

Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität München
(Komm. Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. K. Peters)

Klinik, Therapie und Langzeitverlauf des hypophysären Riesenwuchses - eine retrospektive Studie

Monika Seidt, geb. Sauter

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur
Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. H. B. Hahn
2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Oberhoffer

Die Dissertation wurde am 24.10.2002 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch
die Fakultät für Medizin am 12.02.2003 angenommen.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	3
I. Problemstellung	4
II. Allgemeiner Teil	5
1. Einführung	5
1.1 Historisches	5
1.2 Anatomie und Physiologie	6
1.3 Ätiologie	8
1.4 Pathogenese von Hypophysenadenomen - genetische Aspekte	9
1.5 Differentialdiagnosen des Hochwuchses	10
2. Klinik, Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten des hypophysären Riesenwuchses ...	10
2.1 Symptome	10
2.2 Diagnose	13
2.3 Therapie	16
III. Eigene Serie	19
1. Patientengut	19
2. Klinik und Diagnostik	19
2.1 Nichtendokrine Diagnostik	19
2.1.1 Anamnese	19
2.1.2 Untersuchungsbefunde bei Diagnosestellung	20
2.1.3 Radiologische Befunde	21
2.1.4 Tumordiagnostik	21
2.2 Endokrinologische Diagnostik	21
2.2.1 Statische Werte	21
2.2.2 Dynamische Tests	22
3. Therapievarianten und Ergebnisse	22
3.1 Operative Behandlung	22
3.2 Medikamentöse Behandlung	23
3.3 Bestrahlung	24
3.4 Komplikationen und Nebenwirkungen	24
3.4.1 Operation	24
3.4.2 Pharmakotherapie	24
3.4.3 Bestrahlung	25

IV. Diskussion	33
1. Diagnosestellung	33
1.1 Symptomatik und Befunde	33
1.2 Radiologische Diagnostik	35
1.3 Endokrinologische Diagnostik	36
2. Adenom-Charakteristik	38
2.1 Tumorgröße	38
2.2 Histologie	39
3. Therapieerfolg und Komplikationen	40
3.1 Operation	41
3.2 Medikamentöse Therapie	43
3.2.1 Dopamin-Agonisten (Bromocriptin)	43
3.2.2 Somatostatin-Analoga (Octreotid)	44
3.2.3 Neuere Medikamente	46
3.2 Bestrahlung	47
3.2.1 Konventionelle fraktionierte Strahlentherapie	47
3.2.2 Stereotaktische Strahlenchirurgie	48
4. Langzeitverlauf	49
V. Zusammenfassung	51
VI. Anhang	53
24 Fallschilderungen	53
Pathogenese von Hypophysenadenomen	68
GH-Funktionsdiagnostik	69
VII. Literaturverzeichnis	70
Danksagung	77

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GF	Gesichtsfeld
GH	Growth Hormone, Wachstumshormon
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
GHRH	Somatostatin, Growth Hormone Releasing Inhibiting Hormone
Gy	Gray
HHL	Hypophysenhinterlappen
HN	Hirnnerv(en)
HR	hypophysärer Riesenwuchs
HVL	Hypophysenvorderlappen
i.v.	intravenös
IGF-1	Insulin-like-Growth-Factor-1 (früher: Somatomedin C)
IGFBP-3	Insulin-like-Growth-Factor-Bindeprotein-3
ITT	Insulin-Toleranz-Test
KG	Körpergewicht
KU	Kopfumfang
LH	luteinisierendes Hormon
MEG	mittlere Elterngröße
MEN-1	multiple endokrine Neoplasie Typ 1
MeV	Megavolt
Mio.	Million
MRT	Magnetresonanztomographie
MSH	melanozytenstimulierendes Hormon
NNR	Nebennierenrinde
NW	Nebenwirkungen
o.B.	ohne Befund
OGTT	oraler Glukose-Toleranz-Test
OP	Operation
p.o.	per oral
PRL	Prolaktin
R	Radon
s.c.	subkutan
SD	Standard-Deviation, Standardabweichung
STH	somatotropes Hormon, Wachstumshormon
TRH	Thyreotropin Releasing Hormone
TSH	Thyreotropin, Thyreoidea stimulierendes Hormon

I. Problemstellung

Das Krankheitsbild des hypophysären Riesenwuchses ist eine Rarität. Seine Ursache ist eine vermehrte Produktion und Sekretion von Wachstumshormon (GH), bedingt durch ein endokrin aktives Adenom oder eine Hyperplasie im Bereich des Hypophysenvorderlappens. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wird in fast allen Fällen ein GH-produzierendes Adenom gefunden. Die erhöhten GH-Konzentrationen führen im Kindesalter zu exzessivem Längenwachstum und schließlich zum Riesenwuchs, dem Gegenstand dieser Arbeit.

Der hypophysäre Riesenwuchs (HR) ist eng verwandt mit der Akromegalie - er ist ihre Jugendform. Der wesentliche Unterschied ergibt sich aus dem früheren Beginn: das GH-produzierende HVL-Adenom führt in der Kindheit aufgrund der noch nicht vollständig geschlossenen Epiphysenfugen zu einem exzessiven Wachstum der langen Knochen und somit zum hypophysären Gigantismus. Die Akromegalie tritt hingegen klinisch in den Vordergrund, wenn die Wachstumsfugen geschlossen sind. Die kindlichen Patienten entwickeln jedoch häufig auch bereits die typischen Zeichen und Symptome der Akromegalie wie Vergrößerung von Händen und Füßen, Vergrößerung von Gesichtszügen, Prognathie, insbesondere wenn eine zeitgerechte Therapie ausbleibt.

Die Prognose der Lebenserwartung und -qualität hängt maßgeblich von der frühen Erkennung und Behandlungseinleitung ab. Nur dadurch ist die Kontrolle dieser chronischen Erkrankung, mit den zur körperlichen Entstellung und Einschränkung von Organfunktionen führenden endokrinen, metabolischen, kardiovaskulären, pulmonalen, neurologischen und ossären Veränderungen möglich.

Fortschritte in der Diagnostik sowie Verbesserungen therapeutischer Ansätze und Strategien über die letzten Jahre und Jahrzehnte haben heute zu effektiveren Behandlungsmöglichkeiten mit operativen, medikamentösen und radiologischen Therapieoptionen geführt.

Aufgrund der Rarität des hypophysären Riesenwuchses sind Publikationen dieses Krankheitsbildes auf kleine Serien und Fallstudien beschränkt. Deshalb soll eine umfangreichere Sammlung einen umfassenderen Überblick über „Präsentation und Management“ des HR geben. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da nach wie vor meist eine lange Latenz bis zur Diagnosestellung mit einem daraus resultierendem späten Behandlungsbeginn zu beobachten ist. Eine schlechtere Prognose und die Lebensqualität beeinträchtigende Komplikationen sind die Folge.

In der vorliegenden Arbeit soll anhand von 24 retrospektiv analysierten Fällen innerhalb der letzten 3,5 Jahrzehnte die klinische Symptomatik, die klinische, endokrinologische und bildgebende Diagnostik und die gewählten Therapieansätze mit ihren Langzeit-Verläufen untersucht, verglichen und diskutiert werden.

Diese Studie dürfte derzeit die umfangreichste Serie an Patienten mit hypophysärem Riesenwuchs umfassen.

II. Allgemeiner Teil

1. Einführung

1.1 Historisches

Als Robert Pershing Wadlow 1940 im Alter von 22 Jahren starb, hatte er eine Größe von 272 cm und ein Gewicht von 211 kg erreicht - auch unmittelbar vor seinem Tod war sein Wachstum noch nicht zum Stillstand gekommen. Der „Alton Giant“ ist damit der - im wörtlichen Sinne - größte, verlässlich dokumentierte Fall von hypophysärem Riesenwuchs.

Seit Jahrhunderten faszinieren Mythen und Märchen über Riesen die Menschen aller Kulturen. Bei aller Übertreibung und ideologischer Überhöhung, vornehmlich in älteren Berichten, ist dennoch die Existenz einzelner exorbitant großer Menschen über viele Jahrhunderte hinweg unstrittig. Von der Antike über die Riesen des späten Mittelalters, etwa Erzherzog Ferdinands „Hofriesen“ Giovanni Bona oder dem elsässischen Bauern Hans Kraus, bis ins 18. Jahrhundert beschränken sich die Belege im wesentlichen auf Erzählungen, Zeichnungen oder Gemälde. Eine erste detaillierte Kasuistik verfasste Johann Weyer jedoch schon 1567 über eine junge Frau, die ab ihrem 12. Lebensjahr zur Riesin heranwuchs. Weyer unterstrich durch die Bezeichnung „febris quartana“ bereits den krankhaften Charakter dieser Veränderung. Die jüngeren, umfangreich dokumentierten Kasuistiken beginnen mit den irischen Riesen Charles Byrne und Cornelius Magrath, deren Skelette noch heute in Museen besichtigt werden können. Zusammen mit späteren Fällen, etwa die von Rudolf Virchow dokumentierten Lewis Wilkins und Franz Winkelmeier, erlauben sie eine verlässlichere Fallbeurteilung. All diesen „Riesen“ gemein ist eine Körpergröße von deutlich über 220 cm, jenseits dessen, was gemeinhin als konstitutioneller Hochwuchs bezeichnet wird (21, 43, 91).

Nur 9 Jahre nachdem Pierre Marie 1886 die Akromegalie als eigenständige Krankheit beschrieben und den Namen dafür geprägt hatte, wurde der hypophysäre Riesenwuchs als verwandte „Jugendform“ der Erkrankung erkannt. Nachdem bereits 1887 Minkowski auf das regelmäßige Vorliegen eines Hypophysentumors bei akromegalen Patienten hinwies, dessen Überfunktion Hutchinson 1895 als Krankheitsursache postulierte, beschrieb Harvey Cushing um 1910 die bis heute gültige Pathogenese der Akromegalie und des hypophysären Riesenwuchses (18, 91, 116).

Da der HR eine sehr seltene Erkrankung ist, existieren nur wenige Veröffentlichungen über den Verlauf von unbehandelten oder behandelten Fällen. Nach vorliegender Literatur hatten die Patienten eine schlechte Prognose bezüglich Morbidität und Lebenserwartung, sie verstarben häufig in der 2. oder 3. Lebensdekade (116). Wenn sie das Erwachsenenalter erreichten, trugen sie ein erhöhtes Risiko, in einem jungen Alter typische Komplikationen der Akromegalie wie Hypertonie, kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen zu entwickeln. Enorme psychologische und soziale Probleme belasteten sie zusätzlich. Die meisten Riesen verstarben im frühen Erwachsenenalter an den Folgen der intrakraniellen Raumforderung, des Hypopituitarismus oder des GH-Exzesses mit Herzversagen (102).

Bis weit über die Mitte des 20. Jahrhunderts hinaus wurde die Indikation für eine operative Therapie fast ausschließlich von dem Vorliegen von Sehstörungen abhängig gemacht, insbesondere dem Chiasmasyndrom, das aus der suprasellär raumfordernden Wirkung des Tumors resultierte. Die Hypersekretion selbst und deren Folgen waren zwar bekannt, doch waren die Möglichkeiten einer Substitutionstherapie, die bei damaliger Technik nach einem operativen Eingriff oder einer Bestrahlung erforderlich wurde, noch nicht gegeben. Zur Objektivierung von Diagnose und Therapieerfolg war erst seit 1963 die radio-

immunologische Methode zur Messung von GH möglich. Die heute übliche Operationstechnik der selektiven mikrochirurgischen transsphenoidalen Adenomektomie wird seit den 70er Jahren als Therapie der Wahl mit deutlich verbesserten Erfolgsquoten durchgeführt.

1.2 Anatomie und Physiologie

Die Hypophyse ist ein (beim Erwachsenen) 0,6 - 0,8 Gramm schweres Organ. Sie liegt in der vom Keilbein gebildeten Sella turcica und setzt sich aus dem Hypophysenvorderlappen (HVL) und dem Hypophysenhinterlappen (HHL) zusammen. Die Adenohypophyse macht $\frac{3}{4}$ des Organs aus. In epithelialen Zellsträngen und Zellgruppen werden die HVL-Hormone gebildet. Diese umfassen die Proteohormone adrenocorticotropes Hormon (ACTH), GH (früher STH), Prolaktin (PRL) und melanozytenstimulierendes Hormon (MSH), sowie die Glykoproteinhormone Thyreotropin (TSH), follikelstimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH). Sie wirken wiederum auf die Hormonausschüttung der peripheren Drüsen oder - wie GH und PRL - direkt an mehreren Stellen im Organismus ein. Der HHL besteht aus Axonen und dient der Speicherung und dem Transport, nicht aber der Bildung der HHL-Hormone Oxytocin und Vasopressin. Übergeordnetes Regulationsorgan ist der Hypothalamus, verbunden mit der Hypophyse über den durch das Diaphragma sellae ziehenden Hypophysenstiel. In den Hypothalamusneuronen werden die Releasinghormone und inhibierenden Faktoren zur Steuerung der HVL-Hormonfreisetzung, sowie die HHL-Hormone gebildet (39, 76).

Die hauptsächlich sezernierte Form des GH ist ein einkettiges Proteohormon aus 192 Aminosäuren mit zwei Disulfidbrücken und einem Molekulargewicht von 22.000 Dalton (und ist dem PRL chemisch sehr ähnlich). GH wird in den somatotropen Zellen des HVL gebildet, die ebenso wie die PRL-bildenden laktotropen Zellen über den ganzen Hypophysenlappen verteilt sind, und es besitzt wie das PRL kein singuläres Erfolgsorgan.

Die Ausschüttung von GH wird von zwei hypothalamischen Hormonen gesteuert, dem Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) und dem Somatostatin. Die hypophysären GHRH-Rezeptoren sind über G-Proteine mit dem intrazellulären Signaltransduktionsweg gekoppelt. GHRH stimuliert die Synthese und Sekretion von GH, wohingegen Somatostatin die Bildung und Ausschüttung von GH inhibiert. Beim Menschen sind 5 verschiedene Subtypen des Somatostatinrezeptors identifiziert, in der menschlichen Hypophyse überwiegt der Somatostatinrezeptor Typ 2, an den neben den physiologischen Formen auch die zu therapeutischen Zwecken verwendeten synthetischen Analoga des aus 14 Aminosäuren bestehenden Oligopeptids binden (8).

GH wird, wie im Grundsatz auch die anderen Hypophysenhormone, pulsatil ausgeschüttet - jedoch in einem anderen Rhythmus als diese. Entsprechend finden sich im Blut schnell schwankende GH-Spiegel. Bei der Sezernierung des GH fehlt eine konstante Sekretionsfrequenz ebenso wie eine einheitliche Amplitude. Für 70-80% von 24 Stunden fluktuiert es in niedrigen Konzentrationen. Es lassen sich über 24 Stunden verteilt unregelmäßige (zwischen 6 und 11) Anstiege beobachten. In der Nacht vervierfacht sich in etwa die GH-Sekretion sowohl in der Sekretionsfrequenz als auch in der Gesamt-Konzentration im Vergleich zum Tag. Besonders 30-120 Minuten nach dem Einschlafen kann man ausgeprägte langandauernde hochamplitudige sekretorische Episoden finden. GH-Anstiege sind in erster Linie das Sekretionsergebnis der steuernden hypothalamischen Hormone, sie entstehen durch die stimulierende Wirkung des pulsatilen, also ebenfalls diskontinuierlich sezernierten GHRH und durch Schwankungen im Somatostatin-Tonus. Stoffwechseleinflüsse wie Schlaf, körperliche Anstrengung, Stress und Hunger bzw. Hypoglykämie wirken stimulierend auf die GH-Sekretion. Durch Glukose-Zufuhr wird die GH-Ausschüttung gehemmt. Daneben wirken noch zahlreiche andere Einflüsse auf die GH-Ausschüttung, wie cholinerge, adrenerge Effekte, Östrogene, Thyreotropin Releasing Hormone (TRH), Insulin-like

Growth Factor (IGF-1), Glukocorticoide und Opioide. Die Serum-Halbwertszeit des GH beträgt etwa 20 Minuten. In der Pubertät nimmt die GH-Sekretion zu und führt zusammen mit den Sexualhormonen zu einem erheblichen Wachstumsschub. Nachdem die Epiphysenfugen geschlossen sind und die Endlänge erreicht ist, wird GH weiter sezerniert, jedoch mit weit weniger hohen Anstiegen.

GH-Rezeptoren finden sich unterschiedlich stark ausgeprägt in verschiedenen Geweben - mit einer sehr hohen Expression in der Leber und im Fettgewebe (5, 20, 39).

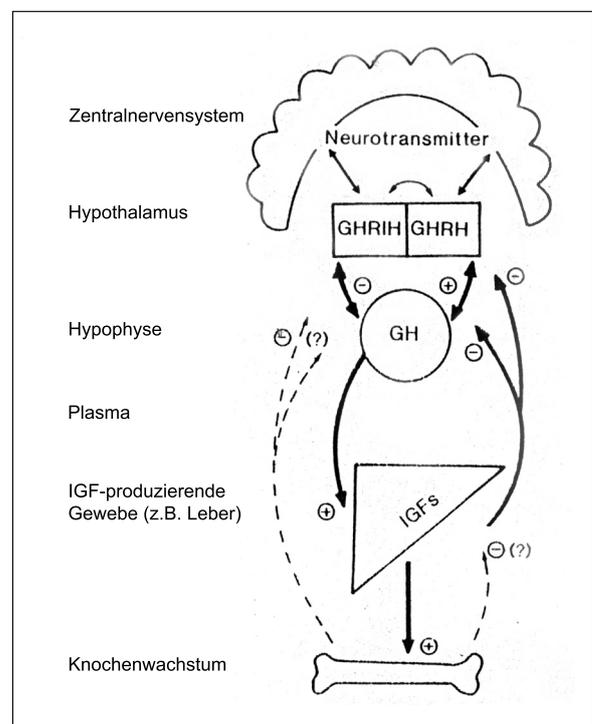
Die Wachstumswirkung des GH wird durch IGF-1 (früher Somatomedin C) vermittelt, das GH-abhängig vor allem in der Leber gebildet und an spezifische Bindungsproteine gebunden im Blut transportiert wird. Es ist ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 7640 Dalton, seine Konzentration verhält sich proportional zum mittleren GH-Spiegel und es zeigt kaum tageszeitliche Schwankungen. Seine Spiegel nehmen von sehr niedrigen Werten nach der Geburt langsam in der frühen Kindheit zu, in der Pubertät kommt es zu einem deutlichen Anstieg mit den höchsten Werten, gefolgt von einem konstanten und signifikanten Abfall mit zunehmendem Alter (12).

IGF-1 übt auf hypothalamischer und hypophysärer Ebene eine negative feed-back-Wirkung auf die GH-Sekretion aus. IGF-1 bindet an IGF-1-Rezeptoren, die strukturell den Insulin-Rezeptoren ähneln.

Von den 8 verschiedenen bisher bekannten Insulin-like Growth Factor Bindeproteinen (IGFBP's) wird IGF-1 überwiegend an das IGFBP-3 gebunden, das sowohl für IGF-1 als auch IGF-2 eine hohe Affinität hat und über 95% des gesamten IGF als Komplex transportiert. Auch die IGFBP-3-Bildung, die ebenfalls hauptsächlich in der Leber stattfindet, ist GH-abhängig und altersabhängig, seine Konzentrationen unterliegen ebenfalls keinen tageszeitlichen Schwankungen (12, 20, 32, 71, 115).

Es wird angenommen, daß das im Organismus zirkulierende IGF-1 an der Wachstumsfuge die Chondrozytendifferenzierung und -vermehrung stimuliert und somit das Knochenwachstum fördert. Aber auch eine direkte Wirkung von GH auf die Chondrozyten oder eine lokale IGF1-Sekretion sind als Regulatoren in der Epiphysenfuge denkbar. In den Chondrozyten der Wachstumsfuge lassen sich GH-Rezeptoren nachweisen. Deren Menge ist abhängig vom Entwicklungsstadium des heranwachsenden Kindes und unterliegt einer GH-Selbstregulation. Somit dürften sowohl GH als auch IGF-1 für die Stimulation des Wachstums notwendig sein.

An metabolischen Wirkungen übt das GH eine direkte Stimulation der Proteinsynthese im postprandialen Zustand (insulinagonistisch) aus, im Nüchternzustand dagegen wirkt es lipidkatabol (insulinantagonistisch). Chronisch erhöhte GH-Spiegel haben eine diabetogene Wirkung, sie verursachen eine Insulinresistenz mit verminderter Glukoseverwertung durch die Muskulatur, somit eine gestörte Glukosetoleranz und eine verstärkte Insulinsekretion mit erhöhten Insulinspiegeln. Durch letztere wird



Schema der GH-Regulation (93)
GHRH = Somatostatin, GHRH = GH-Releasing Hormon

teilweise auch die lipolytische Wirkung erklärt, die durch Anstieg der freien Fettsäuren und Ketonkörper eine - bei fehlender Pulsatilität und kontinuierlicher GH- sowie IGF-1-Erhöhung - dauerhafte Veränderung der Lipidspiegel und damit ein erhöhtes Arterioskleroserisiko zur Folge hat (88, 101).

1.3 Ätiologie

Der seltene HR beruht auf einer Überproduktion von GH, die in den meisten Fällen durch ein Adenom des HVL verursacht ist. Im Kindes- und Jugendalter ist dieses allerdings sehr viel seltener als im Erwachsenenalter, in dem die Inzidenz der Akromegalie mit 3-4 Fällen/Mio./Jahr und eine Prävalenz von 40-70/Mio. Bevölkerung beschrieben wird (20, 99, 102).

A) GH-sezernierende Tumoren (über 99% der Fälle)
1. primäre Hypophysenadenome
1.1. somatotrope GH-sezernierende Adenome
dicht granuliert (eosinophil)
gering granuliert (chromophob)
1.2. GH- und PRL-sezernierende Adenome
gemischtes somatotropes und mammotropes Adenom, 2 Zellpopulationen (bimorph)
mammosomatotropes Adenom (monomorph), beide Hormone von selber Zelle sezerniert
azidophiles Stammzelladenom (überwiegend PRL, aber auch GH)
1.3. Plurihormonale Adenome
GH und TSH
GH, PRL und α -subunit, monomorph oder plurimorph
2. McCune-Albright Syndrom (20%), hypophysäre Hyperplasie oder Adenome
3. Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN-1), (primär) PRL- und GH-sezernierende Adenome
4. Ektope GH-sezernierende Adenome (extreme Rarität)
B) GHRH-sezernierende Tumoren (unter 1%)
1. sekundäre hypophysäre Hyperplasien oder Adenome
2. ektop
intrakraniell: hypothalamische oder intraselläre Gangliozytome
extrakraniell: Karzinoide (69%), pankreatischer Inselzelltumor (23%), Lungentumoren, Nebennierenadenom, Phäochromozytom

GH-Exzess - Ursachen der Akromegalie und des HR (18, 102)

In ca. 99% der Fälle liegt der Erkrankung ein GH-produzierender Hypophysentumor zugrunde, der GH-Exzess wird durch ein primäres Hypophysenadenom oder eine Hyperplasie der somatotropen Zellen verursacht. Immunhistologisch können neben rein somatotropen dicht granulierten (eosinophilen) oder gering granulierten (chromophoben) Adenomen auch gemischt GH- und PRL-produzierende (somatotrop-laktotrope oder mammosomatotrope) Adenome nachgewiesen werden. Liegen zwei verschiedene Zellpopulationen vor - eine aus GH-produzierenden somatotropen Zellen und eine andere aus ausschließlich PRL-sezernierenden laktotropen oder mammotropen Zellen - so spricht man vom gemischten bimorphen Adenom; beim monomorphen Tumor werden GH und PRL von nur einer Zelle produziert und das Adenom besteht aus einer mammosomatotropen Zellpopulation. Ein azidophiles Stammzelladenom sezerniert hauptsächlich PRL, daneben auch GH und kann das klinische Bild eines PRL-produzierenden Adenoms mit akromegalen Charakteristika liefern. Plurihormonale Adenome produzieren neben GH und PRL zusätzlich auch noch andere HVL-Hormone wie TSH und α -subunit.

Etwa 20% der Fälle von primären Hypophysenadenomen oder Hyperplasien sollen mit einem McCune-Albright-Syndrom assoziiert sein. Die Symptome umfassen neben verschiedenen Endokrinopathien durch Überfunktion von endokrinen Drüsen (z.B. Pseudopubertas praecox bei Mädchen, Hyperthyreose, Akromegalie/Gigantismus, Cushing-Syndrom), eine fibröse Knochendysplasie (besonders der langen Röhrenknochen) und milchkafeeFarbene Hautpigmentierungen (Café-au-lait-Flecken).

HR und Akromegalie tritt auch im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (Wermer-Syndrom), vergesellschaftet mit Hyperparathyreoidismus und Tumoren des Gastrointestinaltraktes auf. Diese Erkrankung kann auf eine Deletion eines Anti-Onkogens auf Chromosom 11 zurückgeführt werden (Chr 11q13).

Ektopische GH-produzierende Adenome sind dagegen eine extreme Rarität. Ebenfalls äußerst selten (in unter 1%) findet sich eine ektopische GHRH-Produktion bei entweder intra- oder extrakraniell lokalisierten Tumoren.

1.4 Pathogenese von Hypophysenadenomen - genetische Aspekte

Hypophysenadenome sind in der Regel gutartige Neoplasien, die nach heutigem Kenntnisstand aus einer differenzierten pluripotenten Stammzelle des HVL entstehen, wodurch sie einen monoklonalen Ursprung haben. Offensichtlich entstehen diese Neoplasien durch die Replikation von einzelnen mutierten Zellen, die einen Wachstumsvorteil haben durch Aktivierung von Protoonkogenen oder durch Inaktivierung von Antionkogenen. Resultat der monoklonalen Expansion einer mutierten Zelle ist eine unkontrollierte Hormon-Transkription und -Sekretion, sowie eine Proliferation der Adenomzellen (24, 100, 103).

Meist findet man beim Überschuss von GH kleine Adenome der das GH produzierenden eosinophilen somatotropen Zellen. Lange Zeit wurde vermutet, daß diese - meist eosinophilen, seltener chromophoben - Adenome durch langfristige hypothalamische Stimulation verursacht werden, welche schließlich nach Hyperplasie zur Adenombildung der somatotropen Zellen in der Hypophyse führt. Dagegen spricht jedoch, daß normalerweise die Adenome gut abgegrenzt vorgefunden werden und im übrigen Hypophysenbereich keine weitere Hyperplasie von somatotropen Zellen besteht. Auch die Tatsache, daß durch eine erfolgreiche komplette Adenomresektion eine Normalisierung der GH-Sekretion bei sehr geringer Rezidivrate erreicht werden kann, deutet nicht auf eine hypothalamische Dysregulation bei der Entstehung von Hypophysenadenomen hin (29, 71, 102).

Die Hormonsekretion der Adenomzellen ist unabhängig von der physiologischen hypothalamischen Steuerung. Jedoch dürften hypothalamische Hormone oder andere Wachstumsfaktoren eine wichtige Rolle spielen bei der Stimulation des Wachstums von bereits transformierten Zellklonen und die Expansion der Adenome in große bzw. invasive Tumoren fördern. Dafür spricht auch die prompte Tumorschrumpfung auf eine medikamentöse Therapie mit Somatostatin-Analoga bei einem großen Anteil der Adenome.

Bei der Akromegalie konnten in 30-40% der GH-produzierenden Hypophysenadenome Punktmutationen im Gs α -Protein (gsp-Onkogen) identifiziert werden, die eine Dimerisation der α - von den β - und γ -Untereinheiten des G-Proteins verhindert und somit zu einer konstitutiven, GHRH-unabhängigen Aktivierung der Signalübertragungskaskade des GHRH-Rezeptors führt (24, 100, 103).

Normalerweise führt die Bindung des GHRH an seinen spezifischen Rezeptor zu einer Spaltung der α -Kette vom β - und γ -Komplex und ersetzt das am Gs α -Protein gebundene GDP durch die aktivierte Form GTP. Die GTP-Bindung an dem G-Protein stimuliert die Adenylatcyclase, erhöht cAMP und gibt damit Signale für eine Wachstumshormonsekretion.

Jeder G-Protein-GTP-Komplex besitzt eine intrinsische GTPase-Aktivität, die ihn in inaktive G-GDP verwandelt. Die Punktmutation in der α -Kette verhindert die GTP-Hydrolyse durch die GTPase, wodurch das G-Protein in seiner aktiven Form stabilisiert und das Adenylatcyclase-System in einem kontinuierlich aktivierten Zustand gehalten wird. Daraus resultiert eine erhöhte cAMP-Bildung und damit

eine erhöhte GH-Sekretion und Proliferation der somatotropen Zellen (siehe Anhang S. 68: Pathogenese von Hypophysenadenomen). Dies führt zunächst zu einer Hyperplasie-, später zu einer Adenom-Bildung. Es ist denkbar, daß dem HR ähnliche Mutationen zugrundeliegen könnten.

Bei der autosomal dominant vererblichen multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN-1) wurde die für die Tumorentstehung verantwortliche Genmutation auf Chromosom 11q13 identifiziert.

1.5 Differentialdiagnosen des Hochwuchses

Hochwuchs ist definiert als Körperhöhe oberhalb der zweifachen Standardabweichung (SD) der altersgemäßen Sollgröße (der 50. Perzentile) bzw. oberhalb der 97. Perzentile der Wachstumsverlaufkurve (21, 37, 44). Beim Hochwuchs unterscheidet man Großwuchs (Makrosomie = bis +3 SD) und Riesenwuchs (Gigantismus = +3 und mehr SD) (118).

Der Wachstumsverlauf ist ein wichtiges Kriterium in der Differentialdiagnose von pathologischen Krankheitsbildern oder Normvarianten. Bei einer Abweichung der Körperhöhe um mehr als +3 SD muss die Möglichkeit eines pathologischen Wachstums in Betracht gezogen werden. Hochwuchs ist meist genetisch bedingt. Die Wachstumsakzeleration als ein Symptom endokriner Erkrankungen mit vermehrter Sekretion von Wachstums-, Schilddrüsen- oder Sexualhormonen sollte möglichst vor dem Erreichen der 97. Perzentile als pathologisch erkannt und differentialdiagnostisch abgeklärt werden (102).

- Normvariante des familiären (konstitutionellen) Hochwuchses
- Präpubertäts- und Pubertätsfettsucht, alimentärer Hochwuchs (Adiposogigantismus)
- neurohormonale Störungen:
 - hypophysärer Riesenwuchs
 - hyperthyreoter Gigantismus
 - Pubertas praecox, Pseudopubertas praecox (bei Tumoren), adrenogenitales Syndrom
 - Eunuchismus
- Stoffwechselstörungen (nicht-hormonal): Marfan Syndrom, Homocystinurie
- andere mit vermehrter Wachstumspotenz des Skeletts: zerebraler Gigantismus (Sotos Syndrom), Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom (Wiedemann-Beckwith-Syndrom), Chromosomenanomalien: Klinefelter (47,XXY-) Syndrom, XYY-Syndrom, etc.

Ursachen des kindlichen Hochwuchses - Differentialdiagnosen (6, 18, 37, 44)

2. Klinik, Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten des hypophysären Riesenwuchses

Eine exzessiv erhöhte GH-Ausschüttung in der Kindheit und Adoleszenz führt klinisch zum Hochwuchs, gleichzeitig oder später entwickeln sich meist zusätzlich typische Zeichen und Symptome der Akromegalie. Trotz eines schleichenden Beginns und einer langsam progredienten Entwicklung der Klinik ist bei klinischem Verdacht die Diagnose in der Regel (besonders bei jungen Patienten) nicht schwierig. Zur Vermeidung von irreversiblen Spätschäden ist eine erhöhte Aufmerksamkeit geboten, um frühzeitig Diagnostik und effiziente Behandlung einzuleiten.

2.1 Symptome

Die klinischen Erscheinungsbilder und Symptome sind einerseits bedingt durch die Hypersekretion von GH und IGF-1 (bzw. anderer endokriner Ursachen), andererseits durch lokale mechanische Auswirkungen des Tumors.

Endokrine Effekte:

Das führende Symptom der Krankheit ist die pathologische Steigerung des Längenwachstums: ein deutlicher Wachstumsschub im Kindesalter, der die Perzentilen der Wachstumskurven durchkreuzt und zu einem exzessiven Hochwuchs führt. Die Abweichung der Größe wird durch Angabe der Standard-Deviationen (SD) definiert. Der Bereich bis zur 97. Perzentile entspricht in etwa der Abweichung von +2 SD vom Mittelwert nach oben. Beim HR findet sich eine Abweichung der Körpergröße nach oben um mehr als 3-4 SD. Die Erkrankung beginnt meist im späten Kindes- und frühen Jugendalter, in einigen Fällen jedoch auch bereits in der frühen Kindheit. Unter Einfluß der erhöhten GH-Sekretion kommt es zu einer Beschleunigung der Wachstumsrate. Darüber hinaus kann die tumorbedingte Kompression im Hypophysenbereich zu einem Hypogonadismus und damit zur Verzögerung oder gar zum Ausbleiben des Epiphysenschlusses führen. In diesem Fall ist das Längenwachstum prolongiert und kann bis zum 25. oder 30. Lebensjahr andauern. Entwickelt sich das Adenom im späteren Kindes- bzw. Jugendalter, so kommt es tendentiell eher auch zur Ausbildung von akromegalen Charakteristika. Auffallend ist vor allem die durch Zunahme des Weichteilgewebes sowie periostalen Knochenwachstums bedingte Vergrößerung der Akren: es zeigen sich vergrößerte und plumpe Hände und Füße, die Finger und Zehen sind wulstig verdickt, häufig fällt eine Zunahme der Schuhgröße 'auf überdimensionale Maße' auf (102).

Eine Vergrößerung der Gesichtszüge mit großer Nase, Ohren, wulstigen Lippen, eine Vorwölbung der Stirn (durch vergrößerte Stirnhöhlen), Vergrößerung der Supraorbitalwülste und Jochbeine, prominenter Nasolabialfalte, einer Vergrößerung des Unterkiefers und des Kinns treten früher oder später bei allen Riesen in Erscheinung. Durch die Vergrößerung des Unterkiefers kommt es zum Auseinandertreten der Zähne mit Bildung von weiten Zahnlücken und Malocclusion der Zähne sowie einer Prognathie. Zu fakultativen Symptomen zählen eine Makrozephalie, sowie eine Makroglossie in Form einer großen und plumpen Zunge.

Bei der körperlichen Untersuchung kann eine Organomegalie auffallen. Es finden sich Vergrößerungen von Herz, Leber, Nieren, Nebennieren und Milz, die zu Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems und der Lungenfunktion führen können. Manche Patienten leiden unter stark vermehrter Schweiß- und Talgsekretion (41, 71, 102).

Auch orthopädische Probleme wie Gelenkbeschwerden und eine Kyphose sind häufig. Die Patienten klagen über Arthralgien, meist Rücken- und Kniegelenksschmerzen. Diese sind möglicherweise bereits Folge von irreversiblen arthrotisch-degenerativen Veränderungen, die durch eine Gelenkspaltvergrößerung aufgrund überschießenden Knorpelwachstums gekennzeichnet sind. Die Entwicklung einer Kypho(-skolio)se ist häufiger beim HR als bei der Akromegalie, da sich die Wirbelsäulen-Deformität im allgemeinen noch während des Wachstums im Adoleszentenalter ausbildet - ebenso auch das Genu valgum (116). Zusätzlich kann eine verminderte Mineralisierungsdichte der Knochen, v.a. der Wirbelkörper auffallen. Als Ursachen der Osteopenie werden Hypogonadismus und die hyperkalziurische Wirkung der erhöhten GH-Konzentrationen im Serum, die zu einem negativen Kalzium-Gleichgewicht führt, verantwortlich gemacht. Letztere führt überdies zu einer erhöhten Inzidenz einer Urolithiasis. Eine spätere Komplikation ist die Osteoporose.

Außerdem kann eine gestörte Glukosetoleranz auffallen. Durch die diabetogene Wirkung des GH-Exzesses auf den Kohlenhydratstoffwechsel, kommt es metabolisch zu einem Hyperinsulinismus und einer peripheren Insulinresistenz (8, 88); der relative Hyperinsulinismus führt - zumindest nach früheren physiologischen Modellen - wiederum zu einer erhöhten Glukosemobilisation und dadurch zu einer Appetitsteigerung. Daraus folgen möglicherweise eine durch vermehrtes Hungergefühl bedingte hyperalimentäre Gewichtszunahme und Adipositas.

Bei Co-Sekretion von GH und PRL aus dem Tumor werden Hyperprolaktinämie-verursachte Symptome beobachtet wie Galaktorrhoe, Hypogonadismus, im geschlechtsreifen Alter Amenorrhoe, Libidoverlust und Impotenz. Es kann zur Ausbildung einer Hypertrichosis kommen, es zeigt sich v.a. eine starke Stammbehaarung. Eine Struma entwickelt sich am ehesten durch einen wachstumsstimulierenden Effekt von IGF-1 auf die Schilddrüsenzellen.

Desweiteren wird von den Patienten häufig über eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens und der körperlichen Leistungsfähigkeit mit Schwäche sowie Müdigkeit berichtet.

Kompressionseffekte

Mit zunehmender Größe und den daraus resultierenden lokalen Druckeffekten des Hypophysentumors treten in erster Linie Kopfschmerzen und Sehstörungen auf. Typischer Gesichtsfeld-Defekt ist eine bitemporale Hemianopsie, zu der es durch supraselläre Tumorextension mit Kompression des Chiasma opticum kommt (116). Auch die Augenmuskelnerven können bedroht werden. Die Beteiligung anderer Hirnnerven oder ein Verschluss des 3. Ventrikels sind sehr selten.

Eine partielle bis komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz durch Kompression der Resthypophyse führt bei Ausfall von TSH und ACTH zu sekundärer Hypothyreose und NNR-Insuffizienz; bei Ausfall der Gonadotropine LH und FSH zu einer verzögerten Pubertätsentwicklung oder zu Hypogonadismus (mit Ausbildung von eunuchoiden Proportionen). Hypogonadismus kann bedingt sein durch eine Zerstörung der gonadotropen Zellen oder durch eine bestehende Hyperprolaktinämie. Menstruelle Störungen sind häufig. Libidoverlust oder Impotenz können auftreten.

Durch mechanische Kompressionseffekte auf das hypothalamische Appetit- und Sättigungszentrum kann es zu einer Appetitsteigerung mit hyperalimentär bedingter Adipositas kommen. Selten dagegen ist eine Affektion des übrigen Hypothalamus oder des HHL. Bei letzterem kann es, bedingt durch einen ADH-Mangel, zur Manifestation eines zentralen Diabetes insipidus mit klinischer Polyurie und Polydipsie kommen.

Komorbidity, langfristige Komplikationen

Die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus ist im Kindesalter ungewöhnlich, da die Inselzellen über eine starke Reservekapazität verfügen, und die Möglichkeit einer Inselzellhyperplasie erlaubt es, dem diabetogenen Effekt einer GH-Überproduktion mit peripherer Insulinresistenz durch Hyperinsulinismus entgegenzutreten. Mit zunehmendem Alter wird ein Diabetes bei unzureichender Behandlung jedoch häufiger.

Für die Akromegalie wird ein erhöhtes Risiko für Kolon-Polypen und -Karzinome beschrieben.

Periphere Neuropathien resultieren aus einer Kompression der Nerven durch das umgebende Bindegewebe und durch eine Bindegewebsproliferation innerhalb der Nervenstränge. Das Karpaltunnel-Syndrom führt mit Hyperplasie der Bänder und Sehnen im Karpaltunnel, synovialen Ödemen, sowie allgemeiner Hautverdickung zu einer Kompression des N. medianus.

Die in der früheren Literatur öfter beschriebene Schwäche von älteren Riesen kann höchstwahrscheinlich auf eine periphere Neuropathie, eine zentrale Hypothyreose oder eine Nebennierenrindeninsuffizienz zurückgeführt werden.

Eine arterielle Hypertonie entwickelt sich durch Zunahme des Plasmavolumens, verursacht durch die Natrium-retinierende Wirkung der erhöhten GH-Spiegel (bei supprimiertem Renin und Aldosteron).

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache bei der Akromegalie mit zwei- bis dreifach erhöhten Mortalitätsraten, zurückzuführen auf Herzversagen als Folge einer Koronarischämie, einer Kardiomyopathie oder von Herzrhythmusstörungen. Häufig wird eine Kardiomegalie mit ausgeprägter Septumhypertrophie nachgewiesen, die infolge des Überschreitens des kritischen Herzgewichts zu Angina pectoris-Anfällen und Infarkten führt. Mit Ausnahme einer spezifischen Kardiomyopathie dürfte die Mehrheit der Fälle mit kardiovaskulären Erkrankungen sekundär bedingt sein, unter anderem durch Hypertonie und Diabetes mellitus (37).

Eine Proliferation von Knorpel im Kehlkopfbereich, Vergrößerung der Stimmbänder und des Larynx äußern sich in einer tiefen, heiseren Stimme. Respiratorische Probleme können sich durch die Veränderungen im Bereich der Atemwege entwickeln, z.B. ist das obstruktive und zentrale Schlaf-Apnoe-Syndrom mit begleitenden hohen pCO₂-Werten häufig, oder eine Enge der oberen Luftwege verstärkt durch einen Infekt (18, 102, 116).

Bei zahlreichen Patienten entwickeln sich psychische Probleme. Diese sind teils reaktiv (Körpergröße, Entstellung, Hospitalisierung), teils organisch, teils endokrin bedingt. Angegeben werden Antriebsverminderung, Trägheit, Gleichgültigkeit sowie eine depressive Stimmungslage.

2.2 Diagnose

Bei einem Kind oder Jugendlichen mit abnorm beschleunigter Wachstumsgeschwindigkeit ist eine intensive Diagnostik indiziert, da es sich in diesem Alter möglicherweise um das einzige Symptom der Erkrankung handelt. Typischerweise ergibt sich aus der Anamnese eine exzessiv erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit mit $> +3-4$ SD, sowie häufig auch bereits die Entwicklung typischer akromegaler Stigmata wie vergrößerte Akren.

Biochemische Diagnostik

Die laborchemische Diagnostik soll die Autonomie der GH-Sekretion beweisen und den Sekretionsstatus der übrigen HVL-Hormone dokumentieren (20, 29, 87,102).

Die Diagnose basiert zum einen auf der Messung stark erhöhter basaler GH-Spiegel im Serum (Bestimmung mit Hilfe radioimmunologischer Methoden). Wegen der stark fluktuierenden pulsatilen GH-Ausschüttung beim Gesunden sind einzelne Werte von geringer Aussagekraft - ein einzelner Zufallswert ist für die Diagnose des HR nicht geeignet, da ein hoher GH-Spiegel durchaus einen Spitzenwert beim Gesunden bedeuten kann. Ein niedriger Einzelwert ($< 1,0$ ng/ml) schließt allerdings in der Regel einen aktiven GH-Exzess aus. Häufige Abnahmen, z.B. im Rahmen eines Nacht-/ oder 24h-Profiles zeigen durch die Autonomie der GH-Sekretion bedingte abnorm hohe gemittelte Werte und basale Spiegel selten unter 5 ng/ml, wohingegen bei 70-80% gesunder Kinder GH-Konzentrationen von unter 2 ng/ml mit spikes gefunden werden. Die endogene GH-Sekretion ist demnach charakterisiert durch erhöhte GH-Werte ohne intermittierende Abfälle auf Normalwerte oder eine klar definierte Pulsatilität (65).

Liegt ein GH-produzierendes Adenom vor, so läßt sich der GH-Spiegel nicht durch eine Hyperglykämie bei der oralen Glukosebelastung [Oraler Glukose-Toleranz-Test (OGTT): nüchtern, mit 1,75g/kgKG, maximal 75g Glukose, Blutentnahmen alle 30 Minuten über mindestens 2h] wie beim Gesunden innerhalb von 60-120 Minuten auf einen Wert von unter 1 ng/ml senken. Die fehlende oder verminderte Suppression gilt als biochemische Bestätigung für die Diagnose des GH-Exzesses. Beim HR und der Akromegalie beobachtet man nach Glukosebelastung entweder einen leichten Abfall, keine Änderung oder einen paradoxen Anstieg der GH-Konzentration.

Als sensitiver Screening-Test für die Akromegalie gilt die Messung der IGF-1-Konzentration im Serum: es wird ein deutlich (4-10fach) erhöhter, GH-abhängiger Parameter nachgewiesen. In der Pubertät ist die Interpretation des altersabhängigen IGF-1 allerdings schwierig, da es in dieser Zeit auch physiologisch stark zunimmt. Anstiege der Spiegel müssen während dieser Phase mit Vorsicht gewertet werden. Auch IGF-BP-3 ist als ebenfalls GH-abhängiger Wachstumsfaktor erhöht.

Die PRL-Konzentration im Serum sollte bestimmt werden, da sie neben dem GH erhöht sein kann (102). Eine ausgeprägte Hyperprolaktinämie wird verursacht durch Co-Sekretion aus dem Adenom, entweder aus der selben Tumorzelle oder aus einem Misch tumor. Eine mäßige Erhöhung des Prolaktinspiegels findet sich im Fall einer Enthemmungshyperprolaktinämie bei Makroadenomen, bedingt durch den Verlust der hypothalamischen Hemmung (PRL-Inhibiting-Factor) durch eine Hypophysenstiel-Läsion.

Eine Überprüfung der übrigen Partialfunktionen der Hypophyse ist erforderlich - v.a. bei großen Adenomen kann eine HVL-Insuffizienz mit niedrigen ACTH-, TSH-, LH- und FSH-Werten vorliegen. Besonders die ACTH-Nebennieren- sowie die TSH-Schilddrüsen-Achse sollten vor einem operativen Eingriff abgeklärt sein.

Eine Messung des GHRH-Spiegels dient bei nachgewiesener GH-Hypersekretion zum Ausschluß eines ursächlichen GHRH-produzierenden Tumors, besonders wenn sich in der bildgebenden Diagnostik keine eindeutige hypophysäre Raumforderung zeigt.

Falls sich die Tumor-Lokalisation als problematisch erweist, kann ein Szintigramm nach radiomarkierter Somatostatin-Gabe durchgeführt werden. Durch die Bindung an Somatostatin-Rezeptoren wird Adenomgewebe nuklearmedizinisch dargestellt.

Weitere endokrinologische Funktions-Tests, die dem OGTT an Zuverlässigkeit der Aussagekraft unterlegen sind und daher nicht routinemäßig angewandt werden, umfassen den TRH- und LHRH- bzw. kombinierten TRH-/LHRH-Stimulationstest, den Pravidel® (Dopamin-Agonist)-Suppressions-Test, den Arginin-Stimulationstest und den Insulin-Hypoglykämie-Test (29, 93).

Hypothalamische Releasing-Hormone wie TRH oder LHRH können bei der Akromegalie bzw. dem HR eine unspezifische Freisetzung von GH bewirken. Nach TRH- oder LHRH-Gabe kommt es bei einem Teil der Patienten - im Gegensatz zu Gesunden - zu einem paradoxen Anstieg des GH. Ziel des TRH-Tests ist es außerdem, die Hypophysen-Schilddrüsen-Achse zu prüfen. Ein deutlicher Anstieg von TSH beweist eine unbeeinträchtigte Hypophysenfunktion. Durch den LHRH-Test wird ebenfalls die Funktion der Hypophyse und auf Hinweise für einen Hypogonadismus geprüft. Durch Bestimmung von LH und FSH kann beurteilt werden, ob ein primärer oder sekundärer Hypogonadismus als mögliche Folge eines Hypophysentumors vorliegt. Der Test kann mit dem TRH-Test kombiniert werden.

Die Gabe von dopaminergen Substanzen bewirkt beim Gesunden eine Erhöhung der GH-Sekretion - bei einem großen Teil der Patienten mit Akromegalie bzw. HR kommt es durch L-Dopa- bzw. Bromocriptin jedoch paradoxerweise zu einer Suppression des GH um mehr als 50%. Damit kann gleichzeitig vorab ein Therapieeffekt von Bromocriptin getestet werden.

Insulin-Hypoglykämie- (IHG) und Arginin-Test, als klassische GH-Stimulationstests, haben bei der Akromegalie und dem HR keinen diagnostischen oder prognostischen Wert (20, 29). Sie sind lediglich als Erfolgskontrolle nach Adenomresektion hilfreich, um sicherzustellen, daß noch eine ausreichende GH-Ausschüttung postoperativ besteht. Der IHG-Test mit Bestimmung von Glukose und Cortisol überprüft die ACTH-Cortisol-Achse und auf die bei GH-Überproduktion resultierende Insulinresistenz mit dem Ergebnis einer gestörten Glukosetoleranz. Die PRL-Sekretion kann im IHG- und im TRH-Test

geprüft werden. Die PRL-Antwort auf TRH-Gabe kann normal, abfallend oder übertrieben stark sein und ist deswegen nicht diagnostisch verwertbar.

Mit Hilfe des GHRH-Tests wird geprüft, ob es zu einer regelhaften Stimulation der GH-Sekretion kommt.

Bildgebende Diagnostik

Mittels MRT oder CT erfolgt die Darstellung der Hypophysenregion mit genauer Bestimmung von Lokalisation und Ausdehnung des Adenoms bzw. der Hyperplasie. GH-produzierende Hypophysenadenome können als Mikroadenome mit einem Durchmesser von weniger als 10mm vorliegen oder, wie häufiger beim HR, mit mehr als 10mm als Makroadenome.

Röntgen in Form einer seitlichen Schädelaufnahme kann eine Erweiterung und Erosion der Sella turcica, sowie vergrößerte Stirnhöhlen mit vorgewölbten Orbitae und einen vergrößerten Unterkiefer zeigen. Röntgen der linken Hand zeigt in der Regel ein mit dem chronologischen Alter identisches Knochenalter. Eine Tendenz zur Akzeleration der Skelettreifung ist in der Literatur bisher nicht bekannt. Bei der Akromegalie werden häufig ein Aufsplintern der terminalen Phalangen („tufting“) sowie eine Vermehrung des Weichteilgewebes beobachtet.

Durch eine seitliche Röntgenaufnahme des Fußes kann eine Verdickung des Fersengewebes röntgenologisch diagnostiziert werden, das Ausmaß der Weichteilgewebsschwellung wird durch Messung der Dicke der Fersenpolster bestimmt. Die Weichteilgewebsveränderungen werden jedoch beim HR als weniger ausgeprägt als bei der Akromegalie beschrieben (37).

Durch Röntgen von Gelenken und Röhrenknochen kann eine Verdickung der Kortikalis, sowie eine durch das Knorpelwachstum bedingte scheinbare Verbreiterung von Gelenkräumen dargestellt werden.

Augenärztliche Untersuchung

Immer muss eine Abklärung auf Sehstörungen erfolgen. Visus- und Gesichtsfeld (GF)-Defekte sind objektiv nachweisbar durch Visus- und GF-Messungen. Bei suprasellärem Tumorwachstum mit Kompression der Sehbahnen kann sich eine Atrophie der Papillen im Augenspiegelbefund zeigen.

Die charakteristische und typische GF-Störung einer Raumforderung im Sellabereich ist die bitemporale Hemianopsie aufgrund einer Kompression des Chiasma opticums durch den sich suprasellär ausdehnenden Hypophysentumor. Im allgemeinen beginnen die durch Druckatrophie bedingten GF-Ausfälle mit einer sich nach zentralwärts ausbreitenden Einengung der Außengrenzen im temporal oberen Quadranten und können bis zur vollständigen Amaurose fortschreiten. Es können jedoch auch eine homonyme Hemianopsie oder andere atypische GF-Defekte vorliegen (98). Neben Störungen der Sehfunktion sind weitere Hirnnerven-Ausfälle oder andere neurologische Störungen selten, sie entstehen eher bei extrasellärer Ausdehnung des Tumors. Am häufigsten betroffen sind Augenmuskelnerven, insbesondere der N. oculomotorius, bei Kompression können Symptome wie Diplopie ohne merkliche Divergenz bis zu Protrusio bulbi mit Chemosis entstehen.

Weitere Untersuchungen

Die Diagnostik sollte auch die Suche nach Stigmata eines McCune-Albright Syndroms, sowie klinische, laborchemische oder bildgebende Untersuchungen zur Erkennung eines MEN-1- oder Karzinoid-Syndroms umfassen.

2.3 Therapie

Für die Behandlung des GH-produzierenden Hypophysenadenoms stehen 3 Therapiemodalitäten zur Verfügung: der neurochirurgische Eingriff, die medikamentöse Behandlung und die Bestrahlung (31, 69, 99, 102).

1. Operation
 - Adenomektomie (transspheoidal, transkranial)
2. Pharmakotherapie (ggf. auch präoperativ)
 - Dopamin-Agonisten: Bromocriptin, Lisurid
 - Somatostatin-Analoga: Octreotid
 - GH-Rezeptor-Antagonist: Pegvisomant
3. Strahlentherapie:
 - Implantation von radioaktiven Isotopen: ¹⁹²Iridium, ⁹⁰Yttrium
 - Konventionelle Bestrahlung
 - Stereotaktische Strahlenchirurgie: Gamma-Knife, Linearbeschleuniger

Ziel der Behandlung und gleichzeitig Kriterium der Heilung ist die komplette Tumorentfernung mit Normalisierung der Hormonsekretion ohne iatrogene Nebenwirkungen (10, 51, 54, 69, 71).

- selektive Adenomektomie mit postoperativ
 - Zufallswert für GH: < 2 ng/ml
 - GH nach oraler Glukosebelastung: < 1 ng/ml
 - IGF-1: im altersentsprechenden Normbereich
 - mittlerer GH-Wert aus 5 Bestimmungen/24h: < 5 ng/mlsowie Erhaltung/Wiederherstellung der anderen Hypophysenpartialfunktionen
- Vermeidung von perioperativen Komplikationen und von Nebenwirkungen der Pharmako- und Strahlentherapie
- Normalisierung des Wachstums, Vermeidung einer Entstellung
- normale Lebenserwartung und -qualität ohne Komorbidität

Initiale Therapie der Wahl ist die selektive transspheoidale Adenomektomie durch einen erfahrenen Hypophysenchirurgen. Dabei wird versucht, das Adenom selektiv unter Schonung des übrigen Gewebes aus der Hypophyse herauszuschälen. Der transspheoidale Zugangsweg ist ideal bei nur wenige Millimeter messenden, intrasellären Mikroadenomen, aber er ist auch geeignet für größere Adenome mit parasellärer Ausdehnung. Der Erfolg der transspheoidalen Operationstechnik ist im wesentlichen abhängig von der Präsenz eines weichen, curettablen Tumors. Infiltrationen sowie Vernarbungen nach vorangegangenen Eingriffen bei Rezidivoperationen stehen oft einer radikalen Tumorentfernung im Wege (80). Zur Verbesserung der Operabilität kann, v.a. wenn der Tumor groß ist (mit extrasellärer Ausdehnung) und eine totale Exstirpation schwierig erscheint, eine präoperative medikamentöse Therapie mit Octreotid vorangestellt werden. Ziel ist es, dadurch innerhalb von einigen Wochen eine Tumorschrumpfung und -erweichung bzw. -verflüssigung zu bewirken. Manchmal wird auch ein transkranialer operativer Zugang notwendig, z.B. bei zunehmendem Visusverlust, ausgeprägter extrasellärer Ausdehnung, Schädigung parasellärer Strukturen oder Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Druckes.

Kann durch die Operation (ggf. Re-Operation) keine Normalisierung der GH-Sekretion herbeigeführt werden, besteht die Möglichkeit des Einsatzes von strahlentherapeutischen Techniken. Für die Be-

handlung von Hypophysenadenomen wurden alternativ die konventionelle und die Protonen-Strahlentherapie, sowie die Implantation von radioaktiven Isotopen oder die perkutane stereotaktische Einzeldosis-Konvergenzbestrahlung (z.B. Gamma-Knife) eingesetzt. Die konventionelle (Megavolt-) Bestrahlung erfolgt als Pendelbestrahlung, die der Patient zur Vermeidung möglicher Spätnebenwirkungen fraktioniert in Einzeldosen (bis maximal 1,8 Gy pro Tag an 5 Tagen der Woche über insgesamt 4-6 Wochen) erhält, die empfohlene Gesamtdosis beträgt etwa 45 Gy (86, 102). Die stereotaktische Einzeitkonvergenzbestrahlung mit einem Linearbeschleuniger in einer oder mehreren Sitzungen, bzw. die einzeitige ⁶⁰Cobalt-Bestrahlung nach Leksell (Gamma-Knife) ermöglichen besser fokussierte und höhere Zieldosen. Als alternative Therapieoption wurde die Instillation von Radioisotopen (⁹⁰Yttrium, ¹⁹²Iridium) durchgeführt. Die strahlentherapeutische Behandlung hat jedoch Nachteile: Eine Senkung der GH-Konzentrationen erfolgt - mit Ausnahme der stereotaktischen Einzeitkonvergenzbestrahlung - sehr langsam, die erwünschten Therapieeffekte werden meist erst nach mehreren Jahren erreicht (86, 92, 108). Wegen der Wirkungsverzögerung einer Strahlentherapie muss daher in der Regel gleichzeitig eine medikamentöse Suppression der GH-Sekretion versucht werden.

Die Pharmakotherapie wird mit Octreotid, einem langwirkenden Somatostatin-Analogon oder mit Bromocriptin, einem Dopamin-Agonisten, oder beidem gleichzeitig als Kombinationstherapie durchgeführt. Das aus 8 Aminosäuren bestehende Octreotid enthält die aus vier Aminosäuren bestehende Gruppe des nativen Somatostatins, die am spezifischen Somatostatin-Rezeptor 'schließt'. Es hat mit 90 Minuten eine mehr als 30fach längere biologische Halbwertszeit als das natürliche Somatostatin und wird erfolgreich zur Hemmung einer überschießenden GH-Sekretion durch einen endokrin aktiven Tumor eingesetzt. Die durch den GH-Exzess bedingten klinischen Beschwerden können sich deutlich bessern, auch eine antiproliferative, zur Tumorregression führende Wirkung ist nachgewiesen. Der Therapieerfolg hängt im Einzelfall von der Anzahl der Somatostatin-Rezeptoren ab, die auf den Tumorzellen exprimiert sind und an die es bindet. Bei homogener und dichter Verteilung kann ein besseres Ansprechen des Medikaments erwartet werden als bei einer nur lokalisierten und inhomogenen Verteilung. Octreotid wird primär subkutan injiziert und supprimiert GH bei entsprechender Wirksamkeit über 6-8 Stunden. Es werden daher täglich subkutane Injektionen (in der Regel 3 x 100µg, initial einschleichend, im Einzelfall bis 500µg) verabreicht. Alternativ kann es über eine kontinuierliche subkutane 24h-Infusion mittels einer Pumpe appliziert werden. Ein neueres langwirkendes Octreotid-Depotpräparat ermöglicht eine nur 14-tägige oder monatliche intramuskuläre Gabe (10 bis 40mg).

Bei den Patienten mit einem gemischt GH- und PRL-produzierenden Tumor ist die medikamentöse Therapie mit Dopamin-Agonisten als Stimulator der dopaminergen Rezeptoren möglicherweise ebenfalls sehr effektiv. Bromocriptin soll an den D2-Rezeptoren des Hypophysenadenoms binden und dadurch direkt die somatotrope GH-Sekretion supprimieren. Mit Bromocriptin kann - wenn auch nur in einer Minderheit - eine Hemmung der Sekretion und Senkung der GH- und PRL-Spiegel erreicht werden. Eine klinische Besserung ist möglich, eine Tumorverkleinerung wird dagegen nur in seltenen Fällen beobachtet.

Mit dem Ziel einer Endlängen-Reduzierung durch eine vorzeitige Wachstumsbeendigung kann bei geeignetem (prä- oder frühpubertärem) Alter eine Sexualsteroidtherapie eingeleitet werden. Durch die Gabe von Testosteron bzw. einer Östrogen-Gestagen-Kombination soll es zur Pubertätsinduktion und zum vorzeitigen Epiphysenschluß kommen (94). Diese Therapieform wurde jedoch vorwiegend vor der Einführung der Dopamin-Agonisten und Somatostatin-Analoga angewandt.

Mögliche Komplikationen des operativen Eingriffs sind: Hypopituitarismus, dabei kann es zum Ausfall einer, mehrerer oder aller Funktionen des HVL kommen. Die fehlenden Hormone führen zur sekundären

Unterfunktion der entsprechenden Zielddrüsen - der Schilddrüse, der NNR und den Gonaden. Sie müssen daher im Rahmen einer Substitutionstherapie lebenslang ersetzt werden. Operativ bedingt, kann sich auch ein transienter oder permanenter Diabetes insipidus entwickeln, der dann - zumindest vorübergehend - mit einer Substitutionstherapie behandelt werden muss. Weitere operative Komplikationen sind Liquorrhoe, Hämorrhagien, sehr selten Verletzungen der A. carotis. Postoperativ wird in seltenen Fällen über eine Störung von Visus oder Okulomotorik, Sinusitis, Meningitis oder eines zerebralen Abszesses berichtet (102).

Als häufigste Komplikation einer Strahlentherapie entwickelt sich im Laufe der Jahre oft eine uni- bis multihormonale Hypophyseninsuffizienz. Resultierend sind dann NNR-Insuffizienz, Hypothyreose, Hypogonadismus und Diabetes insipidus, die eine lebenslange Substitutionstherapie erfordern. Besonders bei Bestrahlung eines sich extrasellär ausdehnenden Tumors besteht ein erhöhtes Risiko eines Strahlenschadens im Gehirn und an Hirnnerven. In der Folge kann es zu Sehstörungen mit Visusverlust und zur Entwicklung einer sekundären Neoplasie (Sarkom, Meningeom, Hämangioendotheliom, anaplastisches Karzinom) sowie von Nekrosen kommen. Auch Gedächtnisstörungen und Lethargie treten auf (14, 59, 68, 86, 96).

Octreotid wird von den meisten Patienten gut vertragen. Relativ häufig berichten die Patienten in den ersten Wochen nach Therapiebeginn über transiente gastrointestinale Symptome mit abdominellen Schmerzen, Durchfall, Steatorrhoe, Malabsorption, Übelkeit und Blähungen. Dies ist auf die Suppression der exokrinen Pankreassekretion zurückzuführen. Nach längerdauernder Therapie besteht ein erhöhtes Risiko für eine Cholelithiasis. In diesen Fällen wird eine prophylaktische Therapie mit Gallensäuren empfohlen, spätestens wenn sonographisch ein Sludge in der Gallenblase sichtbar wird (58, 78).

Als Nebenwirkungen von Dopamin-Agonisten werden gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen, Schlafstörungen, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Schwindel und orthostatische Dysregulation beschrieben. Selten sind psychische, insbesondere Persönlichkeitsveränderungen (Depression), Raynaud-Phänomen sowie trockene Nasenschleimhäute (89).

III. Eigene Serie

1. Patientengut

Das Patientengut stellen 24 Kinder und Jugendliche aus 14 verschiedenen Kliniken mit zwischen 1964 bis 2001 diagnostiziertem und behandeltem hypophysären Riesenwuchs dar. Bei allen lag als Ursache ein Adenom des Hypophysenvorderlappens vor, das operativ reseziert und histologisch untersucht wurde. Es handelt sich um 16 männliche und 8 weibliche Patienten. Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung lag zwischen 3 und 21 Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung, $11,3 \pm 5,1$). Der Beobachtungszeitraum der einzelnen Fälle beträgt zwischen 4 Monaten und 14,5 Jahren ($7,7 \pm 6,3$).

Die im folgenden angeführten Daten und Befunde wurden einem für diese Studie erstellten Fragebogen bzw. den Krankenakten dieser Patienten entnommen.

Problematisch dabei ist die Unvollständigkeit der Daten, bedingt durch die nicht ausreichend standardisierten Untersuchungsprogramme aufgrund der Zeitspanne über 3,5 Jahrzehnte und der Betreuung in vielen unterschiedlichen Zentren.

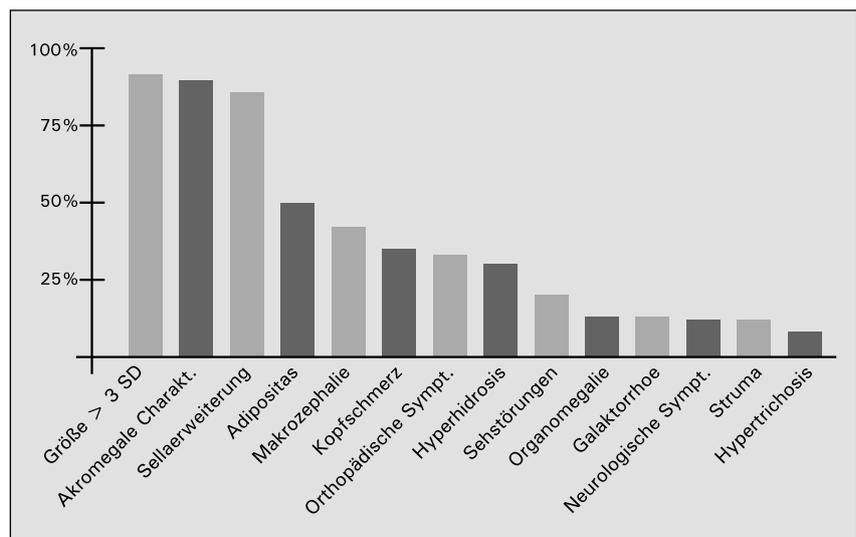
2. Klinik und Diagnostik

2.1 Nichtendokrine Diagnostik

2.1.1 Anamnese

Bei Erstvorstellung bestand das in der Regel erste Symptom beim HR, eine erhöhte Wachstumsrate, schon längere Zeit. Ein beschleunigtes Wachstum war über eine Dauer von durchschnittlich $3,9 \pm 2,5$ Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung) aufgefallen, im Einzelfall zwischen 1 und 11 Jahren. Das Alter bei Beginn der beobachteten Wachstumsbeschleunigung lag demnach zwischen dem 1. und dem 16. Lebensjahr.

Akromegale Charakteristika wurden angegeben mit Vergrößerung der Akren bei 19 von 21 Patienten (90%), auch grobe Gesichtszüge mit vergrößertem Unterkiefer, Kinn, Ohren, Lippen, Nase, sowie Makroglossie und Prognathie/-genie waren zusätzlich bei zwei Drittel von diesen vorhanden. Über Sehstörungen wurde von 7 von 24 Patienten geklagt. Kopfschmerzen gaben 8 von 23 an. 9 von 23 Patienten hatten verstärkten



Symptome und Befunde bei Diagnosestellung

Appetit. Unter Hyperhidrosis litten 8 von 23 Fällen. Galaktorrhoe fiel bei 3 von 23 Patienten auf, Hypertrichosis bei 2 von 24. Über Übelkeit und Erbrechen wurde von keinem Patienten berichtet. Andere

selteneren Beschwerden waren Leistungsabfall und Antriebslosigkeit, Polyurie und Polydipsie in je zwei Fällen, sowie Kniegelenk- bzw. Rückenschmerzen in je einem Fall.

Bei 15 Fällen sind die Elterngrößen bekannt, die genetischen Zielgrößen der entsprechenden Patienten wurden durch die mittlere Elterngröße ($MEG \pm 6,5\text{cm}$) dem Geschlecht entsprechend ermittelt.

Bei zwei Fällen (Fall 6, 19) bestand bereits familienanamnestisch der Verdacht auf eine MEN-1, der sich im Verlauf von Diagnostik und Therapie bestätigte. Bei einem Patienten (Fall 23) lag ein McCune Albright-Syndrom vor.

2.1.2 Untersuchungsbefunde bei Diagnosestellung

Die Übergröße der Patienten wird vergleichbar durch Angabe der Standardabweichung von der altersentsprechenden geschlechtsspezifischen Körperhöhe. Die Standard-Deviation (SD) der Körperhöhe lag zwischen +2,4 und +9,4 ($+4,5 \pm 1,46$). Bei 22 von 24 (92%) Fällen war die $SD \geq +3$.

Anhand des Gewichts wurde der relative Body Mass Index ($BMI = \text{kg/m}^2$) bestimmt. Die Standardabweichung beträgt 0,1 bis 8,5 ($2,8 \pm 2,1$). Gemäß der Adipositas-Definition (122) sind Patienten mit einem BMI oberhalb der 97. Perzentile als adipös zu bezeichnen. Als adipös wären demnach 10 von 24 Patienten einzustufen, weitere 5 Patienten liegen mit ihrem BMI auf (oder nur minimal über) der 97. Perzentile.

Der Kopfumfang (KU) ist nur bei 11 Fällen bekannt, die altersabhängigen (nicht längenbezogenen) Standardabweichungen liegen zwischen +0,9 und +4,6 ($2,7 \pm 1,2$); bei 6 von diesen 11 Patienten liegt der KU über der 97. Perzentile. Bei 2 weiteren Patienten ist nur ein 'vergrößerter' KU bekannt. Damit ist - definitionsgemäß zumindest altersbezogen bei 6 von 11 - insgesamt wahrscheinlich bei 8 von 13 Patienten eine Makrozephalie vorliegend.

Bei der Pubertätsentwicklung fiel bei 3 von 22 Patienten eine prämatüre Pubarche auf. Jedoch waren Testisvolumen und Mammaeentwicklung im altersentsprechenden Normbereich.

Veränderungen wie akromegale Charakteristika, Galaktorrhoe, Hyperhidrosis und Hypertrichosis wurden bereits bei der Anamnese erwähnt.

Die ophthalmologische Untersuchung ergab pathologische Befunde bei 8 von 24 Patienten. GF-Defekte von konzentrisch lateraler Einengung, inkompletter bitemporaler Hemianopsie bis zur Amaurose bei 4 Patienten, mit nachgewiesener Opticus- bzw. Papillatrophy bei 3, Visusminderung ohne GF-Ausfälle bei 2 und Kompression der okulomotorischen HN bei 1 Patient konnten den Fragebögen bzw. Arztbriefen entnommen werden.

Neurologische Zeichen und Symptome wurden bei 3 von 24 Patienten dokumentiert.

Orthopädische Auffälligkeiten und Beschwerden lagen bei 8 von 24 Patienten vor, mit (Kypho-)Skoliose bei 3, Genua valga bei 2, Coxa valga bei 1, Rückenschmerzen bei 2 und Kniegelenksschmerzen bei einem Patienten.

Eine Organomegalie wurde bei 3 von 23 Fällen angegeben, bei 3 Patienten eine Makroglossie.

Eine Struma (ohne genaue Volumenangabe) fand sich bei 3 von 24 Patienten.

Die kardiologische Untersuchung der Patienten erstreckt sich auf sehr unterschiedliches Ausmaß. Pathologische Befunde wurden in keinem Fall erhoben.

2.1.3 Radiologische Befunde

Die bildgebende Diagnostik zur Tumorsuche wurde entsprechend ihrem starken Wandel im Verlauf der letzten 35 Jahre zunächst mit konventionellen Röntgenaufnahmen (bei 3 Patienten), danach mit Computertomographie (CT) (bei 9 Patienten) und später mit Kernspintomographie (MRT) (bei 12 Patienten) des Schädels durchgeführt.

Eine Sellaerweiterung (Röntgen, CT, MRT) zeigte sich bei 19 von 22 Patienten. Die Adenomgrößen wurden mit Durchmessern von 7mm bis 30mm geschätzt. Entsprechend erfolgte ihre Einteilung in 7 Mikro- und 17 Makroadenome (ggf. erst durch operative Befunde bestätigt). Die extraselläre Tumorausdehnung wurde unterteilt in suprasellär und parasellär, die vorhandene Dokumentation lässt jedoch nur eine ungenaue Differenzierung zu. Eine supraselläre Ausdehnung des Adenoms lag in 17 Fällen vor, eine paraselläre wurde bei etwa 8 angegeben.

Durch eine Röntgenaufnahme der linken Hand wurde das Skeletalter nach Greulich/Pyle bzw. Tanner/Whitehouse bestimmt. Es lag im altersentsprechenden Normbereich (± 2 Jahre Streubreite) in 15 Fällen, war leicht fortgeschritten ($> +2$ Jahre) in 6 und retardiert (> -2 Jahre) in 2 Fällen. Von den 6 Patienten mit Tendenz zu beschleunigter Skelettreifung lag das Knochenalter in 4 Fällen bei $+2$ Jahren (2 davon präpubertär), bei den anderen beiden war das Knochenalter um gut 3 Jahre im Vergleich zum chronologischen Alter akzeleriert.

2.1.4 Tumordiagnostik

Das resezierte Adenomgewebe der 7 Mikro- und 17 Makroadenome wurde histologisch untersucht. Die histologischen Ergebnisse nach der ersten Operation werden mit eosinophil in 21, chromophob in 1 und gemischt in 2 Fällen angegeben. Bei Mehrfach-Operation wurde in 2 Fällen eine veränderte Histologie von eosinophil auf gemischt bzw. chromophob in je einem davon diagnostiziert.

Immunhistochemische Untersuchungsergebnisse liegen für 9 von 24 Fällen vor. Diese Befunde dienen zur Beurteilung der Hormonaktivität des Adenoms. Sie zeigten unterschiedlich stark ausgeprägte Nachweise von GH, PRL, ACTH, TSH, LH, FSH und α -subunit.

2.2 Endokrinologische Diagnostik

2.2.1 Statische Werte

Im Rahmen der Erstdiagnostik wurden bei allen 24 Patienten die Serumkonzentrationen für basales GH, sowie bei einem Teil von ihnen die Werte für IGF-1, IGFBP-3 und PRL bestimmt.

Die basalen GH-Konzentrationen bei Diagnosestellung waren (fast) immer eindeutig erhöht mit maximalen Werten zwischen 14 und über 400 ng/ml (Mittelwert \pm SD, $88,4 \pm 84,6$). Bei Nacht-/24h-Profilen oder wiederholten Messungen zeigte sich eine Streuung der hohen GH-Spiegel mit relativ starrem Sekretionsprofil. Die basalen GH-Spiegel lagen nie unter 5 ng/ml; der niedrigste Basalwert wurde mit 10,7 ng/ml gemessen.

Die IGF-1-Werte wurden - bedingt durch den langen Erhebungszeitraum dieser Studie - mit unterschiedlichen, nicht detaillierter vermerkten Bestimmungsmethoden ermittelt. Deshalb lassen sich Normwerttabellen und -bereiche nicht in jedem Falle verlässlich zuordnen. Unter diesem Vorbehalt ergeben sich in 13 von 14 Fällen deutlich erhöhte IGF-1-Werte mit Standardabweichungen zwischen $+3$ und $18,8$. Je nach angewendetem Bestimmungsverfahren wurden Werte im Bereich zwischen 740 und >1080 ng/ml

bzw. 4 und 16,3 U/ml ermittelt. Der einzige, in den Arztbriefen widersprüchlich beurteilte, altersentsprechende IGF-1-Wert (4 U/ml bei einem 11 8/12 Jahre alten Mädchen) liegt im oberen Normbereich.

Das IGFBP-3 wurde nur in 8 Fällen bestimmt. Mit Werten zwischen 5,2 und 10,9 mg/l lagen alle Fälle über der 95. Perzentile (SD zwischen +2,3 und 7,6) der alters- und geschlechtsabhängigen IGFBP-3-Werte.

Bei der Messung der Prolaktin-Spiegel fiel bei 8 von 18 Patienten eine erheblich vermehrte Sekretion im Vergleich zum geschlechtsspezifischen Normbereich auf. Die erhöhten Werte lagen zwischen 35 und >1500 ng/ml.

2.2.2 Dynamische Tests

Im OGTT zeigte sich in keinem der 21 dokumentierten Fälle eine auch nur annähernd ausreichende Suppression des GH. Nach oraler Glukosebelastung wurde entweder keine wesentliche Veränderung der GH-Spiegel (in 11 Fällen), ein paradoxer Anstieg (in 4 Fällen) oder eine Suppression auf nach wie vor (auf mehr als das 5- bis 300-fache der Norm) exzessiv erhöhte Werte (in 6 Fällen) beobachtet. Eine gestörte Glukosetoleranz wurde bei 5 von 17 Patienten festgestellt bzw. dokumentiert.

Paradoxe Antworten und Stimulierbarkeit von GH zeigten sich in weiteren GH-Suppressions- und Stimulationstests. Im TRH-Test wurde bei 10 von 11 Fällen eine pathologische Stimulierbarkeit festgestellt; im Arginin-Test reagierten 5 von 6 Fällen mit einem ('normalen') Anstieg der bereits exzessiv erhöhten GH-Werte, in einem Fall wurde eine Sekretionsstarre beschrieben; im Insulin-Hypoglykämie-Test waren 7 von 8 ('normal') stimulierbar, ebenfalls ausgehend von bereits stark erhöhten Ausgangswerten; ein LHRH-Test mit GH-Messung wurde nur in einem Fall durchgeführt und zeigte keine Stimulation. Der Pravidel-Test zeigte in beiden durchgeführten Fällen keinen signifikanten Abfall.

Bei der Überprüfung der anderen HVL-Funktionen mittels CRH-, TRH- und LHRH-Tests ergaben sich bei 3 von 20 Patienten Partialausfälle, bei 2 davon fielen niedrige Gonadotropine auf, bei einem zeigte sich eine Schwäche der hypophysären Stimulation der NNR; bei 17 von 20 Fällen fand sich kein Hinweis für das Vorliegen einer sekundären NNR-Insuffizienz, sekundären Hypothyreose oder eines sekundären Hypogonadismus.

Das Vorliegen eines präoperativen Diabetes insipidus wurde in 1 von 23 Fällen dokumentiert.

3. Therapievarianten und Ergebnisse

Alle 24 Patienten wurden operiert, 16 Fälle direkt nach der Diagnosestellung als primäre Therapie, bei 8 Fällen (Nr. 3, 6, 10, 19, 20, 21, 22, 23) wurde zunächst eine präoperative medikamentöse Vorbehandlung durchgeführt.

3.1 Operative Behandlung

Insgesamt 17 von 24 Patienten wurden einmal operiert, davon 16 transsphenoidal und 1 transkranial. Bei 7 Patienten wurden zwei oder mehrere operative Eingriffe vorgenommen. Die Operationszugänge bei wiederholter OP waren bei 2 erforderlichen Eingriffen zweimal transsphenoidal bei 1 Pat., zweimal transfrontal bei 1 Pat., einmal transsphenoidal und einmal transfrontal bei 2 Pat. Bei 3 oder mehreren Eingriffen wurde je 1 Patient zweimal transsphenoidal und einmal transfrontal, einmal transsphenoidal und zweimal bzw. 5mal transfrontal operiert.

Bei 7 Patienten war die Operation kurativ, sie hatten postoperativ normalisierte GH-Werte und einen komplikationsfreien Verlauf. Eine inkomplette Tumoresektion mit persistierendem hormonaktivem Restadenom erfolgte bei 13 Patienten, sie mussten sich einer weiteren Pharmako- oder Strahlentherapie und/oder Reoperation unterziehen. Operationsbedingt resultierten bei 13 Patienten Komplikationen.

3.2 Medikamentöse Behandlung

Die medikamentöse Behandlung zur Suppression der autonomen GH-Hypersekretion erfolgte mit Somatostatin-Analoga und Dopamin-Agonisten. In einzelnen Fällen wurde zur Endlängenreduktion eine vorzeitige Pubertätsinduktion mit Sexualsteroiden eingeleitet.

Eine Therapie mit Somatostatin-Rezeptor-Agonisten wurde bei 9 Patienten durchgeführt, 2 davon nur präoperativ mit dem Ziel einer Tumorschrumpfung und verbesserten Operabilität, bei 3 weiteren sowohl prä- als auch postoperativ, die übrigen 4 Fälle nur postoperativ bei Persistenz der Hypersekretion. Als pharmakologischer Wirkstoff wurden verschiedene Formulierungen des Octreotid eingesetzt. Die Verabreichung erfolgte als subkutane Injektion 3mal täglich (50 bis 100µg (bei 8 Fällen), als Dauerinjektion über eine Minipumpe 400 bis 500µg täglich (bei 2 Fällen) oder als langwirkendes intramuskuläres Monatsdepot-Präparat mit in der Regel 20mg (10 bis 40mg) (bei 5 Fällen). In einem Fall wurde im Rahmen einer Somatostatin-Doppelblindstudie ein Nasalpuder (3mal 0,25mg) täglich verwendet. Die Dauer der Verabreichung variierte je nach Wirksamkeit und Therapieverlauf zwischen 3 und 12 Monaten bei präoperativem und zwischen 8 Monaten und mehr als 6 Jahren bei postoperativem Einsatz (s. Fallbeschreibungen im Anhang).

Eine befriedigende Senkung der GH-, IGF-1- und (soweit bestimmt) IGFBP-3-Spiegel in den Normbereich konnte bei 4 Patienten erreicht werden, darunter in einem Fall erst langfristig postoperativ und in Kombinationstherapie mit einem Dopamin-Agonisten. Bei 4 Patienten ließ sich eine unzureichende Suppression der GH- und IGF-1-Werte nachweisen (außer einem mit stark erhöhtem IGF-1); keine Wirkung der präoperativen Octreotid-Behandlung auf die GH-Konzentration zeigte sich in einem Fall. Eine nachlassende Wachstumsgeschwindigkeit wurde in 2 Fällen dokumentiert. Eine präoperative Tumorschrumpfung um ca. 20 und 35% konnte bei 2 Fällen festgestellt werden.

Mit Dopamin-Agonisten wurden 10 Patienten behandelt, 2 Fälle nur präoperativ, 2 weitere sowohl prä- als auch postoperativ. Die verwendeten Pharmaka waren Bromocriptin (bei 9), der spezifische D2-Dopaminagonist Cabergolin (bei 2) und Lisuridhydrogenmaleat (bei 1). Die Dosierungen von Bromocriptin betragen zwischen 2,5 und 25mg täglich (in einem Fall bis 70mg). Die Therapie erfolgte im Einzelfall über eine Dauer von 3 Monaten präoperativ bis über 10 Jahre postoperativ.

Eine partielle Wirksamkeit mit unzureichender Suppression wurde in 6 Fällen beobachtet, in einem davon nur zeitlich begrenzt. Ohne Wirkung blieb die Behandlung bei 3 Patienten. Eine klinische Besserung wie Rückbildung der Laktation, der Hyperhidrosis und abnehmende Wachstumsgeschwindigkeit zeigte sich bei 3 Patienten. Eine minimale Reduktion der Adenomgröße wurde bei einem Fall angegeben. Eine Normalisierung der PRL-Konzentration wurde bei 2 Fällen beschrieben; in den anderen Fällen existieren keine Angaben über die Entwicklung der PRL-Spiegel im Verlauf der Therapie.

Mit dem Ziel einer wachstumsbegrenzenden Therapie wurden 4 Patienten zusätzlich mit Sexualsteroiden behandelt, 2 männliche Patienten mit einer zweiwöchentlichen Testosteron-Injektion, 2 Patientinnen mit einer kontinuierlichen Östrogen- und zyklischen Gestagen-Hormontherapie.

3.3 Bestrahlung

Einer Strahlentherapie unterzogen sich insgesamt 6 Patienten. Darunter wurden 4 Fälle konventionell extern bestrahlt. Zur Hypophysenbestrahlung wurde eine Megavolttechnik mit Telekobalt angewendet. Die Gesamtdosis betrug zwischen 40 und 60 Gy und wurde in fraktionierten Einzeldosen verteilt über mehrere Wochen appliziert. Einer dieser Patienten wurde bei einem nach dreifacher Operation weiter hormonaktiven Resttumor ein zweites Mal bestrahlt und bei einem anderen fand eine gleichzeitige perkutane Radiotherapie mit Photonen (45 MeV je einmal seitlich) statt.

Bei einem Fall wurde zweimalig eine Radioisotopenimplantation mit ¹⁹²Iridium durchgeführt.

Eine stereotaktische Radiotherapie erhielten 2 Patienten: einer von diesen erhielt eine Bestrahlung des Tumorrestes mit 24 Gy mittels Gamma-Knife; er war bereits 12 Jahre zuvor mit einer Gesamtdosis von 50 Gy konventionell bestrahlt und insgesamt dreimalig operiert worden; der andere Fall wurde nach inkompletter operativer Adenomresektion zweimal im Abstand von 10 Monaten stereotaktisch mit je ca. 70 Gy bestrahlt.

Kurzfristig nach der Strahlentherapie zeigte sich bei keinem der Patienten ein direkter Therapieeffekt. Mit einer Wirkungslatenz über mehrere Jahre resultierte bei den Patienten langfristig eine allmähliche GH-Senkung, womit klinisch eine Verlangsamung der pathologisch beschleunigten Wachstumsrate korrelierte.

3.4 Komplikationen und Nebenwirkungen

3.4.1 Operation

Als operativ bedingte Komplikationen ergab sich bei 5 Patienten eine komplette HVL-Insuffizienz, die eine Substitutionstherapie mit Hydrocortison, Thyroxin und ggf. Sexualhormonen erforderte. Bei 2 Fällen lag eine partielle HVL-Insuffizienz vor, eine davon mit ACTH- und TSH-Insuffizienz und die andere als passagere Hypothyreose. Ein zentraler Diabetes insipidus infolge ADH-Mangels trat postoperativ bei 6 Patienten auf und musste medikamentös substituiert werden. 5 von diesen Patienten hatten einen permanenten und einer einen passagere Diabetes insipidus. Bei 2 Patienten trat eine operativ bedingte Liquorrhoe auf. Eine beidseitige Hygrombildung entstand postoperativ bei einem Fall und erforderte eine peritoneale Ableitung. In Folge einer operationsbedingten Hyperphagie kam es bei 2 Patienten zu einer hyperalimentär bedingten Gewichtszunahme und Adipositas. Ein Fall entwickelte postoperativ chronisch-rezidivierende Sinusitiden. In 2 Fällen resultierten Sehstörungen mit einer bitemporalen Hemianopsie bzw. Visusminderung und GF-Einschränkung.

3.4.2 Pharmakotherapie

Über Nebenwirkungen von Octreotid wurde bei 5 der 9 Patienten berichtet, bei der Einnahme von Dopamin-Agonisten berichteten 3 der 10 Patienten über Unverträglichkeitsreaktionen.

Octreotid verursachte bei 2 Fällen eine Gallensteinproblematik. Ein Patient mit symptomatischer Cholelithiasis wurde mit Ursodesoxycholsäure behandelt, bei einem anderen wurde eine Porzellangallenblase mit Gallenkoliken beschrieben. In 3 weiteren Fällen traten gastrointestinale Nebenwirkungen mit Diarrhoe und abdominalen Schmerzen auf.

Als mögliche Nebenwirkungen von Bromocriptin wurde von den Patienten über Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Obstipation berichtet.

3.4.3 Bestrahlung

Bei allen 6 Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, trat eine HVL-Insuffizienz auf, jedoch war sie bei 3 bereits durch eine vorausgehende Operation verursacht. Die übrigen 3 Fälle entwickelten nach Bestrahlung alle eine komplette HVL-Insuffizienz, die medikamentös lebenslang substituiert werden muss. Durch die zweimalige Radioisotopen-Implantation entwickelte sich bei einem Fall wahrscheinlich strahleninduziert ein entdifferenziertes Karzinom im Bereich der Nasennebenhöhlen, welches zu einer kontinuierlichen Epistaxis sowie Amaurosis und zunehmenden Hirnnerven-Ausfällen geführt hatte. Das Kind verstarb 5 bzw. 6 Jahre nach der Implantation von ¹⁹²Iridium. Bei einem Fall fiel nach der konventionellen Bestrahlung eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf. Die Patientin mit zweimaliger stereotaktischer Strahlentherapie entwickelte im Verlauf ein organisches Psychosyndrom mit mentaler Retardierung, die zumindest teilweise durch Strahlenschäden bedingt sein könnte.

Befunde bei Diagnosestellung (1)

Nr.	Initialien	Geschlecht	Alter bei Diagnose [Jahre] CA	Alter bei Beginn der Wachstumsbeschl.	Länge [cm]	Standardabw. Helvet. Paed. Acta, (85) [+ SD]	Skeletalter n. G/P bzw. TW [Jahre] BA	Skelettreifeakzeleration BA/CA > 1	genet. Zielgröße (= MEG +/- 6,5cm) [cm]
		16m / 8w							
1	M.,A.	m	9.7	3.7	172.5	5.5	13.0	1.3	184.5
2	Ö.,M.	m	10.9	7.9	176.0	4.8	-	-	180.5
3	G.,P.	m	19.0	14.0	202.0	3.6	15.0	0.8	„kein fam. Hochw.“
4	G.,A.	m	10.2	7.2	167.0	4.2	11.8	1.2	182.0
5	H.,F.	m	6.6	4.6	168.0	9.4	8.6	1.3	-
6	A.,J.	m	9.1	4.1	162.4	4.3	10.0	1.1	191.5
7	L.,T.	w	6.8	2.8	141.0	4.6	7.8	1.2	170.0
8	S.,K.	w	10.7	6.7	173.0	5.0	12.8	1.2	-
9	A.,S.	w	16.2	6.2	188.0	4.1	18.0	1.1	161.5
10	L.,T.	m	18.8	14.8	208.0	4.5	17.8	0.9	183.0
11	C.,M.	m	11.8	9.3	171.1	3.3	13.0	1.1	-
12	T.,B.	m	12.8	-	180.0	3.3	13.5	1.1	-
13	F.,L.	m	13.7	10.7	185.3	2.9	14.0	1.0	183.0
14	W.,E.	w	3.5	2.8	111.0	4.8	5.5	1.6	-
15	K.,G.	m	15.8	14.7	197.3	3.3	15.0	1.0	182.0
16	K.,M.	m	21.7	15.7	195.0	2.4	“retardiert”	-	-
17	S.,E.	w	11.7	11.7	179.0	4.7	13.0	1.1	178.5
18	E.,S.	w	3.1	1.1	115.0	5.7	3.1	1.0	163.5
19	G.,J.	w	8.3	6.3	158.0	5.9	10.5	1.3	-
20	R.,T.	m	16.7	12.7	201.0	6.3	17.0	1.0	177.5
21	S.,D.	m	10.1	7.7	162.7	3.6	11.5	1.1	184.0
22	Ü.,S.	w	3.4	1.2	109.0	3.0	3.5	1.0	-
23	B.,K.	m	6.6	4.6	150.0	5.8	10.0	1.5	177.5
24	R.,J.	m	15.5	10.5	204.0	4.2	15.5	1.0	180.0

Befunde bei Diagnosestellung (2)

Nr.	Initialen/ sex	Alter bei Diagn.		Länge [cm]	Gewicht [kg]	Rel. BMI [kg/m ²]	SD rel. BMI (Gewicht/Länge) [+ SD]	KU [cm]	Standardabw. (KU/Alter) [+ SD]
		[Jahre]	CA						
1	M., A./m	9.7		172.5	63.0	21.2	2.7	"vergr."	-
2	Ö., M./m	10.9		176.0	69.3	22.4	2.8	-	-
3	G., P./m	19.0		202.0	95.0	23.3	-	-	-
4	G., A./m	10.2		167.0	58.5	21.0	2.3	58.0	3.4
5	H., F./m	6.6		168.0	67.0	23.7	6.0	-	-
6	A., J./m	9.1		162.4	56.0	21.2	3.0	59.0	4.3
7	L., T./w	6.8		141.0	36.1	18.2	2.1	-	-
8	S., K./w	10.7		173.0	66.0	22.1	2.7	-	-
9	A., S./w	16.2		188.0	83.3	23.6	1.4	58.0	2.6
10	L., T./m	18.8		208.0	111.5	25.8	-	-	-
11	C., M./m	11.8		171.1	64.2	21.9	2.3	56.0	1.8
12	T., B./m*	12.8		180.0	71.2	22.0	1.9	56.0	1.5
13	F., L./m	13.7		185.3	70.6	20.6	1.0	-	-
14	W., E./w	3.5		117.0	25.0	18.3	2.2	"vergr."	-
15	K., G./m	15.8		197.3	88.6	22.8	1.2	-	-
16	K., M./m	21.7		195.0	81.0	21.3	-	-	-
17	S., E./w	11.7		179.0	70.5	22.0	2.1	55.0	1.9
18	E., S./w	3.1		115.0	27.3	20.6	3.6	54.5	3.8
19	G., J./w	8.3		158.0	67.0	26.8	7.1	55.5	2.8
20	R., T./m	16.7		201.0	83.5	20.7	0.1	-	-
21	S., D./m	10.1		162.7	48.5	18.3	1.0	54.5	0.9
22	Ü., S./w	3.4		109.0	31.8	26.8	8.5	55.5	4.6
23	B., K./m	6.6		150.0	46.6	20.7	3.8	55.0	1.9
24	R., J./m	15.5		204	91.7	22.0	1.0	-	-

Anamnese / Symptome

Nr.	Initialen	akromegale Charakteristika	Sehstörung	Kopfschmerzen	Appetit steigerung	Hyperhidrosis	Galaktorrhoe	Hypertrichosis
1	M., A.	große Füße, Makrozephalie	nein	nein	nein	nein	nein	nein
2	Ö., M.	große Akren	ja	-	-	nein	nein	nein
3	G., P.	große Akren, Makroglossie	ja	ja	nein	ja	nein	nein
4	G., A.	große Füße, grobe Facies	nein	nein	nein	nein	ja	nein
5	H., F.	große Füße	ja	nein	nein	nein	nein	nein
6	A., J.	große Akren, Nase, Ohren, Kopfumfang	nein	nein	nein	ja	nein	ja
7	L., T.	große Akren	nein	nein	nein	nein	nein	nein
8	S., K.	?	ja	ja	nein	nein	nein	nein
9	A., S.	große Hände, akrom. Züge	ja	ja	ja	ja	nein	nein
10	L., T.	gr. Akren, Makroglos., Progenie	nein	nein	ja	ja	nein	nein
11	C., M.	große Akren, grobe Facies	nein	ja	ja	-	-	nein
12	T., B.	gr. Füße, grobe Facies, Makrogl., Progenie	ja	ja	nein	nein	nein	nein
13	F., L.	keine	nein	nein	nein	nein	nein	nein
14	W., E.	große Akren, plumpe Züge	nein	nein	nein	nein	ja	nein
15	K., G.	große Akren, grobe Facies	nein	ja	ja	nein	nein	ja
16	K., M.	große Akren, grobe Gesichtszüge	nein	ja	nein	ja	nein	nein
17	S., E.	?	nein	nein	nein	nein	nein	nein
18	E., S.	große Akren, keine Stigmata	ja	nein	ja	nein	nein	nein
19	G., J.	grobe Facies, gr. Ukiefer, große Akren	nein	nein	ja	ja	nein	nein
20	R., T.	rel. grobe Facies, große Füße, Hände, Kinn	nein	nein	nein	nein	nein	nein
21	S., D.	keine	nein	nein	ja	nein	nein	nein
22	Ü., S.	?	nein	nein	ja	ja	ja	nein
23	B., K.	große Füße, Makrozephalie	nein	nein	-	ja	nein	nein
24	R., J.	große Akren, Nase	nein	ja (selten)	ja	nein	nein	nein
	Summe	19 von 21	7 von 24	8 von 23	9 von 23	8 von 23	3 von 23	2 von 24

Klinische Untersuchungsbefunde

Nr.	ophthalmologische Auffälligkeiten	Neurolog. Symptome	Orthopäd. Z./S.	Makrocephalie (> + 2 SD)	Organomegalie	Struma	Sella-Erweiterung (Rö., CT, MRT)
1	M., A. nein	nein	nein	ja(?)	ja	ja	ja
2	Ö., M. Amaurose re., Visusminderung bds. seit 2a	nein	nein	-	ja	nein	ja
3	G., P. inkompl. bitemp. Hemianopsie, part. Optikusatrophy (li>re)	Polynuropathie	leicht altern. Skoliose	-	nein	ja	ja
4	G., A. nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja
5	H., F. GF-Einengung konzent., v.a. lat. bei Optikusatrophy, blasse Pap.re>li	nein	BWS-Rippenbuckel, Coxa valga, Überdehnbarkeit	-	?	nein	ja
6	A., J. nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
7	L., T. nein	nein	nein	-	nein	nein	nein
8	S., K. Kompr. von Chiasma, HN II li., III re., VI li.	Ataxie	Genua valga	nein	nein	nein	ja
9	A., S. Visusverlust, keine GF-Ausfälle	nein	nein	ja	nein	nein	ja
10	L., T. nein	nein	nein	-	ja	nein	ja
11	C., M. nein (nur Photophobie)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
12	T., B. re:GF-Einschr., Visusverlust, Exopt., Ptose, li:Amaurose; Pap.atrophy bds. li>re	Babinski pos., Corneal re. neg., Sensibilität re. verm.	Rückenschmerzen (LWS- Deckplatteneinbrüche)	nein	nein	nein	ja
13	F., L. nein (korr. Myopie)	nein	nein	-	nein	nein	ja
14	W., E. nein	nein	nein	ja(?)	nein	nein	ja
15	K., G. nein (Myopie)	nein	Skoliose, Rückenschmerzen	-	nein	nein	ja
16	K., M. nein	nein	nein	-	nein?	nein	ja
17	S., E. nein	nein	nein	nein	?	ja	ja
18	E., S. "Strabismus"	nein	nein	ja	nein	nein	ja
19	G., J. geringe Pap.randunschärfe, keine GF- Ausfälle	nein	Genua valga	ja	nein	nein	ja
20	R., T. nein	nein	Skoliose, Kyphose	-	nein	nein	ja
21	S., D. nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
22	Ü., S. nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja
23	B., K. nein	nein	Arthralgien, Schmerzen unterh. Kniegelenk	nein	nein	nein	-
24	R., J. nein	nein	nein	-	nein	nein	-
Summe		3 von 24		6 (-8) von 14	3 von 22	3 von 24	19 von 22

Endokrinolog. Diagnostik / Laborchemische Befunde

Nr.	Initialen	HGH basal [ng/ml]	IGF-1 [ng/ml] bzw. [U/ml]	IGFBP-3 [mg/l]	PRL [ng/ml]	supprimierbar <1 ng/ml OGTT	Supprimierbarkeit im OGTT	GH unter OGTT [ng/ml]
1	M., A./m	bis 30	-		normal	nein	keine Veränderung	16-30
2	Ö., M./m	bis 100	-		normal	nein	keine Veränderung	30-40
3	G., P./m	bis 173	-		35.1	nein	paradoxe Anstieg	> 400
4	G., A./m	bis 15	bis 972 ng/ml		bis 106	nein	paradoxe Anstieg	-
5	H., F./m	>20	-		-	nein	keine Veränderung	>20
6	A., J./m	bis 86	16,3 U/ml		niedrig-normal	nein	unzureich. Suppr.	57->27
7	L., T./w	bis 30	9,3 U/ml		normal	nein	unzureich. Suppr.	12.8
8	S., K./w	bis 143	-		87.6	nein	keine Veränderung	58->52
9	A., S./w	bis 118	8,4 U/ml		9.2	nein	unzureich. Suppr.	59
10	L., T./m	63,4 od. 131	7,4 U/ml		15.1	nein	unzureich. Suppr.	126->27
11	C., M./m	27	-		-	-	-	-
12	T., B./m	15 (vor 5.OPl)	-		-	nein	keine Veränderung	13
13	F., L./m	>30	-		-	nein	keine Veränderung	>1
14	W., E./w	>50	-		erhöht	-	-	-
15	K., G./m	49.5	12 U/ml		-	nein	keine Veränderung	33
16	K., M./m	bis 77	-	6.1	normal	nein	keine Veränderung	-
17	S., E./w	bis 20	4 U/ml		-	nein	unzureich. Suppr.	5.2
18	E., S./w	bis 413	10,7 U/ml	5.6	864	nein	unzureich. Suppr.	305
19	G., J./w	>75	>1080 ng/ml	10.9	>1500	nein	keine Veränderung	62
20	R., T./m	13.6	934 ng/ml	5.5	10.5	nein	keine Veränderung	18->14.6
21	S., D./m	28.1	740 ng/ml	5.2	12.9	nein	paradoxe Anstieg	46
22	Ü., S./w	122	830 ng/ml	6.2	590	-	-	-
23	B., K./m	45	753 ng/ml	5.4	43.5	nein	keine Veränderung	37
24	R., J./m	26	806 ng/ml	6.2	6.4	nein	paradoxe Anstieg	35
	Summe:	(13,6 - 413)	13 von 14	8 von 8	8 von 18	keiner	11 keine wesentliche Veränderung/Suppression 6 unzureichende Suppression 4 paradoxe Anstieg	

Therapie

Nr.	Initialien	Beobachtungszeitraum	Operation		Medikamentöse Therapie		Strahlentherapie	präop. GH [ng/ml]	postop. GH [ng/ml]
			transspnen.	transfrontal	Dopamin-Agonist	Somatostatin-Analogen			
1	M., A./m	04/81 - 07/90	+		-	-	-	16-30	normal
2	Ö., M./m	01/78 - 07/90	+(OP2)	+(OP1+3)	+	-	+(2)	30-100	jew. ungenügend
3	G., P./m	05/84 - 11/98	+(OP1+3)	+(OP2)	+(*)	+	+(2)	173	nach 3.OP um 10
4	G., A./m	11/88 - 10/98	+		+	+	-	11-15	3,3
5	H., F./m	07/75 - 09/88	+		-	-	-	>20	? (0,8-1,7 n.12 J)
6	A., J./m	07/85 - 07/92	+		+(#)	+	-	40-86	v.1,8 -8,4 steigend
7	L., T./w	11/86 - 11/93	+		-	-	-	12-30	0,2-1,3
8	S., K./w	02/82 - 03/95		+(2)	+	-	-	58-143	n.2.OP kontin. tief
9	A., S./w	10/88 - 03/97	+		-	-	-	118	7,2(Streß), 0,3 (0,5J)
10	L., T./m	10/89 - 06/98	+		-	+(*)	-	63-143	5,7 (n. 8 Mon.)
11	C., M./m	05/71 - 08/93		+	-	-	+	26-31	um 8
12	T., B./m	08/68 - 02/71		+(5)	-	-	+	15,1 (5.OPI)	10,4 (n. 5.OP)
13	F., L./m	02/83 - 01/89	+		-	-	-	>30	normal
14	W., E./w	07/64 - 04/77	+		+	-	+(2)	>50	>50
15	K., G./m	05/88 - 03/92	+(OP1+2)		+	-	-	159 (1.OP)	"keine Norm."(n.1.OP)
16	K., M./m	02/83 - 04/96	+		-	-	-	59-77	normal
17	S., E./w	04/87 - 09/90	+		-	-	-	bis 20	0,6
18	E., S./w	05/87 - 06/98	+(OP2)	+(OP1)	+	+	+(2)	200-400	15-47(1); 0,4-3,4(2)
19	G., J./w	02/97 - 11/00	+(OP2)	+(OP1)	+(*)	+	-	>75	*1,7; 2,7
20	R., T./m	07/99 - 10/00	+		-	+(#)	-	19,1	0,5-1,6
21	S., D./m	05/00 - 08/01	+		-	+(#)	-	28,1	normal (um 1ng/ml)
22	Ü., S./w	12/97 - 01/01	+		+(#)	-	-	122	< 1
23	B., K./m	05/95 - 01/02	+		-	+(*)	-	45	15,4 (10-16)
24	R., J./m	06/97 - 09/97	+		-	-	-	45	0,5-2
	Summe:		21	7	10	9	4		
i.d.R. postop. (*) auch postop. (#) nur präop.									

IV. Diskussion

In dieser Arbeit wurden die Krankengeschichten von 24 Patienten mit HR im Rahmen einer Multicenter-Analyse retrospektiv ausgewertet. Für seltene Erkrankungen und historische Vergleiche ist dies eine geeignete Methode, um einfache deskriptive Statistiken zu erhalten und die Güte der ärztlichen Versorgung zu überprüfen. Problematisch sind die geringen Fallzahlen, die Variabilität und Unvollständigkeit der Daten aus verschiedenen Zentren, der lange Erhebungszeitraum, sowie die sehr unterschiedlichen individuellen Verläufe. Daher haben die Ergebnisse eher begrenzte Aussagekraft und sind nicht immer problemlos zu verallgemeinern.

1. Diagnosestellung

Die frühzeitige Diagnosestellung, bei einer infolgedessen geringeren Tumorgröße, ist für den Therapieerfolg von wesentlicher Bedeutung. Aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung ist dieses Ziel jedoch nur schwer zu realisieren. So zeigt diese Studie auch bei den „neueren“ Fällen keine eindeutig kürzeren Diagnosezeiten - trotz der im Verlauf von dreieinhalb Dekaden deutlich fortentwickelten diagnostischen Technik.

1.1 Symptomatik und Befunde

Die Wachstumsbeschleunigung, objektivierbar durch einen Aufwärtsknick in der Wachstumskurve, ist beim HR das erste und häufig im frühen Stadium auch einzige Symptom der Erkrankung (102). Bei den 24 Patienten, 16 männlich, 8 weiblich, (2 mit MEN-1, 1 mit McCune Albright) betrug die geschätzte Dauer der Wachstumsbeschleunigung bis zur Diagnosestellung zwischen 1 und 11 Jahren (Mittelwert \pm SD, $3,9 \pm 2,5$). Die schleichende Symptomentwicklung, initial charakterisiert durch eine erhöhte Wachstumsrate, bedingt die langen Diagnosezeiten. Die Wachstumsbeschleunigung wird von der Umgebung und Ärzten oft nicht ausreichend wahrgenommen oder 'in ihrer Bedeutung verkannt'. Insbesondere bei männlichen Patienten wird ein rasches Wachstum zunächst positiv beurteilt. Da auch die Körperproportionen meist normal sind, und das Knochenalter in den meisten Fällen altersentsprechend ist, wird die Größenabweichung oft lange nicht als pathologisch gewertet. Auch zusätzlich auffällige, aber langsam progrediente Veränderungen, besonders die Entwicklung von akromegalen Charakteristika sowie Sehstörungen ändern daran wenig. Im Verlauf der untersuchten Zeitspanne von dreieinhalb Jahrzehnten konnte keine eindeutige Verkürzung der Diagnosezeiten, die zu früherem Therapiebeginn führen würde, festgestellt werden.

Lange Diagnosezeiten finden sich jedoch auch bei der Akromegalie. Im Vergleich zum HR sind sie mit einer Dauer ab Beginn der klinischen Symptome zwischen 5-15 Jahren (mit einer mittleren Verzögerung von 8,7 Jahren) noch deutlich länger (20). Die Diagnose beim HR wird möglicherweise früher gestellt, da es aufgrund eines in jüngerem Alter eher aggressiveren Tumorwachstums zu einer rascheren Progredienz der klinischen Symptome kommt (20, 69, 95, 116, 121). Bei Verdacht auf HR aufgrund der erhöhten Wachstumsrate und gegebenenfalls zusätzlicher Klinik gibt es zudem deutlich weniger Differentialdiagnosen als im Vergleich zur Akromegalie.

Das Lebensalter bei Beginn der Wachstumsbeschleunigung lag zwischen 0 und 15,6 Jahren ($7,8 \pm 4,62$). Bei Unterteilung des Patientenkollektivs nach dem Alter in zwei gleichgroße Gruppen beiderseits des Medians (7,4 Jahre) fällt auf, dass die SD's des Kopfumfanges bei Beginn der Wachstumsbeschleunigung in jungem Alter höher sind als bei späterem Beginn. Von den SD's der 11 bekannten Kopfumfänge lagen alle (6) SD $> +2$ in der ersten Gruppe. Der Mittelwert der 7 SD in der ersten Gruppe liegt bei 3,2,

der der 4 SD der zweiten Gruppe bei 1,8. Bei der Ermittlung der SD wurde der KU auf das chronologische Alter bezogen, jedoch ergibt sich auch im Verhältnis zum Längenalter bei den 6 Fällen mit SD > +2 ein KU über der 97. Perzentile. Hieraus läßt sich eine Tendenz zur Entwicklung einer Makrozephalie bei Beginn der GH-Hypersekretion in früher Kindheit ableiten. Bei einem späteren Beginn scheint sich keine ausgeprägte Makrozephalie mehr auszubilden. Die Dauer der Wachstumsbeschleunigung korreliert hingegen nicht mit der Höhe der SD der Kopfumfänge.

Bei den SD's der Körperlänge zeigte sich keine eindeutige Korrelation mit dem Alter bei Beginn der Wachstumsbeschleunigung. Der Mittelwert der 12 SD in der Gruppe mit früherem Beginn betrug 5,0 im Vergleich zu 4,1 bei der anderen Hälfte des Patientenkollektivs. Auch aus der Dauer der Wachstumsbeschleunigung vor Diagnosestellung läßt sich kein Einfluß auf die Höhe der SD der Körperlänge ableiten.

Keine Korrelation des Alters bei Beginn der Wachstumsbeschleunigung zeigt sich in Bezug auf die Dauer bis zur Diagnosestellung, auf die Höhe der GH-Konzentrationen, auf die klinische Symptomatik, sowie auf die (nur dürftig dokumentierte) Invasivität des Tumorwachstums.

Auffallend war die auf Grundlage des relativen BMI definierte gehäufte Adipositas (122) bei 10 von 24 Fällen (42%). Die Anwendung des altersbezogenen relativen BMI läßt jedoch beim proportioniertem Gigantismus falsch positive Ergebnisse erwarten. Setzt man (bei den noch nicht ausgewachsenen Patienten) den relativen BMI ins Verhältnis zum jeweiligen Längenalter in der Perzentilen-Tabelle, so liegen die Werte von 4 (3 weiblich, 1 männlich) Patienten über der 97. Perzentile. Anamnestisch wurde eine Appetitzunahme bei 9 von 23 Patienten (39%) angegeben. Pathogenetisch gibt es zwei Erklärungen für die Entwicklung von Essstörungen und Adipositas. Erhöhte GH-Spiegel führen zu Insulinresistenz und damit gestörter Glukosetoleranz. Die erhöhte Glukosemobilisation bei relativem Hyperinsulinismus bedingt - zumindest nach früheren physiologischen Modellen - eine Appetitsteigerung. Aber auch der Tumor selbst kann durch mechanischen Druck und Kompression insbesondere im Bereich des ventromedialen und lateralen Hypothalamus, der Lokalisation des Appetit- und Sättigungszentrums, für eine Appetitzunahme mit Hyperphagie ursächlich sein. Je nach Art der Adipositas-Definition lagen bei 9 von 10 bzw. bei allen 4 Patienten mit Adipositas Makroadenome vor. Eine gestörte Glukosetoleranz war nur bei einem Fall mit Adipositas dokumentiert, jedoch bei 3 nicht adipösen Patienten (83).

Die genetischen Zielgrößen (44) bei 11 der 15 Patienten mit bekannten Elterngrößen sind im Vergleich zur durchschnittlichen geschlechtsspezifischen Erwachsenengröße deutlich erhöht. Lediglich 2 weibliche Patienten wiesen unter- sowie 2 männliche durchschnittliche Zielgrößen auf. Insgesamt liegen damit auffallend hohe Elterngrößen bzw. genetische Zielgrößen vor, die sich im Ausmaß nicht geschlechtsabhängig unterscheiden.

Eine Abhängigkeit der Symptomatik von der Höhe der bei Diagnosestellung festgestellten GH-Konzentrationen wurde deutlich. Ophthalmologische Auffälligkeiten waren bei größeren Adenomen mit höherem GH-Exzess stärker ausgeprägt: bei 7 von 8 Patienten in der Gruppe mit GH-Werten über dem Median, aber nur bei einem in der anderen Gruppe. Bei der Anamnese in der Gruppe mit GH-Spiegeln über dem Median wurden durch 6 von 7 Patienten Sehstörungen, durch 7 von 8 Kopfschmerzen, durch 6 von 9 Appetitsteigerung, durch 7 von 8 Hyperhidrosis sowie auch tendentiell vermehrt einzelne andere Symptome angegeben. Auch die charakteristischen akromegalen äußeren Veränderungen erscheinen bei hohen GH-Konzentrationen etwas stärker ausgeprägt. Keine Korrelation fand sich bei neurologischen und orthopädischen Zeichen und Symptomen, sowie bei der Ausbildung einer Makrozephalie, Organomegalie oder Struma.

Bei der Pubertätsentwicklung sind insgesamt - bei nur lückenhafter Dokumentation - keine eindeutigen Trends zu einer Pubertas praecox erkennbar, obwohl ein Einfluß des GH auf die Reifeentwicklung der Gonaden belegt, jedoch noch weitgehend ungeklärt ist (42). Mammaentwicklung und Hodenvolumina waren altersentsprechend. Auffallend war lediglich eine Tendenz zu vorzeitiger isolierter Pubesentwicklung bei 3 Patienten, was als Anzeichen eines GH- bzw. IGF-1-Effekts auf das Wachstum der Schambehaarung interpretiert werden könnte (94).

Symptome/Befunde	HR (24 Pat.)	Akromegalie (Lit.)
Körperlänge > +3 SDS	92%	14-19%
akromegale Charakteristika/ Vergrößerungen (vergrößerte Akren, grobe Gesichtszüge, Prognathie, Makroglossie)	90%	5-100%
Sellaerweiterung	86%	83-100%
Makrozephalie	55%	häufig
Hyperprolaktinämie	44%	20-50%
Adipositas, Gewichtszunahme	42%	39-47%
Kopfschmerzen	35%	50-87%
Orthopädische Zeichen und Symptome (Skoliose, Kyphose, Gelenkschmerzen, Genua valga)	33%	22-72%
Hyperhidrose	33%	40-91%
Sehstörungen (Gesichtsfelddefekte, bitemporale Hemianopsie, okulomotorische Störungen)	33%	5-62%
gestörte Glukosetoleranz	29%	23-68%
Organomegalie	13%	häufig
Galaktorrhoe	13%	4-20%
neurologische Symptome (Polyneuropathie, Ataxie, Sensibilitätsstörung)	12%	30%
Struma	12%	10-53%
Hypertrichose	8%	27-53%
Hypertonus	0%	13-61%
manifeste Diabetes mellitus	0%	2-25%
obstruktive Schlafapnoe	0%	40-60%

Symptome - Vergleich mit Akromegalie (20, 102)

Im Vergleich zur Akromegalie beobachtet man beim HR insgesamt einen rapideren Verlauf, klinische Symptome bei der Akromegalie entwickeln sich meist über viele Jahre. Daraus erklärt sich, daß sich im Gegensatz zur Akromegalie noch kein Hypertonus, kein manifeste Diabetes mellitus, keine obstruktive Schlafapnoe zeigt. Noch geringer ausgeprägt scheinen eine Hyperhidrosis und Hypertrichosis sowie neurologische Symptome (wie Karpaltunnelsyndrom, Parästhesien, Schwäche) zu sein. Eindeutig stärker ausgeprägt dagegen ist definitionsgemäß die Körpergröße und eine Tendenz zur Makrozephalie. Da es im allgemeinen als positiv empfunden wird, wenn ein Kind groß ist und gut wächst, läßt sich die relativ späte Diagnosestellung trotz des offenbar aggressiveren Verlaufs in der Kindheit nachvollziehen.

1.2 Radiologische Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik von Hypophysenadenomen hat sich im Erhebungszeitraum dieser Studie stark gewandelt und große Fortschritte gemacht. In den dreieinhalb Jahrzehnten wurde die Adenomsuche bei 3 Patienten noch mittels Röntgen, bei 9 mittels CT und bei 12 mittels MRT durchgeführt.

Die Aussagekraft der konventionellen Röntgendiagnostik war noch deutlich eingeschränkt. Sie liefert den Nachweis eines Hypophysentumors lediglich in Form einer pathologischen Sellavergrößerung auf der Schädelübersichtsaufnahme, jedoch keinerlei Anhaltspunkte über das Ausmaß der intrakraniellen

Ausdehnung. Die Computertomographie ermöglichte erstmals die direkte Darstellung von Hypophysenadenomen. Mit Geräten neuerer Generation konnte mittels hochauflösender dünner Schichtung der intraselläre Raum abgeklärt werden. Probleme ergeben sich jedoch bei der Darstellung der parasellären Region im Bereich des Sinus cavernosus. Da sowohl Adenomanteile als auch der Sinus cavernosus eine Kontrastverstärkung zeigen, lässt sich auch unter Verwendung der Kontrastmitteltechnik keine sichere Aussage machen. Dies gilt insbesondere für die Adenomrezidivdiagnostik, wo eine Unterscheidung von Resthypophyse, Adenomrest bzw. -rezidiv oder postoperativer Narbenbildung oft nicht möglich ist; z.B. sind parasellär gelegene Rezidivadenome nach Kontrastmittelgabe oft nicht von Gefäßstrukturen zu trennen. Gerade bei einem endokrinologischen Verdacht auf noch verbliebenes hormone sezernierendes Gewebe ist die Lokalisation desselben hinsichtlich einer notwendigen Entscheidung für einen zweiten operativen Eingriff oder alternativ für radiologische und/oder medikamentöse Behandlungsformen von großer Bedeutung. Ein weiterer Nachteil der CT ist die hohe Strahlenbelastung. Derzeit stellt die Kernspintomographie bei der Diagnostik von Hypophysenadenomen das beste bildgebende Verfahren dar. Vorteil ist die Darstellbarkeit der Sellaregion in 3 Ebenen. Dabei sind die parasellären Gefäße durch eine signalfreie Darstellung eindeutig von intrasellären signalreichen Strukturen abzugrenzen. In frontaler und sagittaler Schichtebene lassen sich Hypophyse mit Hypophysenstiel sowie das suprasellär gelegene Chiasma opticum abgrenzen. Mit einer guten Abgrenzbarkeit eines parasellären Rezidivadenoms von den Gefäßen, ist die MRT gerade auch bei Tumorrezidiven dem CT überlegen (20, 79, 80).

Das durch Röntgen der linken Hand bestimmte Skeletalter der 22 Patienten war im Verhältnis zum chronologischen Alter altersentsprechend oder leicht akzeleriert. Ausgehend von einer 'normalen' Streubreite beim Skeletalter während der Pubertät von ± 2 Jahren, fällt eine Tendenz zu einer Akzeleration um ≥ 2 Jahre bei 6 von 22 Fällen auf, 4 davon sind noch präpubertär oder/und um mehr als 2 Jahre akzeleriert.

Die Ermittlung von prospektiven Endgrößen (n. Bailey-Pinneau) mit Hilfe des Skeletalters ist bei dem Patientengut nicht möglich, da sie nur für normale Körperlängen ($X \pm 2$ SD) und endokrinologisch Gesunde gelten.

1.3 Endokrinologische Diagnostik

GH

Der erste Screening-Wert bei der Diagnostik des HR ist das erhöhte basale GH. Ein niedriger GH-Spiegel (<1 ng/ml) schließt in der Regel einen aktiven GH-Exzess aus. Die Aussagekraft der GH-Konzentration ist wegen der starken Schwankungen und der relativ kurzen Halbwertszeit (von ca. 20 Minuten) eingeschränkt. Es kann auch beim Gesunden sporadisch ansteigen bis auf Spiegel des 10-fachen der Norm, beispielsweise bei Stress oder nach längerem Fasten (71). Um die autonome Sekretionsaktivität des Hypophysenadenoms beurteilen zu können, haben 24h-Profile mit z.B. 20-minütigen Bestimmungen der GH-Ausschüttung größere Aussagekraft. Sie zeigen deutlich erhöhte Mittelwerte ohne intermittierende Abfälle auf Normalwerte und ohne Nachweis der physiologischen Pulsatilität. Da die 24h-Messungen jedoch sehr zeit- und kostenintensiv sind, werden sie heute nicht routinemäßig, sondern in der Regel nur noch zu Forschungszwecken angewandt.

Als Kriterien für die laborchemische Diagnosestellung gilt die Nicht-Supprimierbarkeit des GH im OGTT unter 2 oder sogar 1 ng/ml in Kombination mit alters- und geschlechtsspezifisch erhöhten IGF-1-Werten als ausreichend zuverlässig. Diese Kriterien waren im Verlauf der letzten Jahrzehnte sukzessive verschärft worden. Sind die Ergebnisse des OGTT oder der IGF-1-Spiegel grenzwertig, wurde kürzlich

für die klinische Praxis die Beurteilung der GH-Sekretion anhand von 5 Bestimmungen in 12 bzw. 24h empfohlen (20).

Bei den 24 Patienten war das basale GH in allen Fällen deutlich erhöht, z.T. sogar exzessiv. So fand sich bei der Hälfte der 24 Fälle eine mindestens 10-fache Erhöhung der GH-Spiegel im Vergleich zum Normalbereich (Norm < 5 ng/ml), bei 6 von 24 Patienten fanden sich GH-Spiegel von über 100 ng/ml.

Im Vergleich zur Akromegalie liegen die GH-Konzentrationen damit - übereinstimmend mit den Angaben in der Literatur - insgesamt höher, wobei dies nicht spezifisch für den HR gilt, da auch einige Fälle niedrige basale GH-Spiegel zeigen (121). Es erscheint jedoch naheliegend, daß junge Patienten im allgemeinen tendentiell größere Tumore haben und höhere basale GH-Werte aufweisen, im Gegensatz zu den älteren Patienten mit Akromegalie mit eher kleineren Adenomen und weniger stark erhöhten oder im Einzelfall sogar normalen GH-Spiegeln (20, 71, 117).

OGTT

Als initiale und gleichzeitig kostengünstige Untersuchung für die Diagnose des HR gilt die fehlende Suppressierbarkeit des GH auf orale Glukosebelastung unter 2 bzw. 1 ng/ml. Dies zeigte sich bei allen 21 Patienten mit vorliegenden Daten. Bei keinem Patienten wurde eine Suppression unter 5 ng/ml erreicht. Insgesamt zeigte sich bei 52% der Patienten keine Reaktion oder wesentliche Veränderung der erhöhten GH-Spiegel auf die orale Glukosezufuhr, bei 19% ein paradoxer Anstieg oder bei 29% eine nicht ausreichende Suppression auf zum Teil weiterhin exzessiv erhöhte Werte (von 5,2-305 ng/ml). Bei 5 von 17 Patienten konnte zugleich eine gestörte Glukosetoleranz nachgewiesen werden.

Wie auch für erhöhte GH-Spiegel können verschiedene andere Faktoren für eine Nicht-Suppressierbarkeit des GH im OGTT verantwortlich sein, insbesondere ist bei gesunden Jugendlichen in der Pubertät eine paradoxe GH-Antwort auf Suppressions-Tests möglich, eine vorübergehend defekte GH-Suppression unter Glukosebelastung soll sich in bis zu 60% bei gesunden großen Jugendlichen finden und könnte demnach zu Fehldiagnosen bei aktiv wachsenden Jugendlichen führen. Durch das zusätzlich geforderte diagnostische Kriterium eines oberhalb des Normbereichs liegenden IGF-1-Spiegels können solche Ursachen weitgehend ausgeschlossen werden (20, 29, 87, 102).

IGF-1 und IGFBP-3

Die routinemäßige Bestimmung von IGF-1-Spiegeln wurde erst ab Anfang der 80er Jahre durchgeführt, somit liegen nur von 14 Patienten Werte vor. Eindeutig erhöhte alters- und geschlechtsspezifische IGF-1-Spiegel wurden bei 13 festgestellt.

Das GH-abhängige IGF-1 gilt als ein geeigneter - im Gegensatz zu stark schwankenden einzelnen GH-Spiegeln - konstanter, präziser und kostengünstiger Parameter, der gut mit der über 24 Stunden integrierten GH-Sekretion korreliert. Bei der Akromegalie ist die Messung des (meist 4-10fach) über den altersentsprechenden Normbereich signifikant erhöhten IGF-1 zu diagnostischen Zwecken wegen der guten präoperativen Aussagekraft allgemein akzeptiert. Jugendliche Patienten stellen jedoch eine Ausnahme dar, denn der physiologische starke IGF-1-Anstieg in der Pubertät bedingt eine schwierige und vorsichtige Interpretation (115).

Unter und nach Behandlung wird IGF-1 als (Langzeit-)Kontrollparameter zur Beurteilung des Therapieerfolges angewendet, da es im allgemeinen mit einer „Rest-Aktivität“ der Erkrankung gut korreliert (20, 51, 64). Bei einem Restadenom bleibt es im Gegensatz zu eventuell normalisierten basalen GH-Werten

erhöht, kann aber auch umgekehrt bei z.B. streßbedingt erhöhten GH- und PRL-Werten falsch-positive Ergebnisse widerlegen.

Auch IGFBP-3 - als GH-abhängiges Bindeprotein des IGF-1 - kann als zusätzlicher Parameter bei der Diagnose des HR nützlich sein. Ein altersabhängig erhöhter Wert gilt als sensitiver physiologischer Marker einer GH-Erhöhung und korreliert i.d.R. mit den IGF-1-Spiegeln. Bei der Akromegalie wurde in Einzelfällen ein erhöhtes IGFBP-3 trotz normaler IGF-1-Spiegel oder normaler GH-Supprimierbarkeit durch Glukose beschrieben und konnte so die Diagnose stützen (11, 12, 36, 69).

Zusammenfassend (wenn auch nach wie vor unterschiedlich diskutiert), sind nach überwiegender Meinung IGF-1 und IGFBP-3 bei der Beurteilung der Aktivität der Erkrankung als diagnostische Parameter, sowohl vor wie auch nach Therapie zur Erfolgskontrolle, gut geeignet (11, 12, 36).

PRL

Eine gleichzeitige Hyperprolaktinämie wird bei Erwachsenen mit Akromegalie in etwa 20-40% der Patienten beobachtet. Sie wird bei ausgeprägter PRL-Erhöhung zurückgeführt auf eine Co-Sekretion aus dem Adenom oder bei nur mäßig erhöhten PRL-Werten auf die fehlende hypothalamische Hemmung (Ausfall des PRL-Inhibiting-Factors) der PRL-Sekretion durch Kompression des Hypophysenstiels (2, 13, 20, 75, 119).

Bei Kindern mit HR wird eine höhere Inzidenz einer Hyperprolaktinämie beschrieben. Erhöhte PRL-Spiegel sollen sich nach Daughaday in etwa 50% der Fälle finden, Sotos geht von einem Drittel der Patienten aus und in jungem Kindesalter sogar von fast 100%. Sie kann klinisch mit einer Galaktorrhoe assoziiert sein (13, 18, 102).

In Übereinstimmung wurde in unserem Patientenkollektiv eine Hyperprolaktinämie bei 44% der Fälle (8 von 18 Patienten) bestimmt, betroffen waren überwiegend die Patienten jüngeren Alters. Bei 3 Patienten davon wurde bereits anamnestisch eine Galaktorrhoe angegeben. Die Ätiologie der häufigen Hyperprolaktinämie bei pädiatrischen Patienten ist letztlich noch ungeklärt. Es wird vermutet, daß in der Kindheit morphologisch andere GH-produzierende Adenome vorliegen als bei der klassischen Akromegalie (28).

Andere HVL-Funktionen waren, in Übereinstimmung mit der vorliegenden Literatur, bei keinem Fall beeinträchtigt.

2. Adenom-Charakteristik

2.1 Tumorgroße

Obwohl Hypophysentumore insgesamt bei Kindern kleiner, weniger invasiv und aggressiv wachsend als bei Erwachsenen (52) sein sollen, scheint dies für den HR nicht zuzutreffen. Im Gegenteil haben Kinder und Jugendliche vergleichsweise eher aggressiv wachsende Tumoren, die bei Diagnosestellung tendentiell größer sind und deswegen im Vergleich zur Akromegalie, bei der sich häufiger Mikroadenome finden, im Durchschnitt auch früher diagnostiziert werden (20, 39, 66, 71).

Bei unserem Patientenkollektiv lagen 17 Makroadenome versus 7 Mikroadenome vor. Eine extraselläre Ausdehnung zeigte sich bei allen Makroadenomen, bei den Mikroadenomen waren dagegen 5 von 7 ausschließlich intrasellär lokalisiert. Als invasiv wurden 12 von 14 Makroadenomen beurteilt, als überwiegend nicht-invasiv (5 von 6) wurden die Mikroadenome eingeschätzt. Die Invasivität korreliert

demnach positiv mit der Tumorgröße. Eine analoge Korrelation lässt sich mit der Symptomatik feststellen: zunehmende Tumorgröße und Invasivität spiegeln sich in einer stärkeren klinischen „Aggressivität“ mit vermehrten Symptomen wider.

Symptome	Mikroadenom	Makroadenom
subjektive Sehestörungen	0 von 7	7 von 17
ophthalmologische Symptome (GF-Einschr., Amaurose, Pap.atrophie, Chiasma-S., bitemp. Hemianopsie)	0 von 7	8 von 17
Kopfschmerzen	2 von 7	6 von 16
Appetitsteigerung	2 von 7	7 von 15
Adipositas	1 von 7	9 von 17
gestörte Glukosetoleranz	2 von 6	3 von 11
Orthopädische Zeichen und Symptome (Skoliose, Kyphose, Gelenkschmerzen, Genua valga)	1 von 7	7 von 17
neurologische Z. + S.	0 von 7	3 von 17
Makrozephalie	0-1 von 3	6-7 von 11
Organomegalie	1 von 6	2 von 16
Hyperhidrose	1 von 7	7 von 16
Galaktorrhoe	0 von 7	3 von 16
Hypertrichose	1 von 7	1 von 17
Struma	2 von 7	1 von 17

Symptome - Abhängigkeit von der Tumorgröße

Ein Vergleich der Höhe der GH-Spiegel zeigt, daß die Basalsekretion des Hormons offensichtlich mit der Zellmasse grob korreliert. Der Mittelwert der dokumentierten maximalen basalen GH-Werte liegt bei den Mikroadenomen bei 53 ± 50 ng/ml, bei den Makroadenomen dagegen bei 103 ± 92 ng/ml. Somit scheint die GH-Sekretion beim Mikroadenom tendentiell niedriger zu sein, wobei jedoch eine breite Streuung der GH-Erhöhung auffällt. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von denen anderer Studien, die zeigen konnten, daß Mikroadenome im allgemeinen eine niedrigere Hormonsekretion aufweisen.

Auch zeigte sich eine Korrelation der Tumorgröße mit dem Zeitpunkt des Krankheitsbeginns (Beginn der Wachstumsbeschleunigung). Bei den jüngeren Patienten unterhalb des Medians (7,4 Jahre) lagen 10 Makro- im Gegensatz zu 2 Mikroadenomen vor, bei den Patienten, deren Alter über dem Medianwert liegt, fanden sich 7 Makro- und 5 Mikroadenome. Dies läßt vermuten, daß ein progressiveres Tumorstadium erwartet werden kann, je jünger das Patientenalter ist. Auch könnte ein bereits „angeborener“ Tumor und/oder eine eventuell andere „Tumormorphologie“ verantwortlich sein. Damit sind bei Kindern in Abhängigkeit vom Alter die Tumoren bei Diagnose meist größer und weisen höhere GH-Spiegel auf, was z.B. auch ein schlechteres Ansprechen auf die medikamentöse Therapie und die in der Regel insgesamt schlechtere Prognose im Vergleich zur klassischen Akromegalie erklären könnte.

2.2 Histologie

Die lichtmikroskopisch-histologische Untersuchung nach der ersten Operation ergab ein deutliches Überwiegen der eosinophilen Adenome mit 21, im Gegensatz zu nur 1 chromophobem und 2 Mischtypen. Wenn auch GH-produzierende Adenome typischerweise als eosinophil beschrieben werden, so geht man davon aus, daß das histologische Färbeverhalten variabel und ohne eindeutige Korrelation mit der Hormonsekretion oder klinischen Symptomatik ist (13, 119).

Die immunhistologische Untersuchung von Adenomgewebe erfolgt zum positiven Hormonnachweis für GH, PRL, ACTH, TSH, LH, FSH und α -subunit der Glykoproteinhormone in Tumorzellen. Im-

munhistochemische Befunde liegen nur bei 9 von 24 Fällen vor, 6 davon waren plurihormonal (mehrere Hormone außer GH und PRL, bei keinem Nachweis von ACTH), 2 waren ausschließlich immunoreaktiv für GH und in einem Adenomresektat wurde lediglich GH und PRL nachgewiesen. In den 7 Fällen mit immunhistochemischem Nachweis für PRL wurde in 4 davon eine Hyperprolaktinämie festgestellt, bei 2 weiteren liegen keine PRL-Spiegel vor und bei einem lag PRL im Normbereich. Letzteres belegt, daß auch mehrere Hormone immunhistologisch in Tumorgewebe nachgewiesen, aber nicht sezerniert werden können (2). Eine Korrelation der immunhistochemischen Ergebnisse mit klinischen oder anderen präoperativ biochemischen Befunden wird aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich.

Insgesamt läßt sich aufgrund der unzureichend vorhandenen Untersuchungsbefunde kein Einfluss von histologischen Ergebnissen auf den klinischen Verlauf abbilden. Die vorliegenden Daten in unserem Patientenkollektiv unterstreichen, daß bei Patienten mit hypophysärem Riesenwuchs eine noch häufig ungenügende histologische Aufarbeitung meist ohne elektronenmikroskopische Untersuchung stattfindet. Für ein besseres morphologisches Verständnis, z.B. Einfluß des histologischen und immunhistochemischen morphologischen Typs auf operative, aber v.a. auch die medikamentösen Therapieerfolge wäre dies aber wünschenswert bzw. erforderlich.

Aus Untersuchungen bei der klassischen Akromegalie bei Erwachsenen ist bekannt, daß bei den GH-produzierenden Adenomen 2 morphologisch verschiedene Typen mit individuellen klinischen, endokrinologischen und radiologischen Charakteristika unterschieden werden können (102, 119). Adenomgewebe stellen sich bei elektronenmikroskopischer Untersuchung mit Granula niedriger oder hoher Dichte dar. Bei den spärlich granulierten handelt es sich meist um chromophobe Tumoren. Sie sind häufig nur für GH immunreaktiv, eher Makroadenome mit extrasellärer Ausdehnung und meistens aggressiver wachsend, werden i.d.R. früher diagnostiziert, sind schwieriger operativ resezierbar, neigen häufiger zu Rezidiven und haben schlechtere Heilungsraten. Die bei der Akromegalie häufigeren, dicht granulierten Tumore dagegen sind meist eosinophil, eher plurihormonal, relativ langsam wachsende und intraselläre, indolente Tumoren.

Demgegenüber stehen Vermutungen, daß GH-produzierende Adenome im Kindesalter aufgrund von aggressiverem Tumorwachstum (mit Tendenz zur lokalen Invasivität) oder biochemischen Unterschieden (wie z.B. höhere GH-Spiegel, häufigere Inzidenz einer Hyperprolaktinämie (13)) beim HR im Vergleich zur Akromegalie davon abweichende Morphologietypen zeigen (28, 121), was Gegenstand weiterer histologischer Untersuchungen werden sollte.

3. Therapieerfolg und Komplikationen

Das Management des HR erweist sich als schwierig und erfordert häufig kombinierte Therapieansätze mit mikrochirurgischer Operation, Pharmakotherapie und/ oder Bestrahlung (65, 121). Als Definition einer erfolgreichen Therapie bzw. Erreichen der Behandlungsziele soll im folgenden verstanden werden:

Vollständige Tumorentfernung durch selektive Adenomektomie mit Korrektur der erhöhten GH-Spiegel, sowie Supprimierbarkeit des GH < 1 ng/ml im OGTT und Normalisierung von IGF-1.

Die weiteren Erfolgskriterien sind Erhaltung der übrigen Hypophysenfunktionen, Vermeidung von anderen Komplikationen und Nebenwirkungen der Therapie, Normalisierung der Wachstumsrate und eine normale Lebenserwartung und -qualität (10, 51, 54).

Durch die endokrinologische (Funktions-)Diagnostik kann - sensitiver als durch die Bildgebung - ein Tumorrestgewebe bzw. eine Remission nachgewiesen werden. Die Beurteilung der postoperativen GH-Sekretion und ihrer Sekretionsmuster ist jedoch problematisch (20). Es herrscht zwar die Meinung vor,

daß bei Patienten mit „normalen Konzentrationen für GH und IGF-1“ die Krankheitsaktivität nicht vorhanden oder gering ist; unklar ist jedoch, ob neben IGF-1 ein einzelner Zufallswert des basalen GH < 2 ng/ml, ein aufwendiges 24h-Profil oder z.B. nur 5 GH-Werte mit einer mittleren 24h-Konzentration von < 5 ng/ml notwendig sind, um ein Bild über die Restaktivität der Erkrankung zu erhalten (51, 64, 69, 72). Es konnte gezeigt werden, daß viele Patienten mit posttherapeutischem GH-Spiegel < 2 ng/ml nicht wirklich „geheilt“ waren. Die Festlegung auf < 2 ng/ml als posttherapeutisches Erfolgskriterium wird aktuell diskutiert (82).

Im Vergleich zur klassischen Akromegalie zeigt die Therapie des HR größere Probleme hinsichtlich einer Normalisierung der GH-Spiegel.

Die Behandlungsziele - nach ausschließlich selektiver Adenomektomie und gegebenenfalls präoperativer medikamentöser Therapie - wurden nur in 7 von 24 Fällen erreicht (bei Nr. 1, 13, 16, 17, 20, 21, 24). Oft ist der Beobachtungszeitraum zu kurz, um dabei von 'Heilung' sprechen zu dürfen. Bei der Akromegalie wurden auch noch nach Jahren Tumorrezidive beschrieben (10, 54). Diese Fälle können zumindest - nach o.g. Definition - als Remissionen bezeichnet werden. Der Begriff Remission beinhaltet eine klinische Besserung der Symptomatik und eine Normalisierung der Hormonsekretion, sagt aber nichts über die Langzeitprognose aus. Im Gegensatz dazu versteht man unter Persistenz eine nach Therapie fortbestehende, noch eindeutig pathologische Hormonsekretion, selbst wenn eine klinische Besserung oder Reduzierung der GH-Sekretion erfolgt (14). Diese resultierte bei den übrigen 17 Fällen und erforderte weitere Therapieansätze einschließlich Reoperation, medikamentöse Behandlung und/oder Bestrahlung mit jeweiligen Komplikationen und Nebenwirkungen.

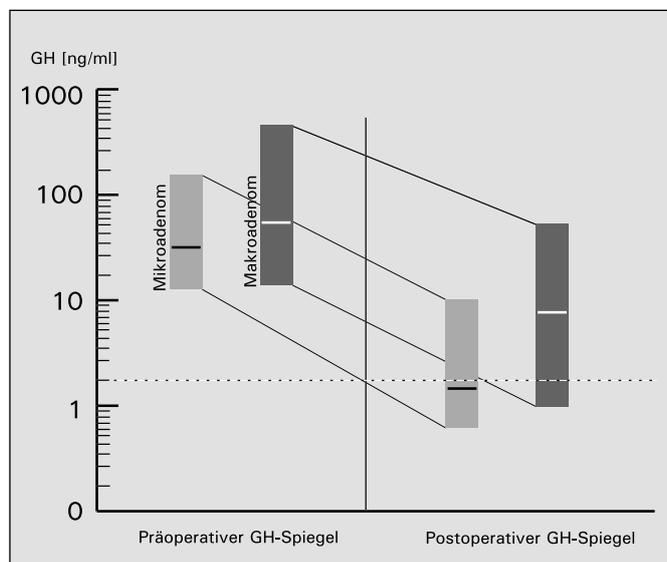
Anhand der Falldarstellungen wird deutlich: Beim HR findet man sehr unterschiedliche individuelle Verläufe, die die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung und Therapieeinleitung unterstreichen, um langfristige Komplikationen und Morbidität zu vermeiden, die sich durch weiteres Tumorwachstum und persistierenden GH-Exzess entwickeln. Die größten Heilungschancen ergeben sich durch eine selektive Adenomektomie (89). Deshalb sollte der Tumor möglichst in einem Zustand mit bestmöglicher Operabilität sein, im Bedarfsfall nach präoperativer medikamentöser Tumorschrumpfung.

Die heute obsoleete Meinung, daß keine Indikation zur Operation oder Bestrahlung besteht, solange klinisch keine Visusbeeinträchtigung nachweisbar ist und keine Veränderungen am Augenfundus auftreten, ist als Negativbeispiel anhand des Fall 14 nachzuvollziehen (80).

3.1 Operation

Der operative Erfolg ist abhängig von der Erfahrung des Neurochirurgen und von den pathologischen Charakteristika des Adenoms, wie Adenomgröße, Gewebekonsistenz, dem Invasivitätsgrad in die Hypophyse und umgebenden Strukturen (25, 61, 67, 105).

Die neurochirurgische Therapie ließ bei 17% (4 von 24 Patienten) die GH-Konzentrationen unverändert. Bei 37% (9 von 24) wurde eine Senkung der GH-Konzentrationen, jedoch nicht auf ein normales Niveau von unter 2 ng/dl, erreicht. Bei 46% (11



Prä- und postoperative GH-Spiegel

von 24) normalisierte sich der GH-Spiegel. Davon stellen jedoch nur 7 Fälle (29%) eine Remission nach o.g. Kriterien dar: Bei diesen 7 Fällen, 5 Mikroadenome und 2 Makroadenome, zeigte sich, daß die GH-Produktion alleine durch eine komplette transsphenoidale Adenomektomie erfolgreich normalisiert werden konnte. Auch das postoperative IGF-1 sowie die Supprimierbarkeit von GH im OGTT waren - soweit vorliegend - in allen diesen Fällen normalisiert und die übrigen Hypophysenpartialfunktionen waren unbeeinträchtigt. Bei den verbleibenden 4 (17%) Fällen führte eine radikale bzw. nicht-selektive Erstoperation zwar zur Normalisierung der GH-Konzentration, jedoch auf Kosten eines Panhypopituitarismus bzw. einer partiellen HVL-Insuffizienz, bei 3 lag ein Makro- und bei 1 ein Mikroadenom vor.

Nur eine inkomplette Adenomresektion mit Tumorrest bzw. -rezidiv wurde in somit 54% der Fälle (13 von 24 Pat.) erreicht, 12 davon waren Makroadenome und nur eines ein Mikroadenom.

Es fiel auf, daß die Remissionsraten bei Operationen neueren Datums tendentiell höher lagen. Die besseren Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten mögen hierfür eine Erklärung sein. Die Ergebnisse lassen schließen, daß die Adenomgröße, sowie die korrelierende Adenomausdehnung und -Invasivität einen eindeutigen Einfluß auf die Therapiemöglichkeiten und Prognose haben.

Wie gezeigt, ist die Erfolgswahrscheinlichkeit einer transsphenoidalen Operation beim Mikroadenom deutlich besser als beim Makroadenom. Die postoperative Remissionsrate bei den Mikroadenomen mit 71% (5 von 7) liegt im Vergleich etwa 6-fach höher als bei den - im Kindesalter allerdings häufigeren - Makroadenomen mit 12% (2 von 17), denn die Chirurgie extrasellärer Hypophysenadenome ist mit einer signifikant größeren postoperativen Morbidität und niedrigeren Erfolgsquoten verbunden (54, 79). Häufig bedarf es einer z.T. aggressiveren adjuvanten Therapie mit höheren Komplikationsraten. Da eine selektive komplette Adenomektomie von - v.a. extrasellären und invasiv wachsenden - Makroadenomen auf transsphenoidalem Zugangsweg oft schwierig oder unmöglich ist, gelingt nur eine subtotale Entfernung oder es wird von vornherein, um eine Teilresektion möglichst zu umgehen (was meist nicht gelingt), ein transkranieller Zugangsweg gewählt. Bei postoperativ persistierenden hohen GH-Werten kann davon ausgegangen werden, daß ein Tumorrest verblieben sein muss.

Bei den 13 Patienten mit Rest-/ Rezidivadenom wurde entweder eine wiederholte Operation oder weitere Pharmako- oder Strahlentherapie notwendig: Eine oder mehrere Reoperationen wurden bei 7 von ihnen durchgeführt, die Operationszugänge bei wiederholter Operation waren in etwa gleich häufig transsphenoidal wie transfrontal; eine medikamentöse Therapie erhielten 11 Patienten und einer Bestrahlungstherapie unterzogen sich 6 Patienten.

Bei der Akromegalie wird (in Abhängigkeit von den jeweils definierten Heilungskriterien) nach der transsphenoidalen Adenomektomie eine Remission bei Mikroadenomen für 70-80% bzw. aktuell von mehr als 80% der Patienten angegeben, bei Makroadenomen sinkt die Erfolgsquote auf 10-50% ab (26, 61, 63, 80, 86, 117).

Sotos beschreibt beim HR eine Heilungsrate von 72% bei Mikroadenomen, was gut mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Bei Makroadenomen nennt Sotos mit 40-50% deutlich bessere Heilungsquoten. Dies dürfte auf die in neuerer Zeit verbesserte Operationstechnik und die zunehmende Erfahrung der Neurochirurgen zurückzuführen sein (30, 102).

Operationsbedingt resultierten bei 54% (13 von 24 Patienten) Komplikationen. Die - mit der Akromegalie vergleichsweise - hohe postoperative Komplikationsrate korreliert gut mit der Tumorgröße. Mit nur einer Ausnahme lagen in allen Fällen Makroadenome vor. Im Vordergrund steht insbesondere die komplette oder partielle Hypophyseninsuffizienz, bedingt durch eine Radikal-Operation mit (sub)totaler Hypophysektomie. Es traten Panhypopituitarismus (21%), Diabetes insipidus, in einem Fall nur transi-

ent (25%), partielle HVL-Insuffizienz (8%), Liquorrhoe (8%), Sehstörungen/ GF-Defekt (8%) und Hygrombildung, hyperphagiebedingte Adipositas, chronisch-rezidivierende Rhinitis in je einem Fall auf (67).

Bei der operativen Behandlung läßt sich insgesamt ein Trend zu besseren Therapieergebnissen mit deutlich überwiegender transssphenoidaler selektiver Adenomektomie und abnehmender Frequenz der transkranialen Operation erkennen.

Die Grenzen der neurochirurgischen Therapie werden dennoch nach wie vor bei extrasellärer Ausdehnung und invasivem Tumorwachstum deutlich. Die bei Makroadenomen zur Tumorschrumpfung und Verbesserung der Operabilität zunehmend eingesetzte präoperative medikamentöse Therapie mit Octreotid soll hier Abhilfe schaffen, zeigte aber bisher überwiegend nicht den gewünschten Effekt.

Diese positive Entwicklung setzt sich fort durch Neuerungen neurochirurgischer Methoden und operationstechnische Verbesserungen, z.B. der Neuronavigation zur besseren Koordination bei komplizierter Tumorlokalisierung (z.B. enger Verlauf an A. carotis, invasive Tumoren) und der endoskopisch assistierten Mikrochirurgie, die durch verbesserten „Panorama“-Überblick eine komplettere Resektabilität verspricht. Intraoperative GH-Messungen zur Identifizierung von Tumorresten bzw. zur Bestätigung einer totalen Entfernung wurden bereits mit Erfolg bei 3 Patienten durchgeführt, um noch intraoperativ eine Aussage über Vollständigkeit der Tumorentfernung zu erhalten (54).

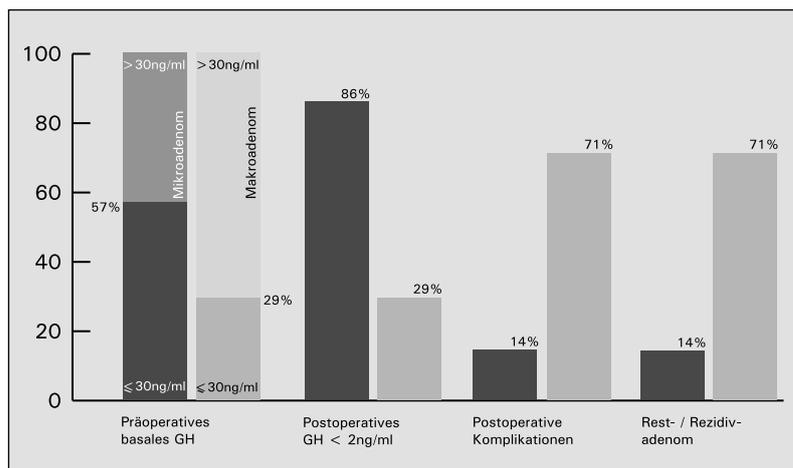
3.2 Medikamentöse Therapie

Die Rarität des HR bedingt die geringe Erfahrung mit der Pharmakotherapie im Kindesalter. Eine medikamentöse Behandlung wird notwendig, wenn die neurochirurgische Invention keine komplette GH-Normalisierung herbeigeführt hat. Nach bisherigem Kenntnisstand hat sie alleine gegenwärtig keine dauerhafte oder kurative Wirkung (23, 60). Zunehmend wird sie jedoch auch präoperativ eingesetzt zur Verbesserung der Operabilität und Tumorschrumpfung bei großen Adenomen.

3.2.1 Dopamin-Agonisten (Bromocriptin)

Bei Patienten mit Akromegalie bewirkt die Bromocriptin-Therapie in bis zu 70% eine subjektive klinische Besserung. Eine Senkung der GH-Werte < 10 ng/ml wird in der Hälfte der Fälle erreicht, eine Suppression der GH-Sekretion < 5 ng/ml jedoch in nur bis zu 20% und eine Normalisierung von IGF-1 in weniger als 10%. Nur sehr selten kommt es zur Normalisierung der GH- und IGF-1-Sekretion (31, 69, 72, 90).

10 von 24 Patienten wurden mit Bromocriptin behandelt, in keinem der Fälle hat sich eine wesentliche GH-Suppression gezeigt (bei 3 keine Veränderung der erhöhten GH-Spiegel, bei 7 nur geringe GH-Senkung). Eine klinische Besserung (Rückbildung der Laktation, der Hyperhidrosis und abnehmende Wachstumsgeschwindigkeit) wurde nur bei 3 Patienten beschrieben, eine minimale Reduktion der Ade-



Korrelation zwischen Tumorgröße und GH-Konzentration, Resultat des neurochirurgischen Eingriffs, Komplikationen

nomgröße wurde bei einem Fall angegeben. Bei 2 Fällen mit Hyperprolaktinämie normalisierten sich die PRL-Spiegel unter der Therapie, wobei diese Quote noch höher liegen könnte, jedoch aus vorliegenden Daten nicht ermittelbar ist. Insgesamt unproblematisch sind die Nebenwirkungen dieser Therapieform. Damit scheint der Erfolg beim HR noch schlechter zu sein als bei der Akromegalie.

Die Wirksamkeit des Dopamin-Agonisten ist abhängig vom Vorhandensein von Dopamin D2-Rezeptoren, an die es bindet. Ein Effekt ist vorrangig bei den GH- und simultan PRL-produzierenden Adenomen zu erwarten, somit ist eine gleichzeitige Hyperprolaktinämie ein klinischer Vorhersagefaktor für eine wahrscheinliche Wirksamkeit. Der Therapieversuch resultiert meist in einer Suppression der PRL-Sekretion und einer nur partiellen oder ausbleibenden Suppression des GH. Der genaue Mechanismus für die Senkung der GH-Sekretion ist noch unklar (69). Eine Verkleinerung des Tumolvolumens bei der Akromegalie ist die Ausnahme (10-15% lt. Frohman) und nicht sicher dem Medikament zuzuschreiben (86). Die ursprüngliche Indikation für Bromocriptin ist das Prolaktinom mit einer erfolgreichen PRL-senkenden Wirkung (in 90%) und präoperativen medikamentösen Tumorschrumpfung (70-80%) in der überwiegenden Mehrheit der Fälle. Im Vergleich dazu wird, um bei der Akromegalie einen Effekt zu erreichen, eine höhere Dosis von bis zu 20 mg/d p.o. verabreicht (31, 72).

3.2.2 Somatostatin-Analoga (Octreotid)

Somatostatin-Analoga sind die wirksamsten bisher angewendeten Medikamente zur Behandlung der Akromegalie und des HR. Im Vergleich zu den Dopamin-Agonisten wird eine signifikant ausgeprägtere Hemmung der GH-Sekretion mit deutlichem Abfall der GH- und IGF-1-Spiegel erreicht (62).

Der Behandlungserfolg ist von der Dichte der Somatostatin-Rezeptoren im Tumorgewebe abhängig (20, 31, 102). Neben anderen Rezeptor-Subtypen, tragen die GH-produzierenden Adenome gewöhnlich die Somatostatin-Rezeptor-Subtypen 2 und 5, an die das Octreotid spezifisch mit hoher Affinität bindet. Ihre Aktivierung hemmt die Zellproliferation über verschiedene Wirkmechanismen. Eine Somatostatin-Rezeptorszintigraphie ermöglicht durch in-vivo Visualisierung nach i.v.-Gabe eines radioaktiv markierten Somatostatin-Analogons eine Prognose für die Wirksamkeit des Medikaments (50).

Bei der Akromegalie schwanken die Angaben über eine Besserung der klinischen Symptome unter Therapie zwischen 70 und 95%. Zu einer Abnahme der GH-Spiegel kommt es bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (83-95%), bei etwa der Hälfte der Patienten (45-65%) wurde eine Reduzierung des GH-Spiegels auf < 5 ng/ml beschrieben, bei einem Drittel (26-40%) auf < 2 ng/ml. Eine IGF-1-Normalisierung resultierte nach diversen Publikationen in etwa 60% (46-70%) der Fälle (64, 72, 104, 105). Eine Verkleinerung des Tumolvolumens - bei deutlich variierenden Graden und selten sehr stark ausgeprägter Tumorschrumpfung - wurde meist innerhalb einiger Wochen erreicht. Angegeben wird sie bei 50-60% (20-62%) der Fälle. Eine Größenabnahme um $> 20\%$ findet sich bei einem Drittel der Patienten (19- 44%) (20, 25, 31, 34, 57, 58, 59, 62, 72, 78, 86, 102, 110, 111).

Eine präoperative Octreotid-Therapie wird zur Tumorschrumpfung bei großen und invasiven Adenomen eingesetzt. Durch Erweichen des Adenomgewebes und Adenomschrumpfung erleichtert sie die Resektion. Eine schonendere und vollständigere Extrahierbarkeit führt zu besseren operativen Ergebnissen bei Octreotid-vorbehandelten Patienten, im Vergleich zu den inakzeptabel schlechten Heilungsraten der primären neurochirurgischen Therapie bei großen und invasiven Adenomen. Es wird eine präoperative Therapiedauer von 3-4 Monaten empfohlen (25, 104, 105).

Der genaue Wirkmechanismus des antiproliferativen Effekts von Somatostatin-Analoga ist noch unklar. Die Tumorschrumpfung scheint jedoch unabhängig von der GH-Suppression zu sein, denn nur eine kleine Anzahl der Tumorzellen sezerniert große Mengen an GH und reagiert auf das Medikament mit

einem Abfall der GH-Ausschüttung, wohingegen die Masse des Tumorgewebes diesbezüglich keine Wirkung zeigt (62).

An morphologischen Effekten unter der Behandlung wurde u.a. festgestellt: eine Reduktion des Tumorzellvolumens, d.h. Tumorzellen mit geringerer Kern- und Zytoplasmagröße, eine Zunahme der Lysosomendichte und sekretorischen Granulagröße sowie eine perivaskuläre und interstitielle Fibrose in variierenden Ausmaßen (22, 62).

Bei den 9 Patienten mit HR, die diese medikamentöse Therapieform erhielten, wurden verschiedene Applikationsarten der langwirkenden Somatostatin-Rezeptor-Agonisten angewendet. Bei 8 Fällen wurde die Octreotid-Dosis als subkutane Injektion (3mal täglich 50-100µg s.c.) verabreicht, bei 2 Fällen auch als kontinuierliche subkutane Infusion über eine Minipumpe. Mit der Einführung des Octreotids als intramuskuläres Monatsdepot (10-40mg i.m. monatlich bzw. 14-tägig) steht eine attraktive Alternative zu den mehrfach täglichen s.c.-Injektionen zur Verfügung. Diese Applikationsart verbessert die Compliance und stellt eine höhere Akzeptanz für die Langzeit-Therapie sicher. Sie wurde bei 5 Fällen durchgeführt. In einem Fall wurde Somatostatin vorübergehend intranasal in Form von Nasalpulver appliziert (3mal täglich 0,25mg).

Nachteilig sind die hohen Kosten einer Langzeitbehandlung mit Octreotid, sowie mögliche Compliance-Probleme aufgrund der multiplen Injektionen, besonders bei Kindern und Jugendlichen.

Octreotid erhielten von den 9 Patienten 2 nur präoperativ, 3 weitere sowohl prä- als auch postoperativ und die übrigen 4 Fälle nur postoperativ.

Als Erfolgsparameter der Therapie dienen die Bestimmungen von GH, IGF-1, IGFBP-3 und gegebenenfalls PRL, sowie die kernspintomografische Bildgebung.

Eine postoperative Suppression der GH-, IGF-1- und (soweit bestimmt) IGFBP-3- sowie PRL-Werte bis in den Normbereich wurde längerfristig bei 4 Patienten erreicht, bei einem davon jedoch - nach präoperativ nur unzureichender Wirksamkeit - erst langfristig und in Kombinationstherapie mit einem Dopamin-Agonisten, sowie bei einem mit einem Abfall des GH nur < 5 ng/ml und den Wachstumsfaktoren im oberen Normbereich. Bei 4 weiteren Patienten ließ sich zwar eine Senkung der GH-Spiegel nachweisen, aber nur unzureichend auf ein Niveau > 5 ng/ml; ebenso nur unvollständig war auch die Suppression der IGF-1-Spiegel, bei einem Fall fiel ein erhöhtes IGF-1 auf.

Keine Wirkung der präoperativen Octreotid-Behandlung auf die GH-Konzentration und Tumorgröße zeigte sich in einem Fall. Eine präoperative Tumorschrumpfung um ca. 20 und 35 % konnte bei 2 Fällen festgestellt werden. Eine klinische Besserung bzw. nachlassende Wachstumsgeschwindigkeit wurde in nur 2 Fällen dokumentiert. Die lückenhafte Dokumentation läßt jedoch den Ausschluss einer klinischen Besserung bei weiteren Patienten nicht zu. Bei der Akromegalie wird über ein etwas besseres Ansprechen der Octreotid-Therapie berichtet (110). Die Ursache könnte möglicherweise das im Kindesalter tendentiell größere Tumolvolumen sowie die erhöhte Tumorinvasivität sein.

In jüngerer Vergangenheit wurde mit der Verfügbarkeit von Octreotid zunehmend häufiger ein präoperativer Therapieversuch bei Makroadenomen unternommen.

Wegen möglicher Nebenwirkungen wird die Therapie im Regelfall einschleichend begonnen. Als relativ häufige Nebenwirkungen (10-88%) sind passagere gastrointestinale Störungen während der ersten Wochen bekannt, vornehmlich Bauchschmerzen, Koliken, Übelkeit, Durchfälle, Fettstühle und Blähungen durch verminderte Fettresorption. In 3 der 9 Fälle wird über diskrete bis stark ausgeprägte gastrointestinale Beschwerden berichtet. Bei der Akromegalie wird als weitere Nebenwirkung eine

- meist asymptomatische - Cholelithiasis in bis zu 25% (72, 86) beschrieben, die einer Verminderung der Gallenblasen-Kontraktilität zugeschrieben wird. Eine symptomatische Cholezystolithiasis trat bei 2 Patienten auf, bei einem davon wurde eine Porzellangallenblase festgestellt. Bei Entwicklung einer Cholestase werden eine prophylaktische anticholelithogene Therapie und regelmäßige sonografische Kontrollen in 3-monatlichem Abstand empfohlen, wie es auch in einem Fall erfolgte. Über ein Auftreten von Leberfunktionsstörungen, Glukosetoleranzstörungen, Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, allergische Reaktionen und Antikörperbildung gegen das Polypeptid wurde in keinem der behandelten Patienten berichtet.

Die Langzeit-Therapie mit Octreotid ist derzeit noch keine effektive Alternative zu den anderen Formen der Behandlung, vorrangig der Operation. Sie kann nicht als kurativ gelten, da sie den Tumor in der Regel nicht so erfolgreich verkleinert, wie sie die klinischen und biochemischen Befunde zu bessern vermag. Nach Absetzen persistiert die GH- und IGF-1-Suppression nicht, was zur Folge hat, daß eine lebenslange Therapie notwendig wäre. Dies stellt in Frage, ob eine primäre Somatostatin-Analagon-Therapie die Erfolgsrate und Langzeit-Effektivität des neurochirurgischen Eingriffs erreichen kann. Dagegen ist der positive Einfluß der präoperativen Behandlung auf die Erfolgsquote der Operation bei Makroadenomen nachgewiesen und legt einen Einsatz von Octreotid nahe (23, 84).

Aufgrund der guten Wirksamkeit ist die Pharmakotherapie mit Octreotid jedoch zunehmend zu einer Alternative gegenüber der Bestrahlung geworden. Mit der verbesserten medikamentösen Therapie benötigen nur mehr wenige Patienten, bei denen keine primäre operative Heilung erzielt werden konnte, eine komplikationsreiche Strahlentherapie. Auch kann eine Reoperation oder Bestrahlung durch diesen wirksamen Therapieansatz zumindest hinausgezögert werden, um die normale Hypophysenfunktion möglichst bis zum Ende des Wachstums und der Pubertät zu erhalten und nicht durch eine konventionelle Bestrahlung und umfangreiche Reoperationen zu gefährden (34).

3.2.3 Neuere Medikamente

Andere medikamentöse Therapieoptionen der Zukunft werden sein: GH-Rezeptor-Antagonisten und funktionell spezifischere Somatostatin-Analoga, die noch selektiver an Somatostatin-Rezeptor-Subtypen wirken.

Pegvisomant ist ein gentechnisch hergestellter GH-Rezeptor-Antagonist, der die Wirkung von GH blockiert; es ähnelt GH mit 191 Aminosäuren, durch Veresterung mit Polyethylenglycol wurde die Halbwertszeit auf 72 Stunden verlängert, so daß es als Depot-Form einmal täglich durch subkutane Injektion appliziert werden kann.

Durch dieses neue Medikament wird ein unterschiedliches Therapieziel verfolgt: nicht die Senkung der GH-Konzentration, sondern die Blockade seiner biologischen Wirkung durch den Einsatz eines 9-fach mutierten GH-Moleküls zur hochselektiven GH-Rezeptorblockade. Dadurch kann GH nicht mehr die Produktion von IGF-1, dem Hauptmediator der GH-Wirkung, stimulieren.

In Studien wurde eine gute Wirksamkeit von Pegvisomant bei Akromegalie-Patienten nachgewiesen. Es zeigte sich eine Besserung klinischer Symptome, sowie eine Absenkung von IGF-1-Konzentrationen dosisabhängig bis in den Normalbereich, ohne akute Nebenwirkungen. Die GH-Konzentration als Parameter zur Kontrolle der Krankheitsaktivität bzw. Therapiekontrolle kann bei Behandlung mit diesem Medikament nicht mehr genutzt werden. Wegen des reduzierten negativen Feed-back-Effekts von IGF-1 kann es eher zu einem Ansteigen der GH-Konzentrationen sowie einer Zunahme der Tumorgröße kommen, was Gegenstand aktueller Untersuchungen ist. Zur Therapiekontrolle ist daher die Messung von IGF-1 und IGFBP-3 geeignet (9, 112, 113).

3.2 Bestrahlung

Die Indikation für die Strahlentherapie ist beschränkt auf eher große inoperable Rest- und Rezidivadenome, v.a. bei parasellärem Wachstum und Invasivität mit persistierender GH-Hypersekretion ohne Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung. Nach erfolglosem operativen und medikamentösen Therapieversuch bieten sich für eine Strahlentherapie verschiedene Verfahren an: die konventionelle externe fraktionierte Radiotherapie und die stereotaktische Strahlenchirurgie. Mit Hilfe moderner Schnittbildverfahren, die eine dreidimensionale Abbildung des Tumors ermöglichen und durch die Entwicklung computergesteuerter exakter Bestrahlungsplanungsprogramme und nachfolgender Konformationsbestrahlung ist es möglich geworden, eine extreme Fokussierung der Strahlung im Zielvolumen zu erzielen. Durch die Kombination von Präzision und starker Fokussierung wird eine selektive Zerstörung des Tumors unter optimaler Schonung der umliegenden gesunden strahlenempfindlichen Strukturen angestrebt. Durch Kollimierung wird ein maximaler Dosisabfall zum gesunden Gewebe erreicht, mittels Mehrfeldertechniken können individuelle Feldformen fokussiert werden (108).

Ein großer Nachteil der konventionellen Radiotherapie ist die lange Latenz zwischen Behandlung und einsetzendem Behandlungserfolg. 4 der 6 bestrahlten Patienten erhielten zusätzlich eine medikamentöse Therapie, da durch die Strahlentherapie allein kurzfristig keine Senkung der GH-Konzentrationen erreicht wurde. Diese Wirkungsverzögerung mit einem langsamen, stetigen Abfall der GH-Spiegel über mehrere Jahre macht die Bestrahlung als primäre Therapie beim HR ungeeignet. Bei der Akromegalie wurde in Studien eine GH-Senkung um 50% nach 2 Jahren, um 75% nach 5 Jahren und um bis zu 90% nach 10-15 Jahren beschrieben (59, 102). Zwar ist die konventionelle Strahlentherapie langfristig (mit einer Latenz von 5-15 Jahren) hinsichtlich Senkung der GH-Spiegel in den Normbereich effektiv, sie trägt aber ein erhebliches Risiko für Spätkomplikationen: Am häufigsten ist die strahleninduzierte Hypophyseninsuffizienz bei bisher noch intakten übrigen hypophysären Partialfunktionen; sie soll in 40-50% der Fälle bei postoperativer Bestrahlung von Makroadenomen auftreten. Selten sind sekundäre Malignome und andere neoplastische Veränderungen, Nekrosen von Hirngewebe, sowie Strahlenschäden am N. opticus oder Chiasma opticum (20, 59, 96, 102).

Wegen der schwerwiegenden Langzeiteffekte der Komplikationen der Strahlentherapie liegt es nahe, diese nur bei Restadenomen einzusetzen, wenn andere Therapiemöglichkeiten wie Somatostatin-Analoga erfolglos waren.

Die stereotaktische Bestrahlung dürfte demgegenüber Vorzüge bieten. Im vorliegenden Patientenkollektiv finden sich jedoch nur zwei Fälle, bei denen diese Therapieform ohne kurzfristigen Erfolg angewandt wurde.

3.2.1 Konventionelle fraktionierte Strahlentherapie

Bei Fraktionierung der Gesamtdosis (etwa 45 Gy) auf Einzeldosen von 1,8 Gy erfolgt die Bestrahlung fünfmal wöchentlich über 4-6 Wochen, die Strahlendosis wird mit einer Genauigkeit von 1-2 mm maximal auf den Tumor konzentriert, durch die starke Fraktionierung in niedrige Einzeldosen sollen Spätschäden/-komplikationen an Strukturen wie N. opticus oder A. carotis interna, die zwangsläufig im Zielvolumen liegen, vermieden werden. Die Remissionsraten bei der Akromegalie steigen von 60 auf 90% nach 10 und 15 Jahren (68, 96).

Aufgrund postoperativer Persistenz der erhöhten GH-Spiegel bei 4 Patienten wurden sie konventionell per externe Megavolt-Bestrahlung mit einer Dosis zwischen 40 und 60 Gray bestrahlt. Zu einer Normalisierung der GH-Werte kam es bei 2 Patienten unter zusätzlicher medikamentöser Therapie mit Dopamin-Agonisten allein bzw. Somatostatin-Analoga und Bromocriptin nach 8 bzw. 13 Jahren. Bei

letzterem erfolgte knapp 12 Jahre später nach dreimaliger operativer Teilresektion eine Gamma-Knife-Bestrahlung des Tumorrestes. Die 2 weiteren Patienten wurden nicht additiv medikamentös behandelt, bei einem kam es zu einer GH-Normalisierung innerhalb von 5 Jahren, bei dem anderen endete der Beobachtungszeitraum noch im gleichen Jahr.

Bei 2 der Patienten entwickelte sich nach der Bestrahlung ein Panhypopituitarismus, bei den anderen beiden bestand bereits operativ bedingt eine Insuffizienz der hypophysären Partialfunktionen mit sekundärer NNR-Insuffizienz, sekundärer Hypothyreose und zentralem Diabetes insipidus. Alle 4 Fälle waren dauerhaft substituitionsbedürftig. Im Rahmen des Beobachtungszeitraumes wurden keine Zweittumoren und keine neu aufgetretenen Augensymptome festgestellt. Bei einem Fall wurde über eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes berichtet.

3.2.2 Stereotaktische Strahlenchirurgie

Damit werden spezielle Bestrahlungstechniken bezeichnet, bei denen stereotaktische Zielpunktberechnungs- und Lokalisationsverfahren mit einer extremen Konzentrierung der Strahlen kombiniert werden, so daß auf den Tumor präzise eine sehr hohe Einzeldosis gerichtet werden kann. Die Strahlenchirurgie umfasst zwei Techniken - die perkutane stereotaktische Einzeldosis-Konvergenzbestrahlung und die interstitielle Bestrahlung mittels stereotaktisch implantierter Radioisotope.

Vorteil ist die einmalige Applikation der gesamten Strahlendosis mit schnellerem Wirkungseintritt unter Schonung der Umgebung, Nachteil ist der hohe technische Aufwand, der bisher nur an wenigen spezialisierten Zentren angeboten wird (92, 108).

3.2.2.1 Stereotaktische Einzeitkonvergenzbestrahlung: Gamma-Knife, Linearbeschleuniger

Bei der nicht invasiven stereotaktisch gesteuerten perkutanen Einzeldosis-Konvergenzbestrahlung stehen zwei Verfahren zur Verfügung, die „Gamma-knife“- und die „Linearbeschleuniger“-Strahlenchirurgie. Es wird mit hoher Präzision eine starke Fokussierung der Strahlung erreicht, abhängig von der Auflösungsqualität der Planungsbildgebung. Bei einer Zielgenauigkeit von 0,3 mm wird im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung eine noch stärkere Fokussierung der Strahlung erreicht.

Beim Gamma-Knife wird die ⁶⁰Cobalt-Strahlung durch die auf das Isozentrum (Schnittpunkt der Strahlen) ausgerichteten Bohrungen im Kollimatorhelm kollimiert.

Beim Linearbeschleuniger wird die entstehende elektromagnetische Energie zur Bestrahlung genutzt. Der Strahlerkopf des Linearbeschleunigers pendelt bzw. rotiert in vertikaler Ebene. Gleichzeitig wird der Tisch, auf dem der Patient mit dem Kopf im stereotaktischen Ring liegt, in horizontaler Ebene gedreht. Dadurch kann im Verlauf dieser Rotation die Strahlendosis (von 15-20 Gy) hochpräzise auf den Tumor gerichtet werden. Zwischen diesen beiden Verfahren bestehen bezüglich Effektivität und Präzision nach heutigem Kenntnisstand keine Unterschiede. Es können Tumoren von 4-42 mm Durchmesser bestrahlt werden, durch die Limitierung des Auflösungsvermögens der Bildgebung ist die Präzision auf ±1 mm begrenzt. Bei größeren bzw. unregelmäßig konfigurierten Tumoren hat der Linearbeschleuniger aufgrund größerer Flexibilität Vorteile. Der Dosisabfall beträgt in Abhängigkeit von der Größe des Zielvolumens 10-40% pro mm.

Eine stereotaktische Bestrahlung wurde bei 2 Patienten durchgeführt: In einem Fall mittels Gamma-Knife mit 24 Gy nach dreimaliger inkompletter operativer Resektion sowie einer 12 Jahre zurückliegenden konventionellen Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50 Gy. Bei diesem Fall zeigte sich knapp 2 Jahre später ein langsames Absinken der GH-Spiegel in den Normbereich, ein Panhypopituitarismus

infolge der konventionellen Bestrahlung war bereits vorbestehend. Bei dem anderen Fall erfolgte sie zweimal im Abstand von 10 Monaten mit je ca. 70 Gy zwischen der 1. und 2. Operation und unter medikamentöser Behandlung mit Octreotid. Eine GH-Normalisierung resultierte nach der Zweitoperation 2 Jahre später.

Im Verlauf entwickelte sich ein organisches Psychosyndrom sowie eine Lernbehinderung, die teilweise durch Strahlenschäden bedingt sein könnten.

3.3.2.2 Implantation von radioaktiven Isotopen (⁹⁰Yttrium/ ¹⁹²Iridium)

Es handelt sich um eine minimal invasive interstitielle Bestrahlungsform, stereotaktisch implantierte Radioisotope zerstören lokal durch Kontaktbestrahlung über einen längeren Zeitraum das Tumorgebe. Es handelt sich dabei um keine gut kontrollierbare Strahlung, was die Entstehung eines Panhypopituitarismus bei Fall 14 zur Folge hatte. Das Risiko für die Entwicklung eines strahleninduzierten Malignoms nach Implantation von radioaktiven Substanzen hat sich bestätigt: Nach zweimaliger Radioisotopenimplantation mit ¹⁹²Iridium entwickelte sich wahrscheinlich strahleninduziert ein entdifferenziertes Karzinom im Bereich der Nasennebenhöhlen, welches zu einer kontinuierlichen Epistaxis sowie Amaurosis und zunehmenden Hirnnerven-Ausfällen geführt hatte. Das Kind verstarb 5 bzw. 6 Jahre nach den Implantationen, ohne daß es zu einer kontinuierlichen GH-Senkung gekommen war.

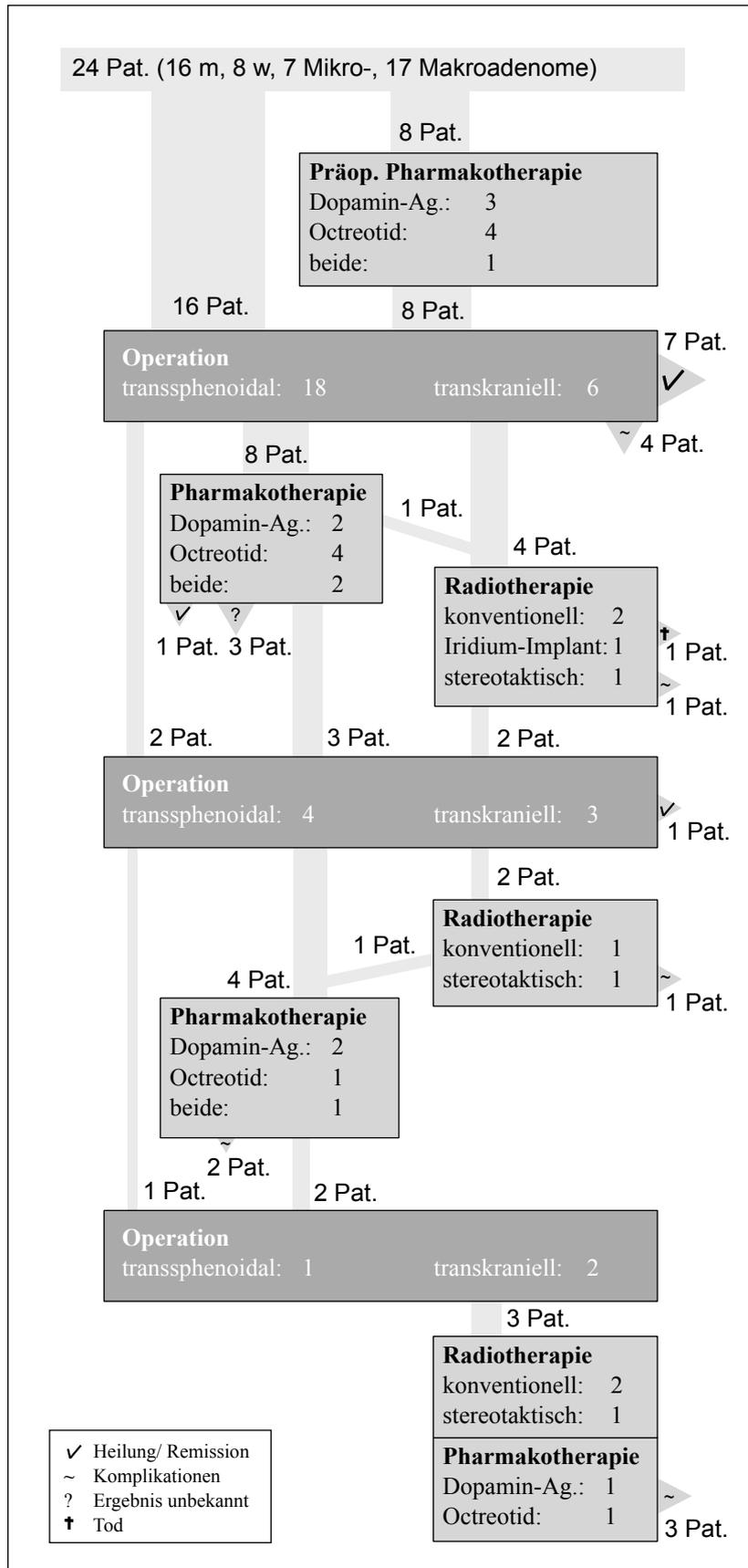
4. Langzeitverlauf

Die individuellen Therapieformen und ihre jeweiligen Ergebnisse bei den 24 Patienten mit HR sind zusammengefaßt aus der Abbildung ersichtlich.

Die Behandlung des HR ist schwierig und bei dem Großteil der Fälle bei weitem nicht zufriedenstellend.

Hinsichtlich einer chronologischen Entwicklung durch historischen Vergleich der älteren und neueren Fälle fiel auf: In jüngerer Vergangenheit waren seltener Mehrfach-Operationen notwendig, der transphenoidale Zugangsweg wurde immer häufiger genutzt. Der Erfolg des operativen Eingriffs sowie das Auftreten von Komplikationen sind abhängig von der Tumorgröße. Daher sind die Resultate bei Makroadenomen in jüngerer Vergangenheit nicht entscheidend verbessert worden.

Seit Einführung der Somatostatin-Analoga mit ihrer effektiven und ohne Latenz eintretenden Wirkung hat vor allem die Strahlentherapie an Bedeutung verloren. Besonders für Patienten im Kindesalter ist dies von Vorteil. Durch eine längerfristige Octreotid-Therapie kann die Notwendigkeit einer Bestrahlung oder umfangreichen Reoperation hinausgezögert und so die natürliche Hypophysenfunktion bis zum Ende der Pubertät erhalten werden (34).



Schematische Übersicht über den Therapieverlauf

V. Zusammenfassung

Es wurde eine retrospektive Auswertung der Krankengeschichten von 24 Patienten (16 männlich, 8 weiblich) mit dem seltenen Krankheitsbild der kindlichen Akromegalie - dem hypophysären Riesenvuchs - dargestellt.

Anhand der Falldarstellungen zeigt sich deutlich die Notwendigkeit einer möglichst frühzeitigen Diagnose und operativen Therapie. Wahrscheinlich könnten mit genauerer Messung und Dokumentierung der Körpergröße von Kindern die seltenen Fälle eines HR zu einem früheren Zeitpunkt klinisch festgestellt, diagnostiziert und behandelt werden als in der Vergangenheit.

Im Kindesalter ist die Wachstumsbeschleunigung oft das einzige Symptom und dieses ist in der Regel nicht ausreichend, um frühzeitig medizinische Hilfe zu suchen. Spätestens bei einer Körpergröße von $\geq 3SD$ sollte die Möglichkeit des Vorliegens eines HR in Betracht gezogen werden.

Aus den Verläufen kann abgeleitet werden, daß die operativen Ergebnisse besser sind, je früher das Hypophysenadenom diagnostiziert wird und je geringer demnach seine Ausdehnung ist. Mittels neuroendokriner Funktionsdiagnostik kann hochempfindlich ein indirekter Nachweis eines kleinen, noch intrasellären Adenoms erbracht werden. Die Hormonbestimmung erfolgt quasi als Tumormarker, da gerade bei Kindern andere klinische Zeichen oft erst spät auffallen. Laborchemisch zeigen sich im Vergleich zur klassischen Akromegalie meist höhere, und ebenfalls durch orale Glukosezufuhr in der Regel nicht in den Normalbereich supprimierbare GH-Spiegel. Eine simultane Hyperprolaktinämie scheint beim HR etwas häufiger zu sein als bei der Akromegalie. Die endokrinologische Diagnostik hat mit der einfachen Bestimmung von IGF-1 und IGFBP-3 einen sensitiven und spezifischen Marker für die Krankheitsaktivität.

Bei der bildgebenden Diagnostik sollte die Kernspintomographie angewandt (und auf konventionelles Röntgen und CT verzichtet) werden, da sie die beste Darstellbarkeit der Hypophysenregion bietet.

Es lagen 17 Makro- versus 7 Mikroadenome vor. Da GH-produzierende Adenome im Kindesalter eine Tendenz zu aggressiverem Wachstum zu haben scheinen, sollte in Hinblick auf den ungünstigeren Langzeitverlauf bei inadäquat behandeltem HR eine vollständige Tumorentfernung unbedingt frühzeitig angestrebt werden.

Therapie der Wahl ist die selektive Enukleation des Adenoms über einen transsphenoidalen Zugang. Das Mikroadenom ist transsphenoidal überwiegend vollständig resektabel. Probleme bereitet nach wie vor das Makroadenom mit extrasellärer Ausdehnung und Invasivität. Bei der Therapie ist eine Normalisierung der GH-Spiegel sehr schwierig und es besteht das Risiko für die Entstehung eines Panhypopituitarismus. Es empfiehlt sich ein präoperativer medikamentöser Therapieversuch mit Octreotid bzw. in der Zukunft neueren Medikamenten zur effektiven Tumorverkleinerung.

In den meisten Fällen ist eine kombinierte Therapie notwendig, um der GH-Überproduktion Einhalt zu gebieten. Bei inkompletter neurochirurgischer Entfernung kann eine Bestrahlung und/oder ein medikamentöser Behandlungsversuch mit einem Somatostatin-Analogen erfolgreich sein.

Relative Ineffektivität zeigte sich bei den Dopamin-Agonisten, die im Verlauf zunehmend seltener eingesetzt wurden.

Wegen der Fortschritte in der operativen und medikamentösen Therapie hat die Bedeutung der Strahlentherapie abgenommen. Großer Nachteil ist die lange Wirklatenz, wodurch der erwünschte Effekt einer Normalisierung der GH-Hypersekretion erst nach Monaten oder Jahren eintritt. Außerdem hat sie

eine hohe Komplikationsrate mit häufiger Schädigung der restlichen hypophysären Partialfunktionen. Die Indikation zur Bestrahlung besteht jedoch nach wie vor bei Vorliegen von großen infiltrierenden (Rest-/Rezidiv-)Adenomen, bei denen weder operativ noch medikamentös mittels Somatostatin-Analoga (Depot-Präparaten) eine Remission erreicht werden konnte.

Eine Heilung mit völlig normalisierter GH-Sekretion wurde insbesondere bei Kindern selten erreicht, jedoch kam es zu einer Besserung klinischer Symptome und einer Senkung der GH-Spiegel in den Normbereich. Mit Fortschritten in Diagnostik und Therapie zeigte sich im Verlauf der Studie eindeutig ein Trend zu verbesserten operativen Ergebnissen, einer effektiveren medikamentösen Behandlung und einer geringeren iatrogenen Morbidität.

Ein für alle Fälle geltendes, einfaches Therapiekonzept kann nicht angeboten werden. Allgemein gilt lediglich die Empfehlung einer Kombinationstherapie in Abhängigkeit von den verschiedenen individuellen Aspekten jedes Patienten. Die therapeutischen Strategien bedürfen weiterer Verbesserung.

Mit weiter fortschreitender Entwicklung und zu erwartenden Neuerungen in Diagnostik und Therapie sind für die Zukunft noch höhere Erfolgsquoten zu erwarten, die wesentlich abhängig sein werden von fachübergreifenden interdisziplinären Arbeiten. Die komplizierte Therapie setzt umfassende Spezialkenntnisse voraus, von spezialisierten Teams aus Endokrinologen, Neurochirurgen, Neuroradiologen und Strahlentherapeuten. Für die operative Therapie von Bedeutung sind die Verbesserungen in der Bildverarbeitung sowie die persönliche Erfahrung des Neurochirurgen, der möglichst an spezialisierten Zentren für Hypophysenchirurgie mit neuesten Techniken arbeitet. Auch bei der medikamentösen Therapie ist mit neuen Impulsen zu rechnen.

Es ist zu erwarten, daß die Anwendung von bewährten Therapiemethoden der Gegenwart in Kombination mit neuen Therapieansätzen der Zukunft zu einer verbesserten Versorgung der Patienten und zu einer Reduzierung der iatrogenen Morbidität führen werden.

VI. Anhang

24 Fallschilderungen

Patient 1: (M.,A./m./ 03.08.1971)

Anamnese:

Bei dem 9 8/12 Jahre alten Patienten besteht seit 6 Jahren beschleunigtes Wachstum, auffällig sind große Füße und Hände, sowie Makrozephalie.

Befund bei Stellung der Diagnose (04/81):

Länge: 172,5 cm (20 cm > 97. Perzentile), Gewicht: 63 kg (2 kg > längenbezog. 75. Perzentile)

Auffälligkeiten: Organomegalie, Struma Grad I

CT: Mikroadenom intrasellär

Rö.-Hand: Skeletalter (n. G/P): 13 Jahre, akzeleriert um 3 4/12 Jahre

Labor: GH basal: zwischen 16 und 30 ng/ml, nicht supprimierbar durch OGTT, paradox stimulierbar durch TRH, Sekretionsstarre nach Arginin, im GH-Profil Werte zwischen 10 und 18 ng/ml.

Therapie und Procedere:

06/81: Transspheoidale Adenomektomie mit komplikationslosem postoperativem Verlauf.

In den ersten Jahren postoperativ noch leicht erhöhte basale GH-Spiegel (um 10 ng/ml), aber niedriges IGF-1, unauffällige CT-Kontroll-Untersuchung und gesunkene Wachstumsgeschwindigkeit, schließlich 9 Jahre postop. niedriges GH ohne paradoxe Stimulierbarkeit durch TRH, bei intakten übrigen Hypophysenpartialfunktionen.

Beobachtungszeitraum: 04/81 - 07/90 (9 3/12 Jahre)

Patient 2: (Ö.,M./m./ 10.03.1967)

Anamnese:

Bei dem 10 11/12 Jahre alten Patienten besteht seit 3 Jahren beschleunigtes Wachstum, auffällig sind große Hände und Füße, sowie zunehmende Sehstörungen rechts seit 3 Jahren, Erblindung rechts seit 2 Jahren, neu hinzugekommene linksseitige Visusminderung.

Befund bei Stellung der Diagnose (01/78):

Länge: 176 cm (11,5 cm > 97. Perzentile), Gewicht: 69,3 kg (0,5 kg > längenbezog. 90. Perzentile),

Auffälligkeiten: Organomegalie, starker Visusverlust beidseits bei Amaurose re. bereits seit 2 Jahren

CT: Makroadenom supra-, para- und intrasellär

Labor: GH basal: 28-100 ng/ml; intakte übrige HVL-Funktionen.

Therapie und Procedere:

01/78: Transkranielle 1.OP (Teilresektion), weiterhin erhöhte GH-Werte zwischen 30 und 100 ng/ml

02/78: Radiatio (Telekobalt, 6000 rad), Abbruch wg. Visusverschlechterung/ Risiko der Opticusschädigung

04/81: Transspheoidale 2.OP (Teilresektion), 07/81: GH nicht supprimierbar durch OGTT, stimulierbar durch TRH, im GH-Tagesprofil Werte zwischen 37 und 57 ng/ml

ab 07/81: unter Therapie mit Pravidel 20 mg weiterhin hohe GH-Werte von 50 - 85 ng/ml, zusätzliche Testosteron-Therapie zur Pubertätseinleitung und zum Epiphysenfugenschluß.

05/82: Transkranielle 3.OP (Teilresektion), weiterhin erhöhte GH-Werte von 71 - 86 ng/ml

ab 11/82: Radiatio des Resttumors (20 Bestrahlungen) mit Komplikation der kompletten HVL-Insuffizienz, Substitutionsmedikation mit L-Thyrox, Hydrocortison, Testoviron-Depot

Dosiserhöhung von Pravidel bis 60 mg, darunter niedrigere GH-Werte zwischen 18 und 47 ng/ml

ab 08/83: Erhöhung der Pravidel-Dosis auf 70 mg

seit '84: Umstellung von Pravidel auf Dopergin (ab 11/84: "3x 1Tbl.", ab 03/85: "2x 1Tbl.", ab '86: "4x 1Tbl."), darunter langsame Normalisierung des GH-Spiegels, seit 07/90: keine erhöhten GH-Werte (0,6 ng/ml) unter Dopergin bzw. der mit Latenz einsetzenden Wirkung der Strahlentherapie.

Beobachtungszeitraum: 01/78 - 07/90 (12 6/12 Jahre)

Patient 3: (G.,P./m./ 21.06.1965)

Anamnese:

Bei dem 19 Jahre alten Patienten besteht seit 5 Jahren beschleunigtes Wachstum (7 cm/Jahr), er leidet seitdem unter Kopfschmerzen und orthostatischen Beschwerden und seit einem halben Jahr unter Sehstörungen (Musterungsbefund) und unter Hyperhidrosis, auffällig sind große Füße (49!) und Hände sowie Makroglossie.

Befund bei Stellung der Diagnose (05-07/84):

Länge: 202 cm (10 cm > 97. Perzentile), Gewicht: 95 kg (6 kg > altersbez. 97. Perzentile)

Auffälligkeiten: Polyneuropathie (N. facialis re. Hypästhesie, Minderung von Feinmotorik, Kraft re. und Sehnenreflexen), inkomplette bitemporale Hemianopsie, partielle Opticusatrophie (li.>re.), Organomegalie, Struma Grad I, leicht alternierende Skoliose, Hyperhidrosis

CT: Makroadenom mit intra-, supra-, parasellärer Ausdehnung (26 x 26 x 34 mm)

Rö.-Hand: Skeletalter: 15 Jahre, retardiert um 4 Jahre

Labor: GH basal: 145 ng/ml, im OGTT paradoxer Anstieg bis 400 ng/ml, PRL 35 ng/ml (stimulierbar durch TRH auf 45 ng/ml), HVL-Funktionstest normal für die Schilddrüsen- und Nebennieren-Achse, reduzierte LH- und FSH-Werte (maximal 4 bzw. 4,4 U/l) und für Testosteron (1,2 ng/ml) im LHRH-Test, ab 08/84 gestörte Glukosetoleranz.

Therapie und Procedere:

06-09/84: Präoperative Bromocriptin-Therapie (Dosis 2-6 mg/Tag) bewirkt Hemmung der GH-Sekretion und des weiteren Tumorwachstums, jedoch keine eindeutige Tumorverkleinerung; Besserung der Gesichtsfelder, geringe NW (Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe, Bauchschmerzen).

10/84: Transspheoidale 1. OP (Teilresektion)

01/85: Transkranielle 2. OP (Teilresektion), rechts-parasellärer Resttumor

Frühjahr '85: externe konventionelle Strahlentherapie mit 50 Gy, kurzfristig keine eindeutige Suppression der GH-Sekretion, Komplikation der kompl. HVL-Insuffizienz erfordert Substitutionsmedikation mit Hydrocortison, Euthyrox, Testoviron-Depot.

12/84-04/87: Bromocriptin-Therapie (Parlodel hochdosiert bis max. 22,5 mg/Tag) ohne wesentliche GH-Suppression

'87-Anfang-'90: Octreotid-Therapie (Sandostatin 3x 100 µg/Tag), Senkung des GH-IGF-1-Spiegels, jedoch keine Normalisierung, abgesetzt wegen abdomineller NW/Unverträglichkeit für Somatostatin-Analoga.

06/91: GH-Werte um 23 ng/ml, IGF-1 2,73 U/ml (Norm 0,3-1,9), 10/91: GH basal 51 ng/ml, paradox stimulierbar durch OGTT auf 71 ng/ml

07/92: Transspheoidale 3. OP zur Resttumorverkleinerung mit Komplikation einer Rhinoliqorrhoe, Senkung der GH-Sekretion auf 10-15 ng/ml, MRT: rechts parasellär Sinus cavernosus infiltrierendes Restadenom, '92-'96: GH-Werte von 11,7 bis 3,3 und IGF-1 zwischen 1215 und 841 ng/ml tendentiell abnehmend, MRT's zeigen unveränderten Resttumor.

01/97: Stereotaktische Strahlentherapie (Gamma-knife) des re. lat. Tumorrests mit 24 Gy ohne akute Besserung, 06/97: GH 5,2 ng/ml, IGF-1 1074 ng/ml, zu HVL-Insuffizienz, inkompl. bitemp. Hemianopsie kommen zusätzlich Hyperlipidämie, Hypertonie, Linksherzhypertrophie, Proteinämie, Mikrohämaturie.

07-08/98: Unverträglichkeit für Somatostatinanaloga (Somatuline), NW: Durchfall, Bauchschmerzen, AU seit 08/98: Umstellung auf Cabergolin (4 Tbl./Wo.), NW: Obstipation, sonst gute Verträglichkeit

11/98: GH 3 ng/ml, offenbar langsam abnehmende Floridität der Akromegalie.

Beobachtungszeitraum: 05/84 - 11/98 (14 6/12 Jahre).

Patient 4: (G.,A./m./ 29.09.1978)

Anamnese:

Bei dem 10 2/12 Jahre alten Patienten besteht seit 3 Jahren beschleunigtes Wachstum, auffällig sind grobe Gesichtszüge, prominente Augenbrauen, große Füße, fragliche Galaktorrhoe.

Befund bei Stellung der Diagnose (11/88):

Länge: 167 cm (13 cm > 97. Perzentile), Gewicht: 58,5 kg (längenbezog. 90. Perzentile)

MRT: Makroadenom supra- und intrasellär (14 x 20 x 10 mm)

Rö.-Hand: Skeletalter: 11 9/12 Jahre, akzeleriert um 19 Mon.

Labor: GH-Werte basal zwischen 14,6 und 10,7 ng/ml, paradoxer Anstieg nach TRH-Gabe, GH von 10-15 ng/ml im 24h-Profil, IGF-I bis 972 ng/ml, Hyperprolaktinämie mit PRL bis 106 ng/ml im 24h-Profil, übrige HVL-Funktion normal.

Therapie und Procedere:

03/89: Transspheoidale Adenomektomie, zunächst postop. bis 03/91 weitgehend normalisierte Hormonwerte und Wachstumsgeschwindigkeit, Normwerte für IGF-I, IGFBP-3, Supprimierbarkeit von GH durch OGTT; seit 02/92 jedoch erstmals wieder erhöhte GH-Werte (15 ng/ml) bei erhaltener Supprimierbarkeit und Rhythmik, derzeit kein Anhalt für ein Rezidiv (MRT).

Frj. '95: Therapieversuch mit Pravidel ist erfolglos

ab 05/96: nach Diagnose eines Rezidivs (MRT) 04/96 mit erhöhtem GH von 24,7 ng/ml (ungenügend supprimierbar auf 2,9 ng/ml im OGTT), IGF-I von 683 ng/ml, PRL von 23,3 ng/ml Therapieversuch mit Sandostatin (3x 100µg/Tag s.c.); hierunter befriedigende Erfolge mit GH von 3,4 ng/ml, IGF-I und IGFBP-3 im oberen Normbereich.

03/98: Umstellung auf Sandostatin-LAR 20 mg Depot i.m. 1x monatl. mit weiterhin befriedigenden Werten

10/98: GH 4,2 ng/ml, IGF-1 414 ng/ml (75. Perz.), IGFBP-3 4,5 mg/l (90. Perz.).

Beobachtungszeitraum: 11/88 - 10/98 (10 Jahre)

Patient 5: (H.,F./m./ 02.12.1968)

Anamnese:

Bei dem 6 7/12 Jahre alten Patienten besteht seit knapp 2 Jahren beschleunigtes Wachstum, er leidet seit einem halben Jahr unter Sehstörungen.

Befund bei Stellung der Diagnose (07/75):

Länge: 168 cm (37 cm > 97. Perzentile), Gewicht: 67 kg (2,5 kg > längenbezog. 97. Perzentile),

Auffälligkeiten: partielle Opticusatrophie beidseitig mit deutlich eingeengten Gesichtsfeldern,

leichter BWS-Rippenbuckel, Coxa valga, schwacher Muskeltonus der Extremitäten

CT: Makroadenom mit intra-, suprasellärer Ausdehnung (10 mm suprasellär)

Rö.-Hand: Skeletalter: ca. 2 Jahre akzeleriert

Labor: GH basal: > 20 ng/ml, nicht in Normbereich supprimierbar im OGTT, andere HVL-Funktionen normal.

Therapie und Procedere:

10/75: Nicht-selektive transspheoidale OP: Radikale intra-/supraselläre Ausräumung ohne Schonung der Hypophyse mit Folge der postop. HVL-Insuffizienz und mildem Diabetes insipidus, seitdem

Substitutionsmedikation mit L-Thyroxin, Hydrocortison, DDAVP (=Minitrin), später Testoviron-Depot.

08/87: 12 Jahre postop. liegt GH mit 0,8 bis 1,7 ng/ml im Normbereich und es besteht kein Anhalt für eine autonome Sekretion.

Beobachtungszeitraum: 07/75 - 09/88 (13 Jahre)

Patient 6: (A.,J./m./ 29.06.76)

Anamnese:

Bei dem 9 1/12 Jahre alten Patienten besteht seit 5 bis 7 Jahren beschleunigtes Wachstum, auffällig sind große Hände und Füße, Hyperhidrosis, frühe Pubes, Hypertrichosis, Zahnlücken (sowie fragliche Kopfschmerzen). Die Großmutter erkrankte 1943 ebenfalls an Akromegalie, Verdacht auf familiäre multiple endokrine Neoplasie.

Befund bei Stellung der Diagnose (07/85):

Länge: 162,4 cm (14,8 cm > 97. Perzentile), Gewicht: 56 kg (längenbezog. 90. Perzentile), KU: 59 cm (2. LJ: 50. Perz., ab 4. LJ. > 97. Perz.)

CT: Makroadenom intra- und suprasellär (ca. 10 mm Durchmesser)

Rö.-Hand: Skeletalter: 10 Jahre, akzeleriert um 11 Mon.

Labor: GH-Werte basal zwischen 45 und 86 ng/ml, nicht ausreichend supprimierbar im OGTT von 57,5 auf 26,8 ng/ml, nach TRH-Gabe leichter Anstieg von 52 auf 77 ng/ml, kein signifikanter Abfall unter Pravidel-Gabe; stark

erhöhtes IGF-I bis 16,35 U/l; GHRH < 50 pg/ml spricht gegen einen GHRH-produzierenden Tumor; andere HVL-Funktionen normal.

Therapie und Procedere:

07-09/85: Therapieversuche mit Bromocriptin (Pravidel 15 bzw. 25 mg/Tag) bleiben ohne wesentlichen Erfolg. 09/85: Transspheoidale Adenomektomie, postop. jedoch nur kurzer „catch-down“, im Verlauf konstant wieder zunehmende GH-Spiegel (von 1,8 auf 8,4 ng/ml) und Wachstumsgeschwindigkeiten (von 1,6 cm/a auf 6,4 cm/a), grenzwertig hohe IGF-I-Werte, keine ausreichende Supprimierbarkeit der GH-Sekretion mit minimal 3,2 ng/ml nach Glukosebelastung (03/87), zunehmende Hyperhidrosis; daher ist eine nur subtotale Resektion anzunehmen. Bis 04/86 transitorische Substitution mit Minirin.

ab 03/88: Therapie mit Somatostatin-Analogon (SMS 201-995) 200 µg 3x tägl. s.c., um Endlänge und Rezidivwachstum zu begrenzen, darunter Suppression des GH (nach Injektion 1-2 ng/ml, Anstieg nach 4 h, nach 8 h 7-9 ng/ml), der Wachstumsgeschwindigkeit (3,7 cm/a) und des IGF-I (1,46 U/ml);

ab 01/89: Somatostatin-Minipumpe s.c. (Sandostatin 400 µg tägl.) zur gleichmäßigen Suppression von GH; 02/89-05/90: hochdosierte Testosteron-Injektion (Testoviron-Depot 0,5 g/2 Wo.) zum raschen Epiphysenschluß. 04/90: Beendigung der Sandostatin-Therapie wegen NW (Gallenkoliken, Porzellangallenblase) bis 07/92: konstant (nicht pulsatil) erhöhte GH-Spiegel um 7,5-10 ng/ml ohne ausreichende Supprimierbarkeit im OGTT und noch rel. hohe IGF-1-Werte um 3 U/ml, z.Z. ergeben sich jedoch keine weiteren therapeutischen Konsequenzen, da ein evtl. erneuter operativer Eingriff mit Gefahr der Hypophysenschädigung medikamentös bis nach der Pubertät aufgeschoben werden soll.

Beobachtungszeitraum: 07/85 - 07/92 (7 Jahre).

Patient 7: (L.,T./w./ 16.06.1980)

Anamnese:

Bei der 6 9/12 Jahre alten Patientin besteht seit 4 Jahren beschleunigtes Wachstum, auffällig sind große Hände und Füße.

Befund bei Stellung der Diagnose (03/87):

Länge: 141 cm (11 cm > 97. Perzentile), Gewicht: 36,1 kg (0,5 kg > 75. Perzentile), Auffälligkeiten: frühzeitige Pubes (I-II), stationäre Aufnahme wg. Außenknöchel-Epiphysenfraktur re. MRT: Mikroadenom, CT: o.B.

Rö.-Hand: Skeletalter: 7 10/12 Jahre, akzeleriert um 13 Mon.

Labor: GH basal: 12 bis 30 ng/ml, stimulierbar bis 40,7 ng/ml unter ITT, praktisch nicht supprimierbar durch OGTT (min. 12,8 ng/ml), paradoxer GH-Anstieg im TRH-Test (12,9 auf 20,3 ng/ml); erhöhter IGF-1-Wert mit 9,3 U/ml, bei Glukosebelastung unter Pravidel (diagnostisch) ergibt sich ebenfalls keine wesentliche Supprimierbarkeit (min. 7,7 ng/ml); GHRH: 9 pg/ml. Normale übrige HVL-Funktion.

Therapie und Procedere:

05/87: Transspheoidale Adenomektomie mit postop. Komplikation eines persistierenden Diabetes insipidus, der eine Minirin-Substitution notwendig macht (2x 0,05 ml/d) und einer transienten Hypothyreose.

Postop. erniedrigte GH-Werte (0,2 bis 1,3 ng/ml), regelrecht supprimierbar unter OGTT, kaum stimulierbar unter ITT und TRH, die Wachstumsgeschwindigkeit verringert sich von 7,6 cm/a auf ein „catch-down-Wachstum“ mit 2,4 cm/a 1,5 Jahre postop., bzw. 3,5 cm/a nach 3,5 Jahren; 11/91: spontan normal einsetzender Pubertätsbeginn; 11/93: normalisiertes Wachstumsverhalten (perzentilenparallel), unauffällige pubertäre HVL-Funktionswerte.

Beobachtungszeitraum: 11/86 - 11/93 (7 Jahre)

Patient 8: (S.,K./w./ 12.04.1971)

Anamnese:

Bei der 10 8/12 Jahre alten Patientin besteht seit 4 Jahren beschleunigtes Wachstum, auffällig sind Kopfschmerzen und Sehstörungen seit 1 Jahr.

Befund bei Stellung der Diagnose (02/82):

Länge: 173 cm (19,5 cm > 97. Perzentile), Gewicht: 66 kg (2 kg < längenbezog. 90. Perzentile)
Auffälligkeiten: Kompression von Chiasma und Hirnnerven (II li., III re., VI li.), Ataxie, Genua valga
CT: Makroadenom mit intra-, para- und suprasellärer Ausdehnung (25 mm Durchmesser)
Rö.-Hand: Skeletalter: 12,5 bis 13 Jahre, akzeleriert um ca. 2 Jahre
Labor: GH-Werte basal zwischen 58 und 143 ng/ml, nicht suppressierbar durch OGTT, starke Hyperprolaktinämie mit PRL-Werten um 90 ng/ml; normale andere HVL-Funktionen.

Therapie und Procedere:

01/82: Transkranielle 1. OP (Teilresektion)

ab 02/82: Therapie mit Bromocriptin (2,5 mg/Tag) ist zunächst wirksam durch eine Verringerung der Tumorgöße, der GH- und PRL-Sekretion (< Meßbereich) und der Wachstumsrate auf 0,5 cm/a, jedoch nur über eine begrenzte Zeit von 4 Jahren, ab 05/86 ist wieder GH mit 2,4 ng/ml meßbar und im CCT stellt sich ein Tumorrezidiv dar

05/86-02/87: auch unter bis 15 mg/Tag erhöhter Bromocriptin-Dosis keine Rückbildung des Tumors und der GH-Werte (bis 7,4 ng/ml im Nachtprofil)

02/87-08/88: GH-Abfall erst bei Erhöhung der Bromocriptin-Dosis auf 25 mg/Tag, jedoch im CCT keine Tumorerkleinerung

08/88: Transkranielle 2. OP mit postop. Komplikation einer kompletten Hypophyseninsuffizienz, seitdem Substitutionstherapie mit L-Thyrox, Minirin, Progynon; unter Pravidel-Therapie (12/91) keine GH-/PRL-Hypersekretion mehr, bis Anf. '93: Ausschleichen von Pravidel

03/93: HGH mit 1,5 ng/ml und PRL mit 3,8 ng/ml unter Substitutionstherapie mit L-Thyrox, Minirin, Progynon

03/95: HGH mit 1,4 ng/ml und PRL mit 2,7 ng/ml

Beobachtungszeitraum: 02/82 - 03/95 (13 Jahre)

Patient 9: (A.,S./w./ 18.08.72)

Anamnese:

Bei der 16 2/12 Jahre alten Patientin besteht seit ca. 10 Jahren beschleunigtes Wachstum, sie leidet seit etwa 10 Jahren unter Hyperhidrosis, seit 4 Jahren unter verstärktem Appetit und Durst, seit 2 Jahren unter Kopfschmerzen, seit diesem Jahr unter Sehstörungen (aber keine Gesichtsfeldeinschränkung), auffällig sind weiterhin große Hände und plumpe akromegale Züge.

Befund bei Stellung der Diagnose (10/88):

Länge: 188 cm (14,5 cm > 97. Perzentile), Gewicht: 83,3 kg (9 kg > altersbezog. 97. Perzentile)

Auffälligkeiten: Hyperhidrosis, Polydipsie (4l/Tag) und Polyurie

MRT: Makroadenom mit intra- und gering suprasellärer Ausdehnung (Durchmesser 10 mm)

Rö.-Hand: Skeletalter: >18 Jahre, alle Epiphysenfugen geschlossen, akzeleriert um ca. 2 Jahre

Labor: GH basal: 118 ng/ml, stimulierbar bis 326 ng/ml unter TRH, nicht wesentlich suppressierbar durch OGTT auf min. 59 ng/ml, erhöhter IGF-1-Wert mit 8,4 U/ml, PRL mit 19,2 ng/ml im oberen Normbereich, stimulierbar durch TRH auf 45 ng/ml; andere HVL-Funktionen normal.

Therapie und Procedere:

02/89: Transsphenoidale Adenomektomie mit postoperativem Diabetes insipidus, der Minirin-pflichtig (2x 0,1 ml/d s.c., später als Aerosol) macht, abnehmende Hyperhidrosis

bis 03/97: postoperativ langfristig normalisierte GH-Spiegel basal um 0,5 ng/ml, im OGTT stets ausreichend suppressierbar auf Werte unter 1 ng/ml, ebenso IGF-1-Werte im Normbereich, im Verlauf bei einzelnen Kontrolluntersuchungen erhöhte GH- oder PRL-Werte sind wahrscheinlich streßinduziert, CT/MRT ergibt keinen Hinweis auf ein Rest-/Rezidivadenom.

Beobachtungszeitraum: 10/88 - 03/97 (8,5 Jahre)

Patient 10: (L.,T./m./ 30.11.1970)

Anamnese:

Bei dem 18 10/12 Jahre alten Patienten besteht seit 4 - 5 Jahren beschleunigtes Wachstum, auffällig sind - als typische Akromegalie-Stigmata - Progenie/Prognathie (Diagnoseführung durch Kieferorthopäde!), Makroglossie, vergrößerte Akren, Weichteilschwellung, Hyperhidrosis und ein „guter Appetit“.

Befund bei Stellung der Diagnose (10/89):

Länge: 208 cm (ca.14 cm > 97. Perz.), Gewicht: 111,5 kg (ca. 22 kg > altersbezog. 97. Perzentile)

Auffälligkeiten: Organomegalie (Leber, Milz, Nieren), mäßige Hyperhidrosis

MRT: Makroadenom mit intra-, supra- (später auch para-)sellärer Ausdehnung (25x20x20 mm)

Rö.-Hand: Skeletalter: 17,5 bis 18 Jahre, d.h. 1 Jahr retardiert (Epiphysenfugen noch offen)

Labor: GH-Wert basal von 63,4 ng/ml, (05/90 im 4h-Profil zwischen 30 und 131 ng/ml), nicht ausreichend suppressierbar durch OGTT auf min. 27 ng/ml, paradox stimulierbar durch TRH auf 306 ng/ml, Anstieg im ITT von 98 auf 203 ng/ml, (GH-Anstieg bei GHRH- und Arginin-Test), erhöhter IGF-1-Wert von 7,4 U/ml;

HVL-Funktion: niedrige LH- und FSH-Werte, normale Partialfunktionen für Schilddrüsen- und NNR-Achse.

Therapie und Procedere:

05-09/90: der vorgesehene Therapieversuch einer präoperativen Adenomschrumpfung mit Sandostatin (3x 100 µg/d s.c.) scheidet durch fehlende Compliance, er wird 06/90 abgebrochen, daraufhin im Verlauf Wachstumsrate, Vergrößerung der Akren und Makroglossie weiter zunehmend, entsprechend hohes GH mit 143 ng/ml, unzureichend suppressierbar (auf 59 ng/ml) durch OGTT, pathologische Stimulierbarkeit durch TRH auf > 90 ng/ml (bis 406 ng/ml), und stark erhöhtem IGF-1 von 11,6 U/ml.

06/91: Transspheoidale Adenomektomie, zunächst 2 Mon. postoperativ GH von 21,6 ng/ml, grenzwertig suppressierbar auf 1,9 ng/ml und leicht erhöhtes IGF-1 von 3,0 U/ml, 8 Mon. postop. nur noch leicht erhöhtes GH mit 5,7 ng/ml, jedoch pathologisch stimulierbar im TRH-Test auf 23,4 ng/ml, erhöhtes IGF-1 von 621 ng/ml; MRT zeigt geringes hormonaktives Restadenomgewebe. Dementsprechend im Verlauf wieder kontinuierlich zunehmende Spiegel für GH bis 33,8 ng/ml (16 Mon. postop.), ungenügend suppressierbar durch OGTT auf min. 6,3 ng/ml.

10/92-05/94: SMS-Nasalpuder-Therapie (3x 0,25 mg/d in Somatostatin-Doppelblindstudie) ohne NW außer vereinzelt Durchfälle, darunter weiterhin erhöhte IGF-1-Werte von 510 - 754 ng/ml (mangelnde Compliance?), zwischenzeitlich zwar mit mittleren GH-Werten von 2 ng/ml im 8h-Profil im Normbereich, jedoch nach zwei-monatiger Therapie-Pause wieder auf 6,1 ng/ml erhöhtes GH, somit keine vollständige Normalisierung.

07-12/94: Standardtherapie mit SMS 2x 100 µg/d s.c. führt infolge von Problemen bei der Inj. zu Incompliance, wodurch eine vollständige Normalisierung von GH mit 6-10 ng/ml und IGF-1 mit 400-500 ng/ml ausbleibt.

01/95-01/96: Therapie mit Sandostatin LAR 20 mg/4-wöchig s.c. (Sandostatin-Studie) suppressiert die GH-Sekretion mit Werten zwischen 0,5 und 1 ng/ml und die IGF-1-Spiegel mit 150-200 ng/ml in den Normbereich ab 02/96: Depot-Somatuline LP (30 mg/14-tägig i.m., ab 10/96 40 mg/28-tägig) bewirkt leicht erhöhte GH-Werte bis 6 ng/ml und grenzwertige bis leicht erhöhte IGF-1- und IGFBP-3-Werte.

Beobachtungszeitraum: 10/89 - 06/98 (knapp 9 Jahre)

Patient 11: (C.,M./m./ 22.08.1959)

Anamnese:

Bei dem 11 9/12 Jahre alten Patienten besteht seit ca. 2 Jahren beschleunigtes Wachstum, er leidet seit 2 - 3 Jahren unter Kopfschmerzen (v.a. linke Wange), unter Photophobie und linksseitig erhöhtem Tränenfluß und Rhinitis, unter verstärktem Appetit und Durst, auffällig sind ein breiter, kräftiger Habitus, ein plumpes, mimikarmes Gesicht, große Ohren, wulstige Lippen und eine hohe, breite Nase, außerdem große Hände und Füße.

Befund bei Stellung der Diagnose (05/71):

Länge: 171 cm (7,4 cm > 97. Perzentile), Gewicht: 64,2 kg (längenbezog. 90. Perzentile),

Auffälligkeiten: Photophobie, aber keine Gesichtsfeldeinschränkung, wahrscheinlich bereits präop. erhöhte Trinkmengen und Nykturie

Rö.: Makroadenom mit intra- und wahrscheinlich supra- und parasellärer Ausdehnung („kirschgroß“)

Rö.-Hand: Skeletalter: 13 Jahre, akzeleriert um 15 Mon.

Labor: GH basal: 26 ng/ml, stimulierbar auf 37 ng/ml durch Arginin, auf 31 ng/ml im ITT, präop. kein OGTT.

Therapie und Procedere:

07/71: Transkranielle Adenomektomie („makroskop. Sella frei, evtl. Hypophysektomie“) mit Komplikation der postoperativen NNR- und SD-Insuffizienz durch eine kombinierte HVL-/HHL-Insuffizienz mit Diabetes insipidus (der „wahrscheinlich schon präop.“ bestand) und behandlungsbedürftigem ACTH-, TSH- und Gonadotropinmangel.

Anschließend postop. perkutane Radiotherapie mit Photonen (45 MeV je 1x seitl.) und Telekobalt (5310 R). Nach zunächst bis 01/72 postop. noch erhöhten GH-Werten um 8 ng/ml mit anfangs geringem paradoxen GH-Anstieg bzw. dann unzureichender GH-Suppression im OGTT, im postop. Verlauf von 5 Jahren kontinuierlich absinkende GH-Spiegel in den Normbereich und ausreichende Supprimierbarkeit unter 1 ng/ml im OGTT, ebenso Werte unter 1 ng/ml im ITT. Es bestehen keine Kopfschmerzen, Photophobie und Skeletalterakzeleration mehr, die Wachstumsrate nimmt ab, lediglich der Hoden ist unterentwickelt. Unter der Substitutionstherapie mit Tegretol (bzw. DDAVP), Eltroxin (bzw. Euthyrox), Hydrocortison und später Testosteron liegen die hypophysenabhängigen Hormonwerte im Normbereich.

Beobachtungszeitraum: 05/71 - 08/93 (12 Jahre)

Patient 12: (T.,B./m./ 05.11.1957)

Anamnese:

Die Diagnose wurde 10/68 im Alter von 10 11/12 Jahren in Jugoslawien gestellt, wo der Patient bereits behandelt wurde. Es liegen jedoch erst Daten ab dem Behandlungszeitraum in der Schweiz vor. Bei dem dann 12 9/12 Jahre alten Patienten besteht seit einem halben Jahr wieder beschleunigtes Wachstum, v.a. in den letzten 2 Monaten nimmt die Länge um 10 cm, die Schuhgröße um 4 Nummern zu. Er leidet seit 06/68 unter intermittierenden krampfartigen Kopfschmerzen im Stirnbereich und unter starkem Visusverlust. Auffällig sind grobe Gesichtszüge, Makroglossie, Progenie, Zahnstellung wenig auseinander, große Hände und sehr große Füße.

„Aufnahme-“ Befund (08/70):

Länge: 180 cm (9,7 cm > 97. Perzentile), Gewicht: 71,2 kg (1,8 kg < längenbezog. 90. Perzentile)

Auffälligkeiten: ausgeprägter Visusverlust durch Kompression von N. opticus und Chiasma, Papillenatrophie beidseits, li.: blind, Pupille mittelweit, re.: temp. eingeschränktes Gesichtsfeld, Visus < 0,1 (nur Silhouetten), Pupille weit und lichtstarr, Ptosis, Exophthalmus; neurologisch auffällig sind ein positiver Babinski-Reflex, negativer Cornealreflex re. und herabgesetzte Sensibilität re.; Hypothyreose.

Röntgen-Wirbelsäule: Deckplatteneinbrüche in LWS

Rö.: Makroadenom mit intra- und suprasellärer Ausdehnung („walnußgroß“)

Rö.-Hand: Skeletalter: 13 6/12 Jahre, akzeleriert um 9 Mon.

Labor: GH-Wert basal von 15,1 ng/ml, nicht ausreichend supprimierbar durch OGTT (16,2 bis 13 ng/ml)

Therapie und Procedere:

in Jugoslawien wurde der Patient 4x transkraniell operiert, bei allen OP's nur subtotale Exstirpation:

10/68: Transkranielle 1. OP, zu der seit 08/68 stark zunehmende Kopfschmerzen und Visusverlust li. führten, postop. zunächst Besserung, jedoch ab 08/69 wieder zunehmende Kopfschmerzen und Visusverlust beidseits

08/69: Transkranielle 2. OP, postop. Besserung, ab 12/69 jedoch wieder Visusverschlechterung

01/70: Transkranielle 3. OP und anschließende Telekobalt-Bestrahlung mit 4000 R (NW: verschlechterter AZ) führt zunächst zu Visusverbesserung, ab 02/70 erneut erhöhte Wachstumsrate und Visusverschlechterung

05/70: Transkranielle 4. OP führt zu keiner Besserung, Verstärkung der akromegalen Symptome und des Wachstums besonders ab 06/70, deshalb Fortsetzung der Therapie in der Schweiz:

08/70: Transkranielle 5. OP (Teilresektion) mit dem Ziel der totalen Hypophysektomie zur kompletten Adenomexstirpation und damit Dekompression der Sehstrukturen, diese ist aber aufgrund von Verwachsungen und Derbheit des Gewebes unmöglich; dennoch postop. vorübergehende Visusverbesserung re., etwas verminderte GH-Sekretion von 10,4 ng/ml ohne ausreichende Supprimierbarkeit durch OGTT.

Im weiteren Verlauf bis 02/71 jedoch wieder erhöhte Wachstumsrate, Visusverschlechterung, neurologische Verschlechterung, infolge eines Diabetes insipidus Polydipsie mit Trinkmengen von 4-5 l/d und Epiphysenlösung in Hüft- und Kniegelenk. Verminderte Corticosteroid-Spiegel (schon präop.) sowie eine leichte Hypothyreose machen Substitutionstherapie mit Cortison, Eltroxin und Vasopressin (ADH)-Tannat notwendig.

Endokrinologisch besteht somit weiterhin eine GH-Überproduktion, eine leichte TSH- und ACTH-Insuffizienz. Die weitere Krankengeschichte ist unbekannt. Eine Bestrahlung des Restadenoms in Belgrad oder eine erneute 6. OP wurden diskutiert.

Beobachtungszeitraum: 08/68 bzw. 08/70 - 02/71 (0,5 bzw. 2,5 Jahre)

Patient 13: (F.,L./m./ 02.03.1969)

Anamnese:

Bei dem 13 8/12 Jahre alten Patienten besteht seit 3 Jahren beschleunigtes Wachstum (> 20 cm/a in 1981).

Befund bei Stellung der Diagnose (11/82):

Länge: 185,3 cm (10 cm > 97. Perzentile), Gewicht: 70,6 kg (ca. längenbezog. 75. Perzentile), (KM-)CT: Mikroadenom intrasellär (geschätzt 12 x 8 mm, in OP: ca. 6 mm Durchmesser als querliegende Hantel)

Rö.-Hand: Skeletalter: 14 Jahre (prospektive Endgröße: 199 cm), akzeleriert um 4 Mon.

Labor: GH basal: bis > 30 ng/ml, nicht ausreichend suppressierbar durch OGTT, stimulierbar bis zu 50 ng/ml durch Arginin, bis >30 ng/ml im ITT, gestörte Glukosetoleranz; normale andere HVL-Funktionen.

Therapie und Procedere:

02/83: Transspheoidale Adenomektomie ohne Komplikationen und Notwendigkeit einer Substitutionstherapie; bis einschließlich 6 Jahre postop.: normalisierte GH-Werte, völlige Suppression unter OGTT, kein Anstieg nach TRH-Gabe, ebenso Normalwerte unter Insulin-Arginin-Stimulation, normalisierte Glukosetoleranz, Verringerung der Wachstumsgeschwindigkeit, damit kein Hinweis auf ein Rezidiv oder Restadenom.

Beobachtungszeitraum: 02/83 - 01/89 (6 Jahre)

Patient 14: (W.,E./w./ 04.05.1961)

Anamnese:

Bei der 3 ½ Jahre alten Patientin besteht seit einem dreiviertel Jahr beschleunigtes Wachstum, auffällig sind große Hände und Füße, plumpe Züge, „Launigkeit“, Blutung aus der re. Mamille und 2 Monate später Galaktorrhoe (beidseitig milchiges Sekret auspressbar). Man ist jedoch zu diesem Zeitpunkt trotz des Verdachtes bzw. der Diagnose eines hypophysären Riesenwuchses durch einen GH-produzierenden Hypophysentumor der Meinung, daß keine Indikation für einen operativen Eingriff oder Bestrahlung besteht, solange keine Visusbeeinträchtigung und Augenfundus-Veränderungen nachweisbar sind. Etwa 4 Jahre später treten erste Sehstörungen und mäßige Hypertrichosis auf.

Befund bei Stellung der Diagnose (11/64) bzw. spätere ('68):

Länge: 117cm (11 cm > 97. Perzentile), Gewicht: 25 kg (1 kg > längenbezog. 97. Perzentile)

Auffälligkeiten: erst ab '68 Visusverlust (re. auf 0,6, li. auf 0,8), keine Gesichtsfeldausfälle, mäßige Hypertrichosis

Rö.(07/64): „vergrößerte Hypophyse“, Sellaerweiterung

Rö.-Hand: Skeletalter: 5 6/12 Jahre, um 2 Jahre akzeleriert

Labor: GH-Wert basal von 50 ng/ml

Therapie und Procedere:

08/68: Transspheoidale partielle 'Hypophysektomie' (Teilresektion) mit postop. zwar zunächst Visusverbesserung (re. auf 0,9, li. auf 1,0), aber weiterhin konstanten GH-Konzentrationen > 50 ng/ml, unvermindertes Längenwachstum, Verstärkung der akromegalen Züge.

04/71: Stereotaktische Implantation von radioaktiven Isotopen (¹⁹²Iridium) transnasal, ohne kurzfristige Senkung des GH-Spiegels (GH > 50 ng/ml)

04/72: 2. transnasale Iridiumimplantation, wonach sich die GH-Werte bis '73 (zwischen 7,2 und 3,6 ng/ml) allmählich normalisieren, Komplikation der sek. Hypothyreose und NNR-Insuffizienz, Hyperprolaktinämie ab 05/73: Pubertätsinduktion durch kontinuierliche Östrogen- und zyklische Gestagen-Hormontherapie (Progynon tägl., Primolut Nor 4-wöchentl.) mit dem Ziel einer Endlängen-Reduzierung, daraufhin verminderte

GH-Überproduktion; Substitutionstherapie der sek. Hypothyreose durch Novothyral.

Ab 12/74 bis 08/75 wieder erhöhte GH-Werte zwischen 15 und 22 ng/ml, auffällig wird eine BWS-Skoliose ab Herbst '75: Therapie mit Bromoergokryptin (Parlodel 5 mg/d, später 2,5 mg/d) bewirkt Sistieren einer Laktation aus beiden Mammae, Verminderung der GH-Spiegel auf Werte zwischen 4 und 10 ng/ml, erhöhtes PRL.

10/76: operativer Eingriff zur Stillung einer seit 09/76 kontinuierlichen Epistaxis, die jedoch nicht sistiert. Dabei wird die großflächige strahlenekrotische Schädigung mit vollständiger Zerstörung von Sella und ethmoidalen/sphenoidalen Strukturen deutlich.

12/76: aufgrund von erneuten Sickerblutungen in den Nasen-Rachenraum beidseits und Hirnnervenausfällen (Okulomotoriusparese li., Abduzensparese beidseits, Glossopharyngeusparese li.) mit zunehmenden Schluckstörungen, wird zunächst ein in den Sphenoidalraum hineingewachsenes „3. Rezidivadenom“ vermutet, erweist sich jedoch histologisch als solides entdifferenziertes Karzinom der Nasennebenhöhlen, wobei keine Hormonsekretion nachgewiesen werden kann.

01/77: Operative Tumorexstirpation (durch die Fossa infratemporalis und transorbitär) mit Enucleatio bulbi links infolge des Auftretens einer Amaurose li. und temporalen Hemianopsie re. (die sich zur vollständigen Erblindung bds. entwickeln), Facialispause re. und einem Nystagmus nach rechts. Das CT zeigt eine (wahrscheinlich durch Gefäßarrosion als Strahlen- oder Tumorfolge) entstandene Blutung in die re. vordere Schädelgrube, welche die Amaurose re. erklärt. Im Verlauf weitere Blutungen und Tumorwachstum mit rascher Progredienz in der linken Orbitahöhle.

04/77: das Versterben der Patientin ist retrospektiv sehr wahrscheinlich bedingt durch ein strahleninduziertes Osteosarkom.

Beobachtungszeitraum: 07/64 - 04/77 (knapp 13 Jahre).

Patient 15: (K.,G./m./ 09.08.1972)

Anamnese:

Bei dem 15 9/12 Jahre alten Patienten, der „schon immer zu den Größten gehörte“, besteht seit 1 Jahr beschleunigtes Wachstum, seit zwei Jahren leidet er unter Kopfschmerzen (v.a. seit 2 Mon. 2-3x pro Woche Attacken für 1 h), seit einem halben Jahr unter Rückenschmerzen aufgrund Skoliose und M. Scheuermann, verstärktem Appetit und Durst, Hypertrichosis, auffällig sind große Hände und Füße, grobe Gesichtszüge.

Befund bei Stellung der Diagnose (05/88):

Länge: 197,3 cm (9,7 cm > 97. Perzentile), Gewicht: 88,6 kg (12,5 kg > altersbezog. 97. Perzentile)

MRT: Mikroadenom mit intra- und links parasellärer subcavernöser Ausdehnung (7 mm Durchmesser)

Rö.-Hand: Skeletalter: 15 Jahre, minimal retardiert

Labor: GH basal: bis 49,5 ng/ml, nicht supprimierbar durch i.v. Glukosebelastung (min. 33 ng/ml), GH stimulierbar von basal 24,2 auf 43,9 ng/ml im Arginin-Test, im i.v. Glukosetoleranztest GH-Werte zwischen 33 und 43 ng/ml, stark erhöhte Werte für IGF-1 mit 12 U/ml und IGFBP mit 6086 ng/ml.

11/88: präop. GH-Spiegel basal von 159 ng/ml, überschießende Stimulation nach TRH-Gabe auf > 200 ng/ml, paradoxer GH-Anstieg von 35 auf 43 ng/ml im OGTT; keine sek. NNR-Insuffizienz, Hypothyreose oder Hypogonadismus.

Therapie und Procedere:

11/88: Transsphenoidale Adenomektomie (Teilresektion) ohne Komplikationen, erreicht jedoch bei starker Schwankung der Basalwerte keine vollständige Normalisierung des GH-Spiegels: 1 Woche postop. zunächst deutlich gesenkter GH-Wert von 6,4 ng/ml mit leichtem Anstieg durch OGTT auf 8,1 ng/ml, im Verlauf jedoch wieder zunehmende Spiegel mit Werten von 7,8 ng/ml basal, stimulierbar durch TRH auf 70,6 ng/ml und ungenügender Suppression im OGTT von 32,4 auf 11,8 ng/ml in 03/99, ein Therapieversuch mit Pravidel wird wg. Unverträglichkeit nach 1 Wo. abgebrochen. In der Kontrolluntersuchung 08/89 Werte des GH-Tagesprofils bis 31,3 ng/ml, nicht ausreichende GH-Suppression durch OGTT von 4,3 auf 3,9 ng/ml, stark erhöhtes IGF-1 mit 809 ng/ml und IGFBP-3 mit 4843 ng/ml im oberen Normbereich, das CT ergibt Verdacht auf Tumorest/-rezidiv. Hierfür sprechen auch spätere GH-Nachtprofilwerte von 09/ und 11/89, die nie unter 2 ng/ml abfallen.

ab 11/89: Eine Bestrahlung als Behandlungsalternative soll wg. des Risikos der Schädigung der bisher intakten Hypophysenpartialfunktionen möglichst vermieden werden. Unter einschleichendem Beginn einer Bromocriptin-Therapie mit langsamer Dosissteigerung auf 3x 2,5 mg/Tag Pravidel gute Verträglichkeit, aber nur partielle Wirksamkeit, durch OGTT keine ausreichende Suppression des GH in den Normbereich
ab 03/90: Erhöhung der Pravidel-Dosis auf 5 mg/Tag, darunter sinken die GH-Werte in den leicht über die Norm

erhöhten Grenzbereich, GH mit 5,2 ng/ml basal, jedoch durch i.v. Glukosebelastung Rebound auf 42 ng/ml, leicht erhöhtes IGF-1 mit 616 ng/ml (3,54 U/ml) und IGFBP-3 mit 5047 ng/ml, womit die weitere Krankheitsaktivität deutlich wird.

06/91: Transspheoidale 2. Adenomektomie mit kompletter Tumorentfernung und postop. vollständiger Normalisierung aller endokrinolog. Werte der GH-Produktion und Hypophysenpartialfunktionen.

Beobachtungszeitraum: 05/88 - 03/92 (knapp 4 Jahre)

Patient 16: (K.,M./m./ 12.10.1961)

Anamnese:

Bei dem 21 8/12 Jahre alten Patienten besteht seit ca. 6 Jahren beschleunigtes Wachstum, er leidet seit etwa 3 Jahren zunehmend unter Kopfschmerzen, auffällig sind große Hände und Füße, akromegaloide Gesichtszüge, Hyperhidrosis und zunehmende Adynamie.

Befund bei Stellung der Diagnose (02/83):

Länge: 195 cm (3 cm > 97. Perzentile 20Jähriger), Gewicht: 81 kg (altersbez. 90. Perzentile)

Rö.: Sellaaufweitung, CT: intraselläre RF (Mikroadenom?)

Rö.-Hand: Skeletalter: „noch nicht vollständig geschlossene Epiphysenfugen“, d.h. retardiert

Labor: GH-Wert basal zwischen 59 und 77 ng/ml, keine Suppression durch OGTT, keine pathologische Stimulierbarkeit durch TRH, LHRH und Insulinhypoglykämie; übrige HVL-Funktionen normal.

Therapie und Procedere:

02/83: Transspheoidale Adenomektomie ohne Komplikationen und mit postop. vollständiger Normalisierung der GH-Sekretion: GH-Werte basal liegen stets im Normbereich, sind supprimierbar im OGTT, die ab 07/85 gemessenen IGF-1-Werte liegen niedrig-normal. Die Werte und Stimulierbarkeit der anderen Hypophysenpartialfunktionen sind ebenfalls regelrecht, das Wachstum ist reduziert, abnehmende Hyperhidrosis und normale Libido/Potenz.

Beobachtungszeitraum: 02/83 - 04/96 (13 Jahre)

Patient 17: (S.,E./w./ 01.02.1976)

Anamnese:

Bei der 11 8/12 Jahre alten Patientin, die „von klein auf immer die Größte ist“, bereits mit 1 Jahr 10 cm Überlänge hat und im Alter von 2 Jahren ein Knochenalter von 4-5 Jahren hat, beträgt die prospektive Endlänge (nach 10-jährigem Auslandsaufenthalt) im Alter von 11 2/12 Jahren 188 cm. Daher wird ab 05/87 eine Hochwuchstherapie mit hochdosierten Östrogenen (Presomen 2x 1,25 mg/4x tägl.) und zyklisch Gestagen (Orgametril 5 mg/d monatl. 18.-25.Tag) zur vorzeitigen Wachstumsbeendigung eingeleitet, NW: Gewichtszunahme, Übelkeit; induzierte Menses.

Befund bei Stellung der Diagnose (10/87):

Länge: 179 cm (18 cm > 97. Perzentile), Gewicht: 70,5 kg (ca. 2 kg < längenbezog. 90. Perzentile)

Auffälligkeiten: Struma

MRT: Mikroadenom intrasellär mit geringer Sellaerweiterung (7 mm x 10 mm)

Rö.-Hand: Skeletalter: 13 Jahre, akzeleriert um 16 Mon.

Labor: schon seit 06/87 nach TRH-/OGTT paradoxer Anstieg von GH auf max. 20,7 bzw. 5,2 ng/ml und IGF-1-Wert mit 4,0 U/ml im altersentsprechenden Normbereich. In 10/87 GH-Stimulation unter Arginin von 2,4 auf max. 26,2 ng/ml, unter ITT von 7,4 auf max. 13,6 ng/ml, altersentsprechend normaler IGF-1-Wert.

Präop. erhöhte GH-Spontanssekretion im 9h-Nachtprofil bis 20 ng/ml (mit 2 Gipfeln).

Therapie und Procedere:

12/87: Transspheoidale Adenomektomie ohne postop. Komplikation, mit postop. GH-Basalwert von 0,6 ng/ml ohne paradoxe Stimulierbarkeit im OGTT (GH < 1 ng/ml), Gewichtsabnahme. Im postop. Verlauf (ab 1 Mon. bis 2,75 Jahre postop.) normalisierte GH-Sekretion (nur in 04/88 erhöhtes GH von 20,4 ng/ml), reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit, IGF-1-Werte im (zunächst noch oberen) Normbereich, insgesamt normalisierte Sekretion im GH-Nachtprofil, ausreichende Suppression im OGTT, nur in 01/89 (13 Mon. postop.) wird im OGTT keine

Suppression unter 1 ng/ml erreicht, in 09/90 jedoch altersentsprechende Normalwerte für GH mit 0,7 ng/ml, IGF-1 mit 3,8 U/ml, PRL mit 11,2 ng/ml und Östradiol mit 67 pg/ml.

Beobachtungszeitraum: 04/87 - 09/90 (3,5 Jahre)

Patient 18: (E.,S./w./ 02.11.1984)

Anamnese:

Bei der 3 1/12 Jahre alten Patientin besteht seit ca. 2 Jahren beschleunigtes Wachstum, mit 2 Jahren ist sie 99,2 cm groß, was bei ihrer normalen Geburtslänge von 50 cm +4 SD entspricht. Auffällig sind große Hände und Füße (Schuhgröße 31), und seit dem 15. Lebensmonat ein „Schielen“.

Befund bei Stellung der Diagnose (12/87):

Länge: 115 cm (9 cm > 97. Perzentile), Gewicht: 27,3 kg (4 kg > längenbezog. 97. Perzentile), KU: 54,5 cm
Auffälligkeiten: Adipositas, vorgewölbtes Abdomen, wulstige Lippen, Lücken zwischen den Zähnen, fragliche beginnende Pubesbehaarung, keine Pubertas praecox, körperlicher Status entsprechend Alter von 6 Jahren.
CT/MRT: intraselläres Makroadenom mit weiter suprasellärer Ausdehnung in 3. Ventrikel (25 x 15 x 20 mm)
Rö.-Hand: Skeletalter: altersgemäß, in 10/88 jedoch akzeleriert auf 5-6 Jahre.

Labor: GH-Werte basal zwischen 200 und 400 ng/ml, nicht supprimierbar durch OGTT, GH-Werte > 300 ng/ml nach TRH und ITT, stark erhöhte IGF-1-Werte bis 10,7 U/ml, starke Hyperprolaktinämie mit PRL-Werten von 864,4 ng/ml; die anderen Hypophysenpartialfunktionen sind nicht beeinträchtigt.

Therapie und Procedere:

01/88: Transkranielle 1. OP (Teilresektion) mit operationsbedingtem zentralem Diabetes insipidus, sekundärer NNR-Insuffizienz und Hypothyreose, jedoch keine Normalisierung der GH- und PRL-Spiegel: weiterhin erhöhtes GH von 25,9 bis 42,6 ng/ml ohne Suppressibilität durch OGTT und PRL-Werte von 28,8 bis 85,7 ng/ml. Der postop. Panhypopituitarismus erfordert die Substitutionstherapie mit L-Thyroxin, Hydrocortison und Minirin. Postop. besteht eine bitemporale Hemianopsie mit beidseitiger temporaler Papillenblässe.

03/88 bis 10/88: Therapie mit Bromocriptin, unter langsamer Steigerung der Pravidel-Dosis bis zu 3x 5 mg/Tag weiter erhöhte GH-Spiegel bis 22 ng/ml und normalisierte PRL-Werte.

11/88 bis 08/89: Therapie mit Octreotid (Sandostatin bis zu 500 µg s.c. bzw. 24h kontinuierl. s.c.-Pumpinfusion) bewirkt zwar GH-Supprimierung, ist jedoch trotz Dosissteigerung nur ungenügend wirksam, weiterhin erhöhte GH-Spiegel und stark erhöhte IGF-1-Werte > 7,9 U/ml.

02/89 und 12/89: stereotaktische Radiotherapie in Schweden (70 Gy mit 4 mm Collimator re. bzw. 73 Gy für Tumorzentrum mit 8 mm Collimator re. und 4 mm li.) ohne Erfolg: GH-Spiegel bleiben erhöht zwischen 16-19 ng/ml, die IGF-1-Werte zwischen 5-6 U/ml, die PRL-Spiegel sind wieder erhöht auf 86-105 ng/ml. Im Verlauf Zunahme der typischen akromegalen Züge, v.a. vergrößerte Gesichtszüge und große Hände bei jetzt normalem Längenwachstum; in 09/90 zeigt das MRT intrasellär re. einen kleinen Tumorrest (< 1 cm).

01/91: Transspheoidale 2. OP (radikale Tumorentfernung) senkt die GH-Sekretion in den Normbereich, die PRL-Werte bleiben zunächst leicht erhöht um 30-40 ng/ml, fallen aber ab 03/93 in den oberen Normbereich und die IGF-1-Werte sind und bleiben normal-niedrig, ebenso IGFBP-3. Hinsichtlich der Gesichtsfelddefekte lassen sich keine Halbseitenausfälle mehr nachweisen. Im Verlauf - eher unabhängig - Entwicklung eines hirnrorganischen Psychosyndroms mit Lernbehinderung, das psychiatrische, schulische und heilpädagogische Betreuung erfordert.

Beobachtungszeitraum: 05/87 - 06/98 (11 Jahre)

Patient 19: (G.,J./w./ 10.10.1988)

Anamnese:

Bei der 8 4/12 Jahre alten Patientin besteht seit 2 Jahren eine starke Beschleunigung des Wachstums, sie leidet unter starkem Leistungsabfall, schnellem Ermüden, Antriebsarmut, diffusen Kopfschmerzen und Heißhungerattacken, seit 4 Monaten fällt ein starker Schweißgeruch auf; auffällig sind außerdem sehr große Füße (Schuhgröße 43) und Hände, grobe Gesichtszüge, große Nase und Ohrmuscheln, wulstige Lippen und ein vergrößerter Unterkiefer. Anamnestisch wird über das Abweichen eines Auges nach medial bei Müdigkeit berichtet. Ätiologisch bedeutsam ist eine vorliegende familiäre MEN-1 Erkrankung (bei Großvater und Urgroßvater mütterlicherseits Pankreastumoren).

Befund bei Stellung der Diagnose (03/97):

Länge: 158 cm (14 cm > 97. Perz.), Gewicht: 67 kg (7 kg > längenbezog. 97. Perzentile), KU: 55,5 cm

Auffälligkeiten: Akromegale Charakteristika (s.o.), Genua valga, geringgradige Papillenrandunschärfe rechts

MRT: Makroadenom intra-, supra- und parasellär (30 x 30 x 35 mm), lokal verdrängend

Rö.-Hand: Skeletalter (n.Bailey-Pinneau): 10 6/12 Jahre, leicht akzeleriert um 2 2/12 Jahre

Labor: GH basal: Werte über 75 ng/ml, kaum supprimierbar (auf min. 62 ng/ml) durch OGTT, auch GH im Urin stark erhöht mit 113-160 ng/g Krea; IGF-1-Werte stark erhöht auf über 1080 ng/ml, ebenso IGFBP-3 mit 10,9 µg/ml und PRL mit über 1500 ng/ml; die anderen Hypophysenpartialfunktionen sind nicht beeinträchtigt.

Therapie und Procedere:

ab 04/97: Präoperativer Versuch, mit einer Cabergolin- (spez. D₂-Dopaminagonist)-Therapie (seit 04/97) und einer Octreotid-Therapie (seit 08/97) die Tumorgröße zu reduzieren (ca. 10%) und die Hormonsekretion zu supprimieren, ist unzureichend.

10/97: Transkranielle subtotale Exstirpation des invasiv wachsenden Adenoms mit Komplikation von Hygrombildungen bds. temporoparietal 4 Wo. postop., die nach gescheiterter externer Ableitung eine dauerhafte Drainage nach peritoneal mittels subduroperitonealem Shunt mit PS-Medical-Mitteldruckventil erforderte. MRT 11/97 zeigt eine residuale paraselläre RF (1,5 cm).

Postoperativ zur Suppression der GH- und PRL-Sekretion der verbliebenen Tumorzellen Fortsetzung der medikamentösen Kombinationstherapie mit Cabergolin (Dostinex) 1x 0,5 mg/d und Octreotid (Sandostatin) 3x 100 µg s.c., welches auf das langwirkende Depot-Präparat Sandostatin-LAR 1x 30 mg/ 4 Wo. umgestellt wurde. Darunter weiterhin beschleunigtes Wachstum (11/97: 165 cm, 01/98: 166,6 cm), die hormonelle Aktivität des Resttumors lässt sich medikamentös nur vorübergehend und nicht vollständig supprimieren (11/97: GH 1,7 ng/ml, IGF-1 570 ng/ml, IGFBP-3 6,3 µg/ml, PRL 3,3 ng/ml; 01/98: GH 2,7 ng/ml, IGF-1 372 ng/ml, IGFBP-3 6,23 µg/ml, PRL 3,1 ng/dl), außerdem postoperative hyperalimentär (Hyperphagie durch Hypothalamus-Läsion) bedingte Gewichtszunahme und Entwicklung einer Adipositas permagna. Der Resttumor (MRT von 04/98: residuale RF mit max. Ausdehnung von 1,5 x 0,5 cm) blieb trotz medikamentöser Therapie hormonell aktiv. 07/98: Transspenoidale 2. OP (Teilresektion), postoperativ weiter erhöhte Werte für GH basal mit 5 ng/ml, stimulierbar bis auf 46,2 ng/ml im OGTT, ebenso erhöhtes IGF-1 537 ng/ml, IGFBP-3 8,87 µg/ml und PRL 11,8 ng/dl. MRT (08/98) unveränderte Befundkonstanz des Resttumors.

09/98 - 12/98: medikamentöse Therapie mit Sandostatin-LAR 30 mg/4 Wo., ab 12/98 wegen symptomatischer Cholezystolithiasis vorübergehend Umstellung auf Sandostatin 3x 100 µg s.c., Cabergolin (0,5 mg/2.Tag) und Ursodesoxycholsäure (400-0-800 mg).

01/99: Mit einer emotionalen Störung (Ängste, Selbstwertproblematik), der schweren Adipositas, Ataxie mit Fallneigung, Strabismus convergens links, anamnestic GF-Ausfälle 4-wöchige stationäre Rehabilitation, ab 03/99-11/00: MRT (07/99) unverändert supra- und links parasellär RF; unter Sandostatin-LAR 30 mg/4 Wo.; langfristig allmähliche Normalisierung der GH-, PRL-, IGF-1- und IGFBP-3-Werte.

Beobachtungszeitraum: 02/97 - 11/00 (3 9/12 Jahre)

Patient 20: (R.,T./m./ 01.11.1982)

Anamnese:

Bei dem 16 8/12 Jahre alten Patienten besteht seit 4 Jahren im Vergleich zu seinem eineiigen Zwillingbruder beschleunigtes Wachstum, auffällig sind relativ grobe Gesichtszüge sowie große Füße (Schuhgröße 48).

Befund bei Stellung der Diagnose (07/99):

Länge: 201 cm (8 cm > 97. Perz.), Gewicht: 83,5 kg (3 kg > altersbezog. 90. Perzentile)

Auffälligkeiten: Hochwuchs, grobe Gesichtszüge

MRT: Makroadenom mit supra- und li. parasellärer Ausdehnung (15 mm)

Labor: GH basal: 13,6 ng/ml, GH kaum supprimierbar durch OGTT (von 18,2 auf min. 14,5 ng/ml), IGF-1 934 ng/ml, IGFBP-3 5,5 mg/l.

Therapie und Procedere:

ab 09/99: präoperative einschleichende Therapie mit Sandostatin-Analoga (bis 3x 100 µg/d s.c. bzw. Umstellung auf Sandostatin-LAR Monatsdepot bis 20mg i.m.) mit diskreten gastrointestinalen NW, bewirkt keinen Abfall von GH und Wachstumsfaktoren, sowie keine Tumorverkleinerung.

01/00: Transspenoidale OP mit bereits intraoperativem GH-Abfall von 33 auf 4,3 ng/ml, an den Folgetagen

GH-Werte zwischen 0,5 - 1,6 ng/ml, normalisiertes IGF-1 und IGFBP-3.

04/00: postoperativ normalisierte Hormonwerte: GH 0,83 ng/ml, IGF-1 312 ng/ml, IGFBP-3 33,9 mg/l, PRL 2,6 ng/ml ohne hypothalamo-hypophysäre Funktionsstörung.

Beobachtungszeitraum: 07/99 - 04/00 (9/12 Jahre).

Patient 21: (S.,D./m./ 22.04.1990)

Anamnese:

Bei dem 10 1/12 Jahre alten Patienten besteht seit 2-3 Jahren beschleunigtes Wachstum, weiterhin anamnestisch keine Auffälligkeiten, außer daß er "schon immer verstärkten Appetit" habe.

Befund bei Stellung der Diagnose (05/00):

Länge: 162,7 cm (9 cm > 97. Perz.), Gewicht: 48,5 kg (längenbezog. 50. Perzentile), KU: 54,5 cm

Auffälligkeiten: keine neben Hochwuchs

Rö.-Hand: Skeletalter (n. Bailey-Pinneau): 11 6/12 Jahre, leicht akzeleriert um 1 1/2 Jahre

MRT: Mikroadenom (8 mm) mit intra- und suprasellärer Ausdehnung, Rö.: keine Sellavergrößerung

Labor: GH basal: 28,1 ng/ml, paradox stimulierbar bis auf 45,8 ng/ml im OGTT, erhöhte Wachstumsfaktoren mit IGF-1 740 ng/ml und IGFBP-3 5,2 mg/l, PRL im Normbereich, übrige Hormone im Normbereich, bis auf eine Schwäche der ACTH- und Cortisol-Bildung waren die Achsen der anderen HVL-Funktionstests normal; gestörte Glukosetoleranz.

Therapie und Procedere:

ab 05/00: präoperative Octreotid-Therapie mit Sandostatin-LAR Monatsdepot (zunächst 10 mg über 3 Monate, dann) 20 mg i.m. ohne Nebenwirkungen, darunter zunächst Abfall des GH (auf Werte von 5-10 ng/ml, jedoch nie im Normbereich und im Verlauf tendentiell wieder ansteigend), IGF-1 (unter 400 ng/ml, jedoch nie Normalwerte und eher wieder ansteigend) und IGFBP-3 (wieder ansteigend in den obersten Normbereich), jedoch längerfristig kein ausreichend befriedigender Therapieeffekt erreichbar. Normalisierung der Cortisolwerte unter Sandostatintherapie. Klinisch ist weiter eine erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit zu beobachten (5 cm/6 Mon.).

04/01: MRT zeigt eine deutliche Größenabnahme des Tumors auf einen Durchmesser von ca. 5 mm

05/01: Transspheoidale OP mit komplikationslosem Verlauf und postoperativ normalisierten Werten für GH, IGF-1 (obere Norm), IGFBP-3 und andere HVL-Funktionen.

08/01: auch 3 Mon. postop. normalisiertes GH um 1 ng/ml, im Arginin-Test regelrecht stimulierbar bis max. 16,5 ng/ml, IGF-1 mit 300 µg/nl (90. P.) und IGFBP-3 mit 3,3 mg/l (75. P.).

Beobachtungszeitraum: ab 05/00 - 08/01 (1 3/12 Jahre).

Patient 22: (Ü.,S./w./19.07.1994)

Anamnese:

Bei der 3 5/12 Jahre alten Patientin besteht seit ca. 2 1/4 Jahren beschleunigtes Wachstum, seit 9 Monaten gelegentlich eitrig oder blutiger Ausfluß aus beiden Mammae, der immer spontan sistierte, sowie gelegentlich Hyperhidrosis und laut Eltern vermehrt aggressives Verhalten.

Befund bei Stellung der Diagnose (12/97):

Länge: 109 cm (2 cm > 97. Perz.), Gewicht: 31,8 kg (11 kg > längenbezog. 97. Perzentile), KU: 55,5 cm

Auffälligkeiten: Hochwuchs, bds. vergrößerte Brustdrüsen, Adipositas, Aggressivität, Adynamie (?)

Rö.-Hand: Skeletalter altersentsprechend normal

MRT: Makroadenom (2,7cm) mit intra- und suprasellärer Ausdehnung, mit Sellavergrößerung

Labor: GH basal: 122 ng/ml, IGF-1 830 ng/ml und IGFBP-3 6,2 mg/l, PRL 590 (bzw. 1072) ng/ml, übrige HVL-Funktionen unauffällig.

Therapie und Procedere:

ab 12/97: präoperativer Therapieversuch mit Pravidel (1,25 mg-0-2,5 mg) ohne Einfluss auf die weiter stark erhöhten GH- und Wachstumsfaktorenwerte mit leichtem Abfall der stark erhöhten PRL-Werte, aber mit deutlicher Rückbildung des Ausflusses aus den Mammae und des Schwitzens, in MRT-Kontrollen keine Größenänderung des Tumors.

02/98: Transspheoidale komplette Adenomresektion mit postoperativ im Verlauf niedrigen Werten für GH (< 1 ng/ml), IGF-1, IGFBP-3 und PRL, sowie einer deutlich reduzierten Wachstumsgeschwindigkeit und Normalisierung des Gewichts, jedoch mit der Komplikation eines Panhypopituitarismus (Diabetes insipidus centralis, zentrale Hypothyreose, sek. NNR-Insuffizienz), der eine dauerhafte Substitutionstherapie mit Minirin, L-Thyroxin und Hydrocortison erfordert. Postoperativ Probleme mit chron.-rezidivierenden Sinusitiden.
05/98-12/00: GH < 1 (0,2-0,6) ng/ml, IGF-1 11-39 ng/ml (< 5. P.), IGFBP-3 1,2-2 mg/l (5. P.), PRL max. 3,7 ng/ml, keine ausreichende Stimulierbarkeit von GH durch Arginin bzw. Insulin mit Werten < 1 ng/ml. Es ist zu vermuten, daß eine GH-Substitution, sowie später eine Sexualsteroidhormon-Therapie erforderlich sein wird.

Beobachtungszeitraum: ab 12/97 - 01/01 (3 Jahre).

Patient 23: (B.,K./m./14.10.1988)

Anamnese:

Bei dem 6 7/12 Jahre alten Patienten besteht seit ca. 2 Jahren beschleunigtes Wachstum, die Schuhgröße hat in dieser Zeit von 35 auf 39 zugenommen, neu sind „Wachstumsschmerzen“ unterhalb des Kniegelenks und verstärkter Schweißgeruch aufgefallen.

Befund bei Stellung der Diagnose (05/95):

Länge: 150 cm (18 cm > 97. Perz.), Gewicht: 46,6 kg (längenbezog. 97. Perzentile), KU: 55 cm
Auffälligkeiten: Hochwuchs, große Füße, Klinodaktylie, CAL-Flecken, knöcherne Dysplasie des occipitalen Schädelknochens. Das Vorliegen eines McCune-Albright-Syndromes wird durch Nachweis weiterer fibröser Dysplasieherde bestätigt.

Rö.-Hand: Skeletalter (n.Bailey-Pinneau): 10 Jahre, akzeleriert um 3 1/2 Jahre

MRT: Makroadenom (1,8 cm) mit intra- und suprasellärer Ausdehnung

Labor: GH basal: 44,9 ng/ml mit ungenügender Suppression auf 37 ng/ml im OGTT, IGF-1 753 ng/ml und IGFBP-3 5,4 mg/l, PRL 1316 mU/ml (präop. 43,46 ng/ml), übrige HVL-Funktionen unauffällig.

Es wurde eine Gs α -Mutation als pathogenetischer Faktor des gemischt GH- und PRL-produzierenden Adenoms diagnostiziert.

Therapie und Prozedere:

06-08/95: präoperativer Therapieversuch mit Sandostatin (3x100 μ g/d) bewirkt eine Tumorschrumpfung um ca. 20% und eine z.T. zystische Umwandlung (MRT 07/95), eine leichte Suppression von GH, PRL und Wachstumsfaktoren und eine abnehmende Wachstumsgeschwindigkeit.

08/95: Transspheoidale OP mit perioperativer GH-Messung (bei einem GH-Abfall von 40 auf Werte um 20 ng/ml Verdacht auf unvollständige Entfernung des Tumors bzw. Tumorest, daher erweiterte Resektion, die zu Blutung, Liquorrhoe und weiterhin unzureichendem GH-Abfall führt). Postoperativ sprechen weiterhin erhöhte GH-Werte zwischen 10-16 ng/dl, die im OGTT nicht wesentlich supprimierbar sind, für einen Tumorest; im MRT ist kein Tumorest abgrenzbar; die postoperativen PRL-Werte liegen mit 4,26 ng/ml im Normbereich.

10/00: Unter postoperativer Fortsetzung der Sandostatin-Therapie über 5 Jahre weiterhin erhöhte GH- und IGF-1-Werte mit 6,9 ng/ml bzw. 620 μ g/l, jedoch Wachstum entlang der 97. Perz.. Anschließend Umstellung auf Sandostatin-LAR Monatsdepot mit nach 1 Jahr normalisiertem basalen GH von 1 ng/ml und PRL von 305 mU/l, aber noch erhöhtem IGF-1 von 722 μ g/l und IGFBP-3 von 4,8 mg/l. Die Therapie wird daher bis auf weiteres fortgesetzt.

Beobachtungszeitraum: ab 05/95 - 01/02 (6 9/12 Jahre).

Patient 24: (R.,J./m./15.12.1981)

Anamnese:

Bei dem 15 6/12 Jahre alten Patienten besteht seit über 5 Jahren beschleunigtes Wachstum, vor 2 Jahren habe er noch die Größe seines Bruders von ca. 184 cm gehabt, mit 8 Jahren trug er Schuhgröße 43, jetzt Größe 51-52, verstärkter Appetit. Er gibt selten migräneartige Kopfschmerzen und Einschlafstörungen an.

Befund bei Stellung der Diagnose (06/97):

Länge: 204 cm (15 cm > 97. Perz.), Gewicht: 91,7 kg (10 kg > altersbezog. 97. Perzentile), KU: 55,5 cm

Auffälligkeiten: exzessiver Hochwuchs, große Füße, Hände, Nase

Rö.-Hand: Skeletalter altersentsprechend normal

MRT: Makroadenom („mittelgroß“) mit intra- und suprasellärer Ausdehnung

Labor: GH basal: 26 ng/ml, nicht supprimierbar im OGTT, IGF-1 806 ng/ml und IGFBP-3 6,2 mg/l, übrige HVL-Funktionen unauffällig (einschließlich PRL mit 6,4 ng/ml)

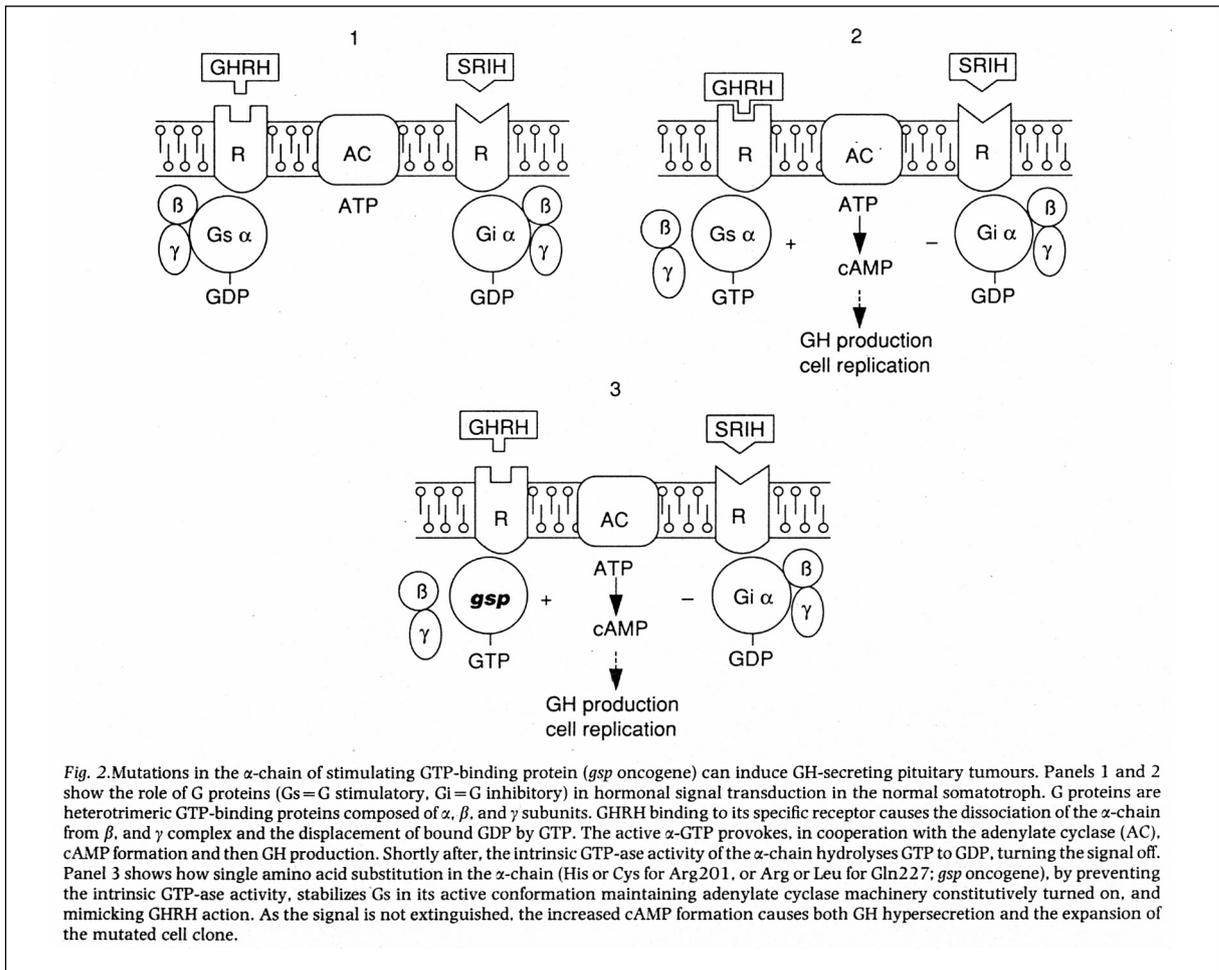
Therapie und Procedere:

Hormondiagnostik präoperativ: GH > 45 ng/ml, IGF-1 > 1035 ng/ml, IGFBP-3 9 mg/l, PRL normal

08/97: Transsphenoidale Adenomresektion mit intraoperativer GH-Messung (während der Tumorausräumung GH-Werte >120 ng/ml, die auf ein Plateau von 20 ng/ml abfielen, so daß noch weiteres Hypophysengewebe entfernt wurde, danach sank das GH auf 2,1 ng/ml ab), postoperativ unkomplizierter Verlauf mit niedrig-normalisierten GH-Werten von 2,1 bzw. < 0,5 ng/ml, IGF-1 mit 393 ng/ml und IGFBP-3 mit 4,4 mg/l im Normbereich, ebenso Normalwerte für ACTH, Cortisol und PRL.

Beobachtungszeitraum: ab 06/97 - 09/97 (4 Monate)

Pathogenese von Hypophysenadenomen (24)



GH-Funktionsdiagnostik

Nr.	Initialen	GH-Suppressionstests		GH-Stimulationstests			GH-Profil Nacht/24h Profil
		TRH-Test	Pravidel-Test	Aginin-Test	Insulin-Test	(TRH-) LHRH-Test	
1	M.,A.	paradox stimulierbar					[ng/ml] 10-18
2	Ö.,M.	paradox stimulierbar		Sekretionsstarre			37-57
3	G.,P.						
4	G.,A.	paradox stimulierbar					10-15 (starr)
5	H.,F.						
6	A.,J.	paradox stimulierbar	keine wesentl. Suppr.				52-86
7	L.,T.	paradox stimulierbar	keine wesentl. Suppr.		Anstieg		16-21 (starr)
8	S.,K.						
9	A.,S.	paradox stimulierbar					
10	L.,T.	paradox stimulierbar		Anstieg	Anstieg		30-131
11	C.,M.			Anstieg	Anstieg		
12	T.,B.						
13	F.,L.			Anstieg	Anstieg		
14	W.,E.						
15	K.,G.	paradox stimulierbar		Anstieg			29-50
16	K.,M.	keine pathologische Stimulation			keine Stimulation	keine Stimulation	
17	S.,E.	paradox stimulierbar		Anstieg	Anstieg		bis 20
18	E.,S.	paradox stimulierbar			Anstieg		
19	G.,J.						
20	R.,T.						
21	S.,D.				minimaler Anstieg		
22	Ü.,S.						
23	B.,K.						
24	R.,J.						
		patholog. Stimulation bei 10 von 11		Stimulation bei 5 von 6	Stimulation bei 7 von 8		kein normales Sekretionsmuster bei 8 von 8

VII. Literaturverzeichnis

1. Albertsson-Wikland, K., Rosberg, S.: Functional Endocrinologic Diagnostics in Children and Adolescents, Methods of Evaluating Spontaneous Growth Hormone Secretion. J&J-Verlag, Mannheim: 1992; 76-100
2. Arafah, B.M., Brodkey, J.S., Kaufman, B., Velasco, M., Manni, A., Pearson, O.H.: Transsphenoidal Microsurgery in the Treatment of Acromegaly and Gigantism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1980; Vol. 50, No.3: 578-586
3. Barkan, A.L., Halasz, I., Dornfeld, K.J., Jaffe, C.A., deMott Friberg, R., Chandler, W.F., Sandler, H.M.: Pituitary Irradiation is Ineffective in Normalizing Plasma Insulin-Like Growth Factor I in Patients with Acromegaly. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1997; Vol. 82, No.10: 3187-3191
4. Barkan, A.L., Beitins, I.Z., Kelch, R.P.: Plasma Insulin-Like Growth Factor-I/ Somatomedin-C in Acromegaly: Correlation With the Degree of Growth Hormone Hypersecretion. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1988; Vol. 67, No.1: 69-73
5. Baumann, G.: Acromegaly. Endocrinology and Metabolism Clinics, 1987; Vol. 16, No.3: 685-701
6. Behrman R.E., Kliegman, R.M., Jenson, H.B.: Nelson Textbook of Pediatrics, Saunders, Philadelphia, 2000, 16th ed.
7. Bengtsson, B.-A., Brummer, R.-J., Bosaeus, I.: Growth Hormone and Body Composition. Hormone Research, 1990; 33, Suppl. 4: 19-24
8. Bertrand, J., Rappaport, R., Sizonenko, P.: Pediatric Endocrinology: physiology, pathophysiology & clinical aspects. Williams & Wilkins Verl., Baltimore: 1993, 2. Aufl.
9. Bidlingmaier, M., Wu, Z., Strasburger, C.J.: Pegvisomant: Erster Wachstumshormon-Rezeptorantagonist. Deutsches Ärzteblatt, 2001; Jg. 98, Heft 9: 421-422
10. Biermasz, N.R., van Dulken, H., Roelfsema, F.: Ten-Year Follow-Up Results of Transsphenoidal Microsurgery in Acromegaly. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2000; Vol. 85, No.12: 4596-4602
11. Blum, W.F., Ranke, M.B.: Use of Insulin-Like-Growth Factor-Binding Protein 3 for the Evaluation of Growth Disorders. Horm Res 1990; 33 (Suppl.4), 31-37
12. Blum, W.F.: Functional Endocrinologic Diagnostics in Children and Adolescents, Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins. J&J-Verlag, Mannheim: 1992; 102-117
13. Blumberg, D.L., Sklar, C.A., David, R., Rothenberg, S., Bell, J.: Acromegaly in an Infant. Pediatrics, 1989, Vol. 83, No.6: 998-1002
14. Buchfelder, M.: Effekte der postoperativen Radiotherapie para- und suprasellärer Hypophysenadenome. Diss. Erlangen-Nürnberg, 1984
15. Buchfelder, M.: Prognostische Faktoren bei hormonaktiven Hypophysenadenomen: Klinische und experimentelle Untersuchungen. Zuckschwerdt Verl., München: 1993
16. Colao, A., Merola, B., Ferone, D., Lombardi, G.: Extensive Personal Experience - Acromegaly. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1997; Vol. 82, No.9: 2777-2782
17. Daubenschütz, I.: Behandlungsergebnisse bei operierten und bestrahlten Hypophysenadenomen. Diss. München, 1977
18. Daughaday, W.H.: Pituitary Gigantism. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 1992; Vol. 21, No.3: 633-647

19. Dubuis, J.-M., Deal, C.L., Drews, R.T., Goodyer, C.G., Lagacé, G., Asa, S.L., Van Vliet, G., Collu, R.: Mammosomatotroph adenoma causing gigantism in an 8-year old boy: a possible pathogenetic mechanism. *Clinical Endocrinology*, 1995; 42: 539-549
20. Duncan, E., Wass, J.A.H.: Investigation protocol: Acromegaly and its investigation. *Clinical Endocrinology*, 1999; 50: 285-293
21. Enderle, A., Unverfehrt, G.: Die historische Bildpostkarte als Zeugnis menschlicher Wachstumsstörungen. *Osteologie*, 1999; Band 8, Suppl. II
22. Ezzat, S., Horvath, E., Harris, A.G., Kovacs, K.: Morphological Effects of Octreotide on Growth Hormone-Producing Pituitary Adenomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1994; Vol. 79, No.1: 113-118
23. Ezzat, S., Snyder, P.J., Young, W.F., Boyajy, L.D., Newman, C.B., Klibanski, A., Molitch, M.E., Boyd, A.E., Sheeler, L., Cook, D.M., Malarkey, W.B., Jackson, I., Lee Vance, M., Thorner, M.O., Barkan, A., Frohman, L.A., Melmed, S.: Octreotide Treatment of Acromegaly - A Randomized, Multicenter Study. *Annals of Internal Medicine*, 1992; 117: 711-718
24. Faglia, G.: Epidemiology and pathogenesis of pituitary adenomas. *Acta Endocrinologica*, 1993; Vol. 129, Suppl.1: 1-5
25. Fahlbusch, R., Giovanelli, M., Buchfelder, M., Losa, M. et al.: Advances in the medical and surgical treatment of pituitary adenomas: The role of long-acting somatostatin analogs. *J. Endocrinol. Invest.*, 1993; 16: 449-460
26. Fahlbusch, R., Honegger, J., Buchfelder, M.: Acromegaly - The Place of the Neurosurgeon. *Metabolism*, 1996; Vol. 45, No.8, Suppl. 1: 65-66
27. Favre, L., Rogers, L.M., Cobb, C.A., Rabin, D.: Gigantism Associated with a Pituitary Tumour Secreting Growth Hormone and Prolactin and Cured by Transsphenoidal Hypophysectomy. *Acta Endocrinologica*, 1979; 91:193-200
28. Felix, I.A., Horvath, E., Kovacs, K., Smyth, H.S., Killinger, D.W., Vale, J.: Mammosomatotroph adenoma of the pituitary associated with gigantism and hyperprolactinemia. A morphological study including immunoelectron microscopy. *Acta Neuropathologica*, 1986; 71: 76-82
29. Frisch, H., Waldhauser, F.: *Functional Endocrinologic Diagnostics in Children and Adolescents, Diagnosis of Growth Hormone Excess.* J&J-Verlag, Mannheim: 1992; 118-126
30. Frohman, L.A.: Acromegaly: What Constitutes Optimal Therapy?. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1996; Vol. 81, No.2: 443-445
31. Frohman, L.A.: Therapeutic Options in Acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1991; Vol. 72, No.6: 1175-1181
32. Furlanetto, R.W.: Insulin-Like Growth Factor Measurements in the Evaluation of Growth Hormone Secretion. *Hormone Research*, 1990; 33, Suppl. 4: 25-30
33. Gadelha, M.R., Prezant, T.R., Une, K.N., Glick, R.P., Moskal, S.F., Vaisman, M., Melmed, S., Kineman, R.D., Frohman, L.A.: Loss of Heterozygosity on Chromosome 11q13 in Two Families with Acromegaly/Gigantism Is Independent of Mutations of the Multiple Endocrine Neoplasia Type I Gene. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999; Vol. 84, No.1: 249-255
34. Gelber, S.J., Heffez, D.S., Donohoue, P.A.: Pituitary gigantism caused by growth hormone excess from infancy. *The Journal of Pediatrics*, 1992; 120: 931-934
35. Grass, P., Marbach P., Bruns, C., Lancranjan, I.: Sandostatin® LAR® (microencapsulated octreotide acetate) in Acromegaly: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Relationships. *Metabolism*, 1996; Vol. 45, No.8, Suppl. 1: 27-30

36. Grinspoon, S., Clemmons, D., Swearingen, B., Klibanski, A.: Serum Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-3 Levels in the Diagnosis of Acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1995; Vol. 80, No.3: 927-933
37. Hall, R., Evered, C.M.: *Endokrinologie*. Ullstein Mosby Verlag, Berlin, 1994
38. Halse, J., Harris, A.G., Kvistborg, A., Kjartansson, O., Hanssen, E., Smiseth, O., Djosland, O., Hass, G., Jervell, J.: A Randomized Study of SMS 201-995 Versus Bromocriptine Treatment in Acromegaly: Clinical and Biochemical Effects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1990; Vol. 70, No.5: 1254-1261
39. Harris, A.G.: *Acromegaly and its management*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia: 1996
40. Hartman, M.L., Veldhuis, J.D., Lee Vance, M., Faria, A.C.S., Furlanetto, R.W., Thorner, M.O.: Somatotropin Pulse Frequency and Basal Concentrations Are Increased in Acromegaly and Are Reduced by Successful Therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1990; Vol. 70, No.5: 1375-1384
41. Hartog, M.: *Acromegaly and Gigantism*. *The Practitioner*, 1980; Vol. 224: 149-151
42. Hauffa, B.P.: *Wachstumshormon und Steroide, Pubertätsentwicklung, Ausgewählte Beiträge zu aktuellen klinisch-endokrinologischen Themen*. Verl. Dokument + Bild, 1997: 37-59
43. Hayles, A.B.: *Gigantism*. *Pediatric Annals*, 1980; 9 (4): 163-169
44. Hesse, V.: *Wachstum und Reifung, Sonderdruck aus Endokrinologie - Grundlagen, Klinik, Praxis*. Gustav Fischer Verlag, Jena: 105-131 und 628-644
45. Hindmarsh, P.C., Pringle, P.J., Brook, C.D.G.: The 24-hour growth hormone secretion in a boy with gigantism. *Acta Endocrinologica*, 1988; 117: 403-408
46. Ho, K.Y., Weissberger, A.J.: *Secretory Patterns of Growth Hormone According to Sex and Age*. *Hormone Research*, 1990; 33, Suppl. 4: 7-11
47. Ho, P.J., Jaffe, C.A., Friberg, R.D., Chandler, W.F., Barkan, A.L.: Persistence of Rapid Growth Hormone (GH) Pulsatility after Successful Removal of GH-Producing Pituitary Tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1994; Vol. 78, No.6: 1403-1410
48. Iwatani, N., Kodama, M., Seto, H.: A Child with Pituitary Gigantism and Precocious Adrenarche: Does GH and/or PRL Advance the Onset of Adrenarche?. *Endocrinol. Japon.*, 1992; 39: 251-257
49. Jaquet, P., Guibout, M., Jaquet, C., Grisoli, F., Devolx, B.C., Dumas, D., Jaques, B.: Circadian Regulation of Growth Hormone Secretion After Treatment in Acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1980; Vol. 50, No.2: 322-328
50. Joseph, K., Stapp, J., Skamel, H.-J., Höffken, H., Neuhaus, C., Lenze, H., Trautmann, M.E., Arnold, R.: *Somatostatin-Rezeptorzintigraphie: Ein neuer erfolgversprechender Weg in der Tumordiagnostik*. *Deutsches Ärzteblatt*, 1994; 91, Heft 19: 1017-1021
51. Kaltsas, G.A., Isidori, A.M., Florakis, D., Trainer, P.J., Camacho-Hubner, C., Afshar, F., Sabin, I., Jenkins, J.P., Chew, S.L., Monson, J.P., Besser, G.M., Grossman, A.B.: Predictors of the Outcome of Surgical Treatment in Acromegaly and the Value of the Mean Growth Hormone Day Curve in Assessing Postoperative Disease Activity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001; Vol. 86, No.4: 1645-1652
52. Kane, L.A., Leinung, M.C., Scheitauer, B.W., Bergstralh, E.J., Laws, E.R., Groover, R.V., Kovacs, K., Horvath, E., Zimmerman, D.: *Pituitary Adenomas in Childhood and Adolescence*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1994; Vol. 79, No.4: 1135-1141

53. Kleber, J.: Erfahrungen mit der transspenoidalen Operation von hormonaktiven Hypophysenadenomen. Diss. München, 1976
54. Kreutzer, J., Vance, M.L., Lopes, M.B.S., Laws, E.R.: Surgical Management of GH-Secreting Pituitary Adenomas: An Outcome Study Using Modern Remission Criteria. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001; Vol. 86, No.9: 4072-4077
55. Lamberts, S.W.J., de Herder, W.W., Kwekkeboom, D.J., vd Lely, A.J., Nobels, F.R.E., Krenning, E.P.: Current tools in the diagnosis of pituitary adenomas. *Acta Endocrinologica*, 1993; Vol. 129, Suppl.1: 6-12
56. Lamberts, S.W.J.: Somatostatin Analogs: Their Role in the Treatment of Growth Hormone Hypersecretion and Excessive Body Growth. *Growth Regulation*, 1991; 1: 3-10
57. Lancranjan, I., Bruns, C., Grass, P., Jaquet, P., Jervell, J., Kendall-Taylor, P., Lamberts, S.W.J., Marbach, P., Orskov, H., Pagani, G., Sheppard, M., Simionescu, L.: Sandostatin® LAR®: A Promising Therapeutic Tool in the Management of Acromegalic Patients. *Metabolism*, 1996; Vol. 45, No.8, Suppl. 1: 67-71
58. Lee Vance, M., Harris, A.G.: Long-term Treatment of 189 Acromegalic Patients With the Somatostatin Analog Octreotide. *Arch. Intern. Med.*, 1991; 151: 1573-1578
59. Lely, van der, A.J., deHerder, W.W., Lamberts, S.W.J.: The Role of Radiotherapy in Acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997; Vol. 82, No.10: 3185-3186
60. Lightner, E.S., Winter, J.S.D.: Treatment of juvenile acromegaly with bromocriptine. *The Journal of Pediatrics*, 1981; Vol. 98, No.3: 494-496
61. Lissett, C.A., Peacey, S.R., Laing, I., Tetlow, L., Davis, J.R.E., Shalet, S.M.: The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone (GH) secreting adenoma. *Clinical Endocrinology*, 1998; 49 (5): 653-657
62. Liuzzi, A., Dallabonzana, D., Oppizi, G., Petroncini, M.M., Cozzi, R., Chiodini, P.G.: Behandlung der Akromegalie mit Sandostatin. *Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel*, 1990; 11: 17-21
63. Losa, M., Oeckler, R., Schopohl, J., Müller, O.-A., Alba-Lopez, J., v.Werder, K.: Evaluation of selective transspenoidal adenomectomy by endocrinological testing and somatomedin-C measurement in acromegaly. *J. Neurosurg.*, 1989, Vol. 70: 561-567
64. Losa, M., Schopohl, J., Mehlretter, G., Müller, O.-A., v.Werder, K.: Klinische Bedeutung der Somatomedin-C-Bestimmung bei der Akromegalie vor und nach Behandlung. *Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel*, 1990; 11: 11-16
65. Lu, P.W., Silink, M., Johnston, I., Cowell, C.T., Jimenez, M.: Pituitary gigantism. *Archives of Disease in Childhood*, 1992; 67: 1039-1041
66. Lüdecke, D.K., Herrmann, H.-D., Schulte, F.J.: Special Problems with Neurosurgical Treatment of Hormone-Secreting Pituitary Adenomas in Children. *Prog. Exp. Tumor Res.*, 1987; Vol. 30: 362-370
67. Massoud, A.F., Powell, M., Williams, R.A., Hindmarsh, P.C., Brook, C.G.D.: Transspenoidal surgery for pituitary tumours. *Archives of Disease in Childhood*, 1997; 76: 398-404
68. McCord, M.W., Buatti, J.M., Fennell, E.M., Mendenhall, W.M., Marcus, R.B., Rhoton, A.L., Grant, M.B., Friedman, W.A.: Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae. *Int. J. Radiation Oncology Biology Physics*, 1997; Vol. 39, No.2: 437-444
69. Melmed, S., Jackson, I., Kleinberg, D., Klibanski, A.: Current Treatment Guidelines for Acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998; Vol. 83, No.8: 2646-2651

70. Melmed, S.: Acromegaly. *Metabolism: Clin. and Exp.*, 1996; 45 (Suppl. 1): 51-52
71. Melmed, S.: Acromegaly. *The New England Journal of Medicine*, 1990; Vol.322, No.14: 966-975
72. Melmed, S.: Medical management of acromegaly - what and when?. *Acta Endocrinologica*, 1993; Vol. 129, Suppl.1: 13-17
73. Miyakawa, M., Saji, M., Tsushima, T., Wakai, K., Shizume, K.: Thyroid Volume and Serum Thyroglobulin Levels in Patients with Acromegaly: Correlation with Plasma Insulin-Like Growth Factor I Levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1988; Vol. 67, No.5: 973-977
74. Miyazaki, R., Yoshida, T., Sakane, N., Yasuda, T., Umekawa, T., Kondo, M., Shimatsu, A., Hizuka, N., Sano, T.: Acromegalic Gigantism with Low Serum Level of Growth Hormone and Elevated Serum Insulin-Like Growth Factor-1. *Internal Medicine*, 1995; Vol. 34, No.3: 183-187
75. Moran, A., Asa, S.L., Kovacs, K., Horvath, E., Singer, W., Sagman, U., Reubi, J.-C., Wilson, C.B., Larson, R., Pescovitz, O.H.: Gigantism due to pituitary mammosomatotroph Hyperplasia. *The New England Journal of Medicine*, 1990; Vol. 323, No.5: 322-327
76. Müller-Schaaf, B.: Das Verhalten des Prolaktins, des Wachstumshormons und des Thyreotropins vor und nach Operation eines Hypophysenadenoms. Diss. Tübingen, 1983
77. Nantö-Salonen, K., Koskinen, P., Sonninen, P., Toppari, J.: Suppression of GH secretion in pituitary gigantism by continuous subcutaneous octreotide infusion in a pubertal boy. *Acta Paediatrica*, 1999; 88: 29-33
78. Newman, C.B., Melmed, S., Snyder, P.J., Young, W.F., Boyajy, L.D., Levy, R., Stewart, W.N., Klibanski, A., Molitch, M.E., Gagel, R.F., Boyd, A.E., Sheeler, L., Cook, D., Malarkey, W.B., Jackson, I., Lee Vance, M., Thorner, M.O., Ho, P.J., Jaffe, C.A., Frohman, L.A., Kleinberg, D.L.: Safety and Efficacy of Long Term Octreotide Therapy of Acromegaly: Results of a Multicenter Trial in 103 Patients - A Clinical Research Center Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1995; Vol. 80, No.9: 2768-2775
79. Nistor, R.: Kernresonanztomographie von Hypophysenadenomen: Bedeutung für Diagnose und Therapie. Diss. München, 1990
80. Oeckler, R., Fink, U., Müller, O.A., v.Werder, K.: Neue Methoden in Diagnostik und Therapie der Hypophysenadenome - Kernspintomographie und Laserchirurgie. *Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel*, 1990; 11: 6-10
81. Palitzsch, D.: *Jugendmedizin*. Urban & Fischer Verl., München, 1999, 1. Auflage
82. Peacey, S.R., Toogood, A.A., Veldhuis, J.D., Thorner, M.O., Shalet, S.M.: GH secretory pattern in 'cured' acromegalic patients. *International Growth Monitor*, 2002; Vol.12, No.1: 26-28
83. Perheentupa, J., Somersalo, H., Pelkonen, R.: Patients with acromegaly come from tall families. *Acta Endocrinol.*, 1986; 114: 174-177
84. Plöckinger, U., Reichel, M., Fett, U., Saeger, W., Quabbe, H.-J.: Preoperative Octreotide Treatment of Growth Hormone-Secreting and Clinically Nonfunctioning Macroadenomas: Effect on Tumor Volume and Lack of Correlation with Immunohistochemistry and Somatostatin Receptor Scintigraphy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1994; Vol. 79, No.5: 1416-1423
85. Prader, A., Largo, R.H., Molinari, L., Issler, C.: Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age, First Zurich Longitudinal Study of Growth and Development. *Helvetica Paediatrica Acta*, 1989, Suppl.52: S. 1-125
86. Quabbe, H.-J., Landgraf, R., Müller, O.-A., von zur Mühlen, A.: Rationelle Diagnostik in der Endokrinologie einschließlich Diabetologie und Stoffwechsel, Hypothalamus und Hypophyse, Erkrankungen der Hypophyse. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1997: 8-29

87. Quabbe, H.-J., Müller, O.-A., Oelkers, W., Willig, R.P.: Rationelle Diagnostik in der Endokrinologie einschließlich Diabetologie und Stoffwechsel, Hypothalamus und Hypophyse. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1993: 1-41
88. Quabbe, H.-J., Plöckinger, U.: Metabolic Aspects of Acromegaly and Its Treatment. *Metabolism*, 1996; Vol. 45, No.8, Suppl.1: 61-62
89. Quabbe, H.-J., Schaffert, S.: Akromegalie, Diagnose und Therapie heute. Dokumentation einer klinisch-wissenschaftlichen Fallkonferenz, Freiburg, 1998
90. Quabbe, H.-J., Treatment of Acromegaly by transsphenoidal Operation, 90-Yttrium Implantation and Bromocriptine: Results in 230 Patients. *Clinical Endocrinology*, 1982; 16: 107-119
91. Rabl, W.: Zur Geschichte des Riesenwuchses. *Pädiatrische Praxis*, 1991; 42: 73-87
92. Rähn, T., Thorén, M.: Radiosurgery in Pituitary Adenomas. *Advances in the Biosciences*, 1988; Vol. 69: 451-452
93. Ranke, M.B., Haber, P.: Functional Endocrinologic Diagnostics in Children and Adolescents, Growth Hormone Stimulation Tests. J&J-Verlag, Mannheim, 1992: 61-75
94. Ritzen, E.M., Wettrell, G., Davies, G., Grant, D.B.: Management of pituitary gigantism, The Role of Bromocriptine and Radiotherapy. *Acta Paediatr. Scand.*, 1985; 74: 807-814
95. Rosenstock, J., Doyle, F.H., Hall, R., Mashiter, K., Joplin, G.F.: Childhood Acromegaly successfully treated with interstitial irradiation using Yttrium-90. *Acta Paediatr. Scand.*, 1982; 71: 851-855
96. Rush, S., Cooper, P.R.: Symptom resolution, tumor control, and side effects following postoperative radiotherapy for pituitary adenomas. *Int. J. Radiation Oncology Biology Physics*, 1997; Vol. 37, No.5: 1031-1034
97. Saxena, K.M., Crawford, J.D.: Acromegalic gigantism in an adolescent girl. *The Journal of Pediatrics*, 1963; Vol. 62, No.5: 660-664
98. Schmitz, P.: Hypophysenadenome - Katamnestiche Untersuchungen an 100 Fällen mit besonderer Berücksichtigung der suprasellären Ausdehnung und der Rezidivhäufigkeit. Diss. Mainz, 1974
99. Sheppard, M.C., Stewart, P.M.: Treatment Options for Acromegaly. *Metabolism*, 1996; Vol. 45, No.8, Suppl.1: 63-64
100. Shimon, A., Melmed, S.: Genetic Basis of endocrine disease, Pituitary Tumor Pathogenesis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997; Vol. 82, No.6: 1675-1680
101. Simon, C., Barthels, M.: Pädiatrie: Lehrbuch für Kinderheilkunde. Schattauer Verlag, Stuttgart: 1991; 6., überarb. u. erw. Aufl.
102. Sotos, J.F.: Overgrowth. *Clinical Pediatrics*, 1996; 35: 579-590
103. Spada, A.: Genetic Aspects of Pituitary Tumors. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2001, Vol. 14, Suppl. 5: 1213-1216
104. Stevenaert, A., Beckers, A.: Presurgical octreotide treatment in acromegaly. *Acta Endocrinologica*, 1993; Vol. 129, Suppl.1: 18-20
105. Stevenaert, A., Beckers, A.: Presurgical Octreotide: Treatment in Acromegaly. *Metabolism*, 1996; Vol. 45, No.8, Suppl.1: 72-74
106. Stewart, P.M., Kane, K.F., Stewart, S.E., Lancranjan, I., Sheppard, M.C.: Depot Long-Acting Somatostatin Analog (Sandostatin-LAR) Is an Effective Treatment for Acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1995; Vol. 80, No.11: 3267-3272

107. Stratakis, C.A., Schussheim, D.H., Freedman, S.M., Keil, M.F., Pack, S.D., Agarwal, S.K., Skarulis, M.C., Weil, R.J., Lubensky, I.A., Zhuang, Z., Oldfield, E.H., Marx, S.J.: Pituitary Macroadenoma in a 5-Year-Old: An Early Expression of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000; Vol. 85, No.12: 4776-4780
108. Sturm, V., Müller, R.-P.: Strahlenchirurgie in der Behandlung von intrakraniellen Tumoren und Gefäßmißbildungen. *Deutsches Ärzteblatt*, 1997; 94, Heft 23: 1250-1255
109. Tauber, J.P., Babin, T., Tauber, M.T., Vigoni, F., Bonafe, A., Ducasse, M., Harris, A.G., Bayard, F.: Long Term Effects of Continous Subcutaneous Infusion of the Somatostatin Analog Octreotide in the Treatment of Acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1989; Vol. 68, No.5: 917-924
110. Tauber, M.T., Harris, A.G., Rochiccioli, P.: Clinical use of the long acting somatostatin analogue octreotide in pediatrics. *Eur. J. Pediatr.*, 1994; 153: 304-310
111. Thapar, K., Kovacs K.T., Stefaneanu, L., Scheitauer, B.W., Horvath, E., Lloyd, R.V., Li, J., Laws, E.R.: Antiproliferative Effect of the Somatostatin Analogue Octreotide on Growth Hormone-Producing Pituitary Tumors: Results of a Multicenter Randomized Trial. *Mayo Clinic Proceedings*, 1997; 72:893-900
112. Trainer, P.J., Drake, W.M., Katznelson, L., Freda, P.U., Herman-Bonert, V., vd Lely, A.J., Dimaraki, E., Stewart, P.M., Friend, K.E., Lee Vance, M., Besser, M., Scarlett, J.A.: Treatment of Acromegaly with the Growth Hormone-Receptor Antagonist Pegvisomant. *The New England Journal of Medicine*, 2000; Vol. 342, No.16: 1171-1177
113. Utiger, R.D.: Treatment of Acromegaly. *The New England Journal of Medicine*, 2000; Vol. 342, No.16: 1210-1211
114. Weeke, J., Christensen, S.E., Orskov, H., Kaal, A., Pedersen, M.M., Illum, P., Harris, A.G.: A Randomized Comparison of Intranasal and Injectable Octreotide Administration in Patients with Acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1992; Vol. 75, No.1: 163-169
115. Weimann, E., Kiess, W.: Grundlagen und klinische Bedeutung der Insulin-like Growth Factors/ Somatomedine. *Klinische Wochenschrift*, 1990; 68: 985-1002
116. Whitehead, E.M., Shalet, S.M., Davies, D., Enoch, B.A., Price, D.A., Beardwell, C.G.: Pituitary Gigantism: A Disabling Condition. *Clinical Endocrinology*, 1982; 17: 271-277
117. Wilson, C.B.: Extensive Personal Experience, Surgical Management of Pituitary Tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997; Vol. 82, No.8: 2381-2386
118. Wiskott, A., Betke, K., Künzer, W.: *Lehrbuch der Kinderheilkunde*. Thieme Verl., Stuttgart, 1977, 4., neubearb. Auflage
119. Yamada, S., Tadashi, A., Sano, T., Kovacs, K., Shishiba, Y., Sawano, S., Takada, K.: Growth Hormone-Producing Pituitary Adenomas: Correlations between Clinical Characteristics and Morphology. *Neurosurgery*, 1993; Vol. 33, No.1: 20-27
120. Yoshida, T., Shimatsu, A., Sakane, N., Hizuka, N., Horikawa, R., Tanaka, T.: Growth Hormone (GH) Secretory Dynamics in a Case of Acromegalic Gigantism Associated with Hyperprolactinemia: Nonpulsatile Secretion of GH May Induce Elevated Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I) and IGF-Binding Protein-3 Levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1996; Vol. 81, No.1: 310-313
121. Zampieri, P., Scanarini, M., Sicolo, N., Andrioli, G., Mingrino, S.: The Acromegaly-Gigantism Syndrome - Report of Four Cases treated Surgically. *Surg. Neurol.*, 1983; 20: 498-503
122. Zwiauer, K., Wabitsch, M.: Relativer Body-mass-Index (BMI) zur Beurteilung von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift für Kinderheilkunde*, 1997; 145: 1312-1318

Danksagung

Herrn Dr. W. Rabl, Kinderklinik der TU München, möchte ich für die Überlassung des interessanten Themas sowie für die Anregungen und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit danken. Bei Herrn PD Dr. H. Hahn bedanke ich mich für die Durchsicht der Arbeit.

Für die freundliche Überlassung der Patientendaten danke ich Herrn Prof. R. Fahlbusch und Herrn PD Dr. J. Dötsch, Neurochirurgie und Kinderklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, Herrn Dr. R. Gasser, Universitätsklinik Innsbruck, Frau Prof. Dr. A. Grütters, Kinderklinik der Humboldt Universität Berlin, Herrn Prof. Dr. E. Heinze, Universitätskinderklinik Ulm, Herrn Dr. U. Irle, Kinderklinik des Zentralkrankenhauses Bremen-Nord, Herrn Prof. Dr. D. Lüdecke und Herrn Prof. Dr. R.P. Willig, Neurochirurgie und Kinderklinik am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf, Herrn Dr. M. Morlot, Altonaer Kinderkrankenhaus Hamburg, Herrn Dr. R. Mühlenberg, Kinderklinik der Städtischen Krankenanstalten Krefeld, Herrn Prof. Dr. H.-J. Quabbe, Medizinische Klinik der FU Berlin, Herrn Prof. Dr. M. Ranke, Universitätskinderklinik Tübingen, Herrn PD Dr. J. Schopohl, Medizinische Klinik der LMU München, Herrn Prof. Dr. E. Werder, Universitäts-Kinderspital Zürich, Herrn Prof. Dr. R. Ziegler, Medizinische Klinik der Ruprecht-Karl-Universität Heidelberg.

Bei Markus Seidt möchte ich mich für die Hilfe bei Umsetzung und Layout sowie für die moralische Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit bedanken.