

Verlaufskontrollen bei Patienten mit Hypophysentumoren vor und nach Operation, medikamentöser Behandlung und Strahlentherapie

R.W. Gasser, G. Finkenstedt und F. Skerabal

In Zusammenarbeit mit: G. Bartsch, R. Fablbusch, H. Frommhold, V. Grunert, U. Mayr, A. K. Pallua, S. Schwarz, H. Spöndlin, K. Twerdy und D. Zur Nedden

Eingelangt: 26. August 1981

Schlüsselwörter: Hypophysentumoren – Verlaufskontrolle – transkraniale Adenomektomie – transsphenoidale Adenomektomie – Bromocriptintherapie – Strahlentherapie.

Key-words: Pituitary adenomas – follow-up – transcranial adenectomy – transsphenoidal adenectomy – bromocriptine therapy – radiotherapy.

Zusammenfassung: Von 1976 bis 1981 wurden 56 Patienten mit Hypophysentumoren erfaßt. Von den 51 Adenomen waren 17 Prolactinome (33,3%), 15 Akromegalien (29,4%), 4 Cushing-Syndrome (7,8%), 1 TSH-produzierendes Adenom (1,9%) und 14 hormoninaktive Adenome (27,4%). Weiters wurden 4 Kraniopharyngeome und ein intraselläres Meningeom diagnostiziert. Für die einzelnen Adenotypen werden die prä- und postoperativen endokrinologischen Befunde nach transkranieller bzw. transsphenoidaler Adenomektomie angeführt. Auf Bromocriptintherapie sprachen Prolactinome teilweise gut an, während bei Akromegalien mit Bromocriptin keine Remissionen erreicht werden konnten. Nach Strahlentherapie von 4 Rezidivadenomen sahen wir in einem Fall eine Remission. Probleme und Zielsetzungen einer Langzeitbetreuung von Patienten mit Hypophysentumoren werden kurz dargestellt.

Follow-up of patients with pituitary tumors before and after operation, medical treatment and radiotherapy

Summary: From 1976 till 1981 56 patients with pituitary tumors were observed. From a total of 51 adenomas 17 prolactinomas (33.3%), 15 acromegalies (29.4%), 4 Cushing-syndromes (7.8%), 1 TSH-producing adenoma (1.9%) and 14 hormone-inactive adenomas (27.4%) were found. In addition there were 4 craniopharyngeomas and 1 intrasellar meningeoma. For the individual types of adenomas pre- and postoperative hormonal data after transcranial resp. transsphenoidal adenectomy are listed. Prolactinomas

Korrespondenz: Dr. R. W. Gasser, Universitätsklinik für Innere Medizin, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, Österreich

responded well to bromocriptine therapy in some cases, whereas acromegalies showed no remission after bromocriptine. After radiotherapy of 4 recidive-adenomas remission in one case was seen. Problems and objects of long-term-care of patients with pituitary tumors are discussed.

Einleitung

In den letzten Jahren sind in der Diagnostik und Therapie von Hypophysentumoren bedeutende Fortschritte erfolgt (20). In Ergänzung zu den Röntgen-Sellaschichtbildern kann heute mittels Computertomographie die Hypophyse und der supraselläre Raum genau dargestellt werden (6, 22). Die den Patienten belastende Pneumenzephalographie erübrigt sich seither in den meisten Fällen. Durch die radioimmunologische Bestimmung der Hypophysenhormone und die Entdeckung der hypothalamischen Releasing-Faktoren ist eine komplette Funktionsdiagnostik der Hypophyse möglich geworden. Durch Einführung moderner Operationsmikroskope hat die transsphenoidale Technik zur Resektion von Hypophysenadenomen neben dem transkraniellen Zugang heute eine überragende Bedeutung gewonnen. Obwohl die transsphenoidale Operationstechnik schon 1907 vom österreichischen Chirurgen *Schlosser* erstmals angewandt (24) und später auch von *Cushing* ausgeführt wurde, ist dann längere Zeit hauptsächlich transkraniell operiert worden. Schließlich stehen uns heute wirksame Medikamente zur Verfügung, die die Sekretion hypophysärer Hormone hemmen, in erster Linie der Dopamin-Agonist Bromocriptin zur Prolactin-Sekretionshemmung (5, 9, 15, 25). Der Serotonin-Antagonist Cyproheptadin kann die ACTH-Sekretion beim hypophysären Cushing-Syndrom (11, 27) und beim Nelson-Syndrom (12) hemmen, für das Antiepileptikum Na-Valproat wurde kürzlich eine ACTH-senkende Wirkung beim Nelson-Syndrom beschrieben (8). Es werden Makro- und Mikroadenome (≤ 10 mm) der Hypophyse unterschieden. Mikroadenome werden bei Obduktionen relativ häufig gefunden, wobei in den meisten

Fällen keine klinische Symptomatik besteht. *Parent et al.* (17) fanden bei 8,5% der Autopsien Hypophysenadenome, *Burrow et al.* (1) stellten sogar bei 27% der Autopsien Mikroadenome der Hypophyse fest. Mit den modernen Untersuchungstechniken ist es heute möglich, frühzeitig Hypophysentumoren, vor allem Mikroadenome, zu diagnostizieren.

Ergebnisse über Langzeitbeobachtungen bei Hypophysentumoren sind in letzter Zeit mehrfach veröffentlicht worden (3, 4, 7, 14, 16, 18, 19, 23, 26). Im folgenden sollen die Erfahrungen bei Patienten mit Hypophysentumoren, die an der endokrिनologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck von 1976 bis 1981 gesammelt wurden, dargestellt werden.

Ergebnisse

Im Zeitraum von 1976 bis 1981 überblicken wir 56 Patienten mit Hypophysentumoren (Tab. 1). Davon waren 17 Prolactinome, 15 Akromegalien, 4 Cushing-Syndrome, 1 TSH-produzierendes Adenom und 14 hormoninaktive Adenome. Weiters sahen wir 4 Kraniopharyngeome und ein intraselläres Meningeom. Interessant ist bei der Geschlechtsverteilung, daß bei den hormonaktiven Tumoren weibliche Patienten überwiegen, während bei den hormoninaktiven Tumoren kein wesentlicher Unterschied vorliegt. Das Prolactinom war der häufigste hormonproduzierende Tumor; das entspricht auch Statistiken anderer Autoren: *Landolt* (13) fand eine Prolactinom-Häufigkeit von 39%, *Kovacs et al.* (10) eine solche von 25% bei Hypophysenadenomen.

Tab. 1. Häufigkeitsverteilung bei den 56 beobachteten Hypophysentumoren (1976 bis 1981).

A D E N O M E	n	%	♀	♂
Gesamtzahl	51	100	36	15
Prolactinom	17	33,3	14	3
Akromegalie	15	29,4	11	4
Cushing-Syndrom	4	7,8	4	/
TSH	1	1,9	1	/
Hormoninaktiv	14	27,4	6	8
A N D E R E T U M O R E N				
Kraniopharyngeom	4		2	2
Meningeom	1		1	/

Prolactinome

Bei 9 Prolactinom-Patientinnen wurde das Adenom operativ entfernt, 4mal transsphenoidal, 5mal transkränial.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse bei 4 transsphenoidal operierten Prolactinom-Patientinnen. Nur bei einer konnte postoperativ ein normaler Prolactinspiegel erreicht werden. Bei weiterhin hohem Prolactinspiegel ist eine Bromocriptintherapie angezeigt. Die komplette Hypophysenvorderlappenreserve blieb bei 3 von 4 Patientinnen erhalten. *Fahlbusch* (12) fand bei 30% der Hyperprolactinämien eine Normalisierung nach transsphenoidaler Operation. Weitere 40% konnten durch zusätzliche Bromocriptingabe normalisiert werden.

Tab. 2. Prolactinome bei 4 Frauen, transsphenoidale Operation, Prolactinwerte und Hypophysenvorderlappenfunktion (HVL.-FKT.) vor und nach Operation. n = normal, p. i. = partiell insuffizient.

Pat.	PROLACTIN (Nw. 329±181 µU/ml)		HVL.-FKT.	
	vor	nach Op.	vor	nach Op.
D.G.	3500	280	n	n
S.J.	5500	1600	n	n
R.A.	22320	2200	n	n
E.A.	>160000	>10000	n	p.i.

Der Verlauf bei 5 Frauen, deren Prolactinome transkränial operiert wurden, ist in Tabelle 3 dargestellt. Die Prolactinwerte konnten in keinem Fall durch die Operation normalisiert werden. Durch zusätzliche Bromocriptintherapie war in 2 Fällen eine Prolactin-Normalisierung möglich, in einem Fall eine deutliche Prolactinsenkung. Rest- oder Rezidivtumoren waren in 4 Fällen im Computertomogramm (CT) nachweisbar. Bei eindeutig schlechterer präoperativer Ausgangslage besteht bei 3 Patientinnen eine komplette postoperative Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.

Abbildung 1 zeigt den Verlauf bei einer Patientin, deren Prolactinom im August 1980 transkränial exstirpiert wurde. Im postoperativen Kontroll-CT konnte kein Resttumor nachgewiesen werden, die präoperative Gesichtsfeldstörung besserte sich. Es fand sich jedoch weiterhin eine massive Hyperprolactinämie von 45.000 µU/ml, später 70.000 µU/ml. Durch Bromocriptingabe in steigender Dosierung (bis 10 mg/die) konnte der Prolactinwert auf 5000 µU/ml gesenkt werden. Gleichzeitig konnte die vorher blockierte hypophysäre Gonadotropinreserve verbessert werden. Da die Prolactinwerte jedoch noch erhöht sind, ist die Patientin weiterhin amenorrhöisch. Im CT

Tab. 3. Prolactinome bei 5 Frauen, transkraniale Operation, Prolactinwerte vor und nach Operation bzw. nach Bromocriptintherapie (BRC). Hypophysenvorderlappenfunktion (HVL.-FKT) vor und nach Operation (p. i. = partiell insuffizient, k. i. = komplett insuffizient).

Pat.	PROLACTIN (Nw. $329 \pm 181 \mu\text{U/ml}$)			CT Rest/Rezid.	HVL.-FKT.	
	vor	nach Op.	nach BRC		vor	nach Op.
K.I.	8940	2005	/	?	p.i.	p.i.
M.T.	>8000	45000	5000	+	p.i.	p.i.
B.E.	?	40000	/	+	?	k.i.
L.R.	?	4400	50	+	?	k.i.
T.A. 2x op.	1500	2000 5000	50	+	p.i.	k.i.

vom November 1980 konnte ein Rezidivtumor mit suprasellärer Extension rechts gefunden werden, bei einer Kontrolle im Februar 1981 war der suprasellär entwickelte Tumoranteil unter Bromocriptin kleiner geworden (Abb. 2).

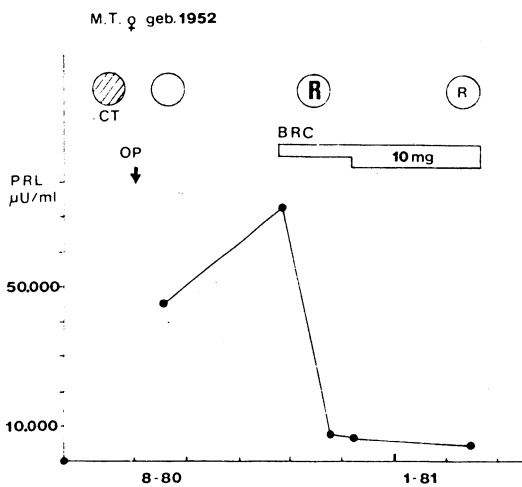


Abb. 1. Prolactinom, transkraniale Adenomektomie 1980 (28jährige Patientin M. T.). PRL = Prolactin, BRC = Bromocriptin, R = Rest- bzw. Rezidivtumor im CT.

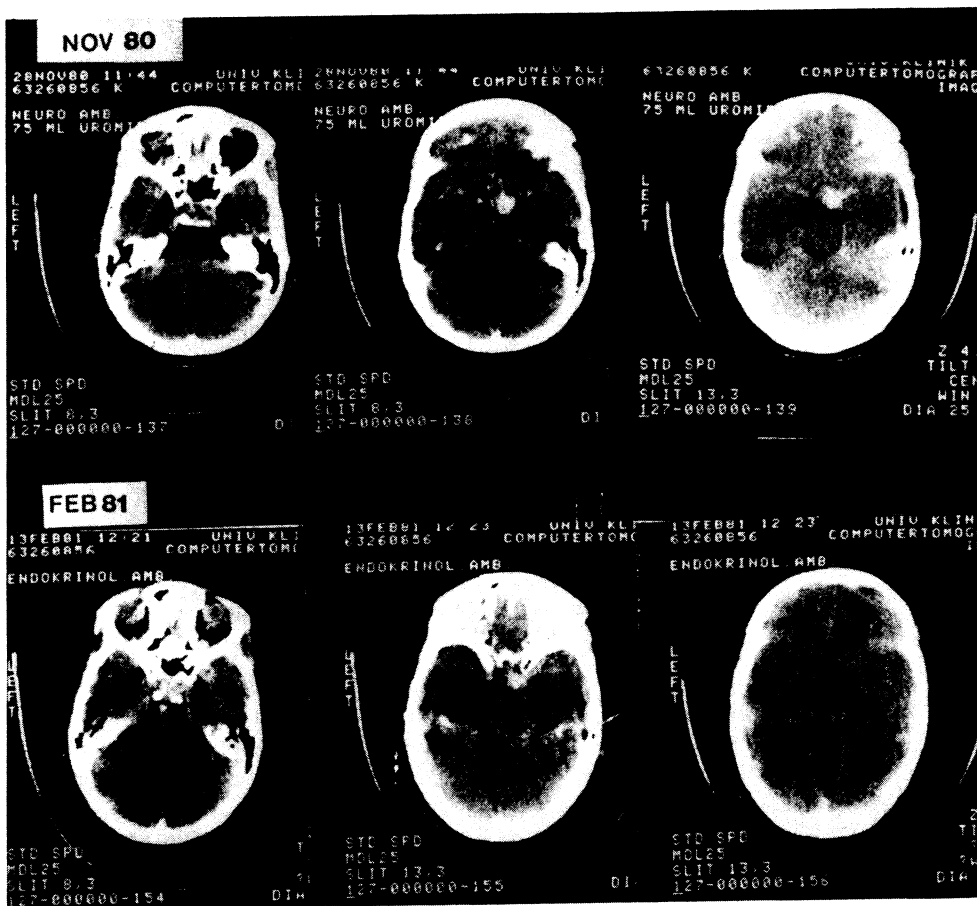
Von 3 männlichen Prolactinom-Patienten (Tab. 4) wurden 2 transkraniale und einer transsphenoidal operiert. Entsprechend der Tumorgroße waren die Prolactinwerte exzessiv erhöht und konnten in keinem Fall normalisiert werden. Bei allen 3 Patienten konnte ein Rest- oder Rezidivtumor nachgewiesen werden, 2 mußten deshalb ein zweites Mal operiert werden, bei diesen beiden besteht eine komplette postoperative Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.

Abbildung 3 zeigt den Verlauf beim Patienten E. W., dessen Prolactinom im Oktober 1979 transsphenoidal operiert wurde. Die präoperative Gesichtsfeldstörung normalisierte sich. Der Prolactinspiegel sank von präoperativ 170.000 $\mu\text{U/ml}$ nur auf 138.000 $\mu\text{U/ml}$ nach der Operation. Durch Bromocriptintherapie konnte der Prolactinwert in den Normbereich (30 $\mu\text{U/ml}$) gesenkt werden, gleichzeitig normalisierte sich die Sexualfunktion. Im CT fand sich restliches Tumorgewebe. Im Dezember 1980 wurde Bromocriptin abgesetzt, es kam wieder zu einem prompten Prolactinanstieg auf 70.000 $\mu\text{U/ml}$ und neuerlicher Impotenz, so daß die Bromocriptintherapie wieder aufgenommen werden mußte. Damit konnte der Prolactinwert neuerlich normalisiert werden.

Abbildung 4 zeigt den Verlauf eines Patienten (U. J.), bei dem 1971 ein Prolactinom transkraniale entfernt wurde. Bei der Kontrolle 1978 fanden sich eine komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Gesichtsfelddefekte und ein mäßig erhöhter Prolactinspiegel (5500 $\mu\text{U/ml}$). Im CT war 1978 kein Rezidivtumor zu finden. 1979 trat ein Diabetes insipidus auf, und es kam zu einem Prolactinanstieg trotz Bromocriptintherapie. 1980 trat eine Abduzensparese auf, und der Prolactinwert stieg bis zu 90.000 $\mu\text{U/ml}$ an. Im CT fand sich zu diesem Zeitpunkt ein Rezidivtumor und eine Nahmetastase (Abb. 5). Daraufhin wurde der Patient transkraniale operiert, die Abtropfmetastase war histologisch nicht maligne. Bei einer Kontrolle im Jänner 1981 war der Prolactinwert nur mehr mäßig erhöht (1500 $\mu\text{U/ml}$). Neben der Substitution der hypophysären Insuffizienz erhält der Patient weiterhin Bromocriptin.

Die therapeutische Problematik bei männlichen Prolactinom-Patienten geht auch aus einer Übersicht der Münchener Neurochirurgischen Klinik hervor, wo bei 8 Patienten in keinem Fall durch die Operation eine Pro-

Abb. 2. Postoperative Schädel-CT-Bilder der Pat. M. T. ♀, geb. 1952, Prolactinom. Obere Reihe: November 1980, Rezidivtumor der Hypophyse mit suprasellärer Ausdehnung vorwiegend rechts. Untere Reihe: Februar 1981, nach Bromocriptintherapie, weiterhin intraselläres Tumorrezidiv, jedoch Verkleinerung des suprasellär gelegenen Tumoranteiles rechts.



lactin-Normalisierung zu erreichen war, alle 3 transkraniel operierten Patienten waren hypophysär insuffizient (4).

Akromegalie

Die Tabelle 5 zeigt 15 Patienten mit Akromegalie, von denen 12 operiert wurden; 4 Patienten wurden transkraniel, 6 Patienten transsphenoidal und 2 Patienten sowohl

transkraniel als auch transsphenoidal operiert. Eine postoperative Remission konnte bei 6 Patienten (50%) erreicht werden. Statistiken über größere Fallzahlen ergaben 69% Remissionen nach transsphenoidaler Operation bei Akromegalie (7, 16), an der Münchener Neurochirurgischen Klinik konnte in den letzten Jahren eine Remissionsrate von 83% nach transsphenoidaler Operation bei Akromegalien erzielt werden (4). Bei 3 von den 6 Akromegalie-

Tab. 4. Prolactinome bei 3 Männern, transsphenoidale (sphen.) und transkraniale (kran.) Operation, Prolactinwerte vor und nach Operation bzw. nach postoperativer Bromocriptintherapie (BRC). Hypophysenvorderlappenfunktion (HVL.-FKT.) vor und nach Operation (p. i. = partiell insuffizient, k. i. = komplett insuffizient).

Pat.	Op.	PROLACTIN (Nw. $167 \pm 58 \mu\text{U/ml}$)			CT Rest/Rezid.	HVL.-FKT.	
		vor	nach Op.	nach BRC		vor	nach Op.
E.W.	sphen.	170000	138000	30	+	p.i.	p.i.
J.M.	1.kran.	304000	108000		+	?	
	2.kran.	328000	44000	12700			k.i.
U.J.	1.kran.	?	5500		+	?	k.i.
	2.kran.	90000	1500	+		k.i.	k.i.

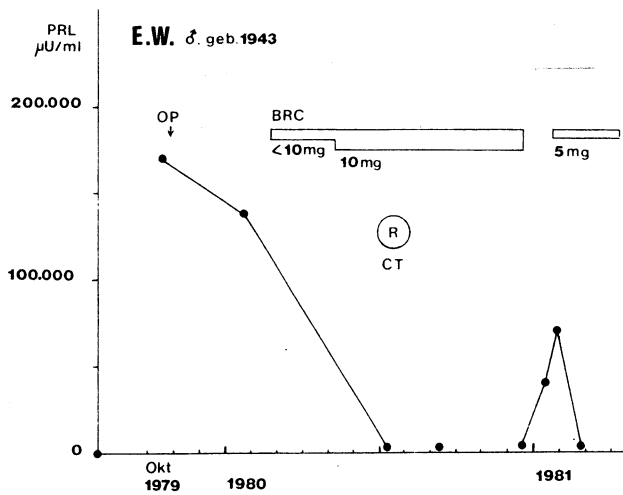


Abb. 3. Prolactinom, transsphenoidale Adenomektomie 1979 (36-jähriger Patient E. W.). PRL = Prolactin, BRC = Bromocriptin, R = Resttumor im CT.

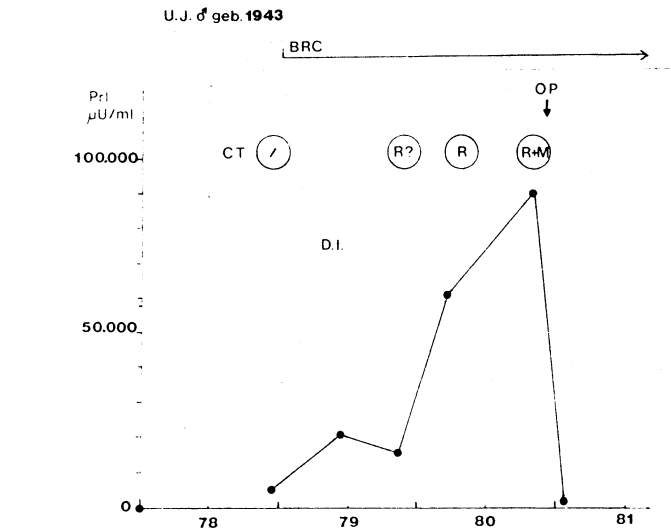


Abb. 4. Prolactinom, transkraniale Operation 1971 und 1980 (Patient U. J., geb. 1943). Prl = Prolactin, BRC = Bromocriptin, R = Rezidivtumor im CT, M = Metastase, D. I. = Diabetes insipidus.

patienten mit Rezidiv konnten wir eine längere Bromocriptintherapie durchführen, die in keinem Fall eine Remission herbeiführte. Andererseits konnten wir bei einem Patienten die Akromegalie präoperativ durch eine Bromocriptintherapie günstig beeinflussen. In Abbildung 6 ist der paradoxe Wachstumshormonanstieg während Glukosebelastung bei diesem Patienten mit florider Akromegalie dargestellt. Unter Bromocriptin konnte der basale Wachstumshormonwert zwar nicht normalisiert werden, es zeigte sich jedoch eine Supprimierbarkeit unter Glukose.

Erst nach transsphenoidaler Adenomresektion war der Wachstumshormonwert im Normbereich und mit Glukose suppressierbar.

Über die Bromocriptin-Therapie der Akromegalie finden sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse, zumindest teilweise Therapieerfolge wurden wiederholt berichtet (18, 28). In einer kontrollierten Studie konnten jedoch Lindholm et al. (14) bei 18 akromegalischen Patienten mit Bromocriptin keine besseren Therapieeffekte als mit Placebo erzielen.

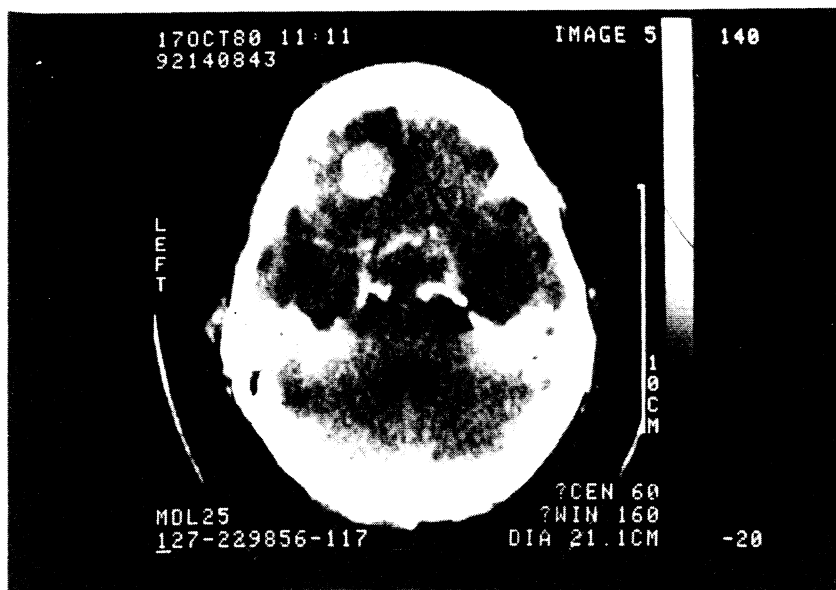


Abb. 5. Schädel-CT Pat. U. J. ♂, geb. 1943, vom Oktober 1980. Prolactinom, Rezidivtumor der Hypophyse und Abtropfmetastase links.

Tab. 5. Übersicht über 15 Patienten mit Akromegalie. Verlauf bei 12 Patienten, die transkraniel (kran.), transspheoidal (sphen.) oder nach beiden Methoden operiert wurden. Hypophysenvorderlappenfunktion vor und nach Operation.

Operation	n	Remission	Rest/Rezidiv	HVL.- FKT.		
				vor	nach Op.	
kran.	4	2	2	normal	2	2
				insuff.	/	2
				?	2	/
sphen.	6	3	3	normal	4	2
				insuff.	/	4
				?	2	/
kran. + sphen.	2	1	1	normal	1	/
				insuff.	/	2
				?	1	/
Gesamt	12	6	6	normal	7	4
				insuff.	/	8
				?	5	/
nicht op.	3					

ACTH- und TSH-produzierende Adenome

Von diesen beiden Adenomentypen sei der Verlauf von 2 Patientinnen angeführt, bei denen jeweils durch transspheoidale Resektion eines Mikroadenoms ein optimaler Therapieerfolg erzielt werden konnte.

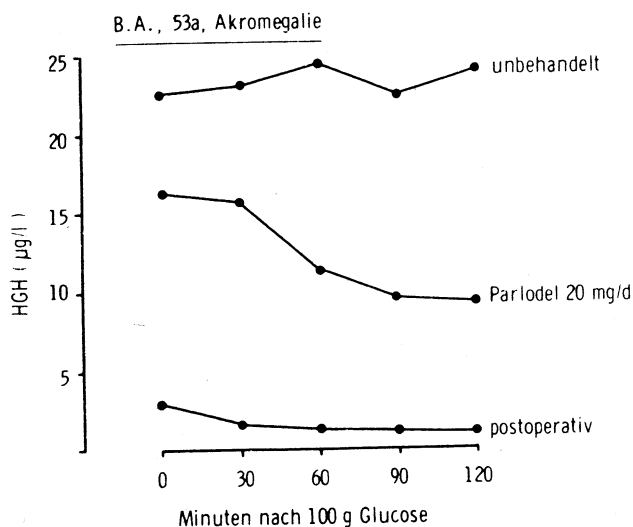


Abb. 6. Verlauf des Wachstumshormons während Glucosebelastung bei einem Patienten mit Akromegalie: unbehandelt, nach Bromocriptintherapie (Parlodel®) sowie nach transspheoidaler Adenomektomie.

Tabelle 6 zeigt die prä- und postoperativen Cortisol- bzw. ACTH-Werte einer 1952 geborenen Patientin, deren ACTH-produzierendes Mikroadenom 1979 transspheoidal exstirpiert wurde. Plasma-ACTH, Plasma-Mitternachts-Cortisol und 24-Stunden-Harncortisol waren präoperativ erhöht. Postoperativ waren zunächst Plasma-Morgen-Cortisol und 24-Stunden-Harncortisol erniedrigt, 1980 lagen jedoch beide Werte wieder im Normbereich. Der Plasma-ACTH-Wert lag 1980 im Normbereich und ließ sich mit Metyrapon bzw. Pitressin ausreichend stimulieren. Die hypophysäre TSH- und Gonadotropinreserve war prä- und postoperativ normal. Die präoperative sekundäre Amenorrhoe war postoperativ nicht mehr vorhanden, die Patientin hat derzeit eine intakte Gravidität.

Tabelle 7 zeigt den Verlauf einer 1944 geborenen Patientin, deren TSH-produzierendes Mikroadenom 1980 transspheoidal operiert wurde. Im resezierten Adenomgewebe konnten immunzytochemisch TSH-produzierende Zellen nachgewiesen werden. Deutlich erhöhte TSH-Werte bei nur mäßig erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonwerten zeigten präoperativ die zentrale Hyperthyreose an. Unmittelbar postoperativ war die Patientin leicht hypothyreot, in der Folge normalisierten sich TSH- und periphere Schilddrüsenhormonwerte. Prolactinwert und Gonadotropinreserve waren prä- und postoperativ normal, es fand sich kein Hinweis für eine Nebennierenrindeninsuffizienz.

Tab. 6. Cushing-Syndrom (27jährige Patientin P. H.). Transspbenoidale Adenomektomie 1979. Prä- und postoperative ACTH- und Cortisolwerte.

	PLASMACORTISOL 8h		24h-HARNCORTISOL	ACTH
		24h (Nw. 0 - 5)		
präop. '79	23,3	12,8	298	440
postop. '79	3,0	22,0 nach Synacthen	35	
	180 6,4	24,2 nach Pitressin	86,4	60, nach Pitressin → 500 111, nach Metyrajun → 255
Normalwert	5 - 20 µg/dl		50 - 200 µg/24h	basal < 150 pg/ml

Hormoninaktive (chromophobe) Adenome

Von den 14 hormoninaktiven Tumoren, die an unserer Ambulanz evident sind, wurden 12 operiert, alle transkranial. Meist handelte es sich um große Adenome mit Verdrängungserscheinungen. Präoperativ zeigten 4 Patienten eine hypophysäre Insuffizienz, bei den übrigen lagen uns keine präoperativen Hormonwerte vor. Postoperativ waren alle 12 Patienten hypophysär insuffizient. Ein Rest- bzw. Rezidivtumor wurde bei 3 Patienten nachgewiesen.

Die Problematik der sogenannten hormoninaktiven Tumoren liegt darin, daß sie zunächst keine endokrinen Symptome zeigen, und erst spät, bei zunehmender Größe, entweder hypophysäre Ausfallerscheinungen oder Gesichtsfelddefekte verursachen. Die Glykoproteinhormone TSH, LH und FSH bestehen aus einer gemeinsamen Alpha-Untereinheit und einer hormonspezifischen Beta-Untereinheit. Eine isolierte Sekretion von Alpha-

Untereinheiten durch sogenannte inaktive chromophobe Adenome konnte kürzlich bei 2 Patienten nachgewiesen werden (21). Damit ist es in Zukunft wahrscheinlich möglich, auch bei diesen Adenomen durch einen biochemischen Marker ein Frühstadium dieser Erkrankung zu erfassen bzw. den postoperativen Therapieerfolg zu beurteilen.

Strahlentherapie

Liegt nach Exstirpation eines Makroadenoms keine Normalisierung der Hormonwerte vor, wird von manchen Autoren grundsätzlich eine Nachbestrahlung empfohlen (2). Eine Alternative besteht, zumindest bei den Prolactinomen, in einer Bromocriptintherapie. Die optimale Vorgangsweise muß für jeden Fall individuell festgelegt werden. Eine Reihe von Statistiken zeigt jedoch, daß durch kombinierte Operation und Strahlentherapie

Tab. 7. TSH-produzierendes Adenom (36jährige Patientin E. Ch.), transspbenoidale Adenomektomie 1980. Prä- und postoperative TSH- und periphere Schilddrüsenhormonwerte.

	TSH		Quanti- sorb	FTI	Immuno-T ₃
	basal	30' nach TRH			
1978 - 1980 präoperativ	5,6 - 18,0	16,3 - 53,6	10,0 - 14,1	3,1	169 - 255
1980 postoperativ	1,8	3,8		0,7	
1981	2,4	8,2		2,1	82
Normalwerte	< 5 µU/ml		5,5 - 11,0 µg/100ml	1,1 - 4,2	80 - 200 ng/100ml

die Rezidivrate bei Hypophysentumoren deutlich gesenkt werden kann. Ohne Bestrahlung lag die Rezidivrate bei 9 bis 56%, mit Bestrahlung bei 3 bis 15% (20, Seite 413).

Vier der bestrahlten Patienten möchten wir getrennt herausheben, es handelt sich dabei um vier große Rezidivtumoren nach Operation (je eine Akromegalie, ein Prolactinom, ein Mb. Cushing und ein hormoninaktives Adenom). Nur bei der Patientin mit Mb. Cushing beobachteten wir nach Behandlung mit Telekobalt-Gammabestrahlung und ultraharter Röntgenbremsbestrahlung (GHD 60 GY) eine komplette hormonelle Remission.

Ziel aller Bemühungen sollte es sein, mit den modernen biochemischen und nichtinvasiven radiologischen Methoden ein Hypophysenadenom frühzeitig zu erkennen. Dann sollten die für den einzelnen Patienten optimalen konservativen, chirurgischen oder strahlentherapeutischen Möglichkeiten genutzt werden, um einerseits eine Remission zu erreichen, und andererseits – soweit möglich – die normale Hypophysenfunktion zu erhalten.

Eine komplette hormonelle Funktionsdiagnostik ist bei Hypophysentumoren unbedingt notwendig. Neben der Feststellung einer Hormonüberproduktion ist die präoperative Beurteilung der Hypophysenvorderlappenreserve von besonderer Wichtigkeit. Gegebenenfalls muß eine entsprechende Substitution erfolgen, andererseits gilt es, bei noch intakter Hypophysenvorderlappenreserve bei einer Operation möglichst viel normales Restgewebe der Hypophyse zu erhalten. Postoperativ muß die endokrine Funktion in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um frühzeitig eine beginnende Hormonstörung zu erfassen. Einerseits kann ein Rest- oder Rezidivtumor vorhanden sein, andererseits kann Narbengewebe als Folge der Operation zur Beeinträchtigung der Hypophysenfunktion führen. Die rechtzeitige Substitution bei partieller oder kompletter hypophysärer Insuffizienz ist von besonderer Wichtigkeit für den Patienten, da sonst irreversible Schäden gesetzt werden können. Schließlich muß auch eine medikamentöse Therapie mit dem Ziel eine Hormonüberproduktion zu hemmen bzw. die Tumorgroße zu verkleinern, regelmäßig überwacht werden.

Zur optimalen Langzeitbetreuung von Patienten mit Hypophysentumoren ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit der betroffenen Fachrichtungen erforderlich.

Wir danken Fr. Eva Czerny, Fr. Pia Dejacco und Fr. Gerda Hölzl für die sorgfältige technische Assistenz bei einem Teil der Hormonbestimmungen. Die Durchführung weiterer Hormonbestimmungen verdanken wir der Universitätsklinik für Nuklearmedizin in Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. G. Riccabona).

Literatur

- (1) Burrow, G. N., Wortzman, G., Rewcastle, N. B., Holgate, R. C., Kovacs, K.: Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N. Engl. J. Med.* 304, 156 (1981).
- (2) Emami, B.: Conventional radiotherapy and pituitary tumors. In: *The pituitary adenoma*. Eds. K. D. Post, I. M. D. Jackson, S. Reichlin, p. 437. Plenum Medical Book Co, New York-London 1980.
- (3) Eversmann, T., Fahlbusch, R., Rjosk, H. K., von Werder, K.: Persisting suppression of prolactin secretion after long-term treatment with bromocriptine in patients with prolactinomas. *Acta endocr. (Kbh.)* 92, 413 (1979).
- (4) Fahlbusch, R.: *Endokrine Funktionsstörungen bei cerebralen Prozessen*. Thieme, Stuttgart 1978.
- (5) Galvan, G., Frick, J., Irnberger, T.: Bromocriptin-induzierte zystische Tumorrogression bei fortgeschrittenen Prolactinomen. *Dtsch. med. Wschr.* 106, 637 (1981).
- (6) Gardeur, D., Naidich, T. P., Metzger, J.: CT analysis of intrasellar pituitary adenomas with emphasis on patterns of contrast enhancement. *Neuroradiology* 20, 241 (1981).
- (7) Gubler, J.: Prä- und postoperative endokrinologische Befunde bei transspheoidal operierten Patienten mit Akromegalie. *Schweiz. med. Wschr.* 110, 648 (1980).
- (8) Jones, M. T., Gillham, B., Beckford, U.: Effect of treatment with sodium valproate and diazepam on plasma corticotropin in Nelson's syndrome. *Lancet* 1981/I, 1179.
- (9) König, M. P.: Bromocriptintherapie. *Schweiz. med. Wschr.* 111, 303 (1981).
- (10) Kovacs, K., Horvath, E., Ezrin, C.: Pituitary adenomas. In: *Pathology Annual 1977, Part 2*. Eds. S. C. Sommers, P. P. Rosen, p. 341. Appleton-Century-Crofts, New York 1977.
- (11) Krieger, D. T., Amorosa, L., Linick, F.: Cyproheptadine-induced remission of Cushing's disease. *N. Engl. J. Med.* 293, 893 (1975).
- (12) Krieger, D. T., Luria, M.: Effectiveness of cyproheptadine in decreasing plasma ACTH concentrations in Nelson's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43, 1179 (1976).
- (13) Landolt, A. M.: Progress in pituitary adenoma biology: Results of research and clinical applications. In: *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Ed. H. Kravénbühl, p. 3. Springer, Wien-New York 1978.
- (14) Lindholm, J., Riishede, J., Vestergaard, S., Hummer, L., Faber, O., Hagen, C.: No effect of bromocriptine in acromegaly, a controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 304, 1450 (1981).
- (15) McGregor, A. M., Scanlon, M. F., Hall, K., Cook, D. B., Hall, R.: Reduction in size of a pituitary tumor by bromocriptine therapy. *N. Engl. J. Med.* 300, 291 (1979).
- (16) Nabarro, J. D. N.: Pituitary surgery for endocrine disorders. *Clin. Endocrinol.* 13, 285 (1980).
- (17) Parent, A. D., Bebin, J., Smith, R. R.: Incidental pituitary adenomas. *J. Neurosurg.* 54, 228 (1981).
- (18) Pelkonen, R., Ylikahri, R., Karonen, S.-L.: Bromocriptine treatment of patients with acromegaly resistant to conventional therapy. *Clin. Endocrinol.* 12, 219 (1980).

- (19) Pelkonen, R., Grahne, B., Hirvonen, E., Karonen, S.-L., Salmi, J., Tikkanen, M., Valtonen, S.: Pituitary function in prolactinoma. Effect of surgery and postoperative bromocriptine therapy. *Clin. Endocrinol.* 14, 335 (1981).
- (20) Post, K. D., Jackson, I. M. D., Reichlin, S. (Eds.): *The pituitary adenoma*. Plenum Medical Book Co, New York-London 1980.
- (21) Ridgway, E. C., Klibansky, A., Ladenson, P. W., Clemmons, D., Beitins, I. Z., McArthur, J. W., Martorana, M. A., Zervas, N. T.: Pure alpha-secreting pituitary adenomas. *N. Engl. J. Med.* 304, 1254 (1981).
- (22) Sakoda, K., Mukada, K., Yonezawa, M., Matsumura, S., Yoshimoto, H., Mori, S., Uozumi, T.: CT scan of pituitary adenomas. *Neuroradiology* 20, 249 (1981).
- (23) Samaan, N. A., Elhaj, G. E., Leavens, M. E., Franklin, R. R.: The clinical and biochemical features in 26 patients with prolactinoma before and after transsphenoidal microresection. *Acta Endocr. (Kbh.)* 94, 450 (1980).
- (24) Schloffer, H.: Erfolgreiche Operation eines Hypophysentumors auf nasalem Wege. *Wien. klin. Wschr.* 20, 621 (1907).
- (25) Thorner, M. O., Martin, W. H., Rogol, A. D., Morris, J. L., Perryman, R. L., Conway, B. P., Howards, S. S., Wolfman, M. G., MacLeod R. M.: Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51, 438 (1980).
- (26) Tucker, H. S. G., Grubb, S. R., Wigand, J. P., Talyon, A., Lankford, H. V., Blackard, W. G., Becker, D. P.: Galactorrhea-amenorrhea syndrome: follow-up of forty-five patients after pituitary tumor removal. *Ann. Intern. Med.* 94, 302 (1981).
- (27) Vetter, W., Vetter, H., Beckerhoff, R., Würsten, D., Siegenthaler, W.: Nicht dauerhafte Remission des Hyperkortizismus durch Cyproheptadin bei einer Patientin mit Cushing-Syndrom. *Schweiz. med. Wschr.* 106, 1320 (1976).
- (28) Wass, J. A. H., Cudworth, A. G., Bottazzo, G. F., Woodrow, J. C., Besser, G. M.: An assessment of glucose intolerance in acromegaly and its response to medical treatment. *Clin. Endocrinol.* 12, 53 (1980).