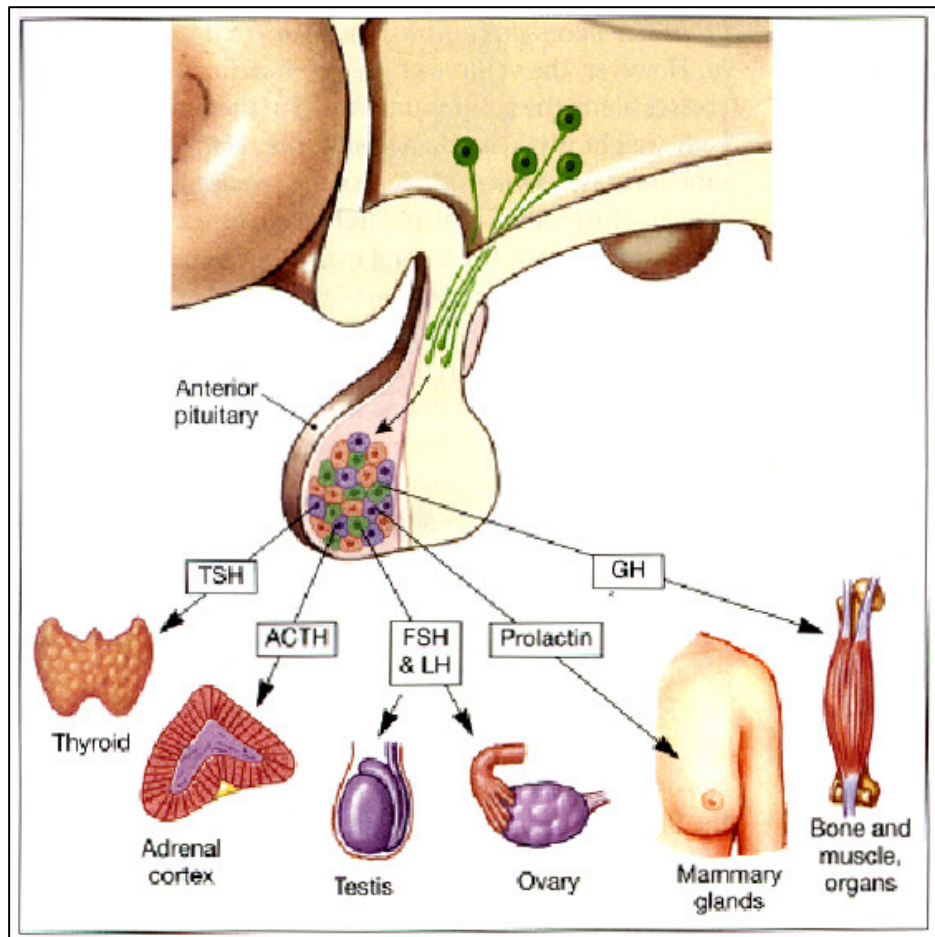


Abbildung 2 Hormone des Hypophysenvorderlappens  
(Quelle: <http://svt.prepabac.s.free.fr/images/hypophyse2.jpg>; 26.08.09)

## 1.2 Hypophysenadenome

Adenome der Hypophyse (Abb. 3) stellen ca. 15% aller intrakraniellen Neoplasien dar und sind in der Regel gutartig (Stalla, 2006).



Abbildung 3 Hypophysenadenom in der Kernspintomographie  
(basierend auf Quelle:  
[www.jjanus.de/J\\_\\_Janus/Neurochirurgie/Hypophyse/hypophyse.html](http://www.jjanus.de/J__Janus/Neurochirurgie/Hypophyse/hypophyse.html);  
26.08.09)

Abhängig von der Hormonsekretion werden hormonproduzierende und hormoninaktive Tumoren, sowie -je nach Größe- Mikro- (< 10 mm) und Makroadenome (> 10 mm) unterschieden.

Hormonaktive Adenome sind durch exzessive Produktion hypophysärer Hormone gekennzeichnet. Daraus resultieren die verschiedenen Krankheitsbilder mit oft typischer klinischer Symptomatik: Prolaktin-sezernierendes Adenom (Prolaktinom), GH-sezernierendes Adenom (Akromegalie/Gigantismus), ACTH-sezernierendes Adenom (M. Cushing), FSH/LH-sezernierendes Adenom (FSH/LH-om), TSH-sezernierendes Adenom (TSH-om).

Mit ca. 50% ist dabei das Prolaktinom der häufigste Hypophysentumor, gefolgt vom GH-sezernierenden Adenom mit ca. 10% und dem ACTH-sezernierenden Adenom mit etwa 5%. FSH/LH- und TSH-produzierende Tumore sind mit einer Häufigkeit von jeweils 1% weitaus seltener (von Werder, 2005; Abb. 4).

Hormoninaktive Adenome, deren Häufigkeit bei etwa 30% (von Werder, 2005; Abb. 4) liegt, führen definitionsgemäß zu keiner direkten Erhöhung der Hormonspiegel. Durch die Adenomgröße kann jedoch im Verlauf eine Entthemungsprolaktinämie auftreten. Hormoninaktive Adenome manifestieren sich

meist erst spät und dann aufgrund ihrer Größe durch Gesichtsfeldausfälle, Kopfschmerzen oder dem klinischen Bild einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, wie zum Beispiel dem Hypogonadismus.

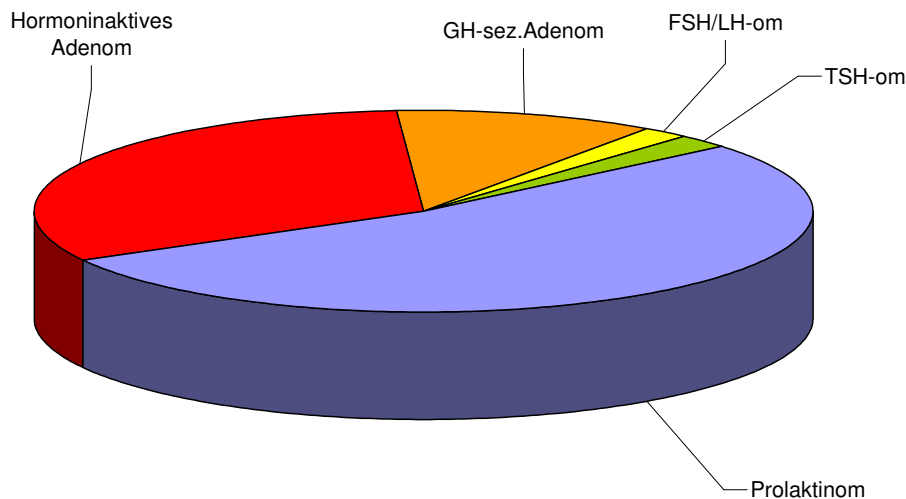


Abbildung 4 Verteilungshäufigkeit der verschiedenen Hypophysentumorentitäten

Der erste Schritt zur Diagnosesicherung beruht auf der biochemischen Untersuchung, der sich die Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) anschließt.

Therapeutisches Mittel der 1. Wahl stellt bei allen Hypophysenadenomen die transsphenoidale Resektion des Tumors dar, mit Ausnahme der Prolaktinome. Bei dieser Tumorentität steht in der Regel die medikamentöse Therapie mit einem Dopaminagonisten, wie etwa Bromocriptin oder Cabergolin, an erster Stelle. Bei unzureichenden Operationsergebnissen stehen mit der Radiotherapie und der medikamentösen Therapie weitere Therapieoptionen zur Verfügung. So zum Beispiel die Therapie mit Dopaminagonisten, Somatostatinanaloga oder GH-Antagonisten bei Akromegalie oder Steroidsyntheseinhibitoren, adrenotoxischen Substanzen, Glukokortikoidrezeptorantagonisten und neuerdings auch Multiliganden-Somatostatinrezeptoragonisten (SOM-230) bei M. Cushing (Stalla, 2006).

Nach erfolgter Therapie muss in vielen Fällen aufgrund partieller oder kompletter Hypophyseninsuffizienz die Substitution einer oder mehrerer Hormonachsen erfolgen.

### ***1.3 Definition: Lebensqualität, Knochenstoffwechsel und Kognition***

Im Rahmen dieser Studie wurden Lebensqualität, Knochenstoffwechsel und Kognition bei Patienten mit therapierten Hypophysenadenomen untersucht. Im Folgenden werden die einzelnen Begrifflichkeiten bzw. Untersuchungen erläutert.

#### **1.3.1 Lebensqualität**

Die Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Lebensqualität (1993) lautet: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“. Dabei muss beachtet werden, dass die Ansprüche individuell sehr verschieden sein können und somit bei gleichen Voraussetzungen zweier Menschen sehr unterschiedliche Angaben zur Lebensqualität resultieren können. Passend dazu definierte Prof. Franz Porzolt, Universität Ulm: „Lebensqualität ist die Differenz zwischen dem Soll- und dem Istwert, wobei der Sollwert die Ansprüche des Menschen ausdrückt und der Istwert die Realität. Ist die Differenz sehr groß, ist die Lebensqualität schlecht. Ist die Differenz gering, ist die Lebensqualität gut“.

Bei der Beurteilung der Lebensqualität wird je nach angewandtem Fragebogen nach verschiedenen psychischen und physischen Symptomen, Sexualleben, sozialem Leben, sozialen Interaktionen und anderen psychosozialen Faktoren gefragt. Folgende Fragebögen kommen dabei häufig zur Anwendung: Short Form 36, Nottingham Health Profile, Social Adjustment Scale, General Health Questionnaire (GHQ-28), World Health Organization Quality of Life (WHOQOL),

Multidimensional Fatigue Index, General well-being schedule, Sickness Impact Profile und andere. Allen gemeinsam ist die subjektive Bewertungsmöglichkeit der jeweils erfragten Symptome.

In dieser Studie wurde der Fragebogen QLS-H (Questions on Life Satisfaction-Hypopituitarism, s. Kapitel 2.5.2.) angewandt, da dieser zusätzlich zur subjektiven Bewertung der Zufriedenheit mit den verschiedenen Kriterien (wie etwa „Figur/Aussehen“), die Bewertung der subjektiven Bedeutsamkeit dieser Kriterien („wie wichtig ist Ihnen ihre Figur/ihr Aussehen“) erlaubt.

### **1.3.2 Knochenstoffwechsel**

Beim Knochenstoffwechsel sollten vermehrte Ab- bzw. Umbauprozesse bei Hypophysenpatienten anhand der erhobenen Laborparameter erfasst werden. Die Laboruntersuchung umfasste dabei Basisparameter wie Calcium, Phosphat und alkalische Phosphatase, Marker der Knochenresorption wie Telopepid I, Marker des Knochenbaus, wie die knochenspezifische alkalische Phosphatase sowie Laborparameter, die auf eine sekundäre Osteoporose anderer Genese hindeuten, wie etwa Calcifediol (25-OH-Vitamin D3), Calcitriol (1-25-OH-Vitamin D3) und Parathormon.

Häufig angewandte Untersuchungsmethoden zur Messung der Knochendichte sind die DXA (Dual X-ray-Absorptiometrie), die ultraschallgestützte Knochensteifigkeitsmessung sowie die computertomographische Osteodensitometrie.

Der aktuelle Zustand der Knochendichte wurde in dieser Studie anhand der CT-Osteodensitometrie (s. Kapitel 2.5.3.) erfasst. Diese schnell und unkompliziert durchführbare Nativ-Untersuchung ist sehr präzise und mit einer Strahlenbelastung von ca. 50  $\mu\text{Sv}$  verbunden. Sie gibt die Knochendichte in mg Calciumhydroxyl-Apatit/ml an und erlaubt die Differenzierung zwischen trabekulärer und kortikaler Knochendichte. Zudem ist sie die einzige Methode, welche die Messung der volumetrischen Dichte erlaubt (Damilakis et al., 2006).

Die DXA geht mit einer geringeren Strahlenbelastung von etwa 10-30  $\mu\text{Sv}$  einher, erlaubt allerdings keine Differenzierung zwischen kortikaler und trabekulärer Knochenstruktur.

Mit der Ultraschalluntersuchung bietet sich ein Verfahren zur Knochensteifigkeitsmessung ohne Strahlenbelastung. Diese Untersuchung eignet sich dabei vorzugsweise zur Einschätzung eines Frakturrisikos (Damilakis et al., 2006).

### 1.3.3 Kognition

Der Begriff Kognition umfasst unterschiedlichste Informationsverarbeitungsprozesse des Gehirns, wie etwa Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Lernprozesse, Sprache, Gedächtnis etc. (Abb. 5).

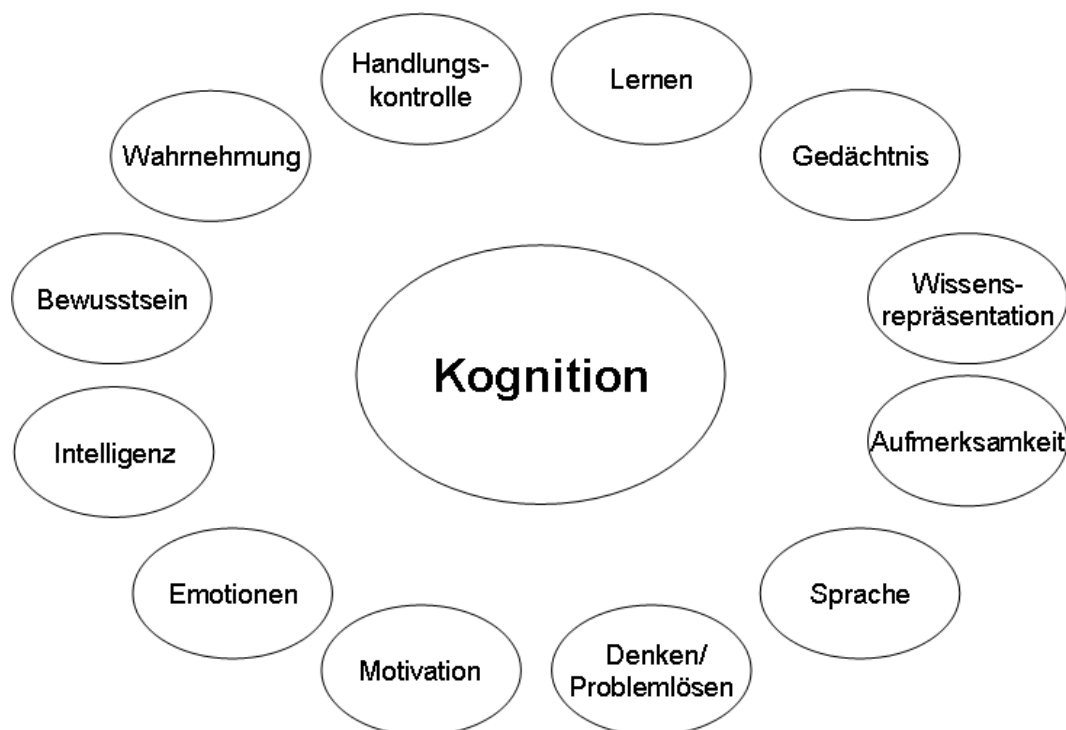


Abbildung 5 Kognitive Prozesse (basierend auf Kircher & Gauggel, 2008)

Im Folgenden sollen besonders das Gedächtnis, sowie Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen näher erläutert werden.

Der Begriff „Gedächtnis“ umfasst verschiedene Gedächtnissysteme: das Langzeitgedächtnis, sowie das Arbeitsgedächtnis bzw. das Kurzzeitgedächtnis. Der Begriff des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley aus dem Jahre 1974 (Baddeley, AD & Hitch, GJ, 1974) stellt dabei eine Weiterentwicklung des alten Modells des Kurzzeitgedächtnisses, als einem einheitlichen System zur kurzzeitigen



Speicherung einer begrenzten Informationsmenge, dar. Kurz- und Arbeitsgedächtnis werden daher, wie auch im Folgenden, meist synonym gebraucht.

Die verschiedenen Gedächtnissysteme unterscheiden sich darin, wie dauerhaft und in welchem zeitlichen Verlauf eine Information gespeichert wird und welche Hirnareale primär aktiviert werden.

Das Langzeitgedächtnis speichert Informationen für Minuten, Jahre oder sogar ein Leben lang und hat eine nahezu unbegrenzte Kapazität. Innerhalb des Langzeitgedächtnisses werden verschiedene Modelle unterschieden (Abb. 6):

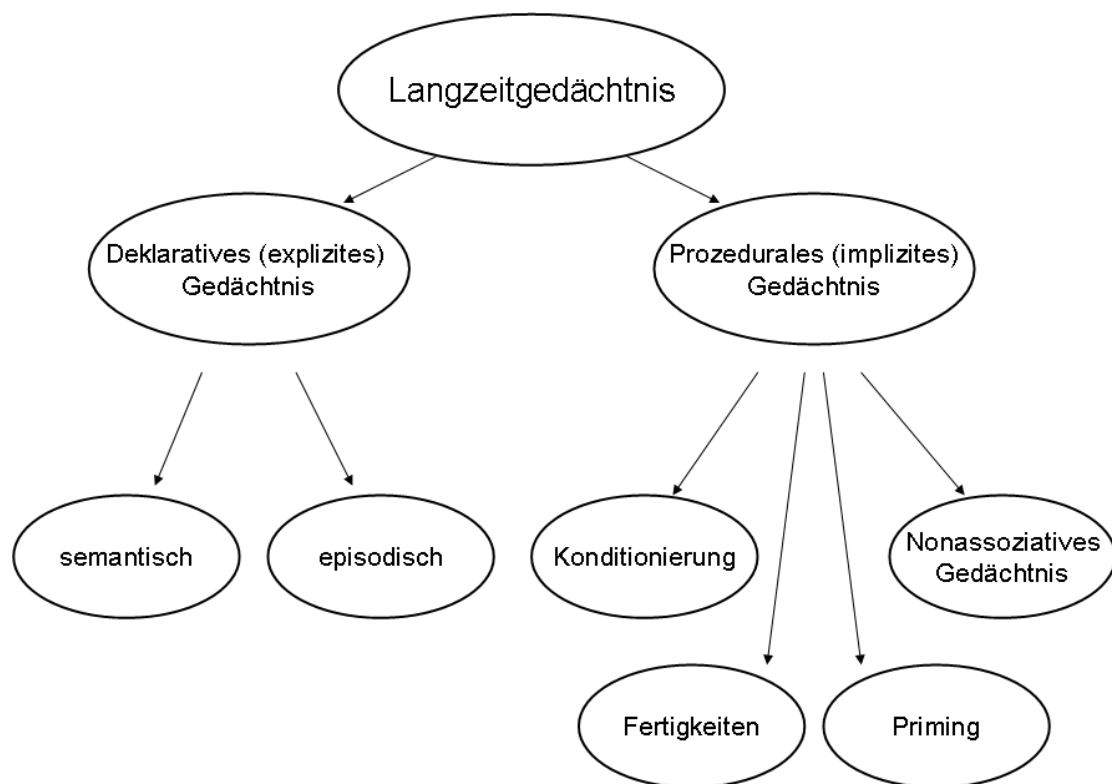


Abbildung 6 Modell multipler Gedächtnissysteme nach Squire (1987)

Das prozedurale (implizite) Gedächtnis umfasst erlernte Fertigkeiten ohne bewussten Zugriff, Priming-Effekte (Einfluss von Sinneseindrücken auf die Informationsverarbeitung), Konditionierung und Habituationvorgänge (nonassoziatives Gedächtnis). Das deklarative (explizite) Gedächtnis beinhaltet Faktenwissen, auf welches bewusst zugegriffen werden kann. Das episodische Gedächtnis steht dabei für autobiographische Erinnerungen, das semantische für Schul- bzw. Faktenwissen, semantische Kenntnisse usw. Der in dieser Studie durch-

geführte Gedächtnistest VLMT erfasst das deklarative Verbalgedächtnis. Er prüft dabei verschiedene Parameter des deklarativen Gedächtnisses wie Lernleistung, langfristige Enkodierungs- und Abrufleistung sowie die Wiedererkennungseistung.

Die wesentlichen Abläufe im Langzeitgedächtnis sind die initiale Enkodierung bei Lernvorgängen, d.h. die Übertragung vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis, die Einspeicherung, sowie der Abruf von Informationen, welcher eine korrekte Enkodierung und Speicherung voraussetzt.

Das Arbeitsgedächtnis nimmt unter den Gedächtnisformen eine Sonderstellung ein. Nach der Definition von Baddeley und Hitch aus dem Jahre 1974 (Baddeley, AD & Hitch, GJ, 1974) besteht es aus mehreren Subsystemen mit einer übergeordneten Kontrollinstanz, der „zentralen Exekutive“ (Abb. 7). Die zentrale Exekutive kommt im Grunde dem nahe, was gemeinhin als „Exekutivfunktionen“ bezeichnet wird (Kircher & Gauggel, 2008). Sie stellt einen wesentlichen Bestandteil der Aufmerksamkeitsmodulation als einem Teil der Exekutivfunktionen dar. Als Kernstück des Arbeitsgedächtnisses fokussiert sie die Aufmerksamkeit entsprechend den Anforderungen und steuert die Verarbeitung der Informationen, besitzt aber keine eigene Speicherkapazität. Untergeordnete Komponenten mit begrenzter Kapazität sind die phonologische Schleife (Phonological Loop), die sprachliche Informationen speichert, der „räumlich-visuelle Notizblock (Visuospatial Scratchpad)“, der für die vorübergehende Speicherung räumlicher und visueller Informationen verantwortlich ist, sowie der episodische Puffer (Episodic Buffer), der Informationen zu zusammenhängenden Episoden verbindet (Baddeley, 2003).

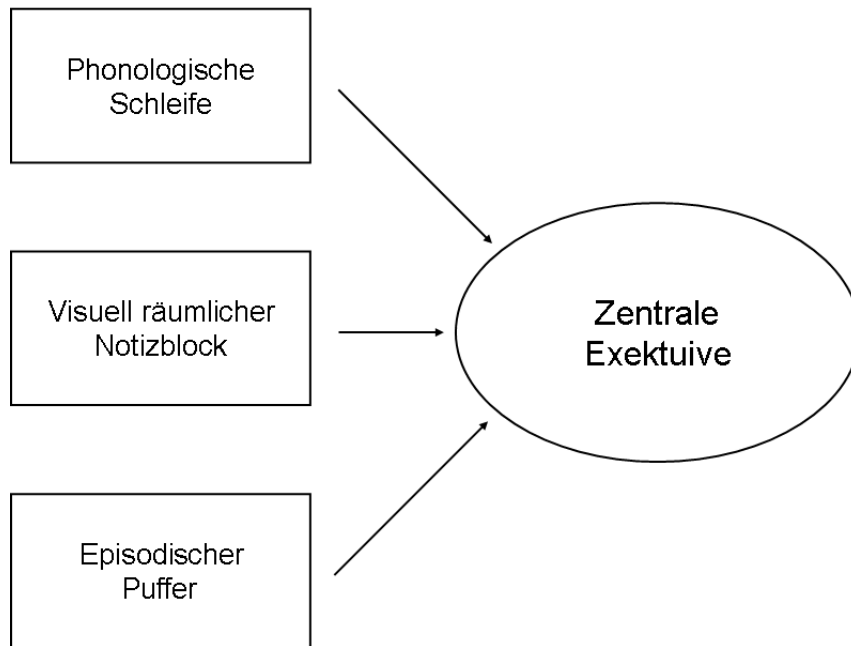


Abbildung 7 Schematische Darstellung von Baddeleys Arbeitsgedächtnismodell  
 (basierend auf Quelle:  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Baddeley`s\\_model\\_of\\_working\\_memory;](http://en.wikipedia.org/wiki/Baddeley`s_model_of_working_memory;)  
 28.03.2010)

Diese Eigenschaft der Subsysteme grenzt das Arbeitsgedächtnis von anderen Gedächtnisformen, wie dem Langzeitgedächtnis oder dem alten Modell des Kurzzeitgedächtnisses, ab. Allgemein wird das Arbeitsgedächtnis an der Schnittstelle zwischen Aufmerksamkeit, kognitiver Kontrolle und Langzeitgedächtnis angesiedelt (Shah & Myake, 1999). Als typische Aufgabe, die das Arbeitsgedächtnis beansprucht, gilt folgende Tätigkeit: im Telefonbuch wird eine bestimmte Nummer gesucht. Diese wird gespeichert, bis sie ins Telefon eingegeben ist, um dann wieder aus dem Gedächtnis gelöscht zu werden.

Die Gedächtnissysteme sind miteinander verschaltet (Abb. 8) und bilden ein komplexes Netzwerk. Die präsentierte Information gelangt zunächst in den sensorischen Speicher, in dem die jeweiligen Sinneseindrücke (visuell, akustisch etc.) von den entsprechenden Rezeptoren empfangen werden. Der sensorische Speicher wird auch als Ultrakurzzeitgedächtnis bezeichnet, da Informationen hier nur für den Bruchteil von Sekunden gespeichert werden. Zudem findet hier die Selektion von Informationen statt, um eine Reizüberflutung zu verhindern.

Darauf folgen die Weiterverarbeitung im Arbeitsgedächtnis und über Strukturierung oder Wiederholungsvorgänge die Enkodierung ins Langzeitgedächtnis.

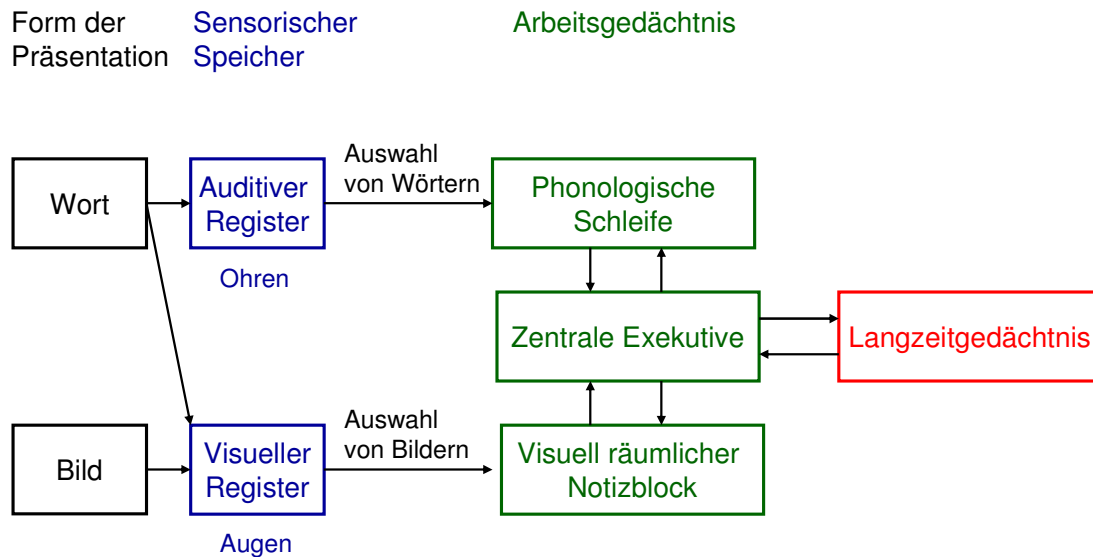


Abbildung 8 Verschaltung zwischen sensorischem Speicher, Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis

Zu den Exekutivfunktionen zählen komplexe kognitive Leistungen wie Aufrechterhaltung aufgabenrelevanter Informationen im Arbeitsgedächtnis, Impulskontrolle, Koordination, Planung, Bewertung und Korrektur von Handlungen, Überwachung von Auslösebedingungen, prospektives Gedächtnis für später auszuführende Absichten sowie die Aufmerksamkeitslenkung auf aufgabenrelevante Informationen.

Die Aufmerksamkeit stellt eine Basisfunktion für kognitive Leistungen und speziell für die Exekutivfunktionen dar. Deshalb ist eine deutliche Abgrenzung von Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen in neuropsychologischen Tests nicht möglich. Es wird unterschieden zwischen selektiver und geteilter Aufmerksamkeit. Die selektive Aufmerksamkeit wird definiert als aufmerksamkeitsgesteuerte Auswahl von Reizen und Reaktionen und ermöglicht die Unterscheidung zweier Stimuli hinsichtlich eines vorgegebenen Merkmals, wie etwa Form oder Farbe. Bei Beeinträchtigungen der selektiven Aufmerksamkeit kann es zu einer erhöhten Ablenkbarkeit des Patienten kommen. Geteilte Aufmerksamkeit wiederum

bedeutet, seine Aufmerksamkeit auf mehrere Reize richten zu können oder mehrere Tätigkeiten zur gleichen Zeit durchführen zu können. Bei der Unterscheidung zweier Stimuli hinsichtlich eines beliebigen Merkmals, ohne gerichtete Vorgaben, kommt diese Form der Aufmerksamkeit zum Tragen.

Wie oben bereits angedeutet, lassen sich bestimmte kognitive Leistungen verschiedenen Hirnarealen (Abb. 9) zuordnen, wobei zwischen den einzelnen Gehirnteilen komplexe Verbindungen bestehen. Daher lässt sich eine bestimmte kognitive Leistung nicht allein einem einzigen Areal zuordnen. Die nachfolgenden Zuordnungen kognitiver Leistungen zu den einzelnen Hirnlappen sind daher als Vereinfachung zu betrachten:

Der Okzipitallappen bildet den hinteren Pol des Großhirns und wird medial durch den Sulcus parieto-okzipitalis vom Parietallappen getrennt, lateral gilt die Fissura calcarina als Grenzlinie. Der Okzipitallappen umfasst nicht nur primäres und sekundäres Sehzentrum, sondern auch die Wahrnehmungsfähigkeit von Form, Bewegung und Farbe. Darüber hinaus gibt es weitere visuelle Systeme mit Verbindung zum Temporal- und Parietallappen.

Der Parietallappen wird anterior durch den Sulcus centralis, ventral durch die Fissura lateralis, dorsal durch den Gyrus cinguli und posterior durch den Sulcus parieto-okzipitalis begrenzt. Ihm unterliegen die visuomotorische Steuerung von Bewegungen im egozentrischen Raum, somatosensorische Funktionen, räumliche Kognition sowie selektive räumliche Aufmerksamkeit.

Der Temporallappen, dem funktionell auch der Hippocampus zugeordnet wird, umfasst das Gehirngewebe, welches unterhalb der Sylvischen Furche und anterior des Okzipital- und Parietallappens liegt. Er besitzt zahlreiche Efferenzen zu parietalen und frontalen Assoziationsgebieten, sowie zum limbischen System und den Basalganglien. Ihm werden funktionell die Kategorisierung und Organisation sprachlicher Reize, die auditorische Wahrnehmung und Empfindung, sowie die selektive Aufmerksamkeit gegenüber auditorischen Eingangssignalen zugeordnet. Außerdem unterliegen ihm die visuelle Wahrnehmung, wie etwa das Wiedererkennen von Gesichtern, das Sprachverständnis und natürlich vor allem das Langzeitgedächtnis. Dem Hippocampus kommt dabei eine

große Bedeutung hinsichtlich der Enkodierung, also dem Einspeichern von Informationen, als auch der Gedächtniskonsolidierung, d.h. der Bewahrung von Informationen durch regelmäßigen Abruf, zu. Die subkortikal gelegene Amygdala fügt Wahrnehmungen eine affektive Komponente hinzu und ermöglicht damit, die Bedeutung eines bestimmten Reizes zu erkennen. Bei Schädigungen des Temporallappens können sich Störungen der folgenden Funktionen ergeben: auditorische und visuelle Wahrnehmung, Affekt, Sprachverständnis, Organisation und Kategorisierung von Reizen, Langzeitgedächtnis.

Der Frontallappen umfasst das Kortexgewebe anterior des Sulcus centralis und wird vor allem für folgende kognitive Leistungen verantwortlich gemacht: Sprachproduktion (Broca-Areal), selektive und vor allem geteilte Aufmerksamkeit, Konzentration, Exekutivfunktionen und Arbeitsgedächtnis. Hinsichtlich kognitiver Leistungen ergeben sich nach Frontallappenläsionen Beeinträchtigungen wie etwa Störungen im Sprachfluss und der Spontansprache, eine vermehrt umweltgesteuerte Verhaltenskontrolle, beeinträchtigte Exekutivfunktionen, wie etwa mangelhafte Strategiebildung und Planungsfähigkeit oder Störungen von Aufmerksamkeit und Konzentration sowie ein schlechtes Arbeitsgedächtnis (Kolb & Whishaw, 1996).

Zudem repräsentiert der Frontallappen die soziale Kompetenz, so dass Frontallappenschädigungen Auffälligkeiten wie etwa Distanzlosigkeit, Enthemmung oder Nichtbeachtung sozialer Konventionen nach sich ziehen können.

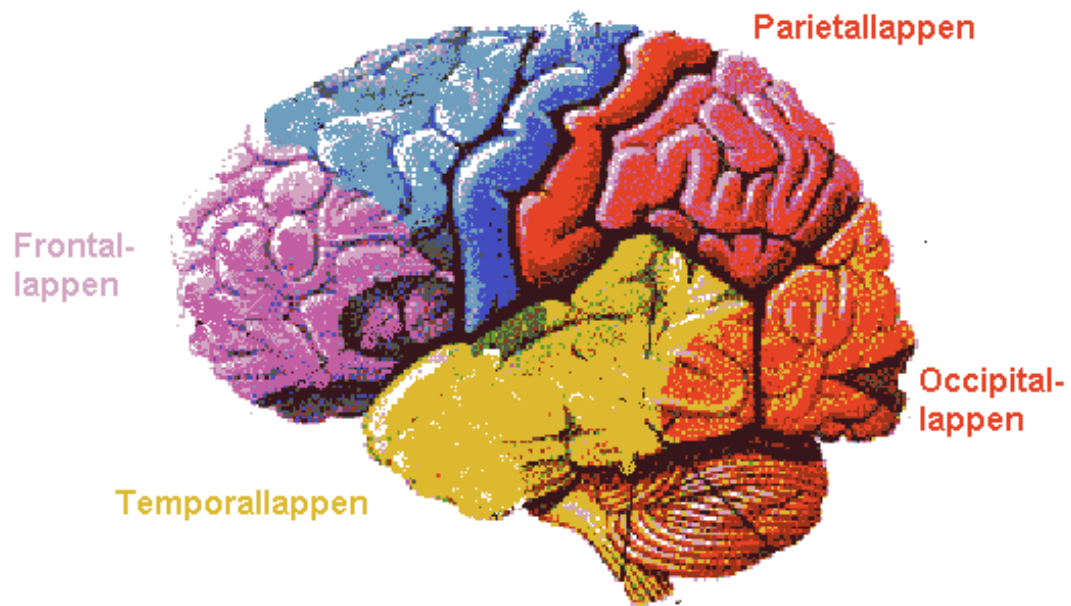


Abbildung 9      Hirnareale  
(basierend auf Quelle: [www2.uni-wuppertal.de/.../3\\_neural\\_nets\\_txt.html](http://www2.uni-wuppertal.de/.../3_neural_nets_txt.html))

Tabelle 1 Hirnareale und entsprechende Funktionen – vereinfachte Darstellung

Hirnareal	Funktion
Frontallappen	Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen
Frontoparietal	Aufmerksamkeitsaktivierung
Präfrontal	Geteilte Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen
Inferior frontal	Selektive Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis: Enkodierung
frontooperkular	Informationsabruf aus Arbeitsgedächtnis
Temporallappen	Gedächtnis
Medial	Langzeitgedächtnis
Hippocampus	Enkodierung, Konsolidierung
Parietallappen	Visuomotorische Steuerung von Bewegungen, somatosensorische Funktionen, räumliche Kognition, selektive räumliche Aufmerksamkeit.
Okzipitallappen	Primäres und sekundäres Sehzentrum, Wahrnehmungsfähigkeit von Form, Bewegung und Farbe

#### ***1.4 Lebensqualität, Knochenstoffwechsel und Kognition bei Hypophysenpatienten***

Verschiedene Studien haben bereits gezeigt, dass unbehandelte, aber auch therapierte Hypophysenpatienten häufig unter kognitiven Beeinträchtigungen und eingeschränkter Lebensqualität leiden. Ebenso ist bekannt, dass Hypophysenpatienten in vielen Fällen einen gestörten Knochenstoffwechsel aufweisen und einen vorzeitigen Abbau der Knochendichte erfahren.



### **1.4.1 Lebensqualität bei Hypophysenpatienten**

Eine Hypophysenerkrankung spiegelt sich nicht nur in gestörten Hormonwerten wider, sondern kann kognitive, psychische und oft nach außen hin sichtbare physische Veränderungen und Begleiterkrankungen mit sich bringen, die allesamt Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten nehmen können.

Johnson et al. zeigten, dass unbehandelte Patienten mit Hypophysenerkrankungen unter Beeinträchtigungen der Lebensqualität leiden (Johnson et al., 2003).

Bei Betrachtung der zahlreichen akuten Auswirkungen einer Hypophysenerkrankung auf psychischer wie physischer Ebene überrascht dieses Ergebnis nicht: Akromegale Patienten leiden beispielsweise häufig unter Veränderungen wie Vergrößerung der Akren, Gewichtszunahme, Libido- und Potenzstörungen, Depressionen oder Entwicklung eines Diabetes mellitus. Auch Patienten mit Cushing-Syndrom erfahren durch die krankheitsbedingten körperliche Veränderungen, wie zum Beispiel stammbetonte Adipositas, Plethora, Hirsutismus und Akne, eine Stigmatisierung und leiden zudem häufig unter Begleiterkrankungen wie arterieller Hypertonie, Osteoporose, Diabetes mellitus und psychiatrischen Erkrankungen, am häufigsten in Form von Depressionen (Stalla, 2006). Bei Patienten mit Prolaktinom oder hormoninaktivem Adenom stehen meist für Außenstehende nicht direkt sichtbare Symptome, wie z.B. Kopfschmerz, Sehstörungen, Libidoverlust, Galaktorrhoe und Oligo- bis Amenorrhoe, im Vordergrund.

Baird et al. aber belegten, dass auch therapierte Hypophysenpatienten unter nachhaltigen Beeinträchtigungen der Lebensqualität, vor allem hinsichtlich mentaler und physischer Erschöpfung, leiden (Baird et al., 2003).

Die subjektive Bewertung der Lebensqualität unterliegt allerdings deutlichen länderspezifischen und kulturellen Unterschieden hinsichtlich der Gewichtung der einzelnen Aspekte von Lebensqualität, weshalb Ergebnisse ausländischer Untersuchungen nicht direkt übertragbar sind (Scott et al., 2008). In der vorliegenden Untersuchung wurde erstmals ein deutsches Patientenkollektiv aus therapierten Hypophysenpatienten und Kontrollpatienten mit dem Fragebogen QLS-H befragt.

### **1.4.2 Knochenstoffwechsel bei Hypophysenpatienten**

Der Knochenstoffwechsel ist stark hormon- und altersabhängig. Gerade Patienten mit Hypophysenerkrankungen leiden unter Entgleisungen der Hormonspiegel, wie etwa der Sexualhormone und des Cortisols und sind somit häufig von Knochenveränderungen, wie einer Osteopenie oder Osteoporose, betroffen.

Verschiedene Studien belegen, dass Patienten mit M. Cushing gefährdet sind, eine Osteopenie oder Osteoporose zu entwickeln (Hermus et al., 1995; Devoe et al., 1997; Godang et al., 1999; Luisetto et al., 2001; Matsuyama et al., 2003). Auch im Rahmen der Akromegalie kann es zu Beeinträchtigungen der Knochendichte kommen (Seeman et al., 1982; Tomita, 1994). Über sekundären Mangel gonadaler Hormone kann auch eine Hyperprolaktinämie zu Beeinträchtigungen der Knochendichte in Form einer Osteopenie oder Osteoporose führen (Torrington et al., 1993; Stiegler et al., 1995; Galli-Tsinopoulou et al., 2000; Colao et al., 2000; Vartej et al., 2001; Naliato et al., 2005). Ebenso können hormoninaktive Adenome über diesen Mechanismus eine Verminderung der Knochendichte bewirken (Stiegler et al., 1995).

### **1.4.3 Kognition bei Hypophysenpatienten**

Ein Exzess oder Mangel bestimmter Hormone kann mit Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen einhergehen.

Hypercortisolismus beispielsweise kann Gedächtnisfunktionen beeinträchtigen (Meyers, 1998; Lupien et al., 2002). Insbesondere Hippocampus-assoziierte Hirnleistungen, wie Lernprozesse und das deklarative, verbale Gedächtnis sind dabei betroffen (Lupien et al., 1994, 1998, 1999, 2002, 2005; Heffelfinger et al., 2001; Brown et al., 2004; Li et al., 2006). Auch Veränderungen in der GH-/IGF-1-Achse zeigen Auswirkungen auf kognitive Leistungen: sowohl ein Wachstumshormon- oder IGF-1-Mangel, wie auch ein Wachstumshormonüberschuss, können sich negativ auf Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis auswirken (Hoddes, 1979; Baum et al., 1998; Bülow et al., 2002; van Dam et al., 2004; Ross et al., 2005; Aberg et al., 2006).

Aber auch bei therapierten Patienten mit Hypophysenerkrankungen, die aktuell keinen Hormonexzessen mehr unterliegen, wurden in verschiedenen Studien bereits kognitive Defizite nachgewiesen (Grattan-Smith et al., 1992; McCord et al., 1997; Peace et al., 1997; Meyers, 1998; Guinan et al., 1998; Peace et al., 1998; Noad et al., 2004; Heald et al., 2006).

Als Ursachen für die kognitiven Beeinträchtigungen von Patienten mit Hypophysenerkrankungen kommen einerseits direkte Auswirkungen der Hypophysenerkrankung wie die Tumormasse und der daraus resultierende Druck auf nahegelegene cerebrale Strukturen, noch mehr jedoch die Hypersekretion eines bestimmten Hormons bzw. ein Hormonmangel in Frage. Andererseits muss auch die Therapie selbst in Form einer Operation oder Radiatio als weitere Ursache für eine kognitive Beeinträchtigung in Betracht gezogen werden (Meyers, 1998). Da in diese aktuelle Studie nur therapierte Patienten aufgenommen wurden, waren Einflussfaktoren wie Radiotherapie und Operation von großer Bedeutung.

Peace et al. sowie Guinan et al. vermuteten einen Einfluss der Operation auf kognitive Leistungen bei Patienten mit Hypophysenerkrankungen (Peace et al., 1998; Guinan et al., 1998), da Patienten, die sich aufgrund eines Hypophysenadenoms einer Operation unterziehen mussten, im Vergleich mit gesunden Kontrollen kognitive Defizite aufwiesen. Zweifellos findet die Operation, als Therapie der Wahl, unmittelbar am zentralen Nervensystem (ZNS) statt. Man kann also annehmen, dass die Operation per se zu kognitiven Dysfunktionen aufgrund Irritation oder Schädigung cerebraler Strukturen führen kann. Allerdings verfügt das ZNS über Regenerationsmechanismen im Sinne neuronaler Plastizität. Aufgrund von Berichten in der Literatur, dass diese neuronale Plastizität aber begrenzt und altersabhängig ist (Wilson, 1998; Burke & Barnes, 2006), wurde in dieser Studie untersucht, ob das Alter zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs mit dem späteren Abschneiden in den neuropsychologischen Tests korrelierte.

### 1.4.3.1 Neuronale Plastizität

Das Gehirn bzw. das Nervensystem besitzt durchaus Regenerationsmechanismen. Es hat die Fähigkeit, „seine eigene Struktur und Organisation den veränderten biologischen Grundlagen (z.B. Läsionen) und Anforderungen (z.B. Lernen) anzupassen“ (Frommelt & Grötzbach, 1999). Diese neuronale Plastizität ist Grundlage für die Erholung kognitiver Fähigkeiten nach Verletzungen im Bereich des Gehirns und muss als Ergebnis multipler Faktoren bzw. Konzepte gesehen werden. Das Diaschisiskonzept unterliegt der Vorstellung, dass bei einem Trauma auch läsionsferne Hirnareale in Mitleidenschaft gezogen werden können, die sich im Verlauf erholen und damit eine klinische Besserung beim Patienten hervorrufen können. Dies konnte durch Neuroimaging-Verfahren, wie der funktionellen Magnetresonanztomographie, sowie durch neurobiochemische Untersuchungen von Transmitterkonzentrationen bestätigt werden. Ein weiteres Konzept stellt das Unmasking dar. Unbenutzte, sogenannte redundante, neuronale Verbindungen werden bei Läsionen der ursprünglichen Verbindung aktiviert. Das Sprouting wiederum bezeichnet das Aussprossen axonaler Endigungen lädierter Nervenzellen. Im peripheren Nervensystem funktioniert das Aussprossen der Axone und die Remyelinisierung durch Schwann-Zellen sehr gut. Im ZNS hingegen stellt sich dieser Mechanismus aufgrund Narbenbildung durch Astrozyten und oft unvollständige Remyelinisierung durch die Oligodendrozyten schwieriger dar. Das Wachstum der Axone kann zudem durch inhibitorische Proteine, produziert von den Oligodendrozyten, inhibiert werden. Dennoch gibt es Hinweise, die die Möglichkeit des Sproutings auch im ZNS nahe legen. Elliott et al. berichteten beispielsweise über axonales Sprouting im somatosensorischen Kortex bei Affen nach peripherer Hyperstimulation (Elliott et al., 1996). Ein weiterer Faktor sind neurotrophe Substanzen, die das Ganglienwachstum fördern, wie etwa GM-1-Ganglioside, Neurotrophin-3, Neurotrophin-4/-5, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) sowie basic fibroblast growth factor (bFGF). Sie spielen nach neuralen Läsionen eine Rolle für die reaktive Synaptogenese sowie die neuronale Plastizität. Die Neubildung von Synapsen ist deshalb so bedeutsam, da läsionsbedingte Transmittermängel so

ausgeglichen werden können. Diese sogenannte synaptische Plastizität umfasst auch die Fähigkeit, bereits existierende Synapsen in ihrer Aktivität zu modulieren. Diese Mechanismen tragen vermutlich auch zum „Unmasking“ redundanter neuraler Verbindungen bei (Frommelt & Grötzbach, 1999).

Allerdings ist diese neuronale Plastizität begrenzt und nimmt mit zunehmendem Alter ab (Burke & Barnes, 2006). Deshalb sollte das Alter zum Zeitpunkt einer Hirnverletzung als Einflussfaktor hinsichtlich der kognitiven Erholungsfähigkeit in Betracht gezogen werden (Wilson, 1998).

### **1.5 Ziel der Studie**

Ziel dieser Studie war es, nachhaltige Beeinträchtigungen therapierter Patienten mit Hypophysenadenomen hinsichtlich Lebensqualität, Knochenstoffwechsel und kognitiver Leistungen infolge ihrer Erkrankung im Vergleich zu Kontrollpatienten zu erfassen.

Die Studie war auf folgende Fragestellungen ausgerichtet:

- Weisen Hypophysenpatienten trotz nachweislich erfolgreicher Therapie nachhaltige Beeinträchtigungen in ihrer Lebensqualität auf?
- Zeigen sich fortbestehende Veränderungen im Knochenstoffwechsel therapierter Hypophysenpatienten, ersichtlich in den gemessenen Laborparametern?
- Liegt bei Hypophysenpatienten eine verminderte Knochendichte in Form einer Osteopenie oder Osteoporose vor und inwiefern spielen Operation, Radiotherapie oder die Tumorentität eine Rolle?
- Sind bei therapierten Hypophysenpatienten nachhaltige kognitive Dysfunktionen nachweisbar?
- Welche kognitiven Leistungen sind beeinträchtigt?
- Welchen Einfluss haben Operation, Radiatio und Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation auf die jeweiligen kognitiven Leistungen?
- Spielt das Alter zum Zeitpunkt der Operation eine Rolle für das spätere Abschneiden in neuropsychologischen Tests?

- Welche kognitive Funktion korreliert dabei in ihrer Beeinträchtigung mit dem Alter zum Zeitpunkt der Operation?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

In dieser retrospektiven Studie wurden Patienten, die aufgrund eines Hypophysenadenoms in Behandlung waren, hinsichtlich Knochenstoffwechsel, Lebensqualität und kognitiver Leistungen untersucht.

Die gleichen Untersuchungen wurden an einer Kontrollgruppe durchgeführt, die nach einer Schilddrüsenresektion oder zur Strumaprophylaxe mit L-Thyroxin behandelt wurde.

Die Untersuchungen erfolgten über einen Zeitraum von 2 Jahren in der Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie, Nephrologie, Klinische Chemie der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Es wurden Patienten rekrutiert, die bereits in der Medizinischen Klinik aufgrund ihres Hypophysenadenoms bzw. ihrer Schilddrüsenerkrankung in Behandlung waren und im Rahmen ihrer regelmäßigen Ambulanzbesuche an der Studie teilnehmen konnten.

### **2.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien Hypophysenpatienten

- Alter 18-65 Jahre
- Einwilligungsfähig
- Radiologisch gesichertes Hypophysenadenom
- Klinisch und biochemisch adäquate Substitutionstherapie

Einschlusskriterien Kontrollgruppe

- Alter 18-65 Jahre
- Einwilligungsfähig

- L-Thyroxin-Einnahme nach Schilddrüsenoperation oder zur Strumaprophylaxe
- Aktuell euthyreot

#### Ausschlusskriterien Hypophysenpatienten

- Aktiver klinischer oder biochemischer Exzess von Wachstumshormon, ACTH, Prolaktin
- Schwangerschaft
- Starker Alkoholkonsum
- Längerfristige Behandlung mit Glukokortikoiden
- Neuropsychiatrische Erkrankungen
- Hb < 8 g/dl; GOT, GPT,  $\gamma$ GT > 2-fache des jeweiligen Referenzbereichs;  
Kreatinin > 1,5 mg/dl

#### Ausschlusskriterien Kontrollgruppe

- Nachweis von Schilddrüsen-Autoantikörpern
- Schilddrüsenmalignom
- Hypothyreote oder hyperthyreote Stoffwechsellage
- Schwangerschaft
- Starker Alkoholkonsum
- Längerfristige Behandlung mit Glukokortikoiden
- Neuropsychiatrische Erkrankungen
- Hb < 8 g/dl; GOT, GPT,  $\gamma$ GT > 2-fache des jeweiligen Referenzbereichs;  
Kreatinin > 1,5 mg/dl

## **2.4 Votum der Ethik-Kommission**

Das Studienprotokoll wurde unter der Projektnummer 208/2005 der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen vorgelegt und genehmigt.



Die Studienteilnahme war freiwillig und erfolgte nach ausführlicher schriftlicher sowie mündlicher Aufklärung durch den Prüfarzt. Die Einverständniserklärung der Patienten zur Studienteilnahme erfolgte schriftlich.

## **2.5 Untersuchungen**

### **2.5.1 Basisdiagnostik**

Hypophysenpatienten:

Zur Basisdiagnostik bei den Hypophysenpatienten zählte neben Anamnese und körperlicher Untersuchung die Bestimmung von Blutbild einschließlich Differentialblutbild, Elektrolyten einschließlich Calcium und Phosphat, Kreatinin und Harnstoff, AP, freies Thyroxin und Trijodthyronin, TSH, Cortisol, Transcortin, DHEA (Dehydroepiandrosteron), ACTH, FSH, LH, SHBG, Testosteron beim Mann, Östradiol bei der Frau, Prolaktin, GH und IGF-1.

Diese Untersuchungen wurden studienunabhängig bei allen Patienten im Rahmen ihres Kontrollbesuchs vorgenommen.

Bei Einwilligung der Patienten in die Studie wurden zusätzlich 25-Hydroxy-Vitamin-D3, 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3, Parathormon sowie alkalische Knochenphosphatase bestimmt.

Kontrollgruppe:

Die Basisdiagnostik der Schilddrüsenpatienten umfasste neben Anamnese und körperlicher Untersuchung die Bestimmung von Blutbild einschließlich Differentialblutbild, Elektrolyten einschließlich Calcium und Phosphat, Thyroxin, Trijodthyronin und TSH.

Bei Teilnahme an der Studie wurden zum Ausschluss einer Autoimmunthyreopathie zusätzlich die Schilddrüsenautoantikörper anti-TPO-AK (anti-Thyreoperoxidase-Antikörper), anti-T-AK (anti-Thyreoglobulin-Antikörper) und anti-TSH-Rezeptor-AK bestimmt. Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit konnte zeigen, dass Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis zu Konzentrationsschwäche neigen können (Leyhe et al., 2008). Aus diesem Grund wurden Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis nicht in die Studie eingeschlossen.

### **2.5.2 Fragebogen QLS-H zur Lebensqualität**

Zur Ermittlung der Lebensqualität wurden die Patienten gebeten, den Fragebogen QLS-H (Questions on Life Satisfaction-Hypopituitarism) auszufüllen (Abb. 10; mit freundlicher Genehmigung der Firma Lilly).

Dieser Fragebogen wurde von der Firma Lilly speziell für Patienten mit einem Wachstumshormonmangel oder einer Funktionseinschränkung der Hypophyse entwickelt und validiert. Er wurde für die Durchführung der Doktorarbeit zur Verfügung gestellt.

Die Besonderheit dieses Fragebogens besteht darin, dass die Patienten die verschiedenen Kriterien wie Belastbarkeit, Figur/Aussehen, Selbstvertrauen, sexuelle Erregbarkeit, Konzentrationsfähigkeit, körperliche Ausdauer, Unternehmungsgeist/Tatkraft sowie die Fähigkeit, mit Ärger und Trubel auszukommen, selbst gewichten können, also die subjektive Wichtigkeit (von „nicht wichtig“ bis „extrem wichtig“) festlegen können, bevor die Zufriedenheit des Patienten mit den jeweiligen Punkten erfragt wird (von „unzufrieden“ bis „sehr zufrieden“). So können die verschiedenen Aspekte von Lebensqualität individuell gewichtet werden. Zudem stehen landesspezifische normative Daten zur Verfügung. Das Ergebnis des Patienten wird über eine Software zur elektronischen Datenauswertung in einen Z-Score zwischen -2 und +2 umgerechnet, der den Unterschied zum Mittelwert einer Allgemeinbevölkerung gleichen Alters und Geschlechts ausdrückt. Ein Z-Score von 0 entspricht dem Mittelwert der Allgemeinbevölkerung. Die Skalierung des Z-Scores ist folgendermaßen festgelegt: bei einem Z-Score des Patienten von -2 schätzen rund 98% der Vergleichsbevölkerung ihre Lebensqualität besser ein als der Patient, bei -1 noch ca. 84% und bei -0,5 noch ca. 69%. Werte über 0 zeigen eine überdurchschnittlich bewertete Lebensqualität an (Benutzerhandbuch QLS-H, Eli Lilly and Company, 2002).

Der Fragebogen wurde von allen Patienten eigenständig ausgefüllt, nachdem eine kurze Erläuterung erfolgt war.

**QLS-H® Fragen zur Lebenszufriedenheit**

Patientennr. \_\_\_\_\_ Datum der Visite \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 Patienten-Initialen \_\_\_\_\_ Visite Nr. \_\_\_\_\_  
 Geburtsdatum \_\_\_\_\_

Die folgenden Aspekte der Gesundheit kommen vor allem bei Personen mit Hormon-Mangelzuständen in Betracht. Bitte geben Sie an, wie **wichtig** die einzelnen Aspekte für Sie persönlich sind, und wie **zufrieden** Sie damit sind. Bitte beantworten Sie alle Fragen. Lassen Sie sich nicht davon beeinflussen, wie Sie sich im Augenblick fühlen, sondern versuchen Sie, bei Ihrer Beurteilung **die letzten vier Wochen** zu berücksichtigen.

Bitte kreuzen Sie zunächst an, wie wichtig jeder einzelne Aspekt in den vergangenen Wochen für Ihre Gesundheit war. Bevor Sie beginnen, schauen Sie bitte erst alle Aspekte an.

Wie wichtig ist (es) für Sie ...	nicht wichtig	etwas wichtig	ziemlich wichtig	sehr wichtig	extrem wichtig
1. Belastbarkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Figur/Aussehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Selbstvertrauen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. sexuelle Erregbarkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Konzentrationsfähigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. körperliche Ausdauer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Unternehmungsgest/Tatkraft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. mit Ärger zurechtzukommen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Trubel (Unruhe und Lärm) aushalten zu können	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte kreuzen Sie nun an, wie **zufrieden** Sie mit den einzelnen Aspekten Ihrer Gesundheit sind.

Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer/Ihrem ...	unzufrieden	eher unzufrieden	eher zufrieden	ziemlich zufrieden	sehr zufrieden
1. Belastbarkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Figur/Aussehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Selbstvertrauen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. sexuellen Erregbarkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Konzentrationsfähigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. körperlichen Ausdauer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Unternehmungsgest/Tatkraft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. mit Ärger zurechtkommen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Trubel (Unruhe und Lärm) aushalten können	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Gab es in den letzten vier Wochen irgendwelche Ereignisse von bleibendem Einfluss auf Ihre Lebenszufriedenheit? Falls ja, welche?  
 \_\_\_\_\_

Wo und unter welchen Umständen haben Sie den Fragebogen ausgefüllt?  
 Ort \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_ Uhrzeit \_\_\_\_\_  
 Ruhige Umgebung  Laute Umgebung  Allein  In Begleitung


Copyright © 2002 Eli Lilly und Company. Alle Rechte vorbehalten. 

Abbildung 10 Testbogen QLS-H (Questions on Life Satisfaction-Hypopituitarism), Firma Lilly, Bad Homburg, Deutschland

### 2.5.3 Knochenstoffwechsel

Zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels wurden folgende Laborparameter bestimmt: 25-Hydroxy-Vitamin-D3, 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3, Phosphat, Calcium, alkalische Phosphatase und die alkalische Knochenphosphatase.

Zur exakten Bestimmung der Knochendichte wurde mit dem Computertomographen „Sensation 64“ von Siemens (64-Zeiler) eine Knochendichtemessung (QCT) mit 85 KV und 125 mAs durchgeführt, bei einer Strahlenbelastung von ca. 50 Mikro-Sievert ( $\mu\text{Sv}$ ).

Bei dieser Untersuchung wird die Knochendichte (engl.: Bone mineral density, BMD) von 3 Lendenwirbelkörpern bestimmt und in Kalziumhydroxylapatit (Ca-HA) pro ml angegeben. Die Auswertung erfolgt anhand eines Kalziumhydroxylapatit-Referenzphantoms.

Die Knochendichte wird in einen T- und einen Z-Score umgerechnet, wobei der T-Score die Abweichung der jeweiligen Knochendichte von der eines 30-jährigen geschlechtsgleichen Gesunden (sog. „peak bone mass“) angibt. Bei einem T-Score zwischen -1 und -2,5 spricht man von einer Osteopenie, ab einem T-Score  $\leq -2,5$  liegt eine Osteoporose vor.

Der Z-Score bezieht sich auf gesunde Männer/Frauen gleichen Alters. Ein normaler Z-Score ( $> -1$ ) gibt an, dass die Knochendichte alterstypisch ist.

#### **2.5.4 Neuropsychologische Tests**

Zur Erfassung der kognitiven Leistungen wurden verschiedene neuropsychologische Tests durchgeführt.

Die Durchführung der Tests erfolgte immer in derselben Reihenfolge und durch dieselbe Person und dauerte ca. 1 Stunde.

(Abbildung der Testbögen im Folgenden mit freundlicher Genehmigung des Beltz-Verlages)

##### VLMT - verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Der VLMT (Helmstaedter et al., 2001; Abb. 11) erfasst das verbale deklarative Gedächtnis, welches vor allem dem medialen Temporallappen zugeordnet wird. Der Test besteht aus einer Lernphase, in der dem Patienten eine Lernliste von 15 semantisch unabhängigen Wörtern fünf mal vorgelesen wird. Nach jedem Durchgang (DG) soll der Patient alle ihm erinnerlichen Wörter wiederholen. Die Summe aller erinnerten Worte von Durchgang 1 bis 5 wird als Gesamtlernleis-

tung bezeichnet. Danach wird einmalig eine Interferenzliste, bestehend aus 15 Wörtern, vorgelesen und abgefragt. Im Anschluss soll der Patient, ohne erneute Darbietung, die Lernliste frei abrufen. Nach etwa 30 min erfolgt ein weiterer Abruf der Lernliste ohne vorherige Darbietung (Langzeitkonsolidierung). Zum Schluss wird mit der Wiedererkennungsliste, die sowohl alle Wörter der Lern- (15 Wörter) und Interferenzliste (15 Wörter) als auch 20 völlig neue Wörter beinhaltet, anhand Ja/Nein-Antworten geprüft, welche Wörter der Lernliste der Proband wiedererkennt (Wiedererkennungsleistung). Wiedererkannte Wörter aus der Lernliste sollen mit „Ja“ kommentiert werden, neue Wörter bzw. Wörter der Interferenzliste mit „Nein“.

Die Rohwerte werden in Prozentränge und T-Werte umgerechnet, wobei T-Werte nur für die Gesamtlernleistung (Summe aus Durchgang 1 bis 5, nachfolgend bezeichnet als T1), die Langzeitkonsolidierung (DG 7, Abruf nach 30 min, nachfolgend bezeichnet als T2), den Verlust nach zeitlicher Verzögerung (DG 5 minus DG 7, nachfolgend bezeichnet als T3) und die fehlerkorrigierte Wiedererkennungsleistung (Worte minus Fehler, nachfolgend bezeichnet als T4) angegeben werden. Die Anzahl der erinnerten Worte beim Abruf nach 30 Minuten (T2) stellt beim VLMT den sensitivsten Parameter zur Erkennung verminderter verbaler Gedächtnisleistungen dar. Ein T-Wert  $< 40$  wird als unterdurchschnittliches Abschneiden bewertet.

Liste A		Dg1	Dg2	Dg3	Dg4	Dg5	Liste B	I	Dg6	Dg7	W
Trommel	1						Tisch				
Vorhang	2						Förster				
Glocke	3						Vogel				
Kaffee	4						Schuh				
Schule	5						Ofen				
Eltern	6						Berg				
Mond	7						Handtuch				
Garten	8						Brille				
Hut	9						Wolke				
Bauer	10						Boot				
Nase	11						Lamm				
Truthahn	12						Gewehr				
Farbe	13						Bleistift				
Haus	14						Kirsche				
Fluß	15						Arm				
	16										
	17										
	18										

Richtige	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Richtige	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
FP	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	FP	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
P	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	P	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
						In	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Leistungs- scores	$\Sigma$ Dg1-5 <input type="text"/>						Dg5-Dg6 <input type="text"/>	Dg5-Dg7 <input type="text"/>	W-F <input type="text"/>	
Fehlerscores	$\Sigma$ FP <input type="text"/> $\Sigma$ P <input type="text"/>						$\Sigma$ In <input type="text"/>			

© by Beltz Test GmbH, Göttingen • Nachdruck und jegliche Form der Vervielfältigung verboten • Best. Nr. 04 225 03

Abbildung 11 Testbogen VLMT (verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest), Beltz Test GmbH

### Trail-making Test (Version A und B: Reitan, 1992)

#### TMT A

Dieser Test (Abb. 12) erfasst die visuelle Aufmerksamkeit, Koordination und psychomotorische Geschwindigkeit, d.h. die Informationsverarbeitung kognitiver Prozesse und deren motorische Antwort.

Auf einem DIN A4-Blatt sind die Zahlen 1 bis 25 unregelmäßig verteilt. Der Proband soll nun so schnell wie möglich die Zahlen in korrekter und aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden, wobei die Zeit gestoppt wird. Das Ergebnis wird in Sekunden angegeben und in 4 Kategorien (0 = „perfectly normal“ (0-26 sec), 1 = „normal“ (27-39 sec), 2 = „mild-moderately impaired“ (40-51 sec), 3 = „moderately/severely impaired“ (52+ sec)) eingeordnet. Als unterdurchschnittlich wird ein Ergebnis > 39 sec gewertet.

Aus Gründen der Genauigkeit wurde zur statistischen Auswertung die Zeit in Sekunden anstelle der Kategorie herangezogen.

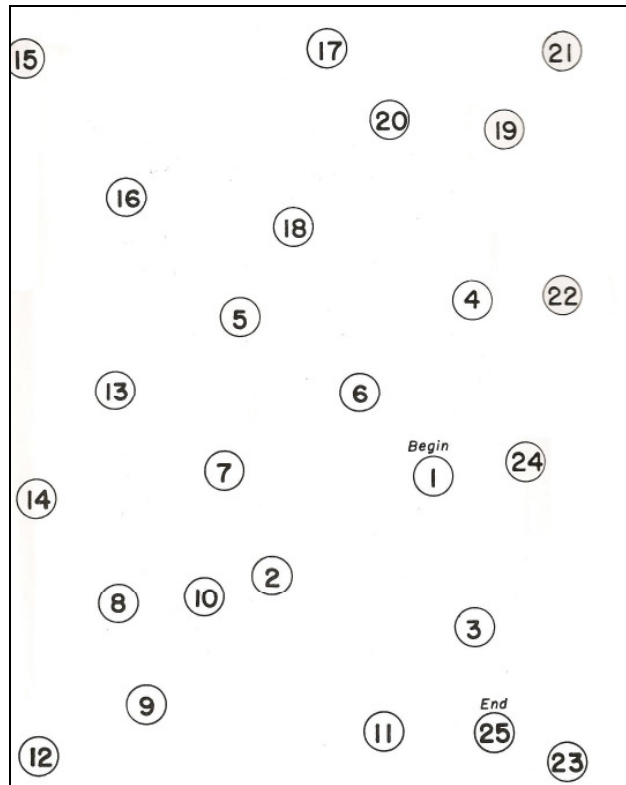


Abbildung 12 Testbogen TMT A (Trail-making Test, Version A), Beltz Test GmbH

### TMT B

Dieser Test (Abb. 13) erfasst die geteilte Aufmerksamkeit sowie die Exekutivfunktionen mit kognitiver Umstellungsfähigkeit und Flexibilität.

Bei diesem Test finden sich die Zahlen 1 bis 13 sowie die Buchstaben A bis L auf einem DIN A4-Blatt. Der Proband soll nun so schnell wie möglich die Zahlen und Buchstaben abwechselnd in jeweils aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden (Beispiel: 1-A-2-B-3-C...). Auch hier wird die benötigte Zeit gestoppt und in die 4 Kategorien (0 = „perfectly normal“ (0-65 sec), 1 = „normal“ (66-85 sec), 2 = „mild-moderately impaired“ (86-120 sec) und 3 = „moderately/severely impaired“ ( $\geq 121$  sec)) unterteilt. Als unterdurchschnittlich wird ein Ergebnis  $> 85$  sec gewertet.

Wie beim TMT A wurde auch hier in der Statistik mit der genauen Sekundenzahl gerechnet.

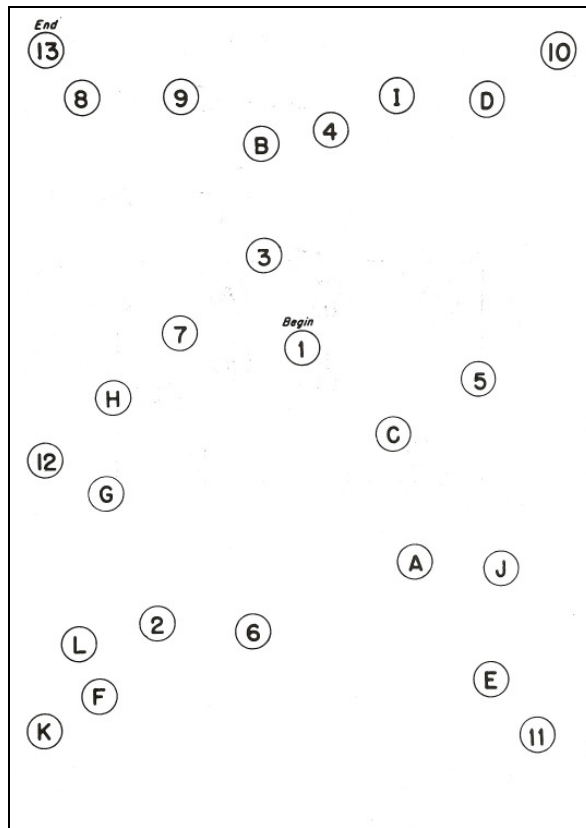


Abbildung 13 Testbogen TMT B (Trail-making Test, Version B), Beltz Test GmbH

### MWTB

Anhand des MWTB (Lehrl, 1995; Abb. 15) wird die verbale Intelligenz des Probanden ermittelt, die sehr gut mit der prämorbidem Intelligenz korreliert.

Dem Probanden werden mehrere Wortreihen mit je 5 Wörtern vorgelegt, in denen er jeweils das einzig richtige Wort herausfinden und markieren soll. Die restlichen 4 Wörter ergeben jeweils keinen Sinn, ähneln aber in Schreibweise und Aussprache dem tatsächlich richtigen Wort. Falls ein Proband keines der Worte als richtig bestimmen kann, soll er seinem Sprachgefühl nach urteilen. Bei diesem Test besteht kein Zeitlimit.

Für den erzielten Rohwert (0 bis 37 Punkte) kann ein Prozentrang sowie ein IQ-Wert abgelesen werden. Ein IQ von 100 gilt als Durchschnittswert (Abbildung 14).



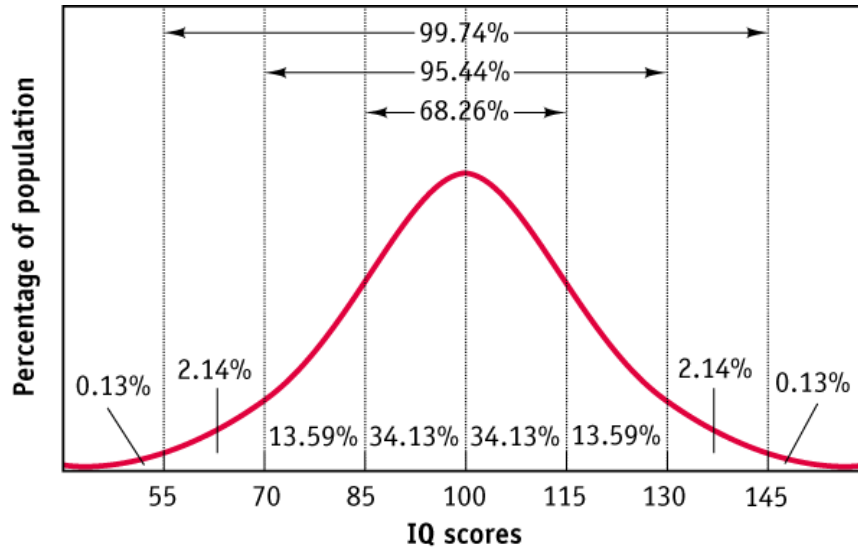


Abbildung 14 IQ-Werte und Prozentzahl der Bevölkerung

(Quelle:

[www.stangl-taller.at/TESTEXPERIMENT/BILDER/intelligenzverteilung.gif](http://www.stangl-taller.at/TESTEXPERIMENT/BILDER/intelligenzverteilung.gif);

01.09.2009)

**Anweisung:**

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht **höchstens ein Wort**, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch.

1. Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna
2. Funktion – Kuntion – Finzahn – Tuntion – Tunkion
3. Struk – Streik – Sturk – Streck – Kreik
4. Kulinse – Kulerane – Kulisse – Klubihle – Kubistane
5. Kenekel -Gesonk – Kelume – Gelenk – Gelerge
6. siziol – salzahl – sozihl – sziam – sozial
7. Sympasie – Symmofeltrie – Symmantrie – Symphonie – Symplanie
8. Umma – Pamme – Nelle – Ampe – Amme
9. Krusse – Surke – Krustelle – Kruste – Struke
10. Kirse – Sirke – Krise – Krospe – Serise
11. Tinxur – Kukutur – Fraktan – Tinktur – Rimsuhr
12. Unfision – Fudision – Infusion – Syntusion – Nuridion
13. Feudasmus – Fonderismus – Föderalismus – Födismus – Föderasmus
14. Redor – Radium – Terion – Dramin – Orakium

bitte wenden

Abbildung 15 Testbogen MWT-B (Mehrfachwahl-Wortschatz-Test B, Seite 1 von 2), Beltz Test GmbH

### Zahlennachsprechen

Dieser Test (HAWIE-R: Tewes et al., 1991; Abb. 16) fordert das akustische Arbeitsgedächtnis, indem vorgespochene Zahlenreihen vom Probanden richtig wiedergegeben werden müssen.

Beim ersten Durchgang soll der Proband Zahlenreihen unterschiedlicher Länge in gleicher Reihenfolge wie vorgespochen wiedergeben. Beim zweiten Durchgang soll der Proband die vorgelesene Zahlenreihe in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Die Rohwerte werden in altersnormierte Prozentränge umgerechnet, wobei ein Wert < 7 als unterdurchschnittlich bewertet wird.

<b>Zahlen-Nachsprechen</b>					
Zahlen vorwärts			Zahlen rückwärts		
1.	5 - 8 - 2		1.	2 - 4	
	6 - 9 - 4			5 - 8	
2.	6 - 4 - 3 - 9		2.	6 - 2 - 9	
	7 - 2 - 8 - 6			4 - 1 - 5	
3.	4 - 2 - 7 - 3 - 1		3.	3 - 2 - 7 - 9	
	7 - 5 - 8 - 3 - 6			4 - 9 - 6 - 8	
4.	6 - 1 - 9 - 4 - 7 - 3		4.	1 - 5 - 2 - 8 - 6	
	3 - 9 - 2 - 4 - 8 - 7			6 - 1 - 8 - 4 - 3	
5.	5 - 9 - 1 - 7 - 4 - 2 - 8		5.	5 - 3 - 9 - 4 - 1 - 8	
	4 - 1 - 7 - 9 - 3 - 8 - 6			7 - 2 - 4 - 8 - 5 - 6	
6.	5 - 8 - 1 - 9 - 2 - 6 - 4 - 7		6.	8 - 1 - 2 - 9 - 3 - 6 - 5	
	3 - 8 - 2 - 9 - 5 - 1 - 7 - 4			4 - 7 - 3 - 9 - 1 - 2 - 8	
7.	2 - 7 - 5 - 8 - 6 - 2 - 5 - 8 - 4		7.	9 - 4 - 3 - 7 - 6 - 2 - 5 - 8	
	7 - 1 - 3 - 9 - 4 - 2 - 5 - 6 - 8			7 - 2 - 8 - 1 - 9 - 6 - 5 - 3	

Abbildung 16 Testbogen Zahlen-Nachsprech-Test (aus HAWIE-R), Beltz Test GmbH

## Zahlen-Symbol-Test

Der Zahlen-Symbol-Test (Untertest aus HAWIE-R; Abb. 17) erfasst psychomotorische Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Lernfähigkeit sowie das visuelle Kurzzeitgedächtnis des Probanden.

Auf einer Vorlage befindet sich eine feste Symbolzuordnung für die Zahlen 1 bis 9. Unter der Vorlage finden sich diese Zahlen in unterschiedlicher Reihenfolge, denen nun die passenden Symbole der Reihe nach zugeordnet werden sollen. Die Vorlage steht den Probanden dabei zur Verfügung. Ziel ist es, in 90 Sekunden so viele Zahlen wie möglich mit dem passenden Symbol zu versehen. Der Rohwert wird in einen altersnormierten Prozentrang umgerechnet. Ein Wert < 7 gilt als unterdurchschnittliches Ergebnis.

10. Zahlen-Symbol-Test

1	2	3	4	5	6	7	8	9	Punkte
—	⊥	□	L	⊥	0	∧	×	=	<input type="text"/>

90"

Beispiel

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	5	6	3	1	4
1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3
6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7
9	2	8	1	7	9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

Abbildung 17 Testbogen Zahlen-Symbol-Test (aus HAWIE-R), Beltz Test GmbH

## SCL-90-R

Die Symptomcheckliste von L.R.Derogatis (Franke, 2002; Abb. 18) erfasst die subjektive Beeinträchtigung des Probanden durch physische und psychische Symptome in den letzten sieben Tagen.

Zu neun verschiedenen Skalen (Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität, phobische Angst, paranoides Denken und Psychotizismus) werden insgesamt 90 Fragen gestellt, die anhand einer Zahlenskala von 0 (keine Beeinträchtigung) – 4 (sehr starke

Beeinträchtigung) beantwortet werden sollen. Dabei werden drei globale Kennwerte ermittelt: der GSI (Global Severity Index) gibt die grundsätzliche psychische Belastung an, der PSDI (Positive Symptom Distress Index) misst die Intensität der Antworten und der PST (Positive Symptom Total) zeigt an, bei wie vielen Symptomen der Proband eine Belastung angibt.

überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
0	1	2	3	4
<b>Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...</b>				
1. Kopfschmerzen				0 1 2 3 4
2. Nervosität oder innerem Zittern				0 1 2 3 4
3. immer wieder auftauchenden unangenehmen Gedanken, Worten oder Ideen, die Ihnen nicht mehr aus dem Kopf gehen				0 1 2 3 4
4. Ohnmachts- oder Schwindelgefühlen				0 1 2 3 4
5. Verminderung Ihres Interesses oder Ihrer Freude an Sexualität				0 1 2 3 4
6. allzu kritischer Einstellung gegenüber anderen				0 1 2 3 4
7. der Idee, dass irgend jemand Macht über Ihre Gedanken hat				0 1 2 3 4
8. dem Gefühl, dass andere an den meisten Ihrer Schwierigkeiten schuld sind				0 1 2 3 4
9. Gedächtnisschwierigkeiten				0 1 2 3 4
10. Beunruhigung wegen Achtlosigkeit und Nachlässigkeit				0 1 2 3 4
11. dem Gefühl, leicht reizbar oder verärgert zu sein				0 1 2 3 4
12. Herz- und Brustschmerzen				0 1 2 3 4
13. Furcht auf offenen Plätzen oder auf der Straße				0 1 2 3 4
14. Energielosigkeit oder Verlangsamung in den Bewegungen oder im Denken				0 1 2 3 4
15. Gedanken, sich das Leben zu nehmen				0 1 2 3 4
16. Hören von Stimmen, die sonst keiner hört				0 1 2 3 4
17. Zittern				0 1 2 3 4
18. dem Gefühl, dass man den meisten Menschen nicht trauen kann				0 1 2 3 4
19. schlechtem Appetit				0 1 2 3 4
20. Neigung zum Weinen				0 1 2 3 4
21. Schüchternheit oder Unbeholfenheit im Umgang mit dem anderen Geschlecht				0 1 2 3 4
22. der Befürchtung, ertappt oder erwischt zu werden				0 1 2 3 4
23. plötzlichem Erschrecken ohne Grund				0 1 2 3 4
24. Gefühlsausbrüchen, gegenüber denen Sie machtlos waren				0 1 2 3 4
25. Befürchtungen, wenn Sie alleine aus dem Haus gehen				0 1 2 3 4
26. Selbstvorwürfen über bestimmte Dinge				0 1 2 3 4
27. Kreuzschmerzen				0 1 2 3 4
28. dem Gefühl, dass es Ihnen schwerfällt, etwas anzufangen				0 1 2 3 4
29. Einsamkeitsgefühlen				0 1 2 3 4
30. Schwermut				0 1 2 3 4

Abbildung 18 Testbogen SCL-R90 (Symptom-Checklist 90 - Revised, Seite 2/4), Beltz Test GmbH

Die Tests wurden in folgender Reihenfolge durchgeführt:

1. VLMT: Durchgang 1 bis 5, Interferenzliste, Durchgang 6
2. TMT A
3. TMT B
4. SCL-90-R
5. VLMT: Durchgang 7, Wiedererkennungsliste
6. MWTB
7. Zahlennachsprechen
8. Zahlen-Symbol-Test

### **2.5.5 Statistik**

Die Auswertung der Daten erfolgte anhand der Statistikprogramme SPSS und Jmp 7.0.0.

Die aufgestellten Hypothesen zum Vergleich der einzelnen Gruppen wurden anhand des Wilcoxon-Tests für stetige Daten und mit dem Chi-Quadrat-Test für nominale Daten auf statistische Signifikanz hin untersucht. Mehrfachvergleiche erfolgten anhand einer ANOVA (engl.: Analysis of variance). Der Zusammenhang zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Operation und dem späteren Abschneiden in den neuropsychologischen Tests wurde mittels einer multivariaten Regressionsanalyse untersucht. Ein Ergebnis von  $p < 0,05$  wurde jeweils als signifikant bewertet.

## **3 Ergebnisse**

### ***3.1 Patientencharakteristika***

In die Untersuchung wurden 52 Patienten mit Hypophysenerkrankung sowie 50 Schilddrüsenpatienten als Kontrollgruppe eingeschlossen (Tab. 2).

Die Hypophysengruppe (34 Frauen, 18 Männer) zeigte zum Zeitpunkt der Testung ein durchschnittliches Alter von 50 Jahren, wobei der jüngste Patient 28 Jahre, der älteste 65 Jahre alt war. Die Hypophysenpatienten wiesen im Durchschnitt eine elfjährige Schulbildung auf. Sie unterschieden sich in diesen Parametern nicht signifikant von den Kontrollen (35 Frauen, 15 Männer), die durchschnittlich 51 Jahre alt waren und eine 12-jährige Schulbildung aufwiesen.

Hinsichtlich relevanter Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie oder Hyperlipidämie, sowie Alkohol- bzw. Nikotinkonsum unterschieden sich die beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant.

Tabelle 2 Patientencharakteristika – Hypophysenpatienten und Kontrollen

	Hypophysenpatienten (n = 52)	Kontrollen (n = 50)	P
Alter (Jahre)	50 ± 10	51 ± 10	0,6
Geschlecht (w / m)	34 / 18	35 / 15	0,5
Ausbildungsdauer (Jahre):	11 ± 3	12 ± 3	0,2
Hormoninaktiv (HI)	10	-	-
Prolaktinom (P)	12	-	-
Akromegalie (A)	10	-	-
M. Cushing (C)	10	-	-
Begleiterkrankungen:			
Diabetes mellitus	4	9	0,13
Gestörte Nüchtern glukose	3	-	0,10
Arterielle Hypertonie	16	18	0,4
Hyperlipidämie	18	10	0,1
Raucher	12	11	0,8
Alkoholkonsum			
Regelmäßig/Selten/Nie	8/29/15	13/28/9	0,3

Die Hypophysenpatienten wurden weitergehend anhand Tumorentität (Abb. 19), Operation, Radiatio, Adenomgröße und Achsensubstitution differenziert (Tab. 3): 19 der Patienten waren aufgrund eines Prolaktinoms in Behandlung (Durchschnittsalter 46 ± 8 Jahre), 8 Patienten aufgrund eines hormoninaktiven Adenoms (54 ± 10 Jahre), 14 Patienten aufgrund einer Akromegalie (52 ± 9 Jahre) und 11 Patienten litten an einem M.Cushing (50 ± 13 Jahre).



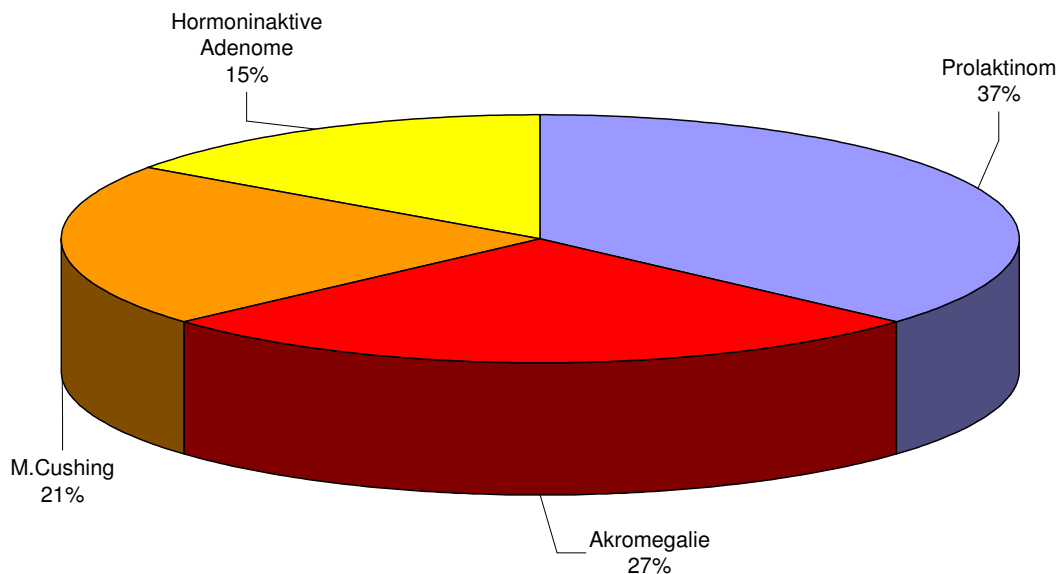


Abbildung 19 Verteilungshäufigkeit der Tumorentitäten unter den Studienpatienten

42 Patienten hatten eine transsphenoidale Operation erhalten, wobei im weiteren Verlauf bei 4 dieser Teilnehmer in Folge von Rezidiven oder Komplikationen, wie zum Beispiel Einblutung in die Hypophyse, zusätzlich ein transkranieller Eingriff durchgeführt werden musste. Von den 42 Patienten, die operativ versorgt worden waren, hatten 6 Patienten ein hormoninaktives Hypophysenadenom, 11 ein Prolaktinom, 14 eine Akromegalie und 11 Patienten einen M. Cushing. Von den 10 Patienten, die primär medikamentös behandelt wurden, hatten 8 ein Prolaktinom und 2 ein hormoninaktives Hypophysenadenom. Zwischen Operation und Teilnahme an dieser Studie standen bei allen Patienten mehr als 2 Jahre, um akute post-operative Beeinträchtigungen ausschließen zu können.

Die Spannweite der Tumorgröße betrug 2 – 55 mm (Mittelwert: 14 mm, Standardabweichung: 12 mm). Bei 21 Patienten wurde ein Mikroadenom, bei 31 Patienten ein Makroadenom diagnostiziert. Bei 2 Patienten konnte die initiale Tumorgröße nicht in Erfahrung gebracht werden. 12 Probanden entwickelten ein Rezidiv und benötigten somit zwei oder mehr Interventionen.

18 Patienten erhielten zusätzlich zur Operation eine Strahlentherapie. Zum Zeitpunkt der Untersuchung nahmen 45 Patienten, davon 21 Patienten mit Struma, regelmäßig Schilddrüsenhormon zur Substitution der thyreotropen Achse ein, 10 Patienten erhielten regelmäßige Testosteroninjektionen zum Ausgleich einer gonadotropen Insuffizienz, eine Patientin erhielt eine Östrogen-substitution. 31 Patienten substituierten die kortikotrope Achse mit Cortison (7% mit Hydrocortison, 93 % mit Cortisonacetat) und lediglich ein Patient erhielt zum Zeitpunkt der Testung Wachstumshormon zur Substitution der somatotropen Hormonachse.

Tabelle 3 Patientencharakteristika – Hypophysenpatienten

		Hypophyse (n = 52)
Tumorätiologie		
	Prolaktinom	19 (37%)
	Hormoninaktiv	8 (15%)
	Akromegalie	14 (27%)
	M. Cushing	11 (21%)
Operation (transsphenoidal)*		42 (81%)
Verhältnis OP / keine OP		
	Prolaktinom	11 / 8
	Hormoninaktiv	6 / 2
	Akromegalie	14 / 0
	M. Cushing	11 / 0
Anzahl der Operationen		
	0/1/2/3	10/31/8/4
Operation + Radiotherapie		18 (35%)
	Prolaktinom	2
	Hormoninaktiv	2
	Akromegalie	10
	M. Cushing	4
Adenom**		
	Mikroadenom	20 (40%)
	Makroadenom	30 (60%)
	Max. Durchmesser (mm)	14 ± 12
Rezidivadenom ***		
	Mikroadenom	5
	Makroadenom	5
	Max. Durchmesser (mm)	14 ± 13

---

Achsensubstitution

TSH	45 (83%) ****
FSH, LH	11 (20%)
ACTH	31 (57%)
GH	1 (2%)

---

\* 4 Patienten erhielten aufgrund eines Rezidivs eine transkranielle Operation

\*\* TumorgroÙe bei 2 Patienten unbekannt

\*\*\* bei 2 Patienten keine genauen Größenangaben des Rezidivs vorhanden

\*\*\*\* davon 21 Patienten mit Struma

Wie aus Tabelle 4 ersichtlich, lagen die Hormonwerte der Patienten mit Hypophysenadenom sowie die Schilddrüsenhormonwerte der Kontrollen im Mittel im Normbereich.

Tabelle 4 Endokrine Parameter bei Hypophysenpatienten und Kontrollen

Hormon [Einheit]	Hypophysenpatienten (n = 52)	Kontrollen (n = 50)	Referenzwerte
TSH [mU/l]	0,5 ± 0,6	1,2 ± 0,7	0,4 – 2,5
FT3 [pmol/l]	4,8 ± 0,7	4,7 ± 0,5	3,5 – 6,5
FT4 [pmol/l]	17,9 ± 3,7	19,2 ± 4,2	12 - 23
ACTH [pmol/l]	5,3 ± 12,1	-	2-11
Cortisol [nmol/l]	474 ± 313	-	130 - 630
Transcortin [mg/dl]	5,1 ± 2,0	-	2,8 – 5,3
GH [ug/l]	1,2 ± 2,2	-	-
IGF-1 [ng/m]	126 ± 63	-	60 - 450
FSH [IU/l]	9,1 ± 17	-	< 10
LH [IU/l]	5,7 ± 10,1	-	< 10
Testosteron [nmol/l]	13,2 ± 3,7	-	9 - 30
Estradiol [pmol/l]	316 ± 477	-	120 - 2000
Prolaktin [ug/l]	6,6 ± 4,6	-	< 21
SHBG [nmol/l]	48 ± 41	-	30 - 90

angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung

Der TSH-Wert lag sowohl bei den Hypophysenpatienten als auch bei den Kontrollen im Normbereich, unterschied sich aber signifikant zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,0001$ ).

Der deutlich niedrigere durchschnittliche TSH-Wert bei den Hypophysenpatienten erklärt sich durch die bei vielen Patienten bestehende (partielle) hypophysäre Insuffizienz infolge des Adenoms, der Operation oder der Radiatio und der daraus resultierenden sekundären Hypothyreose.

### **3.2 Lebensqualität**

Beim Vergleich der Lebensqualität von Hypophysenpatienten und Kontrollen, gemessen anhand des QLS-H-Fragebogens, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Hypophysenpatienten: Z-Score =  $-0,8 \pm 1,4$ ; Kontrollen: Z-Score =  $-0,7 \pm 1,1$ ;  $p = 0,9$ ). Bei den Hypophysenpatienten wiesen 37 (71%) von 52 Patienten einen Z-Score kleiner als 0 auf, bei den Kontrollen hatten 36 (72%) von 50 Patienten einen unterdurchschnittlichen Z-Score.

### **3.3 Knochenstoffwechsel**

Bei der computertomographischen Osteodensitometrie wurde zum einen der T-Score, zum anderen die mittlere Knochendichte (BMD, engl.: Bone Mineral Density) in mg Calciumhydroxylapatit (CaHA) pro ml ermittelt.

#### **3.3.1 Knochendichte bei Hypophysenpatienten im Vergleich mit der Kontrolle**

Beim Vergleich der Knochendichte von Hypophysenpatienten und Kontrollen anhand der mittleren T-Scores (Hypophysenpatienten:  $-1,6 \pm 1,5$ ; Kontrollen:  $-1,6 \pm 1,2$ ;  $p = 0,8$ ) und der BMD-Werte (Hypophysenpatienten:  $127,7 \pm 55,0$  CaHA/ml; Kontrollen:  $121,0 \pm 43,8$  CaHA/ml;  $p = 0,8$ ) ergab sich kein signifikanter Unterschied. Allerdings zeigte sich in beiden Gruppen ein durchschnittlicher T-Score von weniger als  $-1,0$ , der einer Osteopenie entspricht.

Bei 18 Hypophysenpatienten (35%) wurde anhand der T-Scores eine Osteoporose diagnostiziert, unter den Kontrollen wiesen 14 Patienten (28%) eine Osteoporose auf ( $p = 0,5$ ). Eine Osteopenie wurde bei 17 Hypophysenpatienten (33%) und 21 Patienten (42%) der Kontrollgruppe festgestellt ( $p = 0,3$ ).

### 3.3.2 Knochendichte bei Hypophysenpatienten verschiedener Tumorentitäten

Unter den Hypophysenpatienten befanden sich 19 Patienten mit einem Prolaktinom, 8 mit hormoninaktivem Adenom, 14 mit Akromegalie und 11 mit M. Cushing. Insgesamt waren 91% der Cushing-Patienten von einer Beeinträchtigung der Knochendichte im Sinne einer Osteopenie oder Osteoporose betroffen sowie 79% der Patienten mit Akromegalie, 53% der Prolaktinompatienten und 50% der Patienten mit hormoninaktivem Adenom. Bei den Patienten mit M. Cushing und Akromegalie waren mit 55% und 57% sogar mehr als die Hälfte der Patienten von einer Osteoporose betroffen, während bei Patienten mit Prolaktinom oder hormoninaktivem Adenom die Beeinträchtigungen der Knochendichte größtenteils im Bereich einer Osteopenie lagen. Das Durchschnittsalter der einzelnen Gruppen, welches Einfluss auf die Knochendichte hat, unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,2$ ; Tab. 5). Der Mehrfachvergleich der T-Scores und BMD-Werte aller Tumorentitäten untereinander zeigte signifikante Unterschiede ( $p = 0,0293$  und  $p = 0,0152$ ; Tab. 5).

Im Gruppenvergleich von Patienten mit Akromegalie und M. Cushing zu Patienten mit Prolaktinomen und hormoninaktiven Adenomen wiesen erstere deutlich schlechtere T-Scores ( $-2,3 \pm 1,1$  und  $-2,2 \pm 1,4$ ) und BMD-Werte ( $103,9 \pm 32,2$  mg CaHA/ml und  $99,8 \pm 38,4$  mg CaHA/ml) auf als letztere (T-Score:  $-1,0 \pm 1,5$  und  $-0,7 \pm 1,8$ ; BMD:  $144,7 \pm 54,5$  mgCaHA/ml und  $167,3 \pm 73,9$  mgCaHA/ml). Der Vergleich wurde in dieser Form aufgrund der oben beschriebenen Verteilung von Osteoporose und Osteopenie bei den verschiedenen Tumorentitäten durchgeführt. Für den Vergleich der T-Scores bzw. BMD-Werte der beiden Gruppen (Akromegalie/M. Cushing und Prolaktinom/hormoninaktives Adenom) ergaben sich dabei signifikante Unterschiede ( $p = 0,0221$  und  $p = 0,0106$ ).

Tabelle 5 Durchschnittsalter, T-Scores und BMD-Werte bei Hypophysenpatienten der verschiedenen Tumorentitäten

	Prolaktinom (n = 19)	Hormoninaktiv (n = 8)	Akromegalie (n = 14)	M.Cushing (n = 11)	P
Alter	46	54	52	50	0,2
T-Score	- 1,0 ± 1,5	- 0,7 ± 1,8	- 2,3 ± 1,1	- 2,2 ± 1,4	<b>0,0293</b>
T > -1,0	9	4	3	1	0,05
-2,5 ≤ T < -1,0	7	3	3	4	<b>0,0157</b>
T < -2,5	3	1	8	6	0,08
BMD (mg Ca- HA/ml)	144,7 ± 54,5	167,4 ± 73,9	103,9 ± 32,2	99,8 ± 38,4	<b>0,0152</b>

Hinsichtlich der Laborparameter Phosphat, Alkalische Phosphatase (AP), Knochen-AP, 25-OH-Vitamin D3 und 1,25-OH-Vitamin D3 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Hypophysenuntergruppen (alle  $p \geq 0,1$ ). Die durchschnittlichen Werte lagen bei allen Gruppen im Normbereich (Tab. 6).



Tabelle 6 Laborparameter des Knochenstoffwechsels bei den verschiedenen Tumorentitäten

	Hormon- inaktives Adenom	Prolak- tinom	Akro- megalie	M. Cushing	Referenz- Bereich	p
Phosphat [mmol/l]	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,8-1,5	0,9
AP [U/l]	67 ± 18	62 ± 20	73 ± 19	67 ± 18	35-105	0,1
Knochen- AP [µg/l]	9 ± 4	8 ± 5	10 ± 5	10 ± 5	4-21	0,4
25-OH- Vit.D3 [nmol/l]	60 ± 48	91 ± 60	75 ± 55	87 ± 48	25-170	0,5
1,25-OH- Vit.D3 [pmol/l]	101 ± 21	121 ± 48	102 ± 46	85 ± 36	45-135	0,2
Telo- peptid 1 [ng/ml]	3,3 ± 0,6	3,9 ± 1,4	4,2 ± 1,2	4,5 ± 1,1	1,5-5,0	0,1

angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung

### 3.3.3 Knochendichte bei operierten und nicht operierten Hypophysenpatienten

Von den 52 Hypophysenpatienten waren 42 operiert worden, 10 hatten eine medikamentöse Therapie erhalten. Unter den operierten Hypophysenpatienten waren 11 mit Prolaktinomen, 6 mit hormoninaktiven Adenomen, 14 Patienten mit Akromegalie und 11 mit M. Cushing. Die Gruppe der nicht operierten Hypophysenpatienten bestand aus 8 Patienten mit Prolaktinomen und 2 mit hormoninaktiven Adenomen. Da sich die Gruppe der nicht operierten Patienten lediglich aus Prolaktinompatienten und Patienten mit hormoninaktivem Adenom zusammensetzte, die ohnehin bessere Werte in der Knochendichte aufwiesen, erfolgte eine Adjustierung für die Tumorentität als wesentlichen Einflussfaktor

für die Knochendichte. Nach der Adjustierung konnte kein Zusammenhang zwischen BMD-Wert und Operation nachgewiesen werden ( $p = 0,5$ ).

### **3.3.4 Knochendichte bei operierten Hypophysenpatienten mit und ohne Radiotherapie**

Von den 42 operierten Hypophysenpatienten hatten 18 Patienten eine Radiatio erhalten, 24 Patienten konnten allein durch die Operation ausreichend therapiert werden. Nach Adjustierung für die Tumorentität zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der T-Scores (Radiatio:  $-2,1 \pm 1,2$ ; keine Radiatio:  $-1,7 \pm 1,3$ ;  $p = 0,3$ ) und der BMD-Werte (Radiatio:  $107,1 \pm 36,7$  mg CaHA/ml; keine Radiatio:  $131,8 \pm 64,8$  mg CaHA/ml;  $p = 0,2$ ).

## **3.4 Neuropsychologische Tests**

### **3.4.1 Kognition bei Hypophysenpatienten im Vergleich zur Kontrolle**

Die anhand des MWTB ermittelte verbale Intelligenz ergab sowohl für die Hypophysenpatienten (MWTB-IQ:  $106 \pm 13$ ) als auch die Kontrollen (MWTB-IQ:  $114 \pm 17$ ) überdurchschnittliche Werte.

Hinsichtlich der subjektiv empfundenen Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome, gemessen anhand der SCL-90-R Symptom-Checkliste, fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Hypophysenpatienten und Kontrollen (alle  $p > 0,1$ ). Eine depressive Verstimmung oder sonstige psychische Beeinträchtigungen als mögliche Ursache für eventuelle kognitive Dysfunktionen in der Gruppe der Hypophysenpatienten konnte deshalb ausgeschlossen werden.

Ebenso waren Tumorentität, Bestrahlung und Operation bei Hypophysenpatienten keine entscheidenden Einflussgrößen für die ermittelte Lebensqualität (alle  $p \geq 0,7$ ) oder die Ergebnisse im SCL-90-R (alle  $p \geq 0,1$ ).

Tabelle 7 Neuropsychologische Testergebnisse bei Hypophysenpatienten und Kontrollen

	Hypophysenpatienten (n = 52)	Kontrollen (n = 50)	P
<i>Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit</i>			
TMT A (in sec)	39 [17-95] 22	29 [14-70] 6	<b>0,0015</b> <b>0,0005</b>
TMT B (in sec)	91 [36-277] 21	78 [38-218] 18	0,3 0,6
Zahlen-Symbol-Test (PR)	66 [17-99] 0	80 [17-99] 0	<b>0,0230</b> 1
<i>Gedächtnis</i>			
Zahlen-Nachsprechen (PR)	65 [9-99] 1	74 [17-99] 0	<b>0,0310</b> 0,3
VLMT T1	50 [34-66] 9	53 [34-66] 4	0,3 0,15
VLMT T2	48 [26-61] 7	49 [29-67] 11	0,5 0,3
VLMT T3	45 [26-66] 16	44 [26-66] 18	0,6 0,6
VLMT T4	47 [27-62] 9	49 [32-62] 6	0,3 0,4

Mittelwerte mit Spannweite in rechteckigen Klammern, darunter Anzahl der Patienten mit Testergebnissen unterhalb des Normbereichs (definiert als Z-Scores von weniger als -1,0 bezogen auf publizierte normative Daten; Reitan, 1992; Tewes, 1999; Helmstaedter et al., 2001)

Wie aus Tabelle 7 ersichtlich, wiesen die Hypophysenpatienten eine signifikant reduzierte Leistung im Bereich von Aufmerksamkeit und psychomotorischer Geschwindigkeit auf, was sich in erhöhten Werten im TMT A (Hypophysenpatienten: 39 sec; Kontrollen: 29 sec;  $p = 0,0015$ ; Abb. 20) und verminderten Werten im Zahlen-Symbol-Test (Hypophysenpatienten: PR 66; Kontrollen: PR 80;  $p = 0,0230$ ; Abb. 21) zeigte. Beim TMT A lagen damit 42 Prozent der Hypophy-

senpatienten mit ihren Testergebnissen unterhalb des Normbereichs, während in der Kontrollgruppe lediglich 12 Prozent der Patienten unterdurchschnittliche Werte aufwiesen ( $p = 0,0005$ ).

Die Abbildungen 20 und 21 verdeutlichen die signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen im TMT A und im Zahlen-Symbol Test.

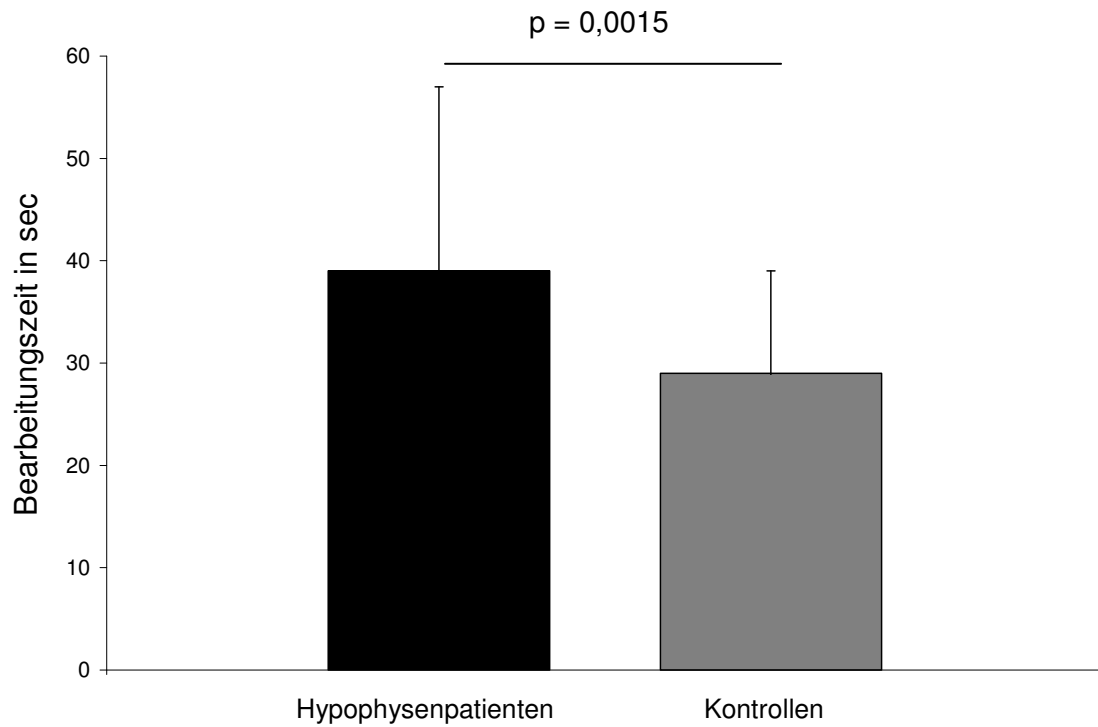


Abbildung 20 TMT A - Mittelwerte und Standardabweichung bei Hypophysenpatienten und Kontrollen

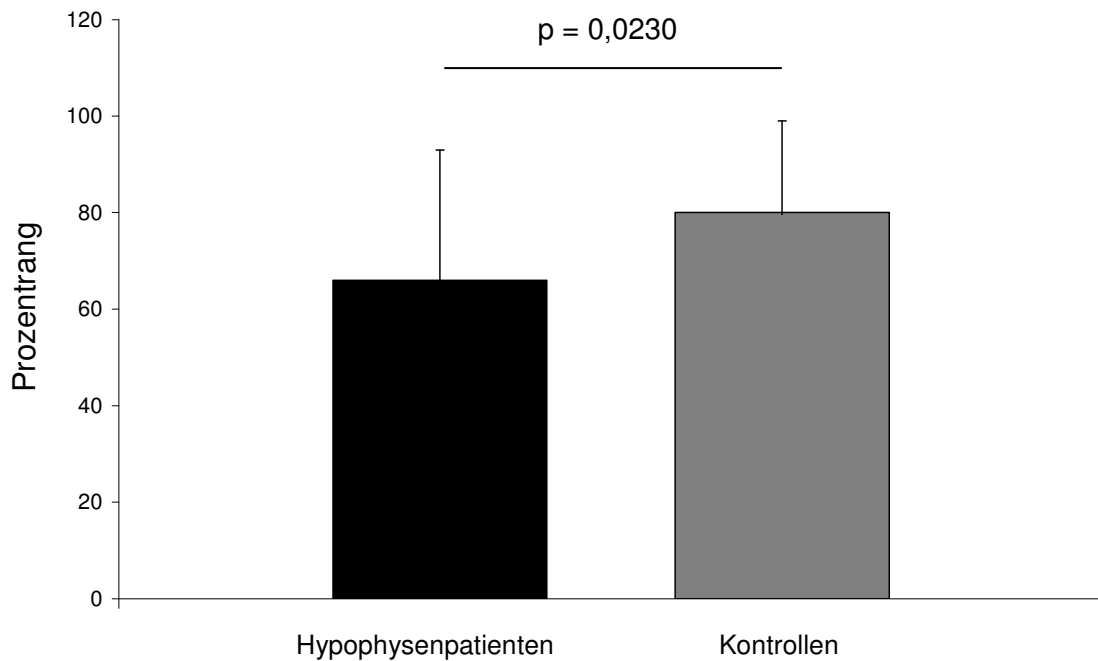


Abbildung 21 Zahlen-Symbol-Test – Mittelwerte und Standardabweichung bei Hypophysenpatienten und Kontrollen

Zudem zeigten die Hypophysenpatienten im Zahlen-Nachsprech-Test, der das akustische Arbeitsgedächtnis prüft, ein signifikant schlechteres Ergebnis als die Kontrollen (Hypophysenpatienten: PR 65; Kontrollen: PR 74;  $p = 0,0310$ ; Abb. 22). Für das verbale Gedächtnis hingegen, welches mit dem VLMT ermittelt wurde, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden (alle  $p \geq 0,15$ ; Tab. 7).

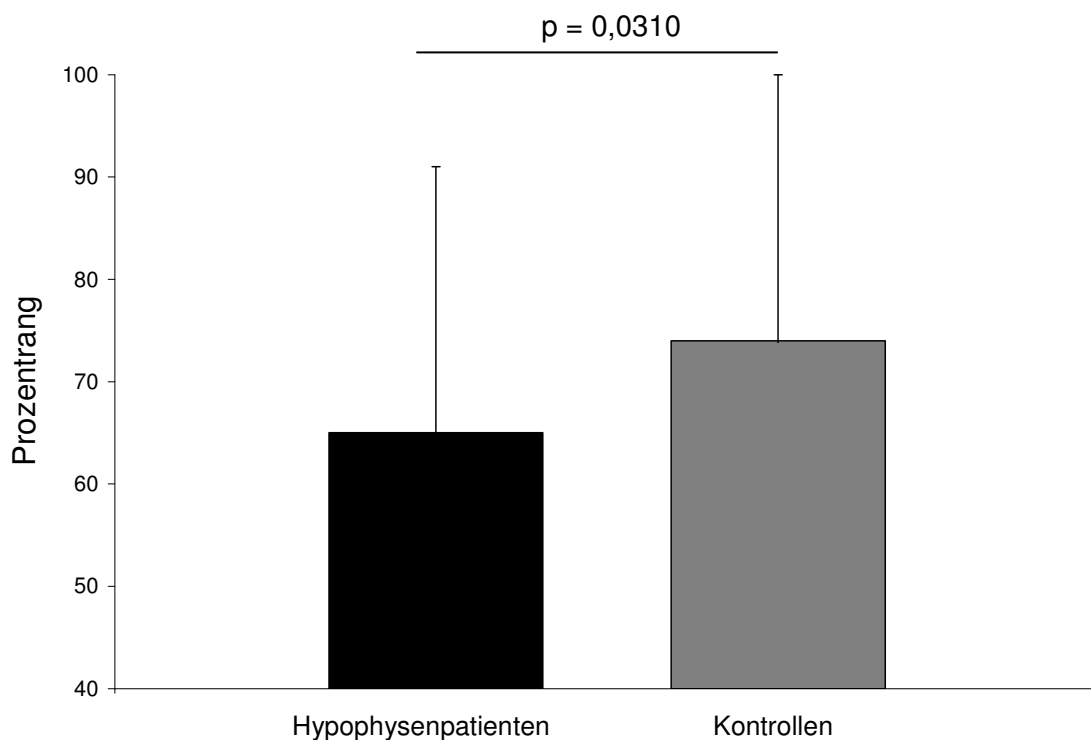


Abbildung 22 Zahlen-Nachsprech-Test – Mittelwerte und Standardabweichung bei Hypophysenpatienten und Kontrollen

### 3.4.2 Kognition bei Hypophysenpatienten mit und ohne Radiatio

18 Patienten der Hypophysengruppe hatten zusätzlich zur Operation aufgrund eines Rezidivs oder unzureichender OP-Ergebnisse eine Strahlentherapie erhalten. 24 Patienten hatten eine Operation, aber keine zusätzliche Radiatio erhalten. Diese beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, Ausbildungsdauer und verbaler Intelligenz (alle  $p > 0,4$ ). Beim Vergleich der neurokognitiven Testergebnisse der Patienten mit und ohne Radiatio zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (alle  $p > 0,4$ ).

Aus diesem Grund wurden im folgenden Vergleich der operierten mit den nicht operierten Hypophysenpatienten auch die zusätzlich radiotherapierten Patienten in die OP-Gruppe eingeschlossen.

### 3.4.3 Kognition bei Hypophysenpatienten mit und ohne Operation

42 der Hypophysenpatienten hatten eine transsphenoidale Operation erhalten, 10 Patienten waren medikamentös therapiert worden. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, Ausbildungsdauer und verbaler Intelligenz (alle  $p \geq 0,05$ ).

Tabelle 8 Neuropsychologische Testergebnisse – operierte und nicht operierte Hypophysenpatienten

	OP (n = 42)	Keine OP (n = 10)	P
<i>Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit</i>			
TMT A (in sec)	42 [17-95] 22	28 [18-39] 0	<b>0,0182</b> <b>0,0040</b>
TMT B (in sec)	98 [40-277] 19	61 [36-98] 2	<b>0,0134</b> 0,14
Zahlen-Symbol-Test (PR)	63 [17-99] 0	76 [25-99] 0	0,2 1,0
<i>Gedächtnis</i>			
Zahlen-Nachsprechen (PR)	63 [9-96] 1	75 [35-99] 0	0,14 0,6
VLMT T1	49 [34-66] 9	57 [45-66] 0	<b>0,0072</b> 0,10
VLMT T2	46 [26-61] 7	54 [44-61] 0	<b>0,0231</b> 0,16
VLMT T3	45 [26-58] 15	49 [37-66] 1	0,2 0,10
VLMT T4	46 [27-62] 9	52 [41-62] 0	<b>0,0321</b> 0,10

Mittelwerte mit Spannweite in rechteckigen Klammern, darunter Anzahl der Patienten mit Testergebnissen unterhalb des Normbereichs (definiert als Z-Scores von weniger als -1,0 bezogen auf publizierte normative Daten; Reitan, 1992; Tewes, 1999; Helmstaedter et al., 2001)

Die operierten Hypophysenpatienten zeigten signifikant schlechtere Ergebnisse in Tests zu Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen, ersichtlich im TMT A (Operierte: 42 sec; Nicht-Operierte: 28 sec;  $p = 0,0182$ ; Abb. 23) und TMT B (Operierte: 98 sec; Nicht-Operierte: 61 sec;  $p = 0,0134$ ; Abb. 23). Dabei hatten mehr als die Hälfte der operierten Hypophysenpatienten ein unterdurchschnittliches Ergebnis im TMT A, während keiner der nicht-operierten Patienten Defizite zeigte ( $p = 0,0040$ ).

Zudem schnitten die operierten Patienten signifikant schlechter in einigen Untertests des VLMT ab, der das verbale Gedächtnis prüft. So wiesen die operierten Patienten Defizite im sofortigen und verzögerten Abruf (Operierte: T1 = 49; Nicht-operierte: T1 = 57;  $p = 0,0072$ ; Operierte: T2 = 46; Nicht-Operierte: T2 = 54;  $p = 0,0231$ ; Abb. 24), sowie bei der Wiedererkennungslleistung (Operierte: T4 = 46; Nicht-Operierte: T4 = 52;  $p = 0,0321$ ; Abb. 24) auf.

Im Zahlen-Symbol-Test sowie dem Zahlen-Nachsprech-Test zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,2$  und  $p = 0,14$ ; Tab. 8).



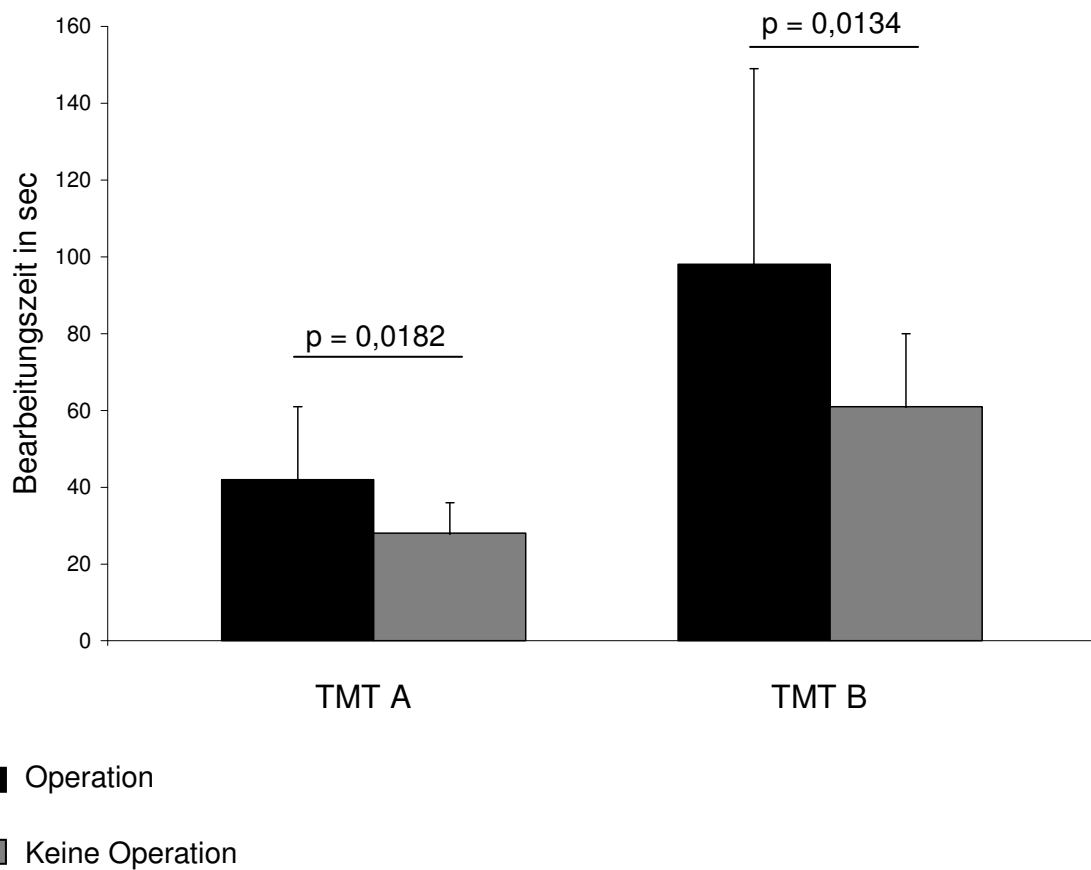
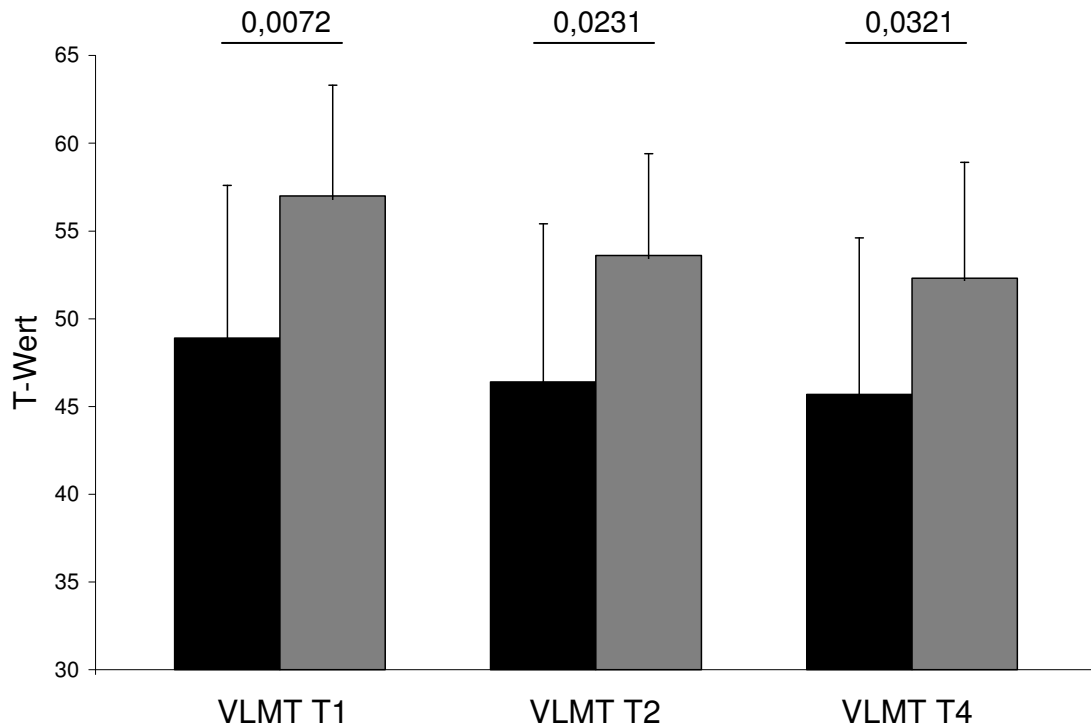


Abbildung 23 Trail Making Test A und B (TMT A und B) - Mittelwerte und Standardabweichung bei operierten und nicht operierten Hypophysenpatienten



■ Operation

■ Keine Operation

Abbildung 24 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) T1 (Summe Durchgang 1 bis 5), T2 (Durchgang 7) und T4 (Wiedererkennungslernleistung) – Mittelwerte und Standardabweichungen der T-Werte bei operierten und nicht operierten Hypophysenpatienten

### 3.4.4 Kognition operierter Hypophysenpatienten verschiedener Tumorentitäten

Von den 52 Hypophysenpatienten waren 42 Patienten operiert worden. Diese Gruppe der operierten Patienten setzte sich aus 6 Patienten mit hormoninaktivem Adenom, 11 Prolaktinompatienten, 14 Patienten mit Akromegalie und 11 Patienten mit M. Cushing zusammen. Sie unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Ausbildungsdauer und verbaler Intelligenz (alle  $p > 0,3$ ).

Tabelle 9 Neuropsychologische Testergebnisse – operierte Patienten verschiedener Tumorentitäten

	Hormon- inaktiv (n = 6)	Prolak- tinom (n = 11)	Akro- megalie (n = 14)	M. Cushing (n = 11)	P
<i>Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit</i>					
TMT A (sec)	49 [25-95] 4	35 [17-80] 3	41 [21-59] 9	47 [28-82] 6	0,2
TMT B (sec)	112 [44-277] 3	69 [40-138] 2	108 [49-184] 7	106 [58-210] 7	<b>0,0341</b>
Zahlen-Symbol- Test (PR)	60 [17-91] 0	73 [25-99] 0	64 [35-83] 0	56 [17-99] 0	0,6
<i>Gedächtnis</i>					
Zahlen- Nachsprechen (PR)	60 [25-96] 0	68 [17-96] 0	70 [25-96] 0	51 [9-91] 1	0,3
VLMT T1 (T-Wert)	47 [34-56] 1	54 [39-66] 1	47 [34-60] 4	48 [34-63] 3	0,2
VLMT T2 (T-Wert)	46 [26-56] 1	48 [34-61] 1	45 [26-61] 3	46 [29-61] 2	0,7
VLMT T3 (T-Wert)	49 [37-58] 1	43 [34-58] 4	44 [26-58] 6	46 [33-58] 4	0,6
VLMT T4 (T-Wert)	43 [35-48] 1	47 [33-62] 1	45 [27-62] 4	46 [32-62] 3	0,7

Mittelwerte mit Spannweite in rechteckigen Klammern, darunter Anzahl der Patienten mit Testergebnissen unterhalb des Normbereichs (definiert als Z-Scores von weniger als -1,0 bezogen auf publizierte normative Daten; Reitan, 1992; Tewes, 1999; Helmstaedter et al., 2001)

Die Patienten der verschiedenen Tumorentitäten unterschieden sich signifikant in den Exekutivfunktionen, ersichtlich im TMT B ( $p = 0,0341$ ; Tab. 9). Lediglich die operierten Prolaktinompatienten wiesen mit durchschnittlich 69 Sekunden im TMT B ein Ergebnis im Normbereich auf. Die Patienten mit hormoninaktivem

Adenom, Akromegalie und M. Cushing zeigten mit durchschnittlich 112, 108 und 106 Sekunden im TMT B deutliche Beeinträchtigungen.

### **3.4.5 Korrelation von Alter bei Operation und Testergebnis**

Insgesamt 42 Patienten in dieser Studie waren aufgrund ihres Hypophysenadenoms operiert worden. Zwischen dem Alter der Patienten bei Operation und den Ergebnissen im TMT B ergab sich eine hochsignifikante Assoziation ( $p < 0,0001$ ; Abb. 25a). Patienten, die in einem jüngeren Alter diagnostiziert und therapiert wurden, zeigten bei der neuropsychologischen Testung deutlich bessere Exekutivfunktionen, ersichtlich aus den Testergebnissen des TMT B. Vorangegangene Studien beschrieben Korrelationen zwischen dem Abschneiden im TMT und dem Alter, dem Geschlecht sowie der Bildung (Drane et al., 2002; Heaton et al., 1999). Um diese möglichen Einflussfaktoren zu identifizieren, wurde in dieser Arbeit eine stufenweise Regressionsanalyse durchgeführt, welche Alter, Geschlecht, Bildung, Art der Operation (transspheoidal vs. transfrontal), Anzahl der Operationen, Radiotherapie, Tumorgröße und vergangene Zeit seit der Operation umfasste. Hier zeigten nur das Alter bei Testung, sowie die vergangene Zeit seit der Operation einen signifikanten Einfluss auf das Testergebnis im TMT B ( $p = 0,0012$  und  $p < 0,0001$ ). Auch nach Adjustierung für das Alter zum Zeitpunkt der Testung sowie die seit der Operation vergangene Zeit, verblieb eine signifikante Assoziation zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Operation und dem Testergebnis im TMT B ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,008$ ; Abb. 25 a).

Im Gegensatz dazu zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Alter bei Operation und dem TMT A ( $p = 0,6$ ).

Da die Ergebnisse des TMT B nicht nur die Exekutivfunktionen, sondern auch Aufmerksamkeit erfassen, wurden die Ergebnisse des TMT A, der vor allem die psychomotorische Geschwindigkeit erfasst, von denen des TMT B subtrahiert, woraus sich das Ergebnis TMT B-A errechnet.

In der durchgeführten multiplen Regressionsanalyse war das Alter bei Operation auch nach Adjustierung für das Alter zum Zeitpunkt der Testung sowie die seit der Operation vergangene Zeit signifikant mit dem TMT-B-A Ergebnis as-

soziiert ( $r = 0,032$ ;  $p = 0,04$ ; Abb. 25b), welches im Gegensatz zum TMT B die reine Exekutivfunktion repräsentiert.

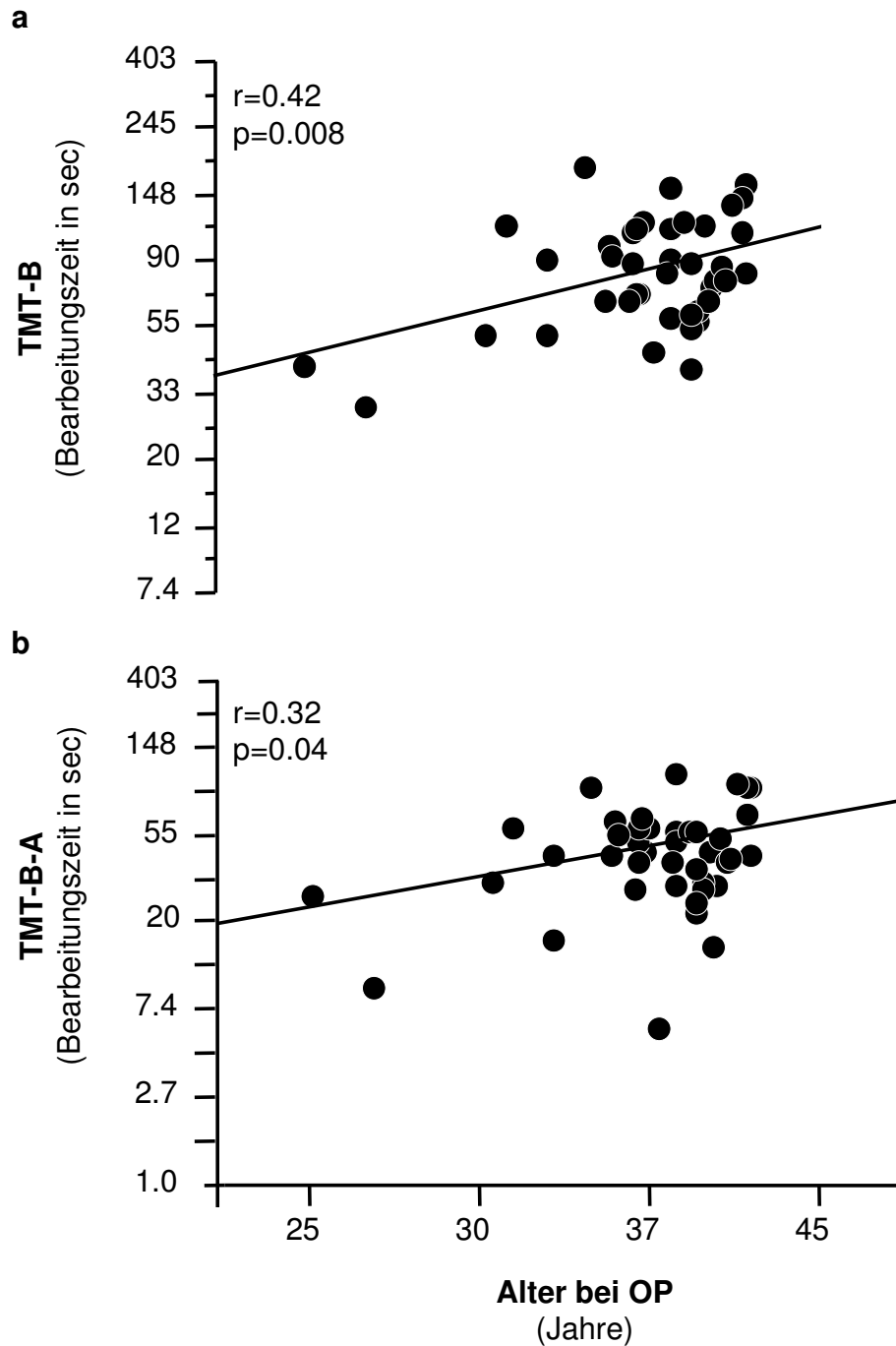


Abbildung 25 Korrelation von Alter bei OP mit Testergebnis TMT-B (a) und TMT-B-A (b)

## **4 Diskussion**

### ***4.1 Diskussion der Ergebnisse***

#### **4.1.1 Lebensqualität**

Patienten mit Hypophysenadenomen zeigten in dieser Untersuchung eine reduzierte Lebensqualität im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsbevölkerung. Der nach Auswertung des Fragebogens QLS-H errechnete mittlere Z-Score der Hypophysenpatienten lag mit -0,8 deutlich unter dem Durchschnitt. Bereits ein Z-Score von -0,5 besagt laut der QLS-H-Ergebnisinterpretation, dass 69% einer Vergleichsbevölkerung ihre Lebensqualität besser einschätzen als das befragte Patientenkollektiv. Im Vergleich hingegen mit anderen chronisch Kranken, in dieser Untersuchung eine Kontrollgruppe von Patienten, die eine Schilddrüsenoperation erhalten haben und L-Thyroxin substituieren, waren Lebensqualität, ermittelt mit dem QLS-H-Fragebogen bzw. die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome, gemessen anhand der SCL-90-R Symptom-Checkliste, nicht unterschiedlich. Auch zeigten sich keine Unterschiede in der Lebensqualität beim Vergleich operierter und nicht operierter Hypophysenpatienten.

In der Literatur finden sich ebenso Hinweise auf Beeinträchtigungen der Lebensqualität bei unbehandelten, wie auch bei therapierten Hypophysenpatienten: Johnson et al. beispielsweise führten ihre Untersuchung zur Lebensqualität an einem amerikanischen Patientenkollektiv unbehandelter Hypophysenpatienten anhand des Fragebogens SF-36 durch (Johnson et al., 2003). Patienten aller Tumorentitäten zeigten dabei eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität im Vergleich zu Gesunden, sowohl im physischen als auch im mentalen Bereich. Baird et al. untersuchten die Lebensqualität an einem amerikanischen Kollektiv therapierter Hypophysenpatienten (Baird et al., 2003). Dabei wurde eine Liste krankheitsspezifischer Probleme bei Patienten mit Hypophysenerkrankungen, wie etwa Müdigkeit, Depressionen, Gedächtnisprobleme usw., sowie das Sickness Impact Profile (SIP) angewandt. Die Hypophysenpatienten klagten über fortbestehende Beeinträchtigungen hinsichtlich mentaler und phy-

sischer Erschöpfung, Schlafstörungen, emotionaler Schwankungen, verändertem Sexualtrieb sowie Denk- und Gedächtnisproblemen im Vergleich zu Gesunden.

Da der in dieser Studie verwendete Fragebogen QLS-H eine subjektive Gewichtung der erfragten Symptome erlaubt, eignet er sich auch für den Vergleich von Patienten verschiedener Kulturkreise, bei denen sich der Stellenwert gewisser erfragter Symptome deutlich unterscheiden kann.

#### **4.1.2 Knochenstoffwechsel**

In der Literatur existieren eindeutige Hinweise, dass Patienten mit Hypophysenadenomen eine Veränderung der Knochendichte bzw. des Knochenstoffwechsels aufweisen.

In dieser Untersuchung wiesen gerade Patienten mit M. Cushing und Akromegalie eine signifikant schlechtere Knochendichte als Patienten anderer Tumorentitäten auf. In Einklang damit zeigten verschiedene Studien, dass besonders Patienten mit M. Cushing häufig an einer Verminderung der Knochendichte im Sinne einer Osteopenie bzw. Osteoporose leiden (Hermus et al., 1995; Devoe et al., 1997; Godang et al., 1999; Luisetto et al., 2001; Matsuyama et al., 2003). Ein Exzess von Cortisol im Rahmen eines Hypercortisolismus führt zu einer Reduktion der Osteoblastenfunktion und einer Aktivierung der Osteoklasten. Außerdem wird die intestinale und tubuläre renale Absorption von Calcium gehemmt, letzteres führt zu einer Hypercalciurie. All diese Prozesse sorgen für einen erhöhten Knochenabbau und verminderten Knochenaufbau (Matsuyama et al., 2003), was die verminderten Knochendichtewerte bei Patienten mit M. Cushing erklärt.

Die Folgen einer Akromegalie für die Knochendichte werden kontrovers diskutiert. Einige Studien berichteten eine Zunahme der Knochendichte (Riggs et al., 1972; Seeman et al., 1982; Tomita, 1994), andere eine Verminderung der Knochendichte durch Begleiterscheinungen der Akromegalie, wie erhöhter Exkretion von Calcium über den Urin und sekundären Hypogonadismus (Tomita, 1994) oder in Folge eines Diabetes mellitus, der im Rahmen der Akromegalie

vermehrt auftritt (Seeman et al., 1982; Tomita, 1994). Da in dieser Studie nur einer der akromegalen Patienten unter Diabetes mellitus litt, gab es keinen konkreten Hinweis, dass die verminderte Knochendichte als Folgeerscheinung dieser Begleiterkrankung aufgetreten ist. Giustina et al. beschreiben bei akromegalen Patienten unproportional erhöhte Marker der Knochenresorption in Relation zu Markern der Knochenbildung. Serumspiegel von GH und IGF-1 korrelieren dabei mit Markern der Knochenresorption, wohingegen nur zirkulierende IGF-1-Spiegel allein mit Markern der Knochenbildung assoziiert waren (Giustina et al., 2008).

Die Daten zur Knochendichte bei Akromegalie schwanken vermutlich auch durch die verschiedenen angewandten Methoden und dabei unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen der Knochendichtemessung. Trabekulärer und kortikaler Knochen reagieren nämlich durchaus unterschiedlich auf einen GH/IGF-1-Exzess. So berichten Giustina et al. etwa von verminderten Knochendichtewerten bei Akromegalen vornehmlich in trabekulärem Knochen (wie etwa in der Lendenwirbelsäule) und erhöhten Knochendichtewerten in kortikalem Knochen (wie etwa im Unterarm) (Giustina et al., 2008).

Die verminderte Knochendichte bei erfolgreich therapierten Patienten mit Akromegalie lässt sich möglicherweise durch einen relativen GH-Mangel erklären. Berichte in der Literatur bestätigen, dass Patienten mit Wachstumshormonmangel häufig unter einer Verminderung der Knochendichte in Form einer Osteopenie bzw. Osteoporose leiden (Finkenstedt et al., 1997; Longobardi et al., 1998; Rahim et al., 1998; Välimäki et al., 1999; Wilhelm et al., 2004).

Diese Beeinträchtigungen der Knochendichte können nach erfolgreicher Therapie aber durchaus eine Besserung erfahren. Einige Studien berichten über eine Erholung der Knochendichte nach operativer Therapie des M. Cushing (Devoe et al., 1997; Luisetto et al., 2001). Bei akromegalen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel konnte unter Wachstumshormonsubstitution eine Besserung der Knochendichte gezeigt werden. Allerdings berichten viele Studien über eine dabei zunächst eintretende Verminderung der Knochendichte in den ersten Monaten der Substitutionstherapie (Longobardi et al., 1998; Rahim et al., 1998; Andreassen et al., 2001; Wilhelm et al., 2004; Giustina et al., 2008). Unter GH-



Substitution zeigen die Laborparameter der Knochenbildung als auch der Knochenresorption eine deutliche Aktivitätssteigerung des Knochenstoffwechsels an. GH-Substitution führt zu einem maximalen Effekt der Knochenresorption nach 3 Monaten, das Maximum der Knochenbildung wird jedoch erst nach 6 Monaten erreicht (Giustina et al., 2008), so dass die vorübergehende Verminderung der Knochendichte unter GH-Substitution durch das initiale Überwiegen von Resorptionsvorgängen im Knochen erklärt werden kann.

Aber auch bei Patienten mit Prolaktinom und hormoninaktivem Adenom kann es zu Beeinträchtigungen der Knochendichte kommen.

Eine Hyperprolaktinämie infolge eines Prolaktinoms geht mit einem Mangel an gonadalen Hormonen, wie etwa Östrogen, einher. Östrogen ist ein wichtiger Faktor im Knochenstoffwechsel der Frau (Carter et al., 1978; Klibanski et al., 1988; Schlechte et al., 1992). Es vermindert den Effekt von Parathormon, fördert die Sekretion von Calcitonin sowie die Produktion von aktivem Vitamin D<sub>3</sub> in den Nieren und dadurch die Absorption von Calcium (Carter et al., 1978). Patienten mit einer Hyperprolaktinämie können daher durchaus Beeinträchtigungen der Knochendichte in Form einer Osteopenie oder Osteoporose aufweisen (Torrington et al., 1993; Stiegler et al., 1995; Galli-Tsinopoulou et al., 2000; Colao et al., 2000; Vartej et al., 2001; Naliato et al., 2005). Auch bei hormoninaktiven Adenomen mit begleitender Hypophyseninsuffizienz kann es zu einem Mangel an gonadalen Hormonen kommen (Stiegler et al., 1995). Als weiterer Einflussfaktor wird die PTHrP-Konzentration (engl.: Parathyroid-hormone related peptide) diskutiert, die bei Patienten mit Prolaktinom erhöht sein kann (Kovacs et al., 1995; Stiegler et al., 1995). Immunhistochemische Untersuchungen zeigten in diesen Adenomen eine höhere Reaktivität für PTHrP als in gesundem Hypophysengewebe (Stiegler et al., 1995). PTHrP bindet an den PTH-Rezeptor der Osteoblasten. Dieser Mechanismus führt über Zytokinfreisetzung aus den Osteoblasten zur Aktivierung der Osteoklasten und somit zum Knochenabbau. Prolaktinompatienten und Patienten mit hormoninaktiven Adenomen zeigten in dieser Untersuchung aber signifikant bessere Werte in der Knochendichte als akromegale Patienten oder Patienten mit M. Cushing.

Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die Krankheitsdauer bis zur Diagnosestellung bei den verschiedenen Tumorentitäten durchaus unterschiedlich ist und die Patienten somit verschieden lange den krankheitsbedingten Hormonschwankungen unterliegen. Prolaktinome können sich oft über Symptome wie Amenorrhoe oder anderen Unregelmäßigkeiten der Menstruation bei Frauen, sowie der Galaktorrhoe als einem eindrücklichen Symptom auch bei Männern äußern. Unter der Annahme, dass diese Symptome viele Patienten schon frühzeitig zum Arzt führen, ließe sich eine kürzere Erkrankungsdauer bei Prolaktinomen bis zur Diagnosestellung erklären.

Die Veränderungen bei M. Cushing oder Akromegalie, und dabei gerade die äußerlich sichtbaren, entwickeln sich dagegen häufig schleichend und werden von vielen Patienten deshalb oft lange Zeit nicht bewusst wahrgenommen. Viele akromegale Patienten berichten beispielsweise, erst von Bekannten auf die sichtbaren körperlichen Veränderungen hingewiesen worden zu sein. Zudem sind Symptome wie etwa Gewichtszunahme, vermehrtes Schwitzen oder verminderte Belastbarkeit keine Seltenheit im Alltag und können verschiedenste Ursachen haben, weshalb sie häufig von den Patienten nicht ernst genommen werden.

Inwiefern sich die Knochendichte bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten nach erfolgreicher Therapie noch verbessert hat, lässt sich aufgrund des retrospektiven Designs dieser Untersuchung nicht klären. Hierfür hätten vergleichende Knochendichtemessungen zum Diagnosezeitpunkt sowie nach erfolgreicher Therapie und gegebenenfalls ausreichender Substitution erfolgen müssen.

Die Radiotherapie zeigte in dieser Studie keinen Einfluss auf die Knochendichte. Im Gegensatz dazu sahen Biermasz et al. die Radiotherapie als Einflussfaktor für die Knochendichte im Hinblick darauf, dass eine Radiatio zu einer verminderten GH-Sekretion führen kann und somit sekundär Einfluss auf die Knochendichte nehmen kann (Biermasz et al., 2005).

### 4.1.3 Kognition

Eine Reihe von Studien belegen, dass Patienten mit Hypophysenadenomen auch nach erfolgreicher Therapie unter Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit leiden (Grattan-Smith et al., 1992; McCord et al., 1997; Peace et al., 1997; Guinan et al., 1998; Meyers, 1998; Peace et al., 1998; Noad et al., 2004; Heald et al., 2006).

Der entscheidende Unterschied dieser Untersuchung im Vergleich zu früheren Arbeiten liegt jedoch darin, dass in dieser Untersuchung ein Patientenkollektiv chronisch Kranker als Kontrollgruppe diente. Vorherige Arbeiten hatten jeweils Gesunde als Kontrollgruppe eingeschlossen. Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit Hypophysenadenomen zeigten aber nicht nur im Vergleich mit Gesunden, sondern auch mit chronisch Kranken, die ein erhöhtes Risiko für kognitive Dysfunktionen aufweisen (Saravanan et al., 2002; Wekking et al., 2005), eine eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit.

Peace et al. (Peace et al., 1997; Peace et al., 1998) fanden, dass therapierte Hypophysenpatienten bei allen durchgeführten Tests zu den Exekutivfunktionen sowie in einem Gedächtnistest Beeinträchtigungen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe aufwiesen. In Einklang damit stehen auch die Untersuchungen von Grattan-Smith et al. sowie Guinan et al. (Grattan-Smith et al., 1992; Guinan et al., 1998).

In dieser Studie konnte nun aber ein signifikant schlechteres Abschneiden therapierter Hypophysenpatienten im Bereich von Aufmerksamkeit und kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit (TMT A, Zahlen-Symbol-Test), sowie im Arbeitsgedächtnis (Zahlen-Nachsprech-Test) nicht nur im Vergleich zu Gesunden, sondern erstmals auch im Vergleich zu anderen chronisch Kranken nachgewiesen werden. Dies ist umso eindrücklicher, als dass chronisch Kranke, wie etwa Patienten mit substituierter Schilddrüsenunterfunktion, ebenfalls ein erhöhtes Risiko für kognitive Beeinträchtigungen aufweisen (s.o.).

Wie Peace et al. zeigen konnten, korrelierten die kognitiven Beeinträchtigungen der Hypophysenpatienten nicht mit ihrer Stimmungslage (Peace et al., 1997). Auch in dieser aktuellen Untersuchung konnten keine signifikanten Unterschie-

de zwischen Hypophysenpatienten und Kontrollen hinsichtlich Lebensqualität oder psychischer Beeinträchtigungen gefunden werden, so dass eine depressive Verstimmung die kognitiven Dysfunktionen nicht erklären konnte. Prinzipiell waren neurologische und neuropsychiatrische Diagnosen, die Einfluss auf kognitive Leistungen nehmen können, Ausschlusskriterien.

Als Einflussgrößen für die kognitiven Beeinträchtigungen behandelter Hypophysenpatienten kommen mehrere Faktoren in Frage: stattgehabte Hormonexzesse oder Hormonmangelzustände durch die jeweilige Tumorentität, eine Radiotherapie, eine transsphenoidale Operation in unmittelbarer ZNS-Nähe sowie altersabhängig verminderte Regenerationsmechanismen cerebraler Schäden oder Irritationen aufgrund der Therapie oder der hormonellen Schwankungen.

In dieser Studie wurden daher folgende Einflussgrößen untersucht: Operation, Radiotherapie, sowie das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation. Auch wenn Schlussfolgerungen hinsichtlich Kausalitäten aufgrund des retrospektiven Designs dieser Arbeit nicht zulässig sind, scheint doch die transsphenoidale Operation ein bedeutender Einflussfaktor für die kognitiven Leistungen zu sein. In Einklang damit stehen die Untersuchungen von Guinan et al. 1998 sowie Peace et al., 1997 und Peace et al., 1998, die ebenfalls schlechtere kognitive Leistungen bei operierten Hypophysenpatienten im Vergleich zu nicht operierten Patienten sahen. Die kognitiven Defizite zeigten sich dabei in Gedächtnistests. In dieser aktuellen Studie zeigten operierte Patienten ebenfalls signifikante Beeinträchtigungen hinsichtlich des verbalen Gedächtnisses. Zudem wiesen sie schlechtere Leistungen im Bereich von Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen auf.

Die Tumorgröße, als möglicher Einflussfaktor auf kognitive Leistungen, unterschied sich bei operierten und nicht operierten Hypophysenpatienten nicht signifikant ( $p = 0,06$ ). Ebenfalls fand sich keine Assoziation zwischen Tumorgröße und dem Abschneiden in den neuropsychologischen Tests (alle  $p > 0,13$ ).

Das verbale Gedächtnis wurde anhand des VLMT ermittelt. Die hier gemessenen Parameter Lernleistung (T1), freie Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung (T2), Verlust nach zeitlicher Verzögerung (T3) sowie korrigierte Wiederer-

kennungsleistung (T4) lassen sich funktionell dem Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnis (T1), dem verbalen Gedächtnis (T2), der Konsolidierung ins Langzeitgedächtnis (T3) und der Wiedererkennungslleistung (T4) zuordnen (Helmstaedter et al., 2001). T2 stellt beim VLMT den sensitivsten Parameter zur Erkennung verminderter verbaler Gedächtnisleistungen dar. Müller et al. bestätigen in ihrer detaillierten Untersuchung zum VLMT, dass gerade bei T2 bis T4 das Langzeitgedächtnis gefordert ist (Müller et al., 1997). Allerdings sahen sie auch für die Lernleistung T1 neben dem Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnis (engl.: Short Term Memory, STM) eine Beteiligung des Langzeitgedächtnisses (engl.: Long Term Memory, LTM; Abb. 26).

Die operierten Hypophysenpatienten wiesen in dieser Untersuchung speziell Beeinträchtigungen in T1, sowie in T2 und T4 auf, also vor allem im Bereich des Langzeitgedächtnisses.

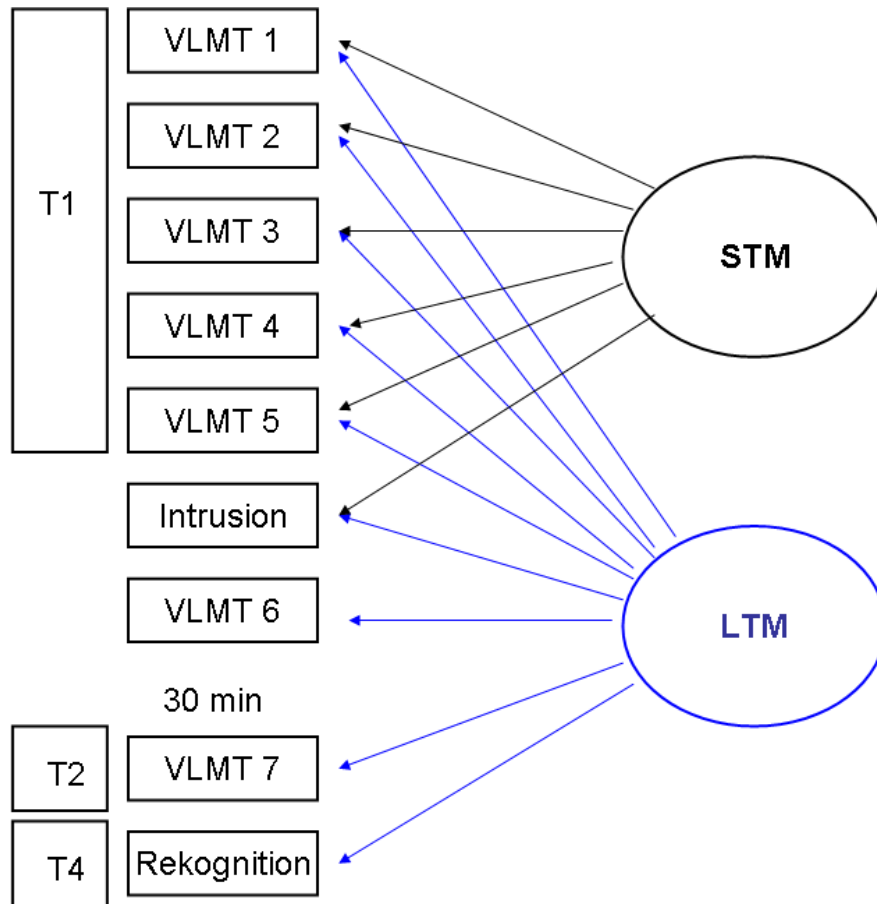


Abbildung 26 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) – Abhängigkeit der einzelnen Durchgänge von Kurz (Short term memory, STM)- und Langzeitgedächtnis (Long term memory, LTM)

Mit dem Arbeitsgedächtnis (Zahlen-Nachsprech-Test) und der Aufmerksamkeit (TMT A, Zahlen-Symbol-Test) sind in der Gesamtgruppe der Hypophysenpatienten hauptsächlich Frontalhirnfunktionen (Tab. 1) von kognitiven Beeinträchtigungen betroffen.

Bei den operierten Patienten zeigten sich zusätzlich zur Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit Auffälligkeiten in den Exekutivfunktionen (TMT B) und im verbalen Gedächtnis (VLMT), also im Bereich des Langzeitgedächtnisses.

Die Exekutivfunktionen werden vor allem dem lateralen präfrontalen Cortex zugeordnet, das Langzeitgedächtnis ist vorwiegend in medialen Temporallappen gebieten lokalisiert (Kolb und Wishaw, 1996; Tab. 1). Die Einspeicherung ins deklarative Gedächtnis erfordert die Beteiligung von Frontallappen und medialem Temporallappen mit Hippocampus. Der Frontallappen übernimmt dabei

ordnende Funktionen, der Hippocampus identifiziert „neue“, noch unbekannte Inhalte, die somit eingespeichert werden müssen. Dem medialen Temporallappen wird die Aufgabe zuteil, dauerhafte Gedächtnisstraßen zu erstellen. Der Abruf gespeicherter Informationen erfordert ebenfalls intakte Funktionen von Hippocampus, medialem Temporallappen und frontalem Kortex (Kircher & Gauggel, 2008). Somit sind also Enkodierungs- und Abrufprozesse des Langzeitgedächtnisses mit von frontalen Hirnstrukturen abhängig. Dies verdeutlicht, dass zahlreiche Verbindungen zwischen frontalen Hirnarealen von und zum Temporal- und Parietallappen bestehen, sowie zu subkortikalen Strukturen, wie Basalganglien, Kleinhirn und Hirnstammkerne, die im Thalamus verschaltet werden (Frommelt, 1999; Gazzaniga et al., 2002). Durch die Vernetzung der einzelnen Gedächtnisleistungen und Hirnstrukturen, kann eine korrekte Einspeicherung von Informationen ins Langzeitgedächtnis an verschiedenen Stellen, wie etwa durch Schädigung frontaler Hirnfunktionen, in Mitleidenschaft gezogen werden.

Die Beeinträchtigung frontaler Hirnfunktionen (Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen) war sowohl bei der Gesamtgruppe der Hypophysenpatienten als auch bei den operierten Patienten nachzuweisen, während sich eine Beeinträchtigung im verbalen Gedächtnis nur bei operierten Patienten zeigte. Dies legt nahe, dass die Operation gerade für diese kognitiven Defizite ursächlich sein könnte. Guinan et al. vermuteten, dass die Therapie in Form einer Radiotherapie oder Operation zu einer Schädigung der Mamillarkörperchen und anderer diencephaler Strukturen führen könnte, die zu Gedächtnisfunktionen beitragen (Guinan et al., 1998). Die Mamillarkörperchen bilden einen Teil des Hypothalamus und liegen somit in unmittelbarer Nähe zur Hypophyse. Einen Zusammenhang zwischen Gedächtnisfunktion und Mamillarkörperchen zeigten Kopelman et al.: gedächtnisbeeinträchtigte Korsakoff-Patienten wiesen eine Atrophie der Mamillarkörperchen auf (Kopelman et al., 2009). Auch Tanaka et al. berichteten über Gedächtnisbeeinträchtigungen aufgrund einer Atrophie der Mamillarkörperchen bei einem Patienten mit zystischem Kraniopharyngeom (Tanaka et al., 1997). Kraniopharyngeome können ähnlich wie Hypophysenadenome intra-

oder suprasellär lokalisiert sein. Somit liegt die Vermutung nahe, dass auch bei einer transsphenoidalen Operation eines Hypophysenadenoms eine Irritation oder Schädigung der Mamillarkörperchen auftreten und zu Beeinträchtigungen von Gedächtnisfunktionen führen könnte.

Für die Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und Arbeitsgedächtnis müssen aber noch andere Faktoren in Betracht gezogen werden. Bereits Peace et al. vermuteten gerade für die Beeinträchtigungen im Bereich der Exekutivfunktionen bei Hypophysenpatienten andere Ursachen als die Operation (Peace et al., 1998). Wie auch Grattan-Smith et al. sahen sie neben der Operation in der primären Erkrankung selbst und den damit verbundenen Hormonstörungen einen Einflussfaktor auf die kognitiven Leistungen, da auch nicht operierte Hypophysenpatienten in ihren Untersuchungen Defizite in höheren kognitiven Leistungen zeigten (Grattan-Smith et al., 1998). Auch in dieser Untersuchung zeigte sich beim Vergleich aller operierten Hypophysenpatienten hinsichtlich der einzelnen Tumorentitäten ein signifikanter Unterschied in den Exekutivfunktionen (TMT B). Prolaktinompatienten schnitten deutlich besser ab, als Patienten der anderen Tumorentitäten ( $p = 0,0341$ ).

Somit scheint auch ein vorangegangener Exzess oder Mangel bestimmter Hormone trotz Therapie und Normalisierung der Hormonspiegel nachhaltigen Einfluss auf kognitive Leistungen, besonders auf Exekutivfunktionen, zu haben: Aufgrund der vielfältigen Verbindungen des Frontalhirns zu anderen Hirnarealen können exekutive Dysfunktionen nicht nur Folge lokalisierter Verletzungen oder Erkrankungen des präfrontalen Kortex sein, wie etwa bei Hirninfarkten oder bei Tumorerkrankungen, sondern können auch durch diffus-disseminierte Schädigungen des Gehirns bedingt sein (Matthes von Cramon, G., 2005).

In dieser aktuellen Studie kämen diesbezüglich als Ursache ein stattgehabter Hormonexzess und dessen nachhaltige Auswirkungen auf cerebrale Strukturen und Rezeptoren in Betracht.

Hormonexzesse können durchaus zu neuronalen Veränderungen führen. Langfristig erhöhte Glukokortikoidexposition beispielsweise resultiert in dendritischer Atrophie, hippocampaler Schädigung im Sinne reduzierter Neurogenese und



Inhibierung synaptischer Transmission sowie Störung der Calciumhomöostase (Woolley et al., 1990; Brown et al., 2004; Li et al., 2006). Diese Faktoren könnten zu nachhaltigen kognitiven Beeinträchtigungen führen. Allerdings gibt es Hinweise, dass die dendritische Atrophie unter Normalisierung der Hormonspiegel reversibel ist (Starkmann et al., 1999).

Bei starken Hormonschwankungen kommt es jedoch auch zu Hoch- oder Herunter-Regulationen von Rezeptoren im Gehirn. Holsboer beschrieb beispielsweise unter andauernder vermehrter Cortisolsekretion eine Herunter-Regulation von Glukokortikoidrezeptoren, insbesondere im Hippocampus als der Hirnregion mit der höchsten Glukokortikoid-Rezeptordichte (Holsboer, 1989). Es kann angenommen werden, dass es nach erfolgreicher Therapie unter physiologischen Hormonspiegeln zu einem erneuten Ungleichgewicht zwischen Rezeptorstatus und Hormon im Sinne eines relativen Hormonmangels kommen könnte. Ein Hormonmangel kann ebenso wie ein Hormonexzess zu kognitiven Dysfunktionen führen: Wachstumshormondefiziente Patienten beispielsweise zeigen Beeinträchtigungen hinsichtlich Aufmerksamkeit, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Lernen und Gedächtnis (Baum et al., 1998; Bülow et al., 2002; van Dam et al., 2004; Ross et al., 2005; Aberg et al., 2006). Verminderte IGF-1-Spiegel können ebenfalls zu kognitiven Defiziten führen (van Dam et al., 2004). Die Höhe des IGF-1-Spiegels bei Älteren korreliert mit besseren Leistungen im visuellen und verbalen Gedächtnis (Morley et al., 1997; Arwert et al., 2005), in den Exekutivfunktionen (Alemann et al., 1999; van Dam 2004) als auch in der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung (Papadakis et al., 1995; Alemann et al., 1999; Dik et al., 2003; van Dam et al., 2004).

Der Einfluss der verschiedenen OP-Methoden, transkraniell oder transssphenoidal, konnte aufgrund der geringen Fallzahl transkraniell operierter Patienten in dieser Studie nicht untersucht werden. In dieser Studie waren lediglich 4 Patienten aufgrund eines Rezidivs oder Komplikationen transkraniell operiert worden. Der Einfluss der verschiedenen OP-Methoden wird in der Literatur ohnehin kontrovers diskutiert: Peace et al. berichteten, dass transkraniell operierte Patienten tendenziell noch schlechtere Ergebnisse zeigten als transssphenoidal Ope-

rierte (Peace et al., 1998). Guinan et al. konnten hingegen keinen Zusammenhang zwischen der Invasivität der Therapie (also transsphenoidale oder transkranielle OP) und der kognitiven Beeinträchtigung feststellen (Guinan et al., 1998).

Sicher ist aber, dass ein transsphenoidaler Eingriff wesentlich weniger traumatisch ist, da kein direkter Zugang ins Gehirn oder eine Retraktion einzelner Hirnanteile erfolgen muss. Ein transfrontaler Eingriff dagegen erfordert direkten Zugang über das Gehirn mit Retraktion des Frontallappens, was mit Verletzungen kleiner Arterien (Horwitz & Rizzoli, 1982) und Vasospasmen (Mawk et al., 1979) einhergehen kann, die zu Infarkten führen können (Peace et al., 1998).

Beim Vergleich operierter Patienten mit und ohne Radiotherapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In Einklang damit stehen verschiedene Studien, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung und Radiotherapie feststellen konnten (Peace et al., 1997; Guinan et al., 1998; Peace et al., 1998).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass therapierte Hypophysenpatienten unter nachhaltigen kognitiven Dysfunktionen leiden. Diese Beeinträchtigungen betreffen vor allem frontale Hirnleistungen, wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen. Bei operierten Patienten zeigten sich zudem beeinträchtigte Gedächtnisfunktionen.

Auch wenn sich aufgrund des retrospektiven Studiendesigns keine Kausalitäten ableiten lassen, so weisen die Daten der vorliegenden Arbeit auf die Operation als ein mögliches schädigendes Agens hin.

Des Weiteren konnte in dieser Studie erstmals eine Assoziation zwischen dem Alter der Hypophysenpatienten zum Zeitpunkt der Operation und der kognitiven Leistung nach erfolgreicher Therapie hergestellt werden. Zum Zeitpunkt der Operation junge Patienten wiesen ein wesentlich besseres Testergebnis im TMT B auf als ältere Patienten. Dieser Zusammenhang war unabhängig vom Alter zum Zeitpunkt der Testung, vom Geschlecht sowie der prämorbidem Intelligenz. Dies sind allesamt Faktoren, die das Testergebnis beim TMT beeinflussen können (Drane et al., 2002). Es fand sich jedoch kein Zusammenhang zwi-

schen dem Alter bei Operation und Gedächtnis (VLMT) oder Aufmerksamkeit (Zahlen-Nachsprech-Test).

Hinweise auf eine altersabhängige Besserung kognitiver Dysfunktionen bei operativ therapierten Hypophysenpatienten und somit Hinweise auf Vorgänge neuronaler Plastizität gab bereits eine Untersuchung an Patienten mit M. Cushing von Hook et al. (Hook et al., 2007). Die Patienten wurden vor und während der Therapie untersucht. Sie zeigten nach erfolgreicher Therapie eine Besserung im verbalen Gedächtnis, Aufmerksamkeitsdefizite allerdings blieben unverändert. Jüngere Patienten erholten sich dabei wesentlich schneller als ältere: in der jüngeren Patientengruppe (18 bis 39-jährige) war bereits 3 bis 5 Monate nach erfolgreicher Therapie eine Besserung der kognitiven Leistungen zu sehen, während die Gruppe der älteren Patienten (40 bis 72-jährige) erst 13 bis 18 Monate nach Therapie eine Tendenz zur Besserung zeigte.

Zudem stimmt das Ergebnis dieser Untersuchung mit vorangegangenen Studien an adulten Populationen überein, die das Alter zum Zeitpunkt eines Insults als Einflussfaktor für das Ausmaß der Erholung des Gehirns diskutieren (Wilson, 1998).

Zwaagstra et al. fanden Lebensalter und Dauer eines Komas als unabhängige Prädiktoren für das Ausmaß der Erholung bei Patienten mit geschlossener Kopfverletzung (Zwaagstra et al., 1996). Wilson und Watson berichteten über verschiedene Faktoren, die ein gutes Kompensationsvermögen bei Patienten mit Gedächtnisbeeinträchtigungen beeinflussen, so zum Beispiel ein Alter von unter 30 Jahren zum Zeitpunkt eines stattgehabten Insults (Wilson & Watson, 1996). Auch Kolb & Whishaw nannten unter anderem das Alter als Einflussfaktor bei der Erholung nach Hirnläsionen (Kolb & Whishaw, 1996). Junge Patienten hatten eine wesentlich bessere Erholungsrate als ältere, wobei hier ein Alter von 40 Jahren eine deutliche Erholungsgrenze darstellte. Allerdings ist auch zu bedenken, dass ein höheres Alter mit einem höheren Risiko für kleinere Hirnläsionen einhergeht. So könnten auch im Alter ablaufende Regenerationsvorgänge durch diese neu auftretenden kleinen Hirnläsionen überdeckt werden (Kertesz, 1979).

Das Alter war jedoch nicht in allen Studien Prädiktor für einen guten Verlauf (Reeder et al., 1996). Besonders das junge Kindesalter ist als Prädiktor für ein gutes Outcome nach einer Verletzung eher negativ zu werten. Nicht abgeschlossene Myelinisierungs- und Entwicklungsprozesse im jungen Kindesalter können durch eine Hirnschädigung nachhaltig gestört werden und die Organisation eines Netzwerkes kognitiver Leistungen damit sogar beeinträchtigen oder verhindern (Levin, 2003). Da in dieser aktuellen Studie der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Operation jedoch bereits 19 Jahre alt war, spielen diese Entwicklungsvorgänge des kindlichen Gehirns für die dargestellten Untersuchungsergebnisse keine Rolle.

Die Beobachtung, dass sich die Effekte einer im jüngeren Alter aufgetretenen Gehirnverletzung schwächer auswirken als die eines im höheren Alter stattgehabten Insults, lässt sich durch den altersabhängigen Rückgang der neuronalen Plastizität erklären.

Die beträchtlichen altersspezifischen Veränderungen der kognitiven Leistungen, die dem medialen Temporallappen und dem präfrontalen Kortex zugeordnet werden (Exekutivfunktionen, verschiedenste Gedächtnisprozesse), deuten auf eine besondere Vulnerabilität neuronaler Prozesse in diesen Hirnarealen im Alterungsprozess hin. Zu den Mechanismen, die zu dieser altersabhängigen Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen führen, zählt eine Reihe von Faktoren, wie regionsspezifische Veränderungen der dendritischen Morphologie, zelluläre Verbindungen, Calciumdysregulation, Genexpression oder andere Faktoren, die in Vorgänge im neuronalen Netzwerk eingreifen (Burke & Barnes, 2006).

Außerdem gibt es Hinweise, dass die GH/IGF-1-Achse, die im Alter parallel zu kognitiven Leistungen abnimmt, Vorgänge wie Neuroprotektion, Regeneration und funktionelle Plastizität im erwachsenen Gehirn beeinflusst (Sonntag et al., 2005). Isgaard et al. berichteten, dass die GH-IGF-1-Achse die Neurogenese und Gliogenese fördert und protektiv nach ischämischem Insult wirkt (Isgaard et al., 2007).

## **4.2 Schlussfolgerung und Ausblick**

Zur Ermittlung der Lebensqualität bei Hypophysenpatienten bietet sich der QLS-H-Fragebogen an. Zum einen liegen Referenzwerte für verschiedene Populationen vor, zum anderen erlaubt die Gewichtungsmöglichkeit der erfragten Symptome, kulturelle Unterschiede bei der Berechnung der Lebensqualität zu berücksichtigen.

Die Untersuchungen zur Knochendichte belegen, dass Hypophysenpatienten, speziell mit M. Cushing oder Akromegalie, besonders gefährdet sind, eine Osteopenie oder Osteoporose zu entwickeln. Bei Patienten mit der Diagnose eines Hypophysenadenoms ist daher eine Untersuchung der Knochendichte und frühzeitig eine Osteoporosebasistherapie in Form von Calcium und Vitamin D und gegebenenfalls die Gabe von Bisphosphonaten anzuraten.

Dass therapierte Hypophysenpatienten auch im Vergleich mit anderen chronisch Kranken unter kognitiven Beeinträchtigungen leiden, konnte in dieser Studie eindeutig gezeigt werden.

Operierte Patienten schnitten schlechter als konservativ behandelte Patienten ab. Damit der Einfluss der Operation auf kognitive Leistungen exakter abgegrenzt werden kann, wäre der Vergleich der kognitiven Leistungen bei Hypophysenpatienten im Rahmen einer prospektiven Untersuchung vor und nach Operation anzustreben.

Im Hinblick auf die Erkenntnis, dass zum Zeitpunkt der Operation jüngere Patienten ein besseres Outcome hinsichtlich kognitiver Leistungen aufweisen als ältere Patienten, wäre ein früher Operationszeitpunkt zu empfehlen. Dies setzt eine schnelle Diagnosestellung voraus, zumal die Operation für die meisten Tumorentitäten ohnehin Therapie der Wahl ist.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden 52 therapierte Hypophysenpatienten (Prolaktinome  $n = 19$ , hormoninaktive Adenome  $n = 8$ , Akromegalie  $n = 14$ , M. Cushing  $n = 11$ ) hinsichtlich Lebensqualität, Knochenstoffwechsel und Knochendichte sowie kognitiver Beeinträchtigungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit 50 chronisch Kranken (Patienten mit Schilddrüsenoperation) untersucht. Von besonderem Interesse waren die Form der kognitiven Beeinträchtigung sowie der Einfluss von Operation, Radiotherapie und Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation.

Laborchemisch wurden die Hormonparameter sowie Parameter des Knochenstoffwechsels bestimmt. Lebensqualität bzw. psychische und physische Symptome wurden mit dem Fragebogen QLS-H sowie der Symptomcheckliste SCL-90-R erfragt. Zur Ermittlung der Knochendichte wurde eine QCT durchgeführt. Die kognitiven Leistungen wurden mit folgenden neuropsychologischen Tests geprüft: MWTB, VLMT, TMT A/B, Zahlennachsprech-Test, Zahlen-Symbol-Test. Die statistische Auswertung erfolgte anhand des Wilcoxon-Tests für nichtparametrische Stichproben und einer ANOVA bei Mehrfachvergleichen.

Hinsichtlich Lebensqualität und Knochendichte zeigten die Hypophysenpatienten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit den chronisch Kranken in der Kontrollgruppe. Operation und Radiotherapie zeigten keinen Einfluss auf die Knochendichte.

Die Hypophysenpatienten wiesen im Vergleich zu den Kontrollen signifikante Beeinträchtigungen im Bereich von Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen sowie im Arbeitsgedächtnis auf. Dabei schnitten operierte Hypophysenpatienten in Tests zu Exekutivfunktionen und zum Langzeitgedächtnis signifikant schlechter ab als nicht operierte Patienten. Die Radiotherapie zeigte keinen Einfluss auf kognitive Leistungen.

Erstmals konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass das Abschneiden in den Tests zu den Exekutivfunktionen mit dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation korrelierte: bei Operation jüngere Patienten zeigten signifikant besse-

re Testergebnisse als Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation bereits älter waren.

Hypophysenpatienten leiden oft auch nach erfolgreicher Therapie unter nachhaltigen kognitiven Dysfunktionen, für die eine stattgehabte Operation aber auch die Tumorentität als Ursache in Betracht gezogen werden müssen. Von besonderer Bedeutung für das Outcome nach der Operation hinsichtlich kognitiver Beeinträchtigungen ist das Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Comic – gezeichnet und kommentiert von einer Patientin mit M.Cushing .....	2
Abbildung 2	Hormone des Hypophysenvorderlappens .....	3
Abbildung 3	Hypophysenadenom in der Kernspintomographie .....	4
Abbildung 4	Verteilungshäufigkeit der verschiedenen Hypophysentumorentitäten	5
Abbildung 5	Kognitive Prozesse (basierend auf Kircher & Gauggel, 2008).....	8
Abbildung 6	Modell multipler Gedächtnissysteme nach Squire (1987) .....	9
Abbildung 7	Schematische Darstellung von Baddeleys Arbeitsgedächtnismodell. .....	11
Abbildung 8	Verschaltung zwischen sensorischem Speicher, Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis.....	12
Abbildung 9	Hirnareale.....	15
Abbildung 10	Testbogen QLS-H (Questions on Life Satisfaction-Hypopituitarism), Firma Lilly, Bad Homburg, Deutschland.....	27
Abbildung 11	Testbogen VLMT (verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest), Beltz Test GmbH.....	30
Abbildung 12	Testbogen TMT A (Trail-making Test, Version A), Beltz Test GmbH. .....	31
Abbildung 13	Testbogen TMT B (Trail-making Test, Version B), Beltz Test GmbH. .....	32
Abbildung 14	IQ-Werte und Prozentzahl der Bevölkerung.....	33
Abbildung 15	Testbogen MWT-B (Mehrfachwahl-Wortschatz-Test B, Seite 1 von 2), Beltz Test GmbH .....	34
Abbildung 16	Testbogen Zahlen-Nachsprech-Test (aus HAWIE-R), Beltz Test GmbH.....	35
Abbildung 17	Testbogen Zahlen-Symbol-Test (aus HAWIE-R), Beltz Test GmbH. .....	36
Abbildung 18	Testbogen SCL-R90 (Symptom-Checklist 90 - Revised, Seite 2/4), Beltz Test GmbH .....	37
Abbildung 19	Verteilungshäufigkeit der Tumorentitäten unter den Studienpatienten .....	41



Abbildung 20	TMT A - Mittelwerte und Standardabweichung bei Hypophysenpatienten und Kontrollen .....	52
Abbildung 21	Zahlen-Symbol-Test – Mittelwerte und Standardabweichung bei Hypophysenpatienten und Kontrollen .....	53
Abbildung 22	Zahlen-Nachsprech-Test – Mittelwerte und Standardabweichung bei Hypophysenpatienten und Kontrollen .....	54
Abbildung 23	Trail Making Test A und B (TMT A und B) - Mittelwerte und Standardabweichung bei operierten und nicht operierten Hypophysenpatienten.....	57
Abbildung 24	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) T1 (Summe Durchgang 1 bis 5), T2 (Durchgang 7) und T4 (Wiedererkennensleistung) – Mittelwerte und Standardabweichungen der T-Werte bei operierten und nicht operierten Hypophysenpatienten.....	58
Abbildung 25	Korrelation von Alter bei OP mit Testergebnis TMT-B (a) und TMT-B-A (b) .....	61
Abbildung 26	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) – Abhängigkeit der einzelnen Durchgänge von Kurz (Short term memory, STM)- und Langzeitgedächtnis (Long term memory, LTM).....	70

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Hirnareale und entsprechende Funktionen – vereinfachte Darstellung .....	16
Tabelle 2	Patientencharakteristika – Hypophysenpatienten und Kontrollen.....	40
Tabelle 3	Patientencharakteristika – Hypophysenpatienten .....	43
Tabelle 4	Endokrine Parameter bei Hypophysenpatienten und Kontrollen .....	45
Tabelle 5	Durchschnittsalter, T-Scores und BMD-Werte bei Hypophysenpatienten der verschiedenen Tumorentitäten .....	48
Tabelle 6	Laborparameter des Knochenstoffwechsels bei den verschiedenen Tumorentitäten .....	49
Tabelle 7	Neuropsychologische Testergebnisse bei Hypophysenpatienten und Kontrollen .....	51
Tabelle 8	Neuropsychologische Testergebnisse – operierte und nicht operierte Hypophysenpatienten.....	55
Tabelle 9	Neuropsychologische Testergebnisse – operierte Patienten verschiedener Tumorentitäten .....	59

## Literaturverzeichnis

- Aberg ND**, Brywe KG, Isgaard J. Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain. *ScientificWorldJournal*. 2006 Jan 18;6:53-80. Review.
- Aleman A**, Verhaar HJ, De Haan EH, De Vries WR, Samson MM, Drent ML, van der Veen EA, Koppeschaar HP. Insulin-like growth factor-I and cognitive function in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Feb;84(2):471-5.
- Andreassen TT**, Oxlund H. The effects of growth hormone on cortical and cancellous bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2001 Sep;2(1):49-58.
- Arwert LI**, Deijen JB, Drent ML. The relation between insulin-like growth factor I levels and cognition in healthy elderly: a meta-analysis. *Growth Horm IGF Res*. 2005 Dec;15(6):416-22. Epub 2005 Oct 25
- Baddeley, AD**. Working memory. Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience* 2003; 4: 829–839
- Baddeley, AD**. & Hitch, G.J. (1974). Working memory. In G.A. Bower (ed.), *Recent Advances in Learning and Motivation*, Vol. 8 (pp. 47–89). New York: Academic Press.
- Baird A**, Sullivan T, Zafar S, Rock J. Quality of life in patients with pituitary tumors: a preliminary study. *Qual Manag Health Care*. 2003 Apr-Jun;12(2):97-105
- Baum HB**, Katznelson L, Sherman JC, Biller BM, Hayden DL, Schoenfeld DA, Cannistraro KE, Klibanski A. Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life in patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Sep;83(9):3184-9
- Biermasz NR**, Hamdy NA, Pereira AM, Romijn JA, Roelfsema F. Long-term maintenance of the anabolic effects of GH on the skeleton in successfully treated patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2005 Jan;152(1):53-60.

- Brown ES**, Femina PV, McEwen BS. Association of depression with medical illness: Does cortisol play a role? *Biological Psychiatry* 2004. 55: 1-9
- Brown ES**, J Woolston D, Frol A, Bobadilla L, Khan DA, Hanczyc M, Rush AJ, Fleckenstein J, Babcock E, Cullum CM. Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. *Biol Psychiatry*. 2004 Mar 1;55(5):538-45.
- Burke SN**, Barnes CA. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:30-40
- Bülow B**, Hagmar L, Ørbaek P, Osterberg K, Erfurth EM. High incidence of mental disorders, reduced mental well-being and cognitive function in hypopituitary women with GH deficiency treated for pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Feb;56(2):183-93
- Carter JN**, Tyson JE; Tolis G, Vliet SV, Faiman C, Friesen HG. Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med*. 1978; 299: 847-852
- Colao A**, Di Somma C, Loche S, Di Sano A, Klain M, Pivonello R, Pietrosante M, Salvatore M, Lombardi G. Prolactinomas in adolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Mar;52(3):319-27.
- Damilakis J**, Maris TG, Karantanas AH. An update on the assessment of osteoporosis using radiologic techniques. *Eur Radiol*. 2007 Jun;17(6):1591-602. Epub 2006 Nov 28. Review.
- Devoe DJ**, Miller WL, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM, Rosenthal SM, Wilson CB, Gitelman SE. Long-term outcome in children and adolescents after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Oct;82(10):3196-202.
- Dik MG**, Pluijm SM, Jonker C, Deeg DJ, Lomecky MZ, Lips P. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and cognitive decline in older persons. *Neurobiol Aging*. 2003 Jul-Aug;24(4):573-81. Erratum in: *Neurobiol Aging*. 2004 Feb;25(2):271
- Dorn LD**, Burgess ES, Dubert B, Simpson SE, Friedman T, Kling M, Gold PW, Chrousos GP. Psychopathology in patients with endogenous Cushing's

syndrome: 'atypical' or melancholic features. Clin Endocrinol (Oxf). 1995 Oct;43(4):433-42

- Drane DL**, Yuspeh RL, Huthwaite JS, et al. Demographic characteristics and normative observations for derived-trail making test indices. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 2002;15:39-43.
- Elliott T**, Howarth CI, Shadbolt NR. Axonal processes and neural plasticity. Adult somatosensory maps. Cerebral Cortex 6 (1996): 789-793
- Finkenstedt G**, Gasser RW, Höfle G, Wafah C, Fridrich L. Effects of growth hormone (GH) replacement on bone metabolism and mineral density in adult onset of GH deficiency: results of a double-blind placebo-controlled study with open follow-up. Eur J Endocrinol. 1997 Mar;136(3):282-9.
- Franke GH**. SCL-90-R. Symptom-Checkliste von L.R.Derogatis. Göttingen 2002
- Frommelt, P. & H. Grötzbach** (Hrsg.) (1999). Neurorehabilitation. Grundlagen, Praxis, Dokumentation. Berlin: Blackwell
- Galli-Tsinopoulou A**, Nousia-Arvanitakis S, Mitsiakos G, Karamouzis M, Dimitriadis A. Osteopenia in children and adolescents with hyperprolactinemia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000 Apr;13(4):439-41
- Gazzaniga, M.S.**, Irvy, R.B. & Mangun, G.R. (2002). Cognitive neuroscience. The biology of mind (2nd ed.). New York: Norton.
- Giustina A**, Mazziotti G, Canalis E. Growth Hormone, Insulin-like Growth Factors, and the Skeleton. Endocrine Reviews 2008; 29(5); 535-559
- Godang K**, Ueland T, Bollerslev J. Decreased bone area, bone mineral content, formative markers, and increased bone resorptive markers in endogenous Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 1999 Aug;141(2):126-31.
- Grattan-Smith PJ, Morris JG**, Shores EA, Batchelor J, Sparks RS. Neuropsychological abnormalities in patients with pituitary tumours. Acta Neurol Scand. 1992 Dec;86(6):626-31.
- Guinan EM**, Lowy C, Stanhope N, Lewis PD, Kopelman MD. Cognitive effects of pituitary tumours and their treatments: two case studies and an investigation of 90 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Dec;65(6):870-6.

- Heald AH**, Ghosh S, Bray S, Gibson C, Anderson SG, Buckler H, Fowler HL. Long-term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Oct;61(4):458-65.
- Heald A**, Parr C, Gibson C, O'driscoll K, Fowler H. A cross-sectional study to investigate long-term cognitive function in people with treated pituitary Cushing's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006 Oct;114(9):490-7.
- Heaton RK**, Avitable N, Grant I, Matthews CG. Further crossvalidation of regression-based neuropsychological norms with an update for the Boston Namin Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1999; 21:572-582
- Heffelfinger AK**, Newcomer JW. Glucocorticoid effects on memory function over the human life span. *Dev Psychopathol*. 2001 Summer;13(3):491-513
- Helmstaedter C**, Lendt M, Lux S. *Verbaler Lern-und Merkfähigkeitstest*. Göttingen 2001
- Hermus AR**, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep CF, Corstens FH, Kloppenborg PW. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Oct;80(10):2859-65.
- Hoddes ES**. Effect of growth hormone on memory in mice. *Sleep*. 1979 Spring;1(3):287-97.
- Holsboer F**. Psychiatric implications of altered limbic-hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1989;238(5-6):302-22. Review.
- Hook JN**, Giordani B, Schteingart DE, Guire K, Giles J, Ryan K, Gebarski SS, Langenecker SA, Starkman MN. Patterns of cognitive change over time and relationship to age following successful treatment of Cushing's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007 Jan;13(1):21-9.
- Horwitz NH** & Rizzoli HV. Intracranial neoplasms. In *Post operative complications of intracranial neurological surgery*. Williams and Wilkins, Baltimore. 1982

- Isgaard J**, Aberg D, Nilsson M. Protective and regenerative effects of the GH/IGF-I axis on the brain. *Minerva Endocrinol.* 2007 Jun;32(2):103-13. Review.
- Johnson MD**, Woodburn CJ, Vance ML. Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary.* 2003 Sep;6(2):81-7.
- Kertesz, A.** Aphasia and Associated Disorders. New York: Grune & Stratton, 1979
- Kircher & Gaugel**, Neuropsychologie der Schizophrenie. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008
- Klibanski A**, Biller BMK, Rosenthal DI, Schoenfeld DA, Saxe V. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 124-130
- Kolb, Bryan/ Whishaw, Ian.** Neuropsychologie. 2.Auflage – Spektrum Akademischer Verlag 1996
- Kopelman MD**, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol Alcohol.* 2009 Mar-Apr;44(2):148-54. Epub 2009 Jan 16. Review.
- Kovacs CS**, Chik CL.  
Hyperprolactinemia caused by lactation and pituitary adenomas is associated with altered serum calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH), and PTH-related peptide levels.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Oct;80(10):3036-42.
- Lehrl S**, Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest. Erlangen: perimed Fachbuchgesellschaft 1995
- Levin HS.** Neuroplasticity following non-penetrating traumatic brain injury. *Brain Injury.* 2003; 8: 665-674
- Leyhe T**, Müssig K, Weinert C, Laske C, Häring HU, Saur R, Klingberg S, Gallwitz B. Increased occurrence of weaknesses in attention testing in patients with Hashimoto's thyroiditis compared to patients with other thyroid illnesses. *Psychoneuroendocrinology.* 2008 Nov;33(10):1432-6. Epub 2008 Sep 25

- Li G**, Cherrier MM, Tsuang DW, Petrie EC, Colasurdo EA, Craft S, Schellenberg GD, Peskind ER, Raskind MA, Wilkinson CW. Salivary cortisol and memory function in human aging. *Neurobiol Aging*. 2006 Nov;27(11):1705-14. Epub 2005 Nov 4.
- Longobardi S**, Di Somma C, Di Rella F, Angelillo N, Ferone D, Colao A, Merola B, Lombardi G. Bone mineral density and circulating cytokines in patients with acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 1998 Nov;21(10):688-93
- Luisetto G**, Zangari M, Camozzi V, Boscaro M, Sonino N, Fallo F. Recovery of bone mineral density after surgical cure, but not by ketoconazole treatment, in Cushing's syndrome. *Osteoporos Int*. 2001;12(11):956-60.
- Lupien S**, Lecours AR, Lussier I, Schwartz G, Nair NP, Meaney MJ. Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *J Neurosci*. 1994 May;14(5 Pt 1):2893-903.
- Lupien SJ**, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP, Thakus M, McEwen BS, Hauger RL, Meaney MJ. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci*. 1998 May;1(1):69-73. Erratum in: *Nat Neurosci* 1998 Aug;1(4):329.
- Lupien SJ**, Gillin CJ, Hauger RL. Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: a dose-response study in humans. *Behav Neurosci*. 1999 Jun;113(3):420-30.
- Lupien SJ**, Wilkinson CW, Brière S, Ng Ying Kin NM, Meaney MJ, Nair NP. Acute modulation of aged human memory by pharmacological manipulation of glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Aug;87(8):3798-807.
- Lupien SJ**, Fiocco A, Wan N, Maheu F, Lord C, Schramek T, Tu MT. Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology*. 2005 Apr;30(3):225-42. Review.
- Matsuyama J**, Eshima N, Fukunaga T, Hori S, Kobayashi H, Isono M. Various risks of osteoporosis in patients with pituitary adenomas. *J Bone Miner Metab*. 2003; 21: 91-97



- Matthes von Cramon, Gabriele.** Vortrag: "Exekutivfunktionen". Neuropsychologische und verhaltenstherapeutische Behandlungsansätze, Leipzig 2005.
- Mawk JR,** Ausman JI, Erickson DL. Vasospasms following transcranial removal of large pituitary adenomas. Report of 3 cases. *Journal of Neurosurgery.* 1979; 50: 229
- McCord MW,** Buatti JM, Fennell EM, Mendenhall WM, Marcus RB Jr, Rhoton AL, Grant MB, Friedman WA. Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Sep 1;39(2):437-44
- Meyers CA.** Neurobehavioral functioning of adults with pituitary disease. *Psychother Psychosom.* 1998;67(3):168-72
- Morley JE,** Kaiser F, Raum WJ, Perry HM 3rd, Flood JF, Jensen J, Silver AJ, Roberts E. Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Jul 8;94(14):7537-42
- Müller H,** Hasse-Sander I, Horn R, Helmstaedter C, Elger CE. Rey Auditory-Verbal Learning Test: Structure of a modified german version. *Journal of Clinical Psychology,* 1997. 53: 663-671
- Naliato EC,** Farias ML, Braucks GR, Costa FS, Zylberberg D, Violante AH. Prevalence of osteopenia in men with prolactinoma. *J Endocrinol Invest.* 2005 Jan;28(1):12-7.
- Nielsen EH,** Lindholm J, Laurberg P, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, Jørgensen J, Kruse A, Stochholm K. Nonfunctioning pituitary adenoma: incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function. *Pituitary.* 2007;10(1):67-73. Epub 2007 Mar 14.
- Noad R,** Narayanan KR, Howlett T, Lincoln NB, Page RC. Evaluation of the effect of radiotherapy for pituitary tumours on cognitive function and quality of life. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004 Jun;16(4):233-7.

- Page RC**, Hammersley MS, Burke CW, Wass JA. An account of the quality of life of patients after treatment for non-functioning pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Apr;46(4):401-6.
- Papadakis MA**, Grady D, Tierney MJ, Black D, Wells L, Grunfeld C. Insulin-like growth factor 1 and functional status in healthy older men. *J Am Geriatr Soc*. 1995 Dec;43(12):1350-5.
- Peace KA**, Orme SM, Thompson AR, Padayatty S, Ellis AW, Belchetz PE. Cognitive dysfunction in patients treated for pituitary tumours. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997 Feb;19(1):1-6.
- Peace KA**, Orme SM, Padayatty SJ, Godfrey HP, Belchetz PE. Cognitive dysfunction in patients with pituitary tumour who have been treated with transfrontal or transsphenoidal surgery or medication. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Sep;49(3):391-6.
- Ragland JD**, Laird AR, Ranganath C, Blumenfeld RS, Gonzales SM, Glahn DC. Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009 Aug;166(8):863-74. Epub 2009 May 1. Review.
- Rahim A**, Holmes SJ, Adams JE, Shalet SM. Long-term change in the bone mineral density of adults with adult onset growth hormone (GH) deficiency in response to short or long-term GH replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Apr;48(4):463-9.
- Reeder K**, Rosenthal M, Lichtenberg P, et al. Impact of age on functional outcome following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1996;11:22-31
- Reitan R**. Trail making Test. Manual for Administration and Scoring. Arizona: Reitan Neuropsychology Laboratory 1992
- Riggs BL**, Randal RV; Wahner HW, Jowsey J, Kelly PJ, Singh M. The nature of the metabolic bone disorder in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1972; 34: 911-918
- Ross JL**. Effects of growth hormone on cognitive function. *Horm Res*. 2005;64 Suppl 3:89-94. Epub 2006 Jan 20. Review
- Saravanan P**, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on “adequate” doses of l-thyroxine:

- results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57 (5): 577-585
- Seeman E**, Wahner HW, Offord KP, Kumar R, Johnson WJ, Riggs BL. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J Clin Invest.* 1982; 69: 1302-1309
- Schlechte J**, Walkner L, Kathol M. A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 698-703
- Scott NW**, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, Koller M, Petersen MA, Sprangers MA; EORTC Quality of Life Group; Quality of Life Cross-Cultural Meta-Analysis Group. The relationship between overall quality of life and its subdimensions was influenced by culture: analysis of an international database. *J Clin Epidemiol.* 2008 Aug;61(8):788-95. Epub 2008 Mar 21
- Shah, P.** & Miyake, A. (1999). Models of working memory. An introduction. In: A. Miyake und P. Shah (Hrsg.): Models of working memory. Mechanisms of active maintenance and executive control. New York: Cambridge University Press
- Sonino N**, Fava GA, Raffi AR, Boscaro M, Fallo F. Clinical correlates of major depression in Cushing's disease. *Psychopathology.* 1998 Nov-Dec;31(6):302-6.
- Sonntag WE**, Ramsey M, Carter CS. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and their influence on cognitive aging. *Ageing Res Rev* 2005;4:195-212
- Stalla, Günter Karl.** Therapieleitfaden Hypophysenerkrankungen/GünterKarlStalla. 2.Auflage - Bremen: Uni-Med, 2006
- Starkman MN**, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry.* 1992 Nov 1;32(9):756-65.
- Starkman MN**, Giordani B, Gebarski SS, Berent S, Schork MA, Schteingart DE. Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following

- treatment of Cushing's disease. *Biol Psychiatry*. 1999 Dec 15;46(12):1595-602.
- Stiegler C**, Leb G, Kleinert R, Warnkross H, Ramschak-Schwarzer S, Lipp R, Clarici G, Krejs GJ, Dobnig H. Plasma levels of parathyroid hormone-related peptide are elevated in hyperprolactinemia and correlated to bone density status. *J Bone Miner Res*. 1995 May;10(5):751-9.
- Tanaka Y**, Miyazawa Y, Akaoka F, Yamada T. Amnesia following damage to the mammillary bodies. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):160-5.
- Tewes U**. HAWIE: Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision (1991).
- Tomita A**. Secondary osteoporosis due to endocrine disorders (in Japanese). *Clin Endocrinol*. 1994; 42: 33-41
- Tørring O**, Isberg B, Sjöberg HE, Bucht E, Hulting AL. Plasma calcitonin, IGF-I levels and vertebral bone mineral density in hyperprolactinemic women during bromocriptine treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993 May;128(5):423-7.
- van Dam PS**, Aleman A, de Vries WR, Deijen JB, van der Veen EA, de Haan EH, Koppeschaar HP. Growth hormone, insulin-like growth factor I and cognitive function in adults. *Growth Horm IGF Res*. 2000 Apr;10 Suppl B:S69-73. Review.
- van Dam PS**, Aleman A. Insulin-like growth factor-I, cognition and brain aging. *Eur J Pharmacol*. 2004 Apr 19;490(1-3):87-95. Review.
- van der Klaauw AA**, Kars M, Biermasz NR, Roelfsema F, Dekkers OM, Corssmit EP, van Aken MO, Havekes B, Pereira AM, Pijl H, Smit JW, Romijn JA. Disease specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Apr 29.
- Vartej P**, Poiana C, Vartej I. Effects of hyperprolactinemia on osteoporotic fracture risk in premenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2001 Feb;15(1):43-7.
- Välimäki MJ**, Salmela PI, Salmi J, Viikari J, Kataja M, Turunen H, Soppi E. Effects of 42 months of GH treatment on bone mineral density and bone

turnover in GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol*. 1999 Jun;140(6):545-54.

**von Werder, Klaus**. *Klinische Neuroendokrinologie*. 2.Auflage – Springer Medizin Verlag Heidelberg

**Wallymahmed ME**, Foy P, MacFarlane IA. The quality of life of adults with growth hormone deficiency: comparison with diabetic patients and control subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Sep;51(3):333-8

**Wekking EM**, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153 (6): 747-753

**Wilhelm B**, Kann PH. Long-term effects of 7-year growth hormone substitution on bone metabolism, bone density, and bone quality in growth hormone-deficient adults. *Med Klin (Munich)*. 2004 Oct 15;99(10):569-77. German.

**Wilson BA**. Recovery of cognitive functions following nonprogressive brain injury. *Curr Opin Neurobiol* 1998;8:281-7

**Wilson BA**, Watson PC. A practical framework for understanding compensatory behaviour in people with organic memory impairment. *Memory* 1996;4:465-86).

**Woolley CS**, Gould E, McEwen BS. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res*. 1990 Oct 29;531(1-2):225-31

**Zwaagstra R**, Schmidt I, Vanier M. Recovery of speed of information processing in closed-head-injury patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996;18:383-93.

## Anhang - Referenzwerte Laborparameter

Hormon [Einheit]	Referenzbereich
Phosphat [mmol/l]	0,8 – 1,5
AP [U/l]	35 – 105
Knochen-AP [ $\mu$ g/l]	4 – 21
25-OH-Vit.D3 [nmol/l]	25 – 170
1,25-OH-Vit.D3 [pmol/l]	45 – 135
Telopeptid 1 [ng/ml]	1,5 – 5,0
Cortisol [nmol/l]	130 – 630
Transcortin [mg/dl]	2,8 – 5,3
IGF 1 [ng/ml]	60 – 450
TSH [mU/l]	0,4 – 2,5
FT3 [pmol/l]	3,5 – 6,5
FT4 [pmol/l]	12 – 23
Prolaktin [ $\mu$ g/l]	< 21
Testosteron [nmol/l]	9 – 30

<b>Estradiol [pmol/l]</b>	120 – 2000
<b>FSH [IU/l]</b>	< 10
<b>LH [IU/l]</b>	< 10
<b>SHBG [nmol/l]</b>	30 – 90

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Baptist Gallwitz danken, der mir diese Arbeit ermöglicht hat und mit seiner freundlichen Art bei allen aufgetretenen Problemen zur Verfügung stand.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. Karsten Müssig für eine exzellente Betreuung und Anleitung während der gesamten Promotionsphase. Er war jederzeit für jedes Problem ansprechbar und gab mir viele wertvolle Ratschläge. Ich durfte bei ihm darüber hinaus viel über das wissenschaftliche Arbeiten lernen.

PD Dr. Thomas Leyhe danke ich herzlich für die Kooperation von Seiten der Psychiatrischen Klinik sowie für die Unterstützung hinsichtlich der neuropsychologischen Thematik und die Einarbeitung in die neuropsychologischen Untersuchungen.

Von Herzen danken möchte ich meinen Eltern Karin und Ulrich Besemer, die mich immer in allem unterstützt haben, mir immer zur Seite standen und mir mein Studium erst ermöglicht haben.

Mein letzter Dank gilt Wojtek, der mich seit Beginn meines Studiums begleitet und mir seitdem immer bedingungslos mit Rat und Tat und viel Geduld zur Seite steht.



# Lebenslauf

## PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum: 11.09.1982  
Geburtsort: Kirchheim/Teck  
Familienstand: ledig

## SCHULBILDUNG

09/93 – 07/02 **Max-Planck-Gymnasium Nürtingen**  
Abschluss: Abitur

## STUDIUM

03/03 – 05/09 **Studium der Humanmedizin**  
**Eberhard Karls Universität Tübingen**  
Abschluss: Staatsexamen (2. Ärztliche Prüfung am 15.05.2009)

### Famulaturen

03/06 – 04/06 Endokrinologische Ambulanz, Abteilung für Endokrinologie,  
Diabetes, Angiologie, Nephrologie und Klinische Chemie,  
Medizinische Universitätsklinik Tübingen

08/06 – 09/06 Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen

02/07 – 03/07 Neurologische Klinik, Bürgerhospital Stuttgart

07/07 – 08/07 Endokrinologische Ambulanz, Abteilung für Endokrinologie,  
Diabetes, Angiologie, Nephrologie und Klinische Chemie,  
Medizinische Universitätsklinik Tübingen

### Publikationen

Besemer B, Müssig K. Insulinoma in pregnancy. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 16. April 2009.

Besemer B, Mann K, Horger M, Müssig K. 31-year-old male patient with testicular mass and hyperthyroidism. Internist [Berl] 2009; 50: 740-7

Müssig K, Leyhe T, Besemer B, Saur R, Häring HU, Gallwitz B, Klingberg S. Younger age is a good predictor of better executive function after surgery for pituitary adenoma in adults. J Int Neuropsychol Soc. 2009

### **Vorträge**

- 06/07 „Lebensqualität und Leistungsfähigkeit – Ergebnisse einer Untersuchung“  
1. Tübinger Patiententag für Hypophysenerkrankte, Universitätsklinikum Tübingen, 30. Juni 2007
- 04/08 „Kognition und Lebensqualität bei Patienten mit Hypophysenadenom“  
3. JADE-Meeting, Literaturhaus München, 11.-12. April 2008

### **ZUSATZQUALIFIKATIONEN**

#### **Fremdsprachen**

Englisch

Französisch