

PD Dr. med. Ulrich J. Knappe
Chefarzt
Neurochirurgische Klinik
Johannes Wesling Klinikum
Minden



Behandlung von Tumoren der Hypophysenregion

Einführung

Die etwa kirschkerngroße Hirnanhangsdrüse (**Hypophyse**) liegt eingebettet in einer kleinen Knochengrube der vorderen Schädelbasis (**Sella turcica**) unter dem Zwischenhirn. Ihre Aufgabe besteht in der Steuerung verschiedener Botenstoffe (**Hormone**), die in das Blut abgegeben werden und an verschiedenen Stellen des Körpers unterschiedliche Funktionen regulieren (Verweis: **Hormone der Hypophyse**).

Ein Teil des Zwischenhirnes, der sogenannte **Hypothalamus** beeinflusst wiederum die Aktionen der Hypophyse durch die Ausschüttung sogenannter Freisetzung- oder Hemmungshormone und ist mit ihr durch den **Hypophysenstiel** verbunden. Somit kommt diesem System die zentrale Rolle bei der Verknüpfung des Nervensystems mit dem Hormonhaushalt zu.

Durch Tumore der Hypophysenregion kann es einerseits zur Funktionseinschränkung der Hypophysenfunktion kommen (Verweis: **Hypophyseninsuffizienz**), andererseits auch ein sogenanntes **Hypersekretionssyndrom** vorliegen, wenn der Hypophysentumor selbst ungehemmt Hormone ausschütten sollte (Verweis: **Akromegalie, Cushing-Syndrom, Prolaktinom, TSH-sezernierendes Adenom**).

Unmittelbar über der Hypophysenregion liegt ein Teil der Sehbahn, die Kreuzung der Sehnerven (**Chiasma opticum**). Bei Tumoren, welche aus der Hypophysenregion nach oben wachsen, kann es daher zu einer **Beeinträchtigung des Sehens** kommen, meist als Verschlechterung des Sehfeldes beider Augen nach außen, wie wenn man Scheuklappen tragen würde (sogenanntes **Chiasma-Syndrom**, siehe Abbildung 1.).

Häufigkeit

Etwa 10 – 15 % aller im Schädel nachgewiesenen Tumoren sind Hypophysentumore. Die Tumore der Hypophysenregion sind ganz überwiegend gutartig. Die meisten entstehen aus Zellen des Hypophysenvorderlappens und werden **Hypophysenadenome** genannt. Bilden diese ein Hormon und geben sie dieses

ungehemmt in die Blutbahn ab, entsteht durch diese Hypersekretion ein Ungleichgewicht des Hormonhaushaltes mit typischen Folgen (Verweis: **Akromegalie, Cushing-Syndrom, Prolaktinom, TSH-sezernierendes Adenom**). Ist eine Hypersekretion nicht nachweisbar, spricht man von einem nichtsezernierenden bzw. inaktiven Hypophysenadenom (Verweis: **Nichtsezernierendes Hypophysenadenom**). Man unterscheidet Mikroadenome mit einem Durchmesser bis 10 mm und Makroadenome, die größer als 10 mm sind.

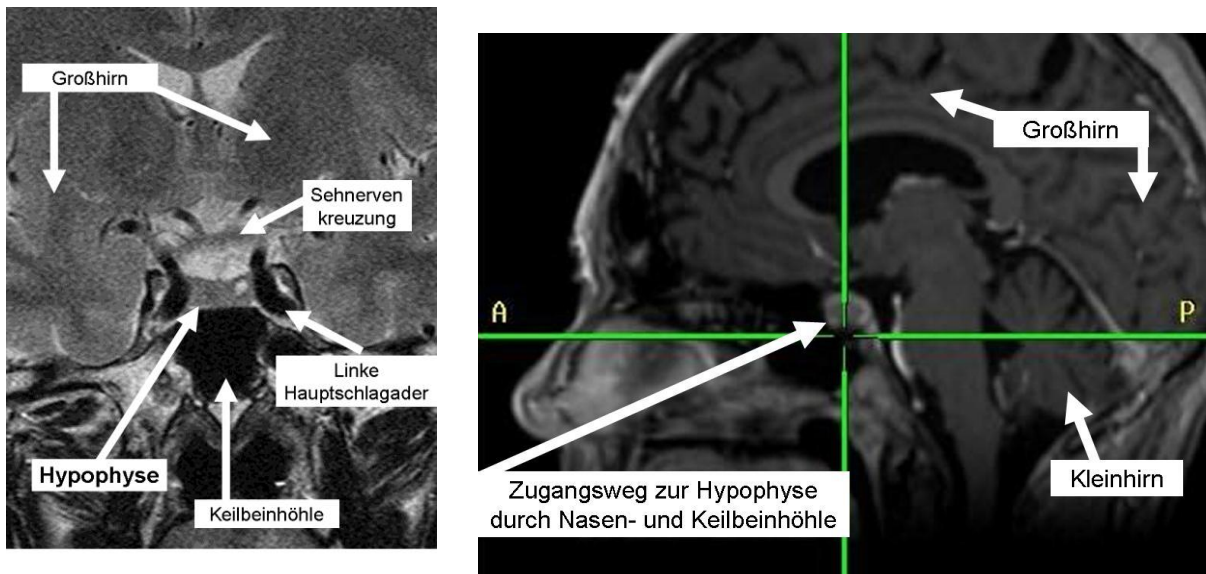


Abbildung 1. Links: sog. coronares T2-gewichtetes Kernspintomogramm (Blick von hinten auf aufrechte Ebene). **Rechts:** sog. sagittales T1-gewichtetes Kernspintomogramm (Blick von der Seite) zur Veranschaulichung der Lagebeziehung der Hypophyse.

Eine seltenere Gruppe von Tumoren der Hypophysenregion sind die Kraniopharyngeome, die aus Zellnestern der sogenannten Rathkeschen Tasche entstehen. Sie produzieren selbst keine Hormone und fallen durch Sehstörungen oder eine Minderfunktion der Hypophyse auf (Verweis: **Kraniopharyngeom**).

Die Diagnostik der Hormonstörungen erfolgt in der Regel durch einen spezialisierten Internisten (**Endokrinologe**). Das bildgebende Mittel der Wahl ist die Kernspintomographie der Hypophysenregion, mit der man bei adäquater Technik selbst Tumore von nur 3 mm Durchmesser nachweisen kann.

Ist ein Tumor der Hypophysenregion symptomatisch (meist Hormonstörung und/oder Sehstörung), ist die Therapie der Wahl in der Regel die neurochirurgische Tumorentfernung. Eine Ausnahme bilden die Prolaktinome, bei denen eine medikamentöse Behandlungsmöglichkeit besteht, die eine Operation meist überflüssig macht (Verweis: **Prolaktinom**).

Operation von Hypophysentumoren

Die meisten Hypophysentumore sind durch einen Zugang von unten her durch die Schädelbasis entfernbar, bei dem man durch ein Nasenloch einght (**transnasal**) und die Sella turcica durch eine Nasennebenhöhle, die Keilbeinhöhle (Sinus

sphenoidalis) erreicht (**transsphenoidaler Zugang**), ohne dass das Gehirn oder die Sehnerven manipuliert werden müssen. Diese Operationen werden in der Regel sehr gut toleriert, die Erholungszeit nach einer solchen Operation ist meist recht kurz, häufig können die Patienten schon wenige Tage nach der Operation entlassen werden. Die Operationen erfolgen standardmäßig mikrochirurgisch, d.h. der Operateur arbeitet unter optischer Vergrößerung mit einem **Operationsmikroskop** und speziellem Instrumentarium. Andere nutzen durch die Nase eingeführte Sehrohre (**Endoskope**). Die Ergebnisse sind in erfahrenen Händen vergleichbar gut, aber eben für beide Techniken sehr abhängig von der Erfahrung und dem Krankheitsverständnis des Neurochirurgen. Hilfsmittel wie bild-gestütztes Operieren (**Neuronavigation**) und intraoperative Echtzeitbildgebung (**intraoperativer Ultraschall**) sind in der Neurochirurgie des JWK in Minden seit 2007 Standard.

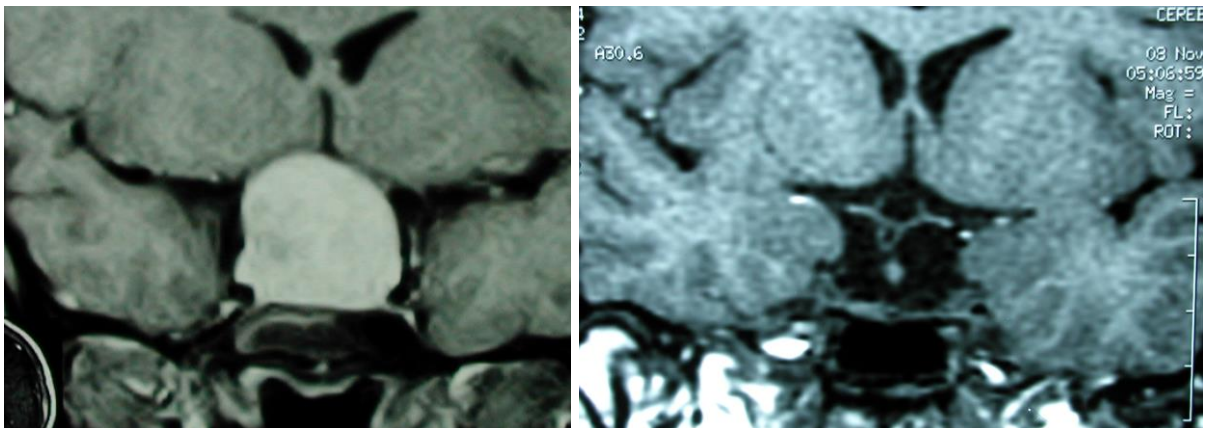


Abbildung 2. Sog. coronares T1-gewichtetes Kernspintomogramm vor (**links**) und nach (**rechts**) vollständiger Entfernung eines nicht-sezernierenden Hypophysenadenoms (weiss im linken Bild) auf transsphenoidalem Wege. Die Sehnerven (zuvor durch den Tumor nach oben gedrückt, linkes Bild) sind komplett entlastet, aber durch den jahrelangen Tumordruck auch nach Entlastung ausgedünnt. Die vorbestehende Sehstörung hat sich daher nur teilweise rückbilden können, was die Wichtigkeit einer zeitigen Diagnosestellung und Behandlung unterstreicht.

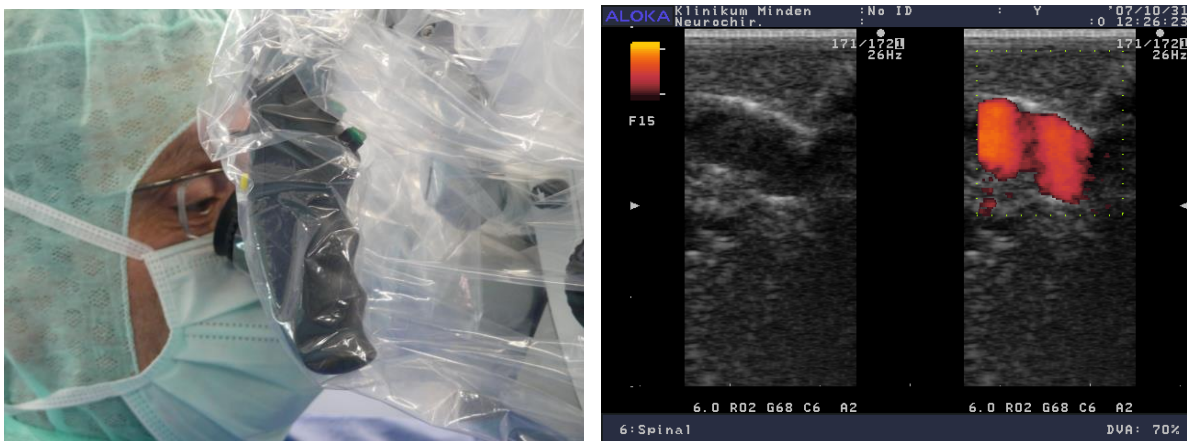


Abbildung 3. Links: Arbeiten am OP-Mikroskop. **Rechts:** Intraoperativer Ultraschall mit Blick aus der Sellagrube heraus in den sog. Sinus cavernosus mit Darstellung des Blutflusses in der rechten Hauptschlagader (rot).

Bei manchen sehr großen Tumoren, auch bei Kraniopharyngeomen, die überwiegend oberhalb der Sella turcica wachsen, wählt man einen sogenannten **transkraniellen** Zugang. Bei diesem wird eine kleine Öffnung der Schädeldecke erzeugt (**Kraniotomie**) und die Hypophysenregion unter dem Stirnhirnlappen hindurch erreicht. Auch diese Operationsmethode wird mikrochirurgisch durchgeführt.

Sollten nicht entfernbare Tumorreste verbleiben, welche z.B. über weitere Hormonüberproduktion symptomatisch sind, gibt es die Möglichkeit, diese in Abhängigkeit von der Tumorgröße konventionell oder stereotaktisch gezielt zu bestrahlen (**Radiochirurgie**). Bei der Akromegalie und den Prolaktinomen, neuerdings auch beim Cushing-Syndrom ergibt sich zusätzlich oder ersatzweise die Möglichkeit der medikamentösen Therapie (Verweis: *Akromegalie, Prolaktinom, Morbus Cushing*).

Die Nachbetreuung von Patienten mit Hypophysentumoren erfolgt in der Regel durch eine enge Zusammenarbeit zwischen Neurochirurgen und Endokrinologen: **Hypophysensprechstunde** CA PD Dr. U. J. Knappe, J. Rolfes, A. Al Omari (Verweis: *Sprechstunden* auf der Homepage der Neurochirurgischen Klinik des JWK).

Hormone der Hypophyse

Die Hypophyse ist eine der wichtigsten Hormondrüsen. Durch ihre Verbindung mit dem Gehirn kann der Körper mit der Ausschüttung von Hormonen sehr schnell auf Reize aus der Umgebung wie z.B. Streß reagieren.

Nebennierenrinden-stimulierendes Hormon (**ACTH** = adrenocorticotrophes Hormon)

Das lebenswichtige Streßhormon Cortisol, welches in der Rinde der Nebenniere gebildet wird, steht unter dem Einfluß des Hypophysenhormons ACTH. Cortisol steuert die Reaktionen auf Streß, Hunger und Infektionen. Es moduliert die Immunreaktionen, und hat Einfluß auf den Flüssigkeitshaushalt des Körpers sowie die Umwandlung von Eiweiß in Traubenzucker, welcher zur Energieversorgung wichtig ist. Dies erklärt, warum einerseits ein schwerer Cortisolmangel lebensgefährlich ist, andererseits ein ständig zu hoher Spiegel diese Hormons (Hypercortisolismus) zu einem schweren Krankheitsbild führt (Verweis: *Cushing-Syndrom*).

Schilddrüsen-stimulierendes Hormon (**TSH** = Thyroidea stimulierendes Hormon)

Die Produktion und Freisetzung des Schilddrüsenhormons T₄ wird vom Hypophysenhormon TSH gesteuert. T₄ wird nach Freisetzung im Körper zu T₃ umgewandelt. Die Schilddrüsenhormone regulieren den Stoffwechsel, haben Einfluß auf die Funktion des Gedächtnisses und sind wichtig für Wachstum und Entwicklung.

Gonadotropine (**LH** = luteinisierendes Hormon, **FSH** = Follikel-stimulierendes Hormon)

Die Gonadotropine steuern die weiblichen und männlichen Geschlechtsdrüsen. Bei der Frau wird dadurch der Zyklus gesteuert und eine Schwangerschaft ermöglicht. Beim Mann wird die Testosteronbildung und die Reifung der Spermien beeinflusst. Darüberhinaus ist die Ausbildung der Geschlechtsmerkmale in der Pubertät von diesen Hormonen abhängig.

Wachstumshormon (**STH** = somatotropes Hormon)

Das Wachstumshormon steuert das Körperwachstum in der Kindheit und Jugend. Weiterhin spielt es eine Rolle in der Steuerung von Stoffwechsel, der Verteilung des Körperfetts sowie der Muskulatur.

Prolaktin (**PRL**)

Prolaktin ist wichtig für den Milcheinschuß und die Aufrechterhaltung des Milchflusses nach der Entbindung.

Antidiuretisches Hormon (**ADH**) = Vasopressin

Das im Hypothalamus gebildete und im Hinterlappen der Hypophyse gespeicherte ADH ist das wichtigste Steuerhormon für den Flüssigkeitshaushalt, das Durstgefühl und die Funktion der Niere. Bei ADH-Mangel verliert der Körper über die Niere mehrere Liter Urin pro Tag (**Diabetes insipidus**).

Wehen-stimulierendes Hormon (**Oxytocin**)

Bei Frauen steuert dieses Hormon die Wehentätigkeit und hat Einfluß auf den Milcheinschuß nach der Entbindung. Die Funktion beim Mann ist noch nicht bekannt.

Hypophyseninsuffizienz

Eine Leistungsschwäche der Hypophyse, bei der nicht genügend Hormone freigesetzt werden, ist häufig Folge eines großen Hypophysentumors, aber auch beispielsweise einer Entzündung der Drüse (**Hypophysitis**). Auch nach schweren **Schädel-Hirn-Verletzungen** und Blutungen aus den Hirnbasis-Schlagadern (**Subarachnoidalblutung**) kann eine Hypophyseninsuffizienz auftreten. Dies führt abhängig von den betroffenen Hormonen u.a. zu verschiedenen unspezifischen Symptomen, wie z.B. Antriebslosigkeit, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Libidoverlust oder Verstopfung. Daneben gibt es für die einzelnen Hormone bei ihrem Ausfall spezifische Symptome. Eines dieser Symptome ist z.B. der Diabetes insipidus bei ADH-Mangel. Ein Mangel an Hypophysenhormonen kann sehr ernste Beschwerden verursachen und sollte von einem Endokrinologen behandelt werden. Sämtliche Hypophysenhormone bzw. die von ihnen gesteuerten peripheren Hormone sind medikamentös ersetzbar, eine Hypophyseninsuffizienz ist also so behandelbar (wenn sie nicht übersehen wird), daß meist ein normales Leben geführt werden kann. Besondere Probleme ergeben sich bei Minderfunktion der Drüse im Kindesalter und bei Kinderwunsch. Hier ist eine Behandlung bei spezialisierten Endokrinologen, ggf. in Zusammenarbeit mit spezialisierten Frauenärzten anzuraten.

Akromegalie

Produziert ein Hypophysentumor im Kindesalter zu viel Wachstumshormon (STH = Somatotropes Hormon) resultiert ein Riesenwuchs (**Gigantismus**). Beim Erwachsenen führt der Hormon-Überschuß zur Vergrößerung der Gesichtszüge, zur Größenzunahme von Händen und Füßen. Eine vergrößerte Zunge kann zum Schnarchen führen, z.T. mit nächtlichem Schlaf-Apnoe-Syndrom. Des Weiteren kommt es u.U. zu einem Karpaltunnelsyndrom mit nächtlichem Kribbeln und Schmerzen in Daumen, Zeige- und Mittelfingern. Als Gegenspieler des Insulin kann ein Überschuss an STH zur Zuckererkrankung (**Diabetes mellitus**) führen. Die Häufigkeit von Darmkrebs bei unbehandelter Akromegalie ist erhöht. Eine möglicherweise auftretende Vergrößerung des Herzens kann zu dessen Funktionseinschränkung führen (**Herzhypertrophie** mit intramuralen Herzinfarkten). Die biologische Wirkung des Wachstumshormones erfolgt teilweise direkt an den entsprechenden Organen, teilweise aber auch über eine durch das Wachstumshormon vermehrt auftretende Substanz, das IGF-1 (Insulin-like growth factor 1 = Somatomedin C). Unbehandelt führte die Akromegalie zu verfrühtem Versterben.

Die Therapie der Wahl ist die transsphenoidale Entfernung des Hypophysenadenoms. Die Erfolgchance hängt wie bei den anderen Hypophysentumoren davon ab, ob die benachbarten Strukturen vom Tumor nur verdrängt oder umwachsen sind. Liegt ein nicht entfernbarer Rest vor, kann dieser bestrahlt werden. Alternativ bzw. zusätzlich gibt es die Möglichkeit medikamentös mit Gegenspielern des Wachstumshormones, sog. **Somatostatinanaloga** wie z.B. Ocreotiden, Lanreotid oder Pasireotid, aber auch mit sog. **Dopamin-Agonisten** den Spiegel des Hormones zu senken. Eine deutliche Tumorverkleinerung wird dabei bei der Akromegalie meistens nicht erreicht. Keine Größenreduktion, aber eine Senkung des IGF-1-Spiegels bei gleich bleibendem Wachstumshormonspiegels erfolgt über eine Blockade der Rezeptoren des Wachstumshormones beispielsweise mit Pegvisomant (**Rezeptorantagonist**). Letztere Therapie wie auch die mit Somatostatinanaloga sind als Dauertherapie mit hohen Kosten vergesellschaftet.

Hypercortisolism = Cushing-Syndrom

Setzt ein Hypophysenadenom ungebremst ACTH frei, führt dies zu einer Aktivierung der Nebennierenrinde mit dauerhaft zu hohen Blutspiegeln des Stresshormones Cortisol. Diese Form des sog. sekundären Hypercortisolismus (= Cushing-Syndrom) nennt man **Morbus Cushing**. Die klinischen Zeichen umfassen zentrale Körperfettverteilung (**Stammfettsucht**) mit „Vollmondgesicht“ und „Büffelnacken“ sowie Muskelabbau (**Myopathie**) und Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit (**Adynamie**), **Osteoporose** und dunkelrote Streifen am Bauch, teils auch an den Oberschenkeln (**Striae distensae**). Darüberhinaus kommt es zur Entwicklung eines **Bluthochdruckes** und eines **Diabetes mellitus**, mitunter auch zu **Depressionen**. Unbehandelt ist die 5-Jahressterblichkeit beim Cushing-Syndrom deutlich erhöht.

Die Adenome beim M. Cushing sind häufig sehr klein (30 % unter 4 mm) und entziehen sich daher mitunter dem Nachweis im **Kernspintomogramm**. Bei einer typischen Konstellation der Hormonwerte und Ergebnisse der endokrinologischen Funktionsteste ist eine Hypophysenoperation auch bei fehlendem Tumornachweis im Kernspintomogramm gerechtfertigt. Sie führt in erfahrenen Händen in über 90 % der Patienten zu einer Heilung des Hypercortisolismus. Neuerdings ermöglicht in solchen

Fällen der **Einsatz des intraoperativen Ultraschalls** die Identifikation solch kleiner, im Kernspintomogramm nicht erkennbarer Tumore auch ohne die Drüse komplett aufzuschneiden, was deren Funktionstüchtigkeit nach der Operation zugute kommt (Literatur: Knappe UJ, *et al*: Ultrasound-assisted microsurgery for Cushing`s disease. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes* 119, 191-200, 2011).

Nach erfolgreicher Operation bildet sich die klinische Symptomatik im Verlauf von Monaten zurück. Die Osteoporose ist häufig nur bedingt rückbildbar und bedarf meist einer zusätzlichen spezifischen Therapie durch den Endokrinologen. Rund die Hälfte aller nachuntersuchten Patienten geben an, daß das erste Jahr nach erfolgreicher Operation wegen der Umstellung der Veränderungen belastender war als das letzte Jahr vor der OP.

Prolaktinom

Produziert eine Hypophysenadenom Prolaktin, ist eine Hyperprolaktinämie die Folge. Diese führt bei Frauen zu **Zyklusstörungen** (Amenorrhoe) und zu Austreten von Milch aus der Brust (**Milchfluss**). Bei Männern kommt es zu Störungen der Libido und der Potenz. Es gibt auch andere Gründe für das Vorliegen einer Hyperprolaktinämie, welche von einem Endokrinologen abgeklärt werden sollten. Mitunter führen auch große Adenome ohne eigene Prolaktin-Sekretion durch eine Entkopplung der normalen Prolaktin-bildenden Zellen von den hemmenden Einflüssen des Hypothalamus zu einer Erhöhung des Prolaktin-Spiegels, wenn sie auf den Hypophysenstiel drücken (sog. **Begleithyperprolaktinämie**). In diesen Fällen ist durch eine medikamentöse Therapie zwar die übermäßige Funktion des Prolaktins, nicht aber die Größe des Tumors positiv zu beeinflussen.

Die **Therapie der Wahl bei Prolaktinomen** besteht nämlich in erster Linie in der medikamentösen Therapie **mit Dopamin-Agonisten**. Diese führt in der Regel zur Schrumpfung des Tumors und zum Absinken des Prolaktin-Spiegels. Die Operation kommt bei Unverträglichkeit oder nicht ausreichender Wirksamkeit der Medikamente in Betracht, oder auch wenn trotz Medikation es bei Kinderwunsch nicht zum Eisprung kommt oder eine möglicherweise lebenslange Tabletteneinnahme vom Patienten nicht gewünscht wird. Die Indikation zur Notfall-Operation kann sich bei akuter Sehstörung durch eine Einblutung in den Tumor ergeben.

TSH-sezernierendes Adenom

TSH-sezernierende Hypophysenadenome sind sehr selten und können eine (sog. sekundäre) Überfunktion der Schilddrüse hervorrufen.

Andererseits können ausgeprägte und lange bestehende Unterfunktionen der Schilddrüse über einen Rückkopplungsmechanismus zur Vergrößerung der Hypophyse führen. Diese ist bei Ersatz der fehlenden Schilddrüsenhormone rückläufig und bedarf dann keiner Operation.

Nichtsezernierendes Hypophysenadenom

Die nichtsezernierenden Hypophysenadenome zeigen kein Hypersekretionssyndrom und fallen entweder durch Sehstörungen oder eine Hypophysen-Unterfunktion auf.

Die Therapie besteht in der transsphenoidalen Tumorentfernung, die auch bei großen Tumoren gelingt, vorausgesetzt, der Tumor ist nicht in benachbarte

Strukturen eingewachsen. Falls ein Tumorrest verbleiben muß, ist dieser in der Regel ohne Symptome und kann daher ohne weitere Therapie beobachtet werden. Nur bei weiterem Tumorwachstum, welches in der Regel langsam erfolgt, kann eine weitere Therapie notwendig sein.

Kraniopharyngeom

Kraniopharyngeome sind gutartige Fehlbildungstumoren. Manche jedoch können mit ihrer Umgebung (Sehnerv, Schlagadern, Hypophysenstiel) so fest verwachsen sein, daß selbst bei einer transkraniellen Operation Tumorreste verbleiben müssen bzw. die Hypophysenfunktion durch Schädigung des Hypophysenstiels beeinträchtigt wird. Dies hat dann eine Hypophyseninsuffizienz zur Folge (Verweis: *Hypophyseninsuffizienz*).

Andere Raumforderungen der Sella-region sind beispielsweise Rathke'sche Taschenzysten, Kolloidzysten und die sehr seltenen Xanthogranulome, aber auch Entzündungen der Drüse (Hypophysitis, Hypophysenabszess).

www.neurochirurgie-minden.de

