

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit interdisziplinärem
Schwerpunkt Neuroonkologie

**Metabolomanalyse von Tumorgewebe und Blut bei
Patienten mit Hypophysenadenomen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Gieger, Jens Michael

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professorin Dr. Dr. G. Tabatabai
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Heikenwälder

Tag der Disputation: 15.12.2025

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung	14
1.1	Die Hypophyse	14
1.1.1	Anatomie und Entwicklung der Hypophyse	14
1.1.2	Physiologie der Adenohypophyse	15
1.1.3	Hormone der Adenohypophyse	17
1.2	Hypophysenadenome – Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET) ..	20
1.3	Molekulare Pathophysiologie von Hypophysenadenomen	21
1.4	Klassifikation von Hypophysenadenomen	22
1.4.1	Anatomisch-radiologisch	22
1.4.2	Pathologische Klassifikation	25
1.4.3	Funktionelle Klassifikation	27
1.4.4	Klinisch-multidisziplinäre Klassifikation	28
1.5	Epidemiologie von Hypophysenadenomen	29
1.6	Aggressivität / Malignität von Hypophysenadenomen	31
1.6.1	Invasive Hypophysenadenome	31
1.6.2	Aggressive Hypophysenadenome	32
1.6.3	Hypophysenkarzinome / Metastasierendes PitNET	34
1.7	Klinische Symptome	35
1.7.1	Masseneffekte: Lokale Effekte	35
1.7.2	Masseneffekte: Hypophyseninsuffizienz	36
1.7.3	Hormonhypersekretion der spezifischen Adenome	37
1.8	Diagnostik	41
1.8.1	Endokrinologische Diagnostik	41
1.8.2	Radiologische Diagnostik	42
1.8.3	Ophthalmologische Diagnostik	43

1.8.4	Genetische Diagnostik	43
1.9	Therapie	44
1.9.1	Chirurgische Therapie.....	44
1.9.2	Medikamentöse Therapie.....	46
1.9.3	Radiologische Therapie	48
1.9.4	Watchful Waiting / Wait and Scan	49
1.10	Prognose und Mortalität	50
1.11	Somatotrope Adenome / PitNETs	50
1.11.1	Somatotrope Adenome – Epidemiologie	50
1.11.2	Somatotrope Adenome – Pathogenese	51
1.11.3	Somatotrope Adenome – Pathologische Einteilung und Charakteristiken	52
1.11.3.1	Dicht granulierte somatotrope Adenome / PitNETs	53
1.11.3.2	Spärlich granulierte somatotrope Adenome / PitNETs	54
1.11.4	Somatotrope Adenome – Diagnostik und Therapie	54
1.11.5	Somatotrope Adenome – Mortalität und Prognose	57
1.12	Klinisch inaktive gonadotrope Adenome / PitNETs	58
1.12.1	Gonadotrope Adenome – Epidemiologie	58
1.12.2	Gonadotrope Adenome – Pathologische Einteilung und Charakteristiken	59
1.12.3	Gonadotrope Adenome – Diagnostik und Therapie.....	60
1.12.4	Gonadotrope Adenome – Mortalität und Prognose.....	61
1.13	Metabolomics	62
1.13.1	Biomarker und Systembiologie	62
1.13.2	Metabolom und Metaboliten - Metabolomanalyse	62
1.13.3	Targeted und untargeted Metabolomics	63

1.13.4	Analysemethoden	64
1.13.4.1	Extraktion und Separation	65
1.13.4.2	Detektion	65
1.13.4.3	Datenverarbeitung und statistische Analytik.....	66
1.14	Metabolomics von Hypophysenadenomen	67
1.15	Zielsetzung der Arbeit	67
2	Material und Methodik	69
2.1	Patientenkollektiv	69
2.2	Datenerfassung und Auswertung der klinischen Daten.....	70
2.2.1	Allgemeine Parameter und Adenomcharakteristika	71
2.2.1.1	Allgemeine Parameter	71
2.2.1.2	Adenomcharakteristika	71
2.2.2	Adenomtypen und Subtypen.....	71
2.2.3	Adenomgröße	71
2.2.4	Invasivität	71
2.2.5	Risikofaktoren für aggressives Verhalten.....	71
2.2.6	Symptomcharakteristik.....	72
2.2.6.1	Führende Symptome bei Vorstellung.....	72
2.2.6.2	Masseneffekte	72
2.2.6.3	Klinisch-hormonelle Symptome	73
2.2.6.4	Akromegaliesymptome	74
2.2.7	Hormonelle Charakteristiken.....	74
2.2.7.1	Hormonstatus präoperativ	75
2.2.7.2	Adenohypophyseninsuffizienz	76
2.2.8	Postoperative Komplikationen.....	76
2.2.9	Outcome / Verlauf	77

2.2.9.1	Resektionsausmaß	77
2.2.9.2	Therapieansprechen / Progression	77
2.2.9.3	Progressionsfreies Intervall / Progression bei Risikofaktoren	78
2.2.9.4	Weiter erfolgte Therapien	78
2.3	Untersuchungsablauf der Metabolomanalyse	79
2.3.1	Probengewinnung	79
2.3.2	Extraktion der Metaboliten	79
2.3.3	Untargeted Flow-Injection-Massenspektrometrie-Analyse	80
2.3.4	Datenverarbeitung	81
2.3.5	Bioinformatische Auswertung und statistische Methoden	81
2.3.6	Identifikation geeigneter Metaboliten	84
2.3.7	Vergleichende Gegenüberstellung signifikanter Metaboliten	84
3	Ergebnisse	86
3.1	Patientenkollektiv	86
3.1.1	Alter- und Geschlechterverteilung	87
3.1.2	Adenomcharakteristika	88
3.1.2.1	Adenomgröße	88
3.1.2.2	Invasivität	88
3.1.2.3	Risikofaktoren für aggressives Verhalten	89
3.1.3	Symptomcharakteristik	90
3.1.3.1	Führende Symptome	90
3.1.3.2	Masseneffekte	90
3.1.3.3	Klinische Symptome	91
3.1.3.4	Akromegaliasymptome	92
3.1.4	Hormonelle Charakteristiken	94
3.1.4.1	Hormonstatus präoperativ	94

3.1.4.2	Adenohypophyseninsuffizienz	97
3.1.5	Postoperative Komplikationen.....	98
3.1.6	Outcome / Verlauf	99
3.1.6.1	Resektionsausmaß	99
3.1.6.2	Therapieansprechen.....	99
3.1.6.3	Progression / Rezidiv	100
3.1.6.4	Progressionsfreies Intervall / Progression bei Risikofaktoren	100
3.1.6.5	Weiter erfolgte Therapien	102
3.2	Metabolomanalyse mittels Flow-Injection-Massenspektrometrie	103
3.2.1	Annotierte Metaboliten	103
3.3	Bioinformatische Auswertung	104
3.3.1	Explorative Auswertung – Gemeinsame Metaboliten.....	104
3.3.2	Explorative Auswertung – Hauptkomponentenanalyse (PCA)	105
3.3.2.1	Hauptkomponentenanalyse der Tumorgewebe	105
3.3.2.2	Hauptkomponentenanalyse von Plasma	107
3.3.2.3	Hauptkomponentenanalyse von Serum.....	109
3.3.3	Differentielle Häufigkeitsanalyse der Metabolitgruppen	110
3.3.3.1	Differentielle Häufigkeitsanalyse der Gewebemetabolitgruppen	111
3.3.3.2	Differentielle Häufigkeitsanalyse der Plasmametabolitgruppen	112
3.3.3.3	Differentielle Häufigkeitsanalyse der Serummetabolitgruppen ...	113
3.3.4	Identifikation geeigneter Metaboliten	114
3.3.4.1	Signifikante Metaboliten des Tumorgewebes	114
3.3.4.2	Signifikante Metaboliten aus Plasma	115
3.3.4.3	Signifikante Metaboliten aus Serum	116
3.3.5	Vergleichende Gegenüberstellung signifikanter Metaboliten	117
4	Diskussion.....	119

4.1	Aktueller Stand Metabolomics gonado- und somatotroper Adenome	119
4.1.1	Aktueller Stand der Forschung für Adenomgewebe	122
4.1.2	Aktueller Stand der Forschung für Plasma	123
4.1.3	Aktueller Stand der Forschung für Serum	124
4.2	Diskussion der deskriptiven Auswertung des Patientenkollektivs	126
4.2.1	Alter- und Geschlechterverteilung	126
4.2.2	Adenomcharakteristika	127
4.2.2.1	Adenomgröße	127
4.2.2.2	Invasivität	128
4.2.2.3	Risikofaktoren für aggressives Verhalten	129
4.2.3	Symptomcharakteristik	129
4.2.3.1	Masseneffekte	129
4.2.3.2	Klinische Symptome	131
4.2.4	Hormonelle Charakteristiken	132
4.2.4.1	Hormonstatus präoperativ	132
4.2.4.2	Adenohypophyseninsuffizienz	133
4.2.5	Postoperative Komplikationen	134
4.2.6	Outcome / Verlauf	135
4.3	Diskussion der Metabolomanalyse	138
4.3.1	Diskussion der Metaboliten aus Adenomgewebe	138
4.3.1.1	Top 10 der signifikanten Metaboliten des Adenomgewebes	138
4.3.1.2	Ergebnisse im Kontext klinischer Daten und externer Studien	154
4.3.2	Diskussion der Metaboliten aus Plasma	162
4.3.2.1	Signifikante Plasmametaboliten	162
4.3.2.2	Ergebnisse im Kontext klinischer Daten und externer Studien	167
4.3.3	Diskussion der Metaboliten aus Serum	174

4.3.3.1	Signifikante Serummetaboliten	174
4.3.3.2	Ergebnisse im Kontext klinischer Daten und externer Studien ...	175
4.4	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Gewebe und Blut.....	178
4.5	Limitationen und Einschränkungen	179
4.6	Schlussfolgerung und Ausblick	181
5	Zusammenfassung	183
6	Literaturverzeichnis	185
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	215
8	Danksagung	216

Abkürzungsverzeichnis

α -KG	α -Ketoglutarensäure, α -Ketoglutarat
A.	Arteria
ACTH	Adrenocorticotropin
ADH	Antidiuretisches Hormon
adj.P.Val	korrigierter P-Wert
ATP	Adenosintriphosphat
CoA	Coenzym A
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormone
CT	Computertomographie
D2HG	D-2-Hydroxyglutarsäure
DA	Differentielle Häufigkeitsanalyse, Differential abundance analysis
DGSA	Dicht granuliertes somatotropes Adenom
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronsulfat
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ER α	Östrogenrezeptor α
ESE	European Society of Endocrinology
FC	Fold Change
FI-MS	Flow-Injection-Massenspektrometrie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GALT	Galactose-1-Phosphat-Uridyltransferase
GATA3	GATA-Transkriptionsfaktor 3
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
GDH	Glutamatdehydrogenase
GH	Somatotropin, Wachstumshormon, Growth Hormone
GHRH	GH-Releasing-Hormone
GlcNAc	N-Acetylglucosamin
GLS	Glutaminase
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GT ω A	Glutamintransaminase- ω -Amidase Stoffwechselweg

HHL	Hypophysenhinterlappen
HIHA	Hormoninaktive Hypophysenadenome
HMDB	Human Metabolome Database
kDa	Kilodalton
IDH	Isocitratdehydrogenase
IGF-1	Insulin-like-growth-factor 1
KGM	2-Keto-Glutaramat
L2HG	L-2-Hydroxyglutarsäure
L2HGDH	L-2-Hydroxyglutaratdehydrogenase
LC	Flüssigkeitschromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
LH	Luteinisierendes Hormon
<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladungsverhältnis
mDa	Milli-Dalton
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Massenspektrometrie
N.	Nervus
NAD ⁺	Nicotinamidadenindinukleotid
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
Ncl.	Nucleus
NET	Neuroendokriner Tumor
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
NNRI	Nebennierenrindeninsuffizienz
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIT1	Pituitary-specific positive transcription factor 1
PitNET	Pituitary Neuroendocrine Tumor
POMC	Proopiomelanocortin
PRL	Prolaktin
psi	Pfund pro Quadratzoll, Pound-force per square inch
O-GlcNAc	O-glykosidisch-gebundenes N-Acetylglucosamin
QBiC	Zentrum für Quantitative Biologie
OGTT	Oraler Glucose-Toleranz-Test

OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PCA	Hauptkomponentenanalyse, Principal component analysis
SF1	Steroidogenic factor 1
SGSA	Spärlich granuliertes somatotropes Adenom
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SSTR	Somatostatinrezeptor
T3	Trijodthyronin
T4	Tetrajodthyronin
TMZ	Temozolomid
TPIT	T-box transcription factor TBX19
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreotropin
UGDH	UDP-Glucosedehydrogenase
UDP	Uridindiphosphat
UTP	Uridintriphosphat
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
WHO	World Health Organisation

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MRT eines Patienten unserer Kohorte mit somatotropem Mikroadenom.....	23
Abbildung 2: MRT eines Patienten unserer Kohorte mit gonadotropem invasivem Gigantadenom	24
Abbildung 3: Verteilung klinisch bestätigter Hypophysenadenome	30
Abbildung 4 (links oben): DGSA mit immunhistochemischer Zytokeratinfärbung CAM5.2.....	53
Abbildung 5 (links unten): DGSA mit immunhistochemischer Anfärbung von GH	53
Abbildung 6 (rechts): DGSA in HE-Färbung	53
Abbildung 7 (links): Gonadotropes Adenom in HE-Färbung.....	59
Abbildung 8 (rechts): Gonadotropes Adenom mit immunhistochemischer Anfärbung des Östrogenrezeptors	59
Abbildung 9: Fokussierung potentiell geeigneter Metaboliten aus Gewebe	85
Abbildung 10: Adenomverteilung des Patientenkollektivs	87
Abbildung 11: Upsetdiagramm der zusammengefassten Substratmetaboliten	104
Abbildung 12: Scree Plot der Metabolitgruppen aus Adenomgewebe.....	105
Abbildung 13: 3D-PCA-Analyse der Metabolitgruppen der Gewebe	106
Abbildung 14: Scree Plot der Metabolitgruppen aus Plasma	107
Abbildung 15: 3D-PCA-Analyse der Metabolitgruppen aus Plasma	108
Abbildung 16: Scree Plot der Metabolitgruppen aus Serum	109
Abbildung 17: 3D-PCA-Analyse der Metabolitgruppen aus Serum	110
Abbildung 18: Vulkanplot der differentiellen Häufigkeitsanalyse zwischen Adenomgewebe	111
Abbildung 19: Vulkanplot der differentiellen Häufigkeitsanalyse aus Plasma ..	112
Abbildung 20: Vulkanplot der differentiellen Häufigkeitsanalyse aus Serum ..	113

Abbildung 21: Gegenüberstellende Boxplotdarstellung der Metabolitgruppe von Dehydroepiandrosteron-Sulfat / Testosteron-Sulfat / Epitestosteron-Sulfat	117
Abbildung 22: Gegenüberstellende Boxplotdarstellung der Metabolitgruppe von L-Glutamat / NDMA / N-Acetylserin / O-Acetylserin / D-Glutamat / L-4-Hydroxyglutamat-semialdehyd / 3-(Carboxymethylamino)propionsäure / DL-Glutamat.....	118
Abbildung 23: Gegenseitiger Bezug der vorgestellten Gewebemetaboliten (vereinfacht)	154
Abbildung 24: Gegenseitiger Bezug der vorgestellten Androgenmetaboliten (vereinfacht)	166

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO Klassifikation Hypophysenadenome / neurohypophysärer Tumoren (PitNETs) 2022.....	26
Tabelle 2: Funktionell-klinische Hypophysenadenomklassifikation	28
Tabelle 3: Risikofaktoren und Scores nach klinisch-multidisziplinärer Klassifikation von 2024.....	29
Tabelle 4: Überblick der häufigsten Akromegaliesymptome.....	51
Tabelle 5: Alter- und Geschlechterverteilung.....	88
Tabelle 6: Adenomcharakteristika	89
Tabelle 7: Symptomcharakteristika	93
Tabelle 8: Hormonelle Charakteristik präoperativ.....	96
Tabelle 9: Adenohypophyseninsuffizienz	97
Tabelle 10: Postoperative Komplikationen	99
Tabelle 11: Postoperativer Outcome	101
Tabelle 12: Therapieverlauf.....	102
Tabelle 13: Anzahl annotierter Metaboliten	103
Tabelle 14: Top 10 der signifikant unterschiedlichen Gewebemetaboliten zwischen somatotropen und gonadotropen Hypophysenadenomen	114
Tabelle 15: Signifikant unterschiedliche Plasmametaboliten zwischen somatotropen und gonadotropen Hypophysenadenomen.....	115

Tabelle 16: Signifikant unterschiedliche Serummetaboliten zwischen somatotropen und gonadotropen Hypophysenadenomen.....	116
Tabelle 17: Vergleich Untersuchungsansatz mit aktuellen Studien	121
Tabelle 18: Top 10 Gewebemetaboliten im metabolischen Kontext der Hypophysenadenome	152
Tabelle 19: Einordnung Ergebnisse Metabolomics aus Gewebe im Kontext klinischer Daten.....	159
Tabelle 20: Vergleich der Gewebemetaboliten zu veränderten Metaboliten aus Feng et al. 2019.....	161
Tabelle 21: Vergleich der Gewebemetaboliten zu veränderten Metaboliten aus Ijare et al. 2017	162
Tabelle 22: Plasmametaboliten im metabolischen Kontext der Hypophysenadenome	167
Tabelle 23: Einordnung Ergebnisse Metabolomics aus Plasma im Kontext klinischer Daten.....	171
Tabelle 24: Vergleich der Plasmametaboliten zu veränderten Metaboliten aus Wang et al. 2020	172
Tabelle 25: Vergleich der Plasmametaboliten zu veränderten Metaboliten aus Biagetti et al. 2019.....	173
Tabelle 26: Serummetaboliten im metabolischen Kontext der Hypophysenadenome	174
Tabelle 27: Einordnung Ergebnisse Metabolomics aus Serum im Kontext klinischer Daten.....	175
Tabelle 28: Vergleich der Serummetaboliten zu veränderten Metaboliten aus Banerjee et al. 2022	176
Tabelle 29: Vergleich der Serummetaboliten zu veränderten Metaboliten aus Yu et al. 2020	177

1 Einleitung

1.1 Die Hypophyse

Die Hypophyse, auch *Glandula pituitaria* oder *Hirnanhangdrüse* genannt, trägt als wichtige endokrine Schaltzentrale wesentlich zur hormonellen Homöostase des Körpers bei. Sie regelt zentral die Hormonfunktion nachgeschalteter Hormondrüsen und wichtige Körperfunktionen wie Entwicklung, Stoffwechselfunktionen, Stress, Wachstum und Fortpflanzung (Perez-Castro et al., 2012). Im Folgenden soll insbesondere die Anatomie und Physiologie der für Hypophysenadenome relevanten Adenohypophyse vorgestellt werden.

1.1.1 Anatomie und Entwicklung der Hypophyse

Die Hypophyse ist ein kirschkerngroßes endokrines Organ mit einer durchschnittlichen Größe von 6 mm x 9 mm x 13 mm und einem Gewicht von ca. 0,6 g bei einem erwachsenen Menschen. Sie befindet sich, umgeben von einer meningealen Kapsel, in der knöchernen Fossa hypophysialis (Hypophysenloge), einem Teil der Sella turcica (Türkensattel). Dieser Abschnitt des Os sphenoidale ist Bestandteil der mittleren Schädelbasis und grenzt an viele wichtige benachbarte Strukturen (Asa and Ezzat, 2009).

Nach kranial wird die Hypophyse vom Diaphragma sellae, einem Anteil der Dura mater, begrenzt. Es trennt die Hypophyse vom darüber befindlichen Chiasma opticum (Sehnervenkreuzung) und besitzt eine Durchtrittsstelle für den Hypophysenstiel, der sie mit dem Hypothalamus verbindet. Lateral liegt zu beiden Seiten der Sinus cavernosus an, in dem die Arteria (A.) carotis interna sowie die Hirnnerven Nervus (N.) oculomotorius, N. abducens, N. trochlearis sowie die Äste N. ophthalmicus und N. maxillaris des N. trigeminus verlaufen. Dorsal begrenzt wird die Hypophyse vom knöchernen Dorsum sellae des Os sphenoidale, dem die präpontine Zisterne anliegt. Nach ventro-kaudal grenzt der Hypophyse der knöcherne Sellaboden mit anliegendem Sinus sphenoidalis an, welcher als chirurgischer Zugangsweg für hypophysäre Eingriffe genutzt wird (Amar and Weiss, 2003).

Die Hypophyse gliedert sich in die Adenohypophyse und die Neurohypophyse. Die Adenohypophyse besitzt einen epithelialen Aufbau und besteht aus dem

Pars distalis (Vorderlappen), dem Pars tuberalis (Trichterlappen) sowie dem Pars intermedia (Mittellappen). Die Neurohypophyse ist durch ihren Ursprung aus dem Diencephalon dem zentralen Nervensystem zuzuordnen. Sie ist über das Infundibulum (Hypophysenstiel) direkt mit dem Hypothalamus verbunden und bildet den Pars nervosa (Hinterlappen) der Hypophyse (Perez-Castro et al., 2012).

Die zelluläre Entwicklung der Adenohypophyse basiert auf hypophysären Stammzellen, aus denen sich unterschiedliche Zelllinien differenzieren (Fauquier et al., 2008). Durch Expression zellspezifischer Transkriptionsfaktoren entstehen drei primäre Zelllinien. Die Differenzierung der somatotropen, laktotropen und thyreotropen Zellreihe wird bestimmt durch den Pituitary-specific positive transcription factor 1 (PIT1). Corticotrope Zellen differenzieren sich aus dem Vorläufermolekül Proopiomelanocortin (POMC) durch den T-box transcription factor TBX19 (TPIT). Durch Ausdifferenzierung mittels des steroidogenic factor 1 (SF1) entstehen die gonadotropen Zellen der Adenohypophyse. Diese Transkriptionsfaktoren spielen eine wichtige Rolle in der Klassifikation von Hypophysenadenomen (Melmed et al., 2022).

1.1.2 Physiologie der Adenohypophyse

Die Adenohypophyse beinhaltet drei verschiedene Zellgruppen:

Azidophile Zellen produzieren sogenannte nicht-glandotrope Hormone. Diese wirken direkt an den Zielorganen, ohne Zwischenschaltung einer weiteren endokrinen Drüse. Hierzu gehören laktotrope Zellen mit der Sekretion von Prolaktin und somatotrope Zellen mit der Produktion des Wachstumshormons. *Basophile* Zellen produzieren sogenannte glandotrope Hormone zur Stimulation der jeweils nachgeschalteten endokrinen Drüsen. Hierzu gehören corticotrope Zellen mit der Bildung von Adrenocorticotropin (ACTH) und Melanotropin, thyreotrope Zellen mit Ausschüttung von Thyreotropin (TSH) sowie gonadotrope Zellen mit Produktion von follikelstimulierendem Hormon (FSH) und luteinisierendem Hormon (LH). *Chromophobe Zellen* sind eine gemischte Zellpopulation der Adenohypophyse, die keine Hormone produziert. Hierzu zählen follikuläre Sternzellen, inaktive Zellen, Lymphozyten und Makrophagen,

die durch Zytokine und Wachstumsfaktoren zur Regulation der hypophysären Funktion als auch zur Pathogenese hypophysärer Adenome beitragen (Asa and Ezzat, 2009, Melmed et al., 2022).

Der Hypothalamus ist mit der Adenohypophyse über das hypothalamo-hypophysäre Pfortadersystem verbunden. Steuerhormone aus Axonen des Hypothalamus gelangen über das kapilläre Netz der Eminentia mediana im Hypophysenstiel in das dortige hypophysäre Pfortadersystem. Durch ein zweites dichtes Kapillarnetz gelangen diese Steuerhormone zu den hormonbildenden Zellen der Adenohypophyse. Diese sezernieren ihre Hormone zurück in den Sekundärplexus, wodurch sie über die Sinus cavernosi in den Körperkreislauf gelangen und hierüber ihre verschiedenen Zielebenen erreichen (Amar and Weiss, 2003).

Die Steuerung der adenohypophysären Hormonsekretion erfolgt sowohl stimulierend und inhibierend durch den Hypothalamus als auch über negative Rückkopplung der peripheren Zielhormone in der sogenannten Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Durch einen Konzentrationsanstieg von Hormonen peripherer endokriner Drüsen und der Adenohypophyse wird jeweils ein negatives Feedback ausgelöst. Die hierdurch ausgelöste Hemmung durch den Hypothalamus vermindert die Produktion der Adenohypophysenhormone. Die Steuerhormone des Hypothalamus werden nach Wirkung in Releasing- (Liberine) oder Inhibiting-Hormone (Statine) eingeteilt. Die Ausschüttung erfolgt pulsatil im Stundentakt bzw. in zirkadianer Rhythmik.

Der Hypothalamus steuert zudem die Hormonsekretion von Adeno- und Neurohypophyse über Afferenzen aus übergeordneten Hirnregionen, um auf Emotionen und Stress zu reagieren. Humorale Mediatoren des vegetativen Nervensystems und Osmorezeptoren der hypothalamischen Neuronen sowie autokrine und parakrine Faktoren der Adenohypophyse beeinflussen ebenfalls das hypophysäre endokrine System (Guillemin, 2005, Perez-Castro et al., 2012, Keenan and Veldhuis, 2015).

1.1.3 Hormone der Adenohypophyse

Das *Wachstumshormon*, auch *Growth Hormone (GH)* oder *Somatotropin*, ist essentiell für das Längenwachstum des Körpers. Es vermittelt seine Wirkung zum Teil direkt als auch über Mediatoren (Insulin-like-growth-factor, IGF-1/ IGF-2). Durch Bindung von GH an dessen Rezeptoren werden die Mediatoren exprimiert und bewirken das Wachstum von Organen, Knochen, Muskulatur durch Anpassung erforderlicher Proteinsynthesen und Stoffwechselvorgänge. GH stimuliert die Gluconeogenese und Glucoseaufnahme in Adipozyten und hemmt diese in Muskelzellen. IGF-1 steigert dagegen die muskuläre Glucoseaufnahme. Die Lipolyse der Fettzellen erfolgt rein Somatotropin-vermittelt. Zellproliferationen von Gewebe, Blutbestandteilen (Erythropoese) und des Immunsystems werden ebenfalls von GH stimuliert. Weiter wird die Calcitriolbildung gefördert, um die Knochenmineralisation im Wachstum zu gewährleisten (LeRoith and Yakar, 2007). Die Ausschüttung von Somatotropin erfolgt pulsatil mit der höchsten Sekretionsrate in der Nacht. Das Maximum wird im jungen Erwachsenenalter erreicht und sinkt mit zunehmendem Alter ab. Die Stimulation der GH-Zell-Proliferation und deren Sekretion erfolgt über das GH-Releasing-Hormon des Hypothalamus (GHRH). Darüber hinaus wird die GH-Expression durch Ghrelin, Glucagon, Schilddrüsenhormone, Testosteron, Östrogene, Serotonin, Dopamin, Noradrenalin, Endorphine, Aminosäuren, Hypoglykämie und tiefen Schlaf gefördert. Eine Hemmung wird hypothalamisch durch Somatostatin (GH-Inhibiting-Hormon) vermittelt. Weitere Hemmungen durch negatives Feedback erfolgen durch IGF-1 / -2, Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), Gestagene, Cortisol, Adrenalin sowie Hyperglykämie und Hyperlipidämie (Ranke and Wit, 2018, Lu et al., 2019).

Prolaktin (PRL) induziert das Wachstum und die Differenzierung der Brustdrüse sowie deren Laktation. Weiterhin fördert es mütterliches Verhalten. Zudem kommt es bei hohen PRL-Spiegeln durch negatives Feedback zur Hemmung des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) mit Beeinträchtigung der Reproduktion. Die basale Prolaktinausschüttung unterliegt einer konstanten dopaminergen Inhibition durch den Hypothalamus. PRL wird stimuliert durch TRH, Oxytocin, vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Östrogene, Angiotensin II,

endogene Opioide sowie durch Stillen, emotionalen Stress und Non-REM-Schlaf. Gehemmt wird die Sekretion insbesondere durch Dopamin, Somatostatin und γ -Aminobuttersäure (GABA) (Mancini et al., 2008).

Die *Gonadotropine* FSH und LH besitzen unterschiedliche Wirkungen auf das jeweilige Geschlecht. *FSH* bewirkt im weiblichen Körper die Aktivierung und Reifung der Follikel, während beim Mann die Spermatogenese stimuliert wird. *LH* stimuliert bei Frauen die Östrogenproduktion und sorgt im Menstruationszyklus für den Eisprung und die Ausbildung des Corpus luteum. Im Mann fördert LH die Testosteronsynthese. Beide Hormone sorgen bei Jungen und Mädchen für die Pubertätsentwicklung. Die Ausschüttung von FSH und LH wird durch pulsatile Sekretion von GnRH aus dem Hypothalamus gesteuert. Die Sekretionshemmung der Gonadotropine erfolgt durch GnRH mittels direkter Rückkopplung in einem geschlossenen Regelkreis. Dieser wird moduliert durch Aktivin für FSH-Stimulation, Inhibin zur FSH-Inhibition und Kisspeptin zur direkten GnRH-Stimulation. Die FSH- und LH-Sekretion wird zudem durch Prolaktin und die Sexualhormone mittels negativer Rückkopplung gehemmt. Östradiol bewirkt in hoher Konzentration im weiblichen Zyklus zusätzlich eine positive Rückkopplung auf die Gonadotropinfreisetzung im Rahmen der Ovulation (Themmen and Huhtaniemi, 2000, Oyola and Handa, 2017).

TSH fördert das Wachstum der Schilddrüse und stimuliert die Produktion und Freisetzung von T3 und T4, die wichtig für Energiestoffwechsel und körperliche Entwicklung sind. Die Hormone T3 und TSH unterliegen einer zirkadianen Rhythmik mit maximaler Freisetzung am frühen Morgen (Weetman et al., 2008). TRH, Noradrenalin und Östrogene stimulieren die Synthese und Sekretion von TSH, während T4, Dopamin, Somatostatin, Leptin, Glucocorticoide und TSH selbst dieses hemmen (Mullur et al., 2014).

ACTH entsteht gemeinsam mit weiteren Peptidhormonen aus dem Vorläufermolekül POMC in den basophilen Zellen der Hypophyse (Cawley et al., 2016). Es wirkt trophisch auf die Nebennierenrinde, insbesondere auf die Zona fasciculata. Dort fördert es die Synthese und Sekretion von Glucocorticoiden, die für die metabolische Homöostase und Stressreaktionen des Körpers elementar sind. Weiter stimuliert ACTH die Androgenproduktion in der Zona reticularis

(Deussing and Chen, 2018). Aus ACTH entsteht zudem Melanotropin, das die Pigmentierung der Haut fördert (Slominski et al., 2000). Die Ausschüttung von ACTH erfolgt pulsatil nach dem zirkadianen Rhythmus mit einem Sekretionsmaximum am frühen Morgen. Zusätzliche Sekretionen von ACTH erfolgen bei körperlichem und psychischem Stress (Veldhuis et al., 1990). Die Stimulation der ACTH-Ausschüttung aus gesteigerter POMC-Genexpression wird durch das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) des Hypothalamus vermittelt. Die CRH-Freisetzung wird durch ADH, Katecholamine, Serotonin, Angiotensin II, Histamin, Zytokine sowie VIP verstärkt. Die Hemmung von ACTH und CRH erfolgt durch negative Rückkopplung der Glucocorticoide im Blut. Weitere Inhibitionen von CRH entstehen durch Somatostatin, atriales natriuretisches Peptid (ANP) und GABA (Majzoub, 2006, Cawley et al., 2016).

1.2 Hypophysenadenome – Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET)

Mit 17,2 % aller intrakraniellen Tumoren gehören Hypophysentumoren nach den Gliomen und Meningeomen zu der dritthäufigsten primären Gehirntumorentität des Erwachsenen (Ostrom et al., 2023). Nach Klassifikation der World Health Organisation (WHO) werden Hypophysentumoren als Neoplasien definiert, die sich in der Sella turcica befinden (Lloyd et al., 2017), wovon Adenome mit 84,6 % den Hauptanteil ausmachen (Saeger et al., 2007).

Hypophysenadenome entstehen monoklonal aus hormonproduzierenden Zelllinien der Adenohypophyse und gehen häufig mit autonomer Hormonhypersekretion einher. Je nach Zellursprung können verschiedene hormonell-bedingte Syndrome entstehen (siehe Tabelle 2, S. 28). Unabhängig vom Zelltyp weisen Adenome ein meist benignes Verhalten auf. Trotz des hauptsächlich benignen Charakters kann sich jedoch ein invasives und aggressives Verhalten entwickeln. Ein Progress zur Malignität ist sehr selten (Dworakowska and Grossman, 2009, Melmed, 2015).

Bislang waren diese Tumorentitäten nur als Hypophysenadenome bekannt. Seit der neuesten WHO-Klassifikation von 2022 erfolgte allerdings eine Ergänzung der Nomenklatur um *Pituitary Neuroendocrine Tumor* (PitNET), welcher dem Begriff der Hypophysenadenome gleichgestellt ist (Asa et al., 2022, Ho et al., 2022).

Die Anpassung der Nomenklatur erfolgte, da adenohypophysäre Zellen durch ihre Zugehörigkeit zu neuroendokrinen Zellen im Falle von Tumorentstehung als neuroendokrine Neoplasie gelten. Zudem besteht in diesen Tumoren das Potential, über den normalerweise rein benignen Charakter eines Adenoms hinaus, ein aggressives Verhalten zu entwickeln (Asa et al., 2022).

Die Umbenennung erfolgte auch mit dem Ziel einer einheitlichen Klassifikation aller neuroendokrinen Neoplasien (NEN) und Aufteilung in gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (NET) und schlecht differenzierte neuroendokrine Carcinome (NEC) (Rindi et al., 2018, Villa et al., 2023).

Es herrscht jedoch weiterhin Kontroversität in den verschiedenen hypophysären Fachkreisen bezüglich der nun erfolgten Änderung. Da mit NET hauptsächlich

seltene maligne Tumorentitäten beschrieben werden, birgt diese Betitelung der Adenome eine Gefahr der Verunsicherung und Verwirrung für Patienten, obgleich des in den allermeisten Fällen benignen Charakters dieser Tumoren (Liu et al., 2021, Ho et al., 2022, Villa et al., 2023, Srivastava et al., 2024).

Sofern nicht anders angegeben, werden für Konsistenz und zum besseren Verständnis im weiteren Verlauf der Dissertation die bislang bekannten Termini „Hypophysenadenom“ und „Hypophysenkarzinom“ verwendet.

1.3 Molekulare Pathophysiologie von Hypophysenadenomen

Hypophysenadenome gehen monoklonal aus einer Zelllinie der Adenohypophyse hervor (Herman et al., 1990). Sie entstehen zu über 95 % sporadisch. Die genaue Pathophysiologie ist bisher nur unzureichend bekannt. Eine einzelne initiiierende Hauptursache scheint der Tumorgenese nicht zugrunde zu liegen. Mutationen der klassischen Onkogene wie HRAS sowie der Tumorsuppressorgene wie TP53 sind bei Hypophysenadenomen selten und meist nur bei aggressiven Varianten und Karzinomen vorzufinden (Gadelha et al., 2013, Marrero-Rodríguez et al., 2023).

Der pathogenetische Mechanismus unterliegt einem mehrstufigen und multikausalen Prozess aus genetischen Mutationen und epigenetischen Modifikationen (DNA-Methylierung, Histonmodifikation und nichtkodierende RNAs), die sich gegenseitig bedingen. Zahlreiche Gene erfahren so eine veränderte Expression mit unterschiedlichen Auswirkungen auf die Zellfunktion (You and Jones, 2012, Srirangam Nadhamuni and Korbonits, 2020).

Aktivierende Mutationen können durch Veränderungen in zentralen Signalwegen hormonelle Hypersekretion verursachen. Rezeptormutationen beeinträchtigen hormonelle Feedback-Mechanismen oder aktivieren intrazelluläre Signalwege. Permissive hormonelle Überstimulation, parakrine proliferative Signale sowie ein verändertes hypophysäres Mikromilieu tragen ebenfalls zur Adenomentstehung bei. Durch Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, Überexpression von Onkogenen, Zell-Zyklus-Dysregulation, chromosomaler Instabilität (Aneuploidie), chromosomalen Kopienzahlvarianten (Gendeletion und / oder Genduplikation)

und induzierter DNA-Schädigung führt dies weiter zu entkoppelter Zellproliferation und ungezügelter Hormonsekretion. Jedoch werden hierdurch ebenfalls Zellzyklusinhibitoren aktiviert. Diese lösen den vorzeitig induzierten Zellzyklusarrest (Seneszenz) der Tumorzellen aus, zur Unterbindung einer weiteren malignen Transformation. Somit ruht die Zellproliferation, worin sich das meist benigne proliferative Verhalten der Hypophysenadenome begründet (Chesnokova et al., 2007, Melmed et al., 2022, Marrero-Rodríguez et al., 2023). Trotz des primär sporadischen Auftretens besteht bei 5% aller Hypophysenadenome eine familiäre Häufung bzw. eine Ursache in genetischen Tumorsyndromen (Daly et al., 2009). Diese Adenome besitzen meist eine erhöhte Krankheitslast aufgrund vermehrter Aggressivität. Hierzu gehört ein Auftreten in jüngerem Alter, beschleunigtes Wachstum, vermehrte Invasivität sowie eine erhöhte Resistenz gegen Standardtherapien (Melmed et al., 2022). Somatische Mutationen, die mit der Entstehung von Hypophysenadenomen in direktem Zusammenhang stehen, sind nur wenige bekannt (Melmed et al., 2022).

1.4 Klassifikation von Hypophysenadenomen

1.4.1 Anatomisch-radiologisch

Nach neuroradiologischen Kriterien werden Hypophysenadenome anhand ihrer Größe und möglichen Invasion klassifiziert. Langsam ausbreitendes Wachstum resultiert in einer gut abgrenzbaren Tumormasse, welche zunehmenden Druck auf das nichttumoröse umliegende Gewebe und die knöcherne Sella ausübt. Dies verdrängt und komprimiert das gesunde Hypophysengewebe und umliegende Strukturen. Infiltratives Wachstum führt dagegen zu Penetration, Einschluss oder Zerstörung des umliegenden Gewebes. Hieraus ergibt sich ein Tumor mit nur schlecht abgrenzbarem Rand. Initial beginnt dieses Wachstum mit der Infiltration einzelner Zellen, einem Zellverband oder Zungen von Adenomgewebe in die umgebenden Strukturen, je nach Wachstumsrichtung. Daraus resultieren entsprechende Konsequenzen für das Resektionsausmaß, die weitere Therapieplanung und die Prognose (Melmed et al., 2022).

Gängige Einteilungen sind die Größenbeschreibung nach Hardy, die modifizierte Hardy-Wilson-Klassifikation und die Knosp-Kriterien (Asa and Ezzat, 2016).

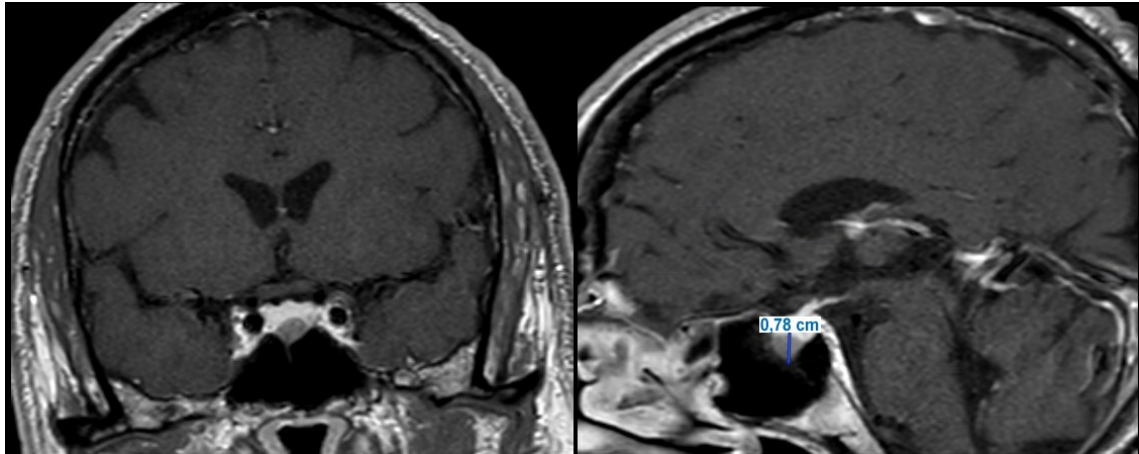


Abbildung 1: MRT eines Patienten unserer Kohorte mit somatotropem Mikroadenom

Nach Hardy unterscheidet man Mikroadenome (<10 mm), Makroadenome (10 – 40 mm) und Gigantadenome (>40 mm) (Hardy, 1969, Molitch, 2017).

Diese werden in der Hardy-Wilson-Klassifikation nach Ausdehnung des Adenoms bzw. Invasion des umliegenden Gewebes in fünf Grade eingeteilt (Hardy, 1973, Wilson, 1979):

Nichtinvasiv:

- | | |
|---------|--|
| Grad I | Mikroadenome, ggf. mit lokaler Auswölbung der Sella bei intakter knöcherner Struktur |
| Grad II | Makroadenome mit erweiterter Sella, knöcherne Struktur intakt |

Invasiv:

- | | |
|----------|--|
| Grad III | Lokale Invasion der Sella, ggf. mit Beteiligung des Sinus sphenoidalis oder des Os sphenoidale |
| Grad IV | Diffuse invasive Zerstörung der Sella und Erfassung extrasellärer Strukturen wie Schädelbasis, Sinus cavernosus, Nerven- oder Hirngewebe |
| Grad V | Verbreitung von Tumorgewebe via Liquor oder hämatogenem Weg |

Ab Grad II sind supraselläre Ausdehnungen möglich. Diese werden ergänzend in sechs Stufen eingeteilt (Wilson, 1979):

- 0 Fehlende supraselläre Ausdehnung
- A Ausdehnung auf die supraselläre Zisterne
- B Ausdehnung auf und Verlegung von Ausläufern des dritten Ventrikels
- C Ausdehnung auf den vorderen Anteil des dritten Ventrikels
- D Asymmetrische paraselläre intradurale und intrakraniale Ausbreitung
- E Asymmetrische laterale Ausbreitung mit Invasion des Sinus cavernosus

Die *Knosp-Kriterien* ergänzen die Klassifikationen um die Quantifizierung der parasellären Ausbreitung und Invasion in den Sinus cavernosus in der MRT-Bildgebung. Die im Sinus befindliche A. carotis interna dient hierbei als Orientierungspunkt, beginnend von Grad 0 (fehlende Beteiligung des Sinus cavernosus) bis hin zu Grad IV (völlige Ummantelung der intracavernösen A. carotis interna). Eine Invasion des Sinus wird ab Grad III angenommen. Mit zunehmendem Grad nimmt die Chance auf eine vollständige Resektion und endokrinologische Remission ab. Gleichzeitig steigt die Wahrscheinlichkeit einer intraoperativ festgestellten Invasion (Knosp et al., 1993, Micko et al., 2015).

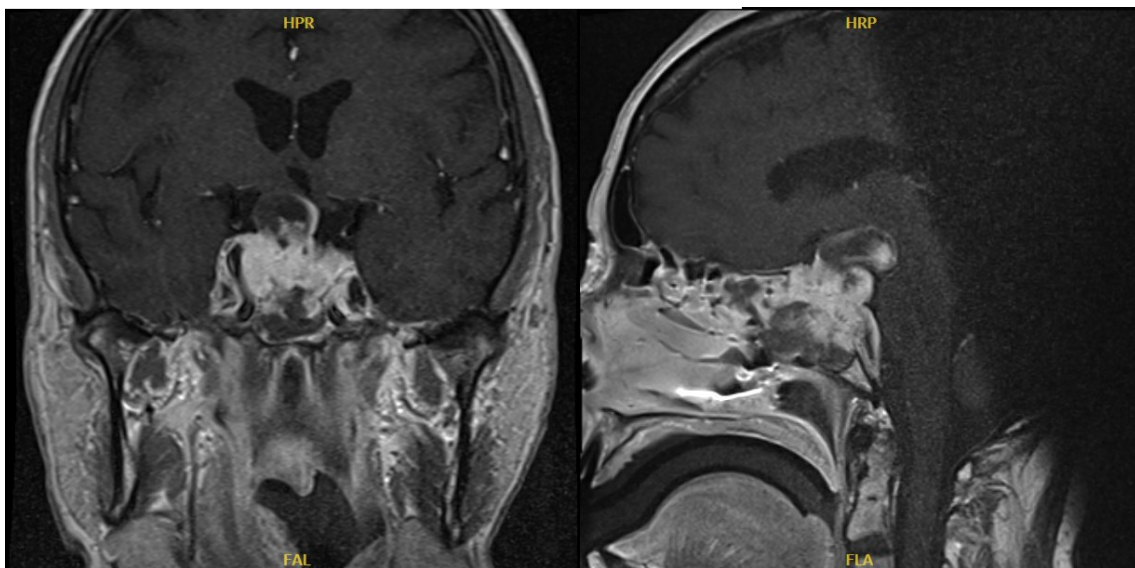


Abbildung 2: MRT eines Patienten unserer Kohorte mit gonadotropem invasivem Gigantadenom

1.4.2 Pathologische Klassifikation

Die lange gültige Adenomklassifizierung rein nach immunhistochemischer Hormonexpression wurde nach den neueren WHO-Klassifikationen von 2017 und 2022 verlassen.

Die aktuelle histopathologische Klassifizierung der Hypophysenadenome erfolgt primär durch immunhistochemische Bestimmung der jeweiligen Transkriptionsfaktoren der zugrundeliegenden Zelllinie (*PIT1*, *TPIT* und *SF1*, siehe 1.1.1) sowie der Co-Faktoren Östrogenrezeptor α (*ER α*) und GATA-Transkriptionsfaktor 3 (*GATA3*), welche in mehreren Zellreihen repräsentiert sind. Zusätzlich erfolgt die immunhistochemische Evaluation der Expression von hypophysären Hormonen, der α -Untereinheit des G-Proteins (α -*SU*) und zellulärem Zytokeratin (Melmed et al., 2022).

Das immunhistochemische Profil differenziert die Adenome in unterschiedliche Zelllinien mit ihren jeweiligen Subtypen (siehe Tabelle 1, S. 26), die weitere Rückschlüsse auf klinisches Verhalten wie Hormonsekretion, Größenwachstum, Aggressivität, Rekurrenz oder medikamentöses Therapieansprechen erlauben (Trouillas et al., 2020b).

Adenome der *PIT1*-Zelllinie umfassen *somatotrope*, *laktotrope*, *mammomatotrope*, *gemischt somatotrop-laktotrope*, *corticotrope*, *thyreotrope Adenome* sowie den *azidophilen Stammzelltumor*, den *reifen plurihormonellen PIT1-Zelllinientumor* und den *unreifen PIT1-Zelllinientumor*.

Aus der *TPIT*-Zelllinie ergibt sich die Gruppe der *corticotropen Adenome* und aus der *SF1*-Zelllinie die Gruppe der *gonadotropen Adenome*. Adenome ohne definierte Zelllinien sind *plurihormonelle Adenome* mit mehrfacher Hormonexpressivität und *Null-Zell-Adenome*, die weder Hormonaktivität noch adenomspezifische Transkriptionsfaktoren nachweisen und somit eine Ausschlussdiagnose darstellen (Asa et al., 2022).

Tabelle 1: WHO Klassifikation Hypophysenadenome / neurohypophysärer Tumoren (PitNETs) 2022

PitNET-Typ	Subtyp	Transkriptionsfaktoren	Hormone
			Zytokeratinfärbung
PIT1-Zelllinien PitNETs			
Somatotroper Tumor	Dicht granuliert	PIT1	GH, α -Untereinheit
			perinukleär
	Spärlich granuliert	PIT1	GH
			fibrous bodies (>70 %)
Mammosomatotroper Tumor		PIT1, ER α	GH (vorherrschend), PRL, α -Untereinheit
			perinukleär
Gemischt somatotrop-laktotroper Tumor		PIT1, ER α (somatotroper Anteil)	somatotrope + laktotrope Subtypkomponenten
Laktotroper Tumor	Dicht granuliert	PIT1, ER α	PRL (paranukleär punktförmig)
			schwach oder negativ
	Spärlich granuliert	PIT1, ER α	PRL (diffus zytoplasmatisch)
			schwach oder negativ
Azidophiler Stammzelltumor		PIT1, ER α	PRL, GH (fokal und variabel)
			verstreute fibrous bodies
Thyreotroper Tumor		PIT1, GATA3	α -Untereinheit, β -TSH
			schwach oder negativ
Reifer plurihormoneller PIT1-Zelllinientumor		PIT1, ER α , GATA3	Monomorphe Zellen: GH (vorherrschend), PRL, β -TSH, α - Untereinheit (variabel)
			perinukleär
Unreifer PIT1-Zelllinientumor		PIT1 (ER α , GATA3)	Monomorphe Zellen fokal / variabel für keine bis mehrere Hormone: GH, PRL, β -TSH $\pm$ α - Untereinheit
			fokal – variabel

TPIT-Zelllinien PitNETs			
Corticotroper Tumor	Dicht granuliert	TPIT	ACTH und weitere POMC-Derivate
			stark, immer diffus
	Spärlich granuliert	TPIT	ACTH und weitere POMC-Derivate
			variabel, oft diffus
	Crooke-Zelltumor	TPIT	ACTH und weitere POMC-Derivate
			perinukleär ringförmig zytoplasmatisch
SF1-Zelllinien PitNETs			
Gonadotroper Tumor		SF1, ERα, GATA3	α-Untereinheit, β -FSH, β-LH oder negativ
			variabel oder negativ
PitNETs ohne definierte Zelllinie			
Plurihormoneller Tumor		Unterschiedliche Kombinationen	Unterschiedliche Kombinationen in monomorphen Zellen
			variabel
Null-Zell-Tumor		Keine	Keine
			variabel

Fortsetzung Tabelle 1: WHO Klassifikation Hypophysenadenome / neurohypophysärer Tumoren (PitNETs) 2022 modifiziert nach (Asa et al., 2022); PIT1 (Pituitary-specific positive transcription factor 1), TPIT (T-box transcription factor TBX19), SF1 (Steroidogenic factor 1), ER α (Östrogenrezeptor α), GATA3 (GATA-Transkriptionsfaktor 3), ACTH (Adrenocorticotropin), GH (Growth Hormone), PRL (Prolaktin), POMC (Proopiomelanocortin), FSH (Follikelstimulierendes Hormon), LH (Luteinisierendes Hormon), TSH (Thyreotropin)

1.4.3 Funktionelle Klassifikation

Die klinische Einteilung der Hypophysenadenome erfolgt anhand der Hormonsekretion und ist vor allem für die endokrinologische Diagnostik und Therapie von Bedeutung. Hierbei wird zwischen hormonaktiven und hormoninaktiven Hypophysenadenomen unterschieden. Zu den *hormonaktiven Adenomen* gehören GH-sezernierende Adenome, PRL-sezernierende

Adenome, ACTH-sezernierende Adenome, die seltenen TSH-sezernierenden Adenome und FSH / LH-sezernierenden Adenome. Hormonaktive Adenome können durch ihre Hypersekretion zu sekundären Hormonexzess-Syndromen führen (siehe Kapitel 1.7.3). Zu *hormoninaktiven Hypophysenadenomen* zählen vor allem gonadotrope Adenome, Null-Zell-Adenome und weitere „stille“ Adenome der normalerweise hormonaktiven Zelllinien (Yamada et al., 1991, Asa and Ezzat, 2009).

Tabelle 2: Funktionell-klinische Hypophysenadenomklassifikation

Hormoninaktive Hypophysenadenome	Hormonaktive Hypophysenadenome – mögliche Syndrome	
Gonadotrope Adenome	PRL-sezernierende Adenome	Hyperprolaktinämie
Sonstige „stille“ Adenome	GH-sezernierende Adenome	Akromegalie / Gigantismus
Null-Zell-Adenome	ACTH-sezernierende Adenome	Cushing-Syndrom / Nelson-Syndrom
	TSH-sezernierende Adenome	Schilddrüsen-Dysfunktionen
	FSH / LH-sezernierende Adenome	Hypergonadismus (selten)

1.4.4 Klinisch-multidisziplinäre Klassifikation

Aufgrund der Kontroversität um die Bezeichnung PitNET und des bisherigen Fehlens einer umfassenden Klassifikation zur Prognose- und Therapieeinschätzung der hypophysären Adenome wurde kürzlich durch einen internationalen Expertenworkshop eine klinisch-multidisziplinäre Klassifikation vorgeschlagen, um Krankheitsschwere, Prognose und Therapieansprechen zu beurteilen. Hierin werden sowohl klinische, genetische, biochemische, radiologische, pathologische und molekularbiologische Informationen von Hypophysenadenomen berücksichtigt. Diese Risikoeinschätzung bzw. dieses Grading kann sowohl für nichtresezierte als auch zur prä- und postoperativen Beurteilung von resezierten Hypophysenadenomen verwendet werden.

Anhand der Kriterien von Phänotyp, sekretorischer Aktivität, Adenomgröße, Invasion, Histopathologie, Masseneffekte, hypophysärer Insuffizienz, Residualtumor und genetischer Syndrome erfolgt hiernach die Einteilung in 4

Grade von 0 bis 3. Die Eignung dieser vorgeschlagenen Klassifikation muss noch in prospektiven Studien validiert werden (Ho et al., 2024).

Tabelle 3: Risikofaktoren und Scores nach klinisch-multidisziplinärer Klassifikation von 2024

Darstellung für resezierte und nichtresezierte Hypophysenadenome modifiziert nach (Ho et al., 2024); TSH = Thyreotropin, X = anwendbar

Risikofaktor	Risikoscore	Keine OP	Post-OP
Phänotyp	0 = Inaktivität, Prolaktinom, 1 = Akromegalie, TSH-Sekretion, 2 = Morbus Cushing	X	X
Sekretorischer Status	0 = normal / biochemische Kontrolle, 1 = erhöht	X	X
Adenomgröße	0 = Mikro-, 1 = Makro-, 2 = Gigantadenom	X	X
Invasion	0 = fehlend, 1 = Knosp-Grad 3 oder 4	X	X
Histopathologie	1 = Hochrisikosubtyp, 1 = erhöhte Proliferation		X
Masseneffekte	0 = fehlend, 1 = Gesichtsfelddefekte, Gesichtsnervnlähmung, Liquorleck	X	X
Hypophyseninsuffizienz	0 = fehlend, 1 = partiell, 2 = schwer	X	X
Residualtumor	0 = fehlend, 1 = vorhanden		X
Genetische Syndrome	0 = fehlend, 1 = vorhanden	X	X

1.5 Epidemiologie von Hypophysenadenomen

Nach Metaanalysen unterschiedlicher Autopsie- und Bildgebungsstudien besteht in der Gesamtbevölkerung eine hohe Prävalenz asymptomatischer Hypophysenadenome von 10 – 16,7 % (Molitch, 2014, Ezzat et al., 2004). Adenome, die per Zufallsbefund entdeckt werden und aufgrund ihrer Hormoninaktivität, geringen Größe und fehlendem bzw. geringem Wachstum keine klinischen Symptome verursachen, werden auch Inzidentalome genannt (Molitch, 2008).

In einer Metaanalyse populationsbasierter Studien klinisch auffälliger Hypophysenadenome ergab sich eine im Vergleich deutlich geringere Prävalenz von ca. 0,1% in der Gesamtbevölkerung bei einer jährlichen Inzidenzrate von 5,1 / 100 000 Personenjahren (Daly and Beckers, 2020).

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 51 Jahren. Mit steigendem Alter ist eine deutliche Zunahme der Inzidenzrate von 3,64 / 100 000 im Altersbereich von

15 – 39 Jahren auf 7,49 / 100 000 im Altersbereich über 65 Jahren zu beobachten (Ostrom et al., 2023).

Insgesamt besitzen Frauen im Vergleich zu Männern eine erhöhte Prävalenz (68,4%) für Hypophysenadenome. Frauen zeigen insbesondere ein gehäuftes Auftreten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr mit vorherrschender Inzidenz für PRL-, GH- und ACTH-sezernierende Mikroadenome. Männer weisen dagegen vor allem hormoninaktive Makroadenome auf, mit einem gehäuften Erkrankungsalter zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. In der Gesamtzahl der Studien ist das Verhältnis von Mikro- zu Makroadenomen mit einem Anteil an Makroadenomen von 47,8 % relativ ausgewogen (Mete et al., 2018, Daly and Beckers, 2020).

Hormonaktive Adenome machen einen Gesamtanteil von 70 % aller Hypophysenadenome aus. PRL-sezernierende Adenome treten mit 53 % am häufigsten auf. Hormoninaktive Adenome (HIHA) bilden mit einem Gesamtanteil von 30,5 % die zweithäufigste Gruppe. Hiernach sind die GH-sezernierenden Adenome mit 11,8 % vorzufinden, gefolgt von ACTH-sezernierenden Adenomen mit 4,4 %. TSH- sowie FSH / LH-sezernierende Adenome gehören mit einem Anteil von unter 1 % zu einer Rarität (Daly and Beckers, 2020).

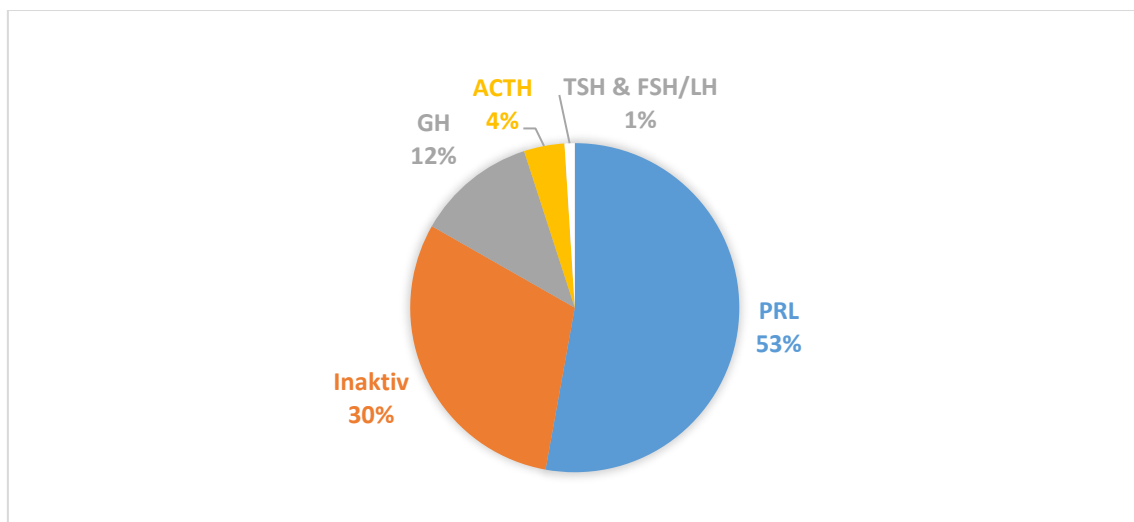


Abbildung 3: Verteilung klinisch bestätigter Hypophysenadenome

Anteile der jeweiligen Subtypen an klinisch bestätigten Hypophysenadenomen in der Bevölkerung nach (Daly and Beckers, 2020)

Immunhistochemisch bestehen inaktive Adenome zum Großteil aus Adenomen einer normalerweise hormonaktiven Ziellinie. Hiervon sind gonadotrope Adenome mit 58 % – 73 % die häufigsten aller HIHA, gefolgt von stillen corticotropen Adenomen mit 16,1 % – 21 %. Null-Zell-Adenome machen nur 1,2 % – 7,4 % aller hormoninaktiven Adenome aus (Nishioka et al., 2015, Chatrath et al., 2022) und werden im Rahmen der besseren Klassifikationsmöglichkeiten zunehmend seltener (Lenders et al., 2021).

In neusten epidemiologischen Studien chirurgisch resezierter und histopathologisch klassifizierter Hypophysenadenome besitzen gonadotrope Adenome (SF1-Linie) mit 37,6 % – 42,5 % den größten Anteil, gefolgt von Adenomen der Pit1-Linie mit 29,9 % – 36,7 % und der TPIT-Linie mit 17,1%. Plurihormonelle Adenome sind mit 0,5 % – 0,7 % selten (Mete et al., 2018, Saeger and Koch, 2021).

Setzt man die Daten der populationsbasierten Studien ins Verhältnis der Prävalenzstudien aus Autopsien und Bildgebungen, so gelangen von allen Hypophysenadenomen der Gesamtbevölkerung nur ca. 0,5 % in medizinische Behandlung (Dekkers et al., 2020). Von diesen Adenomen erfolgt bei etwa 45 % die chirurgische Resektion. Hiervon besitzen 14,2 % ein invasives und ca. 2 % ein aggressives Verhalten. Hypophysenkarzinome machen ca. 0,25 % aller resezierten Hypophysenadenome aus (Melmed et al., 2022).

1.6 Aggressivität / Malignität von Hypophysenadenomen

Obwohl die Mehrzahl aller Hypophysenadenome ein benignes Verhalten aufweist, ist dennoch bei manchen Adenomen ein aggressives Verhalten mit Invasion der umliegenden Strukturen und mehrfacher Rekurrenz trotz chirurgischer oder medikamentöser Behandlung möglich (Melmed et al., 2022).

1.6.1 Invasive Hypophysenadenome

Invasive Hypophysenadenome sind definiert durch radiologisch und operativ festgestelltes lokales Einwachsen in Dura, Knochen und umliegendes Gewebe (Di Ieva et al., 2014). In zahlreichen Studien chirurgisch resezierter Adenome wird eine unterschiedliche Prävalenz der Invasivität von ca. 15 – 45 %

beschrieben (Scheithauer et al., 1986, Meij et al., 2002, Trouillas et al., 2013, Raverot et al., 2017, Melmed et al., 2022).

Eine ausgeprägte Tumorinvasion, insbesondere des Sinus cavernosus, ist eine der Hauptursachen für inkomplette Resektion. Sie ist somit ein bedeutender prognostischer Faktor für Rekurrenz (Raverot et al., 2017, Asiola et al., 2019). Die reine Invasion der Dura mater ist hingegen jedoch nicht mit Rekurrenz assoziiert (Meij et al., 2002). Ebenfalls besteht keine Korrelation von Invasivität zu Proliferationsmarkern wie Ki-67 oder p53 (Grimm et al., 2019).

Allerdings ist Invasivität ein signifikanter Faktor, der wie auch erhöhte Proliferationsmarker zu aggressivem Verhalten der Adenome beitragen kann (Trouillas et al., 2013). Umgekehrt ist ein vorliegendes invasives Wachstum eines Adenoms jedoch nicht automatisch mit bestehendem aggressivem Verhalten gleichzusetzen. Viele invasive Adenome können trotz inadäquater Resektion ein benignes Verhalten mit guter Prognose aufweisen (Raverot et al., 2017).

1.6.2 Aggressive Hypophysenadenome

Aggressive Adenome stellen keine eigene Entität dar, sondern können aus allen Zelllinien der Adenohypophyse mit deren jeweiligen hormonellen Symptomatik hervorgehen (Burman et al., 2023). Sie präsentieren sich mit unterschiedlichen Verläufen. Ca. 60 % dieser Tumoren sind initial klinisch benigne und entwickeln erst im Verlauf ein aggressives Verhalten, während 40 % dieser Adenome von Beginn an ein aggressives Verhalten aufweisen (Burman et al., 2022).

Der genaue zugrundeliegende Pathomechanismus der Aggressivität ist bisher nicht verstanden. Man vermutet jedoch eine langfristige Akkumulation molekulargenetischer Modifikationen mit Umgehung der Seneszenz, resultierend in der Umwandlung von indolentem zu aggressivem Verhalten (Melmed et al., 2011, Sapochnik et al., 2017).

Die genaue Prävalenz aggressiver Adenome in der Gesamtbevölkerung ist unbekannt (Dekkers et al., 2020, Trouillas et al., 2020a). Die geschätzten Prävalenzen in chirurgisch resezierten Adenomen variieren in zahlreichen Studien von 0,5 % bis 31 % (Zada et al., 2011, Trouillas et al., 2013, Del Basso

De Caro et al., 2017, Ceccato et al., 2018, Dekkers et al., 2020, Saeger and Koch, 2021, Melmed et al., 2022).

Eine einheitliche Definition aggressiver Adenome existiert bisher nicht. Ebenfalls besteht bislang kein spezifischer morphologischer oder histologischer Marker zur verlässlichen Vorhersage von Tumorverhalten und Prognose (Melmed et al., 2022, Nishioka, 2023, Ho et al., 2024).

Nach den aktuellen Guidelines der European Society of Endocrinology (ESE) von 2018 definiert sich ein aggressives Adenom klinisch durch radiologisch invasives Verhalten mit ungewöhnlich schneller Wachstumsrate bzw. mit erneut relevantem Wachstum trotz optimal angewandter chirurgischer, medikamentöser und Strahlentherapie (Raverot et al., 2018).

Seit der WHO-Klassifikation 2017 werden Adenome mit vermehrtem Wachstum, häufiger Invasion und hohen Proliferationsindices, hinweisend auf ein potentiell aggressives Verhalten, als Hochrisikoadenome eingestuft. Spezifische Cut-Off-Werte für Proliferationsmarker werden jedoch nicht empfohlen (Lopes, 2017, Asa et al., 2022, Villa et al., 2023). Anhand dieser Kriterien wurden histologische „Hochrisiko-Subtypen“ benannt, wozu nach aktueller WHO-Klassifikation von 2022 das *spärlich granulierte somatotrope Adenom*, das *dicht granulierte laktotrope Adenom* in beiden Geschlechtern und das *spärlich granulierte laktotrope Adenom bei Männern* zählen. Weiter zählen hierzu das *Crooke-Zell-Adenom*, das *stille corticotrope Adenom* und der *unreife Pit1-Linien-Tumor* (Asa et al., 2022).

Zur Prognosebestimmung möglicher aggressiver Adenome wurde von Trouillas et al. 2013 eine 5-stufige klinisch-pathologische Klassifikation vorgeschlagen. Diese beruht auf histopathologischen Proliferationsmarkern (Proliferationsindex Ki-67 $\geq 3\%$, bestehender p53-Expression und Mitoseindex $> 2/10$ im Hauptgesichtsfeld) sowie morphometrischen Invasionsmarkern (Invasion von Sinus cavernosus oder Sinus sphenoidale). Bei Adenomen mit Grad 2b wird ein invasiver und proliferativer Tumor mit bis zu 12-fach erhöhtem Rezidiv- bzw. Progressionsrisiko angenommen. Die Wahrscheinlichkeit eines aggressiven Verhaltens mit schlechterer Prognose ist hierbei erhöht (Trouillas et al., 2013). Nach den ESE Guidelines 2018 wird diese Einstufung befürwortet (Raverot et al.,

2018). Diese Klassifikation gilt seither als relevanteste zur Vorhersage von Rezidiven (Asioli et al., 2019, Guaraldi et al., 2020, Ng et al., 2021, Nishioka, 2023, Calandrelli et al., 2024) und besitzt sogar prognostische Bedeutung für die Therapieansprache (Sahakian et al., 2022, Peixe et al., 2023).

Die frühzeitige Identifikation aggressiver Adenome ist von hoher klinischer Relevanz, da diese trotz fehlender Metastasierung mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert und somit von wichtiger Bedeutung für die weitere Therapieplanung und Nachsorge sind (Kasuki and Raverot, 2020). Im Vergleich zur Nachsorge von nicht-aggressiven Adenomen werden hier engmaschigere radiologische und endokrinologische Verlaufskontrollen empfohlen, welche lebenslang beibehalten werden sollten (Raverot et al., 2018).

1.6.3 Hypophysenkarzinome / Metastasierendes PitNET

Mit einem Anteil von 0,12 – 0,4 % aller chirurgisch resezierten Tumoren der Hypophyse sind Hypophysenkarzinome eine Rarität (Saeger et al., 2007, Alshaikh et al., 2019). Sie entstehen meist aus hormonaktiven Makroadenomen (Burman et al., 2022) und entstammen vor allem den corticotropen und laktotropen Zelllinien (Yoo et al., 2018).

Aufgrund großer Gemeinsamkeiten der Karzinome mit aggressiven Adenomen ist anzunehmen, dass es sich nicht um unterschiedliche Entitäten handelt. Aggressive Adenome scheinen vielmehr Tumoren mit malignem Potential ohne Metastasen darzustellen (Trouillas et al., 2018). In Karzinomen besteht im Vergleich ein meist massiv erhöhter Ki-67-Index (>10 %) sowie eine umfangreiche p53-Expression. Ebenfalls besitzen Karzinome vermehrt Mutationen der Gene ATRX und TP53 (Burman et al., 2023).

Bislang waren Hypophysenkarzinome durch das Auftreten von Metastasen definiert (Lloyd et al., 2017). Nach der neuen WHO-Klassifikation von 2022 erfolgte deshalb die zusätzliche Bezeichnung um „*metastasierendes PitNET*“ (Asa et al., 2022). Bislang existieren keine Daten über bereits bestehende Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Adenoms. Das mediane Intervall von Erstdiagnose bis zum Auftreten von Metastasen beträgt 5 – 9 Jahre (Burman et al., 2023). Die Metastasierung erfolgt intraaxial über den

Subarachnoidalraum sowie über Lymph- und Blutgefäße in die extrakranialen Organe, vor allem in Leber und Knochen (Saeger and Koch, 2021). Der Wechsel eines bislang inaktiven zu einem hormonaktiven Adenom stellt ein Warnsignal eines aggressiven Tumors mit Metastaserisiko dar (McCormack et al., 2018).

1.7 Klinische Symptome

1.7.1 Masseneffekte: Lokale Effekte

Mit zunehmendem Adenomwachstum entstehen klinische Symptome durch Verdrängung, Kompression und eventueller Invasion des umliegenden Gewebes. Aufgrund der meist langsamen Größenzunahme werden diese Auswirkungen oft erst spät manifest (Rogers et al., 2014). Diese Masseneffekte stellen bei hormoninaktiven Adenomen die häufigste Symptomatik dar. Vorherrschende Symptome sind Sehstörungen, Kopfschmerzen sowie Hypophyseninsuffizienzen (Molitch, 2014, Freda et al., 2020).

Bei suprasellärer Ausbreitung kann das benachbarte Chiasma opticum durch das Adenom komprimiert werden, wodurch Gesichtsfeldausfälle bis hin zur bitemporalen Hemianopsie resultieren. Bei längerer und stärkerer Kompression des Chiasmas kann auch die Sehschärfe reduziert sein. Eine laterale Tumorexpansion komprimiert die im Sinus cavernosus verlaufenden Hirnnerven, resultierend in Augenmuskelparesen (Ophthalmoplegie) mit Doppelbildern (Diplopie) und Ptosis (Rogers et al., 2014, Weizenbaum et al., 2015).

Adenombedingte Kopfschmerzen weisen meist Charakteristiken primärer Kopfschmerzen auf, jedoch ohne eigene spezifische Qualität. Als Ursachen werden eine Dehnung der Dura mater, erhöhter intrasellärer Druck, hormonelle Auswirkungen des Adenoms und eine Kompression des N. ophthalmicus im Sinus cavernosus vermutet (Levy, 2011, Weizenbaum et al., 2015).

Seltenere Symptome sind nasaler Liquoraustritt (Grace et al., 2012) und die Hypophysenapoplexie. Bei letzterer entsteht aufgrund des rapiden Wachstums und von Gefäßfragilität eine akute Einblutung in das Adenom. Die Hypophysenapoplexie ist ein neurochirurgischer Notfall, der umgehend behandelt werden muss, da sie in einer akuten Hypophyseninsuffizienz mit erhöhter Mortalität münden kann. Die Apoplexie präsentiert sich akut mit

Donnerschlagkopfschmerzen und kann weiter mit Oculomotoriusparesen, Bewusstseins Einschränkungen sowie Sehstörungen bis hin zum Visusverlust einhergehen (Salenave et al., 2015).

Makroadenome komprimieren häufig den Hypophysenstiel mit Unterbrechung des hemmenden hypothalamischen Einflusses auf die hypophysäre Prolaktinsynthese. Dadurch können große Adenome ohne eigene Hormonproduktion eine *sekundäre Hyperprolaktinämie* hervorrufen, siehe 1.7.3 (Arafah et al., 2000).

1.7.2 Masseneffekte: Hypophyseninsuffizienz

Die Expansion des Adenoms in der knöchernen Sella turcica kann die gesunde Hypophyse und deren portalvenöse Blutversorgung durch den Hypophysenstiel komprimieren. Die hypophysäre Funktion wird hierdurch signifikant eingeschränkt bis hin zu einem Ausfall der Adenohypophyse, der sekundären Hypophyseninsuffizienz (Arafah et al., 2000). Die druckbedingte Insuffizienz der hypophysären Hormonachsen verursacht eine Reduktion bzw. ein Fehlen der physiologischen Hormonwirkungen (siehe 1.1.3). Je nach Kompressionsausmaß ergibt sich eine unterschiedlich starke Beeinträchtigung der jeweiligen Hormonexpression. Am häufigsten ist die GH-Sekretion betroffen, gefolgt von einer Verminderung der Gonadotropinsekretion. Die für die Stoffwechselfunktion elementaren Hormone TSH und ACTH fallen meist erst bei weit fortgeschrittener Kompression der Hypophyse aus (Molitch, 2014).

Wird die GH-Produktion im Kindesalter eingeschränkt, resultiert Minderwuchs. Bei Erwachsenen ist dagegen ein Verlust der Muskelmasse mit gleichzeitiger Körperfettzunahme zu beobachten. Durch das GH-Defizit verursachte Knochenmineralisierungsstörungen münden in einem erhöhten Osteoporose- und Frakturrisiko. Des Weiteren ist häufig das psychische Wohlbefinden reduziert (Higham et al., 2016).

Eine verminderte Sekretion von FSH und LH äußert sich in einem hypogonadotropen Hypogonadismus. Im Kindesalter kommt es dadurch zur verzögerten oder unvollständigen sexuellen Entwicklung. Prämenopausale Frauen leiden häufig unter Zyklusstörungen, Amenorrhö oder

Fertilitätsstörungen. Bei Männern ist oft ein erniedrigter Testosteronspiegel nachweisbar mit einhergehender Infertilität, erniedrigter Libido, reduzierter sekundärer Körperbehaarung und Gynäkomastie. Beide Geschlechter besitzen zusätzlich ein erhöhtes Osteoporoserisiko (Higham et al., 2016).

Bei einer Funktionsstörung der thyreotropen Hormonachse präsentieren sich Symptome einer zentralen Hypothyreose unter anderem mit Kälteintoleranz, kalter trockener Haut, Obstipationen, Bradykardie und Depression. Eine Struma tritt hierbei nicht auf. Die Symptome verlaufen häufig milder als bei der primären Schilddrüsenunterfunktion (Persani, 2012).

Eine Verminderung der Prolaktinsekretion äußert sich in fehlendem Brustwachstum in der Schwangerschaft und Agalaktie bei stillenden Müttern. Eine schwere Hypoprolaktinämie ist darüber hinaus auch ein verlässlicher Marker für eine schwere Hypophyseninsuffizienz (Mukherjee et al., 2003).

Das Hormondefizit von ACTH äußert sich in einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI), die je nach Intensität des hypophysären Ausfalls in einer akuten oder chronischen Form mündet. Die chronische NNRI präsentiert sich mit milden Symptomen wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Blässe und Gewichtsverlust, wohingegen bei der akuten NNRI schwerere Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Fieber und Schock dominieren, einhergehend mit erhöhter Mortalität (Higham et al., 2016).

1.7.3 Hormonhypersekretion der spezifischen Adenome

Durch Hormonhypersekretion der Adenome sind die jeweiligen Hormonwirkungen des Körpers pathologisch verstärkt. Sie können bereits in einer frühen Wachstumsphase der Adenome auftreten. Die Intensität der Symptome korreliert mit dem Ausmaß der entsprechenden Hormonsekretion. Je nach Zusammensetzung der Zellpopulation können auch gemischte Hormonwirkungen entstehen (Asa et al., 2022). Zur Übersicht werden die jeweiligen Hormonsyndrome einzeln kurz vorgestellt:

Das häufigste Hormonhypersekretionssyndrom ist die *Hyperprolaktinämie*, verursacht durch verstärkte Prolaktin-Ausschüttung laktotroper Adenome und

Masseneffekte. Die verstärkt hemmende Wirkung von Prolaktin auf die Gonadotropinsekretion verursacht einen hypogonadotropen Hypogonadismus mit unterschiedlichen Auswirkungen auf das jeweilige Geschlecht. Am häufigsten präsentiert sich dies bei jungen Frauen im gebärfähigen Alter mit Zyklusstörungen und Galaktorrhö ohne weitere Symptome (Mancini et al., 2008). Bei beiden Geschlechtern können Osteoporose, eine verminderte Libido, Infertilität und Galaktorrhö auftreten. Prämenopausale Frauen können zudem Zyklusstörungen, Oligomenorrhö und Amenorrhö entwickeln, Männer eine reduzierte sekundäre Körperbehaarung, Gynäkomastie und erektile Dysfunktion. Ebenfalls ist die Hyperprolaktinämie mit einem vermehrten Auftreten des metabolischen Syndroms assoziiert (Petersenn et al., 2023).

Somatotrope Adenome bewirken durch Überproduktion von GH und IGF-1 das Krankheitsbild der *Akromegalie*. Sofern die Wachstumsfugen des Körpers noch nicht geschlossen sind, wird bei Kindern und Jugendlichen Riesenwuchs (*Gigantismus*) verursacht. Durch die geschlossenen Wachstumsfugen bei Erwachsenen kommt es nur noch zu einem Wachstum der Akren, was zu einer Vergrößerung der Gesichtszüge (vergrößerte Nase, vorgewölbte Stirn, Überbiss, vergrößerter Zahnabstand) und Vergrößerung von Händen und Füßen führt. Aufgrund des schleichenden Beginns wird die Akromegalie häufig erst nach vielen Jahren bemerkt, wenn Handschuhe, Ringe oder Schuhe nicht mehr passen. In schweren chronisch-progressiven Formen kann sie auch zu vertebrealen und thorakalen Skelettdeformitäten führen (Colao et al., 2019). Die hormonellen Auswirkungen auf das Weichteilgewebe verursachen eine Vergrößerung der Haut und Stimmenvertiefung (Ben-Shlomo and Melmed, 2006). Weiter kommt es durch Makroglossie sowie Zunahme des Larynx- und Pharynxgewebes mit Verengung des oberen Atemwegs zum obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) (Davi and Giustina, 2012). Die durch GH gesteigerte Funktionsfähigkeit von Schweiß- und Talgdrüsen bewirkt oft eine Hyperhidrosis und fettige Haut. Hypertrichosis ist ebenfalls häufig (Ben-Shlomo and Melmed, 2006). Durch den bindegewebigen Umbau werden häufig ein beidseitiges Karpaltunnelsyndrom (Vouzouneraki et al., 2021) sowie schmerzhaftes Arthropathien durch Gewebe- und Knorpelhypertrophie verursacht

und führen bei fehlender Therapie häufig zu einer deutlichen funktionellen und im Verlauf irreversiblen Beeinträchtigung der Patienten. Weiter ist das Frakturrisiko, vor allem der Wirbelsäule, signifikant erhöht (Claessen et al., 2016). Neben Veränderungen von Knochen und Weichteilen kommt es zusätzlich zum Wachstum der Organe mit häufiger Strumabildung und Vergrößerung von Herz, Lungen, Leber, Milz, Nieren und Prostata (Melmed, 2006).

Durch Einfluss der Wachstumshormone auf Herz und Gefäße ist die arterielle Hypertonie eines der häufigsten Symptome (Vila et al., 2020). Aufgrund beschleunigter Atherosklerose ist das kardiovaskuläre Risiko bei Akromegalie durch endotheliale Dysfunktion, Schlafapnoe, Hypertonie und metabolische Veränderungen erhöht (Dineen et al., 2016). Eine erhöhte Prävalenz von koronaren Herzerkrankungen besteht bei Akromegalie jedoch nicht (Akutsu et al., 2010). Weitere kardiale Komorbiditäten bestehen in linksventrikulärer Hypertrophie, konzentrischer hypertropher oder diastolischer Kardiomyopathie, Herzklappenerkrankungen sowie Arrhythmien. Bei unterlassener Therapie besteht langfristig ein deutlich erhöhtes Risiko für Herzversagen (Kamenický et al., 2021). Aufgrund von Veränderungen der Atemmuskulatur und Verengung der kleinen Atemwege können pulmonale Störungen bis hin zur respiratorischen Insuffizienz entstehen (Pivonello et al., 2017). Die häufigsten metabolischen Komorbiditäten und Risikofaktoren sind durch die Hormonwirkung verursachte Insulinresistenz mit pathologischer Glucosetoleranz und erhöhtem Risiko für Diabetes mellitus sowie Dyslipidämien (Dineen et al., 2016). Als neoplastischer Effekt der Wachstumshormone besteht eine erhöhte Inzidenz von Kolonpolypen (Gonzalez et al., 2017). Ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome (Ochiai et al., 2020) als auch für weitere Malignome wird kontrovers diskutiert (Tönjes et al., 2023).

Die ACTH-Hypersekretion corticotroper Adenome führt zur Nebennierenstimulation und verursacht durch Hypercortisolismus das *Cushing-Syndrom* mit weitreichenden Auswirkungen auf Metabolismus, Immunsystem und Organfunktion. Klassische Symptome sind Hypertonie, pathologische Glucosetoleranz, Dyslipidämie, Gewichtszunahme und Fettverteilungsstörungen. Zudem besteht ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres und

thromboembolisches Risiko. Dermatologisch treten häufig auch Striae rubrae, Hautatrophien, Wundheilungsstörungen, Plethora und Ekchymosen auf. Neuropsychiatrisch können Depressionen, Stimmungsschwankungen, Angst, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen auftreten. Weitere wichtige Symptome sind Osteoporose, proximale Muskelschwäche und -atrophie durch die katabole Steroidwirkung sowie eine erhöhte Infektanfälligkeit durch Immunsuppression. ACTH fördert auch die Androgenproduktion in den Nebennieren, was bei Frauen zu Menstruationsstörungen, Hirsutismus und Virilismus führen kann (Pivonello et al., 2016, Nieman, 2018).

Thyreotrope Adenome können durch TSH-Hypersekretion eine *zentrale Hyperthyreose* verursachen, die zu Symptomen wie Unruhe, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Arrhythmien, Hypertonie, Tremor, Hyperhidrosis und Wärmeintoleranz führt. Zusätzlich können Alopezie, erhöhte Stuhlfrequenzen, Myopathien, Gewichtsabnahme und pathologische Glucosetoleranz auftreten (De Leo et al., 2016). Die trophische Wirkung des TSH führt zudem zur Strumabildung (Weintraub et al., 1999). Ein Risiko für Schilddrüsenkarzinome bei ausbleibender Therapie wird diskutiert (Perticone et al., 2015, De Herdt et al., 2021).

Gonadotrope Hypophysenadenome präsentieren sich aufgrund ihrer seltenen bzw. sehr geringen Hormonsekretion nur sporadisch mit klinischer Symptomatik. Relevant erhöhte Gonadotropin-Spiegel können jedoch bei prämenopausalen Frauen durch FSH eine *ovarielle Hyperstimulation* verursachen. Im Ovar bilden sich multiple dominante Follikel, oftmals einhergehend mit Zysten und erhöhten Serumöstrogenspiegeln. Daraus resultieren Zyklusstörungen mit Amenorrhö, Oligomenorrhö, spontanen vaginalen Blutungen und Infertilität bis hin zu einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom. Bei männlichen Patienten ist durch die trophische Wirkung erhöhter FSH-Spiegel eine Vergrößerung der Hoden möglich. Im präpubertären Alter können gonadotrope Adenome in beiden Geschlechtern zur *Frühreife* führen (Ntali et al., 2014).

1.8 Diagnostik

1.8.1 Endokrinologische Diagnostik

Die endokrinologische Diagnostik besteht aus einer gründlichen Anamnese mit körperlicher und labormedizinischer Untersuchung. Anhand der klinischen Manifestationen lassen sich bereits erste Schlüsse auf die beeinträchtigte Hormonachse ziehen. Die Bestimmung der Basalwerte von hypophysären und peripheren Hormonen gehört zur labortechnischen Basisdiagnostik. Hierzu gehören die Testungen auf Prolaktin, GH, IGF-1, ACTH, Cortisol, TSH, T3, T4, LH, FSH, Testosteron und Östradiol. In Gesamtschau kann somit eine Über- oder Unterfunktion der jeweiligen Hormonachse nachgewiesen werden. Für manche Hormonsysteme ist die Basistestung bereits ausreichend, um eine Störung der Hypophysenfunktion direkt zu diagnostizieren. Anderweitig müssen diese durch Stimulations- und Hemmtests ergänzt werden (Molitch, 2017).

Ein erhöhter Prolaktinspiegel über 200 ng/ml deutet auf ein *Prolaktinom* hin und korreliert mit der Adenomgröße. Bei geringer Adenomgröße sind auch niedrigere Hormonspiegel möglich. Hierbei sollten weitere Differentialdiagnosen wie Schwangerschaft, Stress, medikamentöse Nebenwirkungen, Nierenversagen, Lebererkrankungen, Hypothyreose und die sekundäre Hyperprolaktinämie durch Hypophysenstielkompression abgeklärt werden (Petersenn et al., 2023).

Die *Akromegalie* wird endokrinologisch durch erhöhte altersspezifische Werte von IGF-1 in der Basisdiagnostik nachgewiesen. Aktuelle Konsensusempfehlungen schlagen bei typischen klinischen Symptomen ein mehr als 1,3-fach erhöhtes IGF-1 der altersspezifischen Obergrenze zur Diagnosesicherung vor. Nüchternspiegel von GH sind zur Diagnose nicht mehr notwendig. In nicht eindeutigen Fällen kann die Diagnose durch wiederholte IGF-1-Testung oder unzureichender GH-Suppression ($> 0,4 \mu\text{g/L}$ in neueren ultrasensitive Assays) in einem oralen Glucose-Toleranz-Test (OGTT) von 75 g Glucose bestätigt werden (Giustina et al., 2024). Neuere Marker wie das Insulin-like Growth Factor-binding Protein 3 (IGF-BP3), die säurelabile Untereinheit (ALS) und soluble Klotho (sKL), werden bislang in Einzelfällen, jedoch nicht in der Routinediagnostik verwendet (Fleseriu et al., 2021b, Giustina et al., 2024).

In der Diagnostik des hypophysären *Cushing-Syndroms* wird initial der Hypercortisolismus durch wiederholt erhöhte freie Cortisolspiegel im mitternächtlichen Speichel, im 24-Stunden-Urin oder einem negativen niedrigdosierten Dexamethason-Hemmtest festgestellt. Bei positiven Ergebnissen sollte der Ausschluss eines Pseudo-Cushing-Syndroms und einer adrenalen Genese erfolgen. Sind Plasma-ACTH und Cortisol durch einen CRH-Stimulationstest steigerbar und lässt sich der Cortisolspiegel durch einen hochdosierten Dexamethason-Hemmtest senken, ist eine zentrale ACTH-Produktion nachgewiesen (Fleseriu et al., 2021a).

TSH-sezernierende Adenome weisen in der Basisdiagnostik erhöhte Werte für freies T3 und T4 auf. Im Gegensatz zur primären Hyperthyreose ist der TSH-Spiegel normal bis erhöht. Zusätzlich hinweisgebend ist ein erhöhter Spiegel der freien α -Untereinheit, der vor allem bei thyreotropen Makroadenomen erhöht ist (Beck-Peccoz et al., 2019).

Für *hormonaktive gonadotrope Adenome* fällt die endokrinologische Diagnostik in den jeweiligen Geschlechtern unterschiedlich aus. Männer weisen im Serum für FSH meist erhöhte Werte auf. LH stellt sich entweder normal mit erniedrigtem Testosteron oder erhöht mit ebenfalls erhöhtem Testosteron dar. Prämenopausale Frauen weisen ein erhöhtes Östradiol im Serum sowie ein meist erhöhtes FSH und supprimiertes bis normales LH auf. Aufgrund der physiologisch erhöhten Gonadotropine ist die hormonelle Diagnostik bei postmenopausalen Frauen erschwert (Drummond et al., 2018).

1.8.2 Radiologische Diagnostik

Die kontrastmittelgestützte MRT-Bildgebung des Schädels mit kombinierter T1- und T2-Gewichtung stellt den Goldstandard der radiologischen Abklärung eines Hypophysenadenoms dar. Eine MRT ist bei Symptomen indiziert, die eine selläre Raumforderung vermuten lassen, sowie bei nachgewiesenen endokrinen Funktionsstörungen der Hypophyse. Neben Größe und Morphologie des Adenoms lassen sich Beteiligungen benachbarter Strukturen nachweisen, wie der Verdrängung der Hypophyse, das Ausmaß einer Kompression des Chiasma opticums oder einer Invasion des Sinus cavernosus. Neben der primären

Diagnostik ermöglicht die MRT-Bildgebung die Planung des chirurgischen Zugangs und das Ausmaß der Operation, abhängig von Größe und Struktur des Adenoms. Postoperativ kann mittels MRT die Vollständigkeit der chirurgischen Resektion beurteilt und im weiteren Verlauf eine eventuelle Rezidiv festgestellt sowie weitere Therapien geplant werden. In diagnostisch unklaren Fällen kann die MRT zusätzlich um funktionelle Bildgebungen wie Szintigraphie oder PET ergänzt werden (Bashari et al., 2019).

1.8.3 Ophthalmologische Diagnostik

Bei Visusbeschwerden oder suprasellärer Ausbreitung des Adenoms mit Risiko einer Komprimierung des Sehnervs bzw. des Chiasma opticum ist eine augenärztliche Untersuchung indiziert (Deutschbein et al., 2021). Diese umfasst Visusbestimmung, Gesichtsfelduntersuchung (Perimetrie), Prüfung der Oculomotorik, Spiegelung des Augenhintergrundes und die optische Kohärenztomographie. Der Nachweis einer Opticusatrophie ist ein Hinweis auf eine bereits länger andauernde Kompression des Sehnervs. Häufig lassen sich perimetrisch Gesichtsfeldausfälle feststellen, die bei bis dato asymptomatischen Patienten nicht aufgefallen waren (Molitch, 2008, Newman et al., 2016).

1.8.4 Genetische Diagnostik

Bestehen neben einem Hypophysenadenom noch weitere Tumoren bzw. existieren innerhalb der Familie mehrere hypophysäre Adenome oder erfolgt die Erstdiagnose eines Hypophysenadenoms vor dem 30. Lebensjahr, muss eine Keimbahnmutation erwogen werden (siehe 1.3). In diesen Fällen sollte eine Vorstellung zur genetischen Beratung und ggf. zur weiteren genetischen Diagnostik erfolgen (Iacovazzo et al., 2017).

1.9 Therapie

Die Therapie von Hypophysenadenomen ist abhängig von Subtyp, Größe, Aggressivität und klinischer Symptomatik der jeweiligen Tumoren. Ziele sind die klinische Remission endokriner Überfunktion, die Wiederherstellung der physiologischen Hypophysenfunktion und das Beseitigen von Symptomen, die durch Masseneffekte entstanden sind (Couldwell, 2004). Hierzu gehören die transssphenoidale chirurgische Resektion, Radiotherapie und medikamentöse Therapien. Je nach Adenomart können aufeinanderfolgende oder kombinierte Therapieansätze erforderlich sein (Melmed, 2020).

1.9.1 Chirurgische Therapie

Das Ziel der chirurgischen Resektion ist die komplette Entfernung des Adenoms unter Erhaltung des gesunden funktionsfähigen Hypophysengewebes (Couldwell, 2004). Sie bildet den Goldstandard bei größtenprogredienten und symptomatischen hormoninaktiven sowie bei hormonsezernierenden Adenomen. Einzig Prolaktinome werden gleichwertig zur operativen Resektion als Erstlinientherapie medikamentös behandelt (Petersenn et al., 2023).

90 % bis 95 % aller Hypophysenadenome können über einen transssphenoidalen Zugang reseziert werden (Honegger et al., 2007, Pratheesh et al., 2013). Beginnend mit der Präparation des Zugangswegs zum hinteren oberen Nasenbereich wird hierbei das Nasenseptum temporär durch ein Speculum zur Gegenseite verlagert. Es ermöglicht den Zugang zum Eingang des Sinus sphenoidalis. Nach Eröffnung des Sinus sphenoidalis werden Vorderwand und Boden der Sella turcica sichtbar. Durch Resektion des Sellabodens und Eröffnung der basalen Dura mater lässt sich die Hypophyse erreichen. Anschließend wird das Adenom mit Mikroinstrumenten sowie Küretten reseziert und die lateralen Grenzen der Hypophyse inspiziert. Im Falle eines erhöhten operativen Liquorflusses kann zur Vermeidung eines Liquorlecks ein Interponat der Fascia lata aus dem lateralen Oberschenkel eingesetzt werden (Griffith and Veerapen, 1987, Hardesty et al., 2015).

Neben der mikrochirurgischen stellt die endoskopische transssphenoidale Operationstechnik eine wichtige Alternative dar. Seit der Erstbeschreibung (Jho

and Carrau, 1997) hat die endoskopische transsphenoidale Resektion seitdem zunehmend an Bedeutung gewonnen (Swearingen, 2012). Hierbei wird eine endoskopische Optik durch die Nase im Sinus sphenoidalis platziert. Dies ermöglicht eine bessere Darstellung des Operationsfeldes mitsamt den umgebenden Strukturen (Hardesty et al., 2015).

Der transkranielle Zugang mit Kraniotomie wird nur noch in seltenen Fällen zur Adenomresektion bei sehr großen nach supra- und parasellär wachsenden Adenomen angewandt (Pratheesh et al., 2013).

Ergänzend zu den genannten Operationstechniken steht der modernen Hypophysenchirurgie die intraoperative Neuronavigation zur Verfügung. Anhand von Daten der präoperativen Bildgebung lassen sich so Tumorgrenzen und wichtige anatomische Strukturen während der Resektion besser erkennen. Daraus resultiert eine verminderte Radikalität des Eingriffs bei gleichzeitiger Reduktion chirurgischer Risiken (Lasio et al., 2002). Eine neue zusätzlich unterstützende Methodik ist die Implementation der Neuronavigation via Augmented Reality. Hierbei wird sowohl die genaue Orientierung als auch die Einblendung des Tumors sowie umliegender anatomischer Strukturen aus der präoperativen Bildgebung im Blickfeld des Mikroskops bzw. Endoskops in Echtzeit ermöglicht (Thavarajasingam et al., 2022).

Durch intraoperative MRT kann das Resektionsausmaß zusätzlich verbessert werden. Sie erlaubt es, während der OP die Vollständigkeit der Resektion zu beurteilen und gegebenenfalls Nachresektionen vorzunehmen (Pala et al., 2022). Zu wichtigen Prädiktoren einer vollständigen Resektion gehören die Erfahrung des Operateurs, eine geringe Adenomgröße und postoperativ niedrige Hormonspiegel eines sezernierenden Adenoms. Ursachen postoperativer Tumorpersistenz und Rekurrenz sind inkomplette Resektion, meist aufgrund nicht erreichbarer Tumoranteile im Sinus cavernosus, und das Verbleiben einzelner weniger Adenomzellen (Melmed, 2020).

Komplikationen der transsphenoidalen Chirurgie sind selten, jedoch abhängig von der Erfahrung des Operateurs. Die häufigsten sind postoperativ neu aufgetretene Hypophyseninsuffizienz, Diabetes insipidus, postoperative Hyponatriämie durch inadäquate ADH-Sekretion, Liquorleckage, Meningitis,

Verletzung der A. carotis interna oder des zentralen Nervensystems sowie Ophthalmoplegien (Berker et al., 2012, Halvorsen et al., 2014). Die Mortalitätsrate der transsphenoidalen Chirurgie beträgt 0,4 % (Honegger and Grimm, 2018).

1.9.2 Medikamentöse Therapie

Viele Adenome weisen Somatostatin- (SSTR) und Dopaminrezeptoren auf und sind dadurch empfänglich für Somatostatinanaloga und Dopaminagonisten (Hofland et al., 2010).

Dopaminagonisten hemmen die Prolaktinsynthese über D2-Rezeptoren der Adenome. Als einzige Adenomart werden Prolaktinome neben der chirurgischen Therapie erfolgreich primär medikamentös behandelt. Cabergolin zeigt hierbei die ausgeprägtesten Effekte (Petersenn et al., 2023).

Unter den restlichen Hypophysenadenomen gehören medikamentöse Therapien aufgrund der deutlich geringeren Effektivität zur zweiten und dritten Wahl. Sie werden bei unzureichendem Erfolg und Kontraindikationen chirurgischer und ggf. radiotherapeutischer Maßnahmen eingesetzt (Molitch, 2017). Hormoninaktive Adenome können aufgrund oft vermehrter Expression von Dopaminrezeptoren adjuvant mit Dopaminagonisten behandelt werden (Deutschbein et al., 2021). TSH-sezernierende Adenome sind durch SSTR2- und SSTR5-Expression oft für Somatostatinanaloga sensibel (De Herdt et al., 2021).

Somatostatinanaloga bewirken durch Bindung an häufig exprimierte SSTR der Adenome eine Größenreduktion. Somatotrope Adenome exprimieren meist verschiedene Somatostatinrezeptoren (am häufigsten SSTR2 und SSTR5). Bei diesen Adenomen wird zusätzlich eine Hemmung der GH-Expression durch die Somatostatinanaloga erreicht (Gadelha et al., 2021). Hierzu gehören Analoga der ersten Generation wie Octreotid, Lanreotid oder der zweiten Generation wie Pasireotid. Letzteres wird trotz stärkerer Wirksamkeit aufgrund seines Nebenwirkungsprofils mit erhöhtem Diabetesrisiko erst als medikamentöse Zweitlinientherapie eingesetzt (Melmed et al., 2018). Weitere neuere Somatostatinanaloga wie Paltusotin und Veldoreotid befinden sich aktuell in klinischer Prüfung (Brunetti et al., 2022). Zusätzlich kann bei somatotropen

Adenomen Pegvisomant als peripherer GH-Rezeptor-Blocker durch hepatische IGF-Synthesehemmung zur Normalisierung der IGF-1-Spiegel eingesetzt werden. Eine Hemmung des Adenomwachstums erfolgt jedoch nicht (Giustina et al., 2023).

Die medikamentöse Therapie des Cushing-Syndroms erfolgt meist als Zweitlinientherapie zur Behandlung eines weiterbestehenden Hypercortisolismus. Hierzu werden primär Inhibitoren der Nebennierensteroidsynthese eingesetzt. Somatostatinanaloga als auch Dopaminrezeptoragonisten sowie Glucoserezeptorantagonisten können ebenfalls zur medikamentösen Therapie verwendet werden (Fleseriu et al., 2021a). Steroidsynthesehemmer der Nebenniere werden zum Senken des Cortisolspiegels eingesetzt. Eine direkte therapeutische Auswirkung auf das Adenom erfolgt jedoch nicht. Gängige Wirkstoffe sind Ketoconazol, Metyrapon, Mitotan als auch das neuere Osilodrostat. Etomidate kann in schweren Fällen als intravenöse Medikation eingesetzt werden (Castinetti et al., 2021). Mifepriston wird als Glucocorticoidrezeptorblocker auf peripherer Zellebene zur Symptomkontrolle bei Patienten mit Diabetes und assoziierter Gewichtszunahme eingesetzt (Fleseriu et al., 2021a).

Aggressive Hypophysenadenome, die auf keine konventionelle Therapie ansprechen, werden als Erstlinientherapie mit dem Chemotherapeutikum Temozolomid behandelt (Raverot et al., 2018). Die Therapiesensibilität dieser Tumoren beträgt ca. 40 %. Rezidive unter bestehender bzw. nach Therapie mit TMZ sind jedoch häufig. Der Langzeiterfolg ist oft limitiert. Bei rapider Progression unter TMZ wird die Kombination mit Radiotherapie nach dem Stupp-Protokoll empfohlen (Raverot et al., 2018, Burman et al., 2022). Immuncheckpoint-Inhibitoren werden nach TMZ derzeit als Zweitlinientherapie verwendet. Hierzu gehören Anti-CTLA-4-Antikörper wie Ipilimumab und Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper wie Nivolumab oder Pembrolizumab. Ebenso konnten Angiogeneseinhibitoren gegen VEGF wie Bevacizumab ein partielles Ansprechen erreichen, weswegen diese ebenfalls eine Option nach Versagen von TMZ darstellen (Raverot et al., 2021, Burman et al., 2022, Feola et al., 2022).

Weitere zielgerichtete Tumorthérapien wie Tyrosinkinaseinhibitoren und Everolimus als mTor-Inhibitor zeigten bislang nur eine eingeschränkte Wirksamkeit (Ng et al., 2021, Raverot et al., 2021).

Eine Peptidrezeptorradiotherapie (PRRT) durch radionuklidmarkierte Somatostatinanaloga, welche bei anderen neuroendokrinen Tumoren bereits als Zweitlinientherapie etabliert ist, zeigte in Hypophysenadenomen bislang nur einen limitierten Erfolg (Burman et al., 2022).

1.9.3 Radiologische Therapie

Die Strahlentherapie kommt bei Hypophysenadenomen in der Regel als zweite oder dritte Wahl zum Einsatz. Sie kann ergänzend als adjuvante Therapie oder bei fehlendem Ansprechen auf chirurgische und medikamentöse Behandlungen angewandt werden. Eine primäre Radiotherapie wird aufgrund der spät eintretenden Wirkung nur in Ausnahmefällen eingesetzt, wenn sonstige Therapien kontraindiziert oder nicht möglich sind. Angesichts des verzögerten Effekts werden Radiotherapien bei hormonellen Symptomen häufig vorübergehend mit antisekretorischen Medikamenten kombiniert (Kowalchuk et al., 2023).

Die stereotaktische Radiotherapie mittels Gamma Knife oder Cyberknife ist derzeit die Radiotherapie der Wahl bei einer lokalen Tumorkontrollrate von über 90 % (Kowalchuk et al., 2023). Hierbei handelt es sich um eine einmalige, bei großen Adenomen teilweise auch fraktionierte, hoch dosierte Bestrahlung des Tumorgebiets. Abhängig von der hormonellen Aktivität werden inaktive Adenome mit 14 bis 16 Gy (Kotecha et al., 2019) und aktive Adenome mit 16 bis 22 Gy bestrahlt (Minniti and Flickinger, 2019). Ein ausreichender Abstand zu sensiblen Strukturen wie dem Chiasma opticum ist jedoch obligat. Bei großen Adenomen mit dichter Nähe zu diesen Strukturen, insbesondere bei Vorliegen diffuser Infiltration oder Ummantelung, ist die stereotaktische Radiotherapie kontraindiziert (Deutschbein et al., 2021).

Diese Fälle werden dagegen vermehrt einer fraktionierten niedrigdosierten Bestrahlung über einen längeren Zeitraum unterzogen. Die Gesamtdosis beträgt hierbei 45 bis 54 Gy in Dosen von 1,8 bis 2 Gy über einen Zeitraum von 5 bis 6

Wochen. Im Vergleich zur hochdosierten Radiochirurgie tritt die Wirkung auf Adenomgröße und hormoneller Funktion verzögerter auf (Ding et al., 2014).

Beide Formen der Strahlentherapie beinhalten ein hohes Risiko für die langfristige Entwicklung einer Hypophyseninsuffizienz. In einem Zeitraum von 10 bis 20 Jahren tritt diese bei klinisch hormoninaktiven Adenomen in bis zu 40 % (Brada et al., 1993) der Fälle auf. Neuere Metaanalysen ergaben in stereotaktisch bestrahlten Patienten ein geringeres Risiko von 21 % (Kotecha et al., 2019). Dies erfordert eine langfristig notwendige endokrinologische Nachbeobachtung und falls nötig die lebenslange Hormonsubstitution (Ding et al., 2014). Die zweithäufigste Komplikation von Strahlentherapien der Hypophyse sind Neuropathien des N. opticus und der oculomotorischen Hirnnerven III, IV und VI, die in unter 5 % aller Fälle auftreten (Minniti and Flickinger, 2019).

1.9.4 Watchful Waiting / Wait and Scan

Hypophysenadenome, vor allem Inzidentalome, die weder eine hormonelle Hypersekretion oder Masseneffekte durch Kompression benachbarter Strukturen aufweisen, können in regelmäßigen Abständen auf Wachstum und Auftreten von Symptomen evaluiert werden (*Watchful Waiting* oder *Wait and Scan*).

Mikroadenome erhalten ein Jahr nach Diagnosestellung eine endokrinologische Diagnostik sowie MRT-Bildgebung mit ein- bis zweijährlicher Wiederholung für die folgenden drei Jahre. Bei Makroadenomen werden 3 bis 6 Monate nach Diagnosestellung erneute endokrinologische Kontrollen sowie eine MRT-Bildgebung durchgeführt. Diese erfolgen in jährlichen Abständen über einen Zeitraum von drei Jahren. Zusätzlich sollte bei Adenomkontakt zur Sehbahn eine ophthalmologische Verlaufskontrolle erfolgen. Bei stabilen und unauffälligen Befunden können die nachfolgenden Kontrollintervalle ausgedehnt werden.

Stellen sich im Verlauf Symptome oder Hinweise in der MRT-Bildgebung dar, die auf eine Progredienz des Tumors hindeuten, müssen weitere diagnostische und gegebenenfalls therapeutische Schritte ergriffen werden (Freda et al., 2011, Deutschbein et al., 2021).

1.10 Prognose und Mortalität

Die Prognose von Hypophysenadenomen ist abhängig von diversen Faktoren, wie Subtyp, klinischer Symptomatik, Aggressivität und Therapieansprache (Sherlock et al., 2010).

Unter Prolaktinomen ist die Mortalitätsrate im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht erhöht (Oh et al., 2021). Hypophyseninsuffizienzen verursachen vor allem bei hormoninaktiven Adenomen eine vermehrte Mortalität (Jasim et al., 2017). Erhöhte kardiovaskuläre Risikofaktoren tragen insbesondere bei corticotropen und thyreotropen Adenomen entscheidend zu einer erhöhten Mortalitätsrate bei (Oh et al., 2021). Für das hypophysäre Cushing-Syndrom zeigt sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine deutlich erhöhte Mortalität um den Faktor 1,61 – 2,5 (Clayton et al., 2016, Ragnarsson et al., 2019). Aggressive Hypophysenadenome besitzen ab Diagnosestellung ein medianes Überleben von 17,2 Jahren und Hypophysenkarzinome 11,3 Jahre (Burman et al., 2022). Für Hypophysenkarzinome besteht zudem eine Mortalitätsrate von ca. 50 % (Yoo et al., 2018).

1.11 Somatotrope Adenome / PitNETs

Eine Gruppe der in dieser Arbeit untersuchten Hypophysenadenome sind die somatotropen Adenome mit den Subgruppen der dicht granulierten (DGSA) und spärlich granulierten somatotropen Adenome (SGSA). Somatotrope Adenome sind hauptsächlich hormonaktiv mit der Hypersekretion von GH. Erhöhte Spiegel von GH und IGF-1 führen zu ausgeprägten metabolischen und somatischen Symptomen mit dem Gesamtbild der Akromegalie (siehe 1.7.3). Je nach Adenomgröße sind auch lokale Masseneffekte und Hypophyseninsuffizienzen häufige Symptome bei Erstdiagnose (Fleseriu et al., 2022).

1.11.1 Somatotrope Adenome – Epidemiologie

Somatotrope Adenome machen mit 11,8 % die dritthäufigste Entität aller klinisch relevanten Adenome aus (Daly and Beckers, 2020). Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung beträgt 0,0059 % bei einer Inzidenz von 0,38 / 100 000 Personenjahren (Crisafulli et al., 2021). Das mittlere Erkrankungsalter liegt

zwischen 40 und 50 Jahren (Lavrentaki et al., 2017, Arnardóttir et al., 2022). Die Geschlechterprävalenz ist bei Frauen mit einem Anteil von 53,9 % leicht erhöht. Im Vergleich zu Frauen wird bei Männern die Diagnose meist früher gestellt, mit einem Median von 4,5 Jahren (Lenders et al., 2020).

Zu den häufigsten zur Erstdiagnose führenden Symptomen gehören die Größenzunahme der Akren und Vergrößerung der Gesichtszüge. Aufgrund der schleichend einsetzenden Symptome erfolgt die Diagnosestellung meist mit einer Verzögerung von 5 bis 10 Jahren (Lavrentaki et al., 2017, Esposito et al., 2020). Dies führt zu einem erhöhten Risiko für Komorbiditäten, insbesondere des kardiovaskulären Risikos (Tönjes et al., 2023). Die häufigsten Symptome der Akromegalie sind in Tabelle 4 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Diagnose bestehen aufgrund der Diagnoseverzögerung in $\frac{2}{3}$ der Fälle bereits Makroadenome (Lavrentaki et al., 2017, Arnardóttir et al., 2022). Aufgrund dessen liegen hierbei bereits häufig lokale Masseneffekte und Hypophyseninsuffizienzen sowie vermehrte kardiovaskuläre Komorbiditäten vor, was mit reduziertem Therapieansprechen und erhöhter Mortalität einhergeht (Esposito et al., 2020).

Tabelle 4: Überblick der häufigsten Akromegaliasymptome

Darstellung betroffener Organsysteme mit jeweiliger Symptomatik, modifiziert nach (Tönjes et al., 2023)

Betroffenes System	Klinische Symptomatik
Knochen / Gelenke	Großwuchs, Vergrößerung der Akren, Vergrößerung der Gesichtszüge, Prognathie, Karpaltunnelsyndrom, Arthropathien, Frakturneigung
Herz / Gefäße	Arterielle Hypertonie, Arrhythmien, linksventrikuläre Hypertrophie, Kardiomyopathien
Atemwege	Makroglossie, Obstruktive Schlafapnoe
Schilddrüse	Struma
Colon	Polypen
Haut	Hyperhidrosis, Hypertrichosis
Stoffwechsel	Gestörte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, Dyslipidämie

1.11.2 Somatotrope Adenome – Pathogenese

Wie bei allen Hypophysenadenomen ist die genaue Pathogenese des Großteils der somatotropen Adenome bislang weiterhin ungeklärt (Tönjes et al., 2023). Eine häufige somatische Mutation dieser Adenome ist mit einem Auftreten von

40 % die aktivierende GNAS-Mutation, die am häufigsten bei DGSA zu finden ist. Durch verstärkte Expression der α -Untereinheit geht diese Mutation meist mit ausgeprägter Hypersekretion einher. Gleichzeitig besitzen diese Adenome oft eine geringere Größe mit weniger invasivem Wachstum und besserem Ansprechen auf medikamentöse Therapien (Chang et al., 2020). An seltenen hereditären Mutationen liegen bei somatotropen Adenomen hauptsächlich Mutationen im AIP-Gen bei familiär isolierten Hypophysenadenomen, insbesondere bei SGSA, vor (Daly et al., 2019). Diese Adenome präsentieren sich meist in jungen Patienten als aggressive Makroadenome mit ausgeprägter Hypersekretion und Krankheitslast. Kinder und Jugendliche machen hiervon ca. 50 % aus (Daly et al., 2010). Eine weitere hereditäre Ursache somatotroper Adenome ist der X-chromosomale Akrogigantismus (X-LAG) durch Genduplikation von GPR101, welcher aufgrund genetisch bedingter ausgeprägter Hypersekretion bereits im frühen Kindesalter symptomatisch wird (Trivellin et al., 2014).

1.11.3 Somatotrope Adenome – Pathologische Einteilung und Charakteristiken

Nach aktueller WHO-Klassifikation machen somatotrope Adenome unter chirurgisch resezierten Hypophysenadenomen einen Anteil von 11,3 % – 15,8 % aus (Mete et al., 2018, Saeger and Koch, 2021, Asa et al., 2022).

Die immunhistochemische Diagnose erfolgt anhand der Expression des zellspezifischen Transkriptionsfaktors PIT1 und des Wachstumshormons GH. Rein somatotrope Adenome werden nochmals unterschieden in dicht und spärlich granulierte Adenome (Asa et al., 2022). Mittels MRT ist ebenfalls eine Unterscheidung der Subtypen möglich. DGSA stellen sich in der T2-Gewichtung hypointens, SGSA dagegen hyperintens dar. Die T2-Hyperintensität der SGSA korreliert mit geringerer Hormonsekretion der Adenome und schlechterem Therapieansprechen auf Somatostatinanaloga (Heck et al., 2012, Potorac et al., 2016, Melmed et al., 2018).

1.11.3.1 Dicht granulierte somatotrope Adenome / PitNETs

DGSA machen 49,6 % – 53,8 % rein somatotroper Adenome aus. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose beträgt 50 Jahre (Mete et al., 2018, Saeger and Koch, 2021). Histopathologisch weisen DGSA im Vergleich zu SGSA zusätzlich zu GH auch die α -Untereinheit auf. Zur weiteren Unterscheidung ergibt sich in der Zytokeratinfärbung meist ein deutlich perinukleäres Muster (Asa et al., 2022).

DGSA präsentieren sich durch hohe Spiegel von GH und IGF-1 und einhergehend ausgeprägter Symptomatik der Akromegalie. In diesem Rahmen findet die Erstdiagnose dieser Adenome im Vergleich zu SGSA früher und häufig bei noch geringerer Adenomgröße statt (Vuong and Dunn, 2023).

Die Remissionsrate nach chirurgischer Resektion ist bei DGSA im Vergleich zu SGSA deutlich höher (Dehghani et al., 2021, Wang et al., 2024). Aufgrund ihrer hohen sekretorischen Aktivität mit vermehrt exprimierten SSTR (Kato et al., 2012) sind DGSA im Vergleich zu SGSA ebenfalls sensibler für das Ansprechen einer Therapie mit Somatostatinanaloga (Kiseljak-Vassiliades et al., 2015).

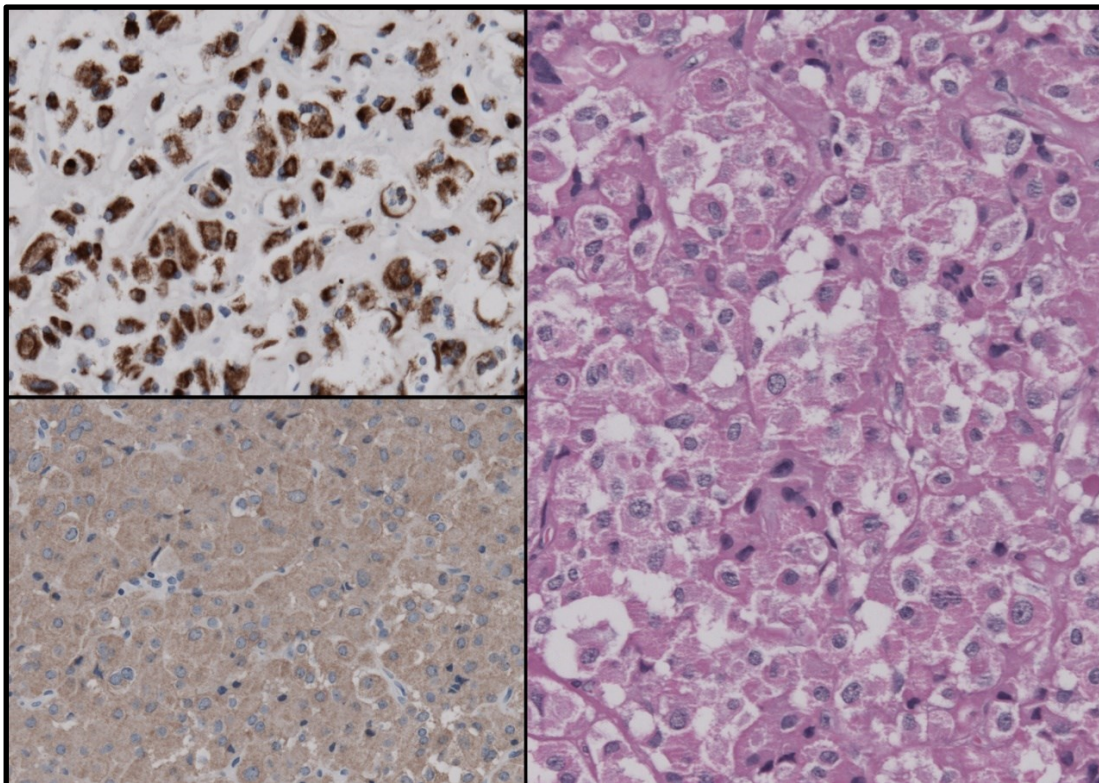


Abbildung 4 (links oben): DGSA mit immunhistochemischer Zytokeratinfärbung CAM5.2.

Abbildung 5 (links unten): DGSA mit immunhistochemischer Anfärbung von GH

Abbildung 6 (rechts): DGSA in HE-Färbung

Bilder freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. med. Jens Schittenhelm

1.11.3.2 Spärlich granulierte somatotrope Adenome / PitNETs

SGSA machen 46,2 % – 50,4 % rein somatotroper Adenome aus. Die Erstdiagnose erfolgt bei einem mittleren Alter von 40 Jahren, verglichen mit DGSA meist 10 Jahre früher (Mete et al., 2018, Saeger and Koch, 2021). SGSA kommen bei weiblichen Patienten häufiger vor. Sie stellen sich in jüngeren Jahren oft bereits als große Adenome dar mit invasivem Wachstum in den Sinus cavernosus und nach suprasellär (Larkin et al., 2013, Heng et al., 2021). Histopathologisch unterscheiden sich SGSA durch das Fehlen der Expression von α -Untereinheit und der schwächeren GH-Expression. Mehr als 70 % Faserkörper (*Fibrous bodies*) in der Zytokeratinfärbung stellen das typische Kennzeichen dieser Adenome dar (Asa et al., 2022).

Die Hormonexpressionen von GH und IGF-1 sind im Vergleich zu den DGSA reduziert (Heng et al., 2021, Vuong and Dunn, 2023). SGSA weisen ein vermehrt invasives Wachstum auf, das mit einem erhöhten Risiko einer inkompletten Resektion korreliert (Hladik et al., 2024).

Aufgrund ihrer Neigung zu aggressivem Verhalten zählen SGSA zu den Hochrisiko-Subtypen (Asa et al., 2022). SGSA werden durch ihre teilweise deutliche Größenzunahme bei geringer ausgeprägter Hormonsekretion häufiger durch invasives Wachstum und Masseneffekte symptomatisch als DGSA (Cuevas-Ramos et al., 2015, Vuong and Dunn, 2023). Die chirurgische Remissionsrate ist bei SGSA im Vergleich geringer ausgeprägt. Ursächlich ist einerseits das vermehrt invasive Wachstum als auch therapierefraktäres Verhalten mit Notwendigkeit von Re-Resektionen und weiteren adjuvanten Therapien. SGSA sprechen auf die medikamentöse Therapie mit Somatostatinanaloga meist schlechter an als DGSA (Kiseljak-Vassiliades et al., 2015, Heng et al., 2021, Wang et al., 2024).

1.11.4 Somatotrope Adenome – Diagnostik und Therapie

Bei bestehendem Verdacht auf Akromegalie wird nach derzeit gültigen Leitlinien die initiale Diagnostik durch Bestimmung des Hormonstatus zur Testung auf hormonelle Adenomaktivität veranlasst, insbesondere von IGF-1 und Ergänzung durch 75 g-OGTT. Weiter erfolgt die Evaluation einer möglichen

Hypophyseninsuffizienz. Bei positivem Befund wird die kontrastmittelgestützte MRT-Bildgebung der sellären Region durchgeführt, ggf. ergänzt durch ophthalmologische Untersuchungen (Giustina et al., 2020, Giustina et al., 2024). Zusätzlich sollte bei Diagnosestellung der Akromegalie die Abklärung assoziierter Komorbiditäten erfolgen ggf. mit langfristigen Verlaufskontrollen und konsequenter Therapie (Giustina et al., 2019).

Die Planung und Durchführung der Therapie somatotroper Adenome sollte in einem Zentrum für hypophysäre Erkrankungen im Rahmen eines multidisziplinären Ansatzes durch Neurochirurgie, Endokrinologie als auch Neuroradiologie und Neuropathologie durchgeführt werden (Giustina et al., 2020).

Das oberste Therapieziel ist die biochemische Kontrolle der überexprimierten Hormone von GH und IGF-1 zur Reduktion von Langzeitkomplikationen und Mortalität. Hierunter ist eine deutliche Verbesserung der kardiovaskulären Risikofaktoren, des Glucosestoffwechsels, der obstruktiven Schlafapnoe als auch des Frakturrisikos zu erwarten. Rückbildungen bereits bestehender struktureller Herzerkrankungen oder Arthropathien sind jedoch unwahrscheinlich (Fleseriu et al., 2021b).

Die chirurgische Adenomresektion mit Ziel der vollständigen Entfernung ist Mittel der ersten Wahl und sollte für ein bestmögliches Outcome von einem erfahrenen Neurochirurgen durchgeführt werden. Der operative Therapieerfolg ist abhängig von Tumorgröße, Invasivität (Giustina et al., 2020) und Ausprägung der hormonellen Hypersekretion (Coopmans et al., 2021). Das Geschlecht scheint bei prämenopausalen Frauen aufgrund aggressiverer Adenomvarianten mit weniger Totalresektionen und signifikant erhöhten Rezidivraten ebenfalls einen Einfluss auf das operative Ergebnis zu besitzen (Park et al., 2017). Eine operative Remission kann in spezialisierten Zentren bei Mikroadenomen in 80 – 90 % und bei Makroadenomen in 50 – 75 % der Fälle erreicht werden (Giustina et al., 2020).

Die postoperative Remission wird definiert durch Normalisierung der IGF-1-Spiegel in der endokrinologischen Verlaufskontrolle nach 12 Wochen. Zeitnahe postoperative GH-Messungen in Bezug auf präoperative Vorwerte als

auch der GH-Suppressionstest können Hinweise auf Resektionsausmaß und langfristige Remissionen geben (Giustina et al., 2024).

Die Nachsorge mit endokrinologischen Verlaufskontrollen sollte lebenslang erfolgen, zunächst für ein Jahr alle 3 bis 6 Monate. Anschließend können diese auf jährliche Intervalle ausgeweitet werden (Giustina et al., 2024). Bei postoperativ noch leicht erhöhtem IGF-1 und fehlendem Vorliegen eines residuellen Tumors mit unauffälligem GH-Suppressionstest ist in diesem Zeitraum mit einer weiteren Normalisierung des IGFs zu rechnen (Fleseriu et al., 2021b). Ein Kontroll-MRT der sellären Region auf ein Tumoresiduum sollte 3 bis 6 Monate nach Resektion durchgeführt werden. Weitere Bildgebungen sollten im Verlauf bei Anzeichen klinischer oder biochemischer Progression erfolgen. Im Falle einer persistierenden Hypersekretion kann die Bildgebung um ein ^{11}C -Methionin-PET-CT erweitert werden (Giustina et al., 2024).

Ist eine Remission nicht erreicht worden, kann bei persistierender Tumoraktivität je nach Resektabilität eine Re-Resektion erwogen werden. Bei ausgeprägter Adenomgröße kann ein operatives Debulking mit Reduktion der Tumormasse zur Reduktion von Masseneffekten als auch zur Steigerung der Wirksamkeit adjuvanter Therapien erfolgen. Weitere operative Maßnahmen sind insbesondere bei schweren Nebenwirkungen oder Kontraindikationen medikamentöser Therapie empfohlen (Coopmans et al., 2022).

Die medikamentöse Therapie kommt als Zweitlinientherapie zur weiteren adjuvanten Behandlung somatotroper Adenome zum Einsatz sowie als Primärtherapie bei nicht möglicher bzw. nicht gewünschter operativer Therapie. In ca. 75 % der Fälle lässt sich hierdurch eine biochemische Kontrolle erreichen (Quinkler et al., 2020). Bei nur milder Krankheitsaktivität werden primär Dopaminagonisten wie Cabergolin eingesetzt, ansonsten sind die potenteren Somatostatinanaloge der ersten Generation das Mittel der Wahl. Bei hierunter unzureichendem Ansprechen sollten weitere Dosissteigerungen und die Kombinationstherapie beider Substanzklassen erfolgen. Können hierdurch die Zielwerte weiterhin nicht erreicht werden, kann bei vorliegendem Tumoresiduum und fehlenden Störungen des Glucosestoffwechsels der Wechsel auf Pasireotid erfolgen. Bei bestehendem Diabetes mellitus ist stattdessen der Wechsel auf

Pegvisomant indiziert. Liegt sowohl ein Diabetes als auch ein Resttumor vor, sollte eine Kombinationstherapie aus einem Somatostatinanalogon der ersten Generation mit Pegvisomant erfolgen (Tönjes et al., 2023).

Die Radiotherapie stellt die Drittlinientherapie bei unzureichender Krankheitskontrolle trotz chirurgischer als auch optimaler medikamentöser Therapie bzw. deren Kontraindikationen dar. Ziel ist sowohl die Reduktion des Adenomwachstums als auch der GH-Hypersekretion. Die stereotaktische Radiochirurgie wird aufgrund des etwas schnelleren Therapieansprechens und geringerer Nebenwirkungen bevorzugt (Fleseriu et al., 2021b). Aufgrund der langen Latenz des Therapieansprechens und des Auftretens von Nebenwirkungen sind in dieser Phase sowohl eine simultane medikamentöse Therapie als auch lebenslanges endokrinologisches Monitoring notwendig (Giustina et al., 2020). Bei Versagen der genannten Therapien unter hochaggressivem oder malignem Verhalten wird Temozolomid als Erstlinien-Chemotherapie empfohlen (Giustina et al., 2020).

Bei erreichter Krankheitskontrolle sollten langfristig endokrinologische Verlaufskontrollen zur Beurteilung einer bestehenden Krankheitsaktivität alle 6 bis 12 Monate erfolgen (Giustina et al., 2024).

1.11.5 Somatotrope Adenome – Mortalität und Prognose

Ein Rezidiv tritt bei 13 % aller resezierten somatotropen Adenome innerhalb von 10 Jahren auf (Caulley et al., 2023). Eine längere Remission bzw. Krankheitskontrolle besteht bei der Gruppe der DGSA mit einer medianen Dauer von 16 Jahren im Vergleich zu 9,7 Jahren bei SGSA (Cuevas-Ramos et al., 2015).

Die Gesamtmortalität aller Patienten mit Akromegalie ist um den Faktor 1,29 – 1,35 im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht. Ist eine Remission bzw. hormonelle Kontrolle unter Therapie nicht zu erreichen, besteht eine erhöhte Mortalität um den Faktor 1,93 – 2,11. Die häufigsten Todesursachen sind kardiovaskulärer Genese sowie maligne Erkrankungen. Bei erfolgreicher Therapie mit guter biochemischer Kontrolle besteht jedoch keine Mortalitätszunahme im Vergleich zur Normalbevölkerung (Bolfi et al., 2018,

Arnardóttir et al., 2022). Insgesamt hat sich die kardiovaskuläre Morbidität als auch die Gesamtmortalität von Akromegaliepatienten aufgrund zunehmend besserer Konzepte zur Krankheitskontrolle und Therapiemöglichkeiten der Komorbiditäten mittlerweile deutlich reduziert (Maione et al., 2017).

1.12 Klinisch inaktive gonadotrope Adenome / PitNETs

Die andere Gruppe der in dieser Dissertation untersuchten Tumoren ist die der gonadotropen Adenome. Diese stellen sich nahezu immer als klinisch hormoninaktive Adenome dar. Die Sekretion differenzierter Hormonprodukte ist zwar möglich, jedoch werden die systemischen Hormonspiegel nicht beeinflusst. Sie sind somit nicht assoziiert mit hypersekretorischen Hormonsyndromen (Drummond et al., 2018). Klinisch aktive gonadotrope Adenome sind extrem selten (Melmed, 2020). Aufgrund der fehlenden hormonellen Hypersekretion werden inaktive gonadotrope Adenome meist erst nach mehreren Jahren als Makroadenom aufgrund von lokalen Masseneffekten, Hypophyseninsuffizienz oder als Zufallsbefund diagnostiziert (Freda et al., 2020).

1.12.1 Gonadotrope Adenome – Epidemiologie

Gonadotrope Adenome machen mit 58 % – 73 % den Großteil aller hormoninaktiven Adenome aus (Nishioka et al., 2015, Chatrath et al., 2022). Mit einem Anteil von 22,3 % sind sie die zweithäufigste Entität aller klinisch auffälligen Adenome mit einer Prävalenz in der Gesamtbevölkerung von 0,02 % (Daly and Beckers, 2020). Die jährliche Inzidenz beträgt 7,3 – 15,2 / 100 000 mit einer beobachteten Inzidenzzunahme über die letzten Jahrzehnte (Raappana et al., 2010, Olsson et al., 2015). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 58 – 60 Jahre. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu. In der Geschlechterverteilung besteht eine leicht erhöhte Prävalenz (63 % – 73 %) unter Männern (Langlois et al., 2017, Mete et al., 2018, Haddad et al., 2020).

Die häufigsten Symptome zum Diagnosezeitpunkt sind Gesichtsfelddefekte und Kopfschmerzen (Jiang et al., 2021). Hierbei liegen gonadotrope Adenome bereits zum größten Teil (90 % – 98 %) als Makroadenome vor (Haddad et al., 2020, Jiang et al., 2021). Eine chirurgische Resektion erfolgt bei Patienten mit

gonadotropen Adenomen in ca. 60 % der Fälle. Bei 22 % dieser Adenome besteht die Notwendigkeit einer chirurgischen Revision (Raappana et al., 2010). Unter chirurgisch resezierten Adenomen sind gonadotrope Subtypen mit 37,6 % – 42,5 % am häufigsten (Mete et al., 2018, Saeger and Koch, 2021). Mit 5 % – 33 % machen gonadotrope Adenome an aggressiven Hypophysenadenomen jedoch nur einen geringen Anteil aus (Burman et al., 2023).

1.12.2 Gonadotrope Adenome – Pathologische Einteilung und Charakteristiken

Nach den WHO-Klassifikationen von 2017 und 2022 erfolgt der immunhistochemische Nachweis anhand der exprimierten zellspezifischen Transkriptionsfaktoren (SF1, ER- α und GATA3) und Hormonen (FSH, LH und α -Untereinheit) (Lloyd et al., 2017, Asa et al., 2022).

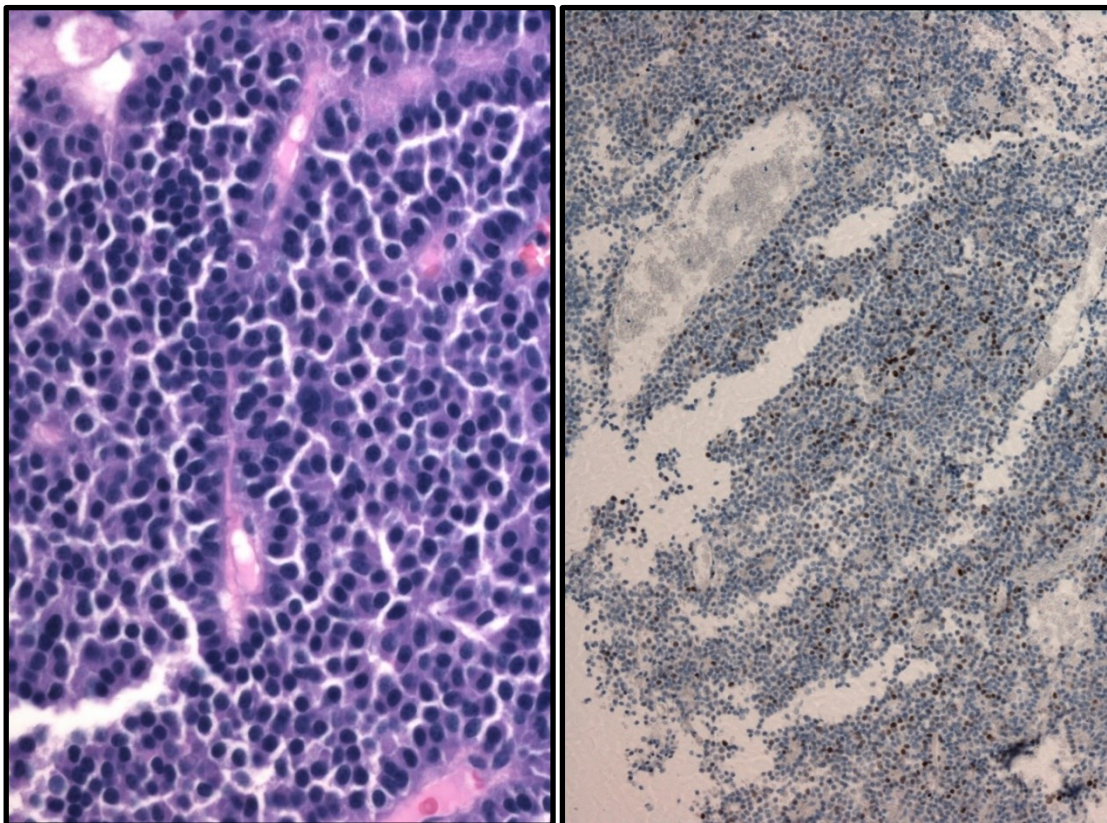


Abbildung 7 (links): Gonadotropes Adenom in HE-Färbung

Abbildung 8 (rechts): Gonadotropes Adenom mit immunhistochemischer Anfärbung des Östrogenrezeptors

Bilder freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. med. Jens Schittenhelm

1.12.3 Gonadotrope Adenome – Diagnostik und Therapie

Nach der deutschen Leitlinie klinisch hormoninaktiver Hypophysenadenome von 2021 wird ein multidisziplinäres Management durch Endokrinologie, Neurochirurgie als auch Neuroradiologie empfohlen (Deutschbein et al., 2021). Die initiale Diagnostik erfolgt durch Bestimmung des Hormonstatus zur Testung auf hormonelle Adenomaktivität und Hypophyseninsuffizienz sowie MRT-Bildgebung der sellären Region ggf. ergänzt durch ophthalmologische Evaluation (siehe 1.8.1 und 1.8.2).

Bei asymptomatischen gonadotropen Mikroadenomen wird eine *Wait and Scan*-Strategie mit regelmäßigen radiologischen als auch endokrinologischen Verlaufskontrollen empfohlen (siehe 1.9.4). Dies kann ebenfalls bei asymptomatischen Makroadenomen erfolgen (Deutschbein et al., 2021). Bei 10 % aller inaktiven Mikroadenome und 20 % aller inaktiven Makroadenome kommt es unter abwartender Therapie im Verlauf zu einer Größenprogression (Huang and Molitch, 2018).

Bei symptomatischen Adenomen, insbesondere mit Visusbeeinträchtigung und signifikanter Größenzunahme wird die primäre chirurgische transsphenoidale Resektion durch einen erfahrenen Neurochirurgen als Standardtherapie empfohlen (Deutschbein et al., 2021). Eine komplette Resektion kann bei gonadotropen Adenomen in 60 % – 66 % erreicht werden (Haddad et al., 2020, Jiang et al., 2021). Für die Gesamtheit der inaktiven Adenome ist eine postoperative Erholung des Visus in 80 % (Paluzzi et al., 2014) und Erholung einer vorbestehenden Hypophyseninsuffizienz in ca. 50 % der Fälle (Melmed, 2020) beschrieben.

Im Falle einer inkompletten Resektion oder Tumorrekurrenz stehen Re-Resektion, Radiotherapie und ggf. abwartende Verlaufskontrollen zur Verfügung. Der individuelle Behandlungsplan sollte jeweils mittels interdisziplinärer Tumorkonferenz entwickelt werden.

Bei weiter postoperativem Wachstum trotz Ausschöpfung chirurgischer und radiotherapeutischer Maßnahmen kann ein Versuch mit Dopaminagonisten erfolgen. Für Somatostatinanaloga besteht nur geringe Evidenz. Im Falle von

aggressivem Verhalten ohne Ansprechen auf die genannten Therapien wird Temozolomid als Erstlinien-Chemotherapie empfohlen.

Unabhängig von der jeweiligen Therapie wird eine lebenslange Nachsorge empfohlen. Eine erste endokrinologische Verlaufskontrolle auf eine pathologische Hypophysenfunktion sollte nach 6 bis 12 Wochen und eine erste Kontroll-MRT-Bildgebung auf Tumorrestgewebe 3 bis 6 Monate nach initialer Operation erfolgen. Die weiteren Kontrollintervalle sind abhängig von bestehender Hypophyseninsuffizienz und noch bestehendem Tumorgewebe zu wählen. Bei erfolgter Radiotherapie sollte die Nachsorge ebenfalls um ophthalmologische Verlaufskontrollen ergänzt werden (Deutschbein et al., 2021).

1.12.4 Gonadotrope Adenome – Mortalität und Prognose

Bei 33 % aller inaktiven Adenome kommt es innerhalb von 10 Jahren zu einem Rezidiv (Caulley et al., 2023). Speziell für gonadotrope Adenome treten Rezidive bei 2,7 % – 10 % der Patienten innerhalb von 1,1 – 4,5 Jahren auf (Langlois et al., 2017, Haddad et al., 2020). Aggressive therapierefraktäre gonadotrope Adenome liegen mit einem Anteil von 3 % selten vor (Jiang et al., 2021).

Hormoninaktive Adenome besitzen eine erhöhte Mortalität um den Faktor 1,1 – 3,6 im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Olsson et al., 2015, Ntali et al., 2016). Neuste Studien ergaben für klinisch inaktive Adenome eine geringer erhöhte Mortalität von 1,4, welche bei Auftreten einer Hypophyseninsuffizienz als wichtigen Faktor zusätzlich auf 1,7 ansteigt (Oh et al., 2021).

1.13 Metabolomics

1.13.1 Biomarker und Systembiologie

Bislang existieren für Hypophysenadenome keine universellen molekularen Charakteristiken, die sich als Marker für die Routinediagnostik oder Prognosebestimmung eignen (Melmed et al., 2022).

Die zunehmenden Fortschritte in der Systembiologie bieten ein besseres Verständnis von physiologischen und pathophysiologischen zellulären Prozessen und Funktionen, wodurch ein breites Feld an potentiellen Biomarkern für z.B. Diagnostik, Therapie oder Prognostik zur Verfügung steht. Die systembiologische Forschung unterteilt sich in folgende Bereiche: *Genomics* – zur Untersuchung des Genoms auf DNA-Ebene, *Transcriptomics* – zur Untersuchung der Genexpression, des Transkriptoms, auf RNA-Ebene, *Proteomics* – zur Untersuchung der Translation inklusive posttranslationaler Modifikationen, des Proteoms, auf Protein-Ebene und *Metabolomics* – zur Untersuchung der Metaboliten, des Metaboloms, auf Stoffwechsel-Ebene (Dhillon et al., 2023). Durch Erkenntnisse der jeweiligen Ebenen können Aussagen dazu getroffen werden „Was passieren kann“ – Genomics; „Was passieren wird“ – Transcriptomics; „Wie etwas geschieht“ – Proteomics und „Was ist passiert bzw. geschieht gerade“ – Metabolomics (Dettmer et al., 2007).

Die Integration mehrerer oder sämtlicher „Omics“ zum tieferen Verständnis der systembiologischen Zusammenhänge fällt unter den Begriff der „*Multiomics*“ (Hasin et al., 2017).

1.13.2 Metabolom und Metaboliten - Metabolomanalyse

Bei Metabolomics handelt es sich um die Erforschung des Metaboloms durch Analyse biochemischer Prozesse mit der Identifikation, Quantifikation und Charakterisierung von Stoffwechselbestandteilen (Dettmer et al., 2007). Das Metabolom selbst stellt das Stoffwechselprofil eines biologischen Systems, wie einer Zelle, eines Gewebes oder eines Organismus, zu einem bestimmten Zeitpunkt dar. Es umfasst die metabolische Aktivität der Gesamtheit aller stoffwechselaktiven Substanzen des zellulären Prozesses mit einer Größe <1,5 Kilo-Dalton (kDa), den sogenannten Metaboliten (Wishart et al., 2007).

Diese repräsentieren direkte Auswirkungen biochemischer Prozesse und korrelieren dadurch direkt mit phänotypischen Ausprägungen (Fiehn, 2002). Durch sie kann ein besseres Verständnis von Zellfunktion und Pathophysiologien gewonnen werden (Johnson et al., 2016).

Metaboliten bestimmen als Substrate, Zwischenprodukte und Produkte des Stoffwechsels die essenziellen Funktionen der Zelle, wie Energiegewinnung, Signaltransduktion oder Apoptose. Darüber hinaus können sie epigenetische Mechanismen steuern, Proteinaktivitäten beeinflussen oder tragen zum Stofftransport im Blut bei. Es ist Stand gegenwärtiger Forschung, die genauen Funktionen der verschiedenen Metaboliten zu ermitteln und die physiologischen Rollen zu verstehen. Dies geschieht über die Identifikation der einzelnen Metaboliten, der dazugehörigen Stoffwechselwege und deren Korrelation mit phänotypischen Ausprägungen, wodurch sie sich als Biomarker eignen (Johnson et al., 2016). Aufgrund des expandierenden Feldes der Metabolomics konnte in den letzten Jahren ein deutlicher Erkenntnisgewinn erreicht werden. Circa 218 000 Metaboliten konnten bislang identifiziert werden. Ein Großteil existierender Metaboliten ist jedoch weiterhin unbekannt (Wishart et al., 2022).

1.13.3 Targeted und untargeted Metabolomics

Zur Bestimmung des Metaboloms existieren 2 komplementäre Hauptansätze – die *untargeted* und *targeted Metabolomics* (Roberts et al., 2012):

Die Methodik der untargeted (nicht-zielgerichteten) Metabolomics wird primär zur Identifikation von Metaboliten genutzt. Hierbei wird versucht, die größtmögliche Bandbreite von bekannten und unbekannten Metaboliten einer Probe zu erfassen und dadurch das Metabolom bestmöglich zu charakterisieren (Wishart, 2019). Aufgrund der unterschiedlichen chemischen Eigenschaften und Strukturen der Metaboliten können jedoch bislang nicht alle Metaboliten gleichzeitig mit einer einzigen Analysemethode erfasst werden (Peralbo-Molina et al., 2023). Im Rahmen des umfassenden Untersuchungsansatzes entstehen komplexe Datenmengen, weshalb zur Identifikation von Metaboliten und deren Stoffwechselwege umfangreiche bioinformatische Datenanalyse-Tools benötigt werden (Johnson et al., 2016). Die Identifikation der Metaboliten erfolgt primär

qualitativ. Absolute quantitative Daten können mit dieser Methodik nicht gewonnen werden. Untargeted Metabolomics eignen sich somit vor allem zur Identifizierung neuer Metaboliten, potentieller Biomarker und der Erforschung von Stoffwechselprozessen. Diese grundlegenden Erkenntnisse führen zur Generierung von Hypothesen, die in weiterführenden Untersuchungen, wie den targeted (zielgerichteten) Metabolomics, geprüft und vertieft werden können (Schrimpe-Rutledge et al., 2016).

Die targeted Metabolomics eignen sich zur quantitativen Bestimmung bereits bekannter Metaboliten einer Probe. Hierzu wird eine bestimmte Anzahl von Metaboliten mit dafür geeigneten Messmethoden auf ihre Konzentration hin untersucht. Daraus resultiert im Vergleich zu untargeted Metabolomics eine höhere Sensitivität und Spezifität. Targeted Metabolomics können so gewonnene Erkenntnisse erweitern und bestätigen. Sie eignen sich zum Beispiel zur Entdeckung und Validierung neuer Biomarker und der Erforschung einzelner Stoffwechselwege (Johnson et al., 2016).

1.13.4 Analysemethoden

Die einzelnen Schritte der Metabolomanalyse setzen sich zusammen aus der Probengewinnung, der Probenvorbereitung und der jeweiligen Messmethodik zur Detektion der Metaboliten. Weiter folgen statistische und bioinformatische Schritte der Datenverarbeitung und Datenanalyse zur Metabolitenidentifikation und deren funktionellen Interpretation (Peralbo-Molina et al., 2023).

Diese Schritte sollten jeweils so gewählt werden, dass eine größtmögliche Datenqualität erzielt und Verzerrungen (Bias) vermieden werden können (Alseekh et al., 2021). Für die untargeted Metabolomics sollten die Methoden zusätzlich so gewählt werden, um eine größtmögliche Bandbreite an Metaboliten zu erfassen. Hierfür können mehrere komplementäre Extraktions-, Analyse- und Identifikationsmethoden benötigt werden. Bislang gibt es keine Methodik, die alleine in der Lage ist, sämtliche Metaboliten einer komplexen Probe durch eine einzelne Messung zu erfassen und zu identifizieren (Peralbo-Molina et al., 2023).

1.13.4.1 Extraktion und Separation

Die Metaboliten liegen oft in einem hochkomplexen Gemenge verschiedener Substanzen vor, die sich in Größe und chemischen Eigenschaften stark unterscheiden. Nach erfolgter Probengewinnung müssen in einem ersten Schritt noch ablaufende Stoffwechselprozesse beispielsweise durch Schockgefrieren gestoppt und die Metaboliten anschließend isoliert werden. Dies geschieht bei der Probenvorbereitung unter anderem durch Gewebehomogenisierung und / oder Lösungsmittelextraktion einer festen sowie der Ausfällung von Proteinen einer flüssigen Probe (Alseekh et al., 2021).

Je nach Detektionsmethode kann es notwendig sein, die Analyten der Probe vorher aufzutrennen. Gängige Methoden der Metabolomics sind hierbei die *Gaschromatographie* (GC), die *Flüssigkeitschromatographie* (LC), die *Kapillarelektrophorese* (CE) und die *Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie* (IMS), welche meist mit Massenspektroskopien gekoppelt werden. Dies bietet die Möglichkeit, Analyten abzutrennen, die mit anschließenden Detektionsmethoden nicht erfassbar wären, die Ionensuppression (Verfälschung des Messsignals durch sonstige Stoffe) bei Massenspektrometrien zu reduzieren oder auch durch die jeweilige Retentionszeit der Analyten bereits Informationen zu deren Identität zu erhalten (Alseekh et al., 2021).

Eine Extraktion und Separation der Metaboliten ist in der NMR-Methodik nicht zwangsläufig notwendig (Bharti and Roy, 2012).

1.13.4.2 Detektion

Ziel der Detektionsverfahren ist die Identifizierung und Quantifizierung der verschiedenen Metaboliten. Die derzeitigen Hauptmethoden sind die *Massenspektrometrie* (MS) und die *Kernspinresonanzspektroskopie* (NMR). Die MS wird häufig direkt mit Separationsverfahren gekoppelt angewandt: *Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung* (GC-MS) und die *Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung* (LC-MS) (Peralbo-Molina et al., 2023). Ebenso existiert mit der *Flow-Injection-Massenspektrometrie* (FI-MS) für Metabolomics eine Methodik ohne vorherige chromatographische Auftrennung. Hierbei erfolgt eine direkte Injektion der vorbereiteten Proben zur

unmittelbar nachfolgenden Massenspektrometrie. Aufgrund der deutlich schnelleren Durchführbarkeit bei hohem Probendurchsatz eignet sich diese Methodik insbesondere als Screeningmethode für untargeted Metabolomics (Fuhrer et al., 2011, Southam et al., 2017, Sarvin et al., 2020).

Die *Massenspektrometrie* dient zur Identifikation und Quantifizierung molekularer Strukturen durch Messung der Masse-zu-Ladungsverhältnisse (m/z) ionisierter Moleküle.

Das Massenspektrometer besteht aus 3 Hauptbestandteilen: Der Ionisationsquelle, dem Masseanalysator und dem Detektor. Durch die Ionenquelle erfolgt die Ionisation der Probe mit Entstehung geladener Moleküle und kleinerer Fragment-Ionen, in die die Moleküle hierbei gespalten werden können. Diese Ionen werden vom Massenanalysator beschleunigt und nach ihren m/z -Verhältnissen getrennt, bevor sie den Detektor erreichen. Dort werden die jeweiligen m/z -Verhältnisse erfasst und als Massenspektrum dargestellt. Anhand der ermittelten Massen und erhaltenen Spektren kann durch den Abgleich mit bekannten Massen und Spektren die Identifizierung einzelner Strukturen und der Zusammensetzung der Proben erfolgen (Bjerrum, 2015). Durch die einfache massenspektrometrische Analyse lassen sich einzelne m/z -Verhältnisse der Moleküle einer Probe bestimmen, die jedoch mehreren unterschiedlichen Molekülen zugeordnet sein können (MS1-Level). Zum Nachweis der tatsächlich vorliegenden Moleküle für die jeweiligen m/z -Verhältnisse wird die Kopplung von zwei massenspektrometrischen Methoden benötigt. Durch die Aufspaltung der einzelnen Moleküle und Analyse der entstandenen Fragmente (MS2-Level) kann so die genaue Molekülstruktur erschlossen werden (Fenaille et al., 2017).

1.13.4.3 Datenverarbeitung und statistische Analytik

Die ermittelten Rohdaten sowohl aus Massenspektrometrie als auch NMR stellen sich in großen komplexen Massendaten, sogenannten Big Data, dar. Durch deren bioinformatische und statistische Auswertungen lassen sich die einzelnen Strukturen und Konzentration der in der Probe vorhandene Moleküle bestimmen.

In einem ersten Schritt erfolgt die Datenverarbeitung der spektrometrisch ermittelten Daten mit nachfolgender Annotation der erhaltenen MS1- bzw. MS2-Spektren zu den jeweiligen Metaboliten anhand bestehender Metabolomdatenbanken. Die hierdurch ermittelten Metaboliten einer Probe können nachfolgend mittels vergleichender Statistik gegen andere Proben auf signifikante Gemeinsamkeiten oder Unterschiede hin analysiert werden. Weiter können durch bioinformatische Analyse der Stoffwechselwege (*Pathway analysis*) Rückschlüsse auf die Zugehörigkeit nachgewiesener Metaboliten zu einzelnen Stoffwechselwegen und auf mögliche Veränderungen dieser Pfade gezogen werden (Pezzatti et al., 2020).

1.14 Metabolomics von Hypophysenadenomen

Stand gegenwärtiger Forschung ist es, das metabolische Profil der unterschiedlichen Hypophysentumoren und deren veränderte Stoffwechselwege genauer zu erfassen und zu definieren. Bislang existieren noch keine detaillierten metabolischen Charakterisierungen der verschiedenen Adenomarten. Diese sind notwendig, um ein tiefgreifenderes Verständnis für die noch nicht vollständig verstandene Pathophysiologie dieser Tumoren zu erlangen. Bisherige Arbeiten konnten bereits mehrere Metaboliten in alterierten Stoffwechselpfaden identifizieren. Spezifische metabolische Biomarker oder therapeutische Ziele konnten jedoch noch nicht identifiziert werden (Abooshahab et al., 2022, Wen et al., 2022, Batchu et al., 2023, Pînzariu and Georgescu, 2023, Tang et al., 2024).

1.15 Zielsetzung der Arbeit

Wie aus der Einleitung hervorgeht, stellen Hypophysenadenome ein sehr breites Bild an Symptomen und Krankheitsverläufen dar. Bislang ist die Pathophysiologie der Hypophysenadenome nicht gänzlich verstanden. Insbesondere konnten bisher keine prädiktiven Marker für Diagnose, aggressives Verhalten, Therapieerfolg oder Prognose bestimmt werden. Mit zunehmenden Fortschritten im Bereich der Systembiologie ergibt sich die Chance, durch besseres Verständnis der zellulären Funktionen weitere Erkenntnisse in der Pathophysiologie zu gewinnen und mögliche klinische oder therapeutische

Biomarker hieraus ableiten zu können. Insbesondere das Metabolom ist in hypophysären Adenomen bis auf wenige Arbeiten bislang kaum erforscht.

Zielsetzung dieser Dissertation ist es, das Metabolom hormonell aktiver somatotroper und inaktiver gonadotroper Hypophysenadenome zu analysieren und untereinander zu vergleichen. Die Darstellung der Stoffwechselprofile der Adenome mit deren jeweiligen Metaboliten kann so Ähnlichkeiten oder Differenzen zwischen den Adenomen aufzeigen. Möglicherweise ergibt sich hierdurch ein tieferes Verständnis der Pathophysiologie oder potentieller Biomarker mit Relevanz für Diagnostik, Therapie und Prognose.

Hieraus resultiert folgende Hypothese:

Die Aktivität bzw. Inaktivität von Hypophysenadenomen spiegelt sich im Metabolom wider.

Aus dieser Hypothese leiten sich folgende Fragestellungen ab, die es im Rahmen dieser Arbeit zu beantworten gilt:

1. Das Metabolom im Gewebe von aktiven somatotrophen und inaktiven gonadotropen Adenomen unterscheidet sich voneinander
2. Das Metabolom im Blut von aktiven somatotrophen und inaktiven gonadotropen Adenomen unterscheidet sich voneinander
3. Das Metabolom des Gewebes der jeweiligen Adenome unterscheidet sich nicht im Vergleich zu Serum / Plasma im gleichen Organismus.

Diesbezüglich erfolgte für das zu untersuchende Kollektiv somatotroper und gonadotroper Hypophysenadenome die Erfassung und deskriptive Auswertung vorliegender klinischer Daten. Weiter wurde die Analyse des metabolischen Profils von Gewebe, Plasma und Serum der Adenome mittels Flow-Injection-Massenspektrometrie durchgeführt und nachfolgend statistisch ausgewertet.

Die Ergebnisse werden im Diskussionsteil in Bezug auf den aktuellen Stand der Forschung weiter erörtert.

2 Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 01.06.2014 bis 31.08.2019 stellten sich im Zentrum für Neuroonkologie / Neurochirurgie des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) 628 Patienten mit Hypophysenadenomen zur operativen Resektion mit nachfolgender Aufnahme in die Biobank vor.

Die Auswahl der zur Metabolomanalyse infrage kommenden Patienten erfolgte über die Abfrage der Biobankdatenbank des Universitätsklinikums Tübingen nach Gewebe von Hypophysenadenomen mit Akromegalie und Hormoninaktivität. Dies traf für den beschriebenen Zeitraum auf 109 Adenome bei Akromegalie und auf 170 hormoninaktive Adenome zu.

Alle Hypophysenadenome wurden im Universitätsklinikum Tübingen neurochirurgisch reseziert und histopathologisch nach jeweils aktueller WHO-Klassifikation klassifiziert. Das Tumormaterial und ebenfalls präoperativ gewonnene Blutproben von Serum und Plasma wurden anschließend in der Biobank nach entsprechendem Patienteneinverständnis verwahrt.

Bei den vor 2017 erfassten Adenomen erfolgte zur Metabolomanalyse eine histopathologische Reklassifizierung nach WHO 2017 durch das pathologische Institut. Eingeschlossen wurden hiernach ausschließlich vorliegende Blut- und Gewebeproben von Patienten mit somatotropen und gonadotropen Adenomen. Weitere Einschlusskriterien waren die Vorlage der informierten Einwilligung in die Probennutzung der Biobank zu Forschungszwecken, eine Mindestmenge von 20 mg Tumorgewebe und bestehende Therapienaivität.

Um die Störanfälligkeit der Gruppen zu minimieren, wurden Patientenproben mit histologischen Subtypen mit multipler Hormonexpression, fehlerhafter Lagerung, bestehender Cortisonbehandlung oder vorliegenden Nebenerkrankungen mit möglichen hypophysären Auswirkungen (sonstige hypophysäre Erkrankungen; systemische, neurologische, maligne oder hirnmetabolische Erkrankungen; Zustand nach Gehirn-OP) bereits im Vorfeld ausgeschlossen.

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien verblieben 36 Patienten mit somatotropen sowie 60 Patienten mit gonadotropen Adenomen, wovon jeweils

30 Patienten in die Kohorten der somatotropen ($n = 30$) und gonadotropen Hypophysenadenome ($n = 30$) eingeteilt wurden.

Die Untersuchungen erfolgten nach Zustimmung der Ethik-Kommission (Ethikvotum 484/2016BO1) des UKT sowie nach den Vorgaben der Deklaration von Helsinki.

2.2 Datenerfassung und Auswertung der klinischen Daten

Die Erfassung der demografischen und medizinischen Daten der eingeschlossenen Patienten erfolgte retrospektiv über das medizinische Informationssystem ISH-Med (Firma SAP) des UKT aus vorliegenden Arztbriefen, Aufnahmebögen, Behandlungsdokumentationen, Operationsberichten, Verlaufsberichten mit vorliegenden externen Befunden, internen Befunden der Radiologie und Pathologie sowie bestehenden Laborparametern. Zusätzlich erfolgte eine Nachbeobachtungsphase bis 16.03.2023 mit Erfassung von internen und externen Verlaufsberichten, Laborparametern und Bildgebungen.

Diese Daten wurden tabellarisch in einer selbsterstellten Excel-Datenbank anonymisiert erfasst und strukturiert. Hinsichtlich der geringen Größe des Patientenkollektivs erfolgte die Auswertung der Daten mit Microsoft Excel, Office 365 in Form der deskriptiven Statistik.

Die ausgewerteten Daten wurden in Form der absoluten und relativen Häufigkeit sowie des Medians dargestellt. Zur weiteren grafischen Darstellung der Ergebnisse erfolgte die Erstellung von Kreisdiagrammen.

Die erhobenen Patientendaten wurden zur Kollektivbeschreibung ausgewertet und vergleichend zwischen den Gruppen der somatotropen Adenome ($n = 30$) und gonadotropen Adenome ($n = 30$) dargestellt. Zusätzlich erfolgte die differenzierte Darstellung der Verteilung der somatotropen Adenome auf die jeweiligen Subtypen der dicht granulierten somatotropen Adenome ($n = 17$) und spärlich granulierten somatotropen Adenome ($n = 13$).

Die ausgewerteten Rohdaten wurden auf dem Server der Abteilung abgelegt.

2.2.1 Allgemeine Parameter und Adenomcharakteristika

2.2.1.1 Allgemeine Parameter

Als allgemeine Parameter wurden Geschlecht und das jeweilige Alter der Patienten zum Zeitpunkt der bildgebenden Diagnose erfasst.

2.2.1.2 Adenomcharakteristika

An Adenomcharakteristika wurden die vorliegenden Anzahlen an „Adenomtypen“, „Subtypen“ sowie „Adenomgröße“, bestehende „Invasivität“ und „Risikofaktoren für aggressives Verhalten“ erhoben.

2.2.2 Adenomtypen und Subtypen

Die histopathologische Aufteilung der Adenomtypen erfolgte in „somatotrop“ und „gonadotrop“. Somatotrope Adenome wurden weiter nach Subtypen in „dicht granuliertes“ und „spärlich granuliertes somatotropes Adenom“ spezifiziert.

2.2.3 Adenomgröße

Die Einteilung der Adenomgröße zum präoperativen Zeitpunkt erfolgte gemäß der gängigen Größeneinteilung nach Hardy (Hardy, 1969, Molitch, 2017) in „Mikroadenom“, „Makroadenom“ und „Gigantadenom“ anhand der dokumentierten Adenomgröße der Aufnahme- und MRT-Befunde.

2.2.4 Invasivität

Das Vorliegen einer bestehenden Invasivität der Adenome wurde gemäß der Hardy / Wilson-Klassifikation (Hardy, 1973, Wilson, 1979) ab Stadium III anhand der Ausbreitung in der präoperativen Bildgebung sowie in der intraoperativen Darstellung erfasst.

2.2.5 Risikofaktoren für aggressives Verhalten

Bestehende Risikofaktoren für ein aggressives Verhalten wurden anhand der Anzahl von Adenomen mit mindestens einem bestehenden Risikofaktor gewertet. Hier zählten Adenome der „Hochrisiko-Subtypen“ als auch „Adenome

ab Grad 2a“ nach der 5-stufigen klinisch-pathologischen Klassifikation nach Trouillas et al. zur Prognosebestimmung (Trouillas et al., 2013).

Hochrisiko-Subtypen wurden gemäß WHO-Klassifikation 2017 / 2022 erfasst (Lloyd et al., 2017, Asa et al., 2022), was im untersuchten Kollektiv auf spärlich granulierte somatotrope Adenome zutraf. Nach der 5-stufigen klinisch-pathologischen Klassifikation zur Prognosebestimmung zählte die Invasion des Sinus cavernosus und sphenoidalis als Grad 2a. Bei zusätzlich bestehender Proliferation besteht Grad 2b. Als bestehende Proliferation wurde das Vorliegen von mindestens zwei von drei histopathologischen Proliferationsmarkern gewertet. Diese setzen sich zusammen aus erhöhtem Proliferationsindex Ki-67 $\geq 3\%$, positiver p53-Expression und einem Mitoseindex $> 2/10$ im Hauptgesichtsfeld (Trouillas et al., 2013).

2.2.6 Symptomcharakteristik

Die Erhebung der Symptomcharakteristiken vor Therapiebeginn erfolgte anhand der Anamnese bei ambulanter Vorstellung bzw. präoperativer Aufnahme, den bestehenden Vordiagnosen der Patienten und der laborchemischen Hormonanalyse des Aufnahmelabors (siehe 2.2.7.1).

2.2.6.1 Führende Symptome bei Vorstellung

Führende Symptome vor Therapiebeginn wurden nach der vorrangigen Symptomatik beurteilt zwischen „keine / Inzidentalom“ bei fehlender klinischer Symptomatik bzw. Zufallsbefund, symptomatische „Masseneffekte“ und klinisch „hormonelle Symptomatik“.

2.2.6.2 Masseneffekte

Zu Masseneffekten zählte das Vorliegen von augenärztlich gesicherten „Gesichtsfelddefekten“, rezidivierend oder progredient auftretenden „Kopfschmerzen“ sowie klinisch oder präoperativ laborchemisch nachgewiesener „Hyperprolaktinämie“ und „Hypophyseninsuffizienz“.

Zur Hyperprolaktinämie wurden in diesem Rahmen bestehende Symptome wie Galaktorrhoe und Gynäkomastie gewertet sowie das Bestehen einer rein laborchemischen Prolaktinerhöhung oberhalb der Grenzwerte.

Als bestehende Adenohypophyseninsuffizienz wurde eine laborchemische Erniedrigung von mindestens einer hypophysär-peripheren Hormonachse oder einer reinen Zielhormonerniedrigung gewertet. Ebenfalls zählte das Bestehen einer insuffizienzbedingten Hormonsubstitution. Eine Hormonsubstitution aus anderer Indikation sowie ausschließlich erniedrigte hypophysäre Hormone bei normwertigen peripheren Hormonen wurden nicht als Hypophyseninsuffizienz gewertet. Ebenfalls wurden rein peripher erniedrigte Spiegel der Zielhormone aufgrund eindeutig nichthypophysärer Ursache und / oder erhöhten hypophysären Hormonspiegeln nicht als Hypophyseninsuffizienz gewertet.

2.2.6.3 Klinisch-hormonelle Symptome

Bestehende klinisch-hormonelle Symptome wurden in der Anzahl an symptomatischen Patienten erfasst mit differenzierter Darstellung des Vorliegens manifester hormoneller Symptome von „Akromegalie“, „Hyperprolaktinämie“ und „Sexualhormonstörungen“.

Weitere hypophysäre Hormonexzesse lagen in unserer Kohorte nicht vor, weshalb diese in der Auswertung nicht erfasst wurden.

Als Akromegalie gewertet wurde das Vorliegen typischer morphologischer Veränderungen mit Bestehen mindestens eines Symptoms von vergrößerten Gesichtszügen, vergrößerten Akren, Makroglossie und Stimmvertiefung.

Eine symptomatische Hyperprolaktinämie wurde erfasst bei Vorliegen von Galaktorrhoe oder Gynäkomastie bei gleichzeitig erhöhten Prolaktinwerten oberhalb der Norm. Ausschließlich laborchemisch erhöhtes Prolaktin zählte nicht zur Symptomatik.

Als symptomatische Sexualhormonstörungen zählten Zyklusstörungen, sekundäre Amenorrhoe, Libido- und Potenzstörungen und bestehende Substitutionen von Sexualhormonen ohne andere Indikation.

2.2.6.4 Akromegaliesymptome

Für das Krankheitsbild der Akromegalie erfolgte zusätzlich die differenzierte Darstellung der Anzahl an Patienten mit typischen „äußerlichen Veränderungen“ als auch von bestehenden Akromegalie-assoziierten Symptomen bzw. Erkrankungen. Hierzu gewertet wurden bestehende „Hyperhidrosis“, „Gelenkbeschwerden“, das Vorliegen eines „Karpaltunnelsyndroms“ bzw. der Zustand nach Karpaltunnel-OP, eine diagnostizierte „Struma nodosa“ sowie „arterielle Hypertonie“ und typische „kardiale Beteiligung“ wie linksventrikuläre Hypertrophie, Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen und Herzrhythmusstörungen. Ebenfalls zu typischen Symptomen der Akromegalie wurden ein bestehender „Diabetes mellitus“ bzw. eine pathologische Glucosetoleranz und ein diagnostiziertes „OSAS“ gezählt. Eine reine Makroglossie oder Schnarchen wurden nicht als OSAS gewertet.

2.2.7 Hormonelle Charakteristiken

Zur Beschreibung der einzelnen hypophysären Hormoncharakteristiken und Hormonachsen wurden die Hormone von GH (sofern vorliegend inklusive GH-Suppressionstest), IGF-1, Prolaktin, TSH, fT3, fT4, Cortisol, FSH, LH, Östradiol und Testosteron jeweils auf das Vorliegen innerhalb der bestehenden Laborreferenzwerte des Zentrallabors des UKT geprüft. Eine Bestimmung von ACTH lag nur in Einzelfällen vor, weshalb zur Auswertung der corticotropen Achse nur Cortisol berücksichtigt wurde.

Abweichungen von festen Grenzwerten bei altersspezifischen Werten des IGF-1 und geschlechterspezifischen, zyklusabhängigen bzw. postmenopausalen Werten der Sexualhormone wurden zur Auswertung jeweils individuell erfasst und entsprechend berücksichtigt. Zur vereinfachten Darstellung der Hormonachsen wurden die Hormone jeweils in die gängigen Hormongruppierungen von fT3 / fT4, FSH / LH und Testosteron / Östradiol zusammengefasst.

Die hormonellen Daten des UKT wurden sowohl präoperativ und postoperativ vor Entlassung erhoben sowie zum Zeitpunkt der nachfolgenden Verlaufskontrollen, sofern diese in domo durchgeführt wurden.

Insbesondere zur Beurteilung des Verlaufs von Hypophyseninsuffizienzen (2.2.7.2) und des langfristigen Therapieansprechens (2.2.9.2) erfolgte die zusätzliche Beurteilung externer Labordaten mit teilweise abweichenden Standardwerten, welche in der Auswertung für erhöhte bzw. erniedrigte Hormonspiegel jeweils einzeln erfasst und berücksichtigt wurden.

Für LH / FSH sowie Testosteron / Östradiol wurden in den postoperativen und Verlaufskontrollen nicht immer beide Hormonachsen vollständig bestimmt, weshalb in diesem Falle die Bewertung anhand des jeweils vorliegenden Hormonspiegels erfolgte. Bei fehlenden Spiegelbestimmungen bzw. fehlenden Referenzwerten externer Kontrollen zur Verlaufsbeurteilung erfolgte die Einordnung der Hormonspiegel in "normal / erhöht / erniedrigt", sofern eine nachvollziehbare Dokumentation und Beurteilung in Wert- oder Textform in Verlaufsberichten der Neurochirurgie oder externen endokrinologischen Berichten vorlag. Bestanden weder konkrete Laborparameter noch Dokumentationen des Hormonverlaufs in den endokrinologischen und neurochirurgischen Verlaufskontrollen, erfolgte die Wertung als „nicht gemessen / unbekannt“.

2.2.7.1 Hormonstatus präoperativ

Die Darstellung des präoperativen Hormonstatus erfolgte durch Zuordnung der Hormonspiegel in die Kategorien „normal“, „erhöht“ und „erniedrigt“.

Als „normal“ wurde das Vorliegen der einzelnen Hormonspiegel innerhalb des Referenzbereichs gewertet. Als „erhöht“ bzw. „erniedrigt“ zählten Hormonspiegel oberhalb oder unterhalb des jeweiligen Grenzwertes. Bei gruppierten Hormonen erfolgte diese Zuteilung bereits ab der Abweichung eines Hormons vom Referenzwert. Für GH und Prolaktin lagen keine pathologisch erniedrigten Grenzwerte vor, weshalb die Auswertung nur in „normal“ und „erhöht“ erfolgte. Normwerte von fT3 / fT4, Cortisol und Testosteron / Östradiol unter jeweiliger Substitution bei bestehender Hypophyseninsuffizienz wurden ebenfalls zu „erniedrigt“ gewertet.

2.2.7.2 Adenohypophyseninsuffizienz

Zur Darstellung des Verlaufs bestehender Adenohypophyseninsuffizienzen erfolgte die Erfassung von vorhandenen Insuffizienzen zum präoperativen Zeitpunkt, postoperativ und zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle.

Die Kriterien für das Vorliegen einer Adenohypophyseninsuffizienz erfolgten nach laborchemischen Konstellationen und hypophysär bedingten Hormonsubstitutionen analog zu 2.2.6.2. Zusätzlich zählte für die Verlaufskontrolle zu den Laborparametern der endokrinologisch oder neurochirurgisch dokumentierte Verdacht der bestehenden Insuffizienz mindestens einer Hypophysenachse und die Erfassung bestehender oder intermittierend erfolgter hypophysär bedingter Hormonsubstitutionen.

Patienten mit zum Zeitpunkt der Verlaufskontrollen weder vorliegenden Hormonspiegeln, endokrinologischen oder neurochirurgischen Verlaufsdokumentationen zur Beurteilung einer potentiellen Hypophyseninsuffizienz wurden als „unbekannt“ erfasst (n = 3).

2.2.8 Postoperative Komplikationen

Die aufgetretenen postoperativen Komplikationen während des stationären Aufenthaltes wurden dargestellt nach Gesamtanzahl sowie in Differenzierung der einzelnen aufgetretenen Komplikationen von „Diabetes insipidus“, „Hyponatriämie / Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)“, „postoperativ neuen Adenohypophyseninsuffizienzen“, „Liquorrrhinorrhoe“, „Meningitis“ und „postoperativen Infektionen“.

Als neu aufgetretene Hypophyseninsuffizienz zählte sowohl die postoperativ neu aufgetretene Erniedrigung mindestens einer Hormonachse, die neue Erniedrigung peripherer Hormone und / oder der Notwendigkeit einer neuen Hormonsubstitution. Nicht gewertet wurden bereits präoperativ erniedrigte Spiegel, ausschließlich hypophysär erniedrigte Hormone und vorbestehende Hormonsubstitutionen sowie Substitutionen aufgrund nichthypophysärer Ursachen.

2.2.9 Outcome / Verlauf

2.2.9.1 Resektionsausmaß

Die Auswertung des Resektionsausmaßes erfolgte in „komplett“ bei fehlendem Tumornachweis und als „Teilresektion“ bei noch vorliegendem Tumorrestgewebe in der ersten postoperativen MRT-Bildgebung und Bewertung der neurochirurgischen Verlaufskontrolle. Bei fehlendem Vorliegen der Verlaufsbildgebung erfolgte die Erfassung als „unbekannt / noch ausstehend“ (n = 1).

2.2.9.2 Therapieansprechen / Progression

Die Darstellung des Therapieansprechens wurde unterteilt in „Ja / operative Remission“, „unzureichendes Ansprechen“ und „Progression / Rezidiv“.

Hierzu erfolgte die Auswertung der vorliegenden Daten interner und externer laborchemischer sowie bildgebender Verlaufskontrollen bis zum Ende der Wiedervorstellungen am UKT oder bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase am 16.03.2023.

Als „Remission“ wurde das Vorliegen einer vollständigen Resektion gewertet ohne Auftreten eines Rezidivs. Bei den somatotropen Adenomen zählte zudem, sofern vorbestehend, das Zusatzkriterium normalisierter Hormonexzesse von zuvor erhöhtem GH mit pathologischem OGTT und erhöhtem IGF-1.

Zur Kategorie „unzureichendes Ansprechen“ wurde die Anzahl an Patienten mit „stabilem Hormonexzess“ und „stabiler Teilresektion“ erhoben. Als „stabiler Hormonexzess“ zählte die postoperativ stabile Erhöhung von GH mit pathologischem OGTT und / oder stabil erhöhtem IGF-1. Ebenfalls zählten hierzu normalisierte Hormonspiegel, die erst durch notwendige medikamentöse Therapie bei zuvor noch erhöhten Spiegeln erreicht werden konnten. Zur „stabilen Teilresektion“ zählten Patienten mit bestehender Teilresektion und stabilen Befunden in nachfolgenden Bildgebungen.

Zur Gruppe von „Progression / Rezidiv“ wurden Patienten mit „laborchemischer Progression“ und „Größenprogression“ erfasst. Als „laborchemische Progression“ zählten postoperativ progrediente Hormonspiegel von GH und IGF-1 außerhalb des Normbereichs als auch neu-pathologische

OGTT-Suppressionstests in den Verlaufskontrollen. Unter „Größenprogression“ wurden Patienten erfasst mit Größenzunahme von Tumorrestgewebe in den weiteren Verlaufsbildgebungen oder bei Auftreten eines Rezidivs. Als Rezidiv zählte der erneute Tumornachweis in den bildgebenden Verlaufskontrollen bei zuvor festgestellter Totalresektion des Tumorgewebes.

Fehlende MR-Befunde und bei Akromegalie zusätzlich fehlende Labordokumentationen zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle wurden als „unbekannt“ gewertet (n = 1).

2.2.9.3 Progressionsfreies Intervall / Progression bei Risikofaktoren

Die Darstellung des „progressionsfreien Intervalls“ erfolgte in Monaten von initialer OP bis zum Auftreten von Progression / Rezidiv in Form von Minimum, Median und Maximum.

Ebenfalls erfolgte die Darstellung der Anzahl an Adenomen mit klinisch-pathologischen Risikofaktoren für aggressives Verhalten, die im Verlauf eine Progression aufwiesen.

2.2.9.4 Weiter erfolgte Therapien

Die Darstellung weiterer postoperativer Therapien über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum erfolgte für die Anzahl an Patienten mit weiteren Resektionen, postoperativ erfolgten Radiotherapien und Systemtherapien. Zu letzteren wurden Hormontherapien, Immuntherapien oder Chemotherapien gezählt, sonstige Systemtherapien ohne hypophysäre Indikation wurden hierzu nicht erfasst.

2.3 Untersuchungsablauf der Metabolomanalyse

Für eine Gewebeprobe des gonadotropen Kollektivs konnte aufgrund von unzureichender Gewebemenge keine Analyse durchgeführt werden. Bei den weiteren 29 Gewebeproben des gonadotropen und allen 30 Gewebeproben des somatotropen Kollektivs erfolgte die Metabolitenextraktion durch Yeliz Donat mit nachfolgender FI-MS-Analyse durch das LinkLab.

Ausreichende präoperative Blutprobenmengen von Plasma lagen bei gonadotropen Adenomen von 28 und bei somatotropen Adenomen von allen 30 Patienten des Kollektivs vor. Von Serum bestanden im gonadotropen Kollektiv nur 13 und im somatotropen Kollektiv 21 Proben. Hieraus wurde ebenfalls von Yeliz Donat für die nachfolgenden Messungen die Extraktion der Metaboliten aus Blut nach weiter genanntem Vorgehen durchgeführt:

2.3.1 Probengewinnung

Die Blutproben von Serum und Plasma wurden in der Regel am Vortag der geplanten Operation nüchtern abgenommen und anschließend aufgearbeitet. Hierzu erfolgte die Zentrifugation mit 2 000 x g für 10 Minuten auf 4 °C mit anschließender Aliquotierung in kleine Röhrchen à 500 µl und nachfolgender Einlagerung bei -80 °C.

Die operativ entnommenen Gewebeproben der Hypophysenadenome wurden nach der Entnahme umgehend in Flüssigstickstoff schockgefroren und ebenfalls bei -80 °C in der Biobank eingelagert.

2.3.2 Extraktion der Metaboliten

Zu jeweils 5 µl Serum bzw. Plasma erfolgte die Zugabe von 65 µl eines bei -20 °C vorgekühlten Methanol / Wasser-Gemischs (Verhältnis 80:20) mit anschließendem Vortexen für 10 Sekunden und Inkubation bei -20 °C für 30 Minuten. Danach folgte die Zentrifugation bei 4 °C mit 16 000 x g für 10 Minuten und Überführung des Überstandes zur weiteren Analyse.

Das Tumorgewebe wurde tiefgefroren unter Zugabe von Flüssigstickstoff gemörsert und das entstandene Gewebepulver in vorgekühlte Reaktionsgefäße überführt. Es folgte die Extraktion von 20 mg des Tumorpulvers mit 800 µl

vorgekühlter Extraktionslösung auf -20 °C, bestehend aus einem Gemisch aus hochreinem Methanol, Acetonitril und Reinstwasser (Verhältnis 40:40:20). Nach kurzem Vortexen für 10 Sekunden folgte die Inkubation der Probe bei -20 °C für 30 Minuten und anschließender Zentrifugation für 10 Minuten bei 16 000 x g unter -9 °C. Der Überstand wurde danach in ein neues Reaktionsgefäß transferiert und bis zum Zeitpunkt der weiteren Analyse bei -80 °C aufbewahrt.

2.3.3 Untargeted Flow-Injection-Massenspektrometrie-Analyse

Die Flow-Injection-Massenspektrometrie-Analyse erfolgte im LinkLab der Universität Tübingen durch Prof. Dr. Hannes Link und Dr. Johanna Rapp nach folgendem Prozedere:

Die Analyse der Proben erfolgte mittels Flow-Injection-Massenspektrometrie, durchgeführt an einem Agilent 6534 Quadrupol-Time-Of-Flight-Massenspektrometer (Agilent Technologies, USA) nach bereits etablierter Methodik (Krauss et al., 2023). Jeweils 3 µl der Extraktionslösung wurden über einen Agilent 1290 Bio Multisampler in die mobile Phase überführt. Die mobile Phase bestand aus einem Gemisch aus Isopropanol und Reinstwasser (Verhältnis 60:40), zusätzlich gepuffert mit 10 mmol/l Ammoniumcarbonat und 0,04 % Ammoniumhydroxid für jeweils beide Ionisierungsmodi. Die Flussrate betrug 0,15 ml/min.

Als Ionisationsmethode wurde die Elektrospray-Ionisation eingesetzt mit einer Temperatur von 225 °C und einem Fluss von 11 l/min des Trocknungsgases mit einem Verneblerdruck von 20 psi. Die Hüllgastemperatur betrug 350 °C bei einer Flussrate von 10 l/min. Die Spannungen des Elektrosprayzerstäubers und der Kapillare betrugen jeweils 2 000 V sowie 3 500 V. Die weiteren Spannungen des Fragmentors und des Skimmers lagen bei 120 V und 65 V.

Zur Erfassung der Massenspektren auf MS1-Niveau wurde die Time-Of-Flight-Massenspektrometrie verwendet. Der Quadrupol und die Kollisionszelle des Massenspektrometers wurden nicht genutzt. Die Ermittlung der Massenspektren erfolgte separat jeweils im positiven als auch im negativen Ionisationsprofilmodus in einem Bereich von 50 bis 1 700 m/z , bei einer Erfassungsrate von

1,4 ms/Spektrum unter dem höchsten Auflösungsvermögen von 10 GHz bei hoher Sensitivität. Als Online-Massenkorrektur wurden Purin und Hexakis(1H,1H,3H-perfluoropropoxy)phosphazen (HP-921, Agilent Technologies) verwendet.

2.3.4 Datenverarbeitung

Die Datenverarbeitung der erhaltenen Daten erfolgte ebenfalls nach bereits etablierter Methodik (Farke et al., 2023). Die durch die Massenspektrometrie gewonnenen Rohdaten wurden mittels MSConvert in das "mzXML"-Format konvertiert. Die weitere Datenverarbeitung erfolgte mittels MATLAB Version R2021a (The Mathworks, Inc., USA). Aus 10 Scans mit der höchsten Ionenzahl (Ion Count) wurde für jede Probe ein Durchschnittsspektrum errechnet. Um die m/z aller Proben einheitlich auszurichten, erfolgte ein Resampling der Spektren auf 10^6 Datenpunkte. Die Auswahl der Ionen-Peaks erfolgte mittels "findpeaks"-Funktion in MATLAB für eine Peak-Höhe und Cutoff der Prominenz von 1 000 units. Zur Gruppierung der Peaks wurde eine hierarchische Clusteranalyse mit einer Toleranz von 7,5 Milli-Dalton (mDa) durchgeführt. Für jede Peak-Gruppe wurde aus den einzelnen m/z -Verhältnissen ein gewichtetes m/z -Verhältnis errechnet. Die Zuordnung der Peaks zu den Metaboliten erfolgte über das errechnete Schwerpunkt-Verhältnis mit einer Toleranz von 3 mDa. Aus der logarithmisch mittleren Signalstärke wurde der Z-Wert berechnet. Z-Werte größer 3 wurden als signifikant angesehen.

Die Annotation der erhaltenen MS1-Spektren zu den jeweiligen Metaboliten erfolgte über die Human Metabolome Database (HMDB) 5.0 im xlsx-Format. Für die bioinformatischen Auswertungen der Daten von Gewebe, Serum und Plasma wurden die einzelnen annotierten Metaboliten mit gleichen m/z -Verhältnissen aus beiden Ionisationsprofilmodi als Metabolitgruppen in "merged Files" zusammengefasst.

2.3.5 Bioinformatische Auswertung und statistische Methoden

Die bioinformatische Auswertung der massenspektrometrisch gewonnenen Daten erfolgte im Zentrum für Quantitative Biologie (QBiC) der Universität

Tübingen durch Dr. Francesca Barletta, Susanne Jodoin und Dr. Stefan Czemmel durch folgendes Vorgehen:

Die Daten der jeweiligen Substratklassen wurden im ersten Schritt der explorativen Datenanalyse mittels Upset Plot und Hauptkomponentenanalyse (Principal component analysis (PCA)) untersucht. Im Anschluss erfolgte die Identifikation von unterschiedlichen Metabolitgruppen mittels differentieller Häufigkeitsanalyse (Differential abundance analysis (DA)). Als statistische Software wurde R (Version 4.2.2) mit den Erweiterungen Proteus (Version 0.2.16) und Limma (Version 3.54.1) verwendet.

Zur Visualisierung gemeinsamer Metaboliten der einzelnen Datensätze wurden Upset Plots genutzt. In einem Upset-Diagramm wurde die Anzahl der Metabolitgruppen pro Datensatz dargestellt. Weiter ergaben sich die gemeinsamen Metabolitgruppen zwischen den jeweiligen Datensätzen der gonadotropen und somatotropen Adenome von Gewebe, Plasma und Serum.

Zur Visualisierung bestehender Unterschiede der jeweils gemeinsamen Metabolitgruppen von Gewebe, Plasma und Serum wurde eine PCA durchgeführt. Die PCA ist ein Verfahren zur linearen Dimensionalitätsreduktion und wurde als unüberwachtes (unsupervised) Verfahren verwendet, um einen allgemeinen Überblick über die bestehende Varianz der Metabolitgruppen zwischen den untersuchten Gruppen zu erhalten (Pezzatti et al., 2020).

Hierfür wurden die zusammengefassten Daten der Substrate basierend auf den gemeinsamen Metabolitgruppen der verglichenen Adenome nochmals zusammengeführt. Die Daten wurden als Vorverarbeitung zur weiteren Analyse quantilnormalisiert, zentriert und auf eine Einheitsvarianz skaliert (Xi et al., 2014). Im Rahmen der PCA wurden die bestehenden Daten und Metadaten gemäß den zugrundeliegenden gonadotropen und somatotropen Adenomtypen als Subgruppe aufgeteilt und bezüglich der Hauptkomponenten analysiert. Ein Screeplot wurde erstellt, um das Ausmaß relevanter Komponentengruppen für die PCA darzustellen. Für die Gruppen beider Adenomtypen erfolgten jeweils gegenüberstellende PCA-Analysen aus gemeinsamen Metabolitgruppen von Adenomgewebe, Plasma und Serum. Zusätzlich zur zweidimensionalen Darstellung erfolgte ebenfalls eine dreidimensionale Visualisierung.

Zur Identifizierung von einzelnen signifikant unterschiedlichen Metabolitgruppen wurden die Datensätze der jeweiligen Substrate beider Tumortypen basierend auf ihren gemeinsamen Metabolitgruppen zusammengefasst und eine differenzielle Häufigkeitsanalyse durchgeführt. Dies erfolgte durch moderierte T-Testung und Signifikanzdarstellung mittels korrigiertem p-Wert. Die bestehenden Daten wurden zur Analyse jeweils quantilnormalisiert.

Als T-Test bezeichnet man eine statistische Methode zur Hypothesentestung, ob sich Mittelwerte zweier Stichproben aus verschiedenen Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Hierbei wird der Unterschied zwischen den Mittelwerten im Verhältnis zu den Streuungen innerhalb der jeweiligen Gruppen bewertet und anhand eines vordefinierten Signifikanzniveaus (p-Wert) die Wahrscheinlichkeit angegeben, ob Unterschiede zwischen den Gruppen als real anzunehmen sind oder zufällig bestehen (Xi et al., 2014).

Bei multiplen T-Testungen besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass hierbei zufällig bestehende Unterschiede fälschlicherweise als signifikant angenommen werden. Um die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse zu reduzieren, erfolgt die Anwendung des korrigierten p-Wertes für multiple Testungen (Broadhurst and Kell, 2006).

Als Fold Change (FC) wird das Ausmaß bezeichnet, wie stark sich ein Wert zwischen zwei Gruppen unterscheidet. Dieser errechnet sich aus dem Quotienten beider Gruppen. Durch logarithmische Transformation von FC und p-Wert lassen sich beide Werte als Volcano Plot veranschaulichend darstellen. Ein negativer $\log_2\text{FC}$ gibt einen erhöhten Wert für die erste Gruppe im Vergleich zur zweiten an. Bei einem positiven $\log_2\text{FC}$ besteht eine umgekehrte Korrelation. Aus der Größe des $\log_2\text{FC}$ ergibt sich die Ausprägung des Unterschieds eines Wertes zwischen beiden Gruppen (Aguilan et al., 2020).

Die statistische Signifikanz wurde bei einem korrigierten p-Wert (adj.P.Val) von $< 0,05$ und einem $\log_2\text{FoldChange} > 1$ bzw. < -1 als Cutoff angenommen. Die Statistiken dieser Tests wurden extrahiert und tabellarisch im xlsx-Format festgehalten. Zur grafischen Darstellung wurde ein erweiterter Vulkan-Plot verwendet.

2.3.6 Identifikation geeigneter Metaboliten

Die erhaltenen Daten der signifikant unterschiedlichen Metabolitgruppen spezifischer m/z -Verhältnisse von Gewebe, Plasma und Serum wurden anschließend in die einzelnen Metaboliten aufgeteilt und weiter fokussiert.

Die Recherche dieser Metaboliten erfolgte in der HMDB 5.0. Als geeignete Metaboliten angesehen wurden nur körpereigene und bislang nachgewiesene Metaboliten mit dem Status „*detected and quantified*“ und „*detected but not quantified*“. Körperfremde Metaboliten und Metaboliten mit dem Status „*expected*“ oder „*predicted*“ wurden zur genaueren Recherche nicht weiterverfolgt. Hier verblieben für Plasma 8 und für Serum 2 signifikante potentielle Metaboliten.

Bei den Metaboliten der Gewebegruppe ergaben sich nach Anwendung dieser Ein- bzw. Ausschlusskriterien weiterhin noch eine hohe Zahl von 206 Metaboliten, weswegen der $\log_2\text{FoldChange}$ -Cutoff in dieser Gruppe zur weiteren Fokussierung auf $< -1,25$ bzw. $> 1,25$ erweitert wurde. Nach detaillierter Recherche der verbliebenen 86 Metaboliten erfolgte die Auswahl der 10 potentiell relevantesten Metaboliten, welche nachfolgend vorgestellt und diskutiert werden. (Vorgehen der Fokussierung der Gewebemetaboliten siehe Abb. 9, S. 85).

2.3.7 Vergleichende Gegenüberstellung signifikanter Metaboliten

Aufgrund der geringen Probenanzahl der einzelnen Substrate war eine vergleichende statistische Auswertung der jeweils signifikant unterschiedlichen Metabolitgruppen bei zu geringer Power nicht möglich. Als Überblick erfolgte für die einzelnen signifikant unterschiedlichen Metabolitgruppen eine gegenüberstellende Visualisierung zwischen Substraten von Gewebe, Plasma und Serum mittels Boxplots zur Darstellung potentieller Gemeinsamkeiten oder Unterschiede. Sofern die Metaboliten in allen Substraten vorhanden waren, erfolgte die vergleichende Gegenüberstellung aller drei Substrate bzw. nur von zwei Substraten. Hiervon werden folgend veranschaulichend zwei Boxplots dargestellt.

Die ausgewerteten Rohdaten wurden auf dem Server der Abteilung abgelegt.

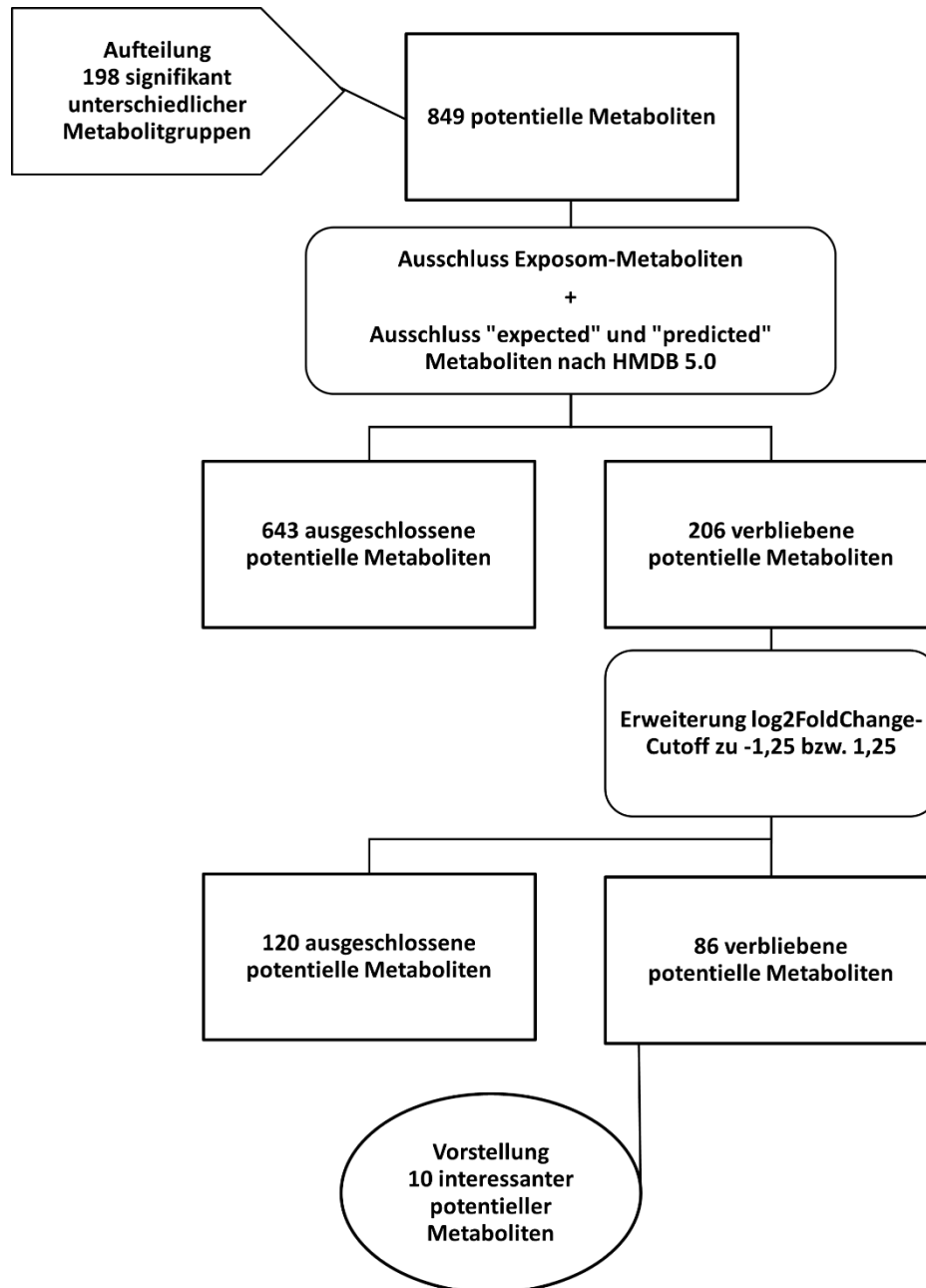


Abbildung 9: Fokussierung potentiell geeigneter Metaboliten aus Gewebe

Fokussierung auf potentiell relevante Metaboliten aus den signifikant unterschiedlichen Metabolitgruppen der differentiellen Häufigkeitsanalysen zwischen Gewebe von somatotropen und gonadotropen Hypophysenadenomen.

3 Ergebnisse

Die Erhebung der klinischen Daten des Patientenkollektivs mit Erfassung und Ausschluss der zur Metabolomanalyse infrage kommenden Patienten und die statistisch-deskriptive Auswertung der erfassten klinischen Daten erfolgte durch mich.

Die FI-MS der einzelnen Substrate mit Annotation der MS1-Spektren zur HMDB 5.0 erfolgte durch das LinkLab der Universität Tübingen durch Prof. Dr. Hannes Link und Dr. Johanna Rapp.

Die bioinformatische Auswertung der annotierten Metabolitgruppen wurde im QBiC der Universität Tübingen von Dr. Francesca Barletta, Dr. Stefan Czermel und Susanne Jodoin durchgeführt.

Die Recherche und Fokussierung der zahlreichen Metabolitgruppen auf geeignete Metaboliten erfolgten eigenständig durch mich.

3.1 Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste eine Gesamtzahl von 60 Patienten. Hiervon entfielen 50 % (n = 30) auf gonadotrope und 50 % (n = 30) auf somatotrope Adenome, bei einer Subtypenverteilung der somatotropen Adenome auf 56,7 % (n = 17) dicht granulierte und 43,3 % (n = 13) auf spärlich granulierte somatotrope Adenome (s. Abbildung 10, S. 87).

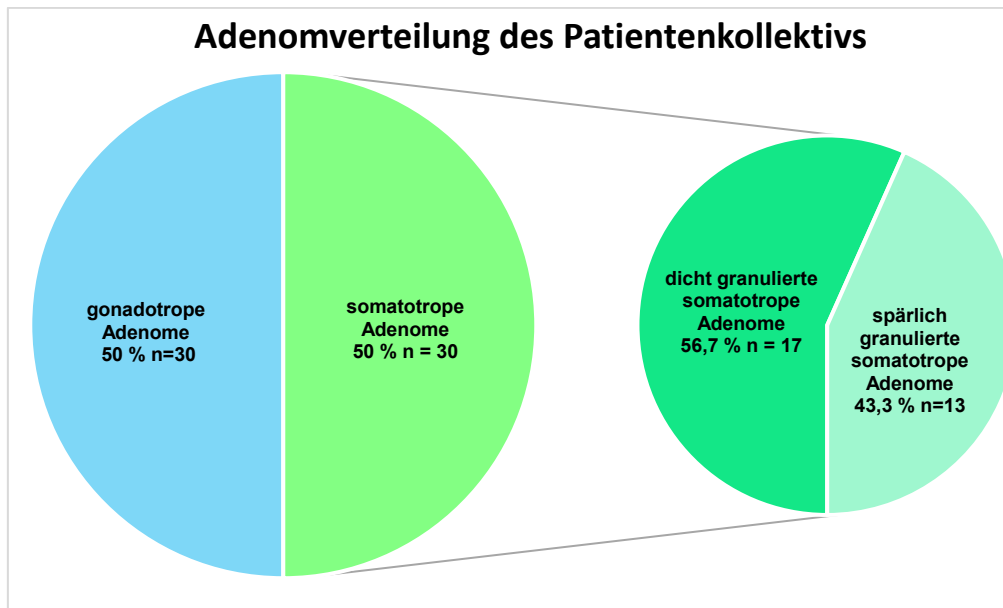


Abbildung 10: Adenomverteilung des Patientenkollektivs

Verteilung der Adenomtypen innerhalb des Patientenkollektivs inkl. Subgruppenverteilung der somatotrophen Adenome

3.1.1 Alter- und Geschlechterverteilung

Im Gesamtkollektiv betrug das mediane Alter bei Diagnosestellung 51,5 Jahre (Min. 26 Jahre, max. 83 Jahre). In der Gruppe der gonadotropen Adenome lag das mediane Alter mit 56,5 Jahren (Min. 31 Jahre, max. 83 Jahre) höher als bei den somatotrophen Adenomen mit 44,5 Jahren (Min. 26 Jahre, max. 76 Jahre). Unter den somatotrophen Subtypen entfiel die Altersverteilung bei den DGSA auf ein höheres medianes Alter von 46 Jahren (Min. 26 Jahre, max. 69 Jahre) als bei den SGSA mit 34 Jahren (Min. 26 Jahre, max. 76 Jahre) (s. Tabelle 5, S. 88).

Die Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv war ausgeglichen bei n = 30 (50 %) männlichen und n = 30 (50%) weiblichen Patienten. Bei den gonadotropen Adenomen überwogen die männlichen Patienten mit n = 18 (60 %) Männern und n = 12 (40 %) Frauen. In der Gruppe der somatotrophen Patienten überwog hingegen die Anzahl der weiblichen Patienten mit n = 12 (40 %) Männern und n = 18 (60 %) Frauen. Unter den Subtypen der somatotrophen Adenomen überwog jeweils ebenso die Anzahl der Frauen mit n = 8 (47,1 %) männlichen und n = 9 (52,9 %) weiblichen Patienten unter den DGSA sowie n = 4 (30,8 %) männlichen und n = 9 (69,2 %) weiblichen Patienten bei den Subtypen der SGSA (s. Tabelle 5, S. 88).

Tabelle 5: Alter- und Geschlechterverteilung

Alter- und Geschlechterverteilung der gonadotropen und somatotropen Adenomen mit Subtypen dicht granulierter (DGSA) und spärlich granulierter somatotroper Adenome (SGSA). Alter in Jahren (Median, Minimum, Maximum), Geschlecht in prozentuaem Anteil (Patientenanzahl n) der jeweiligen Kohorte.

Altersverteilung	Gesamt (n = 60)	gonadotrop (n = 30)	somatotrop (n = 30)	DGSA (n = 17)	SGSA (n = 13)
Alter in Jahren					
Median	51,5	56,5	44,5	46	34
Min.	26	31	26	26	26
Max.	83	83	76	69	76
Geschlechterverteilung	Gesamt % (n = 60)	gonadotrop % (n = 30)	somatotrop % (n = 30)	DGSA % (n = 17)	SGSA % (n = 13)
Geschlecht					
männlich	50 % (30)	60 % (18)	40 % (12)	47,1 % (8)	30,8 % (4)
weiblich	50 % (30)	40 % (12)	60 % (18)	52,9 % (9)	69,2 % (9)

3.1.2 Adenomcharakteristika

3.1.2.1 Adenomgröße

Bezüglich der Adenomgröße waren Makroadenome sowohl im Gesamtkollektiv mit 91,7 % (n = 55) als auch bei den gonadotropen mit 96,7 % (n = 29) und den somatotropen Adenomen mit 86,7 % (n = 26) am häufigsten vertreten. Bei den somatotropen Subtypen bestand hiervon ein gehäuftes Auftreten bei den SGSA mit 100,0 % (n = 13) im Vergleich zu den DGSA 76,5 % (n = 13). Mikroadenome waren mit 6,7 % (n = 4) Anteil am Gesamtkollektiv deutlich seltener und lagen nur bei somatotropen Adenomen (13,3 % n = 4) im Subtyp der DGSA (23,5 %, n = 4) vor. Das einzige Gigantadenom des Gesamtkollektivs (1,7 %, n = 1) entfiel auf die Gruppe der gonadotropen Adenome (3,3 %, n = 1) (s. Tabelle 6, S. 89).

3.1.2.2 Invasivität

Ein invasives Wachstum lag bei insgesamt 43,3% (n = 26) der Patienten vor, bei einem Verhältnis von 40 % (n = 12) gonadotroper zu 46,7 % (n = 14) somatotroper Adenome, welche sich etwas häufiger invasiv darstellten. Den größten Anteil an invasiven somatotropen Adenomen machten SGSA mit 76,9 % (n = 10) aus. Bei den DGSA war ein invasives Verhalten mit 23,5 % (n = 4) deutlich seltener (s. Tabelle 6, S. 89).

3.1.2.3 Risikofaktoren für aggressives Verhalten

Risikofaktoren für ein potentiell aggressives Verhalten bestanden bei 43,3 % (n = 26) aller Adenome. Bei den gonadotropen Adenomen waren Risikofaktoren mit 36,7 % (n=11) seltener als bei den somatotropen mit 50 % (n = 15). Unter den somatotropen Subtypen lagen diese bei sämtlichen SGSA (100 %, n = 13) vor. Unter den DGSA bestanden Risikofaktoren für Aggressivität mit 11,8 % (n = 2) deutlich seltener.

Im Gesamtkollektiv war der häufigste Risikofaktor das Adenomgrading ab Stadium 2a (38,3 %, n = 23). Bei den gonadotropen Adenomen bestand nur ein vorliegendes Risikograding mit 36,7 % (n = 11) als Risikofaktor. Unter den somatotropen Adenomen stellten die Hochrisiko-Subtypen den häufigsten Risikofaktor dar (43,3 %, n = 13), welche zu 100 % (n = 13) auf die SGSA entfielen. Als zweithäufigster Risikofaktor ergab sich ein Grading ab Stadium 2a mit 40 % (n = 12). Unter den Subgruppen lag dies mit 76,9 % (n = 10) deutlich vermehrt bei den SGSA vor, während dieses Stadium bei den DGSA nur in 11,8 % (n= 2) der Fälle erreicht wurde (s. Tabelle 6, S. 89).

Tabelle 6: Adenomcharakteristika

Darstellung der Verteilung von Adenomgröße, Invasivität und Risikofaktoren für aggressives Verhalten zwischen gonadotropen und somatotropen Adenomen mit Subtypen dicht granulierter (DGSA) und spärlich granulierter somatotroper Adenome (SGSA). Werte in % (Patientenanzahl) der jeweiligen Kohorte.

Adenomcharakteristika	Gesamt % (n = 60)	gonadotrop % (n = 30)	somatotrop % (n = 30)	DGSA % (n = 17)	SGSA % (n = 13)
Adenomgröße					
Mikroadenom	6,7 % (4)	0,0 % (0)	13,3 % (4)	23,5 % (4)	0 % (0)
Makroadenom	91,7 % (55)	96,7 % (29)	86,7 % (26)	76,5 % (13)	100 % (13)
Gigantadenom	1,7 % (1)	3,3 % (1)	0,0 % (0)	0,0 % (0)	0 % (0)
Invasivität					
Nein	56,7 % (34)	60 % (18)	53,3 % (16)	76,5 % (13)	23,1 % (3)
Ja	43,3 % (26)	40 % (12)	46,7 % (14)	23,5 % (4)	76,9 % (10)
Risikofaktoren Aggressivität					
Nein	56,7 % (34)	63,3 % (19)	50 % (15)	88,2 % (15)	0 % (0)
Ja	43,3 % (26)	36,7 % (11)	50 % (15)	11,8 % (2)	100 % (13)
Hochrisiko-Subtyp	21,7 % (13)	0 % (0)	43,3 % (13)	0 % (0)	100 % (13)
Grading ab Stadium 2a	38,3 % (23)	36,7 % (11)	40 % (12)	11,8 % (2)	76,9 % (10)

3.1.3 Symptomcharakteristik

3.1.3.1 Führende Symptome

Die beiden häufigsten führenden Beschwerden vor Therapiebeginn des Gesamtkollektivs stellten hormonelle Symptome (45,0 %, n = 27) und Masseneffekte (43,3 %, n = 26) dar. Fehlende Symptome bzw. Inzidentalome waren insgesamt selten (11,7 %, n = 7). Bei den gonadotropen Adenomen waren Masseneffekte mit 76,7 % (n = 23) die häufigsten führenden Symptome, während keine Symptome / Inzidentalome mit 20,0 % (n = 6) und hormonelle Symptome mit 3,3 % (n = 1) vor Therapiebeginn nur selten vorlagen. Bei den somatotropen Adenomen waren hormonelle Symptome die häufigste präoperativ führende Symptomatik mit 86,7 % (n = 26). In den Subgruppen lagen diese bei den DGSA zu 94,1% (n = 16) und bei den SGSA zu 76,9 % (n = 10) vor. Masseneffekte kamen als führendes Symptom bei 10,0 % (n = 3) der somatotropen Patienten deutlich seltener vor und entfielen hierbei ausschließlich auf SGSA und machten dort 23,1 % (n = 3) der führenden Symptome aus. Keine Symptome bzw. Inzidentalome waren bei somatotropen Adenomen mit einem Anteil von 3,3 % (n = 1; DGSA 5,9 %, n = 1) im Vergleich zu gonadotropen Adenomen deutlich seltener (s. Tabelle 7, S. 93).

3.1.3.2 Masseneffekte

Insgesamt lagen Masseneffekte bei 83,3 % (n = 50) des Gesamtkollektivs vor. Mit 90,0 % (n = 27) waren diese bei gonadotropen häufiger anzutreffen als bei somatotropen Adenomen (76,7 %, n = 23). Unter den Subgruppen kamen diese bei SGSA (84,6 %, n = 11) häufiger vor als bei DGSA (70,6 %, n = 12).

Anteilig an allen Patienten war die Adenohypophyseninsuffizienz (53,3 %, n = 32) der am häufigsten vorkommende Masseneffekt, gefolgt von der Hyperprolaktinämie (40,0 %, n = 24), Kopfschmerzen (33,3 %, n = 20) und Gesichtsfeldausfällen (31,7 %, n = 19). Bei den gonadotropen Adenomen lag als führender Masseneffekt eine Hypophyseninsuffizienz zu 60,0 % (n = 18) vor, gefolgt von Gesichtsfeldausfällen (53,3 %, n = 16), der Hyperprolaktinämie (46,7 %, n = 14) und Kopfschmerzen (30,0 %, n = 9). In der Kohorte der somatotropen Adenome war die Hypophyseninsuffizienz (46,7 %, n = 14)

ebenfalls der häufigste Masseneffekt, jedoch im Vergleich zu den gonadotropen Adenomen seltener. Bei den Subtypen ergab sich für DGSA (47,1 %, n = 8) und SGSA (46,2 %, n = 6) eine ähnliche Häufigkeit. Kopfschmerzen waren der zweithäufigste Masseneffekt (36,7 %, n = 11) unter den somatotropen Adenomen, welche in der Untergruppe der SGSA mit 61,5% (n = 8) den häufigsten vorkommenden Masseneffekt darstellten. Bei den DGSA lagen diese mit 17,6 % (n = 3) deutlich seltener vor. Eine Hyperprolaktinämie bestand bei somatotropen Adenomen in 33,3 % (n = 10) der Fälle (DGSA 29,4 %, n = 5; SGSA 38,5 %, n = 5) und Gesichtsfeldausfälle bei 10,0 % (n = 3) der Patienten (DGSA 5,9 %, n = 1; SGSA 15,4 %, n = 2) (s. Tabelle 7, S. 93).

3.1.3.3 Klinische Symptome

Von allen Patienten des Kollektivs hatten 51,7 % (n = 31) eine klinisch hormonelle Symptomatik. Bei gonadotropen Adenomen stellte sich diese mit 10,0 % (n = 3) selten dar und war im Vergleich bei den somatotropen Adenomen mit 93,3 % (n = 28) fast immer vertreten. Unter den Subgruppen war die Symptommhäufigkeit ausgeglichen (DGSA 94,1 %, n = 16; SGSA 92,3 %, n = 12). Im Gesamtkollektiv stellten typische Akromegaliasymptome mit 45,0 % (n = 27) die häufigste klinische Symptomatik dar, gefolgt von Sexualhormonstörungen (11,7 %, n = 7) und einer klinischen Hyperprolaktinämie (6,7 %, n = 4).

Klinisch hormonelle Symptome bestanden bei gonadotropen Adenomen als Sexualhormonstörungen mit 13,3 % (n = 4) und klinischer Hyperprolaktinämie mit 6,7 % (n = 2) nur selten. Bei den somatotropen Adenomen bestanden in den meisten Fällen (90,0 %, n = 27) typische Symptome der Akromegalie. Unter den Subgruppen lagen diese häufiger bei den DGSA (94,1 %, n = 16) im Vergleich zu den SGSA (84,6 %, n = 11) vor. Symptomatische Hyperprolaktinämien (6,7 %, n = 2) (DGSA 5,9 %, n = 1; SGSA 7,7 %, n = 1) und Sexualhormonstörungen (10,0 %, n = 3) waren bei somatotropen Adenomen ähnlich selten wie in der Kohorte der gonadotropen Adenome. Hierbei lagen Sexualhormonstörungen unter den somatotropen Adenomen einzig beim Subtyp der SGSA mit 23,1 % (n = 3) vor (s. Tabelle 7, S. 93).

3.1.3.4 Akromegaliasymptome

In der Kohorte der somatotropen Adenome lagen bei 90,0 % (n = 27) der Patienten typische Symptome der Akromegalie vor (DGSA 94,1 %, n = 16; SGSA 84,6 %, n = 11). Die häufigsten Symptome waren hierbei äußerliche Veränderungen (90,0 %, n = 27), gefolgt von arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus mit jeweils 40,0% (n = 12), Hyperhidrosis (30,0 %, n = 9), Karpaltunnelsyndrom (26,7 %, n = 8), Struma nodosa und OSAS mit je 23,3 % (n = 7), Gelenkbeschwerden mit 20,0 % (n = 6) und kardiale Beteiligung mit 6,7 % (n = 2). Häufigere Symptome beim Subtyp der DGSA waren äußerliche Veränderungen mit 94,1 % (n = 16; SGSA 84,6 %, n = 11), Diabetes mellitus mit 52,9 % (n = 9; SGSA 23,1 %, n = 3), Karpaltunnelsyndrom mit 29,4 % (n = 5; SGSA 23,1 %, n = 3), Gelenkbeschwerden 23,5 % (n = 4; SGSA 15,4 %, n = 2) und kardiale Beteiligungen 11,8 % (n = 2; SGSA 0 %, n = 0).

Eine ausgeglichene Symptomverteilung bei den Subtypen lag für arterielle Hypertonie (DGSA 41,2 %, n = 7; SGSA 38,5 %, n = 5) und OSAS (DGSA 23,5 %, n = 4; SGSA 23,1 %, n = 3) vor. Als häufigere Symptome in der Gruppe der SGSA stellten sich Hyperhidrosis mit 38,5 % (n = 5; DGSA 23,5 %, n = 4) und die Struma nodosa mit 30,8 % (n = 4; DGSA 17,6 %, n = 3) dar (s. Tabelle 7, S. 93).

Tabelle 7: Symptomcharakteristika

Verteilung präoperativ führender Symptome, Masseneffekte, klinisch-hormoneller Symptome und Akromegaliasymptomen zwischen gonadotropen und somatotropen Adenomen mit Subtypen dicht granulierter (DGSA) und spärlich granulierter somatotroper Adenome (SGSA). Werte in % (Patientenanzahl) der jeweiligen Kohorte.

Symptomcharakteristika	Gesamt % (n = 60)	gonadotrop % (n = 30)	somatotrop % (n = 30)	DGSA % (n = 17)	SGSA % (n = 13)
Führende Symptome					
Keine / Inzidentalom	11,7 % (7)	20 % (6)	3,3 % (1)	5,9 % (1)	0 % (0)
Masseneffekte	43,3 % (26)	76,7 % (23)	10 % (3)	0 % (0)	23,1 % (3)
Klinisch-hormonell	45 % (27)	3,3 % (1)	86,7 % (26)	94,1 % (16)	76,9 % (10)
Masseneffekte					
Nein	16,7 % (10)	10 % (3)	23,3 % (7)	29,4 % (5)	15,4 % (2)
Ja	83,3 % (50)	90 % (27)	76,7 % (23)	70,6 % (12)	84,6 % (11)
Gesichtsfelddefekte	31,7 % (19)	53,3 % (16)	10 % (3)	5,9 % (1)	15,4 % (2)
Kopfschmerzen	33,3 % (20)	30 % (9)	36,7 % (11)	17,6 % (3)	61,5 % (8)
Hyperprolaktinämie	40 % (24)	46,7 % (14)	33,3 % (10)	29,4 % (5)	38,5 % (5)
Adenohypophyseninsuffizienz	53,3 % (32)	60 % (18)	46,7 % (14)	47,1 % (8)	46,2 % (6)
Klinisch-hormonelle Symptome					
Nein	48,3 % (29)	90 % (27)	6,7 % (2)	5,9 % (1)	7,7 % (1)
Ja	51,7 % (31)	10 % (3)	93,3 % (28)	94,1 % (16)	92,3 % (12)
Akromegalie	45 % (27)	0 % (0)	90 % (27)	94,1 % (16)	84,6 % (11)
Klinische Hyperprolaktinämie	6,7 % (4)	6,7 % (2)	6,7 % (2)	5,9 % (1)	7,7 % (1)
Sexualhormonstörungen	11,7 % (7)	13,3 % (4)	10 % (3)	0 % (0)	23,1 % (3)
Akromegaliasymptome					
Äußerliche Veränderungen	45 % (27)	0 % (0)	90 % (27)	94,1 % (16)	84,6 % (11)
Hyperhidrosis	15 % (9)	0 % (0)	30 % (9)	23,5 % (4)	38,5 % (5)
Gelenkbeschwerden	10 % (6)	0 % (0)	20 % (6)	23,5 % (4)	15,4 % (2)
Karpaltunnelsyndrom	13,3 % (8)	0 % (0)	26,7 % (8)	29,4 % (5)	23,1 % (3)
Struma nodosa	13,3 % (8)	3,3 % (1)	23,3 % (7)	17,6 % (3)	30,8 % (4)
OSAS	15 % (9)	6,7 % (2)	23,3 % (7)	23,5 % (4)	23,1 % (3)
Diabetes mellitus	21,7 % (13)	3,3 % (1)	40 % (12)	52,9 % (9)	23,1 % (3)
Arterielle Hypertonie	33,3 % (20)	23,7 % (8)	40 % (12)	41,2 % (7)	38,5 % (5)
Kardiale Beteiligung	8,3 % (5)	10 % (3)	6,7 % (2)	11,8 % (2)	0 % (0)

3.1.4 Hormonelle Charakteristiken

3.1.4.1 Hormonstatus präoperativ

Präoperativ waren die Hormonspiegel für GH im Gesamtkollektiv bei 61,7 % (n = 37) im Normbereich und bei 38,3 % (n = 23) erhöht. In der gonadotropen Kohorte waren alle GH-Spiegel normwertig (100 %, n = 30). Bei den somatotropen Adenomen lagen für GH nur 23,3 % (n = 7) der Patienten innerhalb der Normwerte, der Großteil (76,6%, n = 23) war erhöht. Innerhalb der Subtypen lagen bei den DGSA mehr erhöhte GH-Spiegel vor (82,4 %, n = 14; SGSA 69,2 %, n = 9).

Die Laborwertverteilung von IGF-1 lag bei allen Patienten mit 33,3 % (n = 20) im Normbereich. 50,0 % (n = 30) der IGF-1-Werte waren erhöht und 16,7 % (n = 10) erniedrigt. Im Vergleich der Kohorten bestanden bei gonadotropen Adenomen mit 33,3 % (n = 10) vermehrt erniedrigte Werte, nur 3,3 % (n = 1) waren erhöht. Bei den somatotropen Adenomen war IGF-1 mit 96,7 % (n = 29) fast ausschließlich erhöht. Nur 3,3 % (n = 1) der Fälle waren normwertig. Erniedrigte Werte bestanden nicht. Innerhalb der Subtypen waren die Werte für IGF-1 bei DGSA bei 94,1 % (n = 16) und bei SGSA in allen Fällen erhöht (100 %, n = 13). Prolaktin stellte sich im Gesamtkollektiv bei 60,0 % (n = 36) der Patienten im Normbereich und bei 40,0 % (n = 24) erhöht dar. Im Kohortenvergleich bestanden unter den gonadotropen Adenomen mit 46,7 % (n = 14) etwas mehr Prolaktinerhöhungen als bei den somatotropen Adenomen mit 33,3 % (n = 10). Unter den Subgruppen war Prolaktin bei den SGSA mit 38,5 % (n = 5) etwas häufiger erhöht als bei den DGSA (29,4 %, n = 5).

Die Verteilung von TSH war im Gesamtkollektiv bei 85,0 % (n = 51) der Patienten im Normbereich und bei 15,0 % (n = 9) erniedrigt. Unter den Hauptkohorten war die Verteilung hierbei relativ ausgeglichen mit 16,7 % (n = 5) erniedrigten TSH-Spiegeln bei den gonadotropen und 13,3 % (n = 4) bei den somatotropen Adenomen. Unter den Subtypen lag bei den DGSA ein erniedrigtes TSH mit 23,5 % (n = 4) häufiger vor, während bei den SGSA keine TSH-Erniedrigung bestand (0 %, n = 0).

Normwertige Hormonspiegel von fT3 / fT4 bestanden in der Gesamtheit aller Patienten zu 76,7 % (n = 46). Bei 21,7 % (n = 13) aller Patienten war eine

Erniedrigung dieser Werte zu verzeichnen. Bei den gonadotropen Adenomen waren 23,3 % (n = 7) dieser Spiegel erniedrigt, erhöhte Hormonspiegel lagen nicht vor. Bei den somatotropen Adenomen ergaben sich erniedrigte Spiegel für fT3 / fT4 in 20,0 % (n = 6) und erhöhte Spiegel in 3,3 % (n = 1) der Fälle. Unter den Subtypen bestanden für fT3 / fT4 unter den SGSA sowohl mehr erniedrigte (23,1 %, n = 3; DGSA 17,6 %, n = 3) als auch erhöhte Spiegel (7,7 %, n = 1; DGSA 0 %, n = 0).

Für Cortisol waren die Hormonspiegel des Gesamtkollektivs zu 86,7 % (n = 52) normwertig. In der Gruppe der gonadotropen Adenome lagen nur wenige Abweichungen vor, mit Erniedrigung des Cortisolspiegels in 13,3 % (n = 4) und erhöhten Werten in 3,3 % (n = 1) der Fälle. Bei den somatotropen Adenomen waren die Cortisolspiegel ähnlich selten verändert mit 3,3 % (n = 1) erhöhten und zu 6,7 % (n = 2) der Fälle erniedrigten Spiegel. In der Subgruppe der DGSA entfielen zu 5,9 % (n = 1) erhöhte und zu 11,8 % (n = 2) erniedrigte Cortisolwerte. In der Subgruppe der SGSA lagen keine Cortisolspiegel außerhalb des Normbereichs.

Die Hormonspiegel von FSH / LH stellten sich in der Gesamtheit des Kollektivs zu 53,3 % (n = 32) im Normbereich dar. 46,7 % (n = 28) der Werte waren erniedrigt. Bei den gonadotropen Adenomen lagen erniedrigte Spiegel mit 53,3 % (n = 16) im Vergleich zu den somatotropen Adenomen (40,0 %, n = 12) etwas häufiger vor. Unter den somatotropen Subgruppen ergab sich eine ausgeglichene Verteilung an erniedrigten Werten (DGSA 41,2 %, n = 7; SGSA 38,5 %, n = 5).

Östradiol / Testosteron lagen im Gesamtkollektiv zu 58,3 % (n = 35) im Normbereich, 3,3 % (n = 2) waren erhöht und 38,3 % (n = 23) der Werte waren erniedrigt. Bei den gonadotropen Adenomen bestanden erhöhte Werte bei 6,7 % (n = 2) und erniedrigte Spiegel bei 40,0 % (n = 12) der Fälle. In der Gruppe der somatotropen Adenome lagen an abweichenden Werten ausschließlich erniedrigte Werte mit 36,7 % (n = 11) in ähnlicher Häufigkeit vor. Bei den Subgruppen waren Östradiol- und Testosteronspiegel in der Gruppe der SGSA vermehrt erniedrigt (46,2 %, n = 6; DGSA 29,4 %, n = 5) (s. Tabelle 8, S. 96).

Tabelle 8: Hormonelle Charakteristik präoperativ

Verteilung präoperativer Hormonspiegel zwischen gonadotropen und somatotropen Adenomen mit Subtypen dicht granulierter (DGSA) und spärlich granulierter somatotroper Adenome (SGSA). Werte in % (Patientenanzahl) der jeweiligen Kohorte. GH = Wachstumshormon, IGF-1 Insulin-like growth factor 1, TSH = Thyreotropin, fT3 = freies Trijodthyronin, fT4 = freies Tetrajodthyronin, FSH = Follikelstimulierendes Hormon, LH = Luteinisierendes Hormon

Hormonverteilung präoperativ	Gesamt % (n = 60)	gonadotrop % (n = 30)	somatotrop % (n = 30)	DGSA % (n = 17)	SGSA % (n = 13)
GH					
normal	61,7 % (37)	100 % (30)	23,3 % (7)	17,6 % (3)	30,8 % (4)
erhöht	38,3 % (23)	0 % (0)	76,7 % (23)	82,4 % (14)	69,2 % (9)
IGF-1					
normal	33,3 % (20)	63,3 % (19)	3,3 % (1)	5,9 % (1)	0 % (0)
erhöht	50 % (30)	3,3 % (1)	96,7 % (29)	94,1 % (16)	100 % (13)
erniedrigt	16,7 % (10)	33,3 % (10)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)
Prolaktin					
normal	60 % (36)	53,3 % (16)	66,7 % (20)	70,6 % (12)	61,5 % (8)
erhöht	40 % (24)	46,7 % (14)	33,3 % (10)	29,4 % (5)	38,5 % (5)
TSH					
normal	85 % (51)	83,3 % (25)	86,7 % (26)	76,5 % (13)	100 % (13)
erhöht	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)
erniedrigt	15 % (9)	16,7 % (5)	13,3 % (4)	23,5 % (4)	0 % (0)
fT3 / fT4					
normal	76,7 % (46)	76,7 % (23)	76,7 % (23)	82,4 % (14)	69,2 % (9)
erhöht	1,7 % (1)	0 % (0)	3,3 % (1)	0,0 % (0)	7,7 % (1)
erniedrigt	21,7 % (13)	23,3 % (7)	20 % (6)	17,6 % (3)	23,1 % (3)
Cortisol					
normal	86,7 % (52)	83,3 % (25)	90 % (27)	82,4 % (14)	100 % (13)
erhöht	3,3 % (2)	3,3 % (1)	3,3 % (1)	5,9 % (1)	0 % (0)
erniedrigt	10 % (6)	13,3 % (4)	6,7 % (2)	11,8 % (2)	0 % (0)
FSH / LH					
normal	53,3 % (32)	46,7 % (14)	60 % (18)	58,8 % (10)	61,5 % (8)
erhöht	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)
erniedrigt	46,7 % (28)	53,3 % (16)	40 % (12)	41,2 % (7)	38,5 % (5)
Östradiol / Testosteron					
normal	58,3 % (35)	53,3 % (16)	63,3 % (19)	70,6 % (12)	53,8 % (7)

erhöht	3,3 % (2)	6,7 % (2)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)
erniedrigt	38,3 % (23)	40 % (12)	36,7 % (11)	29,4 % (5)	46,2 % (6)

3.1.4.2 Adenohypophyseninsuffizienz

Eine Adenohypophyseninsuffizienz bestand präoperativ bei insgesamt 53,3 % (n = 32) aller Patienten. Bei den gonadotropen Adenomen war diese mit 60,0 % (n = 18) etwas häufiger ausgeprägt als bei den somatotropen Adenomen mit 46,7 % (n = 14) und gleichmäßiger relativer Verteilung unter den Subtypen (DGSA 47,1 %; n = 8; SGSA 46,2 %, n = 6).

Zum postoperativen Zeitpunkt bestand in allen Kohorten zunächst eine vermehrte Anzahl an Hypophyseninsuffizienzen. Zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle lag eine Insuffizienz nur noch bei 36,7 % (n = 22) aller Patienten vor. In den Kohorten waren diese ebenfalls alle rückläufig. In der gonadotropen Kohorte lagen verbleibende Insuffizienzen zu 43,3 % (n = 13) und bei somatotropen Adenomen zu 30 % (n = 9) vor. Unter den somatotropen Subgruppen waren die Insuffizienzen bei den DGSA mit 23,5 % (n = 4) geringer ausgeprägt als bei den SGSA mit 38,5 % (n = 5) (s. Tabelle 9, S. 97).

Tabelle 9: Adenohypophyseninsuffizienz

Verteilung der Adenohypophyseninsuffizienzen präoperativ, postoperativ und zur 1. Verlaufskontrolle zwischen gonadotropen und somatotropen Adenomen mit Subtypen dicht granulierter (DGSA) und spärlich granulierter somatotroper Adenome (SGSA). Werte in % (Patientenanzahl) der jeweiligen Kohorte.

Adenohypophyseninsuffizienz	Gesamt % (n = 60)	gonadotrop % (n = 30)	somatotrop % (n = 30)	DGSA % (n = 17)	SGSA % (n = 13)
Insuffizienz präoperativ					
Ja	53,3 % (32)	60 % (18)	46,7 % (14)	47,1 % (8)	46,2 % (6)
Nein	46,7 % (28)	40 % (12)	53,3 % (16)	52,9 % (9)	53,8 % (7)
Insuffizienz postoperativ					
Ja	63,3 % (38)	66,7 % (20)	60 % (18)	52,9 % (9)	69,2 % (9)
Nein	36,7 % (22)	33,3 % (10)	40 % (12)	47,1 % (8)	30,8 % (4)
Insuffizienz Verlaufskontrolle					
Ja	36,7 % (22)	43,3 % (13)	30 % (9)	23,5 % (4)	38,5 % (5)
Nein	58,3 % (35)	46,7 % (14)	70 % (21)	76,5 % (13)	61,5 % (8)
unbekannt	5 % (3)	10 % (3)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)

3.1.5 Postoperative Komplikationen

Im gesamten Kollektiv konnten bei 58,3 % (n = 35) der Patienten postoperative Komplikationen festgestellt werden. Diese waren unter den Kohorten ähnlich häufig verteilt. Bei den gonadotropen Adenomen lagen diese zu 56,7 % (n = 17) und bei den somatotropen Adenomen zu 60,0 % (n = 18) vor mit ebenfalls ausgewogener Verteilung unter den DGSA mit 58,8 % (n = 10) und SGSA mit 61,5 % (n = 8).

Unter allen Patienten waren die häufigsten Komplikationen ein postoperatives Auftreten von Hyponatriämie / SIADH (28,3 %, n = 17), einer neuen Adenohypophyseninsuffizienz (20,0 %, n = 12) und einem Diabetes insipidus (10,0 %, n = 6). Eine Liquorrhinorrhoe und postoperative Infektionen traten mit je 3,3 % (n = 2) nur selten auf. Eine Meningitis bestand bei keinem der Patienten. Bei den gonadotropen Adenomen bestand eine Hyponatriämie / SIADH zu 30,0 % (n = 9), eine neue Adenohypophyseninsuffizienz zu 16,7 % (n = 5), ein Diabetes insipidus zu 10,0 % (n = 3) und Liquorrhinorrhoe sowie postoperative Infektionen jeweils zu 3,3 % (n = 1) der Fälle. In der Gruppe der somatotropen Adenome trat eine Hyponatriämie / SIADH mit 26,7 % (n = 8) im Vergleich etwas seltener, eine neue postoperative Adenohypophyseninsuffizienz mit 23,3 % (n = 7) etwas häufiger auf. Bezüglich Diabetes insipidus mit 10,0 % (n = 3), Liquorrhinorrhoe und postoperativen Infektionen mit jeweils 3,3 % (n = 1) ergaben sich identische Verteilungen. Unter den somatotropen Subtypen ergab sich ein höheres Auftreten von Hyponatriämie / SIADH bei DGSA. Eine neue postoperative Hypophyseninsuffizienz trat unter den Subtypen zu ausgeglichenen Anteilen auf, während die übrigen Komplikationen häufiger bei SGSA vertreten waren (s. Tabelle 10, S. 99).

Tabelle 10: Postoperative Komplikationen

Verteilung postoperativer Komplikationen zwischen gonadotropen und somatotropen Adenomen mit Subtypen dicht granulierter (DGSA) und spärlich granulierter somatotroper Adenome (SGSA). Werte in % (Patientenanzahl) der jeweiligen Kohorte. SIADH = Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion.

Komplikationen postoperativ	Gesamt % (n = 60)	gonadotrop % (n = 30)	somatotrop % (n = 30)	DGSA % (n = 17)	SGSA % (n = 13)
Komplikationen					
Nein	41,7 % (25)	43,3 % (13)	40 % (12)	41,2 % (7)	38,5 % (5)
Ja	58,3 % (35)	56,7 % (17)	60 % (18)	58,8 % (10)	61,5 % (8)
Diabetes insipidus	10 % (6)	10 % (3)	10 % (3)	5,9 % (1)	15,4 % (2)
Hyponatriämie / SIADH	28,3 % (17)	30 % (9)	26,7 % (8)	35,3 % (6)	15,4 % (2)
neue Hypophyseninsuffizienz	20 % (12)	16,7 % (5)	23,3 % (7)	23,5 % (4)	23,1 % (3)
Liquorrhinorrhoe	3,3 % (2)	3,3 % (1)	3,3 % (1)	0 % (0)	7,7 % (1)
Meningitis	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)
Post-OP Infektion	3,3 % (2)	3,3 % (1)	3,3 % (1)	0 % (0)	7,7 % (1)

3.1.6 Outcome / Verlauf

3.1.6.1 Resektionsausmaß

Bezüglich des Resektionsausmaßes konnte im Gesamtkollektiv bei 78,3 % der Patienten (n = 47) eine komplette Resektion erreicht werden. Bei 20,0 % (n = 12) der Patienten war nur eine Teilresektion möglich. Bei 1,7 % (n = 1) lagen keine Daten zum Verlauf vor. Unter den einzelnen Adenomen war eine Komplettresektion bei 83,3 % (n = 25) aller gonadotropen Adenome und 73,3 % (n = 22) aller somatotropen Adenome möglich. Bei den DGSA konnte mit 88,2 % (n = 15) im Vergleich zu den SGSA mit 53,8 % (n = 7) deutlich häufiger eine vollständige Entfernung erreicht werden (s. Tabelle 11, S. 101).

3.1.6.2 Therapieansprechen

Im Gesamtkollektiv konnte über den Nachbeobachtungszeitraum bei 65,0 % (n = 39) der Patienten eine operative Remission erreicht werden. Bei den gonadotropen Adenomen war dies mit 80,0 % (n = 24) am häufigsten möglich. Bei den somatotropen Adenomen ergab sich nur eine operative Remissionsrate von 50,0 % (n = 15) mit hierbei jedoch deutlich erhöhten Remissionsanteilen des Subtyps der DGSA mit 64,7 % (n = 11) im Vergleich zu SGSA mit 30,8 % (n = 4).

Ein unzureichendes Therapieansprechen entfiel zu 10,0 % (n = 3) auf gonadotrope Adenome mit verbleibenden stabilem Resttumor. Bei den somatotropen Adenomen bestand zu 33,3 % (n = 10) ein unzureichendes Therapieansprechen. Bei 23,3 % (n = 7) lag ein stabil-persistierender Hormonexzess vor mit ausgewogener Verteilung der Subtypen von DGSA (23,5 %, n = 4) und SGSA (23,1 %, n = 3). Bei 20,0 % (n = 6) aller somatotropen Adenome war eine stabile Teilresektion erreicht worden, die bei den SGSA mit 38,5 % (n = 5) deutlich häufiger vorlag als bei den DGSA (5,9 %, n = 1) (s. Tabelle 11, S. 101).

3.1.6.3 Progression / Rezidiv

Eine Progression ergab sich im gesamten Nachbeobachtungszeitraum unter allen Patienten in 11,7 % (n = 7) der Fälle. Bei den gonadotropen Adenomen bestand bei 6,7 % (n = 2) eine Progression, ausschließlich in Form des Größenwachstums teilresezierter Adenome. Bei den somatotropen Adenomen war eine Progression mit 16,7 % (n = 5) häufiger aufgetreten. Ein erhöhter Subtypenanteil bestand hier bei den SGSA mit 23,1 % (n = 3) im Vergleich zu 11,8 % (n = 2) der DGSA. In der Kohorte der somatotropen Adenome kam es in 16,7 % (n = 5) der Fälle zu einer laborchemischen Progression (SGSA 23,1 %, n = 3; DGSA 11,8 %, n = 2). Eine Größenprogression bestand mit 6,7 % (n = 2) Anteil gleich häufig wie bei gonadotropen Adenomen. Hier ergab sich bei den DGSA mit 5,9 % (n = 1) und den SGSA mit 7,7 % (n = 1) ebenfalls eine ausgeglichene Verteilung.

3.1.6.4 Progressionsfreies Intervall / Progression bei Risikofaktoren

Im Gesamtkollektiv betrug das mediane progressionsfreie Intervall zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums 28 Monate (Min. 13 Monate, max. 60 Monate). In der Gruppe der gonadotropen Adenome bestand ein größeres medianes progressionsfreies Intervall von 37,5 Monaten (Min. 15 Monate, max. 60 Monate) zu 28 Monaten (Min. 13 Monate, max. 38 Monate) bei den somatotropen Adenomen. Für die somatotropen Subtypen entfielen auf die DGSA ein größeres

medianes progressionsfreies Intervall von 33 Monaten (Min. 28 Monate, max. 38 Monate) zu 23 Monaten (Min. 13 Monate, max. 32 Monate) bei den SGSA. Adenome mit erfassten klinisch-pathologischen Risikofaktoren und im Verlauf einhergehender Progression entfielen im Gesamtkollektiv auf einen geringen Anteil von 3,3 %, welcher ausschließlich in der Gruppe der somatotropen Adenome (6,7 %, n = 2) den Subtyp der SGSA mit 15,4 % (n = 2) betraf (s. Tabelle 11, S. 101).

Tabelle 11: Postoperativer Outcome

Verteilung von Resektionsausmaß, Therapieansprechen, Progression und progressionsfreiem Intervall (PFI) zwischen gonadotropen und somatotropen Adenomen mit Subtypen dicht granulierter (DGSA) und spärlich granulierter somatotroper Adenome (SGSA). PFI in Monaten (Median, Minimum, Maximum), restliche Werte in % (Patientenanzahl) der jeweiligen Kohorte.

Postoperativer Outcome	Gesamt % (n = 60)	gonadotrop % (n = 30)	somatotrop % (n = 30)	DGSA % (n = 17)	SGSA % (n = 13)
Resektionsausmaß					
komplett	78,3 % (47)	83,3 % (25)	73,3 % (22)	88,2 % (15)	53,8 % (7)
Teilresektion	20 % (12)	13,3 % (4)	26,7 % (8)	11,8 % (2)	46,2 % (6)
unbekannt	1,7 % (1)	3,3 % (1)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)
Therapieansprechen					
Ja / operative Remission	65 % (39)	80 % (24)	50 % (15)	64,7 % (11)	30,8 % (4)
Unzureichendes Ansprechen	21,7 % (13)	10 % (3)	33,3 % (10)	23,5 % (4)	46,2 % (6)
stabiler Hormonexzess	11,7 % (7)	0 % (0)	23,3 % (7)	23,5 % (4)	23,1 % (3)
stabile Teilresektion	15 % (9)	10 % (3)	20 % (6)	5,9 % (1)	38,5 % (5)
Progression / Rezidiv	11,7 % (7)	6,7 % (2)	16,7 % (5)	11,8 % (2)	23,1 % (3)
Laborchemischer Progress	8,3 % (5)	0 % (0)	16,7 % (5)	11,8 % (2)	23,1 % (3)
Größenprogression	6,7 % (4)	6,7 % (2)	6,7 % (2)	5,9 % (1)	7,7 % (1)
Unbekannt	1,7 % (1)	3,3 % (1)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)
Progressionsfreies Intervall (in Monaten)					
Median	28	37,5	28	33	23
Min.	13	15	13	28	13
Max.	60	60	38	38	32
Progression mit Risikofaktoren für aggressives Verhalten	3,3 % (2)	0 % (0)	6,7 % (2)	0 % (0)	15,4 % (2)

3.1.6.5 Weiter erfolgte Therapien

Insgesamt kam es im Verlauf bei 3,3 % (n = 2) aller Patienten zur Notwendigkeit einer weiteren Resektion, welche jeweils mit 3,3 % (n = 1) bei den gonadotropen und somatotropen Adenomen auftrat (DGSA 5,9 %, n = 1).

Bei 1,7 % (n = 1) der Patienten des Gesamtkollektivs war eine Radiotherapie notwendig, welche einzig bei den somatotropen Adenomen (3,3 %, n = 1) in der Gruppe der SGSA mit 7,7 % (n = 1) erfolgt war.

Bei 10,0 % (n = 6) aller Patienten waren medikamentöse Therapien erfolgt, welche ausschließlich bei somatotropen Adenomen in 20,0 % (n = 6) der Fälle bestanden. Der Großteil hiervon war bei den Subtypen der SGSA mit 30,8 % (n = 4) der Fälle erforderlich. Medikamentöse Therapien der DGSA waren nur bei 11,8 % (n = 2) notwendig (s. Tabelle 12, S. 102).

Tabelle 12: Therapieverlauf

Verteilung weiterer Therapien von Resektionen, Radiotherapien und Systemtherapien im Nachbeobachtungszeitraum zwischen gonadotropen und somatotropen Adenomen mit Subtypen dicht granulierter (DGSA) und spärlich granulierter somatotroper Adenome (SGSA). Werte in % (Patientenanzahl) der jeweiligen Kohorte.

Therapieverlauf	Gesamt % (n = 60)	gonadotrop % (n = 30)	somatotrop % (n = 30)	DGSA % (n = 17)	SGSA % (n = 13)
Weitere Therapien im Verlauf					
Weitere Resektionen im Verlauf	3,3 % (2)	3,3 % (1)	3,3 % (1)	5,9 % (1)	0 % (0)
Radiotherapien im Verlauf	1,7 % (1)	0 % (0)	3,3 % (1)	0 % (0)	7,7 % (1)
Systemtherapien im Verlauf	10 % (6)	0 % (0)	20 % (6)	11,8 % (2)	30,8 % (4)

3.2 Metabolomanalyse mittels Flow-Injection-Massenspektrometrie

Ziel der Metabolomanalyse war die Ermittlung bestehender Unterschiede der Metabolitintensitäten zwischen gemeinsam vorkommenden Metaboliten der untersuchten Substratgruppen gonadotroper und somatotroper Adenome. Nach erfolgter Flow-Injection-Massenspektrometrie und Metabolitannotation der erhaltenen MS1-Spektren durch die Human Metabolome Database 5.0 stellten sich folgende Ergebnisse dar:

3.2.1 Annotierte Metaboliten

Für die Gewebeproben der Adenome ergaben sich insgesamt 26 929 gemeinsame Metaboliten im „*positive Mode*“ und 9 830 im „*negative Mode*“. Für Plasma bestanden hierfür jeweils 15 078 und 10 700 Metaboliten. Im Serum stellten sich im „*positive Mode*“ 14 820 und im „*negative Mode*“ 10 461 gemeinsame Metaboliten dar. Nach Zusammenfassung (Merging) der Metaboliten nach identischen *m/z*-Verhältnissen der jeweiligen positive und negative Modes ergaben sich für Gewebe insgesamt 4237 gemeinsame Metabolitgruppen. Bei Plasma lagen für positive und negative Mode 3874 und für Serum 3775 kombinierte Metabolitgruppen vor (s. Tabelle 13, S. 103).

Tabelle 13: Anzahl annotierter Metaboliten

Anzahl annotierter Metaboliten nach Human Metabolome Database 5.0. (HMDB 5.0) der massenspektrometrisch ermittelten MS1-Spektren durch das LinkLab der Universität Tübingen

Annotierte Metaboliten nach HMDB 5.0	Gewebe (n)	Plasma (n)	Serum (n)
Einzelzahl			
positive Mode	26 929	15 078	14 820
negative Mode	9 830	10 700	10 461
Zusammengefasste Gruppen (Merging)			
positive Mode	4 237	3 874	3 775
negative Mode	4 237	3 874	3 775

3.3 Bioinformatische Auswertung

In der nachfolgenden bioinformatischen Auswertung der ermittelten Metabolitgruppen ergaben sich folgende Ergebnisse:

3.3.1 Explorative Auswertung – Gemeinsame Metaboliten

Im primären Schritt der Auswertung erfolgte die Evaluation gemeinsamer Metaboliten der verschiedenen Datensätze mittels Upset Plot. Hierbei ergaben sich zwischen gonadotropen und somatotropen Adenomen für die einzelnen Substrate die in 3.2.1 bereits dargestellten Anzahlen gemeinsamer Metabolitgruppen. Zwischen allen Substraten von Gewebe, Plasma und Serum lagen insgesamt 1226 gemeinsame Metabolitgruppen vor. Weitere Überschneidungen zwischen den jeweiligen Substraten siehe Upset-Diagramm (Abbildung 11, S. 104).

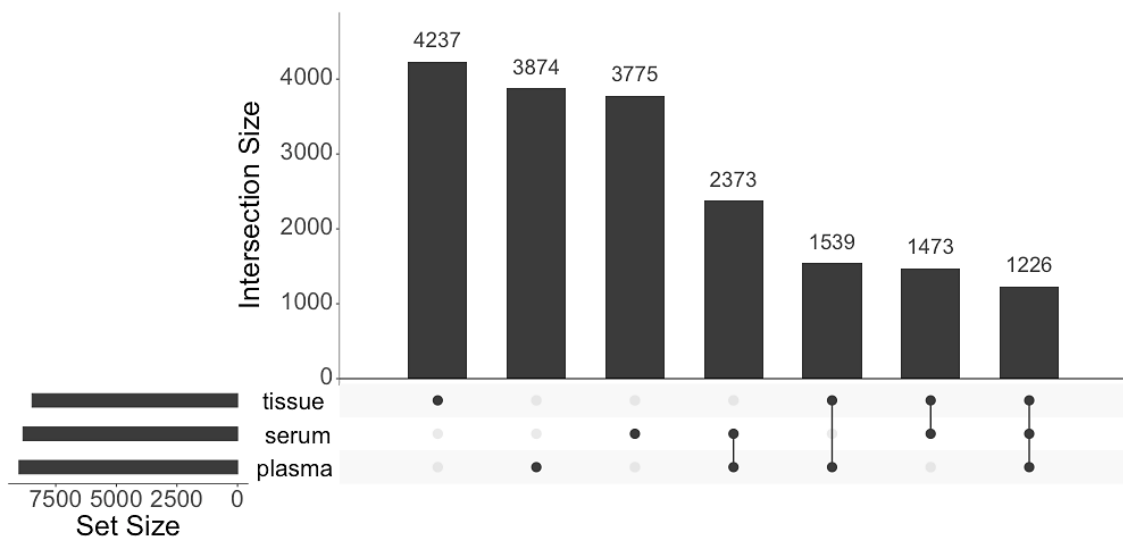


Abbildung 11: Upsetdiagramm der zusammengefassten Substratmetaboliten

Darstellung der Metabolitgruppenanzahlen von Gewebe, Plasma und Serum gonadotroper und somatotroper Hypophysenadenome mit Überschneidungen gemeinsamer Metabolitgruppen der Substrate. Grafik freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Francesca Barletta, Zentrum für Quantitative Biologie (QBiC)

3.3.2 Explorative Auswertung – Hauptkomponentenanalyse (PCA)

Für einen Überblick bestehender Varianzen zwischen den gemeinsamen Metaboliten beider Adenomkohorten wurde die PCA-Analyse der einzelnen Substrate von Gewebe, Plasma und Serum durchgeführt.

3.3.2.1 Hauptkomponentenanalyse der Tumorgewebe

Im Datensatz des Gewebes konnte für die 4237 gemeinsamen Metabolitgruppen in der zweidimensionalen Auswertung für die ersten beiden Hauptkomponenten keine klare Separation aufgezeigt werden. Im Scree plot ergab sich für die ersten 3 Hauptkomponenten eine Abdeckung von 50,64 % der Gesamtvarianzen aller Hauptkomponenten (siehe Abb. 12, S. 105). In der hiernach folgenden dreidimensionalen PCA-Analyse nach den größten drei Hauptkomponenten ließ sich eine gute visuelle Trennung darstellen (siehe Abb. 13, S. 106).

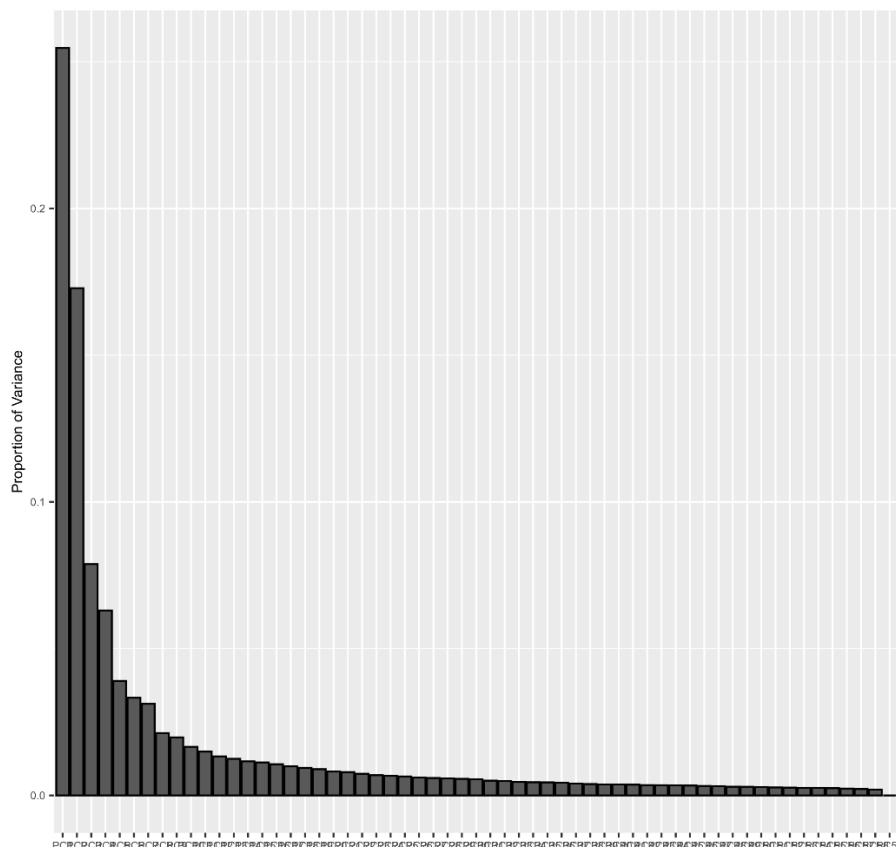


Abbildung 12: Scree Plot der Metabolitgruppen aus Adenomgewebe

von gonadotropen und somatotropen Adenomen. Die X-Achse beschreibt die einzelnen Hauptkomponenten, die Y-Achse beschreibt den Anteil an der Gesamtvarianz. Grafik freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Francesca Barletta, Zentrum für Quantitative Biologie (QBiC), Universität Tübingen.

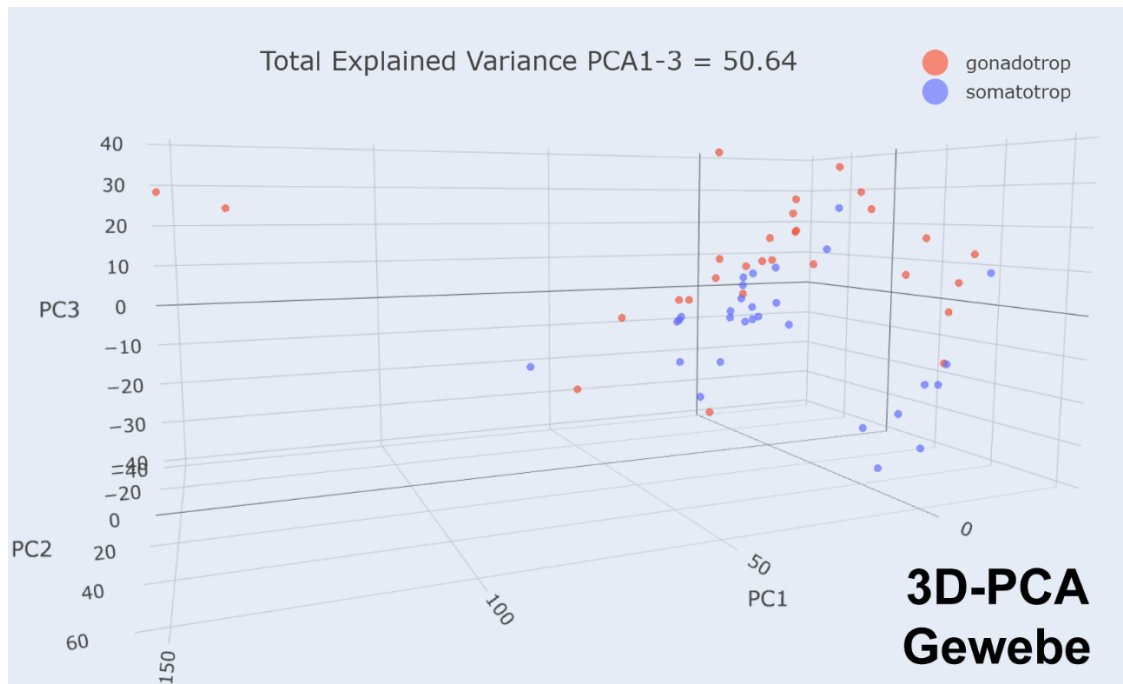
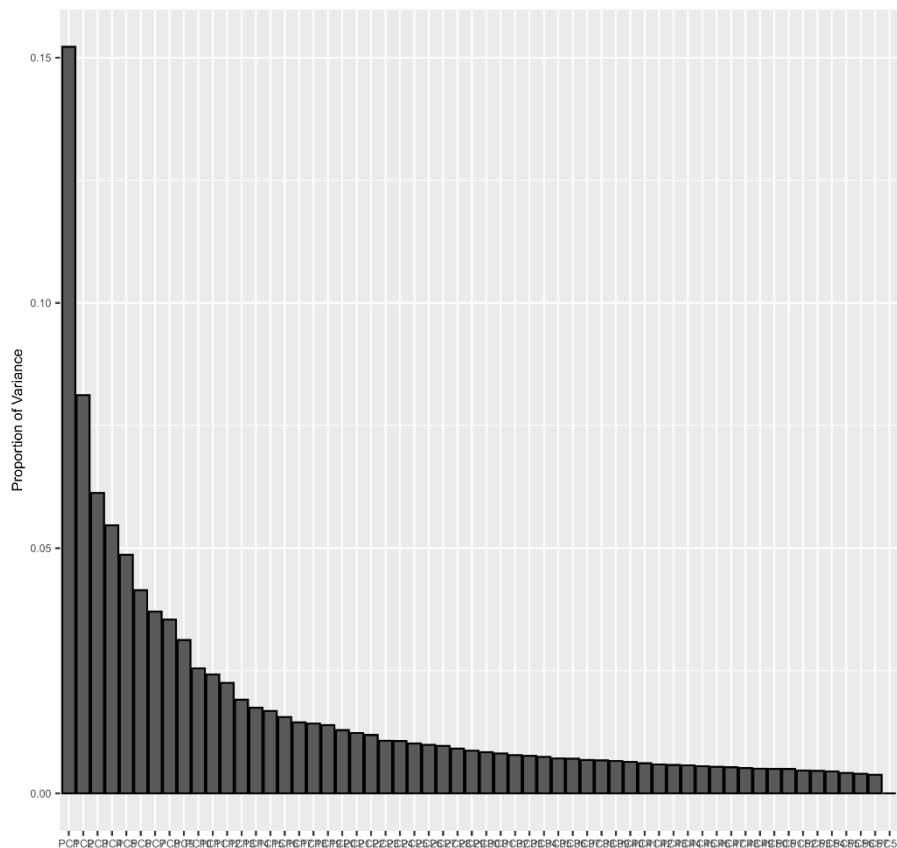


Abbildung 13: 3D-PCA-Analyse der Metabolitgruppen der Gewebe

nach Gruppen der gonadotropen und somatotropen Adenome. X-, Y- und Z-Achse in % beschreiben die bestehende Varianz durch die ersten drei Hauptkomponenten (PC1, PC2 und PC3). Rot = gonadotrope Adenome, blau = somatotrope Adenome. Grafik freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Francesca Barletta, Zentrum für Quantitative Biologie (QBiC), Universität Tübingen.

3.3.2.2 Hauptkomponentenanalyse von Plasma

Im Plasma ergab sich für die 3874 gemeinsamen Metabolitgruppen in der zweidimensionalen Auswertung der ersten beiden Hauptkomponenten ebenfalls keine klare Separation. Im Scree plot bestand für die ersten 3 Hauptkomponenten eine Abdeckung von 29,47 % der Gesamtvarianzen aller Hauptkomponenten (siehe Abb. 14, S. 107). In der dreidimensionalen PCA-Analyse ergab sich hier nach den größten drei Hauptkomponenten nur eine eingeschränkte visuelle Trennung (siehe Abbildung 15, S.108).



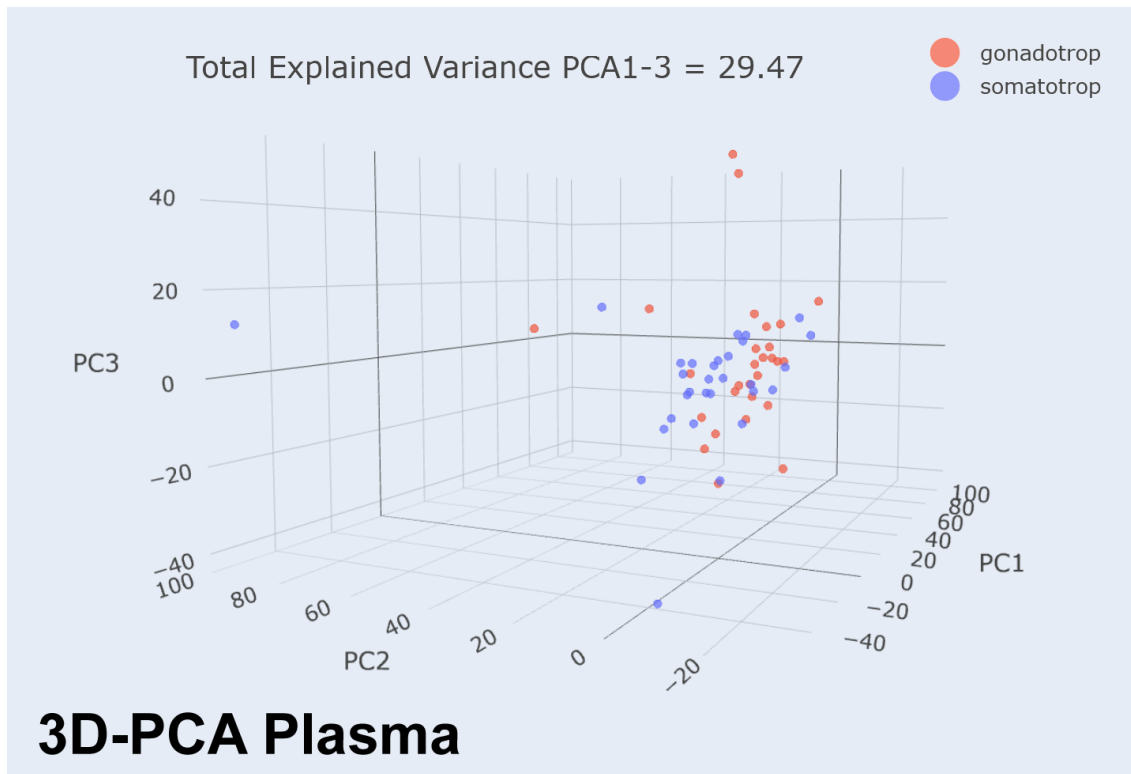


Abbildung 15: 3D-PCA-Analyse der Metabolitgruppen aus Plasma

nach Gruppen der gonadotropen und somatotropen Adenome. X-, Y- und Z-Achse in % beschreiben die bestehende Varianz durch die ersten drei Hauptkomponenten (PC1, PC2 und PC3). Rot = gonadotrope Adenome, blau = somatotrope Adenome. Grafik freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Francesca Barletta, Zentrum für Quantitative Biologie (QBiC), Universität Tübingen.

3.3.2.3 Hauptkomponentenanalyse von Serum

Die PCA-Analyse im Serum beider Adenome ergab für die 3775 gemeinsamen Metabolitgruppen in der zweidimensionalen Auswertung der ersten beiden Hauptkomponenten ebenfalls keine klare Separation. Im Scree plot bestand für die ersten 3 Hauptkomponenten eine Abdeckung von 40,85 % der Gesamtvarianzen aller Hauptkomponenten (siehe Abb. 16, S. 109). In der dreidimensionalen PCA-Analyse ergab sich nach den größten drei Hauptkomponenten jedoch ebenfalls keine gute visuelle Trennung (siehe Abb. 17, S.110).

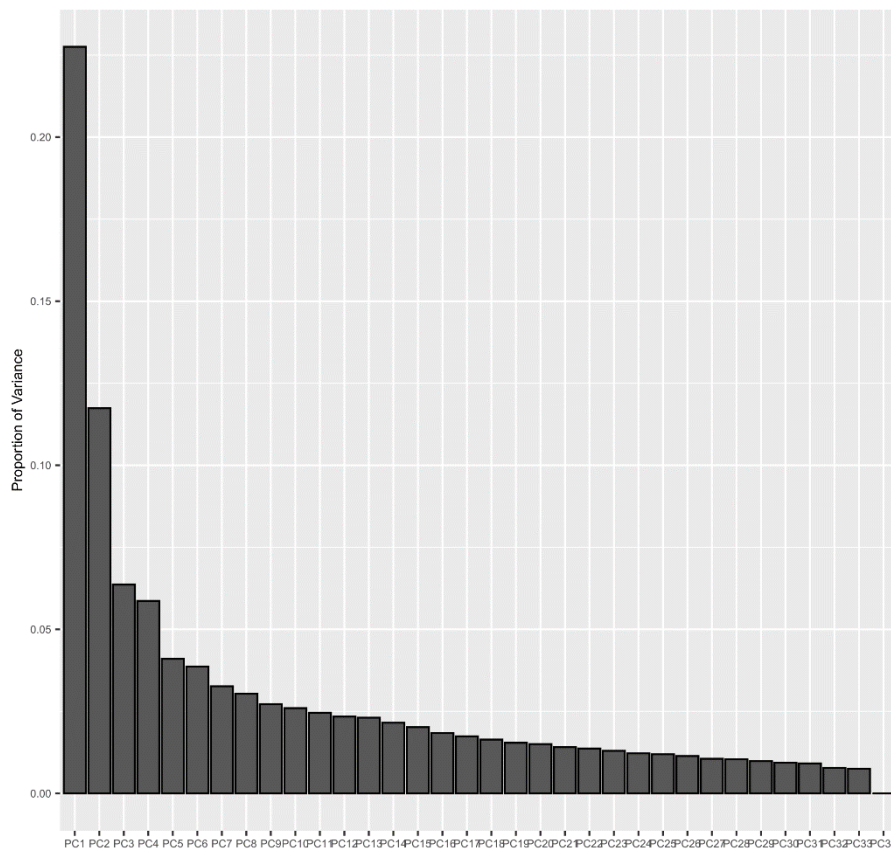


Abbildung 16: Scree Plot der Metabolitgruppen aus Serum

von gonadotropen und somatotropen Adenomen. Die X-Achse beschreibt die einzelnen Hauptkomponenten, die Y-Achse beschreibt den Anteil an der Gesamtvarianz. Grafik freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Francesca Barletta, Zentrum für Quantitative Biologie (QBiC), Universität Tübingen.

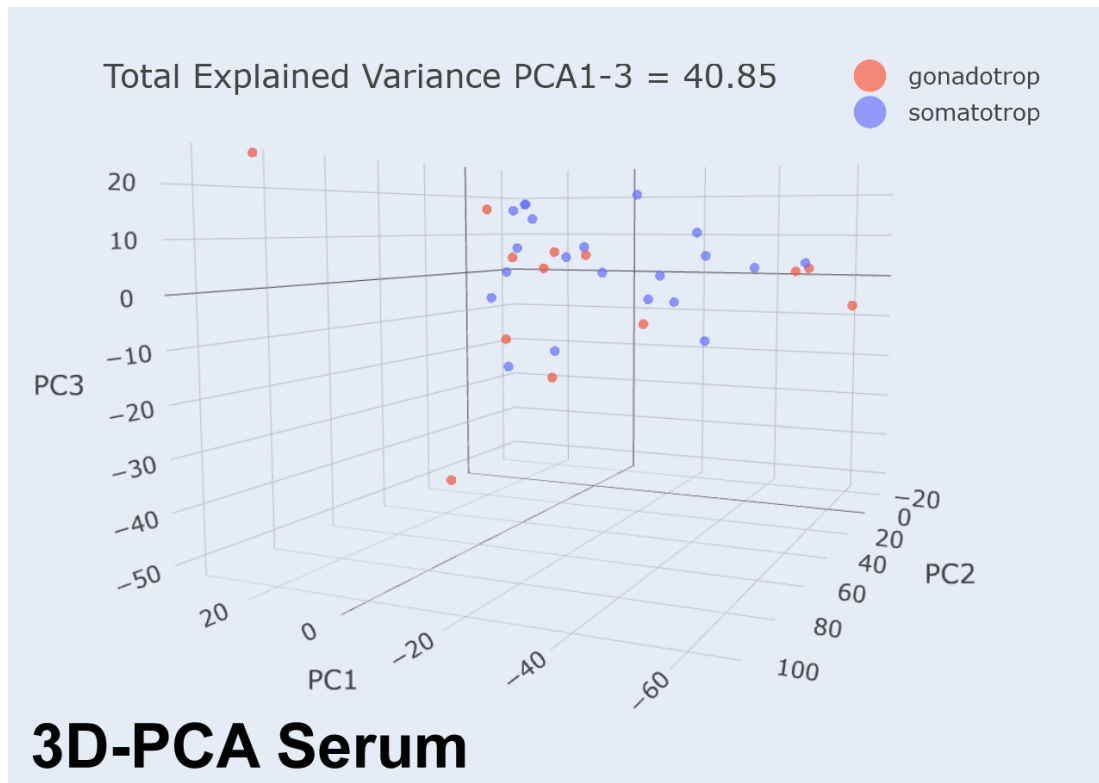


Abbildung 17: 3D-PCA-Analyse der Metabolitgruppen aus Serum

nach Gruppen der gonadotropen und somatotropen Adenome. X-, Y- und Z-Achse in % beschreiben die bestehende Varianz durch die ersten drei Hauptkomponenten (PC1, PC2 und PC3). Rot = gonadotrope Adenome, blau = somatotrope Adenome. Grafik freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Francesca Barletta, Zentrum für Quantitative Biologie (QBiC), Universität Tübingen.

3.3.3 Differentielle Häufigkeitsanalyse der Metabolitgruppen

Zur Untersuchung der Substrate somatotroper und gonadotroper Patienten auf potentielle Unterschiede in deren Metabolitexpression wurde eine differentielle Häufigkeitsanalyse der gemeinsamen Metabolitgruppen von Gewebe, Plasma und Serum (somatotrop vs. gonadotrop) durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden unterschiedliche Metabolitgruppen bei einem korrigierten p-Wert von $\text{adj.P.Val} < 0,05$ mit einem Cutoff von $\log_2\text{FoldChange} > 1$ bzw. < -1 angenommen.

3.3.3.1 Differentielle Häufigkeitsanalyse der Gewebemetabolitgruppen

In der statistischen Auswertung des Gewebes zwischen somatotropen und gonadotropen Adenomen stellten sich von den untersuchten 4237 gemeinsamen Metabolitgruppen insgesamt 622 Metabolitgruppen als signifikant unterschiedlich dar. Nach FC-Cutoff verblieben hiervon 198 gemergte Metabolitgruppen (siehe Abbildung 18, S. 111).

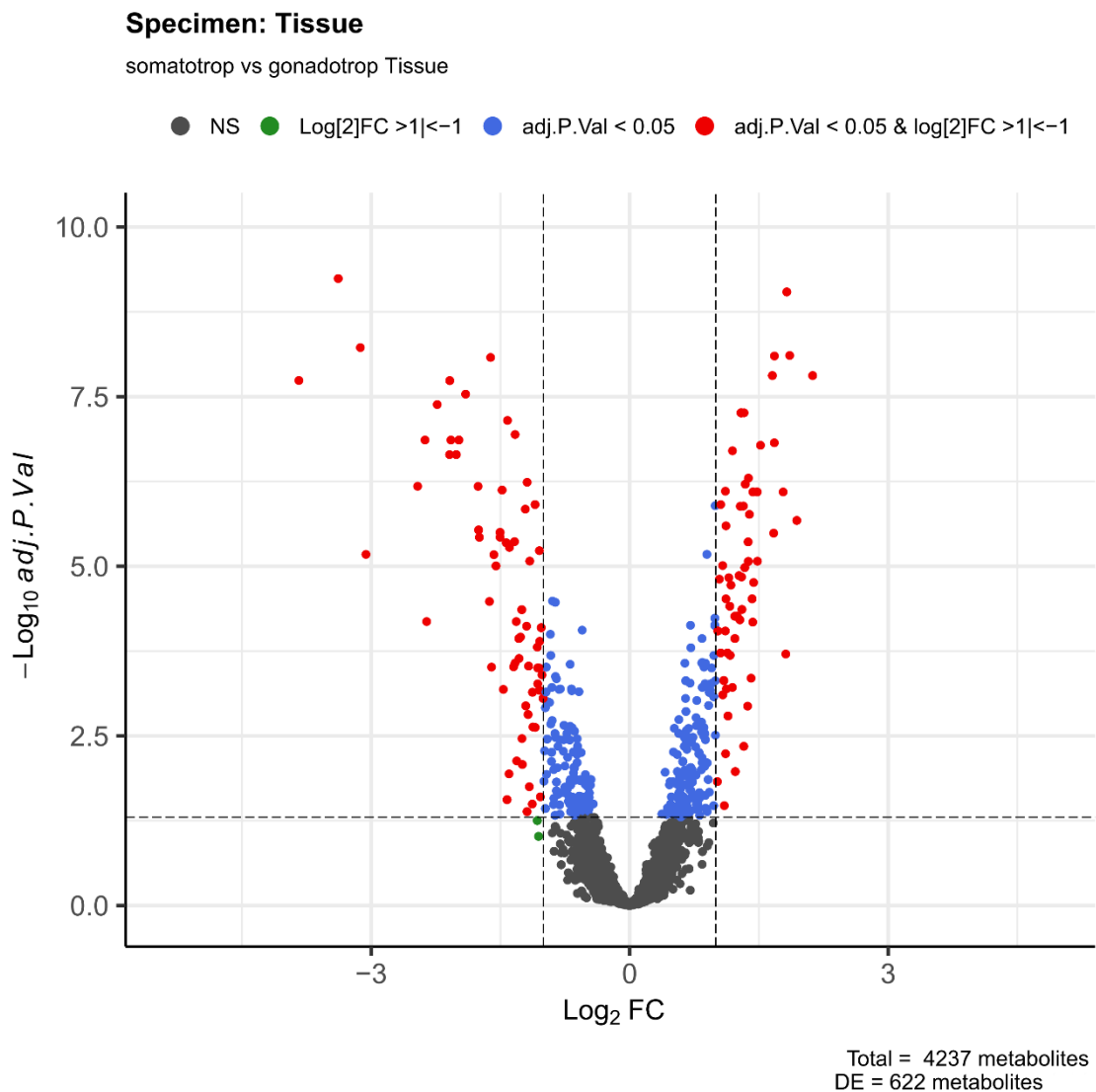


Abbildung 18: Vulkanplot der differentiellen Häufigkeitsanalyse zwischen Adenomgewebe

von somatotropen und gonadotropen Adenomen. DE = differentielle Expression. Die X-Achse beschreibt den logarithmierten Fold-Change, die Y-Achse beschreibt den korrigierten p-Wert. Grafik freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Francesca Barletta, Zentrum für Quantitative Biologie (QBiC), Universität Tübingen.

3.3.3.2 Differentielle Häufigkeitsanalyse der Plasmametabolitgruppen

In der Häufigkeitsanalyse des Plasmas zwischen somatotroper und gonadotroper Kohorte ergaben sich für die untersuchten 3874 gemeinsamen Metabolitgruppen insgesamt 132 Metabolitgruppen als signifikant unterschiedlich. Nach FC-Cutoff verblieben insgesamt 17 gemergte Metabolitgruppen (siehe Abbildung 19, S. 112).

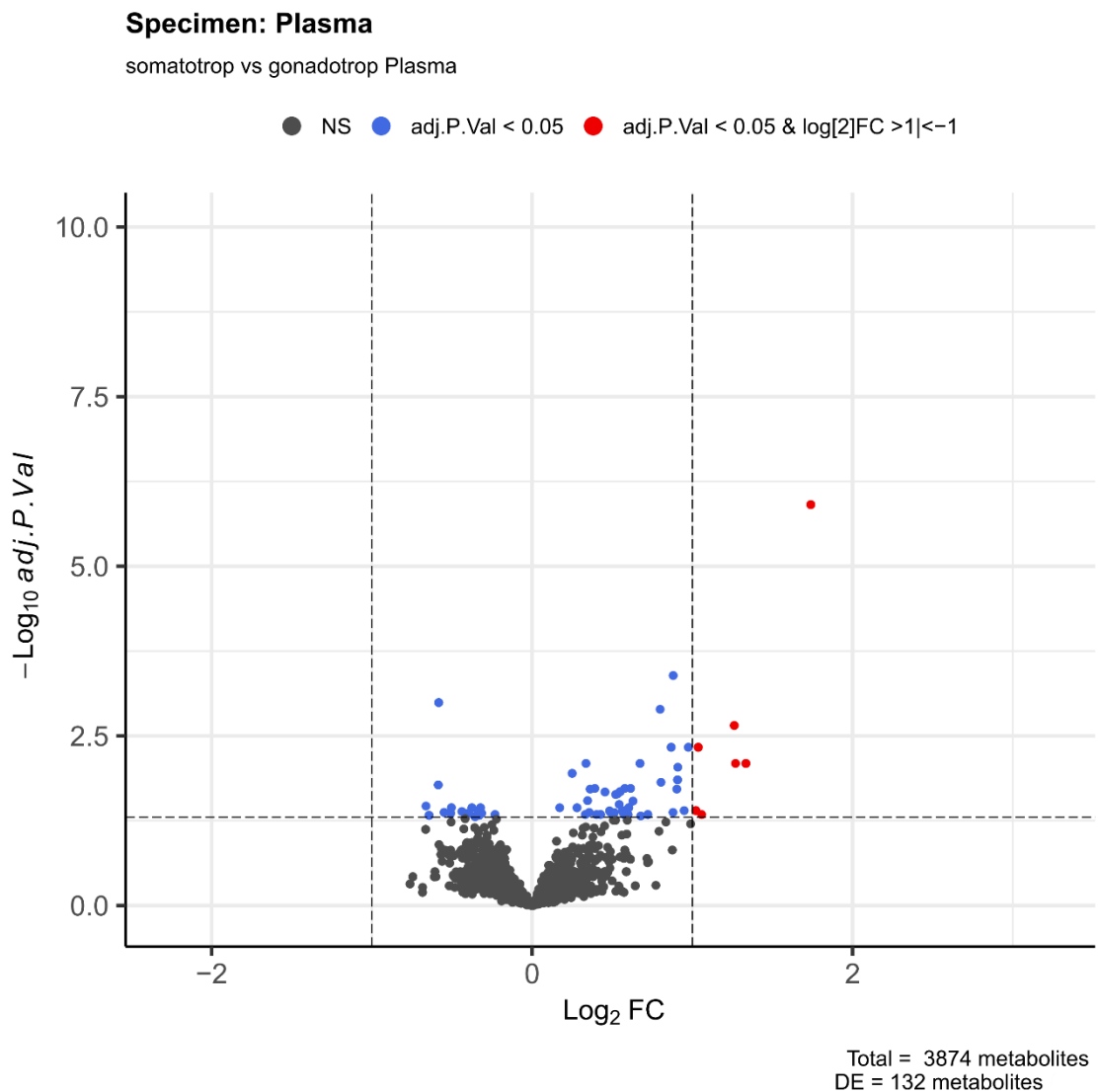


Abbildung 19: Vulkanplot der differentiellen Häufigkeitsanalyse aus Plasma

von somatotropen und gonadotropen Adenomen. DE = differentielle Expression. Die X-Achse beschreibt den logarithmierten Fold-Change, die Y-Achse beschreibt den korrigierten p-Wert. Grafik freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Francesca Barletta, Zentrum für Quantitative Biologie (QBiC), Universität Tübingen

3.3.3.3 Differentielle Häufigkeitsanalyse der Serummetabolitgruppen

In der Häufigkeitsanalyse des Plasmas somatotroper und gonadotroper Adenome waren für die untersuchten 3775 gemeinsamen Metabolitgruppen insgesamt 3 Metabolitgruppen signifikant unterschiedlich. Nach FC-Cutoff verblieben noch 2 unterschiedliche Metabolitgruppen (siehe Abbildung 20, S. 113).

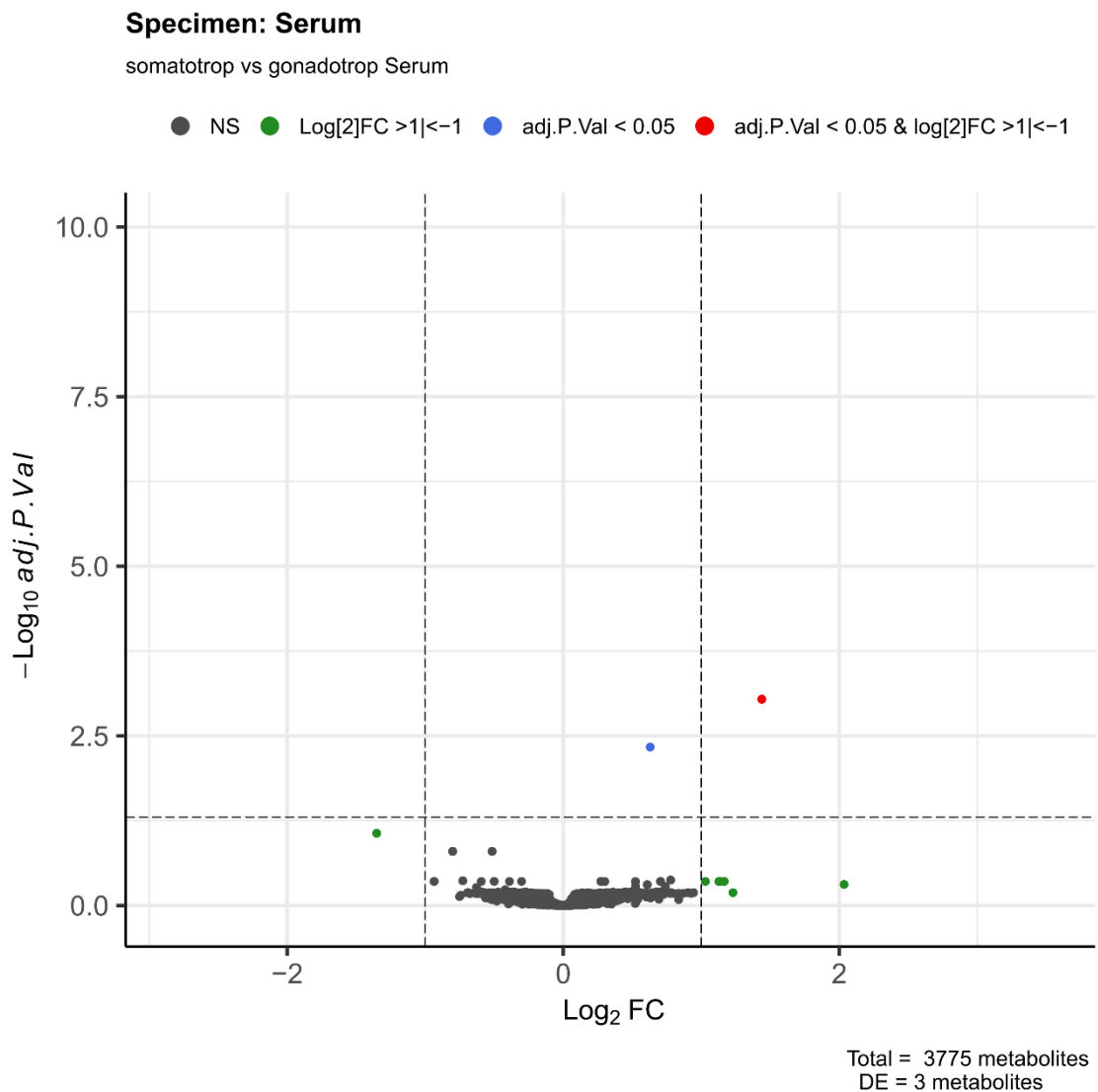


Abbildung 20: Vulkanplot der differentiellen Häufigkeitsanalyse aus Serum

von somatotropen und gonadotropen Adenomen. DE = differentielle Expression. Die X-Achse beschreibt den logarithmierten Fold-Change, die Y-Achse beschreibt den korrigierten p-Wert. Grafik freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Francesca Barletta, Zentrum für Quantitative Biologie (QBiC), Universität Tübingen

3.3.4 Identifikation geeigneter Metaboliten

3.3.4.1 Signifikante Metaboliten des Tumorgewebes

In der Kohorte des Tumorgewebes der somatotropen und gonadotropen Adenome ergaben sich nach Auftrennung der gemergten 198 Metabolitgruppen in die einzelnen Metaboliten insgesamt 849 signifikant unterschiedliche Metaboliten für die gemessenen m/z -Verhältnisse.

Nach Anwendung der weiteren Ein- bzw. Ausschlusskriterien inklusive erhöhtem FC-Cutoff auf $< -1,25$ bzw. $> 1,25$ zur besseren Fokussierung verblieben hiervon 86 signifikant unterschiedliche Metaboliten. Die 10 potentiell relevantesten dieser Metaboliten sind nachfolgend in Tabelle 14, S. 114 aufgelistet. Im Gewebe der somatotropen Adenome ergab sich hiervon ein erhöhtes Vorkommen von 6-Phosphogluconolacton, D-2-Hydroxyglutarsäure und L-2-Hydroxyglutarsäure. Für die gonadotropen Adenome bestand ein erhöhtes Vorkommen an 2-Keto-Glutaramat, Pyroglutamat, L-Glutamat, Uridindiphosphat-Galactose, Uridindiphosphat-Glucose, L-Glutamin und Uridindiphosphat-N-acetylglucosamin.

Tabelle 14: Top 10 der signifikant unterschiedlichen Gewebemetaboliten zwischen somatotropen und gonadotropen Hypophysenadenomen

Auflistung der 10 potentiell relevantesten signifikant unterschiedlichen Metaboliten zwischen Gewebe von somatotropen und gonadotropen Hypophysenadenomen. Darstellung des Faktors der Konzentrationsunterschiede als logarithmierter Fold Change (Log2FC)

Top 10 der signifikant unterschiedlichen Gewebemetaboliten somatotrop vs. gonadotrop			
Metabolit	Faktor (Log2FC)	Masse pro Ladung (m/z)	Erhöhtes Vorkommen
6-Phosphogluconolacton[M-H]-	-1,286	257,0068	somatotropes Gewebe
D-2-Hydroxyglutarsäure[M-H]- / L-2-Hydroxyglutarsäure[M-H]-	-1,252	147,0299	somatotropes Gewebe
2-Keto-Glutaramat[M-H]-	1,279	144,0302	gonadotropes Gewebe
Pyroglutamat[M+H]+	1,335	130,0499	gonadotropes Gewebe
L-Glutamat[M+H]+	1,375	148,0604	gonadotropes Gewebe
Uridindiphosphat-Galactose[M-H]- / Uridindiphosphat-Glucose[M-H]-	1,409	565,0477	gonadotropes Gewebe
L-Glutamin[M+H]+	1,421	147,0764	gonadotropes Gewebe
Uridindiphosphat-N-Acetylglucosamin[M+H]+	1,671	608,0888	gonadotropes Gewebe

3.3.4.2 Signifikante Metaboliten aus Plasma

Im Plasma der somatotropen und gonadotropen Adenome ergaben sich nach Auftrennung der 17 gemergten Metabolitgruppen in die einzelnen Metaboliten insgesamt 26 signifikant unterschiedliche Metaboliten für die erfassten *m/z*-Verhältnisse. Nach Anwendung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien verblieben 8 signifikant unterschiedliche Metaboliten, wovon alle ein erhöhtes Vorkommen in der Gruppe der gonadotropen Adenome aufwiesen (siehe Tabelle 15, S.115).

Tabelle 15: Signifikant unterschiedliche Plasmametaboliten zwischen somatotropen und gonadotropen Hypophysenadenomen

Darstellung körpereigener signifikant unterschiedlicher Metaboliten im Plasma von Patienten mit somatotropen und gonadotropen Hypophysenadenomen. Darstellung des Faktors der Konzentrationsunterschiede als logarithmierter Fold Change (Log2FC),

Signifikant unterschiedliche Plasmametaboliten somatotrop vs. gonadotrop			
Metabolit	Faktor (Log2FC)	Masse pro Ladung (<i>m/z</i>)	Erhöhtes Vorkommen
4-Androsten-3 β ,17 β -diol 3-sulfat[M-H]- / 4-Androsten-3 β ,17 β -diol 17-sulfat[M-H]- / Epiandrosteron-sulfat[M-H]- / Androsteron-sulfat[M-H]- / Etiocholanolon-sulfat[M-H]-	1,022	369,1741	gonadotrope Kohorte
Dehydroepiandrosteron-sulfat[M-H]- / Testosteron-sulfat[M-H]-	1,334	367,1585	gonadotrope Kohorte
Guanidin[M+H] ⁺	1,739	60,0556	gonadotrope Kohorte

3.3.4.3 Signifikante Metaboliten aus Serum

Im Serum der somatotropen und gonadotropen Adenome ergaben sich nach Auftrennung der verbliebenen 2 gemergten Metabolitgruppen in die einzelnen Metaboliten der gemessenen m/z -Verhältnisse insgesamt 7 signifikant unterschiedliche Metaboliten. Nach Anwendung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien verblieben noch 2 signifikant unterschiedliche Metaboliten. Beide entfielen vermehrt auf die Gruppe der gonadotropen Adenome (siehe Tabelle 16, S.116).

Tabelle 16: Signifikant unterschiedliche Serummetaboliten zwischen somatotropen und gonadotropen Hypophysenadenomen

Darstellung körpereigener signifikant unterschiedlicher Metaboliten im Plasma von Patienten mit somatotropen und gonadotropen Hypophysenadenomen. Darstellung des Faktors der Konzentrationsunterschiede als logarithmierter Fold Change (Log2FC),

Signifikant unterschiedliche Serummetaboliten somatotrop vs. gonadotrop			
Metabolit	Faktor (Log2FC)	Masse pro Ladung (m/z)	Erhöhtes Vorkommen
Prolylhydroxyprolin[M+H] ⁺ / Pyroglutamylvalin[M+H] ⁺	1,4386	229,1182	gonadotrope Kohorte

3.3.5 Vergleichende Gegenüberstellung signifikanter Metaboliten

Bei Gegenüberstellung der signifikant unterschiedlichen Metabolitgruppen der Substrate von Gewebe, Plasma und Serum ergaben sich im Vergleich aller Metabolitgruppen keine übereinstimmenden bzw. gemeinsamen Signifikanzen. Hiervon werden im Folgenden beispielhaft zwei ausgewählte Visualisierungen vorgestellt:

So bestand für die Metabolitgruppe von Dehydroepiandrosteron-sulfat / Testosteron-sulfat / Epitestosteron-sulfat zwischen somatotropen und gonadotropen Adenomen nur ein signifikanter Unterschied in Plasma (siehe Abbildung 21, S. 117).

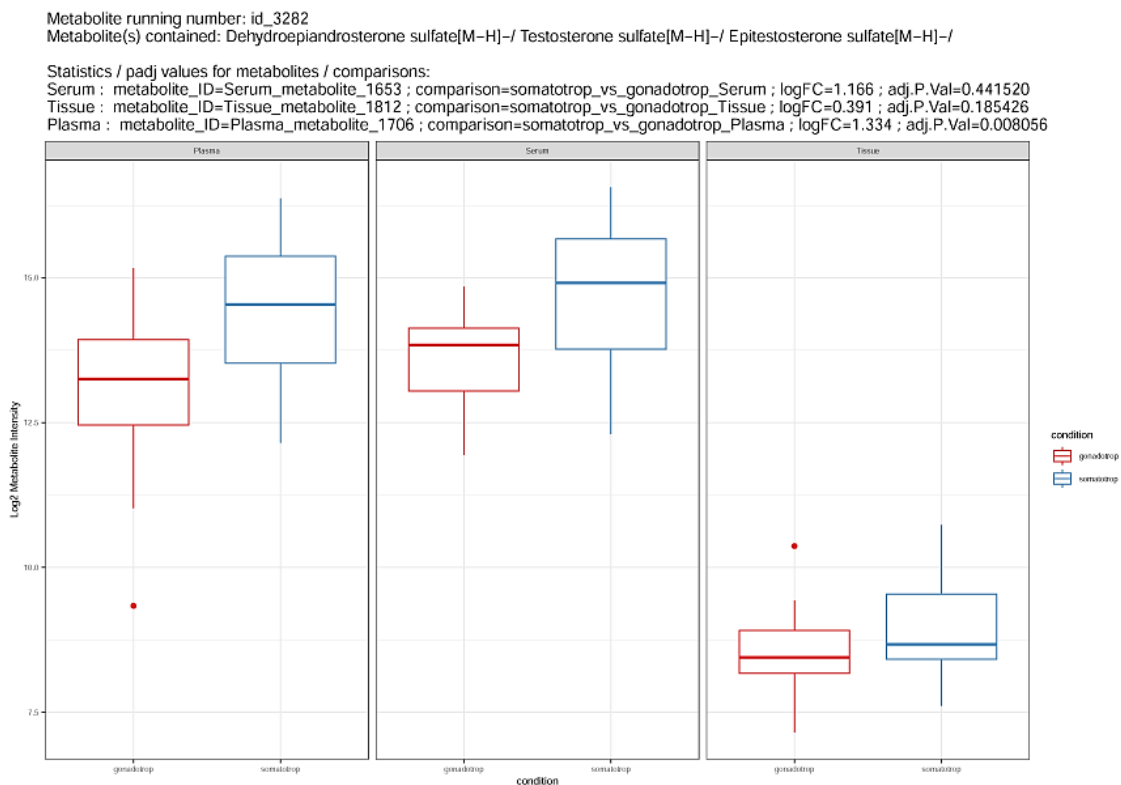


Abbildung 21: Gegenüberstellende Boxplotdarstellung der Metabolitgruppe von Dehydroepiandrosteron-Sulfat / Testosteron-Sulfat / Epitestosteron-Sulfat

Rot = gonadotrope Adenome, blau = somatotrope Adenome. Plot 1 = Plasma, Plot 2 = Serum, Plot 3 = Gewebe. Grafik freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Francesca Barletta, Zentrum für Quantitative Biologie (QBiC), Universität Tübingen.

Beispielhaft für Gewebe bestand für die Metabolitgruppe aus L-Glutamat / NDMA / N-Acetylserin / O-Acetylserin / D-Glutamat / L-4-Hydroxyglutamat-semialdehyd / 3-(Carboxymethylamino)propionsäure / DL-Glutamat zwischen somatotropen und gonadotropen Adenomen ein signifikanter Unterschied, der sich jedoch bei Plasma und Serum nicht darstellte (siehe Abbildung 22, S. 118).

Metabolite running number: id_4461
 Metabolite(s) contained: L-Glutamic acid[M+H]⁺/ N-Methyl-D-aspartic acid[M+H]⁺/ N-Acetylserine[M+H]⁺/ O-Acetylserine[M+H]⁺/ D-Glutamic acid[M+H]⁺/ L-4-Hydroxyglutamate semialdehyde[M+H]⁺/ 3-(Carboxymethylamino)propanoic acid[M+H]⁺/ DL-Glutamate[M+H]⁺
 Statistics / padj values for metabolites / comparisons:
 Serum : metabolite_ID=Serum_metabolite_2215 ; comparison=somatotrop_vs_gonadotrop_Serum ; logFC=-0.412 ; adj.P.Val=7.042e-01
 Tissue : metabolite_ID=Tissue_metabolite_2454 ; comparison=somatotrop_vs_gonadotrop_Tissue ; logFC= 1.375 ; adj.P.Val=4.378e-06
 Plasma : metabolite_ID=Plasma_metabolite_2327 ; comparison=somatotrop_vs_gonadotrop_Plasma ; logFC=-0.188 ; adj.P.Val=7.006e-01

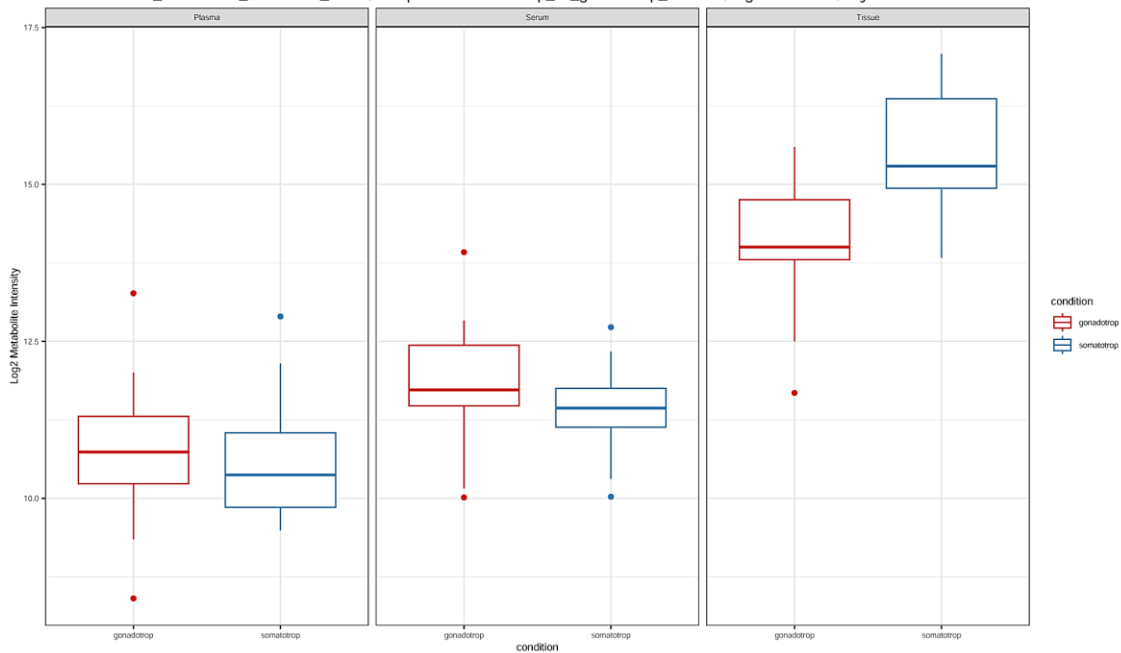


Abbildung 22: Gegenüberstellende Boxplotdarstellung der Metabolitgruppe von L-Glutamat / NDMA / N-Acetylserin / O-Acetylserin / D-Glutamat / L-4-Hydroxyglutamat-semialdehyd / 3-(Carboxymethylamino)propionsäure / DL-Glutamat

Rot = gonadotrope Adenome, blau = somatotrope Adenome. Plot 1 = Plasma, Plot 2 = Serum, Plot 3 = Gewebe. Grafik freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Francesca Barletta, Zentrum für Quantitative Biologie (QBiC), Universität Tübingen.

4 Diskussion

In dieser Arbeit soll die klinische Charakteristik gonadotroper und somatotroper Hypophysenadenome herausgearbeitet und durch ein vergleichendes Metabolomscreening dazu beigetragen werden, weitere Erkenntnisse über das bislang kaum bekannte Metabolom dieser Adenome zu erlangen und es genauer zu charakterisieren. Durch Korrelation der Metabolomics mit relevanten Merkmalen der erhobenen klinischen Daten soll dies als Basis für weitergehende Metabolomanalysen dienen, um zum besseren Verständnis der Pathophysiologie und der Evaluation von diagnostisch oder therapeutisch relevanten Biomarkern von Hypophysenadenomen beizutragen.

In der folgenden Diskussion sollen die Ergebnisse der Analyse des Patientenkollektivs in den aktuellen Stand der Erkenntnisse zu den jeweiligen Hypophysenadenomen eingeordnet werden. Ebenfalls findet der Vergleich der Ergebnisse der Metabolomanalyse mit aktuellen Forschungsdaten statt. In einem weiteren Schritt folgt die Korrelation der Ergebnisse der Metabolomanalyse mit den Daten des Patientenkollektivs als Ausblick für weitere Untersuchungen.

4.1 Aktueller Stand Metabolomics gonado- und somatotroper Adenome

Insgesamt existieren in der Grundlagenforschung für Hypophysenadenome bislang nur wenige Metabolomicsstudien aus Tumorgewebe oder Blut. Meist wurden einzelne Subtypen gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Explizite Vergleiche von Tumorsubgruppen ohne Kontrollgruppe liegen nur in vereinzelt Studien vor. Ein direkter Metabolomvergleich der beiden Subtypen unserer Kohorte wurde bislang weder für Gewebe noch in Blut untersucht.

Zum Vergleich von existierenden Metabolomanalysen mit unseren Daten wurden nur Studien mit Analyse von Blut oder Gewebe durch Massenspektrometrie oder NMR herangezogen. Ebenfalls wurden auch Studien anderer Adenomsubtypen ohne Kontrollkohorte als Vergleich genutzt, wenn dort analog zu unserem Analysedesign inaktive mit aktiven Adenomen verglichen wurden.

Für gonadotrope Adenome liegt nach den neueren WHO-Klassifikationen bislang nur eine Studie für den direkten Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe sowie anderen Subtypen vor (Feng et al., 2019). Für Blut und Gewebe existieren derzeit weitere 5 Studien, in denen diese als inaktive als auch rein nach bestehender Exkretion von FSH und LH als gonadotrope Adenome geführt werden (Ijare et al., 2017, Ijare et al., 2019, Ijare et al., 2020, Banerjee et al., 2022, Lin et al., 2022).

Für somatotrope Adenome bzw. Patienten mit Akromegalie wurden bislang mehrere Studien an verschiedenen Substraten und Geweben oder auch mittels magnetischer Resonanzspektrometrie in vivo durchgeführt (Abooshahab et al., 2022, Pînzariu and Georgescu, 2023). Für Metabolomics von Blut und Gewebe somatotroper Adenome existieren zum aktuellen Zeitpunkt nur 5 Studien (Biagetti et al., 2019, Feng et al., 2019, Wang et al., 2020, Yu et al., 2020, Banerjee et al., 2022).

Aufgrund der seit 2017 geänderten histopathologischen Klassifikation nach Zelllinienabstammung erfolgte in einigen Studien noch die reine Einteilung der Adenomsubtypen nach Aktivität und Hormonsekretion, was die Vergleichbarkeit dieser Studien mit unseren Daten einschränkt. Bei inaktiven Adenomen besteht zwar keine eindeutige Subgruppenzuordnung, dennoch belegen zahlreiche Studien den Großteil gonadotroper Adenome (Nishioka et al., 2015, Lenders et al., 2021, Chatrath et al., 2022), weswegen die Studien von Banerjee et al. von 2022 und Ijare et al. von 2017 mit inaktiven Adenomen zum Vergleich mit unseren Ergebnissen der gonadotropen Adenome herangezogen wurden. Weitere Studien mit Gegenüberstellung inaktiver Adenome zu FSH / LH-exprimierenden Adenomen (Ijare et al., 2019, Ijare et al., 2020), welche beide gonadotrope Adenome enthalten und Studien mit ausschließlicher Analyse innerhalb von HIHA ohne Kontrollgruppe (Lin et al., 2022) wurden aufgrund der deutlich limitierten Vergleichbarkeit nicht zur weiteren Diskussion verwendet.

Tabelle 17: Vergleich Untersuchungsansatz mit aktuellen Studien

Vergleich bestehender Metabolomicsstudien gonadotroper und somatotroper Adenome nach untersuchtem Substrat, verwendeter Methodik, Art und Anzahl untersuchter Adenomsubtypen sowie Anzahl signifikant veränderter Metaboliten; GC-MS (Gaschromatographie-Massenspektrometrie), ¹H-NMR (Kernspinresonanzspektroskopie), FI-MS (Flow-Injection-Massenspektrometrie), LC-MS (Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie);

* = nur potentiell mögliche Metaboliten bei Metabolomscreening auf MS1-Niveau

Vergleich aktueller Studien mit unserem Untersuchungsansatz				
Publikation (Jahr)	Substrat	Methodik	Kohorten (n=Probenanzahl)	Sign. Veränderte Metaboliten (n=Metabolitanzahl)
Feng et al. (2019)	Gewebe	GC-MS	corticotrop (n=10), gonadotrop (n=10), somatotrop (n=8), mammosomatotrop (n=8), laktotrop (n=5), Onkozytome (n=10), Null-Zell-Adenome (n=5), gesunde (n=7)	somatotrop (n=74), gonadotrop (n=52)
Ijare et al. (2017)	Gewebe	¹ H-NMR	FSH/LH inaktiv (n=3), Prolaktinom aktiv (n=3)	FSH/LH zu Prolaktinom (n=6)
Diese Arbeit (2024)	Gewebe	FI-MS	somatotrop (n=30), gonadotrop (n=29)	somatotrop zu gonadotrop (n=86*)
Wang et al. (2020)	Plasma	LC-MS	Akromegalie (n=80), gesund (n=80)	Akromegalie (n=42),
Biagetti et al. (2019)	Plasma	¹ H-NMR	Akromegalie (n=30), gesund (n=30)	Akromegalie (n=5),
Diese Arbeit (2024)	Plasma	FI-MS	somatotrop (n=30), gonadotrop (n=28)	somatotrop zu gonadotrop (n=8*)
Banerjee et al. (2022)	Serum	LC-MS	Akromegalie (n=8), Cushing (n=8), inaktiv (n=9), gesunde (n=6)	Akromegalie (n=109), inaktiv (n=99)
Yu et al. (2020)	Serum	GC-MS	Akromegalie (n=29), gesund (n=30)	Akromegalie (n=11),
Diese Arbeit (2024)	Serum	FI-MS	somatotrop (n=21), gonadotrop (n=13)	somatotrop zu gonadotrop (n=2*)

4.1.1 Aktueller Stand der Forschung für Adenomgewebe

Für Gewebe erfolgte der Vergleich mit den Studien von Feng et al. aus 2019 und der Studie von Ijare et al. aus 2017.

Die Arbeit von Feng et al. mit Multiomics-Ansatz durch Transcriptomics, Proteomics und Metabolomics nutzte die Metabolomanalyse via GC-MS von somatotropen, mammosomatotropen, laktotropen, corticotropen, thyreotropen, gonadotropen Adenomen sowie von Null-Zell-Adenomen und Onkozytomen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Hier ergaben sich aus den Daten der Supplementtabellen für die Gruppe der somatotropen Adenome insgesamt 74 signifikant veränderte Metaboliten, wovon 49 vermindert und 25 erhöht nachgewiesen werden konnten. Für die Kohorte der gonadotropen Adenome lagen 52 signifikant veränderte Metaboliten vor, wovon 38 Metaboliten vermindert und 14 erhöht vorlagen. Signifikant veränderte Stoffwechselwege beider Kohorten betrafen die Up-Regulation von Citratzyklus, Glykolyse, Aminosäuremetabolismus sowie die Down-Regulation von Nukleotidstoffwechsel und Fettsäuremetabolismus. Für somatotrope Adenome stellte sich zusätzlich der Arginin- / Prolin-Stoffwechsel verändert dar. Ein direkter gegenseitiger Vergleich von somatotropen und gonadotropen Adenomen erfolgte nicht, da diese Adenome nur gegen eine gesunde Kohorte getestet wurden. Zum besseren Vergleich mit unseren Ergebnissen wurden von diesen Daten nur Metaboliten zur Gegenüberstellung ausgewählt, die in beiden Adenomen signifikant unterschiedlich und abweichend voneinander erhöht bzw. erniedrigt gemessen wurden. Hieraus ergaben sich zwischen den somatotropen und gonadotropen Adenomen dieser Studie insgesamt 2 signifikant unterschiedliche Metaboliten. Insgesamt stellt diese Arbeit die beste Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen dar, da hier ebenfalls die Klassifikation nach WHO 2017 verwendet wurde und eine differenzierte Untersuchung rein somatotroper Adenome erfolgte. Die Größen beider Kohorten betrugen im Vergleich zu unserer Untersuchung nur ein Drittel. Korrelierende klinische Daten dieser Adenompatienten wurden in dieser Arbeit nicht erhoben.

In einer vergleichenden Metabolomicsstudie von Gewebe inaktiver gonadotroper und aktiver laktotroper Adenome mittels NMR von Ijare et al. (Ijare et al., 2017)

lagen insgesamt 6 veränderte Metaboliten vor. Hiervon waren für gonadotrope Adenome jeweils 3 Metaboliten erhöht und erniedrigt. Hier lagen insgesamt deutlich geringere Kohortengrößen vor. Eine Kontrollgruppe bestand nicht. Tiefergehende Pathwayanalysen waren nicht erfolgt. Ebenfalls wurden keine korrelierenden klinischen Daten erhoben.

4.1.2 Aktueller Stand der Forschung für Plasma

Für Blutplasma erfolgte der Vergleich mit den Studien von Wang et al. von 2020 und Biagetti et al. von 2019, in denen Proben von Patienten mit Akromegalie gegenüber einer gesunden Kohorte analysiert wurden. So ergaben sich in der Studie von Wang et al. (Wang et al., 2020) via High Performance LC-MS-Analyse von Lipiden insgesamt 42 signifikant veränderte Metaboliten, von denen sich für Akromegalie 23 hochreguliert und 19 erniedrigt darstellten. Signifikant verändert waren hierbei die Pfade des Stoffwechsels der Glycerophospholipide, Sphingolipide und der Linolsäure. Bezüglich des Studiendesigns bestand eine mehr als doppelt so große Kohorte. Dort waren analog zu unserer Untersuchung alle Patienten therapienaiv. Ebenfalls lag ein ähnlich durchschnittliches Alter der somatotropen Kohorte vor. Im Gegensatz zu unserem Untersuchungsdesign wurden hier jedoch nur Lipidmetaboliten analysiert.

Biagetti et al. (Biagetti et al., 2019) konnten in einer NMR-Analyse 5 signifikant veränderte Metaboliten darstellen, wovon für die akromegale Kohorte ein Metabolit erhöht und 4 erniedrigt waren. Diese betrafen vor allem den Stoffwechsel der verzweigtkettigen Aminosäuren. Im Studiendesign bestand für Akromegalie die identische Probenanzahl wie bei unsrer Plasmakohorte, jedoch lag bei der Hälfte der Studienteilnehmer bereits eine medikamentöse Therapie vor, während die Patienten unserer Kohorten alle therapienaiv waren. Das Durchschnittsalter der somatotropen Kohorte stellte sich in unseren Untersuchungen um 10 Jahre jünger dar.

Beide Studien wurden jeweils nur für klinische Akromegalie getestet, weshalb keine genaue Aussage bezüglich der histopathologischen Subtypenzuordnung zu rein somatotropen, mammosomatotropen oder gemischt

somatotrop-laktotropen Adenomen getroffen werden kann. Weiter besteht für diese Studien ebenfalls eine eingeschränkte Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen aufgrund der fehlenden gonadotropen Kohorte.

4.1.3 Aktueller Stand der Forschung für Serum

Bezüglich der Ergebnisse aus Blutserum erfolgte der Bezug auf die Studien von Yu et al. von 2020 und Banerjee et al. von 2022.

In der Arbeit von Banerjee (Banerjee et al., 2022) wurde eine dreifache Metabolomanalyse mittels Raman-Spektroskopie, abgeschwächter Totalreflexion Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie (ATR-FTIR) und Massenspektrometrie durchgeführt. Letztere erfolgte als Ultra-High Performance LC-MS/MS von Adenompatienten mit Akromegalie, Cushing-Syndrom und inaktiven Adenomen. Für die Gruppe der inaktiven Adenome wurden massenspektrometrisch 99 veränderte Metaboliten nachgewiesen, von denen 50 hochreguliert und 49 herabreguliert waren. Hiervon betroffene Stoffwechselwege waren Gallensäuresekretion, Lipidstoffwechsel, Transport kleiner Moleküle, Oxidationsvorgänge, SLC-vermittelter Transmembrantransport, Signaltransduktion und GPCR-Signalstoffwechselwege.

Für Akromegaliepatienten lagen 109 Metaboliten verändert vor, wovon sich 53 hoch- und 56 herabreguliert darstellten. Veränderungen der Stoffwechselwege ergaben sich für den Transport kleiner Moleküle, SLC-vermittelten Transmembrantransport, Gallensäuresekretion, Gallensalztransport, Glucosehomöostase, Glycerophospholipide, organische Säuren, Metallionen und Aminverbindungen. Ein direkter Vergleich von Akromegalie und inaktiven Adenomen erfolgte nicht, da primär gegen jeweils eine gesunde Kohorte getestet wurde. Zum Vergleich mit unseren Ergebnissen wurden deshalb nur Metaboliten ausgewählt, die in dieser Studie voneinander abweichend erhöht oder erniedrigt gemessen wurden. Weitere Unterschiede dieses Studienansatzes waren ein erhöhter FC-Cutoff von 1,5 im Vergleich von 1,0 unserer Ergebnisse für Serum. Korrelierende klinische Daten der jeweiligen Kohorten wurden in dieser Arbeit nicht erhoben. Die Probenanzahl war im Vergleich zu unserer Kohorte deutlich geringer.

In der vergleichenden Metabolomicsstudie somatotroper Adenome mit gesunder Kohorte aus Serum von Yu et al. mittels GC-MS-TOF (Yu et al., 2020) ergaben sich 241 gemeinsame Metaboliten, wovon 11 signifikant verändert vorlagen. Diese Metaboliten betrafen die Stoffwechselwege von Pentosephosphatweg, Taurin-Hypotaurin-Metabolismus, Glycerolipid-Stoffwechsel, Glyoxylat/Dicarboxylat-Stoffwechsel und Pyrimidin-Stoffwechsel, wovon Pentosephosphatweg (Up-Regulation) und der Taurin-Hypotaurin-Metabolismus (Down-Regulation) signifikant verändert vorlagen. Das Gesamtkollektiv der Akromegaliepatienten war im Vergleich zu unserer somatotropen Kohorte für Serum etwas größer und im Mittelwert um ca. 5 Jahre jünger. Im Gegensatz zu unserer Kohorte lag bei einem Drittel dieser Patienten aufgrund bestehender Voroperationen keine Therapienaivität mehr vor.

Da bei Yu et al. nur Patienten mit Akromegalie gegen eine gesunde Kohorte untersucht und bei Banerjee et al. kein direkter gegenseitiger Vergleich von somatotropen und inaktiven Adenomen durchgeführt wurde, lassen sich diese Studien gegenüber unseren Ergebnissen nur eingeschränkt vergleichen. Für die Akromegaliekohorten waren zudem in beiden Studien keine Erhebungen der genauen histopathologischen Subtypen erfolgt, weshalb keine Aussage zum Vorliegen von rein somatotropen, mammosomatotropen oder gemischt somatotrop-laktotropen Adenomen getroffen werden kann, was die Vergleichbarkeit zu unseren Ergebnissen ebenfalls reduziert.

4.2 Diskussion der deskriptiven Auswertung des Patientenkollektivs

4.2.1 Alter- und Geschlechterverteilung

Für die Gesamtheit der Hypophysenadenome ist ein mittleres Erkrankungsalter von 51 Jahren beschrieben (Ostrom et al., 2023), womit das mediane Alter unseres gesamten Patientenkollektivs bei Diagnosestellung mit 51,5 Jahren gut korrelierte. Ebenso lag das höhere mittlere Erkrankungsalter der gonadotropen (56,5 Jahre) zu den somatotropen Adenomen (44,5 Jahre) in vergleichbaren Altersbereichen bestehender Studien. Dort ergab sich für gonadotrope Adenome ein mittleres Alter von 51 bis 60 Jahren (Langlois et al., 2017, Mete et al., 2018, Jiang et al., 2021). Eine Metaanalyse zahlreicher epidemiologischer Studien verzeichnete für somatotrope Adenome ein mittleres Erkrankungsalter zwischen 40,5 und 47 Jahren (Lavrentaki et al., 2017). Ebenfalls konnte bei den Subtypen der SGSA (34 Jahre) und DGSA (46 Jahre) ähnlich zur Literatur ein deutlich früheres Erkrankungsalter des Subtyps der SGSA nachgewiesen werden (Mete et al., 2018, Heng et al., 2021, Vuong and Dunn, 2023).

Im Gesamtkollektiv der Hypophysenadenome bestand ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis. Im Gegensatz hierzu sind klinisch relevante Adenome in der Gesamtbevölkerung mit 68,4 % häufiger bei Frauen beschrieben (Daly and Beckers, 2020). Eine Erklärung der hiervon abweichenden Verteilung ist der fehlende Einschluss von Prolaktinomen in unserer Studie, die den Großteil an klinisch relevanten Hypophysenadenomen ausmachen und hauptsächlich bei jungen Frauen auftreten (Petersenn et al., 2023).

In der Geschlechterverteilung der untersuchten Kohorten überwogen bei den gonadotropen Adenomen die männlichen Patienten mit 60 % und bei den somatotropen Adenomen die weiblichen Patienten mit ebenfalls 60 %, was sich in ähnlicher Verteilung in einer jüngeren epidemiologischen Studie (Mete et al., 2018) von 1055 resezierten Hypophysenadenomen mit einem Anteil von 63% männlicher gonadotroper und 57 % weiblicher somatotroper Adenompatienten widerspiegelt. Ebenfalls lagen bei 198 untersuchten gonadotropen Adenomen von Jiang et al. mit einem Männeranteil von 70,2 % und von Langlois et al. (n = 70) mit 63 % vermehrt männliche Patienten vor (Langlois et al., 2017, Jiang

et al., 2021). Das vermehrte Vorkommen von weiblichen Patienten mit SGSA (69,2 %) im Vergleich mit DGSA (52,09 %) geht zudem einher mit den Erhebungen von (Swanson et al., 2021) und (Vuong and Dunn, 2023).

4.2.2 Adenomcharakteristika

4.2.2.1 Adenomgröße

Das Kollektiv der gonadotropen Adenome lag fast ausschließlich als Makroadenom (96,7 %) und sehr selten als Gigantadenom (3,3 %) vor. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Arbeiten untersuchter gonadotroper Adenome von Haddad et al. (n = 149) mit 2 % Mikro- und 98 % Makroadenomen sowie von Jiang et al. mit einem Anteil von 90,9 % Makro- und 9,1 % Gigantadenomen (Haddad et al., 2020, Jiang et al., 2021). Bei den somatotropen Adenomen lagen Makroadenome ebenfalls am häufigsten (86,7 %) vor, einhergehend mit der Metaanalyse 12 populationsbasierter epidemiologischer Studien (Lavrentaki et al., 2017), mit einem Makroadenomanteil somatotroper Adenome von mehr als $\frac{2}{3}$. Die Arbeit von Principe et al. mit verschiedenen untersuchten Adenomtypen (hiervon somatotrop n = 30, gonadotrop n = 57) konnte die Beobachtungen für beide Kohorten bestätigen. Mit einem Anteil von 94,7 % bestanden in der gonadotropen Kohorte Makroadenome und 5,3 % Gigantadenome, während bei somatotropen Adenomen zu 30 % Mikroadenome und 70 % Makroadenome vorlagen (Principe et al., 2020).

Bei den Subtypen lagen SGSA zu 100 % als Makroadenom vor, DGSA dagegen seltener (76,5 %). Mikroadenome bestanden einzig bei den DGSA (23,5 %). Dies deckt sich mit einer aktuellen Metaanalyse von 1 176 untersuchten somatotropen Adenomen, in der sich die Rate an Makroadenomen bei den SGSA zu den DGSA sogar dreifach erhöht darstellte (Vuong and Dunn, 2023). Eine mögliche Erklärung der geringer ausgeprägten Größenunterschiede zwischen SGSA und DGSA unserer Studie wäre die deutlich geringere Patientenzahl.

4.2.2.2 Invasivität

Invasive Adenome bestanden in der gonadotropen Kohorte in 40 % der Fälle. Im Vergleich hierzu ergab sich den Beobachtungen von (Principe et al., 2020) bei doppelt so großer Kohortenanzahl an neu diagnostizierten gonadotropen Adenomen eine leicht höhere Invasivität in 54,5 % der Fälle. Verglichen mit den größeren Studien von (Langlois et al., 2017) und (Haddad et al., 2020) lagen für invasive gonadotrope mit 41 % und 36,9 % nahezu identische Ergebnisse zu unseren Erhebungen vor. Mit 67,5 % ergab sich in den Daten von (Rusetska et al., 2021) eine häufigere Invasivität, jedoch waren hierbei zusätzlich Rezidivadenome eingeschlossen, was deren vermehrte Invasivität bei einem möglichen aggressiveren Phänotyp im Vergleich zu unserer therapienaiven Kohorte erklären könnte.

In der somatotropen Kohorte bestand eine Invasivität in 46,7 % der Fälle. Damit einhergehend konnte eine große Studie mit 131 somatotropen Adenomen bei 40,3 % eine Invasion des Sinus cavernosus nachweisen (Swanson et al., 2021). Verglichen mit einer gleich großen Kohorte (n = 30) erstdiagnostizierter somatotroper Adenome (Principe et al., 2020) ergaben sich dort nur 16,7 % an invasiven Adenomen. Jedoch bestand in dieser Studie im Vergleich ein deutlich höheres Verhältnis an DGSA zu SGSA, wovon erstere ein deutlich niedrigeres Invasionsrisiko besitzen. Ebenso waren weitere Subtypen eingeschlossen, was sich ebenfalls auf die unterschiedliche Invasivität ausgewirkt haben könnte.

In der Subtypenverteilung der somatotropen Adenome unserer Kohorte machten SGSA mit 76,9 % den größten Anteil im Vergleich zu DGSA mit 23,5 % aus. Dies geht einher mit dem beschriebenen 2,66-Fach erhöhten Invasionsrisiko von SGSA in der aktuellen Subtyp-Metaanalyse von (Vuong and Dunn, 2023), deren Daten mit weiteren aktuellen Arbeiten übereinstimmen (Heng et al., 2021, Swanson et al., 2021, Wang et al., 2024).

4.2.2.3 Risikofaktoren für aggressives Verhalten

Risikofaktoren für ein aggressives Verhalten lagen in unserer Kohorte der gonadotropen Adenome mit einem Grading ab Stadium 2a nach Trouillas et al. in 36,7 % der Fälle vor. Hier ergab sich bei halb so großer Kohorte eine ähnliche Häufigkeit wie in der Erhebung von (Principe et al., 2020) mit 47% gonadotropen Adenomen ab Stadium 2a.

In unserer somatotropen Kohorte bestand ein Grading ab Stadium 2a bei 40 % der Adenome. Dies stimmt genau mit den Erhebungen von (Swanson et al., 2021) überein. Hier lag in einer größeren Kohorte somatotroper Adenome ein Gesamtanteil von 40,3 % ab Grading 2a vor. Bei Principe et al. fiel dies mit 16,7 % deutlich geringer aus, was sich vermutlich durch den dort nur geringen Anteil an SGSA (n = 4) zu DGSA (n = 13) dieser Studie erklärt.

Unter den Subtypen unserer Kohorte lag bei den SGSA ein deutlich höherer Anteil des Grades 2a vor (76,9 %), während dies bei DGSA nur bei 11,8 % der Fall war. Dies passt ebenfalls zu der Studie von Swanson et al., in der SGSA zu 65,5 % und DGSA zu 32,9 % in ähnlicher Verteilung des Grades 2a bestanden. Als Hochrisiko-Subtyp gilt nach aktueller WHO-Klassifikation 2022 (Asa et al., 2022) in unserem Gesamtkollektiv nur der somatotrope Subtyp der SGSA.

4.2.3 Symptomcharakteristik

4.2.3.1 Masseneffekte

Bei den gonadotropen Adenomen unserer Analyse führten Masseneffekte mit 76,7 % vorrangig zur Diagnose. Inzidentalome lagen bei 20,0 % vor. Insgesamt konnten Masseneffekte bei 90,0 % aller gonadotropen Adenome nachgewiesen werden. Dies geht einher mit den Ergebnissen einer seltenen Studie ausschließlich gonadotroper Adenome, in der eine Diagnosestellung aufgrund von Masseneffekten in 83 % erfolgte, während 17 % der Patienten zum Diagnosezeitpunkt asymptomatisch war (Young et al., 1996). Ebenfalls konnten Inzidentalome von (Jiang et al., 2021) in 22,7 % der Fälle nachgewiesen werden. Die häufigsten erfassten Masseneffekte der gonadotropen Kohorte waren vor allem Hypophyseninsuffizienzen (60,0 %), Gesichtsfeldausfälle (53,3 %), sekundäre Hyperprolaktinämie (46,7 %) und Kopfschmerzen (30 %). Auch dies

ist vergleichbar mit den Daten von Young et al. mit der hypophysären Insuffizienz als häufigsten Masseneffekt mit 77 %, gefolgt von Gesichtsfelddefekten mit 68 % und sekundärer Hyperprolaktinämie mit 33 % (Young et al., 1996). Jiang et al. konnten für vorkommende Gesichtsfelddefekte mit 48,6 % und Kopfschmerzen mit 25,8 % ebenfalls vergleichbare Ergebnisse nachweisen. Hypophyseninsuffizienzen lagen in dieser Arbeit mit 13,6 % zwar seltener vor, jedoch wurden in dieser Studie nicht alle hypophysären Hormonachsen untersucht (Jiang et al., 2021).

Masseneffekte lagen bei somatotropen Adenomen im Vergleich zu der gonadotropen Kohorte mit 76,7 % seltener vor, mit häufigerem Auftreten in der Subgruppe der SGSA (84,6 %) als bei DGSA (70,6 %). Klinisch führende Masseneffekte bestanden ausschließlich bei der Gruppe der SGSA mit 23,1 %. Ebenfalls waren die einzelnen Masseneffekte der somatotropen Adenome im Vergleich zur gonadotropen Kohorte seltener vorzufinden. Eine Hypophyseninsuffizienz (46,7 %) war bei den somatotropen Adenomen unserer Kohorte ebenfalls der häufigste Masseneffekt, gefolgt von Kopfschmerzen (36,7 %) und Hyperprolaktinämie (33,3 %). Gesichtsfelddefekte lagen mit nur 10 % am seltensten vor. Diese Ergebnisse sind gut vereinbar mit den Arbeiten von (Katznelson et al., 2001) und (Guo et al., 2022) über Masseneffekte bei Akromegaliepatienten, mit einem Vorliegen von Hypophyseninsuffizienzen in 34,8 % – 59 % und Hyperprolaktinämien in 33 % – 39,1 % der Fälle. Kopfschmerzen (59 %) und Gesichtsfelddefekte (24 %) konnten in einer aktuellen großen Metaanalyse von 124 Studien bzgl. Symptomen und Komorbiditäten zum Diagnosezeitpunkt der Akromegalie (Slagboom et al., 2023) häufiger nachgewiesen werden. Verglichen mit einer Studie an rein somatotropen Adenompatienten (n = 182), ergaben sich bei einer Kopfschmerzprävalenz von 38,5 % übereinstimmende Daten (Wang et al., 2012).

Der erhöhte hypophysäre Druck bei Hypophysenadenomen ist die häufigste Ursache von Hypophyseninsuffizienz, sekundärer Hyperprolaktinämie und Kopfschmerzen (Arafah et al., 2000). Beide Adenomkohorten lagen größtenteils als Makroadenome vor, weshalb für beide Kohorten eine sekundäre

Hyperprolaktinämie angenommen werden kann. Zusätzlich werden vermehrte Hyperprolaktinämien bei Makroadenomen mit invasivem Wachstum beschrieben (Guo et al., 2022). Dies deckt sich mit dem klinischen Charakter unserer Subgruppe der SGSA, die ein vermehrtes Auftreten von Masseneffekten zeigte, insbesondere mit vermehrter Hyperprolaktinämie und Kopfschmerzen (38,5 % und 61,5 %) verglichen zur Gruppe der DGSA (29,4 % und 17,6 %), die seltener ein invasives Wachstum aufwiesen. Zudem werden für SGSA niedrigere GH-Spiegel und vermehrtes Größenwachstum beschrieben (Heng et al., 2021, Vuong and Dunn, 2023), was ebenfalls mit den vermehrten, insbesondere auch klinisch führenden, Masseneffekten bei gleichzeitig seltenerer klinischer Akromegalie (84,6 % zur Gruppe der DGSA mit 94,1 %) unserer Kohorte korreliert.

4.2.3.2 Klinische Symptome

Bei den somatotropen Adenomen führten vor allem hormonelle Symptome (86,7 %) zur Diagnose, während nur bei einem Patienten ein Inzidentalom festgestellt wurde. In den Subgruppen lag eine führende hormonelle Klinik bei den DGSA mit 94,1 % häufiger als bei den SGSA mit 76,9 % vor. Insgesamt konnte bei den somatotropen Adenomen in 90 % der Fälle eine klinische Akromegalie festgestellt werden, während Patienten mit gonadotropen Adenomen keine typischen Symptome der Akromegalie aufwiesen.

Die vermehrt vorliegenden Masseneffekte und Inzidentalome der gonadotropen Adenome erklären sich durch das meist langsame Wachstum dieser Adenome. Aufgrund der fehlenden hormonellen Hypersekretion kommt es bei inaktiven Adenomen durch spätere Diagnosestellung neben Masseneffekten auch häufiger zu Zufallsbefunden (Freda et al., 2020). Somatotrope Adenome gelangen dagegen oft vorher aufgrund ihrer hormonellen Hypersekretion zur Abklärung und besitzen nach Caron et al. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in 83,7 % – 87,9 % der Fälle morphologische Zeichen der Akromegalie. Dennoch können sie relevante Adenomgrößen für das Auftreten von Masseneffekten besitzen (Caron et al., 2019). Diese Daten korrelieren gut mit den bestehenden Akromegaliasymptomen unserer Kohorte zum Zeitpunkt der Diagnose.

In differenzierter Betrachtung der klinischen Akromegaliasymptome und assoziierter Komorbiditäten bestanden wie zu erwarten für Patienten mit gonadotropen Adenomen keine äußerlichen Akromegaliasymptome. Weitere assoziierte Symptome lagen in der gonadotropen Kohorte nur vereinzelt mit deutlich geringerer Häufigkeit vor.

Bei den somatotropen Adenomen waren äußerliche Akromegaliasymptome am häufigsten (90 %) vorzufinden, gefolgt von arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus mit jeweils 40,0%, Hyperhidrosis (30,0 %), Karpaltunnelsyndrom (26,7 %), Struma nodosa und OSAS mit jeweils 23,3 %, Gelenkbeschwerden mit 20,0 % und kardialer Beteiligung mit 6,7 %. Im Vergleich mit einer aktuellen großen Metaanalyse von Slagboom et al. von 124 Studien bestehender Akromegaliasymptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ergaben sich dort gut korrelierende Ergebnisse zu unseren Erhebungen. Dort lagen ebenfalls am häufigsten äußerliche Symptome (90 %) vor, gefolgt von Hyperhidrosis (47%), arterieller Hypertonie (38 %), Gelenkbeschwerden (34%), Diabetes mellitus (29%), OSAS (24 %), Struma nodosa (11 – 44 %) und Karpaltunnelsyndrom (7 %) (Slagboom et al., 2023).

In den Subgruppen bestanden für die DGSA vor allem vermehrt äußerliche Zeichen der Akromegalie (94,1 % zu 84,6 %) als auch ein mehr als doppelt so häufiges Auftreten von Diabetes mellitus (52,9 % zu 23,1 %), was ebenfalls für eine vermehrte hormonelle Aktivität der DGSA im Vergleich zu SGSA spricht.

4.2.4 Hormonelle Charakteristiken

4.2.4.1 Hormonstatus präoperativ

Wie zu erwarten, bestanden in der somatotropen Kohorte präoperativ deutlich vermehrt erhöhte Spiegel von GH und IGF-1. Die Anzahlen an erhöhtem GH (76,7 %) und IGF-1 (96,7 %) waren nahezu identisch mit den Ergebnissen einer neueren Untersuchung von 472 somatotropen Adenomen, in der GH zu 82,7 % und IGF-1 zu 98,3 % erhöht vorlagen (Caron et al., 2019). In den Subgruppen bestanden bei den DGSA deutlich vermehrt erhöhte GH-Spiegel, was die beschriebene vermehrte Hormonaktivität (Heng et al., 2021, Vuong and Dunn, 2023) dieses Subtyps nochmals unterstreicht.

Eine Prolaktinerhöhung lag vermehrt in der Gruppe der gonadotropen Adenome vor und war unter den somatotropen Subtypen verstärkt bei den SGSA erhöht. Die vermehrte sekundäre Hyperprolaktinämie der gonadotropen Kohorte korreliert mit den dort ausschließlich vorliegenden Makro- und Gigantadenomen sowie den vermehrten Masseneffekten (Arafah et al., 2000) im Vergleich zu den untersuchten somatotropen Adenomen. Die seltener erhöhten GH-Spiegel des Subtyps der SGSA bei gleichzeitig vermehrter Hyperprolaktinämie korrelieren mit den bereits erfassten klinischen Symptomen und decken sich mit der beschriebenen verminderten GH-Sekretion und vermehrten Masseneffekten dieses Subtyps (Heng et al., 2021, Vuong and Dunn, 2023).

Insgesamt waren alle präoperativen Hormonachsen der untersuchten gonadotropen Adenome häufiger vermindert als die der somatotropen Adenome. Dies ist ebenfalls vereinbar mit den vermehrt vorliegenden Makroadenomen und Masseneffekten dieser Kohorte. Verglichen mit zahlreichen Studien erniedrigter Hormonachsen von hormoninaktiven (Nomikos et al., 2004, Freda et al., 2020, Hwang et al., 2020) und somatotropen Adenomen (Arnardóttir et al., 2022, Guo et al., 2022) als auch direkt vergleichenden Studien beider Adenome (Greenman et al., 1995, Takamizawa et al., 2019) waren dort die einzelnen Hormonachsen der gonadotropen Adenome ebenfalls allesamt häufiger erniedrigt.

4.2.4.2 Adenohypophyseninsuffizienz

Präoperativ vorliegende Adenohypophyseninsuffizienzen waren nach unmittelbar postoperativer leichter Zunahme im weiteren Verlauf für beide Adenomkohorten geringer ausgeprägt. Die transient vermehrt auftretenden postoperativen Hypophyseninsuffizienzen erklären sich im Rahmen der hypophysären Reizung durch die mechanische Belastung des Gewebes während der operativen Resektion (Berker et al., 2012, Carvalho et al., 2015).

Insgesamt bestanden Adenohypophyseninsuffizienzen jeweils häufiger in der Gruppe der gonadotropen Adenome. Dies geht einher mit vergleichenden Studien postoperativer Hypophyseninsuffizienzen zwischen hormoninaktiven und somatotropen Adenomen von (Greenman et al., 1995) und (Webb et al., 1999) sowie mit einzelnen Studien an somatotropen Adenomen (Nomikos et al.,

2005, Guo et al., 2022) und hormoninaktiven Adenomen (Nomikos et al., 2004, Harary et al., 2019, Hwang et al., 2020).

4.2.5 Postoperative Komplikationen

Für die postoperativen Komplikationen bestanden zwischen den jeweiligen Adenomgruppen sowohl für das allgemeine Vorliegen von Komplikationen als auch für die einzelnen Krankheitsbilder keine wesentlichen Unterschiede, weswegen diese am ehesten OP-assoziiert zu werten sind. Verglichen mit Daten großer Studien zu Komplikationen bei transsphenoidal resezierten Hypophysenadenomen von Berker et al. (n = 570), Agam et al. (n = 1153) und Asemota et al. (n = 5886) stellten sich postoperative Komplikationen mit 12 % – 22,7 % insgesamt seltener zu unseren Ergebnissen mit 58,3 % dar (Berker et al., 2012, Asemota et al., 2017, Agam et al., 2019).

Dies galt insbesondere für Hyponatriämien / SIADH mit 28,3 % (1,1 % – 8,1 %) und neu aufgetretene Hypophyseninsuffizienzen mit 20 % (1,5 % – 3,6 %), während die Häufigkeiten für Diabetes insipidus mit 10 % (4,6 % – 20,16 %), Liquorrhinorrhoe mit 3,3 % (1,3 % – 6,5 %), Meningitis mit 0 % (0,4 % – 1 %) und postoperativen Infektionen mit 3,3 % (0,2 % – 0,4 %) gut korrelierten.

Die Unterschiede erklären sich einerseits durch unsere Erfassung jeder postoperativ bestehenden laborchemischen Hyponatriämie, während beispielsweise Agam et al. nur symptomatische Hyponatriämien erfassten. Die vermehrten neuen postoperativen Adenohypophyseninsuffizienzen unserer Ergebnisse sind am ehesten auf unterschiedliche Erfassungsmethoden zurückzuführen. So wurden von Berker et al. nur neue postoperative Hypophyseninsuffizienzen ohne langfristige Normalisierungen berücksichtigt, während in unserer Auswertung auch transiente Insuffizienzen zählten. Durch diese im Vergleich vermehrt erfassten einzelnen Komplikationen erklären sich im Vergleich zur Literatur auch die erhöhten Gesamthäufigkeiten der postoperativen Komplikationen.

4.2.6 Outcome / Verlauf

Zur bestmöglichen Einordnung des Outcomes der Hypophysenadenome erfolgte der Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Adenomtypen mit aktuellen Studien mit ebenfalls therapienaivem Kollektiv und histopathologisch identischen Subtypen der jeweiligen Adenome.

Im Vergleich der Ergebnisse unserer Tumorgruppen war eine Totalresektion für somatotrope Adenome seltener zu erreichen. Ebenso war für diese Adenome eine operative Remission in deutlich geringerer Häufigkeit möglich. Dies lag zum einen an der im Vergleich zur gonadotropen Kohorte doppelt so großen Anzahl an Adenomresiduen sowie zusätzlich postoperativ weiter fortbestehenden Wachstumshormonexzessen. Ebenso bestanden für die somatotropen Adenome aufgrund zusätzlicher laborchemischer Progression insgesamt eine erhöhte Anzahl in der Gesamtprogression, obwohl eine nachgewiesene Größenprogression in beiden Adenomkohorten gleich häufig existierte. Das progressionsfreie Intervall stellte sich für die somatotropen Adenome mit 28 zu 37,5 Monaten der gonadotropen Kohorte kürzer dar. Im Therapieverlauf waren zusätzliche Resektionen oder Radiotherapien für beide Gruppen selten, während ausschließlich für somatotrope Adenome häufig eine zusätzliche medikamentöse Therapie notwendig war.

Verglichen mit aktuellen Studien (Langlois et al., 2017, Haddad et al., 2020, Jiang et al., 2021) war für die gonadotropen Adenome unserer Untersuchung mit 83,3 % (59,7 % – 66,2 %) häufiger eine vollständige Totalresektion möglich. Das Auftreten einer Größenprogression in 6,7 % (2,7 % – 10 %) der Fälle sowie das progressionsfreie Intervall von 37,5 Monaten (13,5 – 54 Monate) der gonadotropen Adenome korrelierte jeweils mit der bestehenden Literatur. Dort wurden in 4,7 % – 12 % der Fälle weitere Resektionen und Radiotherapien bei 2,9 % – 9,4 % beschrieben. In unserer gonadotropen Kohorte lagen nur Nachresektionen mit einem Anteil von 3,3 % vor.

Für die somatotropen Adenome unserer Studie korrelierte das Resektionsausmaß mit den Ergebnissen aktueller Studien (Babu et al., 2017, Rick et al., 2019, Dehghani et al., 2021, Yan et al., 2022) mit 1,5- bis 3-fachen Kohortengrößen. Eine vollständige Totalresektion lag zu 73,3 % (63,8 % – 84,2 %) vor, während in 26,7 % (15,8 % – 36,2 %) der Fälle nur eine Teilresektion möglich war. Eine biochemische Remission konnte mit 50 % (59 – 74,1%) etwas seltener erreicht werden. Dies erklärt sich durch das höhere Ausmaß aufgetretener Progressionen im Verlauf von 16,7 % (1,7% – 10%). Die Häufigkeit der Folgetherapien lag für die somatotropen Adenome unserer Studie ebenfalls im Bereich der bestehenden Daten. Erneute Resektionen kamen mit 3,3 % (6,2 % – 22,9 %), Radiotherapien mit 3,3 % (1,7 % – 15,8 %) und medikamentöse Therapien mit 20 % (18,9 % – 32,1 %) jeweils in ähnlicher Ausprägung vor.

Im Vergleich der somatotropen Subtypen war für die SGSA eine vollständige Totalresektion als auch insgesamt eine operative Remission deutlich seltener zu erreichen. Im Kontext der vergleichenden Studien an DGSA und SGSA von (Kiseljak-Vassiliades et al., 2015, Dehghani et al., 2021, Swanson et al., 2021, Wang et al., 2024) mit 1,5- bis 4-fachen Kohortengrößen bestanden Teilresektionen für DGSA in 11,8 % (18,2 % – 26,5 %) und für SGSA in 46,2 % (45,4 – 57,1 %) der Fälle. Postoperative Remissionen bestanden für DGSA bei 64,7 % (41,7 % – 88,89 %) und für SGSA bei 30,8 % (14,3 % – 50 %) der Adenome. Ebenso kam es bei SGSA vermehrt zu einer laborchemischen Progression mit verkürztem progressionsfreiem Intervall im Vergleich zur Subgruppe der DGSA. SGSA waren die einzigen Adenome, für die ein erhöhtes Grading im Verlauf mit einer Progression einherging. Ebenso waren vermehrte medikamentöse Therapien für SGSA notwendig. Diese Ergebnisse stimmen allesamt mit den Ergebnissen der verglichenen Studien überein, was die WHO-Einstufung der SGSA als Hochrisikosubtyp (Asa et al., 2022) nochmals belegt.

Insgesamt bestätigten die klinischen Daten der Hypophysenadenome unseres Patientenkollektivs die bekannten Charakteristiken der jeweiligen Adenome. Gonadotrope Adenome stellten sich aufgrund der Hormoninaktivität klinisch mit Masseneffekten oder als Inzidentalom dar, während somatotrope Adenome in nahezu allen Fällen klinisch-hormonelle Symptome besaßen. Insbesondere für den Subtyp der spärlich granulierten somatotropen Adenome bestätigte sich zudem die Einstufung als Hochrisikoadenom mit verstärktem invasivem Wachstum, geringeren Remissionsraten und vermehrter Neigung zur Progression. Für dieses erhöhte Risiko spricht zudem, dass unsere Kohorte der SGSA analog der neu vorgeschlagenen multidisziplinären Risikoklassifikation für Hypophysenadenome von 2024 nahezu alle der dortigen Risikofaktoren am stärksten abdeckt (Ho et al., 2024).

4.3 Diskussion der Metabolomanalyse

Im Folgenden werden die Eigenschaften und Funktionen der signifikant unterschiedlichen potentiellen Metaboliten der untersuchten Adenome dargestellt. Anschließend erfolgt die Diskussion dieser Metaboliten im Kontext der klinischen Daten und des aktuellen Forschungsstands der Metabolomics von somatotropen und gonadotropen Adenomen.

Aufgrund der Verwendung der FI-MS-Methode als Screening mit Detektion auf MS1-Niveau ist der Nachweis tatsächlich vorkommender Metaboliten nicht möglich. Da für die detektierten m/z -Verhältnisse mehrere Metaboliten infrage kommen, handelt es sich bei den vorgestellten Molekülen dieser Arbeit um *potentielle Metaboliten*. Zur besseren Verständlichkeit werden die potentiell unterschiedlichen Metaboliten der Adenome in der folgenden Diskussion nur als „Metaboliten“ bezeichnet. Sofern nicht explizit erwähnt, wird außerdem bei enantiomeren Metaboliten die L-Form angenommen.

4.3.1 Diskussion der Metaboliten aus Adenomgewebe

4.3.1.1 Top 10 der signifikanten Metaboliten des Adenomgewebes

Zwischen den Geweben der somatotropen und gonadotropen Adenome ergaben sich die meisten signifikant unterschiedlichen Metaboliten der Metabolomanalyse. Hiervon werden die 10 potentiell relevantesten Gewebemetaboliten mit möglichen zusammenhängenden Stoffwechselwegen vorgestellt:

6-Phosphogluconolacton ist das erste Zwischenprodukt des irreversiblen Teils des Pentosephosphatwegs. Es entsteht aus Glucose-6-Phosphat durch die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase. Diese stellt das Schlüsselenzym des Pentosephosphatwegs dar. Bei der Synthese von 6-Phosphogluconolacton werden Redoxäquivalente in Form von Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH) gebildet, welche für den Citratzyklus und weitere zahlreiche anabole Stoffwechselvorgänge benötigt werden. Ebenso entsteht durch den Pentosephosphatweg Ribulose-5-phosphat, welches als Baustein der Nukleotidbiosynthese dient (Alfarouk et al., 2020). Eine Dysregulation des

Pentosephosphatweges kann so zur unkontrollierten Biosynthese und Zellproliferation führen (Jiang et al., 2014). In Tumorzellen stellt sich der Pentosephosphatweg im Rahmen des Warburg-Effekts zur Produktion dieser Bausteine hochreguliert dar (Liberti and Locasale, 2016). Insbesondere konnte bei Hypophysenadenomen nachgewiesen werden, dass ein direkter Zusammenhang der Aktivität der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase mit dem Wachstum von hypophysären Tumorzellen besteht (He et al., 2018).

Die Metaboliten D-2-Hydroxyglutarsäure (D2HG) und L-2-Hydroxyglutarsäure (L2HG) stellen Onkometaboliten dar und liegen in erhöhten Konzentrationen hauptsächlich in Tumoren vor. Sie entstehen aus der α -Ketoglutarsäure, die physiologisch sowohl durch die Isoenzyme Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1), 2 (IDH2) und 3 (IDH3) aus Isocitrat als auch durch die Glutamatdehydrogenase (GDH) aus Glutamat gebildet wird (Plaitakis et al., 2017, Cai et al., 2024).

Im Falle von Mutationen von IDH1 und / oder IDH2 erfolgt die Synthese von D2HG aus α -Ketoglutarsäure, wobei aufgrund einer Gain-of-Function-Mutation hiervon meist hohe Konzentrationen entstehen. Diese Mutationen bestehen vor allem bei 70 % bis 80 % aller Patienten mit höhergradigen Gliomen und sekundären Glioblastomen als auch bei ca. 20 % von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (M. Gagné et al., 2017). Weitere häufige Tumoren mit nachgewiesener IDH-Mutation sind Chondrosarkome, Cholangiozellkarzinome und das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (Ye et al., 2018).

Physiologisch werden L- und D-Hydroxyglutarsäure von einigen Enzymen als Nebenreaktionen aus α -Ketoglutarsäure (α -KG) in deutlich niedrigerer Konzentration als im Tumorstoffwechsel gebildet. Dies betrifft für L2HG die Malatdehydrogenase (MDH) des Citratzyklus und die Laktatdehydrogenase A (LDHA) der Glykolyse. Die 3-Phosphoglyceratdehydrogenase (PDGH) führt im Rahmen der Aminosäuresynthese von L-Serin als Nebenreaktion zur Bildung von D2HG (Fan et al., 2015). Erhöhte Spiegel von L2HG und D2HG entstehen durch diese Enzyme unter hypoxischen und azidotischen Bedingungen in Tumorzellen (Intlekofer et al., 2017).

Umgekehrt kann α -Ketoglutaratsäure jeweils über die Enzyme L-2-Hydroxyglutaratdehydrogenase (L2HGDH) bzw. D-2-Hydroxyglutaratdehydrogenase (D2HGDH) aus L2HG bzw. D2HG zurückgebildet werden. Im Falle von Enzymdefekten bei genetischen Erkrankungen wie der D- oder L-2-Hydroxyglutarazidurie oder der kombinierten Form kommt es jeweils zu einer deutlichen Akkumulation dieser Metaboliten (Ye et al., 2018). Analog wurden bei Nierenzellkarzinomen ebenfalls deutlich erhöhte Spiegel von L2HG aufgrund verminderter L2HGDH-Expression nachgewiesen (Shelar et al., 2018).

Beide Onkometaboliten führen durch Inhibition von α -Ketoglutaratsäure-abhängigen Dioxygenasen über Hypermethylierung von DNA und Histonen zu epigenetischer Dysregulation, wodurch diese durch Onkogenaktivierung und Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen zur Tumorigenese beitragen. Ebenfalls kommt es durch Hemmung der Dioxygenasen zur Beeinträchtigung der DNA-Reparatur, was ebenfalls zur Tumorigenese beiträgt, diese Zellen aber auch anfälliger für verschiedene Chemotherapeutika werden lässt (Cai et al., 2024).

Neben epigenetischen Mechanismen kommt es durch vermehrte Bildung von 2-Hydroxyglutaratsäure zu deutlichen metabolischen Veränderungen mit vermehrtem NADPH-Verbrauch, reduzierter Lipidsynthese (Gelman et al., 2018), erhöhtem Glutaminstoffwechsel (McBrayer et al., 2018), reduzierter Glykolyse (Chesnelong et al., 2013), Reduktion von Metaboliten des Citratzyklus (Reitman et al., 2011) und Beeinflussung der mitochondrialen Atmungskette (Li et al., 2015).

Hohe Spiegel von D2HG führen durch Modulation der immunologischen Mikroumgebung zusätzlich zur verstärkten Immunevasion. Dies erfolgt durch Unterdrückung von Proliferation und Aktivierung der T-Zell-vermittelten Immunantwort von CD4⁺- und CD8⁺-Zellen als auch der angeborenen Immunantwort durch Makrophagen, dendritischen Zellen, natürlichen Killerzellen und des Komplementsystems. L2HG besitzt auf dendritische Zellen ebenso eine hemmende Wirkung, Makrophagen werden jedoch in einen proinflammatorisch-aktiven Zustand versetzt. In T-Zellen wirkt L2HG stimulierend auf die Proliferation und Differenzierung von Effektor- und Gedächtnis-T-Zellen (Cai et al., 2024).

Weiter konnten erhöhte Spiegel von D2HG in kolorektalen Krebszellen als Ursache vermehrter Epithelial-mesenchymaler Transition nachgewiesen werden und sind so mit erhöhtem Auftreten von Fernmetastasen assoziiert (Colvin et al., 2016).

Unter physiologischen Bedingungen trägt L2HG zudem zur Zelladaptation an hypoxische Bedingungen bei. Dies geschieht durch Regulierung der Redox-Homöostase und des Hypoxie-induzierten Faktors (Du and Hu, 2021). Ebenfalls führt L2HG im zentralen Nervensystem zu einer verstärkten Axonregeneration (Li et al., 2020). Beide Metaboliten der Hydroxyglutarsäure fungieren zudem als Immunometaboliten. L2HG trägt in minimalen Konzentrationen zur Regulation der Differenzierung von CD8⁺ -T-Zellen bei (Tyrakis et al., 2016). Ebenso führen erhöhte physiologische Spiegel von D2HG zur Differenzierung von T_H17-Zellen (Xu et al., 2017).

Direkte Zusammenhänge von D- und L-2-Hydroxyglutarsäure mit Hypophysenadenomen sind bislang nicht bekannt. IDH-Mutationen wurden für hypophysäre Adenome bislang nur in einzelnen Fällen beschrieben (Casar-Borota et al., 2016, Hao et al., 2016, Tebani et al., 2021).

L-Glutamin ist die am häufigsten vorkommende Aminosäure des menschlichen Körpers und eine der wichtigsten Quellen von Kohlenstoff und Stickstoff für zahlreiche Stoffwechselprozesse. Es ist der Vorläufer für zahlreiche Synthesen biologischer Metaboliten wie Aminosäuren, Proteine, Lipide und Nukleotide. Als nicht-essentielle Aminosäure kann es neben der exogenen Zufuhr auch endogen durch die Glutaminsynthetase aus L-Glutamat und Ammoniak hergestellt werden. Die Verstoffwechslung von L-Glutamin erfolgt durch die Glutaminase 1 (GLS1) und 2 (GLS2) zu L-Glutamat und Ammoniak (Cruzat et al., 2018), wovon insbesondere die Glutaminase 2 in hypophysären Zellen vertreten ist (Ni et al., 2023). Ein alternativer Umsatz von Glutamin erfolgt über den Stoffwechselweg der Glutamintransaminase- ω -Amidase zu α -Ketoglutarsäure und Ammoniak (Cooper et al., 2022).

Physiologisch besitzt L-Glutamin wichtige Rollen als Energiequelle im Citratzyklus durch Zufuhr von α -KG über den Zwischenschritt von L-Glutamat und

als anaboles Substrat für die Nukleotidsynthese der DNA- und RNA-Produktion. Ebenfalls trägt es zur Synthese von Redoxäquivalenten wie Nicotinamidadenindinukleotid (NAD⁺) und NADPH für weitere Stoffwechselprozesse bei (Newsholme et al., 2022). Glutamin dient zudem als Stickstoffquelle zur Synthese zahlreicher Aminosäuren, insbesondere von Glutamat und Asparagin (Yoo et al., 2020). Es ist ein Schlüsselmolekül des Stickstofftransports zwischen Gewebe für unterschiedliche Stoffwechselprozesse als auch bezüglich der Regulation des Säure-Basen-Gleichgewichts in der Elimination von Ammoniak (Cruzat et al., 2018). Zudem trägt es als Substrat des Hexosaminstoffwechsels zu wichtigen epigenetischen Modifikationen bei (Paneque et al., 2023). Außerdem besitzt es antioxidative Eigenschaften als Substrat zur Übertragung von Glutamat in der Glutathionsynthese und reguliert den Neurotransmitterstoffwechsel als Vorläufer von Glutamat und GABA. Ebenso spielt es eine wichtige Rolle für die Proliferation von Lymphozyten und Makrophagen und für die Funktion von Zytokinen bei immunologischen und inflammatorischen Prozessen (Newsholme et al., 2022). Erniedrigte Glutaminspiegel liegen vor allem in hyperkatabolen und hypermetabolen Krankheitszuständen wie Krebs, Sepsis, Trauma, Verbrennungen oder postoperativen Zuständen vor (Newsholme et al., 2022). In Tumorzellen stellt Glutamin neben Glucose den Hauptmetaboliten des proliferativen Stoffwechsels dar. Für viele Tumoren konnte sogar eine Abhängigkeit von Glutamin nachgewiesen werden (Wise and Thompson, 2010). L-Glutamin wird im Tumorstoffwechsel hierbei als essentielle Aminosäure betrachtet, da dessen Verbrauch die Rate der zelleigenen Glutaminbiosynthese in vielen Tumoren übersteigt (Zhang et al., 2017). Dieser dort hochregulierte Stoffwechsel mit erhöhtem Glutaminbedarf in Form der Glutaminolyse wird neben dem Warburg-Effekt als Markenzeichen von Tumorzellen angesehen und führt in vielen soliden Tumoren zu verminderten Glutaminspiegeln (Pavlova et al., 2022).

Glutamin fungiert in Tumorzellen dadurch vor allem als Quelle des Energiestoffwechsels, zur Synthese zahlreicher Baustoffe und der Redox-Homöostase durch Glutathion- und NADPH-Synthese. Zur metabolischen Verwertung von Glutamin im Rahmen der Glutaminolyse liegen in vielen Tumoren hochregulierte Enzymexpressionen der Glutaminasen GLS1 und GLS2 als auch des Glutamintransaminase- ω -Amidase Stoffwechselpfades (GT ω A) vor (Ni et al., 2023). Im Zuge der verstärkten Tumorphiliferation kommt es so häufig zur Verschiebung vom regulären Substrat des Citratzyklus zum primären Baustein der Nukleotidbiosynthese (Kodama et al., 2020). Dennoch trägt Glutamin in Tumorzellen auch zur Unterstützung des Citratzyklus bei, da Glucose im Rahmen des Warburg-Effektes vermehrt durch Glykolyse statt durch den Citratzyklus verstoffwechselt wird. So kann Glutamin durch Bildung von Citrat als alternative Grundlage der Fettsäuresynthese in Tumorzellen dienen, was insbesondere vermehrt unter hypoxischen Bedingungen erfolgt. Ebenfalls kann Glutamin durch den Citratzyklus zusätzlich zur Energiegewinnung in Form von Adenosintriphosphat (ATP) beitragen (Yoo et al., 2020). Weiter findet in Tumoren mit IDH-Mutationen, insbesondere unter Hypoxie, durch den Citratzyklus eine vermehrte Bildung von α -Ketoglutarat aus Glutamin zur Synthese von 2-Hydroxyglutarat statt (Peng et al., 2022).

Tumorzellen besitzen außerdem eine Beschleunigung in Aufnahme und Transport von Glutamin zur weiteren Verstoffwechslung, weshalb in vielen Tumorzellen zahlreiche zelluläre und mitochondriale Aminosäuretransporter hochreguliert sind (Ni et al., 2023).

Durch Glutaminolyse werden ebenfalls epigenetische Modifikationen zur Tumorigenese gefördert. Über α -KG des Citratzyklus kommt es zur vermehrten Bildung von Onkometaboliten, wie 2-Hydroxyglutarat oder unphysiologisch hohen Spiegeln von Fumarat und Succinat, welche weitere Einflüsse auf die metabolische Dysregulation der Zelle besitzen (Yoo et al., 2020).

Für Hypophysenadenome ist der Glutaminstoffwechsel ebenfalls verändert und scheint zur Tumorigenese beizutragen. Je nach Adenomsubtyp konnte eine unterschiedlich ausgeprägte Expression der Glutaminsynthetase festgestellt werden, welche für somatotrope Adenome am stärksten hochreguliert war (Hu et

al., 2020). Dies deckt sich mit mehreren Metabolomicsstudien von Hypophysenadenomen, in denen veränderte Stoffwechselfade für Glutamin und Glutamat nachgewiesen werden konnten (Oklu et al., 2014, Ijare et al., 2017, Feng et al., 2019, Ijare et al., 2020).

Verschiedene Onkogene führen ebenfalls zu verstärkter Glutaminolyse. Dies ist für Hypophysenadenome bislang nur für die PIK3CA-Mutation vermehrt beschrieben, welche bei 10% von invasiven Hypophysenadenomen vorliegt und mit vermehrter Aggressivität einhergeht. Diese Mutation konnte bei corticotropen, laktotropen und hormoninaktiven Subtypen festgestellt werden. Für somatotrope und gonadotrope Adenome wurde dies bislang nicht nachgewiesen (Lin et al., 2009, Murat et al., 2012). Eine K-Ras Mutation konnte bislang nur in einem einzelnen Fall eines aggressiven gonadotropen Makroadenoms festgestellt werden (Aran et al., 2021).

2-Keto-Glutaramat (KGM) ist der Metabolit eines alternativen Pfades des Glutaminstoffwechsels, dem sogenannten Glutamintransaminase- ω -Amidase Stoffwechselfad (GT ω A), ehemals Glutaminase II (Cooper et al., 2022). Dieser besteht in allen menschlichen Zellen, insbesondere in Leber und Nieren (Lin et al., 2007). Der Stoffwechsel von KGM erfolgt durch den Komplex zweier gekoppelter Enzyme. In einem ersten Schritt entstehen durch das Enzym Glutamintransaminase aus Glutamin und einer α -Ketosäure die Produkte KGM und eine Aminosäure. Im zweiten irreversiblen Schritt entsteht aus 2-Keto-Glutaramat durch die ω -Amidase jeweils α -Ketoglutarsäure und Ammoniak (Cooper et al., 2022):



Die hieraus entstandenen Metaboliten werden im Citratzyklus und im Aminosäurestoffwechsel weiter verwertet. Für das gewonnene Ammoniak werden Auswirkungen auf den Säure-Base-Haushalt und den Harnstoffzyklus vermutet. Ebenfalls werden durch GT ω A im Sinne eines Reparatur-Enzyms

erhöhte Spiegel neurotoxischer α -Ketosäuren und ein Verbrauch essentieller Aminosäuren verhindert (Cooper et al., 2023). 2-Keto-Glutaramat trägt zudem zur Rückgewinnung von Methionin im Salvage-Pathway im Rahmen der Polyaminsynthese bei (Dorai et al., 2020).

2-Keto-Glutaramat liegt regulär zu 99 % in Ringform von 2-Hydroxy-5-oxoprolin vor, in der es nicht weiter verstoffwechselt werden kann. Die Regulation von GT ω A erfolgt pH-abhängig mit vermehrtem Vorliegen von KGM und optimaler Enzymaktivität im alkalischen Milieu. Diese Enzymaktivität erfolgt unabhängig von der Sauerstoffversorgung (Cooper et al., 2023). In Tumorzellen sind unter azidotischen Bedingungen (Gatenby and Gillies, 2004), durch reduzierte Aktivität von GT ω A, höhere Konzentrationen von KGM zu erwarten (Cooper et al., 2022). Insbesondere proliferative Tumorzellen besitzen so durch Verstoffwechslung von 2-Keto-Glutaramat einen großen Vorteil, da unter meist hypoxischen Bedingungen weiterhin wichtige Baustoffe gebildet werden können. Dies gilt insbesondere für die notwendige Bereitstellung von α -KG für zahlreiche Funktionen des Tumorstoffwechsels und Polyamine im Rahmen der Zellfunktion und Replikation (Cooper et al., 2022). Ebenfalls konnte für von Glutamin abstammendes Ammoniak die Förderung der Lipogenese und des Tumorwachstums nachgewiesen werden (Cheng et al., 2022).

In diesem Kontext konnte die bedeutende Rolle des GT ω A im Tumorstoffwechsel durch enzymatische Hochregulation bei Pankreaskarzinomen (Udupa et al., 2019) und Medulloblastomen (Pham et al., 2022) nachgewiesen werden. Weiter korreliert die erhöhte Enzymproduktion des GT ω A mit vermehrter Aggressivität in Prostatakarzinomzellen (Dorai et al., 2020).

In anderen Pathophysiologien stellt KGM einen Biomarker für Hyperammonämie dar und kann im Liquor bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie korrelierend zur Schwere nachgewiesen werden. Ebenso bestehen erhöhte Konzentrationen im Urin bei angeborenen Störungen des Harnstoffzyklus (Cooper and Kuhara, 2014).

Ein direkter Zusammenhang mit Hypophysenadenomen ist bislang nicht beschrieben.

L-Glutamat ist eine der häufigsten Aminosäuren des menschlichen Körpers mit zahlreichen metabolischen und signalgebenden Funktionen (Newsholme et al., 2003).

Es ist eng mit dem Glutaminstoffwechsel verbunden. Aus Glutamin entsteht durch die Glutaminase mittels irreversibler enzymatischer Reaktion Glutamat und Ammoniak. Die weitere Verstoffwechslung von Glutamat erfolgt durch die GDH in reversibler Reaktion zu Ammoniak und α -Ketoglutarsäure, wodurch es direkt mit dem Citratzyklus verbunden ist. Hierdurch erfolgt der Beitrag zur zellulären Energiegewinnung, dem Ammoniakstoffwechsel, Säure-Basen-Gleichgewicht, Lipidbiosynthese und zur Laktatproduktion (Plaitakis et al., 2017). Umgekehrt kann Glutamat mit Ammoniak durch die Glutaminsynthetase zu Glutamin metabolisiert werden und trägt hierdurch zusammen mit der GDH zur Ammoniakentgiftung bei (Newsholme et al., 2003). Weiter besitzt Glutamat eine zentrale Rolle in der Synthese nicht-essentieller Aminosäuren. Durch zahlreiche reversible Transaminasereaktionen aus Glutamat und einer α -Ketosäure kommt es zur Bildung der jeweiligen Aminosäure und α -Ketoglutarsäure, welches wiederum für den Citratzyklus zur Verfügung steht (Yoo et al., 2020). Glutamat ist als proteinogene Aminosäure ebenfalls Teil der Proteinsynthese und trägt durch posttranslationale Modifikation zur Proteinstabilisierung bei (Brosnan and Brosnan, 2013). Zudem ist Glutamat im ersten Schritt der Glutathionsynthese zur Bildung von Glutamylcystein notwendig (Newsholme et al., 2022). In der Rolle der Signaltransduktion ist Glutamat im zentralen Nervensystem der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter und Neuromodulator für synaptische Plastizität, Lernen, Gedächtnisfunktionen und neuraler Entwicklung. Zudem stellt es den Vorläufer des wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitters GABA dar (Brosnan and Brosnan, 2013). Im Pankreas trägt Glutamat intrazellulär zur Regulation der Insulin- und Glucagonsekretion bei (Takahashi et al., 2019). Weiter besitzt es eine wichtige Rolle in der Regulation physiologischer Funktionen von Organen und Immunzellen durch extrazelluläre Wirkung an Glutamatrezeptoren und -transportern (Yi et al., 2019).

Für gesunde somatotrope und laktotrope Hypophysenzellen ist L-Glutamat durch Aktivierung metabotroper Glutamatrezeptoren in der Lage, die Apoptose auszulösen (Caruso et al., 2004).

Dysregulierte Glutamatspiegel können im Rahmen verschiedener Enzymdefekte wie bei Glutarazidurie, Hyperammonämie oder 5-Oxoprolinurie vorliegen (Yelamanchi et al., 2016).

In Tumorzellen kommt es im Rahmen der Glutaminolyse häufig zu einem erhöhten Verbrauch von Glutamat, weshalb in vielen Tumorzellen eine hochregulierte GDH und GLS zur vermehrten Produktion für α -Ketoglutaratsäure für verschiedene Biosynthesen vorliegen (Ni et al., 2023). Ebenfalls erfolgen vermehrte Verstoffwechslungen von Glutamat zu Aminosäuren und zur Synthese von Glutathion zur Deckung des erhöhten Bedarfs von Tumorzellen (Pavlova et al., 2022). Insbesondere in IDH-mutierten Gliomen konnten verminderte Glutamatspiegel bei erhöhtem Bedarf von α -Ketoglutaratsäure zur vermehrten Synthese von D2HG nachgewiesen werden (van Lith et al., 2014).

Zudem verursacht Glutamat eine Veränderung der Tumormikroumgebung. Aufgrund dysreguliert-vorliegender Glutamattransporter kommt es in vielen Tumorzellen zu exzessivem Transport von Glutamat nach extrazellulär, wodurch Glutamatrezeptoren dort verstärkt aktiviert werden, die die Tumorphiliferation verstärken als auch Immunantworten modulieren (Koda et al., 2023).

Für Hypophysenadenome scheint der Glutamatstoffwechsel bei unterschiedlich ausgeprägter Expression der Glutaminsynthetase je nach Adenomsubtyp im Rahmen der Glutaminolyse analog zu Glutamin ebenfalls dysreguliert (Hu et al., 2020). In einer aktuellen Metabolomicsstudie aus Plasma von Hypophysenadenomen gegen eine gesunde Kohorte ergaben sich signifikant veränderte Glutamatspiegel (Tang et al., 2024). Glutamat konnte zudem im Gewebe bei laktotropen im Vergleich zu gonadotropen Adenomen (Ijare et al., 2017) und bei somatotropen Adenomen im Vergleich zu einer gesunden Kohorte erhöht und bei gonadotropen Adenomen erniedrigt (Feng et al., 2019) nachgewiesen werden.

Pyroglutamat, auch 5-Oxoprolin, stellt eine zyklische Lactamverbindung von Glutamat dar. Die Entstehung aus Glutamat erfolgt entweder spontan durch Wasserabspaltung oder durch unvollständige Reaktionen von enzymatisch aktiviertem Glutamat. Ebenso wird Pyroglutamat im Rahmen des Abbaus von Glutathion oder Proteinen gebildet. Die Verstoffwechslung von Pyroglutamat erfolgt enzymatisch durch die 5-Oxoprolinase zurück zu Glutamat (Kumar and Bachhawat, 2012).

Physiologisch besitzt Pyroglutamat im Glutamatstoffwechsel als Reservoir von Glutamat eine Speicherfunktion und kann als Glutamatanalogon ebenfalls Neurotransmitterfunktionen übernehmen (Borg et al., 1986, Vina et al., 1989). Weiter besitzt es osmoprotektive Eigenschaften zum Schutz vor Zellaustrocknung mit vermehrter Expression in Hautzellen. Im Proteinstoffwechsel steigert es durch posttranslationale Modifikation die Stabilität vieler Proteine. Ebenso kommt es zu einer Aktivitätssteigerung von Neuropeptiden, wie TRH und GnRH, in deren Potenz und Rezeptorbindung (Brunetti et al., 2002, Kumar and Bachhawat, 2012).

Pathophysiologisch trägt Pyroglutamat durch Plaquestabilisation und Steigerung der Aggregationsneigung von auslösenden β -Amyloiden zu neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Alzheimerdemenz, bei (Wirths et al., 2009). Weiter bestehen erhöhte Pyroglutamatspiegel mit 5-Oxoprolinurie bei genetischen Erkrankungen des Glutathionstoffwechsels, des Pyroglutamatabbaus und Paracetamol-induzierter metabolischer Azidose (Liss et al., 2013). Ebenfalls konnten für Patienten mit systemischem Lupus erythematodes erhöhte Serumspiegel im Blut nachgewiesen werden (Zhang et al., 2020).

Ein erhöhter Verbrauch von Pyroglutamat wird im Rahmen des verstärkten anabolischen Tumorstoffwechsels vermutet. So konnten in Metabolomanalysen von Mammakarzinomen und corticotropen Hypophysenadenomen jeweils erniedrigte Spiegel nachgewiesen werden (Feng et al., 2018, Park et al., 2019).

Uridindiphosphat-Glucose (UDP-Glucose) gehört zur Klasse der Pyrimidinnukleotide und ist als aktivierte Form der Glucose ein Schlüsselmetabolit des Kohlehydratstoffwechsels. Es entsteht enzymatisch aus

Glucose-1-Phosphat und Uridintriphosphat (UTP) und stellt den essentiellen Vorläuferbaustein der Glykogensynthese dar. Weiter fungiert es als Vorläufermolekül zur Synthese von Glykolipiden, Glykoproteinen und Proteoglykanen als Bausteine für Zellmembran und Extrazellulärmatrix. Enzymatisch werden aus UDP-Glucose auch UDP-Galactose und UDP-Glucuronsäure für Glykosylierungsreaktionen im Rahmen posttranslationaler Proteinmodifizierungen gebildet (Yu and Zheng, 2012). UDP-Glucuronsäure trägt zudem durch die Glucuronidierung zur Regulation intrazellulärer Hormone und Elimination zahlreicher Stoffe bei (Price et al., 2023). Weiter ist für UDP-Glucose ein tumorsuppressiver Effekt durch Hemmung der Metastasierung in Bronchialkarzinomen beschrieben (Wang et al., 2019). Korrelierend hierzu sind erhöhte Spiegel der UDP-Glucosedehydrogenase (UGDH), dessen Substrat die UDP-Glucose darstellt, mit verstärkter Tumorprogression und Metastasierung in verschiedenen Tumorentitäten assoziiert (Price et al., 2023).

Uridindiphosphat-Galactose (UDP-Galactose) ist ebenfalls ein Pyrimidinnukleotid und die aktivierte Form von Galactose im Galactosestoffwechsel. Es entsteht enzymatisch durch die Galactose-1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT) aus der Reaktion von UDP-Glucose mit Galactose-1-Phosphat zu UDP-Galactose und Glucose-1-Phosphat. Ebenso kann UDP-Galactose enzymatisch mittels UDP-Galactose-4-Epimerase (GALE) reversibel zu UDP-Glucose zurückgewandelt werden (Tang et al., 2016).

Durch die Verstoffwechslung von Glucose-1-Phosphat in weiteren Schritten über Glykolyse und den Pentosephosphatweg tragen UDP-Galactose als auch UDP-Glucose zur Gewinnung von Energie und Redoxäquivalenten bei. Dieser Mechanismus wird in verschiedenen Tumoren, wie z.B. Glioblastomen zur alternativen Energiegewinnung und NADPH aus Galactose genutzt (Sharpe et al., 2021).

Weiter ist UDP-Galactose zusammen mit Glucose zentraler Bestandteil der enzymatischen Synthese von Lactose in der laktierenden Brust (Mohammad et

al., 2012). UDP-Galactose trägt als wichtiges Glykosylierungssubstrat durch Synthese von Glykoproteinen und Glykolipiden zu zahlreichen essentiellen Tumorstoffwechselfunktionen wie Rezeptor-vermittelter Signalgebung, Zell-Zell-Erkennung und Metastasierung bei (Tang et al., 2016).

In gonadotropen Hypophysenzellen korrelieren hohe Spiegel der GALT mit verstärkter FSH-Synthese im Rahmen der posttranslationalen Reifung durch UDP-Galactose (Daude et al., 1996). Störungen der GALT führen zum Krankheitsbild der Galactosämie mit deutlich verminderten Spiegeln von UDP-Galactose (Derks et al., 2022). In zahlreichen Tumorzellen bestehen ebenfalls hochregulierte Spiegel der GALT mit konsekutiv vermehrt gebildeter UDP-Galactose, welche für Proteinglykosylierungen bei verstärkter Proliferation benötigt wird (Tang et al., 2016).

Ein direkter Zusammenhang mit Hypophysenadenomen ist bislang nicht beschrieben.

Uridindiphosphat-N-Acetylglucosamin (UDP-GlcNAc) stellt als weiterer Nukleotidzucker die aktivierte Form von N-Acetylglucosamin dar und ist als Endprodukt des Hexosaminstoffwechsels ein wichtiges Substrat für zahlreiche Glykosylierungsreaktionen. Der Hexosaminstoffwechsel vereint zur Synthese von UDP-GlcNAc zahlreiche Stoffwechselwege, deren Produkte Glucose und Glutamin neben Acetyl-Coenzym A (CoA) und UTP die wichtigsten Substrate darstellen. UDP-GlcNAc ist eines der wichtigsten Substrate der intrazellulären Proteinmodifikation durch O-glykosidisch-gebundene-N-Acetylglucosamin-(O-GlcNAc)-Glykosylierung für die Signalgebung zahlreicher biologischer Prozesse wie Zellproliferation, Immunsystemaktivierung, Apoptose, Reaktion auf zellulären Stress, Proteintransport und Nährstoffdetektion (Paneque et al., 2023). Hierbei kommt es unter anderem durch O-GlcNAc-Glykosylierung von Schlüsselmetaboliten und Enzymen zur Regulation verschiedener Stoffwechselwege. Dies betrifft zum Beispiel die vermehrte Aktivität des Pentosephosphatwegs bei Tumorzellen (Yi et al., 2012) oder der verstärkten aeroben Glykolyse im Rahmen des Warburg-Effektes (Wang et al., 2017).

Weiter erfolgt die O-GlcNAc-Glykosylierung bei Schlüsselmolekülen epigenetischer Modifikationen zur Steuerung der DNA-Methylierung und Histonmodifikation sowie der Regulation von Transkription und Translation (Hanover et al., 2012). Dysregulationen dieser epigenetischen Mechanismen durch onkogene Faktoren tragen so zur weiteren Tumorigenese bei (Sun et al., 2021).

Eine weitere Funktion UDP-GlcNAcs ist die Nährstoffdetektion, durch Zunahme des Hexosaminstoffwechsels bei erhöhtem Vorliegen der Substrate Glucose, Glutamin, Acetyl-CoA und UTP (Paneque et al., 2023). Für Krebszellen ist in diesem Kontext bei erhöhter Glucoseaufnahme eine vermehrte O-GlcNAc-Glykosylierung beschrieben, die mit vermehrter Aggressivität und Metastasierung assoziiert wird (Phoomak et al., 2017).

UDP-GlcNAc ist zudem durch N-Glykosylierung von Membran- und sekretorischen Proteinen mit Beitrag zu deren Stabilität und Funktion ein wichtiger Metabolit der Proteinhomöostase. Weiter wird UDP-GlcNAc zur Synthese von Glykosaminoglykanen und Glykolipiden der extrazellulären Matrix verwendet und trägt zur Verankerung von Oberflächenproteinen an der Zellmembran bei (Paneque et al., 2023).

Im Falle der Dysregulation des UDP-GlcNAc-Stoffwechsels sind neben zahlreichen Tumorerkrankungen auch Diabetes mellitus, B- und T-Zelldysfunktionen, kongenitale Autoimmunerkrankungen, kardiale Hypertrophie als auch neurodegenerative Erkrankungen (Lee et al., 2021) beschrieben (Paneque et al., 2023).

Insbesondere für Hypophysenadenome konnte bei aggressiven corticotropen Adenomen eine verstärkte O-GlcNAc-Glykosylierung sowohl im Kontext einer vermehrten Tumorphiliferation als auch Hormonhypersekretion nachgewiesen werden. Diese erhöhte Enzymexpression zur O-GlcNAc-Glykosylierung war bei nicht-sezernierenden Hypophysenadenomen dagegen verringert (Massman et al., 2021).

Tabelle 18: Top 10 Gewebemetaboliten im metabolischen Kontext der Hypophysenadenome

Darstellung der ausgewählten 10 Gewebemetaboliten mit deren jeweiligen Stoffwechselwegen und möglichen Rollen im Metabolismus von Hypophysenadenomen in Bezug auf erhöhtes Vorliegen der jeweiligen Adenomkohorte

Top 10 Gewebemetaboliten im metabolischen Kontext der Hypophysenadenome			
Metaboliten	Stoffwechselwege	Potentieller Zusammenhang des Adenommetabolismus	Erhöht in Kohorte
6-Phosphogluconolacton	Pentosephosphatweg	Bildung NADPH, Nukleotidbiosynthese – Tumorphiliferation, Warburg-Effekt	somatotrop
D-2-Hydroxyglutarsäure	IDH1/2-Mutation, Nebenreaktionen des Citratzyklus	Epigenetische Dysregulation – Tumorphiliferation, Immunevasion	somatotrop
L-2-Hydroxyglutarsäure	Nebenreaktionen des Citratzyklus	Epigenetische Dysregulation – Tumorphiliferation	somatotrop
L-Glutamin	Citratzyklus, Nukleotidstoffwechsel, Aminosäurestoffwechsel, Glutathionstoffwechsel, Hexosamin-Stoffwechsel, Proteinbiosynthese, Neurotransmittersynthese	Glutaminolyse zur Tumorphiliferation	gonadotrop
2-Keto-Glutaramat	Glutaminstoffwechsel, Methioninstoffwechsel	Glutaminolyse zur Tumorphiliferation	gonadotrop
L-Glutamat	Citratzyklus, Aminosäurestoffwechsel, Glutathionstoffwechsel, Proteinbiosynthese, Neurotransmittersynthese	Glutaminolyse zur Tumorphiliferation, Dysregulation Tumormikroumgebung	gonadotrop
Pyroglutamat	Glutathionstoffwechsel, Glutamatstoffwechsel, Proteinstabilisation, Neuropeptidregulation,	Glutaminolyse zur Tumorphiliferation, Androgenstimulation	gonadotrop
Uridindiphosphat-Glucose	Glykogensynthese, Glucuronsäuresynthese, Galactosestoffwechsel,	Tumorsuppression, Baustoff zur Zellmembransynthese	gonadotrop
Uridindiphosphat-Galactose	Galactosestoffwechsel, Glykolipidsynthese, Glykoproteinsynthese, Lactosesynthese	Baustoffe zur Tumorphiliferation, Zellmembransynthese, FSH-Reifung	gonadotrop

Uridindiphosphat-N-acetylglucosamin	Hexosamin-Stoffwechsel	Epigenetische Dysregulation, Modulation anderer Stoffwechselwege - vermehrte Proliferation und Hormonhypersekretion	gonadotrop
-------------------------------------	------------------------	--	------------

Die meisten möglichen Gemeinsamkeiten dieser Metaboliten für den Adenomstoffwechsel bestehen im Rahmen der Tumorphiliferation. Setzt man diese signifikanten Metaboliten in den Bezug proliferationsbedingt-veränderter Stoffwechselwege, so läge im Falle eines dysregulierten Pentosephosphatwegs neben 6-Phosphogluconolacton auch NADPH in veränderter Konzentration vor, welches bei der Synthese der Metaboliten D- / und L-2-Hydroxyglutarsäure notwendig ist und somit zu veränderten Spiegeln führen kann (Gelman et al., 2018). Ebenfalls wird NADPH für Reaktionen der nicht-mutierten IDH im Citratzyklus als auch der GDH benötigt. Letztere verbindet Glutamat direkt mit dem Citratzyklus und kann hierüber zu veränderten Glutamatspiegeln führen. Glutamat kann mittels GLS direkt aus Glutamin gebildet werden und umgekehrt kann Glutamin via Glutaminsynthetase aus Glutamat entstehen (Pavlova et al., 2022). Zudem sind jeweils Pyroglutamat durch die 5-Oxoprolinase direkt mit Glutamat und 2-Keto-Glutaramat durch GTwA direkt mit Glutamin verbunden (Kumar and Bachhawat, 2012, Cooper et al., 2023), wodurch sich im Falle eines dysregulierten Stoffwechselweges von Glutamin und Glutamat korrelierend auch deren veränderte Spiegel erklären können. Im Rahmen der Glutaminolyse des Tumorstoffwechsels wäre zudem eine dysregulierte Nukleotidbiosynthese möglich, wofür Glutamin ein wichtiges Substrat darstellt und sich dadurch veränderte Spiegel für Glutamin und den verbundenen Metaboliten ableiten lassen (Pavlova et al., 2022). Dies deckt sich mit der erhöhten Expression der Glutaminsynthetase in Hypophysenadenomen, welche dort vermehrt Glutamin aus Glutamat für die Nukleotidbiosynthese bereitstellt und mit vermehrter Proliferation assoziiert ist (Hu et al., 2020). Durch die vermehrte Nukleotidsynthese entsteht so unter anderem UTP, welches zur Bildung von UDP-Glucose und konsekutiv zu UDP-Galactose beiträgt (Tang et al., 2016). Ebenfalls tragen dysregulierte Spiegel von Glutamin und UDP zur veränderten

Synthese von UDP-GlcNAc bei möglicher epigenetischer Dysregulation und Modulation weiterer Stoffwechselwege (Paneque et al., 2023).

Diese gegenseitigen Bezüge der vorgestellten Metaboliten des Gewebes sind in Abbildung 23, S. 154 vereinfacht dargestellt.

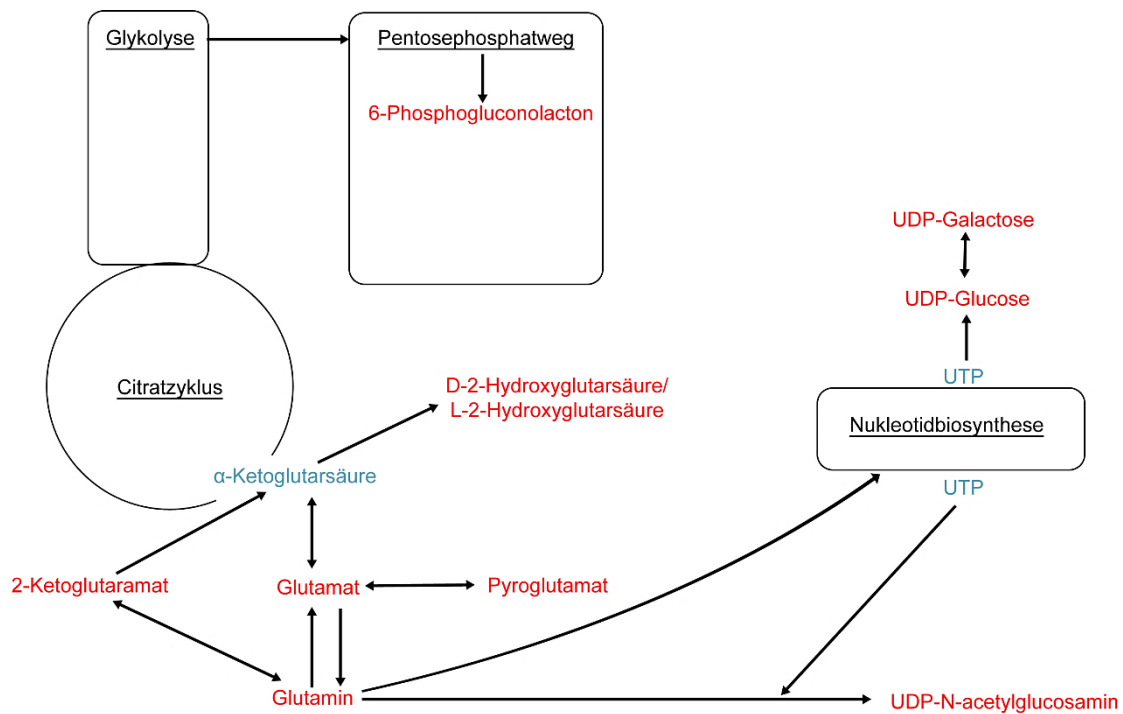


Abbildung 23: Gegenseitiger Bezug der vorgestellten Gewebemetaboliten (vereinfacht)

Vereinfachte Darstellung des Bezugs der vorgestellten Gewebemetaboliten innerhalb des Stoffwechsels;
 Rot: unterschiedliche Gewebemetaboliten zwischen gonadotropen und somatotropen Adenomen,
 Schwarz: Stoffwechselwege, Blau: sonstige Metaboliten zur Kontextherstellung

4.3.1.2 Ergebnisse im Kontext klinischer Daten und externer Studien

In Bezug auf die erhöhten Spiegel von 6-Phosphogluconolacton im Rahmen eines dysregulierten Pentosephosphatwegs und vermehrtem Vorliegen D2HG und L2HG in somatotropen Adenomen wäre diese Konstellation für diese Adenome beispielsweise im Rahmen einer IDH-Mutation denkbar (Gelman et al., 2018). In diesem Kontext konnten in IDH-mutierten Gliomen auch erniedrigte Glutamatspiegel bei gleichzeitig erhöhten D-2-Hydroxyglutarsäurespiegeln nachgewiesen werden (van Lith et al., 2014). Zudem wird Glutamin als Quelle für die Synthese von erhöhter L2HG bei Nierenzellkarzinomen (Shelar et al., 2018) und unter Hypoxie bei Glioblastomen beschrieben (Intlekofer et al., 2015). Dies

könnte im Falle einer IDH-Mutation die erniedrigten Spiegel für Glutamin und Glutamat von somatotropen Adenomen im Vergleich zur gonadotropen Kohorte erklären, wenngleich bislang für Hypophysenadenome nur selten IDH-Mutationen beschrieben wurden (Tebani et al., 2021).

In der Arbeit von Feng et al. konnte zusätzlich zur Metabolomanalyse in einem Multiomics-Ansatz eine Überexpression von IDH2 festgestellt werden. Weiter wurde dort für somatotrope Adenome aufgrund der Downregulation von Isocitrat und der Upregulation von α -KG eine Umprogrammierung des Citratzyklus vermutet, wodurch es zu vermehrtem anabolem Stoffwechsel mit verstärktem Zellwachstum und Hormonsekretion dieser Adenome kommt. Eine IDH-Mutation wurde nicht evaluiert (Feng et al., 2019).

Verglichen mit den klinischen Daten unserer Kohorten ergibt sich für die somatotropen Adenome im Vergleich zu den gonadotropen Adenomen ebenfalls eine vermehrte Proliferationsneigung und deutlich verstärkte Hormonsekretion. So liegen bei diesen Adenomen vermehrte Risikofaktoren für Aggressivität vor, welche mit verstärkter Tumorprogression und unzureichendem Therapieansprechen im weiteren Therapieverlauf einhergehen.

Bezogen auf unsere Ergebnisse wäre eine Umprogrammierung des Citratzyklus ebenfalls eine mögliche Erklärung der erniedrigten Spiegel von Glutamat und Glutamin bei somatotropen Adenomen im Rahmen des erhöhten Verbrauchs zur Bildung von 2-Hydroxyglutarsäure. Dies wäre hierbei jedoch eher mit einer bestehenden IDH-Mutation statt einer IDH2-Überexpression vereinbar. Weiter wären erniedrigte Glutamatspiegel hierbei durch erhöhten Glutamatefflux nach extrazellulär möglich (van Lith et al., 2014). Erniedrigte Glutaminspiegel ergäben sich so aus der kompensatorisch verstärkten Aktivität der GLS zur unterstützenden Glutamatsynthese (McBrayer et al., 2018).

Die niedrigeren Spiegel von 2-Keto-Glutaramat bei somatotropen Adenomen könnten ebenfalls im Rahmen eines erhöhten enzymatischen Umsatzes durch die Upregulation von GT ω A bei vermehrter Tumoraktivität zustande kommen (Udupa et al., 2019, Pham et al., 2022). Korreliert man die hierbei beschriebene

vermehrte Tumoraggressivität von Prostatakarzinomen (Dorai et al., 2020) mit den klinischen Daten beider Adenomkohorten, deckt sich diese Beobachtung für somatotrope Adenome bei erniedrigten Spiegeln von KGM und vermehrter Tumorprogression sowie unzureichendem Therapieansprechen. Hierdurch könnte sich KGM als möglicher Biomarker für Aggressivität eignen.

Diese verstärkte klinische Aggressivität der somatotropen Adenome unserer Kohorte besteht insbesondere in der Untergruppe der SGSA. Zur weiteren Evaluierung von KGM als möglichen Marker für Aggressivität würde sich so eine vertiefende Metabolomanalyse der gescreenten Gewebemetaboliten auch innerhalb der Subgruppen der somatotropen Adenome zwischen DGSA und den aggressiveren SGSA eignen.

Insgesamt könnten die gemeinsam erniedrigten Spiegel von Glutamat, Glutamin, 2-Keto-Glutaramat und Pyroglutamat in somatotropen Adenomen durch ihren vermehrten Verbrauch bei erhöhter Stoffwechselaktivität auf verstärkte Tumoraktivität und Proliferationsneigung hinweisen. Allgemein ist ein erhöhter Verbrauch von Glutamin im Rahmen der Glutaminolyse des Tumorstoffwechsels für verstärkte Gewinnung von Energie und Zellbausteinen bei erhöhter Proliferationsneigung beschrieben (Pavlova et al., 2022). Für eine alterierte Nukleotidsynthese durch Glutaminolyse sprechen hier die ebenfalls dysregulierten Spiegel von UDP-Glucose, UDP-Galactose und UDP-GlcNac in beiden Adenomkohorten.

Ein erhöhter Metabolitverbrauch im Rahmen dieses Stoffwechselpfades wäre eine weitere Erklärung der erniedrigten Spiegel somatotroper Adenome von KGM, Pyroglutamat und L-Glutamat, die im Rahmen der vermehrten Glutaminsynthese verbunden sind und hierdurch zur verstärkten Nukleotidsynthese beitragen. Dies deckt sich mit einer aktuellen Studie, in der in proliferativen Hypophysenadenomen für somatotrope Adenome die höchste Expression der Glutaminsynthetase im Kontext der Glutaminolyse zur Nukleotidsynthese nachgewiesen werden konnte (Hu et al., 2020).

Bezüglich der erhöht nachgewiesenen D-2-Hydroxyglutarsäure somatotroper Adenome könnten diese Metaboliten auch durch Glutaminolyse im Rahmen

anaplerotischer Reaktionen des Citratzyklus zur vermehrten Synthese von 2-Hydroxyglutarsäure beitragen (Peng et al., 2022) und deshalb in dieser Adenomkohorte vermindert vorliegen.

Aufgrund des mit Glutamat als Glutamatspeicher in Verbindung stehenden Pyroglutamats (Kumar and Bachhawat, 2012) könnte ein erhöhter Glutamatverbrauch die erniedrigten Spiegel von Pyroglutamat unter verstärkter proliferativer Aktivität somatotroper Adenome erklären. Dies würde einhergehen mit erniedrigten Pyroglutamatspiegeln bei Mammakarzinomen, welche mit erhöhtem Energieverbrauch in Zusammenhang gebracht werden (Park et al., 2019) und insbesondere bei hypersekretorischen corticotropen Adenomen ebenfalls erniedrigt nachgewiesen werden konnten (Feng et al., 2018).

Eine Erklärung der erniedrigten Spiegel von UDP-GlcNAc in der Gruppe der hypersekretorischen und mutmaßlich proliferativeren somatotropen Adenome wäre der verstärkte Verbrauch von UDP-GlcNAc aufgrund vermehrter Expression der O-GlcNAc-Transferase (OGT), welche bei zahlreichen Krebsarten im Zuge hochregulierter onkogener Signalwege beschrieben ist (Pavlova et al., 2022). Insbesondere konnte die OGT auch bei aggressiven corticotropen Adenomen mit vermehrter Proliferation und Hormonhypersekretion hochreguliert nachgewiesen werden, während dies bei nicht-sezernierenden Adenomen geringer ausgeprägt war (Massman et al., 2021). Ein erhöhter Metabolitverbrauch dieses Stoffwechselfades wäre eine weitere Erklärung der in somatotropen Adenomen erniedrigten Spiegel von 2-Keto-Glutaramat, Pyroglutamat, L-Glutamat und L-Glutamin im Rahmen der verstärkten Glutaminbereitstellung bei erhöhtem Umsatz zu UDP-GlcNAc, da Glutamin im Hexosamin-Stoffwechsel einen essentiellen Metaboliten zur Synthese von UDP-GlcNAc darstellt (Paneque et al., 2023).

Sollten die erniedrigten UDP-GlcNAc-Spiegel der somatotropen Adenome auf einem insgesamt verminderten Hexosaminstoffwechsel bestehen, wäre dies alternativ durch eine Hemmung des Stoffwechselfades bei unzureichender Substratverfügbarkeit bei verstärkter Glutaminolyse und aerober Glykolyse im

Zuge des Warburg-Effektes zu erklären, wie es bei T-Zellblasten nachgewiesen werden konnte (Araujo et al., 2017). Dies wäre mit den erhöhten Spiegeln von 6-Phosphogluconolacton und verminderten Spiegeln von L-Glutamin dieser Kohorte vereinbar. Gegen die Theorie des vermehrten Warburg-Effektes spricht allerdings, dass Laktat zwischen den Adenomen nicht signifikant unterschiedlich nachgewiesen werden konnte.

Bezogen auf die niedrigeren Spiegel von UDP-Glucose für somatotrope Adenome wäre in dieser Kohorte analog den Arbeiten von (Wang et al., 2019) und (Price et al., 2023) bei erniedrigter UDP-Glucose bzw. unter vermehrter Expression der UGDH in Tumoren ebenfalls eine erhöhte Stoffwechselaktivität zu vermuten. Das Ausmaß der Expression der UGDH wird unter anderem durch die bestehende Androgenkonzentration der Zelle stimuliert, wodurch vermehrt UDP-Glucuronsäure aus UDP-Glucose entsteht (Zimmer et al., 2016). Verglichen mit den klinischen Daten beider Kohorten ergeben sich für gonadotrope Adenome präoperativ vermehrt erniedrigte Spiegel der gonadotropen Hormonachsen als auch mehr Hypophyseninsuffizienzen. Hieraus wären geringere Androgenspiegel für gonadotrope Adenome zu vermuten, was infolge geringerer UGDH-Expression und hierdurch vermindertem Substratumsatz die erhöhten Spiegel von UDP-Glucose der gonadotropen Kohorte erklären könnten. Trotz erhöhtem Nachweis zahlreicher Androgensulfate im Plasma der gonadotropen Adenome, wäre dies mit diesem Ansatz weiterhin vereinbar, da diese Metaboliten aufgrund ihrer Sulfatisierung nicht an den Androgenrezeptor binden können (Mueller et al., 2015), was jedoch zur Stimulation der UGDH-Expression notwendig ist (Wei et al., 2009). Unsulfatisierte Androgene konnten in der Massenspektrometrie nicht detektiert werden, weshalb hierzu keine Aussage über deren bestehende Spiegel möglich ist.

Da UDP-Glucose einen Vorläufer von UDP-Galactose darstellt, könnte dies die korrelierend erhöhten bzw. erniedrigten Spiegel von UDP-Galactose der jeweiligen Adenomkohorte erklären. Da beide Metaboliten im MS1-Screening die gleichen m/z -Verhältnisse besitzen, besteht auch die Möglichkeit, dass nur einer dieser Metaboliten tatsächlich vorliegt.

Eine weitere Erklärung für das erhöhte Vorliegen von UDP-Galactose der gonadotropen Adenome wäre die physiologisch erhöhte GALT in gonadotropen Hypophysenzellen zur Bildung von FSH (Daude et al., 1996). In Korrelation der laborchemisch vermehrt erniedrigten Spiegel von FSH in der gonadotropen Kohorte ergibt sich für diesen Zusammenhang jedoch kein Hinweis.

Letztlich ist nicht abschließend zu klären, ob eine vermehrte Glutaminolyse aufgrund einer erhöhten Stoffwechselrate der somatotropen Adenome besteht oder aufgrund dieser verminderten Metaboliten eine reduzierte Stoffwechselrate vorliegt. Anhand der klinischen Daten, insbesondere der Hormonhypersekretion, des verminderten Therapieansprechens und vermehrter Progression, ist jedoch von einer vermehrten Stoffwechselaktivität auszugehen.

Tabelle 19: Einordnung Ergebnisse Metabolomics aus Gewebe im Kontext klinischer Daten

Darstellung erhöhter Gewebemetaboliten der jeweiligen Adenomkohorte mit möglichen korrelierenden klinischen Daten und potentiell Bezug / Effekt auf den Adenomstoffwechsel; IDH (Isocitrat-Dehydrogenase), NADPH (Nicotinamidadenindinukleotidphosphat)

Einordnung Ergebnisse Metabolomics aus Gewebe im Kontext klinischer Daten			
Metaboliten	Erhöhte Kohorte	Mögliche klinische Korrelation	Möglicher Bezug / Effekt
6-Phosphogluconolacton	somatotrop	vermehrte Stoffwechselaktivität, erhöhte Aggressivität somatotroper Adenome	verstärkter Pentosephosphatweg mit Bildung von NADPH und Ribulose-5-Phosphat
D-2-Hydroxyglutarsäure, L-2-Hydroxyglutarsäure	somatotrop	vermehrte Stoffwechselaktivität, erhöhte Aggressivität somatotroper Adenome	IDH-Mutation, hypoxischere Stoffwechsellage somatotroper Adenome
L-Glutamin, L-Glutamat, 2-Keto-Glutaramat, Pyroglutamat	gonadotrop	vermehrte Stoffwechselaktivität, erhöhte Aggressivität somatotroper Adenome	erhöhte Glutaminolyse zur Zellproliferation somatotroper Adenome
Uridindiphosphat-Glucose, Uridindiphosphat-Galactose	gonadotrop	vermehrte Stoffwechselaktivität, erhöhte Aggressivität somatotroper Adenome	erhöhter Verbrauch bei hyperproliferativer Stoffwechsellage somatotroper Adenome
Uridindiphosphat-N-acetylglucosamin	gonadotrop	vermehrte Stoffwechselaktivität, erhöhte Aggressivität somatotroper Adenome	vermehrter Verbrauch bei epigenetischer Dysregulation somatotroper Adenome

Vergleichend mit den Ergebnissen der bestehenden Studien von Feng et al. und Ijare et al. ergeben sich, wie in Tabellen 20, S. 161 und 21, S. 162 ersichtlich, für Gewebe einzig Glutamat und Glutamin als gemeinsame signifikant veränderte Metaboliten. Jedoch war Glutamat bei Feng et al. konträr zu unseren Ergebnissen in der Gruppe der somatotropen Adenome gegenüber den gonadotropen Adenomen erhöht nachweisbar. In der Studie von Ijare et al. lagen Glutamat als auch Glutamin in der Kohorte der FSH / LH-Adenome gegenüber der Gruppe der Prolaktinome ebenfalls vermindert vor. Hiernach wäre zu vermuten, dass gegensätzlich zu unseren Ergebnissen in inaktiven Adenomen Glutamat als auch Glutamin erniedrigt sein könnten.

Potentielle Erklärungen für die unterschiedlichen Ergebnisse von Feng et al. wären einerseits eine andere statistische Auswertung der Studie, da dort die Gewebe jeweils nur gegen eine gesunde Kohorte und nicht direkt gegeneinander ausgewertet wurden und so keine direkte Vergleichbarkeit zulassen. Weiter hatten beiden Studien deutlich geringere Probenanzahlen als unsere Untersuchung. Bei Feng et al. lag die Kohortengröße nur bei einem Drittel unserer Probenmenge. Verglichen mit der Kohorte von Ijare et al. bestand dort nur 1/10 unserer Kohortengröße von Gewebe. Möglicherweise ergaben sich hierdurch statistische Unterschiede.

Weiter waren in der Studie von Ijare et al. die Prolaktinome und gonadotropen Adenome noch nach alter Klassifikation anhand der Sekretion und nicht nach Transkriptionsfaktoren eingeteilt und es erfolgte die Messung mittels NMR statt Massenspektrometrie, was durch die andere Methodik und Klassifikation möglicherweise auch Einflüsse auf die Ergebnisse gehabt haben könnte.

Analysiert man die klinischen Daten der somatotropen Kohorte, so ergeben sich für 13 Adenome der Subtyp der SGSA, welche mit vermehrter Aggressivität und geringeren GH-Erhöhungen ein deutlich unterschiedliches Verhalten im Vergleich zu den DGSA aufweisen, was sich möglicherweise auch auf das Metabolom ausgewirkt haben könnte. Nimmt man einen vermehrt vorliegenden aggressiven Phänotyp im Vergleich zu den anderen Studien an, so könnte die verstärkte Proliferation bei den somatotropen Adenomen unserer Analyse durch vermehrte Glutaminolyse eine deutliche Depletion von Glutamin und dem

unmittelbar verbundenen Glutamat verursachen, welche verglichen mit der inaktiven und weniger proliferativen gonadotropen Kohorte niedriger ausfiel. Leider war bei Feng et al. keine Subgruppenanalyse erfolgt, um diesen möglichen Erklärungsansatz der Subtypen zu evaluieren.

Generell wird vermutet, dass sich die veränderten Stoffwechselprozesse von Glutamin und Glutamat zwischen den einzelnen Subtypen der Hypophysenadenome unterscheiden (Hu et al., 2020). Diesen Punkt konnten wir gemeinsam mit den anderen Studien unterstützen.

Tabelle 20: Vergleich der Gewebemetaboliten zu veränderten Metaboliten aus Feng et al. 2019

Darstellung der signifikant unterschiedlichen Gewebemetaboliten von somatotropen und gonadotropen Adenomen aus Feng et al. 2019 im Vergleich zu ausgewählten Gewebemetaboliten unserer Ergebnisse

Vergleich der Gewebemetaboliten zu veränderten Metaboliten aus (Feng et al., 2019)			
Potentielle Metaboliten unserer Analyse	Erhöhtes Vorkommen	Feng et al. 2019	Erhöhtes Vorkommen somatotrop vs. gonadotrop im Vergleich zu gesund
6-Phosphogluconolacton	somatotrop	Glutamat	somatotrop
D-2-Hydroxyglutarsäure	somatotrop	Myo-Inositol	gonadotrop
L-2-Hydroxyglutarsäure	somatotrop		
L-Glutamin	gonadotrop		
2-Keto-Glutaramat	gonadotrop		
L-Glutamat	gonadotrop		
Pyroglutamat	gonadotrop		
Uridindiphosphat-Glucose	gonadotrop		
Uridindiphosphat-Galactose	gonadotrop		
Uridindiphosphat-N-acetylglucosamin	gonadotrop		

Tabelle 21: Vergleich der Gewebemetaboliten zu veränderten Metaboliten aus Ijare et al. 2017

Darstellung der signifikant unterschiedlichen Gewebemetaboliten von aktiven laktotropen und inaktiven gonadotropen Adenomen aus Ijare et al. 2017 im Vergleich zu ausgewählten Gewebemetaboliten unserer Ergebnisse

Vergleich der Gewebemetaboliten zu veränderten Metaboliten aus (Ijare et al., 2017)			
Potentielle Metaboliten unserer Analyse	Erhöhtes Vorkommen	Ijare et al. 2017	Erhöhtes Vorkommen gonadotrop vs. laktotrop
6-Phosphogluconolacton	somatotrop	Glutamat	laktotrop
D-2-Hydroxyglutarsäure	somatotrop	Glutamin	laktotrop
L-2-Hydroxyglutarsäure	somatotrop	Aspartat	laktotrop
L-Glutamin	gonadotrop	N-Acetyl-Aspartat	gonadotrop
2-Keto-Glutaramat	gonadotrop	Phosphoethanolamin	gonadotrop
L-Glutamat	gonadotrop	Myo-Inositol	gonadotrop
Pyroglutamat	gonadotrop		
Uridindiphosphat-Glucose	gonadotrop		
Uridindiphosphat-Galactose	gonadotrop		
Uridindiphosphat-N-acetylglucosamin	gonadotrop		

4.3.2 Diskussion der Metaboliten aus Plasma

4.3.2.1 Signifikante Plasmametaboliten

Im Plasma der somatotropen und gonadotropen Adenomkohorten lagen deutlich weniger, aber dennoch unterschiedliche signifikante Metaboliten vor. Diese Metaboliten waren allesamt in der Gruppe der gonadotropen Adenome erhöht. Mit Ausnahme von Guanidin sind alle weiteren dieser detektierten Metaboliten im Plasma dem Androgenstoffwechsel zuzuordnen (Shimada et al., 2001).

Die Synthese der Androgene erfolgt gonadotropin-vermittelt primär durch LH in den Leydig-Zellen der Hoden und den Theka-Zellen der Ovarien (Hillier et al., 1994, Zirkin and Papadopoulos, 2018). Alle dieser nachgewiesenen Metaboliten liegen in sulfatisierter Form vor, wodurch sie nicht an ihren jeweiligen Androgenrezeptoren binden und dort keine wesentliche Aktivität besitzen. Enzymatisch sulfatisierte Steroide machen im menschlichen Kreislauf ein

Reservoir an inaktiven Vorläufermolekülen aus. Nach zellulärer Aufnahme durch Transportproteine erlangen diese nach Desulfatisierung ihre aktive Form. Hierdurch erhalten die Androgene ihre hormonelle Aktivität und sind für den weiteren Steroidstoffwechsel verfügbar (Reed et al., 2005, Mueller et al., 2015). Die vorgestellten Androgenmetaboliten werden in Abbildung 24, S. 166 im Kontext des Androgenstoffwechsels vereinfacht dargestellt.

Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S) und Dehydroepiandrosteron (DHEA) stellen die Vorläuferhormone des Androgenstoffwechsels dar. DHEA-S ist hierbei das am häufigsten vorkommende Steroidhormon des menschlichen Körpers. Die Synthese dieser Hormone entsteht aus dem Vorläufermolekül Pregnenolon, welches auf Cholesterin basiert. Die Bildung erfolgt hauptsächlich in der Nebennierenrinde (Baulieu et al., 1965) und wird sowohl durch ACTH als auch durch LH und Humanes Choriongonadotropin (β -HCG) stimuliert (Pabon et al., 1996). Als unkonjugiertes Hormon besitzt DHEA milde rezeptorvermittelte androgene als auch östrogene Effekte (Engdahl et al., 2014), während DHEA-S dort keine direkte Aktivität besitzt (Chen et al., 2005, Bjerregaard-Olesen et al., 2016). Bekannte direkte Wirkungen von DHEA-S sind immunomodulatorische Effekte durch Verstärkung der Aktivität von neutrophilen Granulozyten (Radford et al., 2010), antiinflammatorische Wirkungen auf Endothelzellen (Altman et al., 2008) als auch die direkte Stimulation auf die Spermatogenese (Shihan et al., 2013). Weiter sind bei Frauen sowohl für DHEA und DHEA-S Anti-Aging-Effekte in Bezug auf Verbesserung des Knochenstoffwechsels, der Libido und der Haut beschrieben (Baulieu et al., 2000). DHEA-S und DHEA stellen zudem wichtige Neurosteroiden dar mit vielfältigen cerebralen Effekten wie zum Beispiel antiinflammatorischer, antidepressiver und anxiolytischer Funktion. DHEA-S trägt zusätzlich zur Neuroprotektion bei (Stárka et al., 2015, Greaves et al., 2019). Ebenso ist DHEA-S ein wichtiger diagnostischer Marker für die adrenale Androgenproduktion (Thomas et al., 1994). DHEA-S ist jedoch kein indirekter Marker für frei bioverfügbares DHEA (Hammer et al., 2005). In erhöhten Spiegeln ist DHEA-S ein wichtiger Marker in der Diagnostik eines Hirsutismus bei adrenalem Hyperandrogenismus, beispielsweise im Rahmen eines

Nebennierentumors (Derksen et al., 1994). In seltenen Fällen kann es bei bestehendem Hyperandrogenismus im Rahmen eines Defektes der Sulfatisierung auch erniedrigt vorliegen (Noordam et al., 2009). Erniedrigte Werte von DHEA-S sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (Shufelt et al., 2010) als auch einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert (Jiménez et al., 2013). Für prä- als auch für postmenopausale Frauen sind erhöhte DHEA-S-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für Mammakarzinome assoziiert (Zhang et al., 2013, Key et al., 2013). Bezogen auf Hypophysenadenome ist DHEA-S im Rahmen der bestehenden Hyperprolaktinämie, zum Beispiel bei Prolaktinomen, erhöht (Moria et al., 2019). Ebenfalls stellt es einen perioperativen Marker zur Rezidivprädiktion bei corticotropen Adenomen dar (El Asmar et al., 2017).

Testosteronsulfat ist die konjugierte Form von Testosteron, welches das primäre männliche Geschlechtshormon darstellt und als anaboles Steroid fungiert. Die Synthese erfolgt bei Männern in den Hoden und bei Frauen in den Ovarien als auch bei beiden Geschlechtern zu geringen Anteilen in den Nebennieren (Khera et al., 2014). Die Bildung von Testosteron erfolgt aus DHEA entweder über das Androgen Androstendiol oder über Androstendion (Miller and Auchus, 2019). Testosteronsulfat besitzt nur eine geringgradige androgene Wirkung (Dessypris, 1975). Weitere direkte Effekte sind derzeit nicht bekannt. In unkonjugierter Form besitzt Testosteron einen der stärksten androgenen Effekte mit Auswirkungen auf die Entwicklung der männlichen primären und sekundären Geschlechtsmerkmale sowie auf Spermatogenese, Erektion und Libido im Rahmen der sexuellen Funktion. Weiter besitzt es einen großen Stellenwert in der anabolen Stimulation des Muskel-, Fett- und Energiestoffwechsels. Ebenfalls besteht eine Stimulation der Knochenbildung und der Erythropoese (Alemany, 2022). Die weitere Verstoffwechselung von Testosteron führt unter anderem zu den Metaboliten Androsteron, Etiocholanolon und Epiandrosteron (Winters, 1990).

Androsteronsulfat ist die konjugierte Form von Androsteron und stellt den häufigsten 5- α -reduzierten Androgenmetaboliten im Blut dar (Zwicker and

Rittmaster, 1993). Eine direkte Aktivität ist bislang nicht bekannt. Jedoch werden erhöhte Werte von Androsteronsulfat bei Männern mit einem erhöhten Risiko für Alzheimer assoziiert (Kusters et al., 2023). In einer aktuellen Metabolomicsstudie aus Plasma konnten bei somatotropen Adenomen im Vergleich zu gesunden Patienten signifikant erniedrigte Werte für Androsteronsulfat nachgewiesen werden (Wang et al., 2020). Als desulfatisierte Form besitzt es selbst eine androgene Aktivität, jedoch im Vergleich zu Testosteron deutlich vermindert (Liao et al., 1973). Als Neurosteroid besteht zudem eine modulierende Aktivität am GABA-A-Rezeptor mit schwacher antiepileptischer Aktivität (Kaminski et al., 2005). Androsteron ist zudem ein Agonist am Farnesoid-X-Rezeptor, wodurch es an der Regulation des Gallensäurestoffwechsels beteiligt ist (Wang et al., 2006).

Für Etiocholanolonsulfat ist bislang kein direkter metabolischer Effekt beschrieben. Als unkonjugierte Form besitzt Etiocholanolon einen pyrogenen Effekt (Kappas et al., 1957) und verursacht eine Leukozytose durch Granulozytenstimulation aus dem Knochenmark (Godwin et al., 1968). Weiter besitzt es als Neurosteroid ebenfalls eine modulierende Aktivität am GABA-A-Rezeptor mit schwachem antiepileptischem Effekt (Kaminski et al., 2005).

Erhöhte Werte von Epiandrosteronsulfat werden nach einer Plasma-Metabolomicsstudie mit einem verminderten Alzheimerisiko assoziiert (Sun et al., 2022) als auch mit dem Vorkommen eines Sicca-Syndroms (Vehof et al., 2017). Weiter stellt es nach einer kombinierten Genomics- / Metabolomics-Studie (Livshits et al., 2015) einen potentiellen Biomarker für Fibromyalgie dar. Als unkonjugierte Form ist Epiandrosteron ein Vorläufermolekül für hydroxylierte Neurosteroiden (Chalbot and Morfin, 2005).

Weiter sind Testosteronsulfat, Androsteronsulfat, Etiocholanolonsulfat und Epiandrosteronsulfat nutzbare Biomarker zur Testung auf intramuskuläres Testosterondoping (Esquivel et al., 2019). Für DHEA-S als auch die unkonjugierten Androgene Androsteron, Epiandrosteron und Etiocholanolon konnten in vitro direkte antiproliferative Effekte auf Krebszelllinien nachgewiesen

werden (Yoshida et al., 2003). Zudem besitzt DHEA-S bei physiologischen Spiegeln einen indirekten antimetastatischen und antiproliferativen Effekt auf östrogensensitive MCF-17-Brustkrebszellen durch Hemmung der prometastatischen und proliferativen Effekte von 17β -Östradiol (Upmanyu et al., 2020).

Für die isomeren Metaboliten Androsten- $3\beta,17\beta$ -diol 3-sulfat und 4-Androsten- $3\beta,17\beta$ -diol 7-sulfat existieren bislang keine Daten zur genaueren metabolischen Funktionen oder Stoffwechselpfaden.

Guanidin gehört zur Substanzklasse der urämischen Toxine (Vanholder et al., 2003). Außer bei vorliegender Urämie liegen im Blut bereits auch erhöhte Werte bei chronischer Niereninsuffizienz (Marescau et al., 1997) und polyzystischer Nierenerkrankung vor (Torremans et al., 2006).

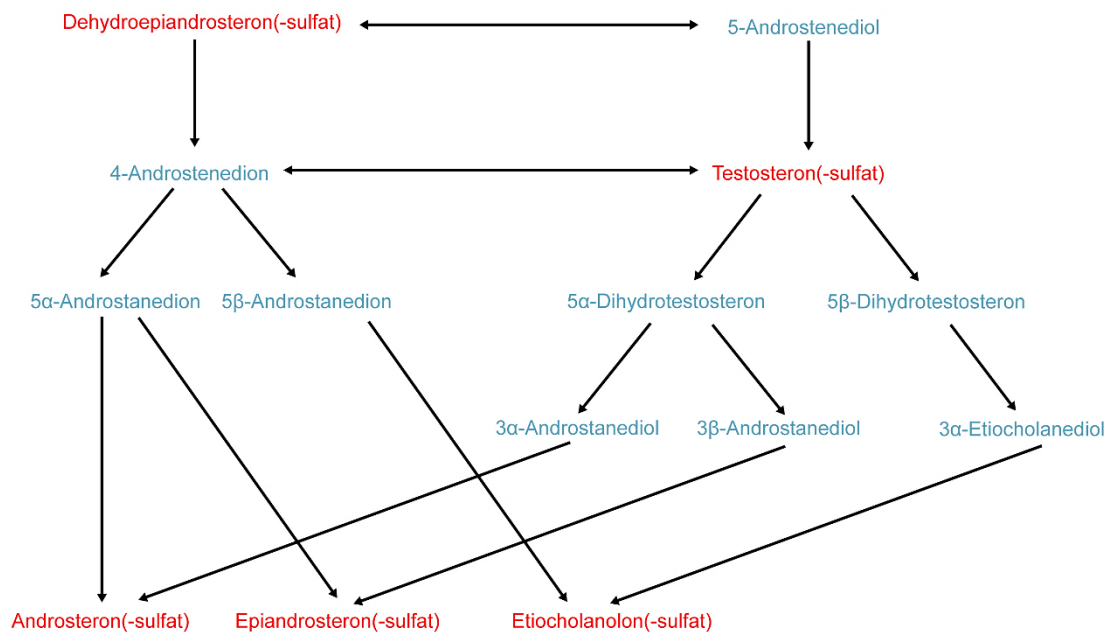


Abbildung 24: Gegenseitiger Bezug der vorgestellten Androgenmetaboliten (vereinfacht)

Vereinfachte Darstellung des Bezugs von Plasmametaboliten innerhalb des Androgenstoffwechsels modifiziert nach (Pizzato et al., 2017);

Rot: Signifikant unterschiedliche Androgensulfate zwischen gonadotropen und somatotropen Adenomen, Blau: weitere Zwischenmetaboliten des Androgenstoffwechsels in unsulfatisierter Form

Tabelle 22: Plasmametaboliten im metabolischen Kontext der Hypophysenadenome

Darstellung der unterschiedlichen Plasmametaboliten mit deren jeweiligen Stoffwechselwegen und möglichen Rollen im Metabolismus von Hypophysenadenomen in Bezug auf erhöhtes Vorliegen der jeweiligen Adenomkohorte; LH (luteinisierendes Hormon), GH (Wachstumshormon), PRL (Prolaktin)

Plasmametaboliten im metabolischen Kontext der Hypophysenadenome			
Metaboliten	Stoffwechselwege	Potentieller Zusammenhang des Adenommetabolismus	Erhöht in Kohorte
4-Androsten-3 β ,17 β -diol 3-sulfat, 4-Androsten-3 β ,17 β -diol 17-sulfat, Epiandrosteron-sulfat, Androsteron-sulfat, Etiocholanolon-sulfat, Testosteron-sulfat	Androgen- stoffwechsel	Effektorhormone von LH, Hemmung durch GH	gonadotrop
Dehydroepiandrosteron-sulfat	Vorläuferhormon Androgen- stoffwechsel, Neurosteroid	Effektorhormone von LH, Hemmung durch GH, Stimulation durch PRL, antiproliferative Effekte, perioperativer Rezidivmarker corticotroper Adenome	gonadotrop
Guanidin	Katabolismus, Urämietoxin	unbekannt	gonadotrop

4.3.2.2 Ergebnisse im Kontext klinischer Daten und externer Studien

Im Plasma der gonadotropen Adenompatienten liegen mit Testosteron-, Epiandrosteron, Androsteron- und Etiocholanolonsulfat zahlreiche signifikant erhöhte Metaboliten des Androgenstoffwechsels vor, die allesamt der metabolischen Endstrecke der Gonadotropine zugeordnet werden können.

Laborchemisch lagen für diese Patienten jedoch ausschließlich reduzierte und normwertige Spiegel von FSH / LH vor. Die peripheren Hormone waren ebenfalls größtenteils normwertig und erniedrigt. Einzig bei 2 Patienten bestanden erhöhte Spiegel von Testosteron oder Estradiol in den klinischen Daten der gonadotropen Kohorte. Bei somatotropen Adenompatienten waren diese Laborparameter nicht erhöht. Insgesamt ergab sich bei gonadotropen Adenomen ein erhöhtes Vorkommen präoperativer Hypophyseninsuffizienzen und insgesamt vermehrt erniedrigte Hormonspiegel der gonadotropen Achse, was im Zuge eines sekundären Hypogonadismus aufgrund von Masseneffekten zu erklären wäre. In diesem Rahmen wären verminderte Androgenspiegel im Metabolom der

gonadotropen Patienten anzunehmen. Unkonjugierte Androgene konnten in unseren Messungen allerdings nicht erfasst werden. Die erhöhten Androgensulfate im Metabolom der gonadotropen Kohorte wirken hierzu konträr. Insbesondere lagen in den klinischen Daten gonadotroper Adenome hierzu auch keine erhöhten präoperativen Werte von FSH und LH oder passende klinische Symptome vor, die die erhöhten Androgensulfate im Metabolom der gonadotropen Adenome erklären könnten.

Obwohl gonadotrope Hypophysenadenome insgesamt als hormoninaktiv gelten (Nishioka et al., 2015), weisen diese trotz klinischer Inaktivität eine subklinische Hormonproduktion von FSH / LH auf (Drummond et al., 2018). In diesem geringen Umfang könnte dies zwar keine Auswirkung auf die Plasmaspiegel der klinisch aktiven unkonjugierten Androgene besitzen, aber möglicherweise für erhöhte Spiegel der Androgensulfate sorgen, die mit wesentlich höheren Plasmaspiegeln den Großteil an Androgenen im Blut ausmachen, keine klinische Aktivität besitzen (Mueller et al., 2015) und deshalb keine Symptome verursachen.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Androgensulfatspiegel der Adenomkohorten wäre der hormonelle Einfluss bei GH-Hypersekretion, wodurch es zu einer verminderten Androgensynthese bei somatotropen Patienten kommen könnte. Insgesamt wird der gegenseitige Einfluss von GH / IGF-1 und der gonadotropen Hormonachse kontrovers diskutiert (Bleach et al., 2021, Tenuta et al., 2021). Eine aktuelle Studie zwischen inaktiven und somatotropen Hypophysenadenomen vermutet einen hemmenden Einfluss von GH auf die Aktivität und LH und das testikuläre Ansprechen auf LH zur Androgenproduktion (Nishio et al., 2021). Dies könnte die verminderten Androgensulfate im Plasma der somatotropen Kohorte erklären.

Hinsichtlich laborchemisch erhöhten Werten von Testosteron und Östradiol von zwei Patienten und bestehender Hormonsubstitution einzelner Patienten aufgrund von Hypophyseninsuffizienz wären hierdurch in der gonadotropen Kohorte auch rein peripher erhöhte Androgenmetabolitspiegel bei normalem FSH / LH zu erklären. Allerdings wären infolgedessen auch signifikante Unterschiede im Metabolom der unsulfatisierten Androgene und Östrogene im

Plasma zu vermuten. Unkonjugierte Androgene oder Östrogene konnten jedoch massenspektrometrisch in keinem der untersuchten Substrate nachgewiesen werden, weshalb der Androgennachweis in ausschließlich sulfatisierter Form am ehesten durch die verwendete Analyse-Methodik zu erklären ist. Eine Möglichkeit des fehlenden Nachweises unkonjugierter Androgene wäre, dass diese Metaboliten im Rahmen der Probenverarbeitung und Extraktion verloren gegangen sein könnten (Drouin et al., 2018). Zudem kann es im Zuge der Elektrospray-Ionisation zu Modifikationen von Metaboliten kommen, wie zum Beispiel deren Ergänzung um zusätzliche funktionelle Gruppen oder Molekülfragmentationen, was die fehlende Detektion der unkonjugierten Androgene erklären könnte. Aufgrund der Messmethode der FI-MS als Hochdurchsatz-Screening besteht durch die fehlende chromatographische Auftrennung zudem eine erhöhte Anfälligkeit für Matrixeffekte, was ebenfalls den Nachweis dieser Metaboliten verhindert haben könnte (Farke et al., 2023).

Speziell für DHEA-S wäre aufgrund des erhöhten Alters der gonadotropen Kohorte von mehr als 10 Jahren unter physiologischen Aspekten durch die altersbedingte Abnahme der DHEA-S-Spiegel bei diesen Patienten statt erhöhten eher erniedrigte Werte zu erwarten gewesen (Orentreich et al., 1984). Diese erhöhten Metabolitspiegel von DHEA-S der gonadotropen Kohorte könnten möglicherweise auch durch spezifische hormonelle Stimulationen verursacht sein.

So erfolgt die Stimulation der DHEA-S-Synthese über ACTH (Arvat et al., 2000). Dies wurde bei den Patienten beider Kollektive jedoch nicht präoperativ erfasst. Cortisol könnte als Endstreckenhormon der ACTH-Synthese bei erhöhten Werten Rückschlüsse auf erhöhte DHEA-S-Spiegel durch erhöhte ACTH-Produktion erlauben. Hierfür ergaben sich jedoch in beiden Kohorten keine Unterschiede an erhöhten Cortisolspiegeln. Prolaktin verursacht ebenfalls erhöhte Spiegel von DHEA-S (Lobo et al., 1980, Moria et al., 2019). Ein erhöhtes Vorkommen von DHEA-S bei den gonadotropen Adenomen wäre somit auch vereinbar mit den vermehrt erhöhten Prolaktinspiegeln dieser Kohorte, welche am ehesten sekundär durch Masseneffekte zu erklären sind. Zusätzlich wäre bei

erhöhtem Vorkommen von Pyroglutamat im Gewebe der gonadotropen Adenome eine hierdurch lokal verursachte Funktionssteigerung von TRH abzuleiten, was eine weitere Erklärung für die erhöhten präoperativen Spiegel von Prolaktin und konsekutiv von DHEA-S der gonadotropen Kohorte sein könnte (Kumar and Bachhawat, 2012).

Da DHEA-S das Vorläuferhormon der Androgensynthese darstellt, könnte ein erhöhtes Vorliegen auch zur vermehrten Bildung nachfolgender Androgenmetaboliten führen.

Umgekehrt ergab sich für die im Verhältnis erniedrigten Spiegel der sulfatisierten Androgene bei somatotropen Adenomen keine Korrelation in Bezug auf erniedrigte Spiegel von FSH / LH oder von Cortisol, die in dieser Kohorte im Vergleich sogar in geringerem Ausmaß erniedrigt waren. Jedoch sind auch verminderte DHEA-S-Spiegel bei erniedrigtem ACTH und normalen Cortisolspiegeln im Rahmen eines subklinischen Hypercortisolismus beschrieben (Dennedy et al., 2016). Analog wäre eine isolierte ACTH-Reduktion, beispielsweise im Rahmen von Masseneffekten, als mögliche Ursache denkbar. Ebenfalls konnte eine Studie an hypophysären Makroadenomen mit schwerer Hypophyseninsuffizienz bei erniedrigtem ACTH ebenfalls erniedrigtes DHEA-S nachweisen (Nasrallah and Arafah, 2003). Vorläufige Daten einer derzeit laufenden Studie (Hatipoglu et al., 2024) für Neurosteroiden in Gewebe von Hypophysenadenomen konnten unterschiedliche Spiegel für DHEA-S nachweisen, welche in somatotropen Adenomen erhöht vorlagen. Für Gewebe ergaben sich in unserer Analyse diesbezüglich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Das vermehrte Vorkommen von Guanidin in der gonadotropen Kohorte wäre möglicherweise erklärbar durch das höhere Alter dieser Patienten. Bei einer Altersmediandifferenz der Gruppen von mehr als 10 Jahren ist sowohl eine physiologisch abnehmende Nierenfunktion als auch eine altersbedingt erhöhte Inzidenz einer chronischen Niereninsuffizienz denkbar (Kampmann et al., 2023), welche retentionsbedingt erhöhte Werte für Guanidin erklären könnten.

Tabelle 23: Einordnung Ergebnisse Metabolomics aus Plasma im Kontext klinischer Daten

Darstellung erhöhter Plasmametaboliten der jeweiligen Adenomkohorte mit möglichen korrelierenden klinischen Daten und potentiellern Bezug / Effekt auf den Metabolismus, ggf. weiteren Erklärungen; GH (Growth Hormone), SA (somatotrope Adenome), GA (gonadotrope Adenome)

Einordnung Ergebnisse Metabolomics aus Plasma im Kontext klinischer Daten			
Metaboliten	Erhöhte Kohorte	Mögliche klinische Korrelation	Möglicher Bezug / Effekt
4-Androsten-3 β ,17 β -diol 3-sulfat, 4-Androsten-3 β ,17 β -diol 17-sulfat, Androsteron-sulfat, Epiandrosteron-sulfat, Etiocholanolon-sulfat, Testosteron-sulfat	gonadotrop	GH-Hypersekretion SA	verminderte Androgensynthese somatotrope Kohorte
Dehydroepiandrosteron-sulfat	gonadotrop	GH-Hypersekretion SA, vermehrte Hyperprolaktinämie GA	verminderte Androgensynthese somatotrope Kohorte
Guanidin	gonadotrop	erhöhtes Alter der gonadotropen Kohorte	Vermehrte Nierenfunktionsstörungen gonadotrope Kohorte

Vergleichend mit den bestehenden Studien von Wang et al. von 2020 und Biagetti et al. von 2019 ergeben sich, wie in Tabellen 24, S. 172 und 25, S. 173 ersichtlich, für Plasma einzig Androsteronsulfat als gemeinsamer Metabolit, welches ebenfalls in der Gruppe der somatotropen Adenome erniedrigt nachweisbar war. Dort erfolgte statt mit gonadotropen Adenomen jedoch der Vergleich mit einer gesunden Kohorte (Wang et al., 2020). Auch dies könnte mit einer hemmenden Wirkung aufgrund der GH-Hypersekretion vereinbar sein.

Tabelle 24: Vergleich der Plasmametaboliten zu veränderten Metaboliten aus Wang et al. 2020

Darstellung signifikant unterschiedlicher Plasmametaboliten von somatotropen Adenomen mit gesunder Kohorte aus Wang et al. 2020 im Vergleich zu Plasmametaboliten unserer Ergebnisse

Vergleich der Ergebnisse zu signifikant unterschiedlichen Metaboliten aus (Wang et al., 2020)			
Potentielle Metaboliten unserer Analyse	Erhöhtes Vorkommen	Wang et al.	Erhöhtes Vorkommen Akromegalie vs. gesund
4-Androsten-3 β ,17 β -diol 3-sulfat,	gonadotrop	Diacylglycerin (32:2)	Akromegalie
4-Androsten-3 β ,17 β -diol 17-sulfat,	gonadotrop	1,3-Dilinolein	Akromegalie
Androsteron-sulfat	gonadotrop	1-Palmitoyl-Glycerophosphoethanolamin	Akromegalie
Epiandrosteron-sulfat	gonadotrop	Hexose	Akromegalie
Etiocholanolon-sulfat	gonadotrop	Sphinganin	Akromegalie
Dehydroepiandrosteron-sulfat	gonadotrop	Lysophosphatidylcholin (18:1)	Akromegalie
Testosteron-sulfat	gonadotrop	Phosphatidylcholin (16:0/18:1)	Akromegalie
Guanidin	gonadotrop	Phosphatidylcholin (20:5/15:0)	Akromegalie
		Phosphoethanolamin (36:1)	Akromegalie
		Phosphoethanolamin (36:5)	Akromegalie
		Phosphoethanolamin(22:6/16:0)	Akromegalie
		Lysophosphatidylcholin (14:0)	Akromegalie
		Lysophosphatidylcholin (15:0)	Akromegalie
		Lysophosphatidylcholin (16:0)	Akromegalie
		Lysophosphatidylcholin (16:1)	Akromegalie
		Lysophosphatidylcholin (18:0)	Akromegalie
		Lysophosphatidylcholin (20:2)	Akromegalie
		7R-Hydroxyhexadecansäure	Akromegalie
		N-Arachidonoyl-tyrosin	Akromegalie
		Lysophosphatidylcholin (17:0)	Akromegalie
		Lysophosphoethanolamin (20:4)	Akromegalie
		Lysophosphoethanolamin (18:2)	Akromegalie
		3 β ,16 α -Dihydroxyandrostenon-sulfat	Akromegalie
		Androsteron-sulfat	gesund
		Lauroylcarnitin	gesund
		Suberinsäure	gesund

	(9S,10E,12S,13S)-9,12,13-Trihydroxy-10-octadecensäure	gesund
	Phosphatidylcholin (18:3/P-18:1)	gesund
	Phosphatidylcholin (20:3/P-18:0)	gesund
	Phosphoethanolamin (20:4/P-18:0)	gesund
	Methyl 9-hydroperoxy-10,12,13,15-bisepidioxy-16E-octadecenoat	gesund
	3-Hydroxytetradecandisäure	gesund
	8-Hydroxyhexadecandisäure	gesund
	Sebacinsäure	gesund
	3-Hydroxydodecandisäure	gesund
	3-Hydroxy-16-methylheptadecansäure	gesund
	2-Hydroxyoctadecansäure	gesund
	5S,15S-Dihydroxy-9S,11R,8S,12S-diperoxy-6E,13E-eicosadiensäure	gesund
	6-Ketoprostaglandin F1 α	gesund
	Phosphatidylcholin (16:0/20:5)	gesund
	Phosphatidylcholin (P-16:0/18:1)	gesund
	(25S)-5 α -Cholestan-3 β ,4 β ,6 α ,8 β ,15 α ,16 β ,26-heptol	gesund

Tabelle 25: Vergleich der Plasmametaboliten zu veränderten Metaboliten aus Biagetti et al. 2019

Darstellung signifikant unterschiedlicher Plasmametaboliten von somatotropen Adenomen mit gesunder Kohorte aus Biagetti et al. 2019 im Vergleich zu Plasmametaboliten unserer Ergebnisse

Vergleich der Ergebnisse zu signifikant unterschiedlichen Metaboliten aus (Biagetti et al., 2019)			
Potentielle Metaboliten unserer Analyse	Erhöhtes Vorkommen	Biagetti et al.	Erhöhtes Vorkommen Akromegalie vs. gesund
4-Androsten-3 β ,17 β -diol 3-sulfat,	gonadotrop	Dimethylamin	Akromegalie
4-Androsten-3 β ,17 β -diol 17-sulfat,	gonadotrop	Lysin	gesund
Androsteron-sulfat	gonadotrop	Valin	gesund
Epiandrosteron-sulfat	gonadotrop	Isoleucin	gesund
Etiocholanolon-sulfat	gonadotrop	Laktat	gesund
Dehydroepiandrosteron-sulfat	gonadotrop		

Testosteron-sulfat	gonadotrop	
Guanidin	gonadotrop	

4.3.3 Diskussion der Metaboliten aus Serum

4.3.3.1 Signifikante Serummetaboliten

Im Serum ergaben sich für die Gruppe der gonadotropen Adenome erhöhte Spiegel für Prolylhydroxyprolin und Pyroglutamylvalin. Beide Metaboliten gehören zur Stoffgruppe der Dipeptide. Für Pyroglutamylvalin sind bislang keine genaueren Stoffwechselzusammenhänge bekannt.

Prolylhydroxyprolin entsteht endogen durch Kollagenabbau und kann exogen oral durch kollagenhaltige Nahrung, wie z.B. Gelatine zugeführt werden (Iwai et al., 2005, Sato et al., 2019). Funktionell wird die Stimulation der Fibroblastenproliferation und eine erhöhte Hyaluronsäuresynthese der Haut beschrieben, welche als Beitrag zur Wundheilung assoziiert wird (Shigemura et al., 2009, Ohara et al., 2010a). In Synovialzellen ergibt sich durch Prolylhydroxyprolin ebenfalls eine Stimulation der Hyaluronsäuresynthese und erhöhte epiphysäre Proteoglykanspiegel, welche mit reduzierter arthritischer Gelenkdestruktion assoziiert werden (Ohara et al., 2010b). Zusammenhänge mit hypophysären oder tumorabhängigen Stoffwechselwegen sind nicht beschrieben.

Tabelle 26: Serummetaboliten im metabolischen Kontext der Hypophysenadenome

Darstellung der unterschiedlichen Serummetaboliten mit deren jeweiligen Stoffwechselwegen und möglichen Rollen im Metabolismus von Hypophysenadenomen in Bezug auf erhöhtes Vorliegen der jeweiligen Adenomkohorte

Serummetaboliten im metabolischen Kontext der Hypophysenadenome			
Metaboliten	Stoffwechselwege	Bedeutung für Adenommetabolismus	Erhöhte Kohorte
Prolylhydroxyprolin, Pyroglutamylvalin	Kollagenabbau, exogene Zufuhr	unbekannt	gonadotrop

4.3.3.2 Ergebnisse im Kontext klinischer Daten und externer Studien

Die für die gonadotropen Adenome im Serum erhöht nachgewiesenen Prolylhydroxyprolin und Pyroglutamylvalin gehören zur Stoffklasse der Dipeptide. Prolylhydroxyprolin ist vermehrt durch Kollagenabbau als auch durch exogene Zufuhr im Körper nachweisbar (Sato et al., 2019). Somit wäre das verminderte Vorkommen dieser Dipeptide bei somatotropen Patienten möglicherweise aufgrund der vermehrt anabolen Stoffwechsellage im Rahmen der Akromegalie zu erklären, wodurch weniger Abbauprodukte von Muskeln und Bindegewebe entstehen. Zudem liegt in der Kohorte der gonadotropen Adenome ein leicht erhöhtes Vorkommen von Hypophyseninsuffizienz vor, die durch Beeinträchtigung der verschiedenen Hormonachsen möglicherweise zu einer vermehrten katabolen Stoffwechsellage beitragen kann. Ein anderer Erklärungsansatz für das erhöhte Vorkommen wäre eine vermehrte ernährungsbedingte Zufuhr in dieser Kohorte.

Tabelle 27: Einordnung Ergebnisse Metabolomics aus Serum im Kontext klinischer Daten

Darstellung erhöhter Serummetaboliten der jeweiligen Adenomkohorte mit möglichen korrelierenden klinischen Daten und potentielltem Bezug / Effekt auf den Metabolismus, ggf. weiteren Erklärungen; GH (Growth Hormone), IGF-1 (Insulin-like growth factor 1)

Vergleich klinische Daten mit Ergebnisse Metabolomics in Serum			
Metaboliten	Erhöhte Kohorte	Mögliche klinische Korrelation	Möglicher Bezug / Effekt
Prolylhydroxyprolin, Pyroglutamylvalin	gonadotrop	vermehrte Hypophyseninsuffizienz gonadotroper Adenome, erhöhtes GH und IGF-1 somatotroper Adenome	vermehrt anabole Stoffwechsellage bei somatotropen Patienten

Vergleichend mit den bestehenden Studien von (Yu et al., 2020) und (Banerjee et al., 2022) ergeben sich, wie in Tabellen 28, S. 176 und 29, S. 177 ersichtlich, für Serum keine gemeinsamen signifikant unterschiedlichen Metaboliten. Jedoch konnte in der Studie von Banerjee et al. mit Prolylleucin ebenfalls in der Kohorte der inaktiven Hypophysenadenome ein Dipeptid vermehrt nachgewiesen werden.

Tabelle 28: Vergleich der Serummetaboliten zu veränderten Metaboliten aus Banerjee et al. 2022

Darstellung signifikant unterschiedlicher Plasmametaboliten von somatotropen Adenomen und HIHA gegenüber gesunder Kontrollgruppe aus Banerjee et al. 2022 im Vergleich zu Serummetaboliten unserer Ergebnisse; HIHA (hormoninaktive Hypophysenadenome)

Vergleich der Serummetaboliten zu veränderten Metaboliten aus (Banerjee et al., 2022)			
Potentielle Metaboliten unserer Analyse	Erhöhtes Vorkommen	Banerjee et al.	Erhöhtes Vorkommen im Vergleich beider Kohorten Akromegalie und HIHA
Prolylhydroxyprolin	gonadotrop	β-Aspartylthreonin	HIHA
Pyroglutamylvalin	gonadotrop	Prolylleucin	HIHA
		20β-Dihydrocortisol	HIHA
		Cortisol-21-hemisuccinat	HIHA
		Trans,trans-9,12-Octadecadiensäure	HIHA
		Tetradecanedioat	HIHA
		1-Heptadecanoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamin	HIHA
		Arachidonylethanolamid	HIHA
		1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-Phosphatidylcholin	HIHA
		Lyso-Phosphatidylcholin (18:3(9Z,12Z,15Z))	HIHA
		cis-4-Decenoylcarnitine	HIHA
		Stearoylcarnitin	HIHA
		Kreatinin	HIHA
		Glykocholsäure	HIHA
		Piperin	HIHA
		3-Hydroxy-L-prolin	Akromegalie
		α-Aspartyl-4-hydroxyprolin	Akromegalie
		Capryloylglycin	Akromegalie
		L-Isoleucin	Akromegalie
		Methyl N-[(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl]-L-leucinat	Akromegalie
		N-Acetyl-DL-tryptophan	Akromegalie
		(E)-Parinarsäure	Akromegalie

	Lauramid	Akromegalie
	Testosteron	Akromegalie
	3-Hydroxy-N-[(3S)-2-oxotetrahydro-3furanyl] octanamid	Akromegalie
	3-Hydroxydodecanoylcarnitin	Akromegalie
	C16-Phytosphingosin	Akromegalie

Tabelle 29: Vergleich der Serummetaboliten zu veränderten Metaboliten aus Yu et al. 2020

Darstellung signifikant unterschiedlicher Plasmametaboliten von somatotropen Adenomen mit gesunder Kohorte aus Yu et al. 2020 im Vergleich zu Serummetaboliten unserer Ergebnisse

Vergleich der Serummetaboliten zu veränderten Metaboliten aus (Yu et al., 2020)			
Potentielle Metaboliten unserer Analyse	Erhöhtes Vorkommen	Yu et al.	Erhöhtes Vorkommen Akromegalie vs. gesund
Prolylhydroxyprolin	gonadotrop	5-Amino-valeriansäure	Akromegalie
Pyroglutamylvalin	gonadotrop	Glycerinsäure	Akromegalie
		L-Dithiothreitol	Akromegalie
		Dihydrocoumarin	Akromegalie
		N-Acetyl-L-glutamat	Akromegalie
		Gluconsäure	Akromegalie
		Monoolein	Akromegalie
		D-Erythronolacton	gesunde Kohorte
		Taurin	gesunde Kohorte
		Carbamoyl-aspartat	gesunde Kohorte
		Mucinsäure	gesunde Kohorte

4.4 Gegenüberstellung der Ergebnisse von Gewebe und Blut

Im Vergleich von Gewebe, Plasma und Serum stellten sich von allen signifikant unterschiedlichen Metabolitgruppen der jeweiligen Substrate keine gemeinsamen signifikant unterschiedlichen Metaboliten dar.

Für die ausschließlich in Gewebe vorliegenden unterschiedlichen Metabolitgruppen wäre eine mögliche Erklärung, dass sich die unterschiedlichen Metabolitkonzentrationen des Gewebes bei Patienten der jeweiligen Adenome nicht oder nur in geringer Konzentration im Blut anreichern. Somit entstehen dort keine signifikanten Veränderungen, da die meisten dieser Metaboliten im gesamten Körper im Rahmen verschiedener Stoffwechselvorgänge und unterschiedlicher Aktivität gebildet und ins Blut abgegeben werden. So kann beispielsweise für Onkometaboliten wie D-2-Hydroxyglutarsäure zwischen Tumorgeweben im Rahmen von Mutationen und dysreguliertem Stoffwechsel eine massive Konzentrationsdifferenz vorliegen, die sich im Blut jedoch deutlich geringer auswirkt und deshalb dort nicht mehr signifikant nachgewiesen werden kann. Für IDH-mutierte Gliome konnten so im Gewebe deutlich erhöhte Spiegel von D2HG, jedoch nicht in Blut, nachgewiesen werden. Für Cholangio- oder Chondrokarzinome mit IDH-Mutation ließen sich diese Metaboliten als Biomarker korrelierend zur Tumorgroße im Blut nachweisen, allerdings in deutlich geringerem Ausmaß als im Gewebe (Nakagawa et al., 2022, Lee et al., 2024). Somit könnte die geringe Größe der Adenome möglicherweise auch ein wichtiger Faktor sein, weshalb nicht ausreichend genügend Metaboliten ins Blut gelangen, um dort ebenfalls signifikant unterschiedliche Metabolitspiegel für die jeweiligen Adenomkohorten zu bewirken.

Für die ausschließlich signifikant unterschiedlichen Metabolitgruppen der Androgenmetaboliten in Plasma wäre eine Erklärung, dass diese von den Syntheseorganen wie Nebennierenrinde, Hoden oder Ovarien zwar in deutlicher Konzentrationsdifferenz ins Blut gelangen, aber von den Adenomgeweben nicht in signifikant unterschiedlichem Ausmaß aufgenommen werden. Ebenfalls wäre dies für Guanidin im Falle einer renal bedingten Akkumulation im Blut eine mögliche Ursache, da dessen Konzentrationsunterschied im Blut am ehesten

durch die unterschiedlich ausgeprägte Elimination entsteht (Marescau et al., 1997).

Eine Erklärung für die ausschließlich unterschiedliche Metabolitgruppe von Prolylhydroxyprolin / Pyroglutamylvalin im Serum wäre einerseits eine unterschiedlich erhöhte Aufnahme aus der Nahrung in das Blut oder aufgrund kataboler Vorgänge in kollagenreichem Gewebe (Sato et al., 2019), wodurch diese unterschiedlichen Spiegel im Blut aber nicht hypophysär erreicht werden. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Metaboliten in Plasma und Serum könnten sich statistisch aufgrund der deutlich reduzierten Probenanzahl der Serumproben erklären. Zudem wäre ein Einfluss auf noch ablaufende Stoffwechselprozesse durch die Unterschiede der Präanalytik von Ethylendiamintetraessigsäure-(EDTA)-Plasma mit enzymatischer Auswirkung durch Calciumbindung und der noch ablaufenden Blutgerinnung im Serum denkbar. Jedoch konnten zahlreiche Metabolomics-Studien hierbei bislang nur geringfügige Unterschiede im Metabolom von Serum und EDTA-Plasma feststellen (Teahan et al., 2006, Barton et al., 2010, Paglia et al., 2018, Sotelo-Orozco et al., 2021). Somit wäre die wahrscheinlichste Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse von Plasma und Serum eine statistische Auswirkung aufgrund der deutlich reduzierten Probenanzahl von Serum.

4.5 Limitationen und Einschränkungen

Hinsichtlich der bestehenden Ein- und Ausschlusskriterien der Adenomkohorten sind die Ergebnisse sowohl für die klinischen Daten als auch für die Metabolomics der jeweiligen Substrate nicht uneingeschränkt auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar. Dennoch wiesen die Adenomkohorten repräsentative Zusammensetzungen hinsichtlich Alter und Geschlecht auf und die Erkenntnisse der klinischen Daten korrelierten gut mit den bestehenden Charakterisierungen der Literatur.

Aufgrund der geringen Prävalenzen der Hypophysenadenome ergab sich nur eine kleine Kohortengröße, weshalb nur eine deskriptive Auswertung der klinischen Daten durchgeführt wurde. Die Aussagekraft der Metabolomanalyse

für Serum ist aufgrund der geringeren Probenanzahl im Vergleich zu Plasma und Gewebe eingeschränkt, was sich deutlich in der 3D-PCA zeigt, in der eine visuelle Trennung gänzlich fehlte.

Ebenfalls konnte aufgrund der zu geringen Anzahl der einzelnen Substratproben mit unzureichender statistischer Power keine vergleichende statistische Auswertung zwischen den signifikant unterschiedlichen Metabolitgruppen der einzelnen Substrate erfolgen. Daher wurde nur eine visualisierende Gegenüberstellung der Substrate durchgeführt.

Für tiefergehende statistische Analysen sowohl der klinischen Daten als auch des Metaboloms von Blut und Gewebe wäre eine Erweiterung der Patientenzahl beider Kohorten mit den jeweils zu untersuchenden Substraten notwendig.

Eine Einschränkung der klinischen Daten ergab sich bei der Erfassung der Proliferationen zur korrekten Einordnung des Gratings nach Trouillas et al., da die Bestimmung von Mitoseindices und p53 nur in ca. 50 % der Fälle erfolgt war. Somit besteht in der Risikobeurteilung aggressiver Adenome die Möglichkeit, dass die Anzahl von Adenomen ab Stadium 2a unterrepräsentiert sein könnte und auch eine andere Verteilung besteht. Da p53 bei beiden Adenomkohorten gleich häufig fehlte und Mitosen seltener bei somatotropen Adenomen bestimmt wurden, ist die bestehende Häufung des Gratings ab 2a von somatotropen Adenomen, insbesondere in der Gruppe der SGSA, weiterhin wahrscheinlich.

Die in den klinischen Daten deutlich erhöhten Hormonspiegel von GH und IGF-1 der somatotropen Adenome konnten in den erfolgten FI-MS-Messungen nicht abgebildet werden, da dort keine Detektion dieser Hormone möglich war. Auch in der Human Metabolom Database liegen diese nicht vor. Dies ergibt daraus, dass diese Hormone aufgrund der deutlich erhöhten Molekülgröße von mehreren kDa mit den Methoden der Metabolomics nicht nachgewiesen werden können.

Aufgrund der Methodik der FI-MS liegen die Daten in semiquantitativer Form vor. Ein vollquantitativer Vergleich der verschiedenen Metaboliten zur Einordnung in gesunde oder pathologische Referenzbereiche ist somit nicht möglich. Ebenso ist ein quantitativer Vergleich zwischen mehreren Messvorgängen nicht durchführbar. Aufgrund des Fehlens einer gesunden Kontrollgruppe kann zudem keine Aussage über eine absolute Erhöhung oder Erniedrigung der unterschiedlichen Metabolitspiegel in den jeweiligen Adenomkohorten getroffen werden. Für nachfolgende Messungen wäre daher die zusätzliche Kopplung mit einer gesunden Kontrollgruppe sinnvoll.

Da die Annotation der Metaboliten als Hochdurchsatz-Screening auf MS1-Level erfolgte, besteht aufgrund der fehlenden chromatographischen Auftrennung der FI-MS eine erhöhte Anfälligkeit für Matrix-Effekte und Verzerrungen durch Ionensuppression, wodurch ein erhöhtes Risiko für falsch positive Nachweise und des Verlusts vorkommender Metaboliten besteht. Zudem ergeben sich durch das Screening auf MS1-Niveau meist mehrere infrage kommende Metaboliten für ein m/z -Verhältnis. Eine eindeutige Detektion der tatsächlich vorliegenden Metaboliten ist nicht möglich. Somit besteht die Möglichkeit, dass nach Fokussierung auf potentiell relevante Metaboliten für die jeweiligen m/z -Verhältnisse in Wirklichkeit andere Metaboliten vorliegen. Um das Vorkommen der ausgewählten Metaboliten und deren Signifikanz weiter zu bestätigen bzw. die tatsächlichen Metaboliten zu detektieren und hierfür auch Matrix-Effekte und Ionensuppression zu reduzieren, sind weitergehende Untersuchungen auf MS2-Niveau notwendig. Hierfür käme zum Beispiel die targeted LC-MS/MS-Analyse infrage.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

In Zusammenfassung der Ergebnisse ergibt sich in Bezug auf die eingehenden Fragestellungen, dass sich klinisch hormonaktive somatotrope Adenome von inaktiven gonadotropen Adenomen in ihrem Metabolom sowohl von Gewebe als auch von Blutplasma unterscheiden. Im Metabolom des Serums dieser Adenome bestehen nahezu keine Unterschiede, bei jedoch deutlich geringerer

Probenanzahl dieser Kohorte. Gemeinsame signifikante Unterschiede sowohl für Tumorgewebe und Blut scheinen nicht zu bestehen.

Insgesamt lag für somatotrope Adenome im Kontext der klinischen Daten ein aggressiveres Verhalten vor, was insbesondere am Subtyp der SGSA auszumachen war. Für Gewebemetaboliten ließen sich insbesondere Unterschiede darstellen, die wesentlich zum proliferativen Stoffwechsel von Tumoren beitragen und möglicherweise auf eine bestehende IDH-Mutation von somatotropen Adenomen hinweisen könnten.

Für Metaboliten des Plasmas ergaben sich vor allem Unterschiede in der Ausprägung sulfatisierter Androgene, die möglicherweise durch die GH-Hypersekretion der somatotropen Adenome verursacht sein könnten.

Da das Design der Metabolomanalyse jedoch nur ein Screening auf potentiell bestehende Metaboliten für die gemessenen Masse-zu-Ladungsverhältnisse zulässt, muss in weiteren Schritten der Nachweis von definitiven Metaboliten erfolgen. Hier wird sich zeigen, ob die Unterschiede der vorgestellten potentiellen Metaboliten auch wirklich vorliegen. Sollte sich dies für die Gewebemetaboliten, insbesondere für D-2-Hydroxyglutarat, bestätigen, wären zusätzlich zur Metabolomanalyse weitere Untersuchungen auf eine mögliche IDH-Mutation dieser Adenome ein wertvoller Beitrag zum besseren Verständnis der Tumorigenese dieser Adenome.

Da sich insbesondere zwischen Plasma und Serum deutlich unterschiedliche Ergebnisse darstellten, wäre zudem eine Erweiterung der Kohorten sinnvoll, um eine höhere Power der Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse zu erlangen.

Ebenfalls könnte eine weitere bioinformatische Auswertung der massenspektrometrisch erhaltenen Daten der somatotropen Kohorte zwischen den Subtypen von DGSA und SGSA mögliche Aufschlüsse über den aggressiveren Phänotyp mit erhöhtem Proliferationsrisiko und Rezidivrisiko der SGSA liefern.

5 Zusammenfassung

Hypophysenadenome sind seltene, gutartige Tumoren der Hypophyse, die unterschiedliche hormonelle Aktivitäten aufweisen können. Somatotrope Adenome verursachen eine Überproduktion des Wachstumshormons und führen zur Akromegalie, während hormoninaktive gonadotrope Adenome durch Masseneffekte symptomatisch werden. Der genaue Pathomechanismus dieser Adenome ist bislang nicht genau verstanden und das metabolische Profil kaum bekannt.

Ziel dieser Dissertation ist es, mittels Metabolomanalyse Unterschiede im Metabolitprofil zwischen hormonaktiven somatotropen und inaktiven gonadotropen Hypophysenadenomen in Gewebe, Plasma und Serum zu untersuchen, ob sich deren Aktivität im Metabolom widerspiegelt. Durch Charakterisierung unterschiedlicher Stoffwechselprofile können Differenzen zwischen den Adenomen aufgezeigt werden, um ein tiefgreifenderes Verständnis der Pathophysiologie zu erlangen und um mögliche neue diagnostische Marker oder therapeutische Zielstrukturen zu identifizieren.

Die Metabolomanalyse erfolgte bei jeweils 30 geeigneten Patienten mit gonadotropen und somatotropen Hypophysenadenomen des Universitätsklinikums Tübingen, von denen im Zeitraum zwischen 01.06.2014 bis 31.08.2019 intraoperative Gewebeproben und präoperative Blutproben von Plasma und Serum gewonnen wurden.

Für die erhobenen klinischen Daten mit Nachbeobachtungsphase bis zum 16.03.2023 erfolgte die deskriptiv-statistische Auswertung für beide Adenomkohorten als auch der somatotropen Subgruppen der DGSA und SGSA. Die Metabolomanalyse erfolgte mittels Flow-Injection-Massenspektrometrie und bioinformatischer Auswertung. Nach Auftrennung der unterschiedlichen Metabolitgruppen in einzelne Metaboliten und nochmaliger Fokussierung auf Stoffwechselrelevanz ergaben sich für Gewebe 86, für Plasma 8 und für Serum 2 potentiell unterschiedliche Metaboliten zwischen den Adenomkohorten.

In Bezug auf die Fragestellungen dieser Arbeit zeigte sich, dass sich klinisch hormonaktive somatotrope von inaktiven gonadotropen Adenomen in ihrem Metabolom sowohl im Gewebe als auch im Blutplasma unterscheiden. Im Metabolom des Serums dieser Adenome lagen nahezu keine Unterschiede vor. Gemeinsame Unterschiede sowohl für Tumorgewebe und Blut bestanden nicht. Die somatotrope Kohorte zeigte klinisch ein aktiveres und aggressiveres Verhalten, was am Subtyp der SGSA auszumachen war. Unterschiede im Gewebemetabolom deuten auf einen proliferativeren Stoffwechsel von somatotropen Adenomen hin und könnten mit einer bestehenden IDH-Mutation vereinbar sein. Unterschiede im Plasma zeigten sich in der Ausprägung sulfatisierter Androgene, die möglicherweise durch die GH-Hypersekretion der somatotropen Adenome verursacht wurden.

Da die Metabolomanalyse mittels FI-MS nur ein Screening von Metaboliten für die jeweils gemessenen m/z -Verhältnisse zulässt, dienen die metabolischen Schlussfolgerungen für potentielle Metaboliten dieser Arbeit als Grundlage nachfolgender Studien, die die weitere Evaluation von tatsächlich vorliegenden Metaboliten dieser Adenome auf MS2-Niveau durchführen.

Sollten sich die Vermutungen dieser Arbeit für die Gewebemetaboliten, insbesondere für D-2-Hydroxyglutarat, bestätigen, wären weitere Untersuchungen einer möglichen IDH-Mutation ein wertvoller Beitrag zum besseren Verständnis der Tumorigenese dieser Adenome.

Zudem wäre eine Erweiterung der Kohorten sinnvoll, um insbesondere die Vergleichbarkeit der Plasma- und Serumdaten, bei aktuell reduzierter Probenanzahl von Serum, zu erhöhen. Eine zusätzliche bioinformatische Subgruppenauswertung der FI-MS-Daten der somatotropen Adenome zwischen den DGSA und den SGSA könnte zudem mögliche Aufschlüsse über den aggressiveren Phänotyp der SGSA liefern.

6 Literaturverzeichnis

- ABOOSHAHAB, R., ARDALANI, H., ZARKESH, M., HOOSHMAND, K., BAKHSHI, A., DASS, C. R. & HEDAYATI, M. 2022. Metabolomics—A Tool to Find Metabolism of Endocrine Cancer. *Metabolites*, 12, 1154.
- AGAM, M. S., WEDEMEYER, M. A., WROBEL, B., WEISS, M. H., CARMICHAEL, J. D. & ZADA, G. 2019. Complications associated with microscopic and endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: experience of 1153 consecutive cases treated at a single tertiary care pituitary center. *Journal of Neurosurgery JNS*, 130, 1576-1583.
- AGUILAN, J. T., KULEJ, K. & SIDOLI, S. 2020. Guide for protein fold change and p-value calculation for non-experts in proteomics. *Molecular Omics*, 16, 573-582.
- AKUTSU, H., KREUTZER, J., WASMEIER, G., ROPERS, D., ROST, C., MÖHLIG, M., WALLASCHOFSKI, H., BUCHFELDER, M. & SCHÖFL, C. 2010. Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease. *European Journal of Endocrinology*, 162, 879-886.
- ALEMANY, M. 2022. The Roles of Androgens in Humans: Biology, Metabolic Regulation and Health. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 11952.
- ALFAROUC, K. O., AHMED, S. B. M., ELLIOTT, R. L., BENOIT, A., ALQAHTANI, S. S., IBRAHIM, M. E., BASHIR, A. H. H., ALHOUFIE, S. T. S., ELHASSAN, G. O., WALES, C. C., SCHWARTZ, L. H., ALI, H. S., AHMED, A., FORDE, P. F., DEVESA, J., CARDONE, R. A., FAIS, S., HARGUINDEY, S. & RESHKIN, S. J. 2020. The Pentose Phosphate Pathway Dynamics in Cancer and Its Dependency on Intracellular pH. *Metabolites*, 10, 285.
- ALSEEKH, S., AHARONI, A., BROTMAN, Y., CONTREPOIS, K., D'AURIA, J., EWALD, J., C. EWALD, J., FRASER, P. D., GIAVALISCO, P., HALL, R. D., HEINEMANN, M., LINK, H., LUO, J., NEUMANN, S., NIELSEN, J., PEREZ DE SOUZA, L., SAITO, K., SAUER, U., SCHROEDER, F. C., SCHUSTER, S., SIUZDAK, G., SKIRYCZ, A., SUMNER, L. W., SNYDER, M. P., TANG, H., TOHGE, T., WANG, Y., WEN, W., WU, S., XU, G., ZAMBONI, N. & FERNIE, A. R. 2021. Mass spectrometry-based metabolomics: a guide for annotation, quantification and best reporting practices. *Nature Methods*, 18, 747-756.
- ALSHAIKH, O. M., ASA, S. L., METE, O. & EZZAT, S. 2019. An Institutional Experience of Tumor Progression to Pituitary Carcinoma in a 15-Year Cohort of 1055 Consecutive Pituitary Neuroendocrine Tumors. *Endocrine Pathology*, 30, 118-127.
- ALTMAN, R., MOTTON, D. D., KOTA, R. S. & RUTLEDGE, J. C. 2008. Inhibition of vascular inflammation by dehydroepiandrosterone sulfate in human aortic endothelial cells: Roles of PPAR α and NF- κ B. *Vascular Pharmacology*, 48, 76-84.
- AMAR, A. P. & WEISS, M. H. 2003. Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurgery Clinics of North America*, 14, 11-23.
- ARAFAH, B. M., YBARRA, J., PRUNTY, D., HLAVIN, M. L. & SELMAN, W. R. 2000. The Dominant Role of Increased Intracellular Pressure in the Pathogenesis of Hypopituitarism, Hyperprolactinemia, and Headaches in Patients with Pituitary Adenomas*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85, 1789-1793.
- ARAN, V., HERINGER, M., DA MATA, P. J., KASUKI, L., MIRANDA, R. L., ANDREIUOLO, F., CHIMELLI, L., FILHO, P. N., GADELHA, M. R. & NETO, V. M. 2021. Identification of mutant K-RAS in pituitary macroadenoma. *Pituitary*, 24, 746-753.
- ARAUJO, L., KHIM, P., MKHIKIAN, H., MORTALES, C.-L. & DEMETRIOU, M. 2017. Glycolysis and glutaminolysis cooperatively control T cell function by limiting metabolite supply to N-glycosylation. *eLife*, 6, e21330.

- ARNARDÓTTIR, S., JÄRÅS, J., BURMAN, P., BERINDER, K., DAHLQVIST, P., ERFURTH, E. M., HÖYBYE, C., LARSSON, K., RAGNARSSON, O., EKMAN, B. & EDÉN ENGSTRÖM, B. 2022. Long-term outcomes of patients with acromegaly: a report from the Swedish Pituitary Register. *European Journal of Endocrinology*, 186, 329-339.
- ARVAT, E., DI VITO, L., LANFRANCO, F., MACCARIO, M., BAFFONI, C., ROSSETTO, R., AIMARETTI, G., CAMANNI, F. & GHIGO, E. 2000. Stimulatory Effect of Adrenocorticotropin on Cortisol, Aldosterone, and Dehydroepiandrosterone Secretion in Normal Humans: Dose-Response Study*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85, 3141-3146.
- ASA, S. L. & EZZAT, S. 2009. The Pathogenesis of Pituitary Tumors. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 4, 97-126.
- ASA, S. L. & EZZAT, S. 2016. Aggressive Pituitary Tumors or Localized Pituitary Carcinomas: Defining Pituitary Tumors. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 11, 149-162.
- ASA, S. L., METE, O., PERRY, A. & OSAMURA, R. Y. 2022. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocrine Pathology*, 33, 6-26.
- ASEMOTA, A. O., ISHII, M., BREM, H. & GALLIA, G. L. 2017. Comparison of Complications, Trends, and Costs in Endoscopic vs Microscopic Pituitary Surgery: Analysis From a US Health Claims Database. *Neurosurgery*, 81, 458-472.
- ASIOLI, S., RIGHI, A., IOMMI, M., BALDOVINI, C., AMBROSI, F., GUARALDI, F., ZOLI, M., MAZZATENTA, D., FAUSTINI-FUSTINI, M., RUCCI, P., GIANNINI, C. & FOSCHINI, M. P. 2019. Validation of a clinicopathological score for the prediction of post-surgical evolution of pituitary adenoma: retrospective analysis on 566 patients from a tertiary care centre. *European Journal of Endocrinology*, 180, 127-134.
- BABU, H., ORTEGA, A., NUNO, M., DEGHAN, A., SCHWEITZER, A., BONERT, H. V., CARMICHAEL, J. D., COOPER, O., MELMED, S. & MAMELAK, A. N. 2017. Long-Term Endocrine Outcomes Following Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Acromegaly and Associated Prognostic Factors. *Neurosurgery*, 81, 357-366.
- BANERJEE, A., HALDER, A., JADHAV, P., BANKAR, R., PATTARKINE, J., HOLE, A., SHAH, A., GOEL, A., MURALI KRISHNA, C. & SRIVASTAVA, S. 2022. Metabolomics Profiling of Pituitary Adenomas by Raman Spectroscopy, Attenuated Total Reflection-Fourier Transform Infrared Spectroscopy, and Mass Spectrometry of Serum Samples. *Analytical Chemistry*, 94, 11898-11907.
- BARTON, R. H., WATERMAN, D., BONNER, F. W., HOLMES, E., CLARKE, R., THE, P. C., NICHOLSON, J. K. & LINDON, J. C. 2010. The influence of EDTA and citrate anticoagulant addition to human plasma on information recovery from NMR-based metabolic profiling studies. *Molecular BioSystems*, 6, 215-224.
- BASHARI, W. A., SENANAYAKE, R., FERNÁNDEZ-POMBO, A., GILLET, D., KOULOURI, O., POWLSON, A. S., MATYS, T., SCOFFINGS, D., CHEOW, H., MENDICHOVSZKY, I. & GURNELL, M. 2019. Modern imaging of pituitary adenomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33, 101278.
- BATCHU, S., DIAZ, M., LIN, K., ARYA, N., PATEL, K. & LUCKE-WOLD, B. 2023. Single Cell Metabolic Landscape of Pituitary Neuroendocrine Tumor Subgroups and Lineages. *OBM Neurobiology*, 07, 157.
- BAULIEU, E.-E., THOMAS, G., LEGRAIN, S., LAHLOU, N., ROGER, M., DEBUIRE, B., FAUCOUNAU, V., GIRARD, L., HERVY, M.-P., LATOUR, F., LEAUD, M.-C., MOKRANE, A., PITTI-FERRANDI, H., TRIVALLE, C., DE LACHARRIÈRE, O., NOUVEAU, S., RAKOTO-ARISON, B., SOUBERBIELLE, J.-C., RAISON, J., LE BOUC, Y., RAYNAUD, A., GIRERD, X. & FORETTE, F. 2000. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97, 4279-4284.

- BAULIEU, E. E., CORPECHOT, C., DRAY, F., EMILIOZZI, R., LEBEAU, M. C., MAUVAIS JARVIS, P. & ROBEL, P. 1965. AN ADRENAL-SECRETED "ANDROGEN": DEHYDROISOANDROSTERONE SULFATE. ITS METABOLISM AND A TENTATIVE GENERALIZATION ON THE METABOLISM OF OTHER STEROID CONJUGATES IN MAN. *Recent Prog Horm Res*, 21, 411-500.
- BECK-PECCOZ, P., GIAVOLI, C. & LANIA, A. 2019. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas. *Journal of Endocrinological Investigation*, 42, 1401-1406.
- BEN-SHLOMO, A. & MELMED, S. 2006. Skin manifestations in acromegaly. *Clinics in Dermatology*, 24, 256-259.
- BERKER, M., HAZER, D. B., YÜCEL, T., GÜRLEK, A., CILA, A., ALDUR, M. & ÖNERCI, M. 2012. Complications of endoscopic surgery of the pituitary adenomas: analysis of 570 patients and review of the literature. *Pituitary*, 15, 288-300.
- BHARTI, S. K. & ROY, R. 2012. Quantitative ¹H NMR spectroscopy. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 35, 5-26.
- BIAGETTI, B., HERANCE, J. R., FERRER, R., AULINAS, A., PALOMINO-SCHÄTZLEIN, M., MESA, J., CASTAÑO, J. P., LUQUE, R. M. & SIMÓ, R. 2019. Metabolic Fingerprint of Acromegaly and Its Potential Usefulness in Clinical Practice. *Journal of Clinical Medicine*, 8, 1549.
- BJERREGAARD-OLESEN, C., GHISARI, M., KJELDEN, L. S., WIELSØE, M. & BONEFELD-JØRGENSEN, E. C. 2016. Estrone sulfate and dehydroepiandrosterone sulfate: Transactivation of the estrogen and androgen receptor. *Steroids*, 105, 50-58.
- BJERRUM, J. T. 2015. Metabonomics: Analytical Techniques and Associated Chemometrics at a Glance. In: BJERRUM, J. T. (ed.) *Metabonomics: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer New York.
- BLEACH, R., SHERLOCK, M., O'REILLY, M. W. & MCILROY, M. 2021. Growth Hormone/Insulin Growth Factor Axis in Sex Steroid Associated Disorders and Related Cancers. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9.
- BOLFI, F., NEVES, A. F., BOGUSZEWSKI, C. L. & NUNES-NOGUEIRA, V. S. 2018. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 179, 59-71.
- BORG, J., STENGER, A. & TOAZARA, J. 1986. Uptake and metabolism of L-[3H]pyroglutamic acid in neuronal and glial cells in culture. *Neurochemistry International*, 8, 397-402.
- BRADA, M., RAJAN, B., TRAISH, D., ASHLEY, S., HOLMES-SELLORS, P. J., NUSSEY, S. & UTTLEY, D. 1993. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology*, 38, 571-578.
- BROADHURST, D. I. & KELL, D. B. 2006. Statistical strategies for avoiding false discoveries in metabolomics and related experiments. *Metabolomics*, 2, 171-196.
- BROSNAN, J. T. & BROSNAN, M. E. 2013. Glutamate: a truly functional amino acid. *Amino Acids*, 45, 413-418.
- BRUNETTI, A., ANTONINI, S., SALADINO, A., LAVEZZI, E., ZAMPETTI, B. & COZZI, R. 2022. Clinical Management of Acromegaly: Therapeutic Frontiers and New Perspectives for Somatostatin Receptor Ligands (SRLs). *Medicina (Kaunas)*, 58.
- BRUNETTI, L., CACCIATORE, I., DI STEFANO, A., DUPRÈ, S., GIORGI, A., LUISI, G., MICHELOTTO, B., ORLANDO, G., PINNEN, F., RECINELLA, L., SOZIO, P. & SPIRITO, A. 2002. Synthesis and biological evaluation of a novel pyroglutamyl-modified TRH analogue. *Il Farmaco*, 57, 479-486.
- BURMAN, P., CASAR-BOROTA, O., PEREZ-RIVAS, L. G. & DEKKERS, O. M. 2023. Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas: From Pathology to Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 108, 1585-1601.
- BURMAN, P., TROUILLAS, J., LOSA, M., MCCORMACK, A., PETERSENN, S., POPOVIC, V., THEODOROPOULOU, M., RAVEROT, G., DEKKERS, O. M., GUENEGO, A., MICKO, A., HUBALEWSKA-DYDEJEZKY, A., TROENDLE, A., MCCORMACK, A., KROGH RASMUSSEN,

- Å., WHITELAW, B., DECOUDIER, B., EKMAN, B., ENGSTRÖM, B. E., HÖYBYE, C., JUBLANC, C., CORTET RUDELLI, C., HIGHAM, C., GARCIA, C., BRESSON, D., HENLEY, D., LARRIEU-CIRON, D., MAITER, D., LAWS, E. R., CHRIST, E., KUHN, E., CECCATO, F., SCHILLO, F., CASTINETTI, F., RAVEROT, G., MANTOVANI, G., VILA, G., LASOLLE, H., GARAY, I. B., KRALIEVIC, I., OTTO LUNDE JORGENSEN, J., BERINDER, K., RITZEL, K., BACH, L., ORTIZ, L. D., CRINIERE, L., SYRO, L., HAISSAGUERRE, M., LOSA, M., ZATELLI, M. C., BATISSE-LIGNIER, M., JAFFRAIN-REA, M.-L., KORBONITS, M., RAGONESE, M., REINCKE, M., TOTH, M., BOURCIGAU, N., CHEVALIER, N., RAGNARSSON, O., CHANSON, P., BURMAN, P., PEKIC, S., PETERSENN, S., MALLEA-GIL, S., USUI, T., DEUTSCHBEIN, T., MAZZUCO, T. L., DUSEK, T., FELDT-RASMUSSEN, U., POPOVIC, V., GREENMAN, Y. & COLLABORATORS, O. B. O. T. E. S. 2022. Aggressive pituitary tumours and carcinomas, characteristics and management of 171 patients. *European Journal of Endocrinology*, 187, 593-605.
- CAI, M., ZHAO, J., DING, Q. & WEI, J. 2024. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate regulates anti-tumor immunity. *Heliyon*, 10, e24454.
- CALANDRELLI, R., MATTOGNO, P. P., CHILOIRO, S., GESSI, M., D'APOLITO, G., TARTAGLIONE, T., GIAMPIETRO, A., BIANCHI, A., DOGLIETTO, F., LAURETTI, L. & GAUDINO, S. 2024. Trouillas's Grading and Post-Surgical Tumor Residue Assessment in Pituitary Adenomas: The Importance of the Multidisciplinary Approach. *Diagnostics*, 14, 274.
- CARON, P., BRUE, T., RAVEROT, G., TABARIN, A., CAILLEUX, A., DELEMER, B., RENOULT, P. P., HOUCARD, A., ELARAKI, F. & CHANSON, P. 2019. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine*, 63, 120-129.
- CARUSO, C., BOTTINO, M. C., PAMPILLO, M., PISERA, D., JAITA, G., DUVILANSKI, B., SEILICOVICH, A. & LASAGA, M. 2004. Glutamate Induces Apoptosis in Anterior Pituitary Cells through Group II Metabotropic Glutamate Receptor Activation. *Endocrinology*, 145, 4677-4684.
- CARVALHO, P., LAU, E. & CARVALHO, D. 2015. Surgery induced hypopituitarism in acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis of the results. *Pituitary*, 18, 844-860.
- CASAR-BOROTA, O., ØYSTESE, K. A. B., SUNDSTRÖM, M., MELCHIOR, L. & POPOVIC, V. 2016. A high-throughput analysis of the IDH1(R132H) protein expression in pituitary adenomas. *Pituitary*, 19, 407-414.
- CASTINETTI, F., NIEMAN, L. K., REINCKE, M. & NEWELL-PRICE, J. 2021. Approach to the Patient Treated with Steroidogenesis Inhibitors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106, 2114-2123.
- CAULLEY, L., WHELAN, J., KHOURY, M., MAVEDATNIA, D., SAHLOLLBEY, N., AMRANI, L., EID, A., DOYLE, M.-A., MALCOLM, J., ALKHERAYF, F., RAMSAY, T., MOHER, D., JOHNSON-OBASEKI, S., SCHRAMM, D., HUNINK, M. G. M. & KILTY, S. J. 2023. Post-operative surveillance for somatotroph, lactotroph and non-functional pituitary adenomas after curative resection: a systematic review. *Pituitary*, 26, 73-93.
- CAWLEY, N. X., LI, Z. & LOH, Y. P. 2016. 60 YEARS OF POMC: Biosynthesis, trafficking, and secretion of pro-opiomelanocortin-derived peptides. *Journal of Molecular Endocrinology*, 56, T77-T97.
- CECCATO, F., REGAZZO, D., BARBOT, M., DENARO, L., EMANUELLI, E., BORSETTO, D., ROLMA, G., ALESSIO, L., GARDIMAN, M. P., LOMBARDI, G., ALBIGER, N., D'AVELLA, D. & SCARONI, C. 2018. Early recognition of aggressive pituitary adenomas: a single-centre experience. *Acta Neurochirurgica*, 160, 49-55.
- CHALBOT, S. & MORFIN, R. 2005. Neurosteroids: metabolism in human intestine microsomes. *Steroids*, 70, 319-26.

- CHANG, M., YANG, C., BAO, X. & WANG, R. 2020. Genetic and Epigenetic Causes of Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 596554.
- CHATRATH, A., KOSYAKOVSKY, J., PATEL, P., AHN, J., ELSARRAG, M., YOUNG, L. C., WU, A., SOKOLOWSKI, J. D., TAYLOR, D., JANE, J. A. & LOPES, M. B. S. 2022. Impact of histopathological classification of non-functioning adenomas on long term outcomes: comparison of the 2004 and 2017 WHO classifications. *Pituitary*, 25, 988-996.
- CHEN, F., KNECHT, K., BIRZIN, E., FISHER, J., WILKINSON, H., MOJENA, M., MORENO, C. T., SCHMIDT, A., HARADA, S.-I., FREEDMAN, L. P. & RESZKA, A. A. 2005. Direct Agonist/Antagonist Functions of Dehydroepiandrosterone. *Endocrinology*, 146, 4568-4576.
- CHENG, C., GENG, F., LI, Z., ZHONG, Y., WANG, H., CHENG, X., ZHAO, Y., MO, X., HORBINSKI, C., DUAN, W., CHAKRAVARTI, A., CHENG, X. & GUO, D. 2022. Ammonia stimulates SCAP/Insig dissociation and SREBP-1 activation to promote lipogenesis and tumour growth. *Nature Metabolism*, 4, 575-588.
- CHESNELONG, C., CHAUMEIL, M. M., BLOUGH, M. D., AL-NAJJAR, M., STECHISHIN, O. D., CHAN, J. A., PIEPER, R. O., RONEN, S. M., WEISS, S., LUCHMAN, H. A. & CAIRNCROSS, J. G. 2013. Lactate dehydrogenase A silencing in IDH mutant gliomas. *Neuro-Oncology*, 16, 686-695.
- CHESNOKOVA, V., ZONIS, S., RUBINEK, T., YU, R., BEN-SHLOMO, A., KOVACS, K., WAWROWSKY, K. & MELMED, S. 2007. Senescence Mediates Pituitary Hypoplasia and Restrains Pituitary Tumor Growth. *Cancer Research*, 67, 10564-10572.
- CLAESSEN, K. M. J. A., MAZZIOTTI, G., BIERMASZ, N. R. & GIUSTINA, A. 2016. Bone and Joint Disorders in Acromegaly. *Neuroendocrinology*, 103, 86-95.
- CLAYTON, R. N., JONES, P. W., REULEN, R. C., STEWART, P. M., HASSAN-SMITH, Z. K., NTALI, G., KARAVITAKI, N., DEKKERS, O. M., PEREIRA, A. M., BOLLAND, M., HOLDAWAY, I. & LINDHOLM, J. 2016. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4, 569-576.
- COLAO, A., GRASSO, L. F. S., GIUSTINA, A., MELMED, S., CHANSON, P., PEREIRA, A. M. & PIVONELLO, R. 2019. Acromegaly. *Nature Reviews Disease Primers*, 5, 20.
- COLVIN, H., NISHIDA, N., KONNO, M., HARAGUCHI, N., TAKAHASHI, H., NISHIMURA, J., HATA, T., KAWAMOTO, K., ASAI, A., TSUNEKUNI, K., KOSEKI, J., MIZUSHIMA, T., SATOH, T., DOKI, Y., MORI, M. & ISHII, H. 2016. Oncometabolite D-2-Hydroxyglurate Directly Induces Epithelial-Mesenchymal Transition and is Associated with Distant Metastasis in Colorectal Cancer. *Scientific Reports*, 6, 36289.
- COOPER, A. J. & KUHARA, T. 2014. α -Ketoglutaramate: an overlooked metabolite of glutamine and a biomarker for hepatic encephalopathy and inborn errors of the urea cycle. *Metab Brain Dis*, 29, 991-1006.
- COOPER, A. J. L., DORAI, T., PINTO, J. T. & DENTON, T. T. 2022. α -Ketoglutaramate—A key metabolite contributing to glutamine addiction in cancer cells. *Frontiers in Medicine*, 9, 1035335.
- COOPER, A. J. L., DORAI, T., PINTO, J. T. & DENTON, T. T. 2023. Metabolic Heterogeneity, Plasticity, and Adaptation to “Glutamine Addiction” in Cancer Cells: The Role of Glutaminase and the GTwA [Glutamine Transaminase— ω -Amidase (Glutaminase II)] Pathway. *Biology*, 12, 1131.
- COOPMANS, E. C., POSTMA, M. R., WOLTERS, T. L. C., VAN MEYEL, S. W. F., NETEA-MAIER, R., VAN BEEK, A. P. & NEGGERS, S. J. C. M. M. 2021. Predictors for Remission after Transsphenoidal Surgery in Acromegaly: A Dutch Multicenter Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106, 1783-1792.

- COOPMANS, E. C., VAN DER LELY, A. J. & NEGGERS, S. J. C. M. M. 2022. Approach to the Patient With Treatment-resistant Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107, 1759-1766.
- COULDWELL, W. T. 2004. Transsphenoidal and Transcranial Surgery for Pituitary Adenomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 69, 237-256.
- CRISAFULLI, S., LUXI, N., SULTANA, J., FONTANA, A., SPAGNOLO, F., GIUFFRIDA, G., FERRÀ, F., GIANFRILLI, D., COZZOLINO, A., CRISTINA DE MARTINO, M., GATTO, F., BARONE-ADESI, F., CANNAVÒ, S. & TRIFIRÒ, G. 2021. Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 185, 251-263.
- CRUZAT, V., MACEDO ROGERO, M., NOEL KEANE, K., CURI, R. & NEWSHOLME, P. 2018. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients*, 10, 1564.
- CUEVAS-RAMOS, D., CARMICHAEL, J. D., COOPER, O., BONERT, V. S., GERTYCH, A., MAMELAK, A. N. & MELMED, S. 2015. A Structural and Functional Acromegaly Classification. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100, 122-131.
- DALY, A. F. & BECKERS, A. 2020. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 49, 347-355.
- DALY, A. F., CANO, D. A., VENEGAS-MORENO, E., PETROSSIANS, P., DIOS, E., CASTERMANS, E., FLORES-MARTÍNEZ, A., BOURS, V., BECKERS, A. & SOTO-MORENO, A. 2019. AIP and MEN1 mutations and AIP immunohistochemistry in pituitary adenomas in a tertiary referral center. *Endocrine Connections*, 8, 338-348.
- DALY, A. F., TICHOMIROVA, M. A. & BECKERS, A. 2009. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23, 543-554.
- DALY, A. F., TICHOMIROVA, M. A., PETROSSIANS, P., HELIÖVAARA, E., JAFFRAIN-REA, M.-L., BARLIER, A., NAVES, L. A., EBELING, T., KARHU, A., RAAPPANA, A., CAZABAT, L., DE MENIS, E., MONTAÑANA, C. F., RAVEROT, G., WEIL, R. J., SANE, T., MAITER, D., NEGGERS, S., YANEVA, M., TABARIN, A., VERRUA, E., ELORANTA, E., MURAT, A., VIERIMAA, O., SALMELA, P. I., EMY, P., TOLEDO, R. A., SABATÉ, M. I., VILLA, C., POPELIER, M., SALVATORI, R., JENNINGS, J., LONGÁS, A. N. F., LABARTA AIZPÚN, J. I., GEORGITSIS, M., PASCHKE, R., RONCHI, C., VALIMAKI, M., SALORANTA, C., DE HERDER, W., COZZI, R., GUITELMAN, M., MAGRI, F., LAGONIGRO, M. S., HALABY, G., CORMAN, V., HAGELSTEIN, M.-T. R. S., VANBELLINGHEN, J.-F. O., BARRA, G. B., GIMENEZ-ROQUEPLO, A.-P., CAMERON, F. J., BORSON-CHAZOT, F. O., HOLDAWAY, I., TOLEDO, S. P. A., STALLA, G. N. K., SPADA, A., ZACHARIEVA, S., BERTHERAT, J., BRUE, T., BOURS, V., CHANSON, P., AALTONEN, L. A. & BECKERS, A. 2010. Clinical Characteristics and Therapeutic Responses in Patients with Germ-Line AIP Mutations and Pituitary Adenomas: An International Collaborative Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95, E373-E383.
- DAUDE, N., LESTAGE, J., REICHARDT, J. K. V. & PETRY, K. G. 1996. Expression of Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase in the Anterior Pituitary of Rat during the Estrous Cycle. *Neuroendocrinology*, 64, 42-48.
- DAVÌ, M. V. & GIUSTINA, A. 2012. Sleep apnea in acromegaly: a review on prevalence, pathogenetic aspects and treatment. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 7, 55-62.
- DE HERDT, C., PHILIPSE, E. & DE BLOCK, C. 2021. ENDOCRINE TUMOURS: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *European Journal of Endocrinology*, 185, R65-R74.
- DE LEO, S., LEE, S. Y. & BRAVERMAN, L. E. 2016. Hyperthyroidism. *The Lancet*, 388, 906-918.

- DEHGHANI, M., DAVOODI, Z., BIDARI, F., MOGHADDAM, A. M., KHALILI, D., BAHRAMI-MOTLAGH, H., JAMALI, E., ALAMDARI, S., HOSSEINPANAH, F., HEDAYATI, M. & VALIZADEH, M. 2021. Association of different pathologic subtypes of growth hormone producing pituitary adenoma and remission in acromegaly patients: a retrospective cohort study. *BMC Endocrine Disorders*, 21, 186.
- DEKKERS, O. M., KARAVITAKI, N. & PEREIRA, A. M. 2020. The epidemiology of aggressive pituitary tumors (and its challenges). *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21, 209-212.
- DEL BASSO DE CARO, M., SOLARI, D., PAGLIUCA, F., VILLA, A., GUADAGNO, E., CAVALLO, L. M., COLAO, A., PETTINATO, G. & CAPPABIANCA, P. 2017. Atypical pituitary adenomas: clinical characteristics and role of ki-67 and p53 in prognostic and therapeutic evaluation. A series of 50 patients. *Neurosurgical Review*, 40, 105-114.
- DENNEDY, M. C., ANNAMALAI, A. K., PRANKERD-SMITH, O., FREEMAN, N., VENGOPAL, K., GRAGGABER, J., KOULOURLI, O., POWLSON, A. S., SHAW, A., HALSALL, D. J. & GURNELL, M. 2016. Low DHEAS: A Sensitive and Specific Test for the Detection of Subclinical Hypercortisolism in Adrenal Incidentalomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102, 786-792.
- DERKS, B., RIVERA-CRUZ, G., HAGEN-LILLEVIK, S., VOS, E. N., DEMIRBAS, D., LAI, K., TREACY, E. P., LEVY, H. L., WILKINS-HAUG, L. E., RUBIO-GOZALBO, M. E. & BERRY, G. T. 2022. The hypergonadotropic hypogonadism conundrum of classic galactosemia. *Human Reproduction Update*, 29, 246-258.
- DERKSEN, J., NAGESSE, S. K., MEINDERS, A. E., HAAK, H. R. & VELDE, C. V. D. 1994. Identification of Virilizing Adrenal Tumors in Hirsute Women. *New England Journal of Medicine*, 331, 968-973.
- DESSYPRIS, A. G. 1975. Testosterone sulphate, its biosynthesis, metabolism, measurement, functions and properties. *Journal of Steroid Biochemistry*, 6, 1287-1298.
- DETTMER, K., ARONOV, P. A. & HAMMOCK, B. D. 2007. Mass spectrometry-based metabolomics. *Mass Spectrometry Reviews*, 26, 51-78.
- DEUSSING, J. M. & CHEN, A. 2018. The Corticotropin-Releasing Factor Family: Physiology of the Stress Response. *Physiological Reviews*, 98, 2225-2286.
- DEUTSCHBEIN, T., JAURSCH-HANCKE, C., KNAPPE, U. J., SAEGER, W., FLITSCH, J., BOJUNGA, J., BUCHFELDER, M., DITZEN, B., GERLACH, R., GERTZEN, E., HONEGGER, J., HORSTMANN, G. A., KOCH, A., KREITSCHMANN-ANDERMAHR, I., KUNZ, M., LAGRÈZE, W. A., NICOLAY, N. H., PAULUS, W., REINCKE, M., SCHMIDT, M. A., WEBER, M. M., WILHELM, H. & FASSNACHT, M. 2021. First German Guideline on Diagnostics and Therapy of Clinically Non-Functioning Pituitary Tumors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 129, 250-264.
- DHILLON, A., SINGH, A. & BHALLA, V. K. 2023. A Systematic Review on Biomarker Identification for Cancer Diagnosis and Prognosis in Multi-omics: From Computational Needs to Machine Learning and Deep Learning. *Archives of Computational Methods in Engineering*, 30, 917-949.
- DI IEVA, A., ROTONDO, F., SYRO, L. V., CUSIMANO, M. D. & KOVACS, K. 2014. Aggressive pituitary adenomas—diagnosis and emerging treatments. *Nature Reviews Endocrinology*, 10, 423.
- DINEEN, R., SHERLOCK, M. & STEWART, P. M. 2016. Acromegaly. *QJM: An International Journal of Medicine*, 110, 411-420.
- DING, D., STARKE, R. M. & SHEEHAN, J. P. 2014. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. *Journal of Neuro-Oncology*, 117, 445-457.

- DORAI, T., DORAI, B., PINTO, J. T., GRASSO, M. & COOPER, A. J. L. 2020. High Levels of Glutaminase II Pathway Enzymes in Normal and Cancerous Prostate Suggest a Role in 'Glutamine Addiction'. *Biomolecules*, 10, 2.
- DROUIN, N., RUDAZ, S. & SCHAPPLER, J. 2018. Sample preparation for polar metabolites in bioanalysis. *Analyst*, 143, 16-20.
- DRUMMOND, J., RONCAROLI, F., GROSSMAN, A. B. & KORBONITS, M. 2018. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104, 2473-2489.
- DU, X. & HU, H. 2021. The Roles of 2-Hydroxyglutarate. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 651317.
- DWORAKOWSKA, D. & GROSSMAN, A. B. 2009. The pathophysiology of pituitary adenomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23, 525-541.
- EL ASMAR, N., RAJPAL, A., SELMAN, W. R. & ARAFAH, B. M. 2017. The Value of Perioperative Levels of ACTH, DHEA, and DHEA-S and Tumor Size in Predicting Recurrence of Cushing Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103, 477-485.
- ENGDAHL, C., LAGERQUIST, M. K., STUBELIUS, A., ANDERSSON, A., STUDER, E., OHLSSON, C., WESTBERG, L., CARLSTEN, H. & FORSLAD-D'ELIA, H. 2014. Role of Androgen and Estrogen Receptors for the Action of Dehydroepiandrosterone (DHEA). *Endocrinology*, 155, 889-896.
- ESPOSITO, D., RAGNARSSON, O., JOHANNSSON, G. & OLSSON, D. S. 2020. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *European Journal of Endocrinology*, 182, 523-531.
- ESQUIVEL, A., ALECHAGA, É., MONFORT, N., YANG, S., XING, Y., MOUTIAN, W. & VENTURA, R. 2019. Evaluation of sulfate metabolites as markers of intramuscular testosterone administration in Caucasian and Asian populations. *Drug Testing and Analysis*, 11, 1218-1230.
- EZZAT, S., ASA, S. L., COULDWELL, W. T., BARR, C. E., DODGE, W. E., VANCE, M. L. & MCCUTCHEON, I. E. 2004. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*, 101, 613-9.
- FAN, J., TENG, X., LIU, L., MATTAINI, K. R., LOOPER, R. E., VANDER HEIDEN, M. G. & RABINOWITZ, J. D. 2015. Human Phosphoglycerate Dehydrogenase Produces the Oncometabolite d-2-Hydroxyglutarate. *ACS Chemical Biology*, 10, 510-516.
- FARKE, N., SCHRAMM, T., VERHÜLSDONK, A., RAPP, J. & LINK, H. 2023. Systematic analysis of in-source modifications of primary metabolites during flow-injection time-of-flight mass spectrometry. *Analytical Biochemistry*, 664, 115036.
- FAUQUIER, T., RIZZOTI, K., DATTANI, M., LOVELL-BADGE, R. & ROBINSON, I. C. A. F. 2008. SOX2-expressing progenitor cells generate all of the major cell types in the adult mouse pituitary gland. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105, 2907-2912.
- FENAILLE, F., BARBIER SAINT-HILAIRE, P., ROUSSEAU, K. & JUNOT, C. 2017. Data acquisition workflows in liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry-based metabolomics: Where do we stand? *Journal of Chromatography A*, 1526, 1-12.
- FENG, J., GAO, H., ZHANG, Q., ZHOU, Y., LI, C., ZHAO, S., HONG, L., YANG, J., HAO, S., HONG, W., ZHUANG, Z., XU, G. & ZHANG, Y. 2019. Metabolic profiling reveals distinct metabolic alterations in different subtypes of pituitary adenomas and confers therapeutic targets. *Journal of Translational Medicine*, 17, 291.
- FENG, J., ZHANG, Q., ZHOU, Y., YU, S., HONG, L., ZHAO, S., YANG, J., WAN, H., XU, G., ZHANG, Y. & LI, C. 2018. Integration of Proteomics and Metabolomics Revealed Metabolite-Protein Networks in ACTH-Secreting Pituitary Adenoma. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 678.

- FEOLA, T., CARBONARA, F., VERRICO, M., DI CRESCENZO, R. M., GIANNO, F., COLONNESE, C., ARCELLA, A., DE ALCUBIERRE, D., TOMAO, S., ESPOSITO, V., GIANGASPERO, F., MINNITI, G. & JAFFRAIN-REA, M.-L. 2022. Immunotherapy for Aggressive and Metastatic Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNETs): State-of-the Art. *Cancers*, 14, 4093.
- FIEHN, O. 2002. Metabolomics – the link between genotypes and phenotypes. *Plant Molecular Biology*, 48, 155-171.
- FLESERIU, M., AUCHUS, R., BANCOS, I., BEN-SHLOMO, A., BERTHERAT, J., BIERMASZ, N. R., BOGUSZEWSKI, C. L., BRONSTEIN, M. D., BUCHFELDER, M., CARMICHAEL, J. D., CASANUEVA, F. F., CASTINETTI, F., CHANSON, P., FINDLING, J., GADELHA, M., GEER, E. B., GIUSTINA, A., GROSSMAN, A., GURNELL, M., HO, K., IOACHIMESCU, A. G., KAISER, U. B., KARAVITAKI, N., KATZNELSON, L., KELLY, D. F., LACROIX, A., MCCORMACK, A., MELMED, S., MOLITCH, M., MORTINI, P., NEWELL-PRICE, J., NIEMAN, L., PEREIRA, A. M., PETERSENN, S., PIVONELLO, R., RAFF, H., REINCKE, M., SALVATORI, R., SCARONI, C., SHIMON, I., STRATAKIS, C. A., SWEARINGEN, B., TABARIN, A., TAKAHASHI, Y., THEODOROPOULOU, M., TSAGARAKIS, S., VALASSI, E., VARLAMOV, E. V., VILA, G., WASS, J., WEBB, S. M., ZATELLI, M. C. & BILLER, B. M. K. 2021a. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9, 847-875.
- FLESERIU, M., BILLER, B. M. K., FREDA, P. U., GADELHA, M. R., GIUSTINA, A., KATZNELSON, L., MOLITCH, M. E., SAMSON, S. L., STRASBURGER, C. J., VAN DER LELY, A. J. & MELMED, S. 2021b. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*, 24, 1-13.
- FLESERIU, M., LANGLOIS, F., LIM, D. S. T., VARLAMOV, E. V. & MELMED, S. 2022. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10, 804-826.
- FREDA, P. U., BECKERS, A. M., KATZNELSON, L., MOLITCH, M. E., MONTORI, V. M., POST, K. D. & VANCE, M. L. 2011. Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96, 894-904.
- FREDA, P. U., BRUCE, J. N., KHANDJI, A. G., JIN, Z., HICKMAN, R. A., FREY, E., REYES-VIDAL, C., OTTEN, M., WARDLAW, S. L. & POST, K. D. 2020. Presenting Features in 269 Patients With Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas Enrolled in a Prospective Study. *Journal of the Endocrine Society*, 4, 1–13.
- FUHRER, T., HEER, D., BEGEMANN, B. & ZAMBONI, N. 2011. High-Throughput, Accurate Mass Metabolome Profiling of Cellular Extracts by Flow Injection–Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, 83, 7074-7080.
- GADELHA, M. R., TRIVELLIN, G., HERNANDEZ RAMIREZ, L. C. & KORBONITS, M. 2013. Genetics of pituitary adenomas. *Front Horm Res*, 41, 111-40.
- GADELHA, M. R., WILDEMBERG, L. E. & KASUKI, L. 2021. The Future of Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107, 297-308.
- GATENBY, R. A. & GILLIES, R. J. 2004. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nature Reviews Cancer*, 4, 891-899.
- GELMAN, S. J., NASER, F., MAHIEU, N. G., MCKENZIE, L. D., DUNN, G. P., CHHEDA, M. G. & PATTI, G. J. 2018. Consumption of NADPH for 2-HG Synthesis Increases Pentose Phosphate Pathway Flux and Sensitizes Cells to Oxidative Stress. *Cell Reports*, 22, 512-522.
- GIUSTINA, A., BARKAN, A., BECKERS, A., BIERMASZ, N., BILLER, B. M. K., BOGUSZEWSKI, C., BOLANOWSKI, M., BONERT, V., BRONSTEIN, M. D., CASANUEVA, F. F., CLEMMONS, D., COLAO, A., FERONE, D., FLESERIU, M., FRARA, S., GADELHA, M. R., GHIGO, E.,

- GURNELL, M., HEANEY, A. P., HO, K., IOACHIMESCU, A., KATZNELSON, L., KELESTIMUR, F., KOPCHICK, J., KRSEK, M., LAMBERTS, S., LOSA, M., LUGER, A., MAFFEI, P., MARAZUELA, M., MAZZIOTTI, G., MERCADO, M., MORTINI, P., NEGGERS, S., PEREIRA, A. M., PETERSENN, S., PUIG-DOMINGO, M., SALVATORI, R., SHIMON, I., STRASBURGER, C., TSAGARAKIS, S., VAN DER LELY, A. J., WASS, J., ZATELLI, M. C. & MELMED, S. 2019. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105, e937-e946.
- GIUSTINA, A., BARKHOUDARIAN, G., BECKERS, A., BEN-SHLOMO, A., BIERMASZ, N., BILLER, B., BOGUSZEWSKI, C., BOLANOWSKI, M., BOLLERSLEV, J., BONERT, V., BRONSTEIN, M. D., BUCHFELDER, M., CASANUEVA, F., CHANSON, P., CLEMMONS, D., FLESERIU, M., FORMENTI, A. M., FREDI, P., GADELHA, M., GEER, E., GURNELL, M., HEANEY, A. P., HO, K. K. Y., IOACHIMESCU, A. G., LAMBERTS, S., LAWS, E., LOSA, M., MAFFEI, P., MAMELAK, A., MERCADO, M., MOLITCH, M., MORTINI, P., PEREIRA, A. M., PETERSENN, S., POST, K., PUIG-DOMINGO, M., SALVATORI, R., SAMSON, S. L., SHIMON, I., STRASBURGER, C., SWEARINGEN, B., TRAINER, P., VANCE, M. L., WASS, J., WIERMAN, M. E., YUEN, K. C. J., ZATELLI, M. C. & MELMED, S. 2020. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21, 667-678.
- GIUSTINA, A., BIERMASZ, N., CASANUEVA, F. F., FLESERIU, M., MORTINI, P., STRASBURGER, C., VAN DER LELY, A. J., WASS, J., MELMED, S., BANFI, G., BARKAN, A., BECKERS, A., BIDLINGMAIER, M., BOGUSZEWSKI, C., BRUE, T., BUCHFELDER, M., CHANSON, P., CHILOIRO, S., COLAO, A., COOPMANS, E., ESPOSITO, D., FERONE, D., FRARA, S., GADELHA, M., GEER, E. B., GHIGO, E., GREENMAN, Y., GURNELL, M., HO, K., IOACHIMESCU, A., JOHANNSSON, G., JØRGENSEN, J. O., KAISER, U. B., KARAVITAKI, N., KATZNELSON, L., LAMBERTS, S., LOSA, M., LUGER, A., LUQUE, R., MAFFEI, P., MARAZUELA, M., NEGGERS, S., PEREIRA, A., PERSANI, L., PETERSENN, S., REINCKE, M., SALVATORI, R., SAMSON, S. N., SCHILBACH, K., SHIMON, I., TSAGARAKIS, S., ZATELLI, M. C. & ACROMEGALY CONSENSUS, G. 2024. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary*, 27, 7-22.
- GIUSTINA, A., DI FILIPPO, L., UYGUR, M. M. & FRARA, S. 2023. Modern approach to resistant acromegaly. *Endocrine*, 80, 303-307.
- GODWIN, H. A., ZIMMERMAN, T. S., KIMBALL, H. R., WOLFF, S. M. & PERRY, S. 1968. The Effect of Etiocholanolone on The Entry of Granulocytes into The Peripheral Blood. *Blood*, 31, 461-470.
- GONZALEZ, B., VARGAS, G., MENDOZA, V., NAVA, M., ROJAS, M. & MERCADO, M. 2017. The Prevalence of Colonic Polyps in Patients with Acromegaly: A Case-Control, Nested in a Cohort Colonoscopic Study. *Endocrine Practice*, 23, 594-599.
- GRACE, L., VIVEK, M. & GABRIEL, Z. 2012. Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature. *Neurosurgical Focus FOC*, 32, E2.
- GREAVES, R. F., WUDY, S. A., BADOER, E., ZACHARIN, M., HIRST, J. J., QUINN, T. & WALKER, D. W. 2019. A tale of two steroids: The importance of the androgens DHEA and DHEAS for early neurodevelopment. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 188, 77-85.
- GREENMAN, Y., TORDJMAN, K., KISCH, E., RAZON, N., OUAKNINE, G. & STERN, N. 1995. Relative sparing of anterior pituitary function in patients with growth hormone-secreting macroadenomas: comparison with nonfunctioning macroadenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80, 1577-1583.
- GRIFFITH, H., B & VEERAPEN, R. 1987. A direct transnasal approach to the sphenoid sinus. *Journal of Neurosurgery*, 66, 140-142.

- GRIMM, F., MAURUS, R., BESCHORNER, R., NAROS, G., STANOJEVIC, M., GUGEL, I., GIESE, S., BIER, G., BENDER, B. & HONEGGER, J. 2019. Ki-67 labeling index and expression of p53 are non-predictive for invasiveness and tumor size in functional and nonfunctional pituitary adenomas. *Acta Neurochirurgica*, 161, 1149-1156.
- GUARALDI, F., ZOLI, M., RIGHI, A., GIBERTONI, D., MARINO PICCIOLA, V., FAUSTINI-FUSTINI, M., MORANDI, L., BACCI, A., PASQUINI, E., MAZZATENTA, D. & ASIOLI, S. 2020. A practical algorithm to predict postsurgical recurrence and progression of pituitary neuroendocrine tumours (PitNET)s. *Clinical Endocrinology*, 93, 36-43.
- GUILLEMIN, R. 2005. Hypothalamic hormones a.k.a. hypothalamic releasing factors. *Journal of Endocrinology*, 184, 11-28.
- GUO, X., ZHANG, R., ZHANG, D., WANG, Z., GAO, L., YAO, Y., DENG, K., BAO, X., FENG, M., XU, Z., YANG, Y., LIAN, W., WANG, R., MA, W. & XING, B. 2022. Hyperprolactinemia and Hypopituitarism in Acromegaly and Effect of Pituitary Surgery: Long-Term Follow-up on 529 Patients. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 807054.
- HADDAD, A. F., YOUNG, J. S., OH, T., PEREIRA, M. P., JOSHI, R. S., PEREIRA, K. M., OSORIO, R. C., DONOHUE, K. C., PEERAN, Z., SUDHIR, S., JAIN, S., BENIWAL, A., CHOPRA, A. S., SANDHU, N. S., THEODOSOPOULOS, P. V., KUNWAR, S., EL-SAYED, I. H., GURROLA, J., BLEVINS, L. S. & AGHI, M. K. 2020. Clinical characteristics and outcomes of null-cell versus silent gonadotroph adenomas in a series of 1166 pituitary adenomas from a single institution. *Neurosurgical Focus FOC*, 48, E13.
- HALVORSEN, H., RAMM-PETTERSEN, J., JOSEFSEN, R., RØNNING, P., REINLIE, S., MELING, T., BERG-JOHNSEN, J., BOLLERSLEV, J. & HELSETH, E. 2014. Surgical complications after transsphenoidal microscopic and endoscopic surgery for pituitary adenoma: a consecutive series of 506 procedures. *Acta Neurochirurgica*, 156, 441-449.
- HAMMER, F., SUBTIL, S., LUX, P., MASER-GLUTH, C., STEWART, P. M., ALLOLIO, B. & ARLT, W. 2005. No Evidence for Hepatic Conversion of Dehydroepiandrosterone (DHEA) Sulfate to DHEA: In Vivo and in Vitro Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90, 3600-3605.
- HANOVER, J. A., KRAUSE, M. W. & LOVE, D. C. 2012. linking metabolism to epigenetics through O-GlcNAcylation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13, 312-321.
- HAO, S., HONG, C. S., FENG, J., YANG, C., CHITTIBOINA, P., ZHANG, J. & ZHUANG, Z. 2016. Somatic IDH1 mutation in a pituitary adenoma of a patient with Maffucci syndrome. *J Neurosurg*, 124, 1562-7.
- HARARY, M., DIRISIO, A. C., DAWOOD, H. Y., KIM, J., LAMBA, N., CHO, C. H., SMITH, T. R., ZAIDI, H. A. & LAWS, E. R. 2019. Endocrine function and gland volume after endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctional pituitary macroadenomas. *Journal of Neurosurgery JNS*, 131, 1142-1151.
- HARDESTY, D. A., ZAIDI, H. A., NAKAJI, P., WHITE, W. L., LITTLE, A. S., KALANI, M. Y. S., ELHADI, A. M. & PREUL, M. C. 2015. Evaluation of Surgical Freedom for Microscopic and Endoscopic Transsphenoidal Approaches to the Sella. *Operative Neurosurgery*, 11, 69-79.
- HARDY, J. 1969. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg*, 16, 185-217.
- HARDY, J. 1973. Transphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors. In: KOHLER, P. O. & ROSS, G. T. (eds.) *Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors. Int Congr Ser 303*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1973.
- HASIN, Y., SELDIN, M. & LUSIS, A. 2017. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biology*, 18, 83.
- HATIOĞLU, E., AKPINAR, E., ERKAN, B., YALCINKAYA, S., AKSOY, Ş., BURHAN, S., GUNALDI, O., TANRIVERDI, O. & NIYAZOĞLU, M. 2024. Neurosteroids in human pituitary adenomas.

- Presented at 26th European Congress of Endocrinology ECE 2024, Stockholm, Sweden. Endocrine Abstracts, 99, EP1028.*
- HE, C., YANG, J., DING, J., LI, S., WU, H., XIONG, Y., ZHOU, F., JIANG, Y., TENG, L. & YANG, J. 2018. Downregulation of glucose-6-phosphate dehydrogenase by microRNA-1 inhibits the growth of pituitary tumor cells. *Oncology Reports*, 40, 3533-3542.
- HECK, A., RINGSTAD, G., FOUIGNER, S. L., CASAR-BOROTA, O., NOME, T., RAMM-PETTERSEN, J. & BOLLERSLEV, J. 2012. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clinical Endocrinology*, 77, 72-78.
- HENG, L., LIU, X., JIA, D., GUO, W., ZHANG, S., GAO, G., GONG, L. & QU, Y. 2021. Preoperative prediction of granulation pattern subtypes in GH-secreting pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology*, 95, 134-142.
- HERMAN, V., FAGIN, J., KOVACS, K., GONSKY, R. & MELMED, S. 1990. Clonal Origin of Pituitary Adenomas*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 71, 1427-1433.
- HIGHAM, C. E., JOHANSSON, G. & SHALET, S. M. 2016. Hypopituitarism. *The Lancet*, 388, 2403-2415.
- HILLIER, S. G., WHITELAW, P. F. & SMYTH, C. D. 1994. Follicular oestrogen synthesis: the 'two-cell, two-gonadotrophin' model revisited. *Mol Cell Endocrinol*, 100, 51-4.
- HLADIK, M., NASI-KORDHISHTI, I., DÖRNER, L., KANDILARIS, K., SCHITTENHELM, J., BENDER, B., HONEGGER, J. & BEHLING, F. 2024. Comparative analysis of intraoperative and imaging features of invasive growth in pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology*, 190, 489-500.
- HO, K. K. Y., FLESEIU, M., WASS, J., KATZNELSON, L., RAVEROT, G., LITTLE, A. S., CASTAÑO, J. P., REINCKE, M., LOPES, M. B., KAISER, U. B., CHANSON, P., GADELHA, M. & MELMED, S. 2024. A proposed clinical classification for pituitary neoplasms to guide therapy and prognosis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 12, 209-214.
- HO, K. K. Y., GADELHA, M., KAISER, U. B., REINCKE, M. & MELMED, S. 2022. The NETting of pituitary adenoma: a gland illusion. *Pituitary*, 25, 349-351.
- HOFLAND, L. J., FEELDERS, R. A., DE HERDER, W. W. & LAMBERTS, S. W. J. 2010. Pituitary tumours: The sst/D2 receptors as molecular targets. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 326, 89-98.
- HONEGGER, J., ERNEMANN, U., PSARAS, T. & WILL, B. 2007. Objective criteria for successful transsphenoidal removal of suprasellar nonfunctioning pituitary adenomas. A prospective study. *Acta Neurochirurgica*, 149, 21-29.
- HONEGGER, J. & GRIMM, F. 2018. The experience with transsphenoidal surgery and its importance to outcomes. *Pituitary*, 21, 545-555.
- HU, J., CHEN, Q., DING, X., ZHENG, X., TANG, X., LI, S. & YANG, H. 2020. Glutamine metabolism in the proliferation of GS-expression pituitary tumor cells. *Endocr Connect*, 9, 223-33.
- HUANG, W. & MOLITCH, M. E. 2018. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary*, 21, 162-167.
- HWANG, J. Y., AUM, D. J., CHICOINE, M. R., DACEY, R. G., OSBUN, J. W., RICH, K. M., ZIPFEL, G. J., KLATT-CROMWELL, C. N., MCJUNKIN, J. L., PIPKORN, P., SCHNEIDER, J. S., SILVERSTEIN, J. M. & KIM, A. H. 2020. Axis-specific analysis and predictors of endocrine recovery and deficits for non-functioning pituitary adenomas undergoing endoscopic transsphenoidal surgery. *Pituitary*, 23, 389-399.
- IACOVAZZO, D., HERNÁNDEZ-RAMÍREZ, L. C. & KORBONITS, M. 2017. Sporadic pituitary adenomas: the role of germline mutations and recommendations for genetic screening. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 12, 143-153.
- IJARE, O., BASKIN, D. & PICHUMANI, K. 2017. NIMG-13. CHARACTERIZATION OF METABOLISM OF PITUITARY TUMORS BY NMR SPECTROSCOPY. *Neuro-Oncology*, 19, vi145-vi145.

- IJARE, O. B., BASKIN, D. S. & PICHUMANI, K. 2019. Ex Vivo 1H NMR study of pituitary adenomas to differentiate various immunohistochemical subtypes. *Scientific Reports*, 9, 3007.
- IJARE, O. B., HOLAN, C., HEBERT, J., SHARPE, M. A., BASKIN, D. S. & PICHUMANI, K. 2020. Elevated levels of circulating betahydroxybutyrate in pituitary tumor patients may differentiate prolactinomas from other immunohistochemical subtypes. *Scientific Reports*, 10, 1334.
- INTLEKOFER, ANDREW M., DEMATTEO, RAYMOND G., VENNETI, S., FINLEY, LYDIA W. S., LU, C., JUDKINS, ALEXANDER R., RUSTENBURG, ARIËN S., GRINAWAY, PATRICK B., CHODERA, JOHN D., CROSS, JUSTIN R. & THOMPSON, CRAIG B. 2015. Hypoxia Induces Production of L-2-Hydroxyglutarate. *Cell Metabolism*, 22, 304-311.
- INTLEKOFER, A. M., WANG, B., LIU, H., SHAH, H., CARMONA-FONTAINE, C., RUSTENBURG, A. S., SALAH, S., GUNNER, M. R., CHODERA, J. D., CROSS, J. R. & THOMPSON, C. B. 2017. L-2-Hydroxyglutarate production arises from noncanonical enzyme function at acidic pH. *Nature Chemical Biology*, 13, 494-500.
- IWAI, K., HASEGAWA, T., TAGUCHI, Y., MORIMATSU, F., SATO, K., NAKAMURA, Y., HIGASHI, A., KIDO, Y., NAKABO, Y. & OHTSUKI, K. 2005. Identification of Food-Derived Collagen Peptides in Human Blood after Oral Ingestion of Gelatin Hydrolysates. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 6531-6536.
- JASIM, S., ALAHDAB, F., AHMED, A. T., TAMHANE, S., PROKOP, L. J., NIPPOLDT, T. B. & MURAD, M. H. 2017. Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 56, 33-42.
- JHO, H.-D. & CARRAU, R. L. 1997. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients. 87, 44.
- JIANG, P., DU, W. & WU, M. 2014. Regulation of the pentose phosphate pathway in cancer. *Protein & Cell*, 5, 592-602.
- JIANG, S., ZHU, J., FENG, M., YAO, Y., DENG, K., XING, B., LIAN, W., WANG, R. & BAO, X. 2021. Clinical profiles of silent corticotroph adenomas compared with silent gonadotroph adenomas after adopting the 2017 WHO pituitary classification system. *Pituitary*, 24, 564-573.
- JIMÉNEZ, M. C., SUN, Q., SCHÜRKS, M., CHIUVE, S., HU, F. B., MANSON, J. E. & REXRODE, K. M. 2013. Low Dehydroepiandrosterone Sulfate is Associated With Increased Risk of Ischemic Stroke Among Women. *Stroke*, 44, 1784-1789.
- JOHNSON, C. H., IVANISEVIC, J. & SIUZDAK, G. 2016. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17, 451-459.
- KAMENICKÝ, P., MAIONE, L. & CHANSON, P. 2021. Cardiovascular complications of acromegaly. *Annales d'Endocrinologie*, 82, 206-209.
- KAMINSKI, R. M., MARINI, H., KIM, W.-J. & ROGAWSKI, M. A. 2005. Anticonvulsant Activity of Androsterone and Etiocholanolone. *Epilepsia*, 46, 819-827.
- KAMPMANN, J. D., HEAF, J. G., MOGENSEN, C. B., MICKLEY, H., WOLFF, D. L. & BRANDT, F. 2023. Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage 3–5 – results from KidDiCo. *BMC Nephrology*, 24, 17.
- KAPPAS, A., HELLMAN, L., FUKUSHIMA, D. K. & GALLAGHER, T. F. 1957. THE PYROGENIC EFFECT OF ETIOCHOLANOLONE. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 17, 451-454.
- KASUKI, L. & RAVEROT, G. 2020. Definition and diagnosis of aggressive pituitary tumors. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21, 203-208.
- KATO, M., INOSHITA, N., SUGIYAMA, T., TANI, Y., SHICHIRI, M., SANO, T., YAMADA, S. & HIRATA, Y. 2012. Differential expression of genes related to drug responsiveness between sparsely and densely granulated somatotroph adenomas. *Endocrine Journal*, 59, 221-228.

- KATZNELSON, L., KLEINBERG, D., VANCE, M. L., STRAVOU, S., PULASKI, K. J., SCHOENFELD, D. A., HAYDEN, D. L., WRIGHT, M. E., WOODBURN, C. J. & KLIBANSKI, A. 2001. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clinical Endocrinology*, 54, 183-188.
- KEENAN, D. M. & VELDHUIS, J. D. 2015. Pulsatility of Hypothalamo-Pituitary Hormones: A Challenge in Quantification. *Physiology*, 31, 34-50.
- KEY, T. J., APPLEBY, P. N., REEVES, G. K., TRAVIS, R. C., ALBERG, A. J., BARRICARTE, A., BERRINO, F., KROGH, V., SIERI, S., BRINTON, L. A., DORGAN, J. F., DOSSUS, L., DOWSETT, M., ELIASSEN, A. H., FORTNER, R. T., HANKINSON, S. E., HELZLSOUER, K. J., HOFFMAN, BOLTON, J., COMSTOCK, G. W., KAKS, R., KAHLE, L. L., MUTI, P., OVERVAD, K., PEETERS, P. H., RIBOLI, E., RINALDI, S., ROLLISON, D. E., STANCZYK, F. Z., TRICHOPOULOS, D., TWOROGGER, S. S. & VINEIS, P. 2013. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol*, 14, 1009-19.
- KHERA, M., CRAWFORD, D., MORALES, A., SALONIA, A. & MORGENTALER, A. 2014. A New Era of Testosterone and Prostate Cancer: From Physiology to Clinical Implications. *European Urology*, 65, 115-123.
- KISELJAK-VASSILIADIS, K., CARLSON, N. E., BORGES, M. T., KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B. K., LILLEHEI, K. O., KERR, J. M. & WIERMAN, M. E. 2015. Growth hormone tumor histological subtypes predict response to surgical and medical therapy. *Endocrine*, 49, 231-241.
- KNOSP, E., STEINER, E., KITZ, K. & MATULA, C. 1993. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*, 33, 610-7; discussion 617-8.
- KODA, S., HU, J., JU, X., SUN, G., SHAO, S., TANG, R.-X., ZHENG, K.-Y. & YAN, J. 2023. The role of glutamate receptors in the regulation of the tumor microenvironment. *Frontiers in Immunology*, 14, 1123841.
- KODAMA, M., OSHIKAWA, K., SHIMIZU, H., YOSHIOKA, S., TAKAHASHI, M., IZUMI, Y., BAMBA, T., TATEISHI, C., TOMONAGA, T., MATSUMOTO, M. & NAKAYAMA, K. I. 2020. A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer. *Nature Communications*, 11, 1320.
- KOTECHA, R., SAHGAL, A., RUBENS, M., DE SALLES, A., FARISELLI, L., POLLOCK, B. E., LEVIVIER, M., MA, L., PADDICK, I., REGIS, J., SHEEHAN, J., YOMO, S. & SUH, J. H. 2019. Stereotactic radiosurgery for non-functioning pituitary adenomas: meta-analysis and International Stereotactic Radiosurgery Society practice opinion. *Neuro-Oncology*, 22, 318-332.
- KOWALCHUK, R. O., TRIFILETTI, D. M., BROWN, P. D. & SHEEHAN, J. P. 2023. Contemporary radiotherapy and radiosurgery techniques for refractory pituitary adenomas. *Pituitary*, 26, 298-302.
- KRAUSS, S., HARBIG, T. A., RAPP, J., SCHAEFLE, T., FRANZ-WACHTEL, M., REETZ, L., ELSHERBINI, A. M. A., MACEK, B., GROND, S., LINK, H., NIESELT, K., KRISMER, B., PESCHEL, A. & HEILBRONNER, S. 2023. Horizontal Transfer of Bacteriocin Biosynthesis Genes Requires Metabolic Adaptation To Improve Compound Production and Cellular Fitness. *Microbiology Spectrum*, 11, e03176-22.
- KUMAR, A. & BACHHAWAT, A. K. 2012. Pyroglutamic acid: throwing light on a lightly studied metabolite. *Current Science*, 102, 288-297.
- KUSTERS, C. D. J., PAUL, K. C., ROMERO, T., SINSHEIMER, J. S. & RITZ, B. R. 2023. Among men, androgens are associated with a decrease in Alzheimer's disease risk. *Alzheimer's & Dementia*, 19, 3826-3834.

- LANGLOIS, F., LIM, D. S. T., VARLAMOV, E., YEDINAK, C. G., CETAS, J. S., MCCARTNEY, S., DOGAN, A. & FLESERIU, M. 2017. Clinical profile of silent growth hormone pituitary adenomas; higher recurrence rate compared to silent gonadotroph pituitary tumors, a large single center experience. *Endocrine*, 58, 528-534.
- LARKIN, S., REDDY, R., KARAVITAKI, N., CUDLIP, S., WASS, J. & ANSORGE, O. 2013. Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naïve patients with somatotroph adenomas. *European Journal of Endocrinology*, 168, 491-499.
- LASIO, G., FERROLI, P., FELISATI, G. & BROGGI, G. 2002. Image-guided endoscopic transnasal removal of recurrent pituitary adenomas. *Neurosurgery*, 51, 132-6; discussion 136-7.
- LAVRENTAKI, A., PALUZZI, A., WASS, J. A. H. & KARAVITAKI, N. 2017. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*, 20, 4-9.
- LEE, B. E., SUH, P. G. & KIM, J. I. 2021. O-GlcNAcylation in health and neurodegenerative diseases. *Exp Mol Med*, 53, 1674-1682.
- LEE, C. L., O'KANE, G. M., MASON, W. P., ZHANG, W.-J., SPILIOPOULOU, P., HANSEN, A. R., GRANT, R. C., KNOX, J. J., STOCKLEY, T. L., ZADEH, G. & CHEN, E. X. 2024. Circulating Oncometabolite 2-hydroxyglutarate as a Potential Biomarker for Isocitrate Dehydrogenase (IDH1/2) Mutant Cholangiocarcinoma. *Molecular Cancer Therapeutics*, 23, 394-399.
- LENDERS, N. F., MCCORMACK, A. I. & HO, K. K. Y. 2020. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Does gender matter in the management of acromegaly? *European Journal of Endocrinology*, 182, R67-R82.
- LENDERS, N. F., WILKINSON, A. C., WONG, S. J., SHEIN, T. T., HARVEY, R. J., INDER, W. J., EARLS, P. E. & MCCORMACK, A. I. 2021. Transcription factor immunohistochemistry in the diagnosis of pituitary tumours. *European Journal of Endocrinology*, 184, 891-901.
- LEROITH, D. & YAKAR, S. 2007. Mechanisms of Disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3, 302.
- LEVY, M. J. 2011. The Association of Pituitary Tumors and Headache. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 11, 164-170.
- LI, F., HE, X., YE, D., LIN, Y., YU, H., YAO, C., HUANG, L., ZHANG, J., WANG, F., XU, S., WU, X., LIU, L., YANG, C., SHI, J., HE, X., LIU, J., QU, Y., GUO, F., ZHAO, J., XU, W. & ZHAO, S. 2015. NADP(+)-IDH Mutations Promote Hypersuccinylation that Impairs Mitochondria Respiration and Induces Apoptosis Resistance. *Molecular Cell*, 60, 661-675.
- LI, F., SAMI, A., NORISTANI, H. N., SLATTERY, K., QIU, J., GROVES, T., WANG, S., VEERASAMMY, K., CHEN, Y. X., MORALES, J., HAYNES, P., SEHGAL, A., HE, Y., LI, S. & SONG, Y. 2020. Glial Metabolic Rewiring Promotes Axon Regeneration and Functional Recovery in the Central Nervous System. *Cell Metabolism*, 32, 767-785.e7.
- LIAO, S., LIANG, T., FANG, S., CASTAÑEDA, E. & SHAO, T.-C. 1973. Steroid Structure and Androgenic Activity: SPECIFICITIES INVOLVED IN THE RECEPTOR BINDING AND NUCLEAR RETENTION OF VARIOUS ANDROGENS. *Journal of Biological Chemistry*, 248, 6154-6162.
- LIBERTI, M. V. & LOCASALE, J. W. 2016. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci*, 41, 211-218.
- LIN, C.-H., CHUNG, M.-Y., CHEN, W.-B. & CHIEN, C.-H. 2007. Growth inhibitory effect of the human NIT2 gene and its allelic imbalance in cancers. *The FEBS Journal*, 274, 2946-2956.
- LIN, K., ZHANG, J., LIN, Y., PEI, Z. & WANG, S. 2022. Metabolic Characteristics and M2 Macrophage Infiltrates in Invasive Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 901884.

- LIN, Y., JIANG, X., SHEN, Y., LI, M., MA, H., XING, M. & LU, Y. 2009. Frequent mutations and amplifications of the PIK3CA gene in pituitary tumors. *Endocr Relat Cancer*, 16, 301-10.
- LISS, D. B., PADEN, M. S., SCHWARZ, E. S. & MULLINS, M. E. 2013. What is the clinical significance of 5-oxoproline (pyroglutamic acid) in high anion gap metabolic acidosis following paracetamol (acetaminophen) exposure? *Clinical Toxicology*, 51, 817-827.
- LIU, X., WANG, R., LI, M. & CHEN, G. 2021. Pituitary adenoma or pituitary neuroendocrine tumor: a narrative review of controversy and perspective. *Translational Cancer Research*, 10, 1916-1920.
- LIVSHITS, G., MACGREGOR, A. J., GIEGER, C., MALKIN, I., MOAYYERI, A., GRALLERT, H., EMENY, R. T., SPECTOR, T., KASTENMÜLLER, G. & WILLIAMS, F. M. K. 2015. An omics investigation into chronic widespread musculoskeletal pain reveals epiandrosterone sulfate as a potential biomarker. *PAIN*, 156, 1845-1851.
- LLOYD, R. V., OSAMURA, R. Y., KLÖPPEL, G. & ROSAI, J. 2017. WHO classification of tumours of the pituitary In: LLOYD, R. V., OSAMURA, R. Y., KLÖPPEL, G. N. & ROSAI, J. (eds.) *World Health Organization Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th edn. IARC*. Lyon, France; 2017; 11-64: International Agency for Research on Cancer.
- LOBO, R. A., KLETZKY, O. A., KAPTEIN, E. M. & GOEBELSMANN, U. 1980. Prolactin modulation of dehydroepiandrosterone sulfate secretion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 138, 632-636.
- LOPES, M. B. S. 2017. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol*, 134, 521-535.
- LU, M., FLANAGAN, J. U., LANGLEY, R. J., HAY, M. P. & PERRY, J. K. 2019. Targeting growth hormone function: strategies and therapeutic applications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 4, 3.
- M. GAGNÉ, L., BOULAY, K., TOPISIROVIC, I., HUOT, M.-É. & MALLETT, F. A. 2017. Oncogenic Activities of IDH1/2 Mutations: From Epigenetics to Cellular Signaling. *Trends in Cell Biology*, 27, 738-752.
- MAIONE, L., BRUE, T., BECKERS, A., DELEMER, B., PETROSSIANS, P., BORSON-CHAZOT, F., CHABRE, O., FRANÇOIS, P., BERTHERAT, J., CORTET-RUDELLI, C., CHANSON, P. & GROUP, F. T. F. A. R. 2017. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *European Journal of Endocrinology*, 176, 645-655.
- MAJZOU, J. A. 2006. Corticotropin-releasing hormone physiology. *European Journal of Endocrinology eur j endocrinol*, 155, S71-S76.
- MANCINI, T., CASANUEVA, F. F. & GIUSTINA, A. 2008. Hyperprolactinemia and Prolactinomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 37, 67-99.
- MARESCAU, B., NAGELS, G., POSSEMIERS, I., DE BROE, M. E., BECAUS, I., BILLIOUW, J.-M., LORNOY, W. & DE DEYN, P. P. 1997. Guanidino compounds in serum and urine of nondialyzed patients with chronic renal insufficiency. *Metabolism*, 46, 1024-1031.
- MARRERO-RODRÍGUEZ, D., TANIGUCHI-PONCIANO, K., KERBEL, J., CANO-ZARAGOZA, A., REMBA-SHAPIO, I., SILVA-ROMÁN, G., VELA-PATÍÑO, S., ANDONEGUI-ELGUERA, S., VALENZUELA-PEREZ, A. & MERCADO, M. 2023. The hallmarks of cancer... in pituitary tumors? *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 24, 177-190.
- MASSMAN, L. J., PERECKAS, M., ZWAGERMAN, N. T. & OLIVIER-VAN STICHELEN, S. 2021. O-GlcNAcylation Is Essential for Rapid Pomc Expression and Cell Proliferation in Corticotrophic Tumor Cells. *Endocrinology*, 162.
- MCBRAYER, S. K., MAYERS, J. R., DINATALE, G. J., SHI, D. D., KHANAL, J., CHAKRABORTY, A. A., SAROSIEK, K. A., BRIGGS, K. J., ROBBINS, A. K., SEWASTIANIK, T., SHAREEF, S. J., OLENCHOCK, B. A., PARKER, S. J., TATEISHI, K., SPINELLI, J. B., ISLAM, M., HAIGIS, M. C., LOOPER, R. E., LIGON, K. L., BERNSTEIN, B. E., CARRASCO, R. D., CAHILL, D. P., ASARA, J.

- M., METALLO, C. M., YENNAWAR, N. H., VANDER HEIDEN, M. G. & KAE LIN, W. G., JR. 2018. Transaminase Inhibition by 2-Hydroxyglutarate Impairs Glutamate Biosynthesis and Redox Homeostasis in Glioma. *Cell*, 175, 101-116.e25.
- MCCORMACK, A., OLAF, M. D., STEPHAN, P., VERA, P., JACQUELINE, T., GERALD, R., PIA, B., ALICIA, H.-D., GUILLAUME, A., LEON, B., MARIE, B.-L., KATARINA, B., ISMENE, B., FABRICE, B., DAMIEN, B., OSCAR, B., MARIANA, C., PHILIPPE, C., FREDERIC, C., FILIPPO, C., OLIVIER, C., PHILIPPE, C., EMANUEL, C., LUCIE, C., CHRISTINE, C., LISE, C., GUILLEM, C., MIGUEL, D., BRIGITTE, D., RACHEL, D., TIMO, D., TINA, D., BRITT EDEN, E., MARCO, F.-F., SCHILLO, F., CYRIL, G., YONA, G., SUSANA MALLEA, G., GIOVANNA, M., MARK, G., ANTHONY, H., DAVID, H., CLAIRE, H., HOVING, E. W., CHARLOTTE, H., ATSUHIRO, I., MARIE-LISE, J.-R., GUDMUNDUR, J., JENS OTTO LUNDE, J., CHRISTEL, J., JAN, K., MARTA, K., IVANA, K., DELPHINE, L.-C., HELENE, L., EDWARD, L., MARCO, L., DOMINIQUE, M., CLAUDIO, M., OLINDA CASTRO, M., TANIA LONGO, M., ALEXANDER, M., NATHALIE, B., SEBASTIAN, N., JOHN, N.-P., BELÉN, P.-B., LEON, D. O., OSKAR, R., MARTA, R., MARTIN, R., JEAN-LOUIS, S., AKIRA, S., LUIS, V. S., LUC, T., MIKLOS, T., TAKESHI, U., ZAUZSANNA, V., GREISA, V., BEN, W. & MARIA CHIARA, Z. 2018. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *European Journal of Endocrinology*, 178, 265-276.
- MEIJ, B. P., LOPES, M.-B. S., ELLEGALA, D. B., ALDEN, T. D. & LAWS, E. R. 2002. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *Journal of Neurosurgery*, 96, 195-208.
- MELMED, S. 2006. Acromegaly. *New England Journal of Medicine*, 355, 2558-2573.
- MELMED, S. 2015. Pituitary Tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 44, 1-9.
- MELMED, S. 2020. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *New England Journal of Medicine*, 382, 937-950.
- MELMED, S., BRONSTEIN, M. D., CHANSON, P., KLIBANSKI, A., CASANUEVA, F. F., WASS, J. A. H., STRASBURGER, C. J., LUGER, A., CLEMMONS, D. R. & GIUSTINA, A. 2018. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nature Reviews Endocrinology*, 14, 552-561.
- MELMED, S., CASANUEVA, F. F., HOFFMAN, A. R., KLEINBERG, D. L., MONTORI, V. M., SCHLECHTE, J. A. & WASS, J. A. H. 2011. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96, 273-288.
- MELMED, S., KAISER, U. B., LOPES, M. B., BERTHERAT, J., SYRO, L. V., RAVEROT, G., REINCKE, M., JOHANSSON, G., BECKERS, A., FLESERIU, M., GIUSTINA, A., WASS, J. A. H. & HO, K. K. Y. 2022. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocrine Reviews*, 43, 1003-1037.
- METE, O., CINTOSUN, A., PRESSMAN, I. & ASA, S. L. 2018. Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophysial tumors. *Modern Pathology*, 31, 900-909.
- MICKO, A. S. G., WÖHRER, A., WOLFSBERGER, S. & KNOSP, E. 2015. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *Journal of Neurosurgery JNS*, 122, 803-811.
- MILLER, W. L. & AUCHUS, R. J. 2019. The “backdoor pathway” of androgen synthesis in human male sexual development. *PLOS Biology*, 17, e3000198.
- MINNITI, G. & FLICKINGER, J. 2019. The risk/benefit ratio of radiotherapy in pituitary tumors. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33, 101269.
- MOHAMMAD, M. A., HADSELL, D. L. & HAYMOND, M. W. 2012. Gene regulation of UDP-galactose synthesis and transport: potential rate-limiting processes in initiation of milk

- production in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 303, E365-E376.
- MOLITCH, M. E. 2008. Nonfunctioning Pituitary Tumors and Pituitary Incidentalomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 37, 151-171.
- MOLITCH, M. E. 2014. Chapter 12 - Nonfunctioning pituitary tumors. In: FLIERS, E., KORBONITS, M. & ROMIJN, J. A. (eds.) *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier.
- MOLITCH, M. E. 2017. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas*. *JAMA*, 317, 516-524.
- MORIA, Y., KORTBAWI, R., EL-ASMAR, N. & ARAFAH, B. M. 2019. Increased androgen secretion in patients with prolactinomas: the impact of altered HPA function. *Pituitary*, 22, 170-178.
- MUELLER, J. W., GILLIGAN, L. C., IDKOWIAK, J., ARLT, W. & FOSTER, P. A. 2015. The Regulation of Steroid Action by Sulfation and Desulfation. *Endocrine Reviews*, 36, 526-563.
- MUKHERJEE, A., MURRAY, R. D., COLUMB, B., GLEESON, H. K. & SHALET, S. M. 2003. Acquired prolactin deficiency indicates severe hypopituitarism in patients with disease of the hypothalamic-pituitary axis. *Clinical Endocrinology*, 59, 743-748.
- MULLUR, R., LIU, Y.-Y. & BRENT, G. A. 2014. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiological Reviews*, 94, 355-382.
- MURAT, C. B., BRAGA, P. B., FORTES, M. A., BRONSTEIN, M. D., CORRÊA-GIANNELLA, M. L. & GIORGI, R. R. 2012. Mutation and genomic amplification of the PIK3CA proto-oncogene in pituitary adenomas. *Braz J Med Biol Res*, 45, 851-5.
- NAKAGAWA, M., YAMAGUCHI, M., ENDO, M., MACHIDA, Y., HATTORI, A., TANZAWA, F., TSUTSUMI, S., KITABAYASHI, I., KAWAI, A. & NAKATANI, F. 2022. Clinical usefulness of 2-hydroxyglutarate as a biomarker in IDH-mutant chondrosarcoma. *J Bone Oncol*, 34, 100430.
- NASRALLAH, M. P. & ARAFAH, B. M. 2003. The Value of Dehydroepiandrosterone Sulfate Measurements in the Assessment of Adrenal Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88, 5293-5298.
- NEWMAN, S. A., TURBIN, R. E., BODACH, M. E., TUMIALAN, L. M., OYESIKU, N. M., LITVACK, Z., ZADA, G., PATIL, C. G. & AGHI, M. K. 2016. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Pretreatment Ophthalmology Evaluation in Patients With Suspected Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*, 79, E530-E532.
- NEWSHOLME, P., DINIZ, V. L. S., DODD, G. T. & CRUZAT, V. 2022. Glutamine metabolism and optimal immune and CNS function. *Proceedings of the Nutrition Society*, 82, 22-31.
- NEWSHOLME, P., LIMA, M. M., PROCOPIO, J., PITHON-CURI, T. C., DOI, S. Q., BAZOTTE, R. B. & CURI, R. 2003. Glutamine and glutamate as vital metabolites. *Braz J Med Biol Res*, 36, 153-63.
- NG, S., MESSERER, M., ENGELHARDT, J., BRUNEAU, M., CORNELIUS, J. F., CAVALLO, L. M., COSSU, G., FROELICH, S., MELING, T. R., PARASKEVOPOULOS, D., SCHROEDER, H. W. S., TATAGIBA, M., ZAZPE, I., BERHOUMA, M., DANIEL, R. T., LAWS, E. R., KNOSP, E., BUCHFELDER, M., DUFOUR, H., GAILLARD, S., JACQUESSON, T. & JOUANNEAU, E. 2021. Aggressive pituitary neuroendocrine tumors: current practices, controversies, and perspectives, on behalf of the EANS skull base section. *Acta Neurochirurgica*, 163, 3131-3142.
- NI, R., LI, Z., LI, L., PENG, D., MING, Y., LI, L. & LIU, Y. 2023. Rethinking glutamine metabolism and the regulation of glutamine addiction by oncogenes in cancer. *Frontiers in Oncology*, 13, 1143798.

- NIEMAN, L. K. 2018. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 47, 259-273.
- NISHIO, R., TAKESHITA, A., UCHIDA, T., HERAI, T., SAKAMOTO, K., SHIMIZU, Y., ARAI, M., TATSUSHIMA, K., FUKUHARA, N., OKADA, M., NISHIOKA, H., YAMADA, S., KOIBUCHI, N., WATADA, H. & TAKEUCHI, Y. 2021. GH-induced LH hyporesponsiveness as a potential mechanism for hypogonadism in male patients with acromegaly. *Endocrine Journal*, 68, 953-968.
- NISHIOKA, H. 2023. Aggressive pituitary tumors (PitNETs). *Endocr J*, 70, 241-248.
- NISHIOKA, H., INOSHITA, N., METE, O., ASA, S. L., HAYASHI, K., TAKESHITA, A., FUKUHARA, N., YAMAGUCHI-OKADA, M., TAKEUCHI, Y. & YAMADA, S. 2015. The Complementary Role of Transcription Factors in the Accurate Diagnosis of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Endocrine Pathology*, 26, 349-355.
- NOMIKOS, P., BUCHFELDER, M. & FAHLBUSCH, R. 2005. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *European Journal of Endocrinology*, 152, 379-387.
- NOMIKOS, P., LADAR, C., FAHLBUSCH, R. & BUCHFELDER, M. 2004. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas – a study on 721 patients. *Acta Neurochirurgica*, 146, 27-35.
- NOORDAM, C., DHIR, V., MCNELIS, J. C., SCHLERETH, F., HANLEY, N. A., KRONE, N., SMEITINK, J. A., SMEETS, R., SWEEP, F. C. G. J., GRINTEN, H. L. C.-V. D. & ARLT, W. 2009. Inactivating PAPSS2 Mutations in a Patient with Premature Pubarche. *New England Journal of Medicine*, 360, 2310-2318.
- NTALI, G., CAPATINA, C., FAZAL-SANDERSON, V., BYRNE, J. V., CUDLIP, S., GROSSMAN, A. B., WASS, J. A. H. & KARAVITAKI, N. 2016. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up. *European Journal of Endocrinology*, 174, 137-145.
- NTALI, G., CAPATINA, C., GROSSMAN, A. & KARAVITAKI, N. 2014. Clinical review: Functioning gonadotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 99, 4423-33.
- OCHIAI, Y., INOSHITA, N., IIZUKA, T., NISHIOKA, H., YAMADA, S., KITAGAWA, M. & HOTEYA, S. 2020. Clinicopathological features of colorectal polyps and risk of colorectal cancer in acromegaly. *European Journal of Endocrinology*, 182, 313-318.
- OH, J. S., KIM, H. J., HANN, H. J., KANG, T. U., KIM, D. S., KANG, M. J., LEE, J. Y., SHIM, J. J., LEE, M. R. & AHN, H. S. 2021. Incidence, mortality, and cardiovascular diseases in pituitary adenoma in Korea: a nationwide population-based study. *Pituitary*, 24, 38-47.
- OHARA, H., ICHIKAWA, S., MATSUMOTO, H., AKIYAMA, M., FUJIMOTO, N., KOBAYASHI, T. & TAJIMA, S. 2010a. Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts. *The Journal of Dermatology*, 37, 330-338.
- OHARA, H., IIDA, H., ITO, K., TAKEUCHI, Y. & NOMURA, Y. 2010b. Effects of Pro-Hyp, a Collagen Hydrolysate-Derived Peptide, on Hyaluronic Acid Synthesis Using in Vitro Cultured Synovium Cells and Oral Ingestion of Collagen Hydrolysates in a Guinea Pig Model of Osteoarthritis. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 74, 2096-2099.
- OKLU, R., DEIPOLYI, A. R., WICKY, S., ERGUL, E., DEIK, A. A., CHEN, J. W., HIRSCH, J. A., WOJTKIEWICZ, G. R. & CLISH, C. B. 2014. Identification of small compound biomarkers of pituitary adenoma: a bilateral inferior petrosal sinus sampling study. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 6, 541-546.
- OLSSON, D. S., NILSSON, A. G., JOHANSSON, G., TRIMPOU, P., BRYNGELSSON, I.-L. & ANDERSSON, E. 2015. Excess Mortality in Women and Young Adults With Nonfunctioning Pituitary Adenoma: A Swedish Nationwide Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100, 2651-2658.

- ORENTREICH, N., BRIND, J. L., RIZER, R. L. & VOGELMAN, J. H. 1984. Age Changes and Sex Differences in Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate Concentrations throughout Adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 59, 551-555.
- OSTROM, Q. T., PRICE, M., NEFF, C., CIOFFI, G., WAITE, K. A., KRUCHKO, C. & BARNHOLTZ-SLOAN, J. S. 2023. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016—2020. *Neuro-Oncology*, 25, iv1-iv99.
- OYOLA, M. G. & HANDA, R. J. 2017. Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*, 20, 476-494.
- PABON, J. E., LI, X., LEI, Z. M., SANFILIPPO, J. S., YUSSMAN, M. A. & RAO, C. V. 1996. Novel presence of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors in human adrenal glands. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81, 2397-2400.
- PAGLIA, G., DEL GRECO, F. M., SIGURDSSON, B. B., RAINER, J., VOLANI, C., HICKS, A. A., PRAMSTALLER, P. P. & SMARASON, S. V. 2018. Influence of collection tubes during quantitative targeted metabolomics studies in human blood samples. *Clinica Chimica Acta*, 486, 320-328.
- PALA, A., KNOLL, A., SCHNEIDER, M., ETZRODT-WALTER, G., KARPEL-MASSLER, G., WIRTZ, C. R. & HLAVAC, M. 2022. The Benefit of Intraoperative Magnetic Resonance Imaging in Endoscopic and Microscopic Transsphenoidal Resection of Recurrent Pituitary Adenomas. *Current Oncology*, 29, 392-401.
- PALUZZI, A., FERNANDEZ-MIRANDA, J. C., TONYA STEFKO, S., CHALLINOR, S., SNYDERMAN, C. H. & GARDNER, P. A. 2014. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: a series of 555 patients. *Pituitary*, 17, 307-319.
- PANEQUE, A., FORTUS, H., ZHENG, J., WERLEN, G. & JACINTO, E. 2023. The Hexosamine Biosynthesis Pathway: Regulation and Function. *Genes (Basel)*, 14, 933.
- PARK, J., SHIN, Y., KIM, T. H., KIM, D.-H. & LEE, A. 2019. Urinary Metabolites as Biomarkers for Diagnosis of Breast Cancer: A Preliminary Study. *J Breast Dis*, 7, 44-51.
- PARK, S. H., KU, C. R., MOON, J. H., KIM, E. H., KIM, S. H. & LEE, E. J. 2017. Age- and Sex-Specific Differences as Predictors of Surgical Remission Among Patients With Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103, 909-916.
- PAVLOVA, N. N., ZHU, J. & THOMPSON, C. B. 2022. The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging. *Cell Metabolism*, 34, 355-377.
- PEIXE, C., ALEXANDRE, M. I., GOMES, A. R., NOBRE, E., SILVA, A. L., OLIVEIRA, T., LÓPEZ-PRESA, D., FARIA, C. C., MIGUENS, J., BUGALHO, M. J. & MARQUES, P. 2023. Usefulness of a clinicopathological classification in predicting treatment-related outcomes and multimodal therapeutic approaches in pituitary adenoma patients: retrospective analysis on a Portuguese cohort of 129 patients from a tertiary pituitary center. *Pituitary*, 26, 352-363.
- PENG, S., CHEN, H., CHEN, L., YANG, G., LIU, J., CHENG, X. & TANG, Y. 2022. Beyond Isocitrate Dehydrogenase Mutations: Emerging Mechanisms for the Accumulation of the Oncometabolite 2-Hydroxyglutarate. *Chemical Research in Toxicology*, 35, 115-124.
- PERALBO-MOLINA, Á., SOLÀ-SANTOS, P., PERERA-LLUNA, A. & CHICANO-GÁLVEZ, E. 2023. Data Processing and Analysis in Mass Spectrometry-Based Metabolomics. In: GONZÁLEZ-DOMÍNGUEZ, R. (ed.) *Mass Spectrometry for Metabolomics*. New York, NY: Springer US.
- PEREZ-CASTRO, C., RENNER, U., HAEDO, M. R., STALLA, G. K. & ARZT, E. 2012. Cellular and Molecular Specificity of Pituitary Gland Physiology. *Physiological Reviews*, 92, 1-38.
- PERSANI, L. 2012. Central Hypothyroidism: Pathogenic, Diagnostic, and Therapeutic Challenges. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97, 3068-3078.

- PERTICONE, F., PIGLIARU, F., MARIOTTI, S., DEIANA, L., FURLANI, L., MORTINI, P. & LOSA, M. 2015. Is the Incidence of Differentiated Thyroid Cancer Increased in Patients with Thyrotropin-Secreting Adenomas? Report of Three Cases from a Large Consecutive Series. *Thyroid*, 25, 417-424.
- PETERSENN, S., FLESERIU, M., CASANUEVA, F. F., GIUSTINA, A., BIERMASZ, N., BILLER, B. M. K., BRONSTEIN, M., CHANSON, P., FUKUOKA, H., GADELHA, M., GREENMAN, Y., GURNELL, M., HO, K. K. Y., HONEGGER, J., IOACHIMESCU, A. G., KAISER, U. B., KARAVITAKI, N., KATZNELSON, L., LODISH, M., MAITER, D., MARCUS, H. J., MCCORMACK, A., MOLITCH, M., MUIR, C. A., NEGGERS, S., PEREIRA, A. M., PIVONELLO, R., POST, K., RAVERO, G., SALVATORI, R., SAMSON, S. L., SHIMON, I., SPENCER-SEGAL, J., VILA, G., WASS, J. & MELMED, S. 2023. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nature Reviews Endocrinology*, 19, 722-740.
- PEZZATTI, J., BOCCARD, J., CODESIDO, S., GAGNEBIN, Y., JOSHI, A., PICARD, D., GONZÁLEZ-RUIZ, V. & RUDAZ, S. 2020. Implementation of liquid chromatography–high resolution mass spectrometry methods for untargeted metabolomic analyses of biological samples: A tutorial. *Analytica Chimica Acta*, 1105, 28-44.
- PHAM, K., HANAFORD, A. R., POORE, B. A., MAXWELL, M. J., SWEENEY, H., PARTHASARATHY, A., ALT, J., RAIS, R., SLUSHER, B. S., EBERHART, C. G. & RAABE, E. H. 2022. Comprehensive Metabolic Profiling of MYC-Amplified Medulloblastoma Tumors Reveals Key Dependencies on Amino Acid, Tricarboxylic Acid and Hexosamine Pathways. *Cancers*, 14, 1311.
- PHOOMAK, C., VAETEEWOOTACHARN, K., SILSIRIVANIT, A., SAENGBOONMEE, C., SEUBWAI, W., SAWANYAWISUTH, K., WONGKHAM, C. & WONGKHAM, S. 2017. High glucose levels boost the aggressiveness of highly metastatic cholangiocarcinoma cells via O-GlcNAcylation. *Scientific Reports*, 7, 43842.
- PÎNZARIU, O. & GEORGESCU, C. E. 2023. Metabolomics in acromegaly: a systematic review. *Journal of Investigative Medicine*, 71, 634-645.
- PIVONELLO, R., AURIEMMA, R. S., GRASSO, L. F. S., PIVONELLO, C., SIMEOLI, C., PATALANO, R., GALDIERO, M. & COLAO, A. 2017. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*, 20, 46-62.
- PIVONELLO, R., ISIDORI, A. M., DE MARTINO, M. C., NEWELL-PRICE, J., BILLER, B. M. K. & COLAO, A. 2016. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4, 611-629.
- PIZZATO, E. C., FILONZI, M., ROSA, H. S. D. & DE BAIRROS, A. V. 2017. Pretreatment of different biological matrices for exogenous testosterone analysis: a review. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 27, 641-656.
- PLAITAKIS, A., KALEF-EZRA, E., KOTZAMANI, D., ZAGANAS, I. & SPANAKI, C. 2017. The Glutamate Dehydrogenase Pathway and Its Roles in Cell and Tissue Biology in Health and Disease. *Biology*, 6, 11.
- POTORAC, I., PETROSSIANS, P., DALY, A. F., ALEXOPOULOU, O., BOROT, S., SAHNOUN-FATHALLAH, M., CASTINETTI, F., DEVUYST, F., JAFFRAIN-REA, M.-L., BRIET, C., LUCA, F., LAPOIRIE, M., ZOICAS, F., SIMONEAU, I., DIALLO, A. M., MUHAMMAD, A., KELESTIMUR, F., NAZZARI, E., CENTENO, R. G., WEBB, S. M., NUNES, M.-L., HANA, V., PASCAL-VIGNERON, V., ILOVAYSKAYA, I., NASYBULLINA, F., ACHIR, S., FERONE, D., NEGGERS, S. J. C. M. M., DELEMER, B., PETIT, J.-M., SCHÖFL, C., RAVERO, G., GOICHOT, B., RODIEN, P., CORVILAIN, B., BRUE, T., SCHILLO, F., TSHIBANDA, L., MAITER, D., BONNEVILLE, J.-F. & BECKERS, A. 2016. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocrine-Related Cancer*, 23, 871-881.

- PRATHEESH, R., RAJARATNAM, S., PRABHU, K., MANI, S. E., CHACKO, G. & CHACKO, A. G. 2013. The current role of transcranial surgery in the management of pituitary adenomas. *Pituitary*, 16, 419-434.
- PRICE, M. J., NGUYEN, A. D., BYEMERWA, J. K., FLOWERS, J., BAËTA, C. D. & GOODWIN, C. R. 2023. UDP-glucose dehydrogenase (UGDH) in clinical oncology and cancer biology. *Oncotarget*, 14, 843-857.
- PRINCIPE, M., CHANAL, M., ILIE, M. D., ZIVEREC, A., VASILJEVIC, A., JOUANNEAU, E., HENNINO, A., RAVEROT, G. & BERTOLINO, P. 2020. Immune Landscape of Pituitary Tumors Reveals Association Between Macrophages and Gonadotroph Tumor Invasion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105, 3459-3473.
- QUINKLER, M., PETROFF, D., KNAPPE, U. J., SCHOPOHL, J., TÖNJES, A. & SCHMID, S. M. 2020. Medical Therapy of Acromegaly in Germany 2019 – Data from the German Acromegaly Registry. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 129, 216-223.
- RAAPPANA, A., KOIVUKANGAS, J., EBELING, T. & PIRILA, T. 2010. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 4268-75.
- RADFORD, D. J., WANG, K., MCNELIS, J. C., TAYLOR, A. E., HECHENBERGER, G., HOFMANN, J., CHAHAL, H., ARLT, W. & LORD, J. M. 2010. Dehydroepiandrosterone Sulfate Directly Activates Protein Kinase C- β to Increase Human Neutrophil Superoxide Generation. *Molecular Endocrinology*, 24, 813-821.
- RAGNARSSON, O., OLSSON, D. S., PAPAKOKKINO, E., CHANTZICHRISTOS, D., DAHLQVIST, P., SEGERSTEDT, E., OLSSON, T., PETERSSON, M., BERINDER, K., BENSING, S., HÖYBYE, C., EDÉN-ENGSTRÖM, B., BURMAN, P., BONELLI, L., FOLLIN, C., PETRANEK, D., ERFURTH, E. M., WAHLBERG, J., EKMAN, B., ÅKERMANN, A.-K., SCHWARCZ, E., BRYNGELSSON, I.-L. & JOHANNSSON, G. 2019. Overall and Disease-Specific Mortality in Patients With Cushing Disease: A Swedish Nationwide Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104, 2375-2384.
- RANKE, M. B. & WIT, J. M. 2018. Growth hormone — past, present and future. *Nature Reviews Endocrinology*, 14, 285.
- RAVEROT, G., BURMAN, P., MCCORMACK, A., HEANEY, A., PETERSENN, S., POPOVIC, V., TROUILLAS, J. & DEKKERS, O. M. 2018. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *European Journal of Endocrinology*, 178, G1-G24.
- RAVEROT, G., DANTONY, E., BEAUVY, J., VASILJEVIC, A., MIKOLASEK, S., BORSON-CHAZOT, F., JOUANNEAU, E., ROY, P. & TROUILLAS, J. 2017. Risk of Recurrence in Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study Using a Five-Tiered Classification. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102, 3368-3374.
- RAVEROT, G., ILIE, M. D., LASOLLE, H., AMODRU, V., TROUILLAS, J., CASTINETTI, F. & BRUE, T. 2021. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Nature Reviews Endocrinology*, 17, 671-684.
- REED, M. J., PUROHIT, A., WOO, L. W. L., NEWMAN, S. P. & POTTER, B. V. L. 2005. Steroid Sulfatase: Molecular Biology, Regulation, and Inhibition. *Endocrine Reviews*, 26, 171-202.
- REITMAN, Z. J., JIN, G., KAROLY, E. D., SPASOJEVIC, I., YANG, J., KINZLER, K. W., HE, Y., BIGNER, D. D., VOGELSTEIN, B. & YAN, H. 2011. Profiling the effects of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations on the cellular metabolome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 3270-3275.
- RICK, J., JAHANGIRI, A., FLANIGAN, P. M., CHANDRA, A., KUNWAR, S., BLEVINS, L. & AGHI, M. K. 2019. Growth hormone and prolactin-staining tumors causing acromegaly: a retrospective review of clinical presentations and surgical outcomes. *Journal of Neurosurgery*, 131, 147-153.

- RINDI, G., KLIMSTRA, D. S., ABEDI-ARDEKANI, B., ASA, S. L., BOSMAN, F. T., BRAMBILLA, E., BUSAM, K. J., DE KRIJGER, R. R., DIETEL, M., EL-NAGGAR, A. K., FERNANDEZ-CUESTA, L., KLÖPPEL, G., MCCLUGGAGE, W. G., MOCH, H., OHGAKI, H., RAKHA, E. A., REED, N. S., ROUS, B. A., SASANO, H., SCARPA, A., SCOAZEC, J.-Y., TRAVIS, W. D., TALLINI, G., TROUILLAS, J., VAN KRIEKEN, J. H. & CREE, I. A. 2018. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathology*, 31, 1770-1786.
- ROBERTS, L. D., SOUZA, A. L., GERSZTEN, R. E. & CLISH, C. B. 2012. Targeted Metabolomics. *Current Protocols in Molecular Biology*, 98, 30.2.1-30.2.24.
- ROGERS, A., KARAVITAKI, N. & WASS, J. A. H. 2014. Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. *BMJ : British Medical Journal*, 349, g5390.
- RUSETSKA, N., KOBER, P., KRÓL, S. K., BORESOWICZ, J., MAKSYMOWICZ, M., KUNICKI, J., BONICKI, W. & BUJKO, M. 2021. Invasive and Noninvasive Nonfunctioning Gonadotroph Pituitary Tumors Differ in DNA Methylation Level of LINE-1 Repetitive Elements. *Journal of Clinical Medicine*, 10, 560.
- SAEGER, W. & KOCH, A. 2021. Clinical Implications of the New WHO Classification 2017 for Pituitary Tumors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 129, 146-156.
- SAEGER, W., LUDECKE, D. K., BUCHFELDER, M., FAHLBUSCH, R., QUABBE, H. J. & PETERSENN, S. 2007. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol*, 156, 203-16.
- SAHAKIAN, N., APPAY, R., RESSEGUIER, N., GAILLON, T., PIAZZOLA, C., LAURE, C., FIGARELLA-BRANGER, D., RÉGIS, J., CASTINETTI, F., BRUE, T., DUFOUR, H. & CUNY, T. 2022. Real-life clinical impact of a five-tiered classification of pituitary tumors. *European Journal of Endocrinology*, 187, 893-904.
- SALENAVE, S., BRIET, C., CHANSON, P., BONNEVILLE, J.-F. & LAWS, E. R. 2015. Pituitary Apoplexy. *Endocrine Reviews*, 36, 622-645.
- SAPOCHNIK, M., HAEDO, M. R., FUERTES, M., AJLER, P., CARRIZO, G., CERVIO, A., SEVLEVER, G., STALLA, G. K. & ARZT, E. 2017. Autocrine IL-6 mediates pituitary tumor senescence. *Oncotarget*, 8, 4690-4702.
- SARVIN, B., LAGZIEL, S., SARVIN, N., MUKHA, D., KUMAR, P., AIZENSSTEIN, E. & SHLOMI, T. 2020. Fast and sensitive flow-injection mass spectrometry metabolomics by analyzing sample-specific ion distributions. *Nature Communications*, 11, 3186.
- SATO, K., JIMI, S. & KUSUBATA, M. 2019. Generation of bioactive prolyl-hydroxyproline (Pro-Hyp) by oral administration of collagen hydrolysate and degradation of endogenous collagen. *International Journal of Food Science & Technology*, 54, 1976-1980.
- SCHEITHAUER, B. W., KOVACS, K. T., LAWS, E. R. & RANDALL, R. V. 1986. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *Journal of Neurosurgery*, 65, 733-744.
- SCHRIMPE-RUTLEDGE, A. C., CODREANU, S. G., SHERROD, S. D. & MCLEAN, J. A. 2016. Untargeted Metabolomics Strategies—Challenges and Emerging Directions. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 27, 1897-1905.
- SHARPE, M. A., IJARE, O. B., BASKIN, D. S., BASKIN, A. M., BASKIN, B. N. & PICHUMANI, K. 2021. The Leloir Cycle in Glioblastoma: Galactose Scavenging and Metabolic Remodeling. *Cancers*, 13, 1815.
- SHELAR, S., SHIM, E.-H., BRINKLEY, G. J., KUNDU, A., CAROBBIO, F., POSTON, T., TAN, J., PAREKH, V., BENSON, D., CROSSMAN, D. K., BUCKHAULTS, P. J., RAKHEJA, D., KIRKMAN, R., SATO, Y., OGAWA, S., DUTTA, S., VELU, S. E., EMBERLEY, E., PAN, A., CHEN, J., HUANG, T., ABSHER, D., BECKER, A., KUNICK, C. & SUDARSHAN, S. 2018.

- Biochemical and Epigenetic Insights into L-2-Hydroxyglutarate, a Potential Therapeutic Target in Renal Cancer. *Clinical Cancer Research*, 24, 6433-6446.
- SHERLOCK, M., AYUK, J., TOMLINSON, J. W., TOOGOOD, A. A., ARAGON-ALONSO, A., SHEPPARD, M. C., BATES, A. S. & STEWART, P. M. 2010. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev*, 31, 301-42.
- SHIGEMURA, Y., IWAI, K., MORIMATSU, F., IWAMOTO, T., MORI, T., ODA, C., TAIRA, T., PARK, E. Y., NAKAMURA, Y. & SATO, K. 2009. Effect of Prolyl-hydroxyproline (Pro-Hyp), a Food-Derived Collagen Peptide in Human Blood, on Growth of Fibroblasts from Mouse Skin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 444-449.
- SHIHAN, M., KIRCH, U. & SCHEINER-BOBIS, G. 2013. Dehydroepiandrosterone sulfate mediates activation of transcription factors CREB and ATF-1 via a Gα11-coupled receptor in the spermatogenic cell line GC-2. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1833, 3064-3075.
- SHIMADA, K., MITAMURA, K. & HIGASHI, T. 2001. Gas chromatography and high-performance liquid chromatography of natural steroids. *Journal of Chromatography A*, 935, 141-172.
- SHUFELT, C., BRETSKY, P., ALMEIDA, C. M., JOHNSON, B. D., SHAW, L. J., AZZIZ, R., BRAUNSTEIN, G. D., PEPINE, C. J., BITTNER, V., VIDO, D. A., STANCZYK, F. Z. & BAIREY MERZ, C. N. 2010. DHEA-S Levels and Cardiovascular Disease Mortality in Postmenopausal Women: Results from the National Institutes of Health—National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95, 4985-4992.
- SLAGBOOM, T. N. A., VAN BUNDEREN, C. C., DE VRIES, R., BISSCHOP, P. H. & DRENT, M. L. 2023. Prevalence of clinical signs, symptoms and comorbidities at diagnosis of acromegaly: a systematic review in accordance with PRISMA guidelines. *Pituitary*, 26, 319-332.
- SLOMINSKI, A., WORTSMAN, J., LUGER, T., PAUS, R. & SOLOMON, S. 2000. Corticotropin Releasing Hormone and Proopiomelanocortin Involvement in the Cutaneous Response to Stress. *Physiological Reviews*, 80, 979-1020.
- SOTELO-OROZCO, J., CHEN, S.-Y., HERTZ-PICCIOTTO, I. & SLUPSKY, C. M. 2021. A Comparison of Serum and Plasma Blood Collection Tubes for the Integration of Epidemiological and Metabolomics Data. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 682134.
- SOUTHAM, A. D., WEBER, R. J. M., ENGEL, J., JONES, M. R. & VIANI, M. R. 2017. A complete workflow for high-resolution spectral-stitching nanoelectrospray direct-infusion mass-spectrometry-based metabolomics and lipidomics. *Nature Protocols*, 12, 310-328.
- SRIRANGAM NADHAMUNI, V. & KORBONITS, M. 2020. Novel Insights into Pituitary Tumorigenesis: Genetic and Epigenetic Mechanisms. *Endocrine Reviews*, 41, 821-846.
- SRIVASTAVA, A., SINGH, M., YADAV, A., SRIVASTAVA, C., CHANDRA, A. & SRIVASTAVA, A. D. 2024. Does New WHO 2022 Nomenclature of Pituitary Neuroendocrine Tumors Offer an Extra Edge to the Neurosurgeons for Its Management? A Narrative Review. *Asian J Neurosurg*, 19, 107-111.
- STÁRKA, L., DUŠKOVÁ, M. & HILL, M. 2015. Dehydroepiandrosterone: A neuroactive steroid. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 145, 254-260.
- SUN, L., GUO, D., JIA, Y., SHI, M., YANG, P., WANG, Y., LIU, F., CHEN, G.-C., ZHANG, Y. & ZHU, Z. 2022. Association between Human Blood Metabolome and the Risk of Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology*, 92, 756-767.
- SUN, L., LV, S. & SONG, T. 2021. O-GlcNAcylation links oncogenic signals and cancer epigenetics. *Discover Oncology*, 12, 54.
- SWANSON, A. A., ERICKSON, D., DONEGAN, D. M., JENKINS, S. M., VAN GOMPEL, J. J., ATKINSON, J. L. D., ERICKSON, B. J. & GIANNINI, C. 2021. Clinical, biological,

- radiological, and pathological comparison of sparsely and densely granulated somatotroph adenomas: a single center experience from a cohort of 131 patients with acromegaly. *Pituitary*, 24, 192-206.
- SWEARINGEN, B. 2012. Update on Pituitary Surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97, 1073-1081.
- TAKAHASHI, H., YOKOI, N. & SEINO, S. 2019. Glutamate as intracellular and extracellular signals in pancreatic islet functions. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 95, 246-260.
- TAKAMIZAWA, T., HORIGUCHI, K., NAKAJIMA, Y., OKAMURA, T., ISHIDA, E., MATSUMOTO, S., YOSHINO, S., YAMADA, E., SAITOH, T., OZAWA, A., TOSAKA, M., YAMADA, S. & YAMADA, M. 2019. Central Hypothyroidism Related to Pituitary Adenomas: Low Incidence of Central Hypothyroidism in Patients With Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104, 4879-4888.
- TANG, J., MOU, M., ZHENG, X., YAN, J., PAN, Z., ZHANG, J., LI, B., YANG, Q., WANG, Y., ZHANG, Y., GAO, J., LI, S., YANG, H. & ZHU, F. 2024. Strategy for Identifying a Robust Metabolomic Signature Reveals the Altered Lipid Metabolism in Pituitary Adenoma. *Analytical Chemistry*, 96, 4745-4755.
- TANG, M., ETOKIDEM, E. & LAI, K. 2016. The Leloir Pathway of Galactose Metabolism – A Novel Therapeutic Target for Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Research*, 36, 6265.
- TEAHAN, O., GAMBLE, S., HOLMES, E., WAXMAN, J., NICHOLSON, J. K., BEVAN, C. & KEUN, H. C. 2006. Impact of Analytical Bias in Metabonomic Studies of Human Blood Serum and Plasma. *Analytical Chemistry*, 78, 4307-4318.
- TEBANI, A., JOTANOVIC, J., HEKMATI, N., SIVERTSSON, Å., GUDJONSSON, O., EDÉN ENGSTRÖM, B., WIKSTRÖM, J., UHLÉN, M., CASAR-BOROTA, O. & PONTÉN, F. 2021. Annotation of pituitary neuroendocrine tumors with genome-wide expression analysis. *Acta Neuropathol Commun*, 9, 181.
- TENUTA, M., CARLOMAGNO, F., CANGIANO, B., KANAKIS, G., POZZA, C., SBARDELLA, E., ISIDORI, A. M., KRAUSZ, C. & GIANFRILLI, D. 2021. Somatotrophic-Testicular Axis: A crosstalk between GH/IGF-I and gonadal hormones during development, transition, and adult age. *Andrology*, 9, 168-184.
- THAVARAJASINGAM, S. G., VARDANYAN, R., ARJOMANDI RAD, A., THAVARAJASINGAM, A., KHACHIKYAN, A., MENDOZA, N., NAIR, R. & VAJKOCZY, P. 2022. The use of augmented reality in transsphenoidal surgery: A systematic review. *British Journal of Neurosurgery*, 36, 457-471.
- THEMMEN, A. P. N. & HUHTANIEMI, I. T. 2000. Mutations of Gonadotropins and Gonadotropin Receptors: Elucidating the Physiology and Pathophysiology of Pituitary-Gonadal Function. *Endocrine Reviews*, 21, 551-583.
- THOMAS, G., FRENOY, N., LEGRAIN, S., SEBAG-LANOE, R., BAULIEU, E. E. & DEBUIRE, B. 1994. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79, 1273-1276.
- TÖNJES, A., QUINKLER, M., KNAPPE, U., STÖRMANN, S., SCHÖFL, C., SCHOPOHL, J. & MEYHÖFER, S. M. 2023. Therapie der Akromegalie – Daten aus dem Deutschen Akromegalie Register. *Dtsch Med Wochenschr*, 148, 380-385.
- TORREMANS, A., MARESCAU, B., KRÄNZLIN, B., GRETZ, N., BILLIOUW, J. M., VANHOLDER, R., DE SMET, R., BOUWMAN, K., BROUNS, R. & DE DEYN, P. P. 2006. Biochemical validation of a rat model for polycystic kidney disease: Comparison of guanidino compound profile with the human condition. *Kidney International*, 69, 2003-2012.
- TRIVELLIN, G., DALY, A. F., FAUCZ, F. R., YUAN, B., ROSTOMYAN, L., LARCO, D. O., SCHERNTHANER-REITER, M. H., SZAREK, E., LEAL, L. F., CABERG, J.-H., CASTERMANS, E., VILLA, C., DIMOPOULOS, A., CHITTIBOINA, P., XEKOUKI, P., SHAH, N., METZGER, D., LYSY, P. A., FERRANTE, E., STREBKOVÁ, N., MAZERKINA, N., ZATELLI, M. C., LODISH, M.,

- HORVATH, A., DE ALEXANDRE, R. B., MANNING, A. D., LEVY, I., KEIL, M. F., SIERRA, M. D. L. L., PALMEIRA, L., COPPIETERS, W., GEORGES, M., NAVES, L. A., JAMAR, M., BOURS, V., WU, T. J., CHOONG, C. S., BERTHERAT, J., CHANSON, P., KAMENICKÝ, P., FARRELL, W. E., BARLIER, A., QUEZADO, M., BJELOBABA, I., STOJILKOVIC, S. S., WESS, J., COSTANZI, S., LIU, P., LUPSKI, J. R., BECKERS, A. & STRATAKIS, C. A. 2014. Gigantism and Acromegaly Due to Xq26 Microduplications and GPR101 Mutation. *New England Journal of Medicine*, 371, 2363-2374.
- TROUILLAS, J., BURMAN, P., MCCORMACK, A., PETERSENN, S., POPOVIC, V., DEKKERS, O. & RAVEROT, G. 2018. Aggressive pituitary tumours and carcinomas: two sides of the same coin? *European Journal of Endocrinology*, 178, C7-C9.
- TROUILLAS, J., JAFFRAIN-REA, M.-L., VASILJEVIC, A., DEKKERS, O., POPOVIC, V., WIERINCKX, A., MCCORMACK, A., PETERSENN, S., BURMAN, P., RAVEROT, G. & VILLA, C. 2020a. Are aggressive pituitary tumors and carcinomas two sides of the same coin? Pathologists reply to clinician's questions. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21, 243-251.
- TROUILLAS, J., JAFFRAIN-REA, M.-L., VASILJEVIC, A., RAVEROT, G., RONCAROLI, F. & VILLA, C. 2020b. How to Classify Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers*, 12, 514.
- TROUILLAS, J., ROY, P., STURM, N., DANTONY, E., CORTET-RUDELLI, C., VIENNET, G., BONNEVILLE, J. F., ASSAKER, R., AUGER, C., BRUE, T., CORNELIUS, A., DUFOUR, H., JOUANNEAU, E., FRANCOIS, P., GALLAND, F., MOUGEL, F., CHAPUIS, F., VILLENEUVE, L., MAURAGE, C. A., FIGARELLA-BRANGER, D., RAVEROT, G., BARLIER, A., BERNIER, M., BONNET, F., BORSON-CHAZOT, F., BRASSIER, G., CAULET-MAUGENDRE, S., CHABRE, O., CHANSON, P., COTTIER, J. F., DELEMER, B., DELGRANGE, E., DI TOMMASO, L., EIMER, S., GAILLARD, S., JAN, M., GIRARD, J. J., LAPRAS, V., LOISEAU, H., PASSAGIA, J. G., PATEY, M., PENFORNIS, A., POIRIER, J. Y., PERRIN, G. & TABARIN, A. 2013. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol*, 126, 123-35.
- TYRAKIS, P. A., PALAZON, A., MACIAS, D., LEE, K. L., PHAN, A. T., VELIÇA, P., YOU, J., CHIA, G. S., SIM, J., DOEDENS, A., ABELANET, A., EVANS, C. E., GRIFFITHS, J. R., POELLINGER, L., GOLDRATH, A. W. & JOHNSON, R. S. 2016. S-2-hydroxyglutarate regulates CD8+ T-lymphocyte fate. *Nature*, 540, 236-241.
- UDUPA, S., NGUYEN, S., HOANG, G., NGUYEN, T., QUINONES, A., PHAM, K., ASAKA, R., NGUYEN, K., ZHANG, C., ELGOGARY, A., JUNG, J. G., XU, Q., FU, J., THOMAS, A. G., TSUKAMOTO, T., HANES, J., SLUSHER, B. S., COOPER, A. J. L. & LE, A. 2019. Upregulation of the Glutaminase II Pathway Contributes to Glutamate Production upon Glutaminase 1 Inhibition in Pancreatic Cancer. *PROTEOMICS*, 19, 1800451.
- UPMANYU, N., BULLDAN, A., FAILING, K. & SCHEINER-BOBIS, G. 2020. DHEAS prevents pro-metastatic and proliferative effects of 17 β -estradiol on MCF-7 breast cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1867, 118600.
- VAN LITH, S. A. M., NAVIS, A. C., VERRIJP, K., NICLOU, S. P., BJERKVIG, R., WESSELING, P., TOPS, B., MOLENAAR, R., VAN NOORDEN, C. J. F. & LEENDERS, W. P. J. 2014. Glutamate as chemotactic fuel for diffuse glioma cells: Are they glutamate suckers? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1846, 66-74.
- VANHOLDER, R., DE SMET, R., GLORIEUX, G., ARGILÉS, A., BAURMEISTER, U., BRUNET, P., CLARK, W., COHEN, G., DE DEYN, P. P., DEPPISCH, R., DESCAMPS-LATSCHA, B., HENLE, T., JÖRRES, A., LEMKE, H. D., MASSY, Z. A., PASSLICK-DEETJEN, J., RODRIGUEZ, M., STEGMAYR, B., STENVINKEL, P., TETTA, C., WANNER, C., ZIDEK, W. & FOR THE

- EUROPEAN UREMIC TOXIN WORK, G. 2003. Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney International*, 63, 1934-1943.
- VEHOF, J., HYSI, P. G. & HAMMOND, C. J. 2017. A Metabolome-Wide Study of Dry Eye Disease Reveals Serum Androgens as Biomarkers. *Ophthalmology*, 124, 505-511.
- VELDHUIS, J. D., IRANMANESH, A., LIZARRALDE, G. & JOHNSON, M. L. 1990. Amplitude, but not Frequency, Modulation of Adrenocorticotropin Secretory Bursts Gives Rise to the Nyctohemeral Rhythm of the Corticotrophic Axis in Man*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 71, 452-463.
- VILA, G., LUGER, A., LELY, A. J. V. D., NEGGERS, S. J. C. M. M., WEBB, S. M., BILLER, B. M. K., VALLURI, S. & HEY-HADAVI, J. 2020. Hypertension in Acromegaly in Relationship to Biochemical Control and Mortality: Global ACROSTUDY Outcomes. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 577173.
- VILLA, C., BAUSSART, B., ASSIÉ, G., RAVEROT, G. & RONCAROLI, F. 2023. The World Health Organization classifications of pituitary neuroendocrine tumours: a clinico-pathological appraisal. *Endocrine-Related Cancer*, 30, e230021.
- VINA, J. R., PALACIN, M., PUERTES, I. R., HERNANDEZ, R. & VINA, J. 1989. Role of the gamma-glutamyl cycle in the regulation of amino acid translocation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 257, E916-E922.
- VOUZOUNERAKI, K., ESPOSITO, D., MUKKA, S., GRANFELDT, D., RAGNARSSON, O., DAHLQVIST, P. & OLSSON, D. S. 2021. Carpal tunnel syndrome in acromegaly: a nationwide study. *European Journal of Endocrinology*, 184, 209-216.
- VUONG, H. G. & DUNN, I. F. 2023. Clinical and prognostic significance of granulation patterns in somatotroph adenomas/tumors of the pituitary: a meta-analysis. *Pituitary*, 26, 653-659.
- WANG, L., HE, X., LU, L., CHEN, L., PENG, C., SHAO, C. & GE, R. 2024. Clinicopathological Analysis of Densely and Sparsely Granulated Somatotroph Tumors of Pituitary. *World Neurosurgery*, 185, e713-e720.
- WANG, M., GUO, S., HE, M., SHAO, X., FENG, L., YU, Y., GONG, W., LIU, Q., MELNIKOV, V., WANG, X., HE, Z., JIANG, L., CHEN, M., SUN, J., CAI, J., ZHAO, Y., LI, Y., TRITOS, N. A., HU, Z. & ZHANG, Z. 2020. High-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry-Based Lipid Metabolite Profiling of Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105, e1075-e1084.
- WANG, M., MOU, C., JIANG, M., HAN, L., FAN, S., HUAN, C., QU, X., HAN, T., QU, Y. & XU, G. 2012. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases. *European Journal of Endocrinology*, 166, 797-802.
- WANG, S., LAI, K., MOY, F. J., BHAT, A., HARTMAN, H. B. & EVANS, M. J. 2006. The Nuclear Hormone Receptor Farnesoid X Receptor (FXR) Is Activated by Androsterone. *Endocrinology*, 147, 4025-4033.
- WANG, X., LIU, R., ZHU, W., CHU, H., YU, H., WEI, P., WU, X., ZHU, H., GAO, H., LIANG, J., LI, G. & YANG, W. 2019. UDP-glucose accelerates SNAI1 mRNA decay and impairs lung cancer metastasis. *Nature*, 571, 127-131.
- WANG, Y., LIU, J., JIN, X., ZHANG, D., LI, D., HAO, F., FENG, Y., GU, S., MENG, F., TIAN, M., ZHENG, Y., XIN, L., ZHANG, X., HAN, X., ARAVIND, L. & WEI, M. 2017. O-GlcNAcylation destabilizes the active tetrameric PKM2 to promote the Warburg effect. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114, 13732-13737.
- WEBB, S. M., RIGLA, M., WÄGNER, A., OLIVER, B. & BARTUMEUS, F. 1999. Recovery of Hypopituitarism after Neurosurgical Treatment of Pituitary Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84, 3696-3700.

- WEETMAN, A. P., RUSSELL, W., ROSS, R. J., HARRISON, R. F., SMITH, N., DARZY, K. & SHALET, S. 2008. Free Triiodothyronine Has a Distinct Circadian Rhythm That Is Delayed but Parallels Thyrotropin Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, 2300-2306.
- WEI, Q., GALBENUS, R., RAZA, A., CERNY, R. L. & SIMPSON, M. A. 2009. Androgen-Stimulated UDP-Glucose Dehydrogenase Expression Limits Prostate Androgen Availability without Impacting Hyaluronan Levels. *Cancer Research*, 69, 2332-2339.
- WEINTRAUB, B. D., BRUCKER-DAVIS, F. O., SKARULIS, M. C., OLDFIELD, E. H. & DOPPMAN, J. L. 1999. Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors: Diagnostic Criteria, Thyroid Hormone Sensitivity, and Treatment Outcome in 25 Patients Followed at the National Institutes of Health. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84, 476-486.
- WEIZENBAUM, E., RIZZOLI, P., IULIANO, S. & LAWS, E. 2015. Headache in Patients With Pituitary Lesions: A Longitudinal Cohort Study. *Neurosurgery*, 78, 316-323.
- WEN, S., LI, C. & ZHAN, X. 2022. Multi-omics integration analysis revealed molecular network alterations in human nonfunctional pituitary neuroendocrine tumors in the framework of 3P medicine. *Epma j*, 13, 9-37.
- WILSON, C. B. 1979. Neurosurgical management of large and invasive pituitary tumors. In: TINDALL, G. T. & COLLINS, W. (eds.) *Clinical management of pituitary disorders*. New York: Raven Press; 1979: Raven Press.
- WINTERS, S. J. 1990. Androgens: endocrine physiology and pharmacology. *NIDA Res Monogr*, 102, 113-130.
- WIRTHS, O., BREYHAN, H., CYNIS, H., SCHILLING, S., DEMUTH, H.-U. & BAYER, T. A. 2009. Intraneuronal pyroglutamate-Abeta 3-42 triggers neurodegeneration and lethal neurological deficits in a transgenic mouse model. *Acta Neuropathologica*, 118, 487-496.
- WISE, D. R. & THOMPSON, C. B. 2010. Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer. *Trends in Biochemical Sciences*, 35, 427-433.
- WISHART, D. S. 2019. Metabolomics for Investigating Physiological and Pathophysiological Processes. *Physiological Reviews*, 99, 1819-1875.
- WISHART, D. S., GUO, A., OLER, E., WANG, F., ANJUM, A., PETERS, H., DIZON, R., SAYEEDA, Z., TIAN, S., LEE, BRIAN L., BERJANSKII, M., MAH, R., YAMAMOTO, M., JOVEL, J., TORRES-CALZADA, C., HIEBERT-GIESBRECHT, M., LUI, VICKI W., VARSHAVI, D., VARSHAVI, D., ALLEN, D., ARNDT, D., KHETARPAL, N., SIVAKUMARAN, A., HARFORD, K., SANFORD, S., YEE, K., CAO, X., BUDINSKI, Z., LIIGAND, J., ZHANG, L., ZHENG, J., MANDAL, R., KARU, N., DAMBROVA, M., SCHIÖTH, HELGI B., GREINER, R. & GAUTAM, V. 2022. HMDB 5.0: the Human Metabolome Database for 2022. *Nucleic Acids Research*, 50, D622-D631.
- WISHART, D. S., TZUR, D., KNOX, C., EISNER, R., GUO, A. C., YOUNG, N., CHENG, D., JEWELL, K., ARNDT, D., SAWHNEY, S., FUNG, C., NIKOLAI, L., LEWIS, M., COUTOULY, M.-A., FORSYTHE, I., TANG, P., SHRIVASTAVA, S., JERONCIC, K., STOTHARD, P., AMEGBEY, G., BLOCK, D., HAU, D. D., WAGNER, J., MINIACI, J., CLEMENTS, M., GEBREMEDHIN, M., GUO, N., ZHANG, Y., DUGGAN, G. E., MACINNIS, G. D., WELJIE, A. M., DOWLATABADI, R., BAMFORTH, F., CLIVE, D., GREINER, R., LI, L., MARRIE, T., SYKES, B. D., VOGEL, H. J. & QUERENGESSER, L. 2007. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Research*, 35, D521-D526.
- XI, B., GU, H., BANIASADI, H. & RAFTERY, D. 2014. Statistical analysis and modeling of mass spectrometry-based metabolomics data. *Methods Mol Biol*, 1198, 333-53.
- XU, T., STEWART, K. M., WANG, X., LIU, K., XIE, M., RYU, J. K., LI, K., MA, T., WANG, H., NI, L., ZHU, S., CAO, N., ZHU, D., ZHANG, Y., AKASSOGLU, K., DONG, C., DRIGGERS, E. M. & DING, S. 2017. Metabolic control of TH17 and induced Treg cell balance by an epigenetic mechanism. *Nature*, 548, 228-233.

- YAMADA, S., KOVACS, K., HORVATH, E. & TADASHI, A. 1991. Morphological study of clinically nonsecreting pituitary adenomas in patients under 40 years of age. *Journal of Neurosurgery*, 75, 902-905.
- YAN, J. L., CHEN, M. Y., CHEN, Y. L., CHUANG, C. C., HSU, P. W., WEI, K. C. & CHANG, C. N. 2022. Surgical Outcome and Evaluation of Strategies in the Management of Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas After Initial Transsphenoidal Pituitary Adenectomy Failure. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13, 756855.
- YE, D., GUAN, K.-L. & XIONG, Y. 2018. Metabolism, Activity, and Targeting of D- and L-2-Hydroxyglutarates. *Trends in Cancer*, 4, 151-165.
- YELAMANCHI, S. D., JAYARAM, S., THOMAS, J. K., GUNDIMEDA, S., KHAN, A. A., SINGHAL, A., KESHA PRASAD, T. S., PANDEY, A., SOMANI, B. L. & GOWDA, H. 2016. A pathway map of glutamate metabolism. *J Cell Commun Signal*, 10, 69-75.
- YI, H., TALMON, G. & WANG, J. 2019. Glutamate in cancers: from metabolism to signaling. *J Biomed Res*, 34, 260-270.
- YI, W., CLARK, P. M., MASON, D. E., KEENAN, M. C., HILL, C., GODDARD, W. A., PETERS, E. C., DRIGGERS, E. M. & HSIEH-WILSON, L. C. 2012. Phosphofructokinase 1 Glycosylation Regulates Cell Growth and Metabolism. *Science*, 337, 975-980.
- YOO, F., KUAN, E. C., HEANEY, A. P., BERGSNEIDER, M. & WANG, M. B. 2018. Corticotrophic pituitary carcinoma with cervical metastases: case series and literature review. *Pituitary*, 21, 290-301.
- YOO, H. C., YU, Y. C., SUNG, Y. & HAN, J. M. 2020. Glutamine reliance in cell metabolism. *Experimental & Molecular Medicine*, 52, 1496-1516.
- YOSHIDA, S., HONDA, A., MATSUZAKI, Y., FUKUSHIMA, S., TANAKA, N., TAKAGIWA, A., FUJIMOTO, Y., MIYAZAKI, H. & SALEN, G. 2003. Anti-proliferative action of endogenous dehydroepiandrosterone metabolites on human cancer cell lines. *Steroids*, 68, 73-83.
- YOU, JUENG S. & JONES, PETER A. 2012. Cancer Genetics and Epigenetics: Two Sides of the Same Coin? *Cancer Cell*, 22, 9-20.
- YOUNG, W. F., SCHEITHAUER, B. W., KOVACS, K. T., HORVATH, E., DAVIS, D. H. & RANDALL, R. V. 1996. Gonadotroph Adenoma of the Pituitary Gland: A Clinicopathologic Analysis of 100 Cases. *Mayo Clinic Proceedings*, 71, 649-656.
- YU, H., ZHAO, Y., ZHANG, Y. & ZHONG, L. 2020. Metabolic profiling of acromegaly using a GC-MS-based nontargeted metabolomic approach. *Endocrine*, 67, 433-441.
- YU, Q. & ZHENG, X. 2012. The crystal structure of human UDP-glucose pyrophosphorylase reveals a latch effect that influences enzymatic activity. *Biochemical Journal*, 442, 283-291.
- ZADA, G., WOODMANSEE, W. W., RAMKISSOON, S., AMADIO, J., NOSE, V. & LAWS, E. R. 2011. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications: Clinical article. *Journal of Neurosurgery JNS*, 114, 336-344.
- ZHANG, J., PAVLOVA, N. N. & THOMPSON, C. B. 2017. Cancer cell metabolism: the essential role of the nonessential amino acid, glutamine. *The EMBO Journal*, 36, 1302-1315.
- ZHANG, Q., LI, X., YIN, X., WANG, H., FU, C., WANG, H., LI, K., LI, Y., ZHANG, X., LIANG, H., LI, K., LI, H. & QIU, Y. 2020. Metabolomic profiling reveals serum L-pyroglutamic acid as a potential diagnostic biomarker for systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 60, 598-606.
- ZHANG, X., TWOROGER, S. S., ELIASSEN, A. H. & HANKINSON, S. E. 2013. Postmenopausal plasma sex hormone levels and breast cancer risk over 20 years of follow-up. *Breast Cancer Research and Treatment*, 137, 883-892.
- ZIMMER, B. M., HOWELL, M. E., WEI, Q., MA, L., ROMSDAHL, T., LOUGHMAN, E. G., MARKHAM, J. E., SERAVALLI, J., BARYCKI, J. J. & SIMPSON, M. A. 2016. Loss of

- exogenous androgen dependence by prostate tumor cells is associated with elevated glucuronidation potential. *Hormones and Cancer*, 7, 260-271.
- ZIRKIN, B. R. & PAPADOPOULOS, V. 2018. Leydig cells: formation, function, and regulation. *Biol Reprod*, 99, 101-111.
- ZWICKER, H. & RITTMASER, R. S. 1993. Androsterone sulfate: physiology and clinical significance in hirsute women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 76, 112-116.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Universitätsklinikum Tübingen in der neurologischen Universitätsklinik unter Betreuung von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ghazaleh Tabatabai durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. I. Mäurer und Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ghazaleh Tabatabai.

Erfassung und Ausschluss der infrage kommenden Patientenproben der Biobank sowie Erhebungen der klinischen Daten zur Erstellung des Patientenkollektivs wurden von mir nach Anleitung durch Dr. med. I. Mäurer durchgeführt.

Die massenspektroskopische Analyse der Biobankproben von Gewebe, Serum und Plasma erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Labor von Prof. Dr. Hannes Link. Die Metabolitenextraktion wurde von Yeliz Donat durchgeführt. Die Flow-Injection-Massenspektrometrie erfolgte durch Dr. Johanna Rapp. Die Datenverarbeitung mit Metabolitenannotation erfolgte durch Prof. Dr. Hannes Link. Die bioinformatische Auswertung der massenspektrometrischen Daten erfolgte im Zentrum für Quantitative Biologie (QBiC) der Universität Tübingen durch Dr. Francesca Barletta, Dr. Stefan Czernmel und Susanne Jodoin.

Die statistische Auswertung der klinischen Daten des Patientenkollektivs, die Recherche und Fokussierung geeigneter Metaboliten erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, die mich während meiner Doktorarbeit unterstützt und begleitet haben. Ohne ihre Hilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Zunächst gilt mein besonderer Dank meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ghazaleh Tabatabai, für ihre stetige Unterstützung, ihre wertvollen Ratschläge und ihre Geduld während der gesamten Arbeit. Ebenso danke ich Frau Dr. rer. nat. Susanne Beck herzlich für ihre zahlreichen Ratschläge und ihre Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch Dr. med. I. Mäurer für ihre einführende Betreuung zu Beginn meiner Dissertation und die Einarbeitung in die wissenschaftliche Praxis. Frau Yeliz Donat danke ich für die Vorbereitung und Verarbeitung der Biobankproben. Weiterhin möchte ich dem Team des LinkLabs für die Durchführung der Messungen sowie dem Team des QBiC für die bioinformatische Analyse ein großes Dankeschön aussprechen. Allen Beteiligten danke ich für ihre stets gezeigte Hilfsbereitschaft, den angenehmen Austausch und die wertvollen Diskussionen.

Mein ausdrücklicher Dank gilt insbesondere meiner Familie und meinen Freunden, die mir während dieser intensiven Zeit stets den Rücken gestärkt haben. Ihr Verständnis und ihre Unterstützung haben mir geholfen, auch in schwierigen Phasen durchzuhalten. Besonders danke ich meinen Eltern für ihre Geduld, Rücksichtnahme und unermüdliche Unterstützung in jeglicher Hinsicht.

Abschließend möchte ich meinen mittlerweile leider verstorbenen Großeltern Theresia und Peter Schuster danken, die immer an mich geglaubt haben. Diese Arbeit widme ich ihnen.