

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROCHIRURGIE
PROF. DR. NILS OLE SCHMIDT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Technische Aspekte, Outcomeanalyse und Komplikationsprofil der endoskopischen
Technik versus der mikrochirurgischen Technik in der Hypophysenchirurgie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anna-Maria Scharf

2023

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROCHIRURGIE
PROF. DR. NILS OLE SCHMIDT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Technische Aspekte, Outcomeanalyse und Komplikationsprofil der endoskopischen
Technik versus der mikrochirurgischen Technik in der Hypophysenchirurgie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anna-Maria Scharf

2023

| | |
|-----------------------------|----------------------------------|
| Dekan: | Prof. Dr. Dirk Hellwig |
| 1. Berichterstatter: | Prof. Dr. Karl-Michael Schebesch |
| 2. Berichterstatter: | Prof. Dr. Thomas Kühnel |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 14.04.2023 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|---------|--|----|
| 1 | Stand der Forschung..... | 6 |
| 2 | Einleitung..... | 7 |
| 2.1 | Anatomische und physiologische Grundlagen der Hypophyse..... | 7 |
| 2.2 | Erkrankungen und Tumore der Hypophyse | 10 |
| 2.2.1 | Epidemiologie und histologische Unterscheidung | 10 |
| 2.2.2 | Klinische Symptome und Diagnostik | 11 |
| 2.2.2.1 | Hormonelle Dysfunktion | 12 |
| 2.2.2.2 | Masseneffekt des Tumors | 14 |
| 2.2.3 | Notfallindikationen | 17 |
| 2.2.4 | Behandlungsmöglichkeiten..... | 18 |
| 2.3 | Hypophysenchirurgie | 19 |
| 2.3.1 | Geschichtliche Entwicklung | 19 |
| 2.3.2 | Operative Methoden | 21 |
| 2.3.2.1 | Transkranielle Operation | 21 |
| 2.3.2.2 | Mikroskopische transnasal-transsphenoidale Operation..... | 23 |
| 2.3.2.3 | Endoskopische transnasal-transsphenoidale Operation | 25 |
| 2.3.3 | Risiken der operativen Resektion..... | 28 |
| 2.4 | Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit..... | 29 |
| 3 | Material und Methoden..... | 31 |
| 3.1 | Patientenkollektiv | 31 |
| 3.2 | Untersuchte Variablen..... | 31 |
| 3.2.1 | Demographische Aspekte und Vorerkrankungen..... | 32 |
| 3.2.2 | Präoperative Symptomatik | 32 |
| 3.2.3 | Peri- und intraoperative Aspekte | 32 |
| 3.2.4 | Komplikationen in Zusammenhang mit dem operativen Eingriff | 33 |
| 3.2.4.1 | Intraoperative Komplikationen..... | 34 |
| 3.2.4.2 | Komplikationen während des stationären Aufenthalts | 34 |
| 3.2.4.3 | Neurologische Komplikationen..... | 34 |
| 3.2.5 | Neurologischer Verlauf | 35 |
| 3.2.6 | Neurochirurgische und endokrinologische Nachuntersuchung | 35 |
| 3.2.7 | Radiologische Parameter | 35 |

| | | |
|---------|--|----|
| 3.2.7.1 | Tumorausdehnung | 35 |
| 3.2.7.2 | Volumenberechnung | 38 |
| 3.3 | Analyse des Einflusses von Kovariaten | 38 |
| 3.4 | Datenverarbeitung und Statistik | 39 |
| 4 | Ergebnisse | 41 |
| 4.1 | Demographische Aspekte und Vorerkrankungen | 41 |
| 4.2 | Präoperative Symptomatik | 45 |
| 4.3 | Histopathologischer Befund | 46 |
| 4.4 | Intra- und perioperativer Verlauf | 48 |
| 4.4.1 | Deskriptive Parameter | 48 |
| 4.4.2 | Komplikationsprofil im Vergleich..... | 51 |
| 4.5 | Radiologischer Verlauf..... | 55 |
| 4.5.1 | Präoperative radiologische Parameter | 55 |
| 4.5.2 | Ausmaß der Tumorentfernung | 58 |
| 4.6 | Nachsorgeuntersuchung | 60 |
| 4.6.1 | Deskriptive Ergebnisse des Follow up..... | 60 |
| 4.6.2 | Neurologischer Verlauf | 63 |
| 4.7 | Intermethodische Unterschiede | 65 |
| 4.7.1 | Deskriptiver Vergleich zentraler Aspekte..... | 65 |
| 4.7.2 | Analyse der Zusammenhänge in Abhängigkeit von Risikofaktoren | 66 |
| 5 | Diskussion | 69 |
| 5.1 | Ziele und Ansprüche der Hypophysenchirurgie | 69 |
| 5.2 | Diskussion der Ergebnisse..... | 69 |
| 5.2.1 | Patientenkollektiv..... | 69 |
| 5.2.2 | Technische Aspekte | 71 |
| 5.2.3 | Komplikationsprofil | 73 |
| 5.2.4 | Outcome | 76 |
| 5.3 | Stärken und Schwächen der Studie..... | 77 |
| 5.4 | Ausblick und weiterführende Forschungsmöglichkeiten | 77 |
| 6 | Zusammenfassung | 79 |
| 7 | Abkürzungsverzeichnis | 81 |
| 8 | Tabellenverzeichnis..... | 83 |

| | | |
|------|---------------------------------|----|
| 9 | Verzeichnis der Diagramme | 84 |
| 10 | Abbildungsverzeichnis..... | 85 |
| 11 | Literaturverzeichnis | 87 |
| 12 | Danksagung | 93 |
| 13 | Anhang | 94 |
| 13.1 | Erklärung an Eides Statt | 94 |
| 13.2 | Curriculum Vitae..... | 95 |

1 Stand der Forschung

Seit den ersten operativen Resektionsversuchen Ende des 19. Jahrhunderts unterlag die Hypophysenchirurgie stetiger Entwicklung. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden zeitgleich transkranielle und transsphenoidale Operationstechniken erprobt bis führende Neurochirurgen der damaligen Zeit die transkranielle Resektion als überlegenes Verfahren einstufen. Diese Einschätzung ist rückblickend als großer Rückschritt in der Hypophysenchirurgie zu betrachten. Der transnasal-transsphenoidale Zugangsweg geriet bei den allermeisten Chirurgen in Vergessenheit. Erst ab Ende der 1960er Jahre wurde er durch Jules Hardy bedeutend weiterentwickelt und als mikrochirurgisches transnasal-transsphenoidales Operationsverfahren etabliert. Bei geringerem Operationsrisiko und niedrigeren Komplikationsraten wurde der transnasal-transsphenoidale Zugangsweg fortan als überlegen eingestuft. Hypophysäre Tumore werden nur noch bei spezieller Indikation, vor allem bei weitreichender supra- oder parasellärer Ausdehnung, transkraniell reseziert. Seit Ende der 1990er Jahre wird die intraoperative Verwendung des Operationsmikroskops zunehmend durch die Benutzung eines Endoskops abgelöst. Zahlreiche Studien und Metaanalysen konnten bisher keine Überlegenheit der endoskopischen gegenüber der mikroskopischen Resektionstechnik feststellen. Beide Verfahren werden in Abhängigkeit von der Ausbildung und der bevorzugten Technik des behandelnden Chirurgen als sicher angesehen. Studien, die die endoskopische und die mikroskopische transnasal-transsphenoidale Operationstechnik auch mit transkraniellen Operationsmethoden vergleichen, liegen nur unzureichend vor. Dennoch gilt die endoskopische transnasal-transsphenoidale Technik derzeit in vielen spezialisierten Zentren als gleichwertig zur mikrochirurgischen Technik und wird teils bereits als bevorzugtes Operationsverfahren in der Hypophysenchirurgie angesehen.

2 Einleitung

2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen der Hypophyse

Die Hypophyse, auch Glandula pituitaria oder Hirnanhangdrüse genannt, ist eine erbsengroße, von einer bindegewebigen Kapsel umgebene Struktur, die über das Infundibulum mit dem Hypothalamus verbunden ist. Sie befindet sich in der Fossa hypophysialis, einer knöchernen Vertiefung der Schädelbasis, in der Sella turcica des Os sphenoidale. Sie wird ventral und dorsal knöchern und von kranial durch das Diaphragma sellae, einer Duraduplikatur, begrenzt. Diesem lagert sich das Chiasma opticum auf. Ventrokaudal grenzt die Hypophyse an den Sinus sphenoidalis (SS), der im Sprachgebrauch auch als Keilbeinhöhle bezeichnet wird. Der mit venösem Blut gefüllte Sinus cavernosus umschließt die Hirnanhangdrüse beidseits von lateral. (1) Abbildung 1 zeigt die anatomische Lage der Hypophyse in koronarer Ansicht.

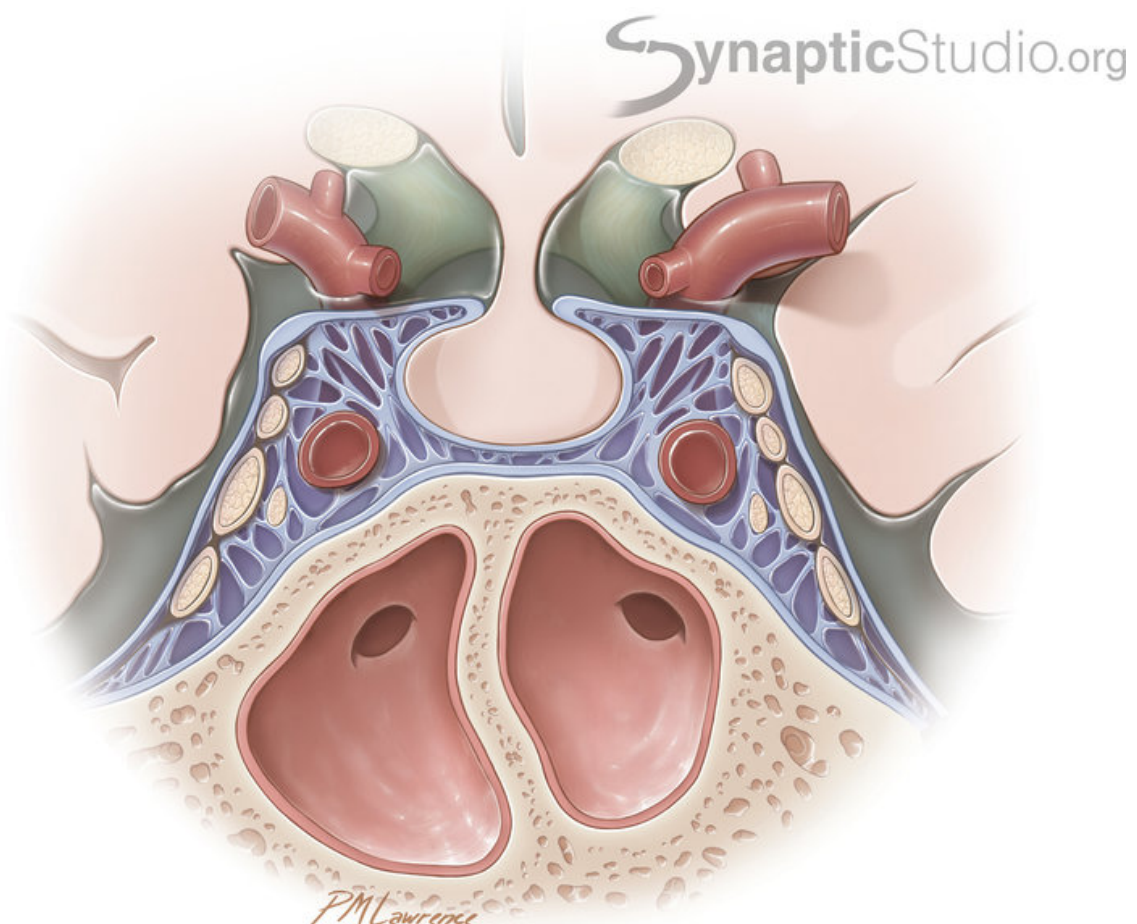


Abbildung 1: Lage der Hypophyse; koronare Darstellung

Sowohl aus funktioneller, makroskopischer, histologischer und embryologischer Sicht gliedert sich die Hypophyse in zwei grundlegend unterschiedliche Anteile (vgl.

Abbildung 2). Es handelt sich hierbei um den größeren Lobus anterior, Hypophysenvorderlappen (HVL) oder Adenohypophyse, und einen kleineren Lobus posterior, Hypophysenhinterlappen (HHL) oder Neurohypophyse genannt. Die Neurohypophyse ist eine Ausstülpung des Diencephalon, spezieller des Hypothalamus, wohingegen die Adenohypophyse sich embryologisch durch eine Abspaltung des Rachendachs, der Rathke Tasche, entwickelt und per definitionem kein Bestandteil des Gehirns ist. (1, 2)

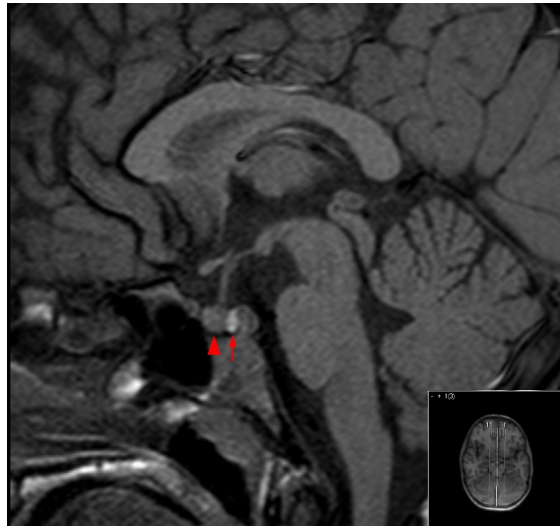


Abbildung 2: MRT der Hypophyse, Δ VHL, \wedge HHL; sagittale Ebene

Mikroskopisch wird die Neurohypophyse von Axonen der Neurone des Nucleus (Ncl.) paraventricularis und Ncl. supraopticus des Hypothalamus gebildet, welche von Astrozyten und zahlreichen Kapillaren umgeben sind. Die in Neuronen des Ncl. paraventricularis und Ncl. supraopticus des Hypothalamus gebildeten Hormone Oxytocin und antidiuretisches Hormon (ADH oder Vasopressin) werden axonal über das Infundibulum in den HHL transportiert, dort gespeichert und werden bei Bedarf in das Gefäßsystem freigesetzt. Bei geringer Ausbildung der Blut-Hirn-Schranke an dieser Stelle können die axonal sezernierten Hormone durch Neurosekretion ins Blut gelangen. Oxytocin löst am Ende einer Schwangerschaft Wehen aus und fördert den Milcheinschuss durch Kontraktion der Myoepithelzellen der Glandula mammaria beim Stillen. Als Bindungshormon stärkt es zudem die Bindung zwischen Mutter und Kind, sowie enge zwischenmenschliche Beziehungen bei Körperkontakt. ADH erhöht die Wasserpermeabilität in den Sammelrohren der Niere. Dies führt zu einer Konzentrierung des Urins durch Rückresorption von Wasser und spielt eine zentrale Rolle in der Regulation des Flüssigkeitshaushalts des Körpers. Beide im HHL

sezernierten Hormone wirken als Effektorhormone direkt auf ihr Zielorgan, ohne Zwischenschaltung einer endokrinen Drüse. (1, 2)

Der Lobus anterior wird im Gegensatz dazu aus Drüsenepithelien gebildet. Es handelt sich dabei um eine neuroendokrine Drüse, die unter Einfluss des Hypothalamus Hormone selbst produziert, und wird daher häufig als Adenohypophyse bezeichnet. Mithilfe hypothalamischer Releasing- und Release-Inhibiting-Hormone wird über das hypothalamohypophysäre Pfortadersystem die Hormonfreisetzung reguliert. Die in Kernen des Hypothalamus produzierten Steuerhormone gelangen über axonalen Transport zur Eminentia mediana, welche am Beginn des Hypophysenstiels liegt und von zahlreichen Kapillaren umgeben wird. Hier beginnt das hypothalamohypophysäre Pfortadersystem, das aus der Arteria hypophysialis superior, einem Ast der Arteria carotis interna (ACI), versorgt wird. Releasing- und Release-Inhibiting Hormone werden in die Kapillaren der Eminentia mediana aufgenommen, gelangen auf venösem Weg direkt in die Kapillaren des HVL und beeinflussen dort die Hormonsynthese und -sekretion. Im HVL werden sowohl Effektorhormone mit direkter Wirkung auf ihr Zielorgan, als auch glandotrope Hormone gebildet, welche endokrine Drüsen stimulieren, die dann durch Sekretion eigener Hormone die Funktion peripherer Organe beeinflussen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die in der Adenohypophyse produzierten Hormone und ihre Funktion. (1, 2)

| Hormon | Funktion |
|---|--|
| Wachstumshormon (growth hormone, GH) | Stimulation des Längenwachstums, Proteinsynthese, Blutzuckeranstieg |
| Prolaktin (PRL) | Wachstum der Glandula mammaria, Milchbildung |
| Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) | Sekretionsreiz für Hormone der Nebennierenrinde (Mineralocorticoide, Glucocorticoide, Androgene) |
| Melanozytenstimulierendes Hormon (MSH) | Melaninsynthese der Haut |
| Follikelstimulierendes Hormon (FSH) | Bei Frauen: Follikelreifung und Östrogensynthese Bei Männern: Spermatogenese |
| Luteinisierendes Hormon (LH) | Bei Frauen: Ovulation und Gelbkörperbildung Bei Männern: Testosteronsynthese im Hoden |

| Hormon | Funktion |
|---|--|
| Thyroideastimulierendes Hormon (TSH) | Sekretionsreiz für Schilddrüsenhormone |

Tabelle 1: Adenohypophysäre Hormone und ihre Funktion (modifiziert nach (1, 2))

Physiologisch wird die adenohypophysäre Hormonsekretion durch einen komplexen Regelkreislauf kontrolliert. Die Hormonfreisetzung wird zunächst durch die hypothalamisch-hypophysäre Achse reguliert, zusätzlich besteht ein negativer Rückkopplungsmechanismus durch die Hormone, die durch die peripher stimulierten endokrinen Drüsen sezerniert werden. Bei ausreichender peripherer Hormonkonzentration wird sowohl die Sekretion von Releasing-Hormonen im Hypothalamus als auch die der Steuerhormone im HVL inhibiert. Dies wirkt der weiteren Stimulation und Hormonfreisetzung peripherer endokriner Drüsen entgegen und hält die Hormonkonzentration innerhalb eines gewissen Rahmens konstant. (1, 2)

2.2 Erkrankungen und Tumore der Hypophyse

2.2.1 Epidemiologie und histologische Unterscheidung

Die Prävalenz pathologischer Veränderungen der Hypophyse in der Bevölkerung wird der Metaanalyse von Ezzat et al. zufolge auf ungefähr 17% geschätzt, wobei für postmortale Autopsien eine durchschnittliche Prävalenz von 14%, für radiologische Untersuchungen hingegen eine mittlere Prävalenz von 23% beschrieben wird (3). Die Mehrzahl der hypophysären Pathologien wird dabei als asymptomatisch eingestuft (3-5). Die höchste Inzidenz wird für das 40.-60. Lebensjahr beschrieben (4). Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hängt von der Art des Tumors, dem Geschlecht und der Herkunft ab (4).

Adenome sind die häufigsten Tumore der Hypophyse, selten kommen maligne Hypophysenkarzinome und Tumore der Neurohypophyse vor (6). Intra- und supraselläre Raumforderungen können auch durch andere Tumore, beispielsweise Kraniopharyngeome, Germinome oder Chordome, durch diverse benigne Zysten, wie arachnoidale Zysten, Zysten der Rathke-Tasche, Epidermoidzysten, Abszesse und (auto-)immunologische Reaktionen bedingt sein (7).

Hypophysenadenome (HA) stellen mit einem Anteil von 10 - 15% aller intrakranieller Neoplasien den dritthäufigsten kranialen Tumor im Erwachsenenalter dar (7, 8). Es handelt sich in der Regel um benigne, langsam wachsende Tumore (WHO-Grad I), es kommen aber auch höhergradige Tumore vor (7). Sie entstehen aus parenchymatösen Zellen des HVL und werden anhand ihrer Größe in Mikro- (< 10 mm) und Makoradenome (\geq 10 mm) differenziert (7). Zusätzlich wird zwischen hormonproduzierenden sowie hormoninaktiven HA unterschieden. Dabei werden hormonsezernierende Adenome immunhistochemisch gemäß ihres Zellursprungs und der dadurch bedingten Hormonsekretion klassifiziert. Angaben zur Prävalenz der verschiedenen Subgruppen variieren stark (3-5, 7-10). Populationsbasierte Studien in Belgien und Schweden ergaben eine Verteilung von 32 - 66% an Prolaktinomen, 15-54% hormoninaktiver Adenome, 9-16% GH-, 2-6% ACTH-, 1% LH/FSH- und 1% TSH-sezernierender Adenome (9, 10). Als hormoninaktiv wurden dabei alle Tumore bezeichnet, die weder klinische endokrinologische Symptome noch laborchemische Pathologien verursachten (9, 10). Für viele endokrin-inaktive HA kann immunhistochemisch eine Hormonexpression, meist von LH oder FSH, nachgewiesen werden (8-12). Hormonaktive Adenome werden meist in jüngerem Alter diagnostiziert, wohingegen hormoninaktive Tumore später auffällig werden (7).

2.2.2 Klinische Symptome und Diagnostik

HA, die häufigste hypophysäre Pathologie, werden meist durch klinische Symptome bei hormoneller Dysfunktion oder aufgrund des Masseneffekts der Raumforderung auffällig. Es kann auch beides zeitgleich vorliegen. Häufig werden auch asymptomatische radiologische Zufallsbefunde diagnostiziert und in ihrem Verlauf beobachtet. Klinische Symptome werden in der Regel durch sorgfältige Anamnese in Kombination mit einer körperlichen Untersuchung durch verschiedene Fachrichtungen erhoben und durch endokrinologische Laboruntersuchungen sowie durch radiologische Bildgebung ergänzt. Dabei wird die Verdachtsdiagnose eines HAs aufgrund des unspezifischen und vielfältigen klinischen Erscheinungsbildes häufig sehr spät gestellt. Der Befund wird erst durch postoperative histologische und immunhistochemische Untersuchung endgültig gesichert. (7)

2.2.2.1 Hormonelle Dysfunktion

Störungen der physiologischen Hypophysenfunktion werden in Überfunktion durch Hormonexpression des Tumorgewebes und in Unterfunktion in Form einer partiellen bis hin zur kompletten Hypophyseninsuffizienz unterschieden. Symptome einer verminderten Hypophysenfunktion werden dabei in der Regel durch Kompression des Infundibulums oder des Hypophysengewebes durch große, meist hormoninaktive Hypophysenadenome bedingt. (6, 7)

Die Mehrzahl der endokrinologischen Beschwerden wird durch Hormonexpression des Tumorgewebes verursacht. Zahlreiche potentielle Differentialdiagnosen unspezifischer Symptome, beispielsweise Schlafstörungen, Infertilität oder Zyklusstörungen bei Frauen, führen häufig zu umfassenden fachärztlichen Untersuchungen bevor die Abklärung eines Hypophysenadenoms erfolgt. Tabelle 2 stellt klinische Symptome und die jeweiligen spezifischen diagnostischen Tests je nach Hormonexpression des Tumors gegenüber.

ACTH-Expression manifestiert sich häufig im klassischen klinischen Erscheinungsbild des Morbus Cushing mit stammbetonter Fettverteilung und im Gegenzug schlanker Extremitäten, Vollmondgesicht, Stiernacken, Striae rubrae und männlichem Behaarungsmuster in Form des Hirsutismus. Zur Diagnostik erfolgt ein Dexamethason-Hemmtest und 24-h-Sammelurin. Hypersekretion von GH resultiert bei Kindern und Jugendlichen in Riesenwuchs, bei Erwachsenen führt es bei geschlossenen Wachstumsfugen zu Akromegalie in Form vergrößerter Hände und Füße, Zunahme des Kopfumfangs sowie vergrößerter Gesichtszüge. Auch unspezifische Symptome wie Schlafapnoe durch Vergrößerung der Zunge oder ein Karpaltunnelsyndrom durch Hypertrophie des Bindegewebes können durch Überfunktion der Wachstumshormon-Achse bedingt sein. Galaktorrhö und massive Erhöhung des PRL-Werts im Serum weisen auf ein Prolaktinom hin. Bei klinischem sowie bei radiologischem Verdacht eines Prolaktinoms soll eine mutmaßliche PRL-Erhöhung laborchemisch mithilfe von Verdünnungsreihen überprüft werden, da durch den sogenannten Hook-Effekt bei massiv erhöhter PRL-Konzentration unter normalen Testbedingungen falsch niedrige bis hin zu physiologischen Werten ermittelt werden können (13). Bei ansonsten eher unspezifischen Symptomen werden Prolaktinome häufig erst durch den Masseneffekt klinisch auffällig. TSH-Sekretion eines Hypophysenadenoms ist zwar eine seltene Ursache der Hyperthyreose, sollte aber im

Rahmen einer Schilddrüsenfunktionstestung erkannt werden. Äußerst unspezifische Symptome wie Infertilität und Menstruationsstörungen bei Frauen in Kombination mit der geringen Prävalenz gonadotroper HA führen dazu, dass Adenome mit FSH- und LH-Sekretion in den meisten Fällen erst bei Beschwerden durch den Masseneffekt diagnostiziert werden. (7)

Je nach klinischer Symptomatik und gestörter Hormonachse werden zusätzlich zur laborchemischen Hypophysenbasisuntersuchung mit Bestimmung von Cortisol, GH, IGF-1, TSH, freies Thyroxin (fT4), LH/FSH, Testosteron / Östradiol und PRL weitere diagnostische Tests empfohlen. Dazu gehören insbesondere der Dexamethason-Hemmtest und die 24h-Sammelurin Bestimmung bei Verdacht einer ACTH-Sekretion, sowie der orale Glucosetoleranztest (oGTT) und GH-Suppressionstest bei Verdacht auf GH-Expression des Tumors. (7, 13)

| Hormonexpression | Klinische Symptome | Diagnostik |
|-------------------------|--|---------------------------------------|
| ACTH | Morbus Cushing: stammbetonte Fettverteilung, Vollmondgesicht, Stiernacken, Striae rubrae, Hirsutismus | Dexamethason-Hemmtest; 24h-Sammelurin |
| GH | Akromegalie, Karpaltunnelsyndrom, Schlafapnoe | IGF-1; oGTT, GH-Suppressionstest |
| FSH/LH | Infertilität, bei Frauen Zyklusstörungen; Masseneffekt | FSH/LH im Serum |
| PRL | Galaktorrhö, Libidoverlust, Infertilität; Frauen: Oligomenorrhö, Amenorrhö; Männer: Gynäkomastie, Impotenz, Hypogonadismus | Prolaktin im Serum |
| TSH | Hyperthyreose: Unruhe, Tremor, Schlafstörung, Gewichtsverlust | fT4/TSH im Serum |
| hormoninaktiv | Masseneffekt | radiologisch |

Tabelle 2: Endokrinologische Symptome und Diagnostik bei Hypophysenadenomen (modifiziert nach (7))

Kompression des Infundibulums oder des physiologischen Hypophysengewebes durch einen raumfordernden Prozess können zur partiellen bis hin zur vollständigen Hypophyseninsuffizienz führen. Die klinischen Symptome sind häufig unspezifisch und variieren je nach betroffener Hormonachse. Dabei kann sowohl die Funktion des HVL als auch des HHL reduziert sein. Einen Überblick über die häufigsten klinischen Manifestationen je nach eingeschränkter Hormonsekretion gibt Tabelle 3. (7)

| Hormonausfall | Funktionsstörung | Symptome |
|----------------------|---|---|
| ACTH | Sekundäre Nebennierenrinden- Insuffizienz | Chronisch: Müdigkeit, Blässe, Appetitlosigkeit Akut: Übelkeit, Schwindel, Hypotonie, Fieber |
| GH | | Verminderte Muskelmasse, höherer Körperfettanteil, Konzentrationsstörung, Wachstumsretardierung bei Kindern und Jugendlichen |
| FSH/LH | Hypogonadotroper Hypogonadismus | Libidoverlust, Osteoporose Frauen: Amenorrhö, Infertilität Männer: Impotenz, Verlust/ Reduktion der Sekundärbehaarung |
| TSH | Zentrale Hypothyreose | Müdigkeit, Kälteintoleranz, Obstipation, mentale Verlangsamung, Gewichtszunahme |
| ADH | Diabetes insipidus | Durst, große Mengen unkonzentrierten Urins |

Tabelle 3: Klinische Symptome bei partieller Hypophyseninsuffizienz (modifiziert nach (7))

2.2.2.2 Masseneffekt des Tumors

Raumfordernde Prozesse im Bereich der Sella turcica äußern sich in vielfältigen klinischen Auffälligkeiten. Dazu zählen vorrangig visuelle Beschwerden, Symptome einer Hypophyseninsuffizienz (vgl. Tabelle 3), Schwindel, Übelkeit sowie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, aber auch Kopfschmerzen. (6, 7)

Ursache der Beschwerden sind meist hormoninaktive HA weiter suprasellärer Ausdehnung, hormonesezernierende Adenome äußern sich hingegen in der Regel bereits früher durch endokrinologische Beschwerden. Prolaktinome können jedoch, insbesondere bei Männern und nicht-menstruierenden Frauen, erst durch den Masseneffekt klinisch auffällig werden. Differentialdiagnostisch können auch paraselläre Prozesse, beispielsweise Meningeome, Gliome, Metastasen oder Lymphome, den Symptomen zugrunde liegen (7). Akutes Auftreten sowie schnelle Progredienz der Beschwerden weisen auf einen Hypophysenapoplex in Form einer Einblutung oder Nekrose und daraus folgendem Anschwellen der Hypophyse hin. (6) In Abbildung 3 ist ein eingeblutetes Hypophysenmakroadenom als Beispiel einer sellären Raumforderung mit weiter suprasellärer Ausdehnung dargestellt.

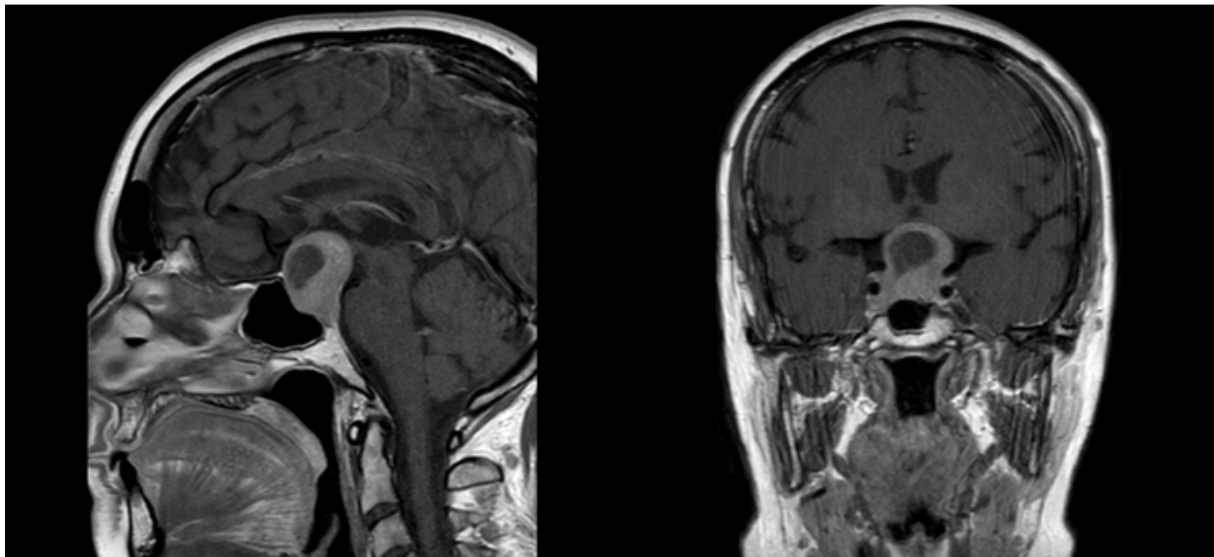


Abbildung 3: MRT-Aufnahmen eines eingebluteten Hypophysenadenoms suprasellärer Ausdehnung; links: sagittale Ebene, rechts: koronare Ebene

Kompression des Chiasma opticum durch weite supraselläre Ausdehnung eines HAS führt klassischerweise zur bitemporalen Hemianopsie, umgangssprachlich als Scheuklappenphänomen bezeichnet. Ebenso sind Visusminderung und alternative Gesichtsfeldausfälle bei Kompression der Nervi Optici, möglich. (6, 13)

Erhöhter intrasellärer Druck auf das Hypophysengewebe sowie Kompression des Infundibulums können Ursache einer partiellen bis hin zur vollständigen Hypophysenisuffizienz sein (vgl. Tabelle 3).

Bei weiter parasellärer Tumorausdehnung mit ausgedehnter Infiltration des Sinus cavernosus ist die Kompression eines (N.) oder mehrerer darin verlaufender Nerven (Nn.) möglich. Hierbei können die Nn. oculomotorius (III), trochlearis (IV), abducens

(VI) sowie ophthalmicus (V_1) und maxillaris (V_2), Äste des N. trigeminus (V), betroffen sein. Reizung der Nerven III, IV und VI führt zu Doppelbildern durch Augenmuskelparesen, bei III kann zusätzlich Ptosis aufgrund der Parese des Musculus levator palpebrae auftreten. Selten treten Schmerzen im Gesichtsbereich durch Reizung der Nerven V_1 oder V_2 auf. (6)

Eine seltenere Erscheinungsform stellt die Invasion des Ventrikelsystems mit potentieller Verlegung der Liquorabflusswege dar. Dies kann in Liquorzirkulationsstörungen mit Folge eines obstruktiven Hydrozephalus resultieren. Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit sowie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen sind potentielle Beschwerden. (6)

Abbildung 4 zeigt beispielhaft MRT-Aufnahmen eines obstruktiven Hydrozephalus bei massiver Ausdehnung eines Hypophysenadenoms in sagittaler und koronarer Ebene.

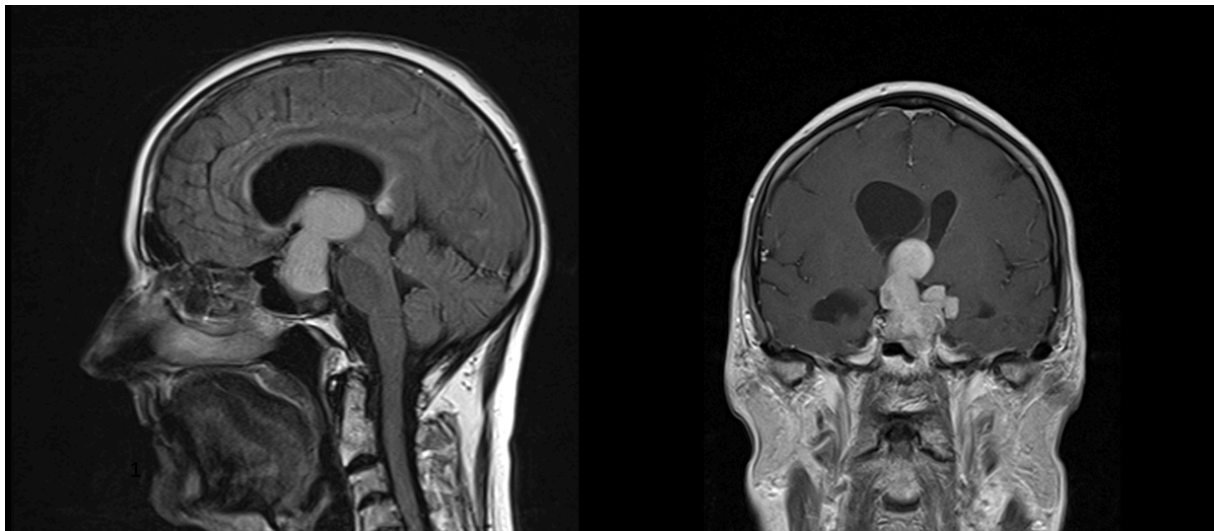


Abbildung 4: MRT-Aufnahmen eines obstruktiven Hydrozephalus bei massiver Ausdehnung eines Hypophysenadenoms; links: sagittale Ebene, rechts: koronare Ebene

Radiologische Bildgebung, ophthalmologische Untersuchungen zur Abklärung visueller Beschwerden sowie die laborchemische Hypophysenbasisuntersuchung sind im Rahmen der Diagnostik indiziert. Visusbestimmung und die standardisierte Computerperimetrie sind wesentliche Bestandteile der augenärztlichen Untersuchung und werden für alle Makroadenome empfohlen. Hierbei zeigt sich auch für klinisch asymptomatische Patienten häufig bereits ein pathologischer Befund. (7)

2.2.3 Notfallindikationen

Das intraselläre Volumen und der Druck auf das Hypophysengewebe sowie auf umgebende Strukturen kann durch hypophysäre Einblutung, aber auch durch Ischämie und daraus resultierender Ödembildung schlagartig ansteigen. Plötzlich auftretende Gesichtsfeldausfälle bis hin zur ein- oder beidseitigen Erblindung, Visusverlust, Augenmuskelparesen, mentale Verschlechterung, Bewusstseinsverlust sowie Übelkeit und Erbrechen können auf einen akuten Hypophysenapoplex hinweisen. Es handelt sich um eine vital gefährdende Situation, die nicht oder zu spät behandelt mit einer hohen Mortalitätsrate einhergeht. Große Hypophysenapoplexe mit suprasellärer Ausdehnung können zur Erhöhung des intrakraniellen Drucks sowie zu einer Liquorzirkulationsstörung und daraus resultierend zum obstruktiven Hydrozephalus führen. Beschwerden können sowohl durch eine raumfordernde Wirkung des Apoplex, als auch durch eine endokrinologische Entgleisung verursacht werden. Zur Abklärung sollte eine laborchemische endokrinologische Hypophysenuntersuchung erfolgen. Selläre Einblutungen können bevorzugt mithilfe der Magnetresonanztomographie, aber auch in der Computertomographie nachgewiesen werden. Ist keine eindeutige Differenzierung von einer Subarachnoidalblutung möglich, so wird zum Ausschluss dieser ergänzend eine Angiographie empfohlen. Bei Verdacht auf einen akuten Hypophysenapoplex ist die sofortige Gabe von Glucocorticoiden sowie die schnellstmögliche chirurgische Dekompression, spätestens jedoch innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten der Beschwerden, anzustreben. Ziel der Operation ist einerseits die Entlastung der individuell betroffenen Strukturen, darunter das optische System, die Hypophyse, der Sinus cavernosus und der dritte Ventrikel, andererseits soll Gewebe zur pathologischen Untersuchung gewonnen werden. Eine vollständige Resektion ist nicht erforderlich, sollte jedoch, sofern chirurgisch möglich, angestrebt werden. Bei Hydrozephalus ist zusätzlich die Anlage einer Ventrikeldrainage indiziert. (6, 14)

Hypophysenapoplexe sind mit einer Inzidenz von 0,17 Fällen je 100.000 Personen pro Jahr sehr selten (15, 16). Sie können sowohl in physiologischem als auch in pathologisch verändertem Hypophysengewebe auftreten. Einer populationsbasierten Studie in Banbury, England, zufolge werden 7,9% der Hypophysenadenome durch einen Hypophysenapoplex klinisch auffällig (17). Bei inzidentellem Nachweis einer sellären Einblutung in der radiologischen Bildgebung ohne klinischer Symptomatik ist

die Operation zunächst nicht indiziert. Sollte diagnostische Unklarheit bestehen oder sich die Morphologie der Einblutung im Verlauf ändern, kann eine Operation zur weiteren Abklärung erforderlich werden. Bei symptomloser Einblutung eines Prolaktinoms wird die Einnahme von Bromocriptin empfohlen. (6)

2.2.4 Behandlungsmöglichkeiten

Zentrale Ziele der modernen Hypophysenchirurgie sind die maximal mögliche Tumorsektion und die Elimination beziehungsweise Reduktion der hormonellen Hypersekretion bei gleichzeitigem Erhalt der physiologischen Hypophysenfunktion, sowie die Minimierung der Wahrscheinlichkeit eines Tumorzidivs (7, 18).

Klinische Symptome durch hormonelle Dysfunktion oder Masseneffekt sowie Größenprogredienz des Tumors im radiologischen Verlauf machen eine Behandlung notwendig. Asymptomatische radiologische Zufallsbefunde, sogenannte Inzidentalome, können primär in ihrem Verlauf beobachtet und nach je sechs bis zwölf Monaten kontrolliert werden. Bei Beschwerdefreiheit und stationärem radiologischen Befund über drei Jahre hinweg kann das Kontrollintervall verlängert werden. Größenprogredienz, Hypophyseninsuffizienz sowie das Auftreten klinischer Symptome im Verlauf machen eine Therapie erforderlich. (7)

Die operative Resektion (vgl. 2.3) ist der Goldstandard in der Therapie behandlungsbedürftiger HA mit Ausnahme von Prolaktinomen (7, 13). Prolaktinome werden als einzige Subklasse primär langfristig medikamentös mit Dopaminagonisten zur Hemmung der Prolaktinsekretion substituiert (13). In der Mehrzahl der Fälle kann so Beschwerdefreiheit bis hin zur Größenregression beobachtet werden. Unverträglichkeit der Medikamente, meist in Form von Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit, sowie Therapieresistenz stellen hingegen die Indikation zur operativen Therapie dar (13, 19). Bei Kinderwunsch einer Patientin mit einem Prolaktinom sollte die medikamentöse und chirurgische Behandlungsoption individuell diskutiert werden (19-21). Medikamentöse hormonelle Substitution erfolgt ergänzend zur Operation sowohl prä- als auch postoperativ bei Hypophyseninsuffizienz (7, 13). Perioperativ und bis zu sechs Wochen postoperativ wird zur Prävention einer Addison Krise Hydrocortison verabreicht.

Bei Versagen der medikamentösen und der chirurgischen Therapie, aber auch nach unvollständiger Resektion kann adjuvante Strahlentherapie erfolgen. Als primäre Therapie wird sie aufgrund der zeitlichen Wirkungsverzögerung nur bei Kontraindikation der medikamentösen sowie der chirurgischen Behandlung genutzt. Man unterscheidet hierbei grundsätzlich zwischen der stereotaktischen Radiochirurgie in Form einer einmalig hochdosierten Bestrahlung vor allem kleinerer Tumore und der fraktionierten niedrigdosierten Strahlentherapie über einen längeren Zeitraum überwiegend größerer Tumore. Beide Optionen bergen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hypophyseninsuffizienz. (7)

2.3 Hypophysenchirurgie

2.3.1 Geschichtliche Entwicklung

Die Entwicklung der Hypophysenchirurgie lässt sich bis ins Ende des 19. Jahrhunderts zurückverfolgen. Pierre Marie berichtete 1886 über zwei Patienten mit Akromegalie, die große Hypophysentumore aufwiesen, und vermutete einen Zusammenhang zwischen Tumor und klinischer Symptomatik (18). Dies erweckte breites Interesse an der neuroendokrinen Physiologie, im Speziellen an der Hypophyse und ihren Operationsmöglichkeiten (18, 22, 23). 1889 operierte Sir Victor Horsley, als vermutlich erster Chirurg weltweit, ein Hypophysenadenom und wählte einen Zugang mittels temporalen Kraniotomie (22). Die erste öffentlich publizierte chirurgische Behandlung einer Patientin mit Akromegalie und erhöhten Hirndruckzeichen erfolgte 1893 durch Frank Thomas Paul mittels Dekompression über einen von Horsley vorgeschlagenen subtemporalen Zugangsweg (18, 22, 23). 1905 resezierte Fedor Victor Krause in Berlin einen Hypophysentumor über einen extraduralen transfrontalen Zugangsweg (23). Mortalitätsraten von 50-80% bei transkranieller Resektion zur damaligen Zeit förderten die Suche nach weiteren Operationswegen (22, 23). Horsley operierte in den folgenden Jahren mindestens zehn weitere Patienten über subtemporalen und subfrontalen transkraniellen Zugang und konnte die Mortalitätsrate in seiner Kohorte auf 20% senken (22). Der Österreicher Hermann Schloffer führte 1907 die erste transnasal-transsphenoidale Hypophysenoperation durch (22, 23). Auch Harvey Cushing bevorzugte initial die transnasal-transsphenoidale Operationsmethode und konnte in über 200 transnasal submukösen Operationen im Sinus sphenoidalis und

der Sella eine Mortalitätsrate von 5,6% erreichen (22, 23). Cushing kam allerdings zu der Auffassung, dass mittels transkranieller Resektion bessere Ergebnisse, insbesondere in Hinblick auf den visuellen Status, erzielt werden konnten, und operierte ab 1927 nahezu ausschließlich transkraniell (23, 24). Eingeschränkte Zugangsmöglichkeiten und schlechte intraoperative Sicht sah Cushing als größte Nachteile des transsphenoidalen Zugangsweges an (24). Der Einfluss und das Ansehen Cushings trugen maßgeblich zur Etablierung transkranieller Operationswege zur Behandlung sellärer Pathologien bei (22, 23). Nur wenige Chirurgen beschäftigten sich fortan weiter mit dem transnasal-transsphenoidalen Zugangsweg, darunter Norman Dott, der in den 1920er Jahren ein Jahr lang von Cushing lernte (22, 23). Nach 100 transnasal-transsphenoidalen Operationen ohne Todesfall und ohne Rezidiv lehrte er den Eingriff 1956 seinem französischen Kollegen Gérard Guiot, der letztendlich über 1000 Resektionen dieser Art mit sehr gutem Outcome und niedrigen Komplikationsraten durchführte und fortan die transsphenoidale der transkraniellen Resektion vorzog (22). Jules Hardy, ein Schüler Guiots, entwickelte die transnasal-transsphenoidale Operationstechnik durch intraoperative Fluoroskopie und die Verwendung eines Operationsmikroskopes entscheidend weiter (22, 25). 1969 berichtete er von der Symptomminderung dreier Patienten mit Akromegalie oder Morbus Cushing nach jeweils erfolgreicher Resektion eines Mikroadenoms (22). Die mikrochirurgisch transnasal-transsphenoidale Operationstechnik gewann unter Einfluss Hardys ab Ende der 1960er Jahre zunehmend an Bedeutung (22, 24). Fortschritte der neuroradiologischen Bildgebung, insbesondere durch die Entwicklung der Computertomographie Mitte der 1970er und der Magnetresonanztomographie Anfang der 1980er Jahre mit detaillierter Darstellungsmöglichkeiten der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors, verbesserten die Ergebnisse zusätzlich (18).

Bereits 1963 berichtete Guiot erstmals von der Einführung eines Endoskops in den Sinus sphenoidalis, um die begrenzten Möglichkeiten der visuellen Darstellung in der transsphenoidalen Technik zu verbessern (22). Zusätzliche intraoperative Verwendung des Endoskops gewährte umfassende visuelle Darstellung der anatomischen Strukturen und führte zur sichereren Resektion von Tumoren mit parasellärer Ausdehnung (22). Jankowski et al. beschrieben 1992 die erste rein endoskopische Operation in der Hypophysenchirurgie (22, 24, 26). Seither gewinnt die endoskopische Technik zunehmend an Bedeutung und löst in vielen Kliniken die

mikrochirurgische Methode ab, obwohl bis zum heutigen Stand noch keine klare Überlegenheit einer der beiden Techniken festgestellt werden konnte (27-31).

2.3.2 Operative Methoden

In der modernen Hypophysenchirurgie wird grundsätzlich zwischen transkranieller und transnasal-transsphenoidaler Operationstechnik unterschieden. Die transnasal-transsphenoidale Resektion kann bei vergleichbarem Ergebnis sowohl mikroskopisch als auch endoskopisch durchgeführt werden und wird bei über 90% der hypophysären Raumforderungen angewendet. Der transkranielle Zugangsweg wird nur bei besonderer Indikation, insbesondere bei weiter supra- oder parasellärer Tumorausdehnung, in weniger als 10% der Operationen genutzt. (18, 23, 32, 33)

Zur Vereinfachung werden in der vorliegenden Arbeit die mikroskopisch transnasal-transsphenoidale und die endoskopisch transnasal-transsphenoidale Operation häufig als mikrochirurgisch und endoskopisch abgekürzt, obwohl alle drei Operationstechniken mikrochirurgisch durchgeführt werden.

2.3.2.1 Transkranielle Operation

Der transkranielle Zugang erfolgt in den meisten Fällen mittels pterionaler Kraniotomie und anschließender Eröffnung der Dura mater. Im Anschluss daran wird unter Verwendung des Operationsmikroskopes die Fissura sylvii eröffnet und vorsichtig erweitert. In deren Tiefe werden beide Nervi Optici (II) und das Chiasma opticum als Anteile des optischen Systems, der Pars praecommunicalis der Arteria cerebri anterior (A1) und der Pars sphenoidalis der Arteria cerebri media (M1) sowie deren Lagebeziehung zum Tumor dargestellt (vgl. Abbildung 5).

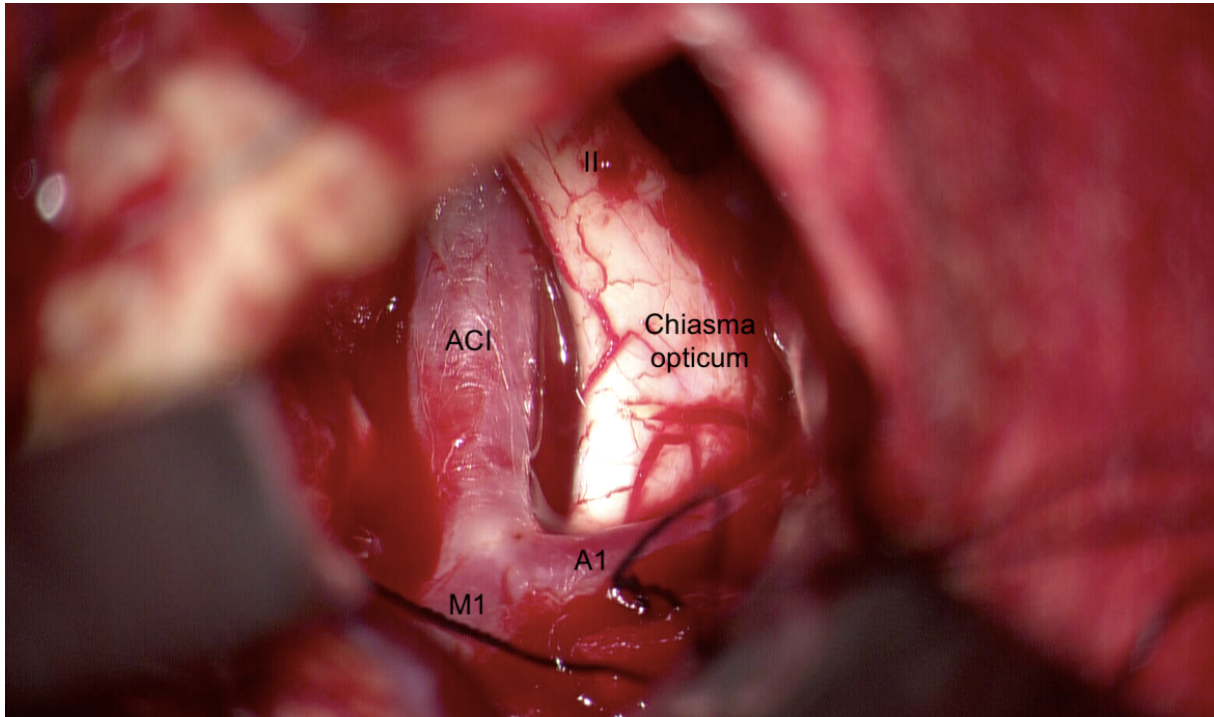


Abbildung 5: Intraoperative anatomische Darstellung bei transkranieller Resektion

Zur Druckentlastung des Gehirns durch Abfluss von Liquor werden die Zisterna chiasmata und Zisterna carotidea identifiziert und gespalten. Die meisten suprasellären Hypophysenadenome können durch das optico-carotidäre Dreieck erreicht werden. Die Mobilisation und Resektion von Tumorgewebe erfolgt nach Spaltung der Tumorkapsel mithilfe von Sauger, Dissektor und Fassspinzetten, manchmal wird auch ein Cavitron UltraSonic Aspirator (CUSA) verwendet. Zuvor müssen beide Nervi optici, ACI, der Nervus oculomotorius und das Infundibulum der Hypophyse identifiziert und während der Resektion geschont werden. Starke Adhärenz des Tumors oder seiner Kapsel an benachbarte anatomische Strukturen limitieren das Ausmaß der Resektion. Zur Verhinderung beziehungsweise Verminderung suprasellärer Nachblutung durch in situ verbleibendes Resttumorgewebe ist die größtmögliche Tumorentfernung anzustreben. Die Resektion soll dabei allerdings nicht zu Lasten vaskulärer oder neurologischer Komplikationen erfolgen. So ist beispielsweise bei starker Adhärenz des Tumors an das optische System zur Vermeidung visueller Verschlechterung die Tumorteilresektion zu bevorzugen. (23)

Abbildung 6 zeigt beispielhaft die anatomische Nähe des optischen Systems bei transkranieller Resektion eines Tumors (T) zwischen beider Nervi optici.



Abbildung 6: Transkranielle Resektion eines Tumors zwischen beider Nervi optici

Die Wahl der Operationsroute hängt von der individuellen Lage des Tumors ab. Bei Invasion des dritten Ventrikels durch Tumorgewebe wird beispielsweise die interhemisphärische Kraniotomie bevorzugt (23).

Reichliches Spülen mit Kochsalzlösung sowie die Verwendung oxidierter regenerierter Cellulose dienen zur Blutstillung (23). Abschließend erfolgen der Verschluss der Dura, das Wiedereinsetzen und Befestigen des Knochendeckels sowie die Hautnaht.

2.3.2.2 Mikroskopische transnasal-transsphenoidale Operation

Der transeptal transsphenoidale Zugang zählt als eine der bestverträglichsten und effektivsten Varianten in der mikroskopischen transnasal-transsphenoidalen Hypophysenchirurgie.

Zur Verbesserung der Sicht wird bei der transeptalen Methode mithilfe eines speziellen Spekulum das Nasenloch offengehalten. Nach zusätzlicher lokaler Betäubung durch Lidocain und lokaler Vasokonstriktion zur verminderten Blutungsneigung durch Adrenalin wird auf Höhe des Übergangs vom knorpeligen zum knöchernen Anteil des Nasenseptums ein vertikaler Schnitt gesetzt. Unter mikroskopischer Sicht wird die Schleimhaut, Mukosa, vom knöchernen Nasenseptum abgeschoben und zunächst schrittweise der vordere Knochenanteil entfernt. Der knorpelige Anteil des Nasenseptums wird nach lateral verlagert. Die Mukosa wird anschließend auch vom hinteren knöchernen Septum, sowie vom Rostrum

sphenoidale gelöst. Es folgt die Resektion des hinteren Anteils des knöchernen Septums, das zum späteren Verschluss des Sellabodens aufbewahrt werden kann. Das nasale Spekulum wird durch ein zweiflügliges Wund-Spreiz-System ersetzt und dessen Lage durch Fluoroskopie überprüft. Nach Darstellung der Ostia sphenoidalis sowie des Rostrums wird die vordere Wand des Sinus sphenoidalis entfernt. Im Anschluss wird die Mukosa des Sinus sphenoidalis zur Verhinderung postoperativer Nachblutung vollständig reseziert. (34) Intraoperative Aufnahmen dieser chirurgischen Schritte sind in Abbildung 7 dargestellt.

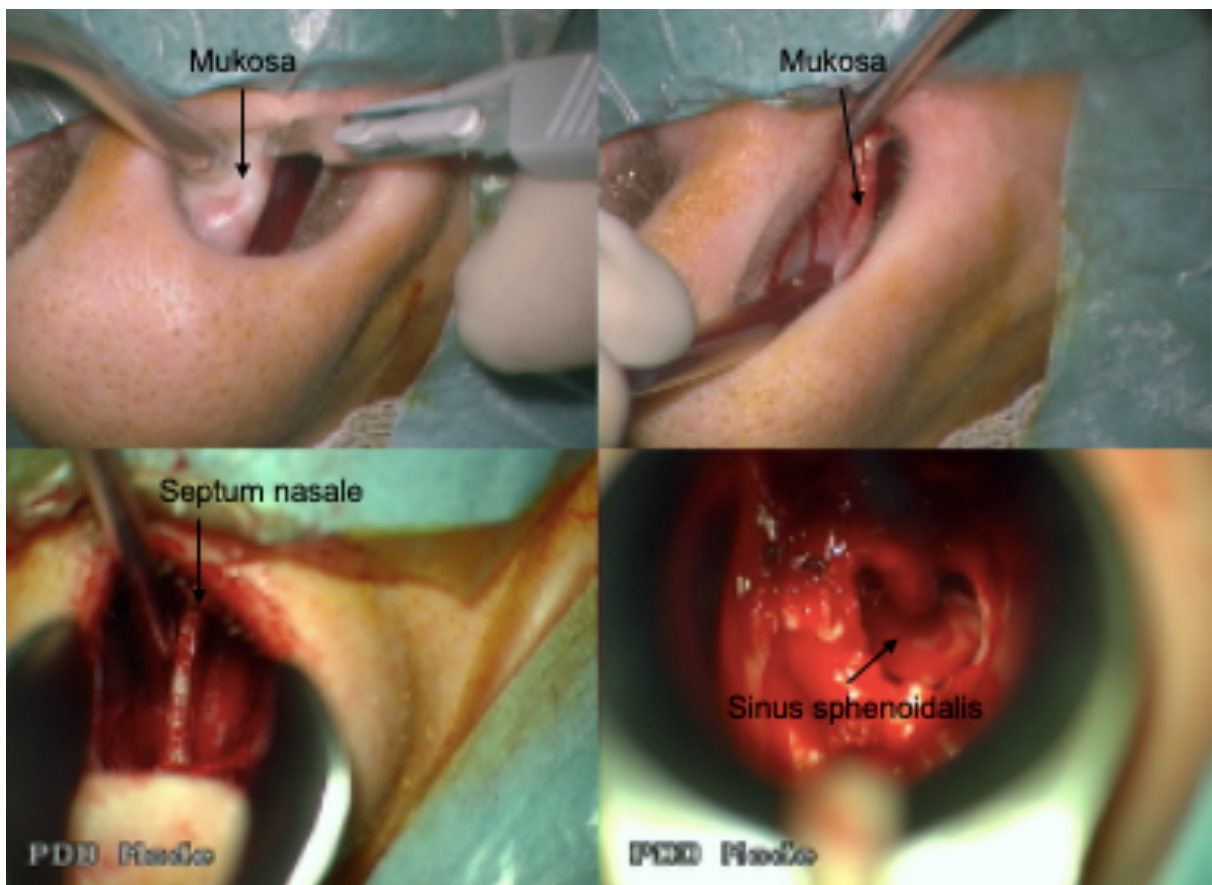


Abbildung 7: Intraoperative Schritte vor mikroskopischer Hypophysenoperation (links oben: Inzision der Nasenschleimhaut, rechts oben: Lösen derselben vom Septum, links unten: Blick auf den hinteren knöchernen Anteil des Nasenseptums und das Rostrum sphenoidale, rechts unten: Blick auf den eröffneten Sinus sphenoidalis)

Der Sellaboden wird nach sorgfältiger Inspektion und anatomischer Orientierung vorsichtig eröffnet, dabei wird die Dura nach Möglichkeit geschont. Bei Makroadenomen mit supra- und parasellärer Ausdehnung erfolgt zuerst die Resektion der inferioren Tumoranteile, dann der lateralen und zuletzt der superioren Anteile. Dieses Vorgehen soll ein vorzeitiges Absinken des Diaphragmae sellae und damit einhergehende erschwerte Bedingungen bei der weiteren Resektion verhindern. (34)

Abbildung 8 zeigt beispielhaft die intraoperative mikroskopische Sicht auf die exponierte und eröffnete Sella vor und nach der Tumorresektion.

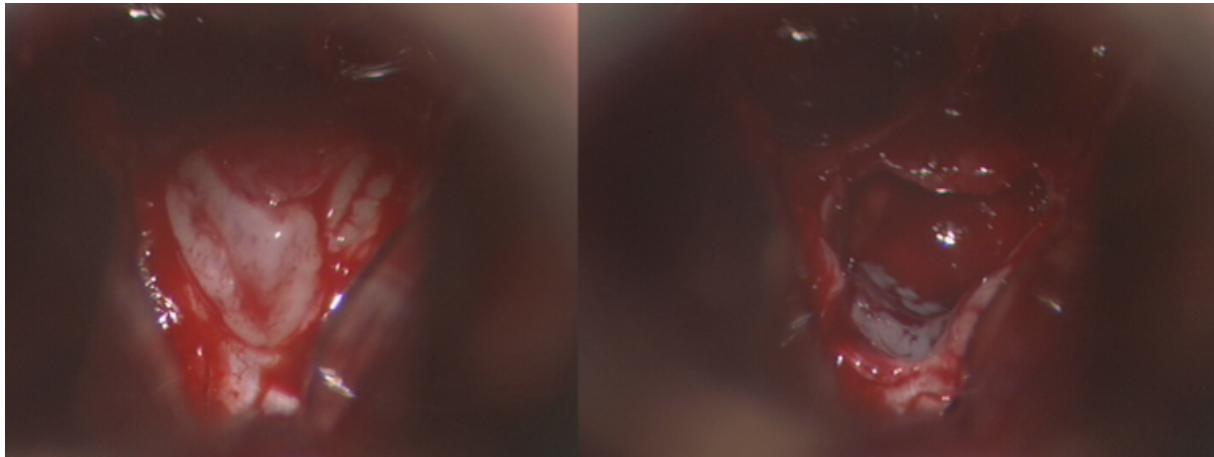


Abbildung 8: Mikroskopische Sicht auf die Sella turcica vor und nach der Resektion

Zur Abdichtung der Dura kann bei intraoperativem Liquorfluss eine abdominelle Fettplombe eingesetzt werden, bei größeren Defekten kann Gewebe der Fascia lata verwendet werden. Der Sellaboden kann mithilfe des zuvor resezierten Rostrum sphenoidale oder der knöchernen Anteile des Septums rekonstruiert werden. Abschließend wird die Nasenschleimhaut repositioniert, mit Anteilen der kontralateralen Seite vernäht und durch nasale Tamponaden gestützt. Die Tamponaden können am folgenden Tag gezogen werden. (34)

2.3.2.3 Endoskopische transnasal-transsphenoidale Operation

Die endoskopisch-endonasale Operation kann sowohl mono- als auch binostril durchgeführt werden. Die Resektion soll dabei durch das Nasenloch erfolgen, das möglichst geraden Zugang zum Zielareal ermöglicht. Dies ist meist das kontralaterale in Bezug auf die Lage des Tumors und ist insbesondere für die Resektion von Mikroadenomen von Bedeutung. Intraoperativer Gebrauch adrenalingetränkter Tupfer und Kompressen führt zu lokaler Vasokonstriktion und reduziert die Blutung der Schleimhäute der Nase sowie der Nasennebenhöhlen. (35)

Zunächst wird die mittlere Nasenmuschel, Concha nasalis media, durch Druck nach lateral verlagert und so Zugang zum oberen Nasengang, Meatus nasi superior, geschaffen. Zur Vergrößerung des Operationsfeldes und Verbesserung des Bewegungsspielraums für Endoskop und Operationsinstrumente wird etwa ein Zentimeter des hinteren knöchernen Anteil des Nasenseptums mit Angrenzung an das

Rostrum sphenoidale zum Beispiel mithilfe eines Bohrers gelöst und entfernt. Der Sinus sphenoidalis wird beginnend beim Recessus sphenothmoidalis und unter Beachtung des bilateralen Verlaufs der Arteriae sphenopalatinae schrittweise u.a. mit dem Bohrer eröffnet. Zur Schonung der Nasenschleimhaut erfolgt die vollständige Resektion der vorderen Sinuswand nicht en bloc, sondern in Knochenfragmenten. Die Eröffnung des Sinus sphenoidalis gewährt Blick auf ein oder mehrere Sinussepten sowie auf die hintere Sinuswand und den Boden der Sella turcica, die von bedeutenden anatomischen Strukturen umgeben ist. Die korrekte Identifikation der anatomischen Verhältnisse hat für die Vermeidung schwerwiegender Komplikationen zentrale Bedeutung. Der Abstand zwischen beider ACI, auch Intercarotidenabstand genannt, bestimmt das maximale Ausmaß der Resektion des Sellabodens nach lateral. Bei Vergrößerung der Sella soll eine großzügigere Eröffnung des Sellabodens nur nach Doppler-Kontrolle durchgeführt werden. Die Mukosa des Sinus sphenoidalis wird zur Verhinderung lokaler Nachblutungen vollständig reseziert.

Die Schwierigkeit der Operation korreliert nicht notwendigerweise mit der Größe des Sinus sphenoidalis, sondern hängt zusätzlich von der Lage der Sella turcica und der korrekten intraoperativen anatomischen Orientierung ab. Aus diesem Grund erfolgt der endoskopische Eingriff häufig in Zusammenarbeit mit darauf spezialisierten Ärzten der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (HNO) (vgl. Abbildung 9). (35)



Abbildung 9: OP-Setting (links: Prof. Schebesch (links) und Prof. Kühnel (HNO) während der OP, rechts: Operationsumfeld)

Der knöcherne Boden der Sella turcica wird vorsichtig gelöst und nach unten geklappt. Anschließend erfolgt die Inzision sowie Ablösung der Dura, die Hypophysenkapsel soll dabei möglichst geschont werden (vgl. Abbildung 10).

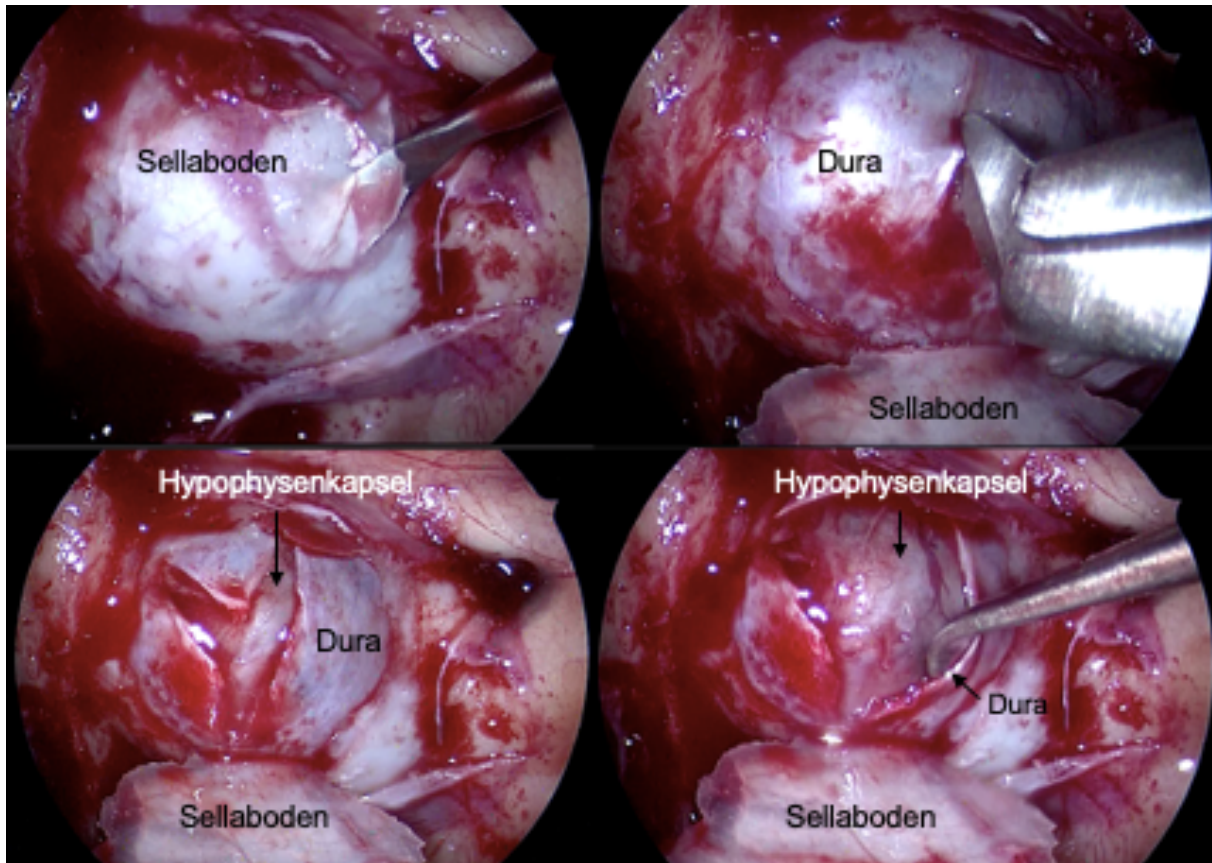


Abbildung 10: Intraoperative Aufnahmen vor endoskopischer Tumorresektion (links oben: Lösen und Herunterklappen des Sellabodens, rechts oben: Inzision der Dura, links unten: Blick auf die inzidierte Dura sowie darunterliegende Hypophysenkapsel, rechts unten: Lösen der Dura von der Hypophysenkapsel)

Je nach Konsistenz wird das pathologische Gewebe abgesaugt oder mittels abgewinkelter Küretten gelöst. Bei Makroadenomen erfolgt analog zum mikroskopischen Verfahren zunächst die Resektion der basalen, anschließend der lateralen und abschließend der superioren Tumoranteile, um vorzeitiges Absinken des Diaphragma sellae und damit einhergehender erschwerter Operationsbedingungen zu vermeiden (35). Zur besseren intraoperativen Orientierung erfolgt die Resektion meist im Uhrzeigersinn bei der sechs Uhr Position beginnend. Abbildung 11 zeigt beispielhaft intraoperative Aufnahmen der endoskopischen Entnahme festen Tumorgewebes.

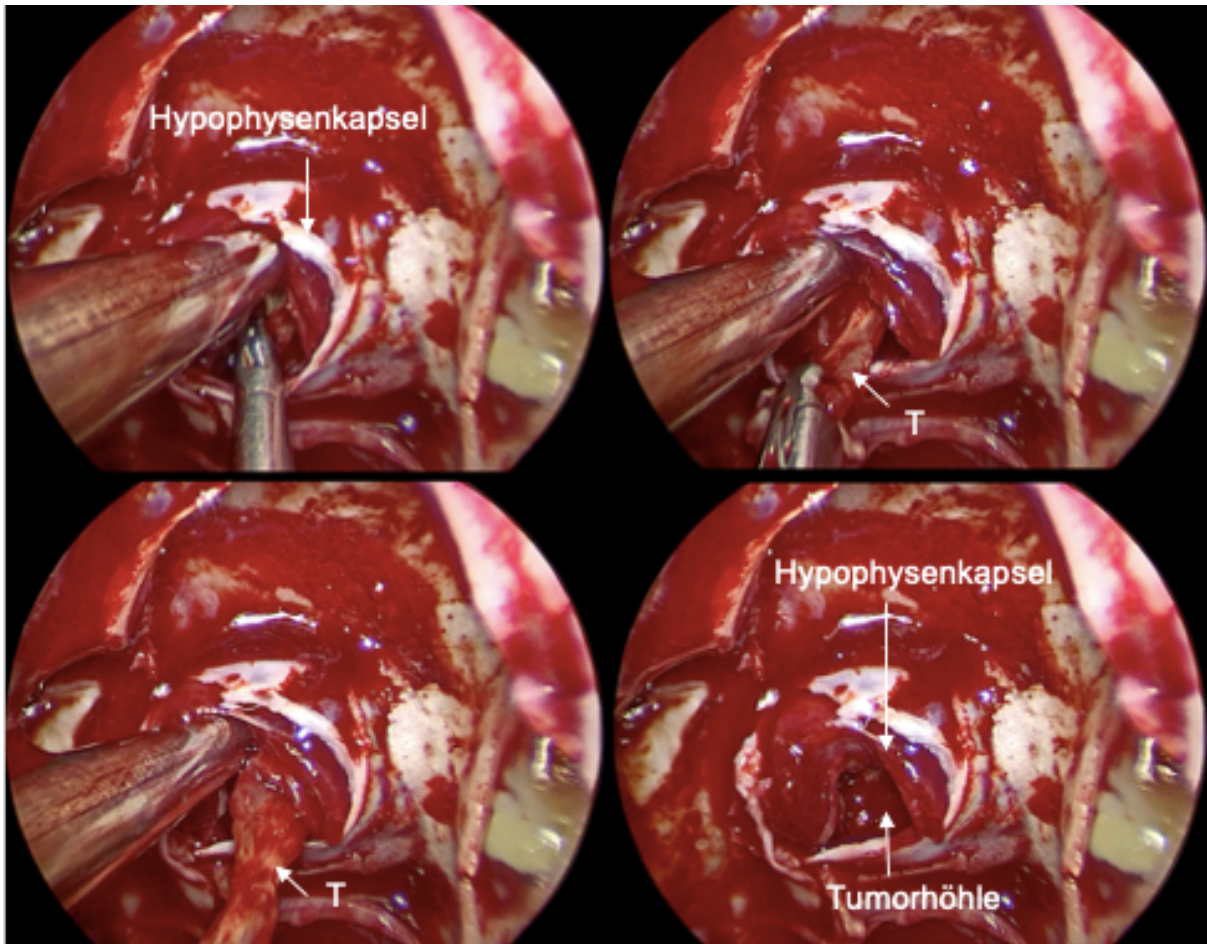


Abbildung 11: Intraoperative Aufnahmen der endoskopischen Tumorresektion

Der Verschluss des operativen Zugangswegs beschränkt sich in der Regel auf das Einbringen hämostyptischen Materials in die Sella zur Blutstillung sowie der Füllung des entstandenen Leerraums. Bei intraoperativem Liquorfluss wird die Dura zusätzlich durch Fibrinkleber oder je nach Ausmaß des Effekts mit weiteren Materialien abgedichtet. (35)

2.3.3 Risiken der operativen Resektion

Intraoperative Risiken bestehen vorrangig in der Verletzung angrenzender anatomischer Strukturen sowie fehlerhafter anatomischer Orientierung. So stellen massive arterielle Blutungen durch Verletzung der ACI insbesondere bei transsphenoidalem Zugangsweg, sowie visuelle Beschwerden durch Kompression des optischen Systems bei transkranieller Operation wesentliche Risiken dar. Liquorleck sowie postoperative partielle HVL-Insuffizienz sind häufige Komplikationen nach hypophysenchirurgischen Eingriffen. Im Verlauf des stationären Aufenthalts tritt

bei 10 – 60 % ein temporärer Diabetes insipidus auf, welcher nur nach 0,5 - 5% der Operationen persistiert. (36)

Sekundärer zentraler Diabetes insipidus zählt zu den häufigsten endokrinologischen Komplikationen nach transsphenoidaler Hypophysenoperation (37, 38). Die chirurgische Manipulation an der Hypophyse und des Infundibulum kann den Transport von ADH vom Hypothalamus zum HHL einschränken und zu verminderter Freisetzung von ADH aus der Neurohypophyse führen (38-40). Ein ausgeprägter Mangel an ADH behindert die ADH-abhängige Konzentrierung des Harns in den distalen Tubuli und Sammelrohren der Nieren und resultiert in der Ausscheidung großer Mengen Urins geringer Osmolalität (41). Osmoregulatorisch entsteht zwanghafter Durst und folglich häufiges Trinken (41). Verstärkte ADH Sekretion in Folge der chirurgischen Manipulation an Infundibulum und Neurohypophyse fördert die Wasserretention in den Nieren und kann in ausgeprägter Form zum Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) mit daraus resultierender Hyponatriämie führen (40). SIADH tritt meist verzögert um den siebten postoperativen Tag auf und kann je nach Schweregrad klinisch unauffällig verlaufen oder Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen bewirken (37, 40).

2.4 Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit

An der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Regensburg werden Resektionen im Bereich der Sella sowohl transkraniell als auch transnasal-transsphenoidal durchgeführt. Die mikroskopische Technik der transsphenoidalen Resektion war seit vielen Jahren etabliert und wurde als Goldstandard angesehen. Im August 2016 wurde erstmals eine endoskopische Hypophysenoperation in Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für HNO durchgeführt. Seither gewann die endoskopische Technik an Einfluss und hat die mikrochirurgische Technik inzwischen vollständig abgelöst. Bei noch unzureichender Datenlage soll diese Studie technische Aspekte, das Outcome sowie das Komplikationsprofil der endoskopischen versus der mikrochirurgischen Technik vergleichen. Zusätzlich sollen die Ergebnisse beider transsphenoidaler Operationsmethoden der des transkraniellen Zugangsweges gegenübergestellt werden. Erkenntnisse des Vergleichs der beiden transsphenoidalen Operationstechniken insbesondere auch mit der transkraniellen Resektion sollen zum Einen die Datenlage verbessern, zum Anderen zeigen, ob und inwiefern die

Etablierung der endoskopischen Technik am Universitätsklinikum Regensburg sinnvoll und erfolgreich war. Die Ergebnisse sollen eine Basis für die weitere Entwicklung der Hypophysenchirurgie an der Universitätsklinik Regensburg schaffen.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die Studie schließt konsekutiv alle im Zeitraum von Juli 2015 bis April 2020 in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführten Operationen an der Hypophyse mit dem Ziel einer Tumorresektion ein. Dies umfasst insgesamt 100 Operationen an 84 Patienten, von welchen 44 endoskopisch transnasal-transsphenoidal, 40 mikrochirurgisch transnasal-transsphenoidal und 16 mikrochirurgisch transkraniell versorgt wurden. 16 Patienten wurden innerhalb des gewählten Zeitraums zweimal mit dem Ziel einer Tumorentfernung operiert und wurden daher jeweils als zwei Fälle berücksichtigt. Revisionsoperationen, beispielsweise zur Ausräumung von postoperativ aufgetretenen Hämatomen oder Deckung eines Liquorlecks, wurden als Komplikation erfasst, jedoch nicht als eigener Fall betrachtet. Endoskopisch transnasal-transsphenoidale Eingriffe werden am Universitätsklinikum Regensburg seit August 2016 durchgeführt. Es wurden alle seit Einführung des Verfahrens bis einschließlich April 2020 durchgeführten endoskopischen hypophysenchirurgischen Operationen mit Ziel einer Tumorresektion in die Studie eingeschlossen.

3.2 Untersuchte Variablen

Demographische, klinische, endokrinologische, neuropathologische und radiologische Parameter prä-, intra- und postoperativ, sowie im Rahmen von Follow up-Untersuchungen wurden retrospektiv mit Hilfe des klinikweiten SAP® Programms (SAP® Healthcare, Walldorf, Deutschland) erhoben. Lokalisation und Größe der Raumforderung im Verlauf, sowie Auffälligkeiten im Rahmen postoperativer Kontrolluntersuchungen wurden bei vorhandenen Computertomographie (CT)- und Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen unter Verwendung der Röntgen-Betrachter-Software Syngo® (Siemens® Healthcare, Erlangen, Deutschland) ermittelt.

3.2.1 Demographische Aspekte und Vorerkrankungen

Zur demographischen Beschreibung des Patientenkollektivs wurden das Geschlecht, das Alter zum Zeitpunkt der Operation und relevante Vorerkrankungen erhoben. Diabetes mellitus, vorbekannte rezidivierende Infektionen, Gerinnungsstörungen und die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten wurden als relevante Vorerkrankungen bzw. Suggestivparameter festgelegt. Operative, medikamentöse und strahlentherapeutische Vorbehandlungen der hypophysären Raumforderung wurden ebenso wie erneute operative Eingriffe zur Tumorsektion im gleichen stationären Aufenthalt oder innerhalb von 12 Wochen postoperativ erfasst. Ferner wurden die Daten auf dokumentierte nasale Hypertrophien, Fehlbildungen, Vorerkrankungen und Voroperationen überprüft.

3.2.2 Präoperative Symptomatik

Bei der Erfassung der Leitsymptome bei Erstdiagnose einer hypophysären Raumforderung wurden insbesondere neurologische und endokrinologische Beschwerden erfasst. Hierzu zählten Visusminderung, Gesichtsfeldausfälle, Augenmuskelparesen und präoperative Kopfschmerzen. Die präoperativen Werte der laborchemischen Hypophysenbasisuntersuchung wurden dem Laborinformationssystem LAURIS (SWISLAB DITS GmbH, Berlin, Deutschland) entnommen, zusätzlich wurde die Hormonexpression des Tumors aus dem histopathologischen Befund erfasst. Ein zusätzlicher Fokus wurde auf das Vorliegen klinischer Symptome, die durch eine Hypophysenüber- oder -unterfunktion bedingt sind, gelegt. Diese umfassen insbesondere Morbus Cushing, Akromegalie, Galaktorrhoe, sekundäre Amenorrhoe, Addison Krise, Elektrolytentgleisungen, Diabetes insipidus und Hypophyseninsuffizienz.

3.2.3 Peri- und intraoperative Aspekte

Für jeden operativen Eingriff wurde die gesamte stationäre Aufenthaltsdauer in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie an der Universität Regensburg, sowie gegebenenfalls die Verweildauer auf der anästhesiologischen / neurochirurgischen Intensivstation erfasst. Bei intensivmedizinischer Behandlung, die über eine postoperative Überwachung hinausging, wurde der Grund vermerkt, ebenso bei

präoperativ intensivmedizinischer Therapie. Patienten werden nach einer Kraniotomie, so auch nach transkranieller Hypophysenoperation, standardmäßig bis zum Folgetag intensivmedizinisch überwacht. Längerer Aufenthalt auf einer Intensivstation nach transkranieller Resektion wurde als zusätzliche intensivmedizinische Behandlung gewertet. Nach endoskopischer und mikrochirurgischer transsphenoidaler Operation wurde jegliche intensivmedizinische Behandlung als Komplikation gewertet, da diese nicht standardmäßig vorgesehen ist. Bei Patienten, die innerhalb des gleichen stationären Aufenthalts zweimal operiert wurden, wurde jeweils die komplette stationäre Aufenthaltsdauer vermerkt, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation hingegen nur auf den zugrundeliegenden Eingriff bezogen.

Der präoperative körperliche Zustand wurde anhand der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) (42, 43) aus dem anästhesiologischen Prämedikationsbericht erfasst (vgl. Tabelle 4). Als Operationsdauer wurde die Schnitt-Naht-Zeit aus dem Operationsbericht erhoben. Aus selbigem wurde außerdem vermerkt, ob und wie intraoperativ die Abdichtung der Dura erfolgte.

| | |
|-------|---|
| ASA 1 | gesunder Patient ohne Vorerkrankung |
| ASA 2 | leichte Erkrankung ohne Leistungseinschränkung |
| ASA 3 | moderate bis schwere Erkrankung mit Leistungseinschränkung |
| ASA 4 | schwere Erkrankung, die prinzipiell lebensbedrohlich ist |
| ASA 5 | moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überlebt |
| ASA 6 | hirntoter Patient, Organspender |

Tabelle 4: Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (modifiziert nach (42))

3.2.4 Komplikationen in Zusammenhang mit dem operativen Eingriff

Das Komplikationsprofil der verschiedenen Operationsmethoden in der Hypophysenchirurgie stellt ein zentrales Element dieser Arbeit dar. Alle vorliegenden Komplikationen in Zusammenhang mit dem operativen Eingriff wurden in Major- und Minor-Komplikationen differenziert. Als Major-Komplikation wurde der vorzeitige Operationsabbruch, Verletzung der Arteria carotis interna (ACI), Verabreichung von Blutkonserven, neu aufgetretene neurologische Komplikationen, außerplanmäßige

intensivmedizinische Behandlung und die Erforderlichkeit einer Revisionsoperation definiert.

3.2.4.1 Intraoperative Komplikationen

Die Operationsberichte und das Narkoseprotokoll wurden auf intraoperativen Diabetes insipidus, transfusionsbedürftige Blutungen, Verletzung der ACI, Verabreichung von Blutkonserven und anästhesiologische Komplikationen, beispielsweise Blutdruckentgleisungen, untersucht. Bei den transsphenoidalen Operationsmethoden wurde zusätzlich sichtbarer Liquorfluss als intraoperative Komplikation gewertet und als Minor-Komplikation klassifiziert.

3.2.4.2 Komplikationen während des stationären Aufenthalts

Infektionen, sowohl im operativen Zugangsweg als auch perioperativ durch den stationären Aufenthalt bedingt, Wundheilungsstörungen, vermehrte lokale sowie intracerebrale Nachblutung, Liquorrhoe, das Anlegen einer Lumbaldrainage, postoperative Elektrolytentgleisungen und Verabreichung von Minirin zur Behandlung eines postoperativen Diabetes insipidus während des stationären Aufenthalts wurden aus Arztbriefen erhoben. Revisionsoperationen zur Hämatomausräumung oder Deckung eines Liquorlecks als auch intensivmedizinische Behandlung, die über die postoperative Verlaufskontrolle hinausging, wurden als Major-Komplikationen definiert. Sofern vorhanden wurde die postoperative Bildgebung, meist in Form eines CT, auf Auffälligkeiten überprüft.

3.2.4.3 Neurologische Komplikationen

Neu aufgetretene, sowie die Verschlechterung vorbestehender neurologischer Symptome, insbesondere in Hinsicht auf visuelle Beschwerden, wurden als neurologische Komplikationen erfasst, ebenso wie vorübergehende Gesichtsfeldausfälle, die eine Revisionsoperation erforderten. Zusätzlich wurden cerebrale Krampfanfälle während der stationären Behandlung als neurologische Komplikation gewertet.

3.2.5 Neurologischer Verlauf

Der postoperative klinische Verlauf visueller Symptome, insbesondere in Form von Gesichtsfeldeinschränkungen und Augenmuskel(AM-)paresen, wurde bevorzugt durch eine detaillierte augenärztliche Untersuchung verifiziert. Ophthalmologische Kontrolluntersuchungen, sowohl prä- als auch postoperativ, wurden allerdings nicht standardmäßig erhoben und waren somit nicht für alle Patienten verfügbar.

3.2.6 Neurochirurgische und endokrinologische Nachuntersuchung

Die Erhebung des postoperativen Status erfolgte im Rahmen der regulären endokrinologischen und neurochirurgischen Nachuntersuchung nach 6-8 Wochen, radiologisch nach drei Monaten. Im Rahmen der Studie wurde besonders darauf geachtet, ob die Termine eingehalten wurden und ob es zur zwischenzeitlichen Wiedervorstellung aufgrund von Komplikationen kam. Zur Erfassung des endokrinologischen Verlaufs wurde insbesondere auf die Notwendigkeit einer weiteren hormonellen Substitution aufgrund einer partiellen Adenohypophyseninsuffizienz oder weiteren Hormonsekretion durch restliches Tumorgewebe geachtet. Gesondert davon wurden die Fälle auf eine langfristige Therapie eines fortbestehenden postoperativen zentralen Diabetes insipidus als Zeichen einer eingeschränkten Funktion der Neurohypophyse überprüft.

3.2.7 Radiologische Parameter

3.2.7.1 Tumorausdehnung

Die Erhebung radiologischer Daten erfolgte unter Verwendung der Software Syngo® (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) und in dieser integrierter Messwerkzeuge. Anhand präoperativer MRT Aufnahmen wurde die maximale sagittale, kraniokaudale und seitliche Ausdehnung der Raumforderung gemessen, ebenso wie die maximalen Abmaße des Sinus sphenoidalis und die Anzahl der Septen in diesem vermerkt. Außerdem wurde die Lage des Tumors, supraselläre Ausdehnung und Nähe zum Chiasma opticum in der Bildgebung geprüft. Es erfolgte eine Unterteilung in Mikroadenome bis zu 10 mm Ausdehnung und Makroadenome. Zusätzlich wurden die Tumore anhand der Stadieneinteilung nach Knosp et al. (44)

klassifiziert, um die Infiltration des Sinus cavernosus zu beurteilen (vgl. Tabelle 5).
Abbildung 12 verdeutlicht die Invasion des Sinus cavernosus durch Hypophysenadenome der Knosp Stadien 3 und 4.

| | |
|---|--|
| 0 | Adenom erreicht die mediale Begrenzung der Arteria carotis interna nicht |
| 1 | Adenom überschreitet die mediale, nicht aber die mediane Linie |
| 2 | Adenom überschreitet die mediane, nicht aber die laterale Linie |
| 3 | Adenom überschreitet die laterale Linie |
| 4 | Adenom umschließt die intracavernöse Arteria carotis interna vollständig |

Tabelle 5: Tumorklassifikation nach Knosp et al. (44)

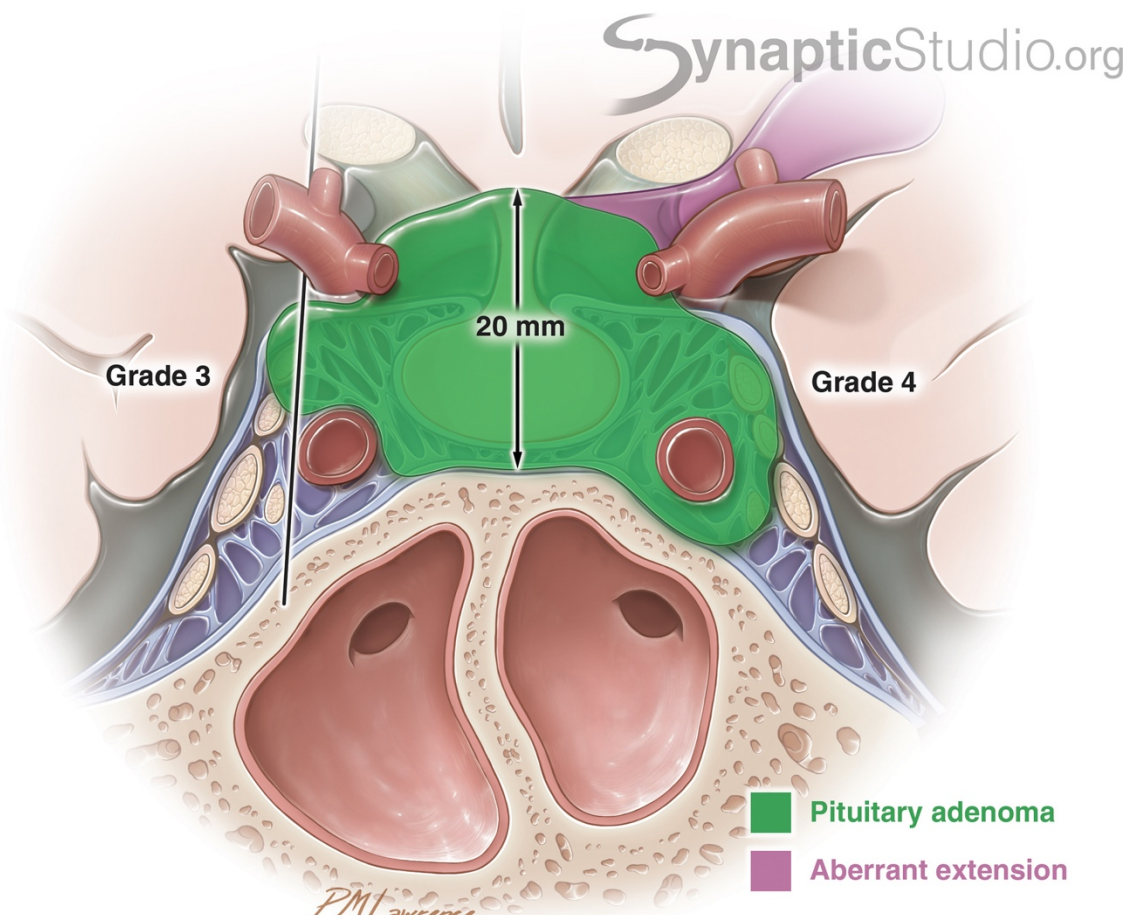


Abbildung 12: : Infiltration des Sinus cavernosus durch Adenome der Knosp Stadien 3 und 4; koronare Darstellung

Es wurden bevorzugt nach der longitudinalen Relaxationszeit (T1) gewichtete MRT Aufnahmen mit und ohne Gadolinium als Kontrastmittel (KM), sowie Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MP-

RAGE) und Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenzen ausgewertet. Die maximale sagittale (T_{sagittal}) und kraniokaudale Ausdehnung ($T_{\text{kraniokaudal}}$) sowohl des Tumors als auch der Keilbeinhöhle wurde in der sagittalen Ebene gemessen. Das kraniokaudale Tumormaß wurde zusätzlich mit dem maximalen in der koronaren Schnittebene gemessenen Wert verglichen und bei starker Abweichung korrigiert. Mithilfe des koronaren Bildes wurde darüber hinaus die größte seitliche Tumorausdehnung (T_{koronar}) bestimmt, die Nähe des Tumors zum Chiasma opticum überprüft und die Stadieneinteilung nach Knosp durchgeführt. Der Abstand zwischen beiden ACI in unmittelbarer Nähe zum Sinus sphenoidalis, dessen größte seitliche Ausdehnung und die Anzahl der Septen wurden in der axialen Ebene ermittelt. In Abbildung 13 sind beispielhafte MRT Aufnahmen verschiedener Tumore in sagittaler, koronarer und axialer Ebene dargestellt.

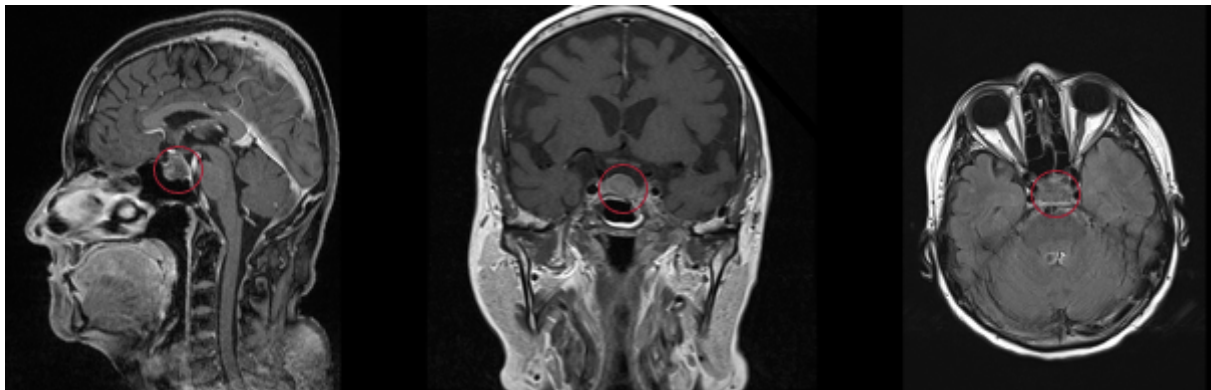


Abbildung 13: Beispielhafte MRT-Aufnahmen zur Vermessung des Tumors; links: sagittale Ebene, T1 MP-RAGE 3d mit KM; mittig: koronare Ebene, T1 TSE 2mm; rechts: axiale Ebene, T1 FLAIR;

Tumorgröße, Ausdehnung des Sinus sphenoidalis und der Intercarotidenabstand wurden bei Vorliegen der präoperativen MRT-Aufnahmen eigenhändig vermessen. Ebenso wurden die Tumore (T) anhand der Bildgebung in Mikro- (< 10mm) und Makroadenome, sowie mittels der Klassifikation nach Knosp et al. (44) eingeteilt. Lag nur ein präoperativer radiologischer Befund oder ein Vermerk in Arztbriefen vor, so wurden die Angaben hinsichtlich der Tumorgröße in kraniokaudaler und koronarer Ausdehnung aus diesen übernommen, ebenso die Einteilung in Mikro- oder Makroadenom. Bei postoperativem MRT wurde in zwei Fällen der Intercarotidenabstand ergänzt. Für die restlichen radiologischen Parameter konnten ohne Bildgebung jedoch keine Werte ermittelt werden.

3.2.7.2 Volumenberechnung

Zur Ermittlung des Tumolvolumens wurde die hypophysäre Raumforderung als ellipsoidförmige Struktur mit den maximalen Ausdehnungen T_{koronar} , T_{sagittal} und $T_{\text{kraniokaudal}}$ entsprechend x, y und z angesehen (vgl. Abbildung 14).

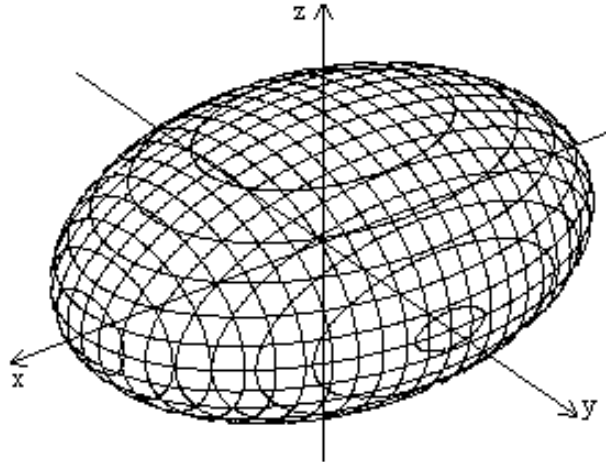


Abbildung 14: Mathematische Darstellung eines Ellipsoids

Die Volumenformel für ein Ellipsoid bildete die Grundlage der Berechnung und wurde auf die Raumforderung angewendet.

$$V = \frac{4}{3} \pi \times x \times y \times z$$

$$V_T = \frac{4}{3} \pi \times \frac{T_{\text{koronar}}}{2} \times \frac{T_{\text{sagittal}}}{2} \times \frac{T_{\text{kraniokaudal}}}{2} = \frac{1}{6} \pi \times T_{\text{koronar}} \times T_{\text{sagittal}} \times T_{\text{kraniokaudal}}$$

Bei $\frac{1}{6} \pi \approx 0,52$ wurde das Tumor- und das Resttumorvolumen entsprechend der vereinfachten Volumenformel eines Ellipsoids ($V = 0,5 \times x \times y \times z$) berechnet.

$$V_T = 0,5 \times T_{\text{koronar}} \times T_{\text{sagittal}} \times T_{\text{kraniokaudal}}$$

Das Volumen des Sinus sphenoidalis (SS) wurde zur Vereinfachung unter Annahme der annähernden Form eines Quaders ermittelt.

$$V_{SS} = SS_{\text{koronar}} \times SS_{\text{sagittal}} \times SS_{\text{kraniokaudal}}$$

3.3 Analyse des Einflusses von Kovariaten

Zentrale Endpunkte im Rahmen des hypophysären Eingriffs wurden auf signifikante Unterschiede zwischen den Operationsmethoden überprüft. Dazu zählten erneute Operation zur Tumorentfernung innerhalb 12 Wochen, vorzeitiger Abbruch der

Operation im Allgemeinen und bei starker intraoperativer Blutung, das Auftreten von Major- und neurologischer Komplikationen, intraoperativer und stationärer Komplikationen, die Erforderlichkeit einer chirurgischen Revision, zusätzliche intensivmedizinische Therapie, Ausmaß der Tumorentfernung und außerplanmäßige Wiedervorstellung.

Diabetes mellitus, Einnahme von Antikoagulantien sowohl generell als auch perioperativ, Blutgerinnungsstörungen, rezidivierende Infektionen, sowie Fehlbildungen und operative Vorbehandlung der Nase und Nasennebenhöhlen wurden als potentielle Risikofaktoren festgelegt. Ebenso wurden der präoperative körperliche Zustand anhand der ASA-Klassifikation (42) sowie die intracavernöse Ausdehnung des Tumors anhand der Klassifikation nach Knosp et al.(44) als Suggestivparameter berücksichtigt.

3.4 Datenverarbeitung und Statistik

Die retrospektive klinische Studie wurde nach Beratung und positivem Votum der Ethikkommission an der Universität Regensburg in der Sitzung vom 22.04.2020 (20-1814-104) durchgeführt.

Die Datenerhebung und -analyse erfolgte mithilfe von SPSS® Statistics (Version 25.0, IBM® Corporation, Armonk, U.S.).

Zunächst wurden zur deskriptiven Analyse absolute und relative Häufigkeiten, sowohl im Gesamtkollektiv als auch für die einzelnen Operationsmethoden getrennt, ermittelt. Außerdem wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Minima und Maxima berechnet. Statistische Signifikanz drückte das 95% Konfidenzintervall aus. Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq ,01$ wurden als hoch signifikant eingestuft.

Die Kreuztabelle zusammen mit dem Chi²-Test diente zur Analyse dichotomer Variablen, der t-Test für unabhängige Stichproben zur Analyse einigermaßen normalverteilter Variablen und der Wilcoxon Mann-Whitney U Test zur Analyse schief verteilter Variablen. Zur Ermittlung des Einflusses potentieller Kovariaten erfolgte bei signifikantem Ergebnis der Kreuztabelle in Kombination mit dem Chi²-Test die binäre logistische Regression.

Die Auswahl der Tests erfolgte nach Beratung durch das Zentrum für klinische Studien des Universitätsklinikums Regensburg, Abteilung für Biometrie und Statistik.

Microsoft® Excel (Version 16.37, Microsoft® Corporation, Redmond, U.S.) diente zur Erstellung von Diagrammen und Abbildungen. Für die Tabellengestaltung und das Layout wurde Microsoft® Word (Version 16.37, Microsoft® Corporation, Redmond, U.S.) verwendet. Zur Literaturverwaltung und als Zitationshilfe wurde EndNote X9 (Version X9.3.2, Clarivate Analytics™, Boston, U.S.) genutzt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Aspekte und Vorerkrankungen

Die Studie umfasst konsekutiv alle 100 Operationen an der Hypophyse mit dem Ziel einer Tumorentfernung, die von Juli 2015 bis April 2020 an der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt wurden. Es handelt sich um 44 endoskopische transsphenoidale, 40 mikrochirurgische transsphenoidale und 16 mikrochirurgisch transkranielle Eingriffe an 84 Patienten im Alter von 21 bis 84 Jahren (a). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der OP lag insgesamt bei $56,2 \pm 15,8$ a, wobei die endoskopisch behandelten Patienten mit $51,8 \pm 15,7$ a jünger waren als die bei mikrochirurgischem Eingriff mit $57,3 \pm 16,0$ a und bei transkranieller Resektion mit $65,9 \pm 11,5$ a. Der Altersunterschied zwischen endoskopischer und transkranieller Operation (ET) ist hoch signifikant ($p_{ET} = ,002$). Die Altersverteilung innerhalb der einzelnen Operationsverfahren wird mit Hilfe von Boxplot-Diagrammen in Diagramm 1 dargestellt.

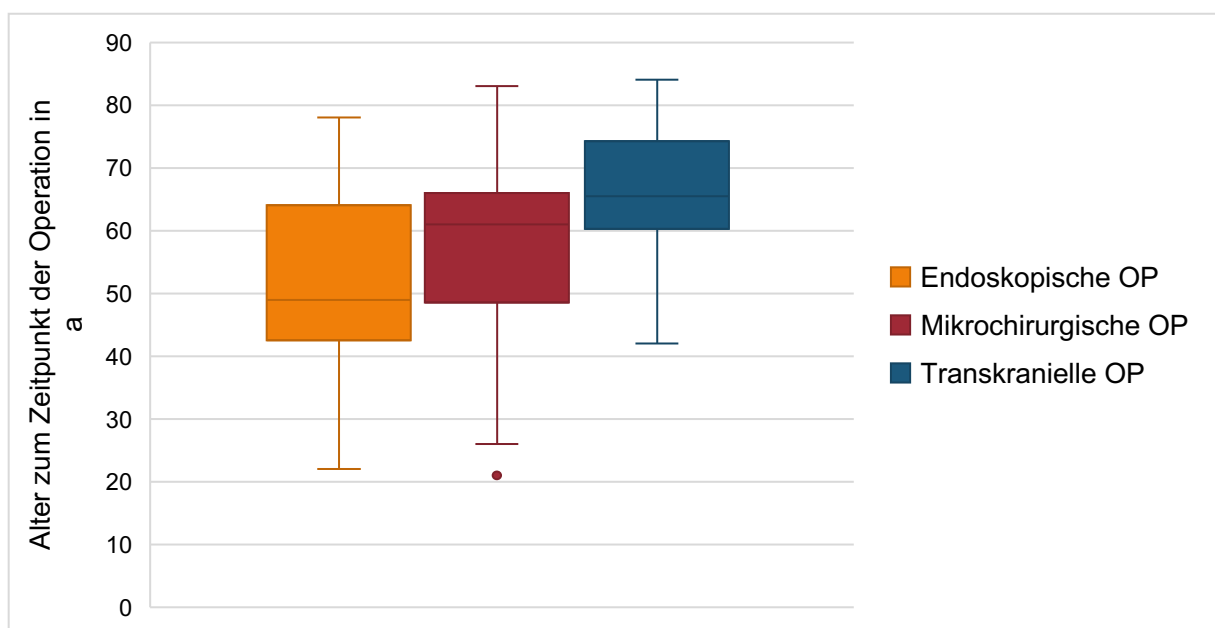


Diagramm 1: Alter zum Zeitpunkt der Operation in a nach Operationsverfahren

In 58% der Fälle wurde ein Mann behandelt, in 42% eine Frau. Bei der endoskopischen Operationsmethode wurden mit einem Anteil von 63,3% mehr Männer operiert als bei der mikrochirurgischen mit 52,5% und bei der transkraniellen mit 56,3%.

24 Fälle waren bereits operativ vorbehandelt. Elf waren mikroskopisch transssphenoidal, fünf transkraniell, vier endoskopisch transssphenoidal und vier sowohl transssphenoidal als auch transkraniell voroperiert. Mit einem Anteil von 43,8% waren Rezidivoperationen innerhalb der transkraniellen Operationsgruppe häufiger als in der transssphenoidal endoskopischen Gruppe mit 22,7% und der mikrochirurgischen mit 15,0%. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied für das Vorliegen von Rezidivoperationen innerhalb einer Patientengruppe festgestellt werden. Ebenso lagen in keiner der Gruppen signifikant häufiger nasale Voroperationen oder Fehlbildungen vor. Von einer zweimaligen Operation zur Tumorentfernung im gleichen stationären Aufenthalt waren zehn, innerhalb von zwölf Wochen mit erneuter stationärer Aufnahme waren zwölf Fälle betroffen. Fall steht für eine Operation mit dem Ziel einer Entfernung von Tumorgewebe. Gelang dies nicht, so wurde die Operation dennoch als Fall gewertet, Revisionsoperationen hingegen wurden nicht als Fall, sondern als Komplikation aufgenommen. Es wurden somit fünf Patienten zweimal im gleichen Aufenthalt und sechs Patienten innerhalb von zwölf Wochen mit zwischenzeitlicher Entlassung behandelt. Sechs Patienten wurden mit einer Kombination des transssphenoidalen und transkraniellen Verfahrens, drei zweizeitig mit der gleichen Methode über den transssphenoidalen Zugangsweg, einer zweizeitig transssphenoidal zunächst mikrochirurgisch, dann endoskopisch und einer mit zwei transkraniellen Operationen behandelt. Bei drei Personen war das zweizeitige Vorgehen zur maximalen Tumorsektion bereits ursprünglich geplant.

Zwei Patienten unterzogen sich präoperativ einer Radiochirurgie. 98% hingegen wurden nicht vorbestrahlt. Eine präoperative medikamentöse Therapie, unter anderem mit Dopaminagonisten und Somatostatinanaloga, erfolgte achtmal.

Relevante Vorerkrankungen und daraus resultierende Risikofaktoren lagen insgesamt eher selten vor. In 17 Fällen wurden Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien als gerinnungshemmende Medikamente eingenommen. Diese wurden perioperativ sofern möglich pausiert. Fünf Patienten mussten unter gerinnungshemmender Therapie operiert werden. Es wurden zwölf Diabetiker behandelt, außerdem zwei Patienten mit Gerinnungsstörungen, einer mit vorbekannten rezidivierenden Infektionen und in einem Fall lag eine vorbestehende Infektion vor. Die absoluten Häufigkeiten dieser Vorerkrankungen innerhalb der einzelnen Gruppen werden in Diagramm 2 aufgezeigt.

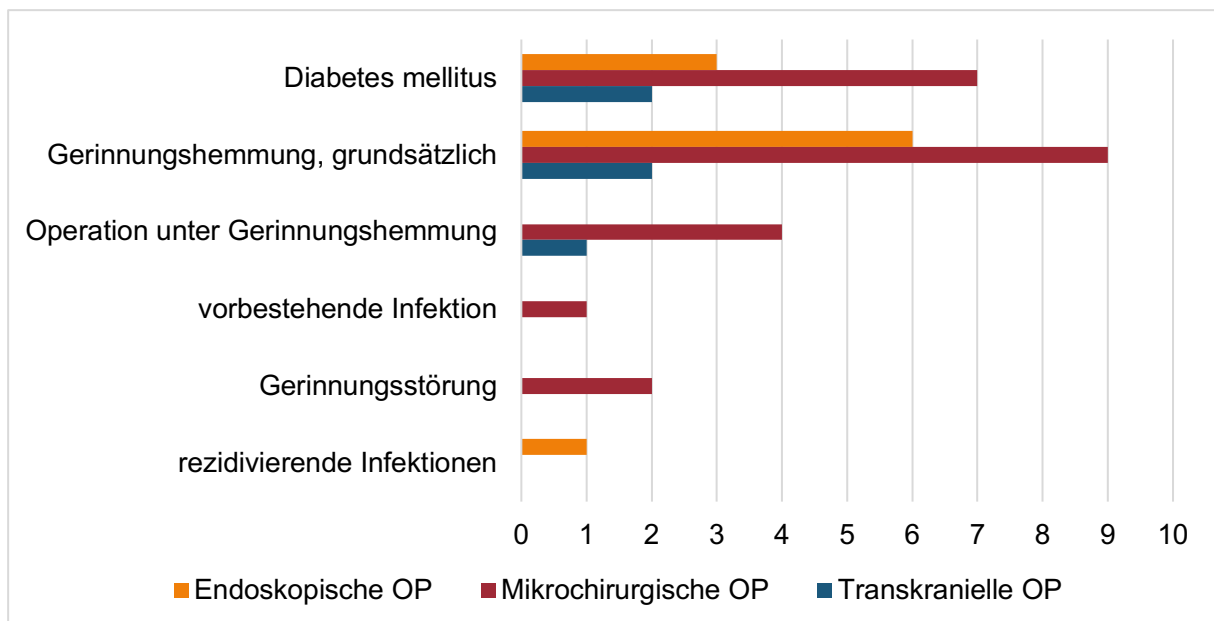


Diagramm 2: Relevante Vorerkrankungen

Zur Einschätzung des präoperativen körperlichen Zustands wurde die Einteilung anhand der ASA-Klassifikation aus dem anästhesiologischen Prämedikationsbericht herangezogen. In einem Fall konnte diese retrospektiv nicht ermittelt werden und wurde dementsprechend als keine Angabe (k.A.) vermerkt. 70% der Patienten wurden ASA 2 zugeteilt. Personen, die mikrochirurgisch transspheoidal operiert wurden, waren mit einem höheren Anteil an ASA 3 und ASA 4 in schlechterer körperlicher Verfassung als Patienten vor endoskopischem und transkraniellem Eingriff, der Unterschied in einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) war nicht signifikant ($p_{ANOVA} = ,177$). Diagramm 3 zeigt die relativen Häufigkeiten der ASA-Klassifikationsstufen für die verschiedenen Operationsmethoden unterteilt.

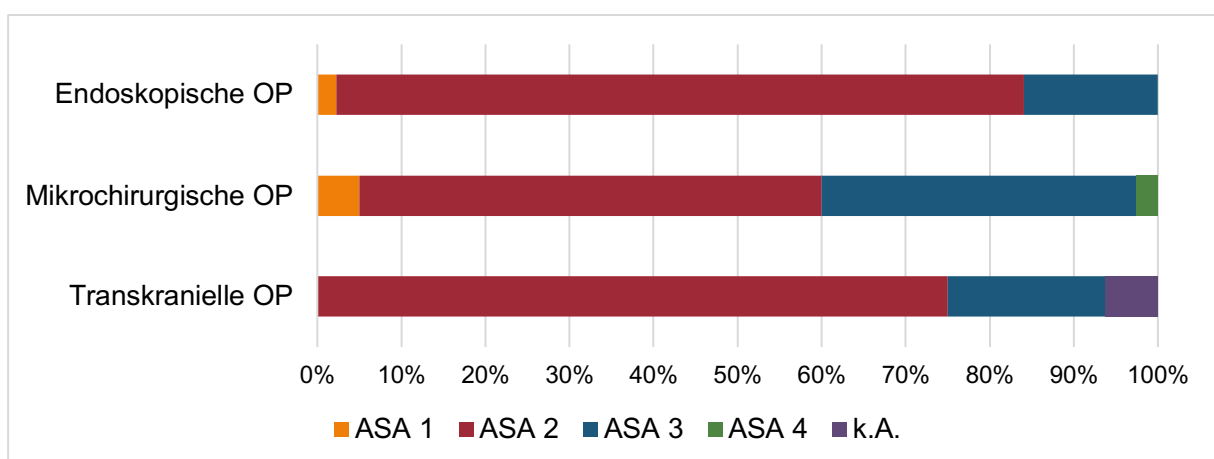


Diagramm 3: Einteilung anhand der ASA-Klassifikation

Tabelle 6 stellt zusammenfassend demokratische Parameter, aber auch Angaben zur Raumforderung und Dringlichkeit des Eingriffs zur Beschreibung des Patientenkollektivs innerhalb der endoskopischen (ENDO), mikrochirurgischen (MIKRO) und transkraniellen (TRANS) Operationstechnik gegenüber.

| | ENDO (n=44) | MIKRO (n=40) | TRANS (n=16) |
|-----------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Alter, M \pm SD | 51,8 \pm 15,7 | 57,3 \pm 16,0 | 65,9 \pm 11,5 |
| Geschlecht m/w | 28 (63,6%) / 16 (36,4%) | 21 (52,5%) / 19 (47,5%) | 9 (56,3%) / 7 (43,8%) |
| ASA | | | |
| ASA 1 | 1 (2,3%) | 2 (5,0%) | 0 (0,0%) |
| ASA 2 | 36 (81,8%) | 22 (55,0%) | 12 (75%) |
| ASA 3 | 7 (15,9%) | 15 (37,5%) | 3 (18,8%) |
| ASA 4 | 0 (0,0%) | 1 (2,5%) | 0 (0,0%) |
| k.A. | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (6,3%) |
| Makroadenom | 37/43 (86%) | 34 (85%) | 16 (100%) |
| Supraselläre | 33 (75%) | 29/39 (74,4%) | 16 (100%) |
| Ausdehnung | | | |
| GTR als Ziel | 39 (90,7%) | 30 (75%) | 3 (18,8%) |
| Einblutung | 5 (11,4%) | 9 (22,5%) | 4 (25%) |
| Notfaloperation | 2 (4,5%) | 6 (15%) | 1 (6,3%) |
| Op. Vorbehandlung | 10 (23,7%) | 7 (17,5%) | 7 (44,7%) |
| Zweizeitige Resektion | 7 (15,9%) | 7 (17,5%) | 8 (50%) |
| im stat. Aufenthalt | 3 (6,8%) | 4 (10,0%) | 3 (18,8%) |
| Innerhalb 12 Wo. | 4 (9,1%) | 3 (7,5%) | 5 (31,3%) |
| Geplant zweizeitig | 2 (4,5%) | 1 (2,5%) | 3 (18,8%) |

Tabelle 6: Patientenkollektiv im Vergleich

Die transkranielle Operation mit Kraniotomie wurde vorwiegend bei sehr großen, komplexen Raumforderungen mit dem Ziel der Linderung der Symptomatik durch Tumorteilresektion angewendet. Vollständige Tumorentfernung, gross total resection (GTR), wurde nur in 18,8% der Eingriffe angestrebt.

4.2 Präoperative Symptomatik

Gesichtsfeldausfälle stellten mit insgesamt 38% die häufigste präoperative klinische Symptomatik dar, gefolgt von Visusminderung und hormoneller Beschwerden mit jeweils 34%, Kopfschmerzen mit 27% und Augenmuskelparesen mit 12%. Bei 20% lag ein asymptomatischer radiologischer Zufallsbefund vor.

Gesichtsfeldausfälle und Visusminderung lagen bei Indikation zum transkraniellen Eingriff mit 56,3% bzw. 43,8% prozentual häufiger vor als bei endoskopisch transsphenoidaler mit 22,7% bzw. 25%, sowie mikrochirurgische transsphenoidaler Resektion mit 45% bzw. 40%. Hormonelle Symptome bestanden bei transkraniellem Zugang mit 20% hingegen seltener als bei endoskopischer (31,8%) und mikrochirurgischer (42,5%) Operation.

Einen Überblick über die Prävalenz präoperativer Symptome in Hinblick auf die verschiedenen Operationsmethoden sowie unter Berücksichtigung des Gesamtkollektivs gibt Diagramm 4.

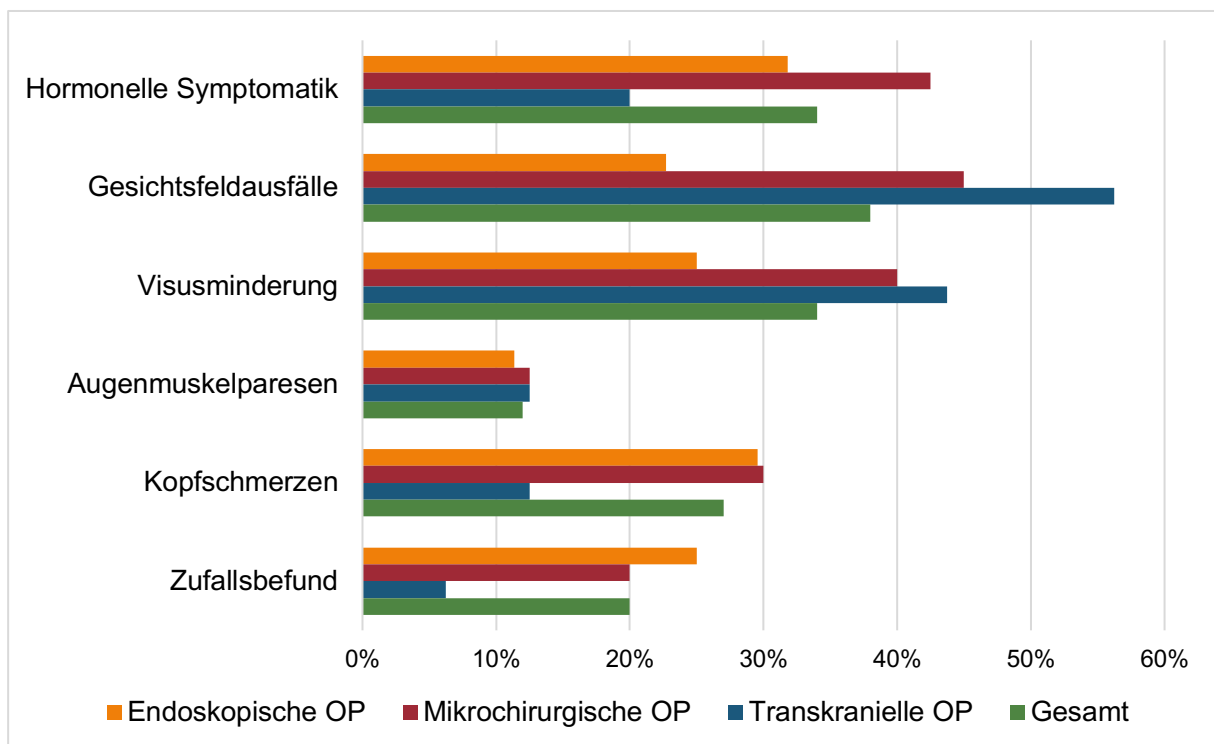


Diagramm 4: Präoperative Symptomatik

34% der hypophysären Raumforderungen äußerten sich präoperativ durch hormonelle Symptome. In absteigender Häufigkeit waren diese Akromegalie, Zentrales Cushing Syndrom, Galaktorrhö und sekundäre Amenorrhö, Addison Krise,

Hypophyseninsuffizienz, diffuse hormonelle Dysfunktion, Diabetes insipidus, Elektrolytentgleisungen und sonstige, beispielsweise sekundärer Hypogonadismus, die lediglich einmal im Kollektiv vorkamen. Die prozentuale Aufteilung der endokrinologisch bedingten Symptome zeigt Diagramm 5. 66% der Patienten wiesen präoperativ keine klinisch auffälligen hormonellen Beschwerden auf.

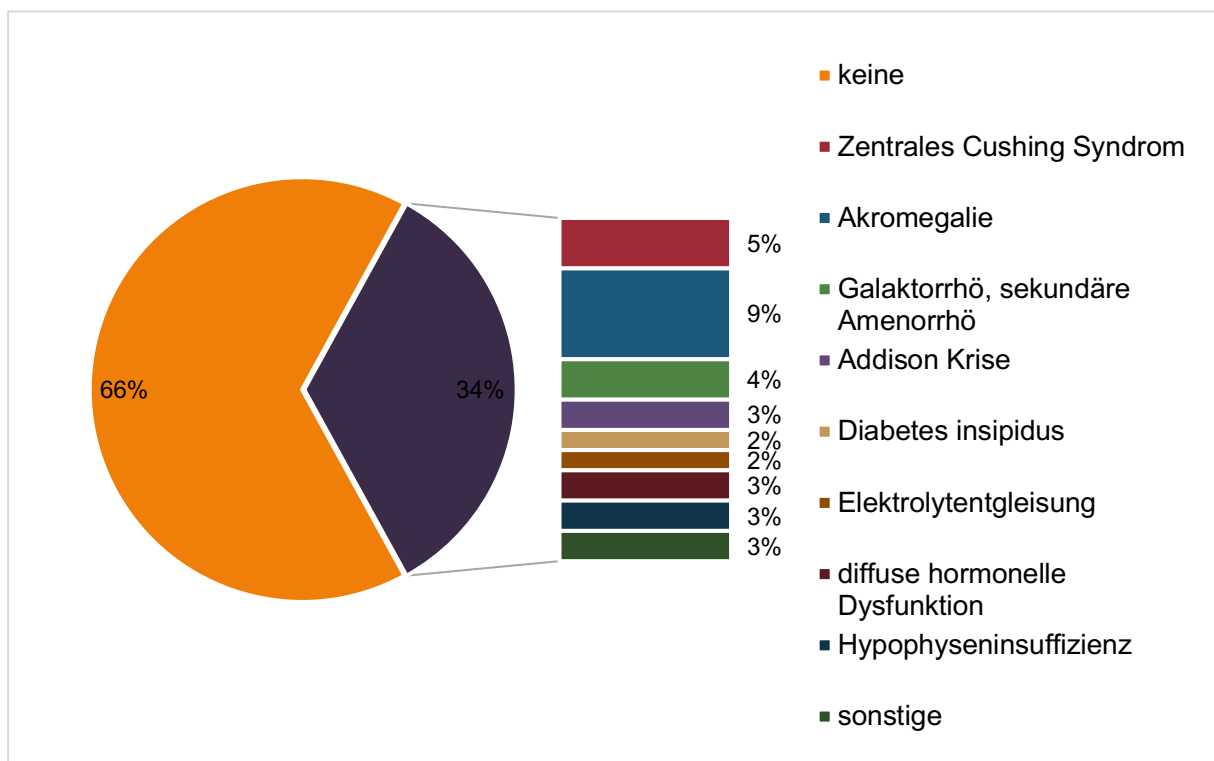


Diagramm 5: Hormonelle Symptomatik; n=100

Alleinige laborchemische hormonelle Veränderungen ohne klinische Symptomatik wurden mit Ausnahme des präoperativen Prolaktinwertes nicht genauer untersucht. Dieser wurde in 87 Fällen präoperativ ermittelt und betrug durchschnittlich $87,7 \pm 388,8$ $\mu\text{g/l}$. Das Minimum lag bei $0,56$ $\mu\text{g/l}$, das Maximum bei $3184,62$ $\mu\text{g/l}$. Der Mittelwert lag bei 42 endoskopischen Eingriffen bei $159,2 \pm 553,2$ $\mu\text{g/l}$, bei 33 mikrochirurgischen bei $22,8 \pm 32,2$ $\mu\text{g/l}$ und bei 12 transkraniellen Operationen bei $15,6 \pm 14,1$ $\mu\text{g/l}$.

4.3 Histopathologischer Befund

In 95 Fällen konnte der histopathologische Befund erhoben werden. Für fünf Operationen konnte unter anderem bei vorzeitigem Operationsabbruch ohne Entnahme von Tumorgewebe und keiner erneuten Operation zur Tumorentfernung

oder aber auch bei vollständig flüssiger Konsistenz der Raumforderung kein Gewebe für die neuropathologische Untersuchung gewonnen werden. Wurde ein Patient allerdings ein zweites Mal innerhalb zwölf Wochen zur Tumorentfernung operiert und lag nach der zweiten Operation eine histopathologische Diagnostik vor, so wurde diese für beide Fälle übernommen.

Hormoninaktive Adenome stellen mit einer Fallzahl von 31 die größte Untergruppe dar, gefolgt von 29 FSH oder LH sezernierenden Adenomen. Es wurden außerdem neun Adenome mit HGH- und PRL-Koexpression, fünf mit Expression von ACTH, drei mit Expression von HGH sowie drei Prolaktinome diagnostiziert. Der histologische Befund korrelierte nicht in allen Fällen mit der klinischen Symptomatik. Beispielsweise exprimierten 56% der histologisch untersuchten Tumore Hormone, wohingegen lediglich 34% der Patienten endokrinologische Symptome aufwiesen.

In neun histopathologischen Untersuchungen konnte kein Adenomgewebe festgestellt werden, stattdessen wurde die Probe als physiologisches, meist adenohipophysäres Gewebe, Gewebe nach ischämischen oder hämorrhagischem Infarkt sowie als im Rahmen einer Hypophysitis entzündlich verändert klassifiziert. Diagramm 6 stellt die prozentuale Verteilung der Diagnosen bezogen auf die 95 vorliegenden Fälle dar. Als Sonstige wurden atypische HA, Adenome mit multipler Hormonexpression und eine Rathke-Taschen Zyste zusammengefasst.

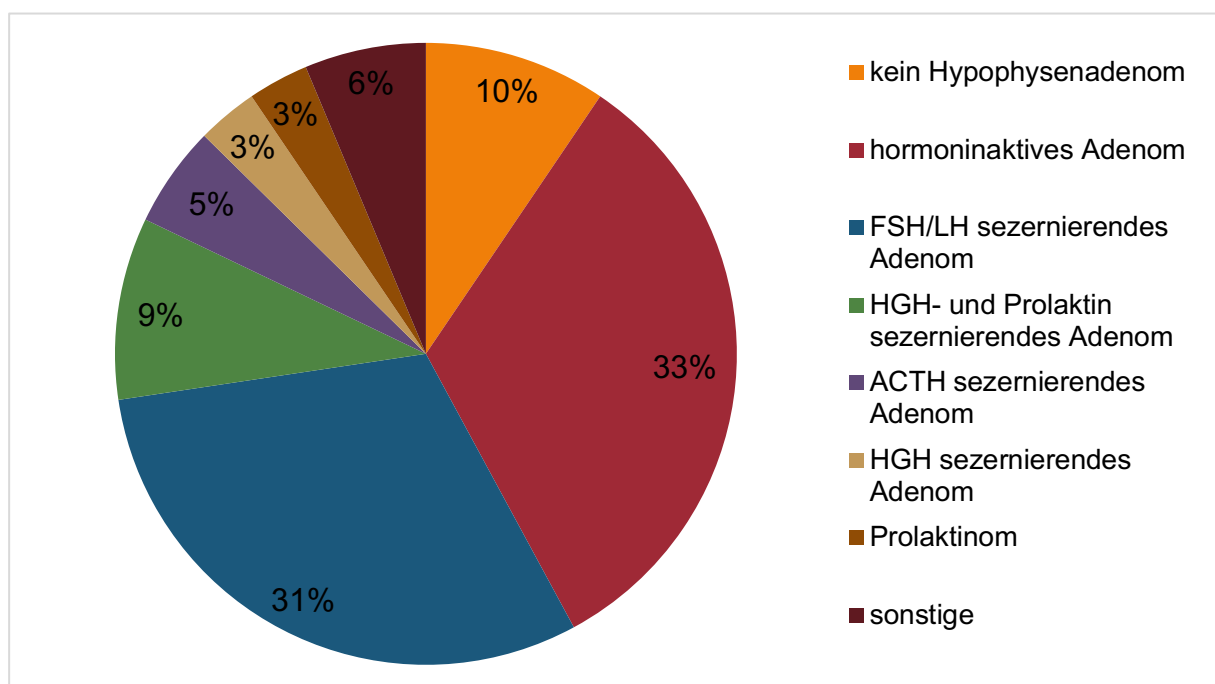


Diagramm 6: Histopathologischer Befund; n=95

Diagramm 7 gibt einen Überblick über die immunhistochemisch nachgewiesene Hormonexpression des resezierten Gewebes. FSH (26,3%) und LH (24,2%) wurden am häufigsten exprimiert, gefolgt von PRL (18,9%), GH und IGF 1 (15,8%) und ACTH (8,4%). Expression von TSH wurde mit 3,2% am seltensten festgestellt. Zwischen partieller und ausgeprägter Hormonexpression wurde nicht differenziert.

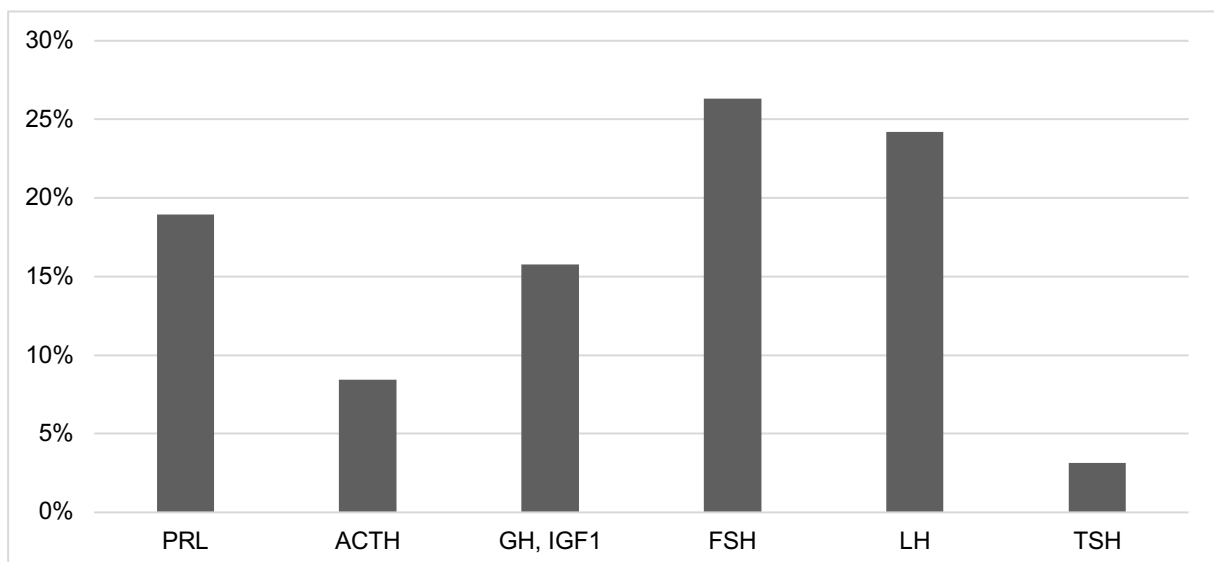


Diagramm 7: Hormonexpression des resezierten Gewebes; n=95

In 18 der 100 Fälle konnte histopathologisch oder bereits präoperativ radiologisch eine Einblutung in die Raumforderung festgestellt werden. Von diesen wurden fünf endoskopisch, neun mikrochirurgisch transsphenoidal und vier transkranial operiert.

4.4 Intra- und perioperativer Verlauf

4.4.1 Deskriptive Parameter

Die endoskopische transsphenoidale Operationsmethode wies mit $10,6 \pm 3,4$ Tagen (d) im Durchschnitt kürzere stationäre Aufenthaltsdauern auf als das mikrochirurgische ($13,4 \pm 5,4$ d) und transkraniale Verfahren ($15,7 \pm 5,1$ d).

Die durchschnittliche und mediane Dauer des postoperativen Aufenthalts auf der Intensivstation können für die verschiedenen Operationsmethoden nicht hinreichend miteinander verglichen werden, da bei Z.n. Kraniotomie in Folge des transkranialen Zugangsweges im Gegensatz zu beiden transnasal-transsphenoidalen Operationsmethoden standardmäßig eine eintägige intensivmedizinische Überwachung erfolgt.

Die Notwendigkeit darüberhinausgehender intensivmedizinischer Behandlung wurde als Komplikation erfasst und wird als solche genauer erläutert (vgl. 4.4.2).

Die Dauer der Operation in Minuten (min) war beim mikrochirurgischen Eingriff mit 85 ± 31 min hochsignifikant geringer ($p_{EM, MT} < ,001$) als bei endoskopischer (122 ± 39 min) und bei transkranieller Operation (179 ± 47 min). Die endoskopische Resektion dauerte wiederum hochsignifikant kürzer als die transkranielle ($p_{ET} < ,001$). Die stationäre Aufenthaltsdauer und intensivmedizinische Behandlung war hingegen bei der endoskopischen Methode signifikant kürzer als nach mikrochirurgischer transsphenoidaler und transkranieller Operation, für die keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten. Die durchschnittliche intensivmedizinische Behandlungsdauer betrug nach endoskopischer Resektion $0,1 \pm 0,3$ d, nach mikrochirurgischer $1,7 \pm 4,5$ d und nach transkranieller $3,2 \pm 4,5$ d. Median, Quartile, Interquartilsabstand (interquartile range, IQR), sowie Signifikanzwerte werden in Tabelle 7 gegenübergestellt. Bei signifikanter ANOVA schlossen sich zur genaueren Bestimmung Paarvergleiche an (Endoskopisch versus (vs.) Mikrochirurgisch (EM), Endoskopisch vs. Transkraniell (ET), Mikrochirurgisch vs. Transkraniell (MT)).

| | ENDO (n=44) | MIKRO (n=40) | TRANS (n=16) | Signifikanz |
|------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| Stationärer Aufenthalt in d | | | | $p_{ANOVA} = ,001^{**}$ |
| Median | 10 | 12 | 15 | $p_{EM} = ,012^*$ |
| 25. Perzentile | 9 | 9,25 | 12 | $p_{ET} = ,002^{**}$ |
| 75. Perzentile | 11,75 | 16,75 | 20 | $p_{MT} = ,156$ |
| IQR | 2,75 | 7,5 | 8 | |
| Operationsdauer in min | | | | $p_{ANOVA} < ,001^{**}$ |
| Median | 111,0 | 82,5 | 180 | $p_{EM} < ,001^{**}$ |
| 25. Perzentile | 95,0 | 61,3 | 164,5 | $p_{ET} < ,001^{**}$ |
| 75. Perzentile | 149,0 | 97,5 | 198,5 | $p_{MT} < ,001^{**}$ |
| IQR | 54,0 | 36,2 | 34,0 | |

Tabelle 7: Aufenthalts- und Operationsdauer: Median, Quartile, Signifikanzniveau; * $p \leq ,05$, ** $p \leq ,01$

Die Verteilung der stationären Aufenthaltsdauer in Tagen und die Operationsdauer in Minuten je nach Operationsverfahren wurden in den Diagrammen 8 und 9 dargestellt.

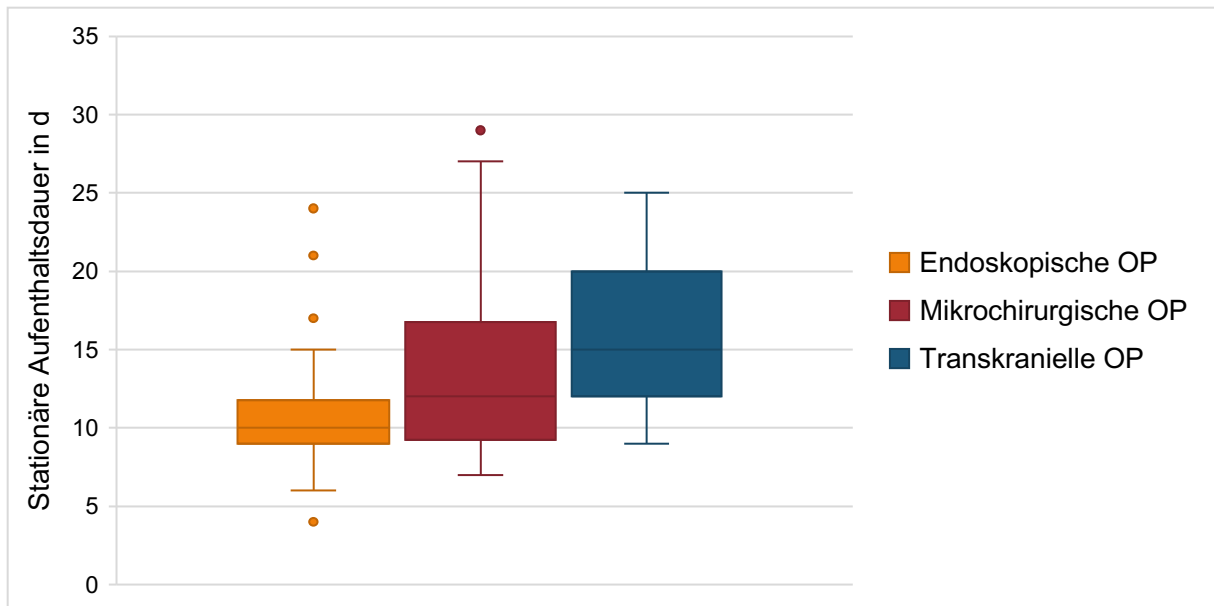


Diagramm 8: Stationäre Aufenthaltsdauer in d nach Operationsverfahren

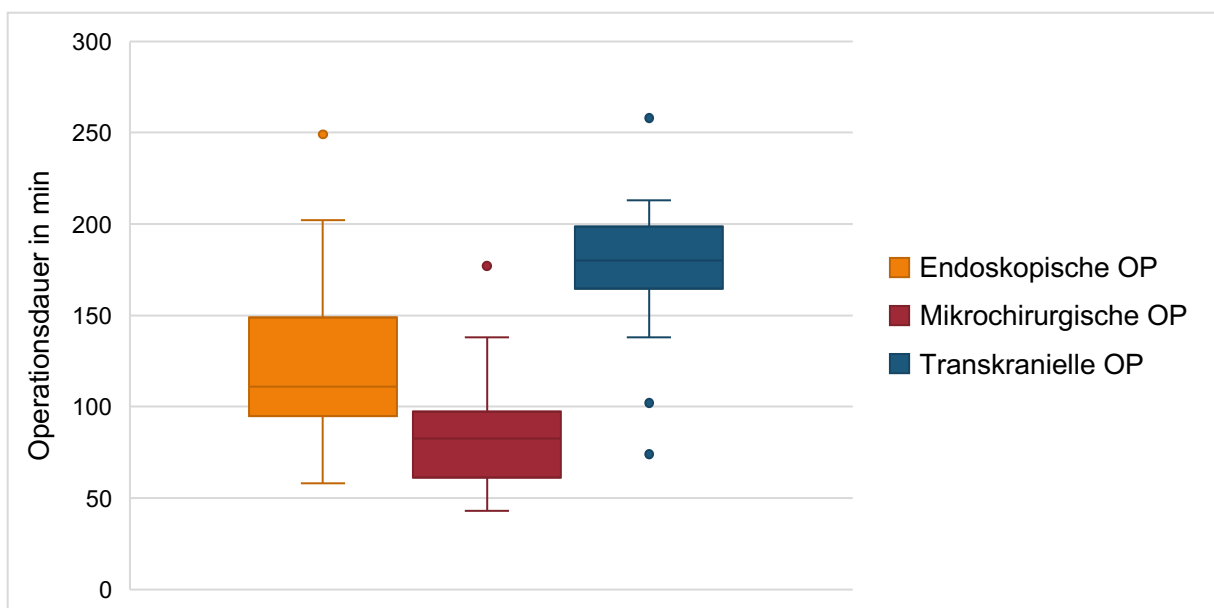


Diagramm 9: Operationsdauer in min nach Operationsverfahren

91 Operationen wurden elektiv durchgeführt, neun fanden notfallmäßig innerhalb von 24 Stunden statt. Der Anteil an Notfalloperationen war mit 15% (n=6) innerhalb der mikrochirurgischen Gruppe größer als in der endoskopischen (4,5%, n=2) und transkraniellen (6,3%, n=1). Ebenso war der Anteil an Raumforderungen mit Einblutung mit 22,5% in der mikrochirurgischen Gruppe größer als in der endoskopischen mit 11,4%. 25 % der transkraniell operierten Tumore wiesen eine Einblutung auf.

4.4.2 Komplikationsprofil im Vergleich

Relative und absolute Häufigkeiten verschiedener Komplikationen (K) innerhalb der einzelnen Operationsmethoden wurden unter Angabe des aus Kreuztabelle und Chi²-Test ermittelten Signifikanzniveaus in Tabelle 8 gegenüberstellend zusammengefasst. Bei einem fehlenden Operationsbericht konnten intraoperative Komplikationen nur für 99 Fälle erfasst werden, der visuelle Status im Verlauf sowie damit einhergehend neurologische Komplikationen bei fehlendem augenärztlichen Befund für 97 Fälle.

| | ENDO (n=44) | MIKRO (n=40) | TRANS (n=16) | Signifikanz |
|----------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-------------|
| Major-K | 4 (9,0 %) | 9 (22,5%) | 7 (43,8%) | p = ,011* |
| Weitere Intensiv-Therapie | 2 (4,5%) | 11 (27,5%) | 4 (25,0%) | p = ,013* |
| Bereits präoperativ | 0 (0,0%) | 3 (7,5%) | 0 (0,0%) | |
| Intraoperative K | 16/43 (37,2%) | 18 (45,0%) | 5 (31,3%) | p = ,589 |
| Vorzeitiger Abbruch | 2 (4,5%) | 5 (12,5%) | 0 (0,0%) | p = ,176 |
| keine Tumorentfernung | 2 (4,5%) | 5 (12,5%) | 0 (0,0%) | |
| Liquorfluss | 11 (25,6 %) | 11 (27,5%) | | p = ,172 |
| Einsetzen einer Fettplombe | 1 (2,3%) | 12 (30,0%) | | |
| Diabetes insipidus | 0 (0,0%) | 2 (5,0%) | 0 (0,0%) | p = ,216 |
| Vermehrte Blutung | 8 (18,2%) | 8 (20,0%) | 4 (25,0%) | p = ,030* |
| Abbruch bei Blutung | 1 (2,3%) | 5 (12,5%) | 0 (0,0%) | p = ,019* |
| Geringere Resektion | 1 (2,3%) | 2 (5,0%) | 3 (18,8%) | |
| Verletzung der ACI | 0 (0,0%) | 1 (2,5%) | 0 (0,0%) | |
| Neurologische K | 1 (2,3%) | 1 (2,5%) | 8 (57,2%) | p < ,001** |
| Temporäre AM-Paresen | 2 (4,6%) | 3 (7,5%) | 2 (12,5%) | p = ,187 |
| Visueller Status | | | | p < ,001** |
| Verschlechterung | 1 (2,3%) | 1 (2,5%) | 3 (18,8%) | p = ,011* |
| Temporärer Ausfall | 1 (2,3%) | 0 (0,0%) | 5 (31,3%) | p < ,001** |
| K, stationärer Aufenthalt | 18 (40,9%) | 21 (52,5%) | 8 (50,0%) | p = ,549 |
| Revisionsoperation | 2 (4,5%) | 4 (10,0%) | 1 (6,3%) | p = ,614 |

| | ENDO (n=44) | MIKRO (n=40) | TRANS (n=16) | Signifikanz |
|-------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-------------|
| Minirin, stationär | 6 (13,6%) | 11 (27,5%) | 5 (31,3%) | p = ,192 |
| Minirin, bei Entlassung | 3 (6,8%) | 3 (7,5%) | 2 (12,5%) | p = ,764 |
| Elektrolytverschiebung | 9 (21,5%) | 6 (15,0%) | 4 (25,0%) | p = ,444 |
| Nur mäßige Substitution | 7 (15,9%) | 2 (5,0%) | 2 (12,5%) | |
| CSF-Leck | | | | p = ,635 |
| Lumbaldrainage | 0 (0,0%) | 2 (5,0%) | 0 (0,0%) | |
| Op. Verschluss | 1 (2,3%) | 1 (2,5%) | 0 (0,0%) | |
| Nachblutung | 8 (19,2%) | 6 (15,0%) | 2 (12,5%) | p = ,252 |
| Lokal | 2 (4,5%) | 3 (7,5%) | 0 (0,0%) | |
| Intracerebral | 3 (6,8%) | 3 (7,5%) | 2 (12,5%) | |
| Blutig-seröses Sekret | 3 (6,8%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Wundheilungsstörung | 1 (2,3%) | 0 (0,0%) | 1 (6,3%) | p = ,161 |
| Infektionen | 1 (2,3%) | 3 (7,5%) | 2 (12,5%) | p = ,583 |

Tabelle 8: Komplikationen in Zusammenhang mit dem operativen Eingriff; *p ≤ ,05, **p ≤ ,01

Nach endoskopischem Eingriff traten mit einer relativen Häufigkeit von 9,0% signifikant (p = ,011) am seltensten Major-Komplikationen auf, entsprechend mussten auch mit einem Anteil von 4,5% die wenigsten Patienten intensivmedizinisch behandelt werden. Im Vergleich mit der mikrochirurgisch transsphenoidalen Operationstechnik kam es intraoperativ seltener zu Komplikationen, darunter beispielsweise vorzeitiger Abbruch der OP, verstärkte Blutung, keine Möglichkeit der Tumorentfernung, Liquorfluss oder Verletzung der ACI. Anästhesiologische Komplikationen wie intraoperative Herzrhythmusstörungen und Blutdruckentgleisungen traten bei keinem der drei Operationsverfahren auf.

Auch während des stationären Aufenthalts kam es nach endoskopischer Operation insgesamt seltener zu Komplikationen, wie beispielsweise der Notwendigkeit einer Revisionsoperation oder Einnahme von Minirin zur Therapie eines postoperativen Diabetes insipidus während des stationären Aufenthalts oder bei Entlassung. Lokale Nachblutungen traten hingegen häufiger auf als nach mikrochirurgisch transsphenoidalem Eingriff. Diese Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant.

Mit einem Anteil von 21,5% kam es nach endoskopischer Operation häufiger zu postoperativen Elektrolytverschiebungen als nach mikrochirurgischer Operation mit 15,0%. Diese waren allerdings durchschnittlich geringer ausgeprägt. Bei sieben von neun Elektrolytverschiebungen nach endoskopischem Eingriff war lediglich eine mäßige Substitution, beispielsweise mit Kalium-Tabletten, notwendig, wohingegen dies nur bei zwei von sechs bei Z.n. mikrochirurgischer Tumorsektion ausreichte. Nach transkraniellm Eingriff traten Elektrolytverschiebungen mit 32,3% am häufigsten auf.

In insgesamt sechs Fällen kam es zu perioperativen Infektionen. Dabei handelte es sich um Infektionen des Harnwegs und zentraler Venenkatheter (ZVK), sowie um eine Konjunktivitis. Infektionen im operativen Zugangsweg, beispielsweise Sinusitis oder Meningitis, traten innerhalb des stationären Aufenthaltes nicht auf. Im weiteren poststationären Verlauf kam es zu einer ambulanten Wiedervorstellung aufgrund einer Nasennebenhöhleninfektion im operativen Zugangsweg.

Weder bei isolierter Betrachtung der einzelnen während des stationären Aufenthalts untersuchten Komplikationen, beispielsweise Nachblutung, Wundheilungsstörung, Elektrolytverschiebung, CSF-Leck, Revisionsoperation oder Minirinsubstitution, noch zusammenfassend für alle im stationären Umfeld aufgetretenen Komplikationen konnten signifikante Unterschiede zwischen den Eingriffsarten beobachtet werden.

17 Patienten mussten zusätzlich intensivmedizinisch behandelt werden, drei davon bereits präoperativ. Nach endoskopischer transnasaler Operation war mit einem Anteil von 4,5% zusätzliche intensivmedizinische Betreuung signifikant seltener notwendig als nach mikrochirurgisch transnasalem (27,5%) und transkraniellm Eingriff (25,0%). 7,5% der mikrochirurgisch transnasal operierten Personen wurden bereits präoperativ intensivmedizinisch betreut, jedoch kein Patient der Vergleichsgruppen.

Bei zwei Patienten kam es während des Intensiv-Aufenthalts zu zentralen Krampfanfällen, bei einem davon stand dies in wahrscheinlichem Zusammenhang mit einer ZVK-Infektion. Ein weiterer Patient musste bei kardiopulmonaler Instabilität kardiovertiert werden.

Diagramm 10 gibt einen Überblick über die häufigsten Komplikationen innerhalb der verschiedenen Operationstechniken.

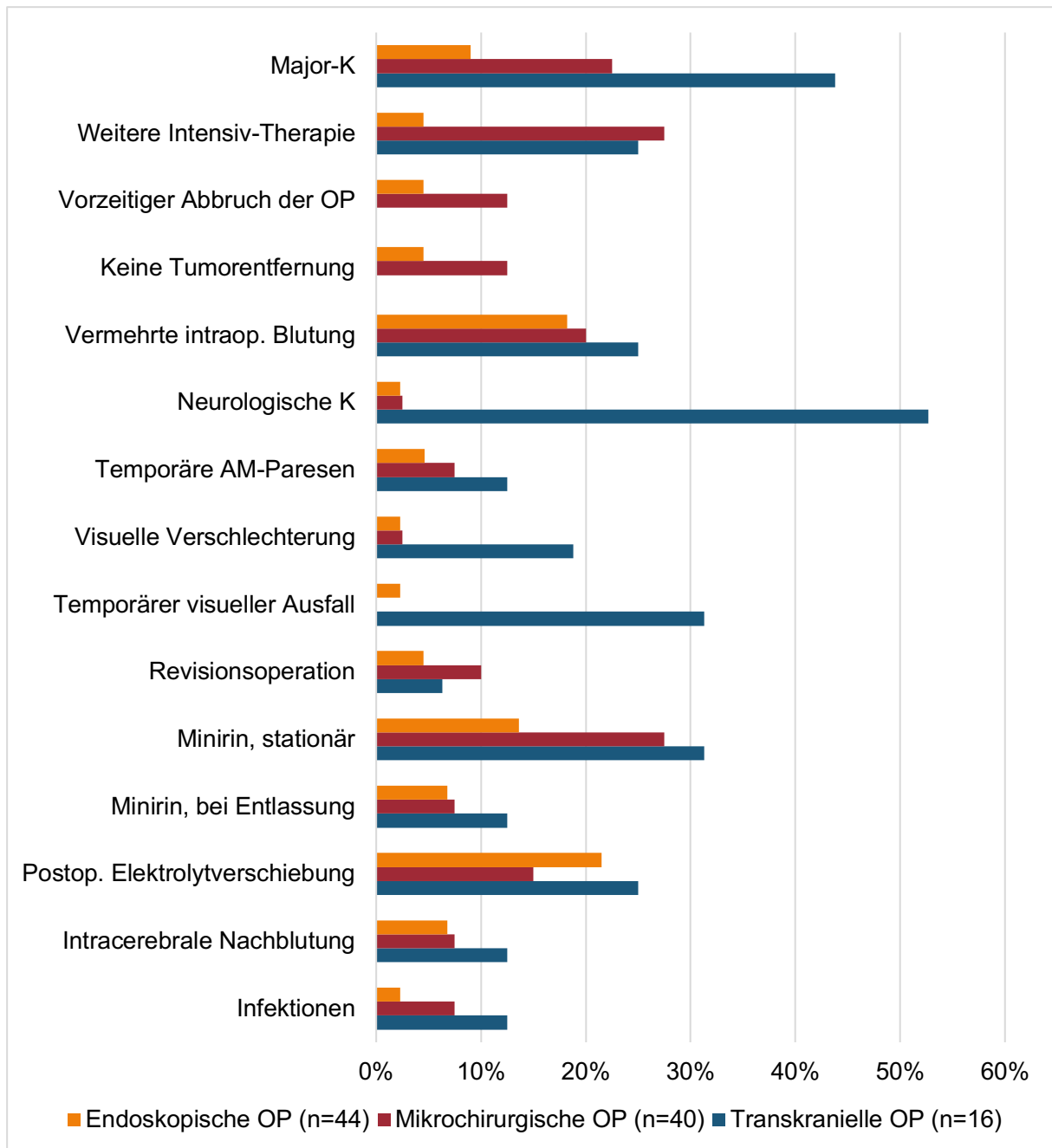


Diagramm 10: Häufige Komplikationen im Vergleich

In sieben Fällen wurde eine operative Behandlung der Komplikation erforderlich. Drei Revisionsoperationen erfolgten zur Hämatomausräumung, zwei zur Stillung lokaler nasaler Nachblutungen, eine zur Deckung eines CSF-Lecks und eine weitere bei Rhinoliqorrhoe und Pneumatocephalus zur Wundrevision und Verschluss des CSF-Lecks. Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der potentiell revisionsbedürftigen Komplikationen, sowie die Anzahl der tatsächlich erfolgten chirurgischen Revisionen.

| Komplikationen (bei 100 Operationen) | n | % der Fälle | % Σ K | Chirurgische Revision |
|---|----|----------------|--------------|--------------------------|
| CSF-Leck | 3 | 3 | 11,1 | 2 |
| Nachblutung | | | | |
| Lokal | 8 | 8 | 29,6 | 2 |
| intrakraniell | 8 | 8 | 29,6 | 3 |
| Wundheilungsstörung | 2 | 2 | 7,4 | 1 |
| Infektionen, peripher | 6 | 6 | 22,2 | 0 |
| Σ Komplikationen | 27 | 27 | 100 | 7 |

Tabelle 9: Überblick der potentiell revisionsbedürftigen Komplikationen

4.5 Radiologischer Verlauf

4.5.1 Präoperative radiologische Parameter

Die Abmaße der Keilbeinhöhle konnten für 94 Fälle ermittelt werden, der Intercarotidenabstand für 96. Die Tumorgöße in koronarer sowie kraniokaudaler Ausdehnung konnte 97 mal erfasst werden, in sagittaler Ausdehnung 95 mal. Die Anzahl der Septen im Sinus sphenoidalis wurde nur in 91 Fällen bestimmt, da diese auch bei Einbruch des Tumors in den Sinus und vollständigem Ausfüllen desselben nicht erfasst werden konnte. In diesem speziellen Fall wurde der maximale Durchmesser der Keilbeinhöhle als 0 cm festgehalten.

Das mittlere Volumen des Sinus Sphenoidalis betrug $23,5 \pm 10,8 \text{ cm}^3$. Dabei betrug der maximale Durchmesser koronar im Durchschnitt $3,3 \pm 0,8 \text{ cm}$, kraniokaudal $2,5 \pm 0,6 \text{ cm}$ und sagittal $2,6 \pm 0,8 \text{ cm}$. Es wurden zwischen ein und vier Septen gezählt mit einem Mittelwert von $1,4 \pm 0,7$. Der mittlere Intercarotidenabstand betrug $1,9 \pm 0,2 \text{ cm}$.

Die maximale Ausdehnung der hypophysären Raumforderung betrug im Durchschnitt $2,2 \pm 0,9 \text{ cm}$ in koronarer Richtung, $2,2 \pm 1,1 \text{ cm}$ kraniokaudal und $1,8 \pm 0,8 \text{ cm}$ sagittal. Die Tumore, die transsphenoidal operiert wurden, waren von vergleichbarer Größe, wohingegen die transkranial operierten Adenome signifikant größer waren ($p_{ET} = 0,017$, $p_{MT} = 0,014$ bei Heteroskedastizität der transsphenoidal und transkranial

operierten Tumore). Dies entspricht der Verwendung der Tumorausdehnung als zentrales Entscheidungsmerkmal für die Wahl zwischen transkraniell und transsphenoidalem Zugangsweg. Einen genaueren Überblick über das präoperative Tumolvolumen geben Tabelle 10 und Diagramm 11.

| | ENDO (n=44) | MIKRO (n=36) | TRANS (n=15) | Signifikanz |
|---------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------------|
| Tumolvolumen in cm³ | | | | $p_{ANOVA} \leq ,001$ ** |
| Median | 2,8 | 2,8 | 10,1 | $p_{EM} = ,669$ |
| 25. Perzentile | 1,5 | 1,2 | 5,2 | $p_{ET} = ,017$ * |
| 75. Perzentile | 6,3 | 7,2 | 24,2 | $p_{MT} = ,014$ * |
| IQR | 4,8 | 6,0 | 19,0 | |

Tabelle 10: Tumolvolumen in cm³; Median, Quartile, IQR, Signifikanz mit * $p \leq ,05$, ** $p \leq ,01$

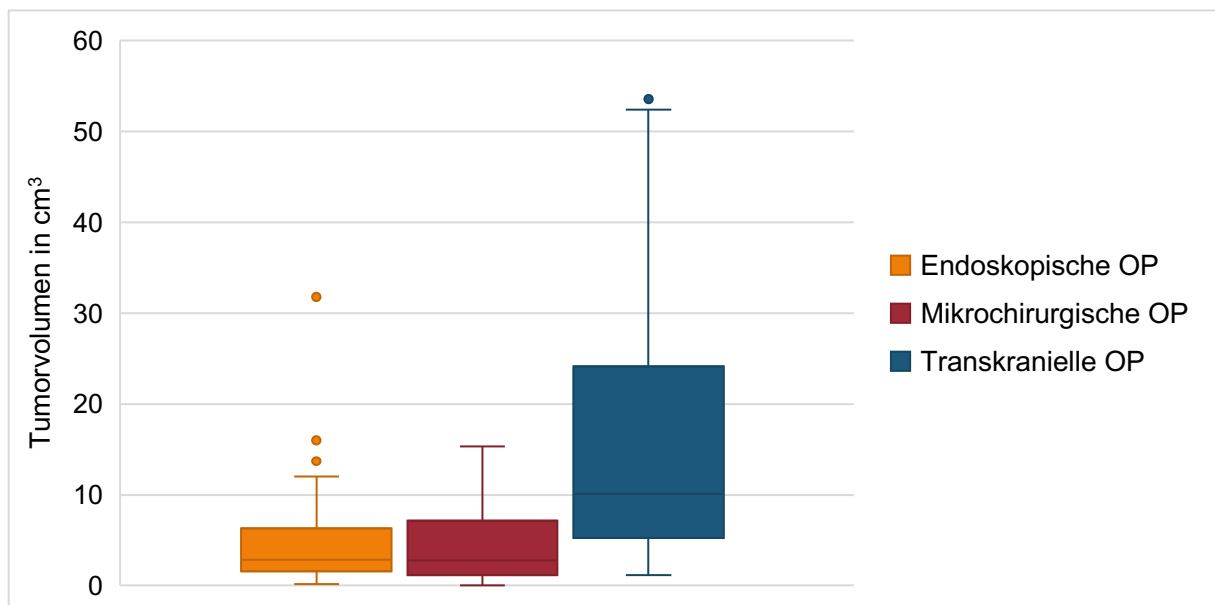


Diagramm 11: Tumolvolumen in cm³ nach Operationsverfahren

Von 99 beurteilbaren Raumforderungen waren zwölf kleiner als 10 mm und wurden als Mikroadenome klassifiziert. Von diesen wurden jeweils sechs endoskopisch beziehungsweise mikrochirurgisch transsphenoidal operiert. Von 87 Makroadenomen wurden 37 endoskopisch, 34 mikrochirurgisch transsphenoidal und 16 transkraniell

behandelt. Bei einer Gesamtzahl von 87 Makroadenomen lag in 78 Fällen radiologisch eine supraselläre Ausdehnung vor, Nähe zum Chiasma opticum bestand bei 74.

Zur Beurteilung der Invasion in den Sinus cavernosus wurde die Klassifikation nach Knosp et al. (44) herangezogen. Die Verteilung der einzelnen Stadien innerhalb der verschiedenen Operationstechniken ist in Diagramm 12 dargestellt. Der transkranielle Zugangsweg wurde besonders bei großer Tumorausdehnung und weitläufiger Invasion des Sinus cavernosus angewendet. Es wurden nur Adenome, die die ACI erreichten, auf diese Weise operiert. Mit 43,8% war der Anteil von Knosp 3 und 4 Adenomen, die die ACI nach lateral überschreiten beziehungsweise vollständig umschließen, hoch signifikant ($p = ,003$) höher als bei den transsphenoidalen Verfahren.

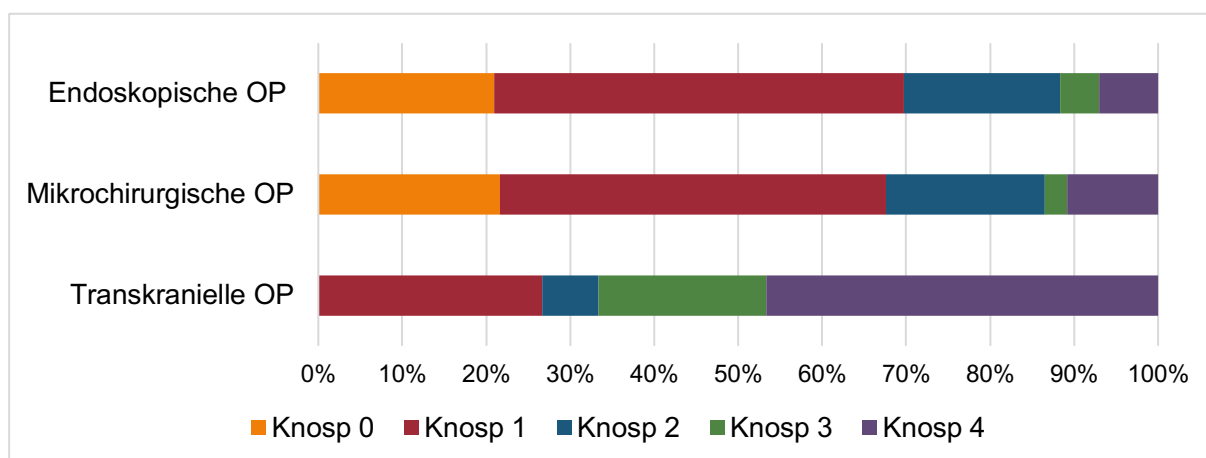


Diagramm 12: Einteilung anhand der Klassifikation nach Knosp et al. (44)

Präoperativ erfasste radiologische Tumormerkmale wurden nach Operationsmethode unterteilt in Tabelle 11 zusammengefasst.

| | ENDO | MIKRO | TRANS |
|--|---------------|----------------------|----------------------|
| Tumorgröße; M \pm SD | (n=44) | (n=37) | (n=16) |
| T _{max} koronar in cm | 2,1 \pm 0,8 | 2,0 \pm 0,7 | 2,8 \pm 1,1 |
| T _{max} kraniokaudal in cm | 1,9 \pm 0,8 | 1,9 \pm 1,0 | 3,4 \pm 1,3 |
| T _{max} sagittal in cm | 1,7 \pm 0,7 | 1,6 \pm 0,6 (n=36) | 2,6 \pm 1,0 (n=15) |
| Tumorvolumen in cm ³ ; M \pm SD | 4,7 \pm 5,7 | 4,2 \pm 2,8 | 17,1 \pm 17,6 |
| Mikro-/ Makroadenome | 6 / 37 | 6 / 34 | 0 / 16 |

| | ENDO | MIKRO | TRANS |
|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Supraselläre Ausdehnung | 33 | 29 | 16 |
| Nähe zum Chiasma opticum | 32 | 27 | 15 |
| Klassifikation nach Knosp | <i>(n=43)</i> | <i>(n=37)</i> | <i>(n=15)</i> |
| 0 | 9 | 8 | 0 |
| 1 | 21 | 17 | 4 |
| 2 | 8 | 7 | 1 |
| 3 | 2 | 1 | 3 |
| 4 | 3 | 4 | 7 |
| Einblutung | 5 (11,4%) | 9 (22,5%) | 4 (25%) |

Tabelle 11: Präoperative radiologische Parameter

4.5.2 Ausmaß der Tumorentfernung

Das Ausmaß der Tumorentfernung und gegebenenfalls die Größe des Resttumors (RT) wurden anhand der postoperativen MRT-Aufnahme im Rahmen der neurochirurgischen Follow-up Untersuchung nach ungefähr drei Monaten bestimmt. Bei Fehlen der Bildgebung wurde bei neurochirurgischer Verlaufskontrolle die Information über das Ausmaß der Resektion aus dem ambulanten Arztbrief erfasst. GTR konnte in 38, STR in 49 Operationen bewirkt werden. Die Information über das Ausbleiben einer Tumorentfernung wurde aus dem OP-Bericht übernommen. Dies korrelierte mit dem vorzeitigen Abbruch einer Operation. Da weder alle Patienten zum Follow-up erschienen, noch für alle zur Nachuntersuchung erschienenen Patienten postoperative MRT Aufnahmen vorlagen, unterscheidet sich die Anzahl der postoperativ erhobenen Daten von den absoluten Fallzahlen. Einen Überblick über das Ausmaß der Resektion und Resttumormaße nach Operationsmethode gibt Tabelle 12.

| | ENDO | MIKRO | TRANS | Signifikanz |
|--|-----------|-----------|-------------|-----------------------------|
| Ausmaß der Resektion | (n=40) | (n=38) | (n=16) | p = 0,058 |
| GTR | 20 | 15 | 3 | |
| STR | 18 | 18 | 13 | |
| keine Tumorentfernung | 2 | 5 | 0 | |
| Resttumor in MRT | 17 / 35 | 19 / 33 | 10 / 14 | |
| Resttumorgröße, M ± SD | (n=16) | (n=16) | (n=9) | |
| RT _{max} koronar in cm | 1,4 ± 0,9 | 1,5 ± 0,7 | 3,0 ± 0,9 | p _{ANOVA} < ,001** |
| RT _{max} kraniokaudal in cm | 1,0 ± 0,4 | 1,2 ± 0,6 | 2,5 ± 1,0 | p _{ANOVA} < ,001** |
| RT _{max} sagittal in cm | 1,1 ± 0,6 | 1,2 ± 0,6 | 2,5 ± 1,1 | p _{ANOVA} < ,001** |
| Resttumorvolumen in cm ³ ; M ± SD | 1,4 ± 2,6 | 1,7 ± 2,4 | 12,3 ± 13,9 | p _{ANOVA} = ,001** |
| | | | | p _{EM} = ,782 |
| | | | | p _{ET} = ,048* |
| | | | | p _{MT} = ,052 |

Tabelle 12: Postoperative radiologische Parameter; *p ≤ ,05, **p ≤ ,01

Mit der endoskopisch transssphenoidalen Operation konnte am häufigsten GTR erzielt werden. Bei STR war die durchschnittliche Größe des Resttumors zudem kleiner als nach mikrochirurgisch transssphenoidaler Operation und signifikant kleiner als nach transkraniellem Eingriff (p_{ET} = ,048 bei Heteroskedastizität zwischen transssphenoidal und transkraniell operierter Tumore). GTR nach transkranieller Operation lag nur in drei Fällen vor, wobei dieser Zugangsweg in der Regel zur Entlastung des optischen Systems durch Tumorteilresektion angewendet wurde. Dem entspricht auch die größere Ausdehnung des verbleibenden Tumorgewebes im Vergleich zu beiden transssphenoidalen Operationstechniken. Diagramm 13 und Tabelle 13 stellen die Verteilung des Resttumorvolumens innerhalb der einzelnen Operationsmethoden genauer dar.

| | ENDO (n=16) | MIKRO (n=16) | TRANS (n=9) | Signifikanz |
|---|----------------|-----------------|----------------|-------------------------|
| Resttumorvolumen in cm³ | | | | $p_{ANOVA} = ,001^{**}$ |
| Median | 0,5 | 1,0 | 5,8 | $p_{EM} = ,782$ |
| 25. Perzentile | 0,3 | 0,4 | 4,4 | $p_{ET} = ,048^*$ |
| 75. Perzentile | 0,8 | 1,8 | 19,9 | $p_{MT} = ,052$ |
| IQR | 0,5 | 1,4 | 15,5 | |

Tabelle 13: Resttumorvolumen in cm³; Median, Quartile, IQR, Signifikanz mit * $p \leq ,05$, ** $p \leq ,01$

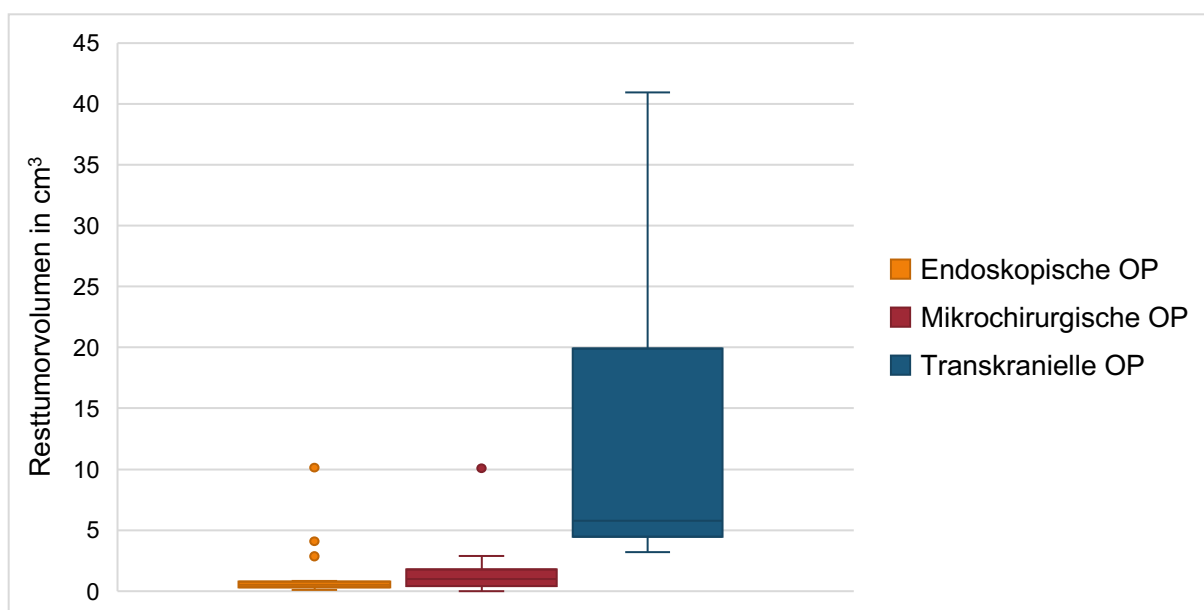


Diagramm 13: Resttumorvolumen in cm³ nach Operationsmethode

4.6 Nachsorgeuntersuchung

4.6.1 Deskriptive Ergebnisse des Follow up

Bis zum Endpunkt der Datenerhebung Ende April 2020 hatten noch nicht alle Follow-up (FU) Untersuchungen stattgefunden. Hinzu kamen Patienten, die nicht zur Nachkontrolle in domo erschienen. Bei erneuter Tumoroperation innerhalb dieses Zeitraums wurde die weitere Behandlung als Nachkontrolle mit zwischenzeitlicher Wiedervorstellung gewertet.

84 erschienen zur ersten neurochirurgischen oder endokrinologischen Follow up-Untersuchung (FU 1). An der zweiten Nachsorgeuntersuchung (FU 2) mit

postoperativer MRT Untersuchung nach circa zwölf Wochen nahmen 76 teil. Patienten nach transkranieller Operation stellten sich zwischenzeitlich häufiger vor als die nach endoskopischem und mikrochirurgischem Eingriff.

Tabelle 14 gibt einen vergleichenden Überblick über das Outcome nach Hypophysenoperation untergliedert nach Operationsmethode.

| | ENDO (n=44) | MIKRO (n=40) | TRANS (n=16) | Signifikanz |
|--|------------------|------------------|------------------|-------------|
| Teilnahme an FU 1 | 39 | 34 | 11 | |
| Keine FU 1 | 5 | 6 | 5 | |
| Teilnahme an FU 2 | 36 | 31 | 9 | |
| Keine FU 2 | 8 | 9 | 6 | |
| Dauer zw. OP und MRT in d, M \pm SD | 92,3 \pm 40,9 | 86,1 \pm 41,2 | 58,8 \pm 44,2 | |
| Resttumor in MRT | 17/35 (48,6%) | 19/33 (57,6%) | 10/14 (71,4%) | |
| Zwischenzeitliche Wiedervorstellung | 6/43 (14,0%) | 9 (22,5%) | 4/15 (26,7%) | p = ,439 |
| Visueller Status | | | | p < ,001** |
| unverändert | 31 (70,5%) | 23 (57,5%) | 2 (12,5%) | |
| Besserung | 11 (25,0%) | 16 (40,0%) | 4 (25,0%) | p = ,325 |
| Verschlechterung | 1 (2,3%) | 1 (2,5%) | 3 (18,8%) | p = ,011* |
| Temporärer Ausfall | 1 (2,3%) | 0 (0,0%) | 5 (31,3%) | p < ,001** |
| Nicht beurteilbar | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 2 (12,5%) | |
| Hormonsubstitution | 33/38 (86,8%) | 30/36 (83,3%) | 11/11 (100%) | p = ,350 |
| Minirin, postoperativ | 6 (13,6%) | 11 (27,5%) | 5 (31,3%) | p = ,192 |
| Minirin, langfristig | 4/37 (10,8%) | 7/37 (18,9%) | 4/13 (30,8%) | p = ,764 |
| Σ poststationärer K | 8/40 | 11/36 | 5/13 | p = ,351 |
| Postop. Bestrahlung | 0 | 4 | 5 | |

Tabelle 14: Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchung; *p \leq ,05, **p \leq ,01

Hormonsubstitution nach der endokrinologischen Verlaufskontrolle sechs bis acht Wochen postoperativ war innerhalb aller Techniken bei über 80% der Patienten notwendig. Darunter fiel auch die längerfristig notwendige Therapie mit Hydrocortison. Während des stationären Aufenthalts, aber auch langfristig nach der ersten Follow up Untersuchung mussten mit 13,6% bzw. 10,8% nach endoskopischem Eingriff weniger Patienten zur Therapie eines postoperativen Diabetes insipidus mit Minirin oder Desmopressin behandelt werden als nach mikrochirurgischer (27,5% bzw. 18,9%) oder transkranieller Operation (31,3% bzw. 33,3%). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = ,192$ bzw. $p = ,764$).

19 Patienten stellten sich postoperativ zusätzlich zu den FU Untersuchungen in den Ambulanzen oder der Notaufnahme des Universitätsklinikums Regensburg vor, sechs davon waren zur erneuten Tumoroperation einbestellt. Tabelle 15 stellt die Ursachen der zwischenzeitlichen Wiedervorstellung nach Operationsmethode dar.

| | Σ | % der Fälle | ENDO | MIKRO | TRANS | Revision |
|--|----------|-------------|------|-------|-------|----------|
| Σ Zwischenzeitliche Wiedervorstellung | 19 | 19 | 6 | 9 | 4 | 1 |
| Erneute Tumoroperation | 6 | 6 | 2 | 1 | 3 | |
| Endokrinologisch, Σ | 7 | 7 | 2 | 4 | 1 | |
| V.a. Diabetes insipidus | 3 | | 0 | 2 | 1 | |
| V.a. Addison Krise | 1 | | 0 | 1 | 0 | |
| Hypophyseninsuffizienz | 1 | | 0 | 0 | 1 | |
| Übelkeit, Erbrechen | 2 | | 2 | 0 | 0 | |
| Kopfschmerzen | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | |
| Epistaxis | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | |
| Rhinoliquorrhoe, Pneumatocephalus | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| NNH Infektion (Zugang) | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | |
| Internistisch | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | |
| Visuelle Beschwerden | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | |

Tabelle 15: Ursachen der postoperativen Wiedervorstellung

In einem Fall erfolgte eine erneute neurochirurgische stationäre Aufnahme zur Wundrevision und operativem Verschluss des Liquorlecks bei Rhinoliqorrhoe und Pneumatocephalus. Die Wiedervorstellung bei Verdacht auf (V.a.) Addison Krise erfolgte nach selbstständiger Beendigung der postoperativ verordneten Hydrocortison-Therapie durch den Patienten. Bei erneuter Einnahme stagnierten die Symptome. Eine postoperative Hypophyseninsuffizienz äußerte sich in Diabetes insipidus und einer Elektrolytentgleisung. Bei Vorstellung aufgrund von Kopfschmerzen erfolgte jeweils ein CT des Schädels zum Ausschluss einer intrasellären Nachblutung.

Signifikante Unterschiede im poststationären Verlauf anhand der Einnahme von Minirin, sowie der zwischenzeitlichen Wiedervorstellung aufgrund von Komplikationen, das heißt nicht wegen einer erneuten Tumorsektion, konnte weder insgesamt ($p=,351$) noch für die einzelnen Nachsorgekriterien (vgl. Tabelle 14) festgestellt werden.

4.6.2 Neurologischer Verlauf

Zur Beurteilung des neurologischen Verlaufs wurde vorrangig auf die Veränderung des visuellen Status geachtet. Die mikrochirurgische Operationstechnik führte häufiger zu einer Besserung des visuellen Status als die endoskopische Operation (vgl. Tabelle 14). Mikrochirurgisch wurde allerdings ein höherer Anteil an Patienten mit präoperativen visuellen Beschwerden wie Visusminderung und Gesichtsfeldausfällen behandelt. So konnten bei der mikrochirurgischen Operation mit einem Anteil von 45% an Patienten mit Gesichtsfeldausfällen und 40% an Visusminderung in 40% der Operationen eine Besserung der visuellen Symptome bewirkt werden. Bei der endoskopischen Operation konnte bei einem präoperativen Anteil von 22,7% mit Gesichtsfeldausfällen und 25% mit Visusminderung in 25% der Fälle eine Besserung des visuellen Status erreicht werden. Mit beiden Verfahren konnten visuelle Beschwerden somit zuverlässig gelindert werden. Eine Verschlechterung des visuellen Status trat innerhalb beider Techniken jeweils einmal auf. Die transkranielle Operation führte bei ausgedehnteren Tumoren und stärkerer Beschwerden mit einem Anteil von 25% signifikant häufiger zu einer Verschlechterung des visuellen Status. Zur besseren Vergleichbarkeit des Outcomes zeigt Diagramm 14 die relativen Häufigkeiten präoperativer visueller Beschwerden, welche auch nebeneinander vorliegen können, sowie den Anteil der Patienten ohne Einschränkungen des visuellen

Systems. Diagramm 15 stellt die Veränderung des visuellen Status durch die Operation dar ($p < ,001$).

Vorübergehende Augenmuskelparesen und damit einhergehende temporäre Doppelbilder traten bei zwei Patienten (4,6%) nach endoskopischer, drei (7,5%) nach mikrochirurgischer und zwei (12,5%) nach transkranieller Resektion auf.

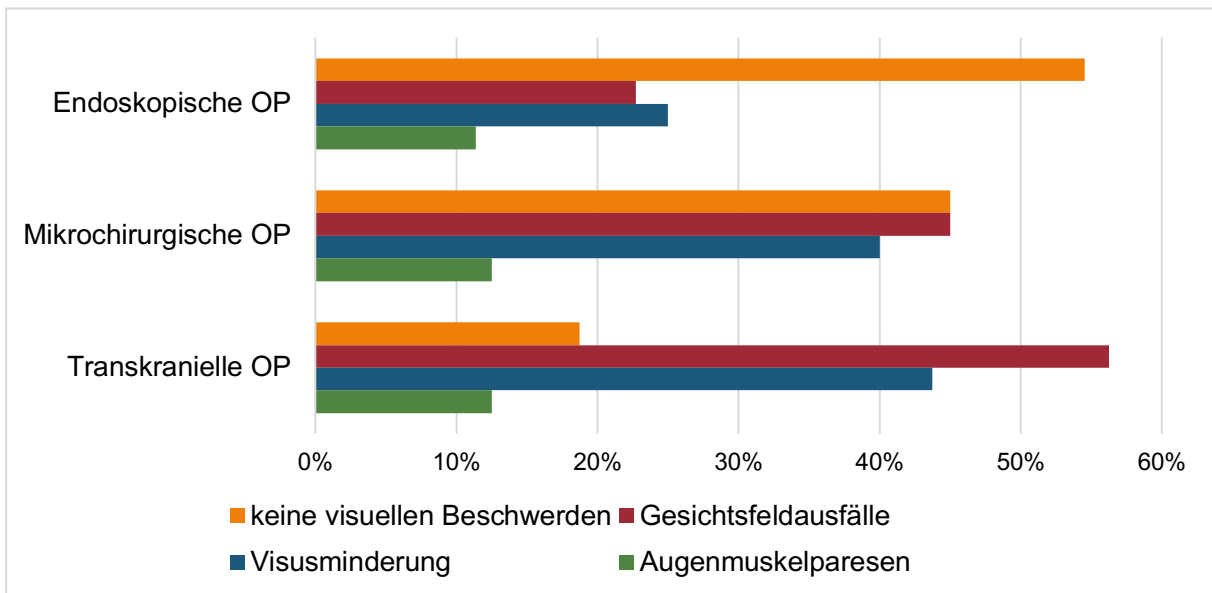


Diagramm 14: Präoperativer visueller Status

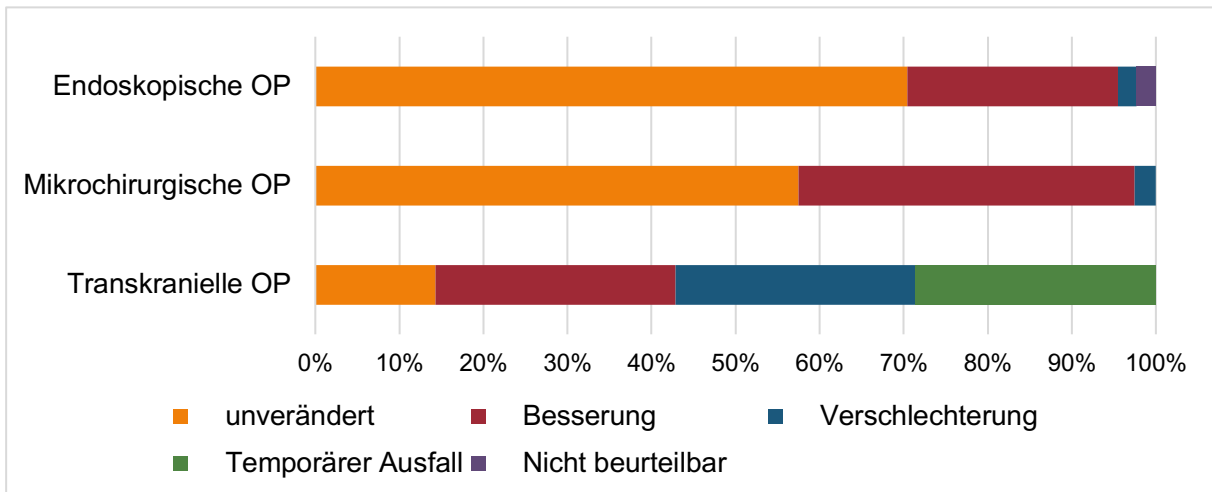


Diagramm 15: Veränderung des visuellen Status durch die OP

4.7 Intermethodische Unterschiede

4.7.1 Deskriptiver Vergleich zentraler Aspekte

Zum besseren Vergleich der verschiedenen Operationsmethoden wurden zentrale technische Aspekte, Komplikationen und das Outcome wesentlich definierende Faktoren unter Angabe des Signifikanzniveaus in Tabelle 16 gegenübergestellt. Das Ausmaß der Tumorentfernung, die Resttumorgröße und die Veränderung des visuellen Status wurden als zentrale Endpunkte festgelegt. Neben der Verbesserung der visuellen Symptome als wesentliches Ziel der Behandlung wurde zusätzlich besonderes Augenmerk auf eine Verschlechterung des visuellen Status als zentrale operationsbedingte Komplikation gelegt.

| | ENDO | MIKRO | TRANS | Signifikanz |
|-----------------------------|------------|------------|-----------|-------------------------|
| Stationärer Aufenthalt in d | | | | $p_{ANOVA} = ,001^{**}$ |
| Median | 10 | 12 | 15 | $p_{EM} = ,012^*$ |
| 25. Perzentile | 9 | 9,25 | 12 | $p_{ET} = ,002^{**}$ |
| 75. Perzentile | 11,75 | 16,75 | 20 | $p_{MT} = ,156$ |
| Operationsdauer in min | | | | $p_{ANOVA} < ,001^{**}$ |
| Median | 111,0 | 82,5 | 180 | $p_{EM} < ,001^{**}$ |
| 25. Perzentile | 95,0 | 61,3 | 164,5 | $p_{ET} < ,001^{**}$ |
| 75. Perzentile | 149,0 | 97,5 | 198,5 | $p_{MT} < ,001^{**}$ |
| Vorzeitiger Abbruch | 2 (4,5%) | 5 (12,5%) | 0 (0,0%) | $p = ,176$ |
| Vermehrte intraop. Blutung | 8 (18,2%) | 8 (20,0%) | 4 (25,0%) | $p = ,030^*$ |
| Abbruch bei Blutung | 1 (2,3%) | 5 (12,5%) | 0 (0,0%) | $p = ,019^*$ |
| Major-K | 5 (11,4%) | 9 (22,5%) | 7 (43,8%) | $p = ,011^*$ |
| Neurologische K | 1 (2,3%) | 1 (2,5%) | 8 (57,2%) | $p < ,001^{**}$ |
| Visueller Status | | | | $p < ,001^{**}$ |
| unverändert | 31 (70,5%) | 23 (57,5%) | 2 (12,5%) | |
| Besserung | 11 (25,0%) | 16 (40,0%) | 4 (25,0%) | $p = ,325$ |
| Verschlechterung | 1 (2,3%) | 1 (2,5%) | 3 (18,8%) | $p = ,011^*$ |
| Temporärer Ausfall | 1 (2,3%) | 0 (0,0%) | 5 (31,3%) | $p < ,001^{**}$ |
| Nicht beurteilbar | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 2 (12,5%) | |
| Weitere Intensiv-Therapie | 2 (4,5%) | 11 (27,5%) | 4 (25,0%) | $p = ,013^*$ |

| | ENDO | MIKRO | TRANS | Signifikanz |
|-------------------------------------|----------|-----------|----------|-----------------------------|
| Revisionsoperation | 2 (4,5%) | 4 (10,0%) | 1 (6,3%) | p = ,614 |
| Ausmaß der Resektion | | | | p = 0,058 |
| GTR | 20 / 40 | 15 / 38 | 3 / 16 | |
| keine Tumorentfernung | 2 (4,5%) | 5 (12,5%) | 0 (0,0%) | |
| Resttumorvolumen in cm ³ | | | | p _{ANOVA} = ,001** |
| Median | 0,5 | 1,0 | 5,8 | p _{EM} = ,782 |
| 25. Perzentile | 0,3 | 0,4 | 4,4 | p _{ET} = ,048* |
| 75. Perzentile | 0,8 | 1,8 | 19,9 | p _{MT} = ,052 |

Tabelle 16: Vergleich der zentralen operationsabhängigen Aspekte; *p ≤ ,05, **p ≤ ,01

4.7.2 Analyse der Zusammenhänge in Abhängigkeit von Risikofaktoren

Die zentralen postoperativen Endpunkte der Hypophysenchirurgie wurden zunächst in Kreuztabellen in Kombination mit dem Chi²-Test auf signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Operationsmethoden überprüft. Diese ergaben signifikante bzw. hochsignifikante Ergebnisse für erneute Operation innerhalb von zwölf Wochen (p = ,002), neu aufgetretene oder revisionsbedürftige neurologische Komplikationen (p < ,001), außerplanmäßige intensivmedizinische Therapie (p = ,013), Veränderung des visuellen Status (p < ,001), vorzeitiger Abbruch der OP bei starker intraoperativer Blutung (p = ,019) und das Auftreten einer Major-Komplikation (p = ,011). Die genannten Variablen wurden anschließend mithilfe der logistischen Regression auf den Einfluss potentieller Kovariaten überprüft (vgl. 3.3). Die Veränderung des visuellen Status wurde dazu in Verbesserung (p = ,325), Verschlechterung (p = ,011) und temporäre Gesichtsfeldausfälle (p < ,001) differenziert.

Signifikante Einflussfaktoren auf die verschiedenen Endpunkte wurden in Tabelle 17 zusammengefasst. Für die Verschlechterung des visuellen Status, temporäre Gesichtsfeldausfälle, Abbruch der Operation bei Blutung und erneute Operation zur Tumorentfernung innerhalb von zwölf Wochen konnten nach binärer logistischer Regression keine signifikanten Einflussfaktoren festgestellt werden.

| | Odds Ratio | 95%-Konfidenzintervall | | Signifikanz |
|------------------------------|------------|------------------------|-------------|-------------|
| | | Unterer Wert | Oberer Wert | |
| Visuelle Verbesserung | | | | |
| Diabetes mellitus | 0,093 | ,009 | ,920 | ,042* |
| Knosp 3 vs. Knosp 0 | 42,998 | 2,427 | 761,821 | ,010** |
| Knosp 4 vs. Knosp 0 | 11,363 | 1,228 | 105,133 | ,032* |
| Intensivmed. Therapie | | | | |
| ASA | | | | ,023* |
| Major K | | | | |
| Diabetes mellitus | 14,386 | 1,727 | 119,819 | ,014* |
| Periop. Gerinnungshemmung | 80,361 | 1,309 | 4935,113 | ,037* |
| Knosp 1 vs. Knosp 0 | 0,085 | 0,011 | 0,642 | ,017* |
| Knosp 2 vs. Knosp 0 | 0,028 | 0,001 | 0,548 | ,018* |
| ENDO vs. TRANS | 0,115 | 0,013 | 1,000 | ,050* |
| MIKRO vs. TRANS | 0,094 | 0,010 | 0,895 | ,040* |
| Neurologische K | | | | |
| OP-Methode | | | | ,010** |
| ENDO vs. TRANS | 0,017 | 0,001 | 0,315 | ,006** |
| MIKRO vs. TRANS | 0,016 | 0,001 | 0,394 | ,011* |

Tabelle 17: Ergebnisse der logistischen Regression; *p ≤ ,05, **p ≤ ,01

Die Verbesserung des visuellen Status wurde durch größere Tumore mit intracavernöser Ausdehnung im Rahmen der Knosp Stadien 3 und 4 im Vergleich zum Stadium 0 hochsignifikant bzw. signifikant begünstigt. Diabetes mellitus hingegen wies einen signifikant negativen Einfluss auf. Die Wahl der Operationsmethode beeinflusste die Veränderung des visuellen Status hingegen nicht signifikant.

Die binäre logistische Regression ergab für die außerplanmäßige intensivmedizinische Behandlung einen signifikanten Einfluss des präoperativen körperlichen Zustands in Form der ASA-Klassifikation, nicht hingegen des Operationsverfahrens.

Major-Komplikationen traten signifikant wahrscheinlicher bei Diabetes mellitus, Operation unter gerinnungshemmender Therapie und der Wahl des transkraniellen Zugangsweges auf. Für die Knosp Stadien 1 und 2 im Vergleich zu Stadium 0 und bei

der Wahl beider transspheoidaler Operationstechniken im Vergleich zur transkraniellen traten Major-Komplikationen seltener auf.

Die Wahl der transkraniellen Operationsmethode erhöhte im Vergleich zur endoskopisch transspheoidalen Operationstechnik die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer neuen oder revisionsbedürftigen vorübergehenden neurologischen Komplikation hochsignifikant. Sowohl das endoskopische als auch das mikrochirurgische transspheoidale Operationsverfahren vermieden im Vergleich zum transkraniellen Zugangsweg neurologische Komplikationen hoch signifikant bzw. signifikant.

Zusammengefasst erhöhte die Verwendung der transkraniellen Operationstechnik im Vergleich zu den transspheoidalen Verfahren die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten neurologischer Komplikationen und Major-Komplikationen im Allgemeinen signifikant. Zwischen endoskopischer und mikrochirurgischer transspheoidaler Operationsmethode konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

5 Diskussion

5.1 Ziele und Ansprüche der Hypophysenchirurgie

Klinische Symptomatik durch Hormonsekretion oder Masseneffekt des Tumors gelten mit Ausnahme des Prolaktinoms als Indikation zur Operation (7, 45, 46). Therapieresistenz und Unverträglichkeit der primär medikamentösen Behandlung mit Dopaminagonisten machen die operative Resektion von Prolaktinomen erforderlich (19, 47). Bei starker Größenprogredienz eines klinisch unauffälligen Befundes in der radiologischen Verlaufskontrolle wird die operative Resektion empfohlen (7). Größtmögliche Verringerung der Tumormasse ohne neurologische Verschlechterung und Normalisierung bzw. Reduktion der hormonellen Hypersekretion bei gleichzeitigem Erhalt einer normalen Hypophysenfunktion sind die zentralen Ziele der Hypophysenchirurgie (7, 18). Der transssphenoidale Zugangsweg gilt als Goldstandard, dabei wurden Vor- und Nachteile des endoskopischen und mikrochirurgischen Verfahrens umfassend diskutiert, ohne eine eindeutige Überlegenheit einer Methode ergeben zu haben (18, 29, 31, 48-53). Der transkraniale Zugangsweg wird vor allem bei sehr großen Tumoren mit supra- und parasellärer Ausdehnung angewendet (7, 18, 33, 46). Dies gilt auch für das Vorgehen an der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Regensburg.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Patientenkollektiv

In zahlreichen Studien wird das mikrochirurgische und endoskopische Operationsverfahren miteinander verglichen. Während manche Zentren Daten zum Ausmaß der Tumorresektion analysierten (53, 54), konzentrierten sich andere vermehrt auf das Komplikationsprofil und das postoperative Outcome (30, 31, 50, 55). Dabei wurde das Patientenkollektiv meist durch Hormonsekretion oder Tumorgröße und -ausdehnung eingeschränkt. Es liegen keine Studien vor, die alle drei Operationstechniken oder das transkraniale und endoskopisch transssphenoidale Verfahren miteinander vergleichen. In der vorliegenden Untersuchung wurden hingegen alle seit Juli 2015 durchgeführten Operationen mit dem Ziel einer Resektion einer hypophysären Raumforderung eingeschlossen.

Früheres Auftreten von Beschwerden bei hormone sezernierenden, meist kleineren Adenomen im Vergleich zu hormoninaktiven Tumoren, die erst durch den Masseneffekt auffällig werden, erklärt das jüngere Alter unserer Patienten beim endoskopischen und mikrochirurgischen Eingriff (52 a bzw 57 a) im Vergleich zum Alter der Patienten bei transkranieller Operation (66 a) (4, 5, 7, 56).

Das Geschlechterverhältnis war mit 58% Männern und 42% Frauen insgesamt etwa ausgewogen, wobei endoskopisch mit 63% ein höherer Anteil an Männern operiert wurde als mit den anderen Verfahren. In der TRANSSPHER Studie fand sich ein ähnliches Verhältnis der Geschlechter wieder (53). Eine Analyse von über 1000 Gewebsproben nach hypophysärer Resektion des University Health Network, Toronto, ergab einen Frauenanteil von 51,3% mit einem Durchschnittsalter von 51 a (5).

Hormoninaktive Adenome und Prolaktinome stellen die häufigsten pathologischen Veränderungen der Hypophyse dar (4, 7). Da Prolaktinome allerdings primär medikamentös behandelt werden (7, 8, 46), stellen sie in unserer Studie mit 3% eine deutlich kleinere Gruppe dar. Hormoninaktive Hormone bildeten erwartungsgemäß mit 33% die größte Subgruppe. Die Verteilung verschiedener hypophysärer Pathologien sowie die Hormonexpression durch die resezierten Hypophysenadenome kann in Grundzügen mit der Analyse der Daten aus dem Deutschen Register für Hypophysentumoren von 1996 – 2005 durch Saeger et al. verglichen werden (8). Cushing Syndrom, Akromegalie, Hyperthyreose und Hypogonadismus sind die häufigsten klinischen Syndrome hormoneller Hypersekretion (4, 57). Dies gilt auch für unsere Kohorte.

Einer retrospektiven Studie aus Nordfinland zufolge handelt es sich bei etwa 37% aller Hypophysenadenome um „stumme“ Hypophysenadenome (4, 16). Stumme Hypophysenadenome werden in hormoninaktive Tumore, die in der histopathologischen Untersuchung keine Hormone sezernieren, und in klinisch endokrin-inaktive Tumore, die zwar immunhistochemisch Hormone exprimieren, allerdings zu keiner klinischen hormonellen Symptomatik führen, differenziert (4, 12). Gonadotrope Tumore sind die häufigsten klinisch endokrin-inaktiven Hypophysenadenome (8, 11, 12). Auch in unserem Patientenkollektiv liegt eine deutliche Diskrepanz zwischen histopathologischem Befund und klinischer hormoneller Symptomatik vor. Diese trifft erwartungsgemäß insbesondere auf die Gruppe der FSH- und LH-sezernierender Adenome zu. In unserer Studie wurden die

klinische hormonelle Symptomatik und der histopathologische Befund bewertet, laborchemische Parameter wurden nicht standardmäßig genauer analysiert.

Der transkranielle Zugangsweg wird heute nur noch in 5 - 10% der Fälle bei besonderer Indikation, beispielsweise außergewöhnliche Konfiguration des Tumors, weite Ausdehnung nach supra- und parasellär, Infiltration des dritten Ventrikels oder besonders derber Konsistenz, angewendet (23, 32, 33). Entsprechend sind Masseneffekte, insbesondere visuelle Beschwerden, häufigere Symptome vor transkranieller Operation, hormonelle Symptome hingegen sind seltener (23). Gleiches gilt für die Patienten der transkraniellen Operationsgruppe, die im Rahmen dieser Studie analysiert wurden. Hormonelle Symptome lagen seltener vor als bei den Patienten der endoskopischen und mikrochirurgischen transsphenoidalen Operation, Visusminderung und Gesichtsfeldausfälle traten präoperativ hingegen häufiger auf.

5.2.2 Technische Aspekte

Zahlreiche Studien suggerieren einen größeren Anteil an GTR, sowie bei STR ein größeres Ausmaß der Tumorresektion durch die endoskopische als durch die mikrochirurgische transsphenoidale Operationstechnik, vermutlich aufgrund der besseren und ausgedehnteren Visualisierungsmöglichkeiten durch Verwendung eines Endoskops (27, 51, 54). In mehreren Studien konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (48, 53, 58). Dies trifft auch auf unsere Daten zu. Beim endoskopischen Verfahren konnte am häufigsten GTR erzielt werden, zudem lag so bei STR geringeres Resttumorvolumen vor. Es konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen endoskopischer und mikrochirurgischer Resektion festgestellt werden. Bei transkranieller Operation hingegen verblieb das signifikant größte Resttumorvolumen in situ. Dies korreliert mit der weiten supra- und parasellären Ausdehnung des Tumors als Indikation zur transkraniellen Operation mit dem vorrangigen Ziel der Symptominderung durch Reduktion des Masseneffektes. Die Verwendung der endoskopisch transsphenoidalen Operationstechnik am Universitätsklinikum Regensburg seit August 2016 als Alternative zur langfristig etablierten mikrochirurgisch transsphenoidalen Methode unterstützt außerdem die These, dass von jungen, unerfahrenen Neurochirurgen in der endoskopischen Resektion ähnliche Ergebnisse wie von sehr erfahrenen Operateuren durch den

mikrochirurgischen Eingriff erzielt werden können (48, 53). Die endoskopische Operationstechnik weist eine steile Lernkurve auf, zusätzlich wird die Anwendung womöglich durch bessere intraoperative Visualisierung des Tumors, insbesondere bei supra- und parasellärer Ausdehnung, weitreichendere Darstellung der anatomischen Strukturen, beispielsweise des Sinus cavernosus und durch verbesserte Abgrenzbarkeit des physiologischen Hypophysengewebes erleichtert (48).

In einer Metaanalyse stellten Gao et al. (49) eine hochsignifikant kürzere stationäre Aufenthaltsdauer für Patienten nach endoskopischer ($3,8 \pm 0,9$ d) als nach mikrochirurgischer Operation ($6,3 \pm 1,3$ d) fest ($p < ,001$). Die durchschnittliche Operationsdauer war beim endoskopischen Eingriff (173 ± 5 min) kürzer als beim mikrochirurgischen (201 ± 45 min), der Unterschied war jedoch nicht signifikant (49). Auch Goudakos et al. erzielten in einer Metaanalyse vergleichbare Ergebnisse (28). In unserer Studie konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der stationären Aufenthaltsdauer für die verschiedenen Operationsmethoden festgestellt werden. Nach endoskopischer Resektion verblieben Patienten durchschnittlich signifikant kürzer im Krankenhaus als nach mikrochirurgischer ($p = ,012$) und hochsignifikant kürzer als nach transkranieller Operation ($p = ,002$), die ein wesentlich größerer operativer Eingriff ist. Die kürzere durchschnittliche Aufenthaltsdauer nach endoskopischer im Vergleich zur mikroskopischen transnasalen Resektion lässt sich mutmaßlich durch die geringere Komplikationsrate während des stationären Aufenthalts, insbesondere auch durch die geringere Rate an postoperativen Diabetes insipidus erklären. Mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 10,8 d bei endoskopischer bzw. 13,4 d bei mikrochirurgischer Resektion wurden unsere Patienten wesentlich länger stationär behandelt als die Ergebnisse der Metaanalysen suggerieren (28, 49). Dies ist allerdings eher als Resultat der unterschiedlichen Gesundheitssysteme anzunehmen.

Die Operationsdauer des mikrochirurgisch transsphenoidalen Verfahrens war in unserer Kohorte hingegen hochsignifikant geringer ($p_{EM, MT} < ,001$) als die der endoskopisch transsphenoidalen und der transkraniellen Operationstechnik. Endoskopische Eingriffe wiederum dauerten hochsignifikant kürzer als transkranielle ($p_{ET} < ,001$). In die Studie wurden alle bis dato endoskopisch transsphenoidalen Operationen mit dem Ziel der Resektion einer hypophysären Raumforderung im

Universitätsklinikum Regensburg eingeschlossen. Im Gegensatz dazu war die mikrochirurgische transssphenoidale Operation lange erprobt und wurde von sehr erfahrenen Neurochirurgen durchgeführt. Die Etablierung einer neuen Operationsmethode insbesondere in Kombination mit der Einführung der intraoperativen Zusammenarbeit mit Kollegen der HNO dokumentieren vermutlich die Lernkurve und tragen mutmaßlich zu einer längeren mittleren Dauer des endoskopischen Eingriffs bei. Mit einer durchschnittlichen Operationsdauer von 122 ± 39 min für die endoskopische und 85 ± 31 min für die mikrochirurgische Resektion wurden sowohl endoskopisch als auch mikrochirurgisch transssphenoidale Operationen am Universitätsklinikum Regensburg schneller durchgeführt als die Ergebnisse der Metaanalyse von Gao et al. (49) suggerieren. Transkranielle Operationen dauerten im Mittel 179 ± 47 min und somit hochsignifikant am längsten.

5.2.3 Komplikationsprofil

Asemota et al. (29) berichten signifikant häufigeres Auftreten postoperativen Diabetes insipidus und Elektrolytstörungen nach endoskopischer Operation. Im Gegensatz dazu stehen die Metaanalysen von Gao et al. (49), Agam et al.(31), Ammirati et al. (30) und DeKlotz et al. (27), die keine signifikanten Unterschiede feststellen konnten. Laut Ammirati et al. (30) treten bei der endoskopischen Operationstechnik hoch signifikant häufiger vaskuläre Komplikationen auf als bei der mikrochirurgischen Technik ($p < ,001$), signifikante intra-und perioperative Vorteile des endoskopischen Verfahrens konnten nicht festgestellt werden. Dem entgegen stehen die Ergebnisse von Asemota et al. (29), die von einer Tendenz zu niedrigerem vaskulärem Risiko bei endoskopischer Operation berichten. Ammirati et al. (30) vermuten die fehlende Dreidimensionalität und Tiefenwahrnehmung der optischen Darstellung in Kombination mit der Absicht der weiteren supra- und parasellären Visualisierung als Ursache eines erhöhten vaskulären Risikos bei der endoskopischen Operation. Diverse andere Studien und Metaanalysen ergaben keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Komplikationsprofils im Vergleich der endoskopischen und mikrochirurgischen Methode (31, 49, 50, 55).

In unserer Studie konnte weder insgesamt, intraoperativ, im stationären Aufenthalt noch im postoperativen Verlauf eine signifikant höhere Komplikationsrate einer Operationsmethode im Vergleich zu den anderen festgestellt werden.

Prozentual gesehen traten Elektrolytstörungen, entsprechend der Ergebnisse der Studie von Asemota et al. (29), nach endoskopischer Operation häufiger auf als nach mikrochirurgischer. Nach endoskopischem Eingriff reichte in unserer Datenanalyse jedoch häufiger eine geringe Substitution aus, um normwertige Elektrolyte zu erzielen. Das Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Auch Agam et al. (31), Ammirati et al. (30), DeKlotz et al. (27) und Gao et al. (49) konnten in Metaanalysen keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten postoperativer endokrinologischer Beschwerden nach endoskopischer und mikrochirurgischer transsphenoidaler Resektion feststellen.

Verschiedene Studien und Metaanalysen stellten ein niedrigeres Risiko für das Auftreten postoperativen Diabetes insipidus nach endoskopischer als nach mikrochirurgischer transsphenoidaler Operation fest (27, 28). Auch in unserem Patientenkollektiv trat Diabetes insipidus nach endoskopischer Resektion am seltensten auf. Die Inzidenz des postoperativen Diabetes insipidus unserer Studie, 13,6% für die endoskopische und 27,5% für die mikrochirurgische Resektion, ist mit den Werten der Metaanalyse von Goudakos et al. (28) (endoskopisch 15%, mikrochirurgisch 28%) vergleichbar. Ajilan et al. (59) berichten von einer signifikant höheren Inzidenz eines temporären postoperativen Diabetes insipidus bei GTR und für die Operation von Makroadenomen bei rein endoskopischem Verfahren, nicht jedoch eines langfristig bestehenden Diabetes insipidus. Intensivere Manipulation der Hypophyse, des Infundibulum und der Gefäßversorgung durch Totalresektion größerer Tumore könnte eine potentielle Ursache hierfür sein (40, 59). Diese These kann möglicherweise auch die vorhergehend geschilderte Tendenz der häufigeren Elektrolytverschiebung nach endoskopischer Operation in unserer Studie erklären, da GTR am häufigsten mit der endoskopischen Operationsmethode erzielt werden konnte und zudem bei STR so das geringste Resttumorvolumen vorlag. Andererseits gelten unter anderem auch Mikroadenome als Risikofaktor für das Auftreten postoperativen Diabetes insipidus (38, 59, 60). Postoperative Elektrolytstörungen und Diabetes insipidus sind multifaktoriell bedingt, es bestehen auch Unterschiede für verschiedene Tumorarten und präoperative Hormonexpression (38, 59-61). Somit kann keine sichere Aussage über die Ursache dieser Tendenz getroffen werden.

Signifikante Unterschiede bestanden zwischen vermehrter intraoperativer Blutung ($p = ,030$) und des daraus resultierenden Abbruchs der OP ($p = ,019$) innerhalb der drei Operationsverfahren. Aus stärkerer intraoperativer Blutung resultierender vorzeitiger Operationsabbruch trat im Kontrast zu den Ergebnissen von Ammirati et al. (30) und entsprechend der in der Studie von Asemota et al. beobachteten Tendenz (29) prozentual gesehen am häufigsten bei der mikrochirurgischen transsphenoidalen Operationsmethode auf. Ebenso lag die einzige beobachtete ACI Verletzung während eines mikrochirurgischen Eingriffes vor. Nach binärer logistischer Regression konnte hingegen kein signifikanter Einfluss der Wahl der Operationsmethode auf den Abbruch einer OP aufgrund intraoperativer Blutung festgestellt werden. Die Unterschiede waren somit vermutlich durch das Zusammenspiel mehrerer verschiedener Variablen ohne signifikanten Einfluss oder durch Zufall bedingt.

Nach binär logistischer Regression fand sich in unserer Studie signifikanter bzw. hoch signifikanter Einfluss der Wahl der Operationsmethode auf die Wahrscheinlichkeit des Eintretens von Major-Komplikationen, sowie auf das Neuauftreten andauernder oder revisionsbedürftiger postoperativer neurologischer Komplikationen. Es bestanden jeweils signifikante bzw. hochsignifikante Unterschiede zwischen jeder der beiden transsphenoidalen Verfahren mit der des transkraniellen Zugangsweges. Dabei erhöhte die weitaus invasivere transkranielle Operationsmethode das Risiko für das Auftreten von Major- und neurologischer Komplikationen. Das Risiko für das Auftreten von Major Komplikationen wurde zudem durch Diabetes mellitus, perioperativer gerinnungshemmender Therapie und Knosp Stadium 0 im Vergleich zu den Stadien 1 und 2 signifikant erhöht. Zwischen endoskopischer und mikrochirurgischer transsphenoidaler Operationstechnik konnten hingegen, wie in anderen Studien (30, 31, 55), keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Ebenso konnten in der prospektiven Studie von Little et al. (50) keine wesentlichen Unterschiede in der sinonasalen Lebensqualität festgestellt werden. Auch in unserer retrospektiven Analyse ergaben sich keine signifikanten Differenzen für Komplikationen im operativen Zugangsweg.

Für den Vergleich der transsphenoidalen und transkraniellen Operationsmethoden liegen keine vergleichbaren Studien vor. Unsere Ergebnisse bestätigen allerdings die weitverbreitete Ansicht, dass Hypophysentumore nur bei spezieller Indikation

transkraniell operiert werden sollten und der transsphenoidale Zugangsweg als Goldstandard angesehen werden sollte (7, 18, 23, 33, 40, 46).

5.2.4 Outcome

DeKlotz et al. konnten in einer Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede für das Ausmaß der Tumoresektion und die Verbesserung hormoneller Beschwerden zwischen endoskopischer und mikrochirurgisch sublabialer Resektion feststellen (27). Ebenso berichten Ammirati et al. von keinen signifikant unterschiedlichen Ergebnissen für hormonelles Outcome und permanenten Diabetes insipidus nach endoskopischer oder mikrochirurgischer transsphenoidaler Operation (30). Auch für unser Patientenkollektiv konnten keine signifikanten Differenzen in der Notwendigkeit einer Hormonsubstitution generell als auch zur Therapie eines persistierenden Diabetes insipidus bei der ersten Nachsorgeuntersuchung zwischen den drei Operationsmethoden beobachtet werden. Signifikante Unterschiede im verbleibenden Resttumorvolumen bestanden nur zwischen der Wahl des transsphenoidalen und transkraniellen Zugangsweges.

In der Metaanalyse von DeKlotz et al. wird zusätzlich signifikant häufigere Besserung visueller Symptome nach endoskopischer Operation geschildert (27). Unter Berücksichtigung des präoperativen visuellen Status konnten in unserer Studie keine Unterschiede in der Veränderung desselben im Vergleich der transsphenoidalen Operationstechniken beobachtet werden. Nach transkranieller Operation traten Verschlechterung des visuellen Status sowie temporäre Gesichtsfeldausfälle hingegen signifikant häufiger auf, nach binär logistischer Regression konnte allerdings kein signifikanter Einfluss der Operationsmethode ermittelt werden. Ebenso war ein signifikant höheres Risiko neurologischer und Major-Komplikationen bei Z.n. transkranieller Resektion zu beobachten. Die Besserung des visuellen Status korrelierte in unserer Analyse hingegen signifikant mit größerer Tumorausdehnung in Form der Knosp Stadien 3 und 4 im Vergleich zum Stadium 0 und repräsentiert somit die Linderung visueller Beschwerden durch Reduktion des Masseneffekts der hypophysären Raumforderung.

5.3 Stärken und Schwächen der Studie

Der Vergleich der drei verschiedenen Operationstechniken der Hypophysenchirurgie macht unsere Studie einzigartig und kann als wesentliche Stärke aufgefasst werden. Neben des häufigeren Vergleichs der endoskopischen und mikrochirurgischen transsphenoidalen Methode wurde auch der transkranielle Zugangsweg berücksichtigt. Eine weitere Stärke ist die umfassende Erhebung präoperativer Parameter, sowie von Vorerkrankungen, die das Patientenkollektiv innerhalb der drei verschiedenen Operationstechniken beschreiben. Diese wurden zusätzlich zur Analyse des Risikoprofils und des Outcomes der Operationsverfahren herangezogen, sodass ein potentiell zusätzlicher Einfluss präoperativ bestehender Risikofaktoren auf das Ergebnis detektiert werden konnte. Darüber hinaus wurden konsekutiv alle Operationen, die im Zeitraum von Juli 2015 – April 2020 mit Ziel der Resektion einer hypophysären Raumforderung durchgeführt wurden, in die Analyse eingeschlossen, um die Bias möglichst gering zu halten.

Der retrospektive Charakter stellt die größte Schwäche unserer Studie dar. Damit gehen insbesondere Heterogenität in der Dokumentation und Verlust detaillierter klinischer Patienteninformationen einher. Ferner konnten bei fehlenden Nachkontrolluntersuchungen nicht alle Daten auf langfristige Komplikationen untersucht werden. Zusätzlich muss von einem Bias durch a priori Selektion der Patienten für eine bestimmte Operationsmethode ausgegangen werden. Dies ist insbesondere für den Vergleich des transkraniellen Zugangswegs zu berücksichtigen. Auch die Neueinführung des endoskopischen Verfahrens während des untersuchten Zeitfensters sowie die Übergangsphase bis zur vollständigen Ablösung der mikrochirurgischen Technik verfälschen die Ergebnisse möglicherweise sowohl durch Bias in der Patientenselektion als auch durch möglicherweise erhöhte Operationsdauern und Komplikationsraten der ersten endoskopisch durchgeführten Operationen.

5.4 Ausblick und weiterführende Forschungsmöglichkeiten

Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Komplikationsprofils und des Outcomes zwischen der endoskopischen und mikrochirurgischen

transsphenoidalen Operationstechnik festgestellt werden. Bei steilerer Lernkurve und ausgedehnteren Resektionsmöglichkeiten wurde die mikrochirurgische Methode bereits in zahlreichen neurochirurgischen Kliniken durch das endoskopische Verfahren abgelöst. Der transkranielle Zugangsweg wird bei vergleichsweise größeren Risiken und höherer Komplikationsrate nur noch in Sonderfällen gewählt.

Längere Erfahrung im Umgang mit der endoskopischen Resektion wird deren weitere Möglichkeiten und Grenzen zeigen. Dabei ist für die Zukunft insbesondere auch die Therapie von sehr großen Tumoren mit weiter supra- und parasellärer Ausdehnung interessant, um die Indikation zur größeren und grundsätzlich risikoreicheren transkraniellen Operation zu identifizieren, klarer zu definieren und möglicherweise weiter zu limitieren.

6 Zusammenfassung

Mit 10 – 15% aller intrakranieller Neoplasien sind HA der dritthäufigste kraniale Tumor im Erwachsenenalter. Die Prävalenz hypophysärer Pathologien liegt Schätzungen zufolge bei 16,4%. Durch Hormonsekretion oder Masseneffekt bedingte klinische Symptome sowie Größenprogredienz klinisch unauffälliger Tumore gelten mit Ausnahme von Prolaktinomen als Indikation zur Operation. Die Resektion von Prolaktinomen ist bei Unverträglichkeit oder Resistenz der primär medikamentösen Therapie indiziert. Hauptziele der Hypophysenchirurgie sind die maximal mögliche Reduktion des Tumolvolumens ohne neurologische Komplikation und die Normalisierung bzw. Verringerung einer hormonellen Dysfunktion bei gleichzeitigem Erhalt der physiologischen Hypophysenfunktion.

Seit Beginn der 1990er Jahre gewinnt die endoskopisch transsphenoidale Operationsmethode zunehmend an Bedeutung und ersetzt in vielen Kliniken bereits die seit den 1960er Jahren etablierte mikrochirurgisch transsphenoidale Technik. In zahlreichen Metaanalysen konnte jedoch bisher keine Überlegenheit der endoskopischen Resektionsmethode nachgewiesen werden. Die transkranielle Operationstechnik, die weiterhin zur Behandlung von Tumoren weiter supra- und parasellärer Ausdehnung eingesetzt wird, wurde in bisherigen aktuellen Studien, die zum Vergleich der Operationsmethoden dienen, nicht berücksichtigt.

Intermethodischer Vergleich technischer Aspekte, des Outcomes und des Komplikationsprofils zeigte in unserer Studie insbesondere ein signifikant höheres Risiko für neurologische und Major-Komplikationen sowie ein signifikant größeres in situ verbleibendes Resttumolvolumen bei der Wahl des transkraniellen Zugangsweges im Vergleich mit beiden transsphenoidalen Operationstechniken. Darüber hinaus waren die stationäre Aufenthaltsdauer und die Operationsdauer signifikant länger als bei transsphenoidaler Resektion. Dies bestätigt die weitverbreitete Ansicht des transnasal-transsphenoidalen Zugangsweges als Goldstandard in der Hypophysenchirurgie.

Zwischen endoskopischer und mikrochirurgischer transsphenoidaler Resektion konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Ausmaßes der Tumorentfernung und des Risikoprofils festgestellt werden. Eine signifikant kürzere stationäre Aufenthaltsdauer, Tendenz zu geringerem Resttumolvolumen und

ansonsten vergleichbares Outcome nach endoskopischer Operation durch unerfahrenere Neurochirurgen im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion durch sehr erfahrene Operateure bestätigen die erfolgreiche Etablierung der endoskopisch transsphenoidalen Operationsmethode am Universitätsklinikum Regensburg seit August 2016.

Die endoskopisch transsphenoidale Operationstechnik löst in Zusammenarbeit mit der Klinik für HNO die mikrochirurgisch transsphenoidale Operationsmethode an der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Regensburg adäquat ab. Bei steigenden Erfahrungswerten sind eine weitere Reduktion der Risiken für das Auftreten von Komplikationen und vielversprechende Möglichkeiten im Ausmaß der Resektion, insbesondere auch großer Raumforderungen, zu erwarten.

7 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| A1 | Arteria cerebri anterior, Pars praecommunicalis |
| ACI | Arteria carotis interna |
| ACTH | Adrenocorticotropes Hormon |
| AM | Augenmuskel |
| ANOVA | Einfaktorielle Varianzanalyse |
| ASA | American Society of Anesthesiologists |
| bzw. | beziehungsweise |
| CSF | Cerebrospinal Fluid = Liquor cerebrospinalis |
| CT | Computertomographie/ Computertomograph |
| EM | Endoskopische vs. Mikrochirurgische Operationsmethode |
| ENDO | Endoskopisch transsphenoidale Operationsmethode |
| ET | Endoskopische vs. Transkranielle Operationsmethode |
| et al. | et alii = und andere |
| FLAIR | Fluid Attenuated Inversion Recovery |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| fT4 | freies Thyroxin |
| FU | Follow up - Untersuchung |
| GTR | gross total resection = vollständige Tumorentfernung |
| (H)GH | (human) growth hormone = Somatotropes Hormon, Wachstumshormon |
| HA | Hypophysenadenom |
| HHL | Hypophysenhinterlappen, Neurohypophyse |
| HNO | Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde |
| HVL | Hypophysenvorderlappen, Adenohypophyse |
| IGF-1 | Insulin-like Growth Factor 1 |
| IQR | intrerquartile range = Interquartilsabstand |
| K | Komplikationen |
| k.A. | keine Angabe |
| KM | Kontrastmittel |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| M | Mittelwert |
| M1 | Arteria cerebri media, Pars sphenoidalis |
| MIKRO | Mikrochirurgisch transsphenoidale Operationsmethode |

| | |
|----------------|--|
| MP-RAGE | Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MT | Mikrochirurgische vs. Transkranielle Operationsmethode |
| N. | Nervus |
| Ncl. | Nucleus |
| Nn. | Nervi |
| oGTT | oraler Glucosetoleranz-Test |
| OP | Operation |
| (post-)op. | (post-)operativ |
| PRL | Prolaktin |
| RT | Resttumor |
| SD | Standardabweichung |
| SIADH | Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion |
| SS | Sinus sphenoidalis |
| STR | subtotal resection = unvollständige Tumorentfernung |
| T | Tumor |
| T1 | longitudinale Relaxationszeit |
| TRANS | Transkranielle Operationsmethode |
| TSE | Turbo-Spin-Echo |
| TSH | Thyreostimulisierendes Hormon, thyreotropes Hormon, Thyreotropin |
| V.a. | Verdacht auf |
| vgl. | vergleiche |
| vs. | versus |
| Z.n. | Zustand nach |
| ZVK | Zentraler Venenkatheter |
| II | N. opticus |
| III | N. oculomotorius |
| IV | N. trochlearis |
| V | N. trigeminus |
| V ₁ | N. ophthalmicus |
| V ₂ | N. maxillaris |
| VI | N. abducens |

8 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Adenohypophysäre Hormone und ihre Funktion (modifiziert nach (1, 2)) | 10 |
| Tabelle 2: Endokrinologische Symptome und Diagnostik bei Hypophysenadenomen (modifiziert nach (7)) | 13 |
| Tabelle 3: Klinische Symptome bei partieller Hypophyseninsuffizienz (modifiziert nach (7)) | 14 |
| Tabelle 4: Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (modifiziert nach (42)) | 33 |
| Tabelle 5: Tumorklassifikation nach Knosp et al. (44) | 36 |
| Tabelle 6: Patientenkollektiv im Vergleich | 44 |
| Tabelle 7: Aufenthalts- und Operationsdauer: Median, Quartile, Signifikanzniveau; *p ≤ ,05, **p ≤ ,01 | 49 |
| Tabelle 8: Komplikationen in Zusammenhang mit dem operativen Eingriff; *p ≤ ,05, **p ≤ ,01 | 52 |
| Tabelle 9: Überblick der potentiell revisionsbedürftigen Komplikationen | 55 |
| Tabelle 10: Tumolvolumen in cm ³ ; Median, Quartile, IQR, Signifikanz mit *p ≤ ,05, **p ≤ ,01 | 56 |
| Tabelle 11: Präoperative radiologische Parameter | 58 |
| Tabelle 12: Postoperative radiologische Parameter; *p ≤ ,05, **p ≤ ,01 | 59 |
| Tabelle 13: Resttumolvolumen in cm ³ ; Median, Quartile, IQR, Signifikanz mit *p ≤ ,05, **p ≤ ,01 | 60 |
| Tabelle 14: Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchung; *p ≤ ,05, **p ≤ ,01 | 61 |
| Tabelle 15: Ursachen der postoperativen Wiedervorstellung | 62 |
| Tabelle 16: Vergleich der zentralen operationsabhängigen Aspekte; *p ≤ ,05, **p ≤ ,01 | 66 |
| Tabelle 17: Ergebnisse der logistischen Regression; *p ≤ ,05, **p ≤ ,01 | 67 |

9 Verzeichnis der Diagramme

| | |
|--|----|
| Diagramm 1: Alter zum Zeitpunkt der Operation in a nach Operationsverfahren..... | 41 |
| Diagramm 2: Relevante Vorerkrankungen | 43 |
| Diagramm 3: Einteilung anhand der ASA-Klassifikation..... | 43 |
| Diagramm 4: Präoperative Symptomatik..... | 45 |
| Diagramm 5: Hormonelle Symptomatik; n=100..... | 46 |
| Diagramm 6: Histopathologischer Befund; n=95..... | 47 |
| Diagramm 7: Hormonexpression des resezierten Gewebes; n=95..... | 48 |
| Diagramm 8: Stationäre Aufenthaltsdauer in d nach Operationsverfahren | 50 |
| Diagramm 9: Operationsdauer in min nach Operationsverfahren | 50 |
| Diagramm 10: Häufige Komplikationen im Vergleich | 54 |
| Diagramm 11: Tumolvolumen in cm ³ nach Operationsverfahren | 56 |
| Diagramm 12: Einteilung anhand der Klassifikation nach Knosp et al. (44)..... | 57 |
| Diagramm 13: Resttumorvolumen in cm ³ nach Operationsmethode | 60 |
| Diagramm 14: Präoperativer visueller Status | 64 |
| Diagramm 15: Veränderung des visuellen Status durch die OP | 64 |

10 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Lage der Hypophyse; koronare Darstellung | 7 |
| von Lawrence PM, SynapticStudio.org | |
| Abbildung 2: MRT der Hypophyse, Δ VHL, \wedge HHL; sagittale Ebene | 8 |
| https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b1/Hypophyse_MRT_sag.png | |
| letzter Zugriff: 06.09.2020. | |
| Abbildung 3: MRT-Aufnahmen eines eingebluteten Hypophysenadenoms suprasellärer Ausdehnung; links: sagittale Ebene, rechts: koronare Ebene | 15 |
| Abbildung 4: MRT-Aufnahmen eines obstruktiven Hydrozephalus bei massiver Ausdehnung eines Hypophysenadenoms; links: sagittale Ebene, rechts: koronare Ebene | 16 |
| Abbildung 5: Intraoperative anatomische Darstellung bei transkranieller Resektion. | 22 |
| Abbildung 6: Transkranielle Resektion eines Tumors zwischen beider Nervi optici.. | 23 |
| Abbildung 7: Intraoperative Schritte vor mikroskopischer Hypophysenoperation (links oben: Inzision der Nasenschleimhaut, rechts oben: Lösen derselben vom Septum, links unten: Blick auf den hinteren knöchernen Anteil des Nasenseptums und das Rostrum sphenoidale, rechts unten: Blick auf den eröffneten Sinus sphenoidalis) | 24 |
| Abbildung 8: Mikroskopische Sicht auf die Sella turcica vor und nach der Resektion | 25 |
| Abbildung 9: OP-Setting (links: Prof. Schebesch (links) und Prof. Kühnel (HNO) während der OP, rechts: Operationsumfeld)..... | 26 |
| https://www.ukr.de/service/aktuelles/06426.php (beide Aufnahmen) | |
| letzter Zugriff: 06.12.2020. | |
| Abbildung 10: Intraoperative Aufnahmen vor endoskopischer Tumorresektion (links oben: Lösen und Herunterklappen des Sellabodens, rechts oben: Inzision der Dura, links unten: Blick auf die inzidierte Dura sowie darunterliegende Hypophysenkapsel, rechts unten: Lösen der Dura von der Hypophysenkapsel) | 27 |
| Abbildung 11: Intraoperative Aufnahmen der endoskopischen Tumorresektion | 28 |
| Abbildung 12: : Infiltration des Sinus cavernosus durch Adenome der Knosp Stadien 3 und 4; koronare Darstellung | 36 |
| von Lawrence PM, SynapticStudio.org | |

Abbildung 13: Beispielhafte MRT-Aufnahmen zur Vermessung des Tumors; links:
sagittale Ebene, T1 MP-RAGE 3d mit KM; mittig: koronare Ebene, T1 TSE 2mm;
rechts: axiale Ebene, T1 FLAIR; 37

Abbildung 14: Mathematische Darstellung eines Ellipsoids 38
<http://www.mathematische-basteleien.de/ellipsoid.html>
letzter Zugriff: 06.09.2020.

11 Literaturverzeichnis

1. Trepel M. Hypophyse. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 5 ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2011. p. 190-3.
2. Mense S. Neuroendokrines System. In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Mayerhofer A, et al., editors. *Duale Reihe Anatomie*. 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2014. p. 1249-53.
3. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):613-9.
4. Araujo-Castro M, Berrocal VR, Pascual-Corrales E. Pituitary tumors: epidemiology and clinical presentation spectrum. *Hormones (Athens)*. 2020.
5. Mete O, Cintosun A, Pressman I, Asa SL. Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophysial tumors. *Mod Pathol*. 2018;31(6):900-9.
6. Greenberg MS. Pituitary Tumors - General Information and Classification. *Handbook of Neurosurgery*. 8 ed. New York: Thieme; 2016. p. 718-29.
7. Maldaner N, Serra C, Tschopp O, Schmid C, Bozinov O, Regli L. Modernes Management von Hypophysenadenomen – gegenwärtiger Stand in Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Praxis*. 2018;107(15):825-35.
8. Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(2):203-16.
9. Tjornstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosen T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):519-26.
10. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769-75.
11. Haddad AF, Young JS, Oh T, Pereira MP, Joshi RS, Pereira KM, et al. Clinical characteristics and outcomes of null-cell versus silent gonadotroph adenomas in a series of 1166 pituitary adenomas from a single institution. *Neurosurg Focus*. 2020;48(6):E13.
12. Mayson SE, Snyder PJ. Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2014;117(3):429-36.

13. Greenberg MS. Pituitary Adenomas - Evaluation and Nonsurgical Management. Handbook of Neurosurgery. 8 ed. New York: Thieme; 2016. p. 730 - 46.
14. Baldeweg SE, Vanderpump M, Drake W, Reddy N, Markey A, Plant GT, et al. Emergency management of pituitary apoplexy in adult patients. *Endocrine Connections*. 2016;5(5):G12-G5.
15. Wildemberg LE, Glezer A, Bronstein MD, Gadelha MR. Apoplexy in nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21(2):138-44.
16. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4268-75.
17. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377-82.
18. Couldwell WT. Transsphenoidal and transcranial surgery for pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2004;69(1-3):237-56.
19. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88.
20. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5):R205-13.
21. O'Sullivan SM, Farrant MT, Ogilvie CM, Gunn AJ, Milsom SR. An observational study of pregnancy and post-partum outcomes in women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020;60(3):405-11.
22. Thanabalasingham G, Karavitaki N, Cudlip S, Wass JA. Treatment of pituitary tumors: history. *Endocrine*. 2005;28(1):3-8.
23. Buchfelder M, Kreutzer J. Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Pituitary*. 2008;11(4):375-84.
24. Farrell CJ, Nyquist GG, Farag AA, Rosen MR, Evans JJ. Principles of Pituitary Surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016;49(1):95-106.
25. Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg*. 1969;16:185-217.
26. Jankowski R, Auque J, Simon C, Marchal JC, Hepner H, Wayoff M. Endoscopic pituitary tumor surgery. *Laryngoscope*. 1992;102(2):198-202.

27. DeKlotz TR, Chia SH, Lu W, Makambi KH, Aulisi E, Deeb Z. Meta-analysis of endoscopic versus sublabial pituitary surgery. *The Laryngoscope*. 2012;122(3):511-8.
28. Goudakos JK, Markou KD, Georgalas C. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Otolaryngology*. 2011;36(3):212-20.
29. Asemota AO, Ishii M, Brem H, Gallia GL. Comparison of Complications, Trends, and Costs in Endoscopic vs Microscopic Pituitary Surgery: Analysis From a US Health Claims Database. *Neurosurgery*. 2017;81(3):458-72.
30. Ammirati M, Wei L, Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):843-9.
31. Agam MS, Wedemeyer MA, Wrobel B, Weiss MH, Carmichael JD, Zada G. Complications associated with microscopic and endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: experience of 1153 consecutive cases treated at a single tertiary care pituitary center. *J Neurosurg*. 2018:1-8.
32. Patterson RH. The role of transcranial surgery in the management of pituitary adenoma. *Acta Neurochir Suppl*. 1996;65:16-7.
33. Pratheesh R, Rajaratnam S, Prabhu K, Mani SE, Chacko G, Chacko AG. The current role of transcranial surgery in the management of pituitary adenomas. *Pituitary*. 2013;16(4):419-34.
34. White WL, Lanzino G, Feiz-Erfan I. The Transseptal Transsphenoidal Approach to Pituitary Tumors. *Barrow Quarterly*. 2002;18.
35. Cavallo LM, Dal Fabbro M, Jalalod'din H, Messina A, Esposito I, Esposito F, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. Before scrubbing in: tips and tricks. *Surg Neurol*. 2007;67(4):342-7.
36. Weiss N, Post KD. Avoidance of Complications in Neurosurgery. In: Winn H, editor. *Youmans Neurological Surgery*. 1. 6 ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 408-23.
37. Sorba EL, Staartjes VE, Voglis S, Tosic L, Brandi G, Tschopp O, et al. Diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuresis (SIADH) after pituitary surgery: incidence and risk factors. *Neurosurg Rev*. 2020.
38. Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA, Jr., Laws ER, Jr. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg*. 2005;103(3):448-54.

39. Hayashi Y, Kita D, Watanabe T, Fukui I, Sasagawa Y, Oishi M, et al. Prediction of postoperative diabetes insipidus using morphological hyperintensity patterns in the pituitary stalk on magnetic resonance imaging after transsphenoidal surgery for sellar tumors. *Pituitary*. 2016;19(6):552-9.
40. Agam MS, Zada G. Complications Associated With Transsphenoidal Pituitary Surgery: Review of the Literature. *Neurosurgery*. 2018;65(CN_suppl_1):69-73.
41. Schreckinger M, Szerlip N, Mittal S. Diabetes insipidus following resection of pituitary tumors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(2):121-6.
42. Doyle DJ, Goyal A, Bansal P, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
43. Ament R. Origin of the ASA classification. *Anesthesiology*. 1979;51(2):179.
44. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993;33(4):610-7; discussion 7-8.
45. Hayhurst C, Taylor PN, Lansdown AJ, Palaniappan N, Rees DA, Davies JS. Current perspectives on recurrent pituitary adenoma: The role and timing of surgery vs adjuvant treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92(2):89-97.
46. Swearingen B. Update on pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1073-81.
47. Zamanipour Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, Broersen LHA, van den Akker-van Marle ME, Pereira AM, et al. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3).
48. Zaidi HA, Awad AW, Bohl MA, Chapple K, Knecht L, Jahnke H, et al. Comparison of outcomes between a less experienced surgeon using a fully endoscopic technique and a very experienced surgeon using a microscopic transsphenoidal technique for pituitary adenoma. *J Neurosurg*. 2016;124(3):596-604.
49. Gao Y, Zhong C, Wang Y, Xu S, Guo Y, Dai C, et al. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2014;12:94.
50. Little AS, Kelly DF, Milligan J, Griffiths C, Prevedello DM, Carrau RL, et al. Comparison of sinonasal quality of life and health status in patients undergoing

microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary lesions: a prospective cohort study. *J Neurosurg.* 2015;123(3):799-807.

51. Singh H, Essayed WI, Cohen-Gadol A, Zada G, Schwartz TH. Resection of pituitary tumors: endoscopic versus microscopic. *J Neurooncol.* 2016;130(2):309-17.

52. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of Transsphenoidal Surgery: Results of a National Survey, Review of the Literature, and Personal Experience. *Neurosurgery.* 1997.

53. Little AS, Kelly DF, White WL, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Chicoine MR, et al. Results of a prospective multicenter controlled study comparing surgical outcomes of microscopic versus fully endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenomas: the Transsphenoidal Extent of Resection (TRANSSPHER) Study. *J Neurosurg.* 2019:1-11.

54. McLaughlin N, Eisenberg AA, Cohan P, Chaloner CB, Kelly DF. Value of endoscopy for maximizing tumor removal in endonasal transsphenoidal pituitary adenoma surgery. *J Neurosurg.* 2013;118(3):613-20.

55. Halvorsen H, Ramm-Pettersen J, Josefsen R, Ronning P, Reinlie S, Meling T, et al. Surgical complications after transsphenoidal microscopic and endoscopic surgery for pituitary adenoma: a consecutive series of 506 procedures. *Acta Neurochir (Wien).* 2014;156(3):441-9.

56. Gittleman H, Ostrom QT, Farah PD, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. Descriptive epidemiology of pituitary tumors in the United States, 2004-2009. *J Neurosurg.* 2014;121(3):527-35.

57. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):168-74.

58. Mooney MA, Sarris CE, Zhou JJ, Barkhoudarian G, Chicoine MR, Fernandez-Miranda JC, et al. Proposal and Validation of a Simple Grading Scale (TRANSSPHER Grade) for Predicting Gross Total Resection of Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas After Transsphenoidal Surgery. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2019;17(5):460-9.

59. Aijan AM, Abdulqader SB, Achrol AS, Aljamaan Y, Feroze AH, Katznelson L, et al. Diabetes Insipidus following Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenoma. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2018;79(2):117-22.

60. Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, Meyer M, Boehnert M, Buchfelder M. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in

the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf). 1999;50(4):431-9.

61. Woods C, Thompson CJ. Risk of diabetes insipidus after pituitary surgery. Expert Rev Endocrinol Metab. 2008;3(1):23-7.

12 Danksagung

Abschließend möchte ich mich herzlich bei all jenen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Karl-Michael Schebesch, für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, die Veranschaulichung im OP, die zeitnahe Erreichbarkeit bei Fragen sowie für die hervorragende und unkomplizierte Betreuung meiner Arbeit.

Meinem Promotionsbetreuer, Herrn PD Dr. Julius Höhne, danke ich besonders für die ausgezeichnete fachliche wie persönliche Betreuung, die stets außergewöhnlich schnelle Erreichbarkeit und die anregende sowie motivierende Diskussion bei Fragen sowie die zeitnahe konstruktive Kritik bei der Ausarbeitung der Arbeit.

Beide haben durch ihre eigene Begeisterung für die Neurochirurgie sowie durch ihre Förderung im klinisch-praktischen Alltag maßgeblich zu meinem bisherigen Werdegang beigetragen. Hierfür möchte ich mich herzlich bedanken.

Für die ausführlichen intraoperativen Antworten auf meine Fragen aus dem Bereich der HNO bin ich Herrn Prof. Dr. Thomas Kühnel dankbar.

Herrn Florian Zeman danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Für die unermüdliche Unterstützung und Motivation in schwierigen Phasen bin ich meiner Familie unendlich dankbar. Meiner Mutter, Frau Dr. Wilma Scharf, möchte ich ganz besonders dafür danken, dass sie in mir die Faszination für die Medizin geweckt und mich umfassend in meiner Ausbildung gefördert hat.

13 Anhang

13.1 Erklärung an Eides Statt

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, den 03.01.2023

Anna-Maria Scharf

13.2 Curriculum Vitae