

Aus der Klinik für Innere Medizin  
Bereich Endokrinologie & Diabetologie  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
Leiter: Prof. Dr. Dr. med. Peter Herbert Kann  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

**Prolaktinom und Hyperprolaktinämie in Vergleich zwischen Deutschland  
und Syrien**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Nour Juratli**  
aus Damaskus / Syrien

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am 17.02.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. Dr. P. H. Kann

Korreferent: Frau Prof. Dr. U.-S. Albert

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Anatomie und Physiologie der Hypophyse .....	1
1.1.1 Hypophysenhinterlappen .....	1
1.1.2 Hypophysenvorderlappen .....	2
1.2 Hyperprolaktinämie .....	3
1.3 Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen .....	3
1.3.1 Die klinischen Manifestationen .....	4
1.3.2 Diagnostische Maßnahmen .....	5
1.3.2.1 Endokrinologische Diagnostik .....	5
1.3.2.2 Neuroradiologische Diagnostik .....	6
1.3.2.3 Neuro-ophthalmologische Diagnostik .....	7
1.3.2.4 Knochendichtemessung .....	7
1.3.3 Therapeutische Möglichkeiten .....	8
1.3.3.1 Medikamentöse Therapie .....	8
1.3.3.2 Chirurgische Therapie .....	9
1.3.3.3 Radiologische Therapie .....	10
1.4 Prolaktin produzierende Hypophysenadenome (Prolaktinom) .....	10
1.5 Corticotrope Hypophysenadenome .....	11
1.6 Somatotropin produzierende Hypophysenadenome .....	12
1.7 Hormoninaktive Hypophysenadenome .....	12
1.8 Kraniopharyngeom .....	13
1.9 Empty-Sella-Syndrom .....	14
1.10 Das Gesundheitssystem im Vergleich .....	15
1.10.1 Das Gesundheitssystem in Deutschland .....	16
1.10.1.1 Das Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg .....	17
1.10.2 Das Gesundheitssystem in Syrien .....	17
1.10.2.1 Die Al-Assad Universitätsklinik in Damaskus .....	19
2. Fragestellung .....	20
3. Patienten und Methoden .....	20
3.1 Das syrische Patientenkollektiv und die Einschluss-/Ausschlusskriterie .....	20
3.1.1 Methoden .....	21

3.1.1.1 Endokrinologische Labordiagnostik.....	21
3.1.1.2 Neuroradiologische Bildgebung .....	23
3.1.1.3 Neuro-ophthalmologische Untersuchung .....	24
3.2 Das deutsche Patientenkollektiv und die Einschluss-/Ausschlusskriterien .....	24
3.2.1 Methoden.....	25
3.2.1.1 Endokrinologische Labordiagnostik.....	25
3.2.1.2 Neuroradiologische Diagnostik .....	29
3.2.1.3 Neuro-ophthalmologische Diagnostik.....	30
3.2.1.4 Knochendichtemessung .....	31
4. Ergebnisse.....	32
4.1 Das syrische Patientenkollektiv.....	32
4.1.1 Alter- und Geschlechtsverteilung .....	32
4.1.2 Leitsymptome.....	32
4.1.3 Labor-, MRT-Befunde und Ätiologie der Hyperprolaktinämie .....	33
4.1.4 Therapie.....	35
4.1.5 Prolaktinome .....	35
4.2 Das deutsche Patientenkollektiv.....	37
4.2.1 Alter- und Geschlechtsverteilung.....	37
4.2.2 Leitsymptome.....	38
4.2.4 Hormonanalyse und Knochendichtemessung .....	41
4.2.5 Therapie.....	44
4.2.6 Prolaktinome .....	45
4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse des deutschen und syrischen Patientenkollektivs mit Hyperprolaktinämie .....	46
4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse des deutschen und syrischen Patientenkollektivs mit Prolaktinomen.....	47
5. Diskussion.....	50
6. Zusammenfassung.....	64
7. Literatur.....	66
Danksagung .....	77
Verzeichnis der Akademischen Lehrer .....	78

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1.: Alters- und Geschlechtsverteilung des syrischen Patientenkollektivs mit Hyperprolaktinämie bei der Diagnosestellung .....32
- Abb. 2.: Leitsymptome des syrischen Patientenkollektivs (n=62), es konnten jeweils mehrere Symptome angegeben werden .....33
- Abb. 3.: Korrelationsverteilung zwischen Serumprolaktinkonzentration und maximaler TumorgroÙe in Beziehung zum Geschlecht der syrischen Prolaktinompatienten .....36
- Abb. 4.: Alters- und Geschlechtsverteilung des deutschen Patientenkollektivs mit Hyperprolaktinämie bei der Diagnosestellung.....37
- Abb: 5.: Leitsymptome des deutschen Patientenkollektivs (n=62), es konnten jeweils mehrere Symptome angegeben werden .....39
- Abb. 6.: Korrelationsverteilung zwischen Serumprolaktinkonzentration und maximaler TumorgroÙe in Beziehung zum Geschlecht der deutschen Prolaktinompatienten.....46

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1.: Referenzbereich der Basalwerte für Hormonanalysen im Al-Assad Universitätsklinikum Damaskus.....	23
Tab. 2.: Referenzbereich der Basalwerten für Hormonanalysen im Philipps Universitäts-Klinikum Marburg [Leitlinien der Endokrinologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik-Zentrallaboratorium].....	26
Tab. 3.: Durchführung der Stimulationsteste [Leitlinien Funktionstest Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Standort Marburg, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik-Zentrallaboratorium] .....	29
Tab. 4.: MRT-Befunde in Abhängigkeit von der Prolaktinkonzentration im Serum des syrischen Patientenkollektivs .....	34
Tab. 5.: Häufigkeitsverteilung der Tumorarten innerhalb des syrischen Patientenkollektivs .....	35
Tab. 6.: Geschlecht, Alter, Tumorgröße, Prolaktinkonzentration und Therapie des syrischen Patientenkollektivs mit Prolaktinome .....	36
Tab. 7.: MRT-Befunde in Abhängigkeit von der Prolaktinkonzentration im Serum innerhalb des deutschen Patientenkollektivs .....	40
Tab. 8.: Häufigkeitsverteilung der Tumorarten innerhalb des deutschen Patientenkollektivs.....	41
Tab. 9.: prozentualer Anteil der durchgeführten Hypophysenstimulationstests und deren pathologischen Auffälligkeiten in Bezug auf die verschiedenen Tumorarten des deutschen Patientenkollektivs mit Hyperprolaktinämie .....	42

Tab. 10.: Prozentualer Anteil der durchgeführten Knochendichtemessungen und deren pathologischen Auffälligkeiten in Beziehung zu den Tumorarten des deutschen Patientenkollektivs mit Hyperprolaktinämie .....42

Tab. 11.: Primäre Therapiearten innerhalb des deutschen Patientenkollektivs.....44

Tab. 12.: Geschlecht, Alter, Tumorgröße, Prolaktinspiegel und Therapie des deutschen Patientenkollektivs mit Prolaktinomen .....45

Tab. 13.: Vergleich vom Alter, Prolaktinspiegel, Leitsymptome, diagnostische und therapeutische Maßnahmen zwischen den deutschen und syrischen Patientenkollektiven mit Hyperprolaktinämie .....47

Tab. 14.: Vergleich vom Alter, Prolaktinspiegel, Leitsymptome, diagnostische und therapeutische Maßnahmen zwischen den deutschen und syrischen Patientenkollektiven mit Prolaktinomen .....49

## Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.- Abbildung

ACTH- Adrenokortikotropes Hormon

ADH- Antidiuretisches Hormon

ASRF- Andere selläre Raumforderung

AVP- Vasopressin

bzw.- beziehungsweise

ca.- circa

CT- Computertomographie

DA- Dopaminagonisten

ESS- Empty Sella Syndrom

etc. - et cetera

FSH- Folikelstimulierendes Hormon

GH- Growth Hormon

ggf.- gegebenenfalls

HHL- Hypophysenhinterlappen

HIA- Hormoninaktive Adenome

HPA- hormonproduzierende Adenome

HPA-PRL- Prolaktinom

HVL- Hypophysenvorderlappen

IHT-RHT- Insulin Hypoglykämie Releasing Hormon Test

IGF- Insulin like Growth Faktor

i.v. - intravenös

KM- Kontrastmittel

LH- Luteinisierendes Hormon

LHRH- Luteinisierendes-Releasing-Hormon

min- Minuten

ml- Mililiter

MRT- Magnetresonanztomographie

ng- nanogramm

OP- Operation

p- Irrtumswahrscheinlichkeit

PQCT- periphere quantitative Computertomographie



PRL- Prolaktin

r- Korrelationskoeffizient

RH- Releasing Hormon

RHT- Releasing Hormon Test

T3- Trijodthyronin

T4- Thyroxin

Tab.- Tabelle

TRH- Thyreotropin-Releasing Hormon

TSH- Thyreoidstimulierendes Hormon

vs.- Versus

W- watt

z.B.- zum Beispiel

z.T.- zum Teil

µg- Mikrogramm

# 1. Einleitung

## 1.1 Anatomie und Physiologie der Hypophyse

Die Hypophyse liegt in der Sella turcica, dem sog. „Türkensattel“ des Keilbeins, im Zentrum der Schädelbasis. Sie ist durch einen trichterartigen Stiel (Infundibulum) mit dem Hypothalamus verbunden. Dieser Stiel stellt auch eine wichtige funktionelle Verknüpfung zwischen Nervenzellen des Hypothalamus und Drüsenzellen der Hypophyse dar. Die Nervenfasern transportieren nämlich Releasing- und Release-inhibiting-Hormone der hypothalamischen Nervenfasern zum Hypophysenstiel und geben sie dort an das portale Blutgefäßsystem ab, das die Wirkstoffe direkt den Drüsenzellen im Vorderlappen der Hypophyse zuleitet [88]. Die Hypophyse ist ein 0,6 g schweres Organ mit einem transversalen Durchmesser von 1,0 - 1,5 cm. Der anterior-posteriore Durchmesser beträgt etwa 0,9 cm, die Höhe 0,6 cm. Die Größe der Drüse kann in Einzelfällen erheblich von diesen Maßen abweichen, ohne dass es sich um einen pathologischen Befund handelt [86]. Die Hypophyse besteht aus einem Vorderlappen, die Adenohypophyse, und einem Hinterlappen, die Neurohypophyse, die sich entwicklungsgeschichtlich morphologisch und funktionell unterscheiden [36].

### 1.1.1 Hypophysenhinterlappen

Die Neurohypophyse entsteht durch eine nach kaudal reichender Ausstülpung des Zwischenhirns im Bereich des dritten Ventrikels [36]. Von der Neurohypophyse werden Vasopressin und Oxytocin sezerniert. Vasopressin (AVP), Synonym antidiuretisches Hormon (ADH), und Oxytocin werden von Neuronen des Hypothalamus (N. Supraopticus und Paraventricularis) gebildet und in deren Axonen gebündelt durch den Hypophysenstiel zum Hypophysenhinterlappen transportiert, dort gespeichert und bei Bedarf sezerniert. Vasopressin reguliert den Wasserhaushalt der Nieren; Oxytocin ermöglicht hingegen während der Laktation die Milchausschüttung [7].

### 1.1.2 Hypophysenvorderlappen

Die Adenohypophyse hat sich während der Embryogenese aus einer nach kranial reichende Ausstülpung des Oropharynx der Rathkeschen Tasche entwickelt [36].

In der Adenohypophyse werden sechs verschiedene Hormone gebildet:

- Das Wachstumshormon (growth hormone, GH) beeinflusst eine Reihe von Stoffwechselprozessen und stimuliert das Wachstum.
- Die Gonadotropine (das luteinisierende Hormon, LH, und das follikelstimulierende Hormon, FSH) kontrollieren bei beiden Geschlechtern Wachstum und Funktion der Geschlechtsdrüsen.
- Das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) stimuliert in der Nebennierenrinde hauptsächlich die Sekretion von Cortisol.
- Die Sekretion der Schilddrüsenhormone wird durch das thyreoideastimulierende Hormon (TSH) geregelt.
- Das Prolaktin (PRL) ermöglicht die Laktation [7].

Zwischen der Adenohypophyse und den von ihr kontrollierten endokrinen Zielorganen (Schilddrüse, Nebennierenrinde und Keimdrüsen) bestehen positive und negative Rückkopplungsmechanismen, die jederzeit deren bedarfsgerechte Hormonproduktion und -Sekretion garantieren [86]. Die Sekretion der Hypophysenvorderlappenhormone wird von im Hypothalamus gebildeten Hormonen gesteuert, wo sie die Produktion und Freisetzung der Hypophysenhormone entweder anregen (Releasing-Hormone, RH) oder hemmen (Inhibiting-Hormone) [86]. Wird der Hormontransport durch den Hypophysenstiel unterbrochen, führt dies zu einer ausgeprägten Verminderung der Bildung und Sekretion des Wachstumshormons und der Gonadotropine sowie von TSH und ACTH infolge des Versiegens der entsprechenden Releasing-Hormone. Dagegen steigt der Prolaktinspiegel an, weil die hemmende Wirkung von Dopamin (Prolaktin-Inhibiting-Hormone) auf die Prolaktinsekretion wegfällt [5].

## **1.2 Hyperprolaktinämie**

Erhöhte Prolaktinkonzentration im Blut können physiologisch oder pathologisch bedingt sein. Der Referenzbereich für Prolaktin liegt für Frauen bei weniger als 25 ng/ml, für Männer sogar bei weniger als 15 ng/ml [81]. Werte über 200 ng/ml deuten auf laktotrophe Adenome (Prolaktinom) hin [58]. Bei darunter liegenden Werten können differentialdiagnostisch eine Vielzahl von physiologischen- wie Stress, Schwangerschaft und Stillzeit als auch pathologischen Ursachen zugrunde liegen [60]. Neben Brustwandläsion oder mechanischer Irritation der Mammae können auch verschiedene systemische Erkrankungen wie primäre Hypothyreose, chronische Niereninsuffizienz und Leberzirrhose die Ursache sein [58,11]. Eine ganze Reihe von Medikamenten kann mit dem Prolaktin inhibierenden Neurotransmitter Dopamin interferieren und dadurch die Prolaktinsekretion erhöhen [77]. Zu diesen Medikamenten gehören Psychopharmaka, Antiemetika, Antihypertensiva, Antihistaminika, Opiate und Östrogene [60]. Diesbezüglich muss daher jeweils eine gezielte Anamnese erhoben werden. Auch hypothalamische Läsionen wie Kraniopharyngiom und Empty Sella Syndrom, und andere Hypophysentumoren wie hormoninaktive Hypophysenadenome können durch Zerstörung der Dopaminneurone oder durch Kompression des Hypophysenstiels die Dopaminfreisetzung vom Hypothalamus zur Hypophyse unterbrechen und zur Begleithyperprolaktinämie durch fehlende Inhibition der Prolaktinfreisetzung durch Dopamin führen [98].

## **1.3 Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen**

Hypophysentumoren sind krankhafte benigne Neubildung der Hypophyse. Sie gehen meist vom Hypophysenvorderlappen aus und werden daher auch als Hypophysenadenome bezeichnet [76]. Sie stellen mit etwa 10-15% die dritthäufigste Gruppe intrakranieller Tumoren dar nach den Gliomen und Meningeomen [23,63]. Die Inzidenz beträgt 0,4 – 8,2 pro 100,000 Einwohner pro Jahr [63]. Kleine Hypophysentumoren, die sich zu Lebzeiten klinisch nicht manifestiert haben, können bei 15% aller durchgeführten Autopsien

nachgewiesen werden [29]. In MRT-Untersuchungen des Schädels bei nichtendokrinologischen Indikationen werden ebenfalls bei mehr als 20% Hypophysenadenome nachgewiesen [29]. Daher scheint die tatsächliche Inzidenz bedeutend höher zu liegen. Je nach Größe und Funktionsstatus werden verschiedenen Arten von Hypophysentumoren unterschieden [76]. Entsprechend der Größe unterscheidet man zwischen Mikroadenomen, deren Größe unter 1 cm liegt, und Makroadenomen, die größer als 1 cm sind [79]. Weiterhin werden die Hypophysentumoren anhand der Funktionsstatus in zwei große Gruppen unterteilt: in hormonaktive Tumoren, die zu einem Hormon-Überschuss führen, und in hormoninaktive Tumoren, die einen Hormon-Mangel verursachen können [79]. Unter den hormonell aktiven Hypophysentumoren ist das Prolaktinom mit etwa 45% am häufigsten vertreten [3]. Neben den Hypophysenadenomen sollte differentialdiagnostisch an andere selläre Raumforderungen wie Kraniopharyngeom bzw. Empty Sella Syndrom gedacht werden [79].

### **1.3.1 Die klinischen Manifestationen**

Die klinische Symptomatik der Hypophysentumoren hängen von der Größe und Lage des Tumors beziehungsweise von der Tumorart ab [59]. Am häufigsten kommt es bei Hypophysentumoren jedoch zu einer veränderten Hormonproduktion und Seh- beziehungsweise Gesichtsfeldausfällen, im Sinne einer asymmetrische bitemporalen Hemianopsie durch Chiasmakompression [59]. Unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen oder klinisch nachweisbarer Hypopituitarismus können auch häufig auftreten. Klinisch-anamnestisch kann der Hypopituitarismus mit folgenden Symptomen einhergehen: Kälteintoleranz, kühle und schuppige Haut, grenzwertige Bradykardie, Depression, Obstipationsneigung durch Ausfall der thyreotropen Achse; wachsartige Hautblässe, verminderte Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit sowie Übelkeit durch sekundäre Nebenniereninsuffizienz; sekundäre Amenorrhoe, evtl. klimakterische Beschwerden, Libidoverlust, Impotenz und Ausfall der Sekundärbehaarung durch Ausfall der gonadotropen Achse; sehr selten Polyurie und Polydipsie durch eine Hypophysenhinterlappeninsuffizienz [57,48].

Hypophysenadenome mit Ausdehnung in den dritten Ventrikel können durch Blockade des Liquorflusses zum Verschlusshydrozephalus führen. Bei Ausdehnung in den Sinus Cavernosus können durch Kompression des N. oculomotorius, N. abducens oder N. trigeminus eine Ptose, Doppelbilder und/oder Gesichtsschmerzen auftreten [92]. Bei gigantischen Hypophysenadenomen kann es durch Kontakt zur Basis des Frontallappens und der medialen Fläche des Temporallappens zu epileptischen Anfällen kommen [82]. Einen Sonderfall stellt das sog. apoplektiforme Hypophysenadenom dar, bei dem es durch Einblutung in das Adenom und die damit verursachte rasche Volumenzunahme zu Kopfschmerzen und plötzlicher Visusverschlechterung kommt [92].

### **1.3.2 Diagnostische Maßnahmen**

Bei Verdacht auf einen Hypophysentumor aufgrund der anamnestischen Angaben wie Kopfschmerzen oder Sehstörungen beziehungsweise Gesichtsfeldausfälle bei Raumforderung des Hypophysenadenoms, Hypogonadismus bei Prolaktinom oder bei Hypophyseninsuffizienz kann eine umfangreiche Diagnostik erforderlich werden. Diese beinhaltet eine endokrinologische Diagnostik, um Hormonüberproduktion und/oder -ausfälle festzustellen. Außerdem ist die Magnetresonanztomographie (MRT) der Sellaregion das wichtigste Verfahren in der Diagnostik. Um die knöchernen Strukturen besser beurteilen zu können, kann ggf. eine Computertomographie (CT) erforderlich sein. Außer bei kleinen Tumoren (Mikroadenome) muss eine augenärztliche Untersuchung einschließlich Gesichtsfeldbestimmung erfolgen [59].

#### **1.3.2.1 Endokrinologische Diagnostik**

Endokrinologische Diagnostik sollte bei jeder Art von Hypophysentumoren durchgeführt werden [82]. Die neuroendokrinologische Laboruntersuchung hat die Aufgabe manifeste, aber auch latente Einschränkungen und Übersekretion

jeder Hypophysenvorderlappenpartialfunktion zu quantifizieren. Daher sollte primär der Basalstatus der gonadalen, thyroiden und adrenalen Funktionen als auch PRL- und GH-Sekretion erhoben werden [14,71]. Der endokrinologische Basalstatus bestimmt die Basalwerte der hypophysären glandotropen Hormone ACTH, TSH, LH, FSH, GH und PRL bei gleichzeitiger Ermittlung der Zielorganhormone wie Serum Cortisol, T3, T4, Testosteron, Östradiol und IGF-1 [82]. Erhöhte Basalwerte sprechen oft für eine Hypersekretion einzelner Hormone, sind aber hierfür kein Beweis [82]. Um die latenten Störungen des hypothalamohypophysären Systems nachzuweisen und die Funktionsreserven der Hypophysenvorderlappen zu ermitteln, sollten die Stimulationstests eingesetzt werden [82,14]. Die gebräuchlichsten Tests sind der kombinierte Insulin-Hypoglykämie-Releasinghormon-Test (IHT-RHT) und der Releasinghormon-Test (RHT) [82]. Die einzelnen Testverfahren sind hinsichtlich der Methoden und Materialien ausführlich beschrieben (s.Seite 27).

### **1.3.2.2 Neuroradiologische Diagnostik**

Manifestiert sich aufgrund der Laborwerte die Diagnose einer Hormonstörung oder besteht den Verdacht auf einen Hypophysentumor, dann sollten darüber hinaus bildgebende Untersuchungsverfahren MRT (Magnetresonanztomographie) oder CT (Computertomographie) veranlasst werden, um einen eventuell vorhandenen Tumor nachzuweisen, ihn in seiner Beschaffenheit und Größe zu bestimmen und nicht zuletzt zu lokalisieren [8], [14]. Die Kernspintomographie ist heute das bildgebende Verfahren der ersten Wahl, der so genannte Goldstandard, wenn es gilt den Hypothalamus und/oder die Hypophyse darzustellen [82]. Veränderungen von unter 5 mm Größe können heute durch das MRT sichtbar gemacht werden [82]. Dafür sind dünn-schichtige, kontrastangehobene, koronare und sagittale MR-Schichtaufnahmen am besten geeignet [9]. Im T1-gewichteten Nativbild erscheinen Hypophysenadenome im Vergleich zum Drüsengewebe meist leicht hypointens, aber auch isointens. Signal-minderungen im Tumorbereich können Hinweise auf zystische Veränderungen oder ganz frische Einblutungen sein. Signalabhebungen im Nativbild können auf subakute Blutungen hinweisen.

Nach Kontrastmittelgabe reichern Hypophysenadenome häufig weniger intensiv als das Drüsengewebe an [82,90]. Daher ist die Kontrastmitteluntersuchung mit Gadolinium erforderlich, um kleine Zysten, die bei bis zu 40% der Normalpersonen auftreten, von Adenomen zu unterscheiden [9].

Andererseits ist die Computertomographie-Untersuchung nur geeignet, größere Tumoren darzustellen. Ihre Stärke liegt allerdings darin, die knöchernen Strukturen differenzierter darzustellen und genauere Aussagen zuzulassen, wenn es um die Diagnose von Verkalkungen geht [58,45].

### **1.3.2.3 Neuro-ophthalmologische Diagnostik**

Die Hypophyse liegt in enger anatomischer Nachbarschaft zum suprasellär gelegenen Chiasma opticum sowie zu den parasellär durch den Sinus cavernosus ziehenden Hirnnerven III, IV und VI (Nn. oculomotorius, trochlearis und abducens). Hypophysäre Raumforderungen führen daher nicht selten zu Sehstörungen (Einschränkungen des Visus und Gesichtsfeldes, Störungen der Pupillomotorik und Okulomotorik) [40]. Durch Druck auf das Chiasma opticum kann es dabei zur charakteristischen bitemporalen Gesichtsfeldeinschränkung kommen, oft liegen aber auch nur unspezifische Visuseinschränkungen vor [40,35]. Diesbezüglich sollte die ophthalmologische Untersuchung mit Gesichtsfeldperimetrie im Rahmen der Erstdiagnostik und Therapieplanung bei hypothalamo-hypophysären Raumforderungen durchgeführt werden [59].

### **1.3.2.4 Knochendichtemessung**

Kinder und Erwachsene mit Hyperprolaktinämie können unter einer Verringerung der Knochendichte (Osteopenie) leiden, die in eine Osteoporose übergehen kann. Dafür ist der Hypogonadismus verantwortlich. Deshalb sollte bei länger bestehender Hyperprolaktinämie mit Oligo- oder Amenorrhoe bzw. Hypogonadismus eine Osteodensitometrie vorgenommen werden, um eine relevante Knochendichteminderung nachzuweisen [58].



### **1.3.3 Therapeutische Möglichkeiten**

Eine Behandlung von Hypophysentumoren kann je nach Adenomtyp und Stadium, aber auch nach Lokalisation und Ausdehnung der Läsion operativ, medikamentös oder radiotherapeutisch erfolgen.

#### **1.3.3.1 Medikamentöse Therapie**

Die Medikamentöse Behandlung von Hypophysenadenomen lässt sich in die eigentliche pharmakologische Therapie und die Hormonsubstitution untergliedern [83]. Die Pharmakotherapie mit Dopaminagonisten wird heute in den meisten Fällen die Therapeutika der ersten Wahl zur Behandlung der Prolaktinome einsetzen [1]. Dopaminagonisten binden nach oraler Aufnahme an den zentralen Dopaminrezeptoren (D2) laktotropher Zellen und führen so zu einer Hemmung der Prolaktinsekretion und zur Größenregression der Adenome [1]. Man unterscheidet die Dopaminagonisten der ersten Generation (Bromocriptin, Lisurid) von denen der zweiten Generation (Cabergolin, Quinagolid) [39]. Das semisynthetische Ergot-Alkaloid Bromocriptin (Pravidel®) hat sich seit 1971 in der Therapie der Prolaktinome bewährt [78]. Dopaminagonisten der zweiten Generation wie beispielsweise das lang wirkende Aminoergolinderivat Cabergolin (Dostinex®) und das synthetische Nonergotpräparat Quinagolid (Norprolac®) haben sich bei Unverträglichkeit und Therapieversagen von Bromocriptin bewährt [78]. Bei Makroprolaktinomen ist initial eine Therapie mit Dopaminagonisten der zweiten Generation bevorzugt zu empfehlen. Bei Frauen mit Kinderwunsch sollte wegen der langjährigen Erfahrungen lediglich Bromocriptin eingesetzt bzw. auf Bromocriptin umgestellt werden [43]. Wegen häufig ausgeprägter Nebenwirkungen in Form von Übelkeit und Erbrechen sowie orthostatischer Dysregulation, seltener auch als Obstipation und Schwindel, sollte die Therapie immer einschleichend begonnen werden [5].

Eine Hypophyseninsuffizienz kann sowohl partiell als auch als vollständiger Panhypopituitarismus auftreten sowie prä- und/oder postoperativ vorkommen. Die Substitutionstherapie richtet sich nach Stärke und Art der Achsenausfälle [83]. Die corticotrope und die thyreotrope Achse sind lebenswichtig und sollten in jedem Fall mit Hydrocortison bzw. Schilddrüsenhormonen ersetzt werden [4]. Die Dosisanpassung ist dabei individuell vorzunehmen und muss beim Hydrocortison körperlichen Belastungen bzw. Stresssituation angepasst werden [4,83]. Ein Ausfall der gonadotropen Achse wird beim Mann durch die Gabe von Testosteron und bei der Frau durch Östrogen/Gestagen-Präparate substituiert [83]. Ein Ausfall des Hypophysenhinterlappens führt durch Mangel an ADH zum Diabetes insipidus. Die Therapie besteht in der Gabe von Desmopressin. Die Dosierung orientiert sich dabei an der Trinkmenge und Ausscheidung sowie der Konzentration des Morgenurins [73].

### **1.3.3.2 Chirurgische Therapie**

Die operative Therapie hat folgende Ziele: Entfernung des Tumors, Beseitigung eines möglichen Hormonexzesses und/oder Wiederherstellung der normalen Hypophysenfunktion sowie Wiederherstellung normaler neurologischer Funktionen [20]. Eine Operationsindikation besteht bei hormoninaktiven Adenomen und Kraniopharyngeom [20,33]. Bei Hormon produzierenden Tumoren besteht eine Operationsindikation, wenn der Hormonexzess nicht medikamentös beseitigt werden kann wie z.B beim Prolaktinom [34]. Eine dringliche Operationsindikation existiert auch bei einem rapid progredienten Chiasmasyndrom, bei akutem Verschlusshydrozephalus und bei Adenomeinblutung mit Bewusstseinsstörung [20]. Bei den operativen Zugangswegen unterscheidet man zwischen der transphenoidalen und der transkraniellen Technik. Der transnasal/transphenoidale Zugang wird am häufigsten angewendet, da die Mortalitätsrate dieses operativen Zugangs, durchgeführt von erfahrenen Neurochirurgen, unter 1% liegt [20,12]. Der transnasal/transphenoidale Zugang wird bei intra-, aber auch weit nach suprasellär in der Mittellinie entwickelten beziehungsweise nach seitlich erreichbaren Tumoranteilen ohne Sinus-Cavernosus-Invasion angewandt. Bei

exzentrischer suprasellärer Tumorkonfiguration oder uhrglasförmigem Wachstum, auch bei sehr unregelmäßig abgegrenzten und suprasellär invasiv wachsenden Tumoren mit Hinweis auf Kapseldurchbruch im MRT ist der transkraniale Zugang indiziert [12]. Zu den postoperativen Komplikationen gehören Rhinoliqorrhoe, Visusverlust, Ophthalmoplegie mit Doppelbildern, Meningitis, intrakranieller Abzess und zerebrale Ischämie [12].

### **1.3.3.3 Radiologische Therapie**

Die Strahlentherapie kommt heute nicht mehr primär zur Behandlung von Hypophysenadenomen, sondern als adjuvante Therapie bei operativ nicht sanierten Adenomen infrage. Die Technik der Radiotherapie kann unterschiedlich sein: so unterscheidet man die Radiochirurgie am Gamma-Knife oder am linearbeschleuniger, die stereotaktische fraktionierte Radiotherapie am Linearbeschleuniger und die perkutane fraktionierte Radiotherapie am Linearbeschleuniger [38,85]. Da die Hypophysenadenome gutartige Tumoren sind, die aber durch eine kritische Lokalisation zwischen verschiedenen wichtigen strukturellen Strukturen charakterisiert sind, ist eine maximal schonende Behandlung wie die Radiochirurgie oder stereotaktische fraktionierte Radiotherapie zu bevorzugen. Generell kann es bei der Bestrahlungstherapie zu einer Reihe von Nebenwirkungen kommen, die auf Beeinträchtigungen des umliegenden Gewebes zurückzuführen sind, dazu gehören hypophysären Insuffizienzen und Störungen von Visus oder Gesichtsfeld [38].

## **1.4 Prolaktin produzierende Hypophysenadenome (Prolaktinom)**

Prolaktinome sind die am häufigsten diagnostizierten hormonaktiven Hypophysenadenome [16]. Ihr Anteil an den Hypophysentumoren liegt bei 45% [3]. Die Inzidenz beträgt 6-10 pro 1000,000 Einwohner pro Jahr [22]. 90% der Prolaktinomen sind Mikroadenome, die an Größe sehr selten zunehmen. Der Rest entfällt auf Makroadenome (>10 mm), die sich oft mit Symptomen des lokalen Tumorwachstums (häufig Kopfschmerzen und Gesichtsfeldausfälle)

verbunden sind [81]. Das klinische Bild bei einem Prolaktinom hängt vom Geschlecht, Alter und Dauer der Hyperprolaktinämie ab [90]. Frauen im gebärfähigen Alter stellen sich häufig wegen Zyklusstörungen, vor allem wegen einer Oligo- oder Amenorrhoe, und unerfüllten Kinderwunsch beim Arzt vor [52]. Ein weiteres Leitsymptom des Prolaktinoms ist eine ein- oder beidseitige Galaktorrhoe [58]. Die Leitsymptome beim Mann sind die Minderung oder der Verlust der Libido und Potenz als Folge des Hypogonadismus, die aufgrund einer Inhibition der pulsatilen hypothalamischen LHRH-Freisetzung und damit einer verminderten pulsatilen Sekretion von LH und FSH auftreten [52,10]. Da Impotenz und Libidoverlust aber unspezifische Symptome darstellen, wird die Erkrankung bei Männern im Gegensatz zur Frauen bisweilen erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wenn Makroprolaktinome bereits Spätsymptome wie chronische Kopfschmerzen, Gesichtsfeldeinschränkungen oder Zeichen einer partiellen oder kompletten Hypophyseninsuffizienz verursachen. Ein weiteres Spätsymptom stellt die Osteoporose dar, die sich infolge eines Hypogonadismus entwickelt [81]. Zur Diagnostik des Prolaktinoms gehört neben der evtl. wiederholten Bestimmung des basalen Prolaktinwerts zugleich die Bestimmung von TSH und eine genaue Arzneimittelanamnese sowie die Durchführung einer MRT [47]. Beim Prolaktinom ist die Pharmakotherapie Methode der ersten Wahl, da die zur Verfügung stehenden Substanzen (Dopaminagonisten) nicht nur die Prolaktinsekretion hemmen, sondern auch zur Schrumpfung des Hypophysentumors führen können [32]. Eine Indikation zum operativen Vorgehen bei Prolaktinomen besteht nur dann, wenn sich Sehstörungen objektivierbar noch dopaminagonistischer Behandlung nicht zurückbilden [20], ferner bei zystischen oder eingebluteten Tumoren [20], bei Medikamentenunverträglichkeit oder nicht ausreichender Wirksamkeit der genannten Präparate [69] und in Einzelfällen bei Patientinnen mit Kinderwunsch, die Makroadenome aufweisen [43].

## **1.5 Corticotrope Hypophysenadenome**

Als Morbus Cushing ist das Krankheitsbild eines vermehrt ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms mit den typischen Symptomen des

Cortisolexzesses definiert. Bei dauerhaft erhöhter Cortisol-Serumkonzentration kommt es zu einer Depotfettumverteilung mit Mondgesicht, Büffelnacken und Stammfettsucht. Ein gesteigerter Katabolismus führt zu Osteoporose, Myopathie und Adynamie. Weitere Symptome sind Hypertonie, eine diabetogene Stoffwechsellage, Blutbildveränderungen und psychische Auffälligkeiten. Eine hohe Cortisolserumkonzentration führt zu gesteigerter Androgenproduktion und kann dadurch bei betroffenen Frauen Virilismus, Hirsutismus und Zyklusstörungen auslösen [30]. Behandlung der Wahl ist die chirurgische Adenomektomie [53].

## **1.6 Somatotropin produzierende Hypophysenadenome**

Eine Mehrsekretion von STH führt bei dem Erwachsenen zum Krankheitsbild der Akromegalie, welches mit Vergrößerungen der Akren, des Kopfumfanges sowie der inneren Organe einhergeht. Andere häufige Symptome sind ein Karpaltunnelsyndrom, Hyperhidrosis, Hypertrichosis und eine pathologische Glukosetoleranz. Vor allem die Kardiomegalie führt bei langer Persistenz der erhöhten STH-Konzentration durch Insuffizienzen der Herzklappen zu Rhythmusstörungen und einer daraus resultierenden Lebensgefährdung der Patienten [30,82]. Die Therapie der ersten Wahl bei Akromegalie ist die operative Entfernung des Somatotropin-produzierenden Hypophysenadenoms [53]. Führt die operative Therapie nicht zur Remission, stehen effektive medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, bei denen die Somatostatinanaloga die Therapie der ersten Wahl darstellen [62].

## **1.7 Hormoninaktive Hypophysenadenome**

Unter hormoninaktive Tumoren versteht man Adenome des Hypophysenvorderlappens, die keine klinisch erkennbaren Symptome eines Hormonexzesses verursachen, außer einer milden Hyperprolaktinämie, die durch den Ausfall der Dopaminfreisetzung bei Hypophysenstielkompression entsteht [79]. Die hormoninaktiven Hypophysenadenome stellen einen Anteil

von 15-45% aller Hypophysentumoren dar [41]. Klinisch können Zeichen einer Hypophyseninsuffizienz (verminderte Hypophysenhormonsekretion) und lokale Tumorkompressionssymptome wie Visuseinschränkung oder Gesichtsfeldausfälle bestehen [25]. Die Diagnostik beinhaltet eine augenärztliche Untersuchung mit Gesichtsfeldperimetrie, typisch wäre zunächst ein Ausfall oberer temporaler Gesichtsfeldanteile [48]. Zur Lokalisationsdiagnostik ist unter den bildgebenden Verfahren die MRT das Verfahren der Wahl [48]. Die minimale Screeningdiagnostik zum Ausschluss eines hormonaktiven Adenoms umfasst die Bestimmung des Prolaktinspiegels und eine IGF-1-Analyse sowie die Durchführung des Dexamethason-Hemmtests [48,82]. Bei Makroadenomen ist zusätzliche endokrinologische Laboruntersuchung zur Diagnose einer Hypophyseninsuffizienz notwendig [48]. Die Primärtherapie der Wahl bei Beeinträchtigung des Sehvermögens und/oder progredienter Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und bei großen intra- und extrasellären Tumoren ist die operative Therapie über einen transphenoidalen oder transkraniellen Zugangsweg (je nach Tumorausdehnung) [48,25]. Wichtig ist eine danach prä/peri-/postoperativ bedarfsgerechte Hormonsubstitution [91]. Bei ungenügendem Erfolge bestehen weitere Therapieoptionen in einer Reoperation und in der fraktionierten (stereotaktischen) Strahlentherapie oder der Radiochirurgie [91,48]. Höchst selten verläuft eine medikamentöse Therapie erfolgreich, weil diese Adenome gelegentlich auf Dopamin- oder Somatoanaloga ansprechen [48,33].

## **1.8 Kraniopharyngeom**

Kraniopharyngeome sind epitheliale Tumoren, die von Zellnestern der ehemaligen Rathke-Tasche entwickeln. Die Kraniopharyngeome stellen einen Anteil von 1,2-4,6% aller intrakranieller Tumoren dar [90]. Die zumeist zystischen und verkalkten Kraniopharyngeomen sind charakteristischerweise suprasellär lokalisiert, können sich jedoch nach kranial bis zum Hypothalamus und dem dritten Ventrikel oder nach kaudal in die Sella ausdehnen [59]. Die Tumoren manifestieren sich schon während der Kindheit oder beim Jugendlichen, seltener im Erwachsenenalter. Der Manifestationsgipfel der

Tumoren liegt etwa zwischen dem 6. und 14. Lebensjahr [59]. Das klinische Bild bei einem Kraniopharyngeom kann vielfältig sein, da Kraniopharyngeome sehr groß werden können und Symptome der Hypophyse, des Hypothalamus, des Hirnstamms sowie der umliegenden Hirnnerven, insbesondere des Chiasmus Opticus hervorrufen können [82]. Die Mehrzahl der Patienten klagt über Sehstörungen, Kopfschmerzen, Verminderung der intellektuellen Leistungsfähigkeit sowie Symptome des Hypogonadismus [59,90]. Eine Hyperprolaktinämie findet sich bei etwa einem Drittel der Patienten [5]. Gelegentlich wird ein zentraler Diabetes insipidus und/oder eine Hypophyseninsuffizienz beobachtet [90]. Die diagnostische Aufarbeitung von Kraniopharyngeomen umfasst die ausführliche Beurteilung der Hypophysenfunktion und die neuroradiologische Bildgebung mittels MRT und CT [82]. Der Wert der CT liegt in der Darstellung von intratumoralen Verkalkungen, die bei 40-85% der Kraniopharyngeomfälle festgestellt werden [82]. In den meisten Fällen erfolgt die Behandlung durch eine Operation und die völlige oder teilweise Entfernung des Tumors [61].

## **1.9 Empty-Sella-Syndrom**

Das Syndrom der leeren Sella ist eine intraselläre Hernition des Subarachnoidalraumes infolge eines unzureichenden Abschlusses der Hypophysenregion durch das Diaphragma Sellae [66]. Erkrankungen, die zu einer Schrumpfung des Hypophysenvolumens führen (Atrophie, Infarkte und Nekrose von Hypophysentumoren und Bestrahlungen) können ebenfalls zu einem der leeren Sella ähnlichen Syndrom führen [66]. Betroffene eines Syndroms der leeren Sella haben häufig keine Beschwerden. Oft wird die Diagnose zufällig im Rahmen von CT- oder MRT-Untersuchung des Gehirns oder bei der Autopsie gestellt. Gelegentlich treten wegen der Ausstülpung der Hirnhäute Kopfschmerzen, Rhinorrhoe und Visusstörung auf [66]. Die Diagnostik beinhaltet neben der neuroradiologischen Bildgebung auch eine ophthalmologische und eine endokrinologische Untersuchung, um die Hypophyseninsuffizienz auszuschließen bzw. die (Begleit-)Hyperprolaktinämie nachzuweisen [66]. Die Behandlung eines Syndroms der leeren Sella hängt von

seiner Ursache und den klinischen Manifestationen ab. Bestehen keine Beschwerden, ist keine Behandlung notwendig. Betroffene sollten aber in regelmäßigen Abständen von einem Arzt kontrolliert werden. Bei Visusstörungen sollte eine mikrochirurgische Entlastung erfolgen, und bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz müssen die entsprechenden Hormone substituiert werden [66].

### **1.10 Das Gesundheitssystem im Vergleich**

Der Begriff des Gesundheitssystems beschreibt Strukturen und kollektives Handeln mit dem Ziel der Gesundheitssicherung der Bevölkerung eines Landes sowie deren Ergebnisse [42]. Das Gesundheitssystem lässt sich analytisch gliedern in die drei Teilbereiche; das Gesundheitsversorgungssystem (oder alternativ: das Krankenversorgungssystem, das Medizinsystem, das Behandlungssystem), das Gesundheitsverhalten der Bevölkerung und die Gesundheitspolitik [94]. Während sich das Gesundheitsversorgungssystem auf die Förderung, Erhaltung und Wiederherstellung von Gesundheit in der Praxis bezieht, konzentriert sich Gesundheitspolitik auf die Verbesserung der gesundheitlichen Lage der Bevölkerung durch Organisation, Finanzierung und Steuerung von Strukturen und Maßnahmen zu eben diesem konkreten Zweck [94]. Verschiedene Gesundheitssysteme werden nach der Art und Weise unterschieden, wie Gesundheitsversorgung organisiert, finanziert und gesteuert wird [95].

Diese Arbeit befasst sich mit Patienten in verschiedenen Gesundheitssystemen und bedient sich dazu eines Vergleichs als Instrument und Methode. Der Vergleich stützt sich wiederum auf eine theoretisch-abstrakte Klassifizierung der Grundmerkmale der Gesundheitssysteme und ihrer systemspezifischen Ausprägungen in Systemmodellen. Zwischen unterschiedlichen Gesundheitssystemen wird dabei meist grundlegend nach dem Grad staatlicher Intervention ins Marktgeschehen, bezüglich der Finanzierung (Prämien vs. Beiträge vs. Steuern) und der Leistungserbringung (private vs. öffentliche Einrichtungen, selbständige vs. angestellte Leistungserbringer) differenziert.



Entsprechend werden zwei Pole gebildet mit privatunternehmerischen und hauptsächlich vom Markt gesteuerten Gesundheitssystemen auf der einen Seite und hauptsächlich öffentlichen und staatlich gesteuerten, sozialistischen Gesundheitssystemen auf der anderen Seite.

Im Folgenden werden Grundstrukturen der Gesundheitssysteme zwischen Deutschland und Syrien überblickartig vorgestellt und verglichen, um damit einen Orientierungsrahmen für diese international durchgeführte Studie zu geben.

### **1.10.1 Das Gesundheitssystem in Deutschland**

Die Gesundheitsversorgung in Deutschland basiert auf ein Krankenversicherungssystem, das die Versorgung alle Mitglieder im Krankheitsfall durch die Übernahme eines wesentlichen Teils der Kosten sicherstellt [59]. Die Versorgung wird hauptsächlich durch einkommensproportionale Beiträge von den Versicherten kollektiv und solidarisch finanziert, ergänzt um staatliche Steuermittel für die Krankenhausfinanzierung [70]. Das Krankenversicherungssystem umfasst hauptsächlich die gesetzliche und die private Krankenversicherung, die sich insbesondere durch die Versicherungssystematik unterscheiden [87]. Über die gesetzliche Krankenversicherung sind in Deutschland knapp 90 % der Bevölkerung versichert. Bis zu einer festgelegten Einkommenshöhe gibt es eine Pflichtversicherung, und die Krankenversorgung wird über Beiträge, die je zur Hälfte von Arbeitnehmern und Arbeitgebern geleistet werden, finanziert. Familienmitglieder sind unter bestimmten Bedingungen beitragsfrei mitversichert. Der Leistungsanspruch existiert unabhängig von der Höhe der gezahlten Beiträge [13]. Etwa 9% der Bevölkerung sind über private Krankenversicherungen abgesichert. Die Wahl einer privaten Vollversicherung ist für bestimmte Berufsgruppen (z. B. Beamte und Selbständige) und ab einer bestimmten Einkommenshöhe auch für Arbeitnehmer möglich. Hier richten sich die zu zahlenden Prämien nach dem vereinbarten Leistungsumfang, dem allgemeinen Gesundheitszustand, dem Geschlecht und dem Eintrittsalter [13].

2,3% sind anderweitig versichert (z.B. Bundeswehrangehörige, Zivildienstleistende, Sozialhilfeempfänger). Nur ca. 0,1% bis 0,3% sind ohne Krankenversicherungsschutz.

Die Partner im deutschen Gesundheitssystem sind Ärzte, Apotheker, Pflegepersonal, der Staat (Bund, Länder, Landkreise und Gemeinden), die Krankenversicherungen, die Unfall-, Pflege- und Rentenversicherung, die kassenärztlichen Vereinigung, die Arbeitgeber und Arbeitnehmer und ihre Verbände, weitere im Gesundheitswesen tätige Interessenverbände und nicht zuletzt die Patienten. Abgesehen von staatlichen Krankenhäusern werden die Versorgungsleistungen weitgehend privat erbracht. Außerhalb der Krankenhäuser dominieren freie Berufe wie niedergelassene Ärzte und Apotheker, und private Unternehmen, beispielsweise die pharmazeutische und medizinische Industrie [65].

#### **1.10.1.1 Das Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg**

Das Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH besteht aus den Universitätskliniken in Gießen und Marburg. Die beiden Kliniken wurden durch das Land Hessen zum 1. Juli 2005 fusioniert, am 2 Januar 2006 in eine GmbH überführt und anschließend durch Verkauf von 95 Prozent der Anteile der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH an die Rhön-Klinikum AG privatisiert. Fünf Prozent der Anteile verbleiben beim Land, das somit aber faktisch keinen Einfluss auf die Geschäftsführung mehr hat.

#### **1.10.2 Das Gesundheitssystem in Syrien**

Verantwortlich für die Gewährleistung und Organisation der Gesundheitsversorgung in Syrien sind die öffentliche Gesundheitseinrichtungen (Krankenhäuser und Gesundheitszentren) mit angestellten Ärzten und Pflegeern. Die Gesundheitsversorgung wird außerdem durch private

Gesundheitseinrichtungen und Leistungsanbieter (vor allem die primäre Versorgung) ergänzt, die auf privater Basis Patienten behandeln. Die Ärzte sind – bis auf Ausnahmen privater Paxistätigkeit – (öffentliche) Angestellte der Krankenhäuser und Gesundheitszentren. Die Gesundheitsversorgung wird in Syrien größtenteils staatlich organisiert und gesteuert und durch Steuern finanziert. Zusätzlich tragen Patienten aber private Behandlungen selbst.

Das Gesundheitssystem in Syrien beinhaltet keine Krankenversicherung. Jene, die sich keine private und damit kostenpflichtige Versorgung leisten können, lassen sich innerhalb der staatlich angebotenen primären Versorgung behandeln. Hier kann man sich allerdings die Ärzte nicht aussuchen, aber die Behandlung ist umsonst, egal ob es sich um Operationen, Notaufnahme, Impfungen oder Dialyse. Die Versorgungsleistungen im syrischen Gesundheitssystem werden von staatlichen und privaten Krankenhäusern, ländlichen Gesundheitszentren, niedergelassenen Ärzten und Apothekern erbracht. Die staatlichen Krankenhäuser bieten eine kostenfreie oder kostengünstige Basisversorgung für die Bevölkerung. Allerdings leiden die staatlichen Gesundheitsdienste unter permanenter Finanzknappheit. Deshalb werden die Ärzte schlecht entlohnt. Ihr geringes Einkommen müssen sie durch das Betreiben von Privatpraxen aufbessern. Auch fehlen die technische Ausstattung und die nötigsten Medikamente. Als Folge davon ist die Qualität der medizinischen Dienstleistungen staatlicher Einrichtungen unzureichend. Besonders prekär gestaltet sich die Situation auf dem Lande. Dort ist die medizinische Versorgung und Infrastruktur noch deutlich schlechter als in den Städten. Auf Provinzebene gibt es städtische Gesundheitszentren, die Impfungen, Frauen- und Kindermedizin, Familienplanung, Prävention und die Behandlung chronischer Krankheiten sowie medizinische Schulungen anbieten. Auf Bezirksebene existieren Zentren, die mit mindestens einem Arzt, einer Krankenschwester und einem Laborarbeiter ausgestattet sind. Einige Einrichtung verfügen zusätzlich über Spezialisten. In den Ambulanzen der staatlichen Krankenhäusern werden gegen eine geringe Selbstbeteiligung auch Medikamente abgegeben. In der syrischen Apotheke gibt es alle gängigen Medikamente rezeptfrei. Die privaten Krankenhäuser in Syrien entsprechen dem europäischen Standard. Wer es sich leisten kann, was nur für die

Angehörige der Oberschicht zutrifft, geht in ein privates Krankenhaus, da die staatlichen Einrichtungen, auch im Hinblick auf die Hygiene, kaum zumutbar sind. Die Behandlungsgebühr wird dort in der Regel vom Patienten selbst bezahlt. Die Patienten müssen auch in den Krankenhäusern bar bezahlen, einen Teilbetrag bereits vor der Aufnahme. Dieses System existiert auch bei den niedergelassenen Ärzten [ persönliche Kommunikation, publizierte Daten nicht verfügbar].

#### **1.10.2.1 Die Al-Assad Universitätsklinik in Damaskus**

Die Al-Assad Uni-Klinik in Damaskus ist ein staatliches Krankenhaus, das 1988 gegründet wurde. Diese staatlich subventionierte Klinik bietet eine sehr kostengünstige Basisversorgung für die von Armut geprägte Bevölkerung an, wobei die Patienten 20% der Gesamtkosten selbst tragen müssen und die restlichen 80% von dem Staat gezahlt werden. Die Klinik verfügt zurzeit über 512 stationäre Betten; 38 für die Intensivstationen sowie 16 für die Dialyse-Tagesklinik. Daneben gibt es eine große Ambulanz und Praxen, wo Sprechstunden stattfinden. Die Klinik ist medizinisch und technisch gut ausgestattet, und sie besitzt durch die Vergabe von Stellen an aus dem Ausland zurückgekehrte, hochqualifizierte Ärzte einen wichtigen Stellenwert in der Versorgung der Patienten.

## **2. Fragestellung**

Die Initiative für die vorliegende Studie ging von einem Vergleich der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zum Thema „Prolaktinom und Hyperprolaktinämie in Syrien und Deutschland“ aus. Dieser Vergleich sollte auch den Einfluss der sozioökonomischen kulturellen Hintergründe auf die Gesundheitsversorgung und den Gesundheitszustand der Bevölkerung in zwei unterschiedlichen Gesellschaften einbeziehen. Außerdem sollte der Vergleich einen Überblick über die syrischen und deutschen Patienten mit Prolaktinomen bezüglich der Leitsymptome, des Durchschnittsalters bei der Diagnosestellung, des Geschlechts und der Prolaktinkonzentration im Serum und der Tumorgöße geben.

## **3. Patienten und Methoden**

### **3.1 Das syrische Patientenkollektiv und die Einschluss-/Ausschlusskriterien**

In die vorliegende Studie wurde der Krankheitsverlauf von 62 syrischen Patienten, die zwischen Januar 2003 und Januar 2004 in der endokrinologischen Abteilung der Al-Assad Universitätsklinik Damaskus (Leiter: Prof. Dr. Younes Kabalan) wegen Hyperprolaktinämie aufgenommen worden waren, retrospektiv erfasst. Das Patientenkollektiv umfasst 54 Frauen mit erhöhtem Prolaktinspiegel im Serum (über 23,3 ng/ml) und 8 Männer mit Prolaktinspiegel über den Referenzbereich (>15,2 ng/ml). Der Prolaktinspiegel im Serum wurde mittels ElektroChemieLumineszenz ImmunoAssay (ECLIA) gemessen. Keiner der Patienten/innen nahm während der Untersuchung Neuroleptika, Antidepressiva, Opiate, Östrogen-Präparate, Domperidon oder Metoclopramid ein. Keine der Patientinnen war schwanger oder stillte. TSH lag im Normbereich. Eine manifeste Hypothyreose konnte durch das Fehlen von Symptomen und die fT3/fT4-Bestimmung ausgeschlossen werden. Keiner der Patienten war terminal niereninsuffizient. Der Kalziumspiegel im Blut lag im

Normbereich, so dass die Wahrscheinlichkeit einer MEN1-Erkrankung zu minimiert werden konnte.

### **3.1.1 Methoden**

#### **3.1.1.1 Endokrinologische Labordiagnostik**

Die Prolaktinwerte der Patienten wurden mit Hilfe eines ECLIA (Elektro Chemie Lumineszenz Immuno Assay, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) in der Labor-Abteilung der Al-Assad Klinik bestimmt. Dabei kam Serum als Untersuchungsmateriel zum Einsatz. Im Prolaktin Elecsys Test verwendet man zwei monoklonale Antikörper, die spezifisch gegen humanes Prolaktin gerichtet sind. Der biotinylierte Antikörper erkennt das N-terminale Ende des Prolaktins, während der mit Ruthenium-Komplex markierte Antikörper wahrscheinlich mir einer Region im mittleren Bereich des Prolaktin-Moleküls reagiert. Der Test erfolgt nach dem Sandwichprinzip, wobei im ersten Inkubationsschritt das Antigen der Probe mit einem biotinylierten monoklonalen Prolaktin spezifischen Antikörper und einem mit Ruthenium-Komplex markierten monoklonalen Prolaktin spezifischen Antikörper einen Sandwich-Komplex bildet. Nach Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln bindet im zweiten Schritt der Komplex über Biotin-Streptavidin- Wechselwirkung an die Festphase. Schließlich wird das Reaktionsgemisch in der Elektrochemilumineszenz-Messzelle überprüft, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden mit Systempuffer (ProCell) die ungebundenen Substanzen aus der Meßzelle gewaschen. Durch Anlegen einer Spannung wird die Elektrochemilumineszenzreaktion induziert und die somit erzeugte Lichtemission unmittelbar mit dem Photomultiplier gemessen. Der Messbereich beträgt 1-10.000  $\mu\text{IU/ml}$  bzw. 0,0470-470 ng/ml (definiert durch die Nachweisgrenze und das Maximum der Masterkurve), Werte unterhalb der Nachweisgrenze werden als  $<1\mu\text{IU/L}$  bzw.  $<0,047$  ng/ml angegeben. Werte oberhalb des Meßbereichs hingegen als  $>10.000\mu\text{IU/L}$  bzw.  $>470$  ng/ml oder verdünnt (F 10) entsprechend bis 100.000  $\mu\text{IU/ml}$  bzw. 4700

ng/mL. Der Normalbereich dieses Testes beträgt für Männer: 4,04 – 15,2 ng/ml und für Frauen (nicht schwanger): 4,79 – 23,3 ng/ml.

In die vorliegende Studie wurde der gemessene Prolaktinspiegel im Serum nach den folgenden Kategorien zugeordnet: Prolaktinspiegel im Normbereich (< 25 ng/ml), wenig erhöht (25-50 ng/ml), mäßig erhöht (51-200 ng/ml) und stark erhöht (>200 ng/ml).

Nach der Bestimmung der Serumprolaktinwerte mit dem Nachweis einer Hyperprolaktinämie schloss sich stets eine Bestimmung der TSH Basalwert, fT3 und fT4 Spiegel im Blutserum an, um eine (latente) Hypothyreose auszuschließen. Untersuchungen auf das Vorhandensein einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mit der Bestimmung der ACTH, LH, FSH, Testosteron, Östradiol und Cortisol erfolgten erst nach der neuroradiologischen Bildgebung mit dem Nachweis eines Makroadenoms im Rahmen eines Prolaktinoms bzw. eines hormoninaktiven Hypophysenadenoms. Die Durchführung eines Hypophysenstimulationstests ist in der Al-Assad Klinik nicht erfolgt.

Hormon	Material	Methode	Referenzbereich/Einheit
Prolaktin	Serum	ECLIA	♀ 4,79 - 23,3 ng/ml
			♂ 4,04 - 15,2 ng/ml
TSH	Serum	ECLIA	5-20 Jahre 0,28 - 4,3 mU/L ≥ 21 Jahre 0,27 - 4,2 mU/L
fT4	Serum	ECLIA	0,93 – 1,7 ng/dl
T3	Serum	ECLIA	0,8 - 2,0 ng/ml
T4	Serum	ECLIA	5,1 – 14,1 µg/dl
LH	Serum	ECLIA	♀ folliculäre Phase: 2,4 - 12,6 mIU/ml Ovulationsphase: 14 - 95,6 mIU/ml luteale Phase: 1 - 11,4 mIU/ml Postmenopause: 7,7 - 58,5 mIU/ml
			♂ 1,7 - 8,6 mIU/ml
FSH	Serum	ECLIA	♀ Follikuläre Phase: 3,5 - 12,5 mIU/ml Ovulationsphase: 4,7 - 21,5 mIU/ml

			Luteale Phase: 1,7 - 7,7 mIU/ml Postmenopause: 26 - 135 mIU/ml  ♂ 1,5 - 12,4 mIU/ml
Testosteron	Serum	ECLIA	♀ 0,06-0,82 ng/ml  ♂ 2,8-8 ng/ml
Östradiol	Serum	ECLIA	♀ Follikuläre Phase: 12,5 - 166 pg/ml Ovulationsphase: 85,78 - 498 pg/ml Luteale Phase: 43,82 - 211 pg/ml Postmenopause: <5,0 – 54,7 pg/ml  ♂ ≥ 10 Jahre 7,63 - 42,6 pg/ml
Cortisol (8 Uhr)	Serum	ECLIA	6,2 – 19,4 µg/dl
Cortisol (18Uhr)	Serum	ECLIA	2,3 – 12,3 µg/dl

Tab. 1.: Referenzbereich der Basalwerte für Hormonanalysen im Al-Assad Universitätsklinikum Damaskus

### 3.1.1.2 Neuroradiologische Bildgebung

Nach dem Nachweis der Hyperprolaktinämie erfolgte die bildgebende Untersuchung der Sellaregion auf das Vorhandensein eines Hypophysenadenoms bzw. anderen sellären Raumforderungen. Das genutzte Bildmaterial stammte aus der neuroradiologischen Abteilung der Al-Assad Klinik Damaskus. Verwendet wurden MRT Aufnahmen in T1- und T2-Wichtung ohne Kontrastmittel mit coronarer, sagitaler und axialer Schnittführung. Das Kontrastmittel Gadolinium ist bei den Patienten aus Kostengründen nicht verwendet worden. Anhand der auf den Aufnahmen angegebenen Skala, meist in Millimeter (mm) oder Zentimeter (cm), wurden die maximalen Tumordurchmesser errechnet und daraus Korrelationsverläufe zum erhöhten Prolaktinspiegel im Serum erstellt.



Geräteigenschaften:

- Geschlossenes Hochfeldsystem
- Gyroscan ACS . NT (Philips)
- Stärke : 1,5 T
- Homogenität :  $\pm 2,5$  ppm
- Gradientenstärke : 23 mT/ m
- Messfeld : 50 cm
- Weite : 50 cm
- Erster Einsatz : 1996
- Aktualisierung : 2004 und 2006
- Anzahl der untersuchten Patienten pro Tag : 25- 35

### **3.1.1.3 Neuro-ophthalmologische Untersuchung**

Die neuro-ophthalmologische Untersuchung umfasste sowohl eine Visusprüfung als auch eine Gesichtfeldperimetrie nach Goldman, um die möglichen Visusminderungen und die bitemporalen Hemianopsien infolge suprasellärer Tumorausdehnung festzustellen oder auszuschließen. Diese Routineuntersuchung erfolgte bei den syrischen Patienten nach der Feststellung eines Hypophysenadenoms, Kraniopharyngeoms oder Empty Sella Syndroms in der neuroradiologischen Bildgebungen.

### **3.2 Das deutsche Patientenkollektiv und die Einschluss-/Ausschlusskriterien**

Der Krankheitsverlauf von 62 deutschen Patienten, die zwischen Januar 2005 und Januar 2007 im Bereich Endokrinologie und Diabetologie der Philipps Universitätsklinik Marburg (Leiter: Prof. Dr. Peter Herbert Kann) wegen Hyperprolaktinämie behandelt worden waren, wurde retrospektiv erfasst. Das Patientenkollektiv umfasste 39 Frauen mit erhöhtem Prolaktinspiegel im Serum (über 25,0 ng/ml) und 23 Männer mit einem Prolaktinspiegel über den Referenzbereich (>17,7 ng/ml). Der Prolaktinspiegel im Serum wurde mit Hilfe

von ElektroChemieLumineszenz ImmunoAssay (ECLIA) gemessen. Keiner der Patienten nahm während der Untersuchung Neuroleptika, Antidepressiva, Opiate, Östrogen-Präparate oder Metoclopramid ein. Keine der Patientinnen war schwanger oder stillte. TSH lag im Normbereich. Eine manifeste Hypothyreose konnte durch das Fehlen von Symptomen und fT3/fT4-Bestimmung ausgeschlossen werden. Keiner der Patienten war terminal niereninsuffizient. Der Kalziumspiegel im Blut lag im Normbereich, so dass die Wahrscheinlichkeit einer MEN1-Erkrankung zu minimiert werden konnte.

### 3.2.1 Methoden

#### 3.2.1.1 Endokrinologische Labordiagnostik

Die Prolaktinbestimmung erfolgte mit Hilfe eines ECLIAS (Elektro Chemie Lumineszenz Immuno Assay, Beckman Coulter, USA) im Zentrum für In Vitro-Endokrinologisches Labor – Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH Standort Marburg. Dabei kam Serum als Untersuchungsmateriel zum Einsatz. Der Test erfolgt genau wie bereits ausgeführt nach dem Sandwichprinzip. Der Normalbereich dieses Testes beträgt für Männer: 2,1 – 17,7 ng/ml und für Frauen (nicht schwanger): 2,8-25,0 ng/ml.

Im Rahmen der Erstdiagnostik wurden bei allen deutschen Patienten mit Hyperprolaktinämie die Serumkonzentrationen für basales TSH, ACTH, LH, FSH, fT4, Cortisol, Testosteron, Östradiol sowie bei einem Teil von ihnen die Werte für IGF-1 bestimmt. In Bezug auf die gemessenen Hormone werden in der folgenden Tabelle die Referenzbereiche, das Parameter- und Methodenspektrum des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Philipps Universitätsklinikum Marburg angegeben.

Hormon	Material	Methode	Referenzbereich/Einheit
Prolaktin	Serum	ECLIA	♂ alle Alterstufen 2,1 - 17,7 µg/l
			♀ alle Alterstufen 2,8 - 25,0 µg/l
TSH	Serum	ECLIA	5 – 20 Jahre 0,35 - 5 mU/l

			≥ 21 Jahre	0,34 - 5,6	mU/l
fT4	Serum	ECLIA	15 – 17 Jahre	9 - 15	pmol/l
			≥ 18 Jahre	7,5 - 21	pmol/l
IGF-1	Serum	ECLIA	♂ 20 – 25 Jahre	112 – 402	µg/l
			♂ 25 – 30 Jahre	89 – 350	µg/l
			♂ 30 – 35 Jahre	77 – 323	µg/l
			♂ 35 – 40 Jahre	70 – 307	µg/l
			♀ 20 – 25 Jahre	89 – 397	µg/l
			♀ 25 – 30 Jahre	71 – 352	µg/l
			♀ 30 – 35 Jahre	63 – 330	µg/l
			♀ 35 – 40 Jahre	58 – 318	µg/l
LH	Serum	ECLIA	♂ 20 – 70 Jahre	1,4 –9,2	U/l
			♂ ≥ 70 Jahre	3,1 – 34,6	U/l
			♀ 20 – 65 Jahre	1,9 – 12,5	U/l
			♀ ≥ 65 Jahre	5,0 – 52,3	U/l
FSH	Serum	ECLIA	♂ 20 – 40 Jahre	1,1 – 6,4	U/l
			♂ 41 – 69 Jahre	1,1 – 13,3	U/l
			♂ ≥ 70 Jahre	2,0 – 67,2	U/l
			♀ 20 – 65 Jahre	2,5 – 10,2	U/l
			♀ ≥ 65 Jahre	23,0 – 116,3	U/l
Testosteron	Serum	ECLIA	♂ ≥ 20 Jahre	2,4 - 8,3	µg/l
			♀ ≥ 20 Jahre	< 0,77	µg/l
Östradiol	Serum	ECLIA	♂ ≥ 20 Jahre	< 75	ng/l
			♀ 20 – 65 Jahre	21 – 114	ng/l
			♀ ≥ 65 Jahre	<88	ng/l
Cortisol (8 Uhr)	Serum	ECLIA	Alle Alterstufen	43 – 224	µg/l
	Serum	ECLIA	Alle Alterstufen	31 – 167	µg/l
	Serum	ECLIA	Alle Alterstufen	31 – 167	µg/l
Cortisol (12 Uhr)	Serum	ECLIA	Alle Alterstufen	31 – 167	µg/l
Cortisol (18 Uhr)	Serum	ECLIA	Alle Alterstufen	31 – 167	µg/l

Tab. 2.: Referenzbereich der Basalwerten für Hormonanalysen im Philipps Universitäts-Klinikum Marburg [Leitlinien der Endokrinologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik-Zentrallaboratorium]

Bei pathologischen Befunden der Basalwerten für Hormonanalysen wurden Funktionsuntersuchung der Hypophysenvorderlappen mit endokrinologischen Stimulationstesten durchgeführt. Nachfolgend sollen die durchgeführte Funktionsteste kurz in Ablauf vorgestellt werden.

ACTH-Stimulationstest	Indikation	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnose einer Nebennieren-Insuffizienz</li> <li>2. Differential-diagnose eines Cushing-Syndroms</li> </ol>
	Prinzip	Überprüfung der Stimulierbarkeit der Nebennieren-rinde durch i.v. Gabe von ACTH und Cortisol-testung.
	Durchführung	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abnahmematerial: Serummonovette für Cortisolbestimmung.</li> <li>2. Testbeginn morgens bei nüchternen Patienten.</li> <li>3. i.v. Gabe von 25 IE (0,25 mg) synthetischem ACTH (Synacthen).</li> <li>4. Blutabnahmezeiten 0, 60 und 120 Minuten.</li> </ol>
	Interpretation	Basaler Cortisolspiegel 5 - 25 µg/l. Nach ACTH-Stimulation ist ein Anstieg auf das Doppelte des Basalwertes zu fordern. Niedrige Basalwerte bzw. fehlender oder nur geringfügiger Anstieg nach ACTH-Gabe weisen auf eine NNR-Insuffizienz hin.
Gn-RH-Test (LH/FSH-Stimulationstest mit LH-RH)	Indikation	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verdacht auf Hypogonadismus und Ovarialinsuffizienz</li> <li>2. Unterscheidung von hypophysären und hypothalamischen Ursachen</li> </ol>
	Prinzip	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nachweis bzw. Ausschluss einer HVL-Insuffizienz im Regelkreis der HVL-Gonaden.</li> <li>2. Durch Gabe von GnRH (LH-RH) wird die Ausschüttung von LH bzw. FSH stimuliert</li> </ol>
	Durchführung	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abnahmematerial: Serummonovette.</li> <li>2. Bestimmung der Basalwerte von LH und FSH.</li> <li>3. 1 µg/kg Körpergewicht GnRH (Relefact LH-RH) i.v. applizieren.</li> <li>4. Weitere Blutabnahmen nach 15, 30, 60 und 90 min.</li> </ol>

	Interpretation	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anstieg des LH um mehr als das 3-fache bei männlichen und mehr als das 4-fache bei weiblichen Personen schließt eine HVL-Insuffizienz aus.</li> <li>2. Fehlende bzw. verminderte Reaktion lassen einen Hypophysendefekt bzw. eine hypothalamisch bedingte Störung der Hypophyse erwarten.</li> <li>3. FSH Mindestanstieg um mehr als das 2-fache</li> </ol>
TRH-Test (TSH-Stimulationstest mit TRH)	Indikation	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zum Nachweis einer latenten Schilddrüsenfunktionsstörung bei TSH-Basalwerten zwischen 0,1 und 0,4 mU/l bzw. 3,5 und 5 mU/l bei: latenter Hyperthyreose und latenter primärer Hypothyreose</li> <li>2. Differential-diagnose einer sekundären Hypothyreose.</li> </ol>
	Prinzip	Überprüfung des Regelkreises Hypophyse-Schilddrüse.
	Durchführung	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Basale Konzentration von TSH, T3, T4, (FT4).</li> <li>2. Intravenöse oder nasale Applikation von TRH gemäß Packungsbeilage.</li> <li>3. Blutentnahme 30 min nach Gabe für TSH-Bestimmung.</li> </ol>
	Interpretation	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anstieg 2,5 - 25 mU/l: regelrechter TSH-Anstieg</li> <li>2. Anstieg &lt; 2,5 mU/l: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) mit normalem T3, T4: z. B. beginnende thyreoidale Autonomie; Frühform des M. Basedow; Therapie mit Schilddrüsen-hormonen.</li> <li>b) mit erhöhtem T3, T4: z. B. manifeste Hyperthyreose; ausreichende Behandlung mit Schilddrüsenhormonen.</li> <li>c) mit erniedrigtem T3, T4: sekundäre Hypothyreose</li> </ol> </li> <li>3. Anstieg &gt; 25 mU/l: Hypothyreose (primär subklinisch/manifest, je nach peripheren Hormonspiegeln und basalem TSH).</li> </ol>
Kombinierter Hypophysenfunktionsstest	Indikation	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bekannter Ausfall hypophysärer Hormone (STH, TSH, FSH, LH)</li> <li>2. Bekannte Hyperprolaktinämie</li> <li>3. Raumfordernde Prozesse der Hypophysenregion</li> <li>4. Vor und nach cranialer Bestrahlung bei Malignomen</li> </ol>
	Durchführung	1. Testbeginn: Vormittags; Patient nüchtern; ca 1 h vor Testbeginn venösen Zugang legen.

		<p>2. Abnahmematerial: EDTA-Blut in Eiswasser für ACTH-Bestimmung. Serum für Cortisol, STH, FSH, LH, T3, T4 und TSH.</p> <p>3. Testsubstanzen:  CRH (human) 100 µg (Kinder 1 µg/kg KG),  GHRH (1- 44) 100 µg (Kinder 1 µg/kg KG),  TRH 200 µg (Kinder 5 µg/kg KG, max. 200 µg),  LH-RH 25 µg (Frauen), 100 µg (Männer); (Kinder 50 µg/m<sup>2</sup> Körper-oberfläche)</p> <p>4. Die Substanzen werden innerhalb von 30 sec nacheinander injiziert. Die Reihenfolge spielt keine Rolle.</p> <p>5. Blutentnahme zu folgenden Zeitpunkten:  -30 min vor Injektion (ACTH, Cortisol, STH),  0 min (ACTH, Cortisol, STH, T3, T4, TSH, FSH, LH),  5 min nach Injektion (ACTH),  15 min nach Injektion (ACTH, Cortisol, STH),  30 min nach Injektion (ACTH, Cortisol, STH),  60 min nach Injektion (Cortisol, STH, TSH, FSH, LH),  90 min nach Injektion (Cortisol),  120 min nach Injektion (Cortisol).</p>
	Interpretation	siehe entsprechende Interpretation der hier beschriebenen Funktionstests

Tab. 3.: Durchführung der Stimulationsteste [Leitlinien Funktionstest Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Standort Marburg, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik-Zentrallaboratorium]

### 3.2.1.2 Neuroradiologische Diagnostik

Neben der neuroradiologischen Diagnostik ist auch die bildgebende Untersuchung der Sellaregion durchgeführt worden. Verwendet wurden MRT Aufnahmen in T1 und T2 Wichtung mit Kontrastmittel mit coronarer, sagitaler und axialer Schnitfführung. Während die Gesamthirndarstellung mit axialen T2-gewichteten Nativsequenzen erfolgte, wurden die sellären Prozessen mit

sagittalen und coronaren T1-gewichteten Nativ- und Kontrastmittelsequenzen dargestellt. Als Kontrastmittel diente Gadolinium-DTPA (Magnevist, Schering, Berlin), angewendet in einer Konzentration von 0,2 ml je kg Körpergewicht.

Die Mikroadenome erscheinen mehrheitlich nativ hypointens und bleiben auch nach Kontrastmittelgabe hypointens [72]. Zur einen besseren Darstellung dieses Unterschiedes wurde eine dynamische Bildgebung nach i.v. Kontrastinjektion eingesetzt [37]. Dabei zeigt sich die Hirnanhangdrüse mit dem Stiel in der Frühphase der dynamischen Bildgebung hyperintens, während die Mikroadenome hypointens bleiben [47].

Anhand der auf den Aufnahmen angegebenen Skala, meist in Milimeter (mm) oder Zentimeter (cm), wurden die maximalen Tumordurchmesser in der koronarer Schnittebene errechnet und daraus Korrelationsverläufe zum erhöhten Prolaktinspiegel im Serum erstellt.

Geräteigenschaften:

- Geschlossenes Hochfeldsystem
- Sonata ( Siemens)
- Stärke : 1,5 T
- Homogenität : 0,4 ppm
- Gradientenstärke : 40 mT/m
- Messfeld : 40cm
- Erster Einsatz : 2004
- Anzahl der untersuchten Patienten pro Tag : 15

### **3.2.1.3 Neuro-ophthalmologische Diagnostik**

Im Rahmen der Erstdiagnostik wurde die ophthalmologische Untersuchung mittels Goldmann Perimetrie obligatorisch bei den Patienten mit Hyperprolaktinämie durchgeführt, da hypophysäre Raumforderung nicht selten zu Sehstörungen (Einschränkung des Visus und Gesichtsfeldes, Störung der Pupillo- und Okulomotorik) führen.

### 3.2.1.4 Knochendichtemessung

Zur Beurteilung der Knochenstruktur hat die Bestimmung der Knochendichte in der Praxis breite Anwendung gefunden. Die Messung der Knochendichte ist ein nicht-invasives Verfahren, um die Knochenmasse zu bestimmen. Die Technik basiert auf der physikalischen Eigenschaft des Knochens, Photonen absorbieren zu können [28]. Breite Anwendung findet die pQCT vor allem im Bereich der Osteoporosediagnostik durch Bestimmung der Knochendichte bzw. der Knochenmasse [28]. Nach Definition der WHO gilt eine T-Score bis -1,0 als Normalbefund, zwischen -1 und 2,5 spricht man von einer Osteopenie, unterhalb von -2,5 von einer Osteoporose [21].

Die Knochendichtemessungen der vorliegenden Studie sind mit Hilfe des pQCT-Gerätes XCT 2000 der Firma Stratec Pforzheim Germany durchgeführt worden. Das XCT 2000 ist ein vollautomatisches Meßgerät und arbeitet mit einer speziell entwickelten Röntgenröhre mit sehr kleinem Fokus. Die Hochspannung wird auf einen konstanten Wert von ca. 58 kV, der Anodenstrom auf ca. 220  $\mu$ A gehalten. Somit bleibt die Intensität der Röntgenstrahlung konstant. Eine spezielle Filterung absorbiert die niederenergetischen Anteile des Röntgenspektrums, so dass eine schmalbandige Röntgenlinie bei 37 keV mit einer Halbwertsbreite von ca. 22 keV emittiert wird. Das Detektorsystem besteht aus Miniatur-Halbleiterkristallen. Dieses pQCT-Gerät misst bei einer Schichtdicke von 0.1 mm mit < 14 mRem pro Scan und mit einer Voxelsize von 0.4 bis 0.5 mm (abhängig von der Größe des Unterarmes). Der Winkelabstand zwischen den Einzelmessungen einer Schicht beträgt 6 Grad. Die Dosisleistung für einen CT-Scan während der Messzeit von 1,5 Minuten für einen normalen Arm liegt deutlich unter 10  $\mu$ Sv ( $\mu$ -Sievert). Die Dosisleistung für einen Übersichtsscan beträgt 20  $\mu$ Sv.



## 4. Ergebnisse

### 4.1 Das syrische Patientenkollektiv

#### 4.1.1 Alter- und Geschlechtsverteilung

Allgemeine Patientenmerkmale, wie Alter und Geschlecht des kompletten syrischen Kollektivs, sind in Abbildung 1. dargestellt.

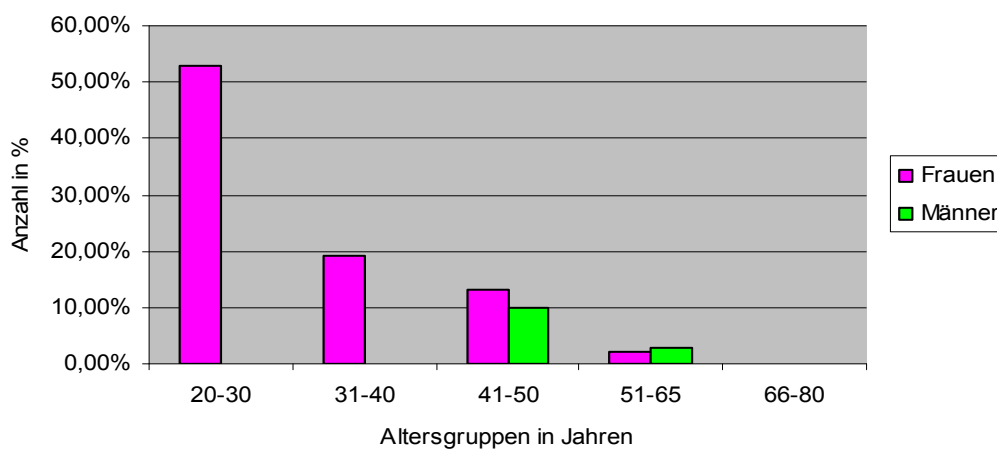


Abb. 1.: Alters- und Geschlechtsverteilung des syrischen Patientenkollektivs mit Hyperprolaktinämie bei der Diagnosestellung

Es lag ein unausgeglichenes Geschlechtsverhältnis vor (Männer 13%, Frauen 87%). Das Durchschnittsalter der in dieser Studie eingeschlossenen syrischen Patienten betrug  $33,22 \pm 10,44$  Jahren (Bereich von 20 bis 65 Jahren). 54 Frauen waren  $30,7 \pm 8,32$  Jahre alt; Bereich 20-52 Jahre und 8 Männer waren  $50,25 \pm 6,81$  Jahre alt; Bereich 44-65 Jahre.

#### 4.1.2 Leitsymptome

Abbildung 2 stellt die Leitsymptome des syrischen Patientenkollektivs zusammen, bei denen an das Vorliegen einer Hypophysenkrankheit zu denken waren.

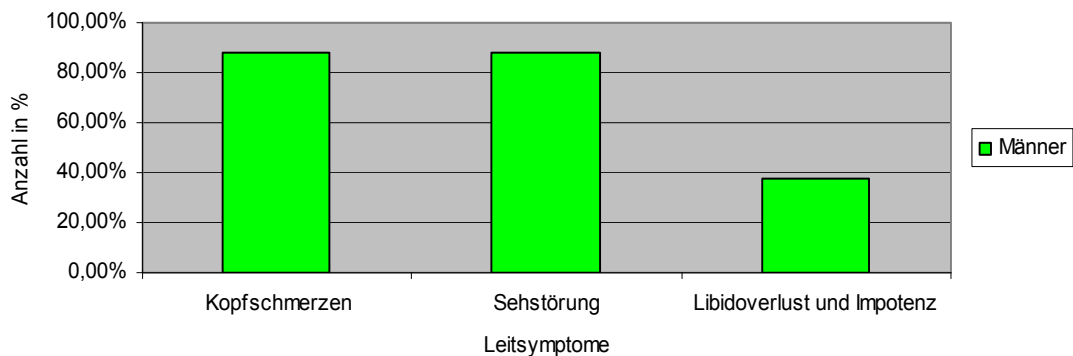
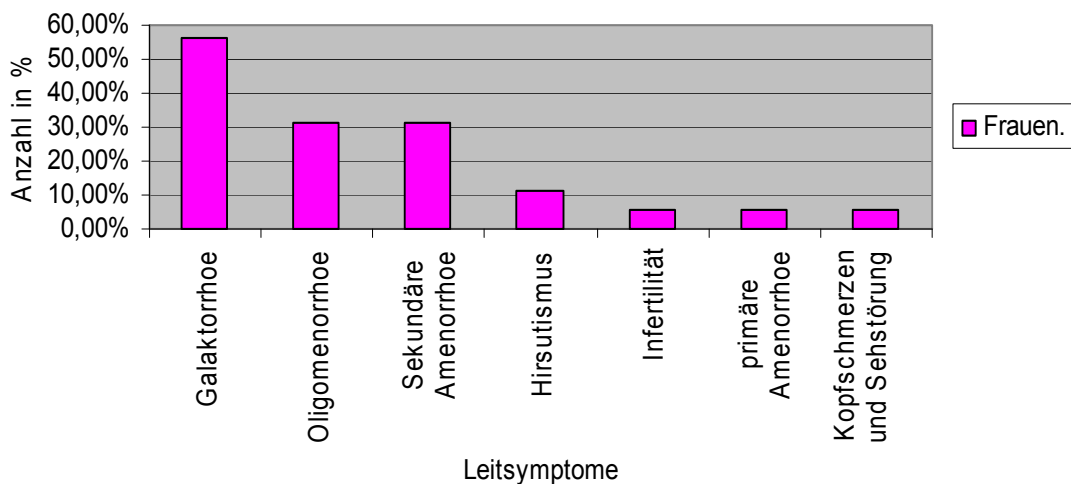


Abb. 2.: Leitsymptome des syrischen Patientenkollektivs (n=62), es konnten jeweils mehrere Symptome angegeben werden

Die angegebenen Beschwerden bei den syrischen Patientenkollektivs wurden gezielt erfragt mit Ausnahme der Impotenz bei den Männern und Libidoverlust insbesondere bei den Frauen. Meist werden diese Beschwerden aufgrund eines kulturellen, religiösen Hintergrunds nicht spontan angegeben und von den Ärzten auch nicht erfragt.

#### 4.1.3 Labor-, MRT-Befunde und Ätiologie der Hyperprolaktinämie

Die Hormonstatus des Prolaktinspiegels im Serum und die MRT-Befunde der Sellaregion sind in Tabelle 4 dargestellt.

MRT-Befund	Prolaktinspiegel					
	25-50 ng/ml		51-200 ng/ml		>200 ng/ml	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)
Normaler MRT-Befund	10	16	4	6	-	-
Hypophysenmikroadenome	4	6	14	23	5	8
Hypophysenmakroadenome	-	-	-	-	9	15
Indirekte Zeichen einer Hypophysenraumforderung mit Verdickung und Verlagerung des Hypophysenstiels	2	3	2	3	-	-
Empty Sella	7	11	4	6	-	-
Kraniopharyngiome	-	-	1	2	-	-

Tab. 4.: MRT-Befunde in Abhängigkeit von der Prolaktinkonzentration im Serum des syrischen Patientenkollektivs

Anhand der in Tabelle 4 gezeigten Befunden im Rahmen der neuroradiologischen und endokrinologischen Diagnostik wurden die ursächlichen Grunderkrankungen der Hyperprolaktinämie des syrischen Patientenkollektivs ermittelt und in fünf Gruppen klassifiziert. Auf der einen Seite wurde die Diagnose bei den Patienten mit dem Prolaktinspiegel > 200 ng/ml und dem gleichzeitig festgestellten Hypophysenmikroadenom bzw. –makroadenom in der MRT-Bildgebung als Prolaktinom gestellt. Auf der anderen Seite standen die Patienten mit dem Prolaktinspiegel  $\leq$  200 ng/ml und dem gleichzeitig gezeigten Hypophysenmikroadenom bzw. dem normalen MRT-Befund unter der Diagnose „fragliches Mikroprolaktinom“. Die Diagnose hormoninaktives Hypophysenadenom (HIA) erhielten Patienten mit dem Prolaktinspiegel  $\leq$  200 ng/ml und dem gleichzeitig nachgewiesenen indirekten Zeichen eines Hypophysenadenoms im Sinne einer Verdickung und Verlagerung des Hypophysenstiels. Patienten mit dem Empty Sella Syndrom bzw. Kraniopharyngiom zeigten eine leichte bzw. mäßige Hyperprolaktinämie, die als Enthemmung interpretiert wurde.

Die unterschiedlichen Ätiologien der Hyperprolaktinämie im syrischen Patientenkollektiv zeigt die Tabelle 5.

<b>Ätiologie</b>	<b>Gesamt n(%)</b>
Prolaktinome	14 (23)
Fragliche Mikroprolaktinome	32 (52)
Hormoninaktive Hypophysenadenome	4 (6)
Kraniopharyngiom	1 (2)
Empty Sella Syndrom	11 (18)

Tab. 5.: Häufigkeitsverteilung der Tumorarten innerhalb des syrischen Patientenkollektivs

Dabei zeigte sich bei 81% aller 62 untersuchten syrischen Patienten Hypophysenadenome als ursächliche Erkrankung der Hyperprolaktinämie. Tumoren verschiedener Art zusammengefasst (in diesem Kollektiv Hypophysenadenome, Kranioopharyngiome und Empty Sella) waren die Ursache in allen untersuchten Fällen für die Hyperprolaktinämie.

#### **4.1.4 Therapie**

Bei dem syrischen Patientenkollektiv mit Hyperprolaktinämie wurde eine medikamentöse Behandlung mit Bromocriptin sowohl bei prolaktinproduzierenden- und hormoninaktiven Hypophysenadenomen als auch bei Kranioopharyngiomen und Empty Sella Syndrom durchgeführt. Eine operative Behandlung erfolgte nicht.

#### **4.1.5 Prolaktinome**

Tabelle 6 zeigt die Alter-, Geschlechtsverteilung, Prolaktinspiegel im Serum, maximal gemessene Tumordurchmesser im koronaren Abschnitt der MRT-Aufnahme des Sellaregions und Therapie der syrischen Prolaktinompatienten.

	<b>Mikroprolaktinome n=5</b>	<b>Makroprolaktinome n=9</b>	
	<b>Frauen</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
Gesamt (n)	5	5	4
Alter (Jahren)	33 ± 6	35 ± 14	49 ± 5
Maximaler Tumordurchmesser (mm)	4 ± 2	26 ± 18	39 ± 13
Prolaktinkonzentration (ng/ml)	288 ± 86	7753 ± 9875	6107 ± 6002
DA- Therapie mit Bromocriptin	5	5	4

Tabellen-Legende: Mittelwerte ± Standardabweichung (SD)

Tab. 6.: Geschlecht, Alter, Tumorgöße, Prolaktinkonzentration und Therapie des syrischen Patientenkollektivs mit Prolaktinomen

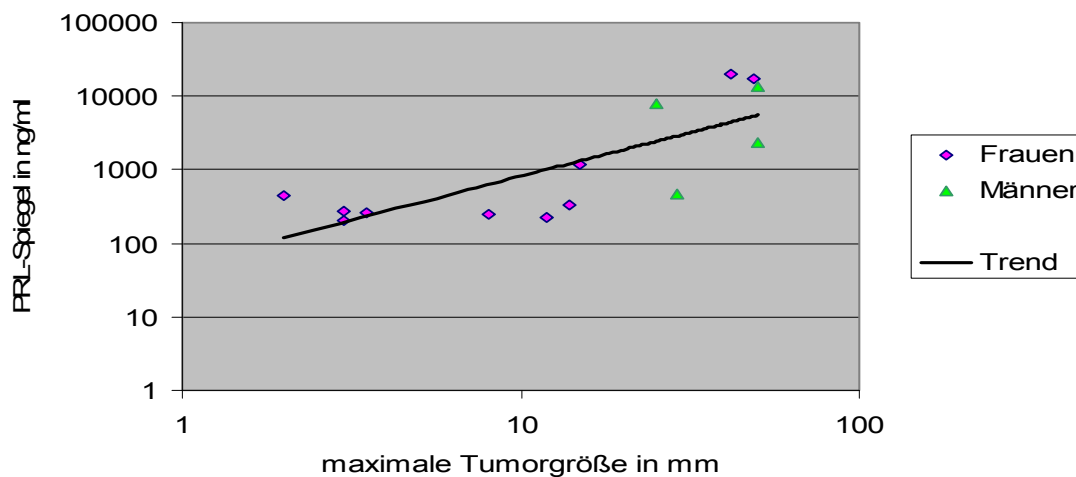


Abb. 3.: Korrelationsverteilung zwischen Serum-Prolaktinkonzentration und maximaler Tumorgöße in Beziehung zum Geschlecht der syrischen Prolaktinopatien

Die Abbildung 3 zeigte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Prolaktinspiegel und Tumorgröße (Korrelationskoeffizient  $r= 0,754$ ,  $P= 0,002$ ).

## 4.2 Das deutsche Patientenkollektiv

### 4.2.1 Alter- und Geschlechtsverteilung

Allgemeine Patientenmerkmale wie Alter und Geschlecht des kompletten deutschen Kollektivs sind in Abbildung 4 dargestellt.

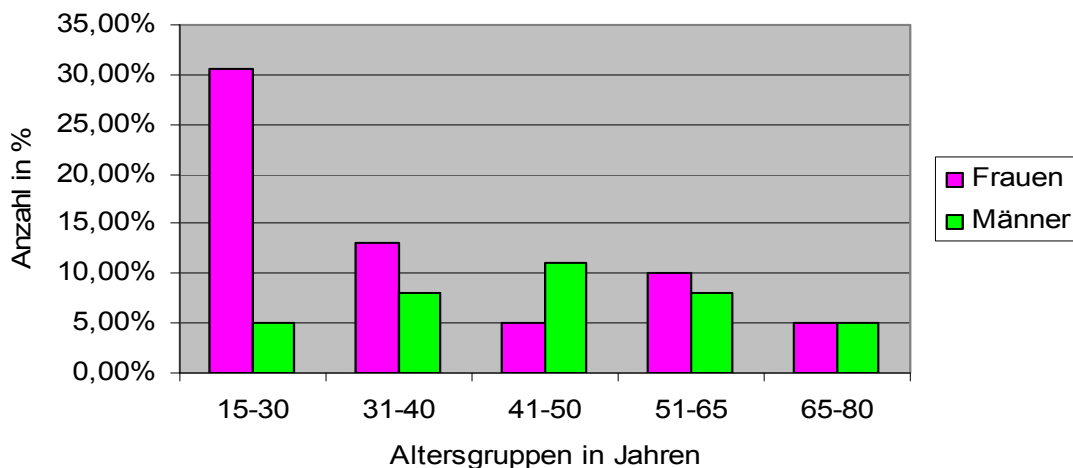
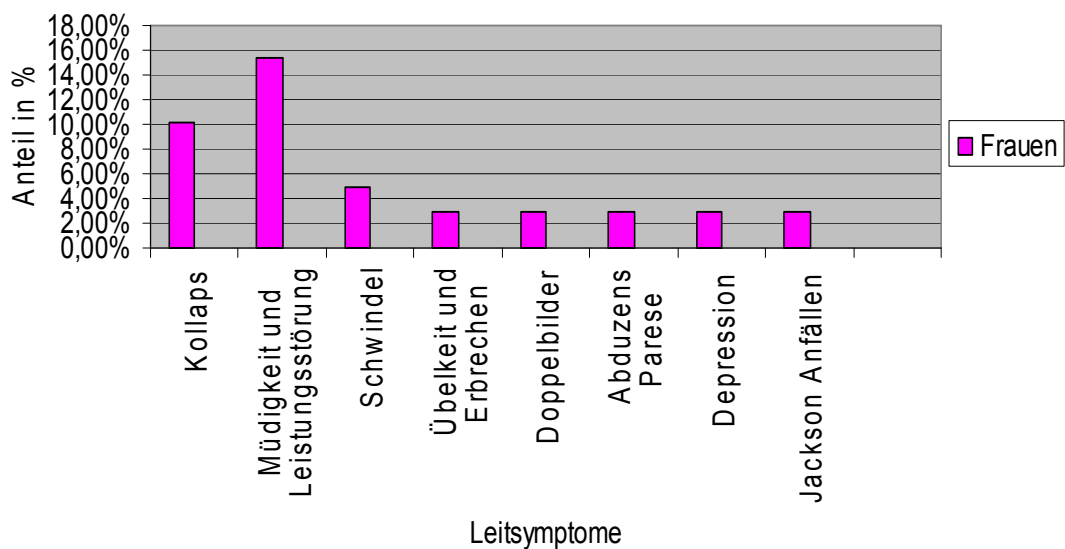
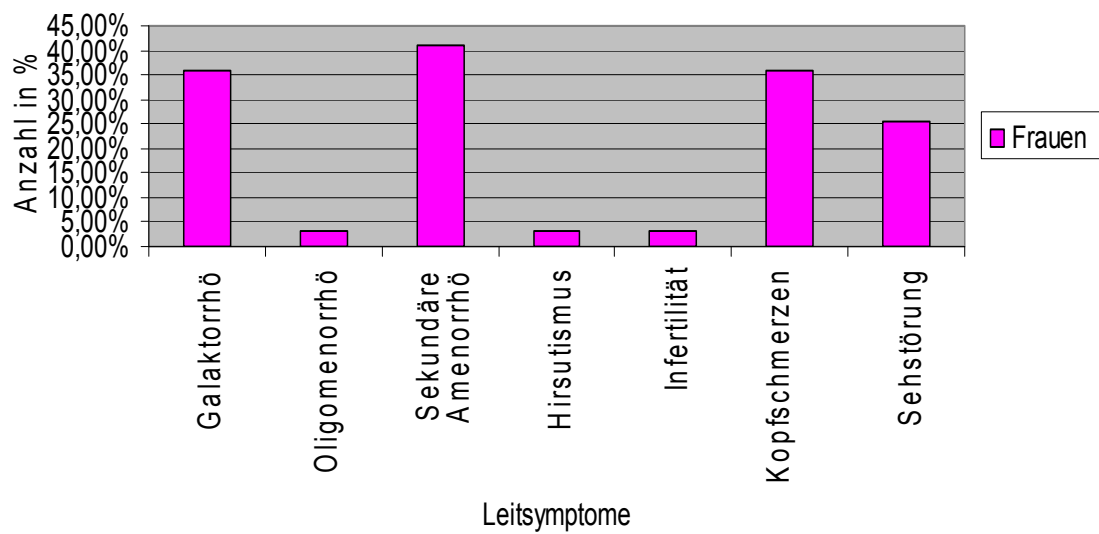


Abb. 4.: Alters- und Geschlechtsverteilung des deutschen Patientenkollektivs mit Hyperprolaktinämie bei der Diagnosestellung

Es lag hier ein unausgeglichenes Geschlechtsverhältnis vor (Männer 37%, Frauen 63%). Das Durchschnittsalter der in dieser Studie eingeschlossenen deutschen Patienten lag bei  $39,74 \pm 17,51$  Jahren (Bereich von 16 bis 79 Jahren). 39 Frauen waren  $36,28 \pm 17,5$  Jahre alt; Bereich 17-79 Jahre und 23 Männer waren  $45,6 \pm 16,21$  Jahre alt; Bereich 16-77 Jahre.

## 4.2.2 Leitsymptome

Abbildung 5 stellt die Leitsymptome des deutschen Patientenkollektivs zusammen, bei denen an das Vorliegen einer Hypophysenkrankheit zu denken war.



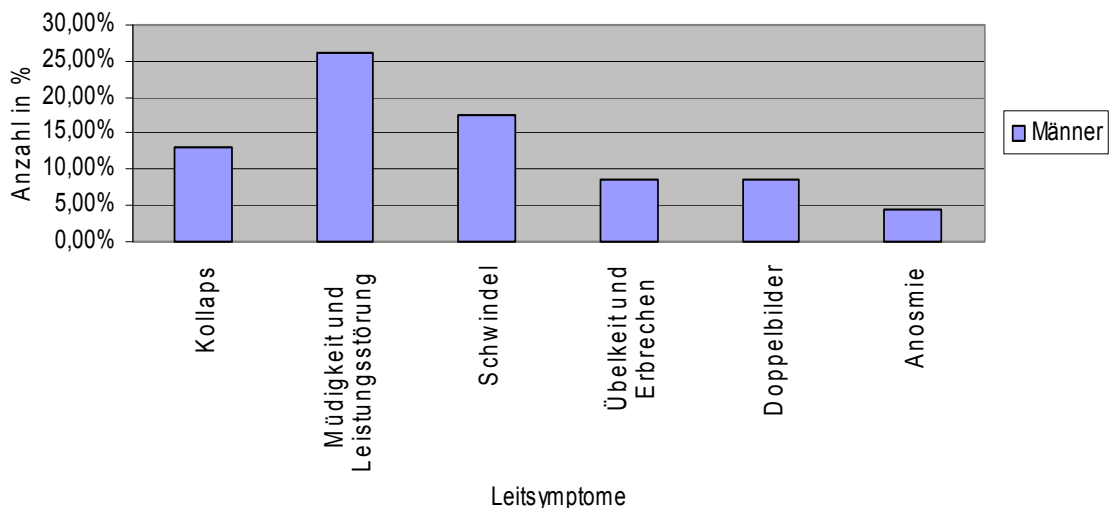
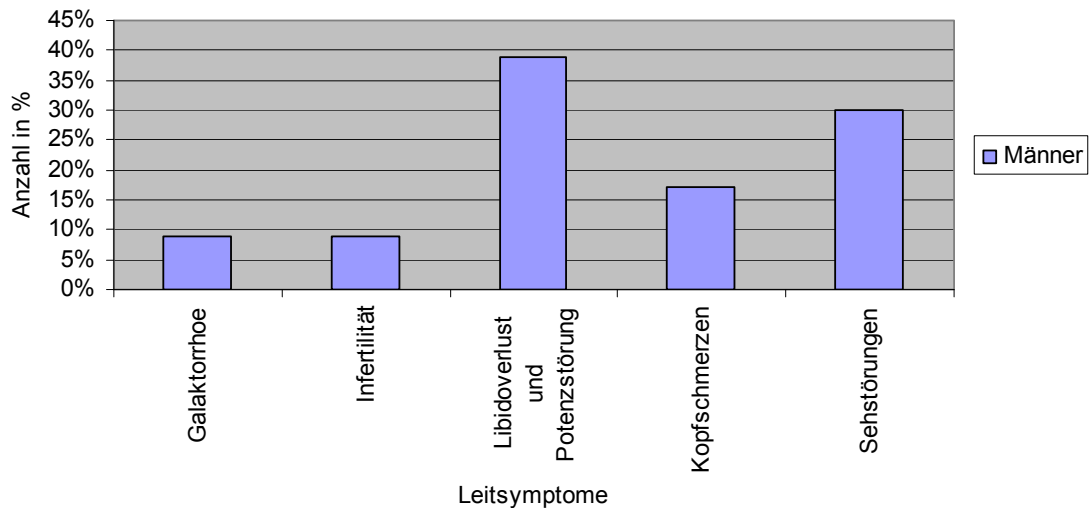


Abb: 5.: Leitsymptome des deutschen Patientenkollektivs (n=62), es konnten jeweils mehrere Symptome angegeben werden

Die angegebenen Beschwerden bei den deutschen Patientenkollektivs wurden auch in Bezug auf die Impotenz und Libidoverlust gezielt erfragt.

#### 4.2.3 Labor-, MRT-Befunde und Ätiologie der Hyperprolaktinämie

Die Hormonstatus des Prolaktinspiegels im Serum und die MRT-Befunde der Sellaregion sind in Tabelle 7 dargestellt.



MRT-Befund	Prolaktinspiegel					
	25-50 ng/ml		51-200 ng/ml		>200 ng/ml	
	N	(%)	N	(%)	n	(%)
Normalen MRT-Befund	-	-	2	3	-	-
Hypophysenmikroadenome	5	8	17	27	3	5
Hypophysenmakroadenome	-	-	-	-	17	27
Indirekte Zeichen einer Hypophysenraumforderung mit Verdickung und Verlagerung des Hypophysenstiels	4	6	12	19	-	-
Kraniopharyngiom	-	-	2	3	-	-

Tab. 7.: MRT-Befunde in Abhängigkeit von der Prolaktinkonzentration im Serum innerhalb des deutschen Patientenkollektivs

Anhand der in Tabelle 7 gezeigten Befunden im Rahmen der neuroradiologischen und endokrinologischen Diagnostik wurden die ursächlichen Grunderkrankungen der Hyperprolaktinämie des deutschen Patientenkollektivs gestellt und in vier Gruppen klassifiziert. Auf der einen Seite wurde die Diagnose bei den Patienten mit dem Prolaktinspiegel > 200 ng/ml und dem gleichzeitig gezeigten Hypophysenmikroadenom bzw. –makroadenom in der MRT-Bildgebung als Prolaktinom gestellt. Auf der anderen Seite standen die Patienten mit dem Prolaktinspiegel ≤ 200 ng/ml und dem gleichzeitig gezeigten Hypophysenmikroadenom bzw. dem normalen MRT-Befund unter der Diagnose „fraglichem Mikroprolaktinom“. Mit der Diagnose hormoninaktives Hypophysenadenom (HIA) belegt man die Patienten mit dem Prolaktinspiegel ≤ 200 ng/ml und dem gleichzeitig nachgewiesenen indirekten Zeichen eines Hypophysenadenoms im Sinne einer Verdickung und Verlagerung des Hypophysenstiels. Patienten mit dem Kraniopharyngiom zeigten eine mäßige Hyperprolaktinämie.

Die unterschiedlichen Ätiologien der Hyperprolaktinämie im deutschen Patientenkollektiv zeigt die Tabelle 8.

<b>Ätiologie</b>	<b>Gesamt n(%)</b>
Prolaktinome	20 (32)
Fragliche Mikroprolaktinome	24 (39)
Hormoninaktive Hypophysenadenome	16 (26)
Kraniopharyngiom	2 (3)

Tab. 8.: Häufigkeitsverteilung der Tumorarten innerhalb des deutschen Patientenkollektivs

Bei 97% aller 62 untersuchten deutschen Patienten waren Hypophysenadenome die Ursache Erkrankung der Hyperprolaktinämie. Tumoren aller Art zusammengefasst (in diesem Kollektiv Hypophysenadenome und Kraniopharyngiome) waren in allen untersuchten Fälle die Ursache für die Hyperprolaktinämie.

#### 4.2.4 Hormonanalyse und Knochendichtemessung

Bei Laboruntersuchungen der 62 deutschen Patienten mit Hyperprolaktinämie wurden Hypophysenstimulationstests neben Basalhormonmessungen durchgeführt, um die Funktionstüchtigkeit von HVL zu ermitteln. Die durchgeführten Hypophysenstimulationstests und deren pathologischer Anteil bezüglich der verschiedenen Tumorarten innerhalb des deutschen Patientenkollektivs wurden in Tabelle 9 dargestellt.

<b>Tumorart</b>	<b>Insgesamt durchgeführte Hypophysenstimulationstests</b>	<b>Die Pathologischen Befunde der durchgeführten Untersuchungen</b>
Makroprolaktinom n=17	14/17 (82%)	11/14 (79%)
Mikroprolaktinom n=3	-	-
Fragliches	5/24 (21%)	2/5 (40%)

Mikroprolaktinom n=24		
HIA n=16	14/16 (88%)	12/14 (86)
Kraniopharyngiom n=2	2/2 (100%)	2/2 (100%)

Tab. 9.: prozentualer Anteil der durchgeführten Hypophysenstimulationstests und deren pathologischen Auffälligkeiten in Bezug auf die verschiedenen Tumorarten des deutschen Patientenkollektivs mit Hyperprolaktinämie

In Tabelle 10 sind die durchgeführten Knochendichtemessungen und deren Pathologischen Befunden dargestellt.

<b>Tumorart</b>	<b>Insgesamt durchgeführte Knochendichtemessungen mittels PQCT</b>	<b>Die Pathologischen Befunde der durchgeführten Untersuchungen</b>
Makroprolaktinom n=17	6/17 (35%)	2/6 (33%)
Mikroprolaktinom n=3	-	-
Fragliches Mikroprolaktinom n=24	2/24 (8%)	1/2 (50%)
HIA n=16	8/16 (50%)	6/8 (75%)
Kraniopharyngiom n=2	1/2 (50%)	1/1 (100%)

Tab. 10.: Prozentualer Anteil der durchgeführten Knochendichtemessungen und deren pathologischen Auffälligkeiten in Beziehung zu den Tumorarten des deutschen Patientenkollektivs mit Hyperprolaktinämie

Als pathologische Befunde der durchgeführten Knochendichtemessungen gelten die T-Score Werte zwischen -1 und -2,5 im Rahmen einer Osteopenie sowie unterhalb von -2,5 im Rahmen einer Osteoporose.

#### 4.2.5 Therapie

Wie viele Patienten der Tumorarten (HIA, Prolaktinom, fragliches Mikroprolaktinom und Kraniopharyngiom) welcher Therapie zugeführt wurde, zeigt Tabelle 11.

Art der Therapie	Tumorart Gesamt n (%)			
	Prolaktinom n=20	Fragliches Mikroprolaktinom n=24	HIA n=16	Kraniopharyngiom n=2
DA	15 (75)	16 (67)	1 (6)	-
OP	3 (15)	2 (8)	6 (38)	2(100)
Erst DA später OP	1 (5)	-	1 (6)	-
Erst OP dann Bestrahlung	1 (5)	-	3 (18)	-
Beobachtung	-	4 (17%)	1 (6%)	-
Sexualhormonsu bstitution	-	2 (8%)	4 (25%)	-

Tab. 11.: Primäre Therapiearten innerhalb des deutschen Patientenkollektivs

Die medikamentöse Behandlung mit Dopaminagonisten wurde in (26 von 34; 76%) der Fälle mit Cabergolin, gefolgt von Bromocriptin (7 von 34; 21%) und Quinagolid (1 von 34; 3%) durchgeführt.

74% aller im Analysezeitraum erfassten Operationen wurden transphenoidal durchgeführt. Lediglich in zwei Fällen (11%) ist transkraniell operiert worden. In drei Fällen war der Zugangsart der Operation nicht eruierbar.

8% der deutschen Patienten mit Hyperprolaktinämie wurden primär ohne spezifische Therapie engmaschig beobachtet und bei 6% wurden die

Hypophysenhormone vor allem mit Cortison und L-Thyroxin substituiert. Zwei Patienten mit fraglichen Mikroprolaktinomen wurden primär nur mit Geschlechtshormonen (mit Nebido bzw. oralen Kontrazeptiva) substituiert.

#### 4.2.6 Prolaktinome

Tabelle 12 zeigt Alter-, Geschlechtsverteilung, Prolaktinspiegel im Serum, maximal gemessene Tumordurchmesser im koronaren Abschnitt der MRT-Aufnahme des Sellaregions und Therapie der deutschen Prolaktinompatienten.

	Mikroprolaktinome	Makroprolaktinome	
	n=3	n=17	
	Frauen	Frauen	Männer
Gesamt (n)	3	5	12
Alter (Jahren)	22 ± 8	33 ± 15	42 ± 13
Maximale Tumordurchmesser (mm)	6 ± 1	18 ± 8	25 ± 12
Prolaktinspiegel (ng/ml)	270 ± 55	2182 ± 2519	16418 ± 44164
DA- Therapie mit			
Cabergolin	1	1	10
Bromocriptin	2	1	1
OP- Therapie	-	3	2

Tabellen-Legende: Mittelwerte ± Standardabweichung (SD)

Tab. 12.: Geschlecht, Alter, Tumorgröße, Prolaktinkonzentration und Therapie des deutschen Patientenkollektivs mit Prolaktinomen

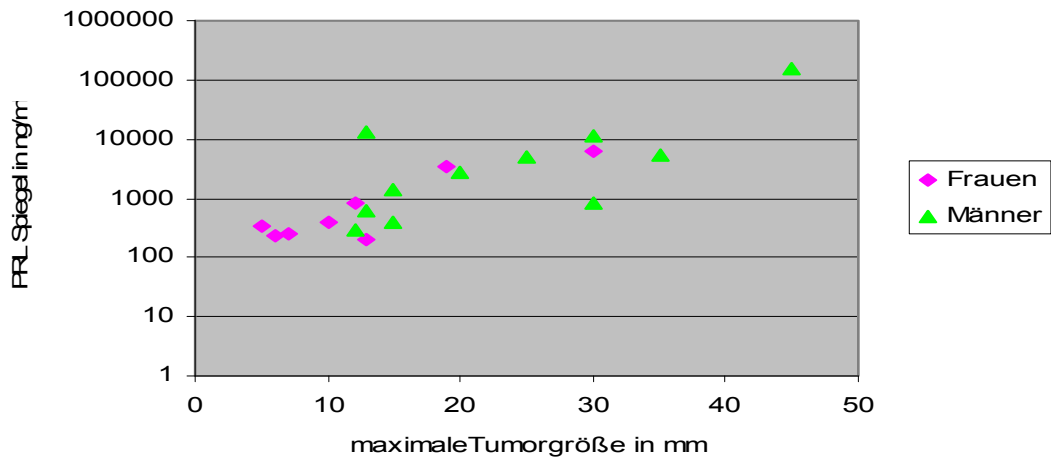


Abb. 6.: Korrelationsverteilung zwischen Serum-Prolaktinkonzentration und maximaler TumorgroÙe in Beziehung zum Geschlecht der deutschen Prolaktinopatienten

Die Abbildung 6 zeigte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Prolaktinspiegel und TumorgroÙe (Korrelationskoeffizient  $r = 0,526$ , Irrtumswahrscheinlichkeit  $P = 0,017$ ).

#### 4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse des deutschen und syrischen Patientenkollektivs mit Hyperprolaktinämie

	Deutsches Patientenkollektiv				Syrisches Patientenkollektiv			
	Frauen n=39		Männer N=23		Frauen n=54		Männer n=8	
Alter (Jahren)	36±18		46±16		31±8		50±7	
Prolaktinspiegel im Serum (ng/ml)	377±1094		8602±3232		804±3519		3088±5085	
<b>Leitsymptome</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>
Galaktorrhoe	14	36	2	9	30	56	-	-
Oligo-/Amenorrhoe	17	44	-	-	37	69	-	-

Libido- und Potenzstörungen	-	-	9	39	-	-	3	38
Infertilität	1	3	2	9	3	6	-	-
Hirsutismus	1	3	-	-	6	11	-	-
Kopfschmerzen	14	36	4	17	3	6	7	88
Sehstörungen	12	31	7	30	3	6	7	88
Allgemeine Beschwerden (Leistungsminderung, Depression, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Kollaps)	14	36	15	65	-	-	-	-
Jackson Anfälle	1	3	-	-	-	-	-	-
Anosmie	-	-	1	4	-	-	-	-
Anzahl der durchgeführten Hypophysenstimulationstests	18	46	17	74	-	-	-	-
Anzahl der durchgeführten Knochendichtemessungen	8	21	9	39	-	-	-	-
Anzahl der durchgeführten Gesichtsfeldperimetrie	37	95	20	87	23	43	7	88
<b>Primäre medikamentöse Behandlung mit Dopaminagonisten:</b>								
Pravidel®	5	13	2	9	54	100	8	100
Dostinex®	11	28	15	65	-	-	-	-
Norprolac®	-	-	1	4	-	-	-	-
Primäre Operative Behandlung	16	41	1	4	-	-	-	-
Primär nur Beobachtung	4	10	1	4	-	-	-	-
Primär nur Hormonsubstitution	3	8	3	13	-	-	-	-

Tab. 13.: Vergleich vom Alter, Prolaktinkonzentration, Leitsymptome, diagnostische und therapeutische Maßnahmen zwischen den deutschen und syrischen Patientenkollektiven mit Hyperprolaktinämie

#### 4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse des deutschen und syrischen Patientenkollektivs mit Prolaktinomen



	Deutsches Patientenkollektiv				Syrisches Patientenkollektiv			
	Frauen n=8		Männer n=12		Frauen n=10		Männer n=4	
Alter (Jahren)	29		42		34		49	
Prolaktinspiegel im Serum (ng/ml)	1465±214 6		16418±44164		4020±7670		6107±6002	
<b>Leitsymptome</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>
Galaktorrhoe	3	38	1	8	5	50	-	-
Oligo-/Amenorrhoe	3	38	-	-	6	60	-	-
Libido- und Potenzstörungen	-	-	4	33	-	-	1	25
Infertilität	-	-	-	-	3	30	-	-
Hirsutismus	-	-	-	-	1	10	-	-
Kopfschmerzen	3	38	4	33	2	20	4	100
Sehstörungen	3	38	5	42	2	20	4	100
Allgemeine Beschwerden (Leistungsminderung, Depression, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Kollaps)	1	13	7	58	-	-	-	-
Jackson Anfällen	1	13	-	-	-	-	-	-
Anosmie	-	-	1	8	-	-	-	-
Anzahl der durchgeführten Hypophysenstimulationstests	3	38	11	92	-	-	-	-
Anzahl der durchgeführten Knochendichtemessungen	2	25	4	33	-	-	-	-
Anzahl der durchgeführten Gesichtsfeldperimetrie	8	100	12	100	10	100	4	100
<b>Primäre medikamentöse Behandlung mit Dopaminagonisten:</b>								
Pravidel®	3	38	1	8	10	100	4	100
Dostinex®	2	25	10	83	-	-	-	-
Norprolac®	-	-	-	-	-	-	-	-

Primäre Operative Behandlung	3	38	1	8	-	-	-	-
---------------------------------	---	----	---	---	---	---	---	---

Tab. 14.: Vergleich vom Alter, Prolaktinkonzentration, Leitsymptome, diagnostische und therapeutische Maßnahmen zwischen den deutschen und syrischen Patientenkollektiven mit Prolaktinomen

## 5. Diskussion

### Hyperprolaktinämie

In die vorliegende Studie wurden 62 syrische und 62 deutsche Patienten mit Hyperprolaktinämie einbezogen. Das syrische Patientenkollektiv schloss 54 Frauen (87%) mit einem Durchschnittsalter von 31 Jahren und acht Männer (13%) mit dem Durchschnittsalter von 50 Jahren ein. Das deutsche Patientenkollektiv bestand aus 39 Frauen (63%) mit einem Durchschnittsalter von 36 Jahren und 23 Männer (37%) mit den Durchschnittsaltern von 46 Jahren. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Altersdurchschnitt der syrischen und deutschen Männer mit Hyperprolaktinämie bei der Diagnosestellung höher lag als bei den Frauen, die früher von Hyperprolaktinämie betroffen waren. Dies wurde auch bereits in verschiedenen Studien festgestellt [17,24].

Betrachtet man die Leitsymptome sämtlicher Tumoren des syrischen Patientenkollektivs mit Hyperprolaktinämie, so konnte bei den meisten Patientinnen Amenorrhoe/Oligomenorrhoe (69%), gefolgt von Galaktorrhoe (56%), Hirsutismus (11%), Kopfschmerzen/Sehstörungen (6%) und Infertilität (6%) festgestellt werden. Demgegenüber gaben die Männer am häufigsten Kopfschmerzen und Sehstörungen (88%), gefolgt von Libidoverlust und Impotenz (38%) an. Beim Vergleich der Leitsymptome mit denen des deutschen Patientenkollektivs lassen sich folgende Unterschiede feststellen: Führende Leitsymptome von deutschen Patientinnen mit Hyperprolaktinämie waren Kopfschmerzen/Sehstörungen mit (64%), Amenorrhoe/Oligomenorrhoe mit (44%), Unspezifischen Symptome wie Müdigkeit, Depression, Übelkeit/Erbrechen, Schwindel und Kollaps mit (36%), Infertilität mit (3%), Hirsutismus mit (3%), Jackson Anfälle mit (3%). Von den deutschen Männern mit Hyperprolaktinämie hingegen entwickelten 70% unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schwindel, Kollaps und Anosmie, 48% Kopfschmerzen und/oder Sehstörungen, 40% Libidoverlust und Impotenz, 9% eine Infertilität sowie 9% eine Galaktorrhoe. Aus den oben erfassten Daten des

Patientenkollektivs mit Hyperprolaktinämie aufgrund Hypophysenadenome bzw. andere selläre Raumforderungen lassen sich folgende Rückschlüsse hinsichtlich der klinischen Symptomen ableiten: Bei den syrischen Männern führten überwiegend Symptome aufgrund verdrängendem Tumorwachstum wie Sehstörungen und Kopfschmerzen zur Diagnosefindung, während es bei den syrischen Frauen in den meisten Fällen zu Symptomen der übermäßigen Prolaktinproduktion kam. Im Gegensatz dazu standen bei den deutschen Frauen und Männern die Symptome der Raumforderungen wie Kopfschmerzen, Sehstörungen und andere unspezifische Symptome im Vordergrund. Die zunächst beschriebene Verteilung der Leitsymptome entspricht den Berichten in ähnlichen Studien [17].

Auf dem Gebiet der Diagnostik wurden bei dem syrischen und deutschen Patientenkollektiv neben der laborendokriologischen Prolaktinkonzentrationmessung die bildgebenden diagnostischen Methoden wie die selläre Kernspintomographie eingesetzt. In dem syrischen Patientenkollektiv fand die selläre Kernspintomographie in allen Fällen Anwendung und konnte die Diagnose eines Hypophysenadenoms bzw. ASRF in 77% sichern. Ein Kernspintomogramm der Sellaregion wurde auch bei allen deutschen Patienten durchgeführt und war in 97% erfolgreich. Dieser zuletzt genannte hohe Anteil ist darauf zurückzuführen, dass in Deutschland die Kernspintomographie der Sellaregion immer mit dem Kontrastmittel „Gadolinium“ durchgeführt wird. Zusätzlich wurden bei Verdacht auf Hypophysenmikroadenome die dynamische Gadolinium Kernspintomographie durchgeführt, um eine bessere Darstellung der Hypophysenadenome gewährleisten zu können. Diese Tatsache, dass die dynamische Kernspintomographie wesentlich bessere Ergebnisse bei der Lokalisationsdiagnostik der Hypophysenmikroadenome als alle anderen herkömmlichen Verfahren zeigten, wurde auch in der Literatur bestätigt [37,6].

Die endokrinologische Stimulationstests zur Ermittlung der Achsenausfälle der Hypophysenvorderlappenhormone bei Funktionseinschränkung durch einen Hypophysentumor bzw. ASRF wurden nur bei dem deutschen Patientenkollektiv mit Hyperprolaktinämie durchgeführt. Von den 35 untersuchten deutschen Patienten betrug der ermittelte Gesamtanteil von

Patienten mit partiellen oder vollständigen HVL-Insuffizienzen 77%. Diese Untersuchung wurde auch in der Literatur empfohlen [14].

Lange andauernde unbehandelte Hypogonadismus, ausgelöst durch andauernde Hyperprolaktinämie, bringt ein erhöhtes Osteoporoserisiko durch Entmineralisierung des Knochens [58,81]. Aus diesem Grund führte man in dem deutschen Patientenkollektiv eine Knochendichtemessung mit Hilfe von PQCT durch. Von den 17 untersuchten Patienten wiesen zehn (59%) einen pathologischen Befund im Rahmen einer Osteopenie bzw. eine Osteoporose auf. Demgegenüber wurde diese Untersuchung bei dem syrischen Patientenkollektiv kaum durchgeführt.

In der Fachliteratur wurde beschrieben, dass die Behandlung von Patienten mit Hyperprolaktinämie aufgrund eines Hypophysenadenoms bzw. anderer sellärer Raumforderung von der Art des Tumors, dem Effekt des Tumors auf Visus und Gesichtsfeld bzw. weiteren Tumormasseeffekten und von der Auswirkung des Tumors auf die Hypophysenfunktion abhängig ist. So sind z.B. vor Operationen medikamentöse Therapien denkbar oder auch anschließende radiotherapeutische Maßnahmen zu erwägen [96]. Dieses Vorgehen wurde bei der Behandlung des deutschen, aber nicht des syrischen Patientenkollektivs beobachtet. Das therapeutische Vorgehen sah beim syrischen Patientenkollektiv einheitlich aus. Alle 62 Patienten mit Hyperprolaktinämie aufgrund eines Hypophysenadenoms bzw. andere selläre Raumforderung (ASRF) wurden ausschließlich medikamentös mit Bromocriptin (Pravidel®) therapiert. Demgegenüber wurden von den 62 deutschen Patienten 55% medikamentös mit Dopaminagonisten behandelt, 27% operiert und 18% engmaschig beobachtet und bei Bedarf substituiert. 34 deutsche Patienten mit Hyperprolaktinämie wurden medikamentös mit Dopaminagonisten behandelt. 49% der Patienten hatten Prolaktinome, 46% fragliche Mikroprolaktinome und 6% hormoninaktive Hypophysenadenome. Die Mehrheit der medikamentös behandelten deutschen Patienten (76%) erhielten Cabergolin, während 21% Bromocriptin und 3% Quinagolid nahmen. Diese Bevorzugung von Dopaminagonisten der zweiten Generation wie Cabergolin bei der Behandlung von Hyperprolaktinämie wurde auch in der Literatur beschrieben, da sich die

neue Generation der Dopaminagonisten nicht nur durch eine hohe Effektivität zur Erreichung einer Normoprolaktinämie (bis 90% [26] im Vergleich zu 59% bei Bromocriptin) auszeichnen, sondern auch durch weniger häufige, weniger schwere und kürzere Nebenwirkungen als Bromocriptin [26]. Die höhere Effektivität ergibt sich aus der hohen Affinität zum D2-Rezeptor und der langen Verweildauer im Gewebe begründet, die geringere Nebenwirkungsrate lässt sich durch eine geringere Affinität zum D1-Rezeptor erklären [49].

Von den 19 deutschen Patienten, die operiert wurden, zeigten 2 Kraniopharyngeome, 10 hormoninaktive Hypophysenadenome, 5 Makroprolaktinome, 2 fragliche Mikroprolaktinome. 21% der operierten Patienten (n=4) wurden postoperativ bestrahlt. Von den Primärtumoren waren drei hormoninaktive Hypophysenadenome und ein Kraniopharyngiom.

Von den erfassten 62 deutschen Patienten wurden 8% ohne Behandlung nur beobachtet und engmaschig kontrolliert. Von den beobachteten fünf Patienten hatten vier ein fragliches Mikroprolaktinom und einer ein hormoninaktives Hypophysenadenom. Da gemäß der Theorie nur eine kleine Anzahl von Mikroprolaktinomen sich im weiteren Verlauf zu Makroprolaktinomen entwickelt und eine Vielzahl der Adenome bleibt im Mikroprolaktinomstadium oder sogar nach einiger Zeit nicht mehr nachweisbar ist [39], wurde dieser Alternative in der Therapie von asymptomatischen Patienten mit Mikroprolaktinomen beschrieben [39].

Bei 2% der erfassten deutschen Patienten mit Hyperprolaktinämie wurde ausschließlich eine orale Kontrazeptiva-Therapie durchgeführt. In diesem Fall handelte es sich um eine Patientin mit einem fraglichen Mikroprolaktinom. In der Literatur wurde die Behandlung mit oralen Kontrazeptiva insbesondere bei premenopausalen Frauen mit Mikroadenom bzw. idiopatischer Hyperprolaktinämie als erfolgreich beschrieben, da es zu keiner Tumorprogression kommt [81,19]. Außerdem sind die oralen Kontrazeptiva günstiger und zeigten weniger Nebenwirkungen als Dopaminagonisten. Bei bestehendem Kinderwunsch sind jedoch Dopaminagonisten Mittel der Wahl [81].

## **Prolaktinome**

Im Kollektiv der gemeldeten Hyperprolaktinämie-Patienten wurden 14 syrische Patienten (22,5%) und 20 deutsche Patienten (32,2%) mit einem Prolaktinom ausgewertet.

Das Durchschnittliche Alter des syrischen Prolaktinomkollektivs lag bei 34 (Frauen) bzw. 49 Jahren (Männer). Davon hatten fünf Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 33 Jahren ein Mikroprolaktinom und neun Patienten (vier männlich, fünf weiblich) ein Makroprolaktinom bei einem Durchschnittsalter von (49 vs. 35). Demgegenüber betrug das Alter der deutschen Patientenkollektiv im Durchschnitt 29 (Frauen) und 42 Jahre (Männer). Davon hatten drei Patientinnen ein Mikroprolaktinom die ein Durchschnittsalter von 22 Jahren und 17 Patienten ein Makroprolaktinom (zwölf männlich, fünf weiblich) die einem Durchschnittsalter von (42 vs. 33) Jahren aufwiesen. Die Tatsache, dass Makroprolaktinome mit etwa gleicher Häufigkeit bei Männern und Frauen gefunden, während Mikroprolaktinome überwiegend bei Frauen diagnostiziert werden, wurde auch in der Literatur bestätigt [3,17]. Vermutlich ist diese Ungleichverteilung darauf zurückzuführen, dass bei Frauen schon Mikroprolaktinome zu Symptomen führen, die diagnostisch abgeklärt werden und dann als Diagnose eines Prolaktinoms ergeben, während sich die Symptome der Hyperprolaktinämie beim Mann erst bei sehr viel höheren Prolaktinwerte – und damit meist bei Makroprolaktinomen – in Form von Gynäkomastie, Libidoverlust und/oder Impotenz zeigen [49].

Sowohl die deutschen als auch die syrischen Männer mit Makroprolaktinomen waren bei der Diagnosestellung durchschnittlich älter als die Patientinnen mit Prolaktinomen. Diese Tatsache ist auch in der Literatur beschrieben [74]. Naheliegender wäre es anzunehmen, dass die Patienten früher schon einen Mikrotumor hatten. Warum aber blieb dieser unbemerkt, während er bei anderen Patienten symptomatisch wird? Kann man vermuten, dass es bei Männern mit Prolaktinomen zu einer verzögerten Diagnosestellung kam [74], [17].

In dem syrischen und deutschen Patientenkollektiv wiesen die Männer mit Prolaktinomen durchschnittlich größere Tumoren und höhere Prolaktinspiegel im Serum als Frauen auf. Diese Beobachtung wurde auch in der Literatur bestätigt [67]. Bezüglich der Korrelation zwischen Prolaktinspiegel und Tumorgröße bei der Diagnosestellung lässt sich in unserer Studie eine signifikante Korrelation beim syrischen und deutschen Patientenkollektiv mit einem Korrelationskoeffizient und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $r=0,754$ ;  $P=0,002$  vs.  $r= 0,526$ ;  $P=0,017$  feststellen. Diese Korrelation wird auch in Literatur angegeben [39,68,67].

Innerhalb des syrischen Kollektivs kam es bei 50% der Frauen mit Prolaktinomen zu einer Galaktorrhoe und bei 60% zu einer Zyklusstörungen (Oligo-/Amenorrhoe), während bei den deutschen Frauen mit Prolaktinomen 38% Galaktorrhoe und 38% Zyklusstörungen aufwiesen. Die zunächst beschriebenen Angaben sind mit denen in der Literatur identisch [8,17].

Libidoverlust und die Potenzstörungen wurden bei den Männern in Deutschland offenbar häufiger angegeben mit 33% als in Syrien mit 25%. Diese niedrige Zahl ergibt sich vermutlich aufgrund unvollständiger Angaben der syrischen Männer zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wegen kulturellen-ethischer Verhaltensweise. Hier gab es keine Übereinstimmung mit den Literaturangaben, wonach 78-100% der Männer mit Prolaktinomen über Libidoverlust und Potenzstörung klagten [74].

Kopfschmerzen und/oder Sehstörungen waren die am häufigsten angegebenen Beschwerden syrischer Männer mit Makroprolaktinom (100%), während sie nur bei 40% der syrischen Frauen beobachtet wurden. Diesbezüglich waren auch beim deutschen Makroprolaktinom-kollektiv die Prozentangaben hoch, bei den Männern (75%) und Frauen (80%), was sicher darauf zurückzuführen ist, dass sich Makroprolaktinome durch die Symptome der erhöhten Raumforderungen manifestieren. Vergleichbare Ergebnisse sind in der Literatur beschrieben [74,15].



Das therapeutische Vorgehen sah in den erfassten Zentren in Übereinstimmung mit den Angaben in der Fachliteratur bei Prolaktinomen (die den Einsatz von Dopamin-Agonisten empfiehlt [81], folgendermaßen aus: Alle syrischen und 80% aller deutschen Prolaktinopatienten wurden mit Dopaminagonisten behandelt. Der Dopaminagonist der ersten Generation Bromocriptin wurde bei allen syrischen, hingegen nur bei 20% der deutschen Patienten mit Prolaktinom verschrieben. Gleichzeitig wurden 60% der deutschen Prolaktinopatienten mit dem lang wirkenden Amino-Ergolinderivat Cabergolin behandelt. Dopaminagonisten, sowohl Bromocriptin als auch Cabergolin, haben sich in der Therapie der Prolaktinome bewährt [74,15]. Bezüglich einer Suppression der Prolaktinsekretion und einer Abnahme der Tumorgröße wies Cabergolin laut Literaturangaben eine höhere Effektivität als Bromocriptin auf [27]. Außerdem zeigte die Behandlung mit Cabergolin eine exzellente Toleranz [18].

Bei nur 6,25% der medikamentös behandelten deutschen Prolaktinopatienten war ein chirurgisches Vorgehen notwendig. Gleichzeitig wurden vier deutsche Patienten primär operativ behandelt. Warum eine Operation allerdings notwendig war, lässt sich aus den erfassten Daten nicht entnehmen. Bei Makroprolaktinomen sind häufig Arrosionen des Sellabodens mit möglicher Kompression des Chiasma opticums zu beachten, was in der Regel zunächst zu einem operativen Vorgehen führt [20]. Die Indikation zur Operation besteht jedoch nur in Einzelfällen [69]. Notwendige Operationen werden oft mit einer Bestrahlungstherapie kombiniert.

## **Das Gesundheits- und Sozialwesen**

In zahlreichen Studien wurde der Einfluss sozioökonomischer Faktoren auf den Gesundheitsstatus und das Gesundheitsverhalten der Bevölkerung untersucht und diese als wesentliche Determinanten der Gesundheit beschrieben [51]. Die Datenanalyse lässt sowohl auf einen Zusammenhang zwischen der Einkommenshöhe und dem Gesundheitszustand als auch zwischen Bildung und dem Gesundheitsverhalten schließen [51]. Dieser Aspekt wurde auch in unserer Studie indirekt bestätigt. Die Studie umfasst zwei unterschiedliche

Gesellschaften mit zwei unterschiedlichen sozioökonomischen Infrastrukturen, die als Einflussfaktor auf die Gesundheit der Bevölkerung zu betrachten sind. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Gesundheitsleistungen und ihrer Einflussfaktoren in Syrien und Deutschland näher beschrieben.

Aus ökonomischer Sicht ist es notwendig, sowohl die Ebene des Individuums als auch die gesamtwirtschaftliche zu betrachten. Zum einen spielt das Einkommen für die gewünschte Nachfrage nach Gesundheitsleistungen eine bedeutende Rolle. Ein zweiter Wirkungskanal, über den die Gesundheit beeinflusst wird, ist die konjunkturrell-wirtschaftliche Lage in einer Gesellschaft [84].

Die Ökonomische Struktur des Gesundheitssystems in Syrien kann keine umfangreiche Gesundheitsleistung und Versorgung anbieten und auch die individuelle Nachfrage nach diesen Leistungen nicht völlig abdecken. Die zunehmende Bevölkerungsdichte und das fehlende Krankenversicherungssystem bzw. auch die schlechte wirtschaftliche Lage auf Makroebene (Gesellschaft) als auch die Mikroebene (Personeneinkommen) haben dazu geführt, dass die Qualität im Gesundheitswesen einschränkt und sich die Ungleichheit in der Medizinischen Versorgung verschärft. Diesen Aspekt gilt es auch in unserer Studie zu betrachten, besonders was die medizinische Leistungen im Rahmen der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten betrifft, die aus Kosten und Überlastungsgründen nicht angeboten werden können. In der Al-Assad Klinik hängt das Angebot der Diagnostik- und der Therapiemöglichkeiten teilweise von den finanziellen Möglichkeiten der Patienten ab. Die Patienten müssen auf der einen Seite 20% der Gesamtkosten im Rahmen der ärztlichen Primärversorgung selber tragen, und zunächst 100% der Gesamtkosten tragen, wenn der Staat diese medizinische Leistungen aus finanziellen und Überlastungsgründen nicht anbieten kann. Das führt dazu, dass Patienten mit einem im Durchschnitt geringen monatlichen Einkommen unter 100 Euro nicht in der Lage sind, die beste Behandlungsmöglichkeit erhalten zu können. In unserer Studie wurden alle syrischen Patienten mit der Diagnose „Prolaktinom“ ausschließlich mit Bromocriptin behandelt. Trotz seiner geringeren Effektivität und seinem hohen

Nebenwirkungspotenzial im Vergleich zur Cabergolin wird das Medikament in Syrien weiter verschrieben, da es kostengünstiger und einfacher erhältlich ist. Außerdem wurden die Patienten mit Hyperprolaktinämie im Rahmen einer hormoninaktiven Hypophysenadenom bzw. anderer selläre Raumforderung medikamentös mit Bromocriptin behandelt, obwohl in dieser Situation eine chirurgische Entfernung des Tumors indiziert ist. Die neurochirurgischen Interventionen werden in dem Fall trotz ihrer Indikation nicht durchgeführt, wegen der hohen Kosten einer Operation, etwa 3000-4000 Euro, die von den Patienten vollständig getragen werden müssten. Ein Patient mit einem durchschnittlichen monatlichen Einkommen von 100 Euro kann sich dies aber finanziell nicht leisten. Auch hinsichtlich der diagnostischen Maßnahmen zeigten sich in der Al-Assad Klinikum gewisse Einschränkungen. Als Beispiel dafür ist die neuroradiologische Diagnostik im Rahmen einer MRT-Untersuchung zu nennen, die wegen der Eigenfinanzierung durch die Patienten ohne den Kontrastmittel „Gadolinium“ durchgeführt wurde. Das MRT-Bild ohne Kontrastmittel kostete den Patienten 40 Euro, mit Kontrastmittel jedoch ca. 100 Euro. Außerdem wurden für die syrische, in Vergleich zur deutschen Patienten einige Untersuchungen und Behandlungsmöglichkeiten von der Al-Assad-Klinik wegen mangelnder Verfügbarkeit gar nicht angeboten. Als Beispiel dafür sind die Kochendichtemessung und die Laboruntersuchungen im Rahmen eines endokrinologischen Stimultionstests sowie eine Bestrahlungstherapie im Rahmen einer radiologischen Behandlung zu nennen. Solche Untersuchungen setzten viel Geld und Personal voraus und können vom syrischen Staat aus wirtschaftlichen Gründen nicht geleistet werden.

Im Vergleichen zwischen Industrieländern wie die Bundesrepublik Deutschland mit einer entwicklungsstarken Volkswirtschaft und Entwicklungsländern wie Syrien zeigen sich Unterschiede hinsichtlich der angebotenen Gesundheitsleistungen als auch in der Patientenversorgung. Diese Unterschiede ergeben sich aufgrund der durch die Finanzierung und der Organisation der Gesundheitssysteme. In Deutschland herrscht das Weltgesundheitsorganisation (WHO) Konzept „Gesundheit für Alle“ [100]. Konsequenterweise gewinnen damit entsprechende Grundsätze zu Verhalten, Lebensweisen, sozioökonomischen Belastungsfaktoren und für die

Organisation und die Wirksamkeit des Gesundheitswesens an Bedeutung [84]. Durch das Krankenversicherungssystem in Deutschland wird die Versorgung allen Mitgliedern im Krankheitsfall zugesichert. Das im Grundgesetz festgeschriebene Sozialstaatsprinzip garantiert grundsätzlich jedem Bürger eine gesundheitliche Versorgung im Notfall zu [2]. Hinsichtlich der Erbringung der Gesundheitsleistungen im Rahmen des nationalen Krankenversicherungssystems wird mit vielfältigen Regulierungsmechanismen eine Steuerung vorgenommen [54]. Nur gesetzlich Krankenversicherte, das sind Arbeitnehmer mit einer bestimmten Einkommenshöhe sowie freiwillig Versicherte in der gesetzlichen Krankenversicherung, haben aufgrund ihrer Mitgliedschaft ein Recht auf Gesundheitsleistungen, die von der Krankenversicherung finanziert werden. Dies wird als Sachleistungsprinzip der gesetzlichen Krankenversicherung definiert [75]. Das Sachleistungsprinzip ist allerdings im Laufe der Jahre stark ausgehöhlt worden. So sind z.B. bei der ärztlichen Behandlung inzwischen auch finanzielle Aufwendungen erforderlich. Auch bei anderen Sachleistungen, wie etwa Arznei-, Heil- und Hilfsmittel, Krankenhausbehandlung müssen Zuzahlungen (Eigenanteile) entrichtet werden [44]. Dieses Kostenerstattungsprinzip besitzt den Vorteil, dass der Arzt nicht mehr für die notwendigen ärztlichen Leistungen im Rahmen der Diagnostik und Therpiemöglichkeiten und Richtgrößen für seine Verordnungen von Arzneien und Heilmittel eingeschränkt ist [93]. Außerdem bekommt der Versicherte ein Selbstbestimmungsrecht bezüglich der ärztlichen Therapiefreiheit [80]. Wie unsere Studie zeigte, gibt es in der Universitätsklinik Marburg und Gießen keine Einschränkungen in Bezug auf die erbrachte Gesundheitsleistung, weder in der Diagnostik noch bei der Behandlung.

Die zweite wesentliche Einflusskomponente auf die Gesundheit der Bevölkerung ist die Bildung, die als eine wesentliche Voraussetzung für das Umgang mit der eigenen Gesundheit sowie für die Bewältigung der Krankheit zu betrachten ist [31,97]. Die Bildung wird andererseits vom Sozialstatus beeinflusst. Dementsprechend wiesen die unteren Berufsstatusgruppen häufiger ein niedriges Bildungsniveau auf [56].

Obwohl die Datenanlage zum Gesundheitsverhalten von Syrern und Deutschen sehr unzureichend ist, lassen sich einzelne Unterschiede zur Bevölkerung in Bezug auf Bildungs- und Sozialstatus erkennen. Beispielsweise ist der medizinische Wissensstand der syrischen Patienten, die insbesondere aus ärmlichen ländlichen Gebieten stammen, unzureichend. Außerdem verhindert die Tabuisierung intimer Themen jegliche Aufklärung. Konsequenterweise kommt es zu einer verspäteten Diagnosestellung aufgrund eines mangelnden subjektiven Krankheitsgefühls, wenn es sich um Libidoverlust und Impotenz sowie Infertilität oder primäre Amenorrhoe handelt. Wie unserer Studie zeigt, konsultierten drei Frauen mit primärer Amenorrhoe erst im Alter von zwanzig Jahren einen Arzt. Gleichzeitig stellen sich 2 von 8 Männern mit dem Spätsymptom „Kopfschmerzen bzw. Visusminderungen und Gesichtsfeldeinschränkungen“ beim Arzt vor, aber nicht mit den Frühsymptomen „Libidoverlust bzw. Impotenz“. Das Verhalten der Patienten bezüglich ihrer Gesundheit ist sowohl auf mangelndes Wissen über die Körperfunktionen und Aufgabe einzelner Organe als auch über die möglichen Krankheiten, die damit Verbände sein könnten, zurückzuführen. Außerdem ist das Gesundheitsverhalten der meisten untersuchten syrischen Patienten nach der Diagnosestellung unangemessen. Schuld daran sind nicht nur die Patienten, sondern auch das Gesundheitssystem in Syrien. Auf der einen Seite werden im staatlichen Al-Assad Krankenhaus aus finanziellen Gründen meistens keine routinemäßigen Verlaufskontrollen durchgeführt, so dass der Patient die gesamten Kosten der Untersuchungen selbst tragen soll, wo wiederum von ihm auch aus finanziellen Gründen nicht geleistet werden kann. Das erklärt, warum in dieser Studie keine Angaben über Verlaufskontrollen zu finden sind. Auf der anderen Seite brachen die meisten syrischen Patienten die medikamentöse Behandlung mit Bromocriptin nach der Diagnosestellung ab. Die finanziellen Aspekte der dauerhaften Medikamenteneinnahme und die schlechte Erfahrung mit den vielfältigen Nebenwirkungen des Medikaments sowie das mangelnde Vertrauen in dessen Effektivität sind die wichtigsten Gründe dafür, dass die Tabletten nicht langfristig genommen werden und alternative Behandlungsmethoden bevorzugt werden. Dabei fällt die Wahl häufig auf die natürlichen pflanzlichen Arzneimittel, die einfacher erhältlich sind und gegen eine geringe Geldsumme auf dem Markt käuflich erworben werden können. Dies ist

einerseits auf das relativ niedrige gesundheitliche Wissen der betroffenen Patienten zurückzuführen, andererseits kann aber auch der niedrige sozialökonomische Status dafür mit verantwortlich sein. Gleichzeitig werden aber auch deutliche Unterschiede des Sozialstatus zwischen den zwei verschiedenen Gesellschaften sichtbar. Diese sozialen Unterschiede zeigen sich vor allem bei einer vergleichsweise bildungsnahen und einkommensreichen Bevölkerung. Wie in den meisten fortgeschrittenen Gesellschaften ist auch das Bildungsniveau und das gesundheitsrelevante Wissen der Bevölkerung in Deutschland hoch [55]. Das ist teilweise damit zu erklären, dass die deutsche Gesellschaft verschiedene Techniken im Umgang mit Gesundheit und Krankheit sowie Vorstellungen über die Ursachen von Krankheit entwickelt hat [50]. Zu diesen Techniken gehört beispielsweise die für die Patienten kostenlosen verfügbaren Informationsbroschüre, Medien und zahlreiche Bücher, die medizinischrelevante Wissensbestände vermitteln. Dieser lässt sich auch bei unserer Studie nachweisen. Beispielsweise fasste Prof. Dr. med. Peter Herbert Kann eine Informationsbroschüre über Hypophysenerkrankungen für die davon betroffenen Patienten. Damit ist Wissen über die eigenen Erkrankungen und die Bedeutung der Behandlungen einfacher und leicht zugänglich. Dies hat wiederum einen positiven Einfluss auf das gesundheitsrelevante Verhalten der Patienten und letztendlich für den Therapieerfolg. Ein weiterer Aspekt, von dem das gesundheitsrelevante Verhalten der Patienten beeinflusst wird, ist die ökonomische Struktur des Gesundheitssystems [84]. Dank der Krankenversicherung erhalten die Patienten ihre Medikation entweder kostenlos oder kostengünstig bei einer gewissen Zuzahlung. Damit werden die Patienten im Rahmen der Behandlung finanziell nicht überfordert [93].

## **Gesundheit und Kultur**

Ein weiterer Aspekt, der auf den Gesundheitszustand der Bevölkerung Einfluss besitzt, sind die kulturellen, religiösen und ethischen Hintergründe in einer Gesellschaft [99]. Die kulturelle Identität des Menschen tritt durch gemeinsame Elemente wie Sprache, Geschichte und vor allem Religion hervor [89]. Daher

müssen wir in unserer Arbeit die deutschen Patienten als Teil der christlichen, eher säkularen Gemeinschaft, und die syrischen Patienten als Mitglieder der islamischen Gesellschaft, betrachten. Gerade im Bereich der Sexualität wird deutlich, dass sich aufgrund kulturellen Hintergründe und den daraus resultierenden Normen und Werte einer muslimischen Bevölkerung nicht ohne Probleme vereinbaren lassen [64]. Dies gelegentlich vor allem dann, wenn muslimische Patienten/innen mit sexuellen Funktionsstörungen konfrontiert sind. Die Sexualität in Syrien wird in der Öffentlichkeit im Allgemeinen tabuisiert, denn es nicht üblich ist, über Sexualität zu reden. Es können sich auch Konflikte ergeben, wenn sexuellen Themen aus der privaten an die öffentliche oder medizinische Ebene treten. Neben dem Tabu in dieser Gesellschaft spielt auch das stark ausgeprägte muslimische Schamgefühl dabei eine große Rolle [46]. Das in den Hauptquellen der islamischen Religion aufzufindende Verständnis von körperlicher Unversehrtheit und Intimität liegt dem Schamgefühl der Muslimen zu Grunde (Sure d.h. Korankapitel 24/30). Das hat zu Folge, dass viele muslimische Patienten und manche Ärzte aus Scham oder Tabu Schwierigkeiten haben, über sexuellen Beschwerden zu sprechen bzw. danach zu fragen. Außerdem werden meistens die sexuellen Störungen (insbesondere Libidomangel) von den Patienten als psychischer sozialer Stress verstanden. Dementsprechend kommt es oft im medizinischen Alltag zu Fehldiagnosen bzw. einer verspätete Diagnosestellung. Die absoluten Tabuthemen in Bezug auf Sexualität in Syrien sind das Libidoverlust vor allem bei Frauen, aber auch bei Männern und Impotenz bei Männern. Dies zeigte sich auch in unserer Studie, bei der kaum eine Frau Beschwerden mit Libidoverlust angegeben hatte. Auf der anderen Seite hatten von den acht untersuchten Männern nur einer wegen Libidoverlust und Impotenz den Arzt konsultiert. Die anderen klagten hauptsächlich über Kopfschmerzen und Sehstörungen und nur 22 % hatten zusätzlich als Frühsymptom Libidoverlust und Impotenz angegeben.

Demgegenüber zeigt die christliche inzwischen eher als säkular zu bezeichnende europäische Kultur einen relativ offenen Umgang mit der Sexualität auch in Bezug auf Krankheiten. Die Sexualität des Menschen ist in der deutschen Gesellschaft als bio-psycho-soziales Phänomen verstehbar.

Entsprechend werden auch viele theoretische Kenntnisse auf biologischer, psychischer und sozialer Ebene vermittelt. Sowohl die männliche als auch die weibliche Bevölkerung hat im Arzt-Patienten-Gespräch kaum Schwierigkeiten, solche Probleme und Beschwerden offen dazulegen. Natürlich ist das Gespräch oft von Scham auf Seiten der Patienten/innen begleitet (besonders bei Problemen wie Libidoverlust oder Geschlechtskrankheiten), dennoch wird kaum etwas bezüglich der bestehenden Problematik/Symptomatik verschwiegen. Die Ärzte stellen ihre Fragen gezielt, sodass eine Offenheit und Ehrlichkeit von Seiten der Patienten erwartet wird. Betrachtet man die angegebenen sexuellen Beschwerden der deutschen Patienten in unsere Studie, so zeigt sich, dass 39% der männlichen Patienten an Libidoverlust und Impotenz klagten, während keine weibliche Patientinnen darunter litt.



## 6. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, auf der Basis einer retrospektiven Analyse einen umfassenden Vergleich zwischen den diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen bei Hyperprolaktinämie und Prolaktinomen in Syrien und Deutschland vorzunehmen. Zusätzlich sollten insbesondere die syrischen und deutschen Patienten mit Prolaktinome in Bezug auf ihr Durchschnittsalter bei der Diagnosestellung, Geschlecht, Leitsymptome, Prolaktinspiegel im Serum und Tumorgroße gegenübergestellt und zudem der Einfluss der sozioökonomischen kulturellen Hintergründe auf die Gesundheitsversorgung der Bevölkerung in zwei unterschiedlichen Gesellschaften gezeigt werden. Dazu sind die Krankheitsbezogenen Daten von 62 syrischen Patienten mit Hyperprolaktinämie, die im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 01.01.2004 in der Al-Assad Universitätsklinik Damaskus behandelt worden waren, und 62 deutschen Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 01.01.2007 sich in der Philipps Universitätsklinik Marburg wegen Hyperprolaktinämie in Behandlung befanden, erfasst und ausgewertet worden. Das syrische Patientenkollektiv bestand aus 54 Frauen und 8 Männer im Alter von 20 bis 65 Jahren, während es sich bei den deutschen Patienten um 39 Frauen und 23 Männer im Alter von 16 bis 77 Jahren handelte. Im Vergleich zu den deutschen Patienten wurde diagnostisch bei den syrischen Patienten keinen Hypophysenstimulationstest, kein Kontrastmittel bei der Kernspintomographie Untersuchung der Sellaregion eingesetzt und keine Knochendensitometrie durchgeführt. Außerdem sah das therapeutische Vorgehen bei den syrischen Patienten mit Hyperprolaktinämie einheitlich aus. Alle Patienten waren medikamentös mit dem Dopaminagonist „Bromocriptin“ behandelt worden, während 55% der deutschen Patienten medikamentös, und daraus 76% mit Cabergolin behandelt, 27% initial operiert und 18% initial engmaschig beobachtet und bei Bedarf substituiert wurden. 21% der initial operierten Patienten erhalte anschließend eine Bestrahlung. Die oben erwähnten Unterschiede im diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei Hyperprolaktinämie sind auf die Infrastrukturen des Gesundheitssystems und das sozioökonomische Status zweier unterschiedlicher Gesellschaften zurückzuführen. Bei der Betrachtung der Prolaktinompatienten waren die

syrischen und deutschen Männer bei der Diagnosestellung durchschnittlich älter als die Frauen und zeigten größere Tumoren im Sinne einer Makroprolaktinom mit einem signifikant korrelierten höheren Prolaktinspiegel im Blut und mit den am häufigsten angegebenen Leitsymptomen Kopfschmerzen und Sehstörungen. Libidoverlust und Potenzstörung wurden bei den deutschen häufiger als bei den syrischen Männern angegeben. Dies ist wiederum auf kulturelle Hintergründe zurückzuführen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die gesundheitsrelevanten Unterschiede zwischen Syrien und Deutschland von den kulturellen Besonderheiten und der sozialen sowie der wirtschaftlichen Lage des jeweiligen Herkunftslands abhängig sind.

## 7. Literatur

- [1] Acerbo MJ, Delius JD. Behavioral Sensitization to Apomorphine in Pigeons (*Columba livia*): Blockade by the D-sub-1 Dopamine Antagonist SCH-23390. *Behavioral neuroscience*. 2004; 118:1080-1088.
- [2] Albrecht WR. *Das Sozialstaatsprinzip im Grundgesetz der Bundesrepublik Deutschland: Verfassungsrechtliche Interpretationsmöglichkeiten*. GRIN. 2008:3-34.
- [3] Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocrine-Related Cancer*. 2001; 8:287-305.
- [4] Arafah BM. Medical management of hypopituitarism in patients with pituitary adenomas. *Pituitary*. 2002; 5:109-117.
- [5] Baenkler HW, M. L. P-Finanzdienstleistungen AG, Clement U. *Innere Medizin: 299 Synopsen, 611 Tabellen*. Thieme. 2001; 7:48-760.
- [6] Bartynski WS, Boardman JF, Grahovac SZ. The effect of MR contrast medium dose on pituitary gland enhancement, microlesion enhancement and pituitary gland-to-lesion contrast conspicuity. *Neuroradiology*. 2006; 48:449-459.
- [7] Baum U. *Anatomie und Physiologie*. Elsevier GmbH Deutschland. 2004; 7:185-186.
- [8] Bayrak A, Saadat P, Mor E, Chong L, Paulson RJ, Sokol RZ. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertility and sterility*. 2005; 84:181-185.
- [9] Berlit P. *Klinische Neurologie mit 382 Tabellen*. Springer, Heidelberg. 2006; 2:567-1100

- [10] Bliesener N, Redel L, Klingmüller D. *Diagnostik und Therapie des zentralen Hypogonadismus beim Mann*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2001; 17:79-86.
- [11] Brabant G, Buchfelder M. 1 Hypophyse und Hypothalamus. Springer, Berlin Heidelberg; 2007;2:1-11.
- [12] Buchfelder M, Kreutzer J. Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Pituitary*. 2008; 11:375-384.
- [13] Busse R, Schreyögg J. Management im Gesundheitswesen - eine Einführung in Gebiet und Buch. Springer, Berlin, Heidelberg. 2006:1-9.
- [14] Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol*. 2004; 29:241-75.
- [15] Chattopadhyay A, Bhansali A, Masoodi SR. Long-term Efficacy of Bromocriptine in Macroprolactinomas and Giant prolactinomas in Men. *Pituitary*. 2005; 8:147-154.
- [16] Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. *The epidemiology of prolactinomas*. Springer, Netherlands. 2005; 8:3-6.
- [17] Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, Faggiano A, Biondi B, Lombardi G. *Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia*. *European Journal of Endocrinology*. 2003; 148:325-331.
- [18] Colao A, Vitale G, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarrelli A, Rosa MD, Zarrili S, Lombardi G. *Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis*. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 86:1704-1711.

[19] Cook DM. Long-Term Management of Prolactinomas—Use of Long-Acting Dopamine Agonists. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2005; 6:15-21.

[20] Couldwell WT. Transsphenoidal and transcranial surgery for pituitary adenomas. *Journal of neuro-oncology*. 2004; 69:237-256.

[21] Daerr R, Ziller V, Hadji P, Hofbauer L. C. Klinik und Diagnostik der Osteoporose und Osteomalazie (clone). Springer, Berlin, Heidelberg. 2008;49:1170-1177.

[22] Davis JR, Farrell WE, Clayton RN. Pituitary tumours. *Reproduction JT - Reproduction (Cambridge, England)*. 2001; 121:363-371.

[23] De Lellis RA. *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs*. Intl Agency for Research on Cancer. 2004:9-12.

[24] De Rosa M, Zarrilli S, Vitale G, Somma CD, Orio F, Tauchmanova L, Lombardi G, Colao A. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89:621-625.

[25] Dekkers OM, de Keizer RJW, Roelfsema F et al. *Progressive improvement of impaired visual acuity during the first year after transsphenoidal surgery for non-functioning pituitary macroadenoma*. Springer, Netherlands. 2007; 10:61-65.

[26] Del Dotto P, Bonuccelli U. Clinical Pharmacokinetics of Cabergoline. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003; 42:633-645.

[27] Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Salle FD, Rossi FW, Pivonello R, Somma CD, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical

definition, and therapeutic strategy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001; 86:5256-5261.

[28] Engelke K, Adams JE, Armbrecht G, Augat P, Bogado CE, Bouxsein ML, Felsenberg D, Ito M, Prevrhal S, Hans DB, Lewiecki EM. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*. 2008; 11:123-162.

[29] Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr C, Dodge W, Vance ML, McCutcheon I. The prevalence of pituitary adenomas. *American Cancer Society*. 2004; 101:613-619.

[30] Fajfr R, Müller B, Diem P. Evaluation des hypophysären und adrenalen Inzidentaloms. *Schweiz Med Forum*. 2002; 27:661-665.

[31] Falk J, Kerres A. *Didaktik und Methodik der Pflegepädagogik: Handbuch für innovatives Lehren im Gesundheits-und Sozialbereich*. Juventa. 2003:19-50.

[32] Ferone D, Pivonello R, Resmini E et al. Preclinical and clinical experiences with the role of dopamine receptors in the treatment of pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology*. 2007; 156:37-43.

[33] Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 155:823-829.

[34] Fleseriu M, Yedinak C, Campbell C, Delashaw Jr JB. Significant headache improvement after transsphenoidal surgery in patients with small sellar lesions. *Journal of Neurosurgery*. 2009; 110:354-358.

[35] Fujimoto N, Saeki N, Miyauchi O, Adachi-Usami E. Criteria for early detection of temporal hemianopia in asymptomatic pituitary tumor. *Eye*. 2002; 16:731-738.

- [36] Ganten D, Bamberger AM. *Molekularmedizinische Grundlagen von Endokrinopathien*. Springer. 2001:15-21.
- [37] Gao R, Isoda H, Tanaka T, Inagawa S, Takeda H, Takehara Y, Isogai S, Sakahara H. Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of pituitary adenomas: usefulness of sequential sagittal and coronal plane images. *European Journal of Radiology*. 2001; 39:139-146.
- [38] Ghostine S, Ghostine MS, Johnson WD. Radiation therapy in the treatment of pituitary tumors. *Neurosurgical Focus*. 2008; 24:8-4563.
- [39] Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine Reviews*. 2006; 27:485-534.
- [40] Hammer F, Arlt W. Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. *Der Internist*. 2004; 45:795-814.
- [41] Hanson PL, Aylwin SJB, Monson JP, Burrin JM. *FSH secretion predominates in vivo and in vitro in patients with non-functioning pituitary adenomas*. *European Journal of Endocrinology*. 2005; 152:363-370.
- [42] Herfarth C. Gesundheit-ein sehr allgemeiner Begriff. *Gesundheit*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2006:50;19-33.
- [43] Hinney B, Emons G. Update zur Hyperprolaktinämie. *Der Gynäkologe*. 2005; 38:310-314.
- [44] Horst V, Marburger G. Kostenerstattung statt Sachleistung. Erich Schmidt Verlag Berlin. 2005:253-257.
- [45] Hosten N, Liebig T. *Computertomographie von Kopf und Wirbelsäule*. Thieme 2007;2:185-188.

- [46] Ilkilic I. Medizinethische Aspekte im Umgang mit muslimischen Patienten. Thieme, Stuttgart, New York. 2007; 132:1587-1590.
- [47] Imaoka I, Wada A, Matsuo M, Yoshida M, Kitagaki H, Sugimura K. *MR Imaging of Disorders Associated with Female Infertility: Use in Diagnosis, Treatment, and Management*. Radiographics. 2003; 23:1401-1421.
- [48] Jane JA, Laws ER. *The management of non-functioning pituitary adenomas*. Neurol India. 2003; 51:461-465.
- [49] Keck C, Kissel C, Denschlag D. Hyperprolaktinämie. *Gynäkologische Endokrinologie*. 2004; 2:133-138.
- [50] Kita A. Führt die Informationsgesellschaft zu einer neuen Umverteilung? Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse amerikanischer und deutscher Regierungsuntersuchungen. GRIN Verlag, Berlin. 2004:1-26.
- [51] Klimont J, Kytir J, Leitner B. Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007. *Wien: Statistik Austria*. 2007.
- [52] Klingmüller D, Saller B, Quabbe HJ. Diagnostik von Hypophysenadenomen/Diagnostics of pituitary adenomas. *LaboratoriumsMedizin*. 2004; 28:122-126.
- [53] Knopp U, Arnold H. Operative Behandlung benigner intrakranieller Raumforderungen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2002; 43:2857-2858.
- [54] Koenig C, Engelmann C, Steiner U. Die Regulierung der GKV-Abrechnung von Laboratoriumsuntersuchungen am Maßstab der Dienstleistungsfreiheit des EG-Vertrags. *MedR Medizinrecht*. 2002; 20:221-226.
- [55] Kreitel WA. *Unternehmenswissen als Ressource: Wissensbasiertes Projektmanagement erfolgreich einführen und nutzen. Mit Empfehlungen und Fallbeispielen*. Gabler Verlag, Wiesbaden. 2008:9-91.



- [56] Lampert T, Ziese T. *Armut soziale Ungleichheit und Gesundheit*. Robert-Koch-Institut, Berlin. 2005:6-73.
- [57] Lehnert H, Werdan K. *Innere Medizin-essentials*. Thieme, Stuttgart, New York. 2006;4:5-13.
- [58] Leung AKC, Pacaud D. Diagnosis and management of galactorrhea. *American Family Physician*. 2004; 70:543-554.
- [59] Levy A. *Pituitary disease: presentation, diagnosis, and management*. : Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. 2004; 75:47-52.
- [60] Luger T, Böhm M. Endokrinologische Erkrankungen. *Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Landthaler (Hrsg) Dermatologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York. 2005; 5:1186-1197.
- [61] Maira G, Anile C, Albanese A, Cabezas D, Pardi F, Vignati A. The role of transsphenoidal surgery in the treatment of craniopharyngiomas. *Journal of Neurosurgery*. 2004; 100:445-451.
- [62] Metzner C, Hadziselimovic S, Grafe I, Nawroth P, Kasperk CH. Therapeutisches Management bei der Akromegalie. Urban und Vogel, München. 2006; 101:15–23.
- [63] Monson JP. The epidemiology of endocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer*. 2000; 7:29-36.
- [64] Müller A. *Die sexuelle Sozialisation in der weiblichen Adoleszenz: Mädchen und junge Frauen deutscher und türkischer Herkunft im Vergleich*. Waxmann Verlag, Münster. 2006:17-209.
- [65] Nagel E. *Das Gesundheitswesen in Deutschland: Struktur-Leistungen-Weiterentwicklung*. Deutscher Ärzteverlag. 2007; 4:45-355.

- [66] Naing S, Frohman LA. The empty sella. *Pediatric endocrinology reviews*. 2007; 4:335-342.
- [67] Nishioka H, Haraoka J, Akada K. Growth potential of prolactinomas in men: is it really different from women?. *Surgical Neurology*. 2003; 59:386-390.
- [68] Nishioka H, Ito H, Haraoka J, Hirano A. Growth potential of female prolactinomas. *Surgical Neurology*. 2001; 55:213-217.
- [69] Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. Current management of prolactinomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2001; 54:139-150.
- [70] Oberender P, Zerth J. Wachstumsmarkt Gesundheit. Der Urologe A. Springer, Berlin, Heidelberg. 2006; 45:922-927.
- [71] Obermayer-Pietsch B. 15 Endokrinologische Labordiagnostik. Springer, Vienna. 2006:357-433.
- [72] Ozdoba C, Seiler R, Schubiger O. Kernspintomographische Diagnostik der Hypophyse und ihrer Nachbarstrukturen. *Clinical Neuroradiology*. 2003; 13:1-14.
- [73] Petersenn S. Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse. *Therapie innerer Krankheiten*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York. 2003:896-910.
- [74] Pinzone JJ, Katznelson L, Danila DC, Pauler DK, Miller CS, Klibanski A. Primary Medical Therapy of Micro-and Macroprolactinomas in Men 1. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000; 85:3053-3057.
- [75] Rau F. Der Sozialstaat: Prinzipien, Konstituenten und Aufgaben im Gesundheitsbereich. VS Verlag für Sozialwissenschaften. 2008:41-59.

- [76] Rennert J, Doerfler A. Imaging of sellar and parasellar lesions. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2007; 109:111-124.
- [77] Rossmanith WG. Hyperprolaktinämie. *Der Gynäkologe*. Springer, Berlin Heidelberg. 2006; 39:883-898.
- [78] Sabuncu T, Arikan E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Internal Medicine*. 2001; 40:857-861.
- [79] Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *European Journal of Endocrinology*. 2007; 156:203-216.
- [80] Schimmelpfeng-Schütte R. Neustrukturierung des Gesundheitswesens. *Der Internist*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2003; 44:44-47.
- [81] Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92:2861-2865.
- [82] Schlegel U, Weller M, Westphal M. *Neuroonkologie*. Thieme, Stuttgart, New York. 2003; 2:254-272.
- [83] Schopohl J, Gutt B. Therapy of pituitary diseases. What can be achieved with medication and hormones? *MMW Fortschr Med*. 2001; 143:34-9.
- [84] Schwartz FW, Badura B, Busse R, Leidl R, Raspe H, Siegrist J, Walter U. *Das Public-Health-Buch*. Urban und Fischer, Elsevier. 2003; 2:125-138.
- [85] Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg*. 2005; 102:678-691.

- [86] Siegenthaler W, Amann-Vesti BR. *Klinische Pathophysiologie*. Thieme. 2006; 9: 241-247.
- [87] Simon M. *Das Gesundheitssystem in Deutschland: Eine Einführung in Struktur und Funktionsweise*. Hans Huber Bern. 2005:67-205.
- [88] Speckmann EJ, Wittkowski W. *Bau und Funktion des menschlichen Körpers: Praxisorientierte Anatomie und Physiologie*. Elsevier GmbH Deutschland. 2004; 20:392-394.
- [89] Stellberger G. *Moralkulturen und ökonomische Innovationsfähigkeit: Am Beispiel islamischer Gesellschaften*. Metropolis Verlag, Marburg. 2007:77-335.
- [90] Swearingen B, Biller BMK. *Diagnosis and Management of Pituitary Disorders*. Humana Press. 2008:17-125.
- [91] Van der Klaauw MM, Dekkers OM, Pereira AM, van Kralingen KW, Romijn JA. *Increased daytime somnolence despite normal sleep patterns in patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007; 92:3898-3903.
- [92] Wallesch CW. *Neurologie: Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis*. Elsevier , Urban und Fischer, München. 2005:409-580.
- [93] Wasem J. *Kostenerstattung und Sachleistung aus ökonomischer Sicht*. *MedR Medizinrecht*. 2000; 18:472-477.
- [94] Weber M. *Gender Mainstreaming in Gesundheitspolitik und-versorgung*. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2008; 51:70-80.
- [95] Wendt C. *Krankenversicherung oder Gesundheitsversorgung?: Gesundheitssysteme im Vergleich*. VS Verlag für Sozialwissenschaften. 2008;2:91-281.

[96] Wiesner TD, Trantakis C, Meixensberger J, Koch CA, Zimmer C, Paschke R. Arbeitsweise einer interdisziplinären neurochirurgisch-endokrinologischen Sprechstunde für Hypophysentumoren am Universitätsklinikum Leipzig und Ergebnisse der Behandlung von hormonaktiven Hypophysenadenomen. *Medizinische Klinik*. 2005; 100:173-179.

[97] Wrona K. *Gesundheitsbildung im Setting' soziales Wohnumfeld'*. GRIN Verlag. 2005:1-22.

[98] Ziegert M, Alexander H. Hyperprolaktinämie. *Der Gynäkologe*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2001;34:161-172.

[99] Zimmermann A. *Umgang mit Krankheit in fremden Kulturen und der Einfluss kultureller Aspekte auf die gesundheitliche Situation und Betreuung von Migranten*. GRIN Verlag, Wittenberg. 2007: 6-31.

[100] Zwanzig A. *Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen in Deutschland*. GRIN. 2008:3-7.

## **Danksagung**

Ich möchte als erstes meinen besonderen Dank an meine Eltern aussprechen, die mir immer und überall bei allen Problemen mit Rat und Tat zur Seite standen, die für mich und meine Geschwister alles taten, um aus uns gute Ärzte und erfolgreiche Wissenschaftler zu machen.

Ich bedanke mich vor allem bei meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. Peter Herbert Kann, Leiter Endokrinologie & Diabetologie der Philipps-Universität Marburg, für die Überlassung des Themas, für seine großartige Unterstützung und konstruktive Hilfestellung bei dieser Arbeit. Durch seine Korrekturen und Anregungen, im Rahmen der Fertigstellung dieser Dissertation bin ich ihm zu großem Dank verpflichtet.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Yones Kabalan, Bereichsleiter Endokrinologie & Diabetologie der Al-Assad-Universitätsklinik Damaskus, für die stets sehr freundliche und hilfreiche Unterstützung dieser Arbeit. Vielen Dank für die ständige Bereitschaft zur Beratung und Diskussion.

Danken möchte ich auch Frau Juliane Friedrich und Herr Professor Dr. Christoph Friedrich für die Hilfe bei der Korrektur dieser Arbeit.

Mein ausdrücklicher Dank gilt zudem meinem Bruder Mazen Juratli und seines Freunds Markus Zimmermann, die mir mit Ihrer fachlichen Kompetenz und Erfahrung stets ein wichtiger Ratgeber waren.

## **Verzeichnis der Akademischen Lehrer**

Meine Akademischen Lehrer waren: Mit großer Dankbarkeit

### In Marburg:

Alter, Arnold, Aumüller, Bals, Barth, Basler, Baum, Behr, Berger, Bien, Bertalanffy, Bette, Christiansen, Cetin, Czubayko, Daut, Duda, El Farra, Engenhard-Cabillic, Feuser, Funk, Görg, Görg, Grundmann, Grimm, Griss, Groß, Hasilik, Hassan, Happle, Herzum, Hesse, Hoffmann, Hofmann, Höffken, Jungclas, Kalder, Kann, Kill, Kimberger, Klaus, Klenk, Klose, Köhler, König, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhlmann, Lange, Leonhard, Lohoff, Löffler, Maisch, Mandric, Moll, Moosdorf, Mueller, Neubauer, Oertel, Ramaswamy, Renz, Rausch, Renschmidt, Richter, Röhm, Rosenow, Rothmund, Ruchholtz, Rüper, Schäfer, Schmidt, Schmitz, Schnabel, Schneider, Seitz, Sesterhenn, Sommer, Sprinzi, Steiniger, Stiletto, Sure, Teymoortasch, Vogelmaier, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Wulf. Wenimut, Wündisch, Zettl, Zwiork

### In Syrien :

Abbas, Huijeh, Juratli, Kabalan

### In Cleveland/USA :

Moussa

### In Houtson/USA :

Comiar