

Neuro Rehabil 2009; 15 (1): 18–22

Rehabilitation nach operativer Behandlung von Hypophysenadenomen?

D. Woischneck¹, N. Rückert², Th. Kapapa¹

¹Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Ulm, ²Fakultät für Diakonie, Gesundheit und Soziales, Fachhochschule Hannover

Zusammenfassung

Patienten nach operativer Behandlung von Hypophysenadenomen klagen oft über Leistungsinsuffizienzen, ohne dass diese Probleme in der Nachsorge berücksichtigt würden. In dieser retrospektiven Studie wurden die Frequenz psychologischer Imbalanzen und die Lebensqualität nach operativer Behandlung von Hypophysentumoren analysiert. Die Ergebnisse der Testungen wurden mit medizinischen Daten korreliert. Durchschnittlich lagen 33 % der Testergebnisse unterhalb der zweifachen negativen Standardabweichung der Vergleichskollektive und mussten als subnormal gewertet werden. Die Veränderungen waren lang anhaltend über Jahre, unabhängig von der Notwendigkeit hormoneller Substitution. Die Ergebnisse waren nicht beeinflusst von Tumorhistologie und -größe oder der Methode der operativen Entfernung. Bei Evaluierung der Lebensqualität fand sich eine Tendenz zur sozialen Zurückgezogenheit. Viele Betroffene hatten nach der Operation gesundheitsbezogene Schwierigkeiten am Arbeitsplatz. Die Ergebnisse legen nahe, dass psychologische Evaluierungen und Hilfestellungen in die ambulante Betreuung dieser Patienten eingebracht werden sollten. Prospektive Untersuchungen im Behandlungsverlauf erscheinen sinnvoll und gerechtfertigt.

Schlüsselwörter: Hypophysenadenom, Rehabilitation, Lebensqualität, Mikrochirurgie

Rehabilitation after surgery of pituitary adenomas?

D. Woischneck, N. Rückert, Th. Kapapa

Abstract

Patients after operation for pituitary adenomas often complain general insufficiency. Nevertheless they are not included into rehabilitative programmes. In this study on 30 patients the frequency of psychological deficits is analyzed systematically after surgery of pituitary adenomas. The results of actual psychological testing are correlated to actual and historical medical data. Overall, 33 % of the patients results (evaluating concentration, attention and verbal and visual memory) are classified as “subnormal” (that means beyond the second standard deviation of the reference group). Deficits were irreversible in spite of hormonal substitution. The amount of deficits was independent from histopathological results, tumor size and -extension and the operative procedure. Evaluation of the quality of life revealed a tendency towards social retirement. The study encourages further prospective investigations on the problem of psychological disturbances after surgery of pituitary adenomas. Psychological evaluation and help should be introduced in the ambulatory management after operation of pituitary adenomas.

Key words: pituitary adenoma, rehabilitation, quality of life, microsurgery

© Hippocampus Verlag 2009

Einleitung

Studien zu den neuropsychologischen Folgen von Hypophysenadenomen haben eine lange Tradition [1]. Bis heute finden sich zahlreiche Beschreibungen depressiver Syndrome und psychotischer Ereignisse im Zusammenhang mit sellären Tumoren [1, 2]. Unbeachtet blieben

lange Zeit leichtgradigere Einschränkungen nach operativer Entfernung des Tumors [3], obgleich immer wieder Artikel erscheinen, in denen eine Auseinandersetzung mit dem Thema angemahnt wurde. Die Betroffenen werden in typischer Weise von ihrer Umwelt als genesen und gesund eingestuft, fühlen sich aber antriebs- und konzentrationsgemindert, wenig leistungsfähig und haben Insuffizienz-

gefühle [3, 4]. In der rehabilitationsorientierten Literatur findet sich die Problematik überhaupt nicht wieder. Prospektive Studien, die in den 80er Jahren zu diesem Thema angemahnt wurden, um den Betroffenen gerecht zu werden, wurden bis heute kaum durchgeführt [3]. Vor allem ist unklar, ob sich diese Einschränkungen im Verlauf der Zeit, vor allem unter dem Einfluss der hormonellen Substitution, bessern. Die vorgelegte retrospektive Analyse korreliert Daten zur Neuropsychologie nach Operation von Hypophysenadenomen mit klinischen Parametern im Querschnitt einer Neurochirurgischen Ambulanz.

Patienten und Methoden

30 Patienten, die konsekutiv und routinemäßig nach Operation von Hypophysenadenomen eine neurochirurgische Ambulanz aufsuchten, wurden einer neuropsychologischen Testung unterworfen. Die Untersuchungen erfolgten mit Einverständnis einer Ethikkommission. Die Eingriffe waren innerhalb der letzten sechs Monate bis acht Jahre durchgeführt worden.

Psychologische Testung

Zielpunkte der Untersuchungen waren die Evaluation verbaler, konstruktiver und mnestischer Funktionen (Tab. 1). Der Tabelle sind auch die in dieser Arbeit verwendeten Abkürzungen zu entnehmen. Daneben wurde das aktuelle Ausmaß von Angst und Depression gemessen (Hospital anxiety and depression scale, HAD) Das Vorliegen eines hirnrorganischen Psychosyndroms wurde überprüft (Cerebrovaskuläre Insuffizienz Skala, CI). Die gesamte Diagnostik dauerte etwa eine Stunde für den Betroffenen, Patienten mit einer Hemianopsie von mehr als 25 % auf einer Seite wurden von den Untersuchungen ausgeschlossen.

Um die Tests im Querschnitt der Patienten beurteilen zu können, wurde für Testergebnisse unterhalb der zweifachen Standardabweichung des Normalkollektivs eine psychologische Einschränkung angenommen. Für Tests, bei denen eine Transformation nicht angegeben wird, wurden Ergebnisse unterhalb der 3. Perzentile als Zeichen einer Einschränkung gewertet.

Test:	Luria-Wörterliste	Controlled oral word association test	Number connection test (Teil A und B)	Rey complex figure test Copy trial Memo trial	
Abkürzung:	Luria	COWA	NC-A, NC-B	Rey Copy	Rey Memo
Typ:	serieller Wörterlertest	Assoziations-test	Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest	Konstruktive Tests	
Zielpunkte:	Aufmerksamkeit, Gedächtnis	Wortflüssigkeit	visuelles und motorisches Lernen	visuelles Lernen	

Tab. 1: Testverfahren bei Patienten mit operiertem Hypophysenadenom

Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der Software SPSS 13.0 von SPSS-Inc. (Chicago) für Windows 2000 Professional. Signifikanz wurde angenommen für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$.

Patientenkollektiv

Nachuntersucht wurden 19 Männer und 11 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 49 Jahre (Spannbreite: 23–78). 17 der operierten Tumore wiesen eine supra- oder paraselläre Ausdehnung auf, 13 waren auf den intrasellären Raum begrenzt. Bei den 30 Patienten waren 1 bis 4 Operationen durchgeführt worden, am häufigsten transsphenoidale Eingriffe (66%). Bei insgesamt 10 Patienten waren im Lauf der Jahre, ausschließlich oder zusätzlich zur transsphenoidalen Route, auch transkraniale Operationen erforderlich gewesen. 25 der Tumore waren vom nicht sezernierenden Typ, 5 Prolaktinome.

Resultate

Psychologische Testergebnisse

In Abbildung 1 ist die Häufigkeit psychologischer Funktionsstörungen angegeben. Durchschnittlich waren 33 % der Testergebnisse subnormal im Sinne der für die Studie verwendeten Definitionen. Die Spannbreite betrug 18 % (Luria) bis 50 % (Rey Complex Figure Test, Memo-Trial). Im HAD zeigte sich eine Tendenz zum depressiven Syndrom innerhalb der letzten vier Wochen. Ein hirnrorganisches Psychosyndrom (nach CI) lag durchschnittlich nicht vor.

Rückbildungsfähigkeit der psychologischen Funktionsstörungen

Zur Beantwortung der Frage der Rückbildungspotenz der psychologischen Funktionsstörungen wurden die Testergebnisse im Längsschnitt zur Dauer des Intervalls bis zur operativen Behandlung korreliert. (Darstellung der Korre-

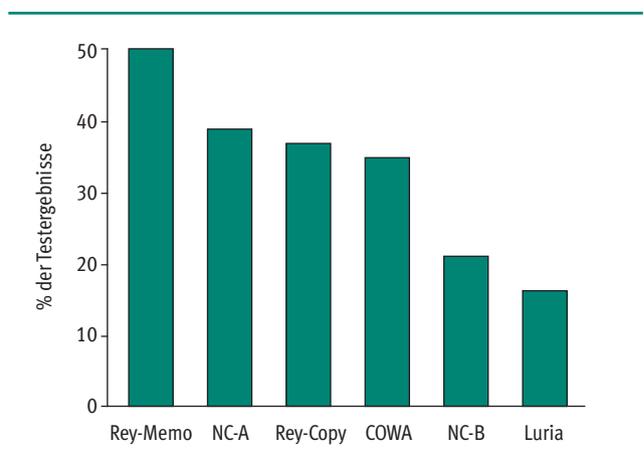


Abb. 1: Ergebnisse der neuropsychologischen Testung: 18 bis 50% der Resultate lagen im subnormalen Bereich (Abkürzungen aus Tab. 1).

lationskoeffizienten in Tab. 2). Es ergab sich keine signifikante Veränderung der psychologischen Testergebnisse im zeitlichen Verlauf.

Einfluss der Hormonsubstitution

In Abbildung 2 wurden die Testergebnisse der Patienten, die einer hormonellen Substitution bedürfen, verglichen mit denen der Patienten ohne Substitution. In drei von sechs Tests waren die Ergebnisse der Patienten ohne Substitution besser als die der Vergleichsgruppe, in den übrigen bestanden keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt schnitten die Patienten, bei denen eine Substitution erforderlich war, schlechter ab als solche ohne diesen Bedarf an Medikation.

Weitere, potentielle Prädiktoren des psychologischen Testergebnisses

Die Testergebnisse wurden zu folgenden Parametern korreliert: histologischem Befund (Prolaktinom gegen nicht sekretorischen Tumor), Lage des Tumors (ausschließlich

Testergebnisse	Korrelationskoeffizienten	
	Zeit zur ersten Operation	Zeit zur letzten Operation
COWA	-0.26	-0.30
HAS-Anxiety	-0.36	-0.30
HAS-Depression	-0.13	-0.41
Rey-Copy	+0.28	+0.20
Rey-Memo	+0.036	+0.02
NC-A	+0.165	+0.18
NC-B	+0.24	+0.32
CI	+0.26	+0.31

Tab. 2: Neuropsychologische Testergebnisse im zeitlichen Verlauf

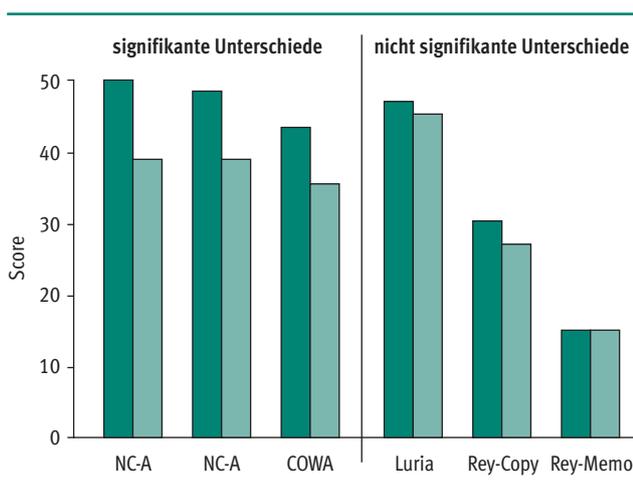


Abb. 2: Korrelation zwischen Hormonsubstitution und psychologischen Testergebnissen: Bessere Ergebnisse für Patienten ohne den Bedarf einer Hormonsubstitution, d. h. die Substitution konnte die psychologischen Imbalancen nicht vollständig ausgleichen.

intrasellär gegen extrasellär) und Art des operativen Zuganges (ohne und mit transkranieller Operation) (jeweils ANOVA, T-Test). Dabei fanden sich für keinen Test und keinen Parameter signifikante Unterschiede.

Fragen zur Lebensqualität

40% der Patienten waren wegen ihrer gesundheitlichen Probleme nach operativer Behandlung berentet. Von den 45% der Patienten, die sich wieder im Arbeitsprozess befanden, gaben die Hälfte Probleme am Arbeitsplatz infolge von Konzentrations- und Belastungsstörungen an. Bei den Fragen nach der Belastungsfähigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens ergaben sich zunehmende Störungen in dem Maße, in dem nach dem außerhäuslichen, sozialen und beruflichen Umfeld gefragt wurde (Abb. 3).

Diskussion

Historische Entwicklung

Lange Zeit konzentrierte sich die Diskussion um emotionelle Störungen und Verhaltensauffälligkeiten bei Hypophysenadenomen auf schwere Depressionen und produktive Psychosen [1]. Mit der Weiterentwicklung der Operationstechnik traten diese Phänomene in den Hintergrund; seit den 80er Jahren gab es dann vereinzelte psychologische Untersuchungen zu den vergleichsweise mildereren Hirnleistungsstörungen nach Behandlung [3]. Dabei wurden Konzentrations- und Gedächtnisstörungen zunächst auf die

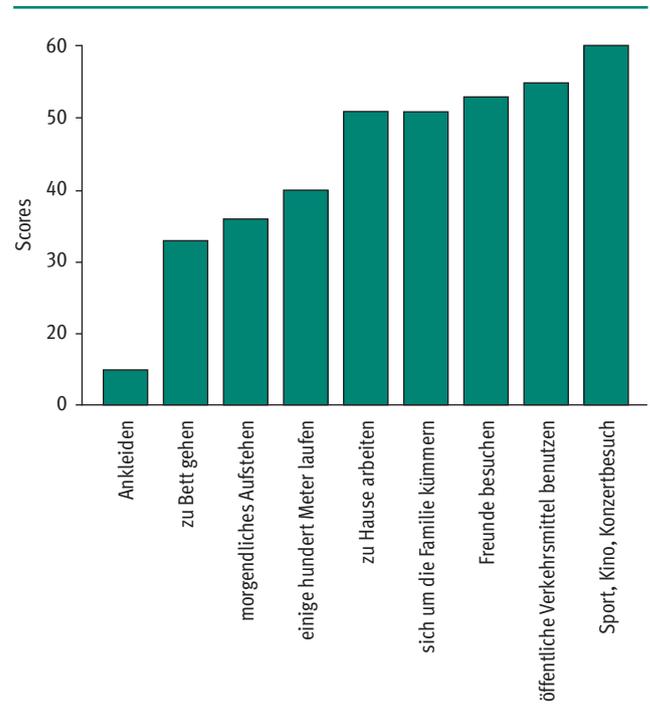


Abb. 3: Lebensqualität nach Operation von Hypophysenadenomen: Einschränkungen empfanden die Betroffenen vor allem im sozialen und beruflichen Umfeld.

noch häufigeren transkraniellen Eingriffe zurückgeführt. Mittlerweile, mit zunehmender Erfahrung in mikrochirurgischen Zugangswegen, sind solche Effekte bei der Mehrheit der Betroffenen zu vernachlässigen [5]. Dennoch sind emotionelle Störungen und Verhaltensprobleme weiterhin nachweisbar, ein Ergebnis, das sich auch in unserer Studie zeigt (Abb. 1). In neuerer Zeit wurden solche Untersuchungen nicht von (Neuro)chirurgen, sondern von Strahlentherapeuten [6] und Endokrinologen [7] durchgeführt, die ebenfalls in bis zu 50% ihrer Patienten neuropsychologische Auffälligkeiten nachweisen konnten.

Ausmaß und zeitliche Entwicklung der psychologischen Probleme

Das Ausmaß der psychologischen Imbalancen nach Operation von Hypophysenadenomen ist unbestritten [8, 9, 10] und entspricht den Ergebnissen unserer Studie (Abb. 1). Prospektive prä- und postoperative Untersuchungen wurden angemahnt, um Tumor- und Therapieeffekt vergleichen zu können [3]. Solche Studien stehen aus. Die Frage der Prognose der Imbalancen (Rückbildungsfähigkeit) nimmt in den bisherigen Arbeiten keinen Raum ein, so dass unsere retrospektiven Ergebnisse anhand von 30 Patienten zumindest eine Richtung vorgeben (Tab. 2): Die Störungen sind über die Zeit relativ konstant, mit Langzeitproblemen ist zu rechnen [11]. Auch die hormonelle Substitution kann die Probleme nicht vollständig verhindern (Abb. 2). Ausmaß und Verlauf der Störungen sind ohne weiteres nicht aus den üblichen klinischen Parametern (intra- oder supraselläres Wachstum, Histologie) abgelesen werden.

Lebensqualität und Hypophysenadenome

Die Fragen zur Lebensqualität, die wir den Betroffenen vorlegten, wurden nicht normiert und können allenfalls einen Trend anzeigen (Abb. 3). Dieser Trend steht allerdings in Übereinstimmung mit den psychologischen Testergebnissen (Abb. 1) und den persönlichen Angaben der Betroffenen. Auch die berufliche Entwicklung nach der Operation deutet auf Schwierigkeiten im täglichen Leben hin. Untersuchungen zur Lebensqualität bei Hypophysentumoren befassen sich, wie auch unser Fragenkatalog, mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [12]. Analysen gibt es bisher für Prolaktinome, Cushing-Syndrome und bei Akromegalie, zum Teil mit der Erkrankung angepassten Fragebögen [13]. Dabei wurden ebenfalls unspezifische, aber deutliche Einschränkungen der Lebensqualität gefunden, ohne dass sich die einzelnen endokrinologischen Syndrome sicher voneinander abgrenzen. Wieder andere Fragebögen kamen bei intrakraniellen Tumoren zum Einsatz, wobei hier spezifischere Störungen auf neurologisch-topischer Grundlage gefunden wurden [4]. Für uns ähneln die Befunde nach Operation von Hypophysenadenomen sehr den Einschränkungen der Lebensqualität nach schweren Schädel-Hirnverletzungen [14], wenn auch in geringerer Ausprägung.

Sicherlich spielt hier aber auch die selektive Wahrnehmung des Neurochirurgen eine Rolle.

Zum Studiendesign

Neuropsychologische Untersuchungen führen zu einer großen Datenfülle, womit die Gefahr besteht, klinische bedeutungslose Signifikanzen in den Vordergrund zu bringen. Zudem stellt sich das Problem der Definition psychologischer Störungen, wobei die Grenze zwischen normal und subnormal tendenziös, je nach Interessenslage, verschoben werden kann. In unserer Studie ging es darum, den klinischen Eindruck des Poliklinikarztes von chronischen Leistungsinsuffizienzen nach Operation von Hypophysenadenomen zu verifizieren. Der Bereich des »Normalen« wurde weit gefasst, um Überinterpretationen zu vermeiden. Dennoch erscheinen uns die Ergebnisse verlässlich, gibt es doch eine gute Übereinstimmung zwischen Literaturangaben, Neuropsychologie, Lebensqualitätsbögen und den persönlichen Mitteilungen der Betroffenen. Nach unserer Erfahrung lassen sich auch bei einer kleinen Patientenzahl sinnvolle Angaben mittels neuropsychologischer Evaluierung machen [15], wenn die Ergebnisse in den klinischen Gesamtzusammenhang passen.

Rehabilitation

Die klinische Inzidenz von Hypophysenadenomen beträgt 30–40/1 Million Einwohner/Jahr [16, 17], entsprechend etwa 3.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Die Morbiditätsrate der Operation beträgt 3–5%, die Mortalität unter 0,5% [5]. Für die stationäre Rehabilitation haben Patienten mit Hypophysenadenomen angesichts dieser Zahlen keine Bedeutung, es sei denn, die Behandlung hat zu Komplikationen geführt. Dann wiederum werden die Betroffenen unter der Rubrik der Hirntumore erfasst, da das Ziel der rehabilitativen Bemühungen eine eindeutige neurologisch-topische Störung ist.

Im ambulanten Sektor sind die Patienten langfristig Teil eines Netzwerkes von Neurologen, Endokrinologen, Radiologen, Augenärzten und Neurochirurgen. Da chronische, schwer zu behandelnde Leistungseinbußen mit persönlichen Insuffizienzgefühlen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen bis hin zu beruflichen Schwierigkeiten häufig sind, finden sich in der Literatur Hinweise auf die Notwendigkeit psychologischer Testungen und Hilfestellungen [9], systematische Bemühungen sind aber nicht beschrieben worden.

Schlussfolgerungen

Die Studie bestätigt das Vorliegen chronischer Leistungseinbußen, vor allen von Aufmerksamkeit und Konzentration, nach operativer Behandlung von Hypophysenadenomen. Die Störungen haben deutliche Auswirkungen auf die Lebensqualität bis hin zu beruflichen Einschränkungen. Die Einbußen erreichen keine Ausmaße, die die Betrof-

fenen in die stationäre Rehabilitation bringen. Im ambulanten Sektor sollten diese Probleme stärker berücksichtigt werden, zumal die Betroffenen selbst unter der Diskrepanz zwischen Selbst- und Fremdeinschätzung leiden.

Literatur

1. Blickenstorfer E. Genealogie und Psychopathologie bei 51 Akromegalen. *Acta Endocrinol* 1953; 13:123-137.
2. Korali Z, Wittchen HU, Pfister H, Hofler M, Oefelein W, Stalla GK. Are patients with pituitary adenomas at an increased risk of mental disorders? *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:60-8.
3. Slabowski N, Pawlik K, Lüdecke, DK, Herrmann Hd. Aspects of personality in patients with pituitary adenomas. *Acta Neurochir* 1986; 83: 8-11.
4. Couldwell WT, Fukushima T, Glanotta SL, Weiss MH. Psychosocial functioning and quality of life in patients with primary brain tumours. *J Neurosurg* 1996; 84:29-34.
5. Oruçkaptan HH, Senmevsim Ö, Özcan OE, Özgen T. Pituitary adenomas: results of 684 surgically treated patients and review of the literature. *Surg Neurol* 2000; 53:211-219.
6. Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea M, Esposito V, Cantore G, Maurizi ER. Longterm follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol* 2007; 84:79-84.
7. Peace KA, Orme SM, Sebastian JP, Thompson AR, Barnes S, Ellis A, Belchetz PE. The effect of treatment variables on mood and social adjustment in adult patients with pituitary disease. *Clin Endocrinol* 1997; 46:445-50.
8. Flitsch J, Spitzner S, Ludecke DK. Emotional disorders in patients with different types of pituitary adenomas and factors affecting the diagnostic process. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:480-5.
9. Sonino N, Nonnini S, Fallo F, Boscaro M, Fava GA. Personality characteristics and quality of life in patients treated for Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 2006;64:314-318.
10. Cubala WJ, Afeltowicz Z, Sowinski P. Mental changes in course of pituitary gland tumour – a case study. *Psychiatr Pol.* 2004; 38: 311-20.
11. Starkmann MN, Steingart DE, Schork MA. Depressed mood and other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: relationship to hormone levels. *Psychosom Med* 1986;43:3-18
12. Kapapa T, König K, Heissler H, Ly MP, Zumkeller M, Schneekloth C, Rickels E. Health-related quality of life as amendment to clinical outcome in neurosurgery. *Neurol Rehabil* 2006;12:37-41.
13. Johnson MD, Woodburn CJ, Vance ML. Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary* 2003;6:81-7.
14. Woischneck D, Firsching, Rückert N, Hussein S, Heissler H, Aumüller E, Dietz H. Clinical predictors of the psychosocial long term outcome after brain injury. *Neurol Res* 1997;19:305-310
15. Woischneck D, Hussein S, Rückert N, Heissler HE. Einleitung der Rehabilitation nach lumbaler Bandscheibenoperation: Pilotstudie zur Entscheidungsfindung aus Sicht der operierenden Klinik. *Rehabilitation* 2000; 39:88-92
16. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 168-174
17. Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:287-305

Interessenvermerk:

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Dieter Woischneck
Neurochirurgische Klinik, Bereich Safranberg
Universitätsklinikum Ulm
Steinhövelstr.9
89075 Ulm
E-Mail: dieter-heinrich.woischneck@uniklinik-ulm.de