

Eine ungewöhnliche Ursache von Kopfschmerzen unter Antikoagulation

G. Kägi^a, P. Rochat^a, JG. Magun^b, P. Wiesli^c, B. Frauchiger^a

Fallbeschreibung

Ein 72jähriger Patient wurde uns wegen seit einigen Stunden zunehmenden links-frontalen Kopfschmerzen mit Nausea und Erbrechen zugewiesen. Anamnestisch erwähnenswert sind ein seit 5 Jahren bekannter Diabetes mellitus Typ 2 sowie eine orale Antikoagulation mit Sintrom seit 10 Jahren wegen einer peripherarteriellen Verschlusskrankheit mit kritischer Durchblutung im Bereich des linken Unterschenkels.

Bei Ankunft in unserer Notfallstation präsentierte sich der bewusstseinsklare und voll orientierte Patient in stark reduziertem Allgemeinzustand. Er war afebril und kreislaufmässig stabil mit einem Blutdruck von 193/107 mm Hg und einer Herzfrequenz von 80/min. In der neurologischen Untersuchung bestand eine Anisokorie mit links mittelweiter und rechts engstehender Pupille mit erhaltenen direkten und konsensualen Lichtreflexen. Das Gesichtsfeld war in der digitalen Prüfung nicht beeinträchtigt. Die übrigen Hirnnerven inklusive Augenmotilität sowie der restliche Neurostatus waren unauffällig. Ein Meningismus fehlte. Das Notfalllabor zeigte eine INR von 2,2 unter Antikoagulation, eine Plasmaglukose von 11,4 mmol/l und ein leicht erhöhtes CRP von 11 mg/l

(<5 mg/l). Die Elektrolyte (Na, K) lagen im Normbereich.

Die Notfallmässig durchgeführte Computertomographie des Schädels ergab im Bereich der Sella-Region links einen raumfordernden Prozess, am ehesten einem Hypophysentumor oder einem thrombosierten Aneurysma der linken A. carotis interna entsprechend. Es wurde eine Substitution mit Hydrocortison eingeleitet und die Antikoagulation wurde sistiert. Am nächsten Morgen klagte der Patient über Doppelbilder und es wurde eine Oculomotorius-Parese links diagnostiziert. Das noch gleichentags durchgeführte Schädel-MRI zeigte ein eingeblutetes Hypophysenadenom von 25 × 23 mm Grösse mit Infiltration in den linken Sinus cavernosus (Abb. 1). Die nachträglich erhaltenen Hormonwerte waren vereinbar mit einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz: Das Plasmakortisol war mit 89 nmol/l (normal: 170–770 nmol/l) deutlich zu tief für die akute Stresssituation. Das Gesamttestosteron (0,3 nmol/l; normal 12–30 nmol/l) und das LH (<1 U/l; normal 2–9 U/l) waren ebenfalls erniedrigt und das FSH in der untersten Norm (2 U/l; normal: 2–11 UL). Die peripheren Schilddrüsenhormone lagen knapp unter der Norm (fT₄ 7 pmol/l; normal: 9–23 pmol/l) bei einem inadäquat nicht erhöhten TSH (3,5 mU/l; normal: 0,4–4,0 mU/l). Der «insulin-like growth factor 1» (IGF-1) als Parameter für die Wachstumshormonsekretion war ebenfalls erniedrigt (2,97 nmol/l; normal: 10,0–50,0 nmol/l). Das Prolaktin war mit 8 µg/l normal (3–17 µg/l). Die Plasmaosmolalität wurde bei uns vor der Verlegung ins Zielspital nicht mehr bestimmt.

Der Patient wurde noch gleichentags unter Substitution mit Hydrocortison in die neurochirurgische Klinik des Kantonsspitals St. Gallen zur transsphenoidalen Resektion des Hypophysenadenoms verlegt. Der intraoperative Situs zeigte wie erwartet ein eingeblutetes Hypophysenadenom, welches in mikrochirurgischer Technik vollständig reseziert werden konnte. Die histologische Untersuchung ergab ausgedehnte regressive und nekrotische Veränderungen eines überwiegend kleinzelligen, teils nekrotischen Hypophysenadenoms mit

^a Medizinische Klinik, Kantonsspital Frauenfeld Spital Thurgau AG

^b Neurologische Praxis, Rosenbergstrasse 12, Frauenfeld

^c Departement für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsspital Zürich

Korrespondenz:

Dr. med. G. Kägi
Klinik für Neurologie
Kantonsspital
CH-9007 St.Gallen

georg.kaegi@kssg.ch

Abbildung 1.

Koronares T₂-gewichtetes MR-Bild mit kleeblattförmig aufgetriebener, hyperintenser (Ödem) Hypophyse mit Infiltration in den linken Sinus cavernosus und Kranialverlagerung des Chiasma opticum.

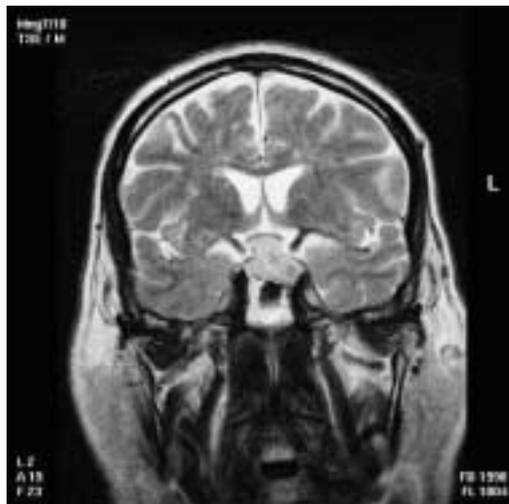


Tabelle 1.
Häufigste klinische Symptome
bei Hypophysenapoplexie [1, 6, 7].

Symptome	Häufigkeit
Kopfschmerzen	75–97%
Nausea und Erbrechen	21–80%
Gesichtsfelddefekte	64–71%
Visusverminderung	52–66%
Oculomotorius-Parese (III)*	44–46%
Abduzens-Parese (VI)*	20–30%
Trochlearis-Parese (IV)*	3–13%
Bewusstseinseinschränkung	8–19%
Meningismus	16–17%

* Verlaufen im Sinus cavernosus mit unmittelbarer Kompression durch hypophysäre Raumforderungen.

Tabelle 2. Biochemische Befunde im
Rahmen der akuten Apoplexie [1, 2, 4].

Hypogonadismus	73–100%
GH-Mangel	79–88%
Hypothyreose	37–50%
Hypokortisolismus	66–87%
Hyperprolaktinämie	0–67%
Diabetes insipidus	0–3%

immunhistochemischem Nachweis von FSH, LH und α -HCG. Postoperativ kam es zu einer vollständigen Erholung der Oculomotorius-Parese links. Bereits während der Hospitalisation fielen die peripheren Schilddrüsenhormone unter den Normbereich, und es wurde eine Substitution mit Eltroxin® eingeleitet. Kortison wurde im Verlauf in der üblichen Substitutionsdosis peroral weitergeführt.

Diagnose: Apoplexie eines endokrin inaktiven Hypophysenmakroadenomes.

Kommentar

Die Hypophysenapoplexie wird durch eine Hämorrhagie (ca. $\frac{2}{3}$ der Fälle) oder durch eine Ischämie (ca. $\frac{1}{3}$ der Fälle) eines vorbestehenden Hypophysenadenoms verursacht [1]. Wie bei dem beschriebenen Patienten ist das Hypophysenadenom vor der Apoplexie in der Regel nicht bekannt. Die Hypophysenapoplexie einer normalen Hypophyse ist selten. Die ischämische Hypophysenapoplexie im Rahmen eines peripartalen Blutverlustes ist bekannt als Sheehan-Syndrom.

Die Hypophyse gehört zu den am besten vaskularisierten Geweben des Körpers, was die im Vergleich zu anderen intra- und extrakraniellen Tumoren erhöhte Blutungstendenz mit-erklären kann [2]. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie oder Diabetes erhöhen das Risiko für eine Hypophysenapoplexie. Weitere Risikofaktoren für eine Hypophysenapoplexie sind u.a. Antikoagulation, Thrombozytopenie, Schwangerschaft und eine Therapie mit Dopamin-Agonisten. Die Grösse des Adenoms und der histologische Typ hingegen scheinen auf die Häufigkeit des Auftretens einer Hypophysenapoplexie keinen Einfluss zu haben. Am häufigsten tritt eine spontane Hypophysenapoplexie in der 5.–6. Lebensdekade mit einer männlichen Dominanz (1,5–2fach) auf [2, 3].

In den meisten Fällen laufen kleine Adenomeinblutungen oder Infarkte subklinisch ab (**silent pituitary infarction**). Asymptomatisch abgelaufene Nekrosen oder Einblutungen findet man darum histologisch bei chirurgisch behandelten Hypophysenadenomen relativ häufig (0,6–28%) [1, 4]. Die typische akute klinische Symptomatik einer Hypophysenapoplexie kommt durch die plötzliche raumfordernde Wirkung der Hämorrhagie zustande (Tab. 1). Leitsymptome der Hypophysenapoplexie sind retroorbitale oder frontale Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Visus- oder Gesichtsfeldeinschränkung und Augenmuskellähmungen [1–3, 5, 6]. Die Symptomatik bildet sich innerhalb von Stunden bis Tagen voll aus. Im vorliegenden Fall war bereits bei Eintritt eine Anisokorie im Rahmen der Oculomotorius-Parese vorhanden, die über die Nacht progredient war und zu Doppelbildern und einer Ptose führte. Auch beim Fehlen der Symptome einer lokalen Raumforderung kann sich die Hypophysenapoplexie später durch die endokrinologischen Ausfallerscheinungen bemerkbar machen.

In der Diagnostik der Hypophysenapoplexie ist eine Bildgebung mittels MRI die Methode der Wahl. Mit der Computertomographie kann in 93–94% ein intrasellärer Tumor und in 21–46% eine Einblutung gefunden werden, im Gegensatz zu 100% bzw. 88% im MRI [1, 6]. Gelegentlich ist bei unklarem Befund eine Angiographie zum Ausschluss eines Aneurysmas notwendig [1].

Als wichtigste klinische Differentialdiagnosen müssen die Subarachnoidalblutung, die bakterielle Meningitis sowie die Thrombose des Sinus cavernosus erwähnt werden [2].

Das Management der akuten Hypophysenapoplexie besteht einerseits in der sofortigen Steroidsubstitution zur Vermeidung einer akuten Nebennierenrindeninsuffizienz und andererseits in einer frühen chirurgischen Dekompression. Die Steroidsubstitution in Stressdosierungen mit 100 mg Hydrocortison i.v. alle

6 Stunden ist bei der hohen Inzidenz einer akuten adrenalen Insuffizienz allgemein anerkannt [1, 2, 7]. Regelmässige Kontrollen der Osmolalität, des Elektrolyt- und des Flüssigkeitshaushaltes zur Erfassung eines, allerdings deutlich seltener auftretenden, Diabetes insipidus sind ebenfalls obligat. Im Rahmen der Hypophysenapoplexie besteht wie in unserem Fall praktisch immer eine partielle oder komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Tab. 2). In rund 50% der Fälle gibt es anamnestische Hinweise auf eine vorbestehende Insuffizienz einer oder mehrerer Hormonachsen durch das vorbestehende Hypophysenadenom [1, 6]. In der Akutsituation ist einzig die Substitution mit Glukokortikoiden entscheidend, um einer vital bedrohlichen Nebennierenrindeninsuffizienz vorzubeugen. Der Ausfall aller anderen hypophysären Hormone macht sich erst zu einem späteren Zeitpunkt bemerkbar. Beim beschriebenen Fall lagen keine Hinweise für eine vorbestehende Hypothyreose (z.B. Müdigkeit, Gewichtszunahme, Kälteempfindlichkeit, trockene Haut) oder Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. Müdigkeit, Orthostase, Hypotonie, Gewichtsabnahme) vor. In einer solchen Akutsituation können indirekte Tests zur Beurteilung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse wie der Low-dose-Synacthentest® noch normal ausfallen. Die peripheren Schilddrüsenhormone waren in der Akutphase knapp unter der Norm und fielen erst im Verlauf entsprechend der Halbwertszeit weiter ab. Typischerweise kommt es bei einer sekundären Hypothyreose trotz dem Abfall der peripheren Schilddrüsenhormone nicht zu einem adäquaten Anstieg des TSH, welches innerhalb der Norm bleibt oder auch leicht erniedrigt oder erhöht sein kann. Der Ausfall der Schilddrüsen- und Nebennierenrindenachse war also wahrscheinlich akut durch die Apoplexie bedingt. Andererseits bestand anamnestisch und laborchemisch schon bei der initialen Präsentation ein Hypogonadismus mit Libidoverlust, Potenz- und Erektionsstörungen in den letzten 2–3 vorangegangenen Jahren. Der vorbestehende Ausfall dieser Gonadenachse ist durch das Hypophysenadenom zu erklären.

Einigkeit über den Nutzen einer frühen chirurgischen Dekompression über einen transsphenoidalen Zugang besteht bei Patienten mit deutlich eingeschränktem Sehvermögen und verminderter Vigilanz. Randeva et al. und Bill et al. zeigten, dass Augenmuskelparesen und Sehstörungen sehr gute Erholungsaussichten haben, sofern die Operation innert 8 Tagen nach Auftreten der Symptome erfolgt, wobei bis jetzt kein Unterschied zwischen den innert 3 oder 8 Tagen operierten Patienten gezeigt werden konnte [1, 6]. Auch bei einer vollständigen Blindheit wird in der Arbeit von Onesti et al. ein operatives Vorgehen empfohlen [3]. Veränderungen an der Papille sind wahrscheinlich ein Zeichen einer längerdauernden Optikuskompression und gingen in der Arbeit von McFadzean et al. mit einer schlechteren Prognose der Visuseinschränkung einher [8]. Auch bezüglich der endokrinologischen Ausfälle ist die frühe Operation von Vorteil.

Im Anschluss an die operative Dekompression ist eine endokrinologische Standortbestimmung zwecks adäquater Therapie einer partiellen oder kompletten Hypophysenvorderlappeninsuffizienz durchzuführen. Bei hormonaktiven Adenomen (Prolaktinom, Akromegalie oder Morbus Cushing) muss allenfalls auch eine spezifische Nachbehandlung (z.B. mit Dopamin-Agonisten, Sandostatin oder Ketokonazol) in Betracht gezogen werden. In unserem Fall konnte das endokrin inaktive Adenom vollständig auskürretiert werden. Bei späteren Rezidiven kann eine Radiotherapie des Resttumors erwogen werden. Konservative Therapien (Dopamin-Agonisten, Radiotherapie) kommen nur bei einer inoperablen Situation in Frage.

Entsprechend dem meist günstigen Verlauf bei früher Diagnosestellung und zeitgerechter Operation der Hypophysenapoplexie geht es unserem Patienten 8 Monate nach der Operation unter Eltroxin® 0,1 mg/d und Cortison Ciba® 2× 12,5 mg/d gut, neurologische Probleme wie Augenmuskelparesen bestehen keine. Eine Substitution mit Androgenen ist geplant.

Literatur

- 1 Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CB, Wass JA. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol* 1999;51:181–8.
- 2 Rolih CA, Ober KP. Pituitary apoplexy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:291–302.
- 3 Onesti ST, Wisniewski T, Post KD. Clinical versus subclinical pituitary apoplexy: presentation, surgical management, and outcome in 21 Patients. *J Neurosurg* 1990;26:980–6.
- 4 Arafah BM, Harrington JF, Madhoun ZT, Selman WR. Improvement of pituitary function after surgical decompression for pituitary tumor apoplexy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:323–8.
- 5 Ebersold MJ, Laws ER, Scheithauer BW, Randall RV. Pituitary apoplexy treated by transsphenoidal surgery. A clinicopathological and immunocytochemical study. *J Neurosurg* 1983;58:315–20.
- 6 Bills DC, Meyer FB, Laws ER Jr, Davis DH, Ebersold MJ, Scheithauer BW, et al. A retrospective analysis of pituitary apoplexy. *J Neurosurg* 1993;33:602–8.
- 7 Kissling S, Nützi E, Magun JG, Frauchiger B. Kopfschmerz, AZ-Verschlechterung und linksseitige Ptose. *Praxis* 1998;87:1109–12.
- 8 McFadzean RM, Doyle D, Rampling R, Teasdale E, Teasdale G. Pituitary apoplexy and its effect on vision. *J Neurosurg* 1991;29:669–75.