

DFP Literaturstudium

A horizontal bar with a gradient of colors: blue, green, yellow, and orange.

Kleines 1x1 der Hypophysenmedizin – Klinische Präsentation von Hypophysentumoren und basale Labordiagnostik (Teil 1)

Autor

Ap. Prof. Priv. Doz. Dr. Peter Wolf, PhD

Oberarzt an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Universitätsklinik für Innere Medizin III, MedUni Wien

Lecture Board

Dr. Georg Engstler

Dr. René Zadnikar BSc

Beide: Gruppenpraxis labors.at, Wien

So klein die Hypophyse ist, so groß ist ihre klinische Bedeutung: Von Gesichtsfeldausfällen über Zyklusstörungen bis hin zur Manifestation durch kardiovaskuläre und metabolische Komplikationen kann ein Hypophysenadenom sehr unterschiedliche Gesichter zeigen.

Glücklicherweise stehen heute strukturierte Labordiagnostik, klare Zuweisungskriterien und spezialisierte Bildgebung zur Verfügung, um relevante Erkrankungen frühzeitig zu identifizieren.

Klinische Präsentation von Hypophysentumoren und basale Labordiagnostik

Ap. Prof. Priv. Doz. Dr. Peter Wolf, PhD

Oberarzt an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, MedUni Wien

Hypophysentumore treten in der allgemeinen Bevölkerung sehr häufig auf, werden aber selten klinisch relevant. Daher ist das Ziel dieser Fortbildung, das klinische Bild von Hypophysentumoren greifbar zu machen, und zu zeigen, dass einfache Laborparameter im niedergelassenen Bereich entscheidende Hinweise liefern können. Wer tiefer einsteigen möchte, findet im aktuellen Konsensus-Statement der internationalen Hypophysengesellschaft eine fundierte und sehr lesenswerte Zusammenfassung des heutigen Wissensstandes. An diesem Papier hat unter anderem auch Prof. Greisa Vila mitgearbeitet, die im zweiten Teil dieses Artikels die Differenzialdiagnose der Hyperprolaktinämie behandelt.¹

1. Prävalenz von Hypophysentumoren

Autopsiestudien zeigen, dass Hypophysentumore bei etwa zehn bis 20 Prozent der Personen in der unselektierten Allgemeinbevölkerung auftreten. Klinisch relevant ist aber nur ein Bruchteil davon, nämlich 0,5 bis eins pro tausend Personen. Nochmals deutlich seltener ist die Gruppe aggressiver Tumore, die eine ganz besondere Unterkategorie darstellt (Abb. 1).²

Unter den diagnostizierten Hypophysentumoren stehen Prolaktinome an erster Stelle. Dahinter folgen hormoninaktive, nicht funktionelle Adenome (NFA), die meist von gonadotropen Zellen ausgehen. Die dort synthetisierten Hormone sind jedoch biologisch inaktiv, sodass sich in den allermeisten Fällen keine klinisch spürbare Konsequenz im Sinne eines Hormonüberschusses ergibt (Abb. 2).³

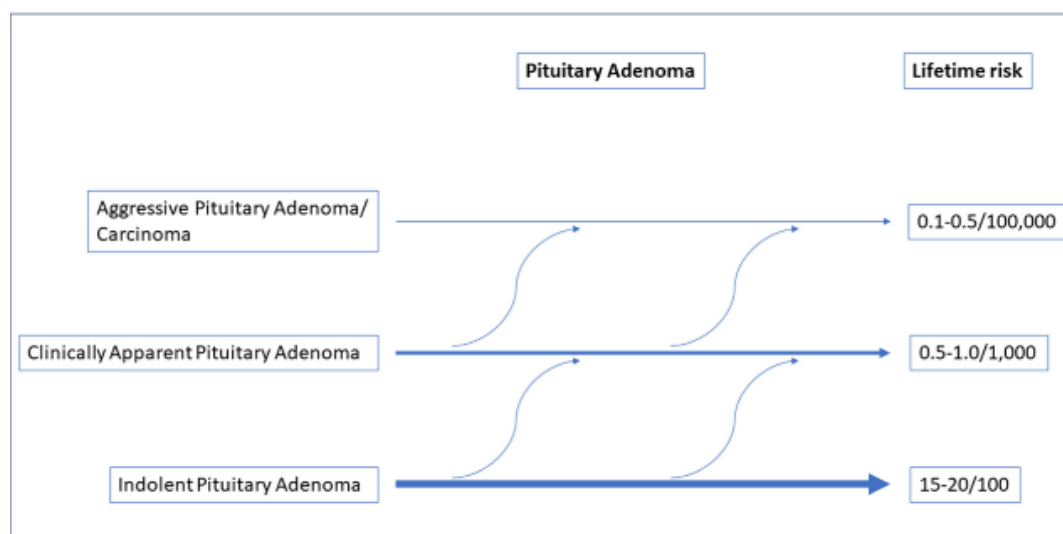


Abb. 1: Hypophysentumore treten bei zehn bis 20 Prozent der Personen in der unselektierten Allgemeinbevölkerung auf. Die Gruppe aggressiver Tumore ist extrem selten. Quelle: Dekkers O et al., Rev Endocr Metab Disord, 2020

¹ Pituitary incidentaloma: a Pituitary Society international consensus guideline statement. The Pituitary Society International Incidentaloma Consensus Group. Nat Rev Endocrinol. 2025 Oct;21(10):638-655. doi: 10.1038/s41574-025-01134-8. Epub 2025 Jun 24. PMID: 40555795.

² Dekkers OM, Karavitaki N, Pereira AM. The epidemiology of aggressive pituitary tumors (and its challenges). Rev Endocr

Metab Disord. 2020 Jun;21(2):209-212. doi: 10.1007/s11154-020-09556-7. PMID: 32361816; PMCID: PMC7303064.

³ Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, Bertherat J, Syro LV, Raverot G, Reincke M, Johannsson G, Beckers A, Fleseriu M, Giustina A, Wass JAH, Ho KKY. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. Endocr Rev. 2022 Nov 25;43(6):1003-1037. doi: 10.1210/endrev/bnac010. PMID: 35395078; PMCID: PMC9695123.

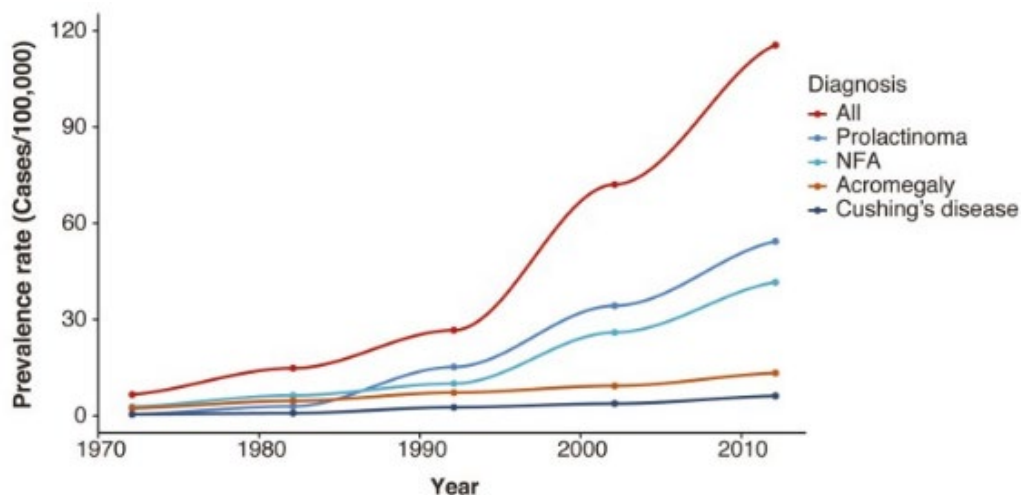


Abb. 2: Prävalenz von Hypophysentumoren. Quelle: Melmed S et al., Endocr Rev, 2022

2. Die Hypophyse als Schaltzentrale des Hormonsystems

Die Hypophyse hat eine Größe von etwa 13 x 9 x 6 mm und liegt in der Sella turcica, direkt unter dem Sehnerv. Sie ist die Schaltzentrale des endokrinen Systems; Vorder- und Hinterlappen steuern gemeinsam eine Reihe lebenswichtiger Hormonachsen (Abb. 3).

Im Vorderlappen wird unter anderem ACTH gebildet, das in der Nebenniere die Cortisolproduktion antreibt. Cortisol ist das zentrale Stresshormon, und bezogen auf die Mortalität das wichtigste von der Hypophyse gesteuerte Hormon überhaupt: Ein akuter, unerkannter Cortisolmangel kann innerhalb weniger Stunden lebensbedrohlich werden.

Ebenfalls zentral ist die Schilddrüsenachse: Über TSH reguliert die Hypophyse die Synthese der Schilddrüsenhormone in der Peripherie. Störungen auf dieser Ebene schlagen sich rasch im Stoffwechsel, Kreislauf und im allgemeinen Wohlbefinden nieder.

Die Gonadenachse wird über LH und FSH gesteuert. Beim Mann regen diese Hormone in den Hoden die Testosteronproduktion und die Spermatogenese an. Bei der Frau regulieren LH, FSH,

Östrogen und Progesteron die Follikelreifung und einen regelmäßigen Zyklus.

Das Wachstumshormon (GH) ist im Kindes- und Jugendalter für das Längenwachstum verantwortlich, bleibt aber auch im Erwachsenenalter bedeutsam: Es wirkt stoffwechselaktivierend, fördert den Fettabbau, unterstützt den Aufbau von Muskelmasse und schützt den Knochen.

Der Vorderlappen ist auch für die Prolaktinproduktion zuständig, die physiologisch vor allem beim Milcheinschuss relevant ist, pathophysiologisch vor allem bei Prolaktinomen bzw. ist es auch oft durch diverse andere Faktoren leicht erhöht.

Der Hinterlappen gibt ADH ab, das in der Niere die Wasserrückresorption steuert. Fehlt dieses Hormon, verlieren Betroffene unkontrolliert große Flüssigkeitsmengen, was zu massivem Harndrang und starkem Durst als Leitsymptomen führt. Ebenfalls aus dem Hinterlappen stammt Oxytocin, dessen weitergehende klinische Bedeutung jenseits der Geburtshilfe derzeit intensiv erforscht wird.

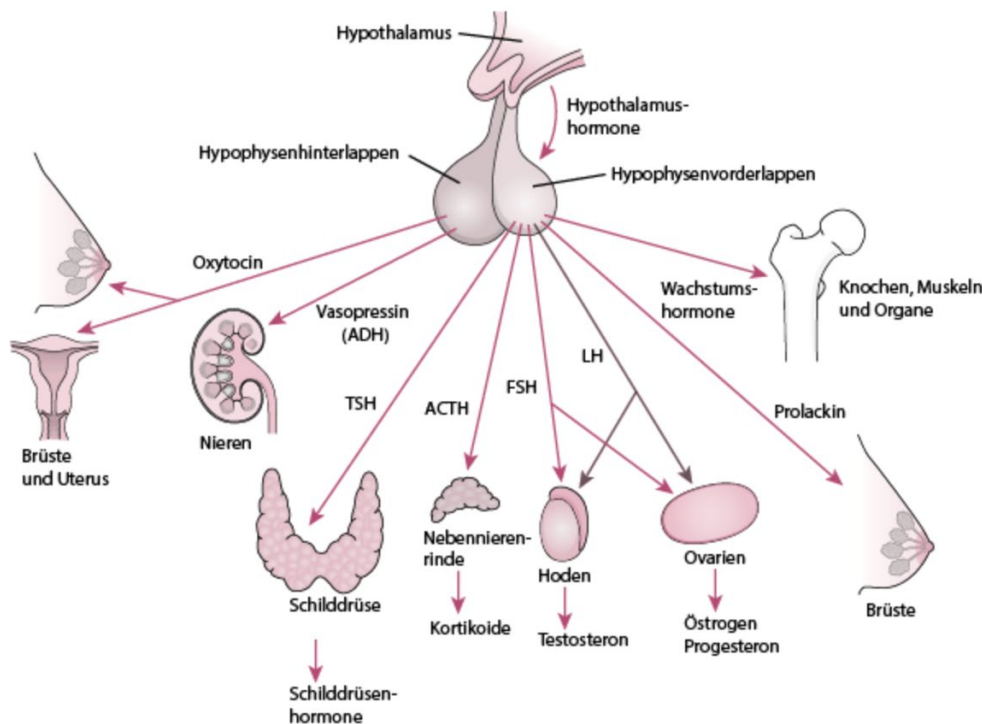


Abb. 3: Vorder- und Hinterlappen der Hypophyse steuern gemeinsam eine Reihe lebenswichtiger Hormonachsen. Quelle: www.MSD-manuals.com

3. Folgen von Hypophysentumoren

Hypophysentumore machen auf zwei Wegen Probleme:

1. Aufgrund ihres Masseffekts, denn ein größerer Tumor kann auf umliegende Strukturen drücken. Typische Folgen sind Kopfschmerzen, Gesichtsfeldausfälle durch Kompression im Bereich des Chiasma opticum sowie Doppelbilder, wenn periphere Sehnerven betroffen sind.
2. Durch hormonelle Dysregulation: Selbst sehr kleine Tumore, die radiologisch kaum auffallen, können ausgeprägte klinische Bilder verursachen, wenn sie hormonell aktiv sind. Ein Cortisolüberschuss etwa kann unabhängig von der Tumorgroße schwerwiegende metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen nach sich ziehen.

Die Bandbreite reicht also vom klinisch stummen Zufallsbefund bis zum funktionell hochaktiven, potenziell lebensbedrohlichen Tumor. In den folgenden Abschnitten geht es darum, welche klinischen Konstellationen im Praxisalltag besonders aufhorchen lassen sollten, und wie sich mit wenigen, gezielt gewählten Laborparametern eine verlässliche Basisdiagnostik etablieren lässt.

4. Wann ist eine endokrinologische Vorstellung sinnvoll?

Nicht jeder Hypophysenbefund ist automatisch ein Problemfall. Viele Adenome bleiben klein, stabil und klinisch stumm. Entscheidend ist daher die Frage: Wann ist die Verlaufskontrolle ausreichend, und ab welchem Zeitpunkt braucht es den Gang in die Spezialambulanz? Orientierung geben hier die Empfehlungen des oben genannten Konsensus-Statements, die vor allem auf vier Punkte fokussieren.

1. *Größe und Lage des Adenoms*
Zunächst unterscheiden wir zwischen Mikro- und Makroadenomen: Mikroadenome sind kleiner als zehn Millimeter, Makroadenome größer als zehn Millimeter. Obwohl diese grobe Einteilung hilft, dient sie nicht als automatische Überweisungsschiene, denn auch ein Makroadenom kann klinisch unauffällig sein, wenn es anatomisch günstig liegt und keine relevanten Strukturen bedroht. Umgekehrt ist es möglich, dass ein kleiner Tumor klinisch hochrelevant wird, wenn er hormonell aktiv ist.
2. *Wachstum im Verlauf*
Ein wichtiges Kriterium ist die Dynamik: Nimmt ein Tumor im Zeitverlauf zu, gilt ein Wachstum von rund 15 Prozent als klare Schwelle, um endokrinologisch genauer hinzusehen und das weitere Management zu planen.

3. *Lokale Symptome (Masseffekt)*
Spätestens bei Hinweisen auf einen Masseffekt ist die Abklärung unabdingbar. Als klare Hinweise gelten:
 - Sehbeeinträchtigung oder Gesichtsfeldverlust
 - Starke Kopfschmerzen (Cave: Kopfschmerzen für sich allein sind häufig wenig spezifisch)
4. *Klinische Zeichen einer Hormonstörung*
Im Praxisalltag sind die klinischen Hinweise auf eine hormonelle Dysregulation oft der entscheidende Grund für eine Zuweisung, denn hier kann ein Hypophysenadenom auch dann relevant sein, wenn es bildgebend klein oder unauffällig wirkt. Welche Symptome und Laborpfade dabei besonders richtungsweisend sind, wird in den folgenden Abschnitten im Detail ausgeführt.

Sonderfall: geplante Schwangerschaft

Bei jungen Frauen bzw. bei nicht abgeschlossener Familienplanung ist eine endokrinologische Mitbetreuung angezeigt, denn während der Schwangerschaft führt der Östrogenanstieg zu einem Wachstum des Hypophysengewebes. Auch die gesunde Hypophyse wird größer. Besteht ein Adenom, kann sich dieses um etwa 30 Prozent vergrößern, was Komplikationen wahrscheinlicher macht. Für die Praxis bedeutet das: Bei Frauen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung und Hypophysen-Adenomen ist die endokrinologische Vorstellung eindeutig empfohlen.

5. Nicht-funktionelle Hypophysenadenome

In die Gruppe der nicht-funktionellen Hypophysenadenome fallen all jene Tumore, die keine vermehrte Hormonsekretion im Sinne eines echten Hormonüberschusses verursachen. Histologisch stammen sie in den allermeisten Fällen aus gonadotropen Zellen – allerdings führen diese Hormone nicht zu erhöhten Östrogen- oder Progesteron- bzw. Testosteron- Konzentrationen, da sie biologisch inaktiv sind. Es kommt daher nicht zu einem klassischen klinischen Hypersekretionssyndrom. Die Beschwerden entstehen bei diesen Adenomen vor allem durch Druck (Masseffekt) und durch Ausfall (Hypophyseninsuffizienz).

Bei größeren Tumoren dominiert der **Masseffekt**. Bis zu 75 Prozent der Betroffenen berichten über Kopfschmerzen, die häufig präfrontal lokalisiert sind und durch Reizung meningealer Strukturen entstehen. Beachtet werden muss hier, dass Kopfschmerzen sehr häufig vorkommen und in diesem Kontext leider ein unspezifisches Symptom darstellen.

Sehstörungen sind dagegen deutlich spezifischer; insbesondere Gesichtsfeldeinschränkungen. Anatomisch liegt das Chiasma opticum direkt oberhalb der Hypophyse. Drückt ein Tumor zentral von unten auf diese Kreuzungsstelle, entsteht klassischerweise eine bitemporale Hemianopsie: Die seitlichen Gesichtsfeldanteile gehen verloren. Das Bild muss nicht immer beidseitig vollständig sein; möglich sind auch einseitige oder quadrantenbetonte Defekte. Hier lohnt sich eine systematische Abklärung, denn viele Patient:innen merken einen schleichenden Gesichtsfeldverlust im Alltag zunächst gar nicht.

Liegt der Tumor weiter vorne bzw. wächst in Richtung Sinus cavernosus, können Hirnnerven betroffen sein. Klinisch zeigt sich das typischerweise als Doppelbild durch Augenmuskelparesen. Größere Tumore und jedwede dazu passende klinische Symptomatik sollten augenärztlich abgeklärt werden.

Nicht-funktionelle Hypophysenadenome wirken sich zwar nicht direkt auf die Hormonproduktion aus – können sekundär jedoch hormonelle Veränderungen hervorrufen. Ein klassisches Beispiel ist eine milde Hyperprolaktinämie durch Stielkompression (Stalk-Effekt): Prolaktin wird nicht primär stimuliert, sondern durch Dopamin gehemmt: Ist der Hypophysenstiel komprimiert, kommt weniger Dopamin an, die Hemmung fällt teilweise weg, und Prolaktin steigt mild an. Das ist kein echtes Prolaktinom, sondern ein sekundäres Phänomen bei Raumforderungen.

Noch wichtiger als dieser milde Überschuss ist bei hormoninaktiven Adenomen oft die Hypophyseninsuffizienz, also ein Hormonmangel. Prinzipiell kann jede Achse betroffen sein. Häufig zeigt sich ein Muster, bei dem die Achsen gewissermaßen der Reihe nach ausfallen: Zuerst jene, die für das unmittelbare Überleben weniger entscheidend sind, dann Stück für Stück die anderen.

Typische Konstellationen sind:

- Wachstumshormonmangel: bei Erwachsenen oft mit stammbetonter Gewichtszunahme, Schwäche und in ausgeprägten Fällen mit reduzierter Lebensqualität
- Hypogonadismus: Libidoverlust; Antriebslosigkeit; Müdigkeit; bei prämenopausalen Frauen häufig sekundäre Amenorrhoe
- Kortikotrope Insuffizienz (sekundärer Cortisolmangel): Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust; im Labor mitunter Hypoglykämie und Hyponatriämie. Eine Hypophysen-Anamnese plus niedriges Natrium sollte daher immer an einen Cortisolmangel denken lassen

- Sekundäre Hypothyreose: möglich, wenn TSH nicht mehr ausreichend produziert wird. Zeigt sich durch Kälteintoleranz, Müdigkeit, Hypotension, Gewichtsverlust und Hyponatriämie

Im Allgemeinen sind die klinischen Zeichen bei Hypophyseninsuffizienz sehr unspezifisch. Daher ist es absolut notwendig, die Sachlage biochemisch zu evaluieren und zu bestätigen.

6. Hormon aktive Hypophysenadenome Akromegalie:

Akromegalie ist eine Erkrankung, die sich medizinisch präzise beschreiben lässt – aber trotzdem sehr oft erstaunlich lange unentdeckt bleibt. Sie ist zugleich ein gutes Beispiel dafür, wie wichtig es ist, körperliche Veränderungen über die Zeit wahrzunehmen, und nicht nur Momentaufnahmen zu beurteilen.

Akromegalie ist insgesamt relativ selten und wird häufig genetisch mitverursacht. Das Wachstumshormon ist vor dem Schluss der Knochenfugen zentral für das Längenwachstum. Setzt eine überschießende Wachstumshormonproduktion im Kindes- oder Jugendalter ein, können die Betroffenen sehr groß werden. Tritt die übermäßige Wachstumshormonproduktion ein, nachdem die Wachstumsfugen geschlossen sind, entsteht die charakteristische Symptomatik im Erwachsenenalter, die durch das Wachstum der Akren gekennzeichnet ist. Typischerweise werden die Gesichtszüge im Zeitverlauf gröber. Das zeigt sich zum Beispiel in einem prominenten Hervorwanderen des Kinns (Prognathismus). Parallel kommt es zur Vergrößerung von Händen und Füßen. In der Praxis sind es häufig einfache Alltagsbeobachtungen, die den ersten Hinweis geben. Entscheidende Fragen sind: „Passt der Ehering noch?“ oder „Seit wann passt er nicht mehr?“ Sehr anschaulich wird das bei Handvergleichen: Selbst bei Patient:innen, die nicht körperlich schwer arbeiten,

wirken die Hände im Vergleich zu Gesunden deutlich gröber (Abb. 4).

Auch im Mund- und Kieferbereich gibt es sehr typische Zeichen:

- Vergrößerung von Zahnlücken
- Kieferverbreiterung / Kieferverschiebung
- Makroglossie (Zungenvergrößerung)

Die Makroglossie und die Schwellung im Bereich der weichen Gaumenstrukturen tragen häufig dazu bei, dass Betroffene schnarchen; und nicht selten ist Schnarchen auch der Anlass, weshalb Patient:innen überhaupt erstmals weiter abgeklärt werden.

Weitere Symptome des Wachstumshormonüberschusses im Erwachsenenalter sind vermehrtes Schwitzen (Wachstumshormon spielt eine Rolle in der Thermoregulation) und lokale Tumoreffekte, etwa Kopfschmerzen oder Gesichtsfeldveränderungen.

Die Symptome entwickeln sich meist über lange Zeit, weshalb den Betroffenen die Veränderung selbst gar nicht auffällt. Im Durchschnitt dauert es etwa neun Jahre, bis die Diagnose gestellt wird.



Abb. 4: Links die Hand eines Patienten mit Akromegalie, rechts die Hand des behandelnden Arztes.

Symptome der Akromegalie auf einen Blick

- Wachstum der Akren
- Vergrößerung der Gesichtszüge
- Hervorwanderen des Kinns (Prognathismus)
- Vergrößerung von Zahnlücken
- Kieferverbreiterung / Kieferverschiebung
- Makroglossie (Zungenvergrößerung, führt zu Schnarchen und Schlafapnoe)
- Vermehrtes Schwitzen
- Lokale Tumoreffekte wie Kopfschmerzen oder Gesichtsfeldveränderungen

6.1. Komplikationen der Akromegalie

Akromegalie ist eine Erkrankung mit Komplikationen im ganzen Körper. Am häufigsten kommt es zu kardiovaskulären Komplikationen, da die Wachstumshormonüberproduktion ursächlich an der sekundären Hypertonie beteiligt ist. Weit mehr als die Hälfte der Patient:innen mit Akromegalie leiden an Bluthochdruck. Dazu kommt die Herzhypertrophie, einerseits ausgelöst durch den Bluthochdruck, andererseits durch die wachstumshormonbedingte Stimulation des Ventrikelwachstums im Herzmuskel. Die Makroglossie löst ein Schlafapnoe-Syndrom aus und bildet damit einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.

Sehr häufig sind metabolische Komplikationen: Das Wachstumshormon wirkt funktionell als Gegenspieler zum Insulin und führt zur Fettsäurefreisetzung, was die Insulinresistenz fördert. Das ist der Grund, warum sehr viele Patient:innen eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen.

Weitere Komplikationen sind gehäuft auftretende Darmpolypen und Gelenksbeschwerden, da das Wachstumshormon zu einer Verknöcherung der Gelenke führt, ebenso zu einer Progression der Arthrose. Diese Beschwerden sind häufig nicht mehr reversibel – selbst wenn die

Erkrankung biochemisch gut kontrolliert wird. In der Klinik fällt auf, dass Schulterprothesen gehäuft bei Personen mit Akromegalie eingesetzt werden. Auch das Karpaltunnelsyndrom tritt bei den Betroffenen häufig auf: Rund 60 Prozent der Patient:innen wurden vor der Erstdiagnose bereits deswegen operiert. Daher lohnt sich bei Personen mit Karpaltunnelsyndrom ein kurzer zweiter Blick auf mögliche körperliche Veränderungen, die zu einer Akromegalie passen könnten (Abb. 7).

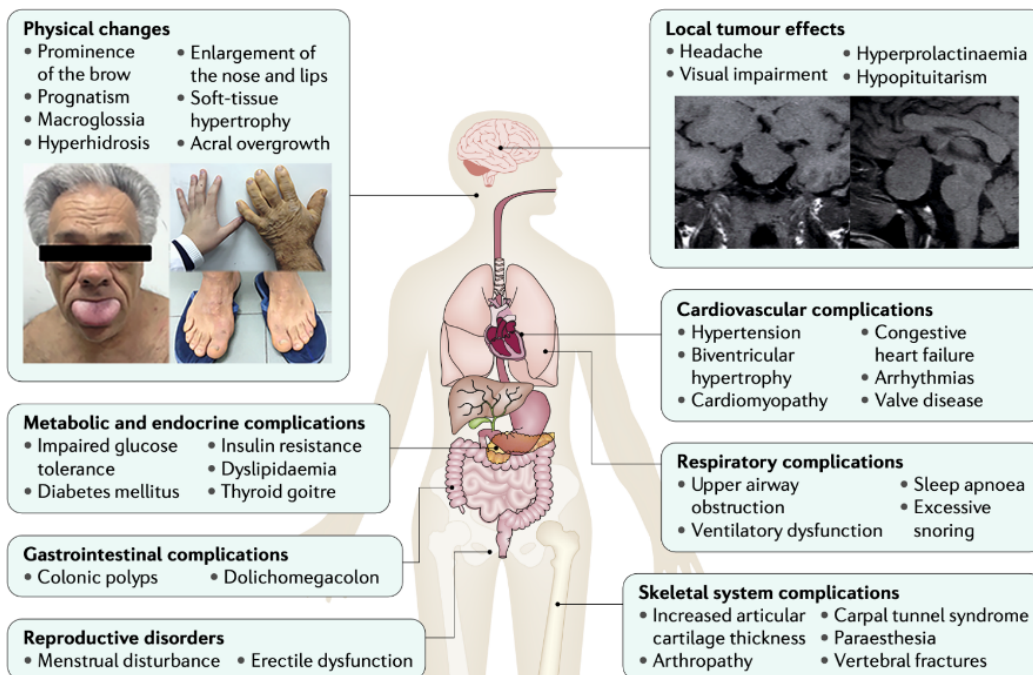


Abb. 7: Akromegalie führt zu Komplikationen im ganzen Körper: Unter anderem treten Herzerkrankungen, Störungen des Fettstoffwechsels, Darmpolypen und Gelenksbeschwerden gehäuft auf. Quelle: Colao A et al., Nat Rev Dis Primers, 2019

6.2. Diagnostik mittels IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1)

Wachstumshormon wird im Hypophysenvorderlappen freigesetzt. Wie viele andere Hormone wird es pulsatil ausgeschüttet; es gibt also Phasen mit hohen und niedrigen Spiegeln. Die höchste Freisetzung passiert nachts, dazu kommen Unterschiede zwischen Frau und Mann. Eine einzelne Bestimmung am Morgen nüchtern ist daher nicht aussagekräftig; außerdem sind GH-Werte nüchtern oft höher als nach dem Essen.

In der Praxis hat sich daher die Bestimmung von IGF-1 bewährt. Es wird wachstumshormonabhängig in der Leber produziert und ist ein sehr stabiler Surrogatparameter mit langer Halbwertszeit. IGF-1 kann – selten, aber doch – falsch niedrig sein, etwa bei schwerer Lebererkrankung oder bei unkontrolliertem Insulinmangel-Diabetes. In der klinischen Realität haben die aller-

meisten Patient:innen mit Akromegalie pathologisch erhöhte IGF-1-Werte. Bei Verdacht auf Wachstumshormonmangel sollten die Patient:innen in eine endokrinologische Spezialambulanz zugewiesen werden.

Zwischen den im niedergelassenen Bereich verwendeten Assays gibt es eine große Schwankungsbreite. Für Verlaufskontrollen sollte deshalb möglichst derselbe oder ein vergleichbarer Assay verwendet werden, weil die Werte – insbesondere bei der Beurteilung der Therapiegüte – sonst stark variieren können (Abb. 8 und 9). Trotz dieser Einschränkung ist IGF-1 in den allermeisten Fällen ein sehr zuverlässiger Laborwert.

Ergänzend kann eine physiologische Suppression von GH durch Nahrungszufuhr im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests standardisiert kontrolliert werden.

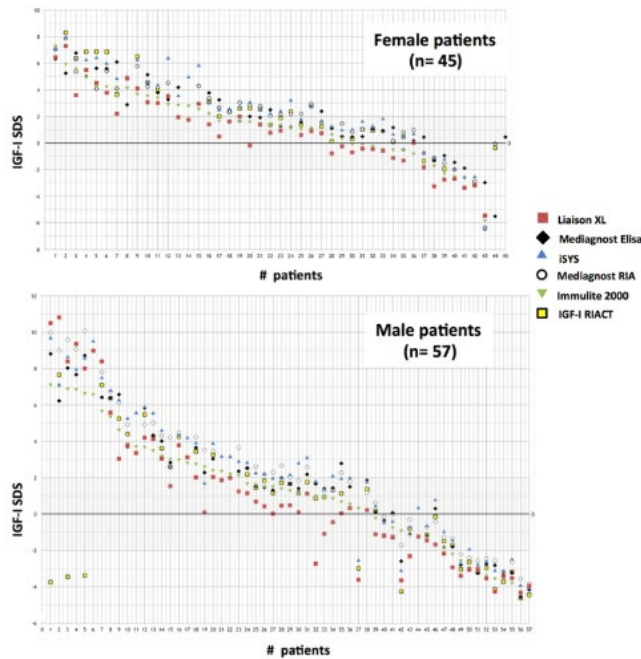


Abb. 8: Vergleich der IGF-I-Standardabweichungswerte (SDS) über sechs verschiedene Assays hinweg bei 45 Patientinnen und 57 Patienten. Quelle: Mavromati M et al., J Clin Endocrinol Metab, 2017

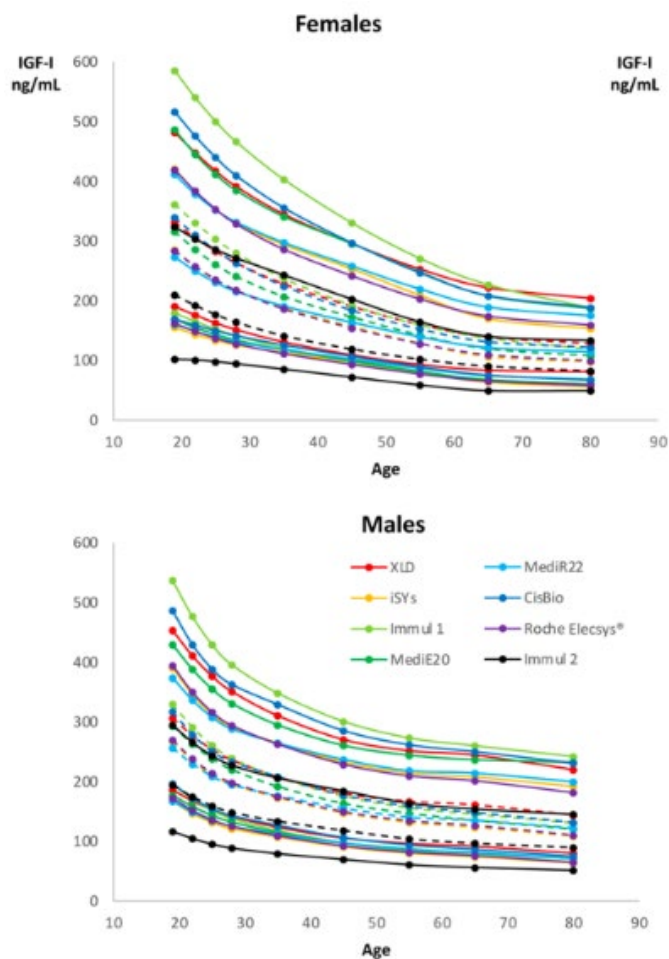


Abb. 9: Referenzintervalle (oberes Panel: Männer; unteres Panel: Frauen) entsprechend den Altersintervallen der acht getesteten Immunassays. Die unteren Grenzwerte (2,5. Perzentil) und oberen Grenzwerte (97,5. Perzentil) des Normalbereichs sind als durchgezogene Linien dargestellt, die Medianwerte als gestrichelte Linien. Jeder Assay ist in einer anderen Farbe dargestellt. Quelle: Sabbah N et al., Endocr Connect, 2021

7. Morbus Cushing (Hypocortisolismus)

Morbus Cushing präsentiert sich oft mit einer sehr klassischen Klinik, die jedoch leicht als gewöhnliche Adipositas, Stressfolge oder metabolisches Syndrom abgetan wird. Hier lohnt sich ein strukturierter Blick auf Morphologie, Körperzusammensetzung und die richtige Labordiagnostik.

Zu den typischen morphologischen Veränderungen gehören das „Vollmondgesicht“ (rundes Gesicht) und die Nackenverbreiterung mit Fettansammlung im Halsbereich, der klassische Büffelnacken. Häufig fällt zudem ein geröteter Kopf auf, sowie ein dünner, lichter Haaransatz. Sehr charakteristisch und klinisch wertvoll sind die abdominellen Striae, die bei etwa 50 Prozent der Patient:innen zu sehen sind. Es handelt sich dabei nicht um die häufigen, eher blassen Dehnungstreifen bei konventioneller Adipositas, sondern um rote, livid verfärbte Striae, die nicht abgeblasst wirken.

Ein häufiges Leitsymptom bei Frauen ist Hirsutismus, also neu auftretender Haarwuchs an zuvor nicht behaarten Arealen. Typischer Haarwuchs findet sich dann etwa im Bereich von Gesicht, Armen, Bauch oder Rücken. Zusätzlich wirkt die Haut dünn und brüchig, es besteht eine Hämatomneigung.

Bei der Differenzierung gegenüber der Adipositas hilft ein Blick auf die Körperzusammensetzung: Beim Hypocortisolismus zeigt sich eine typische abdominelle Adipositas, gleichzeitig aber eine proximale Muskelatrophie, besonders an den Oberschenkeln. Diese Kombination ist ein sehr eindrückliches klinisches Zeichen. Wenn Kniebeugen problemlos funktionieren, spricht das eher gegen das typische Cushing-Muster; können sie nicht ausgeführt werden, passt das zur ausgeprägten proximalen Muskelschwäche. Gerade bei milden Verläufen hilft auch oft eine Beobachtung im Zeitverlauf.

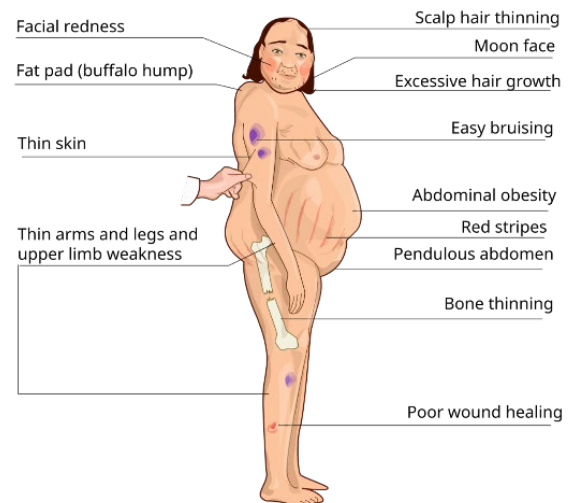


Abb. 13: Klassische Symptome bei Morbus Cushing. Quelle: Hariadhi, CC BY-SA 4.0, via Wikimedia Commons

7.1. Komplikationen

Ähnlich wie das Wachstumshormon hat auch Cortisol systemische Effekte. Beim Cushing-Syndrom sind diese oft massiv und haben auch relevante neuropsychiatrische Folgen: Suizid im Rahmen von psychotischen Schüben und Anfällen ist eine häufige Todesursache bei diesen Patient:innen. Auch postoperativ entwickeln sie häufig eine Depression, was eine frühe Einbindung der Psychiatrie direkt nach Diagnosestellung unbedingt notwendig macht.

Kardiovaskulär kann Cortisol zur Entstehung von Herzerkrankungen beitragen. Auch Atherosklerose und KHK treten häufiger auf; Lungenembolien sind häufiger, unter anderem durch eine durch Cortisol begünstigte Gerinnungsaktivierung. Zudem fördert es Osteoporose, weshalb bei frühzeitigen Frakturen oder osteoporotischen Frakturen ohne plausible Erklärung an Hypocortisolismus gedacht werden muss. Metabolisch wirkt Cortisol als Gegenspieler von Insulin: Komplikationen entstehen sowohl über die zentrale Adipositas als auch über direkte Effekte auf den Glukosestoffwechsel.

7.2. Labordiagnostik

Cortisol hat eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik mit den höchsten Peaks kurz vor dem Aufstehen und den niedrigsten Konzentrationen nachts. Eine Random-Cortisolbestimmung ist daher meist nicht sinnvoll.

Die Logik der Diagnostik ist einfach:

- Wer wissen will, ob jemand zu viel Cortisol produziert, muss Cortisol hemmen.
- Wer wissen will, ob jemand zu wenig Cortisol produziert, muss Cortisol stimulieren.

Der einfachste Test, um ein Zuviel an Cortisol zu bestimmen, ist der 1-mg-Dexamethasonhemmtest. Das praktische Vorgehen:

- Einnahme von Dexamethason (in der Packung oder als 1-mg-Dosis in der Apotheke anfertigen lassen): 1 mg um 23:00 Uhr (vor dem Einschlafen)
- Blutabnahme: am nächsten Tag um 8:00 Uhr morgens nüchtern, zur Cortisolbestimmung

Liegt das Cortisol unter 1,8 µg/dl, kann ein Cushing-Syndrom in den allermeisten Fällen ausgeschlossen werden. Allerdings können falsch positive Werte vorkommen, z. B. bei Patientinnen unter oraler Kontrazeption. Auf solche präanalytischen Einflüsse muss Rücksicht genommen werden.

Zur Bestimmung eines etwaigen Cortisolmangels wird Cortisol morgens nüchtern bestimmt. Die Grenzwerte:

- < 4,5 µg/dl: hohe Wahrscheinlichkeit für Nebenniereninsuffizienz (NNI)
- >10 µg/dl + ACTH und DHEAS normwertig: niedrige Wahrscheinlichkeit für NNI
- DHEAS ist ein adrenales Androgen, das ebenfalls ACTH-abhängig stimuliert wird und damit als Zusatzparameter in der Einordnung helfen kann

Wichtig bleibt: Ein sicherer Ausschluss gelingt in vielen Fällen erst über Stimulationstests in einer Spezialambulanz.

8. Weitere Hypophysenklินิก

Wir kennen die Big Three: Prolaktinom (darüber weiter unten von Prof. Greisa Vila), Akromegalie und Cushing-Syndrom. Daneben gibt es seltene Krankheitsbilder und akute Notfälle, die man zumindest im Hinterkopf behalten sollte.

8.1. TSH-om

Ein TSH-produzierender Tumor (TSH-om) ist eine Rarität. Durch die autonome TSH-Sekretion kommt es zu einer zentralen Schilddrüsenüberfunktion mit typischer Klinik einer Hyperthyreose: Palpitationen, Schwitzen, Arrhythmien, Gewichtsverlust, Struma, Osteoporose und Schwellung der Schilddrüse. Viel wichtiger als die Symptome des TSH-oms ist jedoch, was wir diagnostisch aus dieser Erkrankung lernen: Bei Menschen mit bekannten oder vermuteten Hypophysen-Erkrankungen darf niemals nur das TSH bestimmt werden. TSH allein ist in diesem Kontext nicht aussagekräftig und kann sogar wertlos sein.

Der Grund liegt im Unterschied zwischen primärer und sekundärer Funktionsstörung:

- Primäre Störung (Schilddrüse selbst): Ist die Schilddrüse defekt oder entfernt, produziert sie keine Hormone. Das fehlende negative Feedback führt zu einem hohen TSH. Die Konstellation ist klar: niedriges fT4, hohes TSH.
- Sekundäre Störung (Hypophyse): Fällt die TSH-Produktion in der Hypophyse aus, wird die Schilddrüse nicht mehr stimuliert. Das TSH wird nie adäquat hoch ansteigen. Die Konstellation ist hier: niedriges fT4 bei normalem oder sogar niedrigem TSH.

Praktisch bedeutet das: Bei Hypophysen-Patient:innen geht es ausschließlich um die peripheren Werte. Das TSH ist diesbezüglich vernachlässigbar.

8.2. Diabetes Insipidus / Arginin-Vasopressin-Defizienz

Der Diabetes insipidus, oder Arginin-Vasopressin-Defizienz, äußert sich durch die Leitsymptome Polyurie und Polydipsie: Betroffene müssen extrem viel trinken, weil sie unkontrolliert große Mengen Urin ausscheiden. Die wichtigste Take-Home-Message dazu ist: Klassische Hypophysen-Adenome verursachen praktisch nie einen Diabetes insipidus. Tritt dieses Symptom auf, muss an andere Ursachen gedacht werden, wie zum Beispiel infiltrative Erkrankungen, Metastasen anderer Tumore und Kraniopharyngeome oder andere, seltenere Hypophysentumor-Subtypen.

Die einzigen Ausnahmen, bei denen ein klassisches Adenom doch zu einem Diabetes insipidus führen kann, sind unmittelbar nach einer neurochirurgischen Operation oder im Rahmen eines Hypophysenapoplexes. Ansonsten ist ein Diabetes insipidus immer ein Alarmsignal, das eine weiterführende, differenzialdiagnostische Abklärung erfordert.

8.3. Hypophysenapoplex

Der Hypophysenapoplex ist ein akuter Notfall bei Menschen mit Hypophysen-Erkrankungen. Er ist charakterisiert durch:

- Akut einsetzende, heftigste Kopfschmerzen
- Visusverlust durch Masseffekt (plötzliches Tumorwachstum/Einblutung mit Kompression des Sehnervs und des Sinus cavernosus)
- Lebensbedrohliche Bewusstseinsbeeinträchtigung
- Akute Nebennierenkrise durch Ausfall der ACTH-Achse

Vorgehen beim Verdacht auf einen Apoplex:

- Sofortige akute Bildgebung (CT)
- Sofortige Substitution mit Stressdosen Hydrocortison
- In den meisten Fällen ist eine akute neurochirurgische Intervention zur Druckentlastung erforderlich

Es gibt jedoch auch untypische Verläufe, die mit länger andauerndem, zunehmendem Kopfschmerz beginnen, und sekundär zum Beispiel eine einseitige Okulomotoriusparese und Visusminderung entwickeln. Daher ist genaue Anamnese und Diagnose entscheidend.

Zusammenfassung Basislabor

Zusammenfassend lässt sich für jedes diagnostizierte Hypophysenadenom eine sinnvolle Basis-Labordiagnostik definieren, die im niedergelassenen Bereich problemlos eingeleitet werden kann:

- Für den Ausschluss einer kortikotropen Insuffizienz: Bestimmung von Cortisol, ACTH und DHEAS morgens nüchtern
- Schilddrüsenachse: Immer TSH und die freien Schilddrüsenhormone (zumindest fT4) bestimmen. TSH allein ist nicht ausreichend
- Screening auf Akromegalie: IGF-1
- Screening auf Prolaktinom: Prolaktin
- Abklärung eines Hypogonadismus: LH, FSH, Testosteron (beim Mann), Östrogen (bei der Frau) und SHBG zur Beurteilung des freien Hormons

Bei klinischem Verdacht auf ein Cushing-Syndrom sollte zudem niederschwellig der 1-mg-Dexamethason-Hemmtest durchgeführt werden. Er ist einfach, sicher und hilft, diese schwerwiegende Erkrankung auszuschließen oder den Verdacht zu erhärten und eine rechtzeitige Zuweisung zu veranlassen.

Die Fragen können Sie über das DFP Portal beantworten, die Punkte werden bei erfolgreicher Beantwortung für Sie direkt gebucht. Anmeldung im DFP Portal über diesen [Link DFP Portal](#) oder mit folgendem QR Code:

