

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

Chirurgisches, endokrinologisches und visuelles Outcome nach endoskopischer  
transspheoidaler Entfernung von Hypophysenvorderlappenadenomen

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

Vorgelegt von

Majd Zitoun  
aus Hasaka / Syrien

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

Gewidmet meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>4</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>8</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>10</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>12</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>13</b>
<b>2 LITERATURDISKUSSION</b> .....	<b>14</b>
2.1  HYPOPHYSE .....	14
2.1.1 <i>Anatomie der Hypophyse</i> .....	14
2.1.2 <i>Physiologie der Hypophyse</i> .....	16
2.1.2.1  Die somatotrope Achse .....	16
2.1.2.2  Die gonadotrope Achse .....	17
2.1.2.3  Die mammotrope Achse .....	17
2.1.2.4  Die kortikotrope Achse .....	17
2.1.2.5  Die thyreotrope Achse .....	18
2.1.2.6  Antidiuretisches Hormon und Oxytocin .....	18
2.2  HYPOPHYSENADENOME .....	19
2.2.1 <i>Epidemiologie</i> .....	19
2.2.2 <i>Ätiologie</i> .....	19
2.2.3 <i>Einteilung der Hypophysenadenome</i> .....	20
2.2.3.1  Einteilung nach Tumorgröße .....	20
2.2.3.2  Einteilung nach Tumorfunktion .....	20
2.2.3.3  Einteilung nach Invasivität .....	25
2.2.3.4  Einteilung in typische und atypische Adenome .....	27
2.2.4 <i>Symptome</i> .....	27
2.2.5 <i>Diagnostik</i> .....	29
2.2.5.1  Endokrinologische Diagnostik .....	29
2.2.5.2  Bildgebende Diagnostik.....	31
2.2.5.3  Augenärztliche Diagnostik .....	32
2.2.6 <i>Therapieprinzipien</i> .....	32
2.2.6.1  “Wait and see” .....	32
2.2.6.2  Medikamentöse Therapie .....	33
2.2.6.3  Operative Therapie.....	34
2.2.6.4  Radiotherapie .....	35
2.3  DIE HYPOPHYSENCHIRURGIE .....	36

2.3.1	<i>Die historische Entwicklung der Hypophysenchirurgie</i>	36
2.3.2	<i>Die endoskopische transsphenoidale Operationstechnik</i>	38
2.3.2.1	Vorbereitung der Operation	38
2.3.2.2	Der binostrile Zugang	40
2.3.2.3	Der mononostrile Zugang	41
2.3.2.4	Komplikationen	42
2.4	AKTUELLER STAND DER WISSENSCHAFT ZUM CHIRURGISCHEN, ENDOKRINOLOGISCHEN UND VISUELLEN OUTCOME NACH ENDOSKOPISCHER UND MIKROSKOPISCHER HYPOPHYSENADENOMRESEKTION	44
2.4.1	<i>Chirurgisches Outcome</i>	44
2.4.1.1	Resektionsrate	44
2.4.1.2	Liquorrhoe	45
2.4.1.3	Hypo-/Anosmie	48
2.4.2	<i>Endokrinologisches Outcome</i>	50
2.4.2.1	Remissionsrate	50
2.4.2.2	Insuffizienz des HVL und des HHL	51
2.4.3	<i>Visuelles Outcome</i>	55
2.4.3.1	Visus	55
2.4.3.2	Gesichtsfeldausfälle	56
<b>3</b>	<b>FÄLLE UND METHODEN</b>	<b>57</b>
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV	57
3.2	METHODEN	58
3.2.1	<i>Datenerfassung</i>	58
3.2.1.1	Daten	59
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>62</b>
4.1	ALLGEMEINE ASPEKTE	62
4.1.1	<i>Präoperative Symptome</i>	62
4.1.2	<i>Eigenschaften des Hypophysenadenoms</i>	63
4.1.2.1	Lage des Adenoms	63
4.1.2.2	Größe des Adenoms	64
4.1.2.3	Immunhistochemische Klassifizierung der Adenome	65
4.1.2.4	Infiltration des Sinus cavernosus	65
4.2	CHIRURGISCHE ASPEKTE	66
4.2.1	<i>Dauer der Operation</i>	66
4.2.2	<i>Resektionsrate</i>	66
4.2.3	<i>Voroperationen und Re-Operationen</i>	67
4.2.4	<i>Intraoperative Komplikationen</i>	68
4.2.5	<i>Postoperative Komplikationen</i>	68

4.3	ENDOKRINOLOGISCHE ASPEKTE .....	70
4.3.1	<i>Hormonaktivität</i> .....	70
4.3.2	<i>Remission der hormonaktiven Adenome</i> .....	70
4.3.3	<i>Funktion des Hypophysenvorderlappens (HVL)</i> .....	71
4.3.3.1	Funktion der somatotropen Achse.....	72
4.3.3.2	Funktion der kortikotropen Achse .....	73
4.3.3.3	Funktion der gonadotropen Achse .....	74
4.3.3.4	Funktion der mammotropen Achse .....	75
4.3.3.5	Funktion der thyreotropen Achse .....	76
4.3.4	<i>Funktion des Hypophysenhinterlappens (HHL)</i> .....	77
4.4	OPHTHALMOLOGISCHE ASPEKTE .....	78
4.4.1	<i>Allgemeine ophthalmologische Symptome</i> .....	78
4.4.2	<i>Gesichtsfeldausfälle</i> .....	79
4.4.3	<i>Visusminderung</i> .....	79
4.4.4	<i>Doppelbilder</i> .....	80
4.4.5	<i>Ptosis</i> .....	80
<b>5</b>	<b>ERGEBNISDISKUSSION .....</b>	<b>81</b>
5.1	CHIRURGISCHE ASPEKTE .....	81
5.1.1	<i>Resektionsrate</i> .....	81
5.1.2	<i>Liquorrhoe</i> .....	82
5.1.3	<i>Hyp-/Anosmie</i> .....	83
5.2	ENDOKRINOLOGISCHE ASPEKTE .....	85
5.2.1	<i>Remissionsrate</i> .....	85
5.2.2	<i>Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens</i> .....	86
5.2.3	<i>Insuffizienz des Hypophysenhinterlappens (Diabetes insipidus)</i> .....	87
5.3	OPHTHALMOLOGISCHE ASPEKTE .....	89
5.3.1	<i>Visus</i> .....	89
5.3.2	<i>Gesichtsfelddefekte</i> .....	90
5.4	KRITISCHE BETRACHTUNG .....	91
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>93</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>95</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>100</b>
8.1	ABSTRACT .....	100
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>102</b>
	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>103</b>



# Abkürzungsverzeichnis

---

## A

A. · *Arteria*

Aa. · *Arteriae*

ACTH · *Adrenocorticotropes Hormon*

ADH · *Antidiuretisches Hormon*

---

## C

ca. · *circa*

CRH · *Corticotropin Releasing-Hormon*

CS · *Sinus cavernosus*

---

## F

FSH · *Follikelstimulierendes Hormon*

fT<sub>3</sub> · *freies Trijodthyronin*

fT<sub>4</sub> · *freies Thyroxin*

---

## G

ggf. · *gegebenenfalls*

GH · *Wachstumshormon*

GHRH · *Wachstumshormon Releasing-Hormon*

GnRH · *Gonadotropin Releasing-Hormon*

---

## H

HHL · *Hypophysenhinterlappen*

HVL · *Hypophysenvorderlappen*

---

## I

ICA · *A. carotis interior*

IGF-1 · *insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor Subtyp-1*

IHT · *der Insulin-Hypoglykämie-Test*

---

## L

LH · *Luteinisierendes Hormon*

---

## M

Max · *Maximum*

Min. · *Minimum*

Mio. · *Million*

---

## N

N. · *Nervus*

---

## O

o.g. · *oben genannt*

oGTT · *Der orale Glukosetoleranztest*

---

## S

sog. · *sogenannt*

SST · *Somatostatin*

Syn. · *Synonym*

---

**T**

T<sub>3</sub> · *Trijodthyronin*

T<sub>4</sub> · *Thyroxin*

Tg · *Thyreoglobulin*

TRH · *Thyreotropin Releasing-Hormon*

TSH · *Thyreoida-stimulierendes Hormon*

---

**U**

u.a. · *unter anderem*

---

**V**

v.a. · *vor allem*

---

**Z**

z.B. · *zum Beispiel*

ZNS · *zentrales Nervensystem*

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Innenseite des Keilbeins (14). .....	14
Abbildung 2: Die Hypophyse eingebettet in die Sella turcica (14). .....	15
Abbildung 3: Grad 0 bis 4 nach Knosp-Klassifikation und die Karotislينien (47).....	26
Abbildung 4: Algorithmus bei der Erstdiagnose eines Hypophysenadenoms (5). .....	33
Abbildung 5: Ausleuchtung des sellären Gebietes bei der endoskopischen (a) und bei der mikroskopischen (b) transsphenoidalen Operationstechnik (52).....	37
Abbildung 6: Positionierung von Patient und Operationseinheit (52). .....	39
Abbildung 7: Experimentelle endoskopische Equipments (a), starres Endoskop mit Saug-/Spülvorrichtung (b) und von oben nach unten 0°, 30°, 45° und 70° starre Endoskope (c) (8).....	40
Abbildung 8: Der binostrile Zugang (51). .....	40
Abbildung 9: Der monostrile Zugang (51). .....	42
Abbildung 10: Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs. ....	58
Abbildung 11: Diagnose des HVL-Adenoms.....	62
Abbildung 12: Präoperative Symptome der Patientenpopulation. Mehrfachnennungen sind möglich. ....	63
Abbildung 13: Lokalisation der Hypophysenadenome im Patientenkollektiv. ....	64
Abbildung 14: Größe der Hypophysenadenome bei der Diagnosestellung. ....	64
Abbildung 15: Die Häufigkeit der Adenome nach ihrer immunhistochemischen Klassifizierung. ....	65
Abbildung 16: Operationsdauer. ....	66
Abbildung 17: Tumorresektionsrate im Patientenkollektiv (n=186). ....	66
Abbildung 18: Tumorresektionsrate bei Infiltration des Sinus cavernosus (n=35). ....	67
Abbildung 19: Gründe der Re-Operationen.....	67
Abbildung 20: Intraoperative Komplikationen. ....	68
Abbildung 21: Postoperative Komplikationen. Mehrfachnennungen sind möglich. ....	69
Abbildung 22: Hormonaktive Adenome (n=61). ....	70
Abbildung 23: Funktion des Hypophysenvorderlappens präoperativ und postoperativ (n=167). ....	71
Abbildung 24: Endokrinologischer Status der somatotropen Achse präoperativ und postoperativ (n=167). .....	72
Abbildung 25: Endokrinologischer Status der kortikotropen Achse präoperativ und postoperativ (n=167). .....	73
Abbildung 26: Endokrinologischer Status der gonadotropen Achse präoperativ und postoperativ (n=167). .....	74
Abbildung 27: Endokrinologischer Status der mammatropen Achse präoperativ und postoperativ (n=167). .....	75
Abbildung 28: Endokrinologischer Status der thyreotropen Achse präoperativ und postoperativ (n=167). .....	76

<b>Abbildung 29: Postoperative Funktion des HHL. ....</b>	<b>77</b>
<b>Abbildung 30: Visuelle Symptome präoperativ und postoperativ (n=193). ....</b>	<b>78</b>
<b>Abbildung 31: Symptome bei Chiasmakompression (n=78). ....</b>	<b>78</b>
<b>Abbildung 32: Gesichtsfeldausfälle präoperativ und postoperativ (n=193). ....</b>	<b>79</b>
<b>Abbildung 33: Visus präoperativ und postoperativ (n=193). ....</b>	<b>79</b>
<b>Abbildung 34: Doppelbilder präoperativ und postoperativ (n=193). ....</b>	<b>80</b>
<b>Abbildung 35: Ptosis präoperativ und postoperativ (n=213). ....</b>	<b>80</b>

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Knosp-Klassifikation (1993, überarbeitet 2015) und tatsächliche CS-Invasion (43, 45, 46). .....	26
Tabelle 2: Symptome von Hormonmangel und Hormonüberproduktion (1, 4, 33). .....	27
Tabelle 3: Symptome der Raumforderung eines Hypophysenadenoms (1, 4, 33). .....	28
Tabelle 4: Substitution bei Hypophyseninsuffizienz (51). .....	34
Tabelle 5: Übersicht über die Tumorresektionsrate nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Operation in der Literatur. ....	44
Tabelle 6: Übersicht über die intraoperative Liquorrhoe bei endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Operation in der Literatur. ....	46
Tabelle 7: Übersicht über die postoperative Liquorrhoe nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Operation in der Literatur. ....	47
Tabelle 8: Übersicht über Hypo-/Anosmie nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Operation in der Literatur. ....	49
Tabelle 9: Übersicht über die Remissionsrate nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Operation in der Literatur. ....	50
Tabelle 10: Übersicht über die Insuffizienz des HVL nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Operation in der Literatur. ....	52
Tabelle 11: Übersicht über die Insuffizienz des HHL (Diabetes insipidus) nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Operation in der Literatur. ....	53
Tabelle 12: Übersicht über den Visus nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Operation in der Literatur. ....	55
Tabelle 13: Übersicht über die Gesichtsfelddefekte nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Operation in der Literatur. ....	56

# 1 Einleitung

Zur Regulation und Aufrechterhaltung verschiedener Funktionen der Organe, ist eine präzise Kommunikation zwischen diesen Organen unerlässlich. Die Hormone stellen eine dieser Kommunikationsmöglichkeiten dar und werden zum größten Teil von der Hypophyse reguliert. Wird die Funktion der Hypophyse gestört, kann das weitreichende Folgen an vielen Organsystemen haben (1). Hypophysenadenome stellen mit 84,6% die häufigsten operierten Raumforderungen des sellären Gebiets und gehören mit einer Prävalenz von 6% zu den häufigsten hirneigenen Tumoren (1-3). Unbehandelt sind sie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden (4).

Die operative Resektion wird bei den meisten Adenomtypen als die Therapie der Wahl angesehen (5, 6). Das operative Verfahren wurde im Laufe der Geschichte bei der Suche nach besseren Ergebnissen und niedrigeren Komplikationsraten stark entwickelt. Der transnasale transsphenoidale Zugang stellt aktuell den Goldstandard dar (7-11). Seit Mitte der 1990er Jahre wurde das Endoskop eingesetzt und dadurch eine Qualitätssteigerung im Vergleich zum Operationsmikroskop erzielt. Das Endoskop ermöglicht u.a. eine weite Sicht in das selläre Gebiet und deren Umgebung im Sinne eines Panoramablicks. Weitere Vorteile sind eine bessere Ausleuchtung sowie die Möglichkeit des Einsatzes gewinkelter Optiken, wodurch hochwertigere Resultate erzielt und Komplikationen verringert werden können (8, 12).

Die Fragestellung dieser Dissertationsarbeit gestaltet sich wie folgt:

Wie sind die chirurgischen, endokrinologischen und visuellen Langzeitergebnisse nach einer endoskopischen transsphenoidalen Resektion von Hypophysenadenomen an der neurochirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz? Und wie sind diese Ergebnisse verglichen mit aktuellen Studien bezüglich des endoskopischen und mikroskopischen Verfahrens?

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Hypophyse

#### 2.1.1 Anatomie der Hypophyse

Die Kenntnis der anatomischen Zusammensetzung der Hypophysenregion ist sowohl für das operative Verfahren als auch für die Bestimmung jeder Tumorentität von immenser Wichtigkeit (1).

Die Hypophyse wiegt ca. 500 mg und misst transversal ca. 12 mm und anteroposterior ca. 8 mm (13).

Die Hypophyse liegt in der Fossa hypophysialis in der Sella turcica, einer knöchernen Vertiefung auf der Innenseite des Keilbeins und ist nach rostral, caudal und dorsal durch das Keilbein begrenzt, sowie nach lateral vom Sinus cavernosus (CS) umgeben. Cranial befindet sich das Diaphragma sellae, eine Duratasche mit einer zentralen Öffnung für den Hypophysenstiel, rostral das Tuberculum sellae und der Sulcus chiasmatis mit dem Chiasma opticum. Die knöchernen Grenzen der Sella entsprechen nach rostral dem Processus clinoides anterior, nach caudal dem Dach des Keilbeins und nach dorsal dem Dorsum sellae, welches nach caudal in den Clivus übergeht (1, 13).

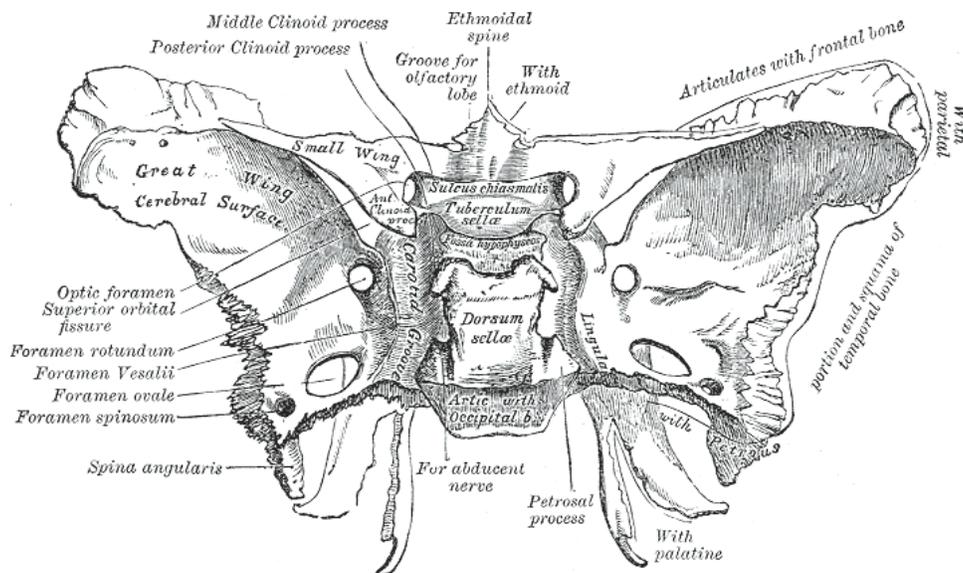


Abbildung 1: Die Innenseite des Keilbeins (14).

Beidseits der Hypophysenregion befinden sich neurovaskuläre Foramina u.a. das Foramen rotundum für den N. maxillaris, das Foramen ovale für den N. mandibularis, das Foramen spinosum für die A. meningialis media und das Foramen lacerum für die A. carotis interna (1).

Die Aa. hypophysiales superiores aus den Aa. carotides internae oder den Aa. communicantes posteriores und Aa. hypophysiales inferiores aus den Aa. carotides internae übernehmen die arterielle Durchblutung der Hypophyse und münden in das hypophysären Portalvenensystem, das die vaskuläre Verbindung zwischen dem Hypothalamus und der Hypophyse darstellt (1).

Mikroskopisch und funktionell ist die Hypophyse in einen Hypophysenvorderlappen (HVL), auch Adenohypophyse genannt, und einen Hypophysenhinterlappen (HHL), die Neurohypophyse, unterteilt (1, 13).

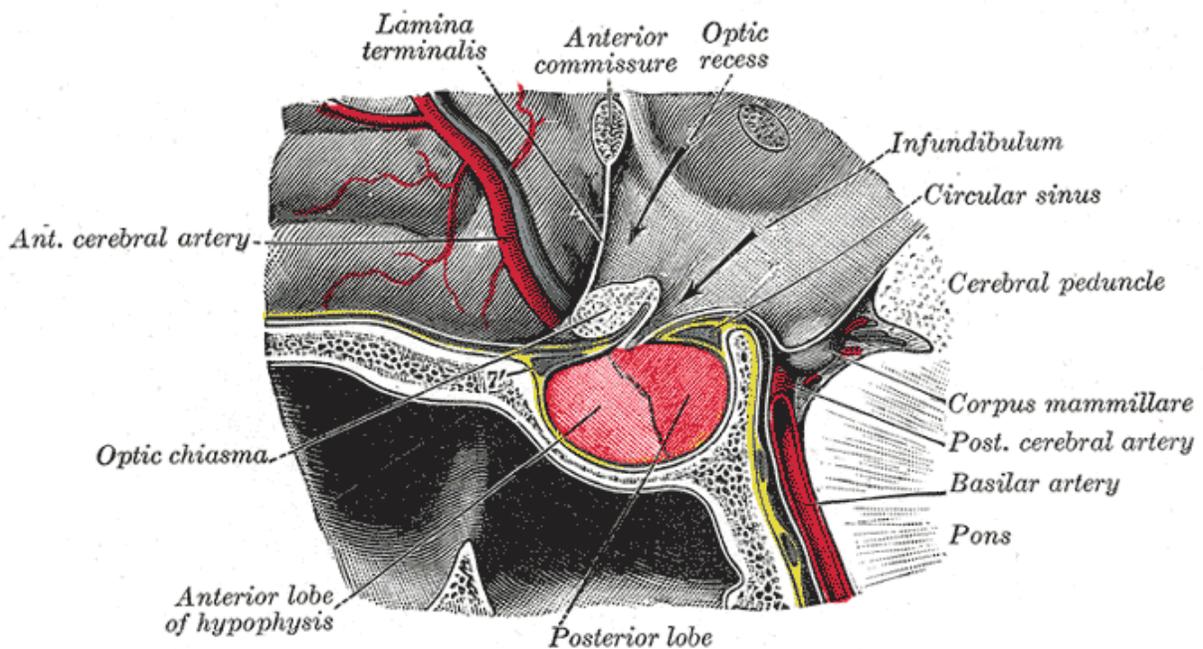


Abbildung 2: Die Hypophyse eingebettet in die Sella turcica (14).

## 2.1.2 Physiologie der Hypophyse

Zur Regulation und Aufrechterhaltung verschiedener Funktionen der Organe, ist eine präzise Kommunikation zwischen diesen Organen unerlässlich. Die Hormone stellen eine dieser Kommunikationsmöglichkeiten dar und werden durch hierarchisch organisierte Strukturen streng reguliert (1). Die oberste Struktur in dieser Hierarchie stellt der Hypothalamus dar, der Afferenzen aus dem ZNS in Form von elektrischen Signalen erhält und in Hormone übersetzt (1, 15). Diese Hormone erreichen beide Lappen der Hypophyse über zwei verschiedene Wege:

- Die Steuerhormone, die sog. Releasing- und Inhibiting-Hormone, werden in das hypophysäre Portalsystem freigesetzt und regulieren die Funktion des Hypophysenvorderlappens (1, 15).
- Antidiuretisches Hormon (auch Vasopressin genannt, ADH) und Oxytocin werden in Kerngebieten des Hypothalamus produziert, über Axone in den Hypophysenhinterlappen transportiert und dort in sog. Herring-Körperchen bis zur Freisetzung gespeichert. Diese Verbindung befindet sich im Infundibulum der Hypophyse (1).

In den folgenden Abschnitten werden die hypothalamisch-hypophysären Hormonachsen erläutert.

### 2.1.2.1 Die somatotrope Achse

Zur somatotropen Achse gehören der Hypothalamus, die Hypophyse und u.a. die Leber. Vom Hypothalamus werden das Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH) und Somatostatin (SST) produziert und freigesetzt. Die Bindung des GHRH an seinen spezifischen G-protein gekoppelten Rezeptor bewirkt im HVL die Transkription, Synthese und Sekretion vom Wachstumshormon (GH), während SST die Sekretion des GH hemmt. GH wird zum größten Teil in den somatotropen (azidophilen) Zellen im HVL gebildet. Diese Zellen machen den größten Anteil (bis zu 45%) des HVL aus. GH hat sowohl metabolische als auch anabole Wirkungen auf fast alle Gewebe des Körpers. Die metabolischen Wirkungen werden direkt von GH ausgeübt und dazu gehört u.a. gesteigerte Proteinsynthese, gesteigerte Fettverbrennung und Erhöhung der Blutzuckerkonzentration. Außerdem stimuliert

GH die Synthese des insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors Subtyp-1 (IGF-1) in der Leber. Dieser Faktor spielt eine sehr wichtige Rolle als Mediator für die anabolen, wachstumsfördernden Wirkungen des GH (z.B. Knochenwachstum) (1, 15).

#### 2.1.2.2 Die gonadotrope Achse

Die gonadotrope Achse besteht aus dem Hypothalamus, der Hypophyse und den geschlechtsspezifischen Keimdrüsen. Im Hypothalamus wird das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) synthetisiert und pulsatil freigesetzt. GnRH aktiviert in den gonadotropen (basophilen) Zellen im HVL die Synthese des luteinisierenden (LH) und die des follikelstimulierenden Hormons (FSH). LH und FSH bestehen aus einer gemeinsamen  $\alpha$ -Untereinheit, die mit einer für das jeweilige Hormon spezifischen  $\beta$ -Untereinheit verbunden ist. In den Hoden bewirkt LH das Wachstum der Leydig-Zellen und die Sekretion von Testosteron und Inhibin, während FSH die Spermatogenese in Sertoli-Zellen stimuliert. Im Eierstock regt FSH sowohl die Follikelreifung als auch die Östrogen-Synthese in den Granulosazellen an, LH hingegen triggert die Ovulation und die Progesteron-Synthese im Corpus luteum (1, 15).

#### 2.1.2.3 Die mammatrope Achse

Die mammatrope Achse besteht aus dem Hypothalamus, der Hypophyse und der Brustdrüse. Die vorherrschende Funktion des Hypothalamus ist die Hemmung der Prolaktin-Sekretion durch Dopamin, während andere Hormone (v.a. Östrogen) stimulierend wirken. Prolaktin wird in den laktotropen (azidophilen) Zellen des HVL produziert und fördert hauptsächlich das Brustdrüsenwachstum und die Milchbildung. Außerdem wirkt Prolaktin inhibitorisch auf die pulsatile GnRH-Sekretion im Hypothalamus (1, 15).

#### 2.1.2.4 Die kortikotrope Achse

Die kortikotrope Achse besteht aus dem Hypothalamus, der Hypophyse und den Nebennierenrinden. Vom Hypothalamus wird das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) freigesetzt. CRH wirkt auf die corticotropen (basophilen und chromophoben) Zellen im HVL und stimuliert die Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH). ACTH wirkt in den Nebennierenrinden über seinen spezifischen Rezeptor

und stimuliert die Sekretion verschiedener Nebennierensteroiden (v.a. Cortisol) (1, 15).

#### 2.1.2.5 Die thyreotrope Achse

Die thyreotrope Achse besteht aus dem Hypothalamus, der Hypophyse und der Schilddrüse. Der Hypothalamus setzt das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) frei und bindet an seine Rezeptoren in der Zellmembran der thyreotropen (basophilen) Zellen im HVL. In diesen Zellen stimuliert TRH die Synthese von thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH). TSH verstärkt die thyreoidale Durchblutung, beschleunigt die Teilung der Thyreozyten, erhöht die Jodaufnahme und steigert die Umwandlung von Thyreoglobulin (Tg) in die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T<sub>3</sub>) und Thyroxin (T<sub>4</sub>) (1, 15).

#### 2.1.2.6 Antidiuretisches Hormon und Oxytocin

Das antidiuretische Hormon (ADH) und Oxytocin werden in den vorderen Kerngebieten des Hypothalamus produziert und erreichen den HHL durch interneuronalen Transport. Sie werden in Herring-Körperchen bis zur Freisetzung gespeichert.

- ADH-Sekretion wird hauptsächlich durch absteigende Osmolarität des zirkulierenden Blutes bzw. absteigenden intravasalen Blutdruck angeregt. Einerseits bindet ADH an seine V1-Rezeptoren in den Arteriolen und verursacht Vasokonstriktion, andererseits reguliert ADH über V2-Rezeptoren die Diurese. Es erhöht die Wasserrückresorption (über die sog. Aquaporine) in den Sammelrohren und die Rückresorption von Salzen in der Henle-Schleife.
- Die Sekretion von Oxytocin wird v.a. durch mechanische Reize des Uterus und der Mamille ausgelöst. Seine wichtigsten Wirkungen sind die Uteruskontraktion unter der Geburt und die Milchejektion während des Stillens. Darüber hinaus beeinflusst Oxytocin das Verhalten auch bzgl. einer Verstärkung der sexuellen Erregung (1, 15).

## **2.2 Hypophysenadenome**

### **2.2.1 Epidemiologie**

Die Hypophysenadenome machen 6% der hirneigenen Tumoren aus und bilden damit die vierthäufigste Gruppe nach Gliomen (40%), Meningeomen (20%) und Neurinomen (8%) (2). Außerdem sind die Adenome die häufigsten operierten Raumforderungen im sellären Gebiet (84,6%) (1, 3). Querschnittsstudien aus Belgien, Großbritannien und der Schweiz haben eine Prävalenz von 78 bis 94 Fällen pro 100.000 Einwohner gezeigt (16). Die Inzidenz ist je nach Quelle unterschiedlich und beträgt zwischen 4 und 9 pro 100.000. Sie ist mit zunehmendem Alter ansteigend. Bei Frauen (v.a. Prolaktinom) steigt die Inzidenz im jüngeren Alter stark an und bleibt danach konstant, während sie bei Männern (v.a. hormoninaktive Adenome) erst im höheren Alter steigt (1, 5).

In Autopsien und radiologischen Studien wurde eine Prävalenz von 10-20% der Gesamtpopulation festgestellt, wobei die Mehrheit der Adenome klinisch unauffällig sind. Solche asymptomatischen Adenome werden Inzidentalome genannt und müssen nicht therapiert werden (1, 5).

### **2.2.2 Ätiologie**

Hypophysenadenome sind meistens langsam wachsende, benigne Tumore, die aus Zellen des HVL stammen (17). Die Ätiologie dieser Adenome ist immer noch nicht vollständig geklärt. Es werden aber hauptsächlich zwei Prinzipien, die hypothalamische Einwirkung einerseits, der intrinsische Defekt der hypophysären Zellen andererseits, diskutiert (18).

- Die hypothalamische Einwirkung: Die Überstimulation durch die hypothalamischen Hormone wird als verantwortlich angesehen. Eine solche Überstimulation verursacht ein polyklonales Wachstum des HVL (z.B. bei ektopter GHRH-Sekretion) (18).
- Der intrinsische Defekt der hypophysären Zellen: Durch genetische Veränderungen einer Zelle im HVL wird ein monoklonales Wachstum ausgelöst. Derartige genetische Mutationen können sowohl Onkogene (u.a.

G-Proteinonkogen, ras-Onkogen) als auch Tumorsuppressorgene (u.a. p53, MEN-1, pRb, nm23, CDK-Inhibitoren) betreffen (1, 5, 18).

Laut vieler Studien sind die Adenome zum größten Teil monoklonal, was für den intrinsischen Defekt der hypophysären Zellen spricht (1, 18).

Eine Fall-Kontroll-Studie aus China hat potenzielle Risikofaktoren für Hypophysenadenome bestimmt. Dazu gehören scharfes Essen, die Nutzung eines Mobiltelefons, die Dauer der Telefonate und die Einnahme von Vitaminen (17).

### **2.2.3 Einteilung der Hypophysenadenome**

Die Einteilung und Klassifikation der Hypophysenadenome hat sich während der letzten Jahrzehnten verändert (19). Am Anfang wurden die Adenome nach ihrem histologischen Färbeverhalten in eosinophile, basophile und chromophobe Adenome eingeteilt (19, 20). Aktuell werden die Adenome nach ihrer Größe, der Hormonaktivität, dem immunhistochemischen Marker und der Invasivität klassifiziert (3, 21, 22). Außerdem wurden die Adenome nach der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2004 in typisch und atypisch weiter klassifiziert (3). Diese Einteilung wurde im Jahr 2017 in der neuen WHO-Klassifikation geändert und die Kategorie „atypische Adenome“ eliminiert (23, 24).

#### **2.2.3.1 Einteilung nach Tumorgröße**

Die Größe der Adenome hat einen wichtigen Einfluss auf die Therapie, die Prognose und die Komplikationsrate während und nach einem operativen Eingriff (4, 25-27).

Die Hypophysenadenome können nach ihrem Durchmesser eingeteilt werden. Adenome mit einem Durchmesser von weniger als 10 mm werden Mikroadenome genannt, während Adenome mit einem größeren Durchmesser als Makroadenome bezeichnet werden (3, 4, 22). In vielen Studien werden Makroadenome, die einen größeren Durchmesser als 40 mm aufweisen, Giantadenome genannt (25, 27, 28).

#### **2.2.3.2 Einteilung nach Tumorfunktion**

Die Hypophysenadenome können anhand ihrer Hormonaktivität in hormonaktive und hormoninaktive Adenome eingeteilt werden (22).

#### 2.2.3.2.1 Hormoninaktive Hypophysenadenome

Das Hauptcharakteristikum dieser Gruppe ist das Fehlen klinisch relevanter Tumormarker. Adenome dieser Gruppe produzieren keine Hormone, klinisch inapparente Mengen oder klinisch inaktive Hormone (29).

Sie werden auch als hypophysäre Inzidentalome bezeichnet, da sie häufig als Zufallsbefund während einer Bildgebung (u.a. Computertomografie oder Kernspintomografie) entdeckt werden. Per Definition wird die Bildgebung wegen hormonell irrelevanter Symptome (z.B. Kopfschmerzen, Schwindel oder nach Schädelhirntrauma) durchgeführt (30, 31).

Diese Gruppe macht 14-54% aller Hypophysenadenome aus und hat eine Prävalenz von 7-41.3/100,000 (32). Am häufigsten (43%) kommen die FSH- und LH-positiven Adenomen vor. An der zweiten Stelle stehen die Nullzelladenome mit 33.7% (3).

Sogenannte „silent“ Adenome sind trotz der Expression von Hormonen durch die insuffiziente Sekretion charakterisiert. Sie gehören mit einem Anteil von 12.6% zu den hormoninaktiven Adenomen (3).

Die Symptome der hormoninaktiven Hypophysenadenome werden hauptsächlich durch ihre raumfordernde Wirkung hervorgerufen und werden in Tabelle 3 (Seite 28) aufgelistet (33).

#### 2.2.3.2.2 Hormonaktive Hypophysenadenome

Ausschlaggebend für diese Gruppe sind die Symptome, die durch Überproduktion eines oder mehrerer Hormone hervorgerufen werden (1). Diese Symptome werden in Tabelle 2 ausführlich dargestellt.

Zusätzlich können die hormonaktiven Adenome auch die Symptome infolge der Raumforderung (siehe Tabelle 3) verursachen (34).

- Mammotrope Hypophysenadenome (Prolaktinom)

Mammotrope Hypophysenadenome (sog. Prolaktinome) sind die häufigsten Hypophysenadenome (32-66% aller Hypophysenadenome).

Vor allem Frauen (Verhältnis Frau zu Mann 5:1) zwischen 20 und 50 Jahren sind davon betroffen (33). Prolaktinome haben eine Prävalenz von 30-50/100.000 Einwohner, sowie eine Inzidenz von 2-5/100.000 Einwohner pro Jahr. Während 90% aller Prolaktinome in Form von kleinen intrasellären Mikroadenomen (Durchmesser < 1 cm) vorkommen, sind Makroprolaktinome selten (1).

Die Symptome (siehe Tabelle 2) eines Prolaktinoms werden durch eine Erhöhung des Prolaktinspiegels (sog. Hyperprolaktinämie) hervorgerufen. Eine Hyperprolaktinämie ist allerdings nicht ausschließlich durch ein Prolaktinom bedingt. Sie kann sowohl physiologische als auch pathologische Ursachen haben. Zu den physiologischen Auslösern einer Hyperprolaktinämie gehören u.a. Schwangerschaft und Saugreiz beim Stillen. Andererseits zählen zu den pathologischen Auslösern u.a. Prolaktinome, andere hormonaktive Hypophysenadenome und eine Verletzung oder Kompression des Hypophysenstiels (35).

Der Hypothalamus kontrolliert die Prolaktinausschüttung (siehe Abschnitt 2.1.2.3 Mammotrope Achse) durch die inhibitorische Wirkung von Dopamin. Im Falle einer Verletzung oder Kompression des Hypophysenstiels (z.B. durch ein großes Makroadenom) erreicht Dopamin die laktotropen Zellen im HVL nicht mehr, infolgedessen es zu einem leichten Anstieg des Prolaktins kommt. Solch eine Hyperprolaktinämie nennt man Begleithyperprolaktinämie (Syn. Entzügelungshyperprolaktinämie) und stammt aus den gesunden, durch Dopamin nicht supprimierten mammotropen Zellen des HVL (1, 35).

- Somatotrope Hypophysenadenome (Akromegalie)

Somatotrope Hypophysenadenome machen 10% aller Hypophysenadenome aus und stellen mit 95-99% die häufigste Ursache für die Entwicklung einer Akromegalie dar. Sie treten meistens in Form eines Makroadenoms (Durchmesser > 1 cm) auf (1, 34). Akromegalie hat eine Prävalenz von 30-60/1 Mio. Einwohner und eine

Inzidenz von 3-4/1 Mio. Einwohner pro Jahr (34). Akromegalie zeigt sich bei Frauen etwas häufiger, wobei das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung bei 45 Jahren liegt (1).

Hauptsächlich sind ein Überschuss an GH und seinem Mediator IGF-1 für die Symptome einer Akromegalie (siehe Tabelle 2) verantwortlich. Zusätzlich besteht eine Koproduktion von Hormonen, die in 30% der Fälle von Prolaktin und in 10-20% der Fälle von TSH ausgeht (1, 34).

Patienten mit derartigen Adenomen haben im Vergleich zur allgemeinen Population eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Dies wird zum größten Teil durch kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen verursacht (34).

- Kortikotrope Hypophysenadenome (Morbus Cushing)

Eine Erhöhung des Cortisolspiegels (sog. Hyperkortisolismus oder Cushing-Syndrom) kann ACTH-abhängig oder ACTH-unabhängig sein. Kortikotrope Hypophysenadenome (Syn. Morbus Cushing) stellen mit 65-70% die häufigste Ursache für einen ACTH-abhängigen Hyperkortisolismus (33). Diese Adenome machen 5-10% aller Hypophysenadenome aus. Frauen sind bei einem gehäuften Vorkommen in der 4. bis 6. Lebensdekade dreimal so häufig betroffen wie Männer (6, 36). In 80-90% der Fälle findet man Mikroadenome mit einem Durchmesser <10 mm (1, 36).

Morbus Cushing hat eine Prävalenz von 40/1 Mio. Einwohner und eine Inzidenz von 1.2-2.4/1 Mio. Einwohner pro Jahr (36).

Die typischen Symptome des Morbus Cushing (siehe Tabelle 2) werden durch eine Überproduktion von ACTH und Cortisol einerseits und Störung des Cortisol-Tagesrhythmus andererseits hervorgerufen. Das Krankheitsbild ist mit einer übermäßigen Morbidität und Mortalität assoziiert, die hauptsächlich auf Herz-Kreislauf- oder Infektionskrankheiten und deren organische und systemische Komplikationen zurückzuführen sind (36).

- Thyreotrope Hypophysenadenome (sekundärer Hyperthyreoidismus)

Die thyreotropen Hypophysenadenome sind mit einem Anteil von 0.5-2% aller Hypophysenadenome relativ selten (37). Derartige Adenome haben eine Prävalenz von 2.8/1 Mio. Einwohner und eine Inzidenz von 0.15/1 Mio. Einwohner pro Jahr. Sie kommen in Form eines Makroadenoms in 80-85% der Fälle vor und treten bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf (1, 38). 25% der thyreotropen Adenome zeigen eine Koexpression von GH oder Prolaktin (33).

Diese Adenome verursachen die Konstellation eines erhöhten Schilddrüsenhormonspiegels (fT<sub>4</sub> und fT<sub>3</sub>) mit einem nicht supprimierten TSH (38). Durch die Überproduktion von TSH kommt es zur Hyperstimulation der Schilddrüse und zu klinischer Präsentation (siehe Tabelle 2) einer sog. sekundären (bzw. zentralen) Hyperthyreose (37).

- Gonadotrope Hypophysenadenome

Die gonadotropen Hypophysenadenome machen 1% der Hypophysenadenome aus (5). 95% dieser Adenome kommen in Form eines invasiven Makroadenoms vor (1).

Die Mehrheit dieser Adenome setzen FSH oder die freie  $\alpha$ -Untereinheit frei. Diese Hormone zeigen in der Regel keine biologische Wirksamkeit (v.a.  $\alpha$ -Untereinheit) oder werden in geringen Mengen (v.a. FSH) sezerniert. Dementsprechend gehören sie meistens zu der Gruppe der „silent“ Adenome und fallen durch die Raumforderung (siehe Tabelle 3) auf (1, 39).

Die gonadotropen Adenome verursachen nur in seltenen Fällen die Symptome einer Hormonüberproduktion (siehe Tabelle 2). Sie können bei prämenopausalen Frauen ein ovarielles Überstimulationssyndrom durch erhöhten Gonadotropinspiegel hervorrufen. Dieses Syndrom äußert sich durch stark vergrößerte multizystische Ovarien und Unterbauchschmerzen. Solch ein Überstimulationssyndrom wurde bisher bei Männern nicht beschrieben (1, 40).

- Mischtumore

Zu dieser Gruppe gehören Adenome, die zwei oder mehr Hormone gleichzeitig produzieren. Diese Koproduktion kommt v.a. bei thyreotropen Adenomen vor. Sie können neben TSH noch GH, Prolaktin, Gonadotropine oder ACTH sezernieren. Außerdem beobachtet man häufig eine Koexpression von GH und Prolaktin bei sog. somatomammotropen Adenomen.

Die Symptome sind in der Regel von dem dominanten Hormon abhängig, wobei die koexprimierten Hormone auch eine Rolle beim klinischen Bild spielen können.

Es gilt allerdings, dass eine Begleithyperprolaktinämie nicht als eine Koexpression gewertet wird, da sie aus dem gesunden Gewebe des HVL und nicht aus dem Adenom stammt (1, 41, 42).

### 2.2.3.3 Einteilung nach Invasivität

Trotz Gutartigkeit der meisten (>99%) Hypophysenadenome wachsen sie in 50% der Fälle infiltrierend in die umliegenden Gewebestrukturen. Sie können das gesunde Gewebe der Hypophyse, den knöchernen Sellaboden, das Diaphragma sellae und den Sinus cavernosus (CS) mit kleinen Zellnestern infiltrieren (3). Insbesondere stellt die Infiltration des CS in Bezug auf die radikale Tumorentfernung und die endokrinologische Remission einen negativ-prognostischen Faktor dar und ist für die Therapieplanung von Relevanz. Um die Infiltration des CS mit großer Wahrscheinlichkeit vorhersagen zu können, ist die Klassifikation von Knosp et al. (siehe Tabelle 1 und Abbildung 3) die genaueste und weltweit akzeptierte. Sie wurde im Jahr 1993 veröffentlicht und im Jahr 2015 überarbeitet. Diese Klassifikation bietet ein Einstufungssystem für die Vorhersage der Invasion des CS durch Makroadenome der Hypophyse auf Grundlage der MRT-Bildgebung (43-46).

In der Studie von Zoli et al. wurde die Gradeinteilung von Knosp mit der durch intraoperative endoskopische Inspektion festgestellten und der tatsächlichen Rate der CS-Invasion verglichen (siehe Tabelle 1) (43).

Tabelle 1: Knosp-Klassifikation (1993, überarbeitet 2015) und tatsächliche CS-Invasion (43, 45, 46).

Grad	Bedeutung	Tatsächliche CS-Invasion
<b>Grad 0</b>	Das Adenom überschreitet nicht die mediale Karotislínie	0%
<b>Grad 1</b>	Das Adenom überschreitet die mediale Karotislínie, kreuzt aber nicht die mediane Karotislínie.	19.5%
<b>Grad 2</b>	Das Adenom überschreitet die mediane Karotislínie, kreuzt aber nicht die laterale Karotislínie.	63.2%
<b>Grad 3 A/B</b>	Das Adenom überschreitet die laterale Karotislínie (A: oberhalb der A. carotis interna, B: unterhalb der A. carotis interna)	A: 88.9%; B:96.6%
<b>Grad 4</b>	Das Adenom umgibt die A. carotis interna	100%

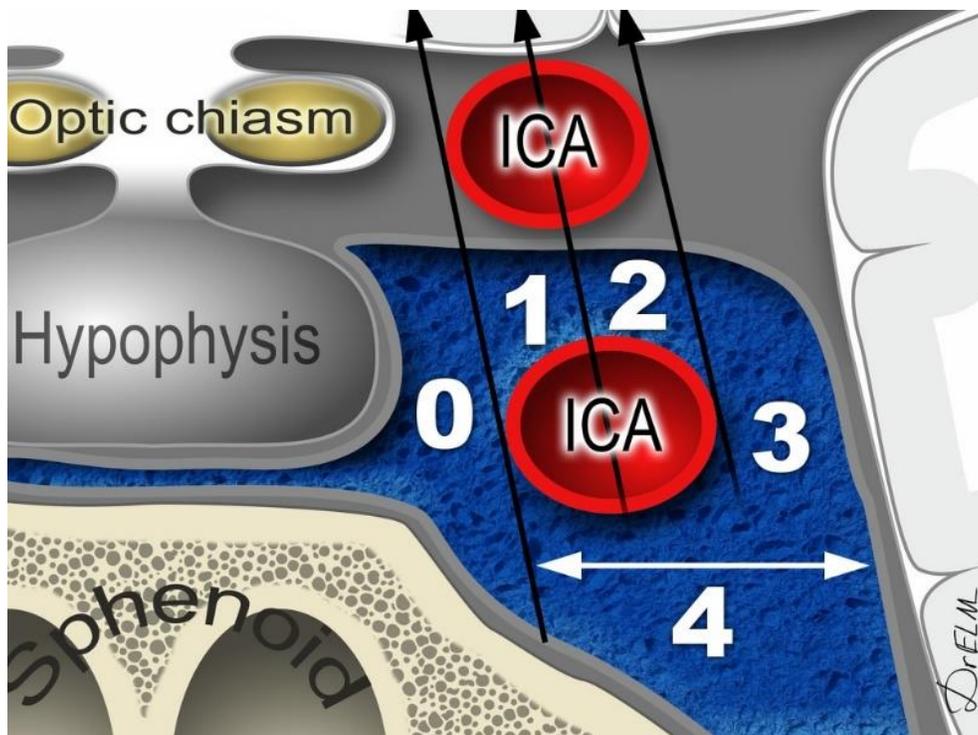


Abbildung 3: Grad 0 bis 4 nach Knosp-Klassifikation und die Karotislínen (47).

### 2.2.3.4 Einteilung in typische und atypische Adenome

Im Jahr 2004 wurde eine Klassifikation von der WHO veröffentlicht, in der Hypophysenadenome in typische und atypische eingeteilt wurden (3, 48).

Atypische Adenome wurden nach den folgenden Kriterien definiert:

- Ein invasives Wachstum.
- Ein Ki-67 (MiB-1) Proliferationsindex von mindestens 3%.
- Eine exzessive Kernfärbung für p53-Proteine (3, 48).

Im Jahr 2017 wurde diese Klassifikation von der WHO überarbeitet und die Kategorie „atypische Adenome“ aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit und Vorhersagewert eliminiert (24).

### 2.2.4 Symptome

Die Hypophysenadenome können durch eine oder mehrere der folgenden Mechanismen ihre Symptomkonstellation hervorrufen.

- Symptome durch Hormonüberproduktion v.a. bei hormonaktiven Adenomen oder durch eine Begleithyperprolaktinämie.
- Symptome durch Insuffizienz einer oder mehrerer Achsen der Hypophyse und verminderte Hormonproduktion.
- Symptome durch Raumforderung und Kompression der umliegenden Strukturen (1, 4, 33).

*Tabelle 2: Symptome von Hormonmangel und Hormonüberproduktion (1, 4, 33).*

Hormon	Mangel (Insuffizienz)	Überproduktion (Aktivität)
<b>ACTH</b>	<b>Sekundäre Nebenniereninsuffizienz</b> Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Hypoglykämie, Hypotonie, trockene Haut.	<b>M. Cushing</b> Stammbetonte Adipositas, Vollmondgesicht, livide Striae am Stamm, Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose, Depression, Angst, verstärkte Hautpigmentierung.
<b>LH/FSH</b>	Blasse Haut, feine Hautfältelung, Infertilität. <b>Bei Frauen:</b> Zyklusstörung, Amenorrhoe. <b>Bei Männern:</b> Libido-/Potenzminderung.	Meist asymptomatisch. <b>Bei Frauen:</b> Zyklusstörung, Amenorrhoe, Infertilität. <b>Bei Männern (selten):</b> Libido-/Potenzminderung, Infertilität.

Hormon	Mangel (Insuffizienz)	Überproduktion (Aktivität)
<b>GH</b>	<b>Bei Erwachsenen:</b> Leistungsminderung, stammbetonte Adipositas, Fettstoffwechselstörung (Hypercholesterinämie), Osteoporose, Hypoglykämie. <b>Bei Kindern:</b> Minderwuchs, verzögertes Zahnen.	<b>Akromegalie</b> Vergrößerung von Gesichtszügen, Vergrößerung von Händen und Füßen, Vermehrtes Schwitzen, Karpaltunnel-Syndrom, Schlafapnoe-Syndrom, Arthritis. <b>Bei Kindern:</b> Gigantismus.
<b>Prolaktin</b>	<b>Bei Frauen:</b> Agalaktie. <b>Bei Männern:</b> Keine Symptome bekannt.	<b>Bei Frauen:</b> Zyklusstörung, Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Infertilität, Hirsutismus. <b>Bei Männern:</b> Libido-/Potenzminderung, Infertilität.
<b>TSH</b>	<b>Sekundäre Hypothyreose</b> Kälteintoleranz, Gewichtszunahme, Leistungsminderung, Depression, Obstipation, kühle trockene Haut, Myxödem.	<b>Sekundäre Hyperthyreose</b> Wärmeintoleranz, Gewichtsverlust, Tremor, Unruhe, Stimmungsinstabilität, feuchte warme Haut.
<b>ADH</b>	<b>Diabetes insipidus</b> Polydipsie, Nykturie, Polyurie	-Für Hypophysenvorderlappenadenome irrelevant-

Tabelle 3: Symptome der Raumforderung eines Hypophysenadenoms (1, 4, 33).

Symptome	Erklärung/ Ergänzung
<b>Kopfschmerzen</b>	Könnte von unspezifischen Symptomen z.B. Übelkeit, Erbrechen und/oder Schwindel begleitet werden.
<b>Gesichtsfeldeinschränkung</b>	Durch Kompression des Chiasma opticum (v.a. bitemporale Hemianopsie).
<b>Visusminderung</b>	Durch Kompression des Chiasma opticum (N. Opticus).
<b>Ophthalmoplegie</b>	Durch Hirnnervenausfälle (N. oculomotorius, N. trochlearis und/oder N. abducens).
<b>Symptome der Hypophyseninsuffizienz</b>	In Tabelle 2 ausführlich erklärt.
<b>Hypophysen-Apoplexie</b>	Plötzlich auftretende, meist bitemporale Kopfschmerzen, Sehstörung, erhöhter Hirndruck, Vigilanzminderung.
<b>Symptome der (Begleit-)Hyperprolaktinämie</b>	Durch Kompression des Hypophysenstiels entfällt die hemmende Wirkung von Dopamin. Siehe Überproduktion von Prolaktin in Tabelle 2.

## 2.2.5 Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose eines Hypophysenadenoms wird durch das klinische Bild in Kombination mit endokrinologischen, ophthalmologischen und/oder neuro-radiologischen Untersuchungen gestellt. Die definitive Diagnosestellung ist allerdings erst postoperativ durch die histologische Untersuchung des Gewebes möglich (5).

### 2.2.5.1 Endokrinologische Diagnostik

Bei Verdacht auf Funktionsstörung der Hypophyse (sowohl Hormonüberproduktion als auch Insuffizienz) erfolgt die endokrinologische Basisdiagnostik. Hierzu gehört die Bestimmung von ACTH, Cortisol, GH, IGF-1, TSH, fT4, fT3, LH/FSH, Testosteron/Östradiol und Prolaktin. Die Basisdiagnostik ist in manchen Fällen durch Funktionstests der verschiedenen Hormonachsen zu ergänzen (5).

#### 2.2.5.1.1 Funktionstest der mammotropen Achse

Die mammotrope Achse wird durch Bestimmung des Prolaktins im Serum getestet.

- Referenzbereich: für Frauen <25 ng/ml und für Männer <15 ng/ml.
- Werte bis 200 ng/ml können auf der einen Seite auf ein Mikroprolaktinom hinweisen, auf der anderen Seite können sie andere Ursachen u.a. Schwangerschaft, Stillen, Stress, Einnahme verschiedener Medikamente und Begleithyperprolaktinämie haben.
- Werte über 200 ng/ml sind für ein Prolaktinom nahezu beweisend und müssen durch bildgebende Verfahren ergänzt werden (4).

#### 2.2.5.1.2 Funktionstest der somatotropen Achse

Die Bestimmung von GH und IGF-1 gehört zur Basisdiagnostik. Aufgrund seiner pulsatilen Sekretion ist GH allein selten aussagekräftig, wobei eine GH-Konzentration von <0.4 µg/l und eine normale IGF-1-Konzentration eine Akromegalie ausschließen. Im Gegensatz dazu ist die IGF-1-Konzentration tagsüber stabil und wird initial bei Verdacht auf Akromegalie gemessen. Der Goldstandard für

die Diagnosesicherung einer Akromegalie ist die Messung der GH-Konzentration im Serum während eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT), das Fehlen einer normalen Supprimierbarkeit von GH während der Hyperglykämie jedoch beweisend (33, 34).

Der Goldstandard für die Sicherung eines GH-Mangels (Insuffizienz der somatotropen Achse) ist der Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT). Während eine maximale GH-Konzentration von  $<3 \mu\text{g/l}$  stark auf eine Insuffizienz der Achse hinweist, schließt eine GH-Konzentration von  $>5 \mu\text{g/l}$  eine solche Insuffizienz aus. Eine Alternative stellt der GHRH-Arginin-Test dar (49).

#### 2.2.5.1.3 Funktionstest der thyreotropen Achse

Die Funktionstestung der thyreotropen Achse erfolgt durch Bestimmung von basalem TSH und  $\text{fT}_4/\text{fT}_3$ . Eine erhöhte  $\text{fT}_4$ -Konzentration mit einer fehlenden Supprimierbarkeit von TSH legt den Verdacht einer sekundären (zentralen) Hyperthyreose nahe. Bei der Insuffizienz dieser Achse sind TSH und  $\text{fT}_4$  meist erniedrigt. Eine weiterführende Testung ist durch einen TRH-Test möglich (1, 6, 49).

#### 2.2.5.1.4 Funktionstest der kortikotropen Achse

Bei dem Verdacht auf M. Cushing ist nach dem Ausschluss von exogenen Ursachen (z.B. Einnahme von Steroiden) initial ein persistenter Hyperkortisolismus nachzuweisen. Die Bestimmung des Mitternachts-Cortisols im Speichel hat die höchste Sensitivität und Spezifität (beide 92-100%). Die Durchführung eines Dexamethason-Hemmtests und die Untersuchung des 24-Stunden-Sammelurins sind ebenfalls mögliche diagnostische Instrumente (33).

Bei Verdacht auf Insuffizienz dieser Achse ist die Messung der Cortisol-Konzentration um 8 Uhr morgens von großer Wichtigkeit. Ein reproduzierbarer Wert von  $<80-110 \text{ nmol/l}$  ist für die Insuffizienz der Nebennieren beweisend. Bei Werten zwischen  $80-110 \text{ nmol/l}$  ist die Durchführung eines IHT notwendig, um die Diagnose zu sichern (49).

#### 2.2.5.1.5 Funktionstest der gonadotropen Achse

Die Testung dieser Achse erfolgt durch die Bestimmung der peripheren Sexualhormone und der Gonadotropine. Die meisten Gonadotropinome sind hormoninaktiv, bei Verdacht auf eine Hormonaktivität jedoch sind TRH- und GnRH-Tests gegebenenfalls wegweisend. Die Indikation für diesen dynamischen Test muss allerdings gut durchgedacht werden, da eine Entstehung von Hypophysenapoplexen nach diesen Tests beschrieben ist (1).

Im Falle einer möglichen Insuffizienz der Achse ist die morgendliche Messung der Sexualhormone entscheidend. Beim Mann werden LH, FSH und Testosteron gemessen. Bei der Frauen werden LH, FSH und Östradiol bestimmt, wobei ein normaler Menstruationszyklus eine Insuffizienz ausschließt (49).

#### 2.2.5.1.6 Funktionstest des Hypophysenhinterlappens

Die Funktion des HHL wird in erster Linie lediglich durch Untersuchung des Wasserhaushalts geprüft, da bisher keine Oxytocin-relevanten Erkrankungen beschrieben wurden. Die Testung erfolgt durch die Bestimmung von Ausscheidungsmengen, Elektrolyten und der Osmolalität des Blutes und des Urins. Der Kochsalz-Infusions-Test und der unter Desmopressin-gabe durchgeführte Durstversuch kommen ebenso als diagnostische Verfahren in Frage (1, 5).

#### 2.2.5.2 Bildgebende Diagnostik

Die weiterführende Diagnostik mit bildgebenden Verfahren ist erforderlich, wenn die endokrinologischen Untersuchungen auffällig sind und/oder Zeichen einer Raumforderung im sellären Bereich vorliegen. In erster Linie wird die MRT-Untersuchung ohne und mit Kontrastmittel durchgeführt und die Sellaregion, die para- und suprasellären Zisternen komplett in koronaren, sagittalen und axialen Schichten dargestellt.

Falls eine MRT-Bildgebung kontraindiziert ist oder Knochenarrosionen und/oder Vorerkrankungen vorliegen, stellt die CCT-Bildgebung eine sinnvolle mögliche Untersuchung dar.

### 2.2.5.3 Augenärztliche Diagnostik

Durch die Raumforderung kann es zur Kompression des N. opticus (Chiasma opticum und/oder Tractus opticus) kommen, weshalb bei allen Makroadenomen eine ophthalmologische Untersuchung empfohlen wird. Hierzu gehört die Visusbestimmung, eine Computerperimetrie des Gesichtsfeldes und die optische Kohärenztomographie (4, 5).

### **2.2.6 Therapieprinzipien**

Die Therapie eines Hypophysenadenoms ist indiziert, wenn es Symptome verursacht oder solche durch das Wachstum wahrscheinlich verursachen wird. Die Art der Therapie wird durch den Adenomtyp, sein Stadium und ggf. die Hormonüberproduktion bestimmt. Meistens ist die operative Therapie die Methode der Wahl. Bei manchen Adenomtypen (v.a. Prolaktinom) kann eine medikamentöse Therapie eingesetzt werden. Nach Ausschöpfung beider Therapiemöglichkeiten kann man bei persistierender Symptomatik auf die Radiotherapie zugreifen (5, 50).

Abbildung 4 zeigt den Algorithmus bei der Erstdiagnose eines Hypophysenadenoms.

#### 2.2.6.1 “Wait and see”

Eine Therapie ist nicht immer indiziert, insbesondere bei kleinen Inzidentalomen (sog. Mikroinzidentalome). Wenn sie keine Symptome verursachen und keine Größenzunahme (nur 10% der Mikroinzidentalome zeigen Wachstum) zeigen, sollten sie jährlich für 2-3 Jahre und anschließend in längeren Intervallen kontrolliert werden (33, 39).

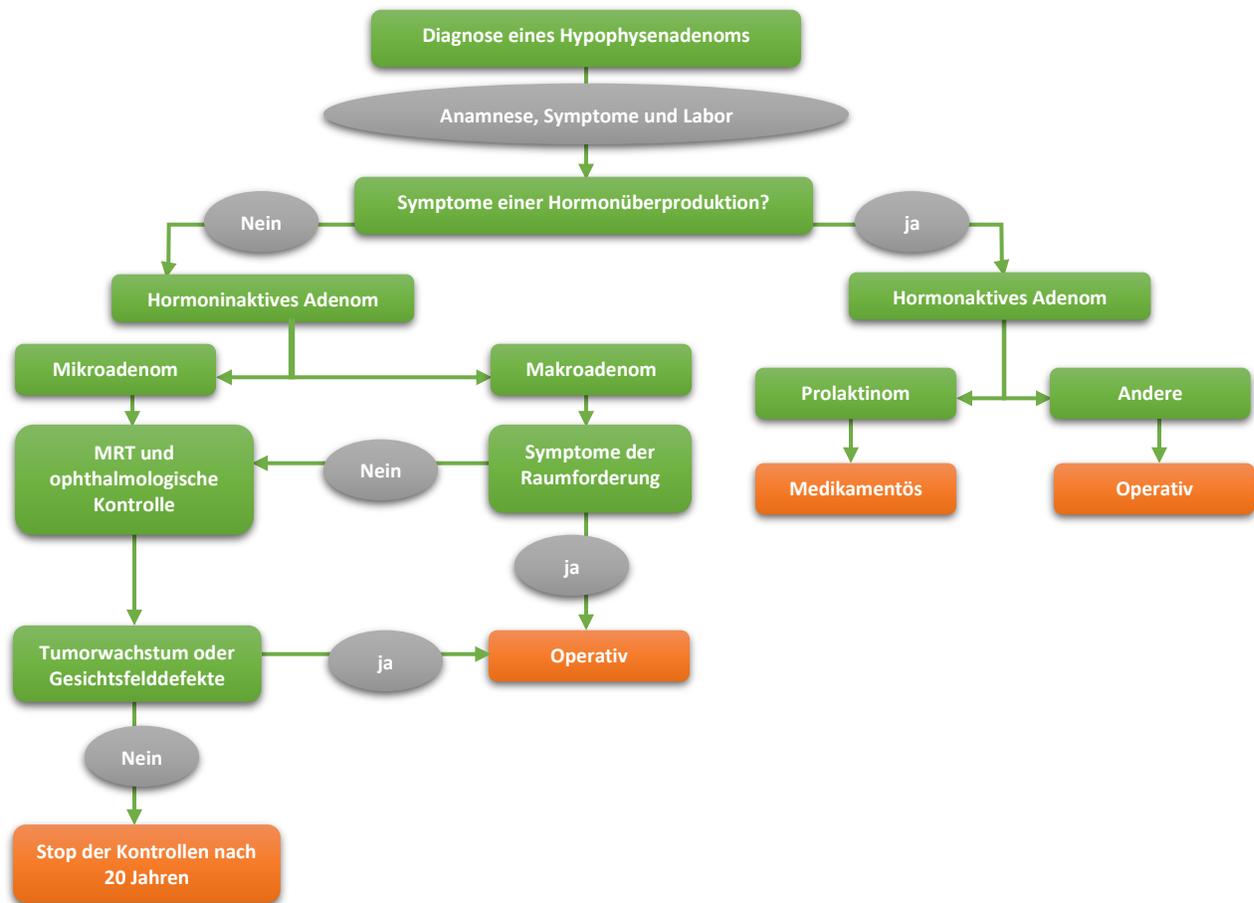


Abbildung 4: Algorithmus bei der Erstdiagnose eines Hypophysenadenoms (5).

### 2.2.6.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie steht bei Prolaktinomen im Vordergrund. Durch die Gabe von Dopaminagonisten (u.a. Bromocriptin und Cabergolin) lassen sich sowohl der Prolaktinwert in 90% der Fälle normalisieren als auch die Tumorgöße reduzieren (5, 35, 50). Bei anderen Adenomtypen ist die medikamentöse Therapie weniger wirksam und wird nur bei multimorbiden, für Operation nicht geeigneten Patienten oder bei unvollständig resezierten Adenomen in Betracht gezogen (5). Im Fall von somatotropen Adenomen können Dopaminagonisten, Somatostatinanaloga oder GH-Antagonisten eingesetzt werden (5, 34, 50). Bei kortikotropen Adenomen kann die Hormonproduktion und -wirkung auf verschiedenen Stufen (Hypophyse, Nebennierenrinde oder periphere Hormonrezeptoren) beeinflusst werden (5, 36).

Im Fall einer Insuffizienz spielt die medikamentöse Substitution eine sehr wichtige Rolle (51). In Tabelle 4 wird die Substitution der verschiedenen Hormonachsen aufgelistet.

*Tabelle 4: Substitution bei Hypophyseninsuffizienz (51).*

Hormon	Substitution bei Insuffizienz
<b>ACTH</b>	Hydrocortison (Alternative: Prednison)
<b>LH/FSH</b>	Bei Männern: Testosteron; Bei Frauen: Östrogen/ Progesteron
<b>TSH</b>	L-Thyroxin
<b>GH</b>	Synthetisches Wachstumshormon (Somatotropin)
<b>ADH</b>	Desmopressin (Syn. Vasopressin)

### 2.2.6.3 Operative Therapie

Mehrere Kriterien sprechen für die operative Therapie als Methode der Wahl bei der Behandlung von fast allen symptomatischen und/oder wachsenden Adenomen mit Ausnahme von Prolaktinomen. Eine erfolgreiche Operation kann zu einer sofortigen Eradikation des Adenoms und zu einer hormonellen Remission führen, während das gesunde hypophysäre Gewebe erhalten bleibt. Außerdem können die Symptome, die durch die Raumforderung hervorgerufen wurden, direkt gelindert werden (5, 6). Die operative Therapie ist auch im Falle eines Prolaktinoms bei Unverträglichkeit, nicht ausreichender Wirksamkeit der Dopaminagonisten oder im Falle eines Apoplex indiziert (35, 50).

Als bevorzugte operative Vorgehensweise wird der transnasale transsphenoidale Weg gewählt. Diese Methode wird in 90-95% der Fälle eingesetzt und kann endoskopisch, mikroskopisch oder kombiniert (endoskopisch und mikroskopisch) durchgeführt werden (5, 6, 50).

Eine andere, jedoch relativ selten angewendete Operationstechnik über den transkraniellen Weg per Trepanation der Schädelkalotte (Kraniotomie) kommt nur

bei besonders großen, das Diaphragma sellae penetrierenden Hypophysenadenomen zum Einsatz (5, 50).

#### 2.2.6.4 Radiotherapie

Die Indikation für eine Radiotherapie wird meistens bei Therapieversagern unter medikamentöser oder chirurgischer Behandlung gestellt. Ein primärer Einsatz der Radiotherapie ist wegen der Verzögerung im Wirkungseintritt selten und wird nur bei Kontraindikation der medikamentösen und chirurgischen Therapien eingesetzt.

Zu den möglichen Bestrahlungsmethoden gehören die stereotaktische Radiochirurgie und die konventionelle fraktionierte Radiotherapie. Die stereotaktische Radiochirurgie wird hochdosiert in einer einzigen Sitzung durchgeführt und wird v.a. bei kleineren Adenomen eingesetzt. Die konventionelle fraktionierte Radiotherapie erfolgt über mehrere Tage bis Wochen und wird bei größeren Befunden bevorzugt angewandt (5, 50).

## **2.3 Die Hypophysenchirurgie**

### **2.3.1 Die historische Entwicklung der Hypophysenchirurgie**

Im späten 19. und frühen 20. Jahrhundert versuchte man die Hypophyse über den transkraniellen Weg zu erreichen. Diese Verfahren waren mit erhöhter Mortalität assoziiert (10). Im Jahr 1906 berichtete Hermann Schloffer, ein österreichischer Chirurg, von der ersten erfolgreichen Entfernung eines Hypophysentumors über den transsphenoidalen Weg. Viele Chirurgen interessierten sich für dieses Verfahren und versuchten es weiterzuentwickeln. 1910 beschrieb Hirsch einen direkten endonasalen Zugang zur Keilbeinhöhle, für diesen Zugang mussten allerdings die mittlere Muschel und einen Teil des Nasenseptums reseziert werden. Im selben Jahr veröffentlichte A. E. Halstead den Ansatz des sublabialen gingivalen Einschnittes (8, 10, 11).

Harvey W. Cushing operierte im Jahr 1909 einen Patienten mit Akromegalie, indem er zum ersten Mal eine modifizierte Form der Schloffer-Methode anwandte. Zwischen 1909 und 1929 operierte Cushing 231 Patienten über den transsphenoidalen Weg bei einer Mortalitätsrate von 5,6%. Mit seiner zunehmenden Erfahrung erzielte Cushing bessere Ergebnisse über den transkraniellen Weg, weshalb er selbst und auch die meisten anderen Neurochirurgen die transnasale Technik zugunsten der transkraniellen Ansätze aufgaben (7, 9, 10).

Norman Dott, ein schottischer Gastwissenschaftler und Neurochirurg, studierte 1923 bei Cushing und nutzte weiterhin das transsphenoidale Verfahren. Dott stellte das Verfahren Gerard Guiot vor, der in den frühen 1960er Jahren hervorragende Ergebnisse mit dem transsphenoidalen Ansatz veröffentlichte und das Interesse vieler Ärzte in ganz Europa wiederbelebte. Im gleichen Jahrzehnt kombinierte Hardy nach Entwicklung des Operationsmikroskops die laterale Fluoroskopie mit den mikrochirurgischen Techniken. Dadurch wurden die Vergrößerung und die Ausleuchtung besser, was das Risiko einer Gefäß- oder auch Gehirnverletzung deutlich reduzierte und das Outcome verbesserte (8, 10).

Die neuen technischen Entwicklungen wie die Endoskopie, Neuronavigation und intraoperative Bildgebung ermöglichten die Weiterentwicklung der

transspheoidalen Technik und erweiterten dessen Einsatzgebiet. Seit Mitte der 1990er Jahre wurde das Endoskop eingesetzt und dadurch eine Qualitätssteigerung im Vergleich zum Operationsmikroskop erzielt. Das Endoskop ermöglicht u.a. eine weite Sicht in das selläre Gebiet und deren Umgebung. Weitere Vorteile sind eine bessere Ausleuchtung sowie ein schärferes Bild, wodurch hochwertigere Resultate erzielt und Komplikationen verringert werden können (8, 12).

Abbildung 5 zeigt die Ausleuchtung des sellären Gebietes bei einer endoskopischen und bei einer mikroskopischen transspheoidalen Operationstechnik.

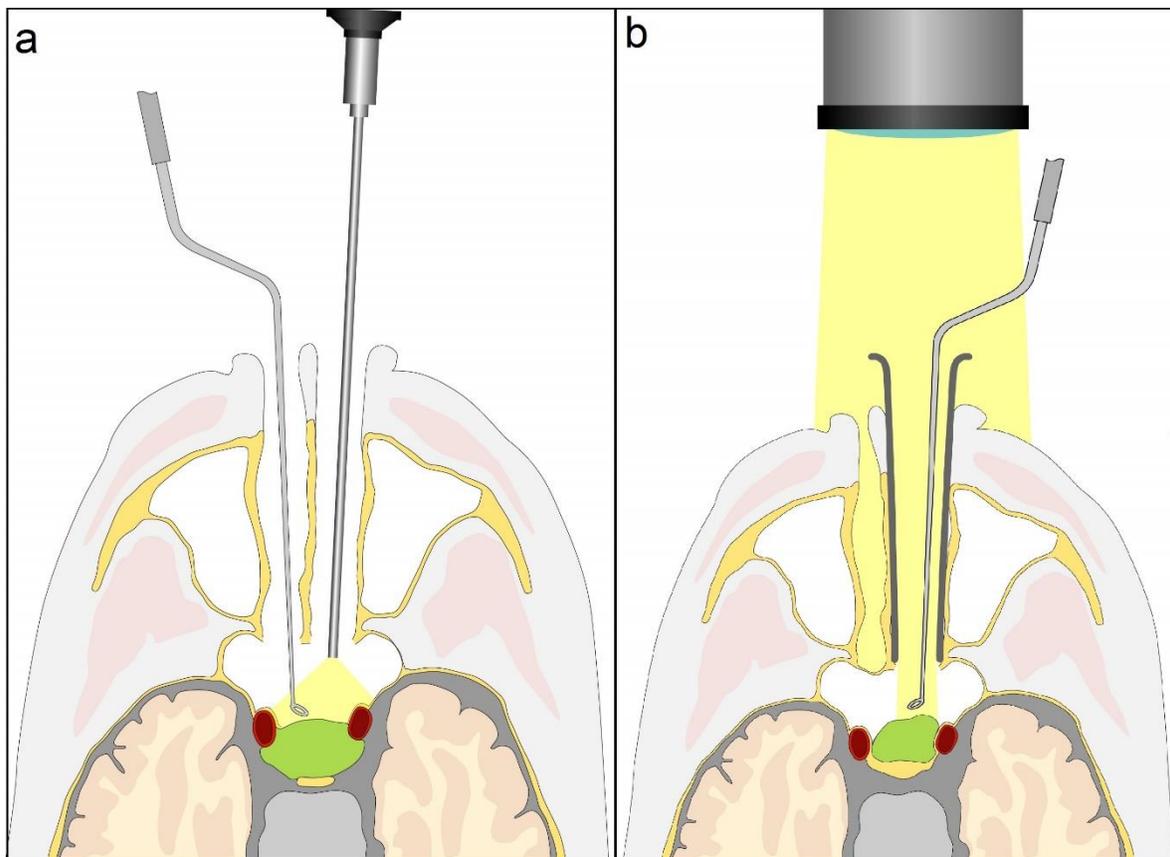


Abbildung 5: Ausleuchtung des sellären Gebietes bei der endoskopischen (a) und bei der mikroskopischen (b) transspheoidalen Operationstechnik (52).

### **2.3.2 Die endoskopische transsphenooidale Operationstechnik**

Die endoskopische transsphenooidale Operationstechnik bringt viele Vorteile mit sich. Der Panoramablick auf das Operationsgebiet ermöglicht sehr gute Ergebnisse in Bezug auf Massenentfernung, Linderung der klinischen Symptomatik und Heilung der zugrunde liegenden Erkrankung. Auch die Komplikationsrate ist mindestens so gering wie bei den mikrochirurgischen Verfahren (8, 53, 54).

Die Operationen können mononostril, durch ein Nasenloch, oder binostril, durch beide Nasenlöcher, durchgeführt werden und durchlaufen drei Phasen: Die nasale, die sphenooidale und die selläre Phase (8, 53).

In den nächsten Abschnitten wird die Durchführung der Operation am Beispiel der Universitätsmedizin Mainz erläutert.

#### 2.3.2.1 Vorbereitung der Operation

Die Operation erfolgt unter Vollnarkose und mit orotrachealer Intubation. Die Oropharynxregion wird mit einer Mullrolle abgedichtet, um das Risiko einer Blutaspiration bei der Extubation so gering wie möglich zu halten. 30 Minuten präoperativ wird Cefazolin verabreicht, im Falle von Allergien ein Alternativpräparat (8).

Der Patient wird auf dem Rücken mit leicht erhöhtem Oberkörper (ca. 20°) gelagert. Der Kopf wird nach rechts geneigt und auf eine hufeisenförmige Kopfstütze gelegt. Für eine mögliche intraoperative Bildgebung kann die laterale Fluoroskopie (C-Bogen) verwendet werden (8). Abbildung 6 zeigt die Lagerung des Patienten sowie die Positionierung der Operationseinheit. Alternativ kann auch eine Neuronavigation zur Verbesserung der Orientierung eingesetzt werden, hierzu wird der Kopf in einer Mayfield-Klemme fixiert.

Zur Abschwellung der Schleimhaut werden in Naphazolin getränkte Spitztupfer in die Nasenhaupthöhlen eingelegt. Die Nase wird äußerlich mit Mundspüllösung auf Alkoholbasis desinfiziert. Danach werden Patient, C-Bogen und die endoskopischen Instrumente steril abgedeckt (8).

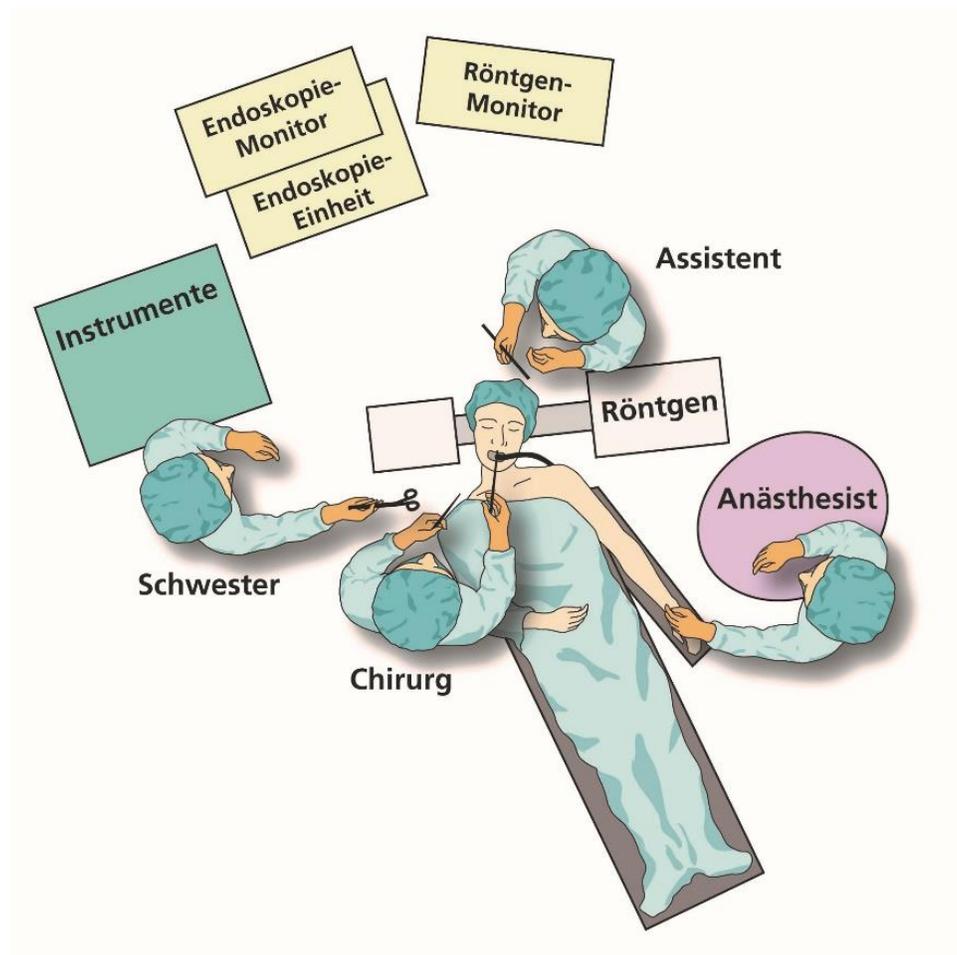


Abbildung 6: Positionierung von Patient und Operationseinheit (52).

Für die Endoskopie wird folgende Ausstattung verwendet:

- Starre bajonettförmige Endoskope mit 0°- und 30°-abgewinkelter Optik und 4 mm Durchmesser (Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen und Richard Wolf GmbH, Knittlingen).
- Beim binostrilen Zugang werden die Endoskope mit einer Saug-/Spülvorrichtung ausgestattet (Richard Wolf GmbH, Knittlingen).
- Xenon Nova 300-Kaltlichtquelle (Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen)
- Hochauflösende (HD) Image-1™ H3 Dreichip-Kamera (Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen).
- AIDA-Aufnahmeggerät (Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen).

Abbildung 7 zeigt die o.g. endoskopischen Equipments (Equipment im neurochirurgischen Endoskopielaabor).

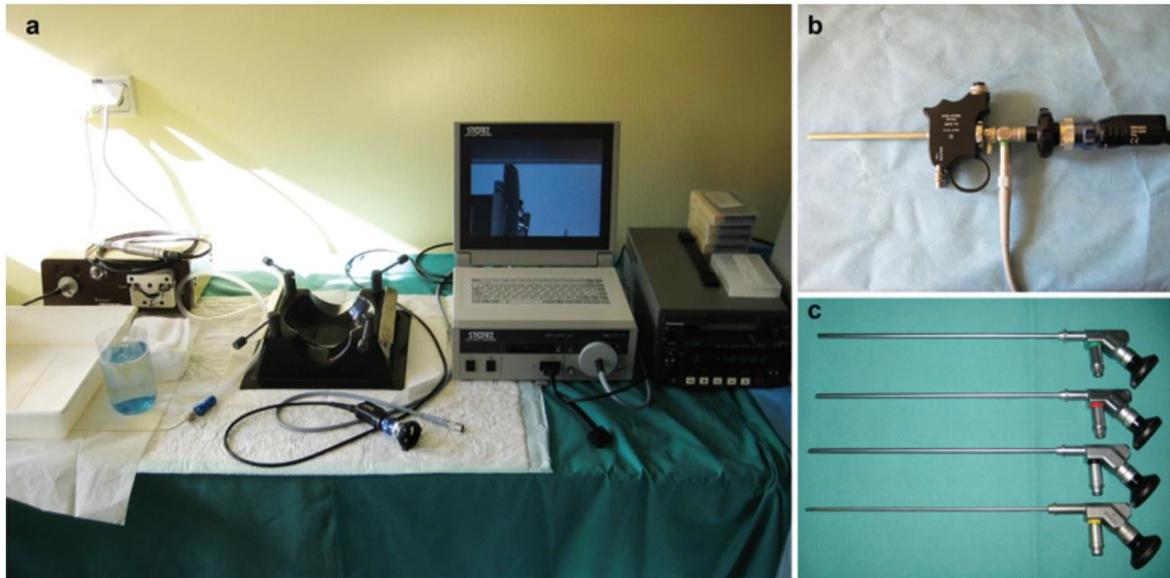


Abbildung 7: Experimentelle endoskopische Equipments (a), starres Endoskop mit Saug-/Spülvorrichtung (b) und von oben nach unten 0°, 30°, 45° und 70° starre Endoskope (c) (8).

### 2.3.2.2 Der binostrile Zugang

Für den binostrilen Zugang wird kein nasaler Retraktor gebraucht.

Die Operation beginnt mit der Identifikation des Nasenseptums, der unteren und der mittleren Nasenmuscheln sowie des Nasopharynx durch das rechte Nasenloch. Mittels Spekulum und Dissektor wird die rechte mittlere Nasenmuschel lateralisiert und das Ostium sphenoidale und der Recessus sphenothmoidalis sichtbar gemacht. Das Ostium sphenoidale wird mittels Diamantdrill und Knochenstanzen erweitert. Zur Kontrolle des Ausmaßes der Erweiterung wird die laterale Fluoroskopie

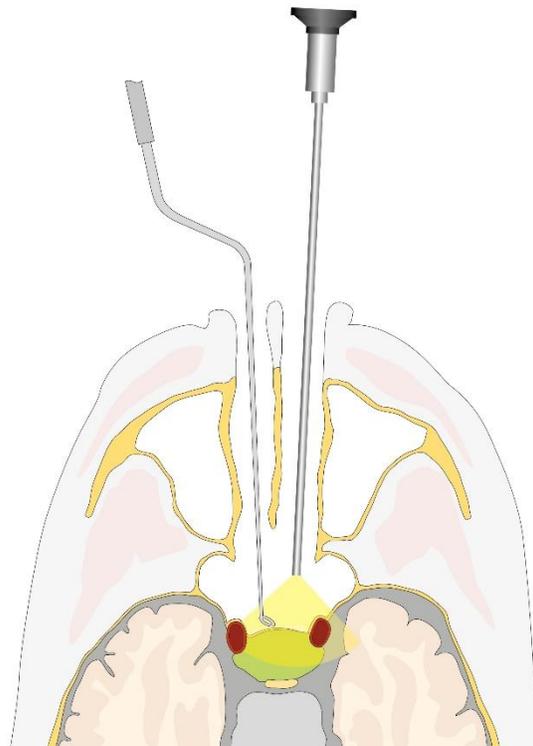


Abbildung 8: Der binostrile Zugang (51).

oder auch Neuronavigation verwendet. Alle vorherigen Schritte werden auf der linken Seite wiederholt, um den binostrilen Zugang zu komplettieren (8).

Als nächstes werden die dorsalen Anteile des Nasenseptums mittels Stammberger-Stanze reseziert. Nach Erweiterung des Ostium sphenoidale beidseits kann auch das variable Septum im Sinus sphenoidales reseziert werden. Danach können die folgenden anatomischen Orientierungspunkte identifiziert werden: Sella, Clivus, Carotisprominzen, Planum sphenoidale, Protuberancia optica beidseits und Recessus optico-carotidea beidseits (8).

Anschließend erfolgt die Öffnung des Sellabodens mittels Diamantdrill mit niedriger Geschwindigkeit und Vergrößerung der Öffnung mit Knochenstanzen. Jetzt kann das Endoskop mit einer Haltevorrichtung fixiert werden und der Neurochirurg mit einer Zweihandtechnik die Dura mit Scherchen kreuzförmig eröffnen. Der Tumor kann mit langsamen Bewegungen mittels Küretten und Saugkanülen entfernt werden. Danach wird die Sellaregion mit dem 30°-Endoskop auf mögliche Tumorreste untersucht (8).

Im letzten Schritt erfolgt die Rekonstruktion der Sella mit Gelschwämmchen (Gelita®; Aesculap AG; Tuttlingen) und feinfaserigem fibrillärem Tabotamp (Tabotamp fibrillar®; Johnson & Johnson Medical GmbH; Norderstedt) (8).

Im Falle einer intraoperativen Liquorleckage wird die Sella mit subkutanem Fettgewebe vom Oberschenkel oder Bauchnabel rekonstruiert und mit Fibrinkleber fixiert. Nach Bedarf wird auch eine lumbale Liquordrainage angelegt (8).

Am Ende wird das Blut von der orotrachealen Region abgesaugt. Nasentamponaden werden meistens nicht benötigt (8).

#### 2.3.2.3 Der mononostrile Zugang

Für den mononostrilen Zugang kann ein selbsthaltender Retraktor benutzt werden. Aufgrund der Position des Chirurgen wird meistens das rechte Nasenloch ausgewählt, wobei das Linke bei Bedarf ebenfalls als Zugang zur Verfügung steht. Im Recessus sphenothmoidalis wird die Septumschleimhaut koaguliert und

eingeschnitten, das Septum nach links gebrochen und ein Nasenspekulum eingeführt (8).

Als nächstes werden beide Ostia sphenoidale identifiziert und der Boden des Sphenoides reseziert. Jetzt können wie beim binostrilen Zugang die gleichen anatomischen Orientierungspunkte gesichtet, der Sellaboden eröffnet und der Tumor kürettiert werden.

Anschließend wird die Sella mit dem 30°-Endoskop auf mögliche Tumorreste untersucht. Der Boden des Sphenoides wird mittels Gelschwämmchen und bei Bedarf Sphenoid-Knochen rekonstruiert.

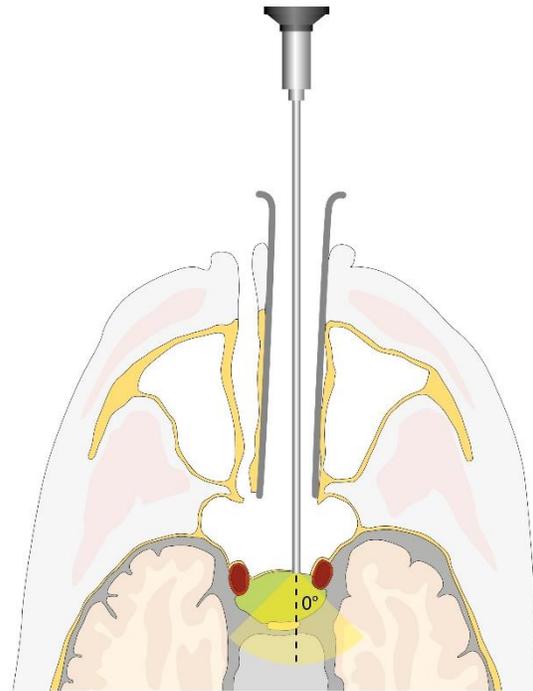


Abbildung 9: Der mononostrile Zugang (51).

Analog dem binostrilen Zugang wird am Ende das Blut aus der Oropharynxregion abgesaugt und meistens keine Nasentamponade eingesetzt (8).

#### 2.3.2.4 Komplikationen

Die endoskopische transsphenoidale Operationstechnik zeichnet sich durch eine niedrige Morbidität und Mortalität aus (ca.1%). Mögliche Komplikationen wie die postoperative Insuffizienz des HVL (ca. 20%) und der noch häufigere Diabetes insipidus sind meistens vorübergehend und bilden sich mit der Zeit zurück. Eine persistierende Verschlechterung der hypophysären Funktion liegt unter 5%.

Schwerwiegende, aber relativ seltene Komplikationen sind u.a. eine postoperative Liquorfistel, eitrige Infektionen, Verletzungen größerer Arterien, hypothalamische Schäden, Subarachnoidalblutungen und postoperative Verschlechterung des Sehvermögens.

Die Komplikationsrate ist abhängig von der Erfahrung des Chirurgen und davon, ob ein Primärtumor oder ein Rezidiv operiert wird, wobei die Komplikationen bei Rezidiven deutlich häufiger beobachtet werden (1).

## 2.4 Aktueller Stand der Wissenschaft zum chirurgischen, endokrinologischen und visuellen Outcome nach endoskopischer und mikroskopischer Hypophysenadenomresektion

Für die folgende Übersicht wurden Studien ausgesucht, die eine Mindestfallzahl von n=30 beinhalten und ab dem Jahre 2010 veröffentlicht wurden. Als Informationsquelle wurde die PubMed-Literaturdatenbank verwendet. Folgende Aspekte wurden durch die Recherche erfasst: Tumorresektionsrate, intraoperative und postoperative Liquorrhoe, Hypo-/Anosmie, Remissionsrate, Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens und des Hypophysenhinterlappens, Visus und Gesichtsfelddefekte.

### 2.4.1 Chirurgisches Outcome

#### 2.4.1.1 Resektionsrate

*Tabelle 5: Übersicht über die Tumorresektionsrate nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Operation in der Literatur.*

Autoren	Studientyp	Zeitraum (Veröffentlichung)	Anzahl der Fälle		Adenomeigenschaften			Tumorresektionsrate	
			endo.	micro.	typ	endo.	micro.	endo.	micro.
Dallapazia et al. (55)	retrospektiv	2010-2013 (2014)	56	43	HIA makro.	56	43	82.0%	83.0%
Gondim et al. (56)	retrospektiv	1998-2007 (2010)	228		HIA	93		79.3%	
					GH	58			
					Prolaktinom	41			
					ACTH	28			
					FSH/LH	7			
Goudakos et al. (57)	Metaanalyse	1952-2010 (2011)	369	437	mikro.	51	56	71.0%	69.0%
					makro.	99	75		
					HIA	92	144		
					HA	152	183		
Jain et al. (58)	retrospektiv	2011-2013 (2018)	126	46	mikro.	13	6	79.3%	86.9%
					makro.	86	36		
					giant.	27	4		
					HIA	78	29		
Kikuchi et al. (59)	retrospektiv	2005-2012 (2017)	21	19	HIA	21	19	97.0%	77.0%

Autoren	Studientyp	Zeitraum (Veröffentlichung)	Anzahl der Fälle		Adenomeigenschaften			Tumorresektionsrate	
			endo.	micro.	typ	endo.	micro.	endo.	micro.
Muskens et al. (60)	Metaanalyse	1992-2016 (2017)	2992			2992		63.5%	
Paluzzi et al. (61)	retrospektiv	2002-2011 (2014)	555		HIA	359		65.3% (nur in HIA)	
					HA	196			
Prajapati et al. (62)	prospektiv	2018	17	13	HIA	17		64.7%	46.1%
					GH	7			
					ACTH	1			
					Prolaktinom	5			
Ammirati et al. (63)	Metaanalyse	1990-2011 (2012)	2125	3518		2125	3518	68.7%	64.4%
Messerer et al. (64)	retrospektiv	2006-2009 (2011)	82		HIA	82		74.0%	
Starke et al. (65)	prospektiv	2004-2011 (2013)	61		ACTH	49		88.0%	
					ACTH-negativ	12			
Hofstetter et al. (66)	prospektiv	2004-2010 (2011)	86		mikro.	32		75.6%	
					makro.	54			
					Prolaktinom	35			
					GH	33			
					ACTH	18			

endo.: endoskopisch, micro: mikroskopisch, HIA: hormoninaktiv, HA: hormonaktiv, mikro.: Mikroadenom, makro.: Makroadenom, giant: Giantadenom.

In Tabelle 5 werden die Ergebnisse der Tumorresektionsrate für die endoskopische (12 Studien) und mikroskopische (6 Studien) transssphenoidale Operation dargestellt.

Für die endoskopische Operationstechnik variiert die Resektionsrate zwischen 63.5% (60) und 97% (59), während die Ergebnisse der mikroskopischen Operationstechnik zwischen 46.1% (62) und 86.9% (58) liegen.

#### 2.4.1.2 Liquorrhoe

- Intraoperative Liquorrhoe

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse für die intraoperative Liquorrhoe bei endoskopischer (12 Studien) und mikroskopischer (8 Studien) transssphenoidaler Operation.

Für die endoskopische Operation wurde die höchste Rate an intraoperativen Liquorrhoeen von Kikuchi et al. (59) beschrieben und lag bei 57.1%, während Cheng et al. (67) mit 11.8% die geringsten Raten vorweisen konnten.

Für die mikroskopische Operation lag die höchste Rate bei 32.6% (58) und die niedrigste bei 2.8% (68).

Tabelle 6: Übersicht über die intraoperative Liquorrhoe bei endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Operation in der Literatur.

Autoren	Studientyp	Zeitraum (Veröffentlichung)	Anzahl der Fälle		Adenomeigenschaften			Intraoperative Liquorrhoe	
			endo.	micro.	typ	endo.	micro.	endo.	micro.
Dallapazia et al. (55)	retrospektiv	2010-2013 (2014)	56	43	HIA makro.	56	43	58.0%	16.0%
Hansasuta et al. (69)	prospektiv	2006-2012 (2018)	183		HIA	168		51.4%	
					GH	40			
					Prolaktinom	2			
					ACTH	6			
Jain et al. (58)	retrospektiv	2011-2013 (2018)	126	46	TSH	2		40.5%	32.6%
					mikro.	13	6		
					makro.	86	36		
					giant.	27	4		
					HIA	78	29		
					GH	30	10		
Kikuchi et al. (59)	retrospektiv	2005-2012 (2017)	21	19	ACTH	13	5	57.1%	26.3%
					Prolaktinom	5	2		
Chen et al. (68)	Metaanalyse	1976-2016 (2017)	940	3144	HIA	21	19	17.4%	2.8%
Starke et al. (70)	retrospektiv	2004-2009 (2013)	72	41	GH	72	41	33.3%	30.8%
					mikro.	13	10		
					makro.	59	31		
Starke et al. (65)	prospektiv	2004-2011 (2013)	61		ACTH	49		34.0%	
					ACTH-negativ	12			
Cheng et al. (67)	retrospektiv	2003-2009 (2011)	68	59	mikro.	32	26	11.8%	10.6%
					makro.	36	33		
					Prolaktinom	25	25		
					GH	16	13		
					ACTH	22	18		
Hofstetter et al. (66)	prospektiv	2004-2010 (2011)	86		TSH	5	3	47.0%	
					mikro.	32			
					makro.	54			
					Prolaktinom	35			
Ammirati et al. Ø (63)	Metaanalyse	1990-2011 (2012)	2125	3518	GH	33		7.0%	6.3%
					ACTH	18			
Broersen et al. Ø (71)	Metaanalyse	1978-2017 (2018)	984	5711	ACTH	2125	3518	12.9%	4.0%
Messerer et al. Ø (64)	retrospektiv	2006-2009 (2011)	82		HIA	82		12.1%	

Ø: In diesen Studien sind die Ergebnisse aus präoperativer und postoperativer Liquorrhoe zusammengerechnet.  
endo.: endoskopisch, micro: mikroskopisch, HIA: hormoninaktiv, HA: hormonaktiv, mikro.: Mikroadenom,  
makro.: Makroadenom, giant: Giantadenom.

Die Studien von Ammirati et al. (63), Broersen et al. (71) und Messerer et al. (64) beschreiben die gemeinsame Rate von intra- und postoperativen Liquorrhoeen.

- Postoperative Liquorrhoe

In Tabelle 7 werden die Ergebnisse für postoperative Liquorrhoe nach endoskopischer (18 Studien) und mikroskopischer (9 Studien) transsphenoidaler Operation dargestellt.

Die niedrigste Rate postoperativer Liquorrhoeen wurde sowohl für endoskopische als auch für mikroskopische Operation von Kikuchi et al. (59) beschrieben und lag bei 0%.

Die höchste Rate lag für Endoskopie bei 19.5% und für die Mikroskopie bei 14.4% und wurde für beide Operationstechniken von Goudakos et al. (57) beschrieben.

*Tabelle 7: Übersicht über die postoperative Liquorrhoe nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Operation in der Literatur.*

Autoren	Studientyp	Zeitraum (Veröffentlichung)	Anzahl der Fälle		Adenomeigenschaften			Postoperative Liquorrhoe	
			endo.	micro.	typ	endo.	micro.	endo.	micro.
<b>Dallapazia et al. (55)</b>	retrospektiv	2010-2013 (2014)	56	43	HIA, makro.	56	43	7.0%	12.0%
<b>Gondim et al. (72)</b>	retrospektiv	1998-2009 (2011)	301					2.6%	
<b>Gondim et al. (56)</b>	retrospektiv	1998-2007 (2010)	228		HIA	93		3.5%	
					GH	58			
					Prolaktinom	41			
					ACTH	28			
					FSH/LH	7			
TSH	1								
<b>Goudakos et al. (57)</b>	Metaanalyse	1952-2010 (2011)	369	437	mikro.	51	56	19.5%	14.4%
					makro.	99	75		
					HIA	92	144		
					HA	152	183		
<b>Hansasuta et al. (69)</b>	prospektiv	2006-2012 (2018)	183		HIA	168		3.6%	
					GH	40			
					Prolaktinom	2			
					ACTH	6			
TSH	2								
<b>Jain et al. (58)</b>	retrospektiv	2011-2013 (2018)	126	46	mikro.	13	6	7.9%	6.5%
					makro.	86	36		
					giant.	27	4		
					HIA	78	29		
					GH	30	10		
					ACTH	13	5		
Prolaktinom	5	2							

Autoren	Studientyp	Zeitraum (Veröffentlichung)	Anzahl der Fälle		Adenomeigenschaften			Postoperative Liquorrhoe	
			endo.	micro.	typ	endo.	micro.	endo.	micro.
Kikuchi et al. (59)	retrospektiv	2005-2012 (2017)	21	19	HIA	21	19	0.0%	0.0%
Paluzzi et al. (61)	retrospektiv	2002-2011 (2014)	555		HIA	359		5.0%	
					HA	196			
Qu et al. (73)	retrospektiv	1995-2008 (2011)	87		Prolaktinom	87		4.6%	
					mikro.	18			
					makro.	69			
Berker et al. (74)	retrospektiv	2006-2011 (2012)	624			624		1.3%	
Starke et al. (70)	retrospektiv	2004-2009 (2013)	72	41	GH	72	41	2.8%	2.4%
					mikro.	13	10		
					makro.	59	31		
Starke et al. (65)	prospektiv	2004-2011 (2013)	61		ACTH	49		1.6%	
					ACTH-negativ	12			
Cheng et al. (67)	retrospektiv	2003-2009 (2011)	68	59	mikro.	32	26	4.4%	3.4%
					makro.	36	33		
					Prolaktinom	25	25		
					GH	16	13		
					ACTH	22	18		
					TSH	5	3		
Hofstetter et al. (66)	prospektiv	2004-2010 (2011)	86		mikro.	32		2.3%	
					makro.	54			
					Prolaktinom	35			
					GH	33			
					ACTH	18			
Chen et al. (68)	Metaanalyse	1976-2016 (2017)	940	3144	GH	940	3144	2.3%	3.0%
Ammirati et al. Ø (63)	Metaanalyse	1990-2011 (2012)	2125	3518		2125	3518	7.0%	6.3%
Broersen et al. Ø (71)	Metaanalyse	1978-2017 (2018)	984	5711	ACTH	984	5711	12.9%	4.0%
Messerer et al. Ø (64)	retrospektiv	2006-2009 (2011)	82		HIA	82		12.1%	

Ø: In diesen Studien sind die Ergebnisse aus präoperativer und postoperativer Liquorrhoe zusammengerechnet.  
endo.: endoskopisch, micro: mikroskopisch, HIA: hormoninaktiv, HA: hormonaktiv, mikro.: Mikroadenom,  
makro.: Makroadenom, giant: Giantadenom.

### 2.4.1.3 Hypo-/Anosmie

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über Hyposmie und Anosmie nach endoskopischer und mikroskopischer Operation.

In der Population von Berker et al. (74) trat eine Hyposmie nach endoskopischen Operationen bei 0.6% auf.

Starke et al. (70) beschreiben die subjektive Riech- und Geschmacksstörung nach den Operationen. Sie trat nach Endoskopie bei 25.7% und nach Mikroskopie bei 5.1% auf.

Außerdem beschreiben Kiraz et al. (75) die Rate postoperativer Anosmien. Sie kam bei 3.1% nach Endoskopie und bei 9.7% nach Mikroskopie vor.

*Tabelle 8: Übersicht über Hypo-/Anosmie nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Operation in der Literatur.*

Autoren	Studientyp	Zeitraum (Veröffentlichung)	Anzahl der Fälle		Adenomeigenschaften			Hypo-/Anosmie	
			endo.	micro.	typ	endo.	micro.	endo.	micro.
<b>Berker et al. (74)</b>	retrospektiv	2006-2011 (2012)	624			624		Hyposmie 0.6%	
<b>Starke et al. (70)</b>	retrospektiv	2004-2009 (2013)	72	41	GH	72	41	25.7%	5.1%
					mikro.	13	10		
					makro.	59	31		
<b>Kiraz et al. (75)</b>	prospektiv	2007-2016 (2018)	32	31		32	31	Anosmie 3.1%, Hyposmie 34.4%	Anosmie 9.7%, Hyposmie 6.5%
endo.: endoskopisch, micro: mikroskopisch, HIA: hormoninaktiv, HA: hormonaktiv, mikro.: Mikroadenom, makro.: Makroadenom.									

## 2.4.2 Endokrinologisches Outcome

### 2.4.2.1 Remissionsrate

In Tabelle 9 wird die Remissionsrate nach endoskopischer (14 Studien) und mikroskopischer (6 Studien) transspheoidaler Operation dargestellt.

Die Remissionsrate der hormonaktiven Adenome beträgt nach endoskopischer Operation zwischen 40.8% (69) und 84% (65, 76) und nach mikroskopischer Operation zwischen 49.2% (67) und 80.5% (71).

Tabelle 9: Übersicht über die Remissionsrate nach endoskopischer und mikroskopischer transspheoidaler Operation in der Literatur.

Autoren	Studientyp	Zeitraum (Veröffentlichung)	Anzahl der Fälle		Adenomeigenschaften			Remission	
			endo.	micro.	typ	endo.	micro.	endo.	micro.
Gondim et al. (56)	retrospektiv	1998-2007 (2010)	228		HIA	93			
					HA	135		76%	
					GH	58		70.60%	
					Prolaktinom	41		85.30%	
					ACTH	28		71.40%	
					FSH/LH	7		85.70%	
					TSH	1		100%	
Goudakos et al. (57)	Metaanalyse	1952-2010 (2011)	369	437	mikro.	51	56	66%	60%
					makro.	99	75		
					HIA	92	144		
					HA	152	183		
Hansasuta et al. (69)	prospektiv	2006-2012 (2018)	183		HIA	168		40.80%	
					GH	40			
					Prolaktinom	2			
					ACTH	6			
Paluzzi et al. (61)	retrospektiv	2002-2011 (2014)	555		HIA	359		ACTH	82.5%
								GH	65.8%
					HA	196		Prolaktinom	54.7%
Qu et al. (73)	retrospektiv	1995-2008 (2011)	87		Prolaktinom	87		42.50%	
					mikro.	18			
					makro.	69			
Broersen et al. (71)	Metaanalyse	1978-2017 (2018)	984	5711	ACTH	984	5711	79.20%	80.50%
Chen et al. (68)	Metaanalyse	1976-2016 (2017)	940	3144	GH	940	3144	70.20%	69.20%
Starke et al. (70)	retrospektiv	2004-2009 (2013)	72	41	GH	72	41	70.80%	68.30%
					mikro.	13	10		
					makro.	59	31		
Starke et al. (65)	prospektiv	2004-2011 (2013)	61		ACTH	49		84%	
					ACTH-negativ	12			
Qiao (77)	Metaanalyse	2018	702	968	ACTH	702	968	79.70%	76.90%

Autoren	Studientyp	Zeitraum (Veröffentlichung)	Anzahl der Fälle		Adenomeigenschaften			Remission	
			endo.	micro.	typ	endo.	micro.	endo.	micro.
Cheng et al. (67)	retrospektiv	2003-2009 (2011)	68	59	mikro.	32	26	70.60%	49.20%
					makro.	36	33		
					Prolaktinom	25	25		
					GH	16	13		
					ACTH	22	18		
						3			
Hofstetter et al. (66)	prospektiv	2004-2010 (2011)	86		mikro.	32	60%		
					makro.	54			
					Prolaktinom	35			
					GH	33			
						18			
Johnston et al. (78)	prospektiv	2004-2013 (2017)	101		mikro.	74	82.20%		
					makro.	27			
					ACTH	101			
Marić et al. (76)		2007-2010 (2012)	117		mikro.	54	84%		
					makro.	63			
					HIA	31			
					GH	21			
					ACTH	4			
					Prolaktinom	61			

endo.: endoskopisch, micro: mikroskopisch, HIA: hormoninaktiv, HA: hormonaktiv, mikro.: Mikroadenom, makro.: Makroadenom.

#### 2.4.2.2 Insuffizienz des HVL und des HHL

- Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens

Tabelle 10 zeigt eine Übersicht über die Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens nach endoskopischer (9 Studien) und mikroskopischer (4 Studien) transsphenoidaler Operation.

Die Rate neu aufgetretene Insuffizienzen liegt nach Endoskopie zwischen 6.4% (68) und 19.4% (70), während sie nach Mikroskopie zwischen 6.7% (68) und 11.6% (63) beträgt.

Messerer et al. beschrieben auch die Entwicklung präoperativer Insuffizienzen, wobei eine Verbesserung bei 56% und eine Verschlechterung bei 22% zu sehen war. Bei 22% blieb die Insuffizienz unverändert.

Tabelle 10: Übersicht über die Insuffizienz des HVL nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Operation in der Literatur.

Autoren	Studientyp	Zeitraum (Veröffentlichung)	Anzahl der Fälle		Adenomeigenschaften			Postoperative Insuffizienz	
			endo.	micro.	typ	endo.	micro.	endo.	micro.
Gondim et al. (72)	retrospektiv	1998-2009 (2011)	301					* 11.6%	
Ammirati et al. (63)	Metaanalyse	1990-2011 (2012)	2125	3518		2125	3518	* 8.5%	* 11.6%
Broersen et al. (71)	Metaanalyse	1978-2017 (2018)	984	5711	ACTH	984	5711	* 11.5%	* 9.4%
Chen et al. (68)	Metaanalyse	1976-2016 (2017)	940	3144	GH	940	3144	* 6.4%	* 6.7%
Messerer et al. (64)	retrospektiv	2006-2009 (2011)	82		HIA	82		↑ 56% ≈ 22% ↓ 22% * 13.5%	
Berker et al. (74)	retrospektiv	2006-2011 (2012)	624			624		* 1.9%	
Starke et al. (70)	retrospektiv	2004-2009 (2013)	72	41	GH	72	41	* 19.4%	* 7%
					mikro.	13	10		
					makro.	59	31		
Starke et al. (65)	prospektiv	2004-2011 (2013)	61		ACTH	49		* 11.5%	
					ACTH-negativ	12			
Marić et al. (76)		2007-2010 (2012)	117		mikro.	54		↑ 35.3% * 9.4%	
					makro.	63			
					HIA	31			
					GH	21			
					ACTH	4			
					Prolaktinom	61			

\*: neu aufgetreten, †: Verbesserung der Insuff., ‡: Verschlechterung der Insuff., ≈: Stabilisierung.  
endo.: endoskopisch, micro: mikroskopisch, HIA: hormoninaktiv, HA: hormonaktiv, mikro.: Mikroadenom, makro.: Makroadenom.

- Insuffizienz des Hypophysenhinterlappens (Diabetes insipidus)

In Tabelle 11 wird die Rate des postoperativen Diabetes insipidus nach endoskopischer (16 Studien) und mikroskopischer (7 Studien) transsphenoidaler Operation dargestellt.

Die Rate von transientem postoperativem Diabetes insipidus lag nach Endoskopie zwischen 2.6% (56) und 23.8% (58) und nach Mikroskopie zwischen 3.4% (67) und 28% (57).

Die Rate von permanentem postoperativen Diabetes insipidus lag nach Endoskopie zwischen 0% (73) und 5.9% (70) und nach Mikroskopie zwischen 0% (70) und 10% (57).

Tabelle 11: Übersicht über die Insuffizienz des HHL (Diabetes insipidus) nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Operation in der Literatur.

Autoren	Studientyp	Zeitraum (Veröffentlichung)	Anzahl der Fälle		Adenomeigenschaften			Postoperative Diabetes Insipidus	
			endo.	micro.	typ	endo.	micro.	endo.	micro.
<b>Gondim et al. (72)</b>	retrospektiv	1998-2009 (2011)	301					t 6.3%	
<b>Gondim et al. (56)</b>	retrospektiv	1998-2007 (2010)	228		HIA	93		t 2.6% p 0.9%	
					GH	58			
					Prolaktinom	41			
					ACTH	28			
					FSH/LH	7			
				TSH	1				
<b>Goudakos et al. (57)</b>	Metaanalyse	1952-2010 (2011)	369	437	mikro.	51	56	t 15% p 2%	t 28% p 10%
					makro.	99	75		
					HIA	92	144		
					HA	152	183		
<b>Hansasuta et al. (69)</b>	prospektiv	2006-2012 (2018)	183		HIA	168		t 9.1% p 0.9%	
					GH	40			
					Prolaktinom	2			
					ACTH	6			
					TSH	2			
<b>Jain et al. (58)</b>	retrospektiv	2011-2013 (2018)	126	46	mikro.	13	6	t 23.8% p 3.2%	t 19.6% p 2.2%
					makro.	86	36		
					giant.	27	4		
					HIA	78	29		
					GH	30	10		
					ACTH	13	5		
					Prolaktinom	5	2		
<b>Qu et al. (73)</b>	retrospektiv	1995-2008 (2011)	87		Prolaktinom	87		t 16.1% p 0%	
					mikro.	18			
					makro.	69			
<b>Ammirati et al. (63)</b>	Metaanalyse	1990-2011 (2012)	2125	3518		2125	3518	t 9.1% p 2.3%	t 10.2% p 4.2%
<b>Broersen et al. (71)</b>	Metaanalyse	1978-2017 (2018)	984	5711	ACTH	984	5711	t 11.3% p 4%	t 21.7% p 2.4%
<b>Chen et al. (68)</b>	Metaanalyse	1976-2016 (2017)	940	3144	GH	940	3144	t 7.8% p 1.7%	t 9% p 2%
<b>Messerer et al. (64)</b>	retrospektiv	2006-2009 (2011)	82		HIA	82		p 8.5%	
<b>Jang et al. (79)</b>	retrospektiv	1998-2014 (2016)	331		HIA	157		t 4.2% p 0.9%	
					HA	174			
<b>Berker et al. (74)</b>	retrospektiv	2006-2011 (2012)	624			624		t 4.6% p 0.4%	
<b>Starke et al. (70)</b>	retrospektiv	2004-2009 (2013)	72	41	GH	72	41	t 8.3% p 5.9%	t 4.9% p 0%
					mikro.	13	10		

Autoren	Studientyp	Zeitraum (Veröffentlichung)	Anzahl der Fälle		Adenomeigenschaften			Postoperative Diabetes Insidus	
			endo.	micro.	typ	endo.	micro.	endo.	micro.
					makro.	59	31		
Starke et al. (65)	prospektiv	2004-2011 (2013)	61		ACTH	49		t 17% p 5%	
					ACTH-negativ	12			
Cheng et al. (67)	retrospektiv	2003-2009 (2011)	68	59	mikro.	32	26	t 2.9% p 0%	t 3.4% p 1.7%
					makro.	36	33		
					Prolaktinom	25	25		
					GH	16	13		
					ACTH	22	18		
TSH	5	3							
Marić et al. (76)		2007-2010 (2012)	117		mikro.	54		t 3.4% p 1.7%	
					makro.	63			
					HIA	31			
					GH	21			
					ACTH	4			
Prolaktinom	61								

t: transient, p: permanent.  
endo.: endoskopisch, micro: mikroskopisch, HIA: hormoninaktiv, HA: hormonaktiv, mikro.: Mikroadenom,  
makro.: Makroadenom, giant: Giantadenom.

## 2.4.3 Visuelles Outcome

### 2.4.3.1 Visus

Tabelle 12 zeigt eine Übersicht über den Visus nach endoskopischer (4 Studien) und mikroskopischer (eine Studie) transsphenoidaler Operation.

Die Studien von Hansasuta et al. (69), Musken et al. (60) und Paluzzi et al. (61) zeigten die Ergebnisse nach Endoskopie. Eine Verbesserung des Visus trat bei 89.8%, 67.5% und 80.2% auf, während sich bei 0.7%, 4.5% und 1.7% eine Verschlechterung ergab.

Ammitrati et al. (63) verglichen die Verschlechterung des Visus nach beiden Operationstechniken. Nach Endoskopie verschlechterte sich der Visus bei 0.7% und nach Mikroskopie bei 0.6%.

*Tabelle 12: Übersicht über den Visus nach endoskopischer und mikroskopischer transsphenoidaler Operation in der Literatur.*

Autoren	Studientyp	Zeitraum (Veröffentlichung)	Anzahl der Fälle		Adenomeigenschaften			Postoperativer Visus	
			endo.	micro.	typ	endo.	micro.	endo.	micro.
Hansasuta et al. (69)	prospektiv	2006-2012 (2018)	183		HIA	168		↑ 89.8%	↓ 0.7%
					GH	40			
					Prolaktinom	2			
					ACTH	6			
					TSH	2			
Muskens et al. (60)	Metaanalyse	1992-2016 (2017)	2992			2992		↑ 67.5%	↓ 4.5%
Paluzzi et al. (61)	retrospektiv	2002-2011 (2014)	555		HIA	359		↑ 80.2%	≈ 17.3%
					HA	196			
Ammirati et al. (63)	Metaanalyse	1990-2011 (2012)	2125	3518		2125	3518	↓ 0.7%	↓ 0.6%

↑: Verbesserung des Visus, ↓: Verschlechterung des Visus, ≈: unverändert.  
 endo.: endoskopisch, micro: mikroskopisch, HIA: hormoninaktiv, HA: hormonaktiv, mikro.: Mikroadenom, makro.: Makroadenom.

### 2.4.3.2 Gesichtsfeldausfälle

In Tabelle 13 wird eine Übersicht über die Gesichtsfelddefekte nach endoskopischer (3 Studien) und mikroskopischer (eine Studie) transspheoidaler Operation dargestellt.

Im Kollektiv von Hansasuta et al. trat eine Verbesserung der Gesichtsfelddefekte nach Endoskopie bei 88% ein. Bei Muskens et al. besserte sich das Gesichtsfeld in 80.8% (40.4% komplett normalisiert), Während sich bei 2,3% eine Verschlechterung zeigte.

In der Studie von Cheng et al. trat eine Verbesserung des Gesichtsfelds nach Endoskopie in 100% der Fälle (57.1% komplette Normalisierung) und nach Mikroskopie in 75% der Fälle (37.5% komplette Normalisierung) auf.

*Tabelle 13: Übersicht über die Gesichtsfelddefekte nach endoskopischer und mikroskopischer transspheoidaler Operation in der Literatur.*

Autoren	Studientyp	Zeitraum (Veröffentlichung)	Anzahl der Fälle		Adenomeigenschaften			Postoperative Gesichtsfelddefekte	
			endo.	micro.	typ	endo.	micro.	endo.	micro.
Hansasuta et al. (69)	prospektiv	2006-2012 (2018)	183		HIA	168		↑ 88.3%	
					GH	40			
					Prolaktinom	2			
					ACTH	6			
					TSH	2			
Muskens et al. (60)	Metaanalyse	1992-2016 (2017)	2992			2992		n 40.4% ↑ 80.8% ↓ 2.3%	
Cheng et al. (67)	retrospektiv	2003-2009 (2011)	68	59	mikro.	32	26	n 57.1% ↑ 100%	n 37.5% ↑ 75% ≈ 25%
					makro.	36	33		
					Prolaktinom	25	25		
					GH	16	13		
					ACTH	22	18		
TSH	5	3							
n: Normalisierung, ↑: Verbesserung der Gesichtsfelddefekte, ↓: Verschlechterung der Gesichtsfelddefekte, ≈: unverändert. endo.: endoskopisch, micro: mikroskopisch, HIA: hormoninaktiv, HA: hormonaktiv, mikro.: Mikroadenom, makro.: Makroadenom.									

## 3 Fälle und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv stammt aus Akten der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz. Dieses Kollektiv wird in einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit den folgenden Einschlusskriterien ausgewertet und evaluiert:

- Diagnose: Hypophysenvorderlappenadenom (pathologisch bestätigt)
- Operative Methode: endoskopische transnasale transsphenoidale Operationstechnik
- Operationsdatum: von November 2011 bis Dezember 2017.
- Mindest-Follow-Up: 12 Monate.

Im o.g. Zeitraum wurden 274 Operationen mit der endoskopischen transsphenoidalen Technik durchgeführt. Davon wurden 222 Operationen wegen eines Hypophysenvorderlappenadenoms durchgeführt. Eine Operation wurde nur zwecks Biopsie durchgeführt. Zwei Operationen wurden wegen erhöhter Festigkeit des Adenoms abgebrochen. Im Endeffekt wurden 219 Operationen an 218 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Eine Patientin wurde zweimal operiert, davon ist nur die zweite Operation in die Auswertung eingeflossen. 27 Patienten erschienen nicht zu einem Follow-Up, zwei Patienten verstarben an den Folgen der Operation.

Das Kollektiv besteht aus 117 Männern (53,7%) und 101 Frauen (46,3%). Zum Zeitpunkt der Operation betrug das Durchschnittsalter  $56,6 \pm 15,3$  Jahre (Min.= 18 Jahre, Max.= 87 Jahre). Abbildung 10 zeigt die Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs bezogen auf die Altersklassen.

In vorherigen Arbeiten zu dieser Thematik wurden bereits die Daten von Ende 2003 bis Ende 2011 in anderen Dissertationsarbeiten (von -, - und -) ausgewertet, sodass diese Arbeit eine Anschlussuntersuchung darstellt.

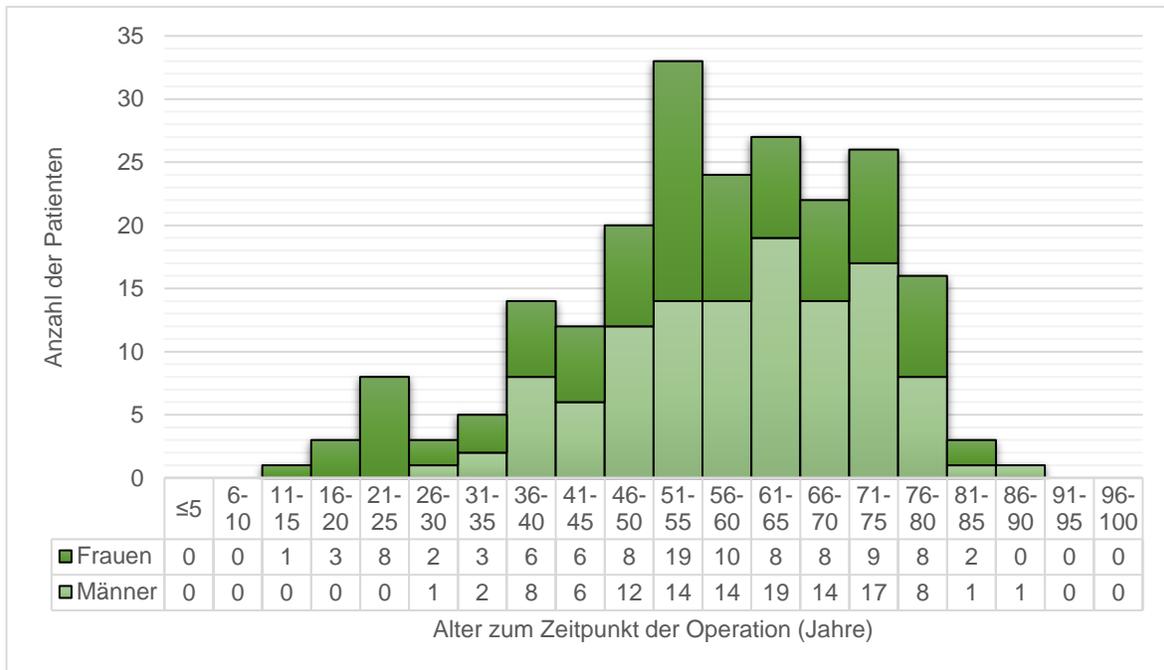


Abbildung 10: Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs.

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Datenerfassung

Die Daten dieser Studie wurden retrospektiv aus den Krankenakten und der elektronischen Datenbank SAP der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz erhoben. Bei der Datenerhebung wurden präoperative ambulante Berichte, OP-Berichte, pathologische Befunde, Entlassungsberichte, postoperative ambulante Berichte, Arztbriefe der Endokrinologen und Ophthalmologen sowie radiologische Befunde berücksichtigt.

Die Daten wurden anonym in eine Excel-Tabelle eingetragen und mit IBM® SPSS® Statistics Version 23 ausgewertet.

Wegen der hohen Zahl an Variablen und der fehlenden Daten in manchen Akten werden die Fälle in den verschiedenen Abschnitten je nach Vollständigkeit in Untergruppen eingeteilt.

### 3.2.1.1 Daten

Die erhobenen Daten umfassen allgemeine, chirurgische, endokrinologische und ophthalmologische Aspekte.

#### 3.2.1.1.1 Allgemeine Aspekte

Zu den allgemeinen Aspekten gehören das Alter zum Zeitpunkt der Operation, das Geschlecht der Patienten ebenso wie folgende krankheitsbezogene Daten:

- präoperative Symptome: Sehstörung, Morbus Cushing, Akromegalie, sekundäre Hypothyreose, sekundäre Hypogonadismus, Libidoverlust/Potenzstörung, Oligo-/ Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Kopfschmerzen, Schwindel, andersartige Symptome oder keine Symptome (Zufallsbefund)
- Lage des Adenoms: Intrasellär, intra- und suprasellär, intra-, supra- und parasellär, intra- und parasellär, infrasellär oder andere Ausdehnungen und Lagen.
- Größe des Adenoms: Mikroadenom (<10 mm), Makroadenom (≥10 mm) oder Giantadenom (≥40 mm).
- Immunhistochemische Klassifizierung des Adenoms: Nullzelladenom, Prolaktinom, somatotrope, kortikotrope, gonadotrope, thyreotrope, mammosomatotrope, plurihormonale Adenome oder sonstige Klassifizierung.
- ggf. Infiltration des Sinus cavernosus.

#### 3.2.1.1.2 Chirurgische Aspekte

Zu den chirurgischen Aspekten gehören:

- Dauer der Operation
- Resektionsrate:
  - Tumorrest: Tumorrestgewebe wird festgestellt, wenn nur eine Teilresektion durchgeführt wird oder Restgewebe in der ersten postoperativen Bildgebung (meistens MRT) sichtbar ist.

- Rezidiv: Falls die erste postoperative Bildgebung tumorfrei ist, wird ein Wiederauftreten von Tumorgewebe in den weiteren Bildgebungen als Rezidiv definiert.
- Komplette Resektion.
- Re-operationen und Voroperationen.
- Intraoperative Komplikationen: Vaskuläre Komplikationen (sowohl venöse als auch arterielle Blutungen) und intraoperativer Liquorfluss.
- Postoperative Komplikationen: Lokale Nachblutungen, postoperativer Liquorfluss, Hirnnervenparese, Meningitis, Epistaxis, epileptische Anfälle, Hyp-/Anosmie und Exitus letalis.

Befindet sich in den Berichten keine Aussagen über Komplikationen, wird davon ausgegangen, dass der intraoperative bzw. der postoperative Verlauf komplikationsfrei waren.

#### 3.2.1.1.3 Endokrinologische Aspekte

Zu den endokrinologischen Aspekten gehört die Überprüfung der endokrinologischen Funktion sowohl prä- als auch postoperativ in Bezug auf:

- Hormonaktivität: hormonaktive und hormoninaktive Adenome.
- Hypophysenvorderlappeninsuffizienz: Funktion der einzelnen Hormonachsen des HVL.
- Hypophysenhinterlappeninsuffizienz: Diabetes insipidus (transient oder persistent) und die Notwendigkeit einer Substitution bei ADH-Mangel.

War die Funktion der Hormonachsen in einer vorherigen Überprüfung normal ohne erneute Überprüfung der Funktion, wird davon ausgegangen, dass die Funktion immer noch normal ist.

Befindet sich in den endokrinologischen Berichten keine Testung einzelner Hormonachsen und liegen keine relevanten klinischen Symptome vor, wird davon ausgegangen, dass die Funktion dieser Hormonachsen normal ist.

#### 3.2.1.1.4 Ophthalmologische Aspekte

Zu den ophthalmologischen Aspekten gehört:

- Das Vorliegen visueller Beeinträchtigung präoperativ: Visusminderung, Doppelbilder, Ptosis oder Gesichtsfelddefekte (v.a. bitemporale Hemianopsie).
- Die Veränderung der Symptomatik postoperativ.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Allgemeine Aspekte

#### 4.1.1 Präoperative Symptome

Bei 18 (8,2%) von 218 Patienten war das Adenom bereits festgestellt und wurde aufgrund der Größenprogredienz operiert. Die Größenprogredienz verursachte Symptome in 4 (1,8%) Fällen, während die restlichen 14 (6,4%) Patienten bereits operiert wurden, bevor irgendwelche Symptome aufgetreten waren.

Die Diagnose eines Hypophysenvorderlappenadenoms wurde bei 200 (91,8%) Patienten erstmalig gestellt. 161 (73,9%) wurden aufgrund neu aufgetretener Symptome diagnostiziert, die restlichen 39 (17,9%) waren Zufallsbefunde.

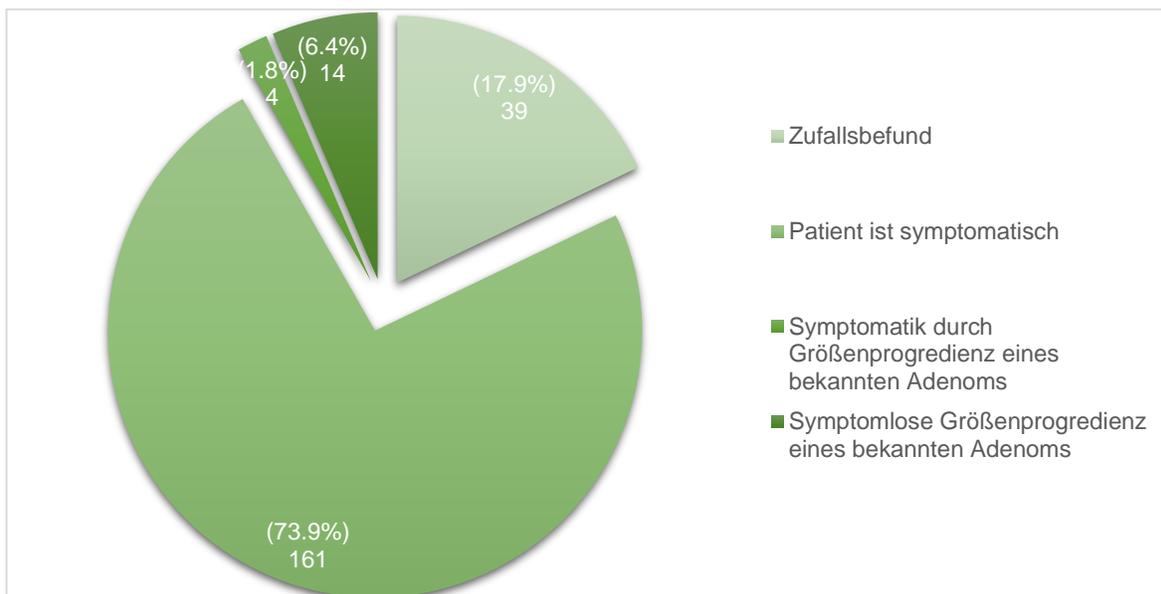


Abbildung 11: Diagnose des HVL-Adenoms.

Sehstörungen sind in 66 (30,3%) Fällen aufgetreten und sind damit die häufigsten Symptome im Patientenkollektiv. An zweiter Stelle stehen Kopfschmerzen, die von 36 (16,5%) Patienten angegeben wurden. Bei 52 (23,9%) Patienten kamen vereinzelt verschiedene Symptome vor, dazu gehören u.a. Müdigkeit, Unwohlsein,

Übelkeit/ Erbrechen, psychische Beeinträchtigung und verschiedene neurologische Ausfälle.

Abbildung 12 zeigt die Häufigkeit der Symptome, wobei manche Patienten mehrere dieser Symptome aufweisen.

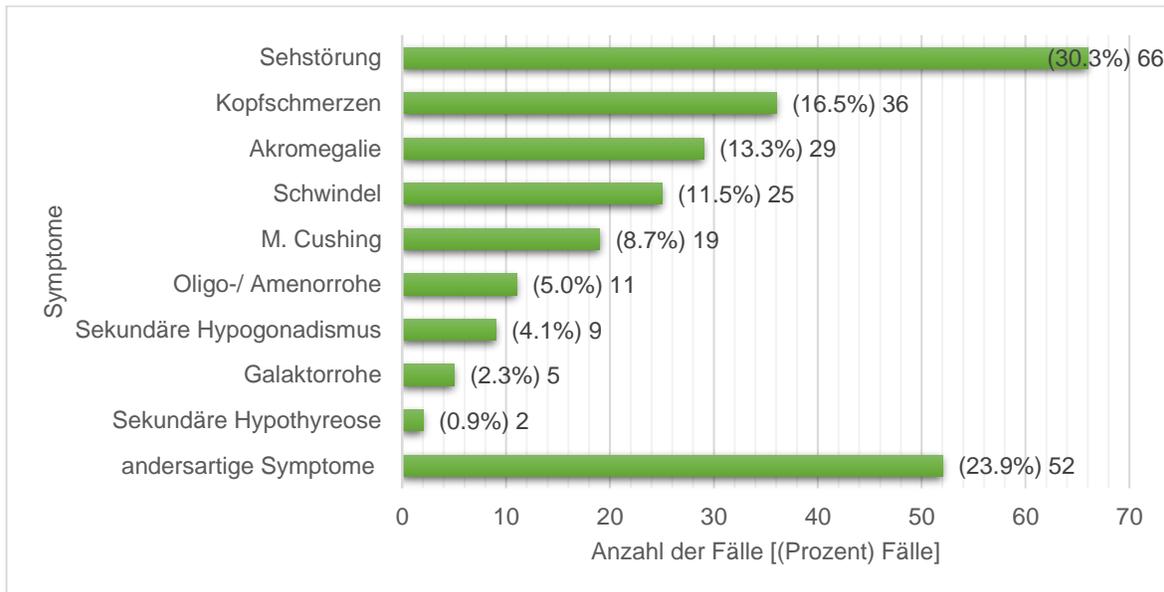


Abbildung 12: Präoperative Symptome der Patientenpopulation. Mehrfachnennungen sind möglich.

## 4.1.2 Eigenschaften des Hypophysenadenoms

### 4.1.2.1 Lage des Adenoms

Die intra- und supraselläre ist mit 88 (40,4%) Fällen die häufigste Lage, gefolgt von der intrasellären Lage in 56 (25,7%) Fällen. Die rein infraselläre Lage ist selten und kommt in diesem Patientenkollektiv in 2 (0,9%) Fällen vor. Bei 18 (8,3%) Patienten waren die Adenome so groß, dass sie sich über das selläre Gebiet hinaus ausgedehnt haben. Dazu gehören Adenome mit einer Ausdehnung u.a. in die Keilbeinhöhle, Nasenhaupthöhlen, mittleren Schädelgrube oder/ und über den Clivus. Abbildung 13 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Lagen in dieser Studie.

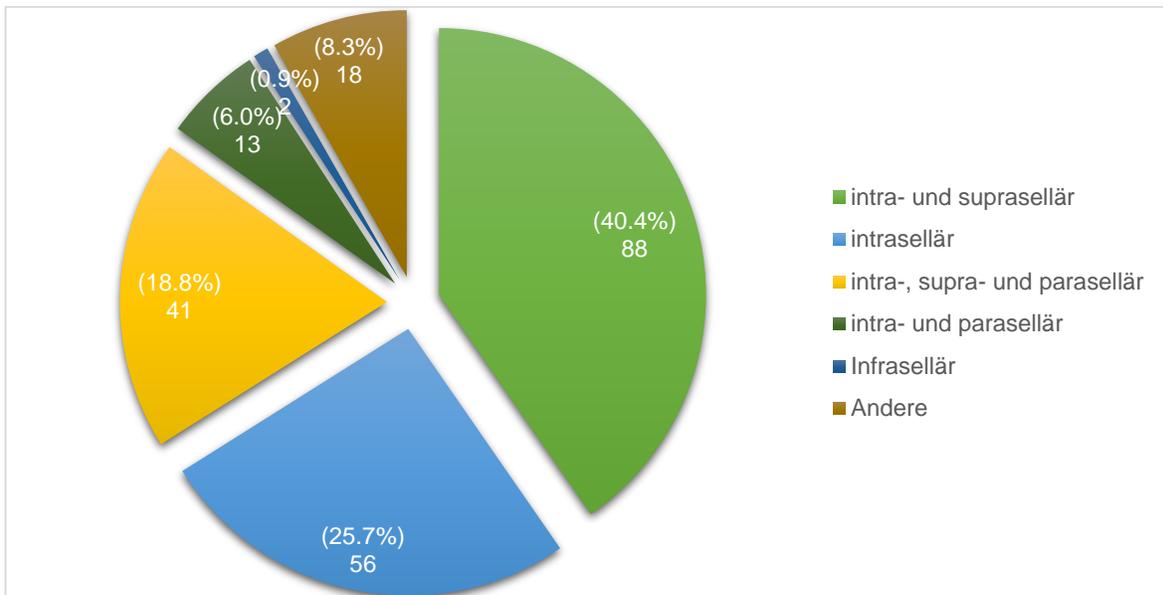


Abbildung 13: Lokalisation der Hypophysenadenome im Patientenkollektiv.

#### 4.1.2.2 Größe des Adenoms

31 (14,2%) Adenome hatten die Größe von <10mm (Mikroadenome) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, während in 179 (82,1%) Fällen die Adenome  $\geq 10$  mm (Makroadenome) waren. In 8 (3,7%) Fällen kamen Giantadenome ( $\geq 40$ mm) vor.

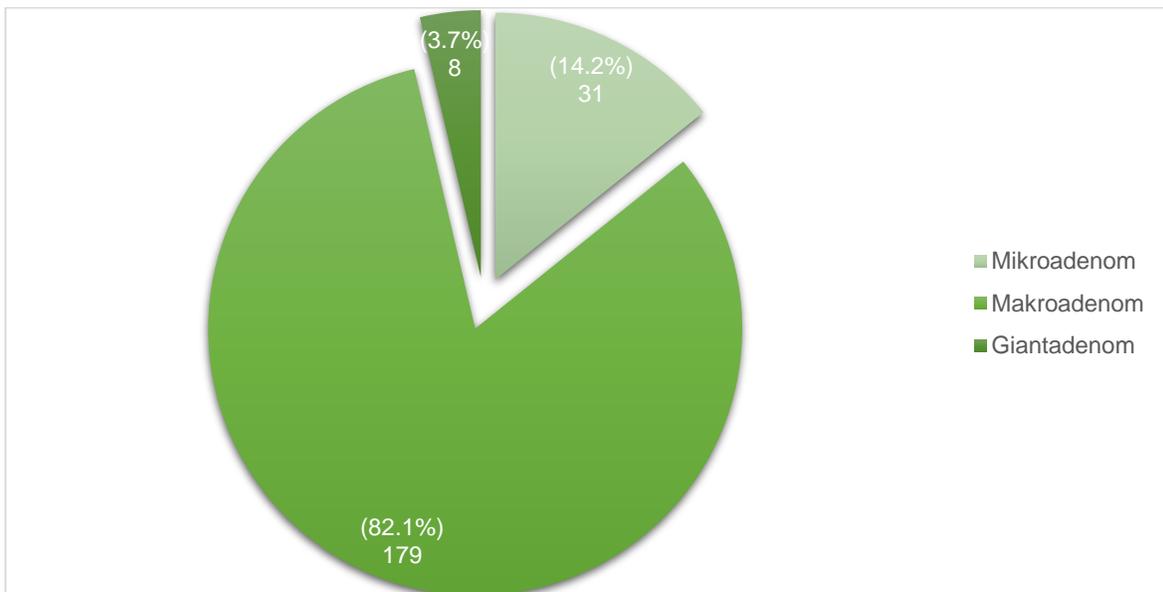


Abbildung 14: Größe der Hypophysenadenome bei der Diagnosestellung.

#### 4.1.2.3 Immunhistochemische Klassifizierung der Adenome

Der häufigste immunhistochemische Typ war das Nullzelladenom und kam in 98 (45,0%) Fällen vor, gefolgt von gonadotropen Adenomen mit 39 (17,9%) Fällen und kortikotropen Adenomen, die bei 28 (12,8%) der Patienten festgestellt wurden. Thyreotrope Adenome und Spindelzell-Onkozytome der Adenohypophyse sind selten und kamen jeweils in einem Fall (je 0,5%) vor. In 7 (3,2%) Fällen waren die Adenome nicht weiter differenzierbar. Abbildung 15 zeigt die Häufigkeit aller Adenome in dem Kollektiv.

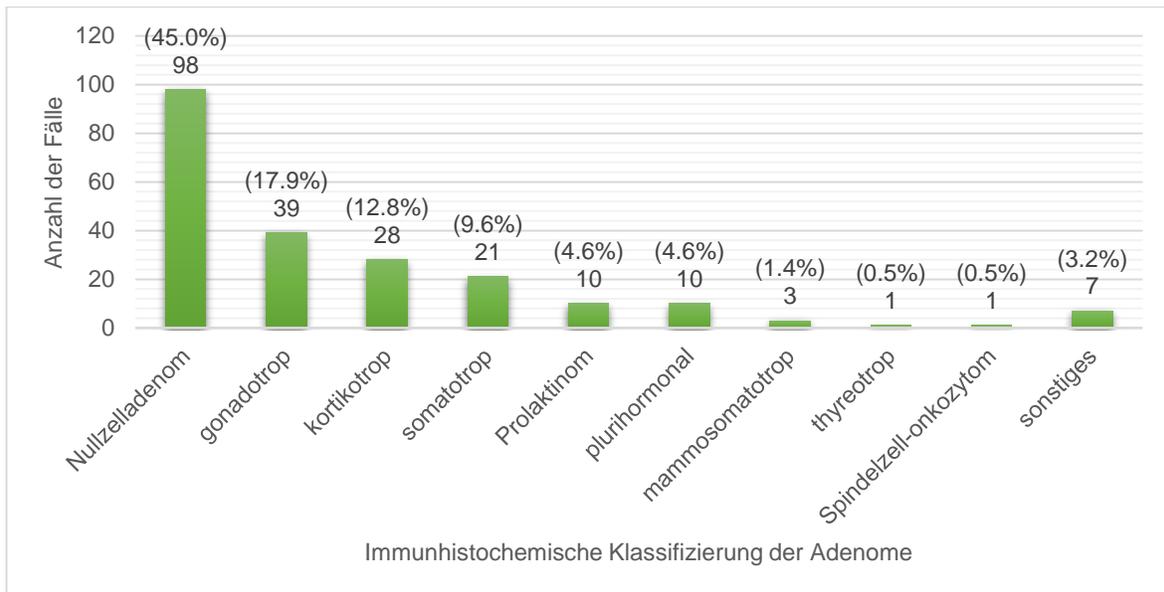


Abbildung 15: Die Häufigkeit der Adenome nach ihrer immunhistochemischen Klassifizierung.

#### 4.1.2.4 Infiltration des Sinus cavernosus

Eine Infiltration des Sinus cavernosus war in 35 (16,1%) Fällen zu beobachten, während die restlichen 183 (83,9%) Fälle keine Infiltration zeigten.

## 4.2 Chirurgische Aspekte

### 4.2.1 Dauer der Operation

Eine Operation dauert im Durchschnitt 1 Stunde und 55 Minuten. Der Median liegt bei 1 Stunde und 46 Minuten.

Die kürzeste Operation dauerte nur 20 Minuten und die längste dauerte 5 Stunden und 30 Minuten.

Abbildung 16 gibt eine Übersicht über die Dauer der Operationen im Patientenkollektiv.

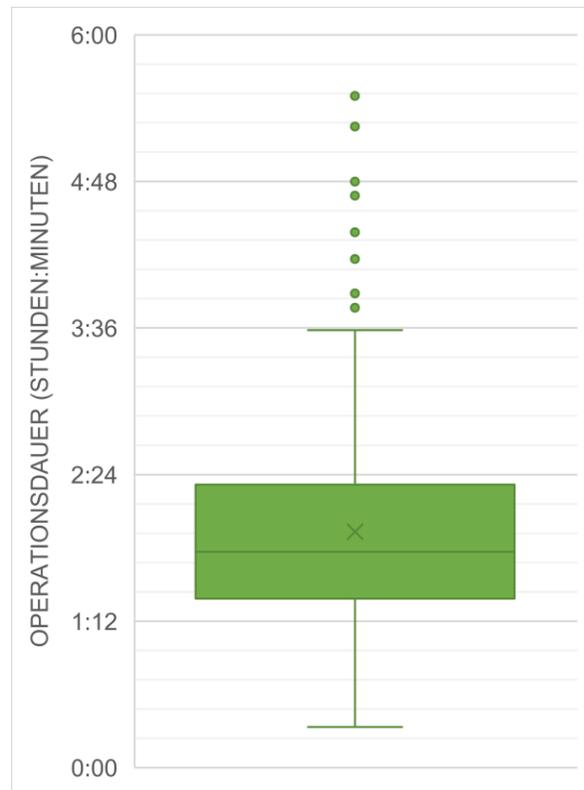


Abbildung 16: Operationsdauer.

### 4.2.2 Resektionsrate

Bei 32 Patienten konnte der Resektionsstatus nicht bestimmt werden. Dazu gehören 2 Patienten, die im postoperativen stationären Verlauf verstarben, 5 Patienten, bei denen keine MRT-Kontrolle durchgeführt wurde, und 25 Patienten, die sich in der Klinik nicht wieder vorstellten.

Bei den restlichen 186 Fällen erfolgte eine komplette Tumorresektion in 128 (68,8%) Fällen. Ein Tumorrest wurde in 53 (28,5%) Fällen festgestellt worden. In 5 (2,7%) Fällen trat ein Rezidiv auf.

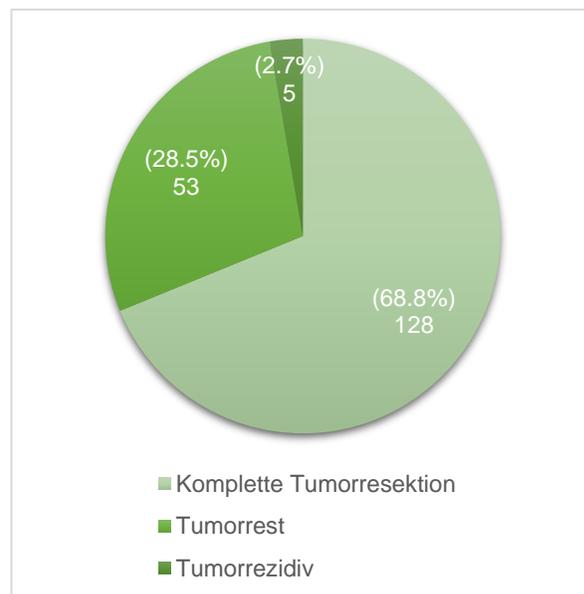


Abbildung 17: Tumorresektionsrate im Patientenkollektiv (n=186).

Von den 35 Fällen mit einer Infiltration des Sinus cavernosus konnte in 6 (17,1%) Fällen eine Komplette Tumorresektion erzielt werden, während ein Tumorrest in 28 (80,0%) Fällen verblieb und ein Rezidiv in einem Fall (2,9%) auftrat.

Bezüglich der präoperativen Tumorgröße konnte postoperativ ein Tumorrest in 31,0% (49/158) der Makroadenome und in 66,7% (4/6) der Giantadenome nachgewiesen werden, während im Falle eines Mikroadenoms keine Tumorreste (0/22) festgestellt wurden.

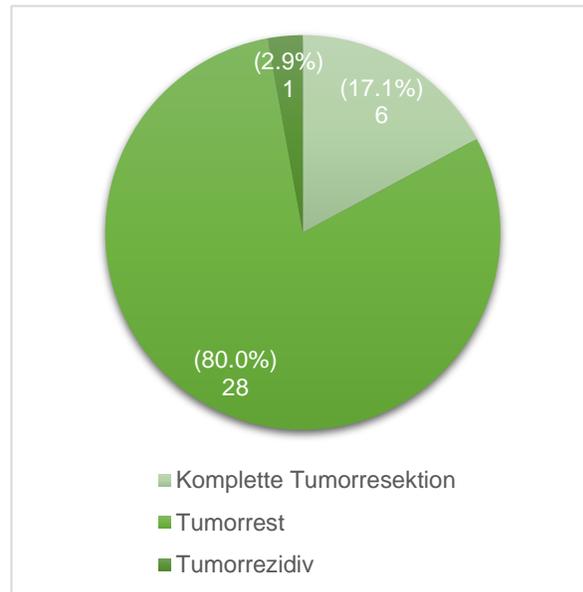


Abbildung 18: Tumorresektionsrate bei Infiltration des Sinus cavernosus (n=35).

#### 4.2.3 Voroperationen und Re-Operationen

26 (11,9%) der Patienten waren bereits voroperiert (17 Patienten einmal, 7 Patienten zweimal und 2 Patienten dreimal). 2 Patienten wurden von Otorhinolaryngologen, 6 erneut wegen Rezidiven und 18 aufgrund von Tumorresten operiert.

Eine Re-Operation war in 10 (4,6%) Fällen notwendig. Die folgenden Gründe waren für eine Re-Operation verantwortlich: postoperativer Liquorfluss, symptomatische Tumorreste und Tumorrezidive, nekrotisches Narbengewebe, unstillbare Epistaxis.

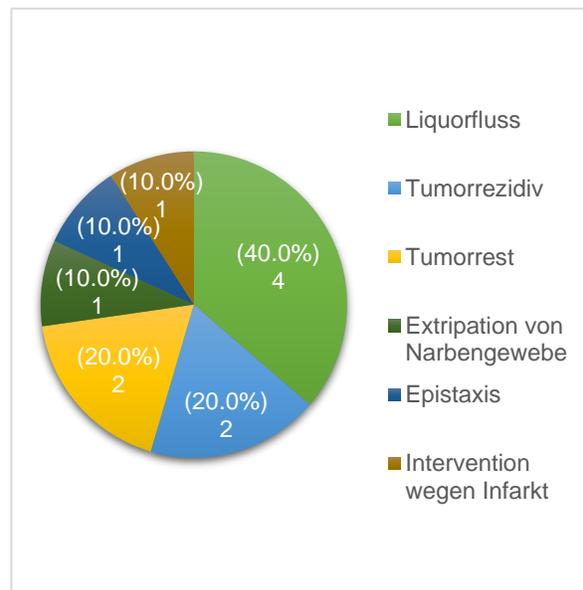


Abbildung 19: Gründe der Re-Operationen.

Des Weiteren erfolgte in einem Fall eine neurovaskuläre Intervention wegen kompletten Infarktes im Stromgebiet der A. cerebri anterior beidseits.

#### 4.2.4 Intraoperative Komplikationen

Während 92 (42.2%) Operationen traten Komplikationen auf.

Ein Liquorfluss kam in 54 (24.8%) der Fälle vor und war damit die häufigste intraoperative Komplikation.

Blutungen waren bei 51 (23.4%) Operationen zu beobachten.

Alle Blutungen waren venöser Natur und in den meisten Fällen aus dem Sinus cavernosus stammend. Eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wurde nie durchgeführt.

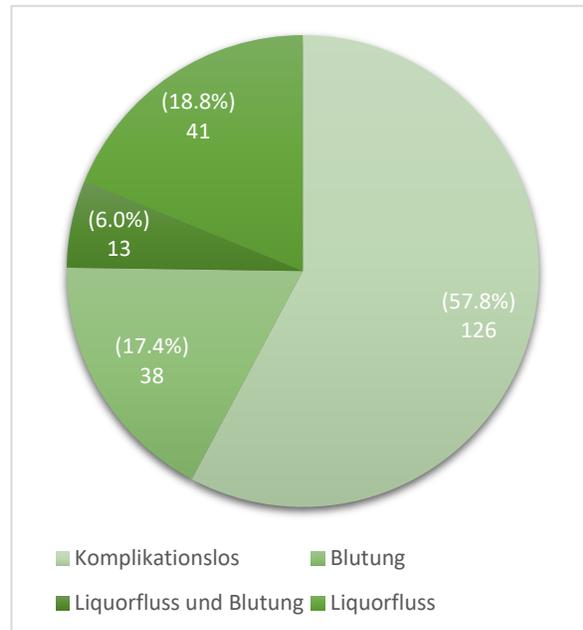


Abbildung 20: Intraoperative Komplikationen.

Arterielle Blutungen aus der A. sphenopalatina wurden nicht als Komplikation gewertet, da sie sehr häufig vorkommen und meistens einfach zu behandeln sind. Arterielle Blutungen aus anderen Quellen waren zu keiner Zeit zu beobachten.

#### 4.2.5 Postoperative Komplikationen

In 25 (11.5%) Fällen traten im postoperativen Verlauf Komplikationen auf. Abbildung 21 zeigt die postoperativen Komplikationen und ihre Häufigkeiten.

Am häufigsten trat ein Liquorfluss auf, der in 10 (4,6%) Fällen zu beobachten war, wobei sich bei 4 (1,8%) der Patienten der Liquorfluss schon intraoperativ zeigte. An zweiter Stelle steht die Epistaxis, die in 8 (3,7%) Fällen zu verzeichnen war.

Während in 5 (2.3%) Fällen eine Hyposmie bzw. eine Anosmie postoperativ neu aufgetreten war, war sie in 15 (6.9%) Fällen schon präoperativ vorhanden und hat sich sogar in 2 (0.9%) Fällen postoperativ gebessert.

Sowohl Meningitis als auch Pneumocephalus traten in 4 (1.8%) Fällen auf. In einem (0.5%) Fall lag beides zur gleichen Zeit vor und ging in einen postinflammatorischen Hydrocephalus über.

In 3 (1.4%) Fällen wurden Hirnnerven verletzt. Es handelte sich um Verletzungen des Nervus oculomotorius und/ oder des Nervus trochlearis, die im weiteren Verlauf vollständig rückläufig waren.

Andere Komplikationen wie epileptische Anfälle in 2 (0.9%) Fälle, lokale Nachblutung in einem (0.5%) Fall und Vigilanzminderung in einem (0.5%) Fall traten ebenfalls relativ selten auf.

Der Tod trat in 2 (0.9%) Fällen auf. In einem Fall war der Patient 3-mal voroperiert und entwickelte in Folge eines Erbrechens eine Aspirationspneumonie, die zum Tod führte. In dem anderen Fall lag ein Giantadenom mit einem Durchmesser von 62 mm vor, das bis in die Seitenventrikel gewachsen war. Postoperativ infrazierte die Arteria cerebri anterior beidseits und die Patientin verstarb trotz neurovaskulärer Intervention.

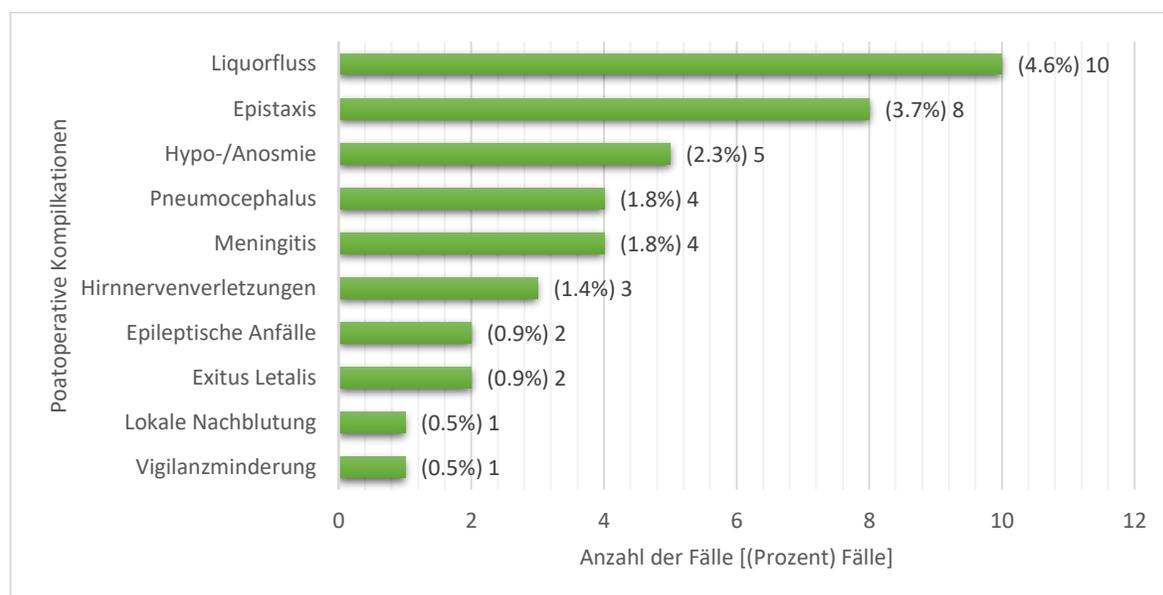


Abbildung 21: Postoperative Komplikationen. Mehrfachnennungen sind möglich.

## 4.3 Endokrinologische Aspekte

### 4.3.1 Hormonaktivität

Die Adenome waren in 61 (28%) Fällen hormonaktiv. In Abbildung 22 wird die Verteilung der hormonaktiven Adenome dargestellt.

Das am häufigsten produzierte Hormon war das Somatotropin (GH) und wurde in 31 (50.8%) Fällen isoliert produziert und in 2 (3.3%) Fällen gemeinsam mit Prolaktin (mammomatotrope Adenome).

Das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) wurde in 20 (32.8%) Fällen produziert.

Prolaktinome kamen in 6 (9.8%) Fällen und gonadotrope Adenome in 2 (3.3%) Fällen vor. Thyreotrope Adenome waren in dem ausgewerteten Kollektiv nicht vertreten.

### 4.3.2 Remission der hormonaktiven Adenome

Postoperativ konnte die Hormonaktivität in 4 Fällen nicht untersucht werden. Dazu gehören 2 somatotrope Adenome, ein kortikotropes Adenom und ein gonadotropes Adenom.

Von den restlichen 57 Fällen konnte in 43 Fällen (73.7%) eine Remission erzielt werden.

Eine Remission wurde in 75.9% (22/29) der somatotropen Adenome, in 73.7% (14/19) der kortikotropen Adenome, in 66.6% (4/6) der Prolaktinome und in 100% (1/1) der gonadotropen Adenome erreicht. Von 2 mammomatotropen Adenomen

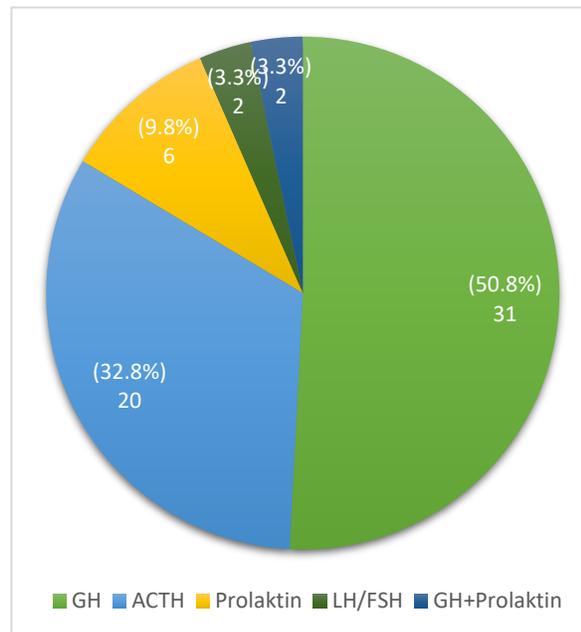


Abbildung 22: Hormonaktive Adenomen (n=61).

konnte in einem Fall eine Remission erreicht werden, während der andere Fall in ein reines somatotropes Adenom überging.

### 4.3.3 Funktion des Hypophysenvorderlappens (HVL)

Von den 218 Patienten wurden 167 Patienten komplett präoperativ und postoperativ endokrinologische getestet.

Bei den restlichen 51 Patienten fehlten präoperativ und/oder postoperativ die endokrinologischen Untersuchungen. In 25 Fällen wurde die Operation kurzfristig geplant, infolgedessen konnte keine ausführliche Diagnostik durchgeführt werden. 34 Patienten stellten sich nicht wieder in der neurochirurgischen Ambulanz vor oder veranlassten keine postoperative Diagnostik bei den niedergelassenen Endokrinologen.

Die Funktion des HVL präoperativ und postoperativ ist in Abbildung 23 gezeigt.

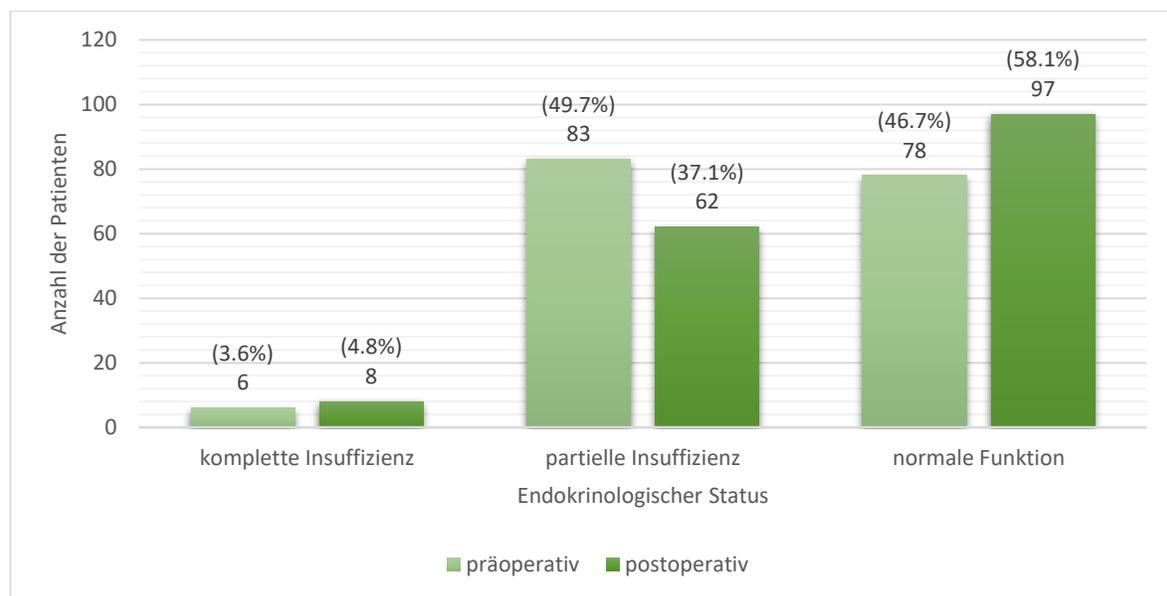


Abbildung 23: Funktion des Hypophysenvorderlappens präoperativ und postoperativ (n=167).

In 6 (3.6%) Fällen war der HVL präoperativ komplett insuffizient. Davon blieben 33.3% (2/6) komplett insuffizient, 50% (3/6) sind in eine partielle Insuffizienz übergegangen. In einem (1/6, 16.7%) Fall erholte sich die Funktion der Hypophyse vollständig.

Bei 83 (49.7%) Patienten wurde präoperativ eine partielle Insuffizienz festgestellt. 7.2% (6/83) von diesen waren in eine komplette Insuffizienz übergegangen, 51.8% (43/83) blieben partiell insuffizient. Bei 41% (34/83) wurde die normale Funktion wiederhergestellt.

Bei 78 (46.7%) Patienten wurde präoperativ keine Insuffizienz des HVL nachgewiesen. Postoperativ verschlechterte sich die Funktion bei 20.5% (16/78), während bei den restlichen 79.5% (62/78) keine Veränderung der Funktion auftrat.

#### 4.3.3.1 Funktion der somatotropen Achse

In 39 (23.4%) Fällen wurde präoperativ eine Insuffizienz der somatotropen Achse festgestellt. Eine normale Funktion wurde postoperativ in 51.3% (20/39) der Fälle wiederhergestellt.

Von 99 (59.3%) Fällen mit präoperativ normaler Funktion der somatotropen Achse verschlechterten sich 11.1% (11/99) postoperativ und resultierten in einer Insuffizienz der Achse.

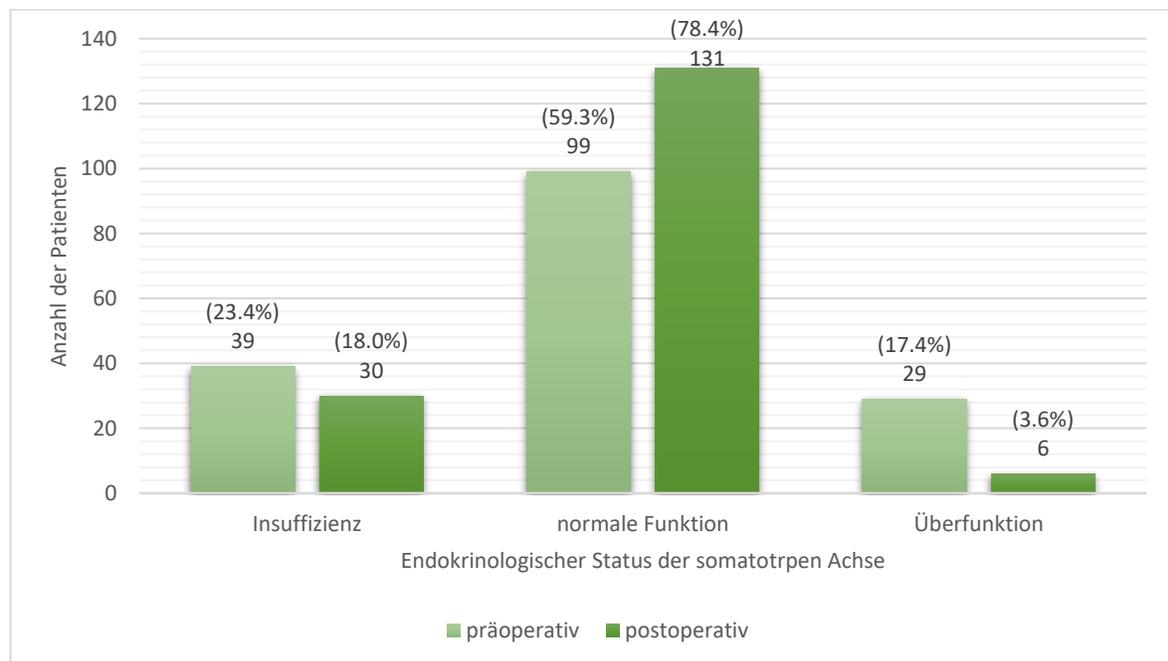


Abbildung 24: Endokrinologischer Status der somatotropen Achse präoperativ und postoperativ (n=167).

Bei 29 (17.4%) Patienten mit einer Überfunktion der somatotropen Achse konnte eine Normalisierung in 79.3% (23/29) erreicht werden. In 20.7% (6/29) der Fälle normalisierte sich die Überfunktion nicht und in 5 Fällen davon wurde eine medikamentöse Therapie mit Somatostatin eingeleitet.

Eine Substitution des Wachstumshormons erfolgte in 5 von 30 Fällen (16.7%) mit postoperativer Insuffizienz.

Abbildung 24 stellt die Funktion der somatotropen Achse prä- und postoperativ dar.

#### 4.3.3.2 Funktion der kortikotropen Achse

Eine Insuffizienz der kortikotropen Achse wurde präoperativ in 47 (28.1%) Fällen festgestellt. Davon erholte sich die Funktion in 44.7% (21/47).

Bei 106 (63.5%) Patienten hatte die kortikotrope Achse präoperativ eine normale Funktion. Davon entwickelten 18.9% (20/106) postoperativ eine Insuffizienz.

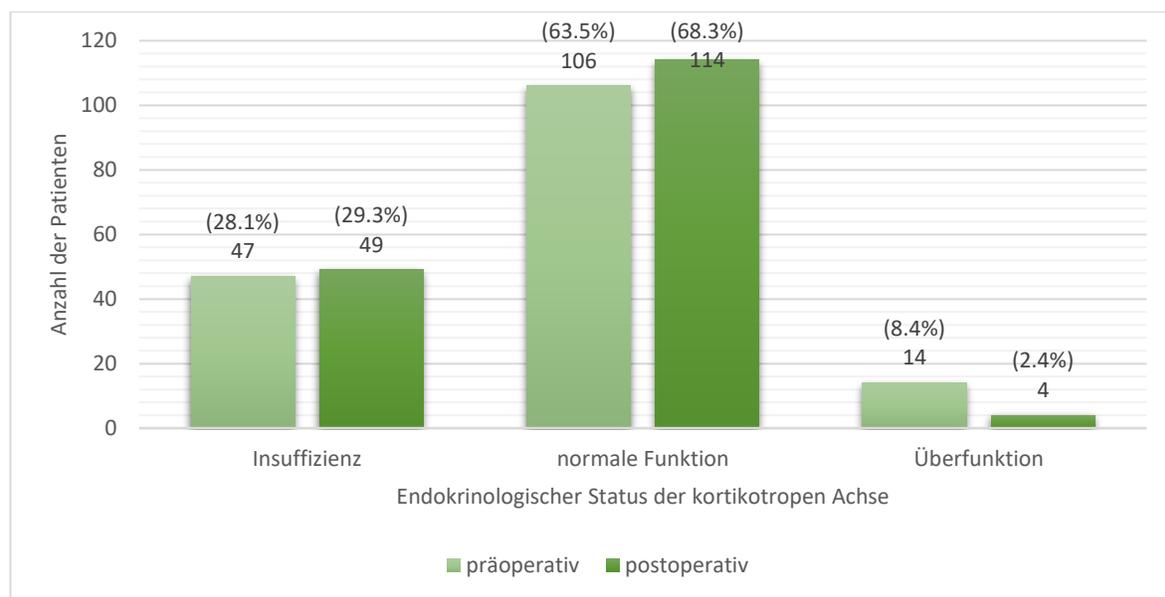


Abbildung 25: Endokrinologischer Status der kortikotropen Achse präoperativ und postoperativ (n=167).

Bei 14 (8.4%) Fällen mit einer Überfunktion der kortikotropen Achse konnte in 50,0% (7/14) eine normale Funktion wiederhergestellt werden. Bei 28.6% (4/14) Patienten blieb postoperativ eine Überfunktion fortbestehen, während in 21.4% (3/14) eine Insuffizienz resultierte.

Eine Substitution mit Hydrocortison erfolgte in 100% (49/49) der Fälle mit postoperativer Insuffizienz.

Abbildung 25 stellt die Funktion der kortikotropen Achse prä- und postoperativ dar.

#### 4.3.3.3 Funktion der gonadotropen Achse

Eine Insuffizienz der gonadotropen Achse wurde präoperativ bei 50 (29.9%) Patienten festgestellt. Postoperativ normalisierte sich die Funktion bei 42.0% (21/50).

In 115 (68.9%) Fällen hatte die gonadotrope Achse präoperativ eine normale Funktion. Davon gingen 14.8% (17/115) in eine Insuffizienz über.

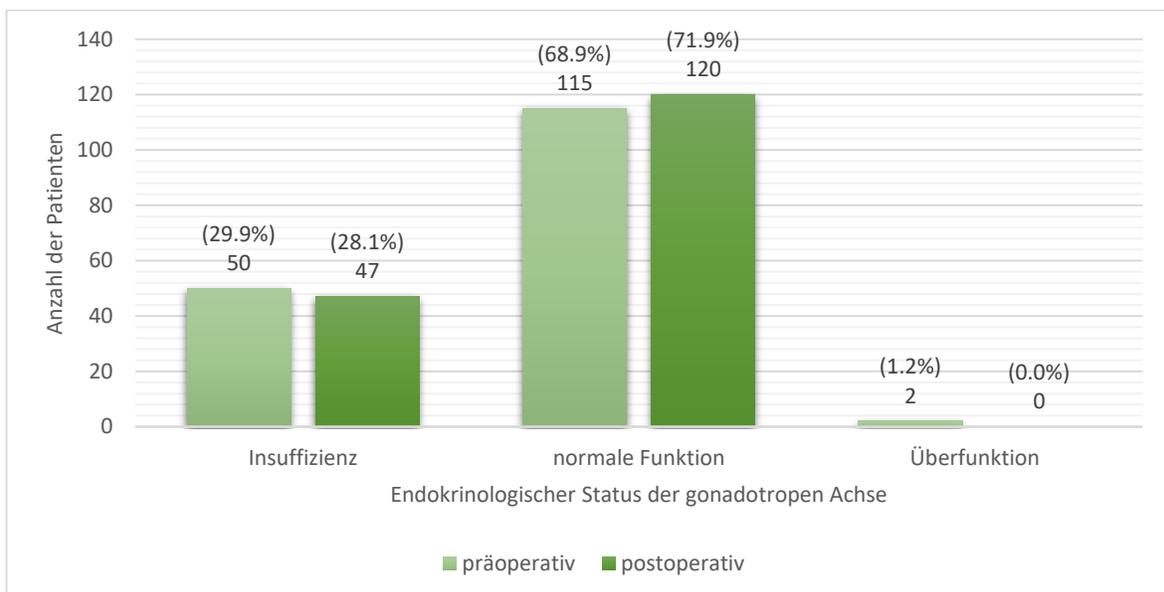


Abbildung 26: Endokrinologischer Status der gonadotropen Achse präoperativ und postoperativ (n=167).

Eine Überfunktion trat bei 2 (1.2%) Patienten auf. Bei einem Patienten wurde die normale Funktion wiederhergestellt, während bei dem anderen eine Insuffizienz resultierte.

Bei den Patienten mit postoperativer Insuffizienz erfolgte eine Substitution mit Testosteron in 42.6% (20/47) und mit Estradiol in 2.1% (1/47).

Abbildung 26 zeigt den endokrinologischen Status der gonadotropen Achse prä- und postoperativ.

#### 4.3.3.4 Funktion der mammotropen Achse

In 6 (3.6%) Fällen trat eine Insuffizienz der mammotropen Achse präoperativ auf. In 66.7% (4/6) konnte postoperativ eine Normalisierung der Funktion erreicht werden.

Präoperativ wurde eine normal funktionierende mammotrope Achse bei 114 (68.3%) Patienten festgestellt. Davon entwickelten 1.8% (2/114) postoperativ eine Insuffizienz. Bei 40 (24.0%) Patienten wurde eine Begleithyperprolaktinämie festgestellt. In 90.0% (36/40) normalisierte sich die Funktion postoperativ, während in 10.0% (4/40) eine Insuffizienz resultierte. Bei 7 (4.2%) Patienten trat eine Überfunktion auf. Eine Normalisierung der Funktion konnte postoperativ in 85.7% (6/7) erreicht werden.

Abbildung 27 zeigt die Funktion der mammotropen Achse präoperativ und postoperativ.

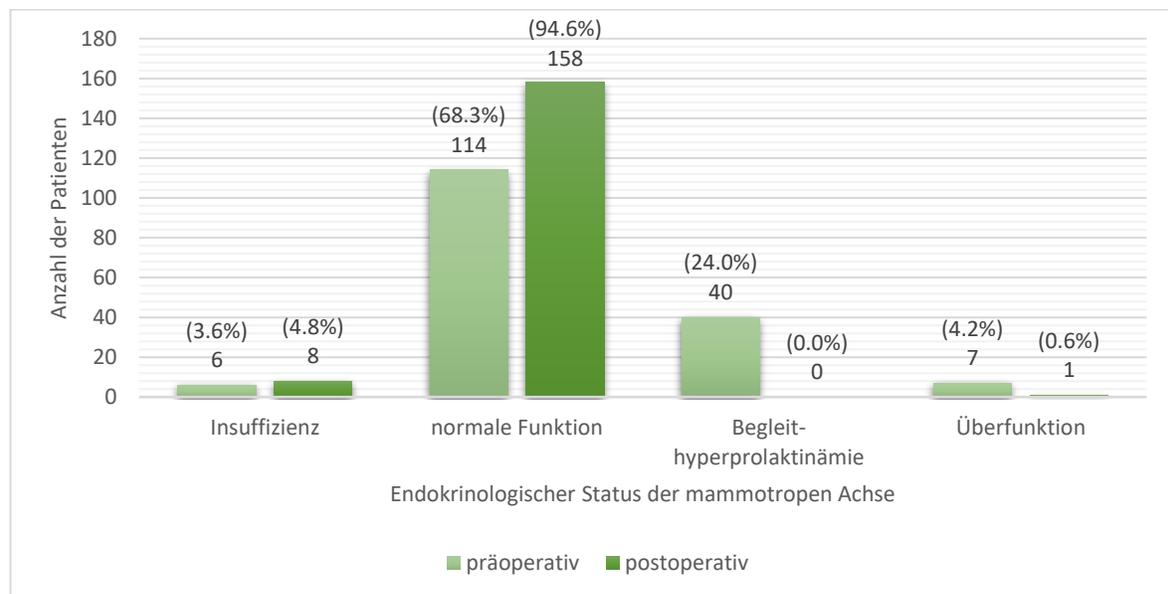


Abbildung 27: Endokrinologischer Status der mammotropen Achse präoperativ und postoperativ (n=167).

#### 4.3.3.5 Funktion der thyreotropen Achse

In 32 (19.2%) Fällen trat präoperativ eine Insuffizienz der thyreotropen Achse auf. In 37.5% (12/32) konnte postoperativ eine normale Funktion wiederhergestellt werden.

In 135 (80.8%) Fällen hatte die thyreotrope Achse präoperativ eine normale Funktion. Davon gingen 5.9% (8/135) in eine Insuffizienz über.

Eine Substitution mit L-Thyroxin erfolgte in 92.9% (26/28) der Fälle mit postoperativer Insuffizienz.

Eine Überfunktion der thyreotropen Achse kam in dem Kollektiv nicht vor.

Abbildung 28 zeigt die Funktion der thyreotropen Achse prä- und postoperativ.

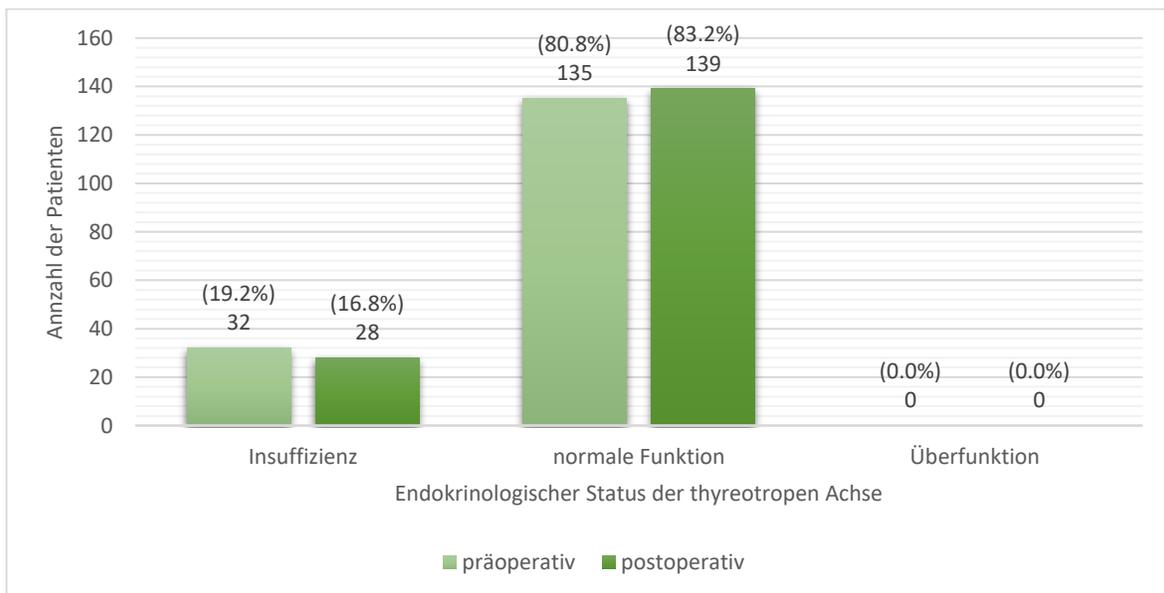


Abbildung 28: Endokrinologischer Status der thyreotropen Achse präoperativ und postoperativ (n=167).

#### 4.3.4 Funktion des Hypophysenhinterlappens (HHL)

In einem Fall (0,5%) wurde präoperativ einen Diabetes Insipidus diagnostiziert.

Postoperativ trat ein transients Diabetes Insipidus in 35 (16.1%) Fällen auf. In diesen Fällen erfolgte eine einmalige Gabe von ADH.

Ein persistenter Diabetes Insipidus wurde in 2 (0.9%) Fällen festgestellt. Bei diesen Patienten wurde eine Substitution des ADH eingeleitet

In 3 (1.4%) Fällen konnte keine Aussage über die ADH-Sekretion getroffen werden, da in zwei Fällen die Patienten verstarben und in einem Fall der Patient gegen ärztlichen Rat vorzeitig entlassen wurde.

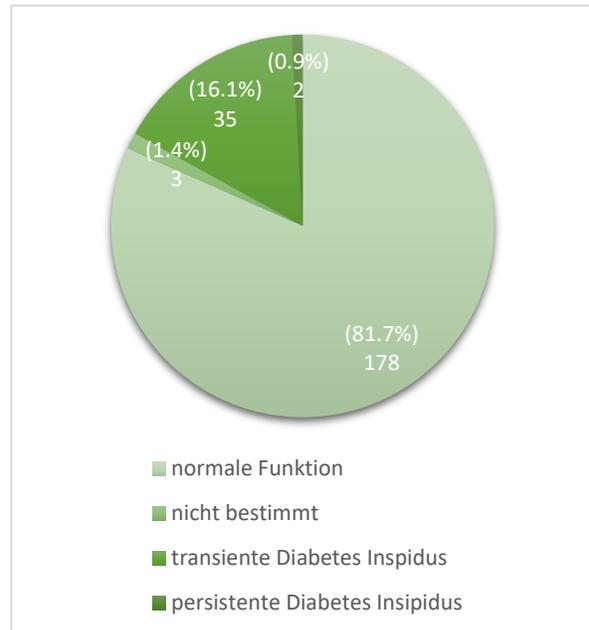


Abbildung 29: Postoperative Funktion des HHL.

Abbildung 29 zeigt die postoperative Funktion des HHL.

## 4.4 Ophthalmologische Aspekte

### 4.4.1 Allgemeine ophthalmologische Symptome

Eine komplette ophthalmologische Untersuchung lag bei 193 Patienten vor.

Präoperativ traten visuelle Symptome bei 75 (38.9%) der Patienten auf. In 68.0% (51/75) verbesserte sich die visuelle Funktion postoperativ. Bei den restlichen 32.0% (24/75) waren die Symptome nach operativer Versorgung nicht rückläufig.

Eine normale visuelle Funktion lag bei 118 (61.1%) Patienten vor. Postoperativ verschlechterte sich die Funktion bei 1.7% (2/118).

Eine Kompression des Chiasma opticum kam bei 78 (40.4%) Patienten vor. Davon waren 62.8% (49/78) symptomatisch.

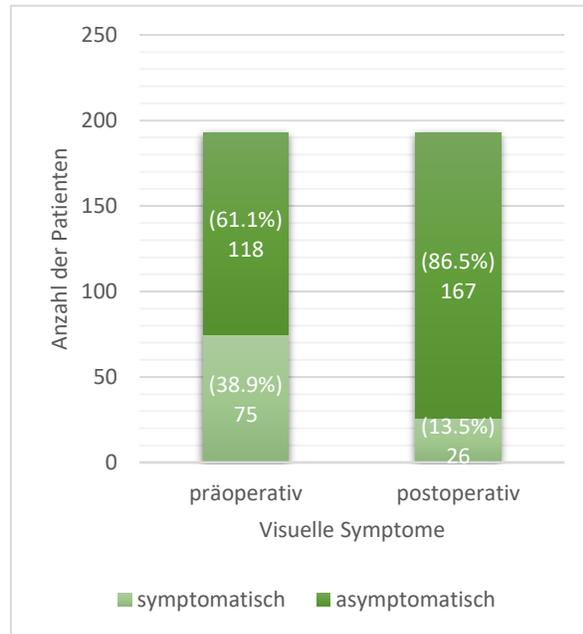


Abbildung 30: Visuelle Symptome präoperativ und postoperativ (n=193).

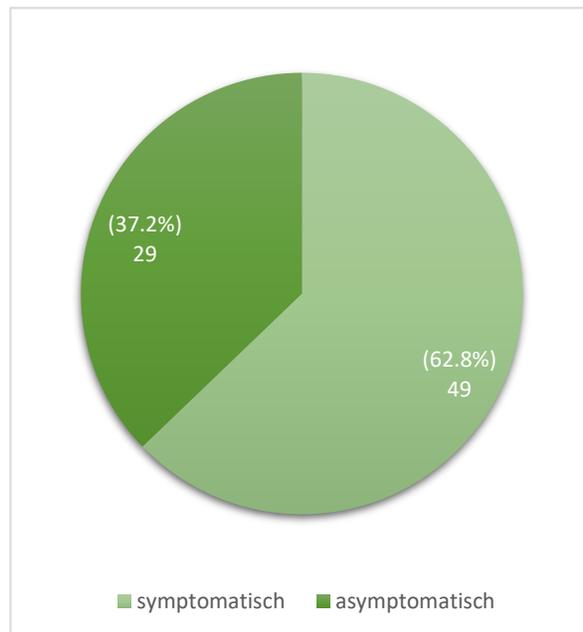


Abbildung 31: Symptome bei Chiasmakompression (n=78).

#### 4.4.2 Gesichtsfeldausfälle

Bei 51 (26.4%) Patienten wurden präoperativ Gesichtsfeldausfälle festgestellt. Davon wurden 33.3% (17/51) als bitemporale Hemianopsie, 7.8% (4/51) als bitemporale Quadrantenanopsie beschrieben. Bei 49.0% (25/51) waren die Gesichtsausfälle nicht näher beschrieben. In 9.8% (5/51) konnte keine kausale Verbindung zu dem Adenom festgestellt werden.

Postoperativ besserten sich die Gesichtsfeldeinschränkungen in 72.5% (37/51).

Von 142 (73,6%) Patienten mit präoperativ normalem Gesichtsfeld trat in einem Fall postoperativ ein Gesichtsfeldausfall auf.

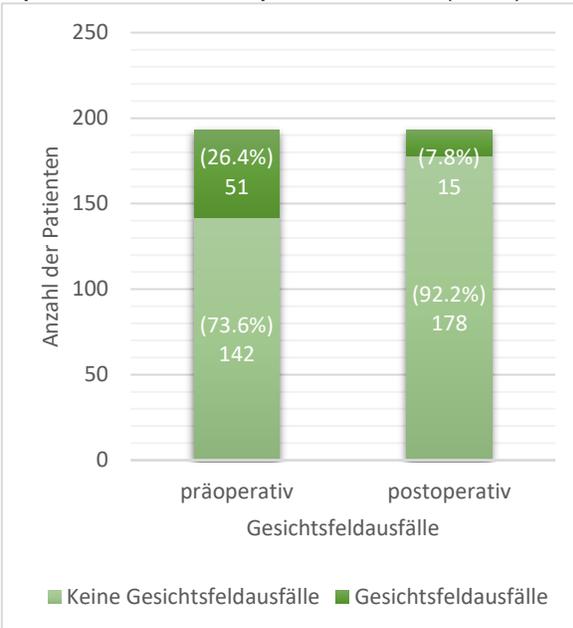


Abbildung 32: Gesichtsfeldausfälle präoperativ und postoperativ (n=193).

#### 4.4.3 Visusminderung

Präoperativ wurde eine Visusminderung bei 21 (10.9%) Patienten festgestellt. In einem Fall war die Visusminderung vom Adenom unabhängig.

Eine Verbesserung des Visus trat in 61.9% (13/21) auf.

Von 172 (89.1%) Patienten mit präoperativ normalem Visus verschlechterte sich der Visus postoperativ in einem Fall.

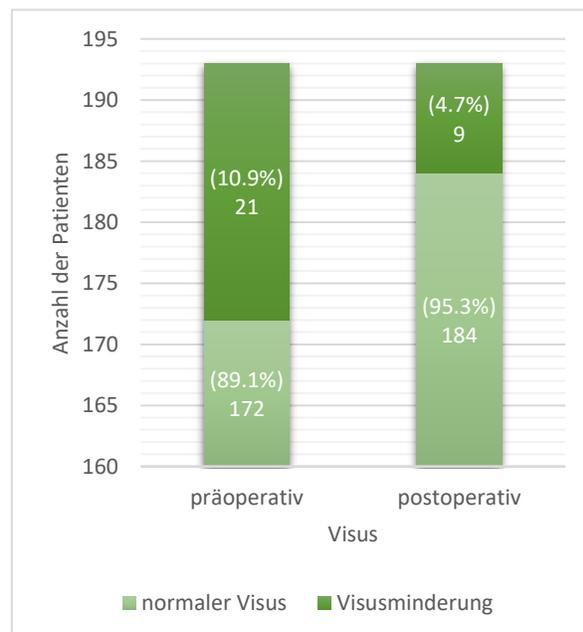


Abbildung 33: Visus präoperativ und postoperativ (n=193).

#### 4.4.4 Doppelbilder

Doppelbilder wurden präoperativ bei 13 (6.7%) Patienten festgestellt. In 69.2% (9/13) waren die Doppelbilder nach operativer Versorgung rückläufig.

In einem Fall entwickelte ein Patient erst postoperativ Doppelbilder, die präoperativ nicht vorhanden waren.

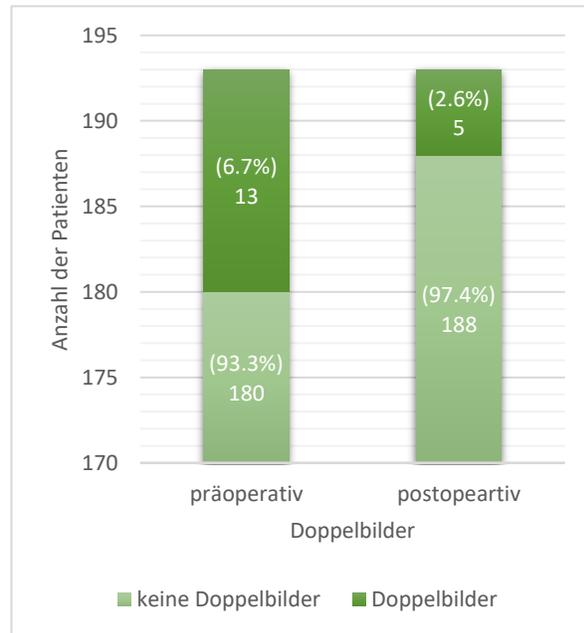


Abbildung 34: Doppelbilder präoperativ und postoperativ (n=193).

#### 4.4.5 Ptosis

Eine Ptosis trat in 6 (2.8%) Fällen präoperativ auf.

Postoperativ wurde die Ptosis in 83.3% (5/6) behoben.

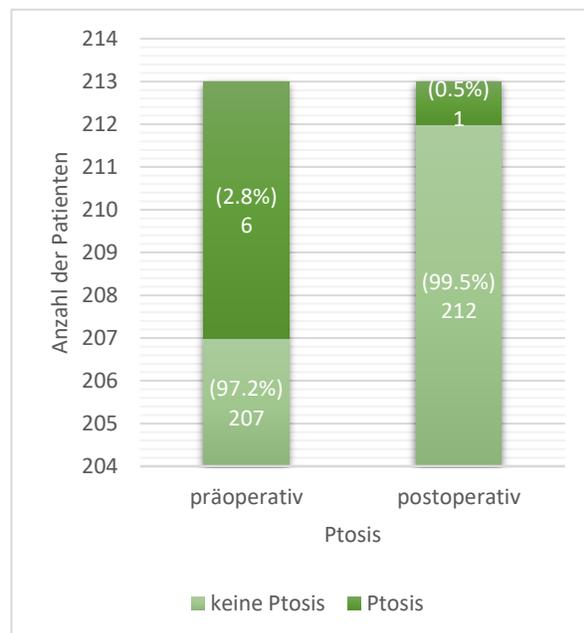


Abbildung 35: Ptosis präoperativ und postoperativ (n=213).

## 5 Ergebnisdiskussion

Diese Arbeit kann als Anschlussuntersuchung anderer Dissertationsarbeiten (Siehe Dissertationsarbeiten von - , - und, - ) angesehen werden, weshalb eine relativ große Anzahl an Variablen berücksichtigt wird. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden in diesem Abschnitt nur die wichtigsten Aspekte dieser Arbeit ausgesucht, kritisch diskutiert und mit den Ergebnissen aktueller Studien verglichen.

### 5.1 Chirurgische Aspekte

#### 5.1.1 Resektionsrate

In dieser Arbeit liegt die Resektionsrate bei 68.8%, während bei 28.5% ein Tumorrest und bei 2.7% ein Rezidiv vorkam.

Im Abschnitt 2.4.1.1 wurden die Ergebnisse aktueller Studien bezüglich der Resektionsrate präsentiert. Den Metaanalysen von Musken et al. (60), Ammirati et al. (63) und Goudakos et al. (57) standen die größten Kollektive zur Verfügung und ergaben Resektionsraten von 63.5%, 68.7% und 71%. Somit konnte eine vergleichbar gute Resektionsrate auch in der vorliegenden Arbeit erzielt werden.

Die anderen Studien beschreiben Resektionsraten mit zum Teil großen Unterschieden. Diese Unterschiede könnten auf die uneinheitlichen Studiendesigns zurückgeführt werden. Die höchste Resektionsrate gaben Kikuchi et al. (59) mit 97% an. Mögliche Gründe für eine solch hohe Rate wären einerseits eine im Vergleich zu anderen Studien sehr kleine Fallzahl (n=21), andererseits wäre der Ausschluss von Adenomen mit Knosp Grad 4 relevant. Auch in der Studie von Dallapazia et al. (55) (Resektionsrate 82%) wurden nur Adenome mit Knosp Grad von 0 bis 2 eingeschlossen. Der Ausschluss von Adenomen mit höheren Knosp Graden hat zufolge, dass weniger Adenome mit Invasion des Sinus cavernosus in die Studie aufgenommen werden, was zu einer höheren Resektionsrate beitragen könnte. Eine hohe Rate von 88% wurde auch von Starke et al. (65) beschrieben. In dieser Studie betrug der Anteil an Makroadenomen 25%, der im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit (Makroadenome 82.1% und Giantadenome 3.9%) deutlich niedriger ist.

Ein Vergleich zwischen endoskopischer und mikroskopischer Operationstechnik wurden in sechs Studien angestellt. In fünf Studien (55, 57, 58, 62, 63) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Tumorresektionsrate festgestellt. Kikuchi et al. (59) beschrieben eine statistisch signifikante Überlegenheit der Endoskopie insbesondere bei großen Tumoren (maximaler Durchmesser über 2.5 cm). Einen praktischen Vorteil bietet die Panoramaansicht des Endoskops gegenüber dem Tunnelblick des Mikroskops. Dadurch könnte das Operationsgebiet besser visualisiert werden und die Tumormasse in Bereichen, die mit dem Mikroskop eventuell nicht sichtbar sind, besser reseziert werden.

### **5.1.2 Liquorrhoe**

- Intraoperative Liquorrhoe.

In der vorliegenden Arbeit stellt die intraoperative Liquorrhoe mit 24.8% die häufigste intraoperative Komplikation dar.

Im Abschnitt 2.4.1.2 werden die Ergebnisse aktueller Studien bezüglich der intraoperativen Liquorrhoe präsentiert. Verglichen mit den meisten dieser Studien wurde in der vorliegenden Arbeit ein besseres Ergebnis erzielt (55, 58, 59, 65, 66, 69, 70). Chen et al. (68) und Cheng et al. (67) beschrieben niedrigere Raten (11.8% und 17.4%) an intraoperativen Liquorrhoeen.

Alle Studien, die zwischen der endoskopischen und mikroskopischen Operationstechnik verglichen haben, sprachen für eine Überlegenheit der Mikroskopie bezüglich des Auftretens einer intraoperativen Liquorrhoe (55, 58, 59, 67, 68, 70). Das Einführen eines starren Endoskops in enge Räume könnte eine wichtige Rolle dabei spielen. Eine andere mögliche Ursache wäre der Versuch einer aggressiveren Entfernung des Adenoms infolge einer besseren Visualisierung des Operationsgebiets durch das Endoskop.

- Postoperative Liquorrhoe

In der vorliegenden Arbeit stellt die postoperative Liquorrhoe die häufigste postoperative Komplikation dar und trat bei 4.6% auf.

Im Abschnitt 2.4.1.2 werden die Ergebnisse aktueller Studien bezüglich der postoperativen Liquorrhoe präsentiert. In der größten Zahl der Studien liegt die Rate an postoperativer Liquorrhoe zwischen 2.3% und 5% (56, 61, 66-70, 72, 73). Ein vergleichbares Ergebnis konnte auch in der vorliegenden Arbeit erzielt werden.

Mit 0% hatten Kikuchi et al. (59) die niedrigste Rate, die sich durch das Studiendesign erklären lässt. Die kleine Fallzahl (n=21) und der Ausschluss von hohen Knosp-Graden könnte zu einer niedrigeren Komplikationsrate beitragen. Berker et al. (74) beschrieben mit 1.6% auch eine niedrige Rate an postoperativer Liquorrhoe. In dieser Studie wurden alle Operationen (n=624) von einem einzigen Operateur durchgeführt. Die Erfahrung des Operateurs könnte eine sehr wichtige Rolle bei dem Outcome und der Komplikationsrate spielen.

Im Gegensatz zur intraoperativen Liquorrhoe ergab der Vergleich zwischen Endoskopie und Mikroskopie bezüglich der postoperativen Liquorrhoe keinen statistisch signifikanten Unterschied (55, 58, 59, 67, 68). Die Maßnahmen bei einer intraoperativen Liquorrhoe sind von der endoskopischen und mikroskopischen Operationstechnik unabhängig und könnten bei der Verhinderung einer postoperativen Liquorrhoe von größerer Relevanz sein. Zu diesen Maßnahmen gehören u.a. verschiedene Techniken zur Rekonstruktion des Sellabodens und die Anlage einer lumbalen Liquordrainage.

### **5.1.3 Hyp-/Anosmie**

In der vorliegenden Arbeit liegt die Rate an postoperativ neu aufgetretenen Hyposmien und Anosmien bei 2.3%.

Die Hyposmie wird in wenigen Studien in der Auswertung erfasst. Im Abschnitt 2.4.1.3 werden die Ergebnisse dreier Studien bezüglich der Hyp-/Anosmie präsentiert. Die Rate an Hyposmien variiert stark zwischen den Studien. Berker et al. (74) hatten die größte Population und beschrieben eine Rate an Hyposmien von 0.6%. Starke et al. (70) beschrieben in ihrer Studie die subjektive Veränderung von Geschmacks- und Geruchssinn, ohne weiter dazwischen zu unterscheiden. Sie gaben eine Rate von 25.7% an. Die Studie von Kiraz et al. (75) hatte die Bestimmung

der sinunasalen Komplikationen als Hauptziel und gab trotz der kleinen Fallzahl (n=32) detaillierte Ergebnisse der Untersuchungen an, die von einem HNO-Arzt durchgeführt wurden. In dieser Studie trat eine Hyposmie bei 34.4% und eine Anosmie bei 3,1% auf. In der vorliegenden Arbeit wurde die Rate an subjektiven Hyposmien angegeben. Diese wurde mittels Sniffin' Sticks erfasst. Eine Untersuchung von HNO-Ärzten wurde bei einem Teil des Kollektivs durchgeführt. In der Auswertung wurde zwischen Hyposmie und Anosmie nicht unterschieden.

Bezüglich der Rate von Hyposmien sprechen die Studien von Starke et al. (70) und Kiraz et al. (75) für die Überlegenheit der Mikroskopie im Vergleich zur Endoskopie. Dies lässt sich eventuell über das nicht gesetzte Trauma durch das Endoskop erklären. Außerdem wird auf Grund der niedrigeren Rate an intraoperativen Liquorrhoen in der mikroskopischen Operationstechnik seltener eine Rekonstruktion des Sellabodens durchgeführt. Eine solche Rekonstruktion kann den Geruchssinn deutlich beeinflussen (80, 81).

Bezüglich der Anosmie beschrieben Kiraz et al. (75) einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen beiden Operationstechniken.

## 5.2 Endokrinologische Aspekte

### 5.2.1 Remissionsrate

In der vorliegenden Arbeit liegt die allgemeine Remissionsrate hormonaktiver Adenome bei 73.7%. Außerdem wurde eine Remission in 75.9% der somatotropen Adenome, in 73.7% der kortikotropen Adenome, in 66.6% der Prolaktinome und in 100% der gonadotropen Adenome erreicht.

In dem Abschnitt 2.4.2.1 werden die Ergebnisse aktueller Studien bezüglich der Remissionsrate präsentiert. In den meisten Studien wurde eine allgemeine Remissionsrate zwischen 60% und 84% beschrieben (56, 57, 66, 67, 69, 76). Für somatotrope Adenome lag die Remissionsrate zwischen 65.8% und 71.3% (56, 61, 68, 70, 76), für kortikotrope Adenome zwischen 71.4% und 84% (56, 61, 65, 71, 77, 78). Vergleichbare Ergebnisse konnten auch in der vorliegenden Arbeit erzielt werden. Die Remissionsraten der Prolaktinome variierten zwischen den Studien stark. Marić et al. (76) gaben eine Rate von 90.2% an, während die Rate von Qu et al. (73) bei 42.5% lag. Gonadotrope und thyreotrope Adenome sind relativ selten, weshalb aussagekräftige Studien in der Literatur bezüglich der Remissionsraten schwer zu finden sind.

Die Remissionsrate kann durch das Studiendesign und die Auswahl der Klientel beeinflusst werden. Die Nachbeobachtungszeit könnte dabei großen Einfluss haben. Marić et al. (76) beschrieben eine Remissionsrate für Prolaktinome von 90.2% bei einer Nachbeobachtungszeit von 7 Tagen, während Qu et al. (73) eine Remissionsrate von 42.5% bei einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 45 Monaten angaben. Der Anteil an Makroadenomen kann auch die Remissionsrate stark beeinflussen. Hansasuta et al. (69) beschrieben eine Remissionsrate von 40.8% bei einem Anteil an Makroadenomen von 95.9%, während sie bei Johnston et al. (78) 82.2% bei einem Anteil an Makroadenomen von 26.8% betrug. Andere Einflussfaktoren, die für eine niedrige Remissionsrate verantwortlich sein können, sind die Invasion des Sinus cavernosus (v.a. bei somatotropen Adenomen) und die präoperativ negative MR-Bildgebung (v.a. bei kortikotropen Adenomen) (66).

In den Studien, die ein Vergleich zwischen Endoskopie und Mikroskopie bezüglich der allgemeinen Remissionsrate anstellten, war der Unterschied zwischen beiden Operationstechniken statistisch nicht signifikant (57, 67, 68, 70, 71, 77). Bei Makroadenomen wurde eine Überlegenheit der Endoskopie bezüglich der Remissionsrate in mehreren Studien festgestellt (57, 67, 68, 71).

### **5.2.2 Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens**

In der vorliegenden Arbeit wurde postoperativ eine neu aufgetretene Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens bei 20.5% festgestellt.

Im Abschnitt 2.4.2.2 werden die Ergebnisse aktueller Studien bezüglich der postoperativ neu aufgetretenen Insuffizienz des HVL präsentiert. Diese Ergebnisse variieren stark untereinander (1.9% bis 19.4%) und sind zum Teil deutlich geringer als das Ergebnis der vorliegenden Arbeit (63-65, 68, 70-72, 74, 76). Dieser große Unterschied liegt u.a. wahrscheinlich an der uneinheitlichen Berechnungsmethode. In der vorliegenden Arbeit wurde eine postoperativ neu aufgetretene Insuffizienz als solche berechnet, wenn präoperativ keine Insuffizienz vorlag. Der oben beschriebene prozentuale Anteil (20.5%) wurde demnach lediglich auf die Anzahl der Fälle mit präoperativ intakter Funktion des HVL bezogen, während in den meisten Arbeiten das Ergebnis auf die gesamte Population bezogen wurde (64, 65, 70, 72, 74, 76). Ein weiterer möglicher Grund für den großen Unterschied ist vermutlich der Schwerpunkt der Studie. Manche Studien konzentrierten sich auf die Komplikationen des operativen Verfahrens und könnten auf die aufwendige und detaillierte endokrinologische Untersuchung einzelner Achsen des HVL verzichten (64, 72, 74). In der vorliegenden Arbeit wurden die Fälle, denen präoperativ wie postoperativ keine komplette endokrinologische Untersuchung zugekommen ist, aus der Auswertung im Abschnitt 4.3.3 (Funktion des Hypophysenvorderlappens) ausgeschlossen.

Die Metaanalysen von Ammirati et al (63), Broersen et al. (71) und Chen et al. (68) und die retrospektive Studie von Starke et al. (70) verglichen zwischen der

Endoskopie und Mikroskopie bezüglich der postoperativ neu aufgetretenen Insuffizienzen des HVL und konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Operationstechniken feststellen.

### **5.2.3 Insuffizienz des Hypophysenhinterlappens (Diabetes insipidus)**

In der vorliegenden Arbeit liegt postoperativ die Rate an transientem Diabetes insipidus bei 16.1% und die Rate an permanentem Diabetes insipidus bei 0.9%.

Im Abschnitt 2.4.2.2 werden die Ergebnisse aktueller Studien bezüglich der Häufigkeit von postoperativem Diabetes insipidus präsentiert.

Die Rate von transientem Diabetes insipidus variiert stark zwischen den Studien und liegt zwischen 2.6% in der Studie von Gondim et al. (56) und 23.8% in der Studie von Jain et al. (58). Der große Unterschied könnte auf zwei mögliche Ursachen zurückgeführt werden. Auf der einen Seite spielt das Leitsymptom Polyurie eine wichtige Rolle. Eine Polyurie kann postoperativ außer bei einem Diabetes insipidus auch als physiologische Reaktion des Körpers auf intravenöse Flüssigkeitszufuhr auftreten. Zur Unterscheidung sollte eine Bestimmung des spezifischen Gewichts des Urins erfolgen, das bei einem Diabetes insipidus erniedrigt wäre. Auf der anderen Seite könnte die Natur der Entstehung des transienten Diabetes insipidus von Relevanz sein. Dies tritt als eine Reaktion des Hypophysenhinterlappens infolge intraoperativer Manipulation auf und bildet sich im Verlauf wieder zurück (1).

In den meisten Studien liegt die Rate an permanentem Diabetes insipidus zwischen 0% und 4% (56-58, 63, 67-69, 71, 73, 74, 76, 79). Im Vergleich zu diesen Studien wurde ein sehr gutes Ergebnis in der vorliegenden Arbeit erzielt. Im Gegensatz zu transientem Diabetes insipidus entsteht die permanente Variante durch Zerstörung von großen Anteilen des ADH-sezernierenden Hypophysenhinterlappens (1).

Der Vergleich zwischen der endoskopischen und mikroskopischen Operationstechnik ergab unterschiedliche Ergebnisse. In fünf Studien wurde bezüglich der Häufigkeit von postoperativem Diabetes insipidus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Endoskopie und Mikroskopie entdeckt (58, 63, 67, 68, 70). In der Metaanalyse von Goudakos et al. (57) wurde eine Überlegenheit der Endoskopie beschrieben. Broersen et al. (71) fanden heraus, dass nach Endoskopie ein transienter Diabetes insipidus, während nach Mikroskopie ein permanenter Diabetes insipidus seltener vorkam.

### **5.3 Ophthalmologische Aspekte**

Die ophthalmologischen Aspekte, die in den aktuellen Studien präsentiert werden, werden meistens als allgemeine visuelle Symptome zusammengefasst. Die detaillierte Entwicklung des Visus oder des Gesichtsfelds werden in wenigen Studien beschrieben und in den seltensten Fällen wird ein Vergleich zwischen der endoskopischen und mikroskopischen Operationstechnik bezüglich dieser Symptome angestellt.

#### **5.3.1 Visus**

In der vorliegenden Arbeit hat sich eine präoperativ bestehende Visusminderung in 61.9% der Fälle postoperativ gebessert, während bei 0.6% postoperativ eine Verschlechterung von präoperativ normalem Visus auftrat.

Im Abschnitt 2.4.3.1 werden die Ergebnisse aktueller Studien bezüglich der postoperativen Entwicklung des Visus präsentiert. Die Metaanalyse von Muskens et al. (60) hatte die aussagekräftigsten Ergebnisse im Vergleich zu den anderen Studien. Auf der einen Seite lag der Schwerpunkt dieser Metaanalyse beim visuellen Outcome, auf der anderen Seite hatte sie mit 2992 Fälle die größte Population.

Muskens et al. (60) beschrieben eine Verbesserung von präoperativ bestehender Visusminderung bei 67.5%. Ein vergleichbares Ergebnis konnte auch in der vorliegenden Arbeit erzielt werden, wobei die Anzahl der Fälle mit präoperativer Visusminderung (n=21) im Vergleich zu der Metanalyse sehr klein ist. Bessere Ergebnisse wurden in den Studien von Hansasuta et al. (69) und Paluzzi et al. (61) angegeben und lagen bei 89.8% und 80.2%.

Die Rate an postoperativ neu aufgetretener Visusminderung liegt in den aktuellen Studien zwischen 0.7% und 4.5% (60, 61, 63, 69). Auch in der vorliegenden Arbeit kam diese Komplikation selten vor und lag bei 0.6%. Somit wäre die Visusminderung als relativ seltene postoperative Komplikation zu bewerten.

Ein direkter Vergleich zwischen der Endoskopie und Mikroskopie wurde nur in der Metaanalyse von Ammirati et al. (63) bezüglich der Rate an postoperativ neu

aufgetretener Visusminderung angestellt. Ein signifikanter Unterschied konnte zwischen beiden Operationstechniken nicht entdeckt werden.

### **5.3.2 Gesichtsfelddefekte**

In der vorliegenden Arbeit hat sich ein präoperativ bestehender Gesichtsfelddefekt in 72.5% der Fälle postoperativ gebessert.

Im Abschnitt 2.4.3.2 werden die Ergebnisse aktueller Studien bezüglich der postoperativen Entwicklung des Gesichtsfeldes präsentiert. Muskens et al. (60) beschrieben eine postoperative Verbesserung der Gesichtsfelddefekte bei 80.8% der Fälle. Ein vergleichbares Ergebnis konnte auch in der vorliegenden Arbeit erzielt werden. Höhere Ergebnisse wurden in den Studien von Hansasuta et al. (69) und Cheng et al. (67) angegeben und betragen 88.3% und 100%, wobei die Anzahl der Fälle mit präoperativem Gesichtsfelddefekt in der Studie von Cheng et al. sehr klein ist (n=7).

Cheng et al. (67) verglichen in ihrer Studie zwischen der Endoskopie und Mikroskopie bezüglich der Verbesserung präoperativer Gesichtsfelddefekte. Ein signifikanter Unterschied konnte zwischen beiden Operationstechniken nicht entdeckt werden.

#### **5.4 Kritische Betrachtung**

Diese Dissertation stellt eine retrospektive Studie dar, die den Outcome nach endoskopischer transsphenoidaler Resektion der Hypophysenadenome auswertet und mit den Ergebnissen aktueller Studien bezüglich der endoskopischen und mikroskopischen Operationstechnik vergleicht.

Die Daten wurden aus der elektronischen Datenbank SAP der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz erhoben. Dazu gehören u.a. Arztbriefe, Operationsberichte und Befunde der verschiedenen Diagnostik. Außerdem stammen viele Daten und v.a. die endokrinologische Diagnostik aus Berichten der niedergelassenen Ärzte. Die Variation dieser Quellen und deren Erfasser führt zu uneinheitlicher und manchmal lückenhafter Beschreibung und Auswertung der verschiedenen Variablen, was deren Interpretation erschwert.

Die Nachbeobachtungszeit wurde auf mindestens 12 Monaten festgelegt und die endgültigen Ergebnisse dem letzten Bericht entnommen. Somit wurden die Ereignisse, die danach auftraten, nicht mehr in der Arbeit erfasst. Dazu könnten Rezidive, transiente Komplikationen sowie Entwicklungen der hypophysären oder visuellen Funktionen gehören.

Die Arbeit umfasst eine relativ große Population mit 219 Operationen an 218 Patienten. Nichtsdestotrotz fehlt zum Teil präoperative Diagnostik, postoperative Diagnostik oder die Wiedervorstellung der Patienten. Dies führt zur Aufteilung der Population in Subgruppen mit manchmal kleinen Fallzahlen, die für einzelne Variablen eine eingeschränkte Aussagekräftigkeit aufweisen.

In der Ergebnisdiskussion wurden die Resultate der vorliegenden Arbeit mit denen aktueller Studien verglichen. Die Einschlusskriterien, die Studiendesigns sowie die Populationen dieser Studien sind nicht identisch. Außerdem enthält die vorliegende Arbeit keine Daten über die mikroskopische Operationstechnik, weshalb auf Daten und Ergebnisse anderer Studien zurückgegriffen werden musste. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist unter diesen Bedingungen nicht uneingeschränkt möglich.

Optimal wäre zum Vergleich der endoskopischen und mikroskopischen Operationstechnik ein prospektives, randomisiertes Studiendesign. Diese Studie sollte eine große Fallzahl enthalten und über eine lange Nachbeobachtungszeit verfügen. Die endokrinologische und ophthalmologische Diagnostik sollten präoperativ und postoperativ vollständig, zu bestimmten Zeitpunkten und mit validierten Methoden durchgeführt werden. Die Operationen sollten von einem einzigen erfahrenen Operateur oder von einem erfahrenen chirurgischen Team durchgeführt werden, die eine hohe Qualität sowohl für die Endoskopie als auch für die Mikroskopie gewährleisten können.

Erwähnenswert ist, dass die Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit zusammen mit Ergebnissen aus anderen Arbeiten (Dissertationsarbeiten von -, - und -) publiziert werden. Diese Publikation wird eine detaillierte Analyse einer großen Anzahl an Variablen über 14 Jahre und 524 Operationen an 497 Patienten umfassen. Ein Abstract ist im *Anhang* zu finden.

## 6 Zusammenfassung

Die endoskopische transsphenoidale Resektion der Hypophysenadenome hat in den letzten Jahrzehnten eine bemerkenswerte Entwicklung erfahren und ersetzt allmählich den ehemaligen Goldstandard, das mikroskopische transsphenoidale Verfahren. Bei vergleichbar guten Ergebnissen wird die Endoskopie als weniger stressig und invasiv angesehen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse des chirurgischen, endokrinologischen und visuellen Outcomes nach einer endoskopischen transsphenoidalen Resektion von Hypophysenadenomen an der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz und der Vergleich mit den Ergebnissen aktueller Studien bezüglich der endoskopischen und mikroskopischen Verfahren.

Die Daten wurden retrospektiv aus der elektronischen Datenbank SAP und den Akten der Neurochirurgischen Klinik gesammelt. Die Daten stammen aus 219 Operationen an 218 Patienten, die zwischen Ende 2011 und Ende 2017 endoskopisch transsphenoidal operiert wurden, eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten hatten und bei denen die Diagnose eines Hypophysenvorderlappenadenoms histopathologisch gesichert wurde. Die Analyse umfasste allgemeine, chirurgische, endokrinologische und ophthalmologische Aspekte.

Zu den allgemeinen Aspekten gehören die präoperativen Symptome sowie die Eigenschaften der Adenome. Die häufigsten Symptome waren Sehstörung (30.3%), Kopfschmerzen (16.5%) und Akromegalie (13.3%). Makroadenome kamen bei 82.1% vor, während Mikroadenome bei 14.2% und Giantadenome bei 3.7% entdeckt wurden. Die häufigste Lage war mit 40.4% die intra- und supraselläre Lage. Immunhistochemisch lagen die Nullzelladenome mit 45.0% an erster Stelle. Die Rate an Invasion des Sinus cavernosus betrug 16.1%.

Zu den chirurgischen Aspekten zählen u.a. die Dauer der Operationen, die Resektionsrate sowie die intra- und postoperativen Komplikationen. Die

durchschnittliche Dauer der Operationen betrug 1 Stunde und 55 Minuten. Eine komplette Resektion konnte bei 68.8% erzielt werden, während ein Tumorrest bei 28.5% festgestellt wurde. Die Rezidivrate lag bei 2.7%. Intraoperativ trat eine Liquorrhoe bei 24.8% und eine venöse Blutung bei 23.4% auf. Eine arterielle Blutung waren zu keiner Zeit zu beobachten. Die häufigsten postoperativen Komplikationen waren Liquorrhoe (4.6%), Epistaxis (3.7%) und Hyp-/Anosmie (2.3%).

Endokrinologisch wurden die Hormonaktivität, die Remissionsrate sowie die Funktion des Hypophysenvorder- und -hinterlappens eingeschlossen. Hormonaktive Adenome kamen bei 28% vor. Die produzierten Hormone gestalteten sich wie folgt: GH bei 50.8%, ACTH bei 32.8%, Prolaktin bei 9.8%, LH/FSH bei 3.3% und GH + Prolaktin bei 3.3%. Die allgemeine Remissionsrate betrug 73.7%. Im Abschnitt 4.3.3 wird die Entwicklung der Funktion von Hypophysenvorderlappen ausführlich analysiert. Postoperativ trat ein transients Diabetes insipidus bei 16.1% und ein permanenter Diabetes insipidus bei 0.9% auf.

Zu den visuellen Aspekten gehören u.a. der Visus und das Gesichtsfeld. Eine allgemeine Verbesserung der visuellen Symptome trat bei 68.0% auf. Eine präoperative Visusminderung besserte sich in 61.9% der Fälle, präoperative Gesichtsfelddefekte wiederum in 72.5% der Fälle.

Die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit und in den aktuellen Studien besagen, dass die endoskopische transsphenoidale Operationstechnik mindestens so sicher und effektiv ist wie die der mikroskopischen. Eine gewisse Überlegenheit der Endoskopie gegenüber der Mikroskopie wurde in aktuellen Studien v.a. bei Makroadenomen, suprasellärer Lage der Adenome sowie bei Invasion des Sinus cavernosus beschrieben.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Jockenhövel F, Petersenn S. Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse. 2. ed. Bremen: UNI-MED SCIENCE; 2011.
2. Hacke W, Poeck K. Neurologie. Berlin: Springer; 2016.
3. 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.
4. Klingmüller D, Saller B, Quabbe H-J. Diagnostik von Hypophysenadenomen. *Dtsch Arztebl International*. 2001;98(46):A-3053.
5. Maldaner N, Serra C, Tschopp O, Schmid C, Bozinov O, Regli L. [Modern Management of Pituitary Adenomas - Current State of Diagnosis, Treatment and Follow-Up]. *Praxis*. 2018;107(15):825-35.
6. Mehta GU, Lonser RR. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro Oncol*. 2017;19(6):762-73.
7. Cohen-Gadol AA, Liu JK, Laws ER, Jr. Cushing's first case of transsphenoidal surgery: the launch of the pituitary surgery era. *Journal of neurosurgery*. 2005;103(3):570-4.
8. 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.
9. Liu JK, Cohen-Gadol AA, Laws ER, Jr., Cole CD, Kan P, Couldwell WT. Harvey Cushing and Oskar Hirsch: early forefathers of modern transsphenoidal surgery. *Journal of neurosurgery*. 2005;103(6):1096-104.
10. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws ER, Jr., Couldwell WT. The history and evolution of transsphenoidal surgery. *Journal of neurosurgery*. 2001;95(6):1083-96.
11. Schmidt RF, Choudhry OJ, Takkellapati R, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Hermann Schloffer and the origin of transsphenoidal pituitary surgery. *Neurosurgical focus*. 2012;33(2):E5.
12. Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis O, Solari D, Esposito F, Colao A. Endoscopic pituitary surgery. *Pituitary*. 2008;11(4):385-90.
13. Ilahi S, Ilahi TB. *Anatomy, Adenohypophysis (Pars Anterior, Anterior Pituitary)*. StatPearls. Treasure Island (FL)2018.
14. Gray H, Lewis WH. *Anatomy of the Human Body*. 20 ed: Lea & Febiger; 1918.
15. ElSayed SA, Bhimji SS. *Physiology, Endocrine, Pituitary Gland*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
StatPearls Publishing LLC.; 2018.
16. Karavitaki N. Prevalence and incidence of pituitary adenomas. *Annales d'endocrinologie*. 2012;73(2):79-80.
17. Leng L, Zhang Y. Etiology of Pituitary Tumors: A Case Control Study. *Turk Neurosurg*. 2016;26(2):195-9.
18. Shimon I, Melmed S. Genetic basis of endocrine disease: pituitary tumor pathogenesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(6):1675-81.
19. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *European journal of endocrinology*. 2006;154(5):753-8.
20. *The American Journal of Pathology*. 1936. p. 205.

21. Kontogeorgos G. Classification and pathology of pituitary tumors. *Endocrine*. 2005;28(1):27-35.
22. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer*. 2004;101(3):613-9.
23. Inoshita N, Nishioka H. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments. *Brain tumor pathology*. 2018;35(2):51-6.
24. Nishioka H, Inoshita N. New WHO classification of pituitary adenomas (4th edition): assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors. *Brain tumor pathology*. 2018;35(2):57-61.
25. 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.
26. Ogawa Y, Sato K, Matsumoto Y, Tominaga T. Evaluation of Fine Feeding System and Angioarchitecture of Giant Pituitary Adenoma--Implications for Establishment of Surgical Strategy. *World neurosurgery*. 2016;85:244-51.
27. 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.
28. Wang S, Lin S, Wei L, Zhao L, Huang Y. Analysis of operative efficacy for giant pituitary adenoma. *BMC surgery*. 2014;14:59.
29. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(12):4769-75.
30. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(4):894-904.
31. Serhal D, Weil RJ, Hamrahian AH. Evaluation and management of pituitary incidentalomas. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2008;75(11):793-801.
32. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21(2):111-8.
33. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *Jama*. 2017;317(5):516-24.
34. Capatina C, Wass JA. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Acromegaly. *The Journal of endocrinology*. 2015;226(2):T141-60.
35. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical endocrinology*. 2006;65(2):265-73.
36. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocrine reviews*. 2015;36(4):385-486.
37. Astaf'eva LI, Kadashev BA, Shishkina LV, Kalinin PL, Fomichev DV, Kutin MA, et al. [Clinical and morphological characteristics, diagnostic criteria, and outcomes of surgical treatment of TSH-secreting pituitary adenomas]. *Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N N Burdenko*. 2016;80(6):24-35.
38. Tjornstrand A, Nystrom HF. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *European journal of endocrinology*. 2017;177(4):R183-r97.
39. 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.

40. Ambrosi B, Bassetti M, Ferrario R, Medri G, Giannattasio G, Faglia G. Precocious puberty in a boy with a PRL-, LH- and FSH-secreting pituitary tumour: hormonal and immunocytochemical studies. *Acta endocrinologica*. 1990;122(5):569-76.
41. Duskova J, Marek J, Povysil C. [Multihormonal and multifunctional hypophyseal adenoma and the acromegaly syndrome]. *Casopis lekaru ceskych*. 2000;139(14):445-8.
42. Heitz PU. Multihormonal pituitary adenomas. *Hormone research*. 1979;10(1):1-13.
43. Zoli M, Milanese L, Bonfatti R, Sturiale C, Pasquini E, Frank G, et al. Cavernous sinus invasion by pituitary adenomas: role of endoscopic endonasal surgery. *Journal of neurosurgical sciences*. 2016;60(4):485-94.
44. Cottier JP, Destrieux C, Brunereau L, Bertrand P, Moreau L, Jan M, et al. Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. *Radiology*. 2000;215(2):463-9.
45. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993;33(4):610-7; discussion 7-8.
46. Micko AS, Wohrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *Journal of neurosurgery*. 2015;122(4):803-11.
47. Case courtesy of Dr Elnur Mehdi, Radiopaedia.org, rID: 29524
48. Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, Amadio J, Nose V, Laws ER, Jr. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. *Journal of neurosurgery*. 2011;114(2):336-44.
49. Petersenn S, Quabbe H-J, Schöfl C, Stalla GK, Werder Kv, Buchfelder M. Sinnvolle Hypophysenstimulationstests. *Dtsch Arztebl International*. 2010;107(25):437-43.
50. Petersenn S, Lüdecke DK, Fahlbusch R, Renner U, Buchfelder M, Wowra B, et al. Therapie von Hypophysentumoren. *Dtsch Arztebl International*. 2006;103(8):A-474.
51. Gounden V, Jialal I. Hypopituitarism (Panhypopituitarism). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

StatPearls Publishing LLC.; 2018.

52. Kindel S. Universitätsmedizin Mainz.
53. Cappabianca P, Cavallo LM, Solari D, Stagno V, Esposito F, de Angelis M. Endoscopic endonasal surgery for pituitary adenomas. *World neurosurgery*. 2014;82(6 Suppl):S3-11.
54. Charalampaki P, Ayyad A, Kockro RA, Perneczky A. Surgical complications after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2009;16(6):786-9.
55. Dallapiazza R, Bond AE, Grober Y, Louis RG, Payne SC, Oldfield EH, et al. Retrospective analysis of a concurrent series of microscopic versus endoscopic transsphenoidal surgeries for Knosp Grades 0-2 nonfunctioning pituitary macroadenomas at a single institution. *Journal of neurosurgery*. 2014;121(3):511-7.
56. 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.
57. 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.
58. Jain V, Chaturvedi A, Pandia MP, Bithal PK. Perioperative Course of Transsphenoidal Pituitary Surgery through Endoscopic versus Microscopic Approach: Interim Concerns for Neurosurgical Anesthesiology. *Journal of neurosciences in rural practice*. 2018;9(3):336-43.

59. Kikuchi R, Toda M, Tomita T, Ogawa K, Yoshida K. Surgical Outcome of Endoscopic Endonasal Surgery for Non-Functional Pituitary Adenoma by a Team of Neurosurgeons and Otolaryngologists. *Turk Neurosurg.* 2017;27(1):1-7.
60. Muskens IS, Zamanipour Najafabadi AH, Briceno V, Lamba N, Senders JT, van Furth WR, et al. Visual outcomes after endoscopic endonasal pituitary adenoma resection: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2017;20(5):539-52.
61. Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Stefko S, Challinor S, Snyderman CH, Gardner PA. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: a series of 555 patients. *Pituitary.* 2014;17(4):307-19.
62. Prajapati HP, Jain SK, Sinha VD. Endoscopic versus Microscopic Pituitary Adenoma Surgery: An Institutional Experience. *Asian journal of neurosurgery.* 2018;13(2):217-21.
63. 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.
64. 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.
65. Starke RM, Reames DL, Chen CJ, Laws ER, Jane JA, Jr. Endoscopic transsphenoidal surgery for cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission. *Neurosurgery.* 2013;72(2):240-7; discussion 7.
66. Hofstetter CP, Shin BJ, Mubita L, Huang C, Anand VK, Boockvar JA, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas. *Neurosurgical focus.* 2011;30(4):E10.
67. Cheng RX, Tian HL, Gao WW, Li ZQ. A comparison between endoscopic trans-sphenoidal surgery and traditional trans-sphenoidal microsurgery for functioning pituitary adenomas. *J Int Med Res.* 2011;39(5):1985-93.
68. Chen CJ, Ironside N, Pomeranec IJ, Chivukula S, Buell TJ, Ding D, et al. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications. *Acta neurochirurgica.* 2017;159(11):2193-207.
69. Hansasuta A, Pokanan S, Punyawai P, Mahattanakul W. Evolution of Technique in Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenoma: A Single Institution Experience from 220 Procedures. *Cureus.* 2018;10(1):e2010.
70. Starke RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA, Jr. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2013;98(8):3190-8.
71. Broersen LHA, Biermasz NR, van Furth WR, de Vries F, Versteegen MJT, Dekkers OM, et al. Endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2018;21(5):524-34.
72. 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.
73. Qu X, Wang M, Wang G, Han T, Mou C, Han L, et al. Surgical outcomes and prognostic factors of transsphenoidal surgery for prolactinoma in men: a single-center experience with 87 consecutive cases. *European journal of endocrinology.* 2011;164(4):499-504.
74. Berker M, Hazer DB, Yucel T, Gurlek A, Cila A, Aldur M, et al. Complications of endoscopic surgery of the pituitary adenomas: analysis of 570 patients and review of the literature. *Pituitary.* 2012;15(3):288-300.

75. Kiraz M, Gunaldi O, Tanriverdi O, Erdim I, Postalci LS, Tugcu B, et al. Comparison of Sinonasal Complications of Microscopic and Endoscopic Approaches for Transsphenoidal Hypophyseal Surgery: Prospective Study. *Turk Neurosurg.* 2018;28(6):915-22.
76. Maric A, Kruljac I, Cerina V, Pecina HI, Sulentic P, Vrkljan M. Endocrinological outcomes of pure endoscopic transsphenoidal surgery: a Croatian Referral Pituitary Center experience. *Croat Med J.* 2012;53(3):224-33.
77. Qiao N. Outcome of endoscopic vs microsurgical transsphenoidal resection for Cushing's disease. *Endocrine connections.* 2018;7(1):R26-r37.
78. Johnston PC, Kennedy L, Hamrahian AH, Sandouk Z, Bena J, Hatipoglu B, et al. Surgical outcomes in patients with Cushing's disease: the Cleveland clinic experience. *Pituitary.* 2017;20(4):430-40.
79. Jang JH, Kim KH, Lee YM, Kim JS, Kim YZ. Surgical Results of Pure Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for 331 Pituitary Adenomas: A 15-Year Experience from a Single Institution. *World neurosurgery.* 2016;96:545-55.
80. Tam S, Duggal N, Rotenberg BW. Olfactory outcomes following endoscopic pituitary surgery with or without septal flap reconstruction: a randomized controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(1):62-5.
81. Rotenberg B, Tam S, Ryu WH, Duggal N. Microscopic versus endoscopic pituitary surgery: a systematic review. *The Laryngoscope.* 2010;120(7):1292-7.

## 8 Anhang

### 8.1 Abstract

#### **Endoscopic transnasal transsphenoidal pituitary surgery – a 14-year experience**

**Objective:** Over the last century pituitary adenoma surgery has undergone a remarkable evolution in surgical technique, approaches and technological adjuncts. In our department the endoscopic approach was introduced as routine in 2004. In this retrospective study we review our experiences with fully endoscopic pituitary surgery of the last 14 years.

**Methods:** Between 2004 and 2017, 597 patients were treated via mono- or binostril transsphenoidal approaches. 79 patients were excluded from evaluation because of other histology than a pituitary adenoma, further 21 patients were operated before 2008 via microscopic transsphenoidal approach. The efficacy and safety of 524 surgeries in 497 patients were evaluated. Mean age was 56 years (range 15–91). 70 patients (14,1%) underwent previous surgery.

**Results:** In our series 82 patients (16,4%) had a micro-, 403 (81,1%) a macro- and 12 (2,4%) a giantadenoma. Intrasellar tumor extension was present in 26,64%, intra- and suprasellar in 49,3%, intra- and parasellar in 5,76%, intra-, supra- and parasellar in 14,51%, infrasellar in 0,39% and other tumor extension in 3,73%. Complete endoscopic tumor resection was achieved in 77,6%. The most frequent intraoperative complication was CSF-leak in 21%, uncommon complications were venous bleeding with blood transfusion (5 procedures) and subarachnoid

hemorrhage (1 case). Hyposmia and anosmia occurred in 7,3%, permanent Diabetes insipidus in 1,6%. Among 212 patients with preoperative ophthalmological symptoms the investigation revealed unspecific visual field deficits in 39%, bitemporal hemianopia in 25%, visual deterioration in 22,6%, double vision in 21,1% and ptosis in 5,7%. In the postoperative course visual field deficits improved in 74%, 26% were unchanged. Endocrinological parameters with detailed stimulation tests were evaluated in 463 cases. 68,3% had non-functioning adenomas, hormone-secreting tumors were observed in 31,6%. In this group control of hormone excess was achieved postoperatively in 74%. 49% of 463 cases had a normal function of the pituitary gland before surgery, 39% revealed partial insufficiency and 6% panhypopituitarism. Long term follow-up showed a normal function in 47,5%, partial dysfunction in 38% and panhypopituitarism in 6,9%.

**Conclusion:** The endoscopic transnasal technique is safe and effective and results in a very satisfactory patient outcome.

# Danksagung



02/2017 – 03/2017 Famulatur Hals-Nasen-Ohrenheilkunde an der  
Universitätsmedizin Mainz

## **Akademische Laufbahn**

04/2018 – heute Dissertationsschrift: „Chirurgischer, endokrinologischer und visueller Outcome nach endoskopischer transsphenoidaler Entfernung von Hypophysenvorderlappenadenomen“

Unter der Leitung von -,

Neurochirurgische Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz

10/2014 – 11/2020 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Mündliches Staatsexamen 11/2020, Note: 2,0

Schriftliches Staatsexamen 10/2019, Note: 2,0

Physikum 09/2016, Note: 2,5

05/2019 Veröffentlichung eines Abstracts mit dem Titel: „Endoskopische transnasale transsphenoidale Hypophysenchirurgie – Erfahrungen der letzten 14 Jahre“ in der 70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

10/2013 – 09/2014 Deutschkurs der B2- und C1-Niveau am internationalen Studien- und Sprachenkolleg (ISSK) in Mainz

DSH-Prüfung 07/2014, Note: C2-Niveau (schriftlich 88%, mündlich 90%)

04/2013 – 09/2013 Deutschkurse des B1-Niveaus bei Forum DaF/ DaZ Mainz e.V.

01/2013 – 04/2013 Deutschkurse in Syrien und Vorbereitung für die Anreise nach Deutschland

09/2011 – 12/2012 Studium der Humanmedizin an der Universität Aleppo

(Abgebrochen wegen des Krieges in Syrien)

07/2011 Abitur in Syrien, Note: 235/240 (Anerkennung in Deutschland 1,0)

## **Fremdsprachenkenntnisse**

Arabisch (Muttersprache)

Englisch (Verhandlungssicher)

## **Sonstiges**

IT-Kenntnisse: Microsoft Office, SPSS, Endnote