

Klinische Studie

Ausführliche Untersuchung von 114 Patientinnen mit Sheehan-Syndrom: eine chronische Krankheit

Halit Diri

Department of Endocrinology, Erciyes University Medical School, 38039 Kayseri, Turkey, Fatih Tanriverdi, Zuleyha Karaca, Serkan Senol², Kursad Unluhizarci, Ahmet Candan Durak², Hulusi Atmaca³ und Fahrettin Kelestimur

Abteilung für Endokrinologie und ²Radiologie, Erciyes Universitätsklinik, Samsun, Türkei und ³Abteilung für Endokrinologie, Ondokuz Mayıs Universitätsklinik, Samsun, Türkei

Abstract:

Ziel: Sheehan-Syndrom (SS) ist eine gut bekannte Ursache einer Hypophyseninsuffizienz durch Zelltod aufgrund mangelnder Blutversorgung nach einer Entbindung. Weil es in westlichen Gesellschaften selten auftritt, wird die Diagnose oft nicht gestellt. Wir wollten verschiedene Aspekte vom SS, wie Klinik, Labor und Radiologie, an einem großen Patientenkollektiv untersuchen.

Studienplanung: Die Krankengeschichten von 114 Patientinnen mit SS wurden analysiert. Zusätzlich wurde das Volumen der Sella Turcica von 29 gesunden Frauen mit dem von Patientinnen mit SS mittels Magnet Resonanz Untersuchung verglichen.

Ergebnisse: SS wurde durchschnittlich erst nach 19,7 Jahren diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Diagnose hatten 52,6% der Patientinnen unspezifische Beschwerden, 30,7% zeigten Beschwerden einer Nebenniereninsuffizienz und 9,6% zeigten fehlende oder verminderte Aktivität des Eierstocks.

Zum Zeitpunkt der Diagnose hatten 55,3% der Patientinnen einen vollständigen und 44,7% einen partiellen Ausfall des Hypophysenvorderlappens. Die Zahl der ausgefallenen Hormonachsen erhöhte sich über die Jahre. Keine Patientin mit einem Prolaktinwert unter 4,0 ng/ml zeigte im TRH-Test einen Prolaktinanstieg, während dies bei allen Patientinnen mit einem Basis-Prolaktin-Wert über 7,8 ng/ml der Fall war. Das durchschnittliche Sella-Volumen war in der SS-Gruppe mit (340,5 +/- 214 mm³) deutlich kleiner als in der Kontrollgruppe (- 602,5 +/- 192 mm³).

Folgerungen: SS ist eine häufige Ursache der Hypophyseninsuffizienz in unterentwickelten und entwickelten Ländern. Die Hauptursache für die verzögerte Diagnose scheint einmal die große Zahl von Patientinnen mit unspezifischen Beschwerden zu sein, zum anderen aber auch das Nicht-Erkennen eines SS.

Der TRH-Stimulationstest zeigte eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer Hypoprolaktinämie. Eine kleine Sella könnte einen wichtigen Beitrag für das Verständnis von Ursache und Entstehen eines SS liefern.

Einleitung:

Sheehan-Syndrom (SS) ist der partielle oder vollständige Funktionsausfall des Hypophysenvorderlappens durch Zelltod infolge massiven Blutverlusts bei einer Geburt (1). Es ist eine geläufige Krankheit, besonders in unterentwickelten Ländern und Entwicklungsregionen. Nach Schätzungen der WHO von 1996 sterben im Jahr 100 000 Frauen an SS und über 3 Millionen Frauen leiden an einem SS (2).

In einer Studie wurde die Häufigkeit eines SS bei Frauen über 20 Jahren in Kaschmir, Indien auf 3,1% geschätzt(3).

In Entwicklungsländern ist SS nicht selten. Dennoch ist die späte Diagnose ein verbreitetes Problem. Eine gerade in der Türkei durchgeführte Studie zeigte, dass bei 773 Patientinnen mit Hypophyseninsuffizienz in 13,8% ein SS die Ursache war (4).

Die Hauptursache für die späte Diagnose von SS scheinen die unspezifischen und daher unbemerkten Symptome, wie Fatigue (sehr starke Müdigkeit), Schwäche und Anorexie, zu sein. Deshalb wird es viele Patientinnen mit SS geben, die nicht diagnostiziert und damit nicht behandelt sind. Jedoch sollte klar sein, dass sich SS auch akut entwickeln und durch massive Hypophyseninsuffizienz zum Koma und auch zum Tod führen kann (5). Außerdem zeigen Klinik und Labor bei partieller bzw. vollständiger Hypophyseninsuffizienz ein unterschiedliches Bild (Die Krankheitsursache beim SS ist nicht geklärt. Die physiologische Vergrößerung der Hypophyse während der Schwangerschaft macht sie empfindlicher bezüglich Zelltod bei mangelnder Blutversorgung; es wurden aber auch andere Faktoren vermutet, die dabei eine Rolle spielen. Thrombose der Hypophysenarterien als Folge einer Hypercoagulation, arterielle Vasospasmen wegen eines massiven Hypotonus während der Geburt, aber auch autoimmune Schädigungen der Hypophyse und eine kleine Sella Turcica wurden als pathogenetische Ursachen vermutet (9,10,11,12).

Unser Ziel war, die anfänglichen klinischen Befunde und Laborbefunde bei Patientinnen mit SS mit dem Krankheitsverlauf zu untersuchen. Zusätzlich untersuchten wir den Unterschied des Sella-Volumens bei SS Patientinnen und gesunden Frauen.

Gegenstand und Methode

Studiendesign

Die Krankengeschichte von 114 SS Patientinnen, die zwischen 1985 und 2013 in der Endokrinologischen Abteilung der Universitätsklinik von Erciyes behandelt wurden, kam nach Genehmigung durch das lokale Ethik-Komitee zur Auswertung für diese retrospektive Studie.

Die Diagnose eines SS erfolgte nach den schon erwähnten Kriterien:

- i) typische gynäkologische Vorgeschichte mit massiven vaginalen Blutungen nach einer Geburt
- ii) massiver Blutdruckabfall oder Schock, der Bluttransfusion oder Infusion erforderte
- iii) kein Milchfluss nach der Geburt
- iv) keine Regelblutung mehr nach Geburt
- v) entweder vollständige oder partielle Hypophyseninsuffizienz
- vi) empty sella entweder durch CT oder MRI bestätigt

Die Personenangaben, klinische Befunde bei Diagnose und der Nachbehandlung, gynäkologische

Krankengeschichte, endokrinologische Untersuchungen, MRI der Hypophyse und CT-Untersuchungen wurden aus den Krankengeschichten der jeweiligen Klinik entnommen.

Die Beschwerden der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose wurden in vier Gruppen unterteilt:

- i) unspezifische Beschwerden (starke Müdigkeit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Glieder- und Kopfschmerzen)
- ii) Nebenniereninsuffizienz (Hypoglykämie, Hyponaträmie, niedriger Blutdruck, Fieber, Bewusstlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)
- iii) Thyreotrope Insuffizienz (Schläfrigkeit, Ödeme, Kälteintoleranz und Verstopfung)
- iv) Hypogonadismus (Amenorrhö)

Als Kontrollgruppe wurden 29 gesunde Frauen in die Studie aufgenommen, um ihr Sella Volumen mit dem der SS Patientinnen zu vergleichen. Die Personenangaben und die medizinische und gynäkologische Krankengeschichte der gesunden Frauen wurde ebenfalls festgehalten. Die gynäkologischen Befunde aller gesunden Frauen waren unauffällig.

Laborbefunde der Hormone

Basalwerte und, falls indiziert, Belastungstests wurden bei allen Patientinnen durchgeführt, um die Ausfälle von Hormonen festzustellen. Während der vergangenen dreißig Jahre wurden verschiedene Methoden und verschiedene Geräte verwendet, um Hormonspiegel zu messen. Deshalb wurden die zur jeweiligen Zeit gültigen Normwertebereiche berücksichtigt.

Die Diagnose einer Gonadotropin-Insuffizienz wurde festgestellt durch erniedrigte basale Estradiolspiegel mit erniedrigten oder unerwartet normalen Gonadotropinspiegeln. Zyklusstörungen, insbesondere eine Amenorrhö, wurden zusammen mit den Laborbefunden ebenfalls für die Diagnose einer Gonadotropin-Insuffizienz berücksichtigt.

Eine Thyreoid-stimulierende Hormon (TSH)- Insuffizienz wurde bei niedrigen freien Thyroxin-Spiegeln zusammen mit normalen oder erniedrigten TSH-Spiegeln diagnostiziert.

Eine Insuffizienz des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) liegt vor bei niedrigem Serum-Cortisol-Spiegel (≤ 3.0 ug/dl) und niedrigen bis normalen ACTH-Spiegeln. Blutabnahme für ACTH und Cortisol war um 8.00 Uhr. Der 1 ug ACTH Stimations-Test wurde bei 49 Patientinnen zur Bestätigung der Diagnose einer sekundären Nebenniereninsuffizienz durchgeführt. Nebenniereninsuffizienz wurde bei Spitzen-Cortisol-Spiegeln unter 18 ug/dl diagnostiziert (14).

Die basalen Prolaktin Spiegel und die Reaktion im TRH Stimulationstest wurden zusammen für die Diagnose einer Prolaktin-Insuffizienz beurteilt. Patientinnen, bei denen sich der Basalwert im Stimulationstest nicht verdoppelte, wurden als Prolaktin-Insuffizienz diagnostiziert (15). Insuffizienz des Wachstumshormons wurde diagnostiziert bei niedrigen IGF 1 Faktor und *greater than or equal to three* Hypophysenvorderlappen Achsen oder einem Insulin-Hypoglykämie Test. Der Insulin-Hypoglykämie Test wurde bei 52 Patientinnen durchgeführt. Wachstumshormoninsuffizienz wurde diagnostiziert bei einem Anstieg des Wachstumshormon auf <3 ug/l im Hypoglykämie Test.

Die Diagnose eines Diabetes insipidus erfolgte nach Bestimmung der Serum- und Urin Osmolalitäten bei Patientinnen mit einer Polyurie (>3 l/Tag) und wurde durch das Ansprechen auf eine Desmopressin-Gabe bei Patientinnen mit niedriger Urin Osmolalität bestätigt.

Radiologische Untersuchungen

Ein dreidimensionales volumetrisches MRI (Philips Gyrosan Intera 1.5 Tesla, Eindhoven, Niederlande) wurde verwendet, um die Volumina von Hypophyse und Sella turcica in der Radiologischen Abteilung der medizinischen Fakultät der Erciyes Universität zu bestimmen.

Für die Untersuchung der Kontrollgruppe und der Sheehan Syndrom Patientinnen wurde ein Magnetresonanztomographie Gerät verwendet. Die Volumina von Sella turcica (mm³) wurden bestimmt durch Verwendung der DiChiro Formel (0,5 x Länge x Breite x Höhe) (17). Mit A C Durak und S Senol erhoben zwei erfahrene Neuroradiologen die Befunde.

Statistische Auswertung

erfolgte komplett mit der SPSS 15.0 Software.

Die beschreibenden Daten wurden mit Durchschnitt \pm Standardabweichung, Prozent und gelegentlich als Bereich zwischen Minimal- und Maximalwert angegeben. Die Verteilung der Daten wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov Test vor Vergleichs- und Korrelationstests überprüft. Der unabhängige Samples t-Test wurde für Daten mit einer Normalverteilung verwendet. Der Spearman Test wurde zur Korrelationsanalyse für nicht normalverteilte Daten verwendet. Zusätzlich wurde der χ^2 Test eingesetzt, um eine Beziehung zwischen teilweisem Hormonausfall und teilweiser leerer Sella festzustellen.

Eine Receiver operating characteristic (ROC)- curve

Untersuchung wurde durchgeführt, um den Grenzwert der Prolaktin Reaktion im TRH-Test zu bestimmen. Ein Wahrscheinlichkeitswert (P) von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der 114 Patientinnen, die zwischen 1985 und 2013 mit Sheehan-Syndrom diagnostiziert wurden, war $63,2 \pm 12,5$ Jahre, das Alter bei Diagnose war $52,1 \pm 12,7$ Jahre. Bei der Analyse der Krankengeschichten der Patientinnen mit SS zeigte sich, dass die letzte Geburt bei $32,4 \pm 6,5$ Jahren war und dadurch die Diagnose $19,7 \pm 10,2$ Jahre später erfolgte. Die Nachbeobachtungszeit nach Diagnose war $7,4 \pm 6,9$ Jahre. 9 (7,9 %) Patientinnen verstarben und 55 (48,2 %) lebten. Die anderen 50 (43,9 %) Patientinnen kamen in den letzten drei Jahren nicht zu Kontrolluntersuchungen, und deshalb ist unbekannt, ob sie noch leben.

Die Beschwerden der Patientinnen waren bei 60 (52,6 %) unspezifisch, 35 (30,7 %) Patientinnen zeigten Symptome einer Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypogonadismussymptome zeigten 11 (9,6 %) Patientinnen und 8 (7,0 %) Patientinnen zeigten einen Hypothyroidismus. 9 (7,9 %) Patientinnen mit SS kamen zunächst mit Hypoglykämie ins Krankenhaus und 5 (4,4 %) mit schwerer Hyponaträmie und Hypoglykämie.

Die gynäkologische Krankengeschichte zeigte durchschnittlich $5,59 \pm 3,2$ Schwangerschaften und $4,56 \pm 2,4$ Geburten. Lebendgeburten waren $4,37 \pm 2,4$, Totgeburten $1,22 \pm 0,4$, Fehlgeburten waren $1,98 \pm 1,5$ und Schwangerschaftsabbrüche $1,55 \pm 1,0$.

Alle Patientinnen hatten eine Schwangerschaft und eine Geburt, bei 2 (1,8 %) Patientinnen gab es allerdings keine Lebendgeburt. 27 (23,7 %) Patientinnen hatten eine Totgeburt, 54 (47,4 %) eine Fehlgeburt und 9 (7,9 %) hatten eine Ausschabung in ihrem Leben. Eine Patientin wurde nach Diagnose eines SS durch Einleitung eines Eisprungs schwanger und bekam ein gesundes Kind.

Die gynäkologische Krankengeschichte zeigte, dass 89 (78,1%) der Patientinnen zu Hause entbunden hatten. 8 (9,0%) von diesen 89 Patientinnen wurden noch in ein Krankenhaus eingeliefert und bekamen wegen schwerer Blutungen nach der Geburt eine Bluttransfusion.

Andererseits berichteten von den 25 (21,9%) Patientinnen, die im Krankenhaus entbunden hatten, 2 (8%) Patientinnen, dass sie im Krankenhaus trotz massiver Blutungen keine Bluttransfusion erhalten hatten. Daten und Orte der letzten Geburt zeigt Tab. 1.

Die Häufigkeit der Komplikationen der letzten Geburt waren bei 20 (17,5%) eine Totgeburt, bei 2 (1,8%) eine Fehlgeburt, bei 1 (0,9%) eine Uterusruptur, bei 2 (1,8%) eine nicht gelöste Plazenta und bei 2 (1,8%) eine durch Bauchtrauma verursachte Totgeburt. Außerdem erfolgte bei 5 (4,4%) Patientinnen eine Hysterektomie nach massiver Uterusblutung oder Uterusruptur bei der letzten Geburt. 3 (2,6%) Patientinnen hatten einen Kaiserschnitt und 1 (0,9%) Patientin eine Ausschabung der Gebärmutter zum Schwangerschaftsabbruch. Zusätzlich berichteten 6 (5,3%) Patientinnen, sie hätten bei ihrer letzten Schwangerschaft Zwillinge gehabt, aber vier dieser Schwangerschaften waren Totgeburten.

97 (85,1%) Patientinnen berichteten über eine Amenorrhö, die unmittelbar nach der Geburt begann, während 17 (14,9%) Patientinnen nach der letzten Geburt 32,2 \pm 32 (6 – 120) Monate lang regelmäßige Monatsblutungen hatten.

48 (42,1%) Patientinnen hatten nach der Geburt eine fehlende Milchproduktion und 43 (37,7%) Patientinnen gaben an, sie hätten normal 15,1 \pm 7 (6-30) Monate gestillt. 23 (20,2%) erinnerten sich nicht, ob sie gestillt hätten, hauptsächlich wegen Tot- oder Fehlgeburten.

In Tab. 2 sind die Stillzeiten nach Geburt, die basalen Serum PRL-Werte und die PRL Antwort im TRH-Stimulations-Test dargestellt. Nach diesen Ergebnissen wurde bei 31 von 71 Patientinnen, bei denen der basale Prolaktin (PRL) Wert unter 4,0 ng/ml lag, ein TRH-Test durchgeführt, der bei keiner Patientin zu einem adäquaten Ansprechen führte. 13 von den 71 Patientinnen hatten nach der letzten Geburt eine normale Milchbildung. Zusätzlich hatten 11 von 29 Patientinnen, deren basale Prolaktinspiegel höher als 7,8 ng/ml lagen, einen normalen Anstieg im TRH-Test, und sie stillten nach der letzten Geburt normal. Deshalb erfolgte die Diagnose Prolaktinmangel bei Patientinnen mit basalen Prolaktinspiegeln zwischen 4,0 und 7,8 ng/ml entsprechend dem TRH-Stimulationstest und/oder der fehlenden Milchproduktion nach der Geburt. 14 Patientinnen hatten basale Prolaktin-Werte zwischen 4,0 und 7,8 ng/ml. 5 dieser Patientinnen hatten im TRH-Test einen normalen Prolaktinanstieg, 7 von ihnen aber nicht. Die basalen Prolaktinspiegel von 6 Patientinnen mit fehlender Milchproduktion nach der Geburt lagen zwischen 4,0 und 7,8 ng/ml und 4 von ihnen zeigten keinen Anstieg im TRH-Test. Da bei den anderen 2 Patientinnen kein TRH-Test durchgeführt wurde, erfolgte die Diagnose eines Prolaktinmangels aufgrund der fehlenden Milchproduktion nach der Geburt. Bei einem angenommenen Grenzwert von 10,84 ng/ml in der ROC curve Untersuchung als angemessene Prolaktinantwort im TRH-Test war die Sensitivität 97,2% und die Spezifität 94,1%. (Fig.1)

Die Laborwerte der Hormone zeigten bei allen Patientinnen einen Wachstumshormonmangel und einen FSH/LH-Mangel, 103 (90,3%) hatten einen TSH-Mangel, 82 (71,9%) einen ACTH-Mangel und 81 (71,1%) einen Prolaktinmangel. Zusätzlich hatten 5 Patientinnen einen ADH-Mangel und benötigten Desmopressin.

Als Ergebnis hatten 63 (55,3%) Patientinnen eine völlige Hypophyseninsuffizienz und 51 (44,7%) eine partielle. Tabelle 3 zeigt das Ausmaß der Hormonausfälle zum Zeitpunkt der Diagnose. Bei den 67 Patientinnen, von denen ein MRI zur Verfügung stand, konnte kein signifikanter Zusammenhang

zwischen Hormonausfall und Sellavolumen festgestellt werden (P: 0,104). Ebenfalls konnte man keinen Zusammenhang zwischen partieller Hypophyseninsuffizienz und teilweiser leerer Sella feststellen, wenn man alle 114 Patientinnen betrachtete (P: 0,079).

Bei partieller Hypophyseninsuffizienz erhöhte sich die Zahl der ausgefallenen Hormonachsen während einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 13,1 +/- 7 Jahren bei 10 (19,2%) von 51 Patientinnen, während 19 (36,5%) der 51 Patientinnen keine Änderung zeigten. Bei 22 Patientinnen konnte der Verlauf nicht untersucht werden, weil sie entweder erst kürzlich diagnostiziert waren oder nicht zu Kontrolluntersuchungen erschienen. Bei keiner der Patientinnen normalisierte sich der Hormonmangel.

Bei 67 Patientinnen wurde ein MRI der Hypophyse in der Erciyes Universitätsklinik durchgeführt, bei 38 Patientinnen in anderen Kliniken und bei 9 Patientinnen ein Hypophysen-CT. 86 (75,4%) Patientinnen mit SS hatten nach CT bzw. MRI eine komplett leere Sella, während 28 (24,6%) eine teilweise leere Sella hatten. Das Durchschnittsalter der 29 gesunden Frauen entsprach mit 60,4 +/- 8,5 Jahren dem der SS-Gruppe. Auch bei der Zahl der Geburten gab es zwischen den Gesunden (4,28 +/- 1,9) und der SS-Gruppe mit (4,56 +/- 2,4) keinen signifikanten Unterschied. Bei den 67 Patientinnen mit SS war das durchschnittliche Sella-Volumen 340,5 +/- 214 mm³ (Spanne 40-1008). Das war signifikant niedriger als bei der gesunden Gruppe (602,5 +/- 192 mm³; Spanne 308-1040; P <0,001). Die minimale Sellagröße bei gesunden Frauen war 308 mm³, bei 35 von 67 Patientinnen der SS-Gruppe war sie kleiner als 308 mm³.

Diskussion

Hypophyseninsuffizienz als Folge von SS ist in entwickelten Ländern bei qualifizierter Geburtshilfe eine seltene Krankheit. In großen Studien in Spanien, Japan und den USA zeigte sich, dass SS bei Frauen eine seltene Krankheit ist (18,19,20). Wegen seiner Seltenheit wurde das SS in den entwickelten Ländern ein unbemerktes und unbeachtetes Syndrom. Allerdings scheint in den westlichen entwickelten Ländern durch Zuwanderung mit niedrigem wirtschaftlichen Status und problematischer Gesundheitsversorgung dass SS häufiger zu werden.

Diese These wird dadurch unterstützt, dass von 1034 Patientinnen mit Wachstumshormonmangel, die überwiegend in entwickelten Ländern wohnen, die Häufigkeit eines SS bei 3,1% lag (21).

In einer Studie aus Island aus dem Jahr 2009 lag das Auftreten eines SS bei 5,1/100 000 Frauen, was zeigt, dass SS auch in westlichen entwickelten Ländern nicht ignoriert werden sollte.

Ein wichtiger Aspekt beim SS, der bei allen retrospektiven Studien berichtet wird, ist die verzögerte Diagnose.

In dieser Studie mit 114 Patientinnen mit SS erfolgte die Diagnose durchschnittlich nach 19,7 Jahren. Andere retrospektive Studien in Indien, Frankreich und der Türkei zeigten mit 7,9 und 27 Jahren ebenfalls eine deutlich verzögerte Diagnosestellung (3,7,8).

Wenn wir unsere Ergebnisse bewerten, dann können wir aus ihnen schließen, dass der Hauptgrund für die verzögerte Diagnosestellung die große Zahl der Patientinnen mit unspezifischen Symptomen ist. 52,6% unserer Patientinnen hatten zum Zeitpunkt der Diagnose unspezifische Beschwerden. Sie kamen zwar mit diesen Beschwerden ins Krankenhaus, die richtige Diagnose wurde aber nicht gestellt.

In einer Studie von Güven et al. (23) wurden 126 Patientinnen mit schwerer Hypoglykämie untersucht, die stationär behandelt wurden. Dabei zeigte sich, dass nach (klassischen) diabetischen Krankheiten ein SS die zweithäufigste Ursache einer Hypoglykämie war. Wahrscheinlich ist die häufigste Ursache für die verzögerte Diagnose eine ungenügende medizinische Ausbildung der

Ärzte und als Folge davon das Nichtwahrnehmen dieses Syndroms.

Zur verzögerten Diagnose tragen auch die partielle Hypophyseninsuffizienz und eine normale Milchproduktion und regelmäßige Monatsblutungen nach der letzten Geburt bei. In dieser Studie hatten 44,7% der Patientinnen eine partielle Hypophyseninsuffizienz. 17 Patientinnen berichteten über normale Monatsblutungen von durchschnittlich 32,2 Monaten und 43 Patientinnen hatten nach der letzten Geburt durchschnittlich 15,1 Monate eine normale Milchproduktion. Die verzögerte Diagnostik des SS verursacht auch eine Verzögerung bei der Substitutionstherapie. Obwohl Geschlechtshormone und Wachstumshormone nicht so lebenswichtig sind wie Glukokortikoide und Schilddrüsenhormone, haben sie beim SS doch günstige Auswirkungen. Kelestimur et al. (24) zeigten, dass Wachstumshormon-Substitution bei 91 Patientinnen mit SS signifikante Verbesserungen bei der Körperzusammensetzung, den Fett-Werten und der Lebensqualität zeigt. In einer anderen Studie (25) berichteten sie, dass das Ausmaß des Wachstumshormonmangels vom Ausmaß der Hypophyseninsuffizienz abhängt.

In dieser Studie wurde auch festgestellt, dass die Häufigkeit der Hausgeburten abnimmt (Tab. 1). Alle fünf Patientinnen mit Geburten nach dem Jahr 2000 wurden im Krankenhaus entbunden. Interessant dabei ist, dass diese fünf Patientinnen und insgesamt 25 Patientinnen, die im Krankenhaus entbunden hatten, massive Blutungen hatten und alle, abgesehen von zwei Patientinnen, Bluttransfusionen bekamen. Zusätzlich wurden acht Patientinnen, die zu Hause entbunden hatten, wegen massiver Uterusblutungen in ein Krankenhaus eingewiesen. Diese Patientinnen erhielten auch Bluttransfusionen. Allerdings gibt es keine Angaben über das Ausmaß der Blutung und ob genügend Blut transfundiert wurde.

Die Frage, warum sich bei Frauen ein SS entwickelt, die nach einer massiven Blutung Bluttransfusionen oder Flüssigkeitsersatz in einem Krankenhaus mit moderner geburtshilflicher Ausstattung bekamen, bleibt unbeantwortet. Die Zahl der Patientinnen mit einer Fehlgeburt (47,3%) oder Totgeburt (26,3%) irgendwann im Leben ist sehr hoch. Zusätzlich hatten 20 (17,5%) Patientinnen bei ihrer letzten Schwangerschaft eine Totgeburt und 2 (1,75%) eine Fehlgeburt. In einer Kohortenstudie mit 7405 Frauen in der Türkei war die Häufigkeit von Fehlgeburten 25% und von Totgeburten 4% (26). Die große Häufigkeit von Fehlgeburten und Totgeburten beim SS kann vielleicht durch eine Störung der Blutgerinnung erklärt werden.

Es ist gut bekannt, dass die Hauptarterien der Adenohypophyse Äste der oberen Hypophysenarterien sind und die der Neurohypophyse Äste der unteren Hypophysenarterie (10). Anastomosen zwischen diesen zwei Haupt-Hypophysenarterien-Systemen sind hauptsächlich in der mittleren hinteren Region der Adenohypophyse lokalisiert. Man kann spekulieren, dass bei einem Verschluss der oberen Hypophysenarterie die Versorgung der Adenohypophyse über Anastomosen der unteren Hypophysenarterie eine partielle Hypophyseninsuffizienz verursachen könnte. Bei einem kompletten und plötzlichen Verschluss wären diese Anastomosen nicht ausreichend.

Sheehan und Whitehead (27) haben berichtet, dass bei 90% der Frauen mit SS bei der Autopsie Neurohypophyse und die Hypothalamischen Kerne atrophisch waren. Obwohl ein klinisch manifester Diabetes insipidus bei SS untypisch ist, trat bei 29,6% der Patientinnen mit SS ohne Polyurie ein teilweiser Diabetes insipidus auf (28). In dieser Studie zeigte sich, dass sich bei Patientinnen mit SS die osmotische Schwelle für das Durstgefühl erhöht hatte. Deshalb scheint es so zu sein, dass das Durstzentrum durch den ischämischen Schaden auch beeinträchtigt ist.

Substitution von Wachstumshormon bei Patientinnen mit durch SS verursachtem Wachstumshormonmangel hatte keinen Einfluss auf die Störungen des Hypophysenhinterlappens (29).

Eine partielle Hypophyseninsuffizienz als Folge eines SS wurde auch in anderen Studien beschrieben (3,7,30,31). In unserer Studie hatten alle Patientinnen Ausfälle von Wachstumshormon und Geschlechtshormon. 90,4% der Patientinnen hatten einen Ausfall von TSH, 71,9% hatten einen Ausfall von ACTH und 71,1% hatten zum Zeitpunkt der Diagnose einen Ausfall von Prolaktin.

In unserer Studie waren ACTH und Prolaktin am wenigsten ausgefallen. Bei 33 (28,9%) Patientinnen wurde kein Prolaktin-Mangel festgestellt. Allerdings gibt es über den Prolaktin-Mangel bei SS widersprüchliche Berichte. Viele Studien (7,30,32,33) kamen zu dem Ergebnis, dass ein Prolaktinmangel eine unerlässliche Voraussetzung für die Diagnose eines SS sei. Andererseits berichteten Ramiandrasoa et al. (8), dass 10 von 24 (42%) Patientinnen mit SS keine Prolaktin („laktotroph“) Insuffizienz hatten, definiert durch einen basalen Prolaktin-Wert unter 3 ng/ml. Entsprechendes fanden Zargar et al. (3). Bei ihnen fand sich eine Prolaktin-Insuffizienz bei 85,2% der Patientinnen mit SS.

In unserer Untersuchung zeigte sich, dass 16 Patientinnen mit SS einen normalen Anstieg von Prolaktin auf TRH zeigten. Im Gegensatz dazu zeigten einige Untersuchungen (30,32,33), dass bei Patientinnen mit SS das Prolaktin im TRH-Stimulationstest als erstes und am häufigsten ausfällt. Zu beachten ist, dass in unserer Untersuchung bei Patientinnen eine Prolaktin-Insuffizienz mit basalen Prolaktin-Werten zwischen 4,0 und 7,8 ng/ml mit dem TRH-Test besser bei Vorliegen einer fehlenden Milchproduktion nach der Geburt als nur durch die Prolaktinspiegel festgestellt werden konnte.

Dieser Punkt zeigt die Notwendigkeit des TRH-Tests um Diagnostikfehler zu vermeiden. Keine der 22 Patientinnen mit fehlendem Milchfluss nach Entbindung zeigte auf TRH einen angemessenen Prolaktin-Anstieg (Tab. 2). Deshalb empfehlen wir zur Diagnose einer Prolaktin-Insuffizienz den TRH-Stimulationstest statt der basalen Prolaktin-Werte. Für die Diagnose einer Hypoprolaktinämie zeigte ein Grenzwert von 10,84 ng/ml im TRH-Test für den Anstieg des Prolaktins eine hohe Sensitivität und Spezifität.

Patientinnen, die nach ihrer letzten Entbindung eine Zeit lang stillten, könnten trotzdem zum Zeitpunkt der Diagnose eine Prolaktin-Insuffizienz haben. In unserer Untersuchung stillten insgesamt 43 Patientinnen nach ihrer letzten Entbindung, aber 15 von ihnen hatten zum Zeitpunkt der Diagnose eine Prolaktin-Insuffizienz.

Dies lässt sich dadurch erklären, dass ein SS bei einigen Patientinnen sich im Lauf der Zeit verschlechtert (3). Die Verschlechterung liegt wahrscheinlich an Antikörpern, die sich gegen das abgestorbene Hypophysengewebe bilden (11,34). Entsprechend zeigt sich in unserer Untersuchung bei zehn Patientinnen auch bei den noch funktionsfähigen Hypophysenachsen ein Abfall der Hormonspiegel (Tab. 4). Allerdings erholte sich bei den in unserer Kohorte länger beobachteten Patientinnen bei keiner eine einmal ausgefallene Hypophysenachse. Deshalb ist eine Hypophyseninsuffizienz beim SS fortschreitend und eine Substitution der ausgefallenen Achsen sollte früh nach Diagnose erfolgen.

In unserer Studie hatten alle Patientinnen eine komplette oder teilweise leere Sella. Daraus schließen wir, dass in der Spätphase einer SS eine komplett oder teilweise leere Sella eine unabdingbare Voraussetzung ist. Mit anderen Worten, die leere Sella im CT oder MRI ist beim SS charakteristisch. Bakiri et al. (12) fanden bei 54 Patientinnen eine leere Sella, bei 72% davon eine komplett leere. Dash et al. (35) berichteten, dass das Ausmaß der Hypophysen-Nekrose nach Entbindung schlecht mit dem klinischen Bild des SS korrelierte. Ähnlich fand sich in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen Sella Volumen und den ausgefallenen Hormonachsen und kein Zusammenhang zwischen teilweiser Hypophyseninsuffizienz und leerer Sella. Eine leere

Sella ist ein häufiger Befund in bildgebenden Studien (37,37), aber man muss berücksichtigen, dass ein SS eine seltenen Ursache für eine leere Sella ist. Brismar & Efendic (38) fanden bei 50 Patientinnen mit leerer Sella nur in einem Fall ein SS als Ursache, und Jara-Albarran et al. (39) fanden bei ihren 41 Patientinnen in keinem Fall ein SS als Ursache. Lymphozytäre Hypophysitis (LyH) spielt in der Differentialdiagnose des SS eine Rolle. LyH entwickelt sich zum Zeitpunkt der Entbindung und führt zu Hypophyseninsuffizienz und schließlich zu einer leeren Sella (40).

Befunde, die ein LyH von SS unterscheiden, können eine Hyperprolaktinämie, ein Diabetes insipidus, ein zunehmend dickeres Infundibulum, das Verblässen des hellen Flecks der Neurohypophyse im MRI und das Fehlen einer massiven Uterusblutung sein. Diese Befunde zeigen sich beim SS nicht so häufig (41). Ein relativ kleines Sella-Volumen soll für die Entstehung eines SS eine Rolle spielen (12, 42). Das kleine Sella-Volumen könnte zur Vergrößerung der suprasellaren Hypophysenteile führen und damit zur Kompression des Infundibulums und dadurch der oberen Hypophysenarterie während der Schwangerschaft. In unserer Studie, wie in anderen Studien (12, 43) war das Sella-Volumen bei Patientinnen mit SS deutlich kleiner als bei gesunden Frauen. Allerdings ist zu beachten, dass nur die Hälfte und nicht alle unserer Patientinnen eine kleine Sella hatten.

Als Schlussfolgerung ist festzuhalten, dass das SS immer noch weltweit eine bedeutsame Krankheit darstellt.

In unserer Studie hatten 52,6% der Patientinnen, die wir untersuchten, anfänglich unspezifische Probleme, und das SS wurde erst erkannt durch körperliche Untersuchung in Bezug auf einen Hypogonadismus, wie leichte Falten um Augen und Mund und vor allem das Abklären einer Amenorrhö und eines fehlenden Milchflusses nach Entbindung.

Deshalb glauben wir, dass die Schulung der Ärzte diesbezüglich besonders in westlichen Gesellschaften wichtig ist. Um das SS zu verhindern, ist die Verbesserung der geburtshilflichen Versorgung nötig und bei jungen Ärzten muss das Bewusstsein der Symptomatik gesteigert werden. Der TRH-Stimulationstest ist zur Feststellung einer laktotrophen Insuffizienz nützlicher als Serum Prolaktin Werte, besonders bei Patientinnen mit basalen Prolaktin-Werten zwischen 4,0 und 7,8 ng/ml. Schließlich konnten wir zeigen, dass eine kleine Sella für die Entstehung eines SS eine Rolle spielt.