

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

**Einfluss der Operation auf die neurokognitive
Funktion sowie die Lebensqualität bei Patienten
mit hypophysären Raumforderungen**

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

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

**vorgelegt von
Hemeling, Agneta- Xenia**

2017

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1.Berichterstatter: Privatdozentin Dr. T. A. Psaras

2.Berichterstatter: Professor Dr. Dr. H.-O. Karnath

Tag der Disputation: 04.12.2017

Widmung: In Liebe meiner Patentante Agneta

Tabellenverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	X
Abkürzungsverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1 Aufbau der Hypophyse	1
1.1.1 Die Adenohypophyse	1
1.1.2 Die Neurohypophyse	2
1.2 Hypophysentumore	3
1.2.1 Hormoninaktive Hypophysenadenome	3
1.2.2 Hormonproduzierende Hypophysenadenome	4
1.2.2.1 Das Prolaktinom	4
1.2.2.2 Somatotrope Hypophysenadenome	5
1.2.2.3 Cortikotrope Hypophysenadenome	5
1.2.2.4 Thyreotropinome und Gonadotropinome	6
1.2.2.5 Andere selläre und supraselläre Raumforderungen	7
1.2.3 Therapie von Hypophysentumoren	7
1.3 Bisherige Untersuchungen zur Lebensqualität und Neurokognition bei Patienten mit Hypophysentumoren	9
2 Fragestellungen und Methoden	13
2.1 Fragestellung	13
2.2 Methoden	14
2.2.1 Patienten und Studiendesign	14
2.2.2 Einschlusskriterien	15
2.2.3 Ausschlusskriterien	15
2.2.4 Studienaufbau	16
2.2.4.1 Aufklärung der Studienteilnehmer und Datenschutz	17
2.2.5 Neuropsychologischer Aufgabenteil	17
2.2.6 Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und psychopathologischer Symptome	24
2.3 Statistische Auswertung	26
3 Ergebnisse	28
3.1 Alter und Geschlechtsverteilung	28
3.2 Diagnose	29

3.3	Auswertung der Gesamtgruppe	29
3.3.1	<i>Deskriptive Statistik</i>	29
3.3.1.1	Neuropsychologischer Aufgabenteil.....	29
3.3.1.2	Lebensqualität und Psychopathologie	33
3.4	Auswertung der einzelnen Krankheitsbilder	36
3.4.1	<i>Deskriptive Statistik und t-Test für M. Cushing</i>	36
3.4.1.1	Neuropsychologischer Aufgabenteil.....	36
3.4.1.2	Lebensqualität und Psychopathologie	38
3.4.2	<i>Deskriptive Statistik und t-Test für Akromegalie</i>	40
3.4.2.1	Neuropsychologischer Aufgabenteil.....	40
3.4.2.2	Lebensqualität und Psychopathologie	42
3.4.3	<i>Deskriptive Statistik und t-Test für hormoninaktive Hypophysenadenome</i>	44
3.4.3.1	Neuropsychologischer Aufgabenteil	44
3.4.3.2	Lebensqualität und Psychopathologie	46
3.4.4	<i>Deskriptive Statistik und t-Test für Prolaktinome</i>	47
3.4.4.1	Neuropsychologischer Aufgabenteil.....	47
3.4.4.2	Lebensqualität und Psychopathologie	49
3.4.5	<i>ANOVA Varianzanalyse – Unterschiede zwischen den Diagnosen</i>	50
3.4.5.1	Neuropsychologischer Aufgabenteil.....	51
3.4.5.2	Lebensqualität und Psychopathologie	55
4	Diskussion	59
4.1	Fragestellung 1	59
4.1.1	<i>Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach dem chirurgischen Eingriff in der Gesamtstichprobe</i>	59
4.1.2	<i>Zeitlicher Gradient für die Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach dem chirurgischen Eingriff in der Gesamtstichprobe</i>	60
4.1.3	<i>Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach dem chirurgischen Eingriff differenziert nach den unterschiedlichen Diagnosen</i>	60
4.2	Fragestellung 2	62
4.2.1	<i>Verbesserung der Lebensqualität und Psychopathologie nach dem chirurgischen Eingriff in der Gesamtstichprobe</i>	62
4.2.2	<i>Zeitlicher Gradient für die Verbesserung der Lebensqualität und Psychopathologie nach dem chirurgischen Eingriff in der Gesamtstichprobe</i>	63
4.2.3	<i>Verbesserung der Lebensqualität und Psychopathologie nach dem chirurgischen Eingriff differenziert nach den unterschiedlichen Diagnosen</i>	64

4.3	Fragestellung 3	66
4.3.1	<i>Präoperative Unterschiede in der Neurokognition</i>	67
4.3.2	<i>Postoperative Unterschiede in der Neurokognition</i>	67
4.3.3	<i>Präoperative Unterschiede in der Lebensqualität und Psychopathologie</i>	68
4.3.4	<i>Postoperative Unterschiede in der Lebensqualität und Psychopathologie</i>	70
5	Zusammenfassung	72
6	Literaturverzeichnis	75
7	Erklärung zum Eigenanteil	84
8	Anhang	85
8.1	Studienmaterial für den neuropsychologischen Aufgabenteil und zur Erfassung der Lebensqualität.....	85
8.2	Post-hoc-Tests mit Adjustierung nach Bonferroni	89
9	Danksagung	103
10	Lebenslauf	104

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Synopsis der wesentlichen klinischen Befunde bei Patienten mit klinisch auffälligem Hypophysenadenom.....	6
Tabelle 2: Deskriptive Statistik der Gesamtgruppe; Neuropsychologischer Aufgabenteil	30
Tabelle 3: Deskriptive Statistik der Gesamtgruppe; Lebensqualität und Psychopathologie	34
Tabelle 4: Deskriptive Statistik und t-Tests für M. Cushing; Neuropsychologischer Aufgabenteil	37
Tabelle 5: Deskriptive Statistik und t-Tests für M. Cushing; Lebensqualität und Psychopathologie	39
Tabelle 6: Deskriptive Statistik und t-Tests für Akromegalie; Neuropsychologischer Aufgabenteil	41
Tabelle 7: Deskriptive Statistik und t-Tests für Akromegalie; Lebensqualität und Psychopathologie	43
Tabelle 8: Deskriptive Statistik und t-Test für hormoninaktive Hypophysenadenome; Neuropsychologischer Aufgabenteil	45
Tabelle 9: Deskriptive Statistik und t-Tests für hormoninaktive Hypophysenadenome; Lebensqualität und Psychopathologie	46
Tabelle 10: Deskriptive Statistik und t-Tests für Patienten mit Prolaktinom; Neuropsychologischer Aufgabenteil	48
Tabelle 11: Deskriptive Statistik und t-Tests für Patienten mit Prolaktinom; Lebensqualität und Psychopathologie	49
Tabelle 12: ANOVA; Neuropsychologischer Aufgabenteil	52
Tabelle 13: ANOVA; Lebensqualität und Psychopathologie	56
Tabelle 14: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; Alter	89
Tabelle 15: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; d2 Tempo	89
Tabelle 16: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; TMT A	89
Tabelle 17: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; TMT B	90
Tabelle 18: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; Wortflüssigkeit semantisch, 3-Monate postoperativ	90
Tabelle 19: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; Wortflüssigkeit phonematisch, 3-Monate postoperativ	90
Tabelle 20: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; BNT	91
Tabelle 21: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; WMS-R Vorwärtsdurchgang	91
Tabelle 22: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; VLMT Durchgang 5-7, 3 -Monate postoperativ	91

Tabelle 23: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; BDI	92
Tabelle 24: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; BDI, 3-Monate postoperativ	92
Tabelle 25: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Körperliche Funktion	92
Tabelle 26: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Körperliche Funktion, 3-Monate postoperativ	93
Tabelle 27: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Körperliche Rollenfunktion	93
Tabelle 28: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; Körperliche Rollenfunktion, 3-Monate postoperativ	93
Tabelle 29: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Schmerzen, 3-Monate postoperativ	94
Tabelle 30: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF 36 Allgemeine Gesundheit	94
Tabelle 31: Post-hoc-Tests, SF 36 Allgemeine Gesundheit, 3-Monate postoperativ	94
Tabelle 32: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Vitalität	95
Tabelle 33: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit.....	95
Tabelle 34: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit, 3- Monate postoperativ	95
Tabelle 35: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Emotionale Rollenfunktion.....	96
Tabelle 36: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; Psychisches Wohlbefinden	96
Tabelle 37: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Psychisches Wohlbefinden, 3- Monate postoperativ	96
Tabelle 38: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Somatisierung.....	97
Tabelle 39: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Somatisierung, 3-Monate postoperativ	97
Tabelle 40: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Zwnghaftigkeit	97
Tabelle 41: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Unsicherheit.....	98
Tabelle 42: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Depressivität	98
Tabelle 43: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Ängstlichkeit	98
Tabelle 44: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCLÄngstlichkeit, 3-Monate postoperativ	99
Tabelle 45: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Aggressivität.....	99
Tabelle 46: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Phobische Angst.....	99
Tabelle 47: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Phobische Angst, 3-Monate postoperativ	100
Tabelle 48: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Psychotizismus	100
Tabelle 49: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Psychotizismus, 3-Monate postoperativ	100
Tabelle 50: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL-GSI	101
Tabelle 51: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL-GSI, 3-Monate postoperativ	101

Tabelle 52: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL-PST, 3-Monate postoperativ	101
Tabelle 53: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL-PSDI	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anteil der Krankheitsbilder zu den jeweiligen Testzeitpunkten	14
Abbildung 2: Geschlechterverteilung unter den Patienten.....	28

Abkürzungsverzeichnis

AcroQoL	Acromegaly Quality of Life Questionnaire
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Analysis of Variance
BDI	Beck- Depressions- Inventar
BNT	Boston Naming Test
D2- Test	d2- Aufmerksamkeits-Belastungs-Test
Df	Degree of freedom (dt. Freiheitsgrad)
Dipl. Psych.	Diplompsychologin
F	Fehlerrohwert
F %	Fehlerprozentwert
F 1	Nicht durchgestrichene Zeichen
F 2	Falsch durchgestrichene Zeichen
FSH	Follikel- stimulierendes Hormon
GHRH/ICH	Growth Hormon- Releasing/- Inhibiting Hormon
GnRH	Gonadotropin- Releasing Hormon
GS	Gesamtsumme
GSI	Global Severity Index
GZ	Gesamtzahl (aller bearbeiteter Zeichen)
HHL	Hypophysenhinterlappen
HPA	Hormonproduzierendes Hypophysenadenom
HVL	Hypophysenvorderlappen
HZL	Hypophysenzwischenlappen
IGF-1	Insulin- like Growth Factor
IQ	Intelligenzquotient
KL	Konzentrationsleistungswert
LHRH	Luteinisierendes- Releasing Hormon
M. Cushing	Morbus Cushing
M 1/2/3	Mittelwert des 1./ 2. und 3. Testzeitpunkt

MRT	Magnetresonanztomographie
MSH	Melanozyten- stimulierendes Hormon
MSHRH/IH	Melanozyten- Releasing/- Inhibiting Hormon
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test Version B
PIH	Prolaktin- Inhibiting Hormon
PR	Prozentrang
PSDI	Positive Symptom Distress Index
PST	Positive Symptom Total
QoL	Quality of Life (dt. Lebensqualität)
ROCF	Rey Osterrieth Complex Figure
RW	Rohwert
SCL-90-R	Symptom-Checkliste 90 Revidiert
SD	Standard deviation (dt. Standardabweichung)
SF- 36	Short Form 36 Health Survey
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
STH	Somatotropes Hormon
T3	Trijiodthyronin
T4	Thyroxin
TMT- A/B	Trail Making Test Version A/B
TRH	Thyreotropin- Releasing Hormon
TSH	Thyreidea- stimulierendes Hormon
TZ	Testzeitpunkt
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WAIS III	Wechsler Adult IntelligenceScale III
WIE	Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
WMS-R	Wechsler Memory Scale-Revidierte Version

1 Einleitung

Die Hirnanhangsdrüse (Griechisch = hypophysis „das unten anhängende Gewächs“, Latein = Glandula pituitaria) ist mit einem Durchmesser von 6 mm und einem Gewicht von 0,6 g ein sehr kleines Organ, welches sich zwischen Gehirn und knöcherner Schädelbasis befindet. Die Stelle der Schädelbasis, der die Hypophyse aufliegt, wird als „Sella turcica“ bezeichnet, da diese einem Türkensattel aus früheren Zeiten gleicht. Die Hypophyse mündet mit ihrem Hypophysenstiel, dem Infundibulum, direkt in den Hypothalamus. Der Hypophysenstiel stellt somit die Verbindung zwischen der Hypophyse und dem Gehirn dar. Die Hypophyse hat einen breiten endokrinen Aufgabenbereich und wird durch den Hypothalamus reguliert.

1.1 Aufbau der Hypophyse

Die Hypophyse besteht aus drei Teilen, dem Hypophysenvorderlappen (HVL), dem Hypophysenhinterlappen (HHL) und dem Hypophysenzwischenlappen (HZL). Den Hypophysenvorderlappen bezeichnet man als Adenohypophyse, den Hypophysenhinterlappen als Neurohypophyse.

1.1.1 Die Adenohypophyse

In der Adenohypophyse wird eine Vielzahl von Hormonen produziert. Ein Teil dieser Hormone wirkt direkt auf ein Organ, sie werden dann als glandotrope Hormone bezeichnet. Andere Hormone regulieren die Hormonproduktion in endokrinen Drüsen, sie haben somit eine indirekte Wirkung und werden als nicht-glandotrope Hormone bezeichnet. Die Adenohypophyse ist als solches kein eigenständiges Organ, sie wird durch Releasing- und Inhibiting Hormone des Hypothalamus reguliert.

Nichtglandotrope Hormone:

Das Wachstumshormon (GH/STH) reguliert im Kindes- und Jugendalter vor allem das Körperwachstum. Im Erwachsenenalter nimmt es Einfluss auf

Stoffwechselfvorgänge, wie die Blutzuckerregulation und den Fettstoffwechsel und spielt somit bei Stress, Hunger und der Insulinregulation eine Rolle. Die dazugehörigen Hormone des Hypothalamus sind Growth Hormon- Releasing Hormon (GHRH), Growth Hormon- Inhibiting Hormon (GHIH) und Somatostatin. Prolaktin (PRL) bewirkt bei Frauen, dass nach der Geburt die Milchproduktion gesteigert wird. Gleichzeitig hat es während der Stillzeit eine anovulatorische Wirkung. Über Prolaktin- Inhibiting Hormon (PIH) findet die Regulation von Prolaktin statt.

Das Melanozyten- stimulierende Hormon (MSH), oder auch Melanotropin genannt, beeinflusst die Pigmentierung der Haut, auch hierzu existiert ein hypothalamisches Releasing und Inhibiting Hormon (MSHRH und MSHIH).

Glandotrope Hormone:

Das Luteinsierende Hormon (LH) und das follikelstimulierende Hormon (FSH) beeinflussen gemeinsam die Keimdrüsen. Bei Frauen dienen sie der Follikelreifung, der Östradiolausschüttung, der Ovulation und dem Regelzyklus. Bei Männern werden die Androgenproduktion und die Spermatogenese reguliert. Die Releasing Hormone des Hypothalamus sind das Lutein- Releasing Hormon und Gonadotropin- Releasing Hormon (LHRH, GnRH).

Das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) wird in die Nebenniere (Zona fasciculata) geleitet, um die Cortisolbildung und -ausschüttung zu stimulieren. Für ACTH dient das Corticotropin- Releasing Hormon (CRH) als Releasing Hormon.

Das Thyreoidea stimulierende Hormon (TSH) regt in der Schilddrüse die Bildung von Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) sowie deren Ausschüttung an. Zusätzlich fördert es die Jodresorption. Auch hier gibt es ein Releasing-Hormon, welches als Thyreotropin- Releasing Hormon (TRH) bezeichnet wird.

1.1.2 Die Neurohypophyse

Die Neurohypophyse dient als Speicherorgan für Hormone, die im Hypothalamus, dem Nukleus paraventricularis und dem Nukleus supraventricularis gebildet werden.

Adiuretin (Vasopressin) wirkt direkt regulierend auf den renalen Wasserhaushalt, sowie auf den Kochsalzgehalt im Blut. Oxytocin (OT) bewirkt bei Frauen das Einsetzen der Wehen in der Schwangerschaft und den Milcheinschuss nach der Geburt.

1.2 Hypophysentumore

Bildet sich in der Hypophyse ein Tumor, besteht dieser meist aus Drüsengewebe. Er wird dann als Adenom, genauer gesagt als Hypophysenadenom, bezeichnet. Hypophysenadenome sind benigne Tumore. Tritt ein maligner Tumor im Drüsengewebe auf, spricht man von einem Adenokarzinom oder Adenosarkom.

90% der Hypophysentumore sind gutartig. Bei bösartigen Tumoren handelt es sich häufig um Metastasen von Tumoren aus anderen Organen.

Für die Hypophysenadenome gibt es drei Einteilungsmöglichkeiten, die unabhängig voneinander Symptome hervorrufen können. Zum einen werden sie nach ihrer hormonellen Aktivität (hormoninaktiv vs. hormonaktiv) eingeteilt, zum anderen nach der Tumorgöße (Hardy, 1979) in Mikroadenom (≤ 10 mm), Makroadenom (> 10 - < 40 mm) und Gigantadenome (≥ 40 mm). Die dritte Einteilung richtet sich nach der Tumurlage und unterscheidet zwischen intrasellär vs. supra- und/oder parasellär extendierend.

Das mittlere Erkrankungsalter der Betroffenen liegt zwischen der dritten und fünften Lebensdekade (Aron und Howlett, 2000).

1.2.1 Hormoninaktive Hypophysenadenome

Hormoninaktive Adenome produzieren keine biologisch wirksamen Hormone und finden sich bei ca. 10 % aller Menschen mit normaler endokriner Funktion (CBTRUS, 2009). Sie treten vor allem bei Männern im höheren Lebensalter auf (Mindermann und Wilson, 1994). Erreicht der Tumor eine Größe, bei welcher er beginnt das Chiasma opticum zu komprimieren, führt er zu Sehstörungen mit temporalen Gesichtsfelddefekten (dem sogenannten Chiasma-Syndrom) und Kopfschmerzen. Ebenso kann es zu einem Einwachsen in den Sinus

cavernosus sowie zu einem Ausfall des hormonellen Feedback-Systems kommen. Neben umliegenden Strukturen können die Adenome auch Hypophysengewebe komprimieren und somit eine Unterfunktion der Adenohypophyse hervorrufen. Hormoninaktive Adenome gehören, gemeinsam mit dem Prolaktinom, zu den häufigsten Hypophysentumoren. Klinisch manifeste Hypophysenadenome sind jedoch, verglichen zu anderen Tumoren, eher selten. In einer großen belgischen Studie zeigte sich eine Inzidenz von 94/100 000 Einwohner (Daly, 2006). Ein hormoninaktives Adenom bedarf immer einer regelmäßigen Kontrolle und darf nicht als harmlos abgetan werden. Legt man zum richtigen Zeitpunkt den Beginn der Therapie fest, können sich die durch den Tumor verursachten Symptome wieder komplett zurückbilden.

1.2.2 Hormonproduzierende Hypophysenadenome

1.2.2.1 Das Prolaktinom

Prolaktinome machen etwa 50 % der hormonproduzierenden Adenome aus (Aron et al., 2001) und sind neben den hormoninaktiven Adenomen die häufigsten Tumore der Hypophyse. Es besteht ein gehäuftes Auftreten bei jüngeren Frauen (Psaras, 2009). Sie kommen als Mikro- oder Makroadenom vor und können zu verschiedenen Symptomen bei den Betroffenen führen (Johnson et al., 2003).

Meist wachsen die Makroadenome schnell und verdrängen umliegende Gehirnstrukturen. Es kommt zu neurologische Beschwerden wie z.B. dem Chiasma-Syndrom, Kopfschmerzen oder Hirndrucksteigerung. In Extremfällen können Prolaktinome sogar knöcherne Strukturen infiltrieren. Die Hyperprolaktinämie führt häufig zu einer verminderten GnRH- und FSH-Freisetzung (Lui, 1995). Bei Kindern kommt es zu einem verzögerten Wachstum und zu Entwicklungsstörungen. Bei Erwachsenen kommt es zu Gewichtsverlust, Abfall der Leistungsfähigkeit mit vermehrter Müdigkeit, Osteoporose und vor allem zur Beeinträchtigung der Sexualfunktionen sowie der sekundären Geschlechtsmerkmale.

1.2.2.2 Somatotrope Hypophysenadenome

Somatotrope Hypophysenadenome machen einen Anteil von ca. 20% der hormonproduzierenden Hypophysenadenome aus (Aron et al., 2001). Das Krankheitsbild wird als Akromegalie bezeichnet. Die Überproduktion an Wachstumshormon (GH) bewirkt die Vergrößerung der äußeren Körperteile wie Nase, Ohren, Schädel und Gliedmaße. Auch die inneren Organe, wie Herz, Leber oder Darm, beginnen sich zu vergrößern. Dadurch leiden die Patienten teils unter erheblichen kardiovaskulären und respiratorischen Erkrankungen, welche eine verkürzte Lebenserwartung mit sich bringen (Melmed, 1995). Da im Darm vermehrt Polypen entstehen können ist das Risiko, an einem Kolonkarzinom zu erkranken erhöht. Durch den erhöhten Anteil am Insulin-like Growth Factor (IGF-1) haben viele Patienten eine erhöhte bis pathologische Glukosetoleranz, nicht selten manifestiert sich ein Diabetes mellitus Typ 2.

1.2.2.3 Cortikotrope Hypophysenadenome

10% aller Hypophysenadenome sind cortikotrope Adenome (Aron et al., 2001). Durch den Überschuss an ACTH wird in den Nebennieren vermehrt Cortisol produziert und es kommt zum Krankheitsbild des M. Cushing mit körperlichen, metabolischen und psychischen Veränderungen. Die Patienten klagen über einen hohen Leidensdruck. Durch Wassereinlagerungen und Fettstoffwechselstörungen entstehen Symptome wie ein Vollmondgesicht, ein Stiernacken, Stammfettsucht und Knöchelödeme. Die Patienten fühlen sich nicht mehr leistungsfähig und entwickeln im Laufe der Erkrankung häufig eine Depression, die den Leidensdruck noch verstärkt.

Tabelle 1: Synopsis der wesentlichen klinischen Befunde bei Patienten mit klinisch auffälligem Hypophysenadenom

Adenomtyp	Klinik	Labor
Prolaktinom	Frauen: Zyklusstörungen, Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Libidoverlust, unerfüllter Kinderwunsch Männer: Potenzstörungen, Libidoverlust	<ul style="list-style-type: none"> • Prolaktin ↑
Morbus Cushing	Vollmondgesicht, Plethora, stammbetonte Adipositas, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypogonadismus, Muskelatrophie, Striae rubrae, psychische Veränderungen, Osteoporose, Leistungsknick	<ul style="list-style-type: none"> • Cortisol im 24 h-Urin ↑ • Aufgehobene zirkadiane Rhythmik des Cortisolspiegels • Pathologischer Dexamethason-Hemmtest • CRH-Stimulationstest
Akromegalie	Starkes Schwitzen, Parästhesien, Veränderungen der Gesichtszüge, Wachstum der Hände und Füße, Schlaf-Apnoe, Diabetes mellitus, Organomegalie, Leistungsknick	<ul style="list-style-type: none"> • IGF-1 ↑ (GH ↑) • Pathologischer OGTT
Hormoninaktiv	Kopfschmerzen, Sehstörungen, evtl. Hypophysenvorderlappeninsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> • Hypophysäre Ausfälle

1.2.2.4 Thyreotropinome und Gonadotropinome

Diese beiden Arten von Adenomen kommen sehr selten vor und werden aufgrund ihrer geringen Symptomatik häufig erst dann diagnostiziert, wenn sie aufgrund ihrer Größe Beschwerden bereiten. Bei den Thyreotropinomen kommt es durch die Überproduktion von TSH zu einer sekundären Hyperthyreose mit Ausbildung einer Struma, Gewichtsabnahme, Leistungsabfall oder Schlafstörungen. Die Gonadotropinome produzieren vermehrt FSH oder LH,

was zu Libidoverlust und Impotenz bei Männern und bei Frauen zu Amenorrhö führt.

1.2.2.5 Andere selläre und supraselläre Raumforderungen

Neben den Hypophysentumoren gibt es noch einige Tumore, die nicht aus Hypophysengewebe entstehen, deren Wachstum jedoch die Hypophyse verdrängen kann. Dadurch kann es zu Funktionsstörungen der Adeno- oder Neurohypophyse, erhöhtem Hirndruck, Kopfschmerzen oder einem Chiasma-Syndrom kommen. Zu diesen sellären Raumforderungen zählen Kraniopharyngeome, Pinealome, Zysten, Astrozytome, Meningeome und Metastasen.

1.2.3 Therapie von Hypophysentumoren

Zur Sicherstellung einer optimalen Therapie für den Patienten ist die Durchführung einer genauen Diagnostik wichtig. Lage, Größe, endokrine Aktivität sowie durch den Tumor hervorgerufene Symptome entscheiden darüber, welche Therapieform zu wählen ist. Je optimaler die Therapie gestaltet wird, desto höher sind die Chancen, dass ein Patient geheilt oder zumindest beschwerdefrei wird. Zu den wichtigsten Untersuchungen, die in regelmäßigen Abständen auch nach Therapiebeginn weitergeführt werden sollen, gehören Blutabnahmen zur Bestimmung der Hormonwerte, augenärztliche Untersuchungen zur Feststellung von Sehstörungen oder Schädigungen des Sehnerven und bildgebende Verfahren (MRT bzw. MR-Angiographie), um die Lage und Größe des Tumors zu ermitteln. Folglich ist eine gute Zusammenarbeit zwischen Endokrinologen, Augenärzten, Radiologen und Neurochirurgen notwendig.

Als Therapiemöglichkeit kommen die Substitution von Hormonen, eine Operation, eine medikamentöse Behandlung oder eine Bestrahlung in Frage. Die optimale Therapie wird individuell gewählt und es wird jeweils abgewogen, ob eine Mono- oder Kombinationstherapie notwendig ist. Der Zeitpunkt des

Therapiebeginns (vs. vorerst Beobachtung des Tumors) hängt vor allem von den Beeinträchtigungen, die der Tumor hervorruft, ab.

Therapiemöglichkeiten:

- Substitution der fehlenden Hormone bei Hypophyseninsuffizienz. Ziel ist es, die Hormonwerte zu normalisieren und in physiologische Normbereiche zu führen. Zur Überwachung der Therapie bedarf es regelmäßiger Blutkontrollen. In den meisten Fällen ist eine lebenslange Einnahme der Medikamente notwendig.
- Die Operation ist für die hormonproduzierenden wie auch für die hormoninaktiven Mikro- und Makroadenome meistens die Therapie der Wahl (Lambert et al., 1995). Eine Ausnahme sind die Prolaktinome, die fast ausschließlich medikamentös behandelt werden (Aquati et al., 2001; Molitch et al., 1997). Üblich ist der transsphenoidale Operationszugang über die Nase zur Sella turcica. Heute wird hauptsächlich diese Methode angewendet, da sie schneller und schonender ist und vor allem mit einer niedrigen Komplikationsrate verbunden ist. Die zweite Möglichkeit ist die transkranielle Operationsmethode, die nur in Fällen verwendet wird, in denen durch den transsphenoidalen Zugang nicht der komplette Tumor zugänglich ist. Durch die Operation können sich Hormonwerte wieder normalisieren und häufig bilden sich auch Symptome wie Kopfschmerzen zurück. Wenn durch den Tumor bereits Schädigungen der Sehnerven und der Sehnervenkreuzung vorliegen, gelingt es durch die Operation nicht immer den Visus und das Gesichtsfeld zu normalisieren. Bei fortgeschrittenen Adenomen dieser Art verhindert die Operation jedoch, dass der Patient aufgrund des Tumors erblindet.
- Die medikamentöse Therapie stellt nur bei Prolaktinomen die primäre Therapieoption dar. Es werden Dopaminagonisten eingesetzt, welche in den meisten Fällen den Prolaktinspiegel normalisieren und eine Tumorrückbildung bewirken. Der Nachteil der medikamentösen Therapie sind die meist lebenslange Einnahme sowie mögliche Nebenwirkungen durch die Präparate. Auch bei der Akromegalie ist eine medikamentöse Therapie mit

Dopaminagonisten oder Somatostatinanaloga möglich (Stalla, 2001). Hierbei wird die Freisetzung des Wachstumshormons gehemmt. Nach wie vor ist jedoch bei der Akromegalie die neurochirurgische Tumorresektion die Therapie der Wahl. In Fällen, in denen durch die Operation keine Normalisierung der Wachstumshormonspiegel erzielt werden kann, ist eine engmaschige endokrinologische Mitversorgung zur frühen Einleitung und Anpassung einer postoperativen medikamentösen Therapie notwendig, um ungünstige Langzeiteffekte der Grunderkrankung zu minimieren (Abs et al., 1998; Colao et al., 2001).

- Die Strahlentherapie stellt bei Hypophysenadenomen die letzte Therapieoption dar (Ikeda et al, 2001). Man wählt die Bestrahlung, wenn ein Tumor nicht mehr operabel oder durch Medikamente therapierbar ist. Hierbei werden je nach Größe und Konfiguration des Tumors sowohl einzeitige strahlentherapeutische Verfahren, wie Gamma-Knife oder Cyber-Knife als auch mehrzeitige Verfahren, wie die fraktionierte Strahlentherapie unter Einsatz eines Linearbeschleunigers eingesetzt.

1.3 Bisherige Untersuchungen zur Lebensqualität und Neurokognition bei Patienten mit Hypophysentumoren

Hormoninaktive Adenome sind die häufigsten hypophysären Adenome (Feldkamp et al., 1999; Mc Comb et al., 1983). Die Größenausdehnung des Tumors verursacht regelmäßig visuelle Defizite und führt häufig zu Störungen der Hypophysenachsen im Sinne einer Unterfunktion. Während sich visuelle Einschränkungen in 80% der Fälle nach erfolgreicher Tumorentfernung verbessern (Ebersold et al., 1986; Marazuela et al., 1994; Comtois et al., 1994), bleibt die Hypophysenunterfunktion bei vielen Patienten unverändert bestehen (Marazuela et al., 1994; Nomikos et al., 2004; Wichers- Rother et al., 2004) und verursacht eine Bandbreite an Problemen wie emotionale Instabilität, soziale Isolation, reduzierte körperliche und geistige Leistungsfähigkeit oder eine verminderte sexuelle Aktivität (Blum et al., 2003; Burman und Deien, 1998).

Somit ist eine Beeinträchtigung der Lebensqualität (QoL) häufig bei Patienten, die an einem Hypophysentumor leiden (Johnson et al., 2003).

Bei den hormonaktiven Adenomen kommt es insbesondere bei M. Cushing und der Akromegalie zu einer enormen Einschränkung der Lebensqualität. Die Gründe sollen im Folgenden näher dargestellt werden:

Beim M. Cushing kommt es durch eine chronische Glukokortikoiderhöhung zu einer Vielzahl von Komorbiditäten wie z. B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Stammfettsucht, Osteoporose (Yanovski und Cutler, 1994). Außerdem führt die Erkrankung zu erheblichen psychischen und psychiatrischen Problemen (van Aken und Lamberts, 2005; Dorn et al., 1997). Kelly et al. (1996) stellten an einer Kohorte von 43 erstdiagnostizierten und noch nicht behandelten Patienten mit M. Cushing fest, dass 80% der Patienten vor der Behandlung an einer manifesten Depression oder an neurologischen Störungen litten. Diese Symptome waren lediglich bei 68% der Patienten 14 Monate nach der Behandlung der Erkrankung rückläufig. Die übrigen 32 % litten nach wie vor unter den oben beschriebenen psychiatrischen Begleiterkrankungen.

Das Krankheitsbild der Akromegalie ist charakterisiert durch die Vergrößerung von Körperteilen, Skelettdeformitäten und einer Vielzahl von physischen und psychischen Problemen wie Schmerzen, Leistungsabfall, Stimmungsschwankungen, Ängsten und sozialem Rückzug. (Furman und Ezzat, 1998; Pantanetti et al., 2002; Biermasz et al., 2004). Webb et al. (2006) untersuchten mit dem von ihnen entwickelten krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogen AcroQoL eine Gruppe von 42 Akromegaliepatienten, die zum Zeitpunkt der Studie noch keine Behandlung erhalten hatten. Diese Gruppe wurde mit einer Gruppe von 64 bereits erfolgreich behandelten Akromegaliepatienten verglichen. In allen untersuchten Bereichen der Lebensqualität zeigte sich eine signifikant schlechtere Lebensqualität in der Gruppe der unbehandelten Patienten verglichen zur Gruppe der behandelten Patienten. In der Verlaufskontrolle 6 Monate nach

Beginn der Therapie zeigte sich bei den 42 Akromegaliepatienten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen mehrere prospektive Studien vor, welche die Lebensqualität bei Patienten mit Hypophysenadenomen untersuchen. Es ist bekannt, dass eine erfolgreiche Tumoroperation zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt (Lindsay et al., 2006; Webb et al., 2006; Kelly et al., 1996).

Bei allen vorliegenden Studien besteht jedoch das Problem, dass es eine enorme Vielfalt der Beobachtungszeiträume gibt, welche von einem Monat bis zu mehreren Jahren reicht (Kelly et al., 1996; Rosilio et al., 2004).

Neben der Beeinträchtigung der Lebensqualität führen Hypophysentumore häufig zu einer Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten. Diese betreffen vor allem das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und die Exekutivfunktionen (Heald et al., 2006; Joels, 2001; Peace et al., 1998). Dass sowohl ein Hypercortisolismus als auch ein Hypocortisolismus die neuropsychologischen Fähigkeiten beeinflusst, bestätigen die Studien von Cavagnini & Pecori Giaraldi (2001), de Kloet, Oitzl & Joels (1999), Mc Ewnn & Magarinos (1997) und Psaras et al. (2010). Das hormonelle Ungleichgewicht und die Verdrängung umliegender anatomischer Strukturen durch den Tumor sind Faktoren, welche hierzu wahrscheinlich beitragen (Forget et al., 2002). Das kognitive Defizit bleibt häufig auch nach der Behandlung weiter bestehen (Erlanger et al., 1999). Die Autoren beschreiben die Ursache für das bestehende Defizit als multifaktoriell und nennen als mögliche Faktoren chirurgische Spätkomplikationen, ein prä- und postoperatives hormonelles Ungleichgewicht, die Tumorgroße, einen sekundären Hydrocephalus und die Radiotherapie. Die ungestörte Produktion und physiologische Verfügbarkeit von Kortikosteroiden scheinen eine wichtige Rolle beim Erlernen und der Speicherung neuer Informationen zu spielen (Bourdeau et al., 2002; Dorn & Cerrone 2000).

In der Vergangenheit wurden einige longitudinale Studien durchgeführt, welche die neurokognitiven Veränderungen von Patienten mit Hypophysenadenomen für das Krankheitsbild des M. Cushing (Dorn & Cerrone, 2000; Forget et al.,

2002; Hook et al., 2007) erfassen. Je nach Studie zeigen sich nach erfolgreicher operativer Behandlung Verbesserungen der Wortflüssigkeit und der Abrufleistungen, nicht jedoch der Aufmerksamkeitsleistungen (Hook et al., 2007). Einer weiteren Studie zufolge verbesserten sich nach der Behandlung die Verarbeitungsgeschwindigkeit im Zahlen-Symbol-Test und die nonverbale Konzeptbildung im Mosaiktest, der Gesamt-IQ hingegen blieb stabil (Dorn & Cerrone, 2000). In der Studie von Forget et al. (2002) blieben die kognitiven Leistungen nach der operativen Behandlung bei den 13 untersuchten Patienten stabil. In mehreren Arbeiten zeigte sich, dass ein jüngeres Alter zum Zeitpunkt der Operation sowohl bei hormoninaktiven als auch bei hormonproduzierenden Tumoren mit einem besseren neurokognitiven Outcome einhergeht (Hook et al., 2007; Müssig et al., 2009; Psaras et al., 2010).

2 Fragestellungen und Methoden

Bisher liegen nur wenige Studien vor, die systematisch den Einfluss der Operation auf die Lebensqualität und die neuropsychologische Leistung der Patienten untersucht haben. Daher verfolgt die vorliegende Studie diese beiden Ziele. Anhand von etablierten Testverfahren und Fragebögen sollen diese Aspekte strukturiert bei Patienten mit Hypophysenadenomen und anderen sellären Raumforderungen unmittelbar vor der Operation sowie 3 und 12 Monate nach der initialen Behandlung untersucht werden.

2.1 Fragestellung

1. Wie verändern sich die neurokognitiven Leistungen im Verlauf nach dem neurochirurgischen Eingriff? Treten mögliche Verbesserungen im kurzfristigen oder erst im längerfristigen Verlauf auf?

2. Hat die Operation einen Einfluss auf die Lebensqualität und Psychopathologie? In welchem Zeitraum nach dem Eingriff treten erwartete Verbesserungen auf?

3. Gibt es präoperative Unterschiede hinsichtlich der Neurokognition und der Lebensqualität zwischen den einzelnen Diagnosen? Sind Unterschiede auch nach dem Eingriff zu beobachten?

Dazu werden die Patienten in folgende Gruppen unterteilt:

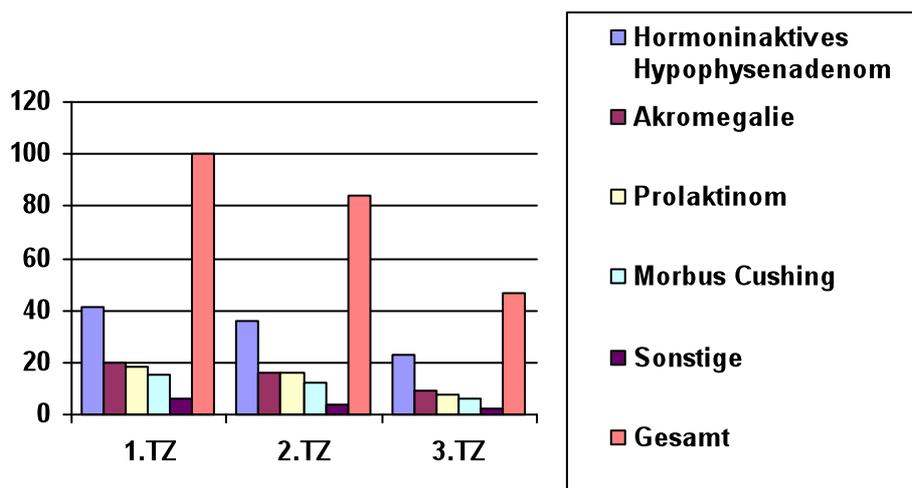
- Wachstumshormon sezernierende Adenome (Akromegalie)
- ACTH sezernierende Adenome (M. Cushing)
- Prolaktin sezernierende Adenome (Prolaktinome)
- Hormoninaktive Adenome
- Sonstige Tumore (Craniopharyngiom, Rathke'sche Zyste, Meningeom)

2.2 Methoden

2.2.1 Patienten und Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine longitudinale prospektive Studie. Insgesamt nahmen 100 Patienten (40 Männer, 60 Frauen) teil, deren Altersdurchschnitt bei $45,0 \pm 15,7$ Jahren lag. Alle teilnehmenden Patienten wurden aufgrund eines Hypophysenadenoms oder einer sonstigen hypophysären Raumforderung in der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Tübingen operiert. Unter diesem Patientenkollektiv hatten die unterschiedlichen Hypophysenadenome folgende Häufigkeitsverteilung:

Abbildung 1: Anteil der Krankheitsbilder zu den jeweiligen Testzeitpunkten



Insgesamt nahmen zum ersten Testzeitpunkt (präoperativ) 100 Patienten, zum zweiten Testzeitpunkt (3 Monate postoperativ) 84 Patienten und zum dritten Testzeitpunkt (12 Monate postoperativ) 48 Patienten an der Studie teil.

64 Patienten litten an Makroadenomen, bei den übrigen 36 Patienten lagen Mikroadenome vor. Die Hauptindikation für eine Operation bei hormoninaktiven Adenomen waren beginnende Sehstörungen oder ein eindeutig nachgewiesenes Tumorwachstum auf den bildgebenden MRT-Verlaufskontrollen. Eine Indikation zur Entfernung von Prolaktinomen lag

entweder bei kleinen und gut abgrenzbaren Mikroadenomen vor, bei denen der Patient die operative Entfernung des Adenoms einer medikamentösen Therapie vorzog oder in Fällen mit Dopaminagonisten-Unverträglichkeit oder Dopaminagonisten-Resistenz des Prolaktinoms. Bei allen Patienten mit Akromegalie und M. Cushing stellt die Tumorentfernung die erste Therapieoption dar. Bei invasiven Adenomen wird eine Tumorteilentfernung angestrebt. Bei 97 Patienten war ein transssphenoidaler Zugang möglich, die restlichen drei Patienten wurden über einen transkraniellen Zugang operiert.

2.2.2 Einschlusskriterien

1. In unsere Studie wurden 100 Patienten aufgenommen, welche im Zeitraum von November 2008 bis zum Dezember 2010 in der neurochirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen aufgrund eines Hypophysentumors operativ behandelt wurden.
2. Es wurden Männer und Frauen im Alter zwischen 15 und 81 Jahren für die Studie ausgewählt.
3. Ein weiteres Einschlusskriterium stellte die Einwilligungsfähigkeit der Patienten dar.

2.2.3 Ausschlusskriterien

Für die Studie bestanden folgende Ausschlusskriterien:

1. Schwere Visus- und Gesichtsfelddefekte, die die Leistung bei den kognitiven Tests einschränken
2. Patienten mit Rezidiv-Hypophysenadenomen
3. Bestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen oder zerebrale Metastasen
4. Einnahme antikonvulsiver Medikamente
5. Hydrozephalus
6. Vorhandensein eines intraventrikulären Shunts

7. Unfähigkeit die Studie zu Ende zu führen

2.2.4 Studienaufbau

Die Patienten wurden im Zeitraum November 2008 bis Juli 2011 untersucht. Bei allen Patienten wurden zunächst verschiedene relevante Bereiche der Lebensqualität und psychopathologische Symptome durch den Einsatz etablierter Fragebögen erfasst. Zusätzlich erfolgte bei den Patienten eine neuropsychologische Untersuchung. Um festzustellen, ob und in welchem Ausmaß sich ein Patient hinsichtlich seiner Lebensqualität und Neurokognition nach der Operation verändert, erfolgte eine Untersuchung zu drei verschiedenen Zeitpunkten:

Zeitpunkt 1: Das erste Mal wurden die Patienten einen Tag vor der Operation untersucht. Die hierbei gewonnenen Daten stellen somit den Ausgangszustand jedes einzelnen Patienten dar.

Zeitpunkt 2: Die zweite Untersuchung fand drei Monate nach der Operation im Rahmen der Nachkontrolle statt.

Zeitpunkt 3: Die dritte und letzte Untersuchung sollte mindestens mit einem zeitlichen Abstand von einem Jahr nach der Operation stattfinden. Die Operation sollte jedoch nicht länger als zwei Jahre zurück liegen.

Die Untersuchungen erfolgten durch zwei Versuchsleiter (Xenia Hemeling und Dr. rer. nat. Dipl. Psych. Monika Milian) am präoperativen Tag bzw. im Anschluss an einem Kontrolltermin in der neurochirurgischen Spezialambulanz für Hypophysenerkrankungen am Universitätsklinikum in Tübingen. Es wurde sichergestellt, dass die Untersuchungsbedingungen bei allen Patienten gleich waren. Die Beantwortung der Fragebögen zur Lebensqualität dauerte im Durchschnitt 30 Minuten, die Dauer der neuropsychologischen Untersuchung lag bei durchschnittlich 1 ½ Stunden.

2.2.4.1 Aufklärung der Studienteilnehmer und Datenschutz

Die anamnestischen, klinischen und neuropsychologischen Befunde wurden in Akten aufbewahrt und in einer Datenbank gespeichert (SPSS). Diese befindet sich auf einem Computer, auf welchem nur patientenbezogene Daten gespeichert werden. Die Patienten- und Krankheitsdaten werden streng vertraulich behandelt. Nur die unmittelbar an der Studie beteiligten Wissenschaftlerinnen (Frau PD Dr. med. T. Psaras, Frau Dr. rer. nat. Dipl. Psych. M. Milian sowie Frau X. Hemeling von der Neurochirurgischen Klinik Tübingen) haben einen Zugang zu den erhobenen Daten.

Sämtliche Studienteilnehmer wurden mit einem Aufklärungsbogen sowie mittels eines Aufklärungsgespräches über die Studienziele informiert. Die Einwilligung erfolgte schriftlich auf einem gesonderten Einwilligungsbogen.

Die Daten der Patienten wurden unter Berücksichtigung des § 4 Abs. 3 des Landesdatenschutzgesetzes gespeichert und ausgewertet.

2.2.5 Neuropsychologischer Aufgabenteil

Es wurden folgende neuropsychologische Funktionen bei den Patienten untersucht:

I Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen

Die attentionalen und exekutiven Funktionen wurden durch den Einsatz des d2-Aufmerksamkeits-Belastungs-Tests (Brickenkamp, 2002), des Trail Making Tests (TMT A und B) (Reitan et al., 1992) und durch die Untersuchung des verbalen Ideenflusses (Wortflüssigkeit) aus dem Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT) (Aschenbrenner et al., 2000) erfasst.

d2-Aufmerksamkeitsbelastungstest (Brickenkamp, 2002):

Der d2-Aufmerksamkeitstest zählt zu den allgemeinen Leistungs- und Durchstreichtests. Er deckt 3 Aufmerksamkeitskomponenten ab:

- Tempo bzw. Quantität

- Qualität, d.h.: Güte, Sorgfalt und Genauigkeit
- Zeitlicher Verlauf

Die Konzentration eines Einzelnen ergibt sich aus der Kombination dieser drei Komponenten. Der Test besteht aus den Buchstaben *d* und *p*, welche in 14 Reihen zu je 47 Zeichen angeordnet sind und oben und/oder unten mit 1 bis 4 Strichen markiert sind. Die Aufgabe für die Untersuchungsperson besteht darin, dass sie nur die *d*- Buchstaben durchstreichen soll, welche mit zwei Strichen versehen sind. Nach 20 Sekunden muss in die nächste Zeile gewechselt werden, unabhängig davon, wie weit man in der vorherigen Zeile gekommen ist. Der Test wird so ausgewertet, dass nicht nur die Geschwindigkeit, sondern auch die Genauigkeit von Bedeutung ist.

Trail Making Test A und B (Reitan et al., 1992):

Der Trail Making Test (TMT) gehört zu den Standardtests bei der neuropsychologischen Diagnostik und wird in Teil A und Teil B eingeteilt. Teil A erfasst das psychomotorische Tempo, Teil B die kognitive Flexibilität. Bei Teil A befinden sich auf einem DIN A-4 Blatt Zahlen von 1-25, bei Teil B sind Zahlen von 1-13 im Wechsel mit Buchstaben von A-L auf einem Blatt verteilt. Die Aufgabe besteht darin, die Zahlen bzw. die Zahlen und Buchstaben, so schnell wie möglich in der richtigen Reihenfolge zu verbinden. Die beiden Durchgänge sollten hintereinander durchgeführt werden, wobei mit Teil A begonnen wird. Die benötigte Zeit wird mit der Stoppuhr gemessen und notiert. Braucht der Patient bei Teil A länger als 180 Sekunden oder bei Teil B länger als fünf Minuten, sollte der Test abgebrochen werden. Für die Auswertung wird als Rohwert (RW) die Zeit, gemessen in Sekunden, verwendet. Zur Vergleichbarkeit der Werte werden diese in Prozentränge (PR) umgerechnet.

Regensburger Wortflüssigkeits-Test (Aschenbrenner et al., 2000):

Die Wortflüssigkeit wird in einen phonematischen und einen semantischen Bereich aufgeteilt. Um den phonematischen Bereich zu testen werden die Patienten aufgefordert, innerhalb einer bestimmten Zeit (1 Minute) möglichst

viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „P“ oder wahlweise „M“ zu nennen. Für die semantische Wortflüssigkeit sollen die Patienten innerhalb einer bestimmten Zeit (1 Minute) „Tiere“ beziehungsweise „Lebensmittel“ aufzählen. Die Anzahl der Aufzählungen sind die Rohwerte. Diese werden zur besseren Vergleichbarkeit dann in Prozentränge umgewandelt.

II Sprache

Die Untersuchung der sprachlichen Funktionen der Teilnehmer wurde mit dem Boston Naming Test (BNT) (Kaplan et al., 1983) durchgeführt. Dieses Untersuchungsverfahren zählt zu den weltweit bekanntesten und am häufigsten verwendeten konfrontativen Benenntests. Inhalt des BNT sind 60 Objekte bzw. Items, die in schwarz-weißer Farbe abgebildet sind. Die Objekte sind Gegenstände mit unterschiedlichem Bekanntheitsgrad, die in steigendem Schwierigkeitsgrad angeordnet sind. Der Test wird bei Kindern unter zehn Jahren beim ersten Item begonnen, bei Personen über 10 Jahre beginnt man mit Item 30. Aufgabe ist es, die Bilder innerhalb von 20 Sekunden richtig zu benennen. Gelingt dies nicht, gibt der Versuchsleiter einen „semantischen cue“, d.h. man nennt der Person einen Verwendungszweck für den Gegenstand. Hiernach hat die Person dann erneut 20 Sekunden Zeit den Gegenstand zu benennen. Gelingt dies auch nach dem „semantischen cue“ nicht, gibt es noch die Möglichkeit einen „phonematischen cue“ zu geben. Man nennt die Anfangssilbe und gibt der Person die Möglichkeit das Wort innerhalb von 20 Sekunden zu benennen – die Antwort zählt dann aber nicht mehr als richtig. Die Anzahl der richtig benannten Bilder ergibt den Rohwert des Tests. Vorteile des Boston Naming Test sind die leichte Durchführbarkeit und Auswertbarkeit.

III Lernen und Gedächtnis

Zur Untersuchung der Gedächtnisfunktion wurden für die Studie der WMS-R (Wechsler, 1997), der VLMT (Helmstaedter et al., 2000) und der ROCF (Osterrieth, 1944) eingesetzt.

Wechsler Memory Scale - Revidierte Version (WMS-R):

Untertest Zahlenspanne:

Für unsere Testbatterie verwendeten wir einen verbalen Untertest, welcher die Merkspanne vorwärts als auch das Arbeitsgedächtnis (Merkspanne rückwärts) prüft. Für die Auswertung werden die Rohwerte in Prozentränge umgerechnet.

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT):

Der VLMT ist ein etablierter Test, der die Enkodierung von Wörtern, das Langzeitgedächtnis und die Wiedererkennung von Wörtern mit nachfolgender Distraction untersucht. Es existieren zwei Paralleltestformen für Wiederholungsuntersuchungen. Der Test besteht aus zwei Wortlisten mit 15 semantisch unabhängigen Wörtern sowie einer Wiedererkennungsliste mit 50 Wörtern. Diese beinhaltet neben den 30 Wörtern aus den zwei Listen zusätzlich 20 semantisch bzw. phonematisch den Listenwörtern ähnliche Distractionswörter. Die 15 Wörter der ersten Liste werden dem Patienten vorgelesen, danach soll er alle gemerkten Wörter wiedergeben. Dieser Durchgang wird insgesamt fünfmal wiederholt, wobei der Patient immer alle Wörter aufsagen soll. Nach dem fünften Durchgang wird dem Patienten eine Interferenzliste mit 15 unbekanntem Wörtern vorgelesen, die er nur einmal wiederholen soll. Danach wird er aufgefordert, die 15 Wörter aus der ersten Liste, ohne erneutes Vorlesen, aufzusagen (Durchgang 6). Nach 30 Minuten soll der Patient ein letztes Mal die Wörterliste frei wiedergeben (Durchgang 7). Danach wird ihm die Wiedererkennungsliste vorgelesen und der Patient soll nach jedem Wort sagen, ob es sich dabei um ein Wort aus der Ursprungsliste handelt oder nicht.

Nach Helmstaedter et al. (2001) können die im VLMT gemessenen Parameter den einzelnen Gedächtnisfunktionen zugeordnet werden. Der Enkodierungsleistung werden die sofortigen Reproduktionsleistungen (DG 1-5), dem Langzeitgedächtnis die freie Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung (DG 7), der Konsolidierung wird der Verlust nach zeitlicher Verzögerung (DG 5-7), sowie die korrigierte Wiedererkennungsleistung (W-F) zugeordnet.

Der VLMT ist in seiner Durchführung (ca. 20-25 Min. effektive Testzeit; inklusive halbstündiger Verzögerung ca. 50 bis 55 Minuten) und in seiner Auswertung zwar ein recht aufwändiger Test, jedoch verfügt er über eine hohe Objektivität, Reliabilität und Validität und findet deshalb häufig Verwendung. Die Rohwerte für die aufgezählten Parameter können anhand der Normwertetabelle in Prozentrangwerte umgewandelt werden. Um Übungseffekte auszuschließen, haben wir bei den Verlaufsuntersuchungen die Parallelförmigen verwendet.

Verzögerter Abruf der Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF):

Die Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) dient der Erfassung von visuell-räumlichen und visuokonstruktiven Fähigkeiten und dem figuralen Langzeitgedächtnis. Es handelt sich um eine komplexe geometrische Figur, bestehend aus 18 Details. Für unsere Studie haben wir die Originalversion (ROCF) und eine Parallelförmige (Medical College of Georgia Complex Figure 3) verwendet. Präoperativ und 12 Monate postoperativ wurde jeweils die Originalversion, bei der 3 Monate postoperativen Testung wurde die Parallelförmige verwendet.

Der verzögerte Abruf der zuvor gezeichneten Figur erfolgt nach 30 Minuten aus dem Gedächtnis. Jedes Detail wird hinsichtlich der Präsenz, der Platzierung und der Vollständigkeit mit 0-2 Punkten bewertet, sodass maximal 36 Punkte erreicht werden können. Berücksichtigt werden dabei die Bewertungsrichtlinien von Taylor (Spreen & Strauss, 1998).

IV Intelligenz

Zur Untersuchung der Intelligenz wurden für die Studie Untertests aus dem WIE (Wechsler Intelligenztest für Erwachsene) (Aster et al., 2006) eingesetzt. Die prämorbid verbale Intelligenz wurde mit dem MWT-B (Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Form B) (Lehrl, 1995) erfasst.

Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE):

Der WIE dient der Bestimmung der Intelligenz und besteht aus 14 Untertests, die wahlweise miteinander kombiniert werden können. Es handelt sich um die deutschsprachige Version des WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale III) von David Wechsler. Wir haben für die Studie eine etablierte Kurzform verwendet, welche in der Vorgängerversion des WIE validiert wurde (Schwarzkopf-Streit, 2000). Die Kurzform besteht aus drei Verbal- und zwei Handlungstests.

Die von uns verwendeten verbalen Tests bestehen aus dem Wortschatz-Test (WT), dem Test Gemeinsamkeitenfinden (GF) und dem Test Rechnerisches Denken (RD). Beim Wortschatz-Test muss der Patient 33 Wörter von aufsteigendem Schwierigkeitsgrad erklären, hierbei kommt es auf die Genauigkeit an. Beim Gemeinsamkeitenfinden werden vom Testleiter zwei Begriffe genannt, zu denen der Patient den passenden Oberbegriff nennen soll. Der Untertest Rechnerisches Denken umfasst 20 Rechenaufgaben mit steigendem Schwierigkeitsgrad, die vom Patienten im Kopf gelöst werden sollen.

Die nonverbalen Tests setzen sich aus den Untertests Bilderergänzen (BE) und dem Mosaik-Test (MT) zusammen. Beim Test Bilderergänzen werden dem Patienten 25 Bilder vorgelegt, auf denen immer ein normal dazugehöriger Teil fehlt, welchen die Patienten erkennen müssen. Beim Mosaik-Test bekommen die Patienten vier und später neun Würfel, die auf den Seiten ganz rot, ganz weiß oder jeweils zur Hälfte rot und weiß sind. Mit diesen Würfeln müssen vorgelegte Muster nachgebildet werden.

Insgesamt nimmt die Kurzform des WIE 30 bis 40 Minuten in Anspruch. Die gemessenen Rohwerte werden alterskorrigiert und in Wertepunkte umgerechnet. Aus diesen Wertepunkten lässt sich dann mit einer festgelegten Formel von Schwarzkopf-Streit (2000) der Intelligenzquotient wie folgt errechnen:

$$IQK = 5 \cdot (0,41 \text{ WS} + 0,30 \text{ MT} + 0,20 \text{ BE} + 0,19 \text{ GF} + 0,18 \text{ RD}) + 36$$

Die Korrelation zwischen der Kurzversion und der vollen Testversion liegt bei $r = 0.97$.

Mehrfach-Wortschatzintelligenztest B (MWT-B):

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest wird verwendet, um das sprachliche Intelligenzniveau von Erwachsenen im Alter von 20 bis 64 Jahren zu ermitteln. Da die Testwerte als altersstabil angenommen werden und auch nicht durch hirnorganisch bedingte Krankheitsverläufe verändert werden, kann durch den MWT-B die prämorbid verbale Intelligenz gemessen werden. Hierbei befinden sich auf einem DIN-A-4 Blatt fünf hintereinander aufgereihete Wörter, unter denen sich immer ein reelles und vier fiktive Wörter befinden. Der Patient muss das reelle Wort unterstreichen. Diese Wortreihen kommen 37-mal in aufsteigendem Schwierigkeitsgrad und ohne Wiederholungen vor. Die Bearbeitungszeit beträgt ca. fünf Minuten. Aus den Rohwerten lassen sich der IQ-Wert und der Prozentrang ableiten.

V Visuospatiale Funktionen

Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF):

Der Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) dient, wie unter Punkt III beschrieben, der Erfassung von visuell-räumlichen und visuokonstruktiven Fähigkeiten. Die Patienten bekommen ein Blatt vorgelegt, auf dem eine Strichzeichnung abgebildet ist. Diese sollen sie in der gleichen Größe und so

exakt wie möglich abzeichnen. Für das Abzeichnen sollte der Patient nicht länger als drei Minuten benötigen. Die Auswertung erfolgt nach demselben Prinzip wie unter Punkt III beschrieben.

2.2.6 Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und psychopathologischer Symptome

Zur Erfassung relevanter Bereiche der Lebensqualität bzw. psychopathologischer Symptome und ihrer möglichen Veränderung im Verlauf wurden den Patienten zu allen drei Testzeitpunkten validierte und etablierte Fragebögen vorgelegt. Sämtliche für die Studie verwendeten Fragebögen sind schon in früheren Studien zur Erfassung der Lebensqualität eingesetzt worden. Eingesetzt wurde das Beck-Depressions-Inventar (BDI, Beck et al., 1961), der Short Form-36 Health Survey (SF-36 Gesundheitsfragebogen, Bullinger & Kirchberger, 1998) und die Symptom-Checkliste-90-R (SCL-90-R, Derogatis, 2002). Patienten, die unter einer Akromegalie litten, erhielten zusätzlich den krankheitsspezifischen Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL, Webb et al., 2002).

Beck-Depressions-Inventar (BDI):

Der BDI ist ein psychologisches Testverfahren, das die Schwere depressiver Symptomatik im klinischen Bereich erfasst. Er besteht aus 21 Untergruppen (A-U), die die Selbsteinschätzung des Patienten zu Traurigkeit, Pessimismus, Schlaf, Selbstwertgefühl, Appetit, sozialem Rückzug usw. in den letzten vier Wochen abfragen. Es gibt pro Frage jeweils vier Antwortmöglichkeiten, von denen die zutreffendste Antwort angekreuzt werden soll. Der BDI ist aus einfachen Fragen zusammengesetzt, die klar formuliert sind und deren Bearbeitung insgesamt ca. 10 Minuten benötigt. Das Testverfahren erfüllt die Kriterien der Objektivität, Reliabilität und Validität. Pro Frage gibt es 0 bis 3 Punkte; je höher am Ende die erreichte Punktzahl ist, desto wahrscheinlicher liegt eine Depression vor. Bei einer Punktzahl zwischen 10 und 18 geht man von einer milden und bei Werten zwischen 19 und 29 Punkten von einer mäßig

ausgeprägten Depression aus. Werte ≥ 30 weisen auf eine schwere Depression hin.

Short Form-36 Gesundheitsfragebogen (SF-36):

Der SF36 ist ein individueller Gesundheitsfragebogen, der es dem Patienten ermöglicht, seine körperliche und psychische Gesundheit während der vergangenen sieben Tage selbst einzuschätzen. Er erfasst die folgenden acht Dimensionen der Gesundheit:

- Vitalität
- Körperliche Funktionsfähigkeit
- Körperliche Schmerzen
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
- Körperliche Rollenfunktion
- Emotionale Rollenfunktion
- Soziale Funktionsfähigkeit
- Psychisches Wohlbefinden

Die Patienten haben je nach Item zwei bis sechs Antwortmöglichkeiten, von denen immer nur eine angekreuzt werden soll. Der Fragebogen hat eine hohe Objektivität, Reliabilität und Validität. Hohe Werte gehen mit einer guten Lebensqualität einher. Die Rohwerte für die aufgezählten Parameter wurden anhand der Normwertetabelle in Prozentrangwerte umgewandelt.

Symptom-Checkliste-90-R (SCL-90-R):

Der SCL-90-R wird sehr häufig als Fragebogen zur Erfassung der subjektiv empfundenen Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome eingesetzt. In den neun Skalen werden mittels 90 Fragen folgende Bereiche abgedeckt: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus. Die Patienten bekommen 90 verschiedene Symptome (Items) genannt, für die sie angeben sollen, wie stark sie während der letzten Woche dadurch beeinträchtigt waren. Für jedes Symptom können die Patienten von null (überhaupt nicht) bis vier (sehr stark) eine Antwort ankreuzen. Neben den einzelnen Skalen geben drei globale

Kennwerte Auskunft über das Antwortverhalten bei allen Items. Der GSI misst die grundsätzliche psychische Belastung, der PSDI misst die Intensität der Antworten und der PST gibt Auskunft über die Anzahl der Symptome, bei denen eine Belastung vorliegt. Hohe Werte gehen mit einer hohen Ausprägung der psychischen Symptomatik einher. Die Rohwerte für die aufgezählten Parameter wurden anhand der Normwertetabelle in Prozentrangwerte umgewandelt.

Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL):

Hierbei handelt es sich um einen gesundheitsspezifischen Fragebogen für Patienten mit Akromegalie. Der Fragebogen besteht aus 22 Items und soll die Lebensqualität seit Auftreten der Erkrankung erfassen. Folgende Domänen der Lebensqualität werden durch den AcroQoL abgedeckt: physisches Befinden, psychisches Befinden, äußere Erscheinung und persönliche Beziehungen. Hohe Werte gehen mit einer guten Lebensqualität einher.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen der Ergebnisse erfolgte mit SPSS (Statistical Package for Social Sciences), Version 20 für Windows. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden das arithmetische Mittel, die Standardabweichung sowie das Minimum und das Maximum bestimmt.

Zum Vergleich zweier abhängiger Mittelwerte (z.B. Vergleich zwischen den Untersuchungszeitpunkten) wurde der t-Test für abhängige Stichproben (engl. paired t-test) verwendet. Zur Überprüfung, ob es zwischen den einzelnen Krankheitsbildern signifikante Unterschiede bezüglich der Mittelwerte gibt, wurden einfaktorielle Varianzanalysen (engl. Analysis of variance, ANOVA) durchgeführt. Um Gruppenunterschiede zu spezifizieren, wurden im Anschluss an die ANOVAs Post-hoc-Tests mit Adjustierung nach Bonferroni durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Analysen eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ festgelegt. Da bei der deskriptiven Statistik für die Gesamtgruppe der Datensatz (M1) mehrfach verwendet wurde,

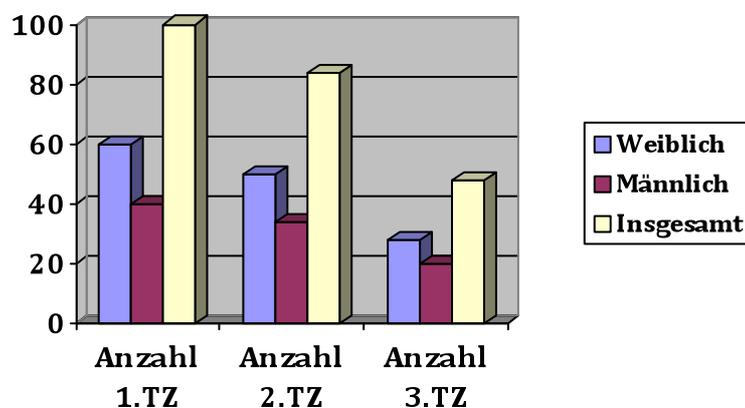
wurde für multiple Vergleiche nach Bonferroni korrigiert. Hieraus ergab sich ein Signifikanzniveau von $p < 0.025$.

3 Ergebnisse

3.1 Alter und Geschlechtsverteilung

Beim ersten Untersuchungszeitpunkt befanden sich unter den 100 Studienteilnehmern 60 Frauen (60%) und 40 Männer (40%). Zur zweiten Untersuchung waren es insgesamt 84 Studienteilnehmer mit einem Anteil von 50 Frauen (59,5%) und 34 Männern (40,5%) und beim dritten Untersuchungszeitpunkt waren unter den 48 Teilnehmern 28 Frauen (58,3%) und 20 Männer (41,7%) vertreten.

Abbildung 2: Geschlechterverteilung unter den Patienten



Bemerkung: 1.TZ = 1. Testzeitpunkt: präoperativ
2.TZ = 2. Testzeitpunkt: 3 Monate postoperativ
3.TZ = 3. Testzeitpunkt: 12 Monate postoperativ

Im Patientenkollektiv lag das mittlere Alter zu Beginn der Studie bei $45,0 \pm 15,7$ Jahren. Das Minimum war ein Alter von 17 Jahren, das Maximum waren 81 Jahre. Die mittleren Bildungsjahre lagen bei $13,2 \pm 2,7$. Das Minimum waren 5 Bildungsjahre, das Maximum 20 Bildungsjahre. Entsprechend lag der mittlere prämorbid IQ im MWT-B Wortschatztest bei $108,5 \pm 15,2$.

3.2 Diagnose

Die Anzahl der hormoninaktiven Hypophysenadenome sowie der hormonproduzierenden Hypophysenadenome zum jeweiligen Testzeitpunkt sind in den Tabellen 4 -11 aufgeführt.

Bei 97 Patienten (97%) erfolgte eine transsphenoidale Operation, lediglich bei 3 Patienten (3%) war ein transkranieller Zugang notwendig.

3.3 Auswertung der Gesamtgruppe

In den folgenden Unterkapiteln werden die Daten der einzelnen Testverfahren tabellarisch aufgeführt und im zeitlichen Verlauf miteinander verglichen. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden die in den Testverfahren erhobenen Rohwerte (Normwertetabellen vorausgesetzt) in Prozentrangwerte umgewandelt. Die Mittelwerte in den Tabellen stellen Prozentrangwerte dar und sind demnach alterskorrigiert. p_1 bezieht sich auf den Unterschied zwischen dem präoperativen Testzeitpunkt (1. TZ) und dem drei Monate postoperativen Testzeitpunkt (2. TZ). p_2 stellt den Unterschied zwischen dem ersten Testzeitpunkt und der 12 Monate postoperativen Testung (3. TZ) dar. Hierbei wird von der Gesamtgruppe ausgegangen und nicht zwischen den einzelnen Krankheitsbildern unterschieden. Für multiple Vergleiche wurde nach Bonferroni korrigiert. Hieraus ergibt sich für die Gesamtgruppe ein Signifikanzniveau von $p < 0.025$.

3.3.1 Deskriptive Statistik

3.3.1.1 Neuropsychologischer Aufgabenteil

In Tabelle 2 sind die Mittelwerte sowie die Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten dargestellt.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik der Gesamtgruppe; Neuropsychologischer Aufgabenteil

Test	M ₁ (SD)	M ₂ (SD)	p ₁	M ₃ (SD)	p ₂
	n = 100	n = 84		n = 48	
d2 Test					
Tempo	40,0 (31,9)	45,7 (32,7)	0.029	53,5 (34,5)	0.295
Sorgfalt	44,1 (28,4)	48,3 (29,8)	0.135	50,5 (29,7)	0.069
Konzentrationsleistung	39,5 (29,9)	45,3 (33,2)	0.025	54,1 (32,4)	0.026
Trail Making Test					
TMT A	40,8 (30,7)	50,0 (28,6)	0.097	51,5 (33,6)	0.597
TMT B	36,5 (30,4)	47,8 (32,0)	0.028	51,8 (32,9)	0.120
Wortflüssigkeit					
Semantisch	53,5 (31,1)	63,8 (29,3)	0.392	62,1 (29,8)	0.231
Phonematisch	52,1 (29,7)	53,6 (29,9)	0.311	65,8 (26,4)	0.001
Boston Naming Test					
BNT	39,2 (28,1)	61,6 (25,3)	0.0001	66,2 (23,7)	0.0001
Wechsler Memory Scale					
Vorwärtsdurchgang	51,2 (31,6)	67,8 (30,7)	0.001	71,0 (27,9)	0.0001
Rückwärtsdurchgang	42,0 (29,3)	58,2 (30,6)	0.002	60,3 (28,6)	0.0001
VLMT					
Durchgang 1-5	44,7 (31,2)	54,8 (33,6)	0.160	44,3 (32,3)	0.505
Durchgang 7	40,1 (29,5)	45,2 (32,2)	0.938	42,0 (31,3)	0.530
Durchgang 5-7	41,1 (31,2)	35,9 (28,0)	0.221	40,0 (31,0)	0.615
W-F	51,5 (30,6)	59,5 (30,7)	0.134	58,1 (29,9)	0.147
ROCF					
copy	65,5 (27,1)	77,1 (17,5)	0.016	78,3 (19,9)	0.041
recall	53,8 (27,9)	69,8 (24,4)	0.004	77,4 (24,5)	0.0001
WIE					
Bilderergänzen	49,8 (28,5)	74,4 (25,1)	0.0001	84,5 (23,3)	0.0001
Wortschatz-Test	36,1 (27,8)	37,5 (25,0)	0.240	46,5 (27,2)	0.421
Mosaik-Test	38,0 (31,4)	51,1 (33,3)	0.002	54,4 (32,0)	0.686
Gemeinsamkeitenfinden	36,6 (28,1)	43,5 (26,2)	0.189	48,5 (19,1)	0.284
Rechnerisches Denken	50,8 (33,1)	69,1 (32,9)	0.0001	71,8 (28,4)	0.091
IQ	94,2 (15,1)	100,5 (16,8)	0.0001	107,3 (12,9)	0.064

Anmerkung: SD= Standardabweichung, jeweils als Zahl in der Klammer angegeben, M₁/M₂/M₃ sind die Mittelwerte zum präoperativen, 3 Monate postoperativen und 12 Monate postoperativen Testzeitpunkt, p₁ bezieht sich auf den Unterschied zwischen 1.TZ und 2.TZ, p₂ bezieht sich auf den Unterschied zwischen 1.TZ und 3.TZ

In der Gesamtgruppe konnte beim d2-Test bei der Konzentrationsleistung (KL) nach drei Monaten ($M_2 = 45,3$) eine signifikante Verbesserung verglichen zum ersten Testzeitpunkt ($M_1 = 39,5$) festgestellt werden. Die Durchführungsgeschwindigkeit und die Sorgfalt blieben ohne signifikante Verbesserung.

Beim TMT-A konnte nach drei Monaten ($M_2 = 50,0$) und nach 12 Monaten ($M_3 = 51,5$) keine signifikante Verbesserung unter den Patienten festgestellt werden. Beim TMT-B, der die rasche kognitive Flexibilität erfasst, wurden die Patienten ebenfalls weder zwischen dem ersten Testzeitpunkt ($M_1 = 36,5$) und dem zweiten Testzeitpunkt ($M_2 = 47,8$), noch zwischen dem ersten und dem dritten Testzeitpunkt ($M_3 = 51,8$) signifikant besser.

Bei der semantischen Wortflüssigkeit gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten. Im phonematischen Teil war der Unterschied zwischen dem ersten Testzeitpunkt ($M_1 = 52,1$) und dem dritten Testzeitpunkt ($M_3 = 65,8$) hochsignifikant ($p < 0.01$). Dies weist auf eine Verbesserung des divergenten problemlösenden Denkens bzw. der flexiblen Anwendung von Strategien hin.

Beim Boston Naming Test verbesserten sich die Mittelwerte der Patienten bereits nach 3 und 12 Monaten ($p < 0.01$) hochsignifikant. Hier muss jedoch ein möglicher Übungseffekt mitberücksichtigt werden, welcher das Ergebnis in eine positive Richtung verfälschen könnte.

Signifikant waren alle Werte für die verbale Merkspanne und das verbale Arbeitsgedächtnis, welche mittels des Wechsler Memory Scale-Revidierte Version (WMS-R) untersucht wurden. Im Vorwärtsthroughgang und im Rückwärtsthroughgang waren $p < 0.01$. Hier lag also bereits nach drei Monaten eine hochsignifikante Verbesserung vor, welche auch nach 12 Monaten weiter beobachtet werden konnte.

Beim Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) ließ sich weder im Vergleich von Durchgang 1 bis 5 (Gesamtleistung beim Enkodieren), noch bei den anderen Parametern (verzögerter Abruf im Durchgang 7, Wiedererkennung) eine signifikante Veränderung beobachten.

Bei der Kopie der Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) und der Medical College of Georgia Complex Figure 3 finden sich zwischen dem 1. und 2. Testzeitpunkt signifikante Ergebnisse ($M_1 = 65,5$; $M_2 = 77,1$) ($p_1 < 0.025$).

Eine signifikante Verbesserung findet sich auch beim verzögerten Abruf der Figuren. Sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Verlaufsuntersuchung schnitten die Patienten hochsignifikant besser als bei der präoperativen Untersuchung ab ($M_1 = 53,8$; $M_2 = 69,8$; $M_3 = 77,4$) ($p < 0.01$).

Bei den Untertests aus dem Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE) ließen sich sehr unterschiedliche Entwicklungen in den einzelnen Aufgabenbereichen feststellen. Beim Bilderergänzen war sowohl der Vergleich zwischen dem ersten Testzeitpunkt ($M_1 = 49,8$) und dem zweiten Testzeitpunkt ($M_2 = 74,4$), als auch zwischen dem ersten Testzeitpunkt ($M_1 = 49,8$) und dem dritten Testzeitpunkt ($M_3 = 84,5$) ($p < 0.01$) hochsignifikant. Die Patienten weisen drei Monate postoperativ eine deutliche Steigerung auf, möglicherweise spielt hier ein gewisser Lerneffekt eine Rolle, da den Patienten immer dieselben Bilder vorgelegt wurden.

Beim Wortschatz-Test sowie beim Gemeinsamkeitenfinden wurden weder nach 3 noch nach 12 Monaten signifikante Veränderungen festgestellt. Im Mosaik-Test wurde nach drei Monaten ($M_2 = 51,1$) eine hochsignifikante Verbesserung beobachtet ($p < 0.01$). Auch im Rechnerischen Denken haben sich die Patienten drei Monate postoperativ ($M_2 = 69,1$) hochsignifikant ($p < 0.01$) verbessert.

Bezüglich des Intelligenzquotienten in der Kurzform des WIE stellt sich beim Vergleich zwischen den Mittelwerten drei Monate postoperativ ($M_2 = 100,5$) eine signifikante Verbesserung ein ($p < 0.01$). Auch hier sollte erwähnt werden, dass ein kurzer Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten gewisse Lerneffekte

impliziert. Dennoch spricht eine tendenzielle Verbesserung des IQ-Wertes für einen positiven Effekt des neurochirurgischen Eingriffs auf das allgemeine kognitive Leistungsvermögen.

3.3.1.2 Lebensqualität und Psychopathologie

In Tabelle 3 sind die Mittelwerte der Skalen, welche die Patienten zum ersten, zum zweiten und zum dritten Testzeitpunkt in den Fragebögen erzielt haben, sowie die jeweiligen beiden Signifikanzwerte p_1 (Unterschied zwischen dem ersten und dem zweiten Testzeitpunkt) und p_2 (Unterschied zwischen dem ersten und dem dritten Testzeitpunkt) dargestellt. Die Mittelwerte in den Tabellen stellen in den Testverfahren SF-36 und SCL-90-R Prozentrangwerte dar und sind demnach alters- und geschlechtskorrigiert. Rohwerte wurden beim BDI und AcroQoL angegeben.

Das Signifikanzniveau liegt hier ebenfalls nach Adjustierung nach Bonferroni bei $p < 0.025$.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der Gesamtgruppe; Lebensqualität und Psychopathologie

Fragebogen	M ₁ (SD) n = 100	M ₂ (SD) n = 84	p ₁	M ₃ (SD) n = 48	p ₂
BDI					
BDI	11,2 (12,2)	5,4 (6,3)	0.000	6,6 (9,0)	0.033
SF-36					
Körperliche Funktion	36,7 (32,3)	41,5(30,6)	0.340	47,1 (28,3)	0.074
Körperliche Rollfunktion	38,3 (32,5)	43,4 (30,8)	0.366	44,1 (32,9)	0.106
Schmerzen	37,4 (28,1)	41,3 (26,7)	0.062	46,0 (27,4)	0.005
Allgemeine Gesundheit	29,8 (26,6)	41,2 (31,5)	0.017	43,3 (33,8)	0.025
Vitalität	31,1 (30,5)	41,4 (30,6)	0.030	43,5 (31,9)	0.101
Soziale Funktionsfähigkeit	31,8 (29,6)	46,7 (30,4)	0.0001	42,7 (31,6)	0.066
Emotionale Rollenfunktion	35,7 (30,5)	46,8 (27,6)	0.005	44,1 (29,9)	0.017
Psychisches Wohlbefinden	32,3 (30,1)	45,6 (31,9)	0.0001	48,7 (33,7)	0.007
SCL-90-R					
Somatisierung	65,7 (27,7)	52,9 (30,2)	0.0001	55,0 (32,3)	0.004
Zwanghaftigkeit	66,4 (27,7)	51,5 (32,3)	0.0001	54,0 (34,7)	0.001
Unsicherheit	55,7 (29,7)	46,8 (30,1)	0.003	48,7 (31,7)	0.020
Depressivität	67,5 (26,2)	50,0 (29,8)	0.0001	46,8 (31,9)	0.0001
Ängstlichkeit	66,4 (26,5)	47,3 (31,6)	0.0001	46,0 (30,8)	0.0001
Agressivität	57,2(27,4)	46,9 (28,9)	0.0001	49,1 (30,5)	0.021
Phobische Angst	51,4 (28,1)	47,2 (27,8)	0.190	43,2 (27,2)	0.416
Paranoid. Denken	45,1 (29,8)	40,7 (27,3)	0.304	42,6 (28,9)	0.128
Psychotizismus	60,2 (26,8)	45,7 (26,6)	0.0001	46,4 (27,9)	0.005
SCL-GSI	63,8 (26,4)	48,3 (31,4)	0.0001	48,4 (33,0)	0.0001
SCL-PST	61,3 (25,6)	47,8 (31,0)	0.0001	48,6 (32,8)	0.0001
SCL-PSDI	66,6 (27,8)	49,5 (31,1)	0.0001	49,9 (33,6)	0.0001
AcroQoL					
Gesamtscore	63,1 (18,2)	68,4 (22,7)	0.348	61,8 (20,4)	0.298
Physisches Befinden	59,4 (25,4)	67,1 (19,7)	0.255	65,0 (24,8)	0.192
Psychisches Befinden	64,0 (19,5)	70,3 (15,9)	0.103	62,2 (17,4)	0.358
Persönliche Beziehung	76,6 (21,7)	76,6 (22,4)	0.564	74,3 (16,5)	0.541

Anmerkung: SD= Standardabweichung, jeweils als Zahl in der Klammer, M₁/M₂/M₃ sind die Mittelwerte zum präoperativen, 3 Monate postoperativen und 12 Monate postoperativen Testzeitpunkt, p₁ bezieht sich auf den Unterschied zwischen 1.TZ und 2.TZ, p₂ bezieht sich auf den Unterschied zwischen 1.TZ und 3.TZ. Beim BDI und AcroQoL sind Rohwerte angegeben, beim SF-36 und SCL-90-R Prozentrangwerte; Höhere Werte beim BDI und SCL-90-R bedeuten eine stärkere Ausprägung der Symptome. Der AcroQoL gilt nur für Patienten mit Akromegalie.

Die Ergebnisse des Beck-Depressions-Inventars (BDI) zeigen deutlich, dass bei den meisten Patienten schon drei Monate postoperativ ($M_2 = 5,4$) die präoperativ bestehenden depressiven Symptome zurückgegangen sind ($p < 0.01$) und 12 Monate postoperativ ($M_3 = 6,6$) die Verbesserung weiterhin signifikant bestehen bleibt ($p < 0.025$).

Die Selbsteinschätzung über die körperliche und psychische Gesundheit, welche Inhalt des Short Form Health Survey (SF-36) ist, hat sich in fast allen acht Dimensionen signifikant über den Untersuchungszeitraum verbessert (siehe Tabelle 3). In den meisten Skalen werden Verbesserungen bereits nach 3 Monaten sichtbar und bleiben konstant nach 12 Monaten. Interessanterweise ergaben sich keine signifikanten Veränderungen in den körperlichen Dimensionen (Körperliche Funktion, Körperliche Rollenfunktion), sodass die Veränderungen hauptsächlich die psychische Gesundheit betreffen.

In sieben der neun Skalen der Symptom-Checkliste-90-R (SCL-90-R) waren sowohl p_1 als auch p_2 hochsignifikant im Mittelwertvergleich (Mittelwerte siehe Tabelle 3). Die Patienten gaben schon drei Monate nach der Operation an, weniger Beschwerden bzw. Probleme mit sich und ihrer Umwelt zu haben. Lediglich bei den Skalen Phobische Angst und Paranoides Denken konnte keine signifikante Verbesserung erzielt werden (jeweils $p > 0.05$). Die globalen Kennwerte (GSI, PST und PSDI) waren im Mittelwertvergleich zu beiden Nachbeobachtungszeitpunkten hoch signifikant ($p < 0.01$) und zeigen eine positive Entwicklung bezüglich psychopathologischer Symptome bei den Patienten.

Bei den 20 Patienten, die unter einer Akromegalie litten und zusätzlich den AcroQoL Bogen ausfüllten, ließen sich bei den Folgeuntersuchungen 3 und 12 Monate nach der Operation keine signifikanten Unterschiede in ihrer mit diesem Instrument gemessenen Lebensqualität beobachten, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit als Folge der zu kleinen Stichprobe zu werten ist.

3.4 Auswertung der einzelnen Krankheitsbilder

Es wurden für die einzelnen Krankheitsbilder deskriptive Statistiken erstellt. Zusätzlich haben wir für alle Krankheitsgruppen t-Tests für abhängige Stichproben durchgeführt. Hierbei wurde immer der Mittelwert vom präoperativen Testzeitpunkt mit dem Mittelwert vom drei Monate postoperativen Testzeitpunkt verglichen.

Ein Vergleich mit dem dritten Untersuchungszeitpunkt wurde aufgrund der kleinen Fallzahl nicht durchgeführt. Es zeigte sich allerdings bei den vorhergehenden Analysen, dass die entscheidenden Veränderungen bereits innerhalb der ersten 3 Monate eintreten. In den folgenden Tabellen sind die Mittelwerte zum ersten (M_1) und zum zweiten Testzeitpunkt (M_2) mit den dazugehörigen Standardabweichungen, der t-Wert mit dem dazugehörigen Freiheitsgrad (df) aufgeführt. Die signifikanten Unterschiede werden immer im folgenden Absatz erläutert.

3.4.1 Deskriptive Statistik und t-Test für M. Cushing

3.4.1.1 Neuropsychologischer Aufgabenteil

In Tabelle 4 sind alle Werte der deskriptiven Statistik und die t-Tests aufgeführt.

**Tabelle 4: Deskriptive Statistik und t-Tests für M. Cushing;
Neuropsychologischer Aufgabenteil**

Test	M ₁ (SD)	M ₂ (SD)	t (df)	p
	n = 15	n = 12		
d2 Test				
Tempo	38,6 (40,3)	54,8 (40,1)	-0,21 (6)	0.839
Sorgfalt	40,9 (30,1)	43,8 (29,5)	-1,32 (6)	0.236
Konzentrationsleistung	34,5 (34,3)	50,3 (43,0)	-0,74 (6)	0.480
Trail Making Test				
Version A	21,5 (30,6)	44,6 (27,0)	-0,87 (5)	0.423
Version B	21,2 (29,6)	53,5 (35,5)	-3,08 (6)	0.022
Wortflüssigkeit				
Semantisch	46,9 (30,7)	66,9 (18,3)	-0,98 (5)	0.372
Phonematisch	50,6 (27,4)	59,1 (30,8)	-0,55 (5)	0.605
Boston Naming Test				
BNT	43,4 (29,6)	70,9 (22,7)	-2,05 (3)	0.132
Wechsler Memory Scale				
Vorwärtsdurchgang	41,9 (33,2)	71,9 (31,4)	-1,40 (6)	0.210
Rückwärtsdurchgang	39,3 (28,5)	59,1 (27,6)	-2,87 (6)	0.028
VLMT				
Durchgang 1-5	33,6 (40,2)	63,1 (37,9)	-1,33 (6)	0.233
Durchgang 7	32,3 (34,4)	63,1 (36,3)	-1,41 (6)	0.208
Durchgang 5-7	43,5 (38,3)	55,6 (30,6)	-0,56 (6)	0.597
W-F	45,9 (37,1)	65,6 (28,3)	- 0,30 (6)	0.772
ROCF				
Copy	58,8 (31,3)	84,3 (5,9)	-1,27 (6)	0.250
Recall	55,1 (26,2)	71,5 (28,5)	-0,67 (6)	0.530
WIE				
Bilderergänzen	41,8 (33,5)	87,9 (11,9)	-2,76 (4)	0.051
Wortschatz-Test	39,6 (33,6)	45,0 (27,2)	0,32 (3)	0.769
Mosaik-Test	37,9 (38,7)	57,0 (38,5)	-0,90 (4)	0.418
Gemeinsamkeitenfinden	29,4 (30,7)	49,6 (28,3)	-1,17 (3)	0.326
Rechnerisches Denken	36,3 (30,2)	67,2 (37,1)	-1,59 (3)	0.210
IQ	94,1 (19,0)	106,0 (17,8)	-2,66 (3)	0.076

Anmerkung: SD= Standardabweichung, jeweils als Zahl in der Klammer angegeben, M₁/M₂ sind die Mittelwerte zum präoperativen und 3 Monate postoperativen Testzeitpunkt, p bezieht sich auf den Unterschied zwischen 1.TZ und 2.TZ, Df = degree of freedom.

Signifikant verbessert haben sich die Patienten mit M. Cushing 3 Monate nach dem Eingriff bei der kognitiven Flexibilität (TMT-B) und bei den Arbeitsgedächtnisleistungen (WMS-R Rückwärtsdurchgang) ($p < 0.05$), womit sich Verbesserungen in den Exekutivfunktionen ergeben. In allen anderen Bereichen waren keine signifikanten Unterschiede zu beobachten. Dies lag möglicherweise daran, dass die Stichprobe sehr klein ist und die Effekte dadurch nicht signifikant werden (jeweils $p > 0.05$).

3.4.1.2 Lebensqualität und Psychopathologie

In Tabelle 5 sind alle Werte der deskriptiven Statistik und die t-Tests aufgeführt.

Drei Monate nach dem Eingriff finden sich hochsignifikante Unterschiede zum präoperativen Zeitpunkt bezüglich der Depression (BDI, $p < 0.01$) und signifikante Unterschiede beim Mittelwertvergleich der emotionalen Rollenfunktion ($p < 0.05$). Zusätzlich bestand ein hochsignifikanter Unterschied beim globalen Kennwert PSDI ($p < 0.01$) zwischen dem ersten und dem zweiten Untersuchungszeitpunkt (siehe Tabelle 5). Auch hier gilt generell, dass gewisse Effekte aufgrund der kleinen Stichprobe nicht signifikant werden.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik und t-Tests für M. Cushing; Lebensqualität und Psychopathologie

Fragebogen	M ₁ (SD)	M ₂ (SD)	t (df)	p
	n = 15	n = 12		
BDI				
BDI	19,8 (7,80)	10,9 (6,8)	3,2 (10)	0.010
SF-36				
Körperliche Funktion	6,00 (19,8)	14,9 (25,6)	-1,59 (11)	0.141
Körperliche Rollenfunktion	13,5 (21,2)	17,0 (29,6)	- 0,73 (10)	0.481
Schmerzen	26,0 (27,5)	18,9 (20,8)	0,78 (10)	0.451
Allgemeine Gesundheit	9,50 (8,20)	19,6 (24,9)	-1,44 (11)	0.177
Vitalität	7,70 (15,2)	20,3 (26,9)	-1,42 (11)	0.183
Soziale Funktionsfähigkeit	10,4 (15,7)	21,9 (28,6)	-1,57 (10)	0.149
Emotionale Rollenfunktion	12,8 (26,4)	35,6 (30,8)	-2,47 (10)	0.033
Psychisches Wohlbefinden	11,7 (19,4)	19,8 (27,4)	-0,81 (11)	0.436
SCL-90-R				
Somatisierung	85,0 (16,8)	80,5 (28,1)	0,70 (10)	0.502
Zwang	86,7 (14,8)	73,3 (26,6)	1,59 (10)	0.143
Unsicherheit	75,2 (28,4)	63,3 (27,7)	1,12 (10)	0.274
Depressivität	86,2 (16,1)	71,7 (28,3)	1,46 (10)	0.174
Ängstlichkeit	87,8 (16,0)	79,3 (26,6)	0,96 (10)	0.359
Aggressivität	78,1 (23,8)	64,1 (33,4)	2,19 (10)	0.054
Phobische Angst	74,3 (29,6)	71,8 (31,3)	0,02 (10)	0.981
Paranoides Denken	56,1 (38,0)	48,5 (31,6)	1,25 (10)	0.239
Psychotizismus	81,6 (22,8)	69,8 (25,3)	1,66 (10)	0.129
SCL-GSI	83,5 (19,4)	76,3 (27,5)	0,69 (10)	0.507
SCL-PST	77,2 (22,7)	75,6 (27,3)	0,29 (10)	0.779
SCL-PSDI	90,9 (9,00)	63,5 (28,6)	3,56 (10)	0.005

Anmerkung: SD= Standardabweichung, jeweils als Zahl in der Klammer angegeben, M₁/M₂ sind die Mittelwerte zum präoperativen und 3 Monate postoperativen Testzeitpunkt, p bezieht sich auf den Unterschied zwischen 1.TZ und 2.TZ, Beim BDI sind Rohwerte angegeben, beim SF-36 und SCL-90-R Prozentrangwerte; Höhere Werte beim BDI und SCL-90-R bedeuten eine stärkere Ausprägung der Symptome, Df = degree of freedom.

3.4.2 Deskriptive Statistik und t-Test für Akromegalie

3.4.2.1 Neuropsychologischer Aufgabenteil

In Tabelle 6 sind alle Werte für die deskriptive Statistik und die t-Tests aufgeführt.

Bezüglich der Benennleistungen (BNT) und der verbalen Merkspanne (WMS-R), finden sich signifikante ($p < 0.05$), für den IQ im WIE sogar hochsignifikante ($p < 0.01$) Verbesserungen beim Mittelwertvergleich zwischen dem präoperativen Testzeitpunkt und dem drei Monate postoperativen Testzeitpunkt (Mittelwerte siehe Tabelle 6). Sowohl beim Benenntest als auch beim Intelligenztest können Wiederholungseffekte nicht ausgeschlossen werden.

**Tabelle 6: Deskriptive Statistik und t-Tests für Akromegalie;
Neuropsychologischer Aufgabenteil**

Test	M ₁ (SD)	M ₂ (SD)	t (df)	p
	n = 20	n = 16		
d2 Test				
Tempo	54,9 (34,8)	53,3 (38,7)	-0,14 (11)	0.891
Sorgfalt	44,9 (23,4)	49,3 (33,5)	-0,23 (11)	0.820
Konzentrationsleistung	51,5 (32,8)	52,1 (40,4)	0,31 (11)	0.762
Trail Making Test				
Version A	51,2 (33,6)	59,2 (31,0)	-0,68 (11)	0.512
Version B	44,5 (31,9)	55,2 (29,2)	-0,95 (12)	0.363
Wortflüssigkeit				
Semantisch	51,0 (27,5)	61,8 (28,9)	-1,76 (11)	0.107
Phonematisch	54,4 (29,5)	64,8 (32,1)	-0,82 (12)	0.431
Boston Naming Test				
BNT	29,0 (23,0)	59,7 (19,5)	-3,01 (7)	0.020
Wechsler Memory Scale				
Vorwärtsdurchgang	42,4 (31,9)	66,4 (28,3)	-2,59 (9)	0.029
Rückwärtsdurchgang	41,8 (30,2)	59,0 (26,0)	-1,14 (9)	0.282
VLMT				
Durchgang 1-5	50,2 (30,2)	54,6 (33,0)	-0,77 (9)	0.460
Durchgang 7	52,3 (30,5)	51,3 (31,6)	1,19 (9)	0.264
Durchgang 5-7	48,8 (31,0)	40,0 (29,0)	0,91 (9)	0.385
W-F	60,0 (27,4)	61,7 (30,9)	-0,26 (9)	0.798
ROCF				
Copy	67,0 (27,5)	73,3 (24,0)	-0,52 (12)	0.615
Recall	55,8 (31,5)	67,5 (28,5)	-0,53 (11)	0.610
WIE				
Bilderergänzen	49,4 (28,1)	77,3 (28,4)	-2,24 (8)	0.056
Wortschatz-Test	44,9 (30,0)	49,8 (27,6)	-1,86 (5)	0.122
Mosaik-Test	48,0 (31,1)	65,0 (32,3)	-1,49 (9)	0.170
Gemeinsamkeitenfinden	47,7 (31,0)	48,4 (30,5)	0,71 (6)	0.503
Rechnerisches Denken	61,2 (32,9)	86,2 (11,9)	-1,46 (4)	0.218
IQ	99,0 (15,5)	112,2 (13,5)	-4,92 (4)	0.008

Anmerkung: SD= Standardabweichung, jeweils als Zahl in der Klammer angegeben, M₁/M₂ sind die Mittelwerte zum präoperativen und 3 Monate postoperativen Testzeitpunkt, p bezieht sich auf den Unterschied zwischen 1.TZ und 2.TZ., Df = degree of freedom.

3.4.2.2 Lebensqualität und Psychopathologie

In Tabelle 7 sind alle Werte für die deskriptive Statistik und die t-Tests aufgeführt.

Bei der Beantwortung der Fragebögen konnte in der Auswertung schon nach drei Monaten in fast allen Bereichen eine signifikante Verbesserung des psychischen Wohlbefindens festgestellt werden.

Im BDI besteht nach drei Monaten eine tendenzielle Verbesserung ($p = 0.064$). Signifikante ($p < 0.05$) bis hochsignifikante ($p < 0.01$) Verbesserungen ergaben sich in folgenden Bereichen des SF-36: Schmerzen, Allgemeine Gesundheit und Soziale Funktionsfähigkeit. Bei dem SCL-90-R waren bis auf die Dimensionen Somatisierung, Phobische Angst und Paranoides Denken die Ergebnisse in allen übrigen Dimensionen signifikant besser (jeweils $p < 0.05$). Im AcroQol, welcher ein spezieller Fragebogen für die Erfassung der Lebensqualität von Akromegaliepatienten ist, ergab sich eine signifikante Verbesserung in der Dimension Appearance (äußeres Erscheinungsbild) nach 3 Monaten ($p < 0.05$) (Mittelwerte siehe Tabelle 7).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass Patienten mit Akromegalie ihre psychische und körperliche Situation schon drei Monate postoperativ deutlich besser einschätzen.

**Tabelle 7: Deskriptive Statistik und t-Tests für Akromegalie;
Lebensqualität und Psychopathologie**

Fragebogen	M ₁ (SD)	M ₂ (SD)	t (df)	p
	n= 20	n = 16		
BDI				
BDI	12,5 (10,3)	6,2 (7,8)	2,01 (14)	0.064
SF-36				
Körperliche Funktion	34,8 (33,5)	47,1 (36,1)	-1,20 (12)	0.253
Körperliche Rollfunktion	43,2 (32,0)	40,5 (31,9)	0,38 (12)	0.712
Schmerzen	30,8 (26,1)	47,5 (24,7)	-2,56 (12)	0.025
Allgemeine Gesundheit	25,4 (23,6)	45,8 (30,6)	-2,47 (9)	0.036
Vitalität	25,8 (30,8)	44,8 (33,9)	-2,27 (9)	0.050
Soziale Funktionsfähigkeit	26,4 (28,1)	57,4 (26,0)	-3,76 (10)	0.004
Emotionale Rollenfunktion	33,8 (30,3)	40,5 (31,2)	-0,64 (11)	0.538
Psychisches Wohlbefinden	22,6 (30,6)	40,2 (28,9)	-1,64 (9)	0.135
SCL-90				
Somatisierung	70,9 (24,8)	60,5 (25,9)	1,47 (14)	0.163
Zwanghaftigkeit	70,8 (28,3)	54,3 (34,3)	3,36 (14)	0.005
Unsicherheit	58,0 (33,2)	43,9 (33,7)	2,56 (14)	0.023
Depressivität	67,6 (29,7)	49,8 (28,4)	2,34 (14)	0.035
Ängstlichkeit	75,7 (22,7)	50,3 (30,3)	4,04 (14)	0.001
Aggressivität	63,2 (28,5)	46,1 (29,6)	2,32 (14)	0.036
Phobische Angst	51,1 (30,2)	51,5 (28,6)	0,11 (14)	0.913
Paranoides Denken	52,5 (29,5)	42,0 (29,4)	1,37 (14)	0.191
Psychotizismus	65,3 (25,4)	49,7 (25,7)	-0,58 (5)	0.014
SCL-GSI	67,0 (29,2)	49,2 (32,0)	3,75 (14)	0.002
SCL-PST	67,6 (28,6)	49,5 (33,2)	3,34 (14)	0.005
SCL-PSDI	67,3 (25,2)	49,7 (33,5)	2,9 (14)	0.012
AcroQoL				
Gesamtwert	63,1 (18,2)	68,4 (22,7)	-0,98 (12)	0.348
Physisches Befinden	59,4 (25,4)	67,1 (19,7)	-1,20 (12)	0.255
Psychisches Befinden	64,0 (19,5)	70,3 (15,9)	-1,77 (12)	0.103
Appearance	54,6 (19,4)	63,2 (16,9)	-3,41 (12)	0.005
Persönliche Beziehung	76,6 (21,7)	76,6 (22,4)	0,59 (12)	0.564

Anmerkung: siehe Tabelle 3, Df = degree of freedom.

3.4.3 Deskriptive Statistik und t-Test für hormoninaktive Hypophysenadenome

3.4.3.1 Neuropsychologischer Aufgabeteil

In Tabelle 8 sind alle Werte der deskriptiven Statistik und des t-Tests aufgeführt.

Bei Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom zeigt sich im d2-Durchstreichtest beim Tempo ein hochsignifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p < 0.01$). Auch bei der Konzentrationsleistung KL ist ein hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Testzeitpunkten vorhanden ($p < 0.01$). Die Patienten haben sich im Zeitraum vor der Operation und drei Monate nach der Operation in ihrer Konzentration verbessert.

Der t-Test für den BNT zeigt ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten ($p < 0.05$). Im WMS-R ist der t-Test für den Rückwärtsdurchgang signifikant besser ($p < 0.05$).

Beim ROCF recall zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen M_1 und M_2 ($p < 0.05$). Die Patienten können nach drei Monaten deutlich mehr Details der Figur wiedergeben.

Signifikante Unterschiede lassen sich auch in einigen WIE-Untertests nachweisen (Bilderergänzen und Rechnerisches Denken), womit sich auch der Gesamt-IQ hochsignifikant verbessert ($p < 0.01$).

Tabelle 8: Deskriptive Statistik und t-Test für hormoninaktive Hypophysenadenome; Neuropsychologischer Aufgabenteil

Test	M ₁ (SD)	M ₂ (SD)	t (df)	p
	n = 41	n = 36		
d2 Test				
Tempo	27,2 (24,1)	38,7 (27,9)	-2,96 (27)	0.006
Sorgfalt	47,8 (29,0)	48,8 (27,6)	-0,48 (27)	0.638
Konzentrationsleistung	32,2 (25,2)	41,7 (27,2)	-3,28 (27)	0.003
Trail Making Test				
Version A	36,7 (28,0)	45,9 (29,1)	-0,98 (30)	0.335
Version B	31,4 (29,0)	39,2 (31,2)	-0,84 (33)	0.410
Wortflüssigkeit				
Semantisch	61,8 (33,2)	73,7 (25,5)	-0,86 (29)	0.399
Phonematisch	57,4 (31,4)	56,9 (27,3)	1,65 (29)	0.110
Boston Naming Test				
BNT	49,2 (27,6)	63,6 (27,3)	-2,54 (19)	0.020
Wechsler Memory Scale				
Vorwärtsdurchgang	50,9 (30,8)	65,5 (32,9)	-1,39 (27)	0.175
Rückwärtsdurchgang	40,0 (31,3)	54,6 (32,8)	-2,64 (26)	0.014
VLMT				
Durchgang 1-5	44,7 (28,8)	53,5 (34,5)	-1,34 (29)	0.190
Durchgang 7	40,1 (27,0)	43,5 (32,7)	-0,12 (29)	0.904
Durchgang 5-7	36,9 (28,4)	35,3 (37,9)	0,44 (28)	0.664
W-F	46,5 (31,0)	56,0 (32,1)	-1,67 (28)	0.106
ROCF				
Copy	65,5 (24,8)	77,4 (17,9)	-1,84 (29)	0.077
Recall	56,9 (28,5)	73,1 (21,8)	-2,35 (27)	0.026
WIE				
Bilderergänzen	50,9 (27,7)	72,4 (24,9)	-4,59 (12)	0.001
Wortschatz-Test	36,5 (27,2)	38,9 (24,3)	-0,86 (10)	0.410
Mosaik-Test	34,3 (30,5)	45,8 (31,5)	-1,95 (12)	0.075
Gemeinsamkeitenfinden	35,9 (25,5)	46,9 (25,1)	-1,46 (14)	0.167
Rechnerisches Denken	55,6 (30,7)	76,6 (29,4)	-2,66 (12)	0.021
IQ	93,9 (17,7)	101,3 (14,3)	-3,78 (6)	0.009

Anmerkung: SD= Standardabweichung, jeweils als Zahl in der Klammer angegeben, M₁/M₂ sind die Mittelwerte zum präoperativen und 3 Monate postoperativen Testzeitpunkt, p bezieht sich auf den Unterschied zwischen 1.TZ und 2.TZ., Df = degree of freedom.

3.4.3.2 Lebensqualität und Psychopathologie

In Tabelle 9 sind alle Werte der deskriptiven Statistik und die t-Tests aufgeführt.

Tabelle 9: Deskriptive Statistik und t-Tests für hormoninaktive Hypophysenadenome; Lebensqualität und Psychopathologie

Fragebogen	M ₁ (SD)	M ₂ (SD)	t (df)	p
	n = 41	n = 36		
BDI				
BDI	6,9 (5,7)	3,6 (3,6)	2,53 (31)	0.017
SF-36				
Körperliche Funktion	47,7 (30,4)	46,4 (28,9)	0,68 (31)	0.501
Körperliche Rollenfunktion	46,2 (33,1)	49,0 (29,9)	0,15 (29)	0.878
Schmerzen	46,5 (27,6)	50,6 (24,7)	-0,64 (30)	0.528
Allgemeine Gesundheit	38,0 (25,7)	49,5 (31,5)	-1,03 (29)	0.310
Vitalität	44,8 (32,0)	45,4 (29,0)	0,72 (29)	0.479
Soziale Funktionsfähigkeit	42,3 (30,0)	52,1 (29,1)	-1,40 (29)	0.172
Emotionale Rollenfunktion	42,7 (29,4)	49,7 (27,1)	-1,09 (29)	0.285
Psychisches Wohlbefinden	45,8 (27,2)	55,0 (30,2)	-2,30 (29)	0.029
SCL-90				
Somatisierung	56,8 (28,6)	43,0 (27,1)	2,58 (30)	0.015
Zwanghaftigkeit	61,9 (26,3)	46,9 (29,8)	3,96 (30)	0.0001
Unsicherheit	48,0 (27,6)	41,3 (26,5)	0,92 (30)	0.367
Depressivität	64,4 (23,5)	46,1 (27,2)	3,89 (30)	0.001
Ängstlichkeit	58,4 (25,5)	39,3 (27,7)	4,24 (30)	0.0001
Aggressivität	50,7 (27,4)	45,6 (26,4)	1,26 (30)	0.219
Phobische Angst	48,2 (24,1)	43,5 (24,2)	1,31 (30)	0.200
Paranoides Denken	40,3 (25,5)	36,6 (23,2)	0,03 (30)	0.974
Psychotizismus	53,2 (27,0)	40,2 (23,8)	3,20 (30)	0.003
SCL-GSI	58,7 (23,3)	41,7 (26,6)	4,28 (30)	0.0001
SCL-PST	57,2 (23,2)	42,6 (26,9)	3,47 (30)	0.002
SCL-PSDI	60,0 (27,3)	42,7 (26,4)	3,37 (30)	0.002

Anmerkung: SD= Standardabweichung, jeweils als Zahl in der Klammer angegeben, M1/M2 sind die Mittelwerte zum präoperativen und 3 Monate postoperativen Testzeitpunkt, p bezieht sich auf den Unterschied zwischen 1.TZ und 2.TZ, Beim BDI sind Rohwerte angegeben, beim SF-36 und SCL-90-R Prozentrangwerte; Höhere Werte beim BDI und SCL-90-R bedeuten eine stärkere Ausprägung der Symptome, Df = degree of freedom.

Bei Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom zeigen sich 3 Monate nach dem Eingriff signifikante Verbesserungen bezüglich der depressiven Symptomatik (BDI), des psychischen Wohlbefindens und der Somatisierung ($p < 0.05$), sowie hochsignifikante Verbesserungen bei der Zwanghaftigkeit, Ängstlichkeit und Psychotizismus ($p < 0.01$) (Mittelwerte siehe Tabelle 9).

3.4.4 Deskriptive Statistik und t-Test für Prolaktinome

3.4.4.1 Neuropsychologischer Aufgabenteil

In Tabelle 10 sind alle Werte der deskriptiven Statistik und die t-Tests aufgeführt.

Signifikante Verbesserungen ergaben sich in dieser Gruppe bezüglich der Benennleistungen im BNT ($p < 0.01$) und bei dem Untertest Bilderergänzen aus dem WIE ($p < 0.05$). Auch hier müssen Übungseffekte und die kleine Stichprobengröße mitberücksichtigt werden.

**Tabelle 10: Deskriptive Statistik und t-Tests für Patienten mit Prolaktinom;
Neuropsychologischer Aufgabenteil**

Test	M ₁ (SD)	M ₂ (SD)	t (df)	p
	n = 18	n = 16		
d2 Test				
Tempo	48,5 (31,9)	53,6 (35,5)	-0,34 (7)	0.741
Sorgfalt	42,6 (34,2)	56,4 (34,8)	-1,76 (7)	0.123
Konzentrationsleistung	44,1 (31,0)	49,4 (37,1)	-0,52 (7)	0.620
Trail Making Test				
Version A	57,7 (24,8)	66,3 (12,7)	-0,83 (7)	0.436
Version B	50,8 (28,4)	68,3 (27,1)	-1,02 (8)	0.336
Wortflüssigkeit				
Semantisch	41,3 (27,1)	40,2 (32,1)	0,18 (8)	0.864
Phonematisch	34,1 (24,6)	26,3 (17,6)	-0,60 (8)	0.953
Boston Naming Test				
BNT	22,0 (22,5)	55,2 (18,8)	-5,30 (4)	0.006
Wechsler Memory Scale				
Vorwärtsdurchgang	71,7 (25,6)	71,6 (32,9)	-0,69 (8)	0.512
Rückwärtsdurchgang	48,8 (29,4)	73,3 (30,6)	-0,95 (8)	0.369
VLMT				
Durchgang 1-5	47,6 (32,3)	54,4 (31,4)	0,68 (7)	0.521
Durchgang 7	32,1 (26,4)	29,4 (23,8)	0,07 (8)	0.950
Durchgang 5-7	35,6 (30,7)	16,3 (11,6)	1,28 (7)	0.243
W-F	59,1 (26,7)	64,4 (32,8)	-0,09 (7)	0.930
ROCF				
Copy	70,6 (28,0)	75,9 (12,4)	-1,36 (8)	0.210
Recall	49,3 (26,0)	60,8 (26,1)	-1,85 (8)	0.102
WIE				
Bilderergänzen	46,5 (27,3)	66,4 (31,7)	-3,68 (5)	0.014
Wortschatz-Test	23,9 (18,2)	21,2 (14,8)	-1,00 (3)	0.391
Mosaik-Test	32,9 (28,2)	45,4 (35,7)	-1,84(5)	0.126
Gemeinsamkeitenfinden	27,3 (28,1)	26,5 (17,4)	-0,54 (3)	0.630
Rechnerisches Denken	39,7 (34,9)	50,9 (39,1)	-2,10 (4)	0.104
IQ	88,9 (13,0)	89,6 (17,5)	-0,82 (3)	0.473

Anmerkung: SD= Standardabweichung, jeweils als Zahl in der Klammer angegeben, M₁/M₂ sind die Mittelwerte zum präoperativen und 3 Monate postoperativen Testzeitpunkt, p bezieht sich auf den Unterschied zwischen 1.TZ und 2.TZ., Df = degree of freedom.

3.4.4.2 Lebensqualität und Psychopathologie

In Tabelle 11 sind alle Werte der deskriptiven Statistik und die t-Tests aufgeführt.

Tabelle 11: Deskriptive Statistik und t-Tests für Patienten mit Prolaktinom; Lebensqualität und Psychopathologie

Fragebogen	M ₁ (SD)	M ₂ (SD)	t (df)	p
	n = 18	n = 16		
BDI				
BDI	13,3 (21,6)	5,5 (7,7)	1,55 (15)	0.141
SF-36				
Körperliche Funktion	41,4 (30,0)	50,9 (22,4)	-1,31 (15)	0.209
Körperliche Rollenfunktion	36,3 (33,2)	48,7 (27,9)	-2,20 (13)	0.061
Schmerzen	30,5 (26,9)	34,9 (27,0)	-1,56 (13)	0.144
Allgemeine Gesundheit	30,9 (33,5)	39,6 (32,4)	-1,26 (15)	0.231
Vitalität	24,7 (25,7)	47,4 (30,9)	-3,72 (15)	0.002
Soziale Funktionsfähigkeit	26,1 (28,4)	46,9 (32,2)	-2,15 (13)	0.051
Emotionale Rollenfunktion	34,6 (31,7)	51,6 (25,8)	-2,21 (13)	0.046
Psychisches Wohlbefinden	24,7 (26,9)	49,0 (34,6)	-4,69 (15)	0.0001
SCL-90				
Somatisierung	65,1 (26,1)	43,5 (31,5)	2,94 (15)	0.010
Zwanghaftigkeit	62,4 (28,8)	43,3 (36,1)	3,08 (15)	0.008
Unsicherheit	57,2 (26,6)	49,8 (33,6)	2,55 (15)	0.022
Depressivität	63,3 (28,7)	43,3 (33,2)	3,28 (15)	0.005
Ängstlichkeit	62,1 (26,9)	42,1 (30,2)	2,52 (15)	0.024
Aggressivität	54,2 (22,5)	39,4 (28,2)	3,42 (15)	0.004
Phobische Angst	51,2 (27,7)	34,8 (20,7)	1,54 (15)	0.144
Paranoides Denken	46,3 (30,9)	44,3 (30,2)	0,81 (15)	0.432
Psychotizismus	58,5 (19,4)	37,4 (27,0)	3,15 (15)	0.007
SCL-GSI	61,3 (25,1)	41,7 (35,8)	3,42 (15)	0.004
SCL-PST	57,9 (22,4)	39,4 (31,8)	2,96 (15)	0.010
SCL-PSDI	64,9 (28,9)	44,5 (36,3)	2,88 (15)	0.011

Anmerkung: SD= Standardabweichung, jeweils als Zahl in der Klammer angegeben, M₁/M₂ sind die Mittelwerte zum präoperativen und 3 Monate postoperativen Testzeitpunkt, p bezieht sich auf den Unterschied zwischen 1.TZ und 2.TZ, Df = degree of freedom.

Für den SF-36 haben sich in den Dimensionen Vitalität und Psychisches Wohlbefinden signifikante ($p < 0.05$), in der Dimension Emotionale Rollenfunktion hochsignifikante ($p < 0.01$) Verbesserungen ergeben. Hinsichtlich der psychopathologischen Symptomatik finden sich im SCL-90-R in allen Dimensionen (bis auf die beiden Dimensionen Phobische Angst und Paranoides Denken) signifikante Verbesserungen ($p < 0.05$) (Mittelwerte siehe Tabelle 11).

3.4.5 ANOVA Varianzanalyse – Unterschiede zwischen den Diagnosen

Mittels der ANOVA wird überprüft, ob signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Krankheitsbildern vorliegen. Da die ANOVA nur feststellen kann, ob es generell Mittelwertunterschiede gibt, nicht aber zwischen welchen Krankheitsbildern die Unterschiede bestehen, werden im Anschluss für die Variablen, für welche mittels ANOVA ein signifikanter Unterschied ermittelt wurde, Post-hoc-Tests durchgeführt. Die Patienten mit der Diagnose „Sonstige“ wurden bei diesen Berechnungen nicht mitberücksichtigt, da sie mit $n = 6$ die kleinste Gruppe bildeten. Für die restlichen 4 Diagnosegruppen wurden jeweils paarweise Post-hoc-Tests, deren Signifikanzniveau nach der Methode von Bonferroni adjustiert wurde, durchgeführt. Die einzelnen Ergebnisse der Post-hoc-Tests sind im Anhang aufgeführt.

Die Abkürzung F_1 steht für den F-Wert zum präoperativen Testzeitpunkt und F_2 für den F-Wert zum 3-Monate-postoperativen Testzeitpunkt. Ebenso stehen p_1 und p_2 für den errechneten p -Wert präoperativ sowie 3 Monate postoperativ.

In den folgenden zwei Unterkapiteln werden die Ergebnisse der ANOVA sowie der Post-hoc-Tests für den neuropsychologischen Aufgabenteil und für die Erfassung der Lebensqualität dargelegt.

Im Hinblick auf das Alter besteht ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ($p < 0.01$). Die einzelnen Krankheitsbilder sind, wie zu

erwarten, je nach Altersgruppe unterschiedlich stark vertreten. Der Post-hoc-Test ergibt, dass sich die Patienten mit einem Prolaktinom signifikant von den 3 Vergleichsgruppen unterscheiden. Sie sind mit 26,6 Jahren die jüngste Gruppe. Die Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen sind mit 53,7 Jahren signifikant älter, wie Patienten mit M. Cushing oder Akromegalie.

Bei den Bildungsjahren ließ sich kein Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen ($p = 0.978$), sodass eine valide Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich der kognitiven Leistungen gewährleistet wird.

3.4.5.1 Neuropsychologischer Aufgabenteil

In Tabelle 12 sind alle Werte zu den folgenden Erläuterungen tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 12: ANOVA; Neuropsychologischer Aufgabenteil

Test	F₁	p₁	F₂	p₂
d2 Test				
Tempo	3,84	0.013	1,01	0.394
Sorgfalt	0,21	0.889	0,26	0.853
Konzentrationsleistung	1,98	0.124	0,36	0.779
Trail Making Test				
Version A	5,01	0.003	1,63	0.193
Version B	3,31	0.024	2,59	0.061
Wortflüssigkeit				
Semantisch	2,09	0.108	3,8	0.015
Phonematisch	2,6	0.058	3,84	0.014
Boston Naming Test				
BNT	5,07	0.003	0,35	0.786
Wechsler Memory Scale				
Vorwärtsdurchgang	3,55	0.018	0,14	0.935
Rückwärtsdurchgang	0,38	0.767	0,86	0.470
VLMT				
Durchgang 1-5	0,68	0.569	0,17	0.916
Durchgang 7	1,74	0.165	1,75	0.168
Durchgang 5-7	0,75	0.529	2,93	0.042
W-F	1,21	0.310	0,31	0.820
ROCF				
Copy	0,49	0.691	0,65	0.589
Recall	0,28	0.837	0,63	0.602
WIE				
Bilderergänzen	0,25	0.863	0,74	0.537
Wortschatz-Test	1,53	0.217	1,4	0.268
Mosaik-Test	0,79	0.504	0,85	0.475
Gemeinsamkeitenfinden	1,53	0.215	1,15	0.345
Rechnerisches Denken	1,64	0.191	1,45	0.251
IQ	1,14	0.342	1,92	0.160

Anmerkung: F₁/F₂ stehen für die F-Werte präoperativ und 3-Monate postoperativ, p₁/p₂ stehen für die Signifikanz präoperativ und 3-Monate postoperativ.

Für den d2-Test zeigt die ANOVA bei der Durchführungsgeschwindigkeit präoperativ einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0.05$), d.h. die einzelnen Krankheitsbilder waren vor der Operation unterschiedlich schnell bei einer konzentrativen Routinetätigkeit. Durch Post-hoc-Tests wurde ersichtlich, dass sich Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom signifikant von den Patienten mit Akromegalie unterschieden ($p < 0.05$), wobei die Pat. mit hormoninaktivem Hypophysenadenom signifikant langsamer waren. Patienten mit M. Cushing und Prolaktinom unterschieden sich nicht signifikant von den beiden anderen Gruppen. Drei Monate nach dem Eingriff ergaben sich keine Unterschiede mehr zwischen den einzelnen Diagnosen. Dies weist auf eine Angleichung der Gruppen hin. Eine genauere Betrachtung der Mittelwerte verweist auf eine Verbesserung der „schwächeren“ Gruppen.

Im TMT-A sowie im TMT-B lagen ebenfalls präoperativ signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen vor ($p < 0.05$). Post-hoc-Tests zeigen, dass bei der Erfassung des psychomotorischen Tempos (TMT-A) ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit M. Cushing und Akromegalie bzw. Prolaktinom besteht. Patienten mit M. Cushing sind signifikant langsamer. Für die Erfassung der kognitiven Flexibilität (TMT-B) zeigen die Post-hoc-Tests jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Krankheitsbildern mehr auf. Es zeigt sich weiterhin, dass sich die Leistungen nach der Operation angleichen, da postoperativ mittels ANOVA keine signifikanten Unterschiede mehr beobachtet werden konnten.

In der Wortflüssigkeit zeigte sich für beide Aufgabenteile (semantisch und phonematisch) erst nach drei Monaten postoperativ ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0.05$). Durch Post-hoc-Tests wurde bei der semantischen Wortflüssigkeit ersichtlich, dass sich Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom von den Patienten mit Prolaktinom hochsignifikant unterschieden ($p < 0.01$), wobei die Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom die meisten Wörter generieren konnten.

Bei der phonematischen Wortflüssigkeit zeigt sich durch die Post-hoc-Tests, dass Patienten mit einem Prolaktinom signifikant schlechter waren wie Patienten mit Akromegalie oder hormoninaktivem Hypophysenadenom.

Gruppenunterschiede beim konfrontativen Benennen (BNT) waren präoperativ hochsignifikant ($p < 0.01$). Post-hoc-Tests zeigen jedoch, dass sich nur die Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom von den Patienten mit einem Prolaktinom hochsignifikant unterschieden ($p < 0.01$), wobei die Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom die meisten Objekte benennen konnten. Patienten mit M. Cushing und Akromegalie unterschieden sich nicht signifikant von den beiden anderen Gruppen.

Beim WMS-R zeigt sich beim Vorwärtsdurchgang in der präoperativen Testung ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0.05$). Patienten mit Prolaktinom waren signifikant besser, wie Patienten mit Akromegalie.

Im VLMT kann mit der ANOVA kein signifikanter Unterschied in den Parametern zwischen den Gruppen zum präoperativen Zeitpunkt festgestellt werden. Allerdings besteht ein signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt der 3-monatigen Verlaufskontrolle in dem Parameter „Verlust nach Verzögerung“ (Durchgang 5-7), welcher ein Maß für die Konsolidierungsleistung ist. Anhand des Post-hoc-Tests konnte ermittelt werden, dass Patienten mit M. Cushing signifikant bessere Leistungen erzielten als Patienten mit Prolaktinomen ($p < 0.05$). Die Mittelwerte der Patienten mit Akromegalie und hormoninaktiven Adenomen unterschieden sich nicht signifikant von den beiden anderen Gruppen.

Wie aus Tabelle 12 ersichtlich wird, bestehen bei der Visuokonstruktion und für die einzelnen Untertests des WIE (BE, WT, MT, GF, RD) und dem daraus errechneten IQ-Wert zu keinem Testzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, hinweisend auf ein vergleichbares Intelligenzniveau.

3.4.5.2 Lebensqualität und Psychopathologie

Auch für die Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität und der Psychopathologie wurden ANOVAs durchgeführt. Hier ließen sich für fast alle Teilbereiche signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. In Tabelle 13 sind die Werte der ANOVA tabellarisch aufgeführt.

Im BDI bestanden präoperativ ($p_1 = 0.009$) und drei Monate postoperativ ($p_2 = 0.009$) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Der Post-hoc-Test zeigt eindeutig, dass Patienten mit einem M. Cushing signifikant stärker unter depressiven Symptomen leiden als Patienten mit hormoninaktiven Adenomen ($p < 0.05$). Die Mittelwerte der Patienten mit Akromegalie und Prolaktinomen unterschieden sich nicht signifikant von den beiden anderen Gruppen. Auch drei Monate nach dem Eingriff bleibt diese Verteilung bestehen. Die genauere Betrachtung der Mittelwerte zeigt auf, dass - obwohl sich alle Patientengruppen bezüglich der depressiven Symptomatik verbessern - Patienten mit M. Cushing weiterhin am stärksten unter depressiven Symptomen leiden.

Tabelle 13: ANOVA; Lebensqualität und Psychopathologie

Fragebogen	F₁	p₁	F₂	p₂
BDI				
BDI	4,10	0.009	4,12	0.009
SF-36				
Körperliche Funktion	6,01	0.001	4,51	0.006
Körperliche Rollfunktion	3,13	0.030	3,72	0.015
Schmerzen	2,69	0.052	5,53	0.002
Allgemeine Gesundheit	3,87	0.012	2,90	0.041
Vitalität	5,79	0.001	2,45	0.071
Soziale Funktionsfähigkeit	4,24	0.008	3,79	0.014
Emotionale Rollfunktion	2,81	0.045	1,11	0.351
Psychisches Wohlbefinden	6,36	0.001	4,10	0.010
SCL-90				
Somatisierung	4,15	0.009	5,86	0.001
Zwanghaftigkeit	3,28	0.025	2,33	0.081
Unsicherheit	2,93	0.038	1,59	0.200
Depressivität	2,73	0.049	2,54	0.063
Ängstlichkeit	5,94	0.001	5,62	0.002
Aggressivität	3,89	0.012	1,72	0.171
Phobische Angst	3,14	0.029	5,02	0.003
Paranoides Denken	1,23	0.287	0,63	0.596
Psychotizismus	4,53	0.005	4,59	0.005
SCL-GSI	3,48	0.019	3,97	0.011
SCL-PST	2,69	0.052	4,07	0.010
SCL-PSDI	4,85	0.004	1,35	0.266

Anmerkung: F₁/F₂ stehen für die F-Werte präoperativ und 3-Monate postoperativ, p₁/p₂ stehen für die Signifikanz präoperativ und 3-Monate postoperativ.

Für den SF-36 zeigen die ANOVAs ebenfalls auf, dass es präoperative Unterschiede zwischen den Gruppen gibt (siehe Tabelle 13). Insgesamt lässt sich über den SF-36 sagen, dass die Patienten mit M. Cushing sich in beinahe allen Dimensionen (Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Allgemeine Gesundheit, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale

Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden) verglichen zu den Patienten mit hormoninaktiven Adenomen signifikant bis hochsignifikant stärker eingeschränkt fühlen. In der Dimension Körperliche Funktionsfähigkeit waren die Patienten mit M. Cushing zusätzlich signifikant stärker beeinträchtigt, wie Patienten mit einem Prolaktinom. In der Dimension Psychisches Wohlbefinden besteht neben dem signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom und Patienten mit M. Cushing auch ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom und Patienten mit Akromegalie, welche signifikant schlechter sind. Insgesamt sind im Betracht der Mittelwerte die Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom weniger beeinträchtigt, wie die drei Vergleichsgruppen.

Drei Monate nach dem Eingriff finden sich in allen Dimensionen des SF-36 bis auf Vitalität und Emotionale Rollenfunktion signifikante Gruppenunterschiede (jeweils $p < 0.05$). Auch hier zeigen sich für die Skalen Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Schmerzen, Allgemeine Gesundheit, Soziale Funktionsfähigkeit und Psychisches Wohlbefinden, dass sich Patienten mit M. Cushing signifikant von Patienten mit hormoninaktiven Adenomen unterscheiden (jeweils $p < 0.05$).

In der Dimension körperliche Funktionsfähigkeit sind Patienten mit M. Cushing zusätzlich signifikant stärker beeinträchtigt, wie die zwei weiteren Diagnosegruppen. In der Dimension Körperliche Rollenfunktion besteht zusätzlich ein signifikanter Unterschied zu Patienten mit Prolaktinom und in den Dimensionen Schmerzen und Soziale Funktionsfähigkeit sind M. Cushing-Patienten signifikant stärker beeinträchtigt, wie Patienten mit Akromegalie.

In den ANOVAs für die SCL-90-R (Erfassung der Psychopathologie) zeigen sich ähnliche Muster. Präoperativ bestehen in fast allen Skalen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (jeweils $p < 0.05$). Post-hoc-Tests zeigen auf, dass Patienten mit M. Cushing sich beinahe in allen Skalen signifikant bis

hochsignifikant von Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom unterscheiden.

In den Skalen Ängstlichkeit und SCL-PSDI besteht zusätzlich ein signifikanter Unterschied zu Patienten mit Prolaktinom.

Drei Monate nach dem Eingriff nimmt die Anzahl der Skalen mit den signifikanten Gruppenunterschieden ab, hinweisend darauf, dass sich die Gruppen bezüglich einiger Symptome annähern (siehe Tabelle 13). Patienten mit M. Cushing haben in den Skalen Somatisierung, Ängstlichkeit, Phobische Angst, SCL-GSI und SCL-PST jeweils signifikant bis hochsignifikant schlechtere Ergebnisse erbracht, wie Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom und Prolaktinom. Nur in der Skala Psychotizismus besteht ein alleiniger signifikanter Unterschied zu Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom.

4 Diskussion

4.1 Fragestellung 1

Wie verändern sich die neurokognitiven Leistungen im Verlauf nach dem neurochirurgischen Eingriff? Treten mögliche Verbesserungen im kurzfristigen oder erst im längerfristigen Verlauf auf?

4.1.1 Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach dem chirurgischen Eingriff in der Gesamtstichprobe

Unsere Ergebnisse konnten eindeutig zeigen, dass Patienten mit hypophysären Raumforderungen sichtlich von der Operation profitierten. Bereits nach 3 Monaten findet eine Verbesserung der attentionalen und exekutiven Funktionen (kognitive Flexibilität, Merkspanne vorwärts und rückwärts) statt. Ebenfalls verbessert haben sich die Leistungen in mehreren Untertests des Wechsler Intelligenztests, sodass der Gesamt-IQ besser ausgefallen war. Der Anstieg des IQs kann dadurch erklärt werden, dass die Patienten aufgrund der besseren Vigilanz besser bei den zeitbezogenen Aufgaben abschnitten. Nicht auszuschließen sind jedoch auch Übungseffekte, da bekannt ist, dass mit Übungseffekten erst nach einem Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach der Erstuntersuchung nicht mehr gerechnet werden muss (Aster et al., 2006).

Im Bereich des episodischen Gedächtnisses fand sich eine Verbesserung für visuelles Material, nicht jedoch für verbale Lerninhalte. Die Benennleistungen fielen 3 Monate nach dem Eingriff ebenfalls besser aus, wobei auch hier Übungseffekte nicht ganz ausgeschlossen werden konnten.

Bezüglich prädiktiver Faktoren wurde in früheren Untersuchungen festgestellt, dass sich jüngere Patienten, verglichen zu älteren Patienten, nach der Operation deutlicher in ihren Exekutivfunktionen besserten (Müssig et al., 2009). Ähnlich zeigte die Studie von Hook et al. (2007), dass ein junges Operationsalter besser für das neurokognitive Outcome war.

Erlanger und Kollegen beschrieb 1999, dass nach der Operation eine Verbesserung eintrat, ein bereits präoperativ gemessenes neuropsychologisches Defizit jedoch weiter nachgewiesen wurde. Diese Tatsache wurde von den Autoren als multifaktoriell angesehen. Als mögliche Ursache wurden das Alter, ein prä- und postoperatives hormonelles Ungleichgewicht, postoperative Spätfolgen und evtl. stattgehabte Bestrahlung angesehen.

4.1.2 Zeitlicher Gradient für die Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach dem chirurgischen Eingriff in der Gesamtstichprobe

Zum Zeitpunkt des Einsetzens der genannten Verbesserungen kann gesagt werden, dass diese bereits im kurzfristigen Verlauf eintraten, d. h. 3 Monate nach dem Eingriff. Lediglich im Bereich des verbalen Ideenflusses trat die Verbesserung erst im längerfristigen Verlauf ein (d.h. 12 Monate nach dem Eingriff). Selbst zum späteren Zeitpunkt trat keine Verbesserung der verbalen episodischen Gedächtnisleistungen ein. Möglich ist auch, dass unser Beobachtungszeitraum zu kurz war und Verbesserungen erst Jahre nach dem Eingriff auftreten.

Auch die Dauer der Erkrankung scheint auf die postoperative Entwicklung Auswirkungen zu haben. Patienten mit einer langen Erkrankungszeit und den hiermit häufig verbundenen langen Veränderungen ihres Hormonhaushaltes brauchten in der Regel länger, bis sich eine Verbesserung einstellte oder sie litten unter irreversiblen Beeinträchtigungen (de Kloet et al., 1999; Oitzl et al., 1994; Sandi & Rose 1994).

4.1.3 Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach dem chirurgischen Eingriff differenziert nach den unterschiedlichen Diagnosen

Schauen wir uns die einzelnen Krankheitsbilder gesondert an, konnten wir feststellen, dass vor allem die Patienten mit einem hormoninaktiven

Hypophysenadenom unter allen Gruppen nach 3 Monaten am häufigsten eine signifikante Verbesserung zeigen. Sowohl bezüglich der Konzentrationsleistung, des Arbeitsgedächtnisses (Exekutivfunktionen), der Sprache, als auch der figuralen Gedächtnisleistung findet nach 3 Monaten eine signifikante Verbesserung statt. Hier scheint besonders die operative räumliche Entlastung der raumfordernden Wirkung des Tumors auf umgebende Gehirnstrukturen durch die Operation eine entscheidende Rolle zu spielen (Freedman & Mc Fadden, 1995; Hook et al., 2007).

Bei den Patienten mit Akromegalie haben wir eine unterschiedliche Entwicklung zwischen den einzelnen kognitiven Bereichen festgestellt. Die attentionalen und exekutiven Funktionen verbesserten sich bis auf die Merkspanne nicht signifikant. Dagegen fand im Bereich der Sprache, welche durch den Boston Naming Test geprüft wurde und in dem durch den WIE berechneten Intelligenzquotienten nach drei Monaten eine signifikante Verbesserung statt.

Bezüglich der Gedächtnisleistungen bei Patienten mit M. Cushing sind wir durch ausführliche Literaturrecherchen auf diskrepante Ergebnisse gestoßen (Hook et al. 2007 vs. Forget et al. 2002). Hook et al. führten eine Verlaufsstudie mit 27 M. Cushing-Patienten durch. Alle Patienten wurden viermal untersucht. Nach 18 Monaten konnten die Autoren eine Verbesserung in der Wortflüssigkeit und der Gedächtnisleistung, jedoch nicht in der Aufmerksamkeit feststellen. Dagegen konnten Forget et al. in der oben erwähnten Studie mit M. Cushing-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe keine Verbesserung der kognitiven Leistung nach 12 Monaten feststellen. Generell würde man allerdings eine Verbesserung der Gedächtnisleistungen erwarten, da gezeigt wurde, dass Defizite bzw. die Hirnvolumenminderung teilweise reversibel sind (Bourdeau et al., 2002). In unserer Studie fanden wir bei den Patienten mit M. Cushing eine signifikante Verbesserung, welche sich jedoch hauptsächlich im attentionalen und exekutiven Bereich abspielt. Man muss jedoch hinzufügen, dass gewisse Effekte vermutlich aufgrund der kleinen Stichprobenzahl nicht signifikant geworden sind.

Diese Tatsache gilt auch für die Patienten mit einem Prolaktinom, welche schon zum präoperativen Untersuchungsbeginn mit 18 Patienten die zweitkleinste Gruppe bildeten. Wir konnten durch unsere Studie bei dieser Patientengruppe durch Verwendung des Boston Naming Test im Bereich der Sprache eine signifikante Verbesserung feststellen.

4.2 Fragestellung 2

Hat die Operation einen Einfluss auf die Lebensqualität und Psychopathologie?
In welchem Zeitraum nach dem Eingriff treten erwartete Verbesserungen auf?

4.2.1 Verbesserung der Lebensqualität und Psychopathologie nach dem chirurgischen Eingriff in der Gesamtstichprobe

Anhand der Verwendung von standardisierten Fragebögen, welche die Patienten zu allen drei Testzeitpunkten ausgefüllt haben, konnten wir eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität nach der Operation bei den Patienten nachweisen. In Bezug auf die depressive Symptomatik wurde eine hochsignifikante Verbesserung in der Gesamtstichprobe deutlich. Ebenso zeigt sich durch den SF-36, als Fragebogen für Selbsteinschätzung von körperlicher und psychischer Gesundheit, dass sich die Selbsteinschätzung der Patienten nach der Operation signifikant, teilweise sogar hochsignifikant in den Dimensionen Allgemeine Gesundheit, Schmerzen, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, sowie Psychisches Wohlbefinden verbessert hat.

Auch die Auswertung des SCL-90-R, welcher die empfundene Beeinträchtigung der Patienten durch krankheitsbedingte körperliche und psychische Symptome erfasst, zeigte deutlich, dass die Patienten nach der Operation in sieben von neun Dimensionen weniger beeinträchtigt waren. Wir erklärten uns den positiven Effekt zum einen dadurch, dass sich nach Entfernung des Adenoms die anatomischen Gegebenheiten wieder normalisierten und die Patienten nicht mehr bzw. weniger unter z.B. Sehstörungen litten, was wiederum einen positiven Effekt auf die Lebensqualität hatte. Zum anderen kam es nach der

Operation zu einer Verbesserung oder sogar Normalisierung der Hormonwerte, was sich im Verlauf positiv auf die Psychopathologie auswirkte.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Flitsch et al. (2000), welche in ihrer Studie die Lebensqualität von 48 Patienten mit unterschiedlichen Hypophysenadenomen prä- und postoperativ erfassten. Alle 48 Patienten (19 mit M. Cushing, 18 mit Akromegalie, 11 mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen) gaben nach der Operation eine Verbesserung des psychischen Wohlbefindens an. Auch die von Paisley et al. 2007 veröffentlichte Studie zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Akromegalie durch Verwendung des AcroQoL zeigte bei 53 Patienten eine Korrelation zwischen dem Rückgang der IGF-I Werte nach erfolgreicher Operation und der verbesserten Lebensqualität nach ca. 1 1/2 Jahren.

Die Ergebnisse der von uns verwendeten Fragebögen belegen somit die von uns erwartete sowie von anderen Autoren bereits beschriebene Verbesserung der Lebensqualität und Psychopathologie nach erfolgreicher operativer Entfernung des Hypophysenadenoms.

4.2.2 Zeitlicher Gradient für die Verbesserung der Lebensqualität und Psychopathologie nach dem chirurgischen Eingriff in der Gesamtstichprobe

Zur Feststellung, wann sich die entscheidende Verbesserung der Lebensqualität und Psychopathologie der Patienten postoperativ einstellt, haben wir bei den Patienten 3 und erneut 12-Monate nach der Operation den BDI, SF-36, sowie den SCL-90-R abgefragt.

Die Auswertung zeigte, dass im BDI, in vier von acht Dimensionen des SF-36, sowie in beinahe allen Dimensionen des SCL-90-R bereits nach drei Monaten eine hochsignifikante Verbesserung verzeichnet werden konnten. Nach 12 Monaten kommt es teilweise zu einer weiteren Verbesserung, jedoch in einem weitaus geringeren Ausmaß. Wir können somit hervorheben, dass sich für die Patienten nach drei Monaten die entscheidende Verbesserung einstellte.

Studien mit relativ zeitnahen postoperativen Untersuchungszeitpunkten berichten ähnliche Ergebnisse. So haben beispielsweise Dorn et al. 1997 eine Verlaufsstudie mit 33 M. Cushing-Patienten veröffentlicht. Die Patienten wurden präoperativ, 3, 6 und 12 Monate postoperativ bezüglich ihrer Psychopathologie befragt. Als Hauptsymptom gaben die Patienten eine atypische Depression an, diese verbesserte sich bereits nach drei Monaten signifikant. In Studien mit Akromegalie Patienten von Sardella et al. (2010) und Webb et al. (2006) wurde bei 23 bzw. 42 der Patienten mit symptomatischer Akromegalie nach sechs Monaten postoperativ eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität dokumentiert.

4.2.3 Verbesserung der Lebensqualität und Psychopathologie nach dem chirurgischen Eingriff differenziert nach den unterschiedlichen Diagnosen

Bei den Patienten mit M. Cushing, welche präoperativ vor allem unter starken depressiven Symptomen litten, war schon drei Monate nach der Operation eine hoch signifikante Verbesserung im Bereich der Depressivität und der emotionalen Rollenfunktion festzustellen. Zu den gleichen Ergebnissen kamen auch die Studien von Kelly und Kollegen. In der 1983 veröffentlichten Studie war das Ausmaß der Depression, gemessen auf der Hamilton Skala, bei den 26 untersuchten Patienten nach 3 bzw. 12 Monaten signifikant geringer (Kelly et al., 1983). Dieselbe Autorin veröffentlichte 1996 eine weitere Studie, in der sie zeigen konnte, dass unter 43 M. Cushing-Patienten präoperativ nur 19% psychisch unauffällig waren. 81% hatte eine Depression sowie weitere psychische Beeinträchtigungen, wie beispielsweise Angst. Nach 14 Monaten postoperativ waren dagegen 68% der untersuchten Patienten psychisch unauffällig (Kelly et al., 1996).

Auch Dorn et al. (1997) stellten in einer Verlaufsuntersuchung eine Verbesserung der Depression nach der Operation fest. Vor der Operation hatten 66,7% von den 33 M. Cushing-Patienten eine Depression, nach drei Monaten waren es nur noch 53,6% und nach einem Jahr sank der Anteil auf 24,1%. Jedoch stellten Dorn und Kollegen in der gleichen Studie eine steigende

Suizidalität nach der Operation fest. Wir haben in unserer Studie auf die Abfragung der Suizidalität verzichtet.

In einer Studie von Lindsay et al. (2006) wurden 23 Patienten mit M. Cushing gebeten, den SF-36 präoperativ und 6 Monate postoperativ auszufüllen. Die Autoren stellten fest, dass sich nach 6 Monaten alle Werte, bis auf die physischen Bereiche, verbesserten. Wir gehen davon aus, dass auch bei uns bei einer größeren Stichprobenzahl deutlich mehr signifikante Unterschiede zu verzeichnen gewesen wären.

Auch bei Patienten mit Akromegalie fanden wir eine tendenzielle Verbesserung der depressiven Symptomatik. Beim SF-36 waren die Werte von vier der acht Dimensionen 3 Monate postoperativ signifikant verbessert. Im SCL-90-R zeigte sich sogar in sechs von neun Dimensionen eine signifikante Verbesserung im Vergleich zum präoperativen Testzeitpunkt. Wir können also sagen, dass die Akromegaliepatienten schon nach drei Monaten deutlich von der Operation profitiert haben. Eine Verbesserung der Lebensqualität nach der Operation haben auch die Verlaufsstudien von Sardella et al. (2010), Paisley et al. (2007) und Webb et al. (2006) nachgewiesen. Paisley und Sardella berichten beide in ihren Studien, dass, wie oben bereits erwähnt, die Verbesserung der Lebensqualität mit dem postoperativen Rückgang von IGF-I Werten korrelierte. Webb et al. (2006) beschrieb ebenso eine Verbesserung der Lebensqualität nach erfolgreicher operativer Behandlung bei allen 42 befragten Patienten. Verwendet wurde auch hier der AcroQoL. Die Verbesserung war, bis auf die Beurteilung des äußeren Erscheinungsbildes (Appearance), in allen anderen Dimensionen nach sechs Monaten signifikant.

Biermasz et al. (2004) führten eine Studie durch, in welcher 118 erfolgreich behandelte Akromegaliepatienten mit 83 gesunden Kontrollpersonen verglichen wurden. Die Autoren stellten fest, dass in den Dimensionen Allgemeine Gesundheit, Müdigkeit, Angst und Depression die Patienten mit Akromegalie schlechtere Werte hatten. Auch die Studien von Webb et al. (2006), Kauppinen-Mäkelin et al. (2006) und Rowles et al. (2005) stellten mit Hilfe des AcroQoL fest, dass Patienten mit Akromegalie selbst nach erfolgreicher Operation und

mit rückläufigen Hormonwerten eine schlechtere Lebensqualität hatten verglichen mit der Normalbevölkerung. Dies lässt sich unserer Meinung nach durch die oft schon jahrelang bestehenden erhöhten Hormonwerte und die damit verbundenen, oft irreversiblen Folgen insbesondere bezüglich des äußeren Erscheinungsbildes, erklären.

Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom profitierten hinsichtlich der Psychopathologie ebenfalls deutlich von der Operation. Schon nach drei Monaten zeigten sich die Werte des BDI und der SCL-90-R signifikant verbessert. Nur bei dem SF-36 fehlen signifikante Veränderungen. Hier liegt die Ursache vermutlich darin, dass die Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen auch vor der Operation ihre körperliche und seelische Gesundheit als nicht so stark beeinträchtigt empfunden haben. Unabhängig von der Entwicklung innerhalb der Patientengruppe mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen nach der Operation, stellten Dekkers et al. (2006) in ihrer Studie fest, dass die Patienten trotz der Behandlung auch nach 9,9 Jahren eine schlechtere Lebensqualität als die gesunde Kontrollgruppe haben.

In der Gruppe der Patienten mit Prolaktinomen traten Verbesserungen im SF-36 in den Dimensionen Vitalität, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden auf. Die Unterschiede im SF-36 und SCL-90-R zwischen dem präoperativen und postoperativen Befund waren nach drei Monaten signifikant. Wir konnten zeigen, dass Patienten mit Prolaktinom nach der Operation im Vergleich zu Patienten mit Akromegalie und M. Cushing ihre Lebensqualität deutlich besser bewerten. Im Vergleich zu Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom waren sie jedoch, wie zu erwarten war, weiterhin stärker beeinträchtigt.

4.3 Fragestellung 3

Gibt es bei den Patienten präoperative Unterschiede hinsichtlich der Neurokognition und der Lebensqualität zwischen den einzelnen Diagnosen? Sind Unterschiede auch nach dem Eingriff zu beobachten?

4.3.1 Präoperative Unterschiede in der Neurokognition

Da alle 100 Patienten vor der Operation untersucht wurden, konnten wir gut die einzelnen Krankheitsbilder miteinander vergleichen. Wir kamen zu der Feststellung, dass die Patienten mit einem Prolaktinom präoperativ am stärksten in ihrer Neurokognition beeinträchtigt waren.

Die Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom waren meist am geringsten beeinträchtigt. In den Post-hoc-Tests konnten nur teilweise signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ausgemacht werden. Es gab keine Diagnosegruppe, welche durchgehend signifikant besser oder schlechter, wie eine der drei Vergleichsgruppen war.

4.3.2 Postoperative Unterschiede in der Neurokognition

Drei Monate nach dem Eingriff ergaben sich in der ANOVA oft keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Diagnosen mehr, hinweisend auf eine Angleichung der Gruppen. Bestanden weiterhin Gruppenunterschiede, waren es meist die Patienten mit M. Cushing und mit Prolaktinom mit dem schlechteren neurokognitiven Outcome.

In einer 2009 veröffentlichten Studie von Tiemensma et al. wurden Patienten mit M. Cushing und hormoninaktivem Hypophysenadenom langfristig verglichen. Die Autoren beschrieben eine deutlich höhere Einschränkung bei den Patienten mit M. Cushing in den Exekutivfunktionen und dem Langzeitgedächtnis. Dies wird als Ursache einer irreversiblen Schädigung durch jahrelangen Hypercortisolismus angesehen.

Auch hier ergaben sich durch die Post-hoc-Tests nur teilweise signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Krankheitsbildern. Lag ein signifikanter Unterschied vor, so waren vor allem Patienten mit einem Prolaktinom signifikant schlechter, wie eine der Vergleichsgruppen. Insgesamt lässt sich bei einer genaueren Betrachtung der Mittelwerte sagen, dass sich eine Verbesserung der „schwächeren“ Gruppen einstellt.

4.3.3 Präoperative Unterschiede in der Lebensqualität und Psychopathologie

Durch die in der Studie verwendeten Fragebögen zur Lebensqualität konnten wir zeigen, dass die Patienten, je nach Krankheitsbild, große Unterschiede in der Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität empfinden.

Hervorzuheben ist, dass die Patienten mit M. Cushing in allen drei Fragebögen die stärkste Einschränkung in der Psychopathologie bzw. Lebensqualität angeben haben.

Durch den BDI bestätigt sich unsere Annahme, dass Patienten mit M. Cushing präoperativ am häufigsten unter den Symptomen einer Depression litten. Dies lässt sich unserer Meinung nach vor allem durch die hormonell bedingten Veränderungen des seelischen Gleichgewichts durch den permanenten Cortisolexzess erklären.

Auch die Patienten mit Akromegalie erlebten vor der Operation meist jahrelang eine körperliche Veränderung. Dies erklärt auch hier die Häufigkeit an psychopathologischen Symptomen und eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität.

Da Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom sowie mit einem Prolaktinom in der Regel keine äußerlichen Veränderungen erlebten, bieten diese Patienten präoperativ deutlich weniger Depressionen beziehungsweise andere krankheitsbedingte psychische Beeinträchtigungen wie die zwei oben genannten Krankheitsbilder. Mittels der Post-hoc-Tests zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom und M. Cushing-Patienten. In der Studie von Kelly et al. (1983) waren Patienten mit M. Cushing ebenfalls signifikant depressiver als Patienten mit anderen Hypophysentumoren.

Nach der Auswertung des SF-36 und des SCL-90-R wurde durch die ANOVA deutlich, dass es präoperativ signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Krankheitsgruppen gibt. Hier fühlten sich die Patienten mit einem M. Cushing oder einer Akromegalie am meisten in ihrer körperlichen Rollenfunktion, ihrem Psychischen Wohlbefinden und durch Depressivität beeinträchtigt. In allen

Dimensionen fühlten sich die Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom, verglichen mit den anderen Krankheitsgruppen, am wenigsten beeinträchtigt. Unsere Ergebnisse wurden durch die Studie von Flitsch et al. (2000) bestätigt. Hier wurde bei 48 Hypophysenpatienten festgestellt, dass bei Patienten mit Akromegalie hauptsächlich Symptome wie Müdigkeit und Energieverlust vorliegen, während Patienten mit M. Cushing eher eine erhöhte Reizbarkeit und Depressivität angaben.

Eine 2003 von Johnson et al. veröffentlichte große Studie, in welcher 168 Patienten mit Hypophysenadenomen aufgefordert wurden, den SF-36 auszufüllen, kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Die Patienten mit M. Cushing beklagten physische und psychische Probleme, Patienten mit Akromegalie beklagten physische Probleme, Patienten mit einem Prolaktinom beklagten meist mentale Probleme und die Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom zeigten die geringste Beeinträchtigung verglichen mit der Normalbevölkerung.

Durch die Ergebnisse der verwendeten Fragebögen konnten wir deutlich zeigen, dass vor allem Patienten, bei denen die Erkrankung durch krankhaft erhöhte Hormonwerte äußerlich sichtbare Veränderungen oder starke körperliche Einschränkungen hervorruft, präoperativ deutlich stärker psychisch litten als Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen. Mittels der Post-hoc-Tests lies sich in fast allen Dimensionen des SF-36 sowie des SCL-90-R ein signifikanter Unterschied zwischen den M. Cushing-Patienten und Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom nachweisen. Die Tatsache, dass Patienten mit M. Cushing am stärksten beeinträchtigt waren, deckt sich sehr gut mit den Ergebnissen der Studien von Heald et al. (2004). Hier schnitten die Patienten mit M. Cushing in allen Fragebögen zur Lebensqualität im Vergleich zu Patienten mit anderen Hypophysentumoren am schlechtesten ab.

4.3.4 Postoperative Unterschiede in der Lebensqualität und Psychopathologie

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patienten mit M. Cushing in beinahe allen abgefragten Dimensionen auch postoperativ die stärkste Beeinträchtigung durch ihre Erkrankung empfanden. Die anderen Patientengruppen berichteten zum Teil über deutlich weniger Symptome. Für den SCL-90-R bestanden in den Post-hoc-Tests in den meisten Skalen nun neben den signifikanten Unterschieden zwischen M. Cushing-Patienten und Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom auch signifikante Unterschiede zu Patienten mit Prolaktinom. Dies lässt sich durch eine rascher Symptomverbesserung bei Patienten mit Prolaktinom im Vergleich zu Patienten mit M. Cushing erklären. In einer Studie von van Aken et al. (2005) wurden die Lebensqualität von Patienten mit M. Cushing mit einer gesunden Kontrollgruppe postoperativ unter Einsatz des SF-36 verglichen. Van Aken kam zu der Schlussfolgerung, dass die Patienten trotz Therapie und nachgewiesener Langzeit-Remission ihrer Erkrankung eine deutliche Abnahme der Lebensqualität mit psychischer und physischer Beeinträchtigung besonders bei bestehendem Hypopituitarismus aufweisen.

Dieses Ergebnis bestätigte auch die Veröffentlichung von Milian et al. (2013). Die Autorin berichtet, dass Patienten mit M. Cushing nicht nur körperliche Beeinträchtigungen haben, sondern ausgeprägte psychopathologische Beeinträchtigungen. Nach der Operation kann eine deutliche Verbesserung verzeichnet werden, jedoch ist ein Drittel der Patienten weiterhin beeinträchtigt. Dies lässt sich durch den vor der Operation oft jahrelang bestehenden Hypercortisolismus und seinen lang wirksamen schädlichen Folgen auf den Organismus erklären.

Auch in unserer Studie gaben die Patienten wie oben erwähnt eine Verbesserung der Symptomatik an, sie sind aber selbst nach 12 Monaten in bestimmten Bereichen weiterhin beeinträchtigt.

In einer Studie von Lindsay et al. (2006) wurden 23 Patienten mit M. Cushing gebeten, den SF-36 präoperativ und sechs Monate postoperativ auszufüllen. Die Autoren stellten fest, dass sich nach sechs Monaten alle Werte, bis auf die

physischen Bereiche, verbesserten. Die Patienten blieben jedoch langfristig durch die Folgen der jahrelangen hormonellen Veränderung im Vergleich zur Normalbevölkerung beeinträchtigt.

Wie gerade für Patienten mit M.Cushing erörtert, gilt auch für Patienten mit Akromegalie, dass postoperativ weiterhin Unterschiede zu den anderen Gruppen bestehen. Wir gehen auch bei diesem Krankheitsbild davon aus, dass die oft jahrelang bestehende hormonelle Überproduktion von Wachstumshormon und die damit verbundenen, oftmals irreversiblen körperlichen Veränderungen, sich weiterhin auf das Wohlbefinden der Patienten auswirkt, auch wenn die Patienten geheilt sind. Biermasz et al. beschrieben in einer 2004 veröffentlichten großen Studie mit 118 Studienteilnehmern, dass die Patienten mit Akromegalie auch nach der Normalisierung des Wachstumshormon-Exzesses eine dauerhafte Beeinträchtigung der Lebensqualität aufwiesen.

Zusätzlich konnten wir mittels ANOVA feststellen, dass drei Monate nach dem Eingriff die Gruppenunterschiede seltener werden, hinweisend darauf, dass sich die Gruppen annähern.

5 Zusammenfassung

Hormoninaktive Adenome sind die häufigsten hypophysären Adenome (Feldkamp et al., 1999; Mc Comb et al., 1983). Die Größenausdehnung des Tumors verursacht regelmäßig visuelle Defizite und führt häufig zu Störungen der Hypophysenachsen im Sinne einer Unterfunktion. Somit ist eine Beeinträchtigung der Lebensqualität (QoL) häufig bei Patienten, die an einem Hypophysentumor leiden (Johnson et al., 2003).

Bei den hormonaktiven Adenomen kommt es insbesondere bei M. Cushing und der Akromegalie zu einer enormen Einschränkung der Lebensqualität, größtenteils durch die zahlreichen Komorbiditäten wie z. B. Diabetes mellitus, Stammfettsucht, Osteoporose, Vergrößerung von Körperteilen und Skelettdeformitäten bedingt.

Die vorliegende Studie verfolgt das Ziel der systematischen Untersuchung des Einflusses der Operation auf die Lebensqualität, Psychopathologie und die neuropsychologische Leistung der Patienten. Wir wollten vor allem den zeitlichen Gradient der eingetretenen Verbesserung der Neurokognition sowie der Lebensqualität und die bestehenden Gruppenunterschiede zwischen den einzelnen Krankheitsbildern erfassen.

Anhand von etablierten Testverfahren und Fragebögen wurden diese Aspekte strukturiert bei 100 Patienten mit Hypophysenadenomen und anderen sellären Raumforderungen präoperativ sowie 3 und 12 Monate postoperativ im Zeitraum von November 2008 bis Juli 2011 untersucht.

Es wurden folgende kognitive Funktionen bei den Patienten untersucht: Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen, Sprache, Lernen und Gedächtnis, Intelligenz und visuospatiale Funktionen. Zur Erfassung relevanter Bereiche der Lebensqualität bzw. psychopathologischer Symptome und ihrer möglichen Veränderung im Verlauf wurden den Patienten zu allen drei Testzeitpunkten validierte und etablierte Fragebögen vorgelegt (BDI, SF-36, SCL-90-R).

In der Auswertung der Gesamtgruppe konnten wir beim neuropsychologischen Teil in einer Mehrzahl der Tests eine Verbesserung im zeitlichen Verlauf

feststellen. Unsere Ergebnisse konnten zeigen, dass Patienten mit hypophysären Raumforderungen sichtlich von der Operation profitierten. Bereits nach 3 Monaten fand eine Verbesserung der attentionalen und exekutiven Funktionen (kognitive Flexibilität, Merkspanne vorwärts und rückwärts) statt. Ebenfalls verbessert haben sich die Leistungen in mehreren Untertests des Wechsler Intelligenztests, sodass der Gesamt-IQ - vermutlich wegen der besseren Vigilanzleistungen - besser ausgefallen ist. Lediglich im Bereich des verbalen Ideenflusses trat die Verbesserung erst im längerfristigen Verlauf ein (d.h. 12 Monate nach dem Eingriff). Selbst zum späteren Zeitpunkt trat keine Verbesserung der verbalen episodischen Gedächtnisleistungen ein. Möglich ist auch, dass unser Beobachtungszeitraum zu kurz ist und Verbesserungen erst Jahre nach dem Eingriff auftreten.

Auch die Dauer der Erkrankung scheint auf die postoperative Entwicklung Auswirkungen zu haben. Patienten mit einer langen Erkrankungszeit und den hiermit häufig verbundenen langen Veränderungen ihres Hormonhaushaltes brauchten in der Regel länger, bis sich eine Verbesserung einstellte oder sie litten unter irreversiblen Beeinträchtigungen (de Kloet et al., 1999; Oitzl et al., 1994; Sandi & Rose 1994).

Da alle 100 Patienten vor der Operation untersucht wurden, konnten wir gut die einzelnen Krankheitsbilder miteinander vergleichen. Wir kamen zu der Feststellung, dass die Patienten mit einem Prolaktinom präoperativ am stärksten in ihrer Neurokognition beeinträchtigt waren. Drei Monate nach dem Eingriff ergaben sich in der ANOVA oft keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Diagnosen mehr, hinweisend auf eine Angleichung der Gruppen. Bestanden weiterhin Gruppenunterschiede, waren es meist die Patienten mit M. Cushing mit dem schlechteren neurokognitiven Outcome. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen auch die Auswertungen von Studien in der Vorgeschichte (de Kloet et al., 1999; Oitzl et al., 1994; Tiemensma et al., 2009). Insgesamt lässt sich bei einer genaueren Betrachtung der Mittelwerte sagen, dass sich eine Verbesserung der „schwächeren“ Gruppen einstellt.

Durch die in der Studie verwendeten Fragebögen zur Lebensqualität und Psychopathologie konnten wir zeigen, dass die Patienten, je nach Krankheitsbild, große Unterschiede in der Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität empfinden.

Die Auswertung zeigt auf, dass - obwohl sich alle Patientengruppen bezüglich der QoL verbessern - Patienten mit M. Cushing weiterhin am stärksten unter einer Beeinträchtigung der Lebensqualität leiden. Wir konnten ebenfalls zeigen, dass Patienten mit Prolaktinomen nach der Operation im Vergleich zu Patienten mit Akromegalie und M. Cushing ihre Lebensqualität deutlich besser bewerten. Im Vergleich zu Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom waren sie jedoch, wie zu erwarten war, weiterhin stärker beeinträchtigt. Die Auswertung zeigte ebenfalls, dass bereits nach drei Monaten eine hochsignifikante Verbesserung der Lebensqualität verzeichnet werden konnte. Nach 12 Monaten kommt es teilweise zu einer weiteren Verbesserung der QoL, jedoch in einem weitaus geringeren Ausmaß. Studien mit relativ zeitnahen postoperativen Untersuchungszeitpunkten berichten ähnliche Ergebnisse (Dorn et. al, 1997).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patienten mit M. Cushing in beinahe allen abgefragten Dimensionen auch postoperativ die stärkste Beeinträchtigung durch ihre Erkrankung empfanden. Konnten wir mittels Post-hoc-Tests signifikante Unterschiede feststellen, bestanden diese in der Regel zwischen Patienten mit M. Cushing und hormoninaktivem Hypophysenadenom. Auch für Patienten mit Akromegalie gilt, dass postoperativ weiterhin Unterschiede zu den anderen Gruppen bestehen. Wir gehen auch bei diesem Krankheitsbild davon aus, dass die oft jahrelang bestehende Überproduktion von Wachstumshormon und die damit verbundenen, oftmals irreversiblen körperlichen Veränderungen sich weiterhin auf das Wohlbefinden der Patienten auswirken, auch wenn die Patienten geheilt sind.

6 Literaturverzeichnis

Aron, D. C., Howlett, T. A. *Pituitary incidentalomas*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 29, 1 (2000), S. 205-221.

Aschenbrenner, A., Tucha, O., & Lange K. RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung, Hogrefe Verlag, Göttingen (2000)

Aster, M., Neubauer, A. & Horn, R. (2006). Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE). Deutschsprachige Bearbeitung und Adaptation des WAIS-III von David Wechsler. Frankfurt: Harcourt Test Services.

Beck, A. T., Ward, C. & Mendelson, M. (1961). "Beck Depression Inventory (BDI)". Archives of General Psychiatry, 4, 561-571.

Biermasz, N. R., Pereira, A. M., Smit, J. W. A., Romijn, J. A., Roelfsema, F. *Morbidity after Long-Term Remission for Acromagaly: Persisting Joint-Related Complaints Cause Reduced Quality of Life*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 95, 5 (2005), S. 2731-2739.

Biermasz, N. R., van Thiel, S. W., Pereira, A. M., Hoftijzer, H. C., van Hemert, A. M., Smit, J. W. A., Romijn, J.A., Roelfsema, F. *Decreased Quality of Life in Patients with Acromegaly Despite Long-Term Cure of Growth Hormone Excess*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89, 11 (2004), S. 5369-5376.

Billor BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jul;93(7):2454-62.

Blum A, Maser E. Enzymology and molecular biology of glucocorticoid metabolism in humans. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol 2003; 75:173-216.

Bourdeau, I., Bard, C., Forget, H., Boulanger, Y., Cohen, H., Lacroix, A. *Cognitive function and cerebral assessment in patients who have Cushing's syndrome*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 34, 2 (2005), S. 357-369.

Bourdeau, I., Bard, C., Noël, B., Leclerc, I., Cordeau, M. P., Bélair, M., Lesage, J., Lafontaine L., Lacroix, A. *Loss of Brain Volume in Endogenous Cushing's Syndrome and Its Reversibility after Correction of Hypercortisolism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87, 5 (2002), S. 1949-1954.

Brickenkamp R. Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. 9th ed. Göttingen: Hogrefe; 2002.

Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.

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

Carpentiere, S. C., Waber, D. P., Scott, R. M., Goumnerova, L. C., Kieran, M. W., Cohen, L. E., Kim, F., Billet, A. L., Tarbell, N. J., Pomeroy, S. L. *Memory deficits among children with craniopharyngiomas*. *Neurosurgery* 49, 5 (2001), S. 1053-1057.

Cavagnini F, Pecori Giraldi F. Epidemiology and follow-up of Cushing's disease. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2001 Apr;62(2):168-72.

Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) www.cbtrus.org/reports/reports.html. Accessed on 1 March 2009.

Comtois R, Beauregard H, Somma M, Serri O, Aris-Jilwan N, Hardy J. The clinical and endocrine outcome to trans-sphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas. *Cancer* 1991; 68:860-866.

Daly, A. F., Rixhon, M., Adam, C., Dempegioti, A., Tichomirova, M. A., Beckers, A. *High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liège, Belgium*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 (2006), S. 4769-4775.

de Kloet ER, Oitzl MS, Joels M. Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci*. 1999 Oct;22(10):422-6.

Dekkers, O. M., Biermasz, N. R., Smit, J. W., Groot, L. E., Roelfsema, F., Romijn, J. A., Pereira, A. M. *Quality of life in treated adult craniopharyngioma patients*. *European Journal of Endocrinology* 154, 3 (2006), S. 483-489.

Dekkers, O. M., van der Klaauw, A. A., Pereira, A. M., Biermasz, N. R., Honkoop, P. J., Roelfsema, F., Smit, J. W., Romijn, J. A. *Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenomas*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91, 9 (2006), S. 3364-3369.

Derogatis, L. R. (2002). SCL-90-R. Symptom-Checkliste. Zweite, vollständig überarbeitete und neu normierte Auflage. Göttingen: Beltz Test GmbH.

Donnet, A., Schmitt, A., Dufour, H., Grisoli, F. *Neuropsychological follow-up of twenty two adult patients after surgery for craniopharyngioma*. *Acta Neurochirurgica* 141, 10 (1999), S. 1049-1054.

Dorn, L. D., Burgess, E. S., Freidman, T. C., Dubbert, B., Gold, P. W., Chrousos, G. P. *The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82, 3 (1997), S. 912-919.

Dorn LD1, Cerrone P Cognitive function in patients with Cushing syndrome: a longitudinal perspective. *Clin Nurs Res*. 2000 Nov;9(4):420-40.

Erlanger, D. M., Kutner, K. C., Jacobs, A. R. *Hormones and Cognition: Current Concepts and Issues in Neuropsychology*. *Neuropsychology Review* 9, 4 (1999), S. 175-207.

Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Mödder U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas - results of a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51:109-113.

Flitsch, J., Spitzner, S., Lüdecke, D. K. *Emotional Disorders in patients with different types of pituitary adenomas and factors affecting the diagnostic process*. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 108, 7 (2000), S. 480-485.

Forget, H., Lacroix, A., Cohen, H. *Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome*. *Psychoendocrinology* 27, 3 (2002), S. 367-383.

Forget, H., Lacroix, A., Somma, M., Cohen, H. *Cognitive decline in patients with Cushing's syndrome*. *Journal of the International Neuropsychological Society* 6, 1 (2000), S. 20-29.

Franke G. Die Symptom-Checkliste von Derogatis - Deutsche Version - (SCL-90-R). Manual. Göttingen: Beltz Test GmbH, 1995.

Freedman L, McFadden L. Diencephalic amnesia secondary to craniopharyngioma (abstract). *Journal of the International Neuropsychological Society*. 1995;1:170.

Furman K, Ezzat S. Psychological features of acromegaly. *Psychother Psychosom* 1998; 67:147-153. Review.

Grattan-Smith, P. J., Morris, J. G., Shores, E. A., Batchelor, J., Sparks, R. S. *Neuropsychological abnormalities in patients with pituitary tumours*. *Acta Neurologica Scandinavica* 86, 6 (1992), S. 626-631.

Guinan, E. M., Lowy, C., Stanhope, N., Lewis, P. D., Kopermann, M. D. *Cognitive effects of pituitary tumours and their treatments: two case studies and an investigation of 90 patients*. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 65, 6 (1998), S. 870-876.

Heald, A. H., Ghosh, S., Bray, S., Gibson, C., Anderson, S. G., Buckler, H., Fowler, H. L. *Long-term negative impact of quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease*. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 61, 4 (2004), S., 458-465.

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*. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 114, 9 (2006), S. 490-497.

Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Testhandbuch. Göttingen: Hogrefe; 2000.

Herschbach P, Henrich G, Strasburger CJ, Feldmeier H, Marín F, Attanasio AM, Blum WF. Development and psychometric properties of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:255-265.

Honegger, J., Barocka, A., Sadri, B., Fahlbusch, R. *Neuropsychological results of craniopharyngioma surgery in adults: a prospective study*. *Surgical Neurology* 50 (1998), S. 19-28.

Hook, J. N., Giordani, B., Schteingart, D. E., Guire, K., Giles, J., Ryan, K., Gebarski, S. S., Langenecker, S. A., Starkman, M. N. *Patterns of cognitive change over time and relationship to age following successful treatment of Cushing`s disease*. *Journal of the International Neuropsychological Society* 13, 1 (2007), S. 21-29.

Ikeda h., Yoshimoto T., Visual disturbances in patients with pituitary adenoma. *Acta Neurol Scand*. 1995 Aug;92(2):157-60

Joels M. Corticosteroid actions in the hippocampus. *J Neuroendocrinol*. 2001 Aug;13(8):657-69.

Johnson, M. D., Woodburn, C. J., Vance, M. L. *Quality of Life in patients with a pituitary adenoma*. *Pituitary* 6, 2 (2003), S. 81-87.

Kaplan, E. F., Goodglass, H. & Weintraub, S. *The Boston Naming Test*, 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.

Kauppinen-Mäkelin, R., Sane, T., Sintonen, H., Markkanen, H., Välimäki, M. J., Löyttyniemi, E., Niskanen, L., Reunanen, A., Stenman, U. H., the Finnish Acromegaly Study Group. *Quality of Life in Treated Patients with Acromegaly*. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91, 10 (2006), S. 3891-3896.

Kelly, W. F., Checksley, S. A., Bender, D. A., Mashiter, K. *Cushing`s syndrom and depression – a prospective study of 26 patients*. *British Journal of Psychiatry*, 142 (1983), S. 16-19

Kelly, W. F., Kelly, M. J., Faragher, B. *A prospective study of psychiatric and psychological aspects of Cushing`s syndrome*. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 45, 6 (1996), S. 715-720.

Korali Z, Wittchen HU, Pfister H, Höfler M, Oefelein W, Stalla GK. Are patients with pituitary adenomas at an increased risk of mental disorders? *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107:60-68.

- Lehrl S. Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. 3rd ed. Balingen: Medizinische Verlagsgesellschaft; 1995
- Levy, M. J., Jäger, H. R., Powell, M., Matharu, M. S., Meeran, K., Goadsby, P. J. *Pituitary volume and headache: size is not everything*. Archives of Neurology 61, 5 (2004), S. 721-725.
- Lezak, M. (1995). Neuropsychological Assessment (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Liepmann D, Beauducel A, Brocke B, Amthauer R. Intelligenz-Struktur-Test 2000 R. 2nd ed. Göttingen: Hogrefe; 2007.
- Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK. Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:447-453.
- Marazuela M, Astigarraga B, Vicente A, Estrada J, Cuerda C, García-Uría J, Lucas T. Recovery of visual and endocrine function following transsphenoidal surgery of large nonfunctioning pituitary adenomas. J Endocrinol Invest 1994; 17:703-707.
- Matta, M. P., Couture, E., Cazals, L., Vezzosi, D., Bennet, A., Caron, P. *Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance*. European Journal of Endocrinology 158 (2008), S. (305-310).
- Mauri M. et al. Memory impairment in Cushing's disease. Acta Neurol Scand. 1993 Jan; 87(1):52-5
- McComb DJ, Ryan N, Horvath E, Kovacs K. Subclinical adenomas of the human pituitary. New light on old problems. Arch Pathol Lab Med 1983; 107:488-491.
- McEwen BS, Albeck D, Cameron H, Chao HM, Gould E, Hastings N, et al. Stress and the brain: a paradoxical role for adrenal steroids. Vitam Horm. 1995;51:371-402.
- Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2009 May;94(5):1509-17.
- Meyers CA. Neurobehavioral functioning of adults with pituitary disease. Psychother Psychosom. 1998;67(3):168-72.
- Milian M., Honegger J., Gerlach G., Psaras T., Health-related quality of life and psychiatric symptoms improve effectively within a short time in patients surgically treated for pituitary tumors. Acta Neurochir (2013) 155:1637-1645
- Milian M., Honegger J., Teufel P., Wolf A., Psaras T. Tuebingen CD-25 Is a Sensitive Tool to Investigate Health-Related Quality of Life in Cushing's Disease Patients in the Course of Disease. Neuroendocrinology 2013, Apr (16)

Müssig K, Leyhe T, Besemer B, Saur R, Haring HU, Gallwitz B, et al. Younger age is a good predictor of better executive function after surgery for pituitary adenoma in adults. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009 Sep;15(5):803-6.

Nachtigall, L., Delgado, A., Swearingen, B., Lee, H., Zerikly, R., & Klibanski, A. (2008). Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(6), 2035-2041.

Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas -- a study on 721 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 146:27-35, Erratum in: *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146:433.

Norris, C. M., Hegadoren, K., & Pilote, L. (2007). Depression symptoms have a greater impact on the 1-year health-related quality of life outcomes of women - 44 -post-myocardial infarction compared to men. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 6(2), 92- 98.

Oitzl MS, Fluttert M, de Kloet ER. The effect of corticosterone on reactivity to spatial novelty is mediated by central mineralocorticosteroid receptors. *Eur J Neurosci.* 1994 Jul 1;6(7):1072-9.

Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, 30, 206-353.

Oswald W, Roth E. *Der Zahlenverbindungstest*. 2nd ed. Göttingen: Hogrefe; 1987.

Paisley, A. N., Rowles, S. V., Roberts, M. E., Webb, S. M., Badia, X., Prieto L., Shalet, S. M., Trainer, P. J. *Treatment of acromegaly improves quality of life, measured by AcroQol*. *Clinical Endocrinology* 67 (2007), S. 358-362.

Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary* 2002; 5:17-19. Review.

Peace, K. A., Orme, S. M., Thompson, A. R., Padayatty, S., Ellis, A. W., Belchetz, P. E. *Cognitive dysfunction in patients treated for pituitary tumours*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 19, 1 (1997), S. 1-6.

Philipson PM, Ho WK, Henderson R. Comparative review of methods for handling drop-out in longitudinal studies. *Stat Med.* 2008 Dec 30;27(30)

Pikkarainen, L., Sane, T., Reunanen, A. *The survival and well-being of patients treated for Cushing's syndrome*. *Journal of Internal Medicine* 245 (1999), S. 463-468.

Psaras T, Milian M, Hattermann V, Will BE, Tatagiba M, Honegger J. Predictive factors for neurocognitive function and Quality of Life after surgical treatment for Cushing's disease and acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2010 Nov 8.

Psaras T., Milian M., Hattermann V., Gerlach C., Honegger J., Executive function recover earlier than episodic memory after microsurgical transphenoidal treatment of pituitary tumors in adult patients-a longitudinal study. *J Clin Neurosci.* 2011 Oct ;18(10):1340-5.

Psaras, T., Honegger, J., Gallwitz, B., & Milian, M. (2011). Are there gender-specific differences concerning quality of life in treated acromegalic patients? *Exp Clin Endocrinol Diabetes, 119*(5).

Psaras, T., Milian, M., Hattermann, V., Freiman, T., Gallwitz, B., & Honegger, J. (2011). Demographic factors and the presence of comorbidities do not promote early detection of Cushing's disease and acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes, 119*(1).

Reitan, R. M. (1992). Trail Making Test: manual for administration and scoring. Arizona: Reitan Neuropsychology Laboratory.

Rosilio M, Blum WF, Edwards DJ, Shavrikova EP, Valle D, Lamberts SW, Erfurth EM, Webb SM, Ross RJ, Chihara K, Henrich G, Herschbach P, Attanasio AF. Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1684-1693.

Rowles, S. V., Preito, L., Badia, X., Shalet, S. M., Webb, S. M., Trainer, P. J. Quality of Life (QOL) in Patients with Acromegaly Is Severely Impaired: use of a Novel Measure of QOL: Acromegaly Quality of Life Questionnaire. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90, 6 (2005), S. 3337-3341.

Sardella C, Lombardi M, Rossi G, Cosci C, Brogioni S, Scattina I, Webb SM, Gasperi M, Martino E, Bogazzi F. Short- and long-term changes of quality of life in patients with acromegaly: results from a prospective study. *J Endocrinol Invest* 2010; 33:20-25.

Schwarzkopf-Streit. Die Schätzung der Gesamtintelligenz aus Testkurzformen im Intelligenzkonzept nach Wechsler. Doctoral thesis at the Department of medical Psychology, Medical School, Hannover (2000).

Sonino, N., Bonnini, S., Fallo, F., Boscaro, M., Fava, G. A. *Personality characteristics and quality of life in patients treated for Cushing's syndrome.* *Clinical Endocrinology (Oxford)* 64, 3 (2006), S. 314-318.

Sonino, N., Fava, G. A., Boscaro, M. *A role for life events in the pathogenesis of Cushing's disease.* *Clinical Endocrinology* 38 (1993), S. 261-264.

Sonino, N., Fava, G. A., Raffi, A. R., Boscaro, M., Fallo, F. *Clinical Correlates of Major Depression in Cushing's Disease.* *Psychopathology* 31 (1998), S. 302-306.

Spren, O., & Strauss, E. (1998). A compendium of neuropsychological tests. New York: Oxford University Press.

- Starkman M. N., Schteingart, D. E. *Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome*. Archives of Internal Medicine 141 (1981), S. 215-219.
- Starkman, M. N., Giordani, B., Berent, S., Schork, M. A., Schteingart, D. E. *Elevated Cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements*. Psychosomatic Medicine 63, 6 (2001), S. 985-993.
- Stuss DT, Floden D, Alexander MP, Levine B, Katz D. Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia*. 2001;39(8):771-86.
- Tiemensma J et al. Subtle Cognitive Impairments in Patients with Long-Term Cure of Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2010, 95(6); 2699-2714
- Tooze A, Gittoes NJ, Jones CA, Toogood AA. Neurocognitive consequences of surgery and radiotherapy for tumours of the pituitary. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Apr;70(4):503-11.
- Trepp, R., Everts, R., Stettler, C., Fischli, S., Allemann, S., Webb, S. M., Christ, E. R. *Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL)*. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 63, 1 (2005), S. 103-110.
- Van Aken MO, Lamberts SW. Diagnosis and treatment of hypopituitarism: an update. *Pituitary* 2005; 8:183-191. Review.
- Van Akren MO, Pereira AM, Biermasz NR, van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smith JW, Roelfsema F, Lamberts SW, Romija JA. Quality of life in patients after long term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun;90(6):3279-86
- Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473-474.
- Webb, S. M. *Quality of life in acromegaly*. *Neuroendocrinology* 83, 3-4 (2006), S. 224-229.
- Webb, S. M., Badia, X., Barahona, M. J., Colao, A., Straburger, C. J., Tabarin, A., van Aken, M. O., Pivonello, R., Stalla, G., Lamberts, S. W. J., Glusman, J. E. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *European Journal of Endocrinology* 158 (2008), S. 623-630.
- Webb SM1, Prieto L, Badia X, Albareda M, Catalá M, Gaztambide S, Lucas T, Páramo C, Picó A, Lucas A, Halperin I, Obiols G, Astorga R. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Aug;57(2):251-8.

Webb SM, Badida X, Surinach NL, Spanish AcroQoL Study Group. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire; AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2006 Aug;155(2):269-77

Wechsler D. Wechsler Memory Scale. 3rd ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997.

Wichers-Rother M, Hoven S, Kristof RA, Bliesener N, Stoffel-Wagner B. Non-functioning pituitary adenomas: endocrinological and clinical outcome after transsphenoidal and transcranial surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112:323-327.

Yanovski JA, Cutler GB Jr. Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:487-509. Review.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Klinik für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Frau PD Dr. med. Tsambika A. Psaras sowie Frau Dr. rer. nat. Dipl. Psych. M. Milian durchgeführt.

Die Konzeption erfolgte durch Frau PD Dr. med. Tsambika A. Psaras sowie Frau Dr. rer. nat. Dipl. Psych. M. Milian.

Sämtliche Untersuchungen wurden von mir mit Unterstützung von Frau Dr. rer. nat. Dipl. Psych. M. Milian durchgeführt. Ebenfalls wurden durch mich die Testergebnisse gemeinsam mit ihr ausgewertet und in die Matrix des Statistikprogramms SPSS eingefügt. Die statistische Auswertung und das Erstellen des Manuskripts der Doktorarbeit erfolgten durch mich mit Unterstützung der beiden oben bezeichneten Betreuerinnen der Doktorarbeit.

Die Nachberechnungen für die vom Gutachter gewünschten Korrekturen erfolgten mit Unterstützung des freiberuflichen Statistiker Jakob Smigierski.

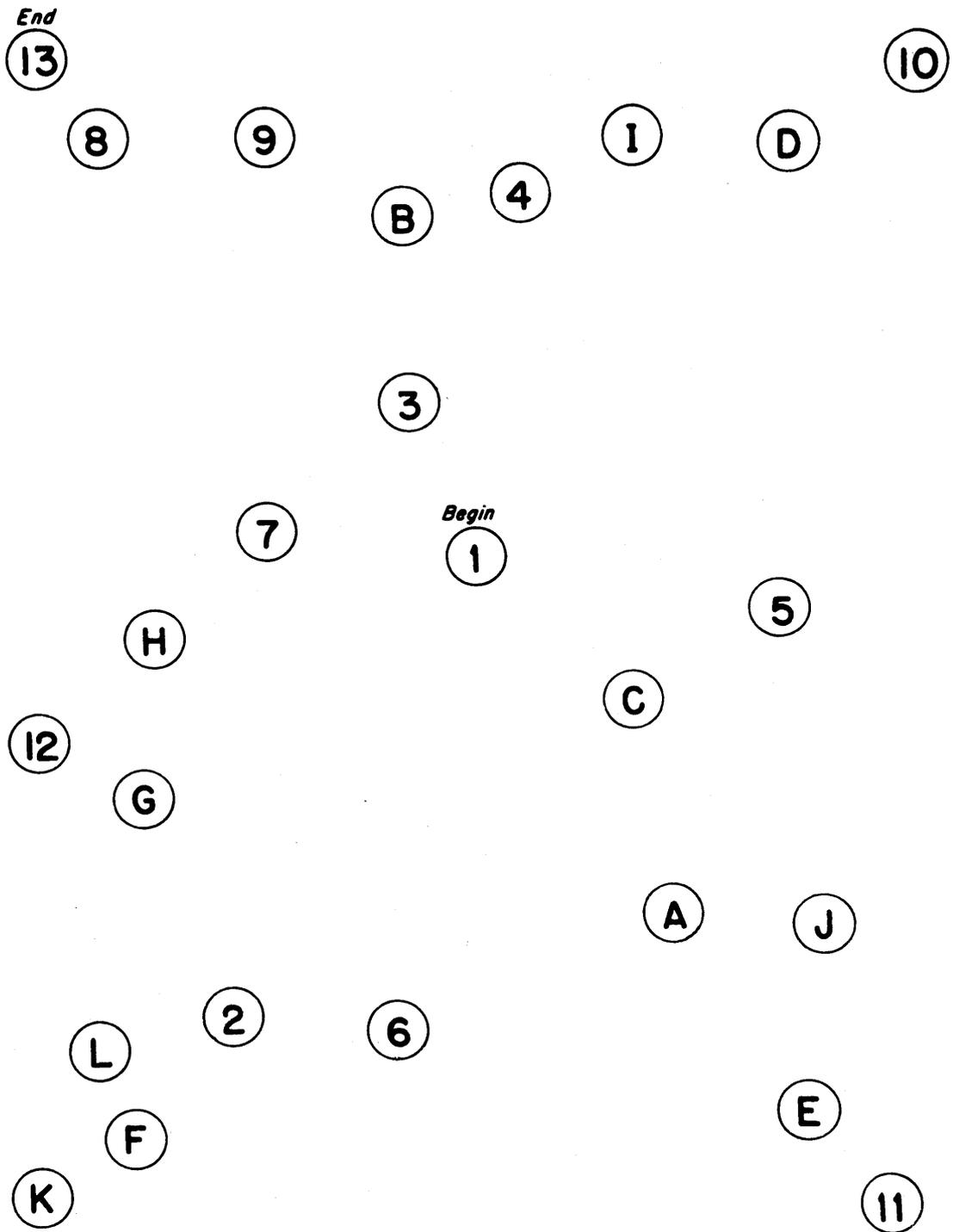
Die Ergebnisse der Arbeit wurden teilweise in 2 wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht. (Psaras T., Milian M., Hattermann V., Gerlach C., Honegger J., Executive function recover earlier than episodic memory after microsurgical ransphenoidal treatment of pituitary tumors in adult patients-a longitudinal study. J Clin Neurosci. 2011 Oct ;18(10):1340-5 und Milian M., Honegger J., Gerlach G., Psaras T., Health-related quality of life and psychiatric symptoms improve effecivly within a short time in patients surgically treated for pituitary tumors. Acta Neurochir (2013) 155:1637-1645.)

8 Anhang

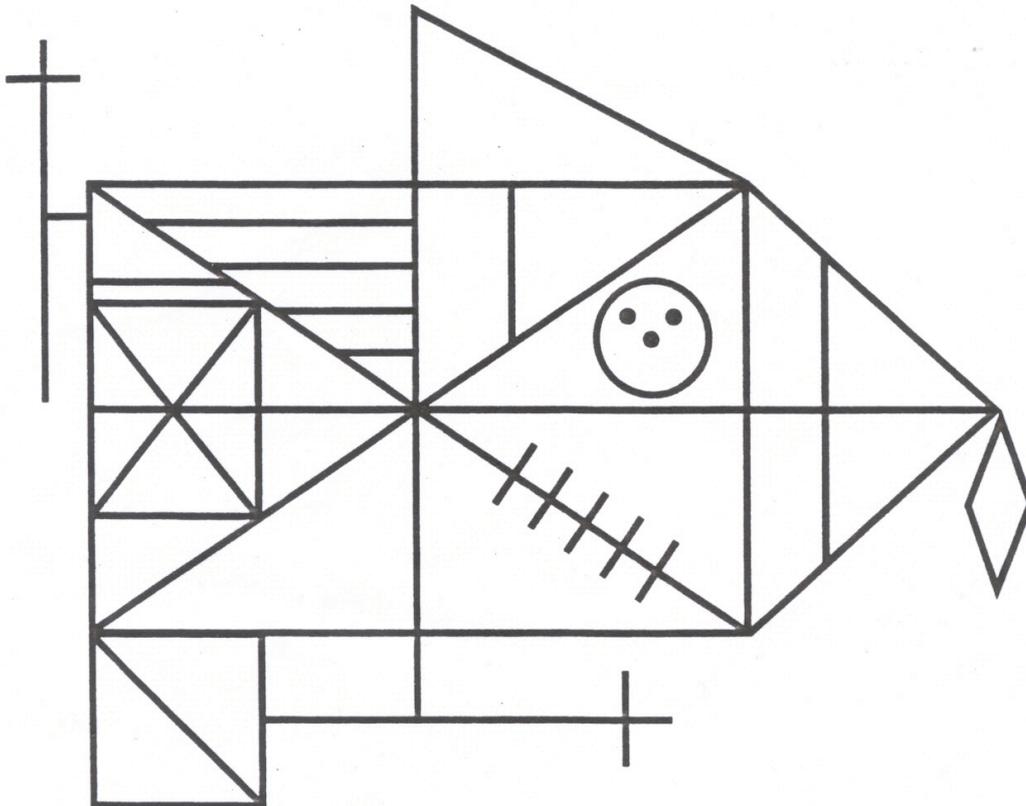
8.1 Studienmaterial für den neuropsychologischen Aufgabenteil und zur Erfassung der Lebensqualität

Eine ausführliche Beschreibung der verwendeten Tests befindet sich im Methodenteil der Dissertation. Im Folgenden wurde ein Teil der verwendeten Materialien als Beispiele eingefügt. Die Beschreibung der verwendeten Fragebögen erfolgte im Methodenteil der Arbeit (S. 24 - 26).

Trail-Making Test B



Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF):



8.2 Post-hoc-Tests mit Adjustierung nach Bonferroni

Tabelle 14: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; Alter

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-4.22	-11.37*	15.78**
Akromegalie			-7.16	19.99***
Hormoninaktive				27.15***
Hyp.adenome				
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 15: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; d2 Tempo

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-16,26	11,40	-9,83
Akromegalie			27,66*	6,42
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				-21,24
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 16: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; TMT A

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-29,69*	-15,21	-36,26**
Akromegalie			14,48	-6,57
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				-21,05
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 17: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; TMT B

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-23,36	-10,22	-29,61
Akromegalie			13,14	-6,25
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				-19,39
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

**Tabelle 18: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; Wortflüssigkeit semantisch,
3-Monate postoperativ**

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		5,12	-6,80	26,65
Akromegalie			-11,93	21,53
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				33,46**
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

**Tabelle 19: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; Wortflüssigkeit
phonematisch, 3-Monate postoperativ**

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-5,64	2,25	32,79
Akromegalie			7,90	38,44*
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				30,54*
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 20: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; BNT

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		14,41	-5,80	21,41
Akromegalie			-20,21	7,00
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				27,21**
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 21: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; WMS-R Vorwärtsdurchgang

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-0,44	-9,00	-29,75
Akromegalie			-8,56	-29,31*
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				-20,75
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

**Tabelle 22: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; VLMT Durchgang 5-7, 3 -
Monate postoperativ**

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		15,63	20,28	39,38*
Akromegalie			4,66	23,75
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				19,09
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 23: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; BDI

Mean Difference (I-J) (I)	M.		Hormoninaktive	
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		7,24	12,82**	6,44
Akromegalie			5,58	-0,81
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				-6,34
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 24: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; BDI, 3-Monate postoperativ

Mean Difference (I-J) (I)	M.		Hormoninaktive	
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		4,71	7,32**	5,41
Akromegalie			2,61	0,70
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				-1,91
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 25: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Körperliche Funktion

Mean Difference (I-J) (I)	M.		Hormoninaktive	
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-28,79	-41,69***	-35,39*
Akromegalie			-12,90	-6,60
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				6,31
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 26: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Körperliche Funktion, 3-Monate postoperativ

Mean Difference (I-J) (I)	M. Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hormoninaktive Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-32,16*	-31,47**	-36,02**
Akromegalie			0,69	-3,86
Hormoninaktive Hyp.adenome				-4,56
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 27: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Körperliche Rollenfunktion

Mean Difference (I-J) (I)	M. Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hormoninaktive Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-29,61	-32,69*	-22,77
Akromegalie			-3,08	6,85
Hormoninaktive Hyp.adenome				9,92
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 28: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Körperliche Rollenfunktion, 3-Monate postoperativ

Mean Difference (I-J) (I)	M. Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hormoninaktive Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-23,46	-32,03*	-31,68*
Akromegalie			-8,57	-8,23
Hormoninaktive Hyp.adenome				0,34
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 29: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Schmerzen, 3-Monate postoperativ

Mean Difference (I-J) (I)	M. Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hormoninaktive Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-28,62*	-31,64**	-16,02
Akromegalie			-3,02	12,60
Hormoninaktive Hyp.adenome				15,62
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 30: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF 36 Allgemeine Gesundheit

Mean Difference (I-J) (I)	M. Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hormoninaktive Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-15,94	-28,53*	-21,44
Akromegalie			-12,58	-5,50
Hormoninaktive Hyp.adenome				7,08
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 31: Post-hoc-Tests, SF 36 Allgemeine Gesundheit, 3-Monate postoperativ

Mean Difference (I-J) (I)	M. Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hormoninaktive Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-26,23	-29,89*	-20,04
Akromegalie			-3,65	6,19
Hormoninaktive Hyp.adenome				9,85
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 32: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Vitalität

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-18,11	-37,10***	-17,06
Akromegalie			-18,99	1,06
Hormoninaktive				20,04
Hyp.adenome				
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 33: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-16.03	-31,93**	-15,70
Akromegalie			-15,91	0,33
Hormoninaktive				16,23
Hyp.adenome				
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 34: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit, 3-Monate postoperativ

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-35,50*	-30,17*	-24,96
Akromegalie			5,33	10,54
Hormoninaktive				5,21
Hyp.adenome				
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 35: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Emotionale Rollenfunktion

Mean Difference (I-J) (I)	M. Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hormoninaktive Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-21,02	-29,86*	-21,81
Akromegalie			-8,83	-0,78
Hormoninaktive Hyp.adenome				8,05
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 36: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Psychisches Wohlbefinden

Mean Difference (I-J) (I)	M. Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hormoninaktive Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-10,94	-34,10**	-13,00
Akromegalie			-23,15*	-2,06
Hormoninaktive Hyp.adenome				21,10
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 37: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SF-36 Psychisches Wohlbefinden, 3-Monate postoperativ

Mean Difference (I-J) (I)	M. Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hormoninaktive Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		-20,43	-35,25**	-29,25
Akromegalie			-14,81	-8,81
Hormoninaktive Hyp.adenome				6,00
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 38: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Somatisierung

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		14,05	28,16**	19,89
Akromegalie			14,10	5,84
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				-8,27
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 39: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Somatisierung, 3-Monate postoperativ

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		20,08	37,58**	37,05**
Akromegalie			17,50	16,97
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				-0,53
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 40: Post-hoc-Tests nach Bonferroni: SCL Zwngshaftigkeit

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		15,90	24,78*	24,25
Akromegalie			8,90	8,35
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				0,55
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 41: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Unsicherheit

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		17,15	27,15*	17,93
Akromegalie			10,00	0,78
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				-9,22
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 42: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Depressivität

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		18,60	21,86	22,90
Akromegalie			3,26	4,30
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				1,04
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 43: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Ängstlichkeit

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		12,03	29,40**	25,71*
Akromegalie			17,37	13,68
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				-3,69
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 44: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCLÄngstlichkeit, 3-Monate postoperativ

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		29,01	40,02**	37,15**
Akromegalie			11,02	8,14
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				-2,88
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 45: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Aggressivität

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		14,87	27,34*	23,91
Akromegalie			12,47	9,05
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				-3,43
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 46: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Phobische Angst

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		23,20	26,12*	23,09
Akromegalie			2,92	-0,12
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				-3,04
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 47: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Phobische Angst, 3-Monate postoperativ

Mean Difference (I-J) (I)	M. Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hormoninaktive Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		20,35	28,35*	37,01**
Akromegalie			8,00	16,65
Hormoninaktive Hyp.adenome				8,66
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 48: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Psychotizismus

Mean Difference (I-J) (I)	M. Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hormoninaktive Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		16,35	28,40**	23,12
Akromegalie			12,05	6,76
Hormoninaktive Hyp.adenome				-5,29
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 49: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL Psychotizismus, 3-Monate postoperativ

Mean Difference (I-J) (I)	M. Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hormoninaktive Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		20,15	29,63**	32,38**
Akromegalie			9,48	12,23
Hormoninaktive Hyp.adenome				2,75
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 50: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL-GSI

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		16,54	24,85*	22,26
Akromegalie			8,32	5,72
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				-2,59
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 51: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL-GSI, 3-Monate postoperativ

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		27,07	34,59**	34,59*
Akromegalie			7,51	7,51
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				0,00
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 52: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL-PST, 3-Monate postoperativ

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		26,17	33,07*	36,20*
Akromegalie			6,90	10,03
Hormoninaktive				
Hyp.adenome				3,13
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Tabelle 53: Post-hoc-Tests nach Bonferroni; SCL-PSDI

Mean Difference (I-J) (I)	M. Hormoninaktive			
	Cushing (J)	Akromegalie (J)	Hyp.adenome (J)	Prolaktinom (J)
M. Cushing		23,61	30,90**	26,03*
Akromegalie			7,29	2,43
Hormoninaktive Hyp.adenome				-4,86
Prolaktinom				

Anmerkung: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

9 Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Jürgen Honegger, Frau PD Dr. med. Tsambika A. Psaras sowie Frau Dr. rer. nat. Dipl. Psych. M. Milian für die Überlassung des Themas .

Ich danke Frau PD Dr. med. T. Psaras und Frau Dr. rer. nat. Dipl. Psych. M. Milian für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung und Korrektur des Manuskripts.

Frau Dr. rer. nat. Dipl. Psych. M. Milian möchte ich zusätzlich meinen persönlichen Dank aussprechen. Ohne sie wäre die Datenerfassung, tabellarische Dokumentation sowie die Auswertung mittels SPSS kaum möglich gewesen.

Liebe Tsambika, liebe Moni, Ihr seid für mich zwei sehr starke Frauen. Ich habe Euch vom ersten Tag an für Euren Ehrgeiz, Euer Wissen und Eure Zielstrebigkeit bewundert. Danke für Euer Vertrauen und die Betreuung während meiner Zeit als Doktorandin.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Agneta-Xenia Hemeling
Geburtsdatum:	28.02.1983
Geburtsort:	Freiburg im Breisgau

Studium und Schulausbildung:

Seit 09/2013	Facharztweiterbildung für Allgemeinmedizin Stauferklinik Mutlangen
06/11/2012	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2006- 11/2012	Studium der Humanmedizin Eberhard Karls Universität Tübingen
09/1993 – 07/2002	Max-Planck Gymnasium Schorndorf Allgemeine Hochschulreife (Abitur 2002)