

Aus der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

„Rhinologisches Outcome nach endoskopischer  
transnasal-transsphenoidaler Resektion pathologischer Prozesse im Bereich der  
sellären Region – prospektive Studie“

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Marco Blaese  
aus Landstuhl/Pfalz

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

06.07.2021

***Für meine Familie und Freunde.***

# Inhaltsverzeichnis

<b>Widmung</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>9</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>11</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>13</b>
<b>2 Aktueller Forschungsstand – Literaturüberblick</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Anatomie und Physiologie der Hypophyse</b>	<b>15</b>
2.1.1 Embryologie	15
2.1.2 Anatomie der Hypophyse und der Schädelbasis	16
2.1.3 Physiologie der Adenohypophyse	19
2.1.3.1 Funktion der corticotropen Achse	19
2.1.3.2 Funktion der somatotropen Achse	20
2.1.3.3 Funktion der thyreotropen Achse	21
2.1.3.4 Funktion der gonadotropen Achse	22
2.1.3.5 Funktion der mammotropen Achse	22
2.1.4 Physiologie der Neurohypophyse	23
<b>2.2 Hypophysenadenome</b>	<b>24</b>
2.2.1 Epidemiologie	24
2.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie der Hypophysenadenom	25
2.2.3 Tumorklassifikation	27
2.2.4 Einteilung nach hormoneller Aktivität	28
2.2.4.1 Hormoninaktive Adenome	28
2.2.4.2 Hypopituitarismus	29
2.2.5 Hormonaktive Hypophysenadenome	33

2.2.5.1	Störungen der somatotropen Achse	33
2.2.5.2	Störungen der corticotropen Achse	35
2.2.5.3	Störungen der thyreotropen Achse	38
2.2.5.4	Störungen der gonadotropen Achse	40
2.2.5.5	Störungen der mammotropen Achse	41
2.2.6	Störungen der Neurohypophyse	42
2.2.7	Diagnostik	43
2.2.7.1	Endokrinologische Diagnostik der somatotropen Achse	43
2.2.7.2	Endokrinologische Diagnostik der corticotropen Achse	44
2.2.7.3	Endokrinologische Diagnostik der thyreotropen Achse	46
2.2.7.4	Endokrinologische Diagnostik der gonadotropen Achse	47
2.2.7.5	Endokrinologische Diagnostik der mammotropen Achse	47
2.2.7.6	Funktionstests der Neurohypophyse	48
<b>2.3</b>	<b>Endoskopische Eingriffe im Bereich der Schädelbasis</b>	<b>49</b>
2.3.1	Historie der Hypophysenchirurgie	49
2.3.2	Endoskopisch-transsphenoidale Hypophysenchirurgie	49
2.3.2.1	Operationsvorbereitung	50
2.3.2.2	Der binostrile Zugang	51
2.3.2.3	Der monostrile Zugang	51
2.3.2.4	Endoskopie vs. Mikroskopie in der transsphenoidalen Therapie sellärer Prozesse	52
<b>2.4</b>	<b>Outcome nach endoskopisch-transsphenoidaler Schädelbasischirurgie</b>	<b>53</b>
2.4.1	Chirurgisches Outcome	53
2.4.2	Perioperative Komplikationen endoskopisch- transsphenoidaler Sellachirurgie	54
2.4.2.1	Intra- und postoperative Liquorrhoe	54
2.4.2.2	Lokale vaskuläre Komplikationen	55

2.4.2.3	Seltene chirurgische Komplikationen	55
2.4.3	Endokrinologisches Outcome	56
2.4.4	Postoperative Dysfunktion der Neurohypophyse	57
2.4.5	Ophthalmologisches Outcome	58
<b>2.5</b>	<b>Rhinologisches Outcome nach endoskopisch-transsphe- noidal-er Chirurgie der sellären Region</b>	<b>59</b>
2.5.1	Intra- und postoperative Epistaxis	59
2.5.2	Olfaktorisches Outcome	61
2.5.3	Postoperative anatomische Alteration der Nasenhöhlen	65
2.5.3.1	Postoperative Synechiebildung	65
2.5.3.2	Postoperative Schleimhautverkrustungen	67
2.5.3.3	Postoperative Septumperforation und -deviation	69
2.5.4	Chronische Sinusitis	70
2.5.5	Nasenatmungsbehinderung und Rhinomanometrie	72
2.5.6	Chronischer Nasenausfluss	74
<b>2.6</b>	<b>Perioperative allgemeine und sinonasale Lebensqualität</b>	<b>75</b>
<b>3</b>	<b>Material, Studienkollektiv und Methodik</b>	<b>77</b>
<b>3.1</b>	<b>Studienkollektiv und Stichprobe</b>	<b>76</b>
<b>3.2</b>	<b>Fälle und Methodik</b>	<b>77</b>
3.2.1	Datenerfassung und Auswertung	77
3.2.2	Daten	79
3.2.3	Tumorklassifikation – Einteilung der Pathologien	79
3.2.4	Symptommanifestation	79
3.2.5	Resttumor oder GTR	79
3.2.6	Operationstechnik und perioperative Komplikationen	80
3.2.7	Nasale Funktionstests	80
3.2.7.1	Riechvermögen - Sniffin' Sticks-Test	80

3.2.7.2	Akustische Rhinometrie	80
3.2.7.3	Rhinomanometrie	80
3.2.8	Lebensqualität - SNOT-20-GAV	81
<b>3.3</b>	<b>Material und Testbeschreibung</b>	<b>81</b>
3.3.1	Olfaktometrie mittels Sniffin' Sticks-Test	80
3.3.2	Nasenatmungsfähigkeit - anteriore Rhinomanometrie	84
3.3.3	Anatomie der Nasenhöhlen - Akustische Rhinometrie	85
3.3.4	Perioperatives Lebensqualitäts-Monitoring: SNOT-20	87
3.3.5	Makroskopische Beurteilung durch nasale Endoskopie	89
<b>4</b>	<b>Auswertung und Ergebnisse</b>	<b>90</b>
<b>4.1</b>	<b>Studienkollektiv und Symptome</b>	<b>90</b>
<b>4.2</b>	<b>Auslösende Pathologien im Studienkollektiv</b>	<b>91</b>
4.2.1	Befunde der präoperativen Bildgebung	91
4.2.2	Präoperative endokrinologische Befunde	92
<b>4.3</b>	<b>Voroperationen im Studienkollektiv</b>	<b>93</b>
<b>4.4</b>	<b>Intraoperatives Vorgehen im vorliegenden Kollektiv</b>	<b>93</b>
<b>4.5</b>	<b>Intra- und postoperative chirurgische Komplikationen</b>	<b>94</b>
<b>4.6</b>	<b>Postoperatives Outcome nach endoskopischer Resektion</b>	<b>95</b>
4.6.1	Chirurgisches Outcome	95
4.6.2	Endokrinologisches Outcome	96
4.6.3	Olfaktorisches Outcome	97
4.6.4	Ergebnisse der postoperativen akustischen Rhinometrie	104
4.6.5	Ergebnisse der postoperativen anterioren Rhinomanometrie	105
<b>4.7</b>	<b>Postoperative Endoskopie</b>	<b>107</b>

4.7.1	Postoperative Synechien	108
4.7.2	Postoperative Verkrustungen	108
4.7.3	Postoperative Septumdeviation	109
<b>4.8</b>	<b>Postoperative Lebensqualität im SNOT-20-GAV</b>	<b>109</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisdiskussion</b>	<b>113</b>
<b>5.1</b>	<b>Chirurgisches Outcome</b>	<b>113</b>
5.1.1	Intra- und postoperative chirurgische Komplikationen	113
<b>5.2</b>	<b>Endokrinologisches Outcome</b>	<b>114</b>
<b>5.3</b>	<b>Olfaktorisches Outcome</b>	<b>115</b>
5.3.1	Olfaktorisches Monitoring mittels Sniffin' Sticks-Test	116
5.3.2	Perioperatives Monitoring mit akustischer Rhinometrie	123
5.3.3	Perioperatives Monitoring mit anteriorer Rhinomanometrie	126
<b>5.4</b>	<b>Postoperative endonasale Endoskopie</b>	<b>128</b>
5.4.1	Postoperative Krustenbildung	128
5.4.2	Postoperative Synechien	130
5.4.3	Postoperative Septumdeviationen	131
<b>5.5</b>	<b>Perioperatives Lebensqualitäts-Monitoring – SNOT-20</b>	<b>132</b>
<b>5.6</b>	<b>Kritische Wertung und Ausblick</b>	<b>136</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>138</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>140</b>
	<b>Anhang</b>	<b>150</b>
	<b>Danksagung</b>	
	<b>Lebenslauf</b>	

## Abbildungsverzeichnis

		Seite
<b>Abbildung 1</b>	Posteriorer Blick durch den Sinus cavernosus (Chapman et al. (1)).	18
<b>Abbildung 2</b>	Prozentuale Verteilung zur Prävalenz der Hypophysenadenome in Malta (Gruppetta et al. (2))	25
<b>Abbildung 3</b>	Schematische Darstellung des Sichtfelds bei Verwendung einer 0°-Optik beim mono-, bzw. binostrilen Zugang [Stefan Kindel (3)]	50
<b>Abbildung 4</b>	Kreisdiagramme zum Tumortyp nach MRT-Bildgebung	91
<b>Abbildung 5</b>	Kreisdiagramme zur präoperativen Verteilung endokrinologischer Dysfunktion	92
<b>Abbildung 6</b>	Balkendiagramme: Mittelwert-Vergleiche der Ergebnisse im Sniffin' Sticks-Test mit 95%-Konfidenzintervallen	98
<b>Abbildung 7</b>	Kreisdiagramme zur prozentualen Verteilung von An-/Hyp- und Normosmie anhand des TDI über alle Probanden	99
<b>Abbildung 8</b>	Balkendiagramm zu den Mittelwerten des TDI-Score und der einzelnen Subscores im direkten Vergleich der Geschlechter	101
<b>Abbildung 9</b>	Balkendiagramme zum TDI-Score und der einzelnen Subscores im Vergleich über die Altersgruppen I-III	103
<b>Abbildung 10</b>	Balkendiagramm mit Darstellung der Mittelwerte mit Konfidenzintervallen für MCA-1 prä- und postoperativ	105
<b>Abbildung 11</b>	Mittelwertvergleiche des Airflow und der endonasalen Resistance der Gesamtnase mit 95%-Konfidenzintervallen prä- und postoperativ	106
<b>Abbildung 12</b>	Darstellung des zeitlichen Verlaufs des Mittelwerts im SNOT-20-GAV über die Messzeitpunkte: prä-, früh postoperativ und nach 6 Monaten mit jeweiligem 95%-Konfidenzintervall	110
<b>Abbildung 13</b>	Mittelwertdarstellung mit 95%-Konfidenzintervall für die Subscores PNS, ALQ und SRS im zeitlichen Verlauf	111

## Tabellenverzeichnis

		Seite
<b>Tabelle 1</b>	Darstellung der spezifischen Symptomatik bei chronischem Hypopituitarismus	31
<b>Tabelle 2</b>	Epistaxis nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Chirurgie	59
<b>Tabelle 3</b>	Hyposmie/Anosmie-Rate nach endoskopischer Schädelbasischirurgie	62
<b>Tabelle 4</b>	Synechierate nach endoskopischer transsphenoidaler Schädelbasischirurgie	65
<b>Tabelle 5</b>	Krustenbildung nach endoskopischer transsphenoidaler Schädelbasischirurgie	67
<b>Tabelle 6</b>	Septumperforationsrate nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Chirurgie	69
<b>Tabelle 7</b>	Sinusitisrate nach transnasal-endoskopischer und -mikroskopischer Schädelbasischirurgie	70
<b>Tabelle 8</b>	Symptomatische nasale Obstruktion nach endoskopisch endonasaler Schädelbasischirurgie	71
<b>Tabelle 9</b>	Rhinomanometrisches Outcome nach endonasal-endoskopischer Hypophysenchirurgie	72
<b>Tabelle 10</b>	Objektive Lebensqualität nach endoskopisch-endonasaler Schädelbasischirurgie	74
<b>Tabelle 11</b>	Beschwerdeklassen mit klinischer Bedeutung des PNS-Subscores, Baumann et al. (4)	88

## Abkürzungsverzeichnis

a	Anno
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ALQ	Allgemeine Lebensqualität
ASK-12	The anterior skull base nasal inventory-12
BAST-24	Barcelona smell test
BMI	Body-mass-index
BMP	Bone morphogenetic protein – Knochenmorphogenetisches Protein
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
C.	Clivus
ca.	circa
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CCT	Craniale Computertomographie
CI	Konfidenzintervall
CDI	Diabetes insipidus centralis
CDK	Cyclin-depending-Kinase
cm	Zentimeter
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
ES	Effektstärke oder Effekt size
F.	Foramen
FGF	Fibroblastic growth factor – Fibroblasten Wachstumsfaktor
GH	Growth hormone - Wachstumshormon
GNPI	General Nasal Patient Inventory
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GTP	Guanosintriphosphat, G-Protein
GHRH	Growth hormone-releasing hormone
GNPI	General Nasal Patient Inventory
G <sub>s</sub>	Stimulierender G-Protein-Signalweg
GTR	Gross total resection
h	Stunde
HML	Hypophysenmittellappen / Pars intermedia
HVL	Hypophysenvorderlappen / Pars anterior
i.d.R.	in der Regel
i.R.	im Rahmen
IGF-1	Insulin-like-growth-factor 1
JAK-STAT	JAK - Januskinase STAT - Signal Transducers and Activators of Transcription
Ki-67	Ki(el)-67-Protein
KI	Konfidenzintervall
L	Liter

LH	Luteinisierendes Hormon
MCA	minimal cross-sectional area
mosm	Milliosmol
MSH	Melanozyten-stimulierendes-Hormon
µg	Microgramm
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
N.	Nervus
Nm23	Nucleoside Diphosphate Kinase
Nn.	Nervi
N. III	Nervus oculomotorius
N. IV	Nervus trochlearis
N. V <sub>1</sub>	Nervus ophthalmicus
N. V <sub>2</sub>	Nervus maxillaris
N. VI	Nervus abducens
NFPA	non-functioning pituitary adenoma
Nm23	Nukleosiddiphosphat-Kinase 1
NOSE	Nasal obstruction symptom evaluation - Fragebogen
OGTT	Oraler Glukose Toleranz-Test
p53	Phosphoprotein p53
Pa	Pascal
PA	Pituitary adenoma - Hypophysenadenom
PNS	Primäre nasale Symptome
PPII	Pyroglutamyl-peptidase II
PRL	Prolaktinom
ras	Rat sarcoma-Onkogen
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SD	Standardabweichung
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion – Schwartz-Bartter
Six6	Six homeobox 6 protein
SHH	Sonic hedgehog
sog.	sogenante
SNOT-20-GAV	Sino-nasal outcome-Test-20 (German Adapted Version)
SNOT-22	Sino-nasal outcome-Test-22
SNOT-NC	Sino-nasal outcome-test for neurosurgery
SRS	Sekundäre rhinogene Symptome
TDI	Threshold-Discrimination-Identification Score
TGF	Transforming growth factor
TRH	Thyrotropin-Releasing-Hormon
TRHR	Thyrotropin-releasing hormone receptor
TSH	Thyroidea-Stimulierendes-Hormon
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
UPSIT	University of Pennsylvania smell identification test
v.a.	vor allem
VIS	Vision impairment score
vs.	versus
WHO	World health organisation
z.B.	zum Beispiel

## 1 Einleitung

Bei Hypophysenadenomen handelt es sich in der Regel um gutartige Tumore unterschiedlicher histologischer Entität und endokrinologischer Aktivität. Die Adenome entstammen meist dem Hypophysenvorderlappen, einer übergeordneten Steuereinheit des hormonellen Regelkreises. Dabei nimmt die Hypophyse als Mittelglied zwischen übergeordneten Zentren und der peripheren hormonaktiven Drüsen eine Schlüsselposition, sowohl zur Induktion als auch Reduktion der endokrinologischen Aktivität, ein. Pathologien der Hypophyse können dieses fein abgestimmte Zusammenspiel rasch negativ beeinflussen. Verschiedenste Störungen der Hormonachsen können zu teils gravierenden Über- und Unterfunktionen der menschlichen Hormonkreisläufe führen, die mit einer hohen Morbidität oder gar Mortalität des Patienten einhergehen können. Durch die anatomische Nähe zu Nachbarstrukturen können Pathologien der sellären Region und der Hypophyse selbst durch Verdrängungs- und Kompressionseffekte auch negative Auswirkungen auf beispielsweise das Sehvermögen haben. Einer zügigen und sicheren diagnostischen Aufarbeitung und der zeitnahen therapeutischen Versorgung des Patienten kommt daher eine besondere Bedeutung zu. Die chirurgische Intervention besitzt bei der Therapie sellärer Pathologien, neben der pharmakologischen Intervention, einen hohen Stellenwert. Heutzutage wird die überwiegende Anzahl der Operationen im Bereich der Sella turcica aufgrund des exzellenten Outcomes mikrochirurgisch oder gar endoskopisch transnasal durchgeführt. Hierbei muss der Nase als zentralem Transitorgan und Zugangsweg entsprechend Beachtung geschenkt werden. Nasale Obstruktionen gehören zu den häufigsten Konsultationsgründen in der rhinologischen Praxis und sollten daher prä- und postoperativ systematisch erfasst werden. Die Integrität der globalen Nasenfunktionen ist für die Alltagsbewältigung und das subjektive Wohlbefinden eines menschlichen Individuums von zentraler Bedeutung. Das Riechvermögen ist ein zentraler Sinn des Menschen, der die Wahrnehmung und Unterscheidung tausender verschiedener Gerüche ermöglicht und auch unser Gedächtnis und Gefühlserleben beeinflusst. Dennoch wird dem olfaktorischen Screening im klinischen Alltag häufig wenig Beachtung geschenkt. Ein reduziertes Riechvermögen mindert nicht nur die individuelle Lebensqualität des Patienten, sondern beeinflusst auch dessen Ernährungsgewohnheiten und reduziert den natürlichen Schutz vor Toxinen oder verunreinigten Umgebungen (5-8). Hyposmie ist mit einer altersabhängigen Prävalenz von 20% bei jungen und bis zu 75% bei älteren

Menschen in großen Prävalenzstudien ein häufig anzutreffendes Phänomen. Lediglich 5% der Bevölkerung leiden jedoch unter einer funktionellen Anosmie. Umso erstaunlicher scheint es, dass in Umfragen von Murphy et al. nur ca. 9,5% des gescreenten Kollektivs selbstständig eine Riechminderung angeben. Die kontrollierte klinische Testung scheint somit das einzig valide Instrument zur effektiven Evaluation olfaktorischer Störungen zu sein (7, 9-11).

Während in der Literatur bereits eine Vielzahl an Studien zum chirurgischen und endokrinologischen Outcome vorliegt, findet die systematische Betrachtung der sinonasalen Komplikationen bisher kaum Beachtung. Die vorliegende Arbeit soll daher einen Überblick über die multifaktoriellen Auswirkungen endoskopisch transnasal-transsphenoidaler Eingriffe im Bereich der Schädelbasis auf die sinonasale Integrität und deren Einfluss auf die allgemeine Lebensqualität der Betroffenen liefern.

## **2 Aktueller Forschungsstand – Literaturüberblick**

Im Folgenden soll der aktuelle Stand der Forschung zur Patho-/Physiologie, den verschiedenen Therapieansätzen, sowie dem postoperativen Outcome nach Therapie der Hypophysenadenome dargestellt werden. Besondere Beachtung möchte ich hierbei dem chirurgischen, endokrinologischen, sowie dem rhinologischen Outcome schenken.

### **2.1 Anatomie und Physiologie der Hypophyse**

Um die verschiedenen intraoperativen Zugangswege, mögliche Komplikationen, sowie das postoperative Outcome nachvollziehen zu können, ist es wichtig zunächst einen Überblick über die anatomischen Verhältnisse der sellären Region und der Hypophyse, sowie deren physiologischer Funktionalität zu schaffen.

#### **2.1.1 Embryologie**

Embryologisch beginnt die Organogenese der Hypophyse in der vierten Entwicklungswoche (12). Prinzipiell entwickelt sich die Hirnanhangsdrüse aus zwei ektodermalen Strukturen. Die Rathke Tasche, aus der später die Pars anterior und intermedia des Vorderlappens hervorgehen, ist Ursprung oberflächlichen Ektoderms, während der Lobus posterior dem neuronalen Ektoderm, nämlich dem Infundibulum, einer Ausstülpung des ventralen Diencephalons, entspringt. Bereits früh in der Embryonalentwicklung induzieren verschiedene Signalpeptide eine Verdickung des oralen Ektoderms aus dem sich später zunächst die primitive und nach Ausformung und Schluss der kaudalen Abschnitte die definitive Rathke-Tasche ausstülpt. Im darüber liegenden neuronalen Ektoderm entwickelt sich eine Expressionsdomäne für sonic hedgehog (SHH) und Six6. Weiter dorsal, im Bereich des ventralen Diencephalons, befindet sich eine Region, die die Produktion von knochenmorphogenetischem Protein (BMP-4) und Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF-8 und FGF-10) übernimmt. Diese Regionen haben inhibitorische Wirkung aufeinander, sodass eine Balance entsteht, die die regelrechte Entwicklung und ein physiologisches

Wachstum der Rathke-Tasche, unter essenziellem Einfluss des BMP-Signals, ermöglicht. FGF ist hierbei maßgeblicher Induktor der Zellproliferation. Im Bereich des „Organisationszentrums“ im ventralen Diencephalon stülpt sich später auch das Infundibulum aus. Beide, BMP und FGF, sind somit entscheidend im frühen Entwicklungsstadium. Des Weiteren besteht Anlass zur Annahme, dass eine direkte Dosis-Sensibilität besteht (13-15).

Der SHH-Signalweg wiederum ist für die Entwicklung und Wachstumsregulation der Hypophyse selbst verantwortlich. Sonic hedgehog, dessen Expression und Aktivität von verschiedenen Transkriptionsfaktoren reguliert wird, findet sich sowohl im oralen Ektoderm, als auch in der Hypophysen-Organisationseinheit des ventralen Diencephalons, wo es das Wachstum der Hypophyse beschränkt. Die Hypophysenplakode selbst geht aus einem SHH-negativen Teil des oralen Ektoderms hervor (15, 16). Während die Zellen des vorderen Anteils der Tasche proliferieren und später den HVL bilden, formen die dorsalen Anteile den HML, die Pars intermedia. Die Entwicklung der hormonaktiven Zellen erfolgt ortsgebunden und nach einer festen zeitlichen Abfolge aus einer gemeinsamen Vorläuferzelle. Die sukzessive Expression verschiedener Entwicklungsfaktoren und deren Interaktion trägt dazu bei, dass sich die Zellen des HVL im dorsalen Anteil der kortikotrophen und somatolaktotrophen, im zentralen Anteil der thyreotropen und im ventralen Anteil der gonadotropen Linie zuordnen (13-15).

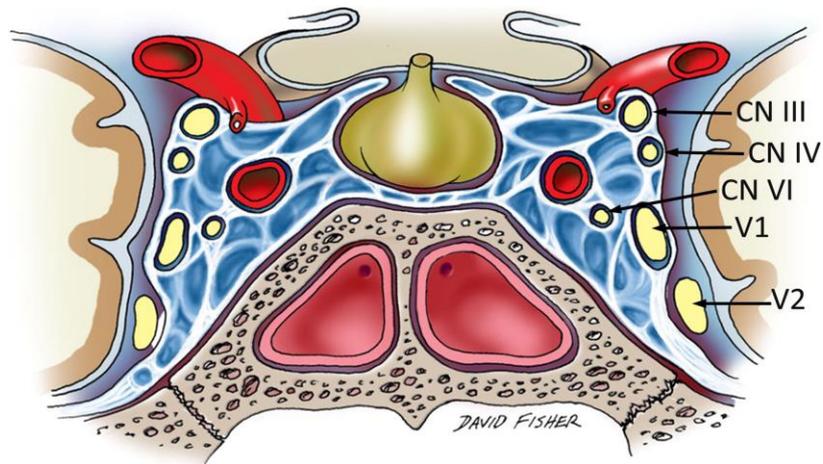
### **2.1.2 Anatomie der Hypophyse und der Schädelbasis**

Die Schädelbasis wird traditionell anhand der Erscheinung der Oberflächen mit Blick aus der Vogelperspektive in das anteriore, zentrale und posteriore Kompartiment, ähnlich der anatomischen Nomenklatur der Schädelgruben, unterteilt. In einer Arbeit zur „praktischen Anatomie der zentralen Schädelbasisregion“ (1) wird die folgende anatomische Einteilung mit Beachtung therapeutischer chirurgischer und radiologischer Relevanz präferiert.

Bei der Hypophyse handelt es sich um eine entwicklungsgeschichtlich und funktionell zweigeteilte - und damit einzigartige - Drüse mit Sitz am Boden der Sella turcica, frei übersetzt „Türkensattel“. Dabei handelt es sich um eine sattelförmige Vertiefung des

Os sphenoidale in der mittleren Schädelgrube, welches die Drüse knöchern nach inferior, anterior und posterior, umgibt (1, 12). Die Hirnanhangsdrüse ist oval und ca. 500 mg schwer und unterteilt sich in eine ventral liegende Adeno- und dorsal liegende Neurohypophyse. Die Adenohypophyse unterteilt sich wiederum in die Pars distalis, wo der Hauptanteil der Hormonproduktion stattfindet, die Pars tuberalis, Lokalisation der hypophysären Portalgefäße, und schließlich die Pars intermedia. Diese trennt die Pars anterior von der Pars posterior und besteht hauptsächlich aus großen kolloidreichen, blassen Zellen zur MSH-Produktion. Durch ihre direkte Verbindung zum Hypothalamus verfügt die Hypophyse über eine einzigartige Blutversorgung, welche als hypothalamisch-hypophysäres-Portalsystem, ein fenestriertes Kapillarsystem, welches den Stoffaustausch zwischen Hypothalamus und Hypophyse ermöglicht, bekannt ist. Die Adenohypophyse wird vornehmlich über die paarige A. hypophysialis superior, einem Ast der A. carotis interna, versorgt. Die venöse Drainage erfolgt über die anterioren und posterioren hypophysealen Portalvenen in die benachbarten duralen Sinus (12).

Die kraniale Begrenzung bildet das Diaphragma sellae, eine Duplikatur der Dura mater. Dieses schafft den Abschluss zu den basalen Hirnstrukturen. Das Diaphragma wird nur durch das Infundibulum der Hypophyse zentral perforiert. Rostral des Tuberculum sellae befindet sich die Sehnervenkreuzung, das Chiasma opticum im sogenannten Sulcus chiasmatis (1). Nach inferior schließt sich der Sinus sphenoidalis, der als Zugangsweg der transnasalen Operationstechniken dient, an. Lateral umgeben die mit venösem Blut gefüllten Sinus cavernosi beidseits die Sella turcica (12). Der venöse Blutleiter ist medial, also zur Sella turcica hin, im oberen, dem sog. sellären Kompartiment nur durch eine dünnwandige durale Membran vom lateralen Rand der Hypophyse getrennt. Nach inferior verdickt sich die Membran im unteren sphenoidalen Kompartiment und legt sich adhärent dem Carotissulcus an. Die laterale Wand ist im Wesentlichen eine Duraduplikatur, bestehend aus dem äußeren meningealen und inneren duralen Blatt, welche die Hirnnerven N. III und N. IV umschließt. In der lateralen Wand verlaufen zudem somatosensible Anteile des N. trigeminus, N. V<sub>1</sub> und N. V<sub>2</sub>. Der N. VI ist der einzige wirklich intracavernös verlaufende Hirnnerv. Er findet über den Dorello-Kanal Anschluss an die posteriore Wand und verläuft dann, wie auch die A. carotis interna zentral im Sinus. Den unteren Rand des Sinus bildet die obere Mündung des F. rotundum.



**Abb. 1:** Posteriorer Blick durch den Sinus cavernosus (Chapman et al. (1)):

Erkennbar ist der klar intracavernöse Anteil der Aa. carotis internae. N. VI ist der einzig wirklich intracavernös verlaufende Hirnnerv. Am lateralen Rand des Sinus cavernosus finden sich von superior nach inferior die Nn. okulomotorius, trochlearis und ophthalmicus, sowie der N. maxillares (V2). Die Duraduplikatur umgibt die Nn. III, IV und V1.

Das Os sphenoidale ist die maßgebliche knöcherne Struktur der zentralen Schädelbasis. Sein zentraler Anteil umgibt superior die Sella turcica und inferior den Sinus sphenoidalis und nimmt den oberen Anteil des Clivus ein. Ferner dehnt sich die knöcherne Struktur über die Alae majores und minores ossis sphenoidalis nach lateral und die Processus pterygoidei nach kaudal aus (1).

Der Sinus sphenoidalis wird, der Einfachheit halber, dem Os sphenoidale als intrinsisch zugeschrieben. Dabei handelt es sich um eine mukosal ausgekleidete, variabel pneumatisierte Ausdehnung der paranasalen Sinus. Ebenso interindividuell variabel sind Präsenz und anatomische Konfiguration von Septen innerhalb des Sinus. Von entscheidender Bedeutung ist die anatomische Nähe zu den am lateralen Rand des Os sphenoidale, intracavernös verlaufenden Aa. carotis internae und den Sinus cavernosi selbst (1).

## **2.1.3 Physiologie der Adenohypophyse**

### **2.1.3.1 Funktion der corticotropen Achse**

Klassischerweise wird die corticotrope Achse als Regelkreis unter Einbindung von Hypothalamus, Hypophyse und Nebenniere betrachtet. Die Nebenniere vereint zwei endokrinologische Systeme unter einer Kapsel. Der primär steroidhormonproduzierende Cortex entstammt embryologisch dem Mesoderm, während die chromaffinen Zellen im Markbereich ihr Ursprungsgewebe in der Neuralleiste haben. Typisch für den Kortex ist eine schichtweise Gliederung nach Zellmorphologie in Zona glomerulosa, fasciculata und reticularis im histologischen Schnitt. Trotz primär strenger zonaler Gliederung der Nebenniere finden sich Inseln chromaffiner Zellen im Cortexbereich und umgekehrt, was eine interzelluläre Kommunikation ermöglicht. Während die Zellen der Markzone neuronal über das sympathische Nervensystem reguliert werden, sind die Zellen der Rindenzone in einen typischen Regelkreis unter dem Einfluss von ACTH und Angiotensin II eingebunden und unterliegen gleichzeitig parakrinen Einflüssen. Aufgrund der hohen Vaskularisation der Nebennieren und dem überproportional großen Blut-Minuten-Volumen im Vergleich zur geringen Organmasse nehmen auch sekretorische Stoffwechselprodukte wie Adrenomedullin, Proadrenomedullin, Stickstoffmonoxid und Endothelin über einen durchblutungsfördernden Effekt Einfluss auf die Hormonsekretion. Sowohl die Organdurchblutung, als auch die Stimulation der Zona glomerulosa, Ort der Mineralkortikoid-Synthese, werden jedoch hauptsächlich über das RAAS-System mittels Angiotensin-II reguliert (17).

Cortisol ist ein Steroidhormon mit kataboler Wirkung, welches vermehrt in Stresssituationen ausgeschüttet wird (18). Zentrales Steuerungsorgan der corticotropen Achse ist der Hypothalamus, der mit pulsatiler Ausschüttung von CRH auf physische und psychische Stimuli reagiert. CRH gelangt über den Hypophysenstiel zur Adenohypophyse und initiiert dort die Synthese und Freisetzung von ACTH in die systemische Zirkulation, welches wiederum die Zellen der Zona fasciculata zur Cortisol synthese anregt. Der hypothalamisch-hypophysär-adrenale-Regelkreis unterliegt einem negativen Feedback-Mechanismus abhängig von der zirkulierenden Cortisolmenge (19). Eine Vielzahl von Organen und Organsystemen stehen unter dem Einfluss von Cortisol, das als Steroidhormon direkt intrazellulär die Transkription und Translation verschiedener Proteine und Enzyme beeinflusst (18, 19).

Antiinflammatorische, immunsuppressive Effekte beeinflussen das menschliche Immunsystem; die Förderung der Gluconeogenese und Glykogenolyse in der Leber bei gleichzeitiger Erhöhung der Insulinresistenz wirkt sich auf den Glucosestoffwechsel; die Regulation des Elektrolythaushalts über das RAAS-System auf den Wasser- und Elektrolythaushalt, aus. Zudem ist Cortisol an der Regulation des Knochenmetabolismus durch Reduktion des Knochenaufbaus und der -festigkeit und damit pathogenetisch an der Entstehung der Osteoporose beteiligt. Gastrointestinal fördert es die Produktion saurer Magensäure (19).

Sowohl Störungen im Sinne einer dauerhaften Überproduktion, auch Cushing-Syndrom genannt, als auch Cortisol-Mangelzustände im Sinne einer Nebenniereninsuffizienz haben drastische Auswirkungen auf den Organismus.

### **2.1.3.2 Funktion der somatotropen Achse**

In die somatotrope Achse ist neben Hypothalamus und Adenohypophyse auch die Leber eingeschlossen. Zentrales Hormon der Achse ist das Growth Hormone (GH), welches pulsatil freigesetzt wird. Die Menge des freigesetzten Hormons variiert alters- und geschlechtsabhängig (20). Eingebettet im Regelkreis der Hypophysenhormone wird seine Sekretion maßgeblich durch GHRH stimuliert und durch Somatostatin gehemmt. Im Sinne eines negativen Rückkopplungsmechanismus hat auch das in der Leber gebildete Effekthormon IGF-1 direkt, sowie indirekt durch die Stimulation von Somatostatin, eine hemmende Wirkung auf die GH-Sekretion. Als Effektmolekül erzielt IGF-1 seine Wirkung über die Bindung an einen JAK-STAT-gebundenen Rezeptor und verschiedene anschließende intrazelluläre Phosphorylierungsprozesse. Generell hat IGF-1 eine Förderung von Wachstum und Entwicklung des Organismus zur Folge, indem es das Wachstum aller Zellen, besonders auch in der prä- und postnatalen Phase, fördert und insulinagonistisch auf den Protein-, sowie insulinantagonistisch auf den Glucose- und Fettstoffwechsel wirkt (20-22).

### 2.1.3.3 Funktion der thyreotropen Achse

Hypothalamus, Adenohypophyse und Schilddrüse bilden die funktionelle Einheit der thyreotropen Achse mit dem Ziel der Erhaltung einer konstanten, physiologischen Konzentration peripherer Schilddrüsenhormone, was für die Entwicklung und biologische Funktionalität nahezu aller Gewebe, sowie die Homöostase des Energiestoffwechsels essentiell ist (23, 24). Verschiedene Gewebe synthetisieren TRH; hypophysiotropes Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) wird als Neurotransmitter der hypophysiotropen TRH-Neurone jedoch lediglich im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus parakapillär freigesetzt und erreicht den Hypophysenvorderlappen über das hypophysäre Portalgefäßsystem. Es übernimmt die zentrale Regulation der Achse, indem es die thyreotropen Zellen der Hypophyse zur Synthese und Freisetzung des Thyroidea-stimulierenden-Hormons (TSH) anregt und dessen biologische Aktivität überwacht (23, 25). Die Erhaltung einer konstanten Konzentration peripherer Schilddrüsenhormone erfordert eine enge Verzahnung verschiedener Regulationsmechanismen, wobei TRH als zentrales Steuerhormon fungiert und dabei einem circadianen Rhythmus unterliegt. Dabei stehen die TRH-Neurone stets in engem Informationsaustausch mit dem Blutgefäßsystem, cerebrospinalen Liquor und spezifischen Gliazellen, sogenannten Tanzyten. Physiologisch wird die pro-TRH-Synthese durch einen negativen Feedback-Effekt der peripheren Schilddrüsenhormone (T3 und T4 nach zentraler Dejodierung durch Dejodinase-2-produzierende Tanzyten) auf den Hypothalamus auf Ebene der Genexpression ausschließlich im Bereich der hypophysiotropen Neurone gehemmt (23-26). Zusätzlich regulieren die Tanzyten sowohl die ins portalkapilläre Gefäßsystem abgegebene Menge an TRH durch Synthese von PPII, einem Enzym zur Degradierung des extrazellulären TRH, als auch den Transport der lipophilen Schilddrüsenhormone über die Expression spezieller Transportproteine in den Zellmembranen vom Blutgefäß bis zu den Somata der hypophysiotropen Neurone (23, 26). Weitere neuronale und humorale Stimuli (v.a. Dopamin, Leptin und Somatostatin) nehmen Einfluss auf das Regulationssystem, sodass eine stetige Adaptation an wechselnde Umwelteinflüsse möglich ist. Über ein axonales Netzwerk beeinflussen u.a. Stimuli des Nucleus arcuatus, Nucleus dorsomedialis, sowie katecholaminerge Neurone im Bereich des Hirnstamms die Aktivität der hypophysiotropen TRH-Neurone. Die autonome Innervation der Schilddrüse selbst erfolgt sowohl sympathisch als auch

parasympathisch, sodass neben der Organdurchblutung auch direkt auf die Aktivität der Follikel epithelzellen Einfluss genommen werden kann (23, 24).

#### **2.1.3.4 Funktion der gonadotropen Achse**

Über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse wird die hormonelle Aktivität der Sexualdrüsen gesteuert. Als übergeordnetes Steuerungsorgan fungiert der Hypothalamus durch pulsatile Sekretion von GnRH, welches im Bereich der Hypophyse die Synthese und Freisetzung von FSH und LH stimuliert. Gonadotrope Zellen liegen im Bereich der Pars distalis der Hypophyse. Zielorgane für FSH und LH sind beim Mann die Testes und bei der Frau die Ovarien, die zur Bildung der Sexualhormone Testosteron, Östrogen und Progesteron angeregt werden. Über einen negativen Feedback-Mechanismus hemmen die peripheren Hormone die Sekretion der übergeordneten Steuerungshormone. Zudem übt das peripher gebildete Inhibin eine zentral hemmende Wirkung auf die FSH-Sekretion aus. LH stimuliert beim Mann die Leydig-Zellen im Hoden und damit die Androgen-Synthese, bei der Frau ist es für die Follikelreifung, die Ovulation, Ausbildung des Corpus luteum, sowie die Östradiol- und Progesteron-Synthese in den Granulosa-Zellen verantwortlich. FSH reguliert beim Mann die Spermio-genese in den Sertoli-Zellen, bei der Frau die Follikelreifung und Östrogensynthese in den Granulosa-Zellen. Das feine Zusammenspiel von FSH und LH reguliert somit auch den Menstruationszyklus der Frau (27).

#### **2.1.3.5 Funktion der mammotropen Achse**

Von zentral nach peripher bilden Hypothalamus, Adenohypophyse und Brustdrüse die mammotrope Achse. Während Östrogene, TRH, EGF und Dopaminantagonisten die Synthese und Sekretion von Prolaktin fördern, hat der Neurotransmitter Dopamin einen inhibitorischen Einfluss. Prolaktin selbst reguliert den Dopamin-Haushalt über einen negativen Rückkopplungsmechanismus am Hypothalamus. Brustwachstum, Milchproduktion und -einschuss gehören zu den Hauptaufgaben des Hormons. Nonpuerperale Hyperprolaktinämie ist hingegen häufig Ausdruck eines mammotropen Adenoms oder pharmakologischer Interruption des hypothalamisch-hypophysären dopaminergen Regelkreises (28).

#### 2.1.4 Physiologie der Neurohypophyse

Die Neurohypophyse dient als Speicherort der in den Nuclei paraventricularis et supraopticus synthetisierten Hormone Oxytocin und ADH (29, 30). Über Axone im Hypophysenstiel werden diese in Form von Neurogranula im Verbund mit Neurophysin vom Hypothalamus zum Hypophysenhinterlappen transportiert und gelangen von dort aus direkt in den Blutkreislauf (31). Pathologien der Neurohypophyse bleiben lange symptomlos, da ADH für einen langen Zeitraum zwischengespeichert wird und somit eine Minderversorgung mit konsekutiver Polyurie erst bei einer Schädigung von mindestens 80% der ADH-produzierenden Zellen auftritt. Ein Mangel an Oxytocin bleibt in aller Regel asymptomatisch.

Zu den Hauptaufgaben des ADH gehört die Regulation der Wasser- und Natriumsalz-Homöostase im menschlichen Körper, wobei Durstgefühl, ADH und Nierenfunktion eine übergeordnete Rolle bei der Regulation spielen und eng miteinander vernetzt sind (29). Signale der Baro- oder Osmorezeptoren sind physiologische Stimuli der Calcium-abhängigen ADH-Exozytose bei Hypotonie oder Hyperosmolarität (32). Durch Bindung an  $V_2$ -Rezeptoren in der basolateralen Membran der tubulären Sammelrohre ermöglicht ADH über einen  $G_s$ -gekoppelten intrazellulären Signalweg die Migration von Vesikeln und den Einbau von Aquaporinen in die apikale Membran und somit den freien Rückfluss von Wasser aus dem Lumen in die Epithelzellen entlang des osmotischen Gradienten (29).

Auch Oxytocin vermittelt seine Wirkung am Endorgan über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren in Uterus, Brustdrüse, Ovarien, sowie renalem, knöchernem und endothelialelem Gewebe und sorgt an seinen Hauptwirkorten Uterus und Mamma für Kontraktionen der glatten Muskulatur. Über axonale Verbindungen zu cerebralen Strukturen wirkt Oxytocin auch zentral als Neurotransmitter. Die zentralen Effekte des Hormons sind gegenwärtig Gegenstand intensiver Forschung im Hinblick auf mögliche therapeutische Angriffspunkte bei Autismus oder Angststörungen (33). Aktuelle Studien suggerieren eine Beteiligung des Oxytocins an der Regulation des Essverhaltens und Metabolismus und schreiben ihm einen lipolytischen Effekt zu (30). Die Ausschüttung von Oxytocin wird über neuroendokrine Reflexe gesteuert. Neben dem Saugreflex wird in der Literatur ein Dehnungsreflex im unteren Genitaltrakt, auch bekannt als Ferguson-Reflex, beschrieben, der die expulsive Ausschüttung unter der

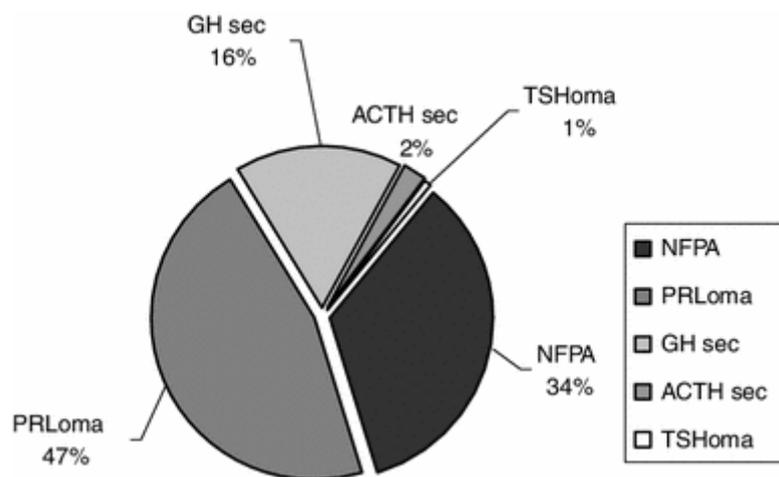
Geburt bedingt. Beim Mann kommt es durch Oxytocin während des Orgasmus zur Kontraktion der Samenleiter (31).

## **2.2. Hypophysenadenome**

### **2.2.1 Epidemiologie**

Die wachsende Aufmerksamkeit und die zunehmenden Fortschritte in der Diagnostik der Hypophysenadenome (PAs) hat in den letzten Jahren zur Früherkennung von PAs beigetragen. Verschiedene Studien aus der Schweiz, Belgien und dem Vereinigten Königreich zeigten nämlich eine deutlich höhere Prävalenz, 78-115 Fälle/100.000 Einwohner, von PAs als lange Zeit angenommen (34, 35). Kleine, langsam wachsende und hormoninaktive Tumore stellen häufig einen Zufallsbefund bei radiologischen Untersuchungen oder postmortalen Studien dar, wohingegen bereits kleine, aber hormonaktive PAs bereits früh in charakteristischer Weise symptomatisch werden können. Schnell wachsende Tumore verursachen eher unspezifische Symptome einer intrakraniellen Massenzunahme, beispielsweise Übelkeit, Kopfschmerzen oder Gesichtsfeldeinschränkungen. Der Anteil an kleinen, asymptomatischen PAs erschwert die genaue Einschätzung der Prävalenz und Inzidenz in der allgemeinen Bevölkerung (36). Hypophysenadenome sind die häufigste Ursache für eine hypophysäre Dysfunktion. Es handelt sich in der Regel um benigne Neoplasien, die ca. 10-15% aller intracraniellen Tumore ausmachen (35, 37, 38). In lediglich 0,12% der Fälle ist von einem malignen Befund im Sinne eines Hypophysenkarzinoms mit möglicher extracranieller Metastasierung auszugehen (39, 40). In radiologischen Studien werden in bis zu 20% der Patienten Veränderungen der Hypophyse diagnostiziert. In der Regel handelt es sich hierbei um Inzidentalome, die primär nicht klinisch auffällig sind. Je nach Studie variieren die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz stark (37). Eine ältere Metaanalyse von Ezzat et al. geht von einer Gesamtprävalenz in der Bevölkerung von 16,7% aus (36). Die Forschungsgruppe um Gruppetta et al. hat für Malta eine detaillierte Aufstellung zu Hypophysenadenomen erarbeitet. Hier ergibt sich eine Prävalenz der Adenome von 75,67/100.000, wobei die Patienten im Mittel 40,6 Jahre alt waren ( $SD \pm 1,5$ ) als bei ihnen die Erkrankung diagnostiziert wurde. Weibliche Studienteilnehmer erkrankten im Schnitt 2,5 Jahre früher als männliche

Patienten. Der häufigste Subtyp unter den PAs waren die Prolaktinome (46,2%), gefolgt von hormoninaktiven Tumoren (34,2%). Die häufigste hormonaktive Entität unter den Nicht-Prolaktinomen stellten die GH-sezernierenden Adenome (16,5%) dar, gefolgt von ACTH-sezernierenden Tumoren (2,2%) und TSHomen (0,94%) (2, 40). LH- oder FSH-sezernierende Adenome sind hingegen eine Rarität (37). Mit 57,4% kommen Microadenome häufiger vor als Macroadenome (42,6%), die bei Hormoninaktivität und langsamem Wachstum häufig erst im höheren Lebensalter diagnostiziert werden; im Median 34,5 vs. 48 Jahre. Die standardisierte Inzidenz wird mit 4,27/100.000/a für alle Entitäten angegeben (2, 37).



**Abb. 2:** Prozentuale Verteilung zur Prävalenz der Hypophysenadenome in Malta (Gruppetta et al. (2)).

## 2.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie der Hypophysenadenome

Bei Hypophysenadenomen handelt es sich überwiegend um benigne, monoklonale Tumore, die den adenohipophysären Zellen des Vorderlappens entspringen (40, 41). Die meisten PAs entstehen sporadisch. Allerdings sind auch verschiedene hereditäre Entitäten bekannt, die die Wahrscheinlichkeit für PAs in unterschiedlichem Ausmaß erhöhen. Das McCune–Albright-Syndrom, MEN-1 und Carney-Komplex gelten als sichere Prädispositionen. Des Weiteren wird eine Assoziation zu Adenomen anderer hormonaktiver Drüsen beschrieben (35, 42). Eine Analyse zur Inaktivierung von Allelen des X-Chromosoms bei weiblichen Patienten konnte die Monoklonalität für diverse Formen zeigen. Gleichzeitig suggerieren die klinische Tumorreduktion durch Dopamin-Agonisten bei PRLs oder Somatostatin-Analoga bei GH-Zell-Adenomen, sowie umgekehrt das rasche Tumorstadium von ACTH sezernierenden Adenomen nach bilateraler Adrenalektomie die Auswirkung peripherer Hormone auf die Kontrolle

der Adenomprogression (41). Die hypophysäre Zell-Proliferation wird durch mitogenetische Hormone (z.B. hypothalamisches CRH, GnRH, GHRH), Wachstumsfaktoren wie EGF, sowie Steroidhormone und Transkription hypophysealer Gene angestoßen. Die Regulation des Zellzyklus erfolgt durch ein kompliziertes Zusammenspiel von CDK-Cyclin-Komplexen, Rb-Phosphorylierung und hypothalamischen Regulationshormonen wie Somatostatin und Dopamin. Eine Dysregulation dieser fein aufeinander abgestimmten Prozesse kann zur Entstehung eines benignen Adenoms führen (40):

Generelle Auslöser einer Adenomtransformation sind zum einen aktivierende Mutationen, zumeist Punktmutationen, in dominanten Onkogenen, also Proteinen, die zu einer unverhältnismäßigen oder dauerhaften Stimulation von downstream-Signalen ohne entsprechende upstream-Kontrolle führen. Von besonderer Bedeutung sind hierbei G-Protein-Onkogene und cAMP, welche entscheidend an transmembranösen Signalwegen beteiligt sind, sowie ras-Onkogene, die selbst GTPase-Aktivität besitzen und den G-Proteinen strukturell sehr ähnlich sind. Ras-Mutationen sind allerdings selten für die Initiation der benignen Adenome verantwortlich und spielen wahrscheinlich eher bei malignen Formen und Metastasierung eine Rolle. Klassische Onkogen-Mutationen lassen sich bei Hypophysenadenomen demnach i.d.R. nicht nachweisen (40, 41). Ferner können Mutationen in Tumorsuppressorgenen ursächlich sein, wenn, wie nach Knudson's „two-hit-theory“, beide rezessiven Allele mutiert oder beschädigt sind. Darunter ist das p53-Suppressor-Gen das am häufigsten betroffene Gen bei menschlichen Neoplasien. Bei der Entstehung Hypophysenadenomen spielt es allerdings nur eine untergeordnete Rolle (41). Klinische Relevanz ergibt sich jedoch durch die Korrelation zwischen der Expression von p53 und der Invasivität, sowie bei der Identifikation von rezidivierenden Adenomen. Ebenso konnte gezeigt werden, dass erhöhte Werte von Ki-67, einem Antigen, das in der Proliferationsphase des Zell-Zyklus exprimiert wird, signifikant mit aggressiverem Tumorverhalten und höherer Rezidiv-Wahrscheinlichkeit korreliert (39). Weiterhin beeinflusst Nm23 wahrscheinlich maßgeblich die hypophysäre Tumorgenese. Alterationen im Retinoblastom-Gen intervenieren im Kontrollmechanismus des Zell-Zyklus und führten im Maus-Modell zur Entstehung von Adenokarzinomen. Ein ähnlicher Zusammenhang konnte beim Menschen allerdings bisher nicht nachgewiesen werden. Außerdem gibt es Anhalt zur Annahme, dass verschiedene Mutationen in Wachstumsfaktor-Genen die Tumorgenese beeinflussen, allen voran Angehörige der FGF- und TGF-Gruppe (41).

### 2.2.3 Tumorklassifikation

Gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation von 2004 sind Hypophysenadenome definiert als Neoplasien im Bereich der Sella turcica. Adenome, die dem adenohipophysären Parenchym entspringen, werden entweder als typisch oder atypisch beschrieben. Kommt es im Rahmen der Erkrankung zu cerebrospinaler und/oder systemischer Metastasierung spricht man hingegen von einem Karzinom. Der alleinige Nachweis von Invasivität ist definitionsgemäß nicht ausreichend, da auch benigne Adenome häufig in Nachbarstrukturen infiltrieren. Karzinome sind im Gegensatz zu den gewöhnlichen Adenomen hingegen sehr selten, sie machen weniger als 0,2-0,5% aller sellären Neoplasien aus und entstehen häufig aus einem atypischen Adenom. Atypische Adenome metastasieren zwar nicht, charakterisieren sich aber durch einen Ki-67-Index von mindestens 3%, hohe p53-Immunreaktivität und einen erhöhten Mitoseindex. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl die Expressionsstärke von p53, als auch der Ki-67-Index signifikant mit der Invasivität und Rezidivhäufigkeit der Adenome korrelieren. Nach der aktuellen Klassifikation werden nur Tumore mit systemischer Metastasierung, inklusive cerebraler und meningealer Metastasen als strikt maligne bezeichnet (35, 39, 43). Anhand der Nomenklatur der typischen und atypischen Adenome kann also nicht zwingend auf deren Invasivität und Aggressivität rückgeschlossen werden. Obwohl klassische Hypophysenadenome definitionsgemäß gutartig sind, infiltrieren bis zu 50% von ihnen das umliegende Gewebe. Am häufigsten finden sich Infiltrate im knöchernen Anteil der Sella, Teilen der Dura mater oder des Diaphragmas, sowie im Sinus cavernosus. Im Rahmen des Morbus Cushing kommt es nur selten zu invasivem Wachstum (<13%), gefolgt von GH- und PRL-exprimierenden, Nullzell- und plurihormonellen Adenomen. Dahingegen wurde in Studien bei inaktiven ACTHomen, sowie generell bei TSHomen und LH-/FSH-Zell-Adenomen in über 80% der Fälle Invasivität nachgewiesen. Nicht-invasives Wachstum stellt einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Aufgrund der besseren Resektabilität sind Rezidive von nicht-invasiven Tumoren seltener und das Langzeitüberleben besser (39).

Zusätzlich kann ein Zwischenstadium zwischen typischem Adenom und Karzinom unterschieden werden. Dieses wird dann als „aggressives“ Adenom bezeichnet, welches schnell wächst und sich häufig resistent gegenüber konventionellen Therapien zeigt und eine hohe Rezidivrate aufweist (43).

Eine weitere Möglichkeit der Klassifikation bietet die Unterscheidung in Mikro- und Makroadenome anhand der Größe des tumorösen Prozesses. Bis zu einer maximalen Ausdehnung von 1,0 cm spricht man von Mikro-, darüber hinaus von Makroadenomen. Zusätzlich unterscheiden einige Autoren „giant“-Adenome ab einer Ausdehnung von >4,0 cm (35, 44-46). Aufgrund der schleichenden Symptomatik durch die hormonelle Inaktivität sind Makroadenome häufig prognostisch ungünstiger (39).

#### **2.2.4 Einteilung nach hormoneller Aktivität**

Klinisch von Bedeutung ist zudem die Ähnlichkeit der Tumore zu ihrem jeweiligen Ursprungsgewebe und der damit einhergehenden möglichen Hormonaktivität (39). Bei hormonaktiven Tumoren korreliert die basale Sekretion oft mit der Tumorgöße, ein Anstieg spricht für Tumorprogression und eine persistierende postoperative Erhöhung der Basalsekretion spricht, auch bei radiologischer Remission, für residuales Tumorgewebe (47). Hormonaktive Adenome werden i.d.R. früher klinisch auffällig, während die inaktiven Tumore erst spät als große Raumforderungen eine Drucksymptomatik durch den Masseneffekt entwickeln (39). Adenome, die nur zufällig, also ohne vorausgehende Symptomatik, i.d.R. radiologisch diagnostiziert werden, bezeichnet man als Inzidentalome (48).

##### **2.2.4.1 Hormoninaktive Adenome**

Die aktuell präferierte Nomenklatur für hormoninaktive Adenome lautet NFPA, non-functioning pituitary adenoma. Darunter fallen 15-30%, bzw. je nach Quelle auch bis zu 40%, aller Hypophysenadenome, die keine klinisch nachweisbare hormonelle Aktivität aufweisen und daher meist erst aufgrund später Symptome im Rahmen des Masseneffekts bei Wachstum des Adenoms auffällig werden. Häufig sind Kopfschmerz, visuelle Einschränkung aufgrund der anatomischen Nähe zum Chiasma opticum oder Symptome eines Hypogonadismus erste Anzeichen (39, 48, 49). Gelegentlich kann die Kompression des Hypophysenstiels und die damit einhergehende Reduktion der dopaminergen Hemmung zu einer begleitenden Enthemmungs-Hyperprolaktinämie bedingen (28). Häufig führen NFPA aufgrund ihrer Größe zum Diagnosezeitpunkt bereits zu klinischen oder biochemischen Zeichen des Hypopituitarismus. Der Ausfall der Hormonachsen erfolgt nach einem klassischen

Schema, sodass i.d.R. zunächst die Wachstumshormon-Achse und zuletzt die corticotrope Achse ausfällt. In bis zu 52,3% aller Patienten, jedoch signifikant häufiger bei Makroadenomen, zeigt sich in Studien zumindest eine Achse defizitär. Nur selten kommt es hingegen zum Vollbild eines Panhypopituitarismus, einer Insuffizienz aller Hormonachsen. Die Autoren machen hierfür meist die Kompression der Portalgefäße oder des Hypophysenstiels verantwortlich (35, 49). Hormoninaktive Tumore entspringen zu einem Großteil der gonadotropen Linie und exprimieren immunhistochemisch in bis zu 43% gonadotropin-spezifische Hormonprodukte oder zellspezifische Transkriptionsfaktoren. Alternativ können, wenngleich deutlich seltener, Marker der übrigen Hormonachsen nachgewiesen werden. Etwa 20% entfallen dabei auf die corticotrope- oder Wachstumshormonachse. Solche „silent“-Adenome sind zwar immunhistochemisch positiv für ein oder mehrere Hormone, deren systemische Konzentration reicht allerdings nicht aus, um klinisch typische Symptome hervorzurufen oder einen biochemischen Nachweis zu erbringen (35, 48, 50). Postmenopausal findet sich regelhaft eine physiologische Erhöhung der Gonadotropine, sodass deren basale Sekretion dann keine diagnostische Aussagekraft mehr besitzt (47). In lediglich 10% der klinisch hormoninaktiven Adenome lässt sich auch immunhistochemisch keine Aktivität nachweisen, man spricht dann vom „Null-Zell-Adenom“ (48, 50). Typischerweise zeigt sich hierbei ein chromophobes, kleinzelliges Zellbild, da die Zellen arm an Zellorganellen und sekretorischen Granula sind. Zusätzlich können onkozytäre, mitochondrienreiche und daher stärker eosinophile Anteile vorkommen (39). Immer häufiger handelt es sich um Inzidentalome, also Hypophysenadenome, die aufgrund fortschrittlicher Bildgebung zufällig entdeckt werden, ohne, dass klinisch typische Symptome vorliegen. Autopsiestudien zeigen, dass sie mit einer Prävalenz von bis zu 27% in der Bevölkerung vorkommen (50).

#### **2.2.4.2 Hypopituitarismus**

Sowohl primär hypophysäre als auch hypothalamische Störungen, können zum Krankheitsbild einer Hypophyseninsuffizienz führen. In der Literatur wird eine Prävalenz von 300-455/1.000.000 beschrieben. Ca. 30-70% sind Folge primärer Hirnverletzungen (51). Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Inzidenz von gutartigen Adenomen, sowie die Anzahl an Hypophysen-Eingriffen und

Schädelbestrahlungen zu, sodass diese dann häufige Ursachen eines Hypopituitarismus sind (52). Makroadenome führen in 60-85% der Betroffenen zu Insuffizienzen in mindestens einer der Hormonachsen, mehrheitlich handelt es sich um gonadotrope, gefolgt von thyreotropen und seltener corticotropen Insuffizienzen. Microadenome sind äußerst selten mit Hormonmangelzuständen vergesellschaftet, sodass sich eine Diagnostik dahingehend im Regelfall erübrigt (47). Kraniopharyngeome weisen häufig ein paraselläres Wachstum auf und manifestieren sich in 35% der Fälle bereits während der Adoleszenz. Kompression der portalen Gefäße im Bereich des Hypophysenstiels oder generelle intraselläre Druckerhöhung durch den Masseneffekt werden bei ihnen und allen anderen tumorösen Läsionen der sellären Region wie beispielsweise Chondromen, Chordomen und Meningeomen als generelle Pathomechanismen des Hypopituitarismus diskutiert. Eine vorübergehende oder definitive Hypophyseninsuffizienz nach chirurgischen Eingriffen im Bereich der Sella sind häufig und im Ausmaß abhängig von Ausdehnung und Invasivität der auslösenden Pathologie. Eine hypophysäre Schädigung durch externale Strahlentherapie ist zum einen abhängig von Größe und Lokalisation des Bestrahlungsfeldes, zum anderen aber auch von der angewandten Strahlendosis. Aufgrund unterschiedlicher Vulnerabilität gegenüber Strahleneinwirkung kommt es i.d.R. zu einem sukzedanen Ausfall der Hormonachsen, beginnend mit der Wachstumshormon-Achse. Seltener können auch traumatische Hirnverletzungen, Apoplexie, aneurysmatische subarachnoidale Hämorrhagien, postpartale Blutungen im Sinne eines Sheehan-Syndroms, Eisenüberladung primär im Rahmen einer angeborenen Hämochromatose oder sekundär therapeutisch beispielsweise bei Thalassämie, immunologische Dysfunktion bei lymphozytärer Hypophysitis oder angeborene Gendefekte ursächlich sein (52).

Vor allem eine akut einsetzende Insuffizienz ist, aufgrund des sekundären ACTH-Mangels und konsekutiven Hypoadrenalismus, mit einer hohen Mortalität assoziiert. Weitestgehend unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Hypotension und Hyponatriämie können bereits Ausdruck eines sekundären Hypocortisolismus sein. Weitere Anzeichen für eine akute hypophysäre Schädigung sind Polyurie und Polydipsie bei Diabetes insipidus. Die rasche Einleitung einer Therapie mittels Hydrocortison ist essenziell, um das Überleben des Patienten zu sichern (52).

Neben unspezifischen Symptomen wie Fatigue, Hypotension und Kälteintoleranz, weisen chronische Ausfälle einzelner Achsen auch spezifische Symptome auf:

	Symptome der Hypophyseninsuffizienz	Therapie
ACTH	<p><b>Sekundäre adrenale Insuffizienz:</b> Fatigue, Adynamie, arterielle Hypotonie, Gewichtsverlust und Dehydratation, Salzhunger, Übelkeit und Erbrechen</p> <p><b>Akut: Addison-Krise:</b> Fieber, Desorientierung, Vigilanzstörung, Pseudoperitonismus, Exsikkose, Hypoglykämie (53)</p>	<p><b>Glucokortikoid-Substitution</b> 15-25 mg/Tag</p> <p>Hochdosis-Cortison-Therapie Elektrolytausgleich, Infusionstherapie und Glucose-Applikation (53)</p>
GH	<p><b>Unspezifisch:</b> Leistungsschwäche, Jaundice, erhöhte kardiovaskuläre Mortalität</p> <p><b>Phänotypisch:</b> Verzögertes Längenwachstum, reduzierte Knochendichte/-masse, Entwicklungsstörung der äußeren Genitalien und Mittellinienstrukturen</p> <p><b>Endokrinologisch/Metabolisch:</b> LDH-Erhöhung/Hypercholesterinämie, Hypoglykämie, Hypothyreose (20)</p>	<p><b>GH-Substitution</b></p>
LH/FSH	<p><b>Sekundärer Hypogonadismus:</b> ♂: Potenz-/Libidoverlust, Abnahme der nächtlichen Tumescenz, Größenabnahme der Hoden, verminderte Schambehaarung und Infertilität, depressive Verstimmung, Osteopenie, verminderte Muskelkraft (54, 55)</p>	<p><b>♂: Testosteronsubstitution:</b> 50-100mg wöchentlich transdermal, oral oder long-acting-testosterone intramuskulär (55)</p>

	<p>♀: Vaginale und vulväre Atrophie, verminderte Lubrikation, Dyspareunie, Zyklusstörungen, Infertilität (56)</p> <p><b>Vorpubertät:</b></p> <p>♂: Kleine primäre Geschlechtsmerkmale, eunuchoider Körperbau</p> <p>♀: Vermindertes Brustwachstum, ausbleibende Menarche</p>	<p>♀: <b>Hormonersatztherapie:</b> Östrogen/Androgen-Kombinationstherapie und lokale Östrogenisierung (56)</p>
TSH	<p><b>Sekundärer Hypothyreoidismus:</b></p> <p>Häufig mildere Symptomatik im Vergleich zur primären Form: Fatigue, körperliche Schwäche, Kälteintoleranz, ungewollte Gewichtszunahme, Lethargie, Depression, Wachstumsretardierung bei Kindern (51, 57)</p>	<p><b>Hormonsubstitution:</b></p> <p>L-Thyroxin unter T4 und TSH-Monitoring nach Ausschluss einer zentralen Nebennieren-Insuffizienz zur Vermeidung einer akuten Addison-Krise (26, 58, 59)</p>
Prolaktin	<p>♀: Ausbleiben der Laktation (51)</p>	
ADH	<p><b>Diabetes insipidus centralis:</b></p> <p>Leitsymptom: <u>Polyurie/Polydipsie</u></p> <p>Dehydratation, Leistungsminderung, Schlafstörungen durch Nykturie, Enuresis, Verstopfung, Wachstumsretardierung (29)</p> <p><b>Schwartz-Bartter-Syndrom (SIADH):</b></p> <p><u>Hypotone Hyperhydratation:</u></p> <p>Oligurie mit Hyponatriämie, -phosphatämie, -kaliämie, Hypoosmolarität im Serum bei erhöhter Urinosmolarität.</p>	<p><b>Hormonsubstitution:</b></p> <p>Desmopressingabe per os, intranasal oder parenteral unter Beachtung der Symptome einer Hyponatriämie: Übelkeit, Erbrechen, Koma, Apathie, Krampfanfall (29)</p> <p>Trinkmengenbeschränkung, Elektrolytausgleich bei symptomatischer Hyponatriämie oder -kaliämie,</p>

	Neurologische Auffälligkeiten: Kopfschmerz, Vomitus, Epilepsie, Somnolenz bis Koma, Myoklonien (60)	medikamentös: ggf. Schleifen- diuretika, Vaptane (60)
--	---	--

**Tab. 1:** Darstellung der spezifischen Symptomatik bei chronischem Hypopituitarismus

## **2.2.5 Hormonaktive Hypophysenadenome**

### **2.2.5.1 Störungen der somatotropen Achse**

#### **Akromegalie oder Gigantismus**

Adenome, die das sogenannte „growth hormone“ sezernieren, stellen prozentual gesehen die zweitgrößte Gruppe der hormonaktiven Hypophysenadenome, die Inzidenz für Akromegalie liegt bei 10 Fällen pro 1 Millionen Menschen (2, 35). Histologisch können anhand der Granulation zwei Typen unterschieden werden, von denen der eher spärlich granuliert Typ deutlich aggressiver wächst und bereits im frühen Lebensalter auftritt. In seltenen Fällen kann auch eine extrahypophysäre paraneoplastische Sekretion von GH oder GHRH auftreten. Ca. 30% der Betroffenen zeigen zudem klinische Symptome einer Begleithyperprolaktinämie. Die kontinuierliche Überproduktion von GH, auch Somatotropin genannt, führt konsekutiv zu einer unphysiologischen Erhöhung des IGF-1 und der verminderten Supprimierbarkeit der GH-Sekretion im Organismus (35).

Klinisch mündet dieser Umstand in einem Krankheitsbild, welches als Akromegalie bezeichnet wird. Neben äußerlichen phänotypischen Veränderungen, wie Wachstum der Akren, des Gesichtsschädels und äußeren Genitals, kommt es typischerweise auch zu Organomegalie. Bedeutend für die resultierende Mortalität ist hierbei v.a. die Zunahme des Herzgewichtes mit zunehmendem Funktionsverlust durch Ventrikulomegalie, Rhythmusstörungen und Dilatation der Aortenwurzel. Zudem treten regelhaft weitere Komorbiditäten wie Arthralgien, Karpaltunnelsyndrom, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus Typ 2 durch übermäßige Insulinresistenz und Schlaf-Apnoe-Syndrom auf. Einige Studien beschreiben außerdem ein erhöhtes Krebsrisiko. Tritt die Erkrankung bereits vor dem Epiphysenschluss auf, spricht man von Gigantismus. Aufgrund variabler Symptomexpression und verzögerter Diagnostik liegt zu diesem Zeitpunkt bereits bei 70% der Betroffenen ein Makroadenom vor. Die

ausbleibende Suppression der GH-Konzentration i.R. eines OGTT unter 0,4-1 ng/ml gilt als beweisend für eine Störung der somatotropen Achse im Sinne einer Akromegalie (35, 61).

Die chirurgische Resektion gilt als Therapie der ersten Wahl, besonders, wenn es sich um einen gut resezierbaren intrasellären Tumor handelt. Auch bei ausgedehnten Befunden mit extrasellärem Wachstum sollte zunächst operiert werden, um die Tumormasse zu reduzieren und somit eine bessere Wirksamkeit adjuvanter medikamentöser oder radioonkologischer Therapien zu ermöglichen. Generell ist auch auf die Therapie der Komorbiditäten zu achten, um die Lebensqualität der Patienten zu erhalten und die Mortalitätsrate zu senken. Strahlentherapie, eine primäre pharmakologische Behandlung mittels Somatostatin-Analoga, ggf. auch in Kombination mit Dopamin-Analoga, oder GH-Rezeptor-Antagonisten sollten nur als first-line-Therapie erwogen werden, wenn eine Operation nicht möglich ist oder vom Patienten abgelehnt wird und sollten stets unter engmaschiger Nachsorge und Kontrolle von Nebenwirkungen erfolgen (35, 61).

### **Wachstumshormonmangel**

In der Literatur wird die Häufigkeit eines Wachstumshormonmangels mit 1/3000 – 1/4000 angegeben, wobei nur unzureichend zwischen isolierten und kombinierten Formen unterschieden wird. Ist die Hypophyse von einer entsprechenden Pathologie betroffen, kommt es häufiger zu kombinierten Ausfällen von Hormonachsen. Die Ursachen für einen Wachstumshormonmangel sind vielfältig. Neben kongenitalen Entwicklungsstörungen kommen pathogenetisch auch traumatische Schädigungen oder tumoröse Alteration der hypothalamisch-hypophysären Achse in Frage. Kraniopharyngeome sind häufig im Kindesalter als neuropathologisches Korrelat zu finden. Im Erwachsenenalter gehören idiopathische Schädigungen des Regelkreises beispielsweise durch Schädelbestrahlung oder Chemotherapie neben tumorösen Prozessen der sellären Region zu den häufigsten Ursachen. Aufgrund der besonderen Empfindlichkeit der somatotropen Zellen für Strahlenschäden fällt nach Radiatio die somatotrope Achse in der Regel als erste aus (20).

Im Neugeborenenalter imponiert ein schwerer GH-Mangel durch Jaundice, Hypoglykämieeigung, Hypothyreoidismus und Unterentwicklung der äußeren

Genitalien. Phänotypisch fallen die Betroffenen häufig durch eine charakteristische Anlagestörung der Mittellinienstrukturen, beispielsweise auch Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, auf (20). Über die gesamte Lebensspanne können pleiotrope Auswirkungen auf das muskulo-skelettale System beobachtet werden. Betroffene Kinder und Jugendliche fallen besonders durch verzögertes Größen- und Muskelwachstum auf. Bei Erwachsenen manifestiert sich der Wachstumshormonmangel durch reduzierter Knochenreife und -stabilität bei Zunahme der Frakturrate (62). Im Erwachsenenalter visualisieren sich zunehmend auch metabolische Folgen des GH-Mangels im Sinne eines erhöhten low-density Lipoprotein Cholesterols mit konsekutiv erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bei Zunahme des subkutanen Fettgewebes.

Therapeutisch sollten zunächst reversible Ursachen evaluiert und beseitigt werden. Bei isoliertem oder persistierendem GH-Mangel sollte, vor allem im Kindesalter zur Normalisierung des Größenwachstums, eine Hormonersatztherapie durchgeführt werden. Durch optimale Substitution kann eine normale Körpergröße erreicht, sowie die Körperkomposition optimiert und das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden (20).

### **2.2.5.2 Störungen der corticotropen Achse**

#### **Cushing Syndrom**

Corticotrophe Adenome machen ca. 15% aller Hypophysenadenome aus und kommen in der Bevölkerung mit einer Inzidenz von 1,6 Fällen pro 1 Millionen Menschen vor. In der Regel handelt es sich um Mikroadenome (35).

Das gemeinsame Auftreten verschiedener klinischer Symptome als Reaktion auf einen prolongierten Cortisol-Exzess endogener oder exogener Genese wird als Cushing Syndrom bezeichnet (18, 19). Während in über 70-85% der Fälle der hypophysäre Morbus Cushing durch Dysregulation des hypothalamisch-hypophysären corticotropen Regelkreises mit ACTH-Hypersekretion Auslöser des endogenen Cushing Syndroms ist, basiert nur ca. 1% auf vermehrter hypothalamischer CRH-Freisetzung bei tumorösen Veränderungen der zentralen Hormonachse (18, 19, 63). Seltener handelt es sich um eine ektope, paraneoplastische ACTH-Produktion im Rahmen verschiedener Tumorerkrankungen im Bereich des Thorax, exemplarisch beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, oder des Gastrointestinalsystems (19).

Adrenale Adenome, bzw. Karzinome oder congenitale adrenale Hyperplasie mit autonomer Glucokortikoidfreisetzung verursachen eine ACTH-unabhängige Variante des endogenen Cushing-Syndroms mit einem Gesamtanteil von 15-20% (18, 19, 35, 63).

Das exogene Cushing Syndrom ergibt sich für gewöhnlich aus einer hochdosierten Glucokortikoids substitution jenseits der Cushing-Schwelle von 7,5mg Prednisolonäquivalenten pro Tag.

Ein persistierender Hyperkortisolismus kulminiert in typischen phänotypischen Veränderungen wie Stammfettsucht, Stiernacken, Vollmondgesicht, Striae, Akne, Hirsutismus und der charakteristischen Pergamenthaut. Wenngleich nicht primär sichtbar, sind die Auswirkungen auf den Glucosestoffwechsel mit reduzierter Insulinsensitivität, den arteriellen Blutdruck durch intrinsische mineralokortikoide Wirkung des Cortisols, den Knochenstoffwechsel mit verminderter Knochendichte oder gar Osteoporose, Immunkompetenz und die psychische Gesundheit von großer klinischer Bedeutung. Fatigue, depressive Verstimmung und Affektlabilität sind typische neuropsychologische Symptome eines chronischen Hyperkortisolismus. Die verminderte Synthese proinflammatorischer Interleukine und Zytokine resultiert in einer verminderten Leistungsfähigkeit des Immunsystems und gestörter Wundheilung (18, 19, 64).

Therapie der Wahl beim Morbus Cushing ist die transnasale transsphenoidale Resektion des auslösenden Hypophysenadenoms und postoperative Hydrocortison-Substitution mit Heilungsraten von 70-90%, alternativ können eine Radiotherapie, mit 30% Rezidiv-Wahrscheinlichkeit und verspätetem Wirkeintritt, oder eine Adrenalectomie, mit dem Risiko eines Nelson-Syndroms, angeboten werden (35). Beim adrenalen Cushing-Syndrom ist ebenfalls die chirurgische Intervention mittels mono- oder bilateraler Adrenalectomie und lebenslanger Gluko- und Mineralokortikoids substitution Goldstandard. Eine rein medikamentöse Therapie zur Blockade der Cortisolsynthese mittels Ketoconazol oder postoperativ mit Mitotan, Glukokortikoid-Rezeptor-Antagonisten oder Somatostation-Analoga, sowie Dopamin-Analoga zur Reduktion der hypophysären ACTH-Synthese können, auch aufgrund massiver Nebenwirkungen, nur übergangsweise empfohlen werden (18, 19, 64).

## **Sekundäre Nebenniereninsuffizienz**

Ursache der sekundären Niereninsuffizienz ist ein Mangel an ACTH. Die adrenale Insuffizienz wird häufig durch Tumore der sellären Region, zumeist Adenome des Hypophysenvorderlappens, entweder direkt durch das lokale Tumorwachstum oder indirekt durch die Auswirkungen der operativen oder Strahlentherapie bedingt. Seltener sind nicht tumoröse Veränderungen durch infiltrative Läsionen, vaskuläre Pathologien, traumatische Hirnverletzungen oder angeborene Syndrome ursächlich (65). Nicht selten ist die erworbene sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz iatrogener Genese im Rahmen einer längerfristigen exogenen Glucokortikoidtherapie mit Suppression des hypothalamisch-hypophysären Regelkreises (65, 66). Im Vergleich zur sekundären Form ist die primäre Nebenniereninsuffizienz mit einer Prävalenz von 1:8000 deutlich seltener und ist in ca. 80% der Fälle Resultat einer Autoimmunreaktion gegen adrenale Enzyme, meist gegen 21-Hydroxylase, dem Schlüsselenzym der Cortisolsynthese. Der primäre Morbus Addison ist zudem häufig mit weiteren Autoimmunerkrankungen als polyglanduläre Insuffizienz syndromal vergesellschaftet. Seltener liegen der primären Nebenniereninsuffizienz eine medikamentöse Hemmung der Cortisolsynthese, bakterielle oder virale Infektionen, oder metastatische Absiedelungen, häufig bei Bronchialkarzinomen, zu Grunde. Während bei der primären Form neben der Cortisol- auch die Aldosteron-Synthese beeinträchtigt ist, bleibt letztere bei hypophysären Pathologien häufig intakt und untersteht der Regulation des RAAS-Systems (53).

Der Symptomkomplex einer chronischen Nebenniereninsuffizienz setzt sich aus zahlreichen, wenngleich eher unspezifischen Symptomen, wie Abgeschlagenheit und Lethargie, Anorexie und Gewichtsverlust, sowie Übelkeit und Erbrechen, zusammen. Zusätzlich finden sich bei einer primären Insuffizienz Anzeichen eines Mineralokortikoidmangels wie posturale Hypotension, Salzhunger, Pseudo-peritonismus und Muskelkrämpfe. Typisch für eine primäre Insuffizienz ist zudem eine generalisierte Hyperpigmentierung der Haut durch gesteigerte Proopiomelanocortinsynthese der Hypophyse, klinisch auffällig vor allem an wenig lichtexponierten Arealen wie Ellenbogen und Handinnenflächen, sowie der oralen Mukosa (53).

Tritt die adrenale Insuffizienz im Rahmen einer adrenaalen Krise akut auf, präsentieren sich die Betroffenen häufig febril, hämodynamisch instabil, bewusstseinseingetrübt und desorientiert. Sie ist häufig Resultat einer Stressreaktion bei Infektion oder nach

schwerem Trauma, seltener nach bilateraler Infarzierung der Nebennierenrinde bei Blutung, sekundär bei Hypophyseninfarkt oder postoperativ nach Eingriffen im Bereich der Sella turcica. Eine längerfristige Cortison-Dauertherapie oberhalb der Cushing-Schwelle muss zwingend langsam ausgeschlichen werden, da ein abruptes Absetzen ebenfalls zu einer Addison-Krise führen kann. Laborchemisch lässt sich typischerweise eine hypoglykämie, seltener auch hyperglykämie, Stoffwechsellage und Elektrolytentgleisung im Sinne einer Hyponatriämie bei gleichzeitiger Hyperkaliämie feststellen. Nebenbefundlich zeigen sich gelegentlich leichte normochrome Anämie, Eosinophilie, Lymphozytose und eine moderate Erhöhung der Plasma-TSH-Spiegel als Ausdruck der verminderten Cortisol-vermittelten Hemmung der hypophysären TSH-Freisetzung. Aufgrund der intakten Aldosteron-Synthese bei sekundärer adrener Insuffizienz sind die zuvor beschriebenen Elektrolytveränderungen hier deutlich milder ausgeprägt. Häufig weisen die Patienten zusätzliche Symptome eines Panhypopituitarismus durch Ausfall zusätzlicher Hormonachsen auf (53).

Die Addison-Krise ist ein absoluter medizinischer Notfall und bedarf der sofortigen, intensivmedizinischen Betreuung und Hydrocortison-Applikation (53).

Die Therapie der chronischen adrener Insuffizienz erfordert eine dauerhafte Glucokortikoidsubstitution von 15-25mg per os täglich. Die Einnahme sollte der physiologischen Cortisolfreisetzung, die einer circadianen Rhythmik mit morgendlichem Peak folgt, angepasst und hinsichtlich des Auftretens eines Cushing-Syndroms oder Zeichen der adrener Insuffizienz kontrolliert werden (53). In Stresssituationen muss zwingend eine Dosisanpassung erfolgen, um eine Entgleisung im Sinne einer akuten Addison-Krise zu vermeiden (66). Die primäre Nebenniereninsuffizienz erfordert zudem eine adäquate Mineralokortikoid-Substitution. (53).

### **2.2.5.3 Störungen der thyreotropen Achse**

Nur selten wird eine hyperthyreote Stoffwechsellage durch Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse verursacht, denn nur ca. 0,5-3% aller Hypophysenadenome produzieren TSH (35, 67, 68).

Sowohl thyreotrope Hypophysenadenome als auch eine Schilddrüsenhormon-Resistenz führen zu einem zentralen Hyperthyreoidismus mit erhöhten peripheren

Hormonlevels und erhöhtem TSH-Spiegel (67, 69). Ein Ausfall des physiologischen negativen Feedbacks bei erhöhten peripheren Hormonspiegeln oder autonome TSH-Sekretion aus thyreotropen Zellen des Hypophysenadenoms führen durch Überstimulation der Schilddrüse zum sekundären Hyperthyreoidismus (69, 70). Thyreotrope Adenome, meist benigne Tumore, sind Resultat einer Folge von Mutationen, die die Proliferationsrate des Gewebes und die Tumorentstehung fördern und entstammen i.d.R. monoklonalem Ursprungsgewebe, wobei Microadenome selten sind. Größere TSHome wachsen oft invasiv und können sowohl mit einer Hypersekretion anderer Hormone des Hypophysenvorderlappens, wie GH oder eine Begleithyperprolaktinämie, als auch mit einer partiellen oder kompletten Hypophyseninsuffizienz einhergehen, jedoch transformieren sie nur selten in metastasierende Karzinome. Viele TSHome exprimieren Somatostatin-Rezeptoren, die therapeutisch mit Somatostatin-Analoga angesprochen werden können. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigt sich häufig schon ein ausgedehnter Masseneffekt mit Visuseinschränkung, partiellem, meist gonadotropem, Hypopituitarismus und Kopfschmerz (67). Im Gegensatz zu primären Formen des Hyperthyreoidismus, wie dem Morbus Basedow, der neben den typischen Symptomen der Hyperthyreose auch extrathyroidale Manifestationen im Sinne manifester Orbito-, Cardio- und Dermopathie zeigt, sind die Symptome beim sekundären Hyperthyreoidismus meist mild ausgeprägt oder fehlen komplett (67, 69). Bei Mischtumoren werden die Symptome meist durch die des Begleithormons, häufig GH mit resultierender Akromegalie, überlagert (67). Hyperthyreoidismus geht mit einem erhöhten Energie-Grundumsatz, Gewichtsverlust, übersteigter Lipolyse und Gluconeogenese, sowie reduzierten Cholesterolspiegeln einher (24). Neben einer mäßigen Volumenzunahme der Schilddrüse, sowie Kropfbildung, sind Zyklusstörungen und verzögerte Pubertät und Libidominderung zusätzliche Symptome eines reinen TSHoms oder Mischtumors (TSHom mit Begleitprolaktinämie) (67). Primäre sollte eine chirurgische Therapie angestrebt werden. Lediglich bei Kontraindikationen oder unzureichendem Ergebnis können Radiotherapie und medikamentöse Therapie-Schemata mit Somatostatin oder Dopamin-Analoga, in Ausnahmefällen auch Thyreostatika, zum Einsatz kommen (69).

Beim zentralen Hypothyreoidismus handelt es sich um eine seltene Form des Hypothyreoidismus, die als unzureichende Stimulation einer sonst intakten Schilddrüse durch hypophysäre (sekundärer Hypothyreoidismus) oder hypothalamische (tertiärer Hypothyreoidismus) Störungen mit einem qualitativen oder

quantitativen Defekt der TSH-Synthese oder -Synthese definiert ist (59). Er kommt nur selten isoliert, sondern eher in Kombination mit weiteren Ausfallerscheinungen der Hypophyse im Sinne eines partiellen oder kompletten Hypopituitarismus, vor (57, 59). Bei Manifestation im Kindesalter sind meist Genmutationen der TSH-Biosynthese (z.B. TRHR) oder Hypophysen-Entwicklung auslösend (26). Im Erwachsenenalter finden sich meist raumfordernde Prozesse der hypothalamisch-hypophysären Region als Ursache. Meist sind die Symptome einer zentralen Hypothyreose milder im Vergleich zu primären Formen. Eine Therapie mit L-Thyroxin sollte immer erst nach Ausschluss oder Substitution einer koexistenten Nebenniereninsuffizienz erfolgen, um eine akute Addison-Krise zu vermeiden, jedoch zeitnah begonnen werden. Als therapeutischer Zielbereich werden hoch-normale Konzentrationen von zirkulierendem T4 angesehen. Ein entsprechendes Monitoring sollte regelmäßig erfolgen (26, 58, 59).

#### **2.2.5.4 Störungen der gonadotropen Achse**

##### **Sekundärer Hypogonadismus**

Die verminderte hypophysäre Sekretion von Gonadotropinen führt zum Krankheitsbild des sekundären Hypogonadismus. Mangelnde Freisetzung von FSH und LH führen zu einer sekundären Minderproduktion von Sexual-Steroiden. Die Ursache kann entweder angeboren oder erworben sein. Unter den angeborenen, primären Formen unterscheidet man die syndromale Form mit Anosmie, Kallmann-Syndrom, von einer idiopathischen Variante. Die Prävalenz eines angeborenen hypogonadotropen Hypogonadismus liegt bei 1-10:100.000, wovon etwa zwei Drittel auf das Kallmann-Syndrom entfallen. Ursachen der sekundären, erworbenen Form sind vielfältig. Neben infiltrativen oder infektiösen Hypophysenerkrankungen kommen auch Traumata, Drogenabusus, Radiatio oder systemische Erkrankungen wie Hämochromatose in Frage. Jede Form des sekundären Hypogonadismus resultiert in einem Androgenmangel und ausbleibender oder verzögerter sexueller Reifung (71). Häufigste Symptome eines sekundären zentralen Hypogonadismus sind Libidoverlust und Amenorrhoe. Studien konnten zeigen, dass bis zu 10% aller von Anovulation betroffener Frauen unter einer zentralen Störung im Sinne eines sekundären Hypogonadismus leiden (56). Sofern keine kausale Therapie möglich ist, besteht die Möglichkeit der Hormonsubstitution mit Testosteron, Gonadotropinen oder GnRH-Analoga (71).

## **Gonadotropinome**

Klinisch aktive Gonadotropinome sind selten, wobei ca. 80% aller hormoninaktiven Adenome auf dem Boden FSH-/LH-produzierender Zellen entstammen. Insgesamt wird ihr Anteil auf 15-40% aller Hypophysenadenome geschätzt, die zumeist jedoch keine klinische Hormonaktivität aufweisen und sich daher sowohl im Hinblick auf die Symptomatik, insbesondere Hypogonadismus, als auch das klinische Management mit hormoninaktiven Tumoren decken. Einzelne Fallbeschreibungen berichten von männlichen Patienten mit erhöhter Spermienzahl oder verfrühter Pubertät aufgrund eines Gonadotropinoms. Bei Frauen wird in Einzelfällen aufgrund der exzessiven FSH-Sekretion von einem ovariellen Überstimulationssyndrom berichtet. Die chirurgische Resektion ist in jedem Fall Therapie der Wahl (35, 72).

### **2.2.5.5 Störungen der mammatropen Achse**

#### **Prolaktinome**

Prolaktinome machen mit ca. 30%-60%, wobei in ca. 75% Frauen betroffen sind, den größten Anteil aller Hypophysenadenome aus und treten vornehmlich durch Symptome wie sekundäre Amenorrhoe, Infertilität und Galaktorrhoe bei Frauen und Infertilität und Impotenz bei manifestem Hypogonadismus bei Männern in Erscheinung. Der deutlich seltenere Mangel an Prolaktin führt bei Frauen zu Agalaktie, Männer sind für gewöhnlich asymptomatisch (28, 35, 50, 73). Sekundär kann die Knochendichte aufgrund Sexualsteroidmangels abnehmen (28). Die autonome Hypersekretion der lactotrophen Zellen führt konsekutiv zu einer systemischen Hyperprolaktinämie (74). Die Größe des Prolaktinoms korreliert i.d.R. mit der Serumkonzentration des Prolaktins. Serumspiegel von 150 µg/l sind bereits hoch verdächtig; ab einem Grenzwert von 250 µg/l kann gewöhnlich von einem (Makro-) Prolaktinom ausgegangen werden (35). Neben Hypophysenadenomen können für eine laborchemische Hyperprolaktinämie auch andere Ursachen in Betracht kommen. Denkbar sind neben Schwangerschaft und pharmakologischer Intervention auch eine sekundäre intrinsische Stimulation der physiologischen lactotrophen Zellen, Enthemmungserscheinungen durch Kompression des Hypophysenstiels oder eine reduzierte Elimination aus dem Organismus (35, 74). Physiologischerweise hemmt Dopamin über die D2-Rezeptoren die Synthese und Sekretion von Prolaktin (28).

Therapie der Wahl mit dem Ziel der Tumorregression und Normalisierung der peripheren Hormonlevel ist daher Cabergolin, ein Dopamin-Agonist, dessen kardiodepressive Wirkung bei niedriger Dosierung in diesem Fall eine untergeordnete Rolle spielt, jedoch regelmäßiger echokardiografischer Kontrolle bedarf. Bei Therapieresistenz ist für ca. 15% der Prolaktinom-Patienten eine chirurgische oder radiotherapeutische Therapie in Betracht zu sehen. Prolaktinome kommen signifikant häufiger bei Frauen vor, häufig handelt es sich hierbei um Mikroadenome. Auch in der Gesamtbetrachtung sind Prolaktinome häufiger (88,43%) Mikroadenome, in einem älteren Patientenkollektiv hingegen sind Macroadenome häufiger (35, 74).

### **Hypoprolaktinämie**

Eine hypophysäre Störung im Sinne einer Hypoprolaktinämie ist extrem selten und manifestiert sich lediglich bei Frauen durch ein Ausbleiben der Laktation (51).

## **2.2.6 Störungen der Neurohypophyse**

### **Diabetes insipidus centralis (CDI)**

Beim Diabetes insipidus centralis handelt es sich um ein eher seltenes Krankheitsbild mit einer Prävalenz von 1:25.000. Die Ursachen sind vielfältig und reichen von hereditären Formen (ca. 10%) über lokal inflammatorische oder autoimmune Geschehen, vaskuläre Pathologien, systemische Grunderkrankungen wie Sarkoidose, Langerhans-Zell-Histiozytose bis zu angeborenen, tumorösen, traumatischen oder postoperativen Alterationen der cerebralen Mittellinienstrukturen (29). 16-34% der Patienten weisen nach chirurgischer Intervention der sellären Region einen CDI auf. Häufig handelt es sich hierbei um eine transiente Form, die dennoch die postoperative Überwachung der Urin- und Plasmaosmolarität, sowie der Flüssigkeitsbilanz erfordert (32). Klinisch imponiert der CDI mit Polyurie und Polydipsie bei geringer Urin- und erhöhter Plasmaosmolarität mit Risiko einer hypernatriämischen Entgleisung (29).

## **Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)**

Beim SIADH oder auch Schwartz-Bartter-Syndrom handelt es sich um eine Erkrankung potenziell multipler Genese und typischer Symptomatik, bzw. Laborkonstellation wie in Tab. 2 angegeben. Neben einer euvolämischen Hyponatriämie kommt es durch eine Erhöhung des intravasalen Volumens zu einer leichten Suppression des Renins mit Erhöhung des natriuretischen Peptids. Am häufigsten liegt der Erkrankung eine Erhöhung des ADH im Rahmen eines paraneoplastischen Geschehens v.a. bronchogener Karzinome zugrunde. Seltener handelt es sich um eine idiopathische Hypersekretion bei erniedrigtem Schwellenwert für die Ausschüttung von ADH. Neben paraneoplastischen Syndromen kommen inflammatorische Geschehen und raumfordernde Prozesse des zentralen Nervensystems oder pharmakologische Nebenwirkungen ursächlich in Frage. ADH stimuliert physiologisch den Einbau von Aquaporinen im Sammelrohr der Niere, worüber Wasser im System retiniert wird. Leitsymptom der Erkrankung ist eine euvolämische Hyponatriämie bei erhöhter Urinosmolarität, häufig in Kombination mit neurologischen Symptomen (75).

### **2.2.7 Diagnostik**

#### **2.2.7.1 Endokrinologische Diagnostik der somatotropen Achse**

Bei klinischem Verdacht auf Akromegalie empfehlen die Fachgesellschaften zunächst eine endokrinologische Testung im Sinne einer basalen IGF-1 unter Fastenbedingungen und anschließenden GH-Messung i.R. eines oralen Glukose-Toleranztests (47, 61). Peripher messbares IGF-1 gilt als valider Marker der GH-Sekretion und schließt bei physiologischen alters- und geschlechtskorrigierten Werten die Diagnose Akromegalie aus. Eine basale Messung der IGF-1-Konzentration stellt somit den ersten Schritt des diagnostischen work-ups dar, sie ist jedoch fehleranfällig. Während Schwangerschaft und Adoleszenz zu physiologisch erhöhten Werten führen, können falsch niedrige Werte beispielsweise durch Leber- oder Niereninsuffizienz, schwere Infektionen oder chronische Malnutrition verursacht werden (61). Bei erhöhten IGF-1-Werten im peripheren Blut und weiterhin bestehendem klinischem Verdacht wird repetitiv die GH-Konzentration während eines 75g-OGTT gemessen.

Natürlicherweise wird die GH-Sekretion durch die Glucoseaufnahme im Verlauf des OGTT zunehmend gehemmt (47, 61). Eine ausbleibende Suppression der GH-Konzentration im peripheren Blut unter 1 ng/ml gilt als diagnostisch beweisend für eine Akromegalie. In diesem Fall sollte stets eine Kontrastmittelgestützte MRT-Bildgebung zur endgültigen Diagnose eines GH-sezernierenden Hypophysenadenoms angeschlossen werden (61).

Bei Verdacht auf einen Wachstumshormonmangel müssen laut National Institute for Clinical Excellence mindestens zwei Stimulationstests durchgeführt werden, wenn keine weiteren klinischen Hinweise wie vorangegangene Schädelbestrahlung oder multipler Hormonachsenausfall vorliegen. Die alleinige Bestimmung des peripher messbaren IGF-1 ist aufgrund geringer Sensitivität und Spezifität nicht ausreichend (20). Häufig finden neben dem GHRH-Stimulationstest, die Argininbelastung oder der Insulin-Hypoglykämie-Test Anwendung bei vergleichbarer Sensitivität und Spezifität (20, 52). Ein ausbleibender Anstieg der GH-Konzentration im Rahmen der Stimulationstests, sowie niedrige basale IGF-1-Spiegel sollten stets mit einer neuroradiologischen Bildgebung abgeklärt werden (20).

#### **2.2.7.2 Endokrinologische Diagnostik der corticotropen Achse**

Die physiologische Cortisol-Sekretion folgt einer circadianen Rhythmik und ist als Stresshormon direkt abhängig vom Gesundheitsstatus des Patienten, was die Diagnostik der corticotropen Achse kompliziert.

Bei Verdacht auf eine adrenale Insuffizienz kann zunächst der basale Cortisol-Spiegel bestimmt werden. Basale Konzentrationen von über 400 nmol/l unabhängig von der tageszeitlichen Schwankung schließen eine adrenale Insuffizienz nahezu aus. Im Gegensatz dazu erhärten Werte unter 100 nmol/l den Verdacht und bedürfen weiterer Diagnostik. Aktuelle oder vorübergehende Steroideinnahme oder Alterationen, die das Cortisol-bindende-Globulin betreffen, bedingt durch Östrogen Therapie oder während der Schwangerschaft, müssen bei der Interpretation stets mit Bedacht werden. Zur Diagnosesicherung sollte ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt werden. Steigt die Serum-Cortisol-Konzentration nach parenteraler Gabe synthetischen ACTHs auf Werte über 500-550 nmol/l an, kann von einer physiologischen Funktion der Zona reticularis ausgegangen werden. Eine ausbleibende Reaktion auf ACTH-Stimulation

spricht entweder für eine primäre oder länger bestehende sekundäre Insuffizienz mit Atrophie der Nebennierenrinde. Die morgendliche Bestimmung von ACTH und Serumcortisol ermöglicht die differentialdiagnostisch wichtige Unterscheidung von primären und sekundären Formen, da bei Letzteren die ACTH-Konzentration im Blut erniedrigt ist. Steht der Verdacht einer primären adrenalen Insuffizienz im Raum, muss nach Antikörpern gegen Enzyme der Steroidhormon-Biosynthese gesucht werden (53).

Bei klinischen Anzeichen für einen Cortisol-Exzess sollte dieser zunächst mittels Messung des freien Cortisols im 24h-Sammelurin, einem niedrigdosierten Dexamethason-Hemmtest oder durch Bestimmung der nächtlichen Cortisollevel im Speichel oder Serum gesichert und ein möglicher Verlust des negativen Feedbacks auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse, sowie der physiologischen circadianen Rhythmik nachgewiesen werden (18, 19, 63, 64). Ein Ausbleiben der Suppression peripherer Cortisolspiegel unter  $1,8 \mu\text{g/dl}$  im Dexamethason-Hemmtest gilt als hochverdächtig (35). Neben dem anamnestischen Ausschluss einer exogenen Genese muss zwischen ACTH-abhängigen und -unabhängigen Formen differenziert werden (19). Bei erhöhten ACTH-Leveln ist von einer endogenen Überproduktion auszugehen und im Folgenden diagnostischen Schritt eine Pathologie der sellären Region oder des Hypothalamus, bzw. eine ektope, häufig paraneoplastische, ACTH-Synthese zu eruieren. Niedrige ACTH-Konzentrationen sprechen hingegen für ein ACTH-unabhängiges Cushing Syndrom, dessen Ursache für gewöhnlich im Bereich der Nebenniere selbst zu finden ist. Zur weiteren Differenzierung der Ursachen eines ACTH-abhängigen endogenen Cushing Syndroms sollte eine MRT-Bildgebung mit Kontrastmittel durchgeführt werden, um ein häufig ursächliches Microadenom des Hypophysenvorderlappens oder adenomatöse Veränderungen der Nebennieren darzustellen (19, 63). Zeigt sich kein radiologisches Korrelat kann ergänzend eine bilaterale Katheterisierung der Sinus petrosi inferiores oder ein CRH-Stimulationstest erfolgen um Pathologien des hypothalamisch-hypophysären Regelkreises auszuschließen oder radiologisch nicht detektierbare Tumore nachzuweisen. Ein zentral-nach-peripher Corticotropin-Gradient über 2 vor und nach Stimulation gilt als beweisend für eine zentrale Ursache (35). Während in-situ-Pathologien eine Reaktion auf CRH-Stimulation zeigen, bleibt diese bei ektopen ACTH-produzierenden Tumoren aus (19). Alternativ ist auch eine Unterscheidung mittels Hochdosis-Dexamethasontest möglich, da sich die ektope, im Gegensatz zur hypophysären

Produktion nicht supprimieren lässt (18, 63). Sofern eine zentrale Ursache des Cushing Syndroms exkludiert werden kann, muss die Suche nach Quellen der ektope ACTH-Produktion mittels Kontrastmittel-CT und Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie ausgedehnt werden (19). Häufig ist die Ursache im Bereich des Thorax, als paraneoplastische Erscheinung eines kleinzelligen Lungenkarzinoms, oder in den Organen des Gastrointestinaltraktes, häufig in Form gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumore, zu finden (19, 63).

### **2.2.7.3 Endokrinologische Diagnostik der thyreotropen Achse**

Neben der Bestimmung des peripher wirksamen Thyroxins (T<sub>4</sub>), wird auch die Bestimmung der TSH-Konzentration zur primären Diagnostik herangezogen (69). Triiodthyronin hingegen eignet sich nicht, da es trotz hypophysärer Störungen häufig normal konzentriert vorliegt. Ergänzend kann bei Verdacht auf eine thyreotrope Insuffizienz ein TRH-Stimulationstest hilfreich sein, falsch negative Ergebnisse im Sinne einer leichten TSH-Erhöhung sind jedoch häufig (51, 67). Der zentrale Hypothyreoidismus wird durch niedrige T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>-Spiegel bei unzureichendem TSH-Anstieg oder -Mangel charakterisiert (58). Ergänzend zur Basisdiagnostik kann in unklaren Fällen die Evaluation des circadianen TSH-Konzentrations-Verlaufs, sowie die Reaktion auf rekombinante TSH-Injektion hilfreich sein (57).

Hohe T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>-Konzentrationen ohne TSH-Suppression sprechen für ein TSHom, wobei zunächst Messfehler durch anti-T<sub>3</sub>- oder anti-T<sub>4</sub>-Antikörper, sowie unphysiologische Albumin- oder Transthyretin-Konzentration oder -funktion ausgeschlossen werden müssen. Differentialdiagnostisch muss zwischen den verschiedenen Formen eines zentralen Hyperthyreoidismus, v.a. TSHome und periphere Schilddrüsenhormonresistenz, unterschieden werden. Bei unklaren radiologischen Befunden können der TRH-Stimulationstest, die TSH-Suppressions-Tests mittels T<sub>3</sub> oder Somatostatin-Analoga und abschließend die genetische Testung auf Mutation des Schilddrüsenhormon-Rezeptors beta (TR $\beta$ ) zur Anwendung kommen. Typischerweise zeigen TSHome keine Reaktion im T<sub>3</sub>-Suppressionstest, während Somatostatin-Analoga die TSH-Sekretion effektiv hemmen. Nach TRH-Stimulation kommt es zu keiner signifikanten TSH-Antwort. (67).

#### **2.2.7.4 Endokrinologische Diagnostik der gonadotropen Achse**

Zur primären Diagnostik der gonadotropen Achse werden sowohl Konzentrationsbestimmungen der peripheren Hormone als auch der Gonadotropine durchgeführt. Da diese einer zirkadianen Rhythmik unterliegen, eignet sich bei Männern daher die morgendliche Messung von Testosteron. Der Normbereich erstreckt sich, altersabhängig, von 300 ng/dl bis 1000 ng/dl. Absolute Testosteronwerte unter 300 ng/dl ermöglichen die Diagnose Hypogonadismus (55). Borderline-Ergebnisse (250-350 ng/dl) erfordern eine Kontrolluntersuchung und eine zusätzliche Analyse der Spermienzahl und -qualität analog der aktuellen WHO-Kriterien, sowie den sicheren Ausschluss einer Hyperprolaktinämie.

Bei typischer Symptomatik mit irregulärem Zyklus und Amenorrhoe werden bei Frauen die Estradiol- und Gonadotropin-Konzentration im Blut bestimmt. Niedrige Estradiolwerte (<100 pmol/l) und niedrige Gonadotropinspiegel, vor allem bei postmenopausalen Patientinnen, sind nahezu beweisend für einen sekundären Hypogonadismus (51).

#### **2.2.7.5 Endokrinologische Diagnostik der mammatropen Achse**

Standardmäßig sollte bei Verdacht auf ein Prolaktinom die Konzentration des Hormons im Blut bestimmt werden. Prolaktin zirkuliert im Organismus hauptsächlich in aktivmonomerer Form. Einen variablen Anteil stellt das inaktive Makroprolaktin, eine Verbindung aus Prolaktin und Immunglobulinen, dar, welches bei der Interpretation berücksichtigt werden muss (47).

Für gewöhnlich korrelieren Tumorgröße und Ausmaß des Prolaktin-Exzesses sehr gut miteinander. Die Bestimmung sollte mittels „two-site immunoradiometric assay“ erfolgen. Hierbei kann der „hook-effect“, ein Messartefakt, bei Macroadenomen mit Prolaktin-Exzess zu falsch niedrigen Werten, also einer Diskonkordanz zwischen Tumorgröße und Hormonkonzentration, führen. Ungebundenes, freies Prolaktin in hoher Konzentration sättigt den Indikator-Antikörper ab und verhindert somit dessen Bindung an den prolaktinspezifischen Nachweis-Antikörper (28, 47).

Während die Prolaktinkonzentration im Rahmen der Schwangerschaft und Stillzeit, sowie im Schlaf physiologisch erhöht ist, können sowohl systemische Erkrankungen

wie Hypothyreose, Niereninsuffizienz oder höhergradige Leberzirrhose, als auch bestimmte pharmakologische Interventionen v.a. eine Therapie mit Neuroleptika, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Dopaminantagonisten u.v.m. einen unphysiologischen Anstieg des Prolaktins bewirken, lassen es aber nur in seltenen Fällen über einen Grenzwert von 250 µg/l ansteigen. Dementsprechend sind Werte über 500 µg/l als nahezu diagnostisch beweisend für ein lactotrophes Hypophysenadenom anzusehen. Interessanterweise kommt es zudem bei bis zu 50% der Patienten mit Akromegalie zu einer Begleithyperprolaktinämie. Macroadenome führen häufig aufgrund der Hypophysenstielkompression zur sogenannten Enthemmungs-Hyperprolaktinämie. Zur Diagnosesicherung sollte immer eine Beurteilung mittels MRT-Bildgebung erfolgen (28).

Im Rahmen der Insuffizienz-Diagnostik sollte die basale Prolaktin-Konzentration bestimmt werden. Niedrige Basalkonzentration und mangelndes Ansprechen auf TRH-Gabe liefern laborchemisch den Beweis einer mammotropen Insuffizienz (51).

#### **2.2.7.6 Funktionstest der Neurohypophyse**

Bei klinischem Verdacht auf eine Störung des Hypophysenhinterlappens kann neben der Messung der Urinmenge über 24h zur Abschätzung der Polyurie (>4-5 ml/kg/min für mind. 2h) eine Bestimmung der Elektrolytkonzentrationen im Blut, sowie der Plasmaosmolarität erfolgen. Ergänzend müssen der Urin ebenfalls auf seine Osmolarität hin untersucht und die Nierenfunktion ermittelt werden. Die Diagnose eines ADH-Mangels wird durch gleichzeitiges Auftreten einer Hyperosmolarität im Plasma (>300 mosm/l) und Hypoosmolarität des Urins (<300 mosm/l oder Urin/Plasma-Index >1) gestützt. Dynamische Testverfahren sind der Durstversuch unter Desmopressin-Gabe und der Kochsalzbelastungstest. Durch Desmopressingabe lässt sich differentialdiagnostisch zusätzlich zwischen renalem und zentralem Diabetes insipidus unterscheiden. ADH stimuliert die Synthese von Aquaporin-2 in den Sammelrohren des renalen Parenchyms und wirkt dort antidiuretisch. Kommt es nach Applikation von ADH zu keinem signifikanten Anstieg der Urin-Osmolarität kann von einer renalen Ursache ausgegangen werden. Zuletzt fanden auch die direkte Messung von Copeptin und Aquaporin-2 Anwendung im differentialdiagnostischen Pfad (29).

## **2.3 Endoskopische Eingriffe im Bereich der Schädelbasis**

Abgesehen von Prolaktinomen sollte primär eine chirurgische Therapie eines Hypophysenadenoms erfolgen. Heutzutage erfolgt die Resektion tumoröser Prozesse der sellären Region zu einem Großteil entweder mikroskopisch oder endoskopisch.

### **2.3.1 Historie der Hypophysenchirurgie**

Hohe Mortalitätsraten bei ersten transcraniellen Eingriffen an der Hypophyse Ende des 19. Jahrhunderts führten zur Erforschung und Entwicklung neuer Techniken und Zugangswege. Als erster entwickelte Hermann Schloffer einen transsphenoidalen Zugang zur sellären Region Anfang des 20. Jahrhunderts. Dank Jules Hardy fand in den 1960er Jahren das Mikroskop Einzug in neurochirurgische Abteilungen und stellte seither den Goldstandard für mikrochirurgische Eingriffe dar (3, 76, 77). Die neue Technik führte zu einem signifikanten Rückgang postoperativer Mortalität und Morbidität. Seit Mitte der 1990er Jahre etablierte sich die endoskopische Technik mit steigender Popularität minimal-invasiver Chirurgie zunehmend als Alternative zum Mikroskop (3, 76). Vor allem das größere Sichtfeld mit flexibler Optik und optimierter Beleuchtung kann v.a. bei der Resektion parasellärer Prozesse von Vorteil sein. Eine strikte evidenzbasierte Empfehlung für eine Technik kann bisher jedoch nicht ausgesprochen werden (77, 78). Generell gilt die chirurgische Therapie von Adenomen mit einem Durchmesser von >10 mm, extrasellärer Ausdehnung oder Kompressionserscheinungen als Therapie der Wahl. Ein radiotherapeutischer Ansatz, mit einem hohen Risiko für spätere Hypophyseninsuffizienzen, kann alternativ oder sekundär verfolgt werden, wenn eine medikamentöse oder chirurgische Therapie erfolglos oder unzureichend war (35).

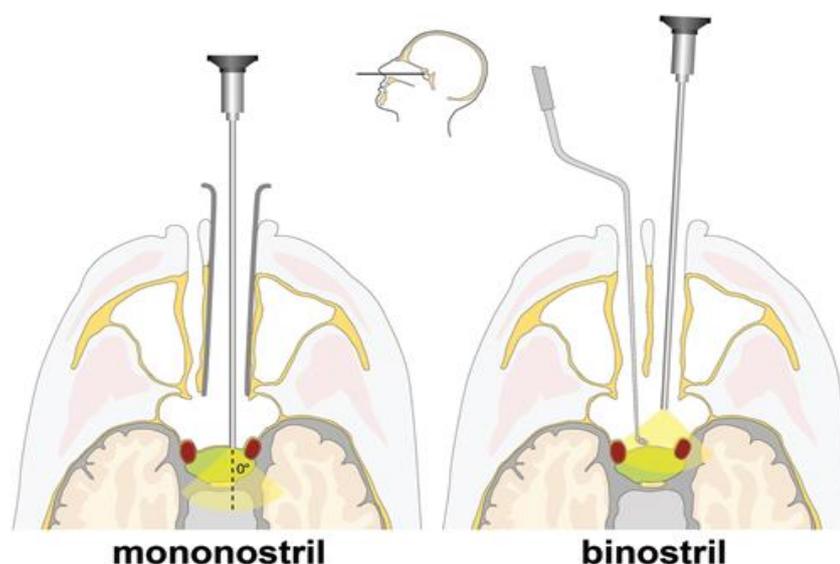
### **2.3.2 Endoskopisch-transsphenoidale Hypophysenchirurgie**

Endoskopische intraselläre Eingriffe ermöglichen bei maximaler Sicht nicht nur die Therapie intrasellärer, sondern auch parasellärer Prozesse mit großer Ausdehnung. Der Zugang kann sowohl binostril oder mononostril, dann je nach Operateur ggf. unter Verwendung eines Nasenspekulums, erfolgen (3, 76, 77).

### 2.3.2.1 Operationsvorbereitung

Entscheidend für den späteren Operationserfolg und die Patientensicherheit ist eine exakte präoperative Vorbereitung. Zur Verdeutlichung der anatomischen Verhältnisse im Operationsbereich dienen CT, zur genauen Darstellung der knöchernen Strukturen, und MRT-Aufnahmen mit Fokus auf die Weichteil Anatomie. Ergänzend empfehlen einige Autoren die präoperative Endoskopie zur Darstellung endonasaler Normvarianten. Die Überprüfung der endokrinen Achsen, sowie des Visus und Gesichtsfelds sind nicht nur juristisch von großer Bedeutung, sondern entscheiden letztendlich auch über den Operationserfolg (79).

Unmittelbar präoperativ erfolgt eine Antibiotikaprophylaxe mit Cefazolin. Nach endotrachealer Intubation und oropharyngealer Aspirationsprophylaxe wird der Patient in Rückenlage ca. 20° oberkörperhoch und mit dem Kopf in Rechtsseitenlage auf einer hufeisenförmigen Kopfstütze gelagert. Zur Schleimhautabschwellung erfolgt ein Priming mit Naphazolin, sowie anschließend die Reinigung der Nasenhöhlen mit einem alkoholbasierten Desinfektionsmittel. Generell kommt ein 4mm im Durchmesser messendes Endoskop mit 0° oder 30° Optik (Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen und Richard Wolf GmbH, Knittlingen), beim binostrilen Zugang zusätzlich mit Saug-Spül-Vorrichtung (Richard Wolf GmbH, Knittlingen) zum Einsatz. Intraoperativ erfolgt die Bildgebung per lateraler Fluoroskopie mit C-Arm (3). Alternativ erfolgt die Orientierung über eine Neuronavigation, dazu wird der Patienten Kopf in der Mayfieldklemme fixiert.



**Abb. 3:** Schematische Darstellung des Sichtfelds bei Verwendung einer 0°-Optik beim mono-, bzw. binostrilen Zugang nach Stefan Kindel. Rot=A. carotis (3).

### **2.3.2.2 Der binostrile Zugang**

Über die rechte Naris erfolgt zunächst eine Inspektion der Nasenhöhle. Nach Lateralisation der mittleren Nasenmuschel mit Spekulum und Dissektor werden der Recessus sphenothmoidalis und das Ostium sphenoidale sichtbar, welches mittels Diamantdrill oder auch Knochenstanze erweitert wird. Nach radiologischer oder neuronavigierter Kontrolle der Knochenresektion erfolgt das gleiche Vorgehen von der Gegenseite zur Komplettierung des binostrilen Zugangs. Es folgt die Resektion dorsaler Anteile des Nasenseptums je nach anatomischen Gegebenheiten mit der Antrumstanze. Sofern ein Septum im Sinus sphenoidalis vorhanden ist, wird dieses zur eindeutigen Orientierung und Identifizierung der Landmarken (Sella, Clivus, Carotisprominenzen, Planum sphenoidale, Protuberancia optica und Recessus optico-carotidea beidseits) entfernt. Anschließend wird der Sellaboden vorsichtig mit dem Diamantbohrer eröffnet, die Öffnung mit Rongeuren vergrößert, in bimanueller Technik das Stratum periostale der Pachymeninx kreuzförmig mit der Schere oder dem Stilet eröffnet, sowie der Tumor extra- oder intrakapsulär präpariert und mittels Kürette oder Saugkanüle entfernt. Nach Inspektion der Sella auf Tumorresiduen mittels 30°-Optik erfolgt die Rekonstruktion der Sella abhängig vom Operationssitus mit Fibrinkleber, Gelfoam®, Tabotamp fibrillar® (Johnson & Johnson Medical GmbH, Norderstedt, Germany), Gelita-spon® und/oder TachoSil® (Takeda, Konstanz, Germany); bei intraoperativem Liquorfluss zusätzlich mit Hilfe eines Fetttransplantats. Abschließend kann optional eine lumbale Liquordrainage gelegt und die Nase austamponiert werden (3). Meist ist zum Verschluss derartiger Defekte der Schädelbasis keine weitere Intervention erforderlich. Ist jedoch eine großflächigere Eröffnung der Schädelbasis von Nöten kann mittels neuartigem vaskularisiertem „naso-septal-flap“ mit Versorgung durch die hintere Nasenscheidewandarterie ein suffizienter Verschluss erfolgen, der konventionellen Methoden im Hinblick auf peri- und postoperative Morbidität, v.a. bei Betrachtung von Liquorleckagen überlegen ist (80).

### **2.3.2.3 Der monostrile Zugang**

Der Zugang erfolgt meist ausschließlich über die rechte Naris, bei Nasenseptumdeviationen ggf. auch über links. Analog zum binostrilen Zugang wird die mittlere Nasenmuschel lateralisiert, anschließend die sphenothmoidale Mukosa koaguliert und das Nasenseptum inzidiert, sowie nach links gebrochen. Nach

Einführen eines selbthaltenden Spekulum, werden die Ossa sphenoidalia identifiziert und der Sphenoidboden vorsichtig resiziert (3). Der weitere Operationsverlauf erfolgt entsprechend dem binostrilen Zugang.

#### **2.3.2.4 Endoskopie vs. Mikroskopie in der transsphenoidalen Therapie sellärer Prozesse**

Aktuelle Studien belegen eine signifikante Überlegenheit der Endoskopie im Vergleich zur Mikroskopie im Hinblick auf Operationssicherheit und Outcome. Relevante Komplikationen, Blutverlust, nasale Komplikationen, sowie Soft-Marker wie Operationsdauer und Krankenhausaufenthalt traten in einer systematischen Analyse verschiedener internationaler Studien durch Strychowski et al. mit 687 Studienteilnehmern in der Endoskopie-Gruppe signifikant seltener auf. Die Mikroskopie scheint der Endoskopie lediglich bei Betrachtung intraoperativer Liquorrhoe überlegen zu sein. Hinsichtlich des chirurgischen Outcomes, sowie postoperativem Diabetes insipidus centralis findet sich kein statistisch relevanter Vorteil für eine der beiden Techniken (81). In einer großen Metanalyse von Gao et al. sprechen sich die Autoren mit Nachdruck für die endoskopische Therapie aus. Im Gegensatz zu Strychowski et al. wurde durch die Endoskopie eine höhere Tumorresektionsrate, bei ebenso signifikant weniger nasalen Komplikationen, sowie verkürzter Hospitalisationsdauer nachgewiesen. Im Hinblick auf weitere häufige Komplikationen wie Meningitis, Diabetes insipidus centralis, postoperativen Hypopituitarismus, Epistaxis oder eingriffsbedingte Liquorrhoe zeigte sich bei vergleichbarer Operationsdauer kein Unterschied (82). Andere Studien belegen ebenfalls eine signifikant höhere Tumorresektions- und Remissionsrate durch die endoskopische Intervention (83, 84). In einer ähnlichen Studie strebten Graham et al. den Vergleich der Endoskopie mit offenen Operationstechniken an. Hier war die Inzidenz der postoperativen Liquorrhoe bei der Endoskopie im Vergleich zu anderen Techniken signifikant erhöht. Ein statistisch relevanter Vorteil der endoskopischen Technik zeigte sich jedoch für die klinisch relevanten Auswertungsendpunkte nasal-spezifische Lebensqualität, Hospitalisationsdauer und postoperativem Diabetes insipidus (85).

## **2.4 Outcome nach endoskopisch-transsphenoidaler Schädelbasischirurgie**

### **2.4.1 Chirurgisches Outcome**

Ziel der operativen Therapie ist die komplette Entfernung des tumorösen Gewebes, möglichst ohne Verbleib residualen Tumorgewebes, jedoch unter Schonung des physiologischen Drüsengewebes bei möglichst geringer Komplikationsrate.

In der Literatur werden in ausgewählten Studien mit hoher Fallzahl durchschnittlich totale Resektionsraten von mehr als 60% durch geübte Operateure beschrieben (86-95). Charalampaki et al. konnten mittels postoperativer MRT-Bildgebung bei 94% der eingeschlossenen Probanden eine vollständige Tumorresektion nachweisen (95). Bei rein intrasellärem Tumorwachstum kann in 98% der Fälle mit einer chirurgischen GTR gerechnet werden (96). Schwierige anatomische Gegebenheiten, Voroperationen der sellären Region, Invasivität des Tumorwachstums mit Ausdehnung im Bereich des Sinus cavernosus, sowie fortgeschrittene Tumorgöße erhöhen das Risiko für postoperative Residualtumore (87, 93, 96, 97). Mit der endoskopischen Technik können insgesamt Tumorresektionsraten zwischen 46% und 98% erreicht werden. Für NFPA's liegt diese jedoch nur bei ca. 65% (35, 84, 89, 96, 98). Eine Metanalyse aus 2018 von Almutairi et al. zur Tumorresektionsrate mit Analysen zum chirurgischen Outcome nach endoskopischen und mikroskopischen Eingriffen an Hypophysenadenomen sieht bei erstgenannten eine signifikant höhere komplette Tumorresektionsrate im Vergleich zur mikroskopischen Technik (74% vs. 66,4%) (86). Besonders bei supra-, infra- und parasellärer Ausdehnung des Tumors kann mit der Endoskopie, zum einen durch das größere Sichtfeld, zum anderen durch die erheblich bessere operative Flexibilität eine signifikant höhere Resektionsrate durch Erweiterung des Zugangs erreicht werden (84, 92, 99-101). Ein signifikanter Unterschied der GTR zeigt sich bei Almutairi jedoch nur für die Therapie von NFPA's (71% vs. 60,7%). Generell werden laut Analyse bei hormonell aktiven Hypophysenadenomen, zwar nicht statistisch relevant, aber dennoch höhere Komplet-Resektionsraten durch die Endoskopie erreicht (75,8% vs. 75,5% bei Almutairi et al.) (86, 88). Auch gemäß einer aktuellen Metaanalyse von 2017 zum chirurgischen Outcome, wenngleich ohne Differenzierung anhand der Tumorart, von Li et al., sowie verschiedener Einzelstudien resultiert die Endoskopie in einer signifikant höheren GTR im Vergleich zur traditionellen Mikroskopie (38, 83).

## **2.4.2 Perioperative Komplikationen endoskopisch-transsphenoidaler Sellachirurgie**

Häufigste Indikation für endoskopisch-transsphenoidale Eingriffe im Bereich der Schädelbasis sind gutartige Hypophysenadenome. Aufgrund komplexerer anatomischer Verhältnisse und Invasivität sind Komplikationen bei Revisionseingriffen absolut und bei malignen Neoplasien sogar statistisch signifikant häufiger als bei Erstoperationen und gutartigen Adenomen (102).

### **2.4.2.1 Intra- und postoperative Liquorrhoe**

Eine intraoperative Liquorrhoe tritt in der Literatur bei 1,2% - 63,5% der endoskopisch transsphenoidalen Eingriffe auf und zählt damit zu den häufigsten Schädelbasiskomplikation überhaupt (91, 99, 103-107). Klinisch-vergleichende Studien von Kahilogullari und Halvorsen et al., sowie aktuelle Metaanalysen von Goudakos, Gao, Li und Fang et al. lassen keinen nennenswerten Unterschied zur mikroskopischen Technik erkennen (38, 82, 92, 103, 105, 108). Wenige Studien attribuieren die Endoskopie sogar mit einer signifikant geringen Prävalenz im Vergleich zur traditionellen Mikroskopie (83). Retrospektive Analysen mit hoher Fallzahl weisen intraoperative Liquorrhoe-Raten zwischen 12,4% und 25,7% auf (90, 96, 100). Die prospektive Analyse von McCoul et al. weist mit 63,5% die höchste Rate interventionsbedingter Liquorrhoeen auf. In 75,3% wurde für den Eingriff der transsphenoidale Zugangsweg gewählt, 24,7% entfallen jedoch auf alternative Zugangswege. Die hohe Komplikationsrate lässt sich mit einer hohen Anzahl an duralen oder intraduralen Pathologien, sowie Makroadenomen mit ausgiebiger suprasellärer Ausdehnung erklären (104). Besonders selten tritt die Komplikation mit ca. 5% bei Halvorsen et al. auf (105). Therapeutisch kommen verschiedene Ansätze zur alloplastischen Sellarekonstruktion, Transplantation autologen Fett-Muskel-Gewebes oder die Anlage einer lumbalen Liquordrainage zum Einsatz (96, 104). Bei großflächigeren Duradefekten verringert ein Verschluss mittels vaskularisiertem „nasoseptalem Lappen“ die Inzidenz postoperativer Liquorrhoe signifikant, ohne das Risiko für Komorbiditäten, wie beispielsweise Infektionen oder Wundheilungsstörungen zu erhöhen (80). Durch die adäquate Therapie sistiert der Liquorfluss meist innerhalb weniger Tage (107, 109). Deutlich seltener konnte eine postoperativ auftretende Liquorrhoe (2,1%-13,5%) beobachtet werden (90, 95, 96,

100, 110-112), wobei ein erhöhter Ausgangs-BMI das Risiko signifikant erhöht (111, 112). Signifikant häufiger sind intra- oder postoperative Liquorlecks bei Revisionseingriffen durch schwierigere intraoperative Orientierung, Narbengewebe und Erweiterung des Zugangswegs. Halvorsen definiert zudem geringe Erfahrung des Operateurs als unabhängigen, hoch signifikanten Risikofaktor (105).

#### **2.4.2.2 Lokale vaskuläre Komplikationen**

Im Bereich der Schädelbasis verlaufen mehrere blutleitende Systeme, die bei Eingriffen im Bereich der Schädelbasis besonders gefährdet sind. Neben der paarig angelegten A. carotis interna ist auch der venöse Sinus cavernosus intraoperativ zu schonen. Vaskuläre Komplikationen werden in der Literatur uneinheitlich definiert. Ihre Häufigkeit wird in verschiedenen Studien bei Cavallo et al. mit 0,4% und in der Metaanalyse von Ammirati et al. mit 1,58% angegeben (110, 113). Möglicherweise kommt es aufgrund der verbesserten optischen Verhältnisse bei jedoch mangelhafter dreidimensionaler Darstellung und einem mutmaßlich aggressiveren Operationsverhalten häufiger zu Gefäßverletzungen als bei mikroskopischen Eingriffen (38, 86, 110). Gondim et al. beschreibt Verletzungen der A. carotis interna mit einer Häufigkeit von 1% während der Erweiterung des Zugangs nach parasellär. Durch den routinemäßigen Einsatz der Neuronavigation konnten im Studienverlauf ähnliche Komplikationen vermieden werden (114). Vorwiegend handelt es sich bei endoskopischen Eingriffen um Verletzungen suprasellärer Gefäße mit intracerebraler oder mesencephaler Blutung, Mittelhirninfarkten und Lacerationen der A. cerebri posterior und A. carotis interna (95, 110).

#### **2.4.2.3 Seltene chirurgische Komplikationen**

Mehrere Hirnnerven verlaufen in unmittelbarer anatomischer Nähe der Hypophyse und des Sinus cavernosus, sodass Nervenläsionen oder postoperativ entzündliche Nervenschäden bei Hypophyseneingriffen durchaus möglich sind (1). Dennoch handelt es sich um eine eher seltene Komplikation. Ammirati et al. beziffern sie in einer Metaanalyse mit einer Häufigkeit von 0,28% (110). Andere Studien beschreiben in 0,68% - 1,37% passagere Paresen (90, 100). Durch intra- oder postoperative

Eröffnung des Liquorraums erhöht sich das Risiko einer postoperativen therapiebedürftigen Meningitis, welches in der Literatur überwiegend mit 0,4% - 2% beziffert wird (96, 99, 109, 115). O'Malley beschreibt in seiner Studie von 50 konsekutiven Eingriffen lediglich einen Fall, entsprechend einer Häufigkeit von 4% (116). Die intra- oder postoperative Mortalitätsrate liegt in verschiedenen Studien mit Werten zwischen 0% und 0,6% in einem sehr niedrigen Bereich (99).

### **2.4.3 Endokrinologisches Outcome**

Für hormonaktive Adenome können je nach Abhängigkeit von der Tumorart, Invasivität und Größe des Tumors endokrinologische Vollremissionsraten zwischen 36,5% - 100% erreicht werden (94, 96, 99). Bessere Erfolgsaussichten weisen Mikroadenome und Tumore ohne invasives Wachstum aufgrund der vollständigeren GTR auf. Eine Studie zum postoperativen endokrinologischen Outcome von Frank et al. weist für TSHome und prolaktinerge Mikroadenome mit 100%, bzw. 85,7% die höchsten Vollremissionsraten aus, wobei erstere generell eine sehr niedrige Inzidenz aufweisen. Gleichzeitig weisen Prolaktinome mit Invasivität in Nachbarstrukturen den niedrigsten Wert mit 36,5% auf (99). Über alle Subgruppen hinweg kann bei GH-Adenomen je nach Studie in 30% - 70%, bei Prolaktinomen in 55% - 88% und bei ACTH-produzierenden Tumoren in 55% - 81% eine biochemische Vollremission erreicht werden (96, 99, 101, 117). Makroadenome sind aufgrund ihrer anatomischen Ausdehnung mit einer geringeren Vollremissionsrate vergesellschaftet. Lenzi et al. bestätigen der Endoskopie eine signifikant höhere Remissionsrate bei Makroadenomen oder Adenomen mit extrasellärer oder gar invasiver Ausdehnung im Vergleich zur mikroskopischen Technik (101). Als Hauptlimitation der endokrinologischen Remission nennt Dehdashti et al. eine unvollständige Tumorresektion durch Invasivität des Tumors im Bereich des Sinus cavernosus (96).

Bei NFPAs handelt es sich zum Zeitpunkt der Diagnose häufig bereits um Makroadenome. Diese können hormonell inaktiv, mit Symptomen eines Hypopituitarismus oder einer Begleithyperprolaktinämie vergesellschaftet sein. Etwa 63% zeigen bei Frank et al. einen normalen postoperativen Hormonstatus (99). Bei vorbestehendem Hypopituitarismus können Messerer et al. in 56% der Fälle eine postoperative Verbesserung nachweisen und konstatieren eine signifikante Überlegenheit der endoskopischen Technik gegenüber der Mikroskopie bei der

Betrachtung der endokrinologischen Endpunkte. Eine postoperative Verschlechterung der endokrinologischen Ausgangssituation konnte durch die endoskopische Therapie signifikant reduziert werden (22% vs. 29%) (84).

Generell handelt es sich bei endoskopisch-transsphenoidalen Hypophysenchirurgie um eine schonende Operationsmethode. Postoperativ entwickeln nur etwa 2,7% - 13,5% der Patienten eine neue partielle oder totale Insuffizienz der Adenohypophyse (82, 93-95, 99, 114, 117). Gondim et al. stellt in 8,6% der Patienten eine postoperative Störung einer Hormonachse fest. Lediglich 2,9% weisen eine Störung in mehreren Achsen auf (114). Charalampaki et al. beschreiben bei 12% der Studienteilnehmer eine postoperative Erstmanifestation einer Hypophyseninsuffizienz, welche sich in 92,5% wieder erholte (95). Für einen präoperativ bestehenden Panhypopituitarismus oder eine relevante Unterfunktion mindestens einer Achse zeigen Dehdashti et al. eine postoperative Verbesserung in ca. 25% der Fälle (96). In vergleichenden Studien zeigt sich im Bezug auf das endokrinologische Outcome kein signifikanter Unterschied zwischen der mikroskopischen und endoskopischen Technik (38, 82, 97, 108, 117). Prophylaktisch sollte nach hypophysären Eingriffen eine empirische Hormonsubstitution der corticotrophen und thyreotropen Achse bis zur nachweislichen Erholung der hormonellen Funktion erfolgen (95).

#### **2.4.4 Postoperative Dysfunktion der Neurohypophyse**

Die Manifestation eines Diabetes insipidus ist eine der häufigsten postoperativen Komplikationen nach transsphenoidalen Hypophyseneingriffen und äußert sich klinisch in einer Dysregulation der Homöostase des Wasserhaushalts. Ursächlich ist die intraoperative Manipulation im Bereich der Neurohypophyse, des Hypophysenstiels oder der hypothalamisch projizierenden Neurone und die damit verbundene Störung der ADH-Sekretion (29, 31, 102, 103). In der Literatur wird eine transiente postoperative Störung der Neurohypophyse mit einer Häufigkeit von 2,5%-28% beschrieben (37, 85, 86, 88, 89, 97, 102-104). Gemäß der Metaanalyse von Ammirati et al. und weiterer Vergleichsstudien leiden lediglich zwischen 1% und 2,7% der Patienten unter einer persistierenden Störung länger als einen Monat nach dem Eingriff und benötigen eine symptomatische Therapie mit Vasopressin-Analoga (88, 89, 97, 99, 102-105, 110). Goudakos et al. sehen in der endoskopischen Technik eine signifikante Risikoreduktion für das Auftreten eines permanenten Diabetes insipidus

gegenüber der Mikroskopie (2% vs. 10%) (92). Risikofaktoren für die Manifestation eines transienten oder persistierenden Diabetes insipidus sind junges Alter unter 50 Jahren, intraoperativer Liquorfluss, Makroadenome, sowie die Radikalität des Eingriffs. Die chirurgische Therapie von Rathke-Zysten korreliert signifikant höher mit einem wahrscheinlicheren Auftreten eines Diabetes insipidus, als andere Pathologien der sellären Region (103). Aktuelle Metaanalysen von Gao und Li et al. zeigen zwar keine signifikante Überlegenheit der Endoskopie, jedoch eine Risikoreduktion von 20%, bzw. 22% gegenüber mikroskopisch durchgeführten Eingriffen (38, 82).

Beim SIADH handelt es sich um eine vorhersehbare Komplikation nach Eingriffen an der Schädelbasis, die eine schnelle Diagnostik und Therapie erfordert. Bei Frank et al. gehörte das SIADH zu den häufigeren postoperativen Komplikationen und trat bei 7,6% der Patienten im Zeitraum 3-10d nach der Operation auf (99). Andere Studien beschreiben ein postoperatives SIADH im niedrigen einstelligen Prozentbereich bis 2,2% (118).

#### **2.4.5 Ophthalmologisches Outcome**

Vor allem bei Macroadenomen kann es durch die räumliche anatomische Nähe im Verlauf zu Irritationen im Bereich des Chiasma opticum kommen (39, 48). Bis zu 40% aller Patienten mit Hypophysenadenom präsentieren präoperativ eine visuelle Einschränkung. Bei Dehdashti et al. konnte, unabhängig von der Tumorart, durch die rein endoskopische Tumorsektion in 89%, bei Messerer et al. sogar in bis zu 95%, eine moderate Verbesserung oder gar Vollremission der visuellen Einschränkungen erreicht werden (94, 96, 117). Einschränkungen des Gesichtsfelds erfahren in 91,7% eine messbare postoperative Verbesserung (119). Der Vision impairment score (VIS) dient der Einschätzung der Sehfunktion mit Skalenwerten von 0 bis 100 (0 = keine Einschränkung des Sehvermögens, 100 entspricht der WHO Definition von Blindheit). Liegt präoperativ ein positiver VIS > 2 vor, kann in 97,7% - 100% der Fälle postoperativ eine Verbesserung und in 36% bis 39,5% eine komplette Erholung der Sehfunktion, erreicht werden (119, 120). Eine postoperative Verschlechterung der Sehleistung ist mit bis zu ca. 2,7% eher selten (96, 99, 117, 119-121). Aufgrund des vulnerablen, freien Verlaufs des N. VI im Sinus cavernosus muss bei invasivem Tumorwachstum besonders aufmerksam vorgegangen werden, um eine Ophthalmoplegie zu

verhindern. In der Literatur handelt es sich hierbei mit <1% um eine eher seltene Komplikation (99).

## 2.5 Rhinologisches Outcome nach endoskopisch-transspheoidaler Chirurgie der sellären Region

Oronasale Alterationen stellen eine häufige und zudem eher unterschätzte Gruppe von Komplikationen dar. Verschiedene Studien lassen vermuten, dass es bei bis zu 96% der Patienten zu postoperativen Veränderungen und Auffälligkeiten kommt (122). Im folgenden Kapitel sollen relevante Komplikationen in Bezug auf die aktuelle Studienlage beleuchtet werden. Generell deutet die aktuelle Studienlage darauf hin, dass endoskopische Eingriffe ein geringeres sinonasales Risiko bergen, als die Mikroskopie (108).

### 2.5.1 Intra- und postoperative Epistaxis

Eine Auswahl verschiedener Studien zum oronasalen Outcome und Epistaxis nach transspheoidalen Eingriffen ist in Tab. 2 aufgelistet.

Studie	Studien- typ	Studien- zeitraum	Fallzahl		Adenom- eigenschaften		Epistaxis	
			end.	mik.	makro.	mikro	end.	mik.
Petry et al., 2009 (122)	prospektiv		49		100%		4 (8%)	
Levi et al., 2017 (121)	retrospektiv	2004 - 2012	140	81	endoskop.: 105 (75%) mikroskop.: 65 (80%)	endoskop.: 35 (25%) mikroskop.: 16 (20%)	2 (1,4%)	0 (0%)
Gondim et al., 2011 (114)	retrospektiv	1998 - 2009	301		248 (82,4%)	53 (17,6%)	6 (2%)	
Frank et al., 2006 (99)	retrospektiv	1998 - 2004	381		294 (77%)	87 (23%)	3 (0,7%)	

Charalampaki et al., 2009 (95)	retrospektiv	01/2004 - 06/2007	150		60 (40%)	74 (49,3%)	2 (1,3%)	
Gao et al., 2014 (82)	Metaanalyse		295	286			2,4%	4,9%
Schreiber et al., 2019 (106)	prospektiv	07/2016 - 02/2017	29				1 (3,4%)	
De Los Reyes et al., 2015 (123)	retrospektiv	04/2008 - 07/2012	457	92			16 (3,5%)	2 (2,1%)

Eine eher seltene, aber in Umständen schwerwiegende Komplikation der endoskopischen transnasal-transsphenoidalen Hypophysenadenomresektion ist die postoperative Epistaxis. Auch nach unkompliziertem Operationsverlauf, kann es verzögert noch zu schweren Verläufen mit Epistaxis kommen (124). Nishioka et al. beschreibt detailliert zwei besonders schwere Verläufe mit Blutung aus der intraoperativ geschonten Nasenhöhle, die eine postoperative Embolisation der A. carotis externa erforderte (124). Häufiger sind Blutungen aus Ästen der A. sphenopalatina ursächlich für eine postoperative Epistaxis (95, 99). Größere Studien beziffern die Häufigkeit der postoperativen Epistaxis mit 0,7% - 8% (82, 95, 99, 106, 114, 121-123). Gemäß der Metaanalysen von Gao, Li und Fang et al. bietet die Endoskopie hinsichtlich der Epistaxisprävalenz gegenüber der Mikroskopie keinen statistisch signifikanten Vorteil, ist ihr aber auch nicht unterlegen (38, 82, 108). Bei Gondim et al. war in 1/3 der auftretenden Fälle eine neuroradiologische Intervention zur Blutstillung erforderlich, bei Frank et al. in einem Fall eine chirurgische Koagulation der A. sphenopalatina. Die übrigen 2/3 der betroffenen Patienten waren mit Tamponaden ausreichend versorgt (99, 114). Die Koagulation der Blutungsquelle im einen und ein angiografischer Verschluss der A. carotis externa führten in der Studie von Charalampaki et al. zur ausreichenden Blutstillung (95). Für die großangelegte retrospektive Betrachtung von De Los Reyes et al. wurden nur die Blutungen bei insgesamt 3,3% der Probanden erfasst, die eine Hospitalisation und Intervention erforderlich machte. Zwei Drittel der Epistaxis-Episoden ereigneten sich verspätet, ein Drittel unmittelbar postoperativ. Die Autoren identifizierten postoperative hypertensive Entgleisungen, sowie komplexe anatomische Verhältnisse der Nasenhöhlen und des Sinus sphenoidalis als Risikofaktoren für intra- oder postoperative Epistaxis. In einem

ausgearbeiteten Handlungsalgorithmus wird die Tamponade als erste Maßnahme der Wahl beschrieben, die durch invasivere Maßnahmen wie Embolisation, second-look-Operation oder Kauterisation nach Bedarf ergänzt werden soll (123).

### **2.5.2 Olfaktorisches Outcome**

Ein differenziertes olfaktorisches Assessment im Vorfeld transnasal endoskopischer Eingriffe im Bereich der Schädelbasis ist von zentraler Bedeutung, da diese theoretisch das Riechvermögen zuvor mutmaßlich riechgesunder Patienten durch die chirurgische Manipulation bzw. postoperative Mukosaveränderungen gefährden kann (11). Das olfaktorische Epithel nimmt etwa 1,25% der nasalen Mukosa ein und erstreckt sich über ca. 2 cm<sup>2</sup> im oberen Nasengewölbe im Bereich des superioren Nasenseptums, der Lamina cribrosa und dem oberen Anteil der oberen Nasenmuschel. Der Zugangsweg im Rahmen der endoskopischen, endonasal-transsphenoidalen Eingriffe erfordert ein gewisses chirurgisches Trauma im Bereich der anterioren Wand des Sinus sphenoidalis, des postosuperioren Septums, sowie dem medialen Anteil der oberen Nasenmuschel und hat somit auch eine mögliche Auswirkung auf das Riechepithel (125). Es scheint daher nicht verwunderlich, dass sich ein Mukosa-schonendes intraoperatives Vorgehen unter restriktivem Einsatz von Koagulationstechniken und minimalem chirurgischem Trauma durch zurückhaltende Gewebe- und Septumresektion positiv auf das olfaktorische Outcome auswirkt. In einer Vorgängerstudie von Charalampaki et al. wird auf eine Umstellung der intraoperativen Vorgehensweise im Studienverlauf hingewiesen. Während zu Studienbeginn eine ausgedehnte Koagulation der nasalen Mukosa im Bereich der oberen Nasenmuschel zum operativen Standard gehörte und eine Hyposmie bei etwa 12,7% der Probanden auftrat, wurde diese bei den übrigen 110 Probanden größtenteils unterlassen, sodass keine weiteren Fälle postoperativer Hyposmie eintraten (95).

Bei einem zufällig ausgewählten Patientenkollektiv muss statistisch von einer ca. 15% - 24,5%igen Hyposmie- und bis zu 5%igen Anosmieprävalenz ausgegangen werden (6, 7, 126). Die Prävalenz steigt regelhaft mit zunehmendem Alter der Bevölkerungsgruppen bei nachweislicher Degeneration des Riechkolbens und -epithels, sowie Volumenreduktion des Temporallappens; Männer sind generell häufiger betroffen als Frauen derselben Altersgruppe. Häufigste Ursachen einer

Riechminderung sind Schädel-Hirn-Traumata, infektiöse, inflammatorische oder allergische Erkrankungen des oberen Respirationstraktes und neurodegenerative Erkrankungen. Als Folge craniofacialer Operationen sind sie daher wesentlich seltener. In der Literatur werden sowohl transiente, als auch permanente Verläufe von Riechminderungen beschrieben, sodass repetitive Testungen mit demselben Testverfahren zur Verlaufskontrolle erforderlich sind (7, 10, 126). Als postoperative Komplikation endoskopischer Eingriffe sind sie sekundär Folge nasaler Obstruktion, postoperativer Verkrustung, mukosaler Ödembildung oder entzündlicher Veränderungen, die den physiologischen Luftfluss im Bereich der Riechrinne verändern. Deutlich seltener ist eine primäre, direkte Schädigung des olfaktorischen Neuroepithels durch den chirurgischen Eingriff (11, 127). Die Erklärung für eine postoperative Alteration rein im chirurgischen Vorgehen zu suchen, erscheint daher im Ansatz nicht ausreichend. Entscheidend für eine physiologische Funktion des Riechepithels ist ein ausreichender Luftstrom zu und innerhalb der Riechrinne. Vorgängerstudien sprechen dem Mikroklima im Bereich des Riechepithels hohe Bedeutung für die olfaktorische Wahrnehmungsfähigkeit zu. Veränderungen des postoperativen nasalen Luftflusses an der Riechrinne, im Speziellen durch Defekte des postosuperioren Nasenseptums, können sich sowohl negativ, als auch positiv auf dieses Mikroklima im Hinblick auf Temperatur und Feuchtigkeit im Bereich des olfaktorischen Neuroepithels auswirken (125).

Subjektive Störungen der olfaktorischen Kompetenz nach endoskopischen Eingriffen im Bereich der Schädelbasis werden in der Literatur regelhaft beschrieben. Eine feine Unterscheidung zwischen Hyp- und Anosmie ist dann naturgemäß nicht sicher möglich (122, 128, 129). Die folgende tabellarische Aufstellung zeigt einen Literaturüberblick zum olfaktorischen Outcome nach endoskopischen endonasal-transsphenoidalen Eingriffen im Bereich der Schädelbasis.

<b>Tab. 3</b> Hyposmie/Anosmie-Rate nach endoskopischer Schädelbasischirurgie							
<b>Studie</b>	<b>Studien- typ</b>	<b>Beobach- tungszeit- raum</b>	<b>Fall- zahl</b>	<b>Adenom- eigenschaften</b> makro. mikro		<b>Riechstörung</b>	<b>Anmerkung</b>
Petry et al., 2009 (122)	prospektiv		49	37 (75,5%)	12 (24,5%)	10 (20%)	Patienten- befragung

De Almeida et al., 2010 (128)	prospektiv	07/2006 - 06/2007	63			6 (9,5%)	Patienten- befragung
Charalampaki et al., 2009 (95)	retrospektiv	01/2004 - 06/2007	150	60 (40%)	74 (49,3%)	19 (12,7%)	Sniffin' Sticks
Gallagher et al., 2014 (129, 130)	retrospektiv	01/2007 - 12/2011	124			32 (26%) Anosmie: 11 (9%)	Patienten- befragung
Hart et al., 2010 (127)	prospektiv	10/2007 - 05/2009	50	76%	12%	64%	UPSIT
Rotenberg et al., 2011 (131)	prospektiv	12/2009 - 08/2010	17			15 (88%)	USPIT
Alobid et al., 2013 (132)	prospektiv	2009 - 2011	50	3 (6%)	23 (46%)	Anosmie: 6 (12%)	BAST-24 und VAS
Schreiber et al., 2019 (106)	prospektiv	07/2016 - 02/2017	29				UPSIT
Garzaro et al., 2018 (133)	retrospektiv	2012 - 2015	100				Sniffin' Sticks
Kuwata et al., 2019 (134)	retrospektiv		26			3 (12%)	T&T Olfactometer

In der Literatur existieren diverse Studien, die Auswirkungen auf das Riechvermögen beschreiben. Eine generelle Aussage lässt sich aufgrund heterogener Ergebnisse mit verbessertem, vermindertem und unverändertem Geruchsvermögen nicht treffen: Gemäß einer Studie von Rioja et al. können die Ergebnisse aus objektivierbaren Tests eine starke Differenz zur subjektiven Empfindung aufweisen. Die Verwendung einer visuellen Analogskala stellte sich zudem als sensitiveres Instrument zur Detektion subklinischer Riechstörungen heraus (135). Generell scheint das Auftreten einer postoperativen völligen Anosmie im ein- bis niedrigen zweistelligen Prozentbereich zu liegen, während zumindest transiente Hyposmie ein häufig zu beobachtendes Phänomen darstellt, wovon sich viele Patienten auch wieder erholen (127-129, 131). In einer systematischen Nachbefragung von De Almeida et al. gab lediglich ein Proband einen völligen Verlust der Riechleistung an (1,6%), während weitere fünf Studienteilnehmer (7,9%) über eine subjektive Reduktion der Riechleistung klagten.

Das Gros der Patienten (77% bzw. 88,9%) stellte subjektiv keine Veränderung fest. Lediglich eine Testperson berichtete über ein besseres Riechvermögen nach dem Eingriff (128). Deutlich höher liegt die postoperative Prävalenz subjektiver Riechstörungen mit 26% und Anosmie mit 9% bei Gallagher et al., wovon lediglich 16% nach acht Wochen über eine persistierende Einschränkung klagten (129, 130). Zu bemängeln ist jedoch, dass in beiden Studien keine objektivierbare Messung der Riechfunktion erfolgt. Es lässt sich daher keine abschließende Aussage im Hinblick auf die Vergleichbarkeit zur präoperativen Funktion oder vergleichenden Studien treffen (122, 128). Eine deutlich höhere Prävalenz ermittelten Hart und Rotenberg et al. durch repetitive Testung der Riechfunktion mittels UPSIT. Postoperativ konnte eine signifikante Reduktion des Riechvermögens bei 64% bzw. 88% der Probanden nachgewiesen werden (127, 131). Nach drei Monaten und mutmaßlicher Abheilung der Mukosa kehrten bei Hart et al. die Werte auf präoperatives Niveau zurück, sodass, trotz mutmaßlicher Resektion olfaktorischer Areale, kein signifikanter Unterschied mehr festzustellen war (127, 132). In einem italienischen Kollektiv von Schreiber et al. sank der Gesamtwert im UPSIT von präoperativ 28,3 postoperativ insignifikant auf 27,5 Punkte ab (106). Im Prävalenz-Mittelfeld liegt das Ergebnis der Arbeitsgruppe um Charalampaki et al. mit einer postoperativen Hyp-/Anosmierate von 12,7%. Lediglich 2% der Studienteilnehmer klagten über einen kompletten Verlust des Geruchsinns (95). Untersucht wurde eine zusammenhängendes Kollektiv nach endoskopisch transnasal-transsphenoidaler Resektion verschiedener Pathologien im Bereich der Schädelbasis an der neurochirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz. Hauptindikation zur operativen Therapie waren in 89,8% der Fälle Hypophysenadenome, gefolgt von Kraniopharyngeomen, Rathke Zysten und weiteren seltenen Pathologien. Sowohl die Auswahl des Patientenkollektivs im Hinblick auf ethnische Herkunft, Pathologie und chirurgischen Eingriff ähnelt als Vorgängerstudie dem Studienkollektiv zur vorliegenden Arbeit und ermöglicht daher eine optimale Vergleichbarkeit der Ergebnisse, die im Gegensatz zur Vorgängerstudie prospektiv und mittels objektivierbarer Messungen mit Hilfe des Sniffin' Sticks-Tests erhoben wurden. Auch bei Garzaro et al. fand eine Evaluation mittels Sniffin' Sticks-Test statt. Im Kollektiv mit sellären und parasellären Pathologien sank der präoperative Score von 28,16 auf zunächst 27,15 und nach sechs Monaten statistisch insignifikant auf 26,47 Punkte (133). Subjektive Selbsteinschätzung mittels VAS und Ergebnisse aus objektiven Messungen wurden bei Alobid et al. kombiniert. Selbsteinschätzung und

Messergebnis korrelierten signifikant miteinander, wobei die Ergebnisse der VAS-Skala sensitiver für Veränderungen waren im Vergleich zu objektivierbaren Messverfahren. Während im Riechtest mittels Barcelona-Smell-Test kein signifikanter Unterschied zwischen der prä- und postoperativen Untersuchung auftrat, waren die Ergebnisse anhand der VAS-Skala sehr wohl signifikant unterschiedlich und lassen eine subklinische Einschränkung des Riechvermögens vermuten (132). Auch Kim et al. konnten für die VAS-basierte Auswertung des Riechvermögens eine signifikante Verschlechterung nachweisen (136). Eine retrospektive Studie von Actor et al. untersuchte die Auswirkungen der mikroskopischen transsphenoidalen Operation auf die olfaktorische Funktion bei 96 Probanden mittels Sniffin' Sticks oder dem Züricher Geruchstest. Während im Gesamtkollektiv 49% eine Verbesserung des Riechvermögens erlebten, verschlechterte es sich bei 35% und blieb bei 16% unverändert. Besonders bei der Diagnose Akromegalie verschob sich das Verhältnis signifikant zugunsten einer verbesserten postoperativen Riechleistung (132, 137). Eine aktuelle Studie von Kuwata et al. konnte für ein kleines Kollektiv ein stabiles Riechvermögen für 88% der Probanden zeigen. Während bei der Hälfte der Studienteilnehmer sogar eine Verbesserung des Riechvermögens auftrat, kam es nur bei 12% zu einer Verschlechterung. Dabei gab es keinen Unterschied in den Subgruppen-Analysen bezüglich Geschlechtes, Alters, Tumorphistologie oder Operationsverlauf. Lediglich Teilnehmer nach Revisions-OP zeigten ein signifikant schlechteres rhinologisches Outcome (134).

## 2.5.3 Postoperative anatomische Alterationen der Nasenhöhlen

### 2.5.3.1 Postoperative Synechiebildung

Im Folgenden sollen verschiedene Studien im Hinblick auf das postoperative oronasale Outcome, im Speziellen zur Synechiebildung nach transssphenoidalen Eingriffen erläutert werden. Tab. 4 zeigt dazu einen Überblick über die aktuelle Studienlage.

Studie	Studientyp	Beobachtungszeitraum	Fallzahl	Adenomeigenschaften		Synechien
				makro.	mikro	
Petry et al., 2009 (122)	prospektiv		49	37 (75,5%)	12 (24,5%)	24 (48%)
Kilty et al., 2010 (138)	retrospektiv	2003 - 2006	135			12 (8,8%)
Schreiber et al., 2019 (106)	prospektiv	07/2016 - 02/2017	29			7 (24,14%)
Rioja et al., 2016 (135)	prospektiv	2009 - 2012	38			4 (11%)
Garzaro et al., 2019 (133)	retrospektiv	2012 - 2015	100			11 (11%)

Bei Petry et al. handelt es sich um eine Studie aus dem Jahr 2009 mit dem Ziel postoperative oronasale Spät komplikationen mindestens sechs Monate postoperativ zu beleuchten. 49 Patienten aus verschiedenen neurochirurgischen Kliniken wurden dafür prospektiv im Hinblick auf verschiedene Entitäten und Lebensqualität mittels Fragebögen und Untersuchung durch denselben Spezialisten evaluiert. Im Gegensatz zum Mainzer Patientenkollektiv wurden hier 92,8% der Adenome über einen sublabialen Zugang transssphenoidal endoskopisch operiert. Im Bezug auf makroskopische Veränderungen der Nase wurden die Patienten sowohl mittels anteriorer Rhinoskopie, sowie endonasaler Endoskopie nahevaluert. Aufgrund der tieferen Einsicht und flexibleren Optik konnten bei der Endoskopie deutlich mehr Alterationen detektiert werden. Bis zu 48% der Patienten zeigen postoperativ nasale Synechien, deren Lokalisation anatomisch jedoch nicht genau aufgeschlüsselt ist. Lediglich drei Patienten wurden rein endonasal operiert, hier liegt die Rate der

Synechien mit 67% statistisch insignifikant höher (122). Kilty und Schreiber et al. beschreiben in ihren Studien deutlich niedrigere postoperative Synechieraten nach einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten von 8,8% bzw. 24,1% (106, 138). Im Mittelfeld bewegt sich das Ergebnis in einer spanischen Studie von Rioja et al. mit ca. 11%. Patienten mit vorbekannten rhinologischen Auffälligkeiten, Voroperationen oder malignen Tumoren wurden nicht ins Kollektiv eingeschlossen. Die Studie verglich die Langzeitfolgen auf die nasale Funktion nach einem Jahr bei insgesamt 55 Patienten, die entweder traditionell endonasal endoskopisch unter Erhaltung der Integrität der mittleren Nasenmuschel (n=38) oder über einen erweiterten Zugangsweg unter Verwendung eines nasoseptalen Lappens zur Defektdeckung (n=17) therapiert wurden. Durch den technisch aufwendigeren Eingriff und die stärkere Manipulation im Bereich der Mukosa bei letzterem Verfahren kam es konsekutiv in mehr Fällen (ca. 20%) zu postoperativer Synechiebildung (135). Die Daten aus Garzaro et al. bestätigen die Vermutung, dass postoperative Synechien einem Heilungsprozess unterliegen. Nach sechs Monaten sank die Synechierate im Kollektiv von initial 11% auf lediglich 4% am Ende des Beobachtungszeitraums (133).

### 2.5.3.2 Postoperative Schleimhautverkrustungen

Die Abheilung der Nasenschleimhaut geht bekanntermaßen mit intermittierenden Veränderungen der Mukosa einher. Endoskopisches Korrelat dieser Heilungsprozesse sind endonasale Krusten. Verkrustungen gehören zu den häufigsten postoperativen nasalen Veränderungen nach endoskopischen Eingriffen an der Schädelbasis. De Almeida et al. weisen ihre Häufigkeit in einer prospektiven Studie mit bis zu 98% aus, die im Median nach ca. 100 Tagen ausgeheilt waren (128).

<b>Tab. 5</b> Krustenbildung nach endoskopischer transsphenoidaler Schädelbasischirurgie							
<b>Studie</b>	<b>Studien- typ</b>	<b>Beobachtungszeit- raum</b>	<b>Fall- zahl</b>	<b>Adenom- eigenschaften</b>		<b>Krusten- Bildung</b>	<b>Anmerkung</b>
				<b>makro.</b>	<b>mikro</b>		
Petry et al., 2009 (122)	prospektiv		49	37 (75,5%)	12 (24,5%)	12 (24%)	Endoskopie- Befund nach 6 Monaten
Kilty et al., 2010 (138)	retrospektiv	2003 - 2006	135			14 (10,4%)	

De Almeida et al., 2011(128)	prospektiv	07/2006 - 06/2007	63			62 (98,4%)	Endoskopie- Befund nach 1 Monat
Gallagher et al., 2014 (129, 130)	retrospektiv	01/2007 - 12/2011	124			53 (43%)	Patienten- befragung
Garzaro et al., 2018 (133)	retrospektiv	2012 - 2015	100			24 (24%)  5 (5%)	Endoskopie nach 3 Mon.  Endoskopie nach 6 Mon.

Für eine aufwendig angelegte Studie von De Almeida et al. aus 2010 wurden über ein Jahr lang Patienten mit unterschiedlichen Pathologien der Schädelbasis rekrutiert und im Hinblick auf sinonasale Komplikationen zunächst zweiwöchentlich und später monatlich für mindestens fünf Monate nachuntersucht. Alle Patienten wurden mittels endoskopischer Technik, jedoch über verschiedene Zugangswege, je nach Pathologie und anatomischer Verhältnisse, operiert. 36,5% der zugrundeliegenden Pathologien gingen auf Hypophysenadenome zurück, gefolgt von Meningeomen (11,1%). Mit 57,1% wurde der transselläre Zugang am häufigsten gewählt (128). Krustenbildung gehört in allen vorliegenden Studien zu den häufigsten Komplikationen nach transnasalen Eingriffen an der Schädelbasis (122, 128, 129, 133).

De Almeida et al. zeigt in einer frühen postoperativen Nachuntersuchung, dass nach einem Monat bei 98,4% der Probanden Krusten endoskopisch nachgewiesen werden konnten. Das Ausmaß der Verkrustung wurde nach einem Monat in vier Kategorien: keine, leichte, moderate und hochgradige Verkrustung, eingeteilt. Leichte oder moderate postoperative Verkrustungen fanden sich bei 50,8% bzw. 44,4% der Patienten. Eine vollständige Abheilung der Nasenschleimhaut ließ sich lediglich bei einem Probanden nachweisen, während 3,2% auch vier Wochen nach dem Eingriff noch schwere Verkrustungszustände präsentierten. Durch eine enge und ausführliche endoskopische Nachsorge konnte gezeigt werden, dass im Median nach 101 Tagen eine vollständige Ausheilung der nasalen Verkrustungen erfolgte (128). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine weitere Studie nach endoskopischer Evaluation. Nach durchschnittlich 16,3 Wochen konnten keine Verkrustungen mehr nachgewiesen werden (139). Die zunehmende Komplexität des chirurgischen Eingriffs scheint sich nachvollziehbar negativ auf Krustenbildung und deren Ausheilung, im Median dann

erst nach 105 Tagen bei komplexen Eingriffen, auszuwirken (128). Entsprechend konnten Petry et al. nach etwa sechs Monaten bei lediglich 24% der Studienteilnehmer endoskopisch persistierende Verkrustungen nachweisen, während bei Gallagher et al. bereits vier Wochen nach dem Eingriff über die Hälfte der Betroffenen anamnestisch krustenfrei waren. Nach zwei Monaten klagten lediglich 16% der Befragten über persistierende Verkrustungen (122, 129). Garzaro et al. wiesen einen fortschreitenden Heilungsprozess auch endoskopisch nach. Am Ende des Beobachtungszeitraums hatten lediglich 5% der Patienten persistierende Verkrustungen (133).

### 2.5.3.3 Postoperative Septumperforation und -deviation

**Tab. 6** Septumperforationsrate nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoïdaler Chirurgie

Studie	Studientyp	Beobachtungszeitraum	Fallzahl		Adenom-eigenschaften		Septumperforation	
			end.	mik.	makro.	mikro	end.	mik.
Petry et al., 2009 (122)	prospektiv		49		37 (75,5%)	12 (24,5%)	30 (61%)	
Dew et al., 1999 (140)	retrospektiv	1985-1995		135				7 (18%)
Feigenbaum et al. 1996 (141)	retrospektiv	01/1969-06/1984		409	176 (43%)	233 (57%)		8 (2%)
Frank et al., 2006 (99)	retrospektiv	1998-2004	381		294 (77%)	87 (23%)	0 (0%)	
Schreiber et al., 2019 (106)	prospektiv	07/2016-02/2017	29				3 (10,35%)	
Gao et al., 2014 (82)	Metaanalyse		175	193			2,1%	8,5%

Die Angaben zur intra- oder postoperative Septumperforation variieren mit 0% - 61% relativ stark (99, 106, 122, 140). Die Metaanalysen von Gao und Li et al. verglichen je sechs Studien hinsichtlich der Prävalenz postoperativer Septumperforationen nach endoskopischen und mikroskopischen Eingriffen. Bei lediglich 2,1% der Patienten konnte nach Endoskopie postoperativ eine Septumperforation nachgewiesen werden (82). In beiden Analysen war die Rate bei mikroskopisch assistierten Eingriffen signifikant höher (38, 82). Dew et al. konnten in ihrer Studie zum Outcome nach Mikroskopie eine noch höhere Rate an Septumperforationen nachweisen. In lediglich 2% der Patienten, vergleichbar mit den Resultaten von Feigenbaum et al., waren diese

symptomatisch (140, 141). Initial wurden 135 Patienten in die Studie eingeschlossen, leider kam es aufgrund diverser Ausschlusskriterien zu zahlreichen drop-outs. Für eine bessere intraoperative Übersicht wurde bei der untersuchten Serie in 14% der Fälle eine laterale Alatomie durchgeführt (140). Schreiber et al. konnten bei geringer Fallzahl mit einer follow-up-Rate von 83% in ca. 10% eine Septumperforation nachweisen (106). Mit 61% liegt die Rate in der Studie von Petry et al. deutlich über dem Erwartungshorizont und lässt sich nur schwer mit den Ergebnissen der Metaanalyse von Gao et al. vereinbaren (82, 122). Angaben zur postoperativen Septumdeviation sind eher selten, Kilty et al. beschreiben in ihrer Studie bei 3,7% der Patienten postoperative Septumdeviationen (106, 138).

## 2.5.4 Chronische Sinusitis

Tab. 7 Sinusitisrate nach endonasal-endoskopischer und -mikroskopischer Schädelbasischirurgie								
Studie	Studien- typ	Beobachtungs- zeitraum	Fallzahl		Adenom- eigenschaften		Postoperative Sinusitis	
			end.	mik.	makro.	mikro	end.	mik.
Gondim et al., 2011 (114)	retrospektiv	1998-2009	301		248 (82,4%)	53 (17,6%)	5 (1,66%)	
Frank et al., 2006 (99)	retrospektiv	1998-2004	381		294 (77%)	87 (23%)	0 (0%)	
Feigenbaum et al. 1996 (141)	retrospektiv	01/1969 - 06/1984		409	176 (43%)	233 (57%)		12 (3%)
Charalampaki et al., 2009 (95)	retrospektiv	01/2004 - 06/2007	150		60 (40%)	74 (49,3%)	3 (2%)	
Lu et al., 2009 (142)	retrospektiv	12/2002 - 09/2007	323				20 (6,2%)	
Yan et al., 2010 (143)	retrospektiv		187				12 (6,4%)	

Postoperative Sinusitis kann die Lebensqualität des Patienten durch kontinuierlichen nasalen Ausfluss, frontales Druckgefühl und Kopfschmerz, sowie visuellen Einschränkungen massiv beeinträchtigen. Zudem ist eine Fortleitung des entzündlichen Prozesses durch den postoperativen Defekt der meningealen Barriere

ins zentrale Nervensystem durchaus denkbar. Durch Blockade der Ostien und eingeschränkter mukoziliärer Clearance, kommt es pathogenetisch zu einem Sekretstau mit sekundärer bakterieller Superinfektion. Klinisch werden Sinusitiden anhand der Symptompersistenz in akut, bis zu vier Wochen, subakut, bis 12 Wochen, und darüber hinaus als chronisch eingestuft (142). In der Literatur zeigt sich eine große Spannweite, was deren Inzidenz nach endonasal-endoskopischen Eingriffen angeht. Lediglich 1,66% der Patienten bei Gondim et al. waren bei Sinusitis mit frontal betontem Kopfschmerz und Fieber symptomatisch, während bei Lu und Yan et al. ca. 6% des Kollektivs betroffen waren (114, 142, 143). Am häufigsten handelt sich um Sphenoiditiden, gefolgt von ethmoidalen und maxillären Sinusitiden (143). Auch Charalampaki et al. kommen nach Evaluation postoperativer MRTs zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei ca. 2% der Patienten korrelierten Symptome wie Kopfschmerz, Schwindel und Fieber prolongiert über zwei Monate mit dem radiologischen Befund einer sphenoidalen Sinusitis (95). Alle Patienten konnten erfolgreich medikamentös therapiert werden (95, 114). Bei Lu et al. benötigte ein Drittel der Betroffenen eine chirurgische Intervention zur Therapie einer refraktären Sinusitis. Nach sechs Monaten korrelierte in allen Fällen die subjektive Besserung der Symptomatik mit unauffälligen radiologischen Befunden (142). Mehrere Autoren sehen in der großzügigen intra-operativen Erweiterung der natürlichen Ostien eine Protektion vor Sekretstau und bakterieller Superinfektion (90, 99, 114, 142). Die Umstellung der Standardprozedur auf eine großzügigere Erweiterung der sphenoidalen Öffnung, sowie ausgedehntere postoperative Nasenpflege durch einen Spezialisten führte bei Lu et al. zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz postoperativer Sinusitiden und ermöglicht nachweislich eine höhere Tumorresektionsrate (142). Unterstützend empfehlen Gondim et al. die Menge an Füllmaterial, und somit möglichen Nährboden für Bakterien, zum postoperativen Verschluss der Schädelbasis auf ein Minimum zu reduzieren (114).

## 2.5.5 Nasenatmungsbehinderung und Rhinomanometrie

Studie	Studien-typ	Beobach- tungszeit- raum	Fallzahl	Adenom- eigenschaften		Symptomatische Obstruktion	Anmerkung
				makro.	mikro		
Petry et al., 2009 (122)	prospektiv		49	37 (75,5%)	12 (24,5%)	12 (24%)	Patienten- befragung
De Almeida et al., 2010 (128)	prospektiv	07/2006 - 06/2007	63			3 (4,8%)	Patienten- befragung
Gallagher et al., 2014 (129, 130)	retrospektiv	01/2007 - 12/2011	124			59 (48%)	Patienten- befragung

Anatomische Veränderungen der Nasenhöhle können den Atemwegswiderstand und damit auch die Nasenatmung beeinflussen. Nicht verwunderlich scheint es daher, dass nasale Obstruktion zu den häufigsten Beschwerden nach endoskopisch transnasalen Eingriffen gehören. In repräsentativen Befragungen geben 4,8% - 48% der mittels Fragebogen evaluierten Patienten bei De Almeida, Gallagher und Petry et al. eine obstruktive Veränderung der Nase an (122, 128, 129). Rhinologisch lassen sich jedoch bei Petry et al. nur in 2% eine Stenosierung des Naseneingangs, sowie in 8% eine Veränderung des mittleren Nasengangs verifizieren (122). Auch De Almeida et al. konstatieren, dass das subjektive Empfinden nicht zwingend mit einem endoskopischen Korrelat assoziierbar ist (128).

Studie	Studien- typ	Beobachtungs- zeitraum	Fall- zahl	Adenom- eigenschaften		Rhinomanometrische Messung	
				makro.	mikro	präop.	postop.
Jalessi et al., 2016 (144)	prospektiv	03/2012 - 10/2013	43	34 (79,1%)	9 (20,9%)	Flow: einseitig 285,7 ml/s	295,1 ml/s
						Resistance: 0,31 sPa/ml	0,29 sPa/ml

Schlüter et al., 2016 (145)	retrospektiv	2012 - 2014	49			Flow beidseitig:	Mit Splint: 832,6 ml/s  Ohne Splint: 714,0 ml/s
Schreiber et al., 2019 (106)	prospektiv	07/2016 - 02/2017	29			Flow: beidseitig 433,6 ml/s	728,7 ml/s
Garzaro et al., 2018 (133)	retrospektiv	2012 - 2015	100			Total Resistance Inspiration:	
						Präop: 0,63 sPa/ml	3 Monate: 0,62 sPa/ml  6 Monate: 0,51 sPa/ml

Eine objektivierbare Messung des nasalen Atemwegswiderstands kann durch die anteriore Rhinomanometrie erfolgen. Der Luftstrom durch die Nase wird hierbei hinsichtlich des Volumens und Strömungswiderstands analysiert. Jalessi et al. untersuchten ein ausgewähltes Patientenkollektiv rhinomanometrisch vor und nach endoskopisch transsphenoidalen Eingriffen an der Hypophyse. Präoperativ zeigten sich signifikant höhere Mittelwerte bezüglich des Flussvolumens und niedrigere Atemwegswiderstände im Vergleich zu einer frühen postoperativen Kontrolle vier Wochen postinterventionell (Mittelwerte präoperativ vs. postoperativ: 285,7 ml/s vs. 219,27 ml/s und 0,31 sPa/ml vs. 0,46 sPa/ml). Nach Abschluss des Heilungsprozesses zeigte sich in der Abschlusskontrolle nach drei Monaten eine Rückkehr zur präoperativen Baseline ohne statistisch signifikanten Unterschied (144). Einen ähnlichen klinischen Verlauf konnten auch Garzaro et al. in einer größeren Studie mit 100 Probanden, die mittels 3-D-Endoskop operiert wurden, zeigen. Anhand der Lokalisation wurde das Kollektiv in Gruppen mit sellärer und parasellärer, sowie mit clivalen Pathologien aufgeteilt. Tabellarisch werden oben nur die Ergebnisse der ersten Gruppe aufgeführt. Als primärer Parameter diente jedoch nicht der nasale Luftfluss, sondern der gemessene Widerstand. Postoperativ gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zur präoperativen Untersuchung. Eine Unteranalyse nach drei Monaten konnte jedoch zeigen, dass sich postoperative Verkrustungen signifikant negativ auf die Nasenatmungsfähigkeit auswirkten. Nach Abheilung der Krusten in der Abschlussuntersuchung nach sechs Monaten war kein signifikanter Unterschied mehr

nachzuweisen (133). Im Gegensatz konnten Schreiber et al. einen statistisch signifikanten postoperativen Anstieg des Flussvolumens, sowohl für die Inspiration als auch die Expiration nachweisen. In der Studie wurden, im Gegensatz zur Vergleichsstudie von Jalessi et al. auch Probanden mit schwerer Septumdeviation eingeschlossen. Sofern es für den Zugangsweg erforderlich war, wurde diese intraoperativ korrigiert. Postoperativ zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Probanden mit und ohne intraoperativer Septumplastik (106).

Eine mögliche Maßnahme zur Reduktion postoperative Nasenatmungsbehinderung ist die postoperative Versorgung der Patienten mit endonasalen Splints für ca. 10d. Die Auswertung ergab eine signifikante Verbesserung des endonasalen Luftstroms für die linke Nasenhöhle durch Splint-Einlage (422,5 vs. 320,1 ml/s,  $p=0,039$ ), jedoch nicht für die Gesamtnase ( $p=0,226$ ) (145).

## 2.5.6 Chronischer Nasenausfluss

Eine weitere häufige postoperative sinonasale Komplikation stellt prolongierter Nasenausfluss dar. In der prospektiven Studie von De Almeida et al. klagte nahezu jeder zweite Proband (46%) über moderaten oder starken Nasenausfluss in der Nachbefragung nach einem Monat (128). Gallagher et al. machten in ihrer telefonischen Befragung ähnliche Erfahrungen. Hier berichtete mehr als jeder zweite Patient (57%) von postoperativ persistierendem Nasenausfluss.

## 2.6 Perioperative allgemeine und sinonasale Lebensqualität

Studie	Studientyp	Studienzeitraum	Fallzahl	Score	Score	Test
				präoperativ	postoperativ	
Schreiber et al., 2019 (106)	prospektiv	07/2016	29	24,0	15,1	SNOT-22
		- 02/2017		7,5	4,0	ASK-12
Wang et al., 2011 (146)	prospektiv		88	10,4	Monat 3-6: 12,9 Monat >6: 10,3	GNPI
Zimmer et al., 2014 (147)	prospektiv	10/2010	39	23,4	Monat 1: 27,6	SNOT-22
		- 11/2011			Monat 3: 16,2	

Wu et al., 2018 (148)	prospektiv	01/2012 - 06/2016	45	27,1	Monat 1: 40,5  Monat 2-4: 25,9  Monat >5: 24,6	SNOT-22
Jalessi et al., 2016 (144)	prospektiv	03/2012 - 10/2013	43	18,79	Monat 1: 25,47  Monat 3: 15,08	SNOT-22

Eine prospektive, italienische Studie von Schreiber et al. untersuchte 34 Patienten hinsichtlich des sinonasalen Outcomes nach endonasaler endoskopischer Resektion intra- oder parasellärer Prozesse. Hypophysenadenome waren mit 86,2% mit Abstand die häufigste ursächliche Pathologie, gefolgt von Rathke Zysten (10,4%) und Meningeomen mit 3,4%. Für beide angewandten Tests konnte eine Verbesserung der sinonasalen Lebensqualität gezeigt werden, für beide Verfahren jedoch ohne abschließende statistische Signifikanz (106). In einer frühen postoperativen Untersuchung von Zimmer und Wang et al. waren insignifikante Verschlechterungen im SNOT-22, bzw. GNPI-Score zu beobachten, welche im Verlauf bei Zimmer et al. in eine signifikante Verbesserung der sinonasalen Lebensqualität umschlug. Wang et al. konnten bei Abschluss des Beobachtungszeitraumes keine signifikante Differenz zur präoperativen Untersuchung feststellen. Während sich im Heilungsprozess zunächst physiologische Effekte wie Schleimhautödembildung und postoperative Verkrustungen negativ auf die primäre Funktionalität auswirken, scheinen diese Effekte im Gesamtscore durch eine gesteigerte emotionale Zufriedenheit ausgeglichen zu werden (146, 147). Bei Betrachtung der Lebensqualität zu verschiedenen Zeitpunkten postoperativ stellten Wu et al. früh postoperativ einen statistisch signifikanten Anstieg des Score-Mittelwerts im Vergleich zur präoperativen Untersuchung, welcher sich jedoch mit fortschreitendem Heilungsprozess dem Ursprungswert annäherte und über den Kontrollzeitraum stabil blieb. Auslösende Pathologie, Ausmaß der Intervention, sowie das Auftreten intraoperativer Komplikationen wie Liquorfluss wirkten sich nicht negativ auf den SNOT-22-Score aus (148). Im Gegensatz zu den bereits angesprochenen Studien konnten Jalessi et al. trotz ähnlicher Verläufe für keinen der angegebenen Untersuchungszeitpunkte einen signifikanten Unterschied zum präoperativen Score feststellen (144). Eine ausführliche Analyse der sinonasalen Lebensqualität nach endoskopisch-endonasaler Schädelbasischirurgie bietet eine aktuelle Metaanalyse der Forschungsgruppe um

Bhenswala et al. Insgesamt wurden in 19 Studien die Ergebnisse von 1025 Probanden statistisch ausgewertet. Die Arbeit bestätigt im Allgemeinen die Ergebnisse der oben genannten Einzelstudien mit einer deutlichen Verschlechterung des SNOT-22-Scores im frühen postoperativen Intervall bis vier Wochen postinterventionell mit einer signifikanten Steigerung der Lebensqualität mit zunehmendem Heilungsprozess. Eine differenziertere Betrachtung der Daten unterteilt anhand des präoperativen Scores in asymptomatische und symptomatische Probanden konnte belegen, dass besonders beeinträchtigte Patienten postoperativ auch besonders profitieren. Eine klinisch relevante Verbesserung der sinonasalen Lebensqualität ist den Autoren zufolge jedoch erst nach einer langen Beobachtungsdauer von 52-96 Wochen zu erwarten (149).

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Studienkollektiv und Stichprobe**

Für die prospektive Untersuchung wurde ein zusammenhängendes Studienkollektiv von 82 Patienten der Neurochirurgischen Klinik der Mainzer Universitätsmedizin mit Pathologien im Bereich der sellären Region, die mittels endoskopisch transnasal-transsphenoidaler Technik zugänglich waren, ab September 2016 bis Februar 2018 eingeschlossen. Alle Studienteilnehmer waren zum Untersuchungszeitpunkt volljährig und gaben ihre freiwillige Zusage zur Teilnahme an der Studie. Aufgrund des Studiendesigns mit umfangreicher präoperativer Untersuchung wurden keine notfallmäßig behandelten Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Bezüglich der auslösenden Pathologie oder Voroperationen gab es keine zusätzlichen Ausschlusskriterien, sodass auch Reoperationen bei Adenompersistenz oder -rekurrenz, sowie Patienten, die sich bereits einem nasalen Eingriff bei Polyposis nasi, Nasenatmungsbehinderung, etwa durch Muschelhyperplasie oder Septumdeviation, oder chronischer Sinusitis unterzogen, ebenfalls in die Studie miteinbezogen wurden. Die Teilnehmer wurden im Rahmen der OP-Vorbereitung umfänglich rhinologisch mittels Sniffin' Sticks-Riechtest, akustischer Rhinometrie, Rhinomanometrie, nasaler Endoskopie und dem SNOT-20 Fragebögen zur sinonasalen Lebensqualität untersucht. Postoperativ fand eine Neubewertung mittels SNOT-20 noch unmittelbar während des stationären Aufenthalts statt. Eine umfangreiche rhinologische Nachtestung fand im Rahmen der neurochirurgischen Nachsorge analog zur primären Datenerhebung mindestens sechs Monate nach dem Eingriff statt und war im August 2018 abgeschlossen. Initial wurden 82 Probanden in die Studie eingeschlossen, während lediglich 75 Teilnehmer die Studie durch die ausführliche Nachuntersuchung beendeten. Hauptgrund für das unvollständige Follow-up bei 7 Probanden war das Nichterscheinen zur vereinbarten Kontrolluntersuchung. Keiner der eingeschlossenen Probanden verstarb noch während des Studienzeitraums. Die rhinologische Testung erfolgte durch ein erfahrenes, unabhängiges Team der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universitätsmedizin Mainz, während die chirurgische Intervention stets unter Leitung des Studienleiters und Oberarztes der neurochirurgischen Klinik, Dr. med. Jens Conrad, erfolgte. Für die Durchführung der vorliegenden Studie liegt ein positives Ethikvotum seitens der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz

vor. Im Vorfeld wurden alle Probanden ausführlich über die Studie aufgeklärt und willigten schriftlich zur unentgeltlichen Teilnahme ein.

## **3.2 Fälle und Methodik**

### **3.2.1 Datenerfassung und Auswertung**

Die Daten wurden prospektiv erhoben. Zur Datenerhebung wurden der SNOT-20 GAV-Fragebogen, standardisierte Formulare zur Erhebung von Endoskopiebefunden, sowie zur unmittelbaren postoperativen Auswertung des Eingriffs durch den Chirurgen, sowie Ambulanz- und Nachsorgeberichte der neurochirurgischen Ambulanz herangezogen. Funktionelle Untersuchungen wie Sniffin' Sticks-Test, akustische Rhinometrie und Rhinomanometrie fanden am Tag der operativen Vorbereitung erstmalig und erneut im Follow-up nach sechs Monaten an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universitätsmedizin Mainz statt. Die tabellarische Aufarbeitung und statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 23 V5 unter Mitbetreuung durch das Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz (IMBEI). Die prä- und postoperativ erhobenen metrischen Daten der Riechleistung, Nasenatmung und Lebensqualität wurden einer Analyse anhand der Konfidenzintervalle auf non-inferiority unterzogen. Dafür wurden im Vorfeld nach aktueller Literatur Äquivalenz-, bzw. Irrelevanzbereiche  $\Delta$  festgelegt. Für die Analyse wurde ein Konfidenzintervall von 95% angestrebt und auf eine statistisch signifikante, sowie klinisch relevante Unterlegenheit untersucht. Die Nullhypothese, also die Annahme, dass kein relevanter Unterschied besteht, wurde verworfen, sofern das Konfidenzintervall des jeweiligen Mittelwertes nicht vollständig im Äquivalenzbereich lag. Für eine Unteranalyse bezüglich der Hyp-/Anosmie-Rate, sowie Synechien wurde der nicht parametrische Test für verbundene Stichproben nach Wilcoxon angewandt. Die Korrelation metrischer Variablen wurde nach Pearson, zwischen nominal und metrischen mittels Eta-Koeffizient und zwischen ordinalen und metrischen Variablen nach Spearman bestimmt.

Für stetige Variablen erfolgte eine deskriptive Auswertung anhand der gängigen Parameter.

### **3.2.2 Daten**

Es erfolgte die standardmäßige Erfassung allgemeiner Patientendaten wie Alter, Geschlecht und Operationszeitpunkt. Daneben wurden allgemeine Daten zur Histologie, Tumorlokalisation, Operationstechnik, prä- und postoperativer Symptomatik und endokrinologischen Funktion, Sinus cavernosus Invasion, sowie intra- und postoperativen Komplikationen gesammelt. Im Anhang finden sich zudem Abdrucke der verwendeten Frage- und Erfassungsbögen (SNOT-20-GAV, Endoskopiebogen).

### **3.2.3 Tumorklassifikation – Einteilung der Pathologien**

Die Tumore wurden anhand ihrer Histologie und Immunhistochemie in Nullzelladenome, corticotrope, somatotrope, thyreotrope und Prolaktinome eingeteilt. Nach Tumorausdehnung fand eine Unterscheidung in Mikroadenom (< 1cm), Makroadenom ( $\geq$  1cm) und Giant-Adenom ( $\geq$  4cm) statt. Die Tumurlage wurde nach intrasellär, suprasellär, infraselär, intra- und suprasellär, intra-, supra- und parasellär, sowie intra- und parasellär mit Angabe einer etwaigen Sinus cavernosus Invasion klassifiziert.

### **3.2.4 Symptommanifestation**

Bei der Erstvorstellung in der neurochirurgischen Ambulanz wurden Angaben zur Symptommanifestation erfasst. Auswählbare Kategorien waren: Sehstörungen, cushingoider Habitus, Akromegalie, Libidoverlust, Hypogonadismus, Oligo-/Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Kopfschmerzen, Schwindel, sonstige. Radiologische Korrelate ohne spezifische Symptomatik wurden als Zufallsbefunde bewertet.

### **3.2.5 Resttumor oder GTR**

Postoperativ wurde der Operationserfolg in vier Kategorien eingeteilt: GTR, Tumorrest, Rezidiv und residuelles Füllmaterial. Die Auswertung zu Residuen erfolgte mittels intraoperativer Dokumentation und zudem über die Ambulanzdokumentation externer MRT-Befunde bei Vorstellung im halbjährlichen Intervall zur besseren Abgrenzung von Tumor-, Füllmaterial und Narbengewebe.

### **3.2.6 Operationstechnik und perioperative Komplikationen**

Erfasst wurden relevante Angaben zum Zugangsweg (mono- vs. binostril), Koagulation der A. sphenopalatina (uni- bzw. bilateral mit Seitenangabe), Sellarekonstruktion, sowie Tamponadeneinlage. Postoperativ wurden zudem bildgebende Verfahren im Hinblick auf das Ausmaß der Septumresektion ausgewertet. Daten bezüglich relevanter eingriffsbezogener Komplikationen wie postoperativem Diabetes insipidus, Liquorleckage und hormonelle Dysfunktion wurden anhand der stationären Dokumentation, sowie Arztbriefen im Rahmen der ambulanten Nachsorge erhoben und deskriptiv ausgewertet.

### **3.2.7 Nasale Funktionstests**

#### **3.2.7.1 Riechvermögen - Sniffin' Sticks-Test**

Erfasst wurde die präoperative Riechfunktion der Probanden am Tag der Vorbereitung, sowie im Kontrollintervall nach sechs Monaten. Erfasst wurden die jeweiligen Werte der globalen Riechfunktion TDI (Threshold-Discrimination-Identification-Score), sowie der jeweiligen Einzelkategorien.

#### **3.2.7.2 Akustische Rhinometrie**

Die akustische Rhinometrie diente der prä- und postoperativen Detektion anatomischer Auffälligkeiten im Bereich der Nase. Die postoperative Erhebung fand im Rahmen der halbjährlichen Nachsorgeuntersuchung statt. Regelmäßig wurde der MCA-1-Wert bestimmt. Die konsequente Ermittlung eines MCA-2-Werts war technisch nicht immer möglich. Durch einen reparaturbedingten Verlust der Apparatur, können die Daten nur lückenhaft zur Auswertung kommen.

#### **3.2.7.3 Rhinomanometrie**

Es handelt sich hierbei um ein Verfahren zur Messung des nasalen Luftflusses in ml/s sowie der nasalen Obstruktion in sPa/ml. Für die Auswertung wurden die Angaben zum Gesamtfluss und Gesamtwiderstand prä- und nach Ablauf eines halben Jahres postoperativ herangezogen. Als sekundärer Endpunkt der Studie wurde vorwiegend

der inspiratorische Luftfluss gemessen, zusätzlich erfolgte eine Betrachtung der expiratorischen Flussverhältnisse, sowie der Flusswiderstände.

### **3.2.8 Lebensqualität - SNOT-20-GAV**

Der SNOT-20-GAV ist eine ins Deutsche übersetzte und leicht angepasste Version des angloamerikanischen Lebensqualitäts-Fragebogens zum sinonasalen Outcome nach Eingriffen aufgrund chronischer Sinusitis. Eine Auswertung des Fragebogens fand hinsichtlich des Gesamtscores, sowie der Subscores zu den „primär nasalen Symptomen“ (PNS), „sekundär rhinogenen Symptomen“ (SRS) und der „allgemeinen Lebensqualität“ (ALQ) zu drei Zeitpunkten: präoperativ, früh postoperativ und im Kontrollintervall nach sechs Monaten statt.

## **3.3 Material und Testbeschreibung**

### **3.3.1 Olfaktometrie mittels Sniffin' Sticks-Test**

Alle eingeschlossenen Patienten wurden präoperativ im Rahmen der operativen Vorbereitung und postoperativ im Kontrollintervall nach sechs Monaten im Hinblick auf das Riechvermögen mittels Sniffin' Sticks-Test (Burghardt, Wedel, Germany) untersucht. Aufgrund des langen Studienzeitraums wurde die Test-Batterie mehrmals ausgetauscht, um einem möglichen Intensitätsverlust vorzubeugen und eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Der Test erfordert die dauerhafte Aufmerksamkeit und Kooperation des Patienten. Dem vorliegenden Studienkollektiv wurden die Riechproben bei verbundenen Augen zum Ausschalten der visuellen Kontrolle binostril angeboten, eine seitengetrennte Testung fand nicht statt. Zwischen den Subtests wurde eine Pause von ca. 5 min. eingehalten.

Der Sniffin' Sticks Test (Burghardt, Wedel, Germany) ist ein europaweit standardisiertes und anerkanntes Instrument zur Objektivierung des Riechvermögens, der erstmals 1997 von Hummel vorgestellt wurde. Die Testbatterie besteht aus insgesamt 112 mit 4ml in Propylen-Glycol gelöstem Duftstoff benetzten Stiften für einen Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest. Jeder Stift wird dem Patienten einmalig für ca. 3-4 sec. in 2 cm Entfernung zur Nasenöffnung präsentiert

(126, 150). Für den dreiteiligen Sniffin' Sticks-Test wurden bekannte Düfte ausgewählt, die von mindestens 75% eines gesunden Patientenkollektivs richtig benannt, bzw. richtig unterschieden werden konnten (150). Im Vergleich zu ähnlichen etablierten Test, wie dem „University of Pennsylvania Smell Identification Test“, zeigt der Sniffin' Sticks-Test eine Ergebniskorrelation bei Paralleltestung von  $r=0,91$  und stellt damit eine adäquate Alternative dar (151). In Studien werden Spezifität und Sensitivität mit ca. 84% bei hoher Test-Retest-Reliabilität angegeben. Der Korrelations-Koeffizient für Test und Retest liegt je nach Subtest zwischen 0,54 und 0,73 und belegt damit die Konsistenz und Vergleichbarkeit in der klinischen Testung mittels Sniffin' Sticks (126, 150, 152). Der dreiteilige Test kann, wie bei der vorliegenden Kohorte, vollständig oder als alleiniger Identifikationstest durchgeführt werden. Das Riechvermögen ist in der Bevölkerung generell normalverteilt, wohingegen es jedoch geschlechts- und altersbedingte Unterschiede gibt. Männer und Probanden über 55 Jahre schneiden signifikant schlechter ab als Frauen und generell jüngere Patienten. Ethnischer Hintergrund, klimatische Verhältnisse und kulturelle Prägung müssen bei der Testauswahl beachtet werden, sodass verschiedene Testversionen mit unterschiedlicher Duftausstattung, sowie eine stärker kontrastierte Testversion für Patienten mit bekannter Hyposmie, entwickelt wurden (6, 8, 10).

Für den Schwellen- und Identifikationstest existieren geschlechts- und altersspezifische Normwerte, Hummel et al. geben auch für den Diskriminationstest eine negative Korrelation mit dem Patientenalter an (150, 152). In großen Kollektiven gelten Testergebnisse über der 10. Perzentile als Normosmie (151, 152). Der Diskriminations- und Identifikationstest basieren auf dem forced-choice-Prinzip. Auch bei völliger Anosmie muss eine zufällige Auswahl getroffen werden, sodass auch zufällige Richtig-Antworten möglich sind. Anhand einer binominalen Verteilungsgleichung kann bei einer Wahrscheinlichkeit von 5% die maximale Anzahl rein zufälliger Richtig-Antworten berechnet werden. Sie liegt für die Identifikation bei sieben und für die Diskrimination bei acht richtigen Zufallstreffern, sodass bei Unterschreiten dieser Grenzwerte von einer konsistenten Anosmie ausgegangen werden muss (126, 151). Als Cut-off zwischen Hyp- und Anosmie gilt daher ein Wert von über 16 Punkten (126). Aufgrund der geringen Fallzahl wurde die vorliegende Studienkohorte nach den allgemeingültigen Grenzwerten für funktionelle Anosmie ( $TDI < 16,5$ ), Hyposmie ( $TDI 17-30,5$ ) und Normosmie ( $TDI >30,5$ ) eingestuft (152).

Der Schwellentest besteht aus 16 Triplets absteigender Konzentration des Duftstoffs n-Butanol oder 2-Phenylethanol in je einem Stift der Gruppe. Zur Testevaluation verglichen Hummel et al. ihre Testreihe mit n-Butanol mit einer vergleichbaren Testreihe des Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC). Die ermittelten Schwellenwerte waren bei den Testreihen vergleichbar. Ein Verdünnungsreihe mit einem Mischungsverhältnis von 1:2, beginnend mit einer unverdünnten 4%-n-Butanol-Lösung, zeigte eine besonders hohe Sensitivität zur Identifikation geringgradiger Riechminderungen (150, 151). Nach Präsentation des höchstkonzentrierten Index- und der geruchlosen Kontrollstifte in zufälliger Reihenfolge, sollte der Patient den duftbenetzten Stift benennen. Der Test wurde daraufhin mit der niedrigsten Konzentration begonnen und sukzessive fortgesetzt, bis das erste Triplet korrekt identifiziert wurde. Zur Vermeidung unnötiger Geruchsbelastung und Reduktion der Testdauer wird zunächst nur jedes zweite Triplet präsentiert. Sobald ein Triplet wiederholt korrekt erkannt wurde (1. Wendepunkt), wurde der Test mit der nächstschwierigeren Stufe fortgesetzt, bis dem Patienten ein Fehler unterlief (2. Wendepunkt). Im Verlauf wurde nun erneut die nächsthöhere Konzentration untersucht bis ein Triplet wiederholt korrekt identifiziert wurde (3. Wendepunkt), um den Test dann mit der niedrigeren Konzentration fortzusetzen. Der Mittelwert aus den letzten vier aus insgesamt sieben Wendepunkten ergibt den Schwellenwert. Per Definition liegt der niedrigste zu erreichende Score bei 1 (10, 150, 152).

Im Diskriminationstest wurden den Patienten erneut 16 Triplets, zwei Stifte mit identischem überschwelligem Duft und der Indexstift mit abweichendem Duft präsentiert (151). Zwischen den Triplets wurde ein ausreichendes Zeitintervall eingehalten, um Geruchsneutralität zu gewährleisten. Für jeden korrekt erkannten Indexduft wird ein Punkt vergeben, sodass maximal ein Score von 16 möglich ist (10, 151, 152). Die Unterscheidung erfolgt lediglich aufgrund der Geruchsqualität, nicht nach -intensität. Bei der Testentwicklung wurden daher nur Triplets mit einem maximalen mittleren Intensitätsunterschied von 25% bei einer Trefferquote von mind. 75% zugelassen (150).

Der Identifikationstest wird sowohl als Screeningtest in einer Kurzversion als SIT-12, als auch in einer Vollversion als SIT-16 in der ausführlichen Sniffin' Sticks-TDI-Testbatterie vertrieben. Für die Untersuchung wurde die Augenbinde entfernt und dem

Patienten nacheinander 16 Stifte mit verschiedenen überschwelligen Düften mit einem in Kontrollstudien festgelegten Vertrautheitsindex von >89% präsentiert. Die zu identifizierenden Düfte wurden in der Entwicklung zuvor mit Hilfe eines gesunden Kollektivs im Hinblick auf gute Identifizierbarkeit, ausreichende Intensität, sowie eine angenehme Duftnote ausgewählt und mussten im Kontrollkollektiv zu 75% - 80% richtig identifiziert werden (10, 150). Aus jeweils vier Piktogrammen und verbaler Präsentation sollte der passende Duft nach dem forced-choice-Prinzip richtig ausgewählt werden, sodass maximal ein Summen-Score von 16 möglich ist. Ein ausreichender Zeitabstand zwischen den Proben wirkt einer Desensitivierung entgegen (10, 152). Die Definition des Äquivalenz- bzw. Irrelevanzbereichs wurde einer Studie zur klinischen Signifikanz olfaktorischer Testung mittels Sniffin' Sticks von Gudziol et al. aus dem Jahr 2006 angelehnt. Durch logistische Regression subjektiver Veränderungen des Riechvermögens mit Ergebnissen der systematischen olfaktorischen Testung wurden Grenzwerte festgelegt, die eine gerade noch klinisch irrelevante Veränderung des Scores definieren. Dieser liegt für den TDI bei +/- 5,5 Punkten, für die Subtests Schellenwert bei +/- 2,5 Punkten, sowie Diskrimination und Identifikation bei jeweils +/-3 Punkten (153).

### **3.3.2 Nasenatmungsfähigkeit - anteriore Rhinomanometrie**

Die anteriore Rhinomanometrie dient der simultanen Bestimmung der nasalen inspiratorischen, sowie expiratorischen Luftflüsse und transnasalen Druckverhältnissen zwischen der anterioren und posterioren Nasenhöhle. Sie gilt bis dato als objektivster Test zur Beurteilung nasaler Obstruktionen (144, 154). Die Messung wurde mittels Rhino-Base-Untereinheit des Rhino-Sys, Happersberger otoprnt GmbH, Hohenstein/Germany durchgeführt. Unter Verwendung des allgemeinen Referenzdrucks von 150 Pa wurde eine seitengetrennte Messung im Ruhezustand, ohne diagnostische Abschwellung und bei geschlossenem Mund durchgeführt. Durch Addition der Einzelwerte wird der Wert für die Gesamtnase bestimmt. Zusätzlich werden inspiratorische und expiratorische Atemwegswiderstände angegeben. Die Studienergebnisse wurden mit den allgemeingültigen Standardwerten für Erwachsene der Rhinometrie nach Maranta et al. verglichen. Dabei gilt ein Wert für die Gesamtnase über 700 ml/s (> 350 ml/s bei seitengetrennter Betrachtung) als physiologisch. Zwischen 550 und 700 ml/s (275 – 300 ml/s bei seitengetrennter Betrachtung) spricht

man von einer leichten und zwischen 400 und 550 ml/s (200 – 275 ml/s bei seitengetrennter Betrachtung) von einer mäßigen Einschränkung der Nasenatmung. Darunter muss von einer schweren Einschränkung der Nasenatmungsfähigkeit ausgegangen werden (145). Die zusätzliche Betrachtung der transnasalen Druckverhältnisse erfolgt automatisch. Dabei gelten Werte zwischen 0,34 und 0,40 Pa/cm<sup>3</sup>/s im Normalzustand ohne vorherige Abschwellung als physiologisch. Eine tageszeitliche Schwankung des Widerstandes in den beiden Nasenhöhlen ist bekannt, jedoch ist der Widerstand der Gesamtnase als Konstante anzusehen (11, 155). Die Rhinomanometrie eignet sich hervorragend zur globalen Evaluation bezüglich Integrität und Funktionalität der Nasenhöhle. Verschiedene Studien beschreiben sie als hochsensitive Methode zur Detektion minimaler Ödeme der Nasenschleimhaut und heben die Bedeutung gegenüber der im Folgenden beschriebenen akustischen Rhinometrie im Hinblick auf deren Sensitivität hervor (99, 144).

### **3.3.3 Anatomie der Nasenhöhlen - Akustische Rhinometrie**

Die akustische Rhinometrie, erstmals eingeführt von Hilberg et al. und seit 1989 im klinischen Gebrauch, dient der non-invasiven geometrischen Vermessung der Nasenhöhlenquerschnittsflächen und ist als objektive Messmethode anerkannt (155-157). Akustische Klick-Laute werden über eine am Naseneingang aufgelegte Sonde seitengetreunt nasal eingeleitet und deren Reflexion, sowie Laufstrecken- und Frequenzverschiebung mittels Detektor erfasst. Die Methode erlaubt die Berechnung nasaler Querschnittsflächen in Abhängigkeit von ihrer Distanz zur äußeren Nasenöffnung. Gemessen werden Intensität, Phase und Verzögerungsdauer der akustischen Reflexion, wodurch ein visuelles Abbild der Oberflächenverhältnisse der Nasenhöhlen erstellt werden kann. Die Akustische Rhinometrie ermöglicht die Objektivierung von physiologischen und pathologischen Engstellen als Ursache eines erhöhten nasalen Widerstandes bzw. deren Querschnittsflächen in cm<sup>2</sup>, die sogenannten „minimal cross-sectional areas“ (MCA), sowie das Gesamtvolumen der Nasenhöhle. Das Rhinogramm visualisiert die Ergebnisse anschließend in zweidimensionaler Form als Kurvenfunktion der Engstellen über die Entfernung vom Naseneingang, wobei Punkt 0 der y-Achse die Position des Adapters vor der Nasenöffnung markiert (144, 155). Durch prä- und postoperative Testung können Veränderungen der Nasenanatomie sensitiv nachgewiesen werden. Zusätzlich kann

eine Aussage zu reversiblen, mucosalen, und irreversiblen, ossären, Ursachen einer nasalen Obstruktion durch Testung vor und nach abschwellenden Maßnahmen oder Allergenprovokation getroffen werden (157, 158).

Das Studienkollektiv wurde mittels Rhino-Acoustic der Rhino-Sys-Einheit von Happersberger otopront GmbH, Hohenstein/Germany untersucht. Es besteht aus einem akustischen Signalgeber, der mit einer Messeinheit verbunden ist und über einen aufsetzbaren Adapter auf die Nasenöffnung des Probanden aufgebracht wird. Bei der Messung muss auf eine schalldichte Positionierung des Verschlussstücks über der Nasenöffnung geachtet werden, ohne dabei die Anatomie der Nase zu verformen (159). Die Messung erfolgte repetitiv unter visueller Kontrolle über einen Anzeigebildschirm bis mindestens drei objektiv valide Messungen erfasst wurden, aus deren Verrechnung sich das Gesamtergebnis ergibt.

Der physiologische Kurvenverlauf zeigt zwei Einkerbungen, die als MCA-1, Querschnittsfläche am Isthmus nasi, und MCA-2, Querschnittsfläche am Kopf der unteren Muschel, bezeichnet werden. MCA-1 befindet sich demnach im engsten Bereich der Nasenhöhle, üblicherweise maximal 2 cm vom Naseneingang entfernt, dessen Weite nur wenig durch externe abschwellende Maßnahmen beeinflusst werden kann. MCA-2 markiert die zweite Engstelle, anatomisch repräsentiert durch die untere Nasenmuschel (155). Für MCA-1 gelten Querschnittsflächen von 0,5 - 0,7 cm<sup>2</sup>, sowie höhere Werte am MCA-2 als physiologisch. Werte unter 0,5 cm<sup>2</sup> gelten definitionsgemäß als nasale Obstruktion. Die akustische Rhinometrie ist technisch leicht durchführbar, die Ergebnisse sind gut reproduzierbar, da sie unabhängig von der Mitarbeit des Patienten erhoben werden können und gelten daher als valide. Der Vorteil der Untersuchung liegt im non-invasiven Nachweis und der gleichzeitigen anatomischen Lokalisation einer nasalen Obstruktion, sodass sie damit als Ergänzung rhinologischer Standarduntersuchungen wie Rhinoskopie und Rhinomanometrie angesehen werden kann, jedoch sollte sie nie singulär zur Diagnosestellung herangezogen werden (156-158). Hilberg et al. konnten in einer vergleichenden Studie nachweisen, dass die Vermessung der Nasenhöhle mittels akustischer Rhinometrie einer vergleichbaren CT-Untersuchung nicht unterlegen ist. Die erzielten Ergebnisse in der akustischen Messung korrelierten signifikant ( $r = 0,94$ ) mit den Berechnungen aus der Bildgebung und bestätigen damit die Möglichkeit einer validen und ausreichend genauen Vermessung der Nasenhöhle bei sorgfältiger Durchführung der

Messungen (160). Vergleicht man hingegen die Ergebnisse der akustischen Rhinometrie mit den Berechnungen aus parallel durchgeführten MRT-Untersuchungen, stellten Hilberg et al. in einer Folgestudie eine relative Unterschätzung der geometrischen Ausdehnung der Nasenhöhlen durch Fehlberechnungen bei beiden Untersuchungen fest. Der anatomische Aufbau der Nasenhöhle und das daraus folgende Berechnungsmodell bestehend aus zwei Röhren, die sich im Bereich des Epipharynx zu einer vereinigen, führt im posterioren Bereich des Epipharynx eher zu einer Überschätzung der Raumverhältnisse im Vergleich zur MRT (161). Die valide Auswertung der akustischen Rhinometrie kann nur im anterioren Bereich der Nasenhöhle, bis ca. 5 cm Ausdehnung, erfolgen, weshalb der rhinometrischen Beurteilung posteriorer Nasenabschnitte keine wissenschaftliche Bedeutung zukommt (144). Nichtsdestotrotz empfehlen Corey et al. nach Auswertung verschiedenster Studien im Hinblick auf unterschiedlichste klinische Indikationen die akustische Rhinometrie in ihrer Analyse als schnelle, kostengünstige und v.a. valide Untersuchungsmethode der ersten Wahl, die in Zukunft auch breiter zum Einsatz kommen sollte (157).

### **3.3.4 Perioperatives Lebensqualitäts-Monitoring: SNOT-20**

Im angloamerikanischen Sprachraum existieren verschiedene Tests zur Messung der sinonasalen Lebensqualität, die sich für ein perioperatives Monitoring und in der postoperativen Nachsorge eignen. Breite Verwendung finden hierzu der SNOT-20 oder SNOT-22-Test. Mit der deutschen Adaptation des SNOT-20 steht seit 2007 eine deutschsprachige Version des Fragebogens zur Verfügung. Ursprünglich dient der Test der Evaluation des Schweregrades einer chronischen Sinusitis. Der SNOT-20-GAV deckt die physisch/somatische, funktionelle und psychisch/emotionale Dimension der Lebensqualität ab, berücksichtigt jedoch keine sozialen Faktoren. Mit dem Rhinosinusitis Disability Index (RSDI) von Benninger et al. steht in der Literatur aber auch lediglich ein Instrument zur Verfügung, welche alle Dimensionen abdeckt. Der SNOT-20-Fragebogen besteht aus 20 Items, aus denen ein Gesamt-Score ermittelt wird. Für jedes Item wird, abhängig von der Schwere der subjektiven Einschränkung, ein Punktwert von 0 (keine Einschränkung) bis 5 (schwerste Einschränkung) vergeben, sodass ein maximaler Gesamt-Score von 100 erreicht werden kann. Daneben können drei weitere Subscores ermittelt werden: Aus den

Items 1, 2, 3, 5 und 10 ergeben sich die primären nasalen Symptome (PNS). Die sekundären rhinogenen Symptomen (SRS) errechnen sich aus den Items 4, 6, 7, 8, 9 und 12, während die übrigen Items den Score zur allgemeinen Lebensqualität (ALQ) bestimmen. Zur besseren Vergleichbarkeit werden alle Scores rechnerisch durch Division der erhaltenen Punktwerte mit der jeweiligen Spannweite des Scores und anschließender Multiplikation mit 100 in Skalen von 0-100 transformiert (4, 162). Klinische Relevanz wird neben dem Gesamt-Score besonders dem Subscore zu primären nasalen Symptomen (PNS) beigemessen. In der Therapie der chronischen Sinusitis wird der Score unterstützend zur Indikationsstellung einer chirurgischen Intervention herangezogen. Dabei erfolgt eine Einteilung nach Schweregrad in vier Untergruppen (4):

Schwergrad	PNS-Score	Klinische Bewertung
I	$\leq 12$	Keine bis geringgradige Beschwerden
II	$> 12 - 32$	Gering- bis mittelgradige Beschwerden
III	$> 32 - 52$	Mittel- hochgradige Beschwerden
IV	$> 52$	Hoch- bis höchstgradige Beschwerden

**Tab. 11:** Beschwerdeklassen mit klinischer Bedeutung des PNS-Subscores, Baumann et al. (4)

Baumann et al. aus Heidelberg unterzogen den Test einer Bewertung hinsichtlich der Reliabilität, Sensitivität und Validität. Es zeigte sich nach Pearson eine hochsignifikante Korrelation in der Test-Retest-Reliabilität für den Gesamt- und alle Subscores. Eine Beurteilung der Diskriminationsvalidität beschreibt die Fähigkeit eines Tests kranke von gesunden Probanden zu unterscheiden, Übereinstimmungsvalidität die Vergleichbarkeit des Testergebnisses mit der subjektiven Krankheitseinschätzung der Probanden mit Hilfe globaler krankheitsbezogener Fragen. In beiden Betrachtungen zeigte der SNOT-20-GAV zufriedenstellende Übereinstimmungen. Zudem wurde eine mittlere bis hohe Sensitivität für Veränderungen des Scores bei Verwendung zu unterschiedlichen Zeitpunkten nachgewiesen (162). Es existieren ähnliche Analysen für nicht-englischsprachige Länder, die ebenfalls eine gute Test-Retest-Reliabilität, sowie hohe Diskriminations- und Übereinstimmungsvaliditäten bescheinigen und den SNOT-20 damit als geeignetes Messinstrument der sinonasalen Lebensqualität klassifizieren (163, 164). Die Befragung mittels SNOT-20-GAV im Rahmen unserer Studie wurde zu drei Zeitpunkten durchgeführt: Die Bestimmung des

präoperativen Ausgangswerts fand im Rahmen einer Befragung unmittelbar präoperativ im Rahmen der operativen Vorbereitung, die erste Kontrollbefragung noch während des stationären Aufenthalts innerhalb einer Woche postoperativ und schließlich als Abschlusskontrolle im Rahmen der operativen Nachsorge etwa sechs Monate postoperativ statt. Die Lebensqualität wurde in unserer Studie als sekundärer Endpunkt betrachtet. Verglichen wurden dafür die Mittelwerte prä- und postoperativ. Die Sensitivität der klinischen Änderung wird durch die Effektstärke (ES), der Differenz der Scores der präoperativen und postoperativen Evaluation dividiert durch die SD des präoperativen Scores, bestimmt (162). Dabei zeigt eine Effektstärke von 0,5 – 0,8 einen mittleren Effekt an, während Werte größer 0,8 Punkten in der Literatur mit einem großen Effekt einhergehen (162, 165, 166). Analysen zum international gebräuchlicheren und auch im deutschsprachigen Raum besser untersuchten SNOT-22-Test mit einem maximalen Gesamtscore von 110 Punkten konnten den Grenzwert für die klinische Relevanz bei einer Änderung des Gesamtscores ab 8,9 Punkten festlegen (167, 168). Eine ähnlich detaillierte Analyse zum SNOT-20-Fragebogen ist bisweilen ausstehend, sodass intern ein Grenzwert von 8,0 für die vorliegende Studie definiert wurde.

### **3.3.5 Makroskopische Beurteilung durch nasale Endoskopie**

Präoperativ wurde eine endoskopische Untersuchung der Nasenhöhle entweder im Rahmen der präoperativen Vorbereitung durch die Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universitätsmedizin Mainz oder intraoperativ durch den Operateur durchgeführt und mittels standardisiertem Erhebungsbogen dokumentiert. Zusätzlich wurde in einigen Fällen eine Videodokumentation angefertigt. Prä- und postoperativ wurden die Nasenhöhlen seitengetreunt auf makroskopische Auffälligkeiten, sowie Einsehbarkeit der Zugangswege evaluiert. Postoperativ wurden zusätzlich eingriffsrelevante Parameter wie Verkrustungen, Synechien und Hyperplasien erfasst.

## **4. Auswertung und Ergebnisse**

### **4.1 Studienkollektiv und Symptome**

Von Oktober 2015 bis Februar 2018 wurden insgesamt 82 Patienten in die prospektive Studie zur Evaluation des sinonasalen Outcomes nach endoskopisch transnasal-transsphenoidaler Resektion verschiedener Pathologien im Bereich der Schädelbasis eingeschlossen. 75 Probanden beendeten den Studienzeitraum mit der Kontrolluntersuchung sechs Monate postoperativ, bei den übrigen sieben Patienten handelt es sich um klassische lost-of-follow-up-Probanden (8,5%). 47 Probanden (57,3%) waren männlichen, 35 (42,7%) weiblichen Geschlechts. Die Altersverteilung erstreckte sich von 18 – 80 Jahren, das durchschnittliche Alter lag bei 54,93 ( $\pm$  14,8) Jahren.

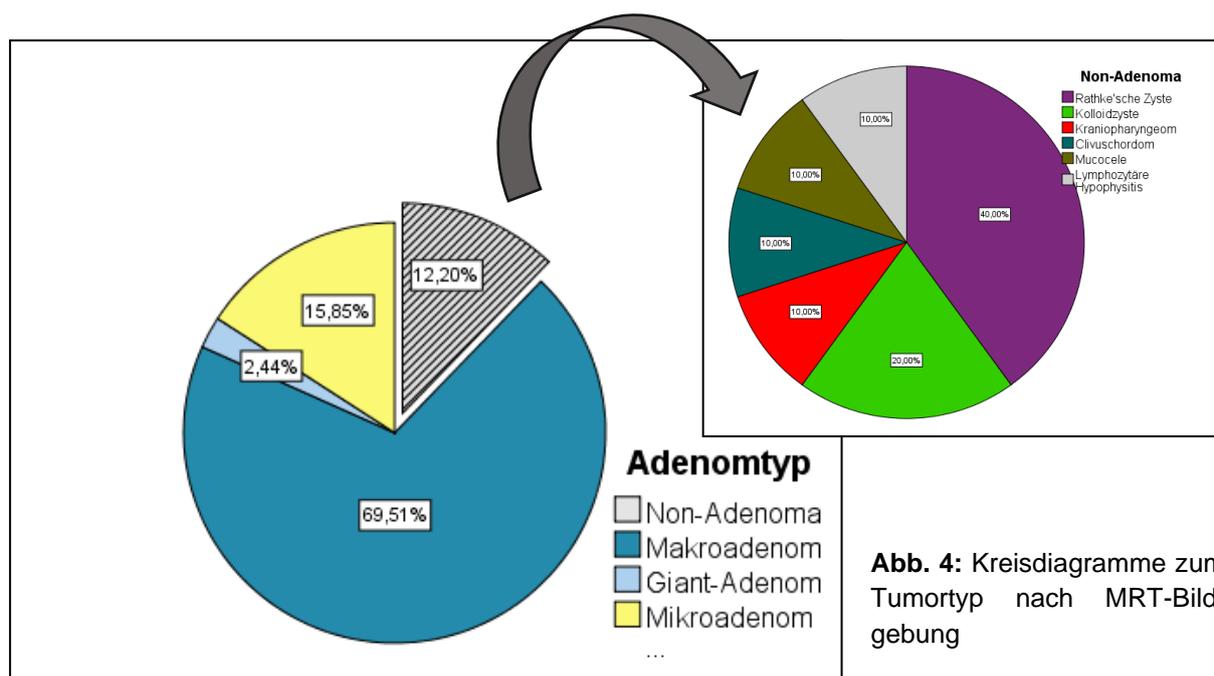
Die Indikation zur initialen Bildgebung stützte sich auf ein breites Spektrum verschiedenster Symptome: Bei unspezifischer Symptomatik wie Schwindel, Kopfschmerz oder Antriebslosigkeit führte eine ausgedehnte Diagnostik mittels MRT-Bildgebung bei insgesamt 42,7% unserer Patienten (n=35) zu einem radiologischen Zufallsbefund. Weitere 13 Studienteilnehmer (15,9%) stellten sich initial mit Sehstörungen, darunter 70% mit bitemporalen Gesichtsfeldausfällen vor. Lediglich 31,7% der Eingriffe (n=26) wurden bei zuvor typischen Beschwerden i.R. einer endokrinologischen Dysfunktion der Hypophyse durchgeführt: Etwa je 27% entfielen dabei auf Akromegalie und Morbus Cushing, 31% auf Störungen der Sexualhormon-Regelkreise mit sekundärer Amenorrhoe oder Libidoverlust. Einzig ein Anteil von 11% entfiel auf Beschwerden im Sinne einer sekundären Nebenniereninsuffizienz und 4% auf die Diagnose eines Diabetes insipidus centralis. Nur bei einem geringen Anteil von 9,7% der Probanden (n=8) ergab sich die Indikation zur Re-Operation bei Rezidiv oder symptomatischem Residuum eines PA.

## 4.2 Auslösende Pathologien im Studienkollektiv

### 4.2.1 Befunde der präoperativen Bildgebung

MRT-Bildmorphologisch stellten sich ca. 44 % der Pathologien intra- und suprasellär dar. Am zweithäufigsten waren rein intraselläre Prozesse mit 29,3%, gefolgt von je 12,2% Tumoren mit intra- und parasellärer, bzw. intra-, para- und suprasellärer Ausdehnung. Mit 2,4% waren rein infrasellär gelegene Pathologien in unserem Kollektiv verhältnismäßig selten. Häufig waren auch benachbarte anatomische Strukturen betroffen: Das Chiasma opticum war bei 33 Patienten durch den Tumor affiziert, jedoch nur bei einem Drittel der Betroffenen kam es zu einer echten Kompression oder Verlagerung der Sehnervenbahn. Etwa 12,2% der Pathologien zeigten bereits eine Invasion des Sinus sphenoidalis, 7,3% eine Invasion des Sinus cavernosus, weitere 4,9% eine clivale Beteiligung. Nebenbefundlich konnten wir bei einem Probanden eine hypophysenale Infarzierung, bei sechs weiteren eine Einblutung des Tumorgewebes darstellen.

Häufigster Tumortyp waren Makroadenome mit 69,5% (n=57), gefolgt von Mikroadenomen mit 15,9% (n=13) und den deutlich selteneren Giant-Adenomen mit 2,4% (n=2). Neben Hypophysenadenomen wurden vier Rathketaschen-Zysten (4,9%), zwei Kolloidzysten (2,4%), ein Clivuschordom, ein Kraniopharyngeom, eine Mucocele und ein Fall von lymphozytärer Hypophysitis zu je 1,2% diagnostiziert.



**Abb. 4:** Kreisdiagramme zum Tumortyp nach MRT-Bildgebung

#### 4.2.2 Präoperative endokrinologische Befunde

Laborchemisch lag präoperativ bei 25 Probanden, entsprechend 30,5% des Gesamtkollektivs, eine hormonelle Tumoraktivität vor: 52% der hormonaktiven Adenome waren STHom, gefolgt von ACTH- und Prolaktinomen (28% bzw. 4%). Eine Begleithyperprolaktinämie lag bei 16% (n=4) der Studienteilnehmer vor.

Mehr als jeder zweite Proband (52,4%) hingegen wies eine Insuffizienz einer oder mehrerer Hormonachsen in der endokrinologischen Voruntersuchung auf. Dabei waren partielle Insuffizienzen häufiger als globale Ausfälle des Hypophysenvorderlappens (90,7% vs. 9,3%). Bei 67,4% der Betroffenen (n=29) war eine isolierte oder kombinierte Insuffizienz der corticotropen Achse zu beklagen, welche damit in unserem Kollektiv am häufigsten betroffen war. Am seltensten war ein Ausfall der thyreotropen Achse festzustellen. Einzig 14% der hormoninsuffizienten Probanden (n=6) zeigten Auffälligkeiten des TSH i.R. eines partiellen oder Panhypopituitarismus. Isolierte Störungen der somatotropen Achse waren in unserem Kollektiv mit 7,3% am zweithäufigsten nachzuweisen, gefolgt von isolierten gonadotropen Insuffizienzen mit 3,7%. Gemischte partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienzen lagen bei 19,5% der Patienten vor. Lediglich 4,9% des Studienkollektivs litten präoperativ an einer globalen Insuffizienz.

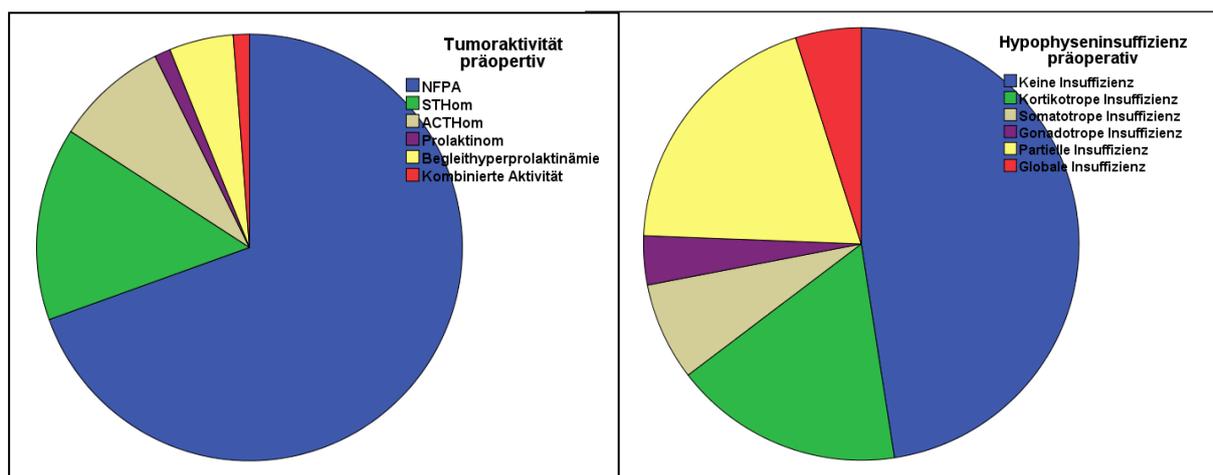


Abb. 5: Kreisdiagramme zur präoperativen Verteilung endokrinologischer Dysfunktion

### **4.3 Voroperationen im Studienkollektiv**

Das Gros der Patienten (n=63, 76,8%) wurde erstmalig endonasal operiert, lediglich 19 Teilnehmer (23,2%) waren bereits voroperiert. Dabei entfielen die häufigsten Voroperationen auf bereits durchgeführte endonasale endoskopisch-transsphenoidale Resektionen bei Hypophysenadenom (n=6, 7,3%), gefolgt von Eingriffen bei Pansinusitis (n=4, 4,9%), beidseitiger Conchektomie (n=3, 3,7%), Septumplastik, kombinierter Septumplastik mit Conchektomie und supraorbitaler Kraniotomie bei PA zu je 2,4%.

### **4.4 Intraoperatives Vorgehen im vorliegenden Kollektiv**

Für den nasalen Zugangsweg wurde in den meisten Fällen ein binostriles Vorgehen gewählt (93,9%). Die übrigen 6 Patienten wurden primär über einen mononostrilen Zugang operiert (6,1%). Bei einem Drittel wurde sekundär auf die binostrile Technik umgestellt. In der Mehrzahl der Eingriffe (81,7%) wurde ausschließlich das Wolf 0°-Endoskop, bei 7,3% zusätzlich die 30°-Optik, verwendet. Optiken der Firma Storz kamen bei den übrigen sieben Interventionen (11%) zum Einsatz. Zur Darstellung der Operationsschneise wurde die mittlere Nasenmuschel mittels Dissektor lateralisiert. In den meisten Fällen (96,3%) war für die Darstellung des Zugangswegs keine zusätzliche Manipulation mittels Spekulum erforderlich. Unter Einsatz der Stamberger-Antrumstanze wurde das Nasenseptum im posterioren Bereich reseziert. Eine Analyse der postoperativen MRT-Aufnahmen von 77 Probanden (93,9%) ergab eine mittlere Septumresektion von 7,34 mm (SD +/- 3,05 mm). In einem Fall wurde lediglich 1 mm des postero-superioren Septums entfernt, während das Resektionsmaximum bei 14,9 mm lag.

Intraoperativ wurde das Keilbeinhöhlenseptum bei insgesamt 73 Probanden (89%) mittels Stanze, Conchotom, Diamantfräse oder einer Kombination derer reseziert. In den übrigen Fällen wurde das Septum bereits i.R. einer Voroperation entfernt (6,1%) oder war anatomisch gar nicht angelegt (4,9%). Nach Eröffnung des Sellabodens mittels Diamantfräse erfolgte die vorsichtige Eröffnung des Endosts in den meisten Fällen mit Schere (74,4%) oder einer Kombination aus Schere und Stilett (17,1%). In Einzelfällen kam zudem das Diamantmesser zum Einsatz. Bei drei Patienten (3,7%)

war das Endost bereits spontan eröffnet. Die Entfernung des Tumorgewebes erfolgte mittels Kürettage oder Sauger. Bei insgesamt 62,2% der Eingriffe war die Verwendung der bipolaren Pinzette zur intraoperativen Blutstillung erforderlich. Zur Beendigung des Eingriffs wurde die Schädelbasis rekonstruiert. Beim Gros der Patienten (64,6%) war eine Abdichtung mittels Tabotamp fibrillar® (Johnson & Johnson Medical GmbH, Norderstedt, Germany) und Gelita-spon® (Takeda, Konstanz, Germany) ausreichend. Bei 25 weiteren Eingriffen (30,5%) wurde die Schädelbasis zusätzlich mit Fibrinkleber versiegelt. Bei verstärktem intraoperativen Liquorfluss wurde in drei Fällen (3,7%) eine autologe Fetttransplantation durchgeführt. In einem Fall kam zusätzlich TachoSil® (Takeda, Konstanz, Germany) zum Einsatz.

Makroskopische Erosionen der nasalen Mukosa waren selten. Im Bereich der Concha nasalis media kam es bei drei Patienten (7,4%) zu oberflächlichen Schürfungen. Erosionen des Nasenseptums waren lediglich rechtsseitig und auch nur bei zwei Probanden (2,4%) aufgetreten. Die mittlere Operationszeit betrug  $95,1 \pm 29,7$  min.

#### **4.5 Intra- und postoperative chirurgische Komplikationen**

Die häufigste intraoperative Komplikation bei 23,2% der Probanden (n=19) war Liquorfluss durch Eröffnung der Meningen im Rahmen der chirurgischen Manipulation. Alle Fälle waren mit Liquordrainage ausreichend versorgt, sodass im stationären Aufenthalt keine weitere Intervention erforderlich war. Ein postoperatives Liquorleck trat bei lediglich vier (4,9%) Probanden auf, welche mittels allogener Fett- und Faszientransplantation versorgt wurden. Eine Revisionsoperation war nicht erforderlich.

Insgesamt erfolgte bei 20 Studienteilnehmern (24,4%) eine versehentliche makroskopische Eröffnung der A. sphenopalatina, welche intraoperativ problemlos beherrschbar war. Bei insgesamt 51 Eingriffen (62,2%) war eine intraoperative Blutstillung mittels bipolarer Koagulation erforderlich, anderenfalls kam die bipolare Koagulation nicht zum Einsatz. Linksseitig war die Koagulation im Bereich der A. sphenopalatina bei 13 (15,9%), rechtsseitig bei 8 (9,8%) und bilateral bei weiteren 10 (12,2%) Patienten erforderlich. In 14 Fällen wurde eine unspezifische Koagulation im Bereich des Recessus sphenothmoidalis, 21,4% davon linksseitig, 28,6% rechtsseitig und die übrigen 50,0% bilateral bei diffuser Schleimhautblutung durchgeführt. Bei

weiteren sechs Probanden erfolgte eine Koagulation der Schleimhaut ohne weitere Spezifizierung der Blutungsstelle oder im Bereich des Endosts. Lediglich 13 Probanden (15,9%) wurden prophylaktisch zusätzlich mit Nasentamponaden versorgt. Höhergradige postoperative Epistaxis wurde hingegen bei lediglich 7,2% der Patienten (n=6) beobachtet, von denen etwa zwei Drittel interventionsbedürftig waren. In der Regel war eine einfache Koagulation oder Tamponadeneinlage ausreichend. In einem Fall sistierte die Blutung jedoch erst nach mehrmaliger intra- und postoperativer Koagulation.

14,2% der Studienteilnehmer (n=11) zeigten postoperativ Symptome eines Diabetes insipidus, die aufgrund laborchemischer Urinuntersuchungen auffällig wurden. Bei einzig einem Betroffenen (1,2%) war eine dauerhafte Therapie bei persistierendem Diabetes insipidus centralis erforderlich. Etwas seltener konnten wir beim Zufallsbefund einer Verdünnungshyponatriämie mit koexistenter Hyperosmolarität des Urins die Verdachtsdiagnose eines postoperativen SIADH stellen (3,6%).

Zu den eher seltenen chirurgischen Komplikationen gehörten passagere Paresen in anatomischer Nähe zur Hypophyse verlaufender Hirnnerven und bakterielle Meningitiden: Nur zwei Probanden (2,4%) klagten über passagere Funktionsstörungen des N. III. Bei lediglich einem Patienten (1,2%) wurde eine therapiebedürftige Meningitis diagnostiziert, die jedoch komplikationslos durch Applikation von Antibiotika therapiert werden konnte.

## **4.6 Postoperatives Outcome nach endoskopischer Resektion**

### **4.6.1 Chirurgisches Outcome**

Bei einem Gesamtkollektiv von 75 Probanden (ca. 91,5%) wurde im Studienintervall eine reguläre Nachsorge mittels MRT-Bildgebung durchgeführt. Im Einzelnen handelte es sich in 53 Fällen um Makroadenome, zwölf Mikroadenome und zehn Patienten mit anderen Pathologien im Bereich der Schädelbasis. Bei den übrigen 8,5% handelt es sich um lost-follow-ups. In der Regel wurden die Aufnahmen durch externe Praxen durchgeführt. Die Daten zu dieser Auswertung entstammen der Ambulanzdokumentation der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz: Bei insgesamt 76,0% dieser Patienten (n=57) konnten wir zum

Nachsorgezeitpunkt bildmorphologische Tumorfreiheit attestieren, wovon ca. 76% physiologische postoperative Befunde, die übrigen 24% radiologische Tumorfreiheit bei persistierendem Schwammgewebe aufwiesen. Bei 15 Probanden (20%) zeigte die Nachsorgeuntersuchung sicher residuelles Tumorgewebe, wovon ca. zwei Drittel an anatomisch ungünstiger Stelle mit Bezug zum Sinus cavernosus, Clivus oder der A. carotis interna lagen.

Patienten mit Mikroadenom hatten in unserem Kollektiv die höchste Tumorresektionsrate von 100% (12/12). Bei lediglich einem Probanden war noch residuelles Schwammgewebe nachweisbar. Handelte es sich präoperativ um ein Makroadenom, war die GTR mit 74,1% (40/54) deutlich geringer, wobei auch bei ca. 32,5% dieser Patienten residuelles Schwammgewebe zur Darstellung kam. Intraselläre Tumorreste konnten bei lediglich 9,3% der Probanden (5/54) postoperativ diagnostiziert werden, während die häufigste Lokalisation für Residuen mit 13,0% im Bereich des Sinus cavernosus lag (7/54). In je einem Fall wurde ein sicherer Tumorrest im Bereich des Clivus, bzw. in anatomischer Nähe zur A. carotis interna nachgewiesen. Bei rein intrasellär gelegenen Tumoren lag die GTR bei 94,4% (17/18). Unabhängig vom Adenomtyp konnte bei 78,8% der Patienten eine komplette Tumorresektion erreicht werden.

Lag als ursächliche Pathologie kein Adenom zugrunde, lag die Erfolgsrate bei 66,7% (6/9). Residuelles Zystengewebe wurde im Rahmen der Nachsorge bei drei Probanden festgestellt.

#### **4.6.2 Endokrinologisches Outcome**

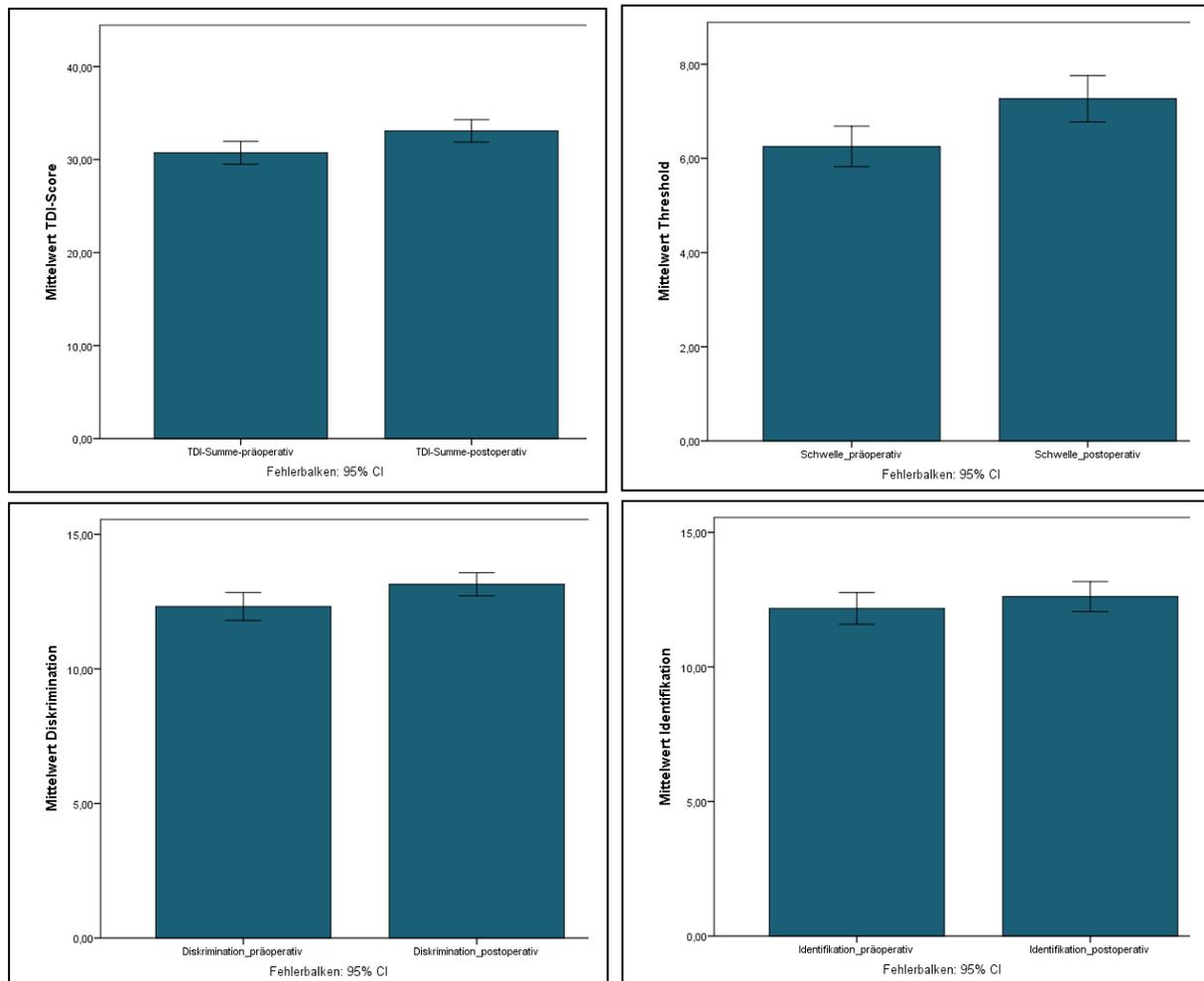
Ein endokrinologisches follow-up erfolgte bei 75 Probanden. Bei lediglich 20% der Probanden mit präoperativer hormoneller Tumoraktivität zeigte sich im Kontrollintervall eine fortbestehende Restaktivität. Bei 3/25 Patienten konnte aufgrund eines lost-follow-ups keine Datenerhebung erfolgen. In unserem Kollektiv gab es keine neu aufgetretenen Fälle endokrinologischer Aktivität im Beobachtungszeitraum. Im Kontrollintervall litten insgesamt lediglich 8% des Gesamtkollektivs unter fortbestehender endokrinologischer Aktivität: Bei drei Probanden persistierte somatotrope, bei zwei weiteren corticotrope Aktivität, nur in einem Fall konnte eine fortbestehende Begleithyperprolaktinämie festgestellt werden.

Deutlich häufiger war ein postoperativer Hypopituitarismus mit ca. 40% (n=30). In den meisten Fällen (ca. 90%) handelte es sich um eine Insuffizienz einer oder nur weniger Hormonachsen. Ausschließlich bei drei Probanden, entsprechend 10%, wurde postinterventionell ein Panhypopituitarismus diagnostiziert. Am häufigsten war die corticotrope Achse mit ca. 45% betroffen, gefolgt von der gonadotropen und somatotropen Achse (35,5% bzw. 19,4%). Dysfunktionen der übrigen Hormonachsen des Hypophysenvorderlappens konnten wir in unserem Kollektiv postoperativ nicht feststellen. Präoperativ wurde bereits bei 52,4% der Patienten (n=43) eine Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens diagnostiziert, von denen 9,3% als globale Insuffizienz klassifiziert werden konnten. Lediglich bei einem Drittel der postoperativen Fälle, entsprechend 13,3% des Gesamtkollektivs, handelte es sich um neu aufgetretene Hormonmangelzustände, bei den übrigen Probanden bestand die Insuffizienz bereits präoperativ. Bei 42,2% der Patienten mit präexistentem Hypopituitarismus war dieser postoperativ nicht mehr feststellbar.

#### **4.6.3 Olfaktorisches Outcome**

Die olfaktorische Testung erfolgte mittels Sniffin' Sticks-Test prä- und im Kontrollintervall sechs Monate postoperativ. In die Analyse wurden nur die Fälle einbezogen, deren Ergebnis für beide Zeitpunkte vorlagen (n=75). Es erfolgte eine Auswertung des Summen-Scores [TDI] und der Subscores des Schwellenwertes bzw. Threshold [T], Diskrimination [D] und Identifikation [I]. Lediglich für den post-operativen TDI-Score und den präoperativen Schwellenwert liegt eine Normalverteilung der Daten vor. Präoperativ lag der TDI im Mittel bei 30,72 (KI<sub>95%</sub> = 29,49, 31,95) und verbesserte sich statistisch insignifikant auf 33,08 (KI<sub>95%</sub> = 31,87, 34,29), was einer Zunahme um 7,68% entspricht. Lediglich bei der Betrachtung des Subscores zum Schwellenwert kann von einem statistisch signifikanten Unterschied der Mittelwerte prä – (6,25 [KI<sub>95%</sub> = 5,82, 6,68]) und postoperativ (7,26 [KI<sub>95%</sub> = 6,77, 7,76] Punkte) gesprochen werden. Für die Untergruppen Diskrimination ( $\bar{X}_{\text{prä}}$ : 12,32 [KI<sub>95%</sub> = 11,80, 12,84];  $\bar{X}_{\text{post}}$ : 13,15 [KI<sub>95%</sub> = 12,72, 13,58]) und Identifikation ( $\bar{X}_{\text{prä}}$ : 12,17 [KI<sub>95%</sub> = 11,59, 12,72];  $\bar{X}_{\text{post}}$ : 12,61 [KI<sub>95%</sub> = 12,06, 13,17]) ist zwar ein postoperativer Anstieg des Punktwerts zu verzeichnen, dieser ist bei Betrachtung der dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle hingegen nicht signifikant. In unserem Kollektiv konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Untergruppen der Patienten mit Mikro- oder

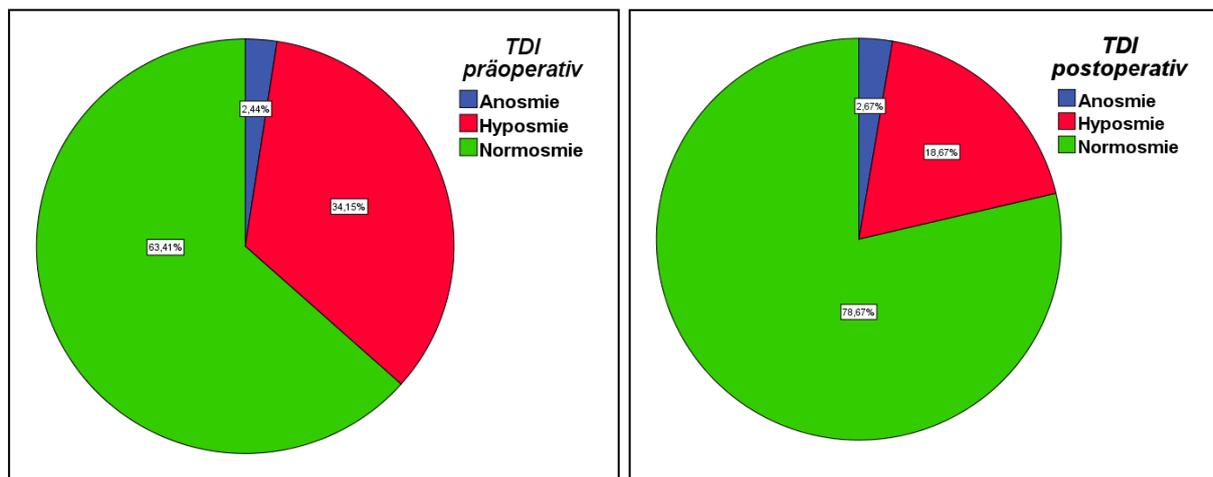
Makroadenomen, weder präoperativ ( $TDI_{prä} = 29,65$  [ $KI_{95\%} = 26,26; 33,03$ ] vs.  $TDI_{prä} = 30,75$  [ $KI_{95\%} = 23,20; 32,29$ ]) noch postoperativ ( $TDI_{post} = 34,20$  [ $KI_{95\%} = 30,95; 37,45$ ] vs.  $TDI_{post} = 32,85$  [ $KI_{95\%} = 31,29; 34,41$ ]) feststellen. Auch für die einzelnen Subscores zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.



**Abb. 6:** Balkendiagramme: Mittelwert-Vergleiche der Ergebnisse im Sniffin' Sticks-Test mit 95%-Konfidenzintervallen

Anhand des TDI-Scores wird eine Zuordnung zu Norm-, Hyp- und Anosmie getroffen. Gemäß den allgemeingültigen Grenzwerten lag die Anosmie-Rate präoperativ bei 2,4% ( $n=2$ ). Postoperativ wurde in einem Fall bei bereits grenzwertig erniedrigter Hyposmie präoperativ eine Anosmie festgestellt, während sich die Riechfunktion bei einem Probanden von funktioneller Anosmie zu grenzwertig erniedrigter Hyposmie verbesserte, sodass die Rate im Endeffekt nahezu unverändert bei ca. 2,7% ( $n=2$ ) verblieb. Bei weiteren 34,2% ( $n=28$ ) der Probanden konnte präoperativ, bei lediglich

18,7% (n=14) postoperativ eine Hyposmie festgestellt werden. Nur vier Patienten mit präinterventioneller Normosmie schnitten in der Kontrolluntersuchung schlechter ab, sodass formal eine Hyposmie diagnostiziert werden musste, während 15 Probanden mit vorheriger Hyposmie im Verlauf ein normales Riechvermögen zeigten. Eine normale Riechfunktion wurde präoperativ demnach 63,4% (n=52) und postoperativ 78,7% (n=59) der Teilnehmer attestiert. Nach dem Wilcoxon-Test ergibt sich für die postoperative Reduktion der klinischen Riechminderungen eine statistische Signifikanz ( $p=0,016$ ).



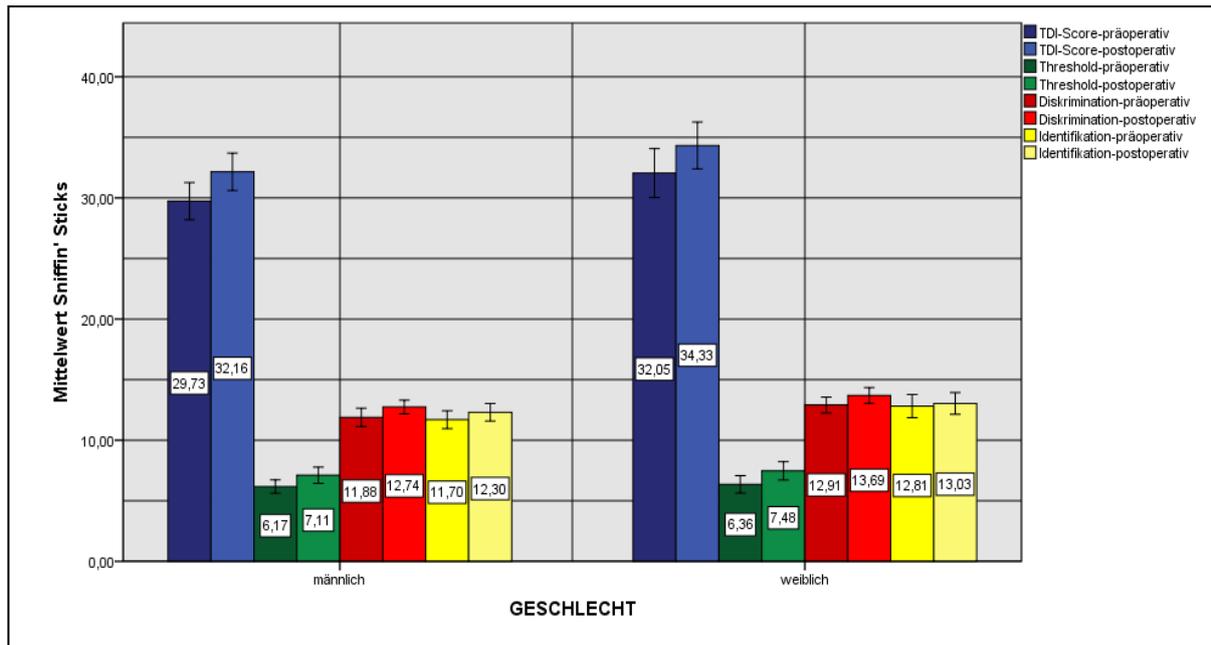
**Abb. 7:** Kreisdiagramme zur prozentualen Verteilung von An-/Hyp- und Normosmie anhand des TDI über alle Probanden (präoperativ n=82, postoperativ n=75).

Eine Unteranalyse bezüglich der prä- und postoperativen An-/Hyposmie-Rate gestaffelt nach Altersgruppen ergab nach Wilcoxon postoperativ einen signifikanten Unterschied in der ältesten Altersgruppe gegenüber dem präoperativ gescreenten Wert (52,4% vs. 32,5%,  $p=0,03$ ). In den jüngeren Altersgruppen war die Quote sowohl prä-, als auch postoperativ deutlich niedriger. Bei den jüngsten Probanden lag die Rate präoperativ bei 18,2% und postoperativ bei 11,1%. Postoperativ konnten wir nur für die mittlere Altersklasse einen noch niedrigeren Wert ermitteln (20,7% vs. 7,6%). Für den gezeigten Unterschied in Altersgruppe I ( $p=0,32$ ) und II ( $p=0,56$ ) ist nach Wilcoxon keine statistische Signifikanz zu ermitteln.

Geschlechtskorrigiert zeigt sich sowohl prä- als auch postoperativ eine Überlegenheit des weiblichen Geschlechts. Präoperativ diagnostizierten wir bei 22,9% der Frauen definitionsgemäß eine An- oder Hyposmie, postoperativ verringerte sich die Quote auf 12,5%. Bei den männlichen Probanden wiesen 46,8% präoperativ einen auffälligen Screening-TDI-Score auf. Postoperativ fielen lediglich 27,9% der Männer unter den

Grenzwert der Normosmie. Nach Wilcoxon ergibt sich jedoch lediglich für den Unterschied bei den Männern eine statistische Signifikanz ( $p=0,046$ ).

Die geschlechtsspezifische Analyse ergab Unterschiede im Mittelwert, wobei Frauen den Männern generell, jedoch statistisch nicht signifikant, überlegen waren: Präoperativ lag der Mittelwert für Frauen bei 32,05 (KI<sub>95%</sub> = 30,02, 34,07) und für Männer bei 29,73 Punkten (KI<sub>95%</sub> = 28,20, 31,27). Auch postoperativ zeigt sich eine insignifikante Überlegenheit des weiblichen Geschlechts mit 34,33 (KI<sub>95%</sub> = 32,39, 36,26) vs. 32,16 (KI<sub>95%</sub> = 30,61, 33,70) Punkten. Diese Beobachtung setzt sich auch bei Betrachtung der einzelnen Subscores fort. Die weiblichen Probanden zeigen in allen Subscores eine statistisch nicht signifikant höhere Riechleistung als die männlichen Probanden. Präoperativ lag der Mittelwert im Schwellenscore bei 6,36 (KI<sub>95%</sub> = 5,64, 7,08) vs. 6,17 (KI<sub>95%</sub> = 5,62, 6,73) Punkten, für die Diskrimination bei 12,91 (KI<sub>95%</sub> = 12,25, 13,56) vs. 11,88 (KI<sub>95%</sub> = 11,13, 12,64) Punkten und für den Subscore der Identifikation bei 12,81 (KI<sub>95%</sub> = 11,85, 13,77) vs. 11,70 (KI<sub>95%</sub> = 10,96, 12,44) Punkten. Für alle Unteranalysen sind die postoperativen Werte zwar für beide Geschlechter bei weiterhin bestehender Überlegenheit des weiblichen Geschlechts angestiegen, jedoch ohne signifikanten geschlechtsspezifischen oder generell postoperativen Unterschied: Geschlechtsunabhängig stieg der Mittelwert für den Schwellenwert bei weiblichen Probanden auf 7,48 (KI<sub>95%</sub> = 6,72, 8,23) vs. 7,11 (KI<sub>95%</sub> = 6,44, 7,78) bei den männlichen Teilnehmern, für die Diskrimination auf 13,69 (KI<sub>95%</sub> = 13,04, 14,34) vs. 12,74 (KI<sub>95%</sub> = 12,18, 13,31) und für die Identifikation auf 13,03 (KI<sub>95%</sub> = 12,14, 13,93) vs. 12,30 (KI<sub>95%</sub> = 11,57, 13,03) Punkte. Die Konfidenzintervalle der prä- und postoperativen Untersuchung überschneiden sich in allen Scores geschlechtsintern, sowie im direkten Geschlechtervergleich.



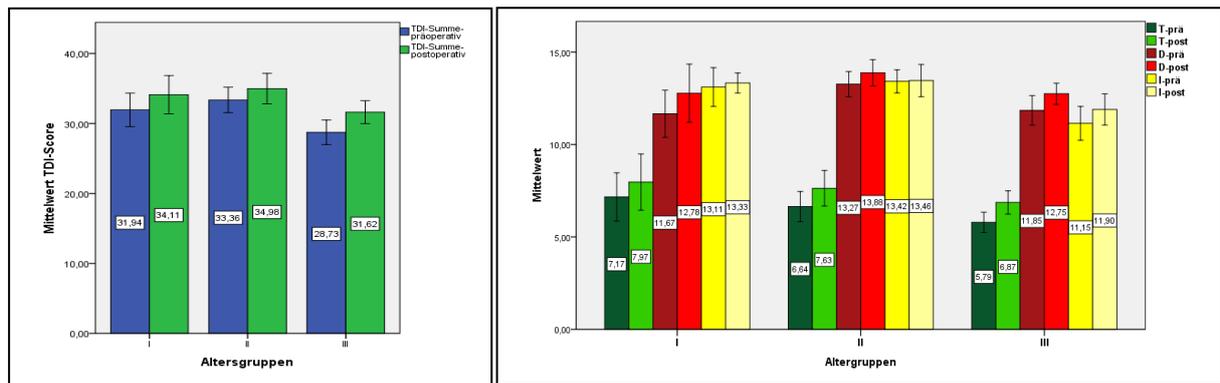
**Abb. 8:** Balkendiagramm zu den Mittelwerten des TDI-Score und der einzelnen Subscores im direkten Vergleich der Geschlechter (Fehlerbalken: 95%-CI)

Für eine weitere Analyse wurde das Kollektiv nach Alter bei der Erstuntersuchung in drei Gruppen unterteilt: I: Probanden unter 36 Jahren (n=11, 13,4%), II: Probanden zwischen 36 und 55 Jahren (n=29, 35,4%) und III: Probanden älter als 55 Jahre (n=42, 51,2%). Postoperativ zeigt sich für keine der Altersgruppen eine statistisch signifikante Unterlegenheit der Riechleistung. Die Patienten aus Gruppe II zeigten sowohl präoperativ ( $\bar{X}_{\text{TDI}}$ : 33,36 [KI<sub>95%</sub> = 31,53, 35,18]), als auch postoperativ ( $\bar{X}_{\text{TDI}}$ : 34,98 [KI<sub>95%</sub> = 32,79, 37,17]) im Mittel den höchsten Wert im TDI-Score. Am schlechtesten schnitten die älteren Probanden über 55 Jahre ab. Präoperativ lag der Mittelwert des TDI bei 28,73 (KI<sub>95%</sub> = 26,97, 30,49), postoperativ bei 31,62 (KI<sub>95%</sub> = 29,99, 33,25) Punkten. Dazwischen liegen die Mittelwerte der Gruppe I mit präoperativ 31,94 (KI<sub>95%</sub> = 29,55, 34,33) und postoperativ 34,11 (KI<sub>95%</sub> = 31,38, 36,84) Punkten. Zwischen Gruppe I und II gibt es hinsichtlich des TDI keinen statistisch signifikanten Unterschied. Statistisch signifikant ist einzig der Unterschied zwischen den präoperativen Mittelwerten der mittleren und ältesten Altersgruppe. Bei Betrachtung der einzelnen Subscores ist die Altersgruppe ab 55 Jahren dem Restkollektiv lediglich bezüglich der prä- und postoperativen Ergebnisse im Identifikations-Subscore statistisch signifikant unterlegen. Im Vergleich der Mittelwerte für den Schwellenwert zeigt sich prä- und postoperativ eine statistisch insignifikante Unterlegenheit der ältesten Probandengruppe gegenüber dem Vergleichskollektiv. Im Einzelnen ergab die

Auswertung des Threshold-Subscores für Gruppe I präoperativ 7,23 (KI<sub>95%</sub> = 6,20, 8,25) vs. postoperativ 7,97 (KI<sub>95%</sub> = 6,45, 9,49), Gruppe II 6,52 (KI<sub>95%</sub> = 5,76, 7,28) vs. 7,63 (KI<sub>95%</sub> = 6,67, 8,60), Gruppe III 5,78 (KI<sub>95%</sub> = 5,25, 6,32) vs. 6,87 (KI<sub>95%</sub> = 6,24, 7,50) Punkte. Abschließend kann im Vergleich der Altersgruppen bezüglich des Schwellenwerts kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Bei Betrachtung der einzelnen Mittelwerte für die Diskrimination zeigt sich hingegen eine insignifikante Überlegenheit der mittleren Altersgruppe gegenüber dem Restkollektiv. Eine Aufstellung der Werte zeigt für die Altersgruppe I präoperativ im Mittel einen Score von 11,73 (KI<sub>95%</sub> = 10,68, 12,77) vs. postoperativ 12,78 (KI<sub>95%</sub> = 11,20, 14,35), in Gruppe II von 13,18 (KI<sub>95%</sub> = 12,46, 13,82) vs. 13,88 (KI<sub>95%</sub> = 13,17, 14,60) und in Gruppe III von 11,81 (KI<sub>95%</sub> = 11,04, 12,58) vs. 12,75 (KI<sub>95%</sub> = 12,18, 13,32) Punkten. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Altersgruppen in Bezug auf die diskriminative Riechleistung ist bei Betrachtung der Mittelwerte und den dazugehörigen Konfidenzintervallen nicht nachweisbar.

Auch bei Betrachtung des dritten Subscores zur Identifikation schneidet die Gruppe der ältesten Probanden am schlechtesten ab. Der Mittelwert für die Identifikation in Gruppe III ist statistisch sowohl prä-, als auch postoperativ signifikant niedriger als bei den Vergleichskollektiven. Am besten schneiden präoperativ die jüngsten Patienten ab und sind auch postoperativ der mittleren Altersgruppe nur marginal unterlegen. Im Direktvergleich gibt es aber keinen signifikanten Unterschied. Die Probanden der Altersgruppe I erreichen präoperativ 13,27 (KI<sub>95%</sub> = 12,37, 14,18) vs. postoperativ 13,33 (KI<sub>95%</sub> = 12,79, 13,88), Altersgruppe II 13,26 (KI<sub>95%</sub> = 12,83, 13,99) vs. 13,46 (KI<sub>95%</sub> = 12,59, 14,33) und Altersgruppe III 11,26 (KI<sub>95%</sub> = 10,38, 12,14) vs. 11,90 (KI<sub>95%</sub> = 11,06, 12,44) Punkte im Identifikations-Subscore. Präoperativ lag die kombinierte Hyp-/Anosmie-Rate bei 36,6% und verringerte sich postoperativ auf 21,3%, was einer statistisch signifikanten Reduktion nach Wilcoxon entspricht ( $p=0,016$ ). Abschließend lässt sich zudem festhalten, dass nach Pearson eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Alter und der Riechleistung sowohl präoperativ ( $p=0,006$ ) und postoperativ ( $p=0,035$ ) besteht. Eine abschließende Analyse bezüglich der Korrelation zwischen Alter und Gesamt-Riechleistung ergibt bei einem Eta-Koeffizienten von jeweils 0,21 prä- und postinterventionell nur einen geringen gerichteten Zusammenhang.



**Abb. 9:** Balkendiagramme zum TDI-Score (links) und der einzelnen Subscores (rechts) im Vergleich über die Altersgruppen I-III (Fehlerbalken: 95%-CI)

In zusätzlichen Unterauswertungen wurde die Auswirkung des intraoperativen Vorgehens, sowie postoperative Veränderungen der Nasenhöhlen auf das Riechvermögen untersucht. In der Gruppe der Probanden mit postoperativen Verkrustungen der Nase konnten wir eine statistisch insignifikante Unterlegenheit zur Vergleichsgruppe bei Betrachtung des TDI-Gesamt-Scores (33,99 [KI<sub>95%</sub> = 32,74; 35,24] vs. 31,04 [KI<sub>95%</sub> = 28,32; 33,77] Punkte) feststellen. Fanden sich postoperativ Synechien bei den Probanden, hatte dies keinen signifikanten Nachteil für die Gesamt-Riechleitung (32,87 [KI<sub>95%</sub> = 31,20; 34,55] vs. 33,29 [KI<sub>95%</sub> = 31,47; 35,11] Punkte). Ebenso wenig hatte die Anwendung der bipolaren Pinzette zur intraoperativen Blutungskontrolle Einfluss auf das Riechvermögen der Patienten (33,20 [KI<sub>95%</sub> = 31,69; 34,71] bei ein- und/oder beidseitiger Koagulation vs. 32,87 [KI<sub>95%</sub> = 30,72; 35,02] Punkte im Kollektiv ohne Koagulation).

Mittels SNOT-20-GAV wurde zudem die subjektive Lebensqualität in Bezug auf relevante sinonasale Funktionen abgefragt. Dabei konnten wir mittels Pearson-Korrelation für metrische Variablen keine signifikante Korrelation ( $p=0,77$ ) nachweisen. Spezifischer noch für das Riechvermögen ist der PNS-Score, nachdem das Kollektiv in Gruppen nach Einschränkungsggrad aufgeteilt werden kann. Auch hier gibt es keinen relevanten Unterschied zwischen der Gruppe I mit keinen bis geringgradig ausgeprägten Symptomen (32,68 [KI<sub>95%</sub> = 30,68; 34,69]) und Gruppe IV mit subjektiv höchstgradigen Beschwerden (31,39 [KI<sub>95%</sub> = 25,37; 37,41]). Auch in den Gruppen mit mäßigen bis hochgradigen Beschwerden (33,33 [KI<sub>95%</sub> = 31,43; 35,24] bzw. 33,90 [KI<sub>95%</sub> = 31,73; 36,07]) unterscheidet sich der TDI-Score nicht signifikant. Im Gegensatz dazu korrelieren die subjektiven Angaben zum Riechvermögen im

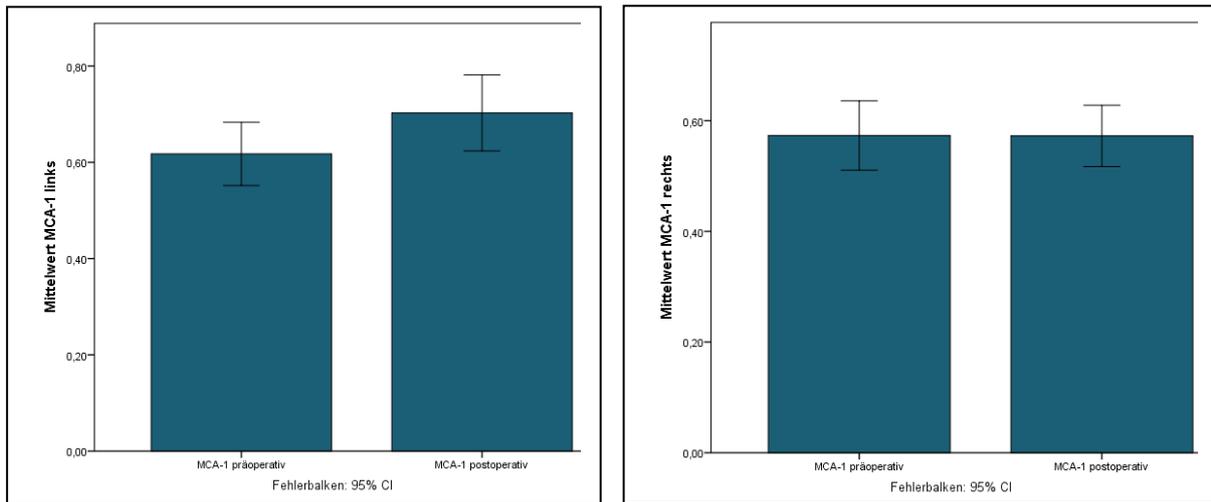
Fragebogen sowohl prä- als auch postoperativ nach Spearman hoch signifikant mit dem späteren Ergebnis im Riechtest ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,001$ ).

#### **4.6.4 Ergebnisse der postoperativen akustischen Rhinometrie**

Eine Untersuchung mittels akustischer Rhinometrie fand im präoperativen Setting als Screening-Untersuchung und postoperativ im Kontrollintervall von sechs Monaten statt. Die statistische Auswertung erfolgte seitengetreunt für die Standard-Messpunkte MCA-1 und MCA-2. Es wurden lediglich die Daten der Patienten in die statistische Auswertung eingeschlossen, bei denen prä- und postoperativ gültige Werte ermittelt werden konnten. Für die Analyse des MCA-1-Wertes der rechten Nasenhöhle wurden demnach 44, respektive 53,7% des Gesamtkollektivs, linksseitig 42, entsprechend 51,2%, Probanden eingeschlossen. Voraussetzung war die technische und apparative Durchführbarkeit der Untersuchung sowohl prä-, als auch postoperativ.

Das Minimum für den MCA-1-Wert lag präoperativ rechtsseitig bei  $0,19 \text{ cm}^2$ , linksseitig bei  $0,22 \text{ cm}^2$  und stieg postoperativ rechtsseitig auf  $0,29 \text{ cm}^2$ . Linksseitig blieb das Minimum postoperativ konstant. Den höchsten Einzelwert konnten wir präoperativ am rechten Isthmus nasi mit  $1,23 \text{ cm}^2$  messen. Auf der Gegenseite lag das Maximum präoperativ bei  $1,06 \text{ cm}^2$ . Postoperativ lag das Maximum rechts bei  $1,16 \text{ cm}^2$  und links bei  $1,21 \text{ cm}^2$ .

Präoperativ lag der Mittelwert für MCA-1 links bei  $0,62 \text{ cm}^2$  ( $KI_{95\%} = 0,55, 0,68 \text{ cm}^2$ , SD  $\pm 0,21$ ) und rechts  $0,57 \text{ cm}^2$  ( $KI_{95\%} = 0,51, 0,64 \text{ cm}^2$ , SD  $\pm 0,21$ ). Postoperativ erhöhte sich der Wert linksseitig auf  $0,71 \text{ cm}^2$  ( $KI_{95\%} = 0,63, 0,79 \text{ cm}^2$ , SD  $\pm 0,25$ ), blieb jedoch für die rechte Nase bei  $0,57 \text{ cm}^2$  ( $KI_{95\%} = 0,52, 0,63 \text{ cm}^2$ , SD  $\pm 0,18$ ) konstant. Bei Betrachtung der jeweiligen Konfidenzintervalle ergibt sich im vorliegenden Kollektiv weder im Seitenvergleich noch prä-/postoperativ ein signifikanter Unterschied für die Mittelwert-Analyse. Eine signifikante positive Korrelation nach Pearson ergibt sich lediglich zwischen dem MCA-1 und dem Ergebnis der gleichseitigen rhinomanometrischen Untersuchung ( $p = 0,038$ ).



**Abb. 10:** Balkendiagramm mit Darstellung der Mittelwerte mit Konfidenzintervallen für MCA-1 prä- und postoperativ

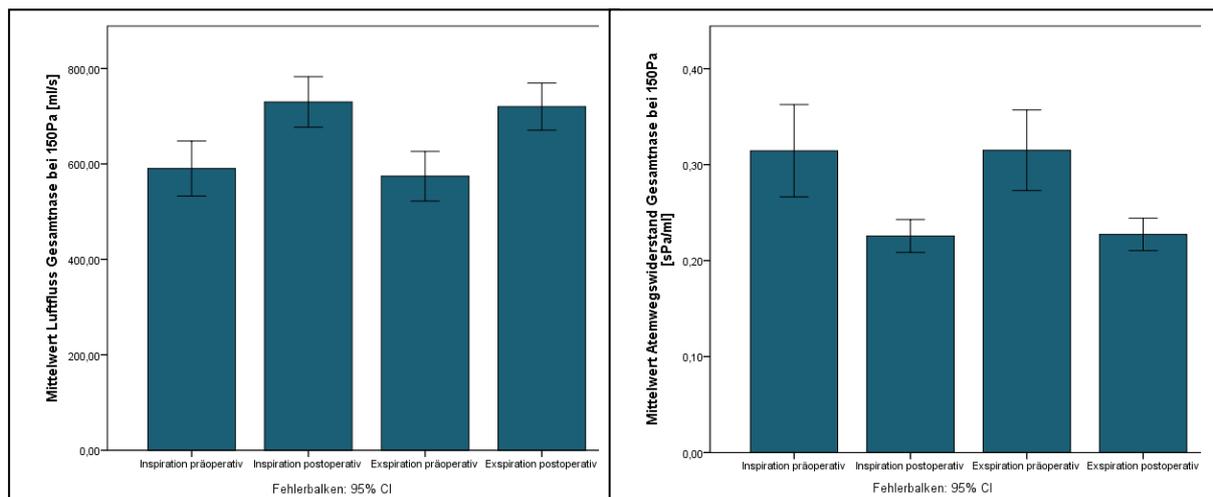
Ein zweiter Messpunkt wird durch den MCA-2 markiert. Technisch ist die Untersuchung des MCA-2 schwieriger. Zusätzlich führten organisatorische Umstände dazu, dass die Werte für MCA-2 nur äußerst lückenhaft zur Auswertung kommen können. Für die linke Nasenhöhle ermittelten wir bei 25 Probanden präoperativ einen Mittelwert von  $1,69 \text{ cm}^2$  ( $KI_{95\%} = 1,40; 1,97$ ), sowie postoperativ einen statistisch insignifikanten Anstieg auf  $1,91 \text{ cm}^2$  ( $KI_{95\%} = 1,53; 2,28$ ). Rechtsseitig gelang eine prä-/ und postoperative Messung lediglich bei 28% des Gesamtkollektivs. Ähnlich wie auf der Gegenseite stieg der MCA-2-Wert statistisch insignifikant von  $1,44 \text{ cm}^2$  ( $KI_{95\%} = 1,20; 1,68$ ) auf  $1,67 \text{ cm}^2$  ( $KI_{95\%} = 1,33; 2,01$ ). Damit liegt der MCA-2-Wert, wie physiologisch zu erwarten, in den Messungen über dem des MCA-1.

#### 4.6.5 Ergebnisse der postoperativen anterioren Rhinomanometrie

Zur Bewertung der Nasenatmungsfähigkeit wurden bei 75 (91,5%) Probanden die Luftströme, sowie die nasalen Atemwegswiderstände prä- und postoperativ im Kontrollintervall mittels Rhinomanometrie erfasst und anhand des Mittelwertes ausgewertet. Präoperativ konnten wir inspiratorisch einen Gesamtfluss von  $590,42 \text{ ml/s}$  ( $KI_{95\%} = 532,72; 648,12 \text{ ml/s}$ ) messen. In der postoperativen Kontrolluntersuchung erhöhte sich der Wert statistisch signifikant auf  $729,78 \text{ ml/s}$  ( $KI_{95\%} = 676,89; 782,68 \text{ ml/s}$ ). Für die Expiration beobachteten wir einen ähnlich statistisch signifikanten Anstieg von  $574,32 \text{ ml/s}$  ( $KI_{95\%} = 522,28; 626,36 \text{ ml/s}$ ) auf  $720,00 \text{ ml/s}$  ( $KI_{95\%} = 670,54;$

769,16 ml/s). Gemäß dem postoperativen Anstieg des nasalen Luftstroms konnten wir einen postoperativ signifikanten Abfall der endonasalen Widerstände sowohl für die Betrachtung des inspiratorischen als auch des expiratorischen Messvorgangs beobachten: Inspiratorisch fiel der Resistance-Index von 0,31 sPa/ml ( $KI_{95\%} = 0,27; 0,36$  sPa/ml) auf 0,23 sPa/ml ( $KI_{95\%} = 0,21; 0,24$  sPa/ml) und expiratorisch von 0,32 sPa/ml ( $KI_{95\%} = 0,27; 0,36$  sPa/ml) auf 0,23 sPa/ml ( $KI_{95\%} = 0,21; 0,24$  sPa/ml).

Für die Betrachtung des sekundären Endpunktes des inspiratorischen Volumenflusses erfolgte zudem eine seitengetrennte Betrachtung. Im Bereich der linken Nasenhöhle verbesserte sich der Luftfluss signifikant von präoperativ 302,34 ml/s ( $KI_{95\%} = 265,34; 339,33$  ml/s) auf postinterventionell 378,04 ml/s ( $KI_{95\%} = 345,65; 410,43$  ml/s). Respektive konnten wir eine signifikante Erhöhung im Bereich der rechten Nasenhöhle von 291,34 ml/s ( $KI_{95\%} = 260,23; 322,44$  ml/s) auf 355,21 ml/s ( $KI_{95\%} = 324,74; 385,69$  ml/s) nachweisen.



**Abb. 11:** Mittelwertvergleiche des Airflow (links) und der endonasalen Resistance (rechts) der Gesamtnase mit 95%-Konfidenzintervallen prä- und postoperativ

Wir konnten in unserem Kollektiv keine negative Auswirkung postoperativ vorhandener Verkrustungen oder Synechien weder auf den postoperativen inspiratorischen Luftfluss noch die Resistance darstellen. Im krustenfreien Kollektiv ( $n=52$ ) lag der Mittelwert des Luftflusses der Gesamtnase während der Inspiration bei 706,15 ml/s ( $KI_{95\%} = 638,64; 773,67$  ml/s), sowie der Resistance bei 0,24 sPa/ml ( $KI_{95\%} = 0,21; 0,26$ ) vs. 781,22 ml/s ( $KI_{95\%} = 703,08; 859,35$  ml/s) und 0,20 sPa/ml ( $KI_{95\%} = 0,18; 0,22$ ) im Kollektiv ( $n=23$ ) mit ein- oder beidseitigen postoperativ persistierenden

Verkrustungen. Im synechiefreien Kollektiv (n=37) lag der Mittelwert des Luftflusses der Gesamtnase bei 772,57 ml/s (KI<sub>95%</sub> = 705,42; 839,72 ml/s), sowie der Resistance bei 0,22 sPa/ml (KI<sub>95%</sub> = 0,19; 0,24) vs. 686,92 ml/s (KI<sub>95%</sub> = 606,59; 767,25 ml/s) und 0,23 sPa/ml (KI<sub>95%</sub> = 0,21; 0,26) im Kollektiv mit postoperativen ein- oder beidseitigen Synechien.

#### **4.7 Postoperative Endoskopie**

Makroskopische anatomische Alterationen der Nasenhöhle wurden postoperativ endoskopisch erfasst. Ziel der endoskopischen Untersuchung war die makroskopische Beurteilung des operativen Zugangswegs prä- und postoperativ mit einer optischen Darstellung der anatomischen Verhältnisse auch im posterioren Abschnitt beider Nasenhöhlen bis zur Riechrinne bzw. der Keilbeinhöhlenostien. Initial wurden 82 Probanden im Rahmen der Studie präoperativ gescreent, 75 von ihnen nahmen an der endoskopischen Abschlusskontrolle nach sechs Monaten teil. Präoperativ gelang die Darstellung der Keilbeinhöhlenostien rechtsseitig bei 11 (13,4%) der Probanden, linksseitig bei 13 (15,8%) der Probanden und somit etwas häufiger. Durch die intraoperative Eröffnung der anterioren Wand des Sinus sphenoidalis kam die Keilbeinhöhle nach dem Eingriff linksseitig bei 42,7% (n=32) und rechtsseitig bei 36,0% (n=27) der Patienten endoskopisch häufiger zur Darstellung. Besondere Relevanz zur Evaluation des olfaktorischen Outcomes hat die optische Einsehbarkeit der Riechrinne. Diese war präoperativ linksseitig bei 69 (84,1%) und rechtsseitig bei 66 (80,5%) der Studienteilnehmer uneingeschränkt beurteilbar. Postoperativ verringerte sich die Darstellbarkeit durch postoperative Veränderungen der Nasenhöhle auf linksseitig 81,3% (n=61) und rechtsseitig 76,0% (n=57).

Zu den postoperativ endoskopisch erfassten Komplikationen gehörten Verkrustungen, Synechien, Muschelhyperplasien und Septumdeviationen.

#### **4.7.1 Postoperative Synechien**

Der häufigste pathologische Befund in der postoperativen Endoskopie waren Synechien mit 50,7% (n=38). Lediglich bei zwei Patienten waren die Synechien durch Voroperationen der Nase bereits präexistent (2,4%). Dabei handelte es sich in einem Fall um eine rechtsseitige Verwachsung zwischen mittlerer Nasenmuschel und Septum. Im zweiten Fall waren die Nasenhöhlen beidseits von variablen Synechien durchzogen. Generell konnten in der rechten Nasenhöhle mehr Synechien detektiert werden als linksseitig. 62,3% der postoperativen Synechien waren rechtsseitig, lediglich 37,7% linksseitig ausgebildet. Einseitige Synechien waren erwartungsgemäß häufiger als bilaterale Verwachsungen. 60,5% der Probanden (n=23) mit postoperativen Synechien zeigten die Auffälligkeit uni-, 39,5% (n=15) bilateral. Unabhängig von der Lateralisation waren Synechien zwischen der mittleren Nasenmuschel und dem Nasenseptum mit einem Anteil von 71,0% aller detektierten Verwachsungen am häufigsten. Diese traten entweder isoliert und in Kombination mit weiteren Verwachsungen auf. Synechien der unteren (19,4%) oder oberen Nasenmuschel (8,0%) waren seltener. In lediglich einem Fall war eine postoperative Synechie im Bereich der rechten Keilbeinhöhle ausgebildet. Die Zunahme der postoperativen Synechien im Vergleich zum präoperativen Screening ist nach Wilcoxon statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

#### **4.7.2 Postoperative Verkrustungen**

Bei weniger als  $\frac{1}{3}$  der Probanden konnten wir im Kontrollintervall nach sechs Monaten noch in Heilung befindliche Verkrustungen nachweisen. Bei 69,3% (n=52) der Probanden waren endoskopisch keinerlei Krusten mehr zu sehen. Bei den verbleibenden 23 Probanden war die einseitige Krustenbildung mit 47,2% etwas seltener als der bilaterale Befund (52,8%). Die Verkrustungen wurden in drei Grade: leichtgradige, mittelgradige und schwergradige Schleimhautverkrustung, eingeteilt. Leichte Verkrustungen waren verhältnismäßig häufig zu detektieren: Der Nachweis gelang linksseitig häufiger als rechtsseitig (62,9% vs. 47,1%) und machte insgesamt 57,1% aller auffälligen Befunde aus. Moderate und schwere Verkrustungen addierten sich auf 42,9%. Dabei waren moderate Befunde im Bereich der linken Nasenhöhle mit 55,6% etwas häufiger als rechtsseitig. Mit einem Anteil von lediglich 17,1% waren

schwergradige Verkrustungen nach sechs Monaten eine eher seltene Auffälligkeit, die seitengleich lediglich bei 4% der Studienteilnehmer nachgewiesen werden konnte. Präoperativ wurde die Krustenbildung nicht separat erfasst.

#### **4.7.3 Postoperative Septumdeviation**

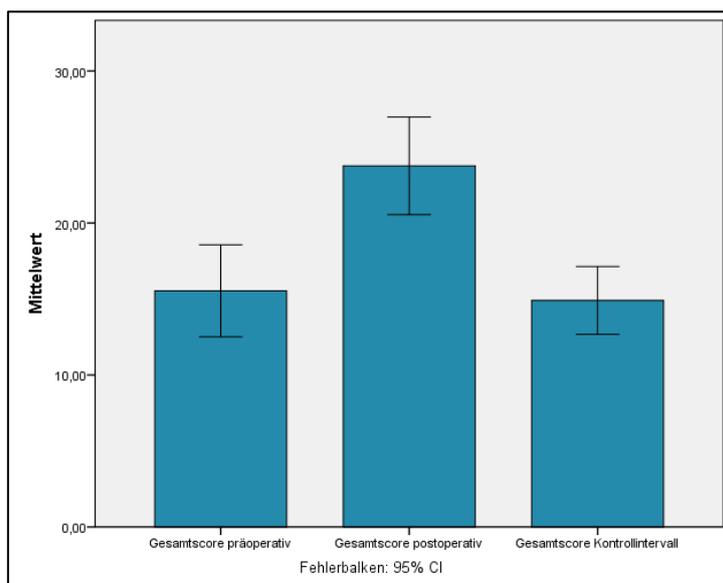
Anhand eines Erhebungsbogens wurden Nasenscheidewandverkrümmungen in drei Schweregrade, leicht-, mittel- und schwergradig, unterteilt. Vorausgegangene operative Korrekturen wurden separat erfasst. Lediglich bei 14,6% (n=12) der Studienteilnehmer zeigte sich präoperativ keine pathologische Septumdeviation. Mit 36,6% (n=30) waren einseitige mittelstarke Deviationen am häufigsten, gefolgt von leichtgradigen Deviationen mit 28,1% (n=23). Deutlich weniger Patienten (n=5, 6,1%) waren mit schwergradigen Septumdeviationen symptomatisch. S-förmige Nasenscheidewandverkrümmungen konnten wir bei 9 (11,0%) Probanden feststellen. Zwei Patienten (2,4%) wurden bereits bei symptomatischer Septumdeviation in der Vergangenheit voroperiert. Nach diversen Voreingriffen hatte ein Proband (1,2%) eine komplette Septumperforation.

Postoperativ waren Septumdeviationen etwas häufiger, statistisch ist dieser Unterschied nach Wilcoxon jedoch nicht signifikant (p=0,73). Ein unauffälliger Befund konnte bei 12% (n=9) der Probanden attestiert werden. Leichtgradige Scheidewandverkrümmungen waren postoperativ häufiger als mittelgradige (34,7%, n=26 vs. 29,3%, n=22), schwergradige hingegen weiterhin selten (6,6%, n=5). S-förmige Septumdeviationen nahmen leicht zu (n=11, 14,7%). Wie in der Voruntersuchung waren zwei Probanden bereits am Septum voroperiert (2,7%).

#### **4.8 Postoperative Lebensqualität im SNOT-20-GAV**

Die subjektive Lebensqualität bestimmt präoperativ den Leidensdruck des Patienten und ist postoperativ entscheidend für die globale Zufriedenheit. Mit dem SNOT-20-GAV führten wir ein perioperatives Screening der sinonasalen Einflussfaktoren auf die Lebensqualität unserer Probanden durch. Je höher der Score, desto stärker war die individuelle Beeinträchtigung des Patienten. Eine Normalverteilung der Daten liegt

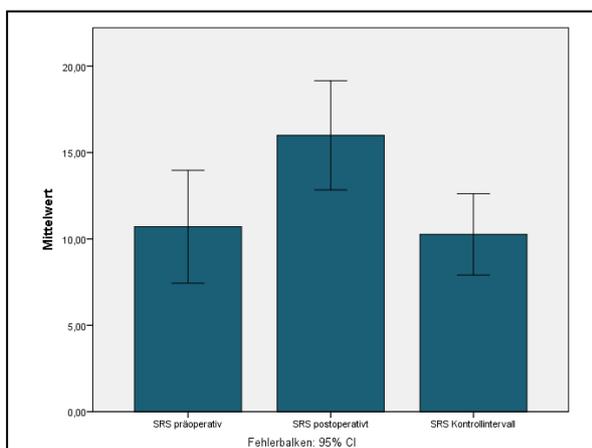
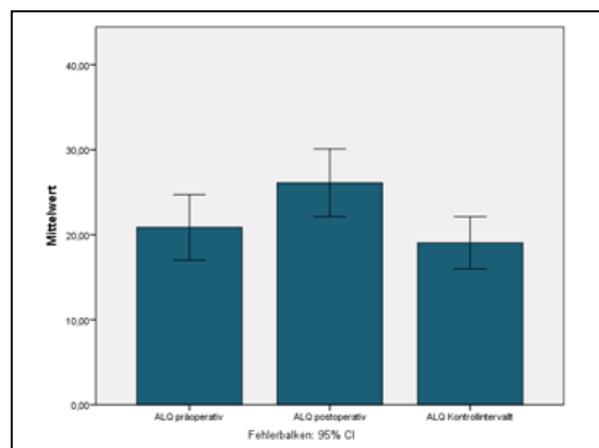
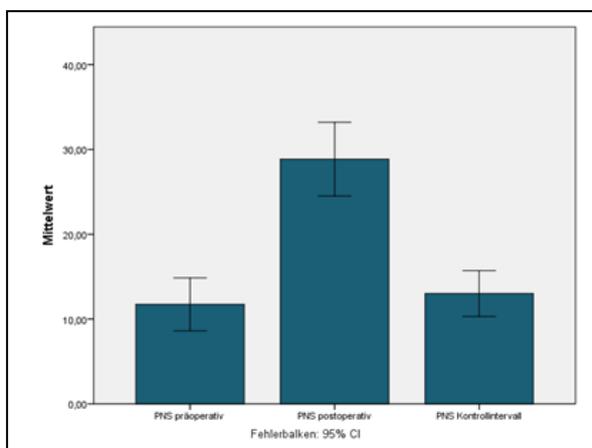
nach Kolmogorov-Smirnov lediglich für die Verteilung der Mittelwertdifferenz prä- und sechs Monate postoperativ vor. Präoperativ lag der Mittelwert in unserem Kollektiv bei 15,53 (KI<sub>95%</sub> = 12,51, 18,56) von maximal 100 möglichen Punkten. In der frühen postoperativen Befragung stieg der Mittelwert auf 23,76 (KI<sub>95%</sub> = 20,55, 26,97) Punkte, was einem postoperativen Anstieg von 53,0% entspricht. Im Rahmen der postoperativen Nachsorge sank der Wert wieder auf präoperatives Niveau mit 14,91 (KI<sub>95%</sub> = 12,68, 17,14) Punkte ab, entsprechend einer Reduktion um 39,8% im Vergleich zur frühen postoperativen und 3,9% zum präoperativen Screening-Score.



**Abb. 12:** Darstellung des zeitlichen Verlaufs des Mittelwerts im SNOT-20-GAV über die Messzeitpunkte: prä-, früh postoperativ und nach 6 Monaten mit jeweiligem 95%-Konfidenzintervall

Statistisch gibt es bei Betrachtung der Konfidenzintervalle keinen signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen der prä- und postoperativen Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten, sehr wohl jedoch im Vergleich zur frühen postoperativen Befragung. Um die Frage einer klinisch relevanten Unterlegenheit zu klären, wurde das Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz berechnet und mit dem Äquivalenzbereich verglichen. Die Differenz der Mittelwerte der präoperativen Untersuchung und der Abschlusskontrolle von 0,63 (KI<sub>95%</sub> = -0,98, 2,23) Punkten im Gesamtscore liegt damit unter der klinisch relevanten Schwelle von 8,0 Punkten. Im Vergleich mit der frühen postoperativen Untersuchung überragen die KI<sub>95%</sub> der Mittelwertsdifferenz (-6,69; -10,92) den definierten klinischen Irrelevanzbereich von +/- 8,0 Punkten knapp und zeigen damit eine signifikante Verschlechterung bzw. Unterlegenheit an. Die Effektstärke (ES) liegt für die Betrachtung der frühen

postoperativen Untersuchung bei 0,64, gemäß einem mittleren Effekt, und am Ende des Kontrollintervalls bei 0,05, entsprechend einer nahezu nicht vorhandenen Änderung. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die Auswertung des klinisch relevanten PNS Scores. Präoperativ lag der Mittelwert bei 11,73 Punkten (KI<sub>95%</sub> = 8,61, 14,85) und damit statistisch signifikant und klinisch relevant (KI<sub>95%</sub> Mittelwertdifferenz = -20,97; -13,96) unter dem früh postoperativ erhobenen Wert von 28,85 (KI<sub>95%</sub> = 24,5, 33,21) Punkten, jedoch ohne signifikanten Unterschied zur Kontrollbefragung nach sechs Monaten mit 13,01 (KI<sub>95%</sub> = 10,31, 15,72). Bei Betrachtung des Subscores zur Allgemeinen Lebensqualität zeigt sich zwar ein ähnlicher zeitlicher Verlauf mit Veränderungen des Mittelwertes über die Untersuchungszeitpunkte mit präoperativ 20,86 (KI<sub>95%</sub> = 17,01, 24,71), früh postoperativ 26,10 (KI<sub>95%</sub> = 22,11, 30,09) und im Kontrollintervall 19,05 (KI<sub>95%</sub> = 15,98, 22,12), jedoch ohne statistisch signifikanten oder relevanten Unterschied. Analog verhält sich auch der Mittelwert des SRS-Scores. Bei einem Ausgangswert von 10,71 (KI<sub>95%</sub> = 7,44, 13,98), zeigt sich eine postoperativ insignifikante Verschlechterung auf 16,0 (KI<sub>95%</sub> = 12,84, 19,16) Punkte. Im Kontrollintervall zeigt sich bei einem Mittelwert von 10,27 (KI<sub>95%</sub> = 7,91, 12,62) kein statistisch relevanter Unterschied zur präoperativen Ausgangsuntersuchung.



**Abb. 13:** Mittelwertdarstellung mit 95%-Konfidenzintervall für die Subscores PNS, ALQ und SRS im zeitlichen Verlauf

**Oben links:** Darstellung des PNS-Scores

**Oben rechts:** Darstellung des ALQ-Scores

**Unten links:** Darstellung des SRS-Scores

Von Interesse war zudem die subjektive Einschätzung der Probanden bezüglich der Einzelfragen zur subjektiven Riechminderung und Nasenatmungsbehinderung. Beide Items konnten mit Punktwerten von 0, entsprechend keinerlei Beschwerden, bis 5, entsprechend maximale Beschwerden, bewertet werden. Für das Riechvermögen ergab sich bei 75 Probanden präoperativ ein Mittelwert von 0,55 (KI<sub>95%</sub> = 0,27; 0,83) und war damit der Abschlusskontrolle mit 0,65 Punkten (KI<sub>95%</sub> = 0,38; 0,92) nicht signifikant über- oder unterlegen. Somit ist zu beiden Zeitpunkten von einer subjektiv weitestgehend unbeeinträchtigten Riechfunktion auszugehen. Im Gegensatz dazu konnten wir einen signifikanten Anstieg der Beschwerden im frühen postoperativen Intervall feststellen. Mit im Mittel 2,01 Punkten (KI<sub>95%</sub> = 1,61; 2,42) kann zu diesem Zeitpunkt von einer mäßigen subjektiven Einschränkung des Riechvermögens gesprochen werden. Einen ähnlichen Verlauf konnten wir auch für die subjektive Beschwerdewahrnehmung im Hinblick auf die Nasenatmung feststellen. Während präoperativ und im Kontrollintervall die jeweiligen Mittelwerte mit 0,64 (KI<sub>95%</sub> = 0,41; 0,87) bzw. 0,73 Punkten (KI<sub>95%</sub> = 0,54; 0,93) einer minimalen Einschränkung entsprachen, erhöhte sich der Wert früh postoperativ signifikant auf 1,88 Punkten (KI<sub>95%</sub> = 1,58; 2,18), entsprechend einer mäßigen Beschwerdesymptomatik.

Zusätzlich wurde eine Analyse der postoperativen Lebensqualität nach Operationsergebnis durchgeführt. Dabei wurde das Studienkollektiv im Rahmen der regulären Nachsorge anhand des radiologischen Befundes in zwei Gruppen nach objektiver Tumorfreiheit bzw. unvollständiger Resektion eingeteilt. Für beide Gruppen ergibt sich nach Ende des Beobachtungszeitraums kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf den Gesamt-Score im SNOT-20-GAV (15,09 [KI<sub>95%</sub> = 12,31; 17,87] vs. 13,63 [KI<sub>95%</sub> = 9,50; 17,75] Punkte). Trotz des Auftretens intraoperativer Liquorleckagen und deren Versorgung gab es in Bezug auf den Gesamt-Score keinen signifikanten Unterschied in der Gruppe ohne (14,12 [KI<sub>95%</sub> = 11,25; 16,72] Punkte in der Abschlusskontrolle und 22,37 [KI<sub>95%</sub> = 18,65; 26,29] Punkte in der frühen postoperativen Kontrolle) im Vergleich zur Gruppe mit intraoperativem Liquorfluss (16,56 [KI<sub>95%</sub> = 11,53; 21,59] und 27,0 [KI<sub>95%</sub> = 19,87; 34,13]). Ebenso wenig konnten wir eine signifikante Auswirkung postoperativer Nasentamponaden auf die Lebensqualität weder in der frühen (23,16 [KI<sub>95%</sub> = 19,57; 26,74] mit vs. 26,91 [KI<sub>95%</sub> = 18,93; 34,91] Punkte ohne Tamponade), noch in der Abschlussuntersuchung (14,56 [KI<sub>95%</sub> = 12,13; 16,98] vs. 16,75 [KI<sub>95%</sub> = 10,22; 23,28] Punkte) feststellen.

## **5 Ergebnisdiskussion**

### **5.1 Chirurgisches Outcome**

In der Literatur sind totale Resektionsraten von mehr als 60% durch geübte Operateure als durchaus realistisch anzusehen (86-95). Je nach Studie und untersuchtem Tumortyp scheint sogar eine GTR im ausgewählten Kollektiv von 98% möglich (84, 89, 96, 98).

Die vorliegenden Ergebnisse unserer Studie decken sich mit diesen Annahmen. Eine vollständige Tumorsektion konnte über alle Adenomtypen bei 78,8% der Patienten erfolgen. Schwierige anatomische Gegebenheiten, Voroperationen der sellären Region, Invasivität des Tumorwachstums mit Ausdehnung im Bereich des Sinus cavernosus, sowie fortgeschrittene Tumorgöße erhöhen das Risiko für postoperative Residualtumore auch in unserem Kollektiv (87, 93, 96, 97). Lag eine Invasion des Sinus cavernosus vor, konnte in keinem Fall eine vollständige Tumorsektion erreicht werden. Bei ausschließlicher Betrachtung der eingeschlossenen Mikroadenome wurde eine GTR von 100% erreicht.

Trotz generell guten chirurgischen Outcomes unterschieden sich die Ergebnisse der Untergruppen deutlich, wenngleich aufgrund der geringen Fallzahl in einigen Untergruppen nicht statistisch signifikant. Über alle eingeschlossenen Pathologien hinweg lag die Heilungsrate bei 76,0%.

#### **5.1.1 Intra- und postoperative chirurgische Komplikationen**

Das Auftreten relevanter intraoperativer Komplikationen entsprach in unserem Kollektiv stets dem Erwartungshorizont aus vergleichbaren Studien. Für die häufigste Komplikation der intraoperativen Liquorrhoe lag das Ergebnis unserer Studie mit 23,2% im Mittelfeld der Vergleichsstudien mit hoher Fallzahl. Bei der deutlich selteneren postoperative Liquorrhoe war die Rate mit 4,9% eher im unteren Bereich der Angaben in der bestehenden Literatur angesiedelt (90, 96, 100, 111, 112).

Postoperative Episoden von Epistaxis waren in unserem Kollektiv deutlich seltener als intraoperative Blutungsereignisse. Während zum intraoperativen Auftreten kaum Angaben in der Literatur zur Verfügung stehen, decken sich die Angaben zur postoperativen Häufigkeit mit denen unseres Kollektivs, wenngleich auch bei uns etwas mehr Fälle von Epistaxis auftraten als im Gros der Vorgängerstudien (95, 99,

106, 114). Lediglich Petry et al. wiesen eine ähnlich hohe Rate an postoperativen Blutungskomplikationen zu unserem Kollektiv auf (122).

Des Weiteren gehören Funktionsstörungen der Neurohypophyse zu den häufigeren postinterventionellen Komplikationen. Mit einem Anteil von 14,4% war das vorübergehende Auftreten eines Diabetes insipidus centralis bei uns ähnlich häufig wie in den Vorgängerstudien. Persistierende Störungen, die eine dauerhafte Therapie erforderten, waren auch bei uns deutlich seltener (88, 97, 99, 102-105, 110). Weniger oft, wenngleich nicht minder klinisch relevant, kommt es postoperativ zu einem SIADH. In unserem Kollektiv wiesen 3,6% der Probanden typische Symptome auf, vergleichbar mit der Vergleichsliteratur (99, 118).

Zu den seltenen chirurgischen Komplikationen zählten, analog zur vorliegenden Vergleichsliteratur, passagere postoperative Paresen einzelner Hirnnerven und bakterielle Meningitiden (90, 96, 99, 100, 110, 115, 116). Durch adäquate Therapie kam es bei den betroffenen Patienten im Verlauf zur Ausheilung.

## **5.2 Endokrinologisches Outcome**

Angaben zum endokrinologischen Outcome liegen in zahlreichen Vorgängerstudien ausführlich vor. Je nach Tumorentität und Invasivität schwank die Rate zur laborchemischen Vollremission bei hormonaktiven Adenomen zwischen 36,5% bei invasiven Makroadenomen und 100% bei nichtinvasiven Mikroadenomen (94, 96, 99). In unserem Kollektiv lag die Quote der endokrinologischen Vollremission bei 80% und damit im zu erwartenden Korridor. Im Gegensatz zu Vorgängerstudien wird in dieser Arbeit jedoch größtenteils auf eine Aufschlüsselung nach verschiedenen Tumorcharakteristika verzichtet, wodurch tumorspezifische Unterschiede nicht erfasst werden können.

Durch schonendes intraoperatives Vorgehen kann das Auftreten postoperativer Insuffizienzen reduziert werden. Bei 13,3% der Probanden, durchaus vergleichbar mit früheren Outcomestudien, konnten wir postoperativ die Erstmanifestation eines Hypopituitarismus diagnostizieren (82, 93-95, 99, 114, 117). Der Anteil der Patienten mit präexistenter Hypophyseninsuffizienz, denen postoperativ eine laborchemische

Erholung attestiert werden konnte, lag mit 42,2% über dem Wert vergleichbarer Studien (96).

### **5.3 Olfaktorisches Outcome**

Die systematische Evaluation der olfaktorischen Funktion findet in Studien zur endoskopischen Schädelbasischirurgie nur selten Beachtung oder wurde lediglich in kleinen Populationen untersucht. Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, weit angelegte Analyse des rhinologischen Outcomes. Als primärer Endpunkt wurde die Auswirkung auf das Riechvermögens im Rahmen des Sniffin' Sticks-Test definiert. Sekundär fand eine Betrachtung der nasalen Obstruktion und sinonasalen Lebensqualität statt. Die Lebensqualität obliegt der ureigenen Einschätzung des Patienten und kann nur unzureichend mittels rhinologisch-objektivierbarer Messverfahren erfasst werden. Um ein umfängliches Bild erstellen zu können, muss zwangsläufig die subjektive Einschätzung des Patienten in die abschließende Analyse miteinbezogen werden, weshalb zusätzlich zu verschiedenen Zeitpunkten der SNOT 20-GAV durchgeführt wurde. Verschiedene Vorgängerstudien beschreiben das Riechvermögen subjektiv, im Rahmen einer Patientenbefragung (122, 128, 129). Nur wenigen derart umfangreichen Analysen liegt eine zusätzliche objektivierbare Messung mit Hilfe anerkannter Riechtests zugrunde (127, 135). Um ein möglichst realistisches Abbild der rhinologischen Folgen einer endoskopisch transnasal-transsphenoidalen Resektion verschiedener Pathologien im Bereich der Schädelbasis zu erstellen, wurden bewusst auch andere benigne Erkrankungen neben den mengenmäßig dominierenden PAs, sowie Patienten mit nasalen Voroperationen eingeschlossen. Ähnlich wie in anderen Studien wurden aufgrund der aufwendigen Vorbereitung jedoch keine akut neurochirurgischen Notfälle eingeschlossen. Malignome wurden, wie auch bei Rioja et al., aufgrund einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse durch deutlich aggressivere Therapieschemata und lokal destruierende Strahlentherapie, nicht eingeschlossen (135). Verschiedene Analysen benennen das Malignom als unabhängigen Risikofaktor für schlechtere Ergebnisse im Lebensqualitätsscore. Eine vergleichbare Studie von Abergel et al. mit hohem Malignom-Anteil wurde, der Vollständigkeit halber, dennoch in die folgende Betrachtung der Lebensqualität eingeschlossen (169, 170).

### 5.3.1 Olfaktorisches Monitoring mittels Sniffin' Sticks-Test

Riechstörungen treten in einem sonst gesunden Kollektiv sehr häufig auf, dennoch wird ihnen im klinischen Alltag generell nur wenig Beachtung geschenkt. Nur in seltenen Fällen findet ein regelhaftes Screening auf eine olfaktorische Dysfunktion statt, obwohl die Prävalenz einer relevanten Hyposmie im scheinbar riechgesunden Patientenkollektiv je nach Altersgruppe zwischen 20% und 75% liegt. Bei systematischen Befragungen geben lediglich 9,5% der Bevölkerung eine Einschränkung ihrer Riechfunktion zu. Aufgrund der schwereren Symptomatik und Einschränkung der Lebensqualität bei Anosmikern werden diese deutlich häufiger medizinisch vorstellig. Die Prävalenz von Anosmie in der Bevölkerung liegt bei ca. 5% (7, 9, 10). In einer großangelegten Studie mit ca. 3000 vorwiegend deutschstämmigen Probanden konnten Hummel et al. gültige Grenzwerte des Sniffin' Stick-Tests auf die hiesige Bevölkerung ermitteln. Definitionsgemäß gilt eine Riechleistung unter der 10. Perzentile eines gesunden Kollektivs mit optimaler Riechleistung als Hyposmie. In der vorgestellten Untersuchung wurden die Probanden in vier Altersgruppen eingeteilt, von denen die Gruppe der jungen Erwachsenen am besten performte. Der ermittelte Grenzwert gemäß der 10. Perzentile in dieser Gruppe lag bei 30,3 Punkten im TDI-Score (171). In unserem Kollektiv konnten wir sowohl prä-, als auch postoperativ Mittelwerte bestimmen, die oberhalb dieses Hyposmie-Grenzwertes lagen. Bei Betrachtung der 10. Perzentile liegt in unserem Kollektiv, bei zugegebenermaßen deutlich höherem Durchschnittsalter von fast 55 Jahren, der Grenzwert präoperativ bei 24,65 und postoperativ bei 27,20 Punkten und damit unter der oben beschriebenen Grenze. Aufgrund des forced-choice-Prinzip, bei dem auch Zufallstreffer gewertet werden, ist es zwingend notwendig, statistisch begründete Grenzwerte für Hyp- und Anosmie zu definieren. Wolfensberger et al. haben in ihrer Analyse eine Wahrscheinlichkeit für zufällig getroffene Richtigerantworten bei maximal 5% angesetzt und mittels binominaler Verteilungsgleichung Grenzwerte von acht möglichen Zufallstreffern im Diskriminations- und sieben im Identifikationstest festgelegt (151). TDI-Scores <16,5 gelten damit zwingend als Anosmie, Scores über 30,5 sind demnach mit der Diagnose Normosmie vereinbar (151). In der vorliegenden Studie wurde die Riechfunktion präoperativ mittels Sniffin' Sticks objektiviert und eine mögliche subjektive Einschränkung mit dem SNOT-20 Fragebogen zur Lebensqualität ermittelt. Viele Vergleichsstudien verzichten auf eine objektivierbare Messung des Riechvermögens und gründen ihre Ergebnisse auf Eigenberichte der Probanden (122,

128, 129). Nur wenige Studien vereinen die subjektive Einschätzung der Patienten mit objektivierbaren Messungen (95, 127, 132).

Nach allgemeinem Konsens lagen die Mittelwerte im TDI-Score sowohl prä-, als auch postoperativ im physiologischen Bereich. Postoperativ zeigte sich sowohl für den TDI- als auch für alle Subscores ein Punktgewinn (präoperativ 30,72 vs. 33,08 Punkte postoperativ), welcher ein verbessertes Riechvermögen suggeriert. Bei Betrachtung der Konfidenzintervalle, war dieser Unterschied jedoch, mit Ausnahme des Threshold-Scores, für keinen weiteren der Scores statistisch relevant. Ebenso wenig kann von einer klinischen Relevanz gesprochen werden, da der Irrelevanzbereich des TDI von 5,5 Punkten das 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz ( $KI_{95\%} = -1,59; -3,14$ ) postoperativ komplett einschließt. Trotz statistisch signifikanter Differenz des prä- und postoperativen arithmetischen Mittels der Schwellenwertbetrachtung ( $KI_{95\%} = -1,44; -0,58$ ) hat diese, ebenso wenig wie die Mittelwertsdifferenz bei Diskrimination ( $KI_{95\%} = -1,23; -0,42$ ) und Identifikation ( $KI_{95\%} = -0,83; -0,05$ ), klinische Relevanz. Für die Betrachtung des Riechvermögens kann demnach eine klinisch relevante Unterlegenheit nach endoskopisch transnasal-transsphenoidalen Eingriffen mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Eine objektivierbare Messung der Riechfunktion fand im Rahmen unserer Studie lediglich zu einem Beobachtungszeitpunkt sechs Monate postoperativ statt. Zu diesem Zeitpunkt konnten wir in unserem Kollektiv keinen messbaren negativen Effekt auf die Riechfunktion feststellen. Wir gehen zum Kontrollzeitpunkt von einer ausreichenden Abheilung reversibler postoperativer Veränderungen der Nasenschleimhaut wie Verkrustung oder Ödembildung aus. Im Kontrollintervall waren endoskopisch bei etwa 30,7% der Patienten noch Verkrustungen und bei 50,7% persistierende Synechien nachweisbar. Der lange Zeitraum bis zur Reevaluation stellt einen möglichen Erklärungsansatz für den ausbleibenden Nachweis einer vorübergehenden Reduktion der olfaktorischen Funktion im Vergleich zu Vorgängerstudien dar (127, 131). Eine Testung zu einem früheren Zeitpunkt, wie in vergleichbaren Studien, könnte eine transiente Verschlechterung der Riechfunktion durch reversible Einflussfaktoren nachweisen. Die subjektive Einschätzung der Probanden ergab eine signifikante Reduktion der Riechleistung in der frühen postoperativen Befragung, während der Subscore des SNOT-20-GAV in der Abschlussuntersuchung wieder auf präoperatives Niveau absank. Eine Erweiterung des Kontrollintervalls erscheint ebenso sinnvoll, da ein Fortschreiten des endonasalen Heilungsprozesses und eine mögliche Verbesserung

der endoskopischen Befunde in unserer Studie nicht sicher auszuschließen sind. Entscheidend für die Präservation des Riechvermögens ist ein schonendes intraoperatives Vorgehen. Durch Unterlassung mukosaler Koagulation traten bei Charalampaki et al. keine neuen Fälle postoperativer Hyposmie mehr auf (95). In unserem Studienkollektiv wurde von Beginn an auf ein schonendes Operationsverfahren geachtet, die Erweiterung des operativen Zugangsweges durch Resektion des posteriosuperioren Septums, sowie Eröffnung der anterioren sphenoidalen Wand zurückhaltend durchgeführt. Die Koagulation der nasalen Mukosa oder A. sphenopalatina wurde nur in Einzelfällen und nicht standardmäßig ausgeführt. Präoperativ nahmen wir an, dass die Adenomgröße Auswirkung auf das intraoperative Vorgehen und damit die postoperative Performance im Riechtest haben könnte. Diese Annahme konnten wir postoperativ verwerfen.

Wir konnten in unserem Kollektiv zwar eine signifikante Korrelation der subjektiven Einschätzung und objektivem Riechvermögen feststellen, jedoch halte ich eine zusätzliche differenziertere Beobachtung der subjektiven Einschätzung des Riechvermögens mittels visueller Analogskala für angebracht, da das subjektive Empfinden hier deutlicher abgebildet werden kann, als in einem ordinalskalierten Fragebogen (125). Bei der Bewertung des Riechvermögens als Sinneswahrnehmung muss neben der objektivierbaren Testung auch die subjektive Einschätzung der Probanden zu verschiedenen Zeitpunkten miteinbezogen werden, um zu einem abschließenden Ergebnis zu kommen.

Die olfaktorische Testung mittels Sniffin' Sticks scheint sowohl abhängig vom kulturellen Hintergrund der jeweiligen Testkohorte, als auch von klimatischen Umwelteinflüssen zu sein, sodass für die jeweilige Region zunächst spezifische Grenzwerte der heimischen Bevölkerung ermittelt, sowie ggf. Modifikationen der Testbatterie vorgenommen werden müssen, um ein valides Testergebnis gewährleisten zu können (6, 8, 10, 126, 171). Nach Hummel et al. dürfen nur Düfte verwendet werden, die von einer gesunden Kontrollgruppe zu mindestens 75% richtig zugeordnet werden können (10, 150). Niklassen et al. konnten in Ihrer Studie erhebliche Unterschiede bei der Identifikation verschiedener Düfte feststellen. Dabei wurden die Indexdüfte „Zimt“, „Apfel“, „Terpentin“, „Kaffee“ und „Ananas“ gepaart mit den jeweiligen vorselektierten Confoundern in deutlich weniger als 75% richtig erkannt (10). Auch in vergleichbaren Studien von Sorokowska und Orhan et al. bereiteten die

Gerüche „Terpentin“, am ehesten aufgrund der geringen Vertrautheit der breiten Bevölkerung mit der Substanz, und „Apfel“ am häufigsten Identifikationsschwierigkeiten (126, 172). Hummel et al. entwickelten den Test für die deutsche Bevölkerung, sodass von einer ausreichend hohen Identifikationsrate im vorliegenden Studienkollektiv ausgegangen werden kann (150).

Ein bekanntes Problem beim postoperativen Retesting mittels Sniffin' Sticks-Test ist der sogenannte Memory-Effekt. Das olfaktorische Retesting fand in unserer Studie mit ausreichendem Abstand zur primären, präoperativen Evaluation statt, um eine Ausheilung und Abschwellung der Nase postoperativ zu gewährleisten. Prinzipiell muss davon ausgegangen werden, dass im postoperativen Screening ein möglicher Memory-Effekt zum Tragen kommt, sodass beim multiple-choice-Identifikationstest durchaus durch Erinnern der Richtigantwort aus dem ersten Setting, bzw. die Tatsache den gesuchten Duft bereits zuvor gerochen zu haben, höhere Werte erreicht werden können. Die dadurch suggerierte Verbesserung des Riechvermögens wird bereits in einer Studie von Sorokowska et al. beschrieben. Ein repetitives Screening mit demselben Identifikationstest allein reicht daher nicht aus, um Veränderungen des Riechvermögens valide zu detektieren (126, 173). Die Geruchswahrnehmung steht im sozialen und sexuellen Kontext bei Frauen deutlich mehr im Vordergrund als bei männlichen Individuen. Studien belegen, dass Frauen Männer in Bezug auf das semantische Geruchsgedächtnis übertrumpfen und einen ausgeprägteren Memory-Effekt, jedoch nur bei vertrauten Gerüchen, zeigen. (173, 174). Um dieses Problem zu umgehen, können im Test andere, eher unübliche Düfte verwendet werden, wodurch jedoch die von Hummel et al. geforderte Mindestidentifikationsrate im gesunden Kollektiv von 75% nicht sicher erreicht werden kann (150, 173). Durch die zufällige Präsentationsreihenfolge im Schwellen- und Diskriminationstest wird der Gedächtniseffekt ausgehebelt, sodass die ermittelten Werte eine optimalere Vergleichbarkeit zeigen. Das Testprinzip folgt der forced-choice-Methode: Die Patienten müssen demnach in jeder Runde eine Auswahl treffen. Sofern aufgrund einer Riechminderung keine sichere Zuordnung getroffen werden kann, muss trotzdem eine Aussage erfolgen, sodass auch zufällig richtige Zuordnungen erfolgen (126, 151). Die Anzahl der sogenannten „random answers“ steigt signifikant mit zunehmendem Riechverlust. Eine eindeutige Unterscheidung zwischen schwerer Hyposmie und einer konsistenten Anosmie wird durch den dargestellten Effekt erschwert, sodass Sorokowska et al. die zusätzliche Einführung eines „real identification scores“ fordern,

bei dem nur sicher richtig benannte Zuordnungen gewertet werden, um eine eindeutigere Diagnose stellen zu können. Komplette anosmische Patienten würden bei dieser zusätzlichen Wertung einen Score von null erhalten (126). Nach allgemeingültiger Definition wird bei konsistenter Anosmie im Schwellentest die höchstkonzentrierte 4%ige n-Butanol-Lösung nicht erkannt und dafür der Mindestpunktwert eins vergeben. Folglich wird bei TDI-Scores nach forced-choice-Prinzip mit Beachtung der Zufallstreffer unter 16,5 Punkten ein totaler Verlust des Riechvermögens diagnostiziert (151).

Die Prävalenz von Riechminderungen scheint mit zunehmendem Alter des Studienkollektivs anzusteigen. Doty et al. beschreiben für die untersuchte Altersgruppe von 65-80 Jahren eine Prävalenz von 50%, in der Studienkohorte über 80 Jahren waren sogar drei von vier Probanden von erheblichen olfaktorischen Einschränkungen betroffen (9). Besonders deutlich wird ein Riechverlust bei Patienten über 55 Jahren. Das Alter selbst scheint in diesem Prozess jedoch nur eine Begleitvariable zu sein, während Begleiteffekte neurodegenerativer Erkrankungen und Nebenwirkungen von Medikamenten ursächlich sind. Physiologisches Altern geht demnach nicht zwangsläufig mit einem verminderten Riechvermögen einher (171). In verschiedenen Vorgänger-Studien wurde das Testkollektiv auch in drei bis vier Altersgruppen (5-15 Jahre, 16/18-35 Jahre, 36-55 Jahre und >55 Jahre) unterteilt und die Riechleistung beurteilt (6, 171, 172). Bei Orhan et al. konnte eine hoch signifikante Reduktion des Riechvermögens über die Altersgruppen von TDI = 30,2 in der ersten, 27,3 in der zweiten und 23,4 Punkten in der dritten Gruppe bei Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,32 - 0,5$  nachgewiesen werden (172). In einer Studie mit vorwiegend deutscher Beteiligung zeigten auch Hummel et al. eine signifikante Reduktion des TDI-Scores mit zunehmendem Alter ( $\bar{X}_{[TDI > 55 \text{ Jahre}]} = 29,82$ ). Erstaunlicherweise schneidet hier aber auch die jüngste Probandengruppe ( $\bar{X}_{[TDI < 15 \text{ Jahre}]} = 30,77$ ) signifikant schlechter ab, als die Teilnehmer der zweiten ( $\bar{X}_{[TDI 18-35 \text{ Jahre}]} = 35,69$ ) und dritten Altersgruppe ( $\bar{X}_{[TDI 36-55 \text{ Jahre}]} = 34,18$ ) (171). Bei den angegebenen Mittelwerten handelt es sich jeweils um das arithmetische Mittel aus den ermittelten TDI-Scores für Frauen und Männer. Eine vergleichbare Verteilung zeigt sich nach altersgruppengetrennter Analyse des Riechtests auch in unserem Kollektiv: Wir konnten sowohl prä-, als auch postinterventionell eine signifikante negative Korrelation zwischen der Riechleistung und des Alters feststellen. Die schlechteste Gesamtleistung zeigte sich erwartungsgemäß in der Gruppe der über 55-jährigen mit einem Mittelwert von

präoperativ 28,73 und postoperativ 31,62 Punkten und liegt damit auf ähnlichem Niveau, wie zuvor in der Literatur beschrieben. Ähnlich wie bei Hummel et al. erreicht in unserem Kollektiv die mittlere Altersgruppe den höchsten Gesamt-Score im Sniffin' Sticks-Test mit präoperativ 33,36 und postoperativ 34,98 Punkten. Im Gegensatz zur oben beschriebenen Studie erreichten die Probanden der Altersgruppe I bis 35 Jahre einen niedrigeren Wert im TDI-Score 31,94 Punkte präoperativ vs. 34,11 Punkte postoperativ, wobei der Anteil am Gesamtkollektiv mit 13,4% auch sehr klein ausfällt. Lediglich der präoperativ gescreente Wert in der ältesten Patientengruppe entspricht nach der allgemeingültigen Definition nach Hummel et al. von  $<30,3$  Punkten einer Hyposmie ( $\text{TDI}_{[\text{prä}]}: 28,73$ ). Nach Betrachtung der entsprechenden Konfidenzintervalle ergibt sich lediglich für den Unterschied der präoperativ ermittelten Riechleistung der II. und III. Altersgruppe eine statistische Signifikanz. Eine klinische Relevanz konnte jedoch weder für den TDI-Score noch für die einzelnen Subscores nachgewiesen werden. Präoperativ lag die kombinierte Hyp-/Anosmie-Rate bei 36,6% und verringerte sich postoperativ auf 21,3%, was einer statistisch signifikanten Reduktion nach Wilcoxon entspricht. Erwartungsgemäß war die Rate mit 52,4% in Gruppe III mit Abstand am höchsten, gefolgt von 20,7% in Altersgruppe II. Am niedrigsten war die Quote erwartungsgemäß in der jüngsten Altersgruppe mit 18,2%. Die ermittelte Quote lag damit im erwarteten Bereich aus Vorstudien (9). Für alle Altersgruppen konnten wir postoperativ eine Reduktion der Hyp-/Anosmie-Rate identifizieren. Postinterventionell sank die Quote in der jüngsten Altersklasse auf 11,1%, im mittleren Segment auf 7,6% und bei den Probanden über 55 Jahre auf 32,5%. Lediglich für den Unterschied in der Altersgruppe III ist nach Wilcoxon von einer statistischen Signifikanz auszugehen. Einer sekundären Analyse zufolge ist dieser altersbedingte Rückgang der Riechleistung insbesondere auf eine schlechtere Performance im Schwellentest zurückzuführen. Den höchsten Wert im Schwellentest erreichte die Gruppe der jungen Erwachsenen zwischen 16 und 35 Jahren mit einem Score im Mittel von 9,31, den niedrigsten die Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit einem durchschnittlichen Score von 6,91, gefolgt von den Senioren mit einem mittleren Score von 7,30 Punkten (171). Diese Beobachtung lässt die Schlussfolgerung zu, dass das Riechvermögen durch Reifung und Prägung erst im frühen Erwachsenenalter völlig ausgebildet und mit zunehmendem Alter durch Degeneration des Riechkolbens, sowie verarbeitender neuronaler und cerebraler Strukturen einem langsamen Verfall ausgeliefert ist (7, 126). Auch in unserem Kollektiv zeigt sich eine, wenn auch statistisch nicht signifikante,

Unterlegenheit der Altersgruppe über 55 Jahren im Schwellen-Testing. Allerdings zeigten die Probanden auch in den überschwelligen Untertests die schwächste Riechleistung. Analog zu Vorgängerstudien liegt der Wert im Schwellentest in der jüngsten Altersklasse über dem des Restkollektivs.

Alters- und auch geschlechtsabhängige Performance wird in einigen Studien signifikant belegt, andere Studien konnten hingegen keinen signifikanten geschlechtsabhängigen Unterschied feststellen (8, 126, 171, 172). Katotomichelakis et al. machen den Hormonstatus für die weibliche Überlegenheit in ihrem Studienkollektiv verantwortlich und beschreiben einen positiven Effekt von Östrogen auf das Riechepithel (8). Weder in einer großangelegten Studie von Hummel et al. mit vorwiegend deutschstämmigen Probanden noch bei Orhan et al. konnte ein vergleichbar konsistenter und signifikanter Geschlechtsunterschied festgestellt werden. Hummel et al. beschreiben hingegen eine inkonsistent bessere Performance der weiblichen Probanden in den Altersgruppen mit generell hoher Riechleistung. (171, 172). Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte eine insignifikante Überlegenheit des weiblichen Kollektivs nachgewiesen werden. Sowohl prä- als auch postoperativ lag der Mittelwert des TDI der Frauen klinisch im Bereich der Normosmie, während die männlichen Probanden lediglich in der postoperativen Kontrolle im Mittel den Grenzwert zur Normosmie überschritten. Geschlechtsunabhängig konnten wir postoperativ einen Anstieg der Scores nicht nur für den TDI, sondern auch alle Einzelscores beobachten. Im Mittel waren auch die Einzelergebnisse der Subscores im weiblichen Kollektiv höher als bei den Männern. Der Unterschied war jedoch weder statistisch noch klinisch relevant. Bezüglich der An-/Hyposmie-Rate konnten wir sowohl prä-, als auch postoperativ ebenso eine Überlegenheit des weiblichen Kollektivs beschreiben (46,8% vs. 22,9% und 27,9% vs. 12,5%). Statistische Signifikanz ergab sich hingegen nur für den prä- und postoperativen Unterschied der männlichen Probanden.

Vergleichbare Studien konnten keinen signifikanten Unterschied der Riechfunktion nach endoskopisch transnasal-transsphenoidalen Eingriffen feststellen. Schreiber et al. verwendeten zur Evaluation der Riechfunktion ihres Studienkollektivs den University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), ohne signifikante positive oder negative Auswirkungen auf das Riechvermögen nachzuweisen (106). In einer frühen Kontrolluntersuchung zeigten 64% der Patienten bei Hart et al. eine transiente,

signifikante Reduktion des Scores im UPSIT, die nach drei Monaten zum Ursprungsniveau zurückkehrten und dann keinen statistisch signifikanten Unterschied mehr aufwiesen. 40% der Probanden erreichten in der Kontrolluntersuchung einen höheren Wert als in der präoperativen Testung, bei lediglich drei Patienten, alle mit einem auffällig niedrigen Ausgangsscore im präoperativen UPSIT, war dieser Unterschied signifikant (127).

Eine Beurteilung des subjektiven sinonasalen Outcomes inklusive einer subjektiven Einschätzung des Riechvermögens fand zu mehreren Zeitpunkten mittels SNOT-20-GAV statt. In unserem Kollektiv konnten wir keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der subjektiv gemessenen Gesamt-Lebensqualität im Fragebogen und der Riechleistung nachweisen. Für die subjektive Einschätzung des Riechvermögens hingegen, gibt es eine statistisch signifikante negative Korrelation mit dem Ergebnis in der objektiven Messung mittels Sniffin' Sticks. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass ein relevanter messbarer Zusammenhang zwischen der subjektiven Einschätzung des Patienten und dem tatsächlichen Riechvermögen besteht. Eine repetitive Messung mittels VAS scheint daher ein legales Mittel zur Identifikation einer Patientengruppe, die von einem spezifischen perioperativen olfaktorischen Monitoring profitieren könnte.

### **5.3.2 Perioperatives Monitoring mit akustischer Rhinometrie**

Nasale Obstruktionen sind ein häufig anzutreffendes Phänomen in der Allgemeinbevölkerung. Besonders häufig findet sich eine Septumdeviation als anatomisches Korrelat beim Patienten. Jede zweite Testperson weist in verschiedenen Studien diese anatomische Besonderheit auf. Es können aber auch seltenere Pathologien wie Muschelhyperplasie oder Polyposis nasi auslösend sein.

Die Anatomie der Nasenmuschel kann mittels akustischer Rhinometrie zweidimensional visualisiert werden. Dabei werden die physiologischen Engstellen der Nasenhöhlen mit den Messpunkten MCA-1 am Isthmus nasi und MCA-2 am Kopf der unteren Nasenmuschel im Hinblick auf die vorhandene Querschnittsfläche beschrieben. Als physiologisch gilt eine Querschnittsfläche am MCA-1 von 0,5 – 0,7 cm<sup>2</sup>. Da der Isthmus üblicherweise die anatomisch engste Stelle der Nasenhöhle markiert, sollte bei einem Zufallskollektiv der ermittelte Wert für MCA-2 größer sein als

MCA-1 (156-158). Nach abschwellenden Maßnahmen steigt die Querschnittsfläche der Nasenöffnung physiologisch an. Grymer et al. beschreibt in seiner Studie mit 37 gesunden, nicht voroperierten Probanden im Alter zwischen 17 und 48 Jahren vor Anschwellung ca. 0,58 cm<sup>2</sup> für MCA-1. Nach abschwellenden Maßnahmen konnte ein Anstieg auf ca. 0,72 cm<sup>2</sup> beobachtet werden (156).

Kahraman et al. untersuchten in ihrer Studie 40 Patienten mit objektiver nasaler Obstruktion ohne vorausgegangene chirurgische Intervention. Mittels akustischer Rhinometrie konnte nach Korrektur-Operation eine valide Aussage zum Operationserfolg getroffen werden. Auf der betroffenen Seite konnte ein signifikanter Anstieg der Querschnittsflächen im Bereich der MCA-1 und MCA-2 nachgewiesen werden, während auf der Gegenseite kein relevanter Unterschied festzustellen war (175).

Schreiber und Jalessi et al. untersuchten in ihren monozentrischen, prospektiven Studien 34 bzw. 43 Patienten nach endoskopisch transnasal-transsphenoidal durchgeführten Eingriffen hinsichtlich der nasalen Morbidität. Im Hinblick auf die Ergebnisse in der akustischen Rhinometrie konnte postoperativ kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Voruntersuchung festgestellt werden (106, 144). Vor dem Hintergrund einer chirurgischen Intervention im Bereich der Schädelbasis unter weitestgehender Schonung der anatomischen Strukturen im messbaren anterioren Nasenabschnitt bis 5 cm von der Nasenöffnung bei der Präparation des Zugangswegs, ist an dieser Stelle keine rhinometrisch objektivierbare Differenz zu erwarten. Bei einem iranischstämmigen Kollektiv führten Jalessi et al. Kontrolluntersuchungen im Ein- und Dreimonatsintervall durch. Wenngleich nicht statistisch relevant, war ein leichter Abfall der Querschnittsflächen MCA-1 und -2 in der ersten, sowie eine Annäherung an den präoperativen Wert in der Abschlussuntersuchung zu beobachten. Die zwischenzeitliche Reduktion der Querschnittsfläche korrelierte signifikant mit der Erhöhung des SNOT-22-Scores, sowie dem rhinomanometrisch untersuchten Atemwegswiderstand (144). Allerdings werden die postoperativ zu erwartenden, relevanten anatomischen Veränderungen im posterioren Nasenabschnitt durch die akustische Rhinometrie nicht ausreichend erfasst. Hier stellt jedoch die Rhinomanometrie eine sensitive und ebenso trivial auszuführende Untersuchungsalternative dar (144).

Die deskriptive Betrachtung unserer Untersuchungsergebnisse zeigt präoperativ physiologische Werte sowohl der linken als auch der rechten Nasenhöhle für den MCA-1. Aufgrund des Studiendesigns und einer fehlenden früh-postoperativen Nachuntersuchung kann in unserem Kollektiv keine Aussage zum zeitlichen Verlauf wie etwa bei Jalessi et al. getroffen werden. Postoperativ konnten wir eine leichte Verbesserung des MCA-1 lediglich linksseitig feststellen, jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch relevant und liegt klinisch im zu erwartenden Bereich, wie bereits durch Grymer et al. beschrieben. Analog zu anderen Voruntersuchungen, mit geringerer Fallzahl, durch Schreiber und Jalessi et al. wurde rhinometrisch demnach keine negative Auswirkung der endoskopisch transnasal-transsphenoidalen Schädelbasischirurgie nachgewiesen. Schreiber et al. konnten weder für den MCA-1, noch für die Entfernung der Engstelle zur Nasenöffnung nach dem Eingriff signifikante Unterschiede zeigen (106, 144). Wie physiologisch zu erwarten war, lag der MCA-2, soweit bestimmbar, über dem Wert für MCA-1. Auch für MCA-2 konnten wir im prä-/postoperativen Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen. Ein Ausbleiben signifikanter positiver Effekte ist im Hinblick auf das Operationsziel nicht als negativ zu werten. In unserem Kollektiv konnten wir lediglich eine signifikante Korrelation zwischen dem MCA-1 und dem rhinomanometrischen Ergebnis der linken Nasenhöhle nachweisen. Weder für die rechtsseitige Betrachtung noch für die Ergebnisse im SNOT-20-GAV lässt sich eine Korrelation verifizieren.

Trotz der evidenten Vorteile der non-invasiven, gut reproduzierbaren und technisch schnell und einfach durchzuführenden Untersuchung, gilt die akustische Rhinometrie aus Kostengründen, der geringen Sensitivität bei subklinischen Obstruktionen und ungenauen Messergebnissen im Bereich des Nasopharynx in vielen Kliniken nicht als Standardinstrument zur Beurteilung nasaler Obstruktionen. Während der klinischen Einführung der Untersuchung wurde Kritik laut, dass sowohl Messverfahren als auch Reproduzierbarkeit und Ergebnisinterpretation keinen allgemeingültigen Standards unterliegen (157). Um eine klinisch verwertbare Messung durchführen zu können, wurde von Hilberg et al. im Jahr 2000 ein Consensus-Papier erarbeitet, wodurch etwa Eichung des Geräts, Kalibrierung mit einem Standardaufsatz vor Gebrauch, standardisierte Eindringtiefe, Techniken zur Reevaluation der Messgenauigkeit und sicheren Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, Mitarbeiterschulung und Standardisierung der Testmessung geregelt wurden. Im technischen Abschnitt wird der korrekten Position des Nasenadapters unter bestmöglicher Abdeckung der

anatomischen Nasenöffnung bei möglichst geringer Manipulation oder gar Obstruktion besondere Bedeutung beigemessen (159). Die Messeinheit der HNO-Klinik der Mainzer Universitätsmedizin verfügt über einen standardisierten Aufbau in separaten und somit schallgeschützten Räumlichkeiten, um akustische Störsignale zu reduzieren. Durch die Verwendung verschieden großer Adapter, die eine manipulationsarme Abdeckung der Nasenöffnung ermöglichen, sowie die vorgeschriebene Kalibrierung der Messeinheit vor Inbetriebnahme lassen sich die erzielten Ergebnisse mit den geforderten Standards vereinbaren, sodass von einer validen und reproduzierbaren Messung ausgegangen werden kann. Die große Stärke der Untersuchung liegt in der Detektion reversibler Veränderungen durch eine vergleichbare Messung vor und nach Abschwellung der Nasenschleimhaut (144). Im vorliegenden Studienkollektiv wurde auf eine Messung nach Abschwellung größtenteils verzichtet, da sie für den reinen Nachweis einer präexistenten oder postoperativ neu aufgetretenen anatomischen Engstelle nicht zwingend erforderlich ist. Leider bleibt somit jedoch auch die Frage nach Reversibilität einer postoperativen Obstruktion im Studienkollektiv ungeklärt und erfordert eine kontrollierte Nachuntersuchung.

### **5.3.3 Perioperatives Monitoring mit anteriorer Rhinomanometrie**

Eine rhinomanometrische Messung zur Objektivierung des Ergebnisses nach nasalen Eingriffen kommt in verschiedenen rhinologischen Outcome-Studien zur Auswertung. Da es sich bei den Eingriffen meist um Eingriffe zur Verbesserung einer nasal-obstruktiven Symptomatik handelt, liegt die Rate an höhergradigen Obstruktionen höher als in unserem Kollektiv. Sofia et al. verglichen die Daten der Messung mit der subjektiven Einschätzung der Probanden über den NOSE-Fragebogen zur Lebensqualität. Dabei führte eine statistisch signifikante Zunahme des nasalen Luftflusses der Gesamtnase von im Schnitt 83,62 ml/s zu einer signifikanten Zunahme der individuellen Lebensqualität (154). Jalessi et al. untersuchten Probanden nach endonasal endoskopischen Eingriffen der Hypophyse hinsichtlich nasaler Obstruktion und Lebensqualität. Im Mittel konnte nach drei Monaten eine insignifikante Zunahme des Luftflusses von ca. 10 ml/s, sowie eine Abnahme der Resistance um 0,2 Pa/cm<sup>3</sup>/s nachgewiesen werden. Im gleichen Zeitraum glich sich der Gesamtscore im SNOT-22 dem präoperativen Screeningwert nahezu an. Nach postoperativem Abheilen

reversibler Veränderungen, v.a. interventionsbedingter Schleimhautödeme, konnte im Vergleich zur präoperativen Untersuchung kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, während im laufenden Heilungsprozess früh postoperativ sehr wohl noch signifikant schlechtere Atemwegswiderstände und Luftströme gemessen wurden. Das Ergebnis mag statistisch insignifikant gewesen sein, jedoch muss an der Studientreue des Kollektivs Kritik geäußert werden, da lediglich etwa 56% das follow-up komplettierten (144). Einen ähnlichen zeitlichen Verlauf fanden auch Garzaro et al., während im Gegensatz dazu Schreiber et al. ähnlich wie in unserem Kollektiv einen persistierenden statistisch relevanten Unterschied des inspiratorischen Flussvolumens nachweisen konnten (106, 133). Während in Vorgängerstudien postoperativ persistierende Verkrustungen als ursächlich für schlechtere Ergebnisse in der rhinomanometrischen Untersuchung identifiziert wurden, konnten wir in unserem Kollektiv keinen derartigen Trend erkennen (133). Vielmehr waren postoperativ persistierende Synechien in unserer Studie für eine zwar deutliche, wenngleich jedoch statistisch insignifikante Unterlegenheit der inspiratorischen Messparameter im Vergleich zum Kontrollkollektiv verantwortlich. Anhand der vorliegenden Daten kann keine Aussage zu einer etwaigen objektivierbaren transienten Verschlechterung durch obstruktive Veränderungen getroffen werden, da eine rhinomanometrische Kontrolluntersuchung im frühen postinterventionellen Intervall im Studiendesign nicht angedacht war. Im SNOT-20-GAV hingegen konnten wir zum frühen Zeitpunkt eine signifikante Zunahme der Beschwerdesymptomatik festhalten. Im Rahmen der Abschlussuntersuchung verbesserten sich die Messwerte der Rhinomanometrie signifikant gegenüber dem präoperativen Screening, während die subjektive Beschwerdewahrnehmung bezüglich obstruktiver Nasenatmungsbehinderungen im gleichen Zeitraum auf präoperatives Niveau abfiel. Mutmaßlich kann somit davon ausgegangen werden, dass die intraoperative Lateralisierung der mittleren Nasenmuschel und die damit einhergehende Erweiterung der Nasenhöhle einen anhaltenden positiven Effekt auf die Strömungsverhältnisse während der Nasenatmung zu haben scheint. Eventuelle Nachteile durch postoperative Verkrustungen oder Synechien werden somit in unserem Kollektiv überkompensiert.

Einen Ansatz zur weiteren Reduktion postoperativ obstruktiver Synechien und Nasenatmungsbehinderungen liefert die Arbeit um Schlüter et al. zur postoperativen Applikation von endonasaler Splints. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass zumindest einseitig signifikant bessere Ergebnisse in der rhinomanometrischen Untersuchung

erreicht werden können (145). Der Nachweis eines globalen Effekts auf die Nasenatmungsfähigkeit der Gesamtnase blieb hingegen aus, sodass eine erneute Untersuchung mittels prä- und postoperativer Vergleichsmessung zur weiteren Nutzenabwägung postoperativer Splints, wie sie bereits standardmäßig i.R. von Nasenseptum- oder Synechiekorrekturen, sowie bei nasoseptalen Lappen nach Hadad eingesetzt werden, erforderlich scheint.

## **5.4 Postoperative endonasale Endoskopie**

Die Wahrscheinlichkeit makroskopische Veränderungen der Nase zu entwickeln, scheint in direktem Zusammenhang mit der Radikalität des Eingriffs zu stehen. Schreiber et al. stellten eine signifikante Zunahme von postoperativen Synechien und Septumperforationen mit zunehmender Dissektion der Nasenschleimhäute fest (106). Eine differenzierte Nachsorge mit oronasalem Fokus erscheint vor dem Hintergrund, dass in ausgewählten Vorgängerstudien makroskopische Veränderungen der Nase bei 87,7% der Patienten nachgewiesen werden können, ohne dass diese aktiv über Beschwerden klagen, sinnvoll (122).

### **5.4.1 Postoperative Krustenbildung**

Endonasale Krustenbildung ist Bestandteil des physiologischen Heilungsprozesses der Nasenschleimhaut und gehört damit zu den häufigsten endoskopischen Befunden nach endonasalen Eingriffen im Bereich der Schädelbasis (122). In einer frühen Kontrolluntersuchung nach einem Monat konnten de Almeida et al. bei 98,4% der Patienten endoskopisch Krusten detektieren (128). In unserem Kollektiv war das Intervall bis zur Nachkontrolle mit sechs Monaten deutlich länger. Erwartungsgemäß konnten wir bei fortgeschrittenem Heilungsprozess auch deutlich weniger Krustenbildung nachweisen. Die Rate in unserem Studienkollektiv liegt mit 30,7% auf ähnlichem Niveau, wie in der Vorgängerstudie von Petry et al. (122). Postoperative Verkrustungen waren linksseitig mit 62,9% häufiger als rechtsseitig, obwohl die intraoperative Manipulation im Bereich der rechten Nasenhöhle mutmaßlich invasiver war. Aus der standardisierten intraoperativen Dokumentation lässt sich im Hinblick auf

sichtbare Weichteiltraumata keine Seitendifferenz feststellen. Bei je ca. 6% der Probanden kam es zu Mukosaverletzungen der linken bzw. rechten Nasenhöhle. De Almeida et al. attestieren einem invasiveren intraoperativen Vorgehen einen nachvollziehbar längeren Heilungsverlauf (128). Auffällig war in unserem Kollektiv die Verteilung intraoperativer Blutungen, sowie deren Management: Intraoperativ kam es bei 20 Probanden, entsprechend 24,4% des Gesamtkollektivs, zu einer Eröffnung der A. sphenopalatina mit relevanten Blutungsereignissen. In 70% der Fälle war das Ereignis linksseitig lokalisiert. Bei weiteren sechs Patienten (7,3%) konnte eine Blutung im Bereich des Sinus cavernosus identifiziert werden. Dabei war die Blutungsquelle mit 83,3% anatomisch dem rechten Sinus zuzuordnen. Zur intraoperativen Blutungskontrolle wurde bei 37,8% (n=31) der Probanden eine Koagulation der A. sphenopalatina durchgeführt; bei ca. einem Drittel der Betroffenen fand eine beidseitige Koagulation statt. Eine isolierte einseitige Intervention war linksseitig bei 13 Teilnehmern nötig und damit häufiger als rechtsseitig (n=8) (41,9% vs. 25,8%). Seltener waren unspezifische Schleimhautblutungen im Bereich der Recessus sphenoidales, die bei 17,1% (n=14) der Patienten den Einsatz der bipolaren Pinzette erforderten. Dabei gab es bezüglich der Lateralisation keine Unterschiede. Bei sechs weiteren Studienteilnehmern (7,3%) war die Koagulation diffuser Schleimhautblutungen erforderlich. Passend zum postoperativen endoskopischen Befund der Verkrustungen waren endonasale Läsionen, welche eine Intervention mittels bipolarer Koagulation erforderten, häufiger linksseitig lokalisiert. Analog zur Vorgängerstudie von Almeida et al. wurden die Verkrustungen in verschiedene Schweregrade unterteilt (128). Erwartungsgemäß waren auch in unserem Kollektiv leichtgradige Befunde mit 57,1%, gefolgt von moderaten (25,8%) und schwergradigen Verkrustungen mit 17,1%, am häufigsten. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich aufgrund des Studiendesigns keine Aussage zur medianen Ausheilungsdauer der Verkrustungen treffen. Es lässt sich hingegen festhalten, dass nach sechs Monaten bereits 69,3% aller Patienten als krustenfrei bezeichnet werden konnten. Es ist also generell von einem adäquaten Heilungsprozess, vergleichbar mit dem der oben aufgeführten Studien auszugehen. Generell belegen auch Garzaro et al. eine gewisse Heilungstendenz der endonasalen Mukosa mit Reduktion der Verkrustungen (133).

#### 5.4.2 Postoperative Synechien

In der Literatur werden postoperative Synechien mit Häufigkeiten zwischen 8,8% und 48%, bzw. 67% bei rein endonasal durchgeführten Eingriffen angegeben (110, 119, 122, 123). Generell scheint in der Analyse von Petry et al. eine tendenziell höhere Komplikationsrate auch für andere Fragestellungen im Vergleich zur übrigen Literatur vorzuliegen, wofür durchaus auch die differenziertere Nachkontrolle mittels flexibler Endoskopie verantwortlich sein könnte. Das Gros der Patienten wurde im Gegensatz zu unserem Mainzer Kollektiv per sublabialem Zugang operiert, rein endonasal wurde der Eingriff lediglich bei drei Probanden durchgeführt, was die direkte Vergleichbarkeit der Studien etwas einschränkt. Rioja et al. rekrutierten in ihrer Studie nur Probanden nach rein endonasalen Eingriffen, ggf. mit Erweiterung des Zugangsweges und nasoseptalen Lappen bei ca. 30,9%, wodurch eine bessere Komparabilität mit unseren Daten vorausgesetzt werden kann. In einem großen Kollektiv konnten Garzaro et al. auch für postoperative Synechien einen gewissen Heilungsverlauf nachweisen. Während nach drei Monaten noch 11% der Probanden Synechien aufwiesen, waren es am Ende des Beobachtungszeitraums lediglich 4% (133).

Bei unserem Kollektiv lag die Synechierate mit 50,7%, deutlich über der zu erwartenden Quote, jedoch immer noch deutlich unter der Rate von Petry et al. bei ausschließlicher Betrachtung rein endonasaler Eingriffe im halbjährlichen Intervall. Durch die konsequente Beurteilung durch die endonasale Endoskopie zu einem vergleichbar frühen postoperativen Zeitpunkt konnten wir erwartungsgemäß deutlich mehr postoperative Synechien detektieren als in anderen Vorgängerstudien. Trotz binostrilen Zugangs war die Rate einseitiger Synechien 1,5-fach gegenüber dem beidseitigen Auftreten erhöht. Im Seitenvergleich wurden postoperativ mehr Synechien rechtsseitig als linksseitig (62,3% vs. 37,7%) detektiert. Wir konstatieren durch das intraoperative Vorgehen in unserem Studienkollektiv eine generell ausgeprägtere Manipulation im Bereich der rechten Nasenhöhle als kontralateral, sodass eine gewisse Seitendifferenz unseren Erwartungen entspricht. Es bleibt im Verlauf zweifelsfrei zu klären, ob ein extensiveres chirurgisches Trauma in der als Instrumentier- und Arbeitskanal befahrenen Nasenhöhle tatsächlich auch deutlichere makroskopische Veränderungen mit sich bringt. Im Vergleich zur präoperativen Screening-Untersuchung ist die postoperative Zunahme der Synechierate statistisch

signifikant. Unter Betrachtung der Vorgängerstudien, bei zugegebenermaßen hoher Streubreite, scheint die Zunahme zudem klinisch relevant zu sein.

### **5.4.3 Postoperative Septumdeviationen**

In verschiedenen Vorgängerstudien zum rhinologischen Outcome nach endoskopisch transsphenoidaler Schädelbasischirurgie schwanken die Angaben zum postoperativen Auftreten von Septumperforationen zwischen 0% und 61% (73, 110, 122). Separate Angaben zur Septumdeviation prä- und postoperativ finden sich in keiner der genannten Arbeiten. Lediglich Kilty et al. beschreiben Erstmanifestationen postoperativer Nasenscheidewandverkrümmungen bei 3,7% der Patienten (123). Verglichen mit dem Mainzer Studienkollektiv ist die Fallzahl in den einzelnen Studien geringer, abgesehen von der Metaanalyse von Gao et al. (73). Präoperativ konnten wir lediglich bei einem Patienten nach diversen Voroperationen bei Septumdeviation und Nasenmuschelhyperplasie eine echte Perforation nachweisen. Durch drop-out des Probanden im Kontrollintervall und Ausbleiben neuer postoperativer Perforationen, liegt die Rate in unserer Studie postoperativ bei 0%. Septumdeviationen hingegen waren ein häufig zu beobachtender endoskopischer Nebenbefund. Auffällige Screening-Befunde lagen in 83% der Untersuchungen vor. In den meisten Fällen (79,1%) handelte sich um leicht- bis mittelgradige Septumdeviationen. 20,9% der Betroffenen hatten komplexe S-förmige Deviationen oder schwergradige Verkrümmungen. Im postoperativen Vergleich ergab sich statistisch kein Hinweis auf eine signifikante Zunahme der beschriebenen Pathologien. Die postoperative Zunahme auffälliger Befunde bei nunmehr 85,3% der Probanden entspricht mit ca. 3% in etwa dem zu erwartenden Wert nach Gao et al. (82). Mit einem Anteil von 75% waren leicht- und mittelgradige Septumdeviationen weiterhin deutlich häufiger als höhergradige Verkrümmungen mit 25%, wenngleich der Anteil im Vergleich zur Voruntersuchung zunahm. Insgesamt scheint es sich jedoch bei Septumdeviationen um eher seltene Komplikationen des untersuchten Eingriffs zu handeln.

## 5.5 Perioperatives Lebensqualitäts-Monitoring – SNOT-20

In der modernen Medizin wird der Wahrnehmung des Patienten gegenüber Therapieerfolg und Wohlbefinden eine immer wichtigere Bedeutung zugemessen. Der Therapieerfolg lässt sich demnach längst nicht mehr nur durch objektivierbare Messungen oder Tests ausreichend beschreiben, sondern erfordert den Einbezug patienteneigener Einschätzungen und Lebensumstände, nicht zuletzt zur Ausschaltung des Beobachter-Bias. Die Lebensqualität beschreibt ein subjektives, multidimensionales Konstrukt, einen Spiegel des individuellen Wohlbefindens aus Sicht des Patienten und ergänzt damit die ebenso subjektive Einschätzung des medizinischen Personals, welche durch objektivierbare Tests gestützt werden kann (104). Verschiedene Studien belegen eine typische Entwicklung der Lebensqualität nach endoskopisch transsphenoidalen Eingriffen, deren Nadir wenige Wochen postoperativ erreicht und nach Ausheilung einige Monate später wieder zum Ausgangswert zurückkehren. Häufig wird der endoskopischen Technik gegenüber anderen Schädelbasiseingriffen eine signifikant raschere Erholung der Lebensqualität postoperativ zugeschrieben (104, 135, 139, 148, 169, 176, 177). Mehrere Autoren führten ein prospektives Lebensqualitätsmonitoring nach endoskopisch transsphenoidalen Schädelbasis-Eingriffen mittels SNOT-22-Test, einer Variation des SNOT-20, prä- und postoperativ durch (104, 106, 148, 176). In unserem Kollektiv, vergleichbar mit McCoul et al., beendeten über 90% der Patienten die Studie regulär nach einem halben Jahr, während in der Analyse von Wu et al. lediglich 18% des operierten Kollektivs den vollen Nachbeobachtungszeitraum erreichten und in die Betrachtung einbezogen werden konnten (148, 176). Ähnlich wie in unserem Kollektiv erreichte der Mittelwert des SNOT-22 postoperativ den Höchststand, was in beiden Studien mit einer signifikanten Reduktion der sinonasalen Lebensqualität einherging. Erst in einer späteren Untersuchung mindestens zwei Monate postinterventionell wurde eine Rückkehr des Scores auf das Ursprungsniveau beobachtet. Zudem konnten Wu et al. mit einer Nachbeobachtungszeit von über 5 Monaten nachweisen, dass es sich hierbei um eine dauerhafte Stabilisation handelt. Besonders deutlich war dieser Unterschied im Testabschnitt mit Fragen zu nasalen Symptomen. In einer Unteranalyse zeigte sich ein signifikanter Anstieg von 17% im Vergleich zum präoperativen Score ( $p < 0,05$ ). In den folgenden Kontrolluntersuchungen nach mindestens zwei Monaten konnte ein Rückgang des Scores um 13% auf präoperatives Niveau beobachtet werden (148). Bei tendenziell niedrigeren Ausgangs-Scores

innerhalb eines hoch heterogenen Kollektivs bezüglich Pathologie und Invasivität des Zugangswegs kommen McCoul et al. ebenfalls zu einem ähnlichen Ergebnis. Unmittelbar postoperativ wurde ein signifikant höherer Score im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert erzielt, der sich im Heilungsverlauf dem Ursprungswert angleich. Zusätzlich konnte in einer Kontrolluntersuchung, bei niedriger Studienadhärenz von lediglich 28,4% des Ausgangskollektivs, eine signifikante Steigerung der subjektiven Lebensqualität nachgewiesen werden, während eine signifikante Verbesserung bei kürzerem Nachbeobachtungszeitraum bei Wu und Schreiber et al. ausbleibt (104, 106, 148). Abweichend dazu gelang Zimmer et al. bei hoher Studientreue von 90% bereits nach drei Monaten der Nachweis einer signifikanten Verbesserung des SNOT-22-Scores gegenüber dem präoperativ gescreenten Wert (178). Ähnliche Verläufe finden sich zudem auch für alternative Zugangswege. Abergel et al. zeigten in ihrer Studie zur Lebensqualität nach offener anteriorer Schädelbasischirurgie, trotz eingeschränkter Vergleichbarkeit durch einen deutlich höheren Anteil maligner Pathologien von 44%, zunächst eine Reduktion, im Verlauf jedoch eine Rückkehr zu präoperativen Ausgangswerten (169). Im Gegensatz hierzu konnten Alobid et al. zunächst in einer zeitlich kürzeren Studie mit einer Beobachtungsdauer von lediglich drei Monaten eine signifikante Reduktion der Lebensqualität zeigen, revidierten sich dann jedoch in einer Folgestudie selbst, in der durch einen längeren Beobachtungszeitraum eine Rückkehr zum Ursprungswert beobachtet werden konnte (135, 179). Während der Operationsverlauf, v.a. im Hinblick auf intra- oder postoperativen Liquorfluss, sowie die ursächliche Pathologie kaum Auswirkungen auf das postoperative Wohlbefinden der Probanden zu haben scheinen, konnte besonders bei Patienten mit vollständiger Tumorsektion eine signifikant höhere Zufriedenheit, als Ausdruck einer erfüllten Heilungsaussicht, festgestellt werden (104, 107, 176). Diesen Effekt konnten wir in unserem Kollektiv jedoch nicht für den SNOT-20-GAV-Gesamtscore zeigen. Ursächlich für den ausbleibenden Effekt könnte die ungleiche Verteilung von GTR und unvollständiger Tumorsektion in unserem Kollektiv sein. Analog zu den Vorgängerstudien hatten weder das intraoperative Auftreten eines Liquorflusses noch die Tamponade der Nasenhöhlen einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Lebensqualität. Auch Zimmer et al. sehen in der aufgehellten emotionalen Situation der Patienten postoperativ einen Ausgleich für die frühen postoperativen anatomischen Alterationen (147). Eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist bei einer Studie von Jalessi et al. anzunehmen, da

sowohl Studiendesign als auch die Auswahl des Patientenkollektivs, dem der vorliegenden Studie stark ähneln. Befragt wurden 43 Patienten nach endoskopisch transnasal transsphenoidalen Eingriffen bei Hypophysenpathologien bezüglich der postoperativen Lebensqualität. Im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Vergleichsstudien konnten Jalessi et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen der prä- und postoperativen Untersuchungen feststellen, wobei im Studiendesign die früheste postoperative Reevaluation erst nach einem Monat erfolgte. Zudem handelte es sich bei den Probanden um ein sehr homogenes, wenngleich stark selektiertes Kollektiv, da nasale Komorbiditäten höherer Ausprägung als Ausschlusskriterium angesehen wurden (144). Generell sind sich die Autoren im Gros dahingehend einig, dass eine Normalisierung der Lebensqualität nach drei bis sechs Monaten zu erwarten ist (106). Eine aktuelle Metaanalyse von 2019 bestätigt unsere Ergebnisse mit einer merklichen Reduktion der sinonasalen Lebensqualität bis ca. vier Wochen postinterventionell mit folgendem signifikanten Anstieg bis hin zur Normalisierung auf präoperativem Niveau. Eine Unterteilung der Studienkohorte in präoperativ asymptomatische und symptomatische Patienten konnte zudem zeigen, dass es initial unabhängig vom präoperativen Score zu einer Verschlechterung, postoperativ jedoch zu einer deutlicheren Verbesserung bei zuvor symptomatischen Probanden kam. Generell kann eine klinisch relevante Reduktion der sinonasalen Beschwerden nach 52-96 Wochen postoperativ erwartet werden (149).

In unserer Studie fand bei allen Teilnehmern (n=82) eine Befragung präoperativ und unmittelbar postoperativ während des stationären Aufenthalts statt. 91,5% der Probanden (n=75) wurden bis zum regulären Abschluss der Studie sechs Monate postoperativ ein weiteres Mal zur individuellen Lebensqualität befragt. Die vorliegenden Daten zeigen einen initialen, statistisch signifikanten Rückgang der sinonasalen Lebensqualität im postinterventionellen Zeitraum um 53,0%, ähnlich der Beschreibung in der untersuchten internationalen Literatur und entspricht damit dem erwarteten Verlauf, der durch initiale Ödembildung, Verkrustung und vermehrten Nasenausfluss nach transnasalen Eingriffen charakterisiert ist. Innerhalb der ersten vier bis sechs Wochen postoperativ ist mit einer deutlichen Verbesserung der genannten Symptome zu rechnen (104). Die erste Nachevaluation mittels SNOT-20 fand noch während des stationären Aufenthalts wenige Tage postoperativ, zur besseren Vergleichbarkeit jedoch erst nach Entfernung von Nasentamponaden, statt. Little et al. konnten eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Einsatz von

etwaigen Nasentamponaden und postoperativer Lebensqualität zeigen (139). In der Abschlusskontrolle fiel der Gesamtscore im Mittelwert statistisch insignifikant und klinisch nicht bedeutsam leicht unter den präoperativ gescreenten Punktwert ab. Prozentual entspricht der beobachtete Rückgang 38,4%. Die Betrachtung der Lebensqualität mittels SNOT-20-GAV wurde im Studiendesign nicht als primärer Endpunkt definiert, eine empirische Betrachtung lässt dennoch den Rückschluss zu, dass die Lebensqualität der Probanden postoperativ nicht statistisch signifikant beeinflusst wurde. Die Differenz der prä- und postoperativen Mittelwerte ist nach allgemeiner Definition zudem auch nicht klinisch von Bedeutung, da das Konfidenzintervall den intern definierten Indifferenz- oder Äquivalenzbereich komplett einschließt. Ähnliche Verläufe zeigen auch die Auswertungen der Subscores PNS, SRS und ALQ. Aufgrund der besonderen klinischen Relevanz sollte außerdem eine Aussage bezüglich des PNS-Subscores getroffen werden. Auch hier konnte, vergleichbar mit Wu et al. (148), früh postoperativ eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Zufriedenheit im Hinblick auf die primär nasalen Symptome gezeigt werden. Die Ergebnisse der Abschlusskontrolle hingegen waren denen des präoperativen Screenings nicht signifikant über- oder unterlegen. Entsprechend der Einteilung von Baumann et al. kann bei den ermittelten Mittelwerten präoperativ und im Kontrollintervall formal von einem physiologischen PNS-Score ohne, bzw. mit nur minimaler Beeinträchtigung ausgegangen werden. Früh postoperativ ist der Mittelwert der Symptomgruppe zwei mit gering- bis mittelgradiger Beeinträchtigung zuzuordnen (4). Bei der Betrachtung der Subscores zur allgemeinen Lebensqualität (ALQ) und sekundär rhinogenen Symptome (SRS) waren die Werte früh postoperativ zwar höher, statistisch kann aber nicht von einer signifikanten Verschlechterung gesprochen werden. Es zeigte sich auch hier in der Abschlusskontrolle kein statistisch relevanter Unterschied zur präoperativen Untersuchung. Eine erneute Testung erscheint dennoch sinnvoll, um der Frage eines signifikanten Einflusses auf die postoperative Lebensqualität durch endoskopisch endonasal-transsphenoidale Eingriffe an der Schädelbasis als primären Endpunkt abschließend zu klären und eine klinisch relevante Unterlegenheit auszuschließen. Zudem muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass die Anwendung des SNOT-20 bei endoskopischen Eingriffen an der Schädelbasis bisher keiner standardisierten Handhabung unterliegt und dessen Validität zur Anwendung weiterer Untersuchungen bedarf. Baumann et al. entwickelten zwar bereits Referenzwerte für den PNS-Subscore, fokussierten sich jedoch bei ihrer

Analyse auf die operative Therapie von Patienten mit chronischer Sinusitis (4). Seit einiger Zeit existiert mit dem SNOT-NC eine neurochirurgische Version des SNOT-22 bzw. SNOT-20, der die klinischen Auffälligkeiten nach transnasal endoskopischer Schädelbasischirurgie besser erfassen soll. Dafür wurden Items aus den ursprünglichen Tests adaptiert, umformuliert, und neue Items in den Fragenkatalog aufgenommen und der Fragebogen einer positiven Analyse bezüglich Sensitivität, Validität und Reliabilität unterzogen, sodass er als Standardwerkzeug zur Evaluation der Lebensqualität im geeigneten Patientenkollektiv dem SNOT-20 vorgezogen werden kann (180).

## **5.6 Kritische Wertung und Ausblick**

Als kritisch ist die Zusammenlegung der Daten bezüglich des endokrinologischen Outcomes und der radiologischen Befunde aus Ambulanz- und Nachsorgeberichten aus Kliniken der Universitätsmedizin Mainz und verschiedener niedergelassener Kollegen zu sehen. Eine uneinheitliche Bewertung des endokrinologischen Status, sowie der postoperativen GTR ist daher nicht sicher auszuschließen. Maßgeblich für die Auswertung war die endgültige Beurteilung des Datenmaterials in der Ambulanzdokumentation der neurochirurgischen Klinik. Die eigenständige Beurteilung von Laborparametern oder Bildmaterial wurde nur bei fehlender oder unzureichender Dokumentation nachträglich erhoben. Aufgrund organisatorischen Verschuldens konnte die Kontrolluntersuchung nicht immer nach strikt sechs Monaten durchgeführt werden. Das Intervall erstreckte sich von ca. vier bis neun Monate postoperativ, was im individuellen Fall zur Verzerrung bezüglich der Bewertung des Heilungsverlaufs, insbesondere im Hinblick auf die reversiblen Kriterien wie Verkrustungen und Schleimhautödemen geführt haben könnte. Im Rahmen der operativen Vorbereitung wurden die apparativen Untersuchungen im Gros durch den Doktoranden selbstständig durchgeführt. In wenigen Fällen wurden diese durch das geschulte Personal der HNO-Poliklinik bei Verhinderung übernommen. Die endoskopische Beurteilung fand nicht immer durch denselben Otorhinolaryngologen statt, sodass auch hier unterschiedliche Bewertungskriterien zum Tragen gekommen sein könnten. Kritisch zu betrachten ist die Durchführung der Operationen durch verschiedene Neurochirurgen, entweder durch den Studienleiter Dr. med. J. Conrad selbst oder

unter dessen Aufsicht und Mitwirkung. Allerdings existiert in der Universitätsmedizin Mainz ein kleines Team, das sich auf Hypophysenoperationen spezialisiert hat, weshalb von einer einheitlichen Operationsqualität auszugehen ist. Obwohl es sich im Vergleich zu ähnlichen Studien bei unserem Kollektiv um eine relativ große Stichprobe handelt, sind einige Untergruppen relativ oder stark unterrepräsentiert, sodass deren Ergebnisse nur eingeschränkt zur Auswertung kommen können.

Wünschenswert wäre zudem eine eindeutigere subjektive Einschätzung des primären Endpunktes, dem postoperativen Riechvermögen, idealerweise mittels VAS zu verschiedenen Zeitpunkten gewesen, um die Ergebnisse der objektivierbaren Messung mit dem subjektiven Empfinden der Probanden besser korrelieren zu können. Engere Evaluationszeitpunkte und ein längerer Beobachtungszeitraum könnten zudem noch eindeutigere Ergebnisse bezüglich des Heilungsverlaufs und der Befundkonsistenz liefern.

Als Stärken dieser Arbeit sind das prospektive Studiendesign und die, verglichen mit anderen prospektiven Studien auf dem Gebiet, hohe Fallzahl hervorzuheben. Die Kombination verschiedener apparativer Untersuchungsmethoden zur ganzheitlichen unabhängigen Betrachtung des sinonasalen Outcomes in Kombination mit der subjektiven Einschätzung der Lebensqualität durch die Probanden selbst wurde in diesem Umfang bisher nicht durchgeführt.

Viele ähnliche Vorgängerstudien gehen auf eine retrospektive Datenanalyse zurück. Zudem wurden häufig andere Endpunkte definiert oder andere Messwerte für die Analyse herangezogen, was die direkte Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit erschwert.

Bisher ist das sinonasale Outcome nach endoskopisch-transnasalen Eingriffen ein wenig beforschtes Feld. Zur Bestätigung der präsentierten Daten sind weitere Vergleichsstudien erforderlich, die sich durch ein prospektives Studiendesign, großer Fallzahl und ausreichend langem Beobachtungszeitraum auszeichnen, um die multiplen Auswirkungen der Operation auf die anatomische und funktionale Integrität der Nase zu erfassen, da die immensen Auswirkungen sinonasalen Diskomforts auf die allgemeine Lebensqualität der Patienten bislang nicht völlig geklärt sind. Neue Erkenntnisse, die zu einem noch schonenderen intraoperativen Vorgehen führen, könnten die perioperative Morbidität der Patienten signifikant beeinflussen.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die potenziellen multifaktoriellen Auswirkungen endoskopisch transnasal-transsphenoidaler Eingriffe im Bereich der Schädelbasis auf das sinonasale Outcome an einer Serie von 82 Patienten mit Pathologien im Bereich der sellären Region der Universitätsmedizin Mainz beleuchtet. Die Daten wurden prospektiv im Rahmen der operativen Vorbereitung und postoperativ während der Nachsorgeuntersuchung nach mindestens sechs Monaten erhoben. Die olfaktorische Leistungsfähigkeit wurde als primärer Endpunkt definiert. Sie wurde objektivierbar mittels Sniffin' Sticks-Test und subjektiv als Bestandteil des standardisierten SNOT-20-GAV-Fragebogens erfasst. Zusätzlich fand eine sekundäre Betrachtung der allgemeinen Lebensqualität mittels SNOT-20-GAV Fragebogen, sowie die prä- und postoperative anatomische und funktionale Integrität des Zugangswegs mittels endoskopischer Bewertung anhand eines standardisierten Erfassungsbogens und akustisch-rhinometrischer, sowie rhinomanometrischer Messung statt. Wichtige Parameter waren Synechiebildung, Verkrustungen und Septumdeviationen i.R. der Endoskopie, MVA-1 und MCA-2-Werte in der akustischen Rhinometrie, sowie inspiratorische und expiratorische Fluss- und Resistanceänderungen der Gesamtnase in der anterioren Rhinomanometrie. Im Rahmen der OP-Dokumentation wurden Art der Pathologie, Adenomtyp, Prozessgröße, selläre Lokalisation, intraoperatives Vorgehen, OP-Dauer und intra- und postoperative Komplikationen erfasst. Bezüglich des intraoperativen Vorgehens wurde ein besonderes Augenmerk auf makroskopische Schleimhautläsionen, intraoperative Koagulation, sowie den postoperativen Verschluss der Schädelbasis gelegt. Es wurden Komplikationen wie intra- und postoperative Liquorrhoe, Diabetes insipidus, SIADH, Meningitis, Epistaxis, arterielle und venöse Blutungen, endokrinologische Dysfunktion und Hirnnervenpareesen erfasst. Die statistische Aufarbeitung erfolgte mit dem Programm SPSS®.

Initial wurden 82 Patienten in die Studie eingeschlossen. Einziges Ausschlusskriterium war unzureichende Zeit zur operativen Vorbereitung aufgrund der Dringlichkeit der operativen Intervention. 47 Probanden (57,3%) waren männlichen, 35 (42,7%) weiblichen Geschlechts. Die Altersverteilung erstreckte sich von 18 – 80 Jahren, das durchschnittliche Alter lag bei 54,93 ( $\pm$  14,8) Jahren. Die Studie wurde von insgesamt 75 Probanden mit der Nachsorgeuntersuchung regulär beendet. Im Hinblick auf das chirurgische und endokrinologische Outcome, sowie relevanter intra- und

postoperativer Komplikationen waren unsere Ergebnisse mit denen anderer Vorgängerstudien vergleichbar.

Bezüglich des primären Endpunktes der olfaktorischen Integrität konnten wir übereinstimmend mit verschiedenen Vorgängerstudien, trotz zwischenzeitlicher subjektiver Einschränkung, letztendlich keine signifikante klinische Unterlegenheit des Eingriffs, sondern vielmehr eine tendenziell insignifikante Verbesserung der Riechleistung attestieren. Die gute intraoperative Übersicht ermöglichte ein strukturschonendes Vorgehen, welches mit einer durchschnittlichen Häufigkeit typischer postoperativer Komplikationen wie Verkrustungen, Synechiebildung oder Septumdeviationen einherging. Wir konnten postoperativ lediglich eine signifikante Zunahme von Synechien in der endoskopischen Abschlusskontrolle nachweisen. Die Annahme der funktionellen und auch weitestgehend anatomischen Unversehrtheit der Nasenhöhlen konnten wir anhand stabiler Befunde der rhinometrischen Untersuchung zusätzlich stützen. Entgegen unserer ursprünglichen Vermutung verbesserte sich die Nasenatmungsfähigkeit in unserem Kollektiv signifikant nach der Intervention.

In der parallelen Betrachtung der Lebensqualität konnten wir den bereits durch Vorgängerstudien aufgezeigten Verlauf mit einer früh postoperativen Abnahme und späteren Stabilisierung auf präoperativem Niveau nachzeichnen. Es ergab sich kein Anhalt für eine signifikante postoperative Verbesserung oder Deterioration der subjektiven Lebensqualität.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die rein endoskopisch transnasal-transsphenoidal durchgeführten Eingriffe im Bereich der sellären Region in unserem Kollektiv keine sicheren negativen Auswirkungen auf die sinonasale Integrität zu haben scheinen.

Die vorgelegte Arbeit stellt in der internationalen Literatur eine der ersten derart ausführlichen Analysen des olfaktorischen und generell sinonasalen Outcomes nach endoskopischen Eingriffen im Bereich der Schädelbasis dar. Durch die Kombination subjektiver und objektivierbarer Mess- und Analyseverfahren in einem ausreichend großen Kollektiv kann erstmals eine valide Aussage bezüglich der sinonasalen Verträglichkeit endoskopisch transnasal-transsphenoidaler Eingriffe getroffen werden. Um genauere Erkenntnisse über den postoperativen Heilungsverlauf gewinnen zu können halte ich eine erneute Betrachtung im Rahmen einer Studie mit mehreren Messpunkten und längerem Beobachtungszeitraum für sinnvoll.

## Literaturverzeichnis

1. Chapman PR, Bag AK, Tubbs RS, Gohlke P. Practical anatomy of the central skull base region. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2013;34(5):381-92.
2. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. 2013;16(4):545-53.
3. Conrad J, Ayyad A, Wuster C, Omran W, Weber MM, Konerding MA, et al. Binostril versus monostril approaches in endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: clinical evaluation and cadaver study. *Journal of neurosurgery*. 2016;125(2):334-45.
4. Baumann I, Plinkert PK, De Maddalena H. [Development of a grading scale for the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV)]. *Hno*. 2008;56(8):784-8.
5. Doty RL. Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic. *World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery*. 2015;1(1):28-33.
6. Tekeli H, Altundag A, Salihoglu M, Cayonu M, Kendirli MT. The applicability of the "Sniffin' Sticks" olfactory test in a Turkish population. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2013;19:1221-6.
7. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Jama*. 2002;288(18):2307-12.
8. Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Tsaroucha A, Homsioğlu E, Danielides V. Normative values of olfactory function testing using the 'sniffin' sticks'. *The Laryngoscope*. 2007;117(1):114-20.
9. Doty R, Shaman P, Applebaum S, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science*. 1984;226(4681):1441-3.
10. Niklassen AS, Ovesen T, Fernandes H, Fjaeldstad AW. Danish validation of sniffin' sticks olfactory test for threshold, discrimination, and identification. *The Laryngoscope*. 2018;128(8):1759-66.
11. Yin LX, Low CM, Puccinelli CL, O'Brien EK, Stokken JK, Van Abel KM, et al. Olfactory outcomes after endoscopic skull base surgery: A systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*. 2019;129(9):1998-2007.
12. Ilahi S, Ilahi TB. *Anatomy, Adenohypophysis (Pars Anterior, Anterior Pituitary)*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
StatPearls Publishing LLC.; 2018.
13. Simmons DM, Voss JW, Ingraham HA, Holloway JM, Broide RS, Rosenfeld MG, et al. Pituitary cell phenotypes involve cell-specific Pit-1 mRNA translation and synergistic interactions with other classes of transcription factors. *Genes & development*. 1990;4(5):695-711.
14. Dasen JS, Rosenfeld MG. Signaling and transcriptional mechanisms in pituitary development. *Annual review of neuroscience*. 2001;24:327-55.
15. Pfäffle R WJ, Böttner A. Regulation der Entwicklung der Hypophyse: Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche der Universität Leipzig; 2018 [Available from: [http://research.uni-leipzig.de/endogen/download/book\\_reg\\_pit\\_development.pdf](http://research.uni-leipzig.de/endogen/download/book_reg_pit_development.pdf)].
16. Davis SW, Ellsworth BS, Perez Millan MI, Gergics P, Schade V, Foyouzi N, et al. Pituitary gland development and disease: from stem cell to hormone production. *Current topics in developmental biology*. 2013;106:1-47.
17. Bornstein SR, Vaudry H. Paracrine and neuroendocrine regulation of the adrenal gland--basic and clinical aspects. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 1998;30(6-7):292-6.
18. Chaudhry HS, Bhimji SS. *Cushing Syndrome*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
StatPearls Publishing LLC.; 2018.

19. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, Mukhi SV, Morani AC, Korivi BR, et al. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. *AJR American journal of roentgenology*. 2017;209(1):19-32.
20. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9425):1977-87.
21. Wojcik M, Krawczynska A, Antushevich H, Herman AP. Post-Receptor Inhibitors of the GHR-JAK2-STAT Pathway in the Growth Hormone Signal Transduction. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(7).
22. Adamek A, Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor (IGF) System in Liver Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(5).
23. Fekete C, Lechan RM. Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. *Endocrine reviews*. 2014;35(2):159-94.
24. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*. 2014;94(2):355-82.
25. Mariotti S, Beck-Peccoz P. Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
26. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *The Journal of endocrinology*. 2015;227(3):R51-71.
27. Jockenhövel F PS. *Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse*. 2 ed: UNI-MED Science; 2011. 320 p.
28. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(2):273-88.
29. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al. Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Hormone research in paediatrics*. 2012;77(2):69-84.
30. Lawson EA. The effects of oxytocin on eating behaviour and metabolism in humans. *Nature reviews Endocrinology*. 2017;13(12):700-9.
31. Chard T. The posterior pituitary gland. *Clinical endocrinology*. 1975;4(1):89-106.
32. Winzeler B, Zweifel C, Nigro N, Arici B, Bally M, Schuetz P, et al. Postoperative Copeptin Concentration Predicts Diabetes Insipidus After Pituitary Surgery. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(6):2275-82.
33. Manning M, Stoev S, Chini B, Durroux T, Mouillac B, Guillon G. Peptide and non-peptide agonists and antagonists for the vasopressin and oxytocin V1a, V1b, V2 and OT receptors: research tools and potential therapeutic agents. *Progress in brain research*. 2008;170:473-512.
34. Karavitaki N. Prevalence and incidence of pituitary adenomas. *Annales d'endocrinologie*. 2012;73(2):79-80.
35. Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):937-50.
36. 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.
37. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *American family physician*. 2013;88(5):319-27.
38. Li A, Liu W, Cao P, Zheng Y, Bu Z, Zhou T. Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery in the Treatment of Pituitary Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World neurosurgery*. 2017;101:236-46.
39. 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. *European journal of endocrinology*. 2007;156(2):203-16.
40. Melmed S. Pituitary tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2015;44(1):1-9.

41. Shimon I, Melmed S. Pituitary Tumor Pathogenesis<sup>1</sup>. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(6):1675-81.
42. Beckers A, Rostomyan L, Daly AF. Overview of genetic testing in patients with pituitary adenomas. *Annales d'endocrinologie*. 2012;73(2):62-4.
43. Dai C, Feng M, Liu X, Ma S, Sun B, Bao X, et al. Refractory pituitary adenoma: a novel classification for pituitary tumors. *Oncotarget*. 2016;7(50):83657-68.
44. Koutourousiou M, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Paluzzi A, Wang EW, Snyderman CH. Endoscopic endonasal surgery for giant pituitary adenomas: advantages and limitations. *Journal of neurosurgery*. 2013;118(3):621-31.
45. Kuo CH, Yen YS, Wu JC, Chang PY, Chang HK, Tu TH, et al. Primary Endoscopic Transnasal Transsphenoidal Surgery for Giant Pituitary Adenoma. *World neurosurgery*. 2016;91:121-8.
46. Nazario Leao R, Tiago Baptista J, Vaz Ribeiro J. Giant pituitary adenoma. *BMJ case reports*. 2014;2014.
47. Raverot G, Assie G, Cotton F, Cogne M, Boulin A, Dherbomez M, et al. Biological and radiological exploration and management of non-functioning pituitary adenoma. *Annales d'endocrinologie*. 2015;76(3):201-9.
48. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Annales d'endocrinologie*. 2015;76(3):239-47.
49. Carosi G, Malchiodi E, Ferrante E, Sala E, Verrua E, Profka E, et al. Hypothalamic-Pituitary Axis in Non-Functioning Pituitary Adenomas: Focus on the Prevalence of Isolated Central Hypoadrenalism. *Neuroendocrinology*. 2015;102(4):267-73.
50. Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2012;26(4):447-60.
51. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary*. 2006;9(4):335-42.
52. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10058):2403-15.
53. Pazderska A, Pearce SH. Adrenal insufficiency - recognition and management. *Clinical medicine (London, England)*. 2017;17(3):258-62.
54. Karakas SE, Surampudi P. New Biomarkers to Evaluate Hyperandrogenemic Women and Hypogonadal Men. *Advances in clinical chemistry*. 2018;86:71-125.
55. Sizar O, Schwartz J. Hypogonadism. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2018.
56. Barut MU, Coksuer H, Sak S, Bozkurt M, Agacayak E, Hamurcu U, et al. Evaluation of Sexual Function in Women with Hypogonadotropic Hypogonadism Using the Female Sexual Function Index (FSFI) and the Beck Depression Inventory (BDI). *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2018;24:5610-8.
57. Grunenwald S, Caron P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary*. 2015;18(1):169-75.
58. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A. Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder. *Nature reviews Endocrinology*. 2017;13(10):588-98.
59. Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *European thyroid journal*. 2018;7(5):225-37.
60. Peri A, Grohe C, Berardi R, Runkle I. SIADH: differential diagnosis and clinical management. *Endocrine*. 2017;55(1):311-9.
61. Astaf'eva LI, Kalinin PL, Kadashev BA. [Modern diagnosis and postoperative monitoring of acromegaly patients at a neurosurgical clinic]. *Zhurnal voprosy neurokhirurgii imeni N N Burdenko*. 2017;81(1):58-62.
62. Tritos NA, Klibanski A. Effects of Growth Hormone on Bone. *Progress in molecular biology and translational science*. 2016;138:193-211.

63. Michelle MA, Jensen CT, Habra MA, Menias CO, Shaaban AM, Wagner-Bartak NA, et al. Adrenal cortical hyperplasia: diagnostic workup, subtypes, imaging features and mimics. *The British journal of radiology*. 2017;90(1079):20170330.
64. Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2018;33(2):139-46.
65. Guaraldi F, Karamouzis I, Berardelli R, D'Angelo V, Rampino A, Zichi C, et al. Secondary Adrenal Insufficiency: Where Is It Hidden and What Does It Look Like? *Frontiers of hormone research*. 2016;46:159-70.
66. Auron M, Raissouni N. Adrenal insufficiency. *Pediatrics in review*. 2015;36(3):92-102; quiz 3, 29.
67. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *European thyroid journal*. 2013;2(2):76-82.
68. Rotermond R, Riedel N, Burkhardt T, Matschke J, Schmidt NO, Aberle J, et al. Surgical treatment and outcome of TSH-producing pituitary adenomas. *Acta neurochirurgica*. 2017;159(7):1219-26.
69. Kuzu F, Bayraktaroglu T, Zor F, G NB, Salihoglu YS, Kalayci M. A thyrotropin-secreting macroadenoma with positive growth hormone and prolactin immunostaining: A case report and literature review. *Nigerian journal of clinical practice*. 2015;18(5):693-7.
70. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
71. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):81-8.
72. Cooper O, Geller JL, Melmed S. Ovarian hyperstimulation syndrome caused by an FSH-secreting pituitary adenoma. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2008;4(4):234-8.
73. Romijn JA. Hyperprolactinemia and prolactinoma. *Handbook of clinical neurology*. 2014;124:185-95.
74. Wojciechowska-Durczynska K, Filipowicz K, Stasiak M, Kokoszko-Bilska A, Nowicka M, Karbownik-Lewinska M, et al. Prevalence of hypothalamic-pituitary tumours - retrospective analysis of 20-year own material. *Neuro endocrinology letters*. 2012;33(1):42-7.
75. Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2016;30(2):175-87.
76. Li HY, Feng CY, Zhang C, Su J, Yuan J, Xie Y, et al. Microscopic surgery for pituitary adenomas to preserve the pituitary gland and stalk. *Experimental and therapeutic medicine*. 2017;13(3):1011-6.
77. Nishioka H. Recent Evolution of Endoscopic Endonasal Surgery for Treatment of Pituitary Adenomas. *Neurologia medico-chirurgica*. 2017;57(4):151-8.
78. Rolston JD, Han SJ, Aghi MK. Nationwide shift from microscopic to endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *Pituitary*. 2016;19(3):248-50.
79. Yadav Y, Sachdev S, Parihar V, Namdev H, Bhatele P. Endoscopic endonasal trans-sphenoid surgery of pituitary adenoma. *Journal of neurosciences in rural practice*. 2012;3(3):328-37.
80. Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, Mataza JC, Kassam A, Snyderman CH, et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap. *The Laryngoscope*. 2006;116(10):1882-6.
81. Strychowsky J, Nayan S, Reddy K, Farrokhyar F, Sommer D. Purely endoscopic transsphenoidal surgery versus traditional microsurgery for resection of pituitary adenomas: systematic review. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2011;40(2):175-85.
82. 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 journal of surgical oncology*. 2014;12:94.

83. Razak AA, Horridge M, Connolly DJ, Warren DJ, Mirza S, Muraleedharan V, et al. Comparison of endoscopic and microscopic trans-sphenoidal pituitary surgery: early results in a single centre. *Brit J Neurosurg*. 2013;27(1):40-3.
84. Messerer M, De Battista JC, Raverot G, Kassis S, Dubourg J, Lapras V, et al. Evidence of improved surgical outcome following endoscopy for nonfunctioning pituitary adenoma removal. *Neurosurgical focus*. 2011;30(4):E11.
85. Graham SM, Iseli TA, Karnell LH, Clinger JD, Hitchon PW, Greenlee JD. Endoscopic approach for pituitary surgery improves rhinologic outcomes. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2009;118(9):630-5.
86. Almutairi RD, Muskens IS, Cote DJ, Dijkman MD, Kavouridis VK, Crocker E, et al. Gross total resection of pituitary adenomas after endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery: a meta-analysis. *Acta neurochirurgica*. 2018;160(5):1005-21.
87. Kim JH, Lee JH, Lee JH, Hong AR, Kim YJ, Kim YH. Endoscopic Transsphenoidal Surgery Outcomes in 331 Nonfunctioning Pituitary Adenoma Cases After a Single Surgeon Learning Curve. *World neurosurgery*. 2018;109:e409-e16.
88. Alahmadi H, Cusimano MD, Woo K, Mohammed AA, Goguen J, Smyth HS, et al. Impact of technique on cushing disease outcome using strict remission criteria. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2013;40(3):334-41.
89. Charalampaki P, Reisch R, Ayad A, Conrad J, Welschehold S, Pernecky A, et al. Endoscopic endonasal pituitary surgery: surgical and outcome analysis of 50 cases. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2007;14(5):410-5.
90. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, Del Basso De Caro M, Esposito F, Cirillo S, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Minimally invasive neurosurgery : MIN*. 2002;45(4):193-200.
91. Gondim JA, Schops M, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Ferraz T, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center. *Pituitary*. 2010;13(1):68-77.
92. Goudakos JK, Markou KD, Georgalas C. Endoscopic versus microscopic trans-sphenoidal pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2011;36(3):212-20.
93. Kabil MS, Eby JB, Shahinian HK. Fully endoscopic endonasal vs. transseptal transsphenoidal pituitary surgery. *Minimally invasive neurosurgery : MIN*. 2005;48(6):348-54.
94. Lopez-Garcia R, Abarca-Olivas J, Monjas-Canovas I, Pico Alfonso A, Moreno-Lopez P, Gras-Albert JR. [Endonasal endoscopic surgery in pituitary adenomas: Surgical results in a series of 86 consecutive patients]. *Neurocirugia (Asturias, Spain)*. 2018;29(4):161-9.
95. Charalampaki P, Ayyad A, Kockro RA, Pernecky A. Surgical complications after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2009;16(6):786-9.
96. Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K, Gentili F. Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series. *Neurosurgery*. 2008;62(5):1006-15; discussion 15-7.
97. 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. *Journal of neurosurgery*. 2016;124(3):596-604.
98. Alahmadi H, Dehdashti AR, Gentili F. Endoscopic endonasal surgery in recurrent and residual pituitary adenomas after microscopic resection. *World neurosurgery*. 2012;77(3-4):540-7.
99. Frank G, Pasquini E, Farneti G, Mazzatenta D, Sciarretta V, Grasso V, et al. The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery. *Neuroendocrinology*. 2006;83(3-4):240-8.
100. Senior BA, Ebert CS, Bednarski KK, Bassim MK, Younes M, Sigounas D, et al. Minimally invasive pituitary surgery. *The Laryngoscope*. 2008;118(10):1842-55.

101. Lenzi J, Lapadula G, D'Amico T, Delfinis CP, Iuorio R, Caporlingua F, et al. Evaluation of trans-sphenoidal surgery in pituitary GH-secreting micro- and macroadenomas: a comparison between microsurgical and endoscopic approach. *Journal of neurosurgical sciences*. 2015;59(1):11-8.
102. Krings JG, Kallogjeri D, Wineland A, Nepple KG, Piccirillo JF, Getz AE. Complications following primary and revision transsphenoidal surgeries for pituitary tumors. *The Laryngoscope*. 2015;125(2):311-7.
103. Kahilogullari G, Beton S, Al-Beyati ES, Kantarcioglu O, Bozkurt M, Kantarcioglu E, et al. Olfactory functions after transsphenoidal pituitary surgery: endoscopic versus microscopic approach. *The Laryngoscope*. 2013;123(9):2112-9.
104. McCoul ED, Anand VK, Bedrosian JC, Schwartz TH. Endoscopic skull base surgery and its impact on sinonasal-related quality of life. *International forum of allergy & rhinology*. 2012;2(2):174-81.
105. 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 neurochirurgica*. 2014;156(3):441-9.
106. Schreiber A, Bertazzoni G, Ferrari M, Rampinelli V, Verri P, Mattavelli D, et al. Nasal Morbidity and Quality of Life After Endoscopic Transsphenoidal Surgery: A Single-Center Prospective Study. *World neurosurgery*. 2019;123:e557-e65.
107. McCoul ED, Bedrosian JC, Akselrod O, Anand VK, Schwartz TH. Preservation of multidimensional quality of life after endoscopic pituitary adenoma resection. *Journal of neurosurgery*. 2015;123(3):813-20.
108. Fang J, Xie S, Li N, Jiang Z. Postoperative Complications of Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery: A Meta-Analysis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2018;28(7):554-9.
109. Goudakos JK, Markou KD, Georgalas C. Endoscopic versus microscopic trans-sphenoidal pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2011;36(3):212-20.
110. Ammirati M, Wei L, Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(8):843-9.
111. Sun I, Lim JX, Goh CP, Low SW, Kirollos RW, Tan CS, et al. Body mass index and the risk of postoperative cerebrospinal fluid leak following transsphenoidal surgery in an Asian population. *Singapore medical journal*. 2018;59(5):257-63.
112. Dlouhy BJ, Madhavan K, Clinger JD, Reddy A, Dawson JD, O'Brien EK, et al. Elevated body mass index and risk of postoperative CSF leak following transsphenoidal surgery. *Journal of neurosurgery*. 2012;116(6):1311-7.
113. Cavallo LM, Briganti F, Cappabianca P, Maiuri F, Valente V, Tortora F, et al. Hemorrhagic vascular complications of endoscopic transsphenoidal surgery. *Minimally invasive neurosurgery : MIN*. 2004;47(3):145-50.
114. Gondim JA, Almeida JP, Albuquerque LA, Schops M, Gomes E, Ferraz T, et al. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenoma: surgical complications in 301 patients. *Pituitary*. 2011;14(2):174-83.
115. de los Santos G, Fragola C, Del Castillo R, Rodriguez V, D'Oleo C, Reyes P. Endoscopic approaches to pituitary lesions: difficulties and challenges. *Acta otorrinolaringologica espanola*. 2013;64(4):258-64.
116. O'Malley BW, Jr., Grady MS, Gabel BC, Cohen MA, Heuer GG, Pisapia J, et al. Comparison of endoscopic and microscopic removal of pituitary adenomas: single-surgeon experience and the learning curve. *Neurosurgical focus*. 2008;25(6):E10.
117. Messerer M, Cossu G, George M, Daniel RT. Endoscopic Endonasal Trans-sphenoidal Approach: Minimally Invasive Surgery for Pituitary Adenomas. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2018(131).

118. Karamouzis I, Caputo M, Mele C, Nuzzo A, Zavattaro M, Car P, et al. Transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: early results from a single center. *Hormones (Athens, Greece)*. 2018;17(4):551-6.
119. Luomaranta T, Raappana A, Saarela V, Liinamaa MJ. Factors Affecting the Visual Outcome of Pituitary Adenoma Patients Treated with Endoscopic Transsphenoidal Surgery. *World neurosurgery*. 2017;105:422-31.
120. Nakao N, Itakura T. Surgical outcome of the endoscopic endonasal approach for non-functioning giant pituitary adenoma. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2011;18(1):71-5.
121. Levi V, Bertani GA, Guastella C, Pignataro L, Zavanone MLPF, Rampini PM, et al. Microscopic versus endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma: analysis of surgical safety in 221 consecutive patients. *Clinical Otolaryngology*. 2017;42(2):466-9.
122. Petry C, Leaes CG, Pereira-Lima JF, Gerhardt KD, Sant GD, Oliveira Mda C. Oronasal complications in patients after transsphenoidal hypophyseal surgery. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2009;75(3):345-9.
123. De Los Reyes KM, Gross BA, Frerichs KU, Dunn IF, Lin N, Rincon-Torroella J, et al. Incidence, risk factors and management of severe post-transsphenoidal epistaxis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2015;22(1):116-22.
124. Nishioka H, Ohno S, Ikeda Y, Ohashi T, Haraoka J. Delayed massive epistaxis following endonasal transsphenoidal surgery. *Acta neurochirurgica*. 2007;149(5):523-6; discussion 6-7.
125. Kim B-Y, Kang S-G, Kim SW, Hong YK, Jeun S-S, Kim SW, et al. Olfactory changes after endoscopic endonasal transsphenoidal approach for skull base tumors. *The Laryngoscope*. 2014;124(11):2470-5.
126. Sorokowska A, Albrecht E, Haehner A, Hummel T. Extended version of the "Sniffin' Sticks" identification test: test-retest reliability and validity. *Journal of neuroscience methods*. 2015;243:111-4.
127. Hart CK, Theodosopoulos PV, Zimmer LA. Olfactory changes after endoscopic pituitary tumor resection. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2010;142(1):95-7.
128. de Almeida JR, Snyderman CH, Gardner PA, Carrau RL, Vescan AD. Nasal morbidity following endoscopic skull base surgery: a prospective cohort study. *Head & neck*. 2011;33(4):547-51.
129. Gallagher MJ, Durnford AJ, Wahab SS, Nair S, Rokade A, Mathad N. Patient-reported nasal morbidity following endoscopic endonasal skull base surgery. *Br J Neurosurg*. 2014;28(5):622-5.
130. Awad AJ, Mohyeldin A, El-Sayed IH, Aghi MK. Sinonasal morbidity following endoscopic endonasal skull base surgery. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2015;130:162-7.
131. Rotenberg BW, Saunders S, Duggal N. Olfactory Outcomes After Endoscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery. *The Laryngoscope*. 2011;121(8):1611-3.
132. Alobid I, Ensenat J, Marino-Sanchez F, de Notaris M, Centellas S, Mullol J, et al. Impairment of olfaction and mucociliary clearance after expanded endonasal approach using vascularized septal flap reconstruction for skull base tumors. *Neurosurgery*. 2013;72(4):540-6.
133. Garzaro M, Pecorari G, Riva G, Pennacchietti V, Pacca P, Raimondo L, et al. Nasal Functions in Three-Dimensional Endoscopic Skull Base Surgery. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2018;3489418816723.
134. Kuwata F, Kikuchi M, Ishikawa M, Tanji M, Sakamoto T, Yamashita M, et al. Long-term olfactory function outcomes after pituitary surgery by endoscopic endonasal transsphenoidal approach. *Auris, nasus, larynx*. 2019.
135. Rioja E, Bernal-Sprekelsen M, Enriquez K, Ensenat J, Valero R, de Notaris M, et al. Long-term outcomes of endoscopic endonasal approach for skull base surgery: a prospective study. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2016;273(7):1809-17.

136. Kim BY, Son HL, Kang SG, Kim SW, Hong YK, Jeun SS, et al. Postoperative nasal symptoms associated with an endoscopic endonasal transsphenoidal approach. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2013;270(4):1355-9.
137. Actor B, Sarnthein J, Prommel P, Holzmann D, Bernays RL. Olfactory improvement in acromegaly after transnasal transsphenoidal surgery. *Neurosurgical focus*. 2010;29(4):E10.
138. Kilty SJ, McLaughlin N, Bojanowski MW, Lavigne F. Extracranial complications of endoscopic transsphenoidal sellar surgery. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2010;39(3):309-14.
139. Little AS, Kelly D, Milligan J, Griffiths C, Prevedello DM, Carrau RL, et al. Predictors of sinonasal quality of life and nasal morbidity after fully endoscopic transsphenoidal surgery. *Journal of neurosurgery*. 2015;122(6):1458-65.
140. Dew LA, Haller JR, Major S. Transnasal transsphenoidal hypophysectomy: choice of approach for the otolaryngologist. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1999;120(6):824-7.
141. Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, Jaffe RB. Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: long term follow-up. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(5):1711-9.
142. Lu YJ, Chang CN, Pai PC, Wei KC, Chuang CC. Isolated sphenoid sinusitis or mucocele: a potential complication of endonasal transsphenoidal surgery. *Journal of neuro-oncology*. 2009;91(1):63-7.
143. Yan B, Zhang Q, Lu H. [Prevention and cure sinusitis complicated by endoscopic transnasal approach in surgical treatment of pituitary adenoma]. *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery*. 2010;24(8):353-5.
144. Jalessi M, Farhadi M, Asghari A, Hosseini M, Amini E, Pousti SB. Impact of endoscopic endonasal pituitary surgery on nasal airway patency. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2016;30:379.
145. Schluter A, Ahmadipour Y, Vogelsang T, Kreitschmann-Andermahr I, Kleist B, Weller P, et al. Evaluation of the application of rhino-septal splints in endoscopic transsphenoidal skull base surgery. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2016;273(12):4571-8.
146. Wang YY, Srirathan V, Tirr E, Kearney T, Gnanalingham KK. Nasal symptoms following endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: assessment using the General Nasal Patient Inventory. *Neurosurgical focus*. 2011;30(4):E12.
147. Zimmer LA, Shah O, Theodosopoulos PV. Short-Term Quality-of-Life Changes after Endoscopic Pituitary Surgery Rated with SNOT-22. *J Neurol Surg Part B*. 2014;75(4):288-92.
148. Wu V, Cusimano MD, Lee JM. Extent of surgery in endoscopic transsphenoidal skull base approaches and the effects on sinonasal morbidity. *American journal of rhinology & allergy*. 2018;32(1):52-6.
149. Bhenswala PN, Schlosser RJ, Nguyen SA, Munawar S, Rowan NR. Sinonasal quality-of-life outcomes after endoscopic endonasal skull base surgery. *International forum of allergy & rhinology*. 2019;9(10):1105-18.
150. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses*. 1997;22(1):39-52.
151. Wolfensberger M, Schnieper I, Welge-Lussen A. Sniffin'Sticks: a new olfactory test battery. *Acta oto-laryngologica*. 2000;120(2):303-6.
152. Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test((R)). *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2016;133(3):203-6.

153. Gudziol V, Lotsch J, Hahner A, Zahnert T, Hummel T. Clinical significance of results from olfactory testing. *The Laryngoscope*. 2006;116(10):1858-63.
154. Sofia OB, Castro Neto NP, Katsutani FS, Mitre EI, Dolci JE. Evaluation of pre- and post-pyiform plasty nasal airflow. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2018;84(3):351-9.
155. Tekin K, Kara M, Guclu O, Erdogan H, Derekooy FS. Prognostic Value of Acoustic Rhinometry and Rhinomanometry in Tympanoplasty Surgery. *The journal of international advanced otology*. 2016;12(1):32-6.
156. Grymer LF, Hilberg O, Elbrond O, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of the nasal cavity with septal deviations, before and after septoplasty. *The Laryngoscope*. 1989;99(11):1180-7.
157. Corey JP. Acoustic rhinometry: should we be using it? Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2006;14(1):29-34.
158. Grymer LF. Clinical applications of acoustic rhinometry. *Rhinology Supplement*. 2000;16:35-43.
159. Hilberg O, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. *Rhinology Supplement*. 2000;16:3-17.
160. Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1989;66(1):295-303.
161. Hilberg O, Jensen FT, Pedersen OF. Nasal airway geometry: comparison between acoustic reflections and magnetic resonance scanning. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1993;75(6):2811-9.
162. Baumann I, Blumenstock G, DeMaddalena H, Piccirillo JF, Plinkert PK. [Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis: validation of the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version]. *Hno*. 2007;55(1):42-7.
163. Bezerra TF, Piccirillo JF, Fornazieri MA, de MPRR, Abdo TR, de Rezende Pinna F, et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of SNOT-20 in Portuguese. *International journal of otolaryngology*. 2011;2011:306529.
164. Zuo KJ, Fang JQ, Piccirillo JF, Wang H, Xu G. [Development of the Sino-Nasal Outcome Test-20 Chinese version (SNOT-20 CV)]. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery*. 2008;43(10):751-6.
165. Bikhazi N, Light J, Truitt T, Schwartz M, Cutler J. Standalone balloon dilation versus sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial with 1-year follow-up. *American journal of rhinology & allergy*. 2014;28(4):323-9.
166. Piccirillo JF, Merritt MG, Jr., Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002;126(1):41-7.
167. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2009;34(5):447-54.
168. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2021;147(1):29-36.
169. Abergel A, Fliss DM, Margalit N, Gil Z. A prospective evaluation of short-term health-related quality of life in patients undergoing anterior skull base surgery. *Skull base : official journal of North American Skull Base Society [et al]*. 2010;20(1):27-33.
170. Semple C, Parahoo K, Norman A, McCaughan E, Humphris G, Mills M. Psychosocial interventions for patients with head and neck cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(7):Cd009441.
171. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European archives of oto-rhino-laryngology : official*

- journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2007;264(3):237-43.
172. Orhan KS, Karabulut B, Keles N, Deger K. Evaluation of factors concerning the olfaction using the Sniffin' Sticks test. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2012;146(2):240-6.
173. Doty RL, Cameron EL. Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiology & behavior*. 2009;97(2):213-28.
174. Oberg C, Larsson M, Backman L. Differential sex effects in olfactory functioning: the role of verbal processing. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2002;8(5):691-8.
175. Kahraman E, Cil Y, Incesulu A. The Effect of Nasal Obstruction after Different Nasal Surgeries Using Acoustic Rhinometry and Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale. *World journal of plastic surgery*. 2016;5(3):236-43.
176. McCoul ED, Anand VK, Schwartz TH. Improvements in site-specific quality of life 6 months after endoscopic anterior skull base surgery: a prospective study. *Journal of neurosurgery*. 2012;117(3):498-506.
177. 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. *Journal of neurosurgery*. 2015;123(3):799-807.
178. Zimmer LA, Shah O, Theodosopoulos PV. Short-Term Quality-of-Life Changes after Endoscopic Pituitary Surgery Rated with SNOT-22. *Journal of neurological surgery Part B, Skull base*. 2014;75(4):288-92.
179. Alobid I, Ensenat J, Marino-Sanchez F, Rioja E, de Notaris M, Mullol J, et al. Expanded endonasal approach using vascularized septal flap reconstruction for skull base tumors has a negative impact on sinonasal symptoms and quality of life. *American journal of rhinology & allergy*. 2013;27(5):426-31.
180. Ahmadipour Y, Muller O, Kreitschmann-Andermahr I, Mattheis S, Sure U, Hutter BO. Development, reliability, validity and sensitivity of the Sino-Nasal Outcome Test for Neurosurgery (SNOT-NC). *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2019.

## Anhang



**Abb. 1:**

Schematischer Aufbau mit Maske, Filtereinheit und Messzylinder der Rhino-Base-Untereinheit des Rhino-Sys-Systems am Modell zur Messung des Atemwegswiderstands in den oberen Atemwegen.

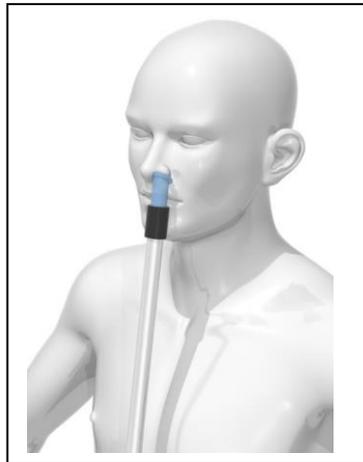
Mit freundlicher Genehmigung der Firma Happersberger otopront GmbH, Hohenstein, Germany



**Abb. 2:**

Schematischer Aufbau mit Maske, Filtereinheit und Messzylinder der Rhino-Base-Untereinheit des Rhino-Sys-Systems zur Messung des Atemwegswiderstands in den oberen Atemwegen.

Mit freundlicher Genehmigung der Firma Happersberger otopront GmbH, Hohenstein, Germany



**Abb. 3:**

Anwendung der Rhino-Akustik-Untereinheit zur akustischen Rhinometrie.

Mit freundlicher Genehmigung der Firma Happersberger otopront GmbH, Hohenstein, Germany



**Abb. 4:**

TDI-Testbatterie des Sniffin'-Sticks Riechtest

Mit freundlicher Genehmigung der Firma Burghart Messtechnik GmbH, Wedel/Germany

Fragebogen: Auswirkung einer endoskopischen transsphänoidalen Hypophyseoperation auf das nasale Outcome (SNOT 20 GAV – Modifikation n. Neumann)

Empfundene Einschränkung/ Problem	PRÄOPERATIV (Ausgangssituation)						POSTOPERATIV (nach der Operation)					
	Kein Problem	Sehr gering	Kleines Problem	Mittelgradig	Hochgradig	Könnte kaum schlechter sein	Kein Problem	Sehr gering	Kleines Problem	Mittelgradig	Hochgradig	Könnte kaum schlechter sein
1 Nasenatmungsbehinderung	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
2 Niesreiz	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
3 Vermehrter Nasenausfluss	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
4 Sekretfluss in den Rachenraum	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
5 Zähes, schleimiges Nasensekret	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
6 „Trockener Hals“, Räusperzwang	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
7 Hustenreiz, Husten	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
8 Druckgefühl auf den Ohren	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
9 Ohrenscherzen	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
10 Riechminderung	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
11 Schwindelgefühl	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
12 Gesichtsschmerz, Druckgefühl im Gesicht	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5

Fragebogen: Auswirkung einer endoskopischen transspheoidalen Hypophysenoperation auf das nasale Outcome (SNOT 20 GAV – Modifikation n. Neumann)

	Kein Problem	Sehr gering	Kleines Problem	Mitte I-gradig	Hochgradig	Könnte kaum schlechter sein	Kein Problem	Sehr gering	Kleines Problem	Mittelgradig	Hochgradig	Könnte kaum schlechter sein
13	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
14	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
15	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
16	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
17	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
18	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
19	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
20	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
<b>Zusatzfragen (nicht zur Auswertung im SNOT-20-Score):</b>												
21	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
22	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
23	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
24	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
25	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
26	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5



**Postoperativ zusätzlich auszufüllen:**

Krustenbildung: rechts:  gering  mittelgradig  stark

links:  gering  mittelgradig  stark

Synechien: rechts:

links:

Keilbeinhöhle: rechts:  einsehbar ja  einsehbar nein

links:  einsehbar ja  einsehbar nein

Liquorfistel:  ja  nein

---

Datum und Unterschrift

## **Danksagung**

Zu guter Letzt möchte ich mich für die mannigfaltige Unterstützung vieler Beteiligter auf unterschiedlichste Art und Weise bedanken, ohne deren Zutun ein Abschluss dieser Promotion kaum möglich gewesen wäre.

Ein großes Dankeschön gilt den Gutachtern und Betreuern dieser Arbeit für die stets unkomplizierte und zuverlässige Betreuung, regelmäßigen Anregungen und zeitintensive Supervision.

Den Mitarbeitern der HNO-Abteilung der Universitätsmedizin Mainz möchte ich für die freundliche Unterstützung und Anleitung bei der technischen Durchführung der apparativen Untersuchungen, sowie die Bereitstellung der Räumlichkeiten danken..

Ein weiterer Dank gilt dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) für die Beratung zur statistischen Aufarbeitung und Auswertung der erhobenen Daten.

Nicht zuletzt gilt mein Dank den guten Seelen der neurochirurgischen Ambulanz für die unermüdliche Geduld und Nachsicht bei der Organisation der präoperativen Untersuchungen und die Unterstützung bei der Planung der postoperativen Nachsorgeuntersuchungen.

Ein besonderer Dank gilt den Leserinnen und Kommilitonen für die sprachliche und inhaltliche Korrektur der vorliegenden Arbeit, sowie für die Unterstützung bei der Anwendung der Statistikprogramme.

Ich danke von Herzen meiner Familie für die stetige Geduld, den mentalen Support und Motivation, die diese Arbeit zu einem guten Ende brachten.

Die abschließenden Worte der Dankbarkeit widme ich den Patienten, die sich freundlicherweise bereit erklärten, mir ihre Zeit und Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie zu schenken und somit erst diese Arbeit ermöglichten.

Mainz, im März 2021