



Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Jörg-Christian Tonn

Ergebnisse der transsphenoidalen Chirurgie von hormoninaktiven Hypophysenadenomen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wiebke Steege
aus
Bremen
2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Eberhard Uhl
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Rainer Glaß
Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung: 04.07.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Anatomie der Hypophyse	1
1.2 Physiologie der Hypophyse	3
1.2.1 Hormone des Hypophysenvorderlappens	4
1.2.2 Hormone des Hypophysenhinterlappens	5
1.3 Hypophysenadenome	5
1.3.1 Hormonaktive Hypophysenadenome	5
1.3.1.1 Prolaktinome	6
1.3.1.2 Wachstumshormon produzierende Adenome	6
1.3.1.3 ACTH-produzierende Hormone	7
1.3.1.4 Seltene hormonaktive Tumore	7
1.3.2 Hormoninaktive Hypophysenadenome	7
1.4 Klinische Symptomatik	8
1.4.1 Sehstörungen	8
1.5 Diagnostik	10
1.5.1 Radiologische Diagnostik	10
1.6 Therapie der hormoninaktiven Hypophysenadenome	10
1.6.1 Medikamentöse Therapie	11
1.6.2 Strahlentherapie	11
1.6.3 Chirurgische Therapie	11
1.6.3.1 Transnasal transsphenoidal Zugang	11
1.6.3.2 Transkranialer Zugang	13
1.7 Fragestellung der Arbeit	14
2 Patienten und Methoden	15
2.1 Datenerhebung	15
2.2 Patientendaten	15
2.3 Symptome	15
2.3.1 Ophthalmologischer Status	16
2.3.2 Hormonanalyse	16
2.4 Bildgebung	16
2.5 Begleiterkrankungen	17
2.6 Operationsdaten	17
2.7 Komplikationen	18
2.8 Statistische Auswertung	18
3 Ergebnisse	19
3.1 Demographische Daten	19

3.1.1	Begleiterkrankungen präoperativ	20
3.1.2	Symptome	21
3.1.3	Dauer der Symptome	21
3.1.4	Präoperative Sehstörungen	22
3.1.5	Präoperativer Hormonstatus	24
3.1.6	Medikamente präoperativ	26
3.1.7	Tumogröße präoperativ	27
3.1.8	Tumorlokalisierung	27
3.1.9	Tumogröße und Sehstörung	28
3.2	Nachbeobachtungszeit	29
3.3	Operation	30
3.3.1	Operationsindikationen	30
3.3.2	Einstufung nach ASA-Klassifikation	30
3.3.3	Operativer Zugang	31
3.3.4	Operativer Verlauf	31
3.3.5	Tumorresektion	32
3.4	Histologischer Befund	32
3.5	Stationärer Aufenthalt	33
3.6	Komplikationen	34
3.6.1	Störung des Wasser- und Salzhaushaltes	34
3.6.2	Anderweitige Komplikationen	34
3.7	Sehstörung postoperativ	34
3.8	Hormonstatus	36
3.8.1	Hormonstatus unmittelbar postoperativ	36
3.8.2	Hormonstatus postoperativ nach 6 Wochen	38
3.9	Bildgebung nach 3 Monaten	40
4.	Diskussion	42
4.1	Studiendesign	42
4.2	Patientenpopulation	42
4.3	Anamnesedauer	43
4.4	Tumogröße und Tumorlokalisierung	44
4.5	Symptome	45
4.5.1	Prä- und postoperative ophthalmologische Befunde	45
4.5.2	Prä- und postoperative Hormonstörungen	48
4.6	Operation und Komplikationen	50
4.7	Resttumor	53
4.8	Histologischer Befund	53
5.	Zusammenfassung	56
6.	Literaturverzeichnis	58

7.	Abkürzungsverzeichnis	70
8.	Danksagung	71
9	Lebenslauf	72



Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Jörg-Christian Tonn

Ergebnisse der transsphenoidalen Chirurgie von hormoninaktiven Hypophysenadenomen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wiebke Steege
aus
Bremen
2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Eberhard Uhl
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Rainer Glaß
Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung: 04.07.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Anatomie der Hypophyse	1
1.2 Physiologie der Hypophyse	3
1.2.1 Hormone des Hypophysenvorderlappens	4
1.2.2 Hormone des Hypophysenhinterlappens	5
1.3 Hypophysenadenome	5
1.3.1 Hormonaktive Hypophysenadenome	5
1.3.1.1 Prolaktinome	6
1.3.1.2 Wachstumshormon produzierende Adenome	6
1.3.1.3 ACTH-produzierende Hormone	7
1.3.1.4 Seltene hormonaktive Tumore	7
1.3.2 Hormoninaktive Hypophysenadenome	7
1.4 Klinische Symptomatik	8
1.4.1 Sehstörungen	8
1.5 Diagnostik	10
1.5.1 Radiologische Diagnostik	10
1.6 Therapie der hormoninaktiven Hypophysenadenome	10
1.6.1 Medikamentöse Therapie	11
1.6.2 Strahlentherapie	11
1.6.3 Chirurgische Therapie	11
1.6.3.1 Transnasal transsphenoidal Zugang	11
1.6.3.2 Transkranieller Zugang	13
1.7 Fragestellung der Arbeit	14
2 Patienten und Methoden	15
2.1 Datenerhebung	15
2.2 Patientendaten	15
2.3 Symptome	15
2.3.1 Ophthalmologischer Status	16
2.3.2 Hormonanalyse	16
2.4 Bildgebung	16
2.5 Begleiterkrankungen	17
2.6 Operationsdaten	17
2.7 Komplikationen	18
2.8 Statistische Auswertung	18
3 Ergebnisse	19
3.1 Demographische Daten	19

3.1.1	Begleiterkrankungen präoperativ	20
3.1.2	Symptome	21
3.1.3	Dauer der Symptome	21
3.1.4	Präoperative Sehstörungen	22
3.1.5	Präoperativer Hormonstatus	24
3.1.6	Medikamente präoperativ	26
3.1.7	Tumorgröße präoperativ	27
3.1.8	Tumorlokalisierung	27
3.1.9	Tumorgröße und Sehstörung	28
3.2	Nachbeobachtungszeit	29
3.3	Operation	30
3.3.1	Operationsindikationen	30
3.3.2	Einstufung nach ASA-Klassifikation	30
3.3.3	Operativer Zugang	31
3.3.4	Operativer Verlauf	31
3.3.5	Tumorresektion	32
3.4	Histologischer Befund	32
3.5	Stationärer Aufenthalt	33
3.6	Komplikationen	34
3.6.1	Störung des Wasser- und Salzhaushaltes	34
3.6.2	Anderweitige Komplikationen	34
3.7	Sehstörung postoperativ	34
3.8	Hormonstatus	36
3.8.1	Hormonstatus unmittelbar postoperativ	36
3.8.2	Hormonstatus postoperativ nach 6 Wochen	38
3.9	Bildgebung nach 3 Monaten	40
4.	Diskussion	42
4.1	Studiendesign	42
4.2	Patientenpopulation	42
4.3	Anamnesedauer	43
4.4	Tumorgröße und Tumorlokalisierung	44
4.5	Symptome	45
4.5.1	Prä- und postoperative ophthalmologische Befunde	45
4.5.2	Prä- und postoperative Hormonstörungen	48
4.6	Operation und Komplikationen	50
4.7	Resttumor	53
4.8	Histologischer Befund	53
5.	Zusammenfassung	56
6.	Literaturverzeichnis	58

7.	Abkürzungsverzeichnis	70
8.	Danksagung	71
9	Lebenslauf	72

1 Einleitung

Hypophysenadenome machen ca. 10-15% aller intrakraniellen Tumore aus. Es handelt sich überwiegend um benigne Tumore des Hypophysenvorderlappens, die aber auch infiltrativ in die Umgebung insbesondere den Sinus cavernosus einwachsen können (Schaaf et al. 2004).

Die Inzidenz von Hypophysenadenomen beträgt in Deutschland ca. 30-40 pro einer Million Einwohner und Jahr (Klingmüller et al. 2001), die Prävalenz liegt bei 300/1 000 000 Einwohner. Nachdem in verschiedenen Autopsiestudien in ca. 20% der Fälle kleinste Inzidentalome gefunden wurden, liegt die tatsächliche Anzahl aber wahrscheinlich deutlich höher (Schaaf et al. 2004). Das bevorzugte Erkrankungsalter liegt zwischen dem 25. und 60. Lebensjahr, beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen (Kazner et al. 1988).

Im Wesentlichen unterscheidet man hormoninaktive und hormonaktive Tumore. Bei letzteren kommt es zur überschüssigen Produktion eines Hypophysenhormones. Einer Therapie bedürfen dabei 8-10 Patienten/1 Million Einwohner (Buchfelder 1999).

Die Therapie ist in den meisten Fällen eine operative, wobei man versucht, das Adenom unter Erhalt der normalen Hypophyse möglichst komplett zu entfernen. Dies geschieht in den meisten Fällen auf transnasalem transsphenoidalem Weg, ein operativer Zugang, der erstmals 1906 von dem Wiener HNO-Arzt Schloffer durchgeführt wurde.

In der vorliegenden Arbeit sollen der klinische Verlauf und die Komplikationsrate dieses operativen Verfahrens bei Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen untersucht werden. Um ein möglichst homogenes Patientengut erfassen zu können, wurden Patienten mit anderweitigen Adenomen oder Tumoren, die ebenfalls über diesen Zugang operiert wurden, nicht in die Auswertung eingeschlossen.

1.1 Anatomie der Hypophyse

Die Hypophyse (aus dem Griechischen: hypo - unter, phyesthai - wachsen, entstehen) oder Glandula pituitaria ist eine lebenswichtige endokrine Drüse. Sie produziert Hormone, welche auf andere sekretorische Organe Einfluss nehmen, und kann somit als übergeordnete Zentrale für die endokrinologische Steuerung angesehen werden. Die Hypophyse wiegt ungefähr 500-700 mg, hat die Form einer querstehenden Walze, misst ca. 1,3 cm (transversal) mal 1 cm (sagittal) mal 0,5 cm (vertikal) und liegt in einer vom Keilbein gebildeten knöchernen Höhle, dem sogenannten Türkensattel oder der Sella turcica.

Dieser wird nach vorne und unten durch den knöchernen Sellaboden (Anteile des Os sphenoidale) und den Sinus sphenoidalis begrenzt. Die hintere begrenzende Struktur stellt das Dorsum sellae dar. Oben befindet sich das Diaphragma sellae. Dieses Diaphragma besitzt eine Öffnung für den Durchtritt des Hypophysenstiels. Der Hypophysenstiel verbindet die Hypophyse mit dem Hypothalamus. Umgeben ist die Sella turcica zu dreiviertel ausfüllende Hypophyse vom Sinus cavernosus. Am lateralen Rand des Sinus cavernosus verlaufen der III., IV. und VI. Hirnnerv. Der N. oculomotorius (N. III) liegt in der Nähe des dorsalen Abschnittes der Hypophyse. Das Chiasma opticum liegt ca. 10 mm oberhalb des Dorsum sellae (Goodrich 1987).

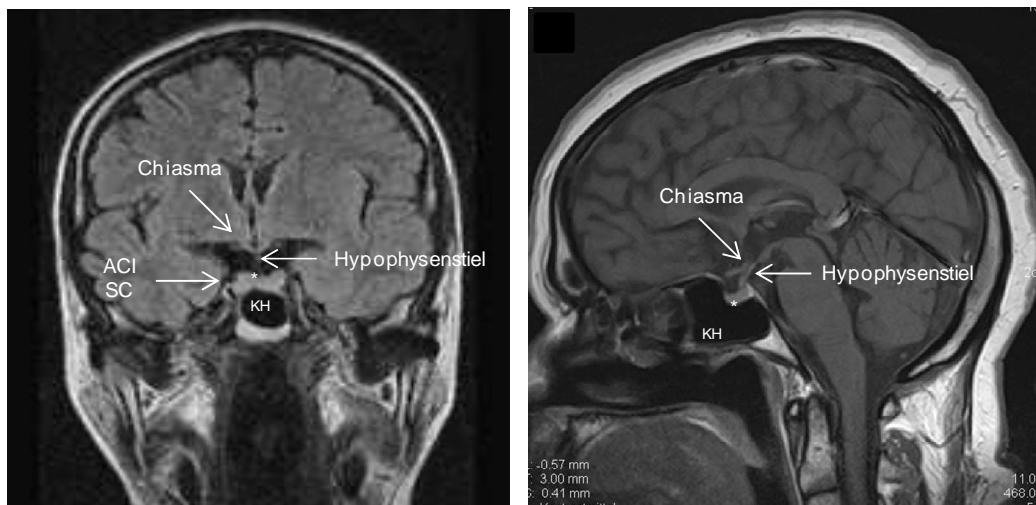


Abb. 1: MRT der Sellaregion koronar (links) und sagittal (rechts). KH=Keilbeinhöhle, ACI= A. carotis interna, SC=Sinus cavernosus, Stern= Hypophyse.

Die arterielle Versorgung erfolgt über die A. hypophysialis anterior, einem Ast der A. carotis interna und der A. hypophysialis posterior, einem Ast des Truncus meningohypophysialis. Das venöse Blut gelangt in den Sinus cavernosus.

Die Hypophyse besteht aus einem Vorderlappen, der Adenohypophyse mit der Pars distalis, einer Pars infundibularis und einer Pars intermedia sowie einem Hinterlappen, der Neurohypophyse. Diese umfasst die Pars nervosa und das Infundibulum.

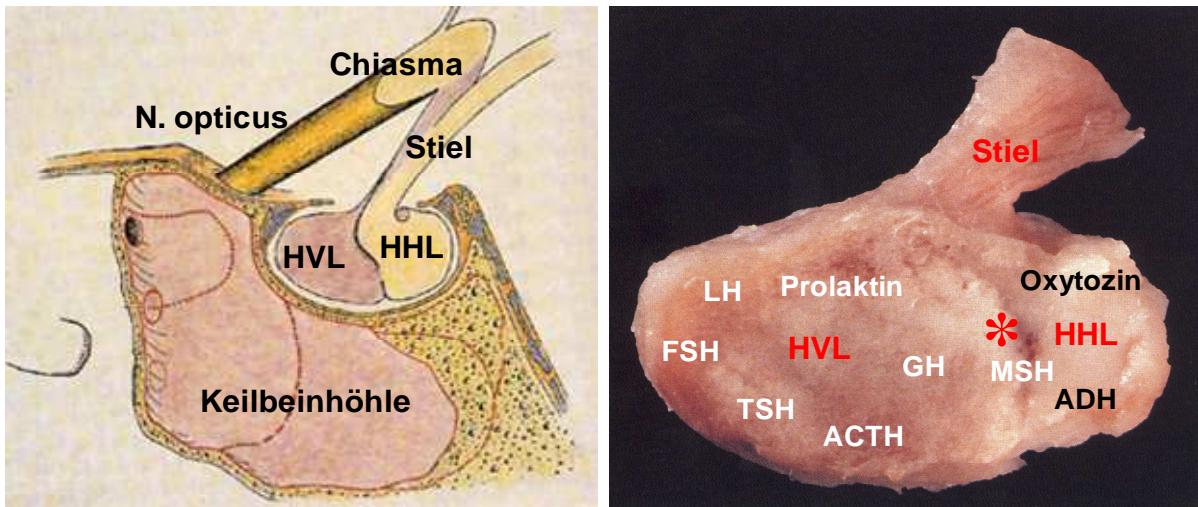


Abb.2: Links: Schematische Darstellung der Sellaregion sagittal (adaptiert nach Lang 1996) Rechts: Präparat der Hypophyse mit den entsprechenden Hormonen. Stern= Pars intermedia. HHL=Hypophysenhinterlappen, HVL=Hypophysenvorderlappen, LH=Luteinisierendes Hormon, FSH=Follikel stimulierendes Hormon, GH=Growth Hormon/Wachstumshormon, TSH=Thyreoidea stimulierendes Hormon, MSH=Melanozyten stimulierendes Hormon, ACTH=adrenokortikotropes Hormon, ADH=antidiuretisches Hormon (adaptiert nach Asa 1997).

Topographisch unterscheidet man einen suprasellären, oberhalb des Diaphragma sellae gelegenen, von einem infrasellären Hypophysenanteil. Der supraselläre Teil umfasst den Hypophysenstiel, welcher sich aus dem Infundibulum der Neurohypophyse und der Pars infundibularis der Adenohypophyse zusammensetzt. Der infraselläre Teil bildet den Drüsenkörper und besteht aus dem Vorder- und Mittellappen der Adenohypophyse sowie dem neurohypophysären Hinterlappen.

1.2 Physiologie der Hypophyse

Die Ausschüttung der Hypophysenhormone wird stimulatorisch oder inhibitorisch durch Hormone des Hypothalamus geregelt. Funktionell werden ein Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen und ein Hypothalamus-Hypophysenhinterlappen-System unterschieden.

Der Hypophysenhinterlappen (HHL) oder die Neurohypophyse bildet selbst keine Hormone. Er speichert Adiuretin (ADH auch als Vasopressin bekannt) und Oxytozin. Diese Hormone werden in den Nuclei supraopticus und paraopticus des Hypothalamus gebildet. Es handelt sich um Nonapeptide mit einer kurzen Halbwertszeit (unter 6 Minuten). Sie erreichen die Neurohypophyse über den Tractus supraoptico-hypophysialis intraneural im Hypophysenstiel. Von dort werden sie dann direkt in das Blut abgegeben. Die Effektorhormone wirken an den Zielzellen ohne den Umweg über eine periphere Drüse. Sie lösen einen direkten Stoffwechseleffekt aus. Die Steuerung der Sekretion der

Hypophysenhinterlappenhormone wird durch nervale Reizungen, Osmorezeptoren und Feedbackmechanismen sichergestellt (Fahlbusch und Hofmann 2004).

Der Hypophysenvorderlappen (HVL) produziert das Wachstumshormon (human growth hormone/HGH), Prolaktin, das Melanozyten stimulierende Hormon MSH, das adrenokortikotrope Hormon (ACTH), das luteinisierende (LH) und das Follikel stimulierende Hormon (FSH) sowie das Thyreoida stimulierende Hormon (TSH). Die Hypophyse ist mit dem Hypothalamus und dessen Neurohormone über ein Portalvenensystem verbunden. Die Hypophyse stellt somit das Verbindungsglied zwischen dem Zentralnervensystem und den peripheren endokrinologischen Zielorganen dar. Sie ist die übergeordnete Drüse des gesamten endokrinen Systems, deren Hormone Stoffwechsel und Fortpflanzung direkt und indirekt über die peripheren Drüsen steuern.

Die Regulation der HVL-Hormone unterliegt einem Regelkreissystem. Die Regulation erfolgt durch eine negative Rückkopplung (negatives Feedback) über das auf hypophysär-hypothalamischer Ebene frei zirkulierende Hormon. Zusätzlich wirken innere Rhythmen wie z.B. zirkadiane Tagesrhythmen auf den Regulationsmechanismus. Der Hypothalamus ist in der Lage über spezielle Rezeptoren Körperfunktionen wie den Wasserhaushalt, die Körpertemperatur, Kreislauffunktionen, den Verdauungstrakt, die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme oder die Entwicklung von Emotionen, wie Wut und Aggression zu überwachen, zu steuern und zu kontrollieren.

1.2.1 Hormone des Hypophysenvorderlappens

Das thyreotrope Hormon (TSH) regt die Schilddrüse zur Freisetzung von Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) an. Diese Hormone wiederum haben Auswirkungen auf den gesamten Stoffwechsel, steigern unter anderem den Grundumsatz und fördern Wachstum und Entwicklung.

Das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) regt die Zona fasciculata der Nebenniere zur Ausschüttung von Kortisol an. Die Freisetzung unterliegt einem Tag-/Nachtrhythmus mit einem Maximum am frühen Morgen. Kortisol hebt unter anderem die Blutglukosekonzentration an, steigert die Sympathikuswirkung, hemmt die Entzündungs- und Immunreaktion, steigert die Erythropoese und vermindert die Bildung von Granulozyten.

Das luteinisierende Hormon (LH) wirkt auf die Gonaden. Bei der Frau wird die Follikelreifung und die Bildung des Corpus luteum unterstützt. Beim männlichen Geschlecht werden die Spermienreifung sowie die Abgabe von Testosteron aus den Leydig-Zwischenzellen des Hodens gefördert.

Das Follikelstimulierende Hormon (FSH) wirkt ebenfalls auf die Gonaden. Im weiblichen Organismus regt es die Bildung von Östrogen und die Reifung der Eizellen in den Ovarien an. Im männlichen Organismus wird durch FSH die Spermienproduktion gefördert.

Prolaktin regt das Wachstum der Brustdrüsen an und fördert die Laktation. Stimuliert wird die Ausschüttung durch das Saugen des Kindes an der Brustwarze. Durch die Hemmung von LH und FSH kommt es zu einem anovulatorischen Zyklus während der Stillphase.

Das Melanozyten stimulierende Hormon (MSH) beeinflusst die Pigmentierung der Haut, indem es auf die Melanozyten in der Haut wirkt.

1.2.2 Hormone des Hypophysenhinterlappens

Das Hormon der Neurohypophyse Vasopressin/Adiuretin (ADH) wirkt in hohen Dosen hyperton durch Kontraktion von Kapillaren und Arteriolen. Wichtig ist die antidiuretische Wirkung, wodurch die Rückresorption von Wasser durch die Niere gesteuert wird. ADH ist das einzige Hormon, das durch Steigerung der Durchlässigkeit des distalen Nephrons eine renale Reabsorption von freiem Wasser zulässt.

Das neurohypophysäre Hormon Oxytocin bewirkt die Milchejektion, d.h. es fördert ein aktives Auspressen aus den Alveolen und Milchgängen der Brustdrüse. Außerdem führt es zu Uteruskontraktionen. Bei der Geburt wird unter dem Einfluss von Oxytocin das Austreiben des Fötus gefördert (Greenspan FS et al 1997; Faber et al. 1995).

1.3 Hypophysenadenome

1.3.1 Hormonaktive Hypophysenadenome

Dazu gehören laktotrope, somatotrope, adrenokortikotrope, gonadotrope und thyreotrope Adenome. Das häufigste sezernierende Adenom ist das Prolaktinom mit über 50% aller Adenome. Etwa 10% der Hypophysenadenome sind GH-produzierende (Akromegalie), 5% sind ACTH-produzierende (M. Cushing). Seltener finden sich FSH/LH produzierende Adenome (Jockenhövel et al. 2010).

Adenom	Prävalenz pro 100.000 Einwohner	Inzidenz pro 100.000 Einwohner	Anteil an Adenomen
Prolaktinom	30-50	2-5	55%
hormoninaktiv	6-10	1	30%
Akromegalie	5-7	<1	8%
M. Cushing	1-3	<1	5%
Thyreotropinom	1	<1	1%
Gonadotropinom	1	<1	1%
Alle Adenome	40-70	6-8	100%

Tab. 1: Häufigkeit von Hypophysenadenomen (nach Jockenhövel et al. 2010).

1.3.1.1 Prolaktinome

Bei Prolaktin produzierenden Adenomen kommt es bei Frauen häufig zu einer Galaktorrhoe (bei ca. 50% der Frauen) und/oder einer sekundären Amenorrhoe, bei Männern vor allem zur Minderung der Potenz. Primär behandelt man diese Adenome medikamentös mit Dopaminagonisten, was zu einer Abnahme der Prolaktinsekretion und in den meisten Fällen auch zu einer Verkleinerung des Tumors führt. Nur in seltenen Fällen wird primär eine operative Therapie in Erwägung gezogen (Schaaf et al. 2004).

1.3.1.2 Wachstumshormon produzierende Adenome

Wachstumshormon produzierende Adenome führen bei Heranwachsenden zum Riesenwuchs, bei Erwachsenen zum Krankheitsbild der Akromegalie, das gekennzeichnet ist durch ein Wachstum der Akren, Schwellung der Weichteile, Hyperhidrose, Makroglossie, Prognathie, retroorbitalen Druckschmerz und auch durch das Karpaltunnelsyndrom. Gefährlich wird bei diesen Adenomen die anabolische, diabetogene und lipolytische Auswirkung des Wachstumshormones. Des Weiteren lassen sich durch Kardiomegalie respiratorische und kardiologische Fehlfunktionen erkennen. Die Glukosetoleranz ist pathologisch. Ebenfalls wird eine gehäufte maligne Entartung von Darmpolypen beschrieben. Die allgemeine Lebenserwartung dieser Patienten ist verkürzt. Die Behandlung kann operativ aber auch medikamentös mit Somatostatinanalogen oder Rezeptorblockern des Wachstumshormons erfolgen.

1.3.1.3 ACTH-produzierende Adenome

ACTH-produzierende Hypophysenadenome führen zum sogenannten M. Cushing. Patienten mit dieser Erkrankung leiden unter einem erhöhten Kortisolspiegel, der zur Gewichtszunahme, Stammfettsucht, Büffelnacken, Akne, Striae rubrae, Hyperlipidämie, Hirsutismus, Osteoporose, Hypertonus, Diabetes mellitus, Störungen der Sexualfunktion und schweren Depressionen führen kann (Schaaf 2004). Bei einem geringen Anteil der Patienten von ca. 20% ist ein ACTH unabhängiges Cushing Syndrom mit einem Nebennierenadenom oder Karzinom verbunden (Long 1989). Therapie der Wahl ist eine operative Entfernung.

1.3.1.4 Seltene hormonaktive Tumore

Beschrieben werden TSH-produzierende Adenome oft nach mehreren Strumektomien, welche durch eine erhöhte TSH Basalkonzentration gekennzeichnet sind. Gonadotropin produzierende Adenome werden meist erst immunhistochemisch durch den Nachweis von FSH und LH nachgewiesen. Therapie der Wahl ist die Operation.

1.3.2 Hormoninaktive Hypophysenadenome

Ca. 30 % aller Hypophysenadenome sind hormoninaktiv (Jockenhövel 2002). Diese werden überwiegend als Makroadenome diagnostiziert und befinden sich im Hypophysenvorderlappen. Die Wachstumscharakteristik beschränkt sich zunächst auf eine intraselläre Expansion und einer Aufweitung der Sella turcica, wobei die normale Hypophyse in den Randbereich verdrängt und verformt wird. Dann kommt es je nach Tumorwachstum zu einer extrasellären Ausbreitung, die bis nach suprasellär erfolgen kann und dadurch eine Chiasmakompression auslöst. Bei parasellärem Wachstum kann es zu einer Kompression und Invasion des Sinus cavernosus mit Bedrängung der optomotorischen Hirnnerven kommen (Buchfelder 1999). Große Adenome können bis zum Foramen Monroi wachsen und einen Verschlusshydrozephalus verursachen. Zum Teil finden sich Einblutungen oder zystische Komponenten. Ein expansives Wachstum lässt sich oft bei Tumorrezidiven erkennen. Selten findet sich eine Aussaat über den Liquorraum.

Endokrinologische Symptome sind die klinischen Anzeichen einer Hypophyseninsuffizienz durch einen partiellen oder totalen Ausfall der Hypophysenvorderlappenfunktion. Der Hypophysenhinterlappen ist selten betroffen. Oft werden die Symptome wie Sehstörungen von den Patienten erst spät wahrgenommen oder gar nicht bemerkt.

Differentialdiagnostisch muss bei hormoninaktiven sellären Raumforderungen an Meningome, Kraniopharyngeome, Astrozytome, maligne Tumoren wie das primäre Germinom, Sarkom, Chordom, Hypophysenkarzinome, Metastasen ausgehend von Lungenkarzinomen oder Mammakarzinomen, Zysten wie die Rathke Zyste, Arachnoidalzysten, Dermoidzysten, an eine Hypophysitis lymphozytären oder granulomatösen Ursprungs oder an ein Aneurysma der A. carotis interna gedacht werden. Eine sichere Abgrenzung ist durch eine präoperative Kernspintomographie möglich. Eine generelle Vergrößerung der Hypophyse findet sich zudem physiologischerweise in der Schwangerschaft sowie bei schwerer primärer Hypothyreose (Fajfr et al. 2002).

1.4 Klinische Symptomatik

Da bei diesen Adenomen kein Hormon produziert wird, werden sie oft spät erkannt. Dies meist nicht aufgrund der dann auftretenden Hypophyseninsuffizienz sondern aufgrund einer progradienten Sehstörung. Durch Verdrängung der normalen Hypophyse kommt es zu einer verminderten Ausschüttung der normalen Hypophysenvorderlappenhormone. Abhängig vom Ausfall des jeweiligen Hormones kommt es z.B. zu Kälteintoleranz, kühler, schuppiger Haut, Bradykardie, Depression oder Obstipationsneigung (Ausfall der thyreotropen Achse), wachsartiger Hautblässe, verminderter Belastbarkeit/Leistungsfähigkeit, Hypotonie und Übelkeit durch sekundäre Nebenniereninsuffizienz (Ausfall der kortikotropen Achse), sekundäre Amenorrhoe, Libidoverlust, Impotenz und Ausfall der Sekundärbehaarung durch Ausfall der gonadotropen Achse. Ein Ausfall der somatotropen Achse verursacht Minderwuchs im Kindes und Jugendalter, reduzierte Muskelmasse sowie Fettstoffwechselstörungen beim Erwachsenen. Polyurie und Polydipsie durch eine Hypophysenhinterlappeninsuffizienz sind extrem selten (Beuschlein 2000).

1.4.1 Sehstörungen

Hormoninaktive Adenome manifestieren sich häufig durch Sehstörungen ausgelöst durch die Kompression des Chiasma opticum und/oder der optomotorischen Hirnnerven im Bereich des Sinus cavernosus. Zu den beschriebenen Sehstörungen gehören Gesichtsfeldausfälle, Visusminderung, Doppelbilder, Schleier-/Nebelsehen sowie bei länger bestehender Kompression die Optikusatrophie.

Die Entwicklung der Gesichtsfeldausfälle verläuft langsam und wird von den Patienten oft erst sehr spät wahrgenommen. Eine Verschlechterung wird meist erst bei Dunkelheit oder körperlicher Belastung bemerkt. Seltener wird ein Defizit des Farbsehens angegeben.

Patienten, die an einem Chiasmasyndrom leiden, suchen den Augenarzt oft mit unspezifischen Symptomen wie z.B. ein- oder beidseitiges Verschwommensehen, Lesestörungen, Kopfschmerzen oder Doppelbildern auf. Ein akuter Sehverlust tritt meist nur dann auf, wenn es zu Einblutungen in den Tumor kommt.

Überwiegend besteht eine bitemporale Hemianopsie mit dem Vollbild der vertikalen Trennungslinie durch den Fixationspunkt oder mit Aussparung der Makula. Die bitemporale Hemianopsie ist ein fortgeschrittenes Stadium der Gesichtsfeldveränderung.

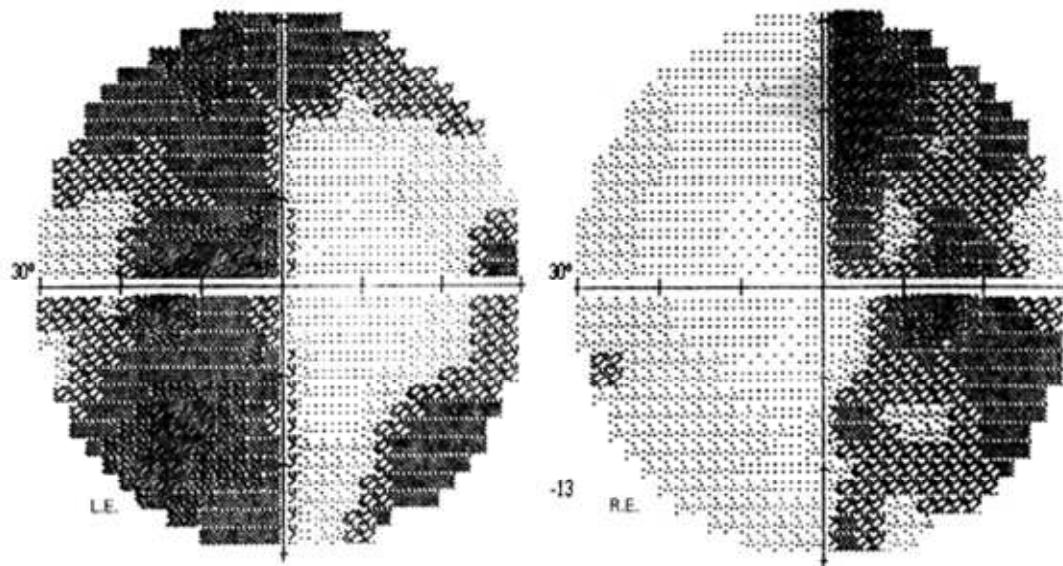


Abb. 3: Präoperative Gesichtsfelduntersuchung eines Patienten mit großem hormoninaktivem Hypophysenadenom und Chiasmakompression. Nachweis einer klassischen bitemporalen Hemianopsie.

Veränderungen am Augenhintergrund werden durch eine Optikusatrophie begründet. Gelegentlich kommt es sogar zu einer weißen atrophischen Papille. Die Atrophie ist meist bilateral. Stauungspapillen finden sich eher selten. Supraselläres Wachstum, welches ein Chiasmasyndrom zur Folge hat, ist häufiger als das paraselläre Wachstum, welches oftmals ein Sinus-cavernosus Syndrom auslöst. Ebenfalls kann eine Augenmuskelparese ein Symptom eines Adenoms sein. Durch die Läsion der okulosympathischen Fasern im Sinus cavernosus können das Horner-Syndrom oder Doppelbilder entstehen. Seltener wird ein Schaukel- oder See-saw-Nystagmus diagnostiziert.

1.5 Diagnostik

Grundsätzlich sollten zunächst eine Anamnese sowie eine klinische Untersuchung erfolgen. Das klinische Erscheinungsbild sowie Libidoverlust, Amenorrhoe usw. ergeben Hinweise auf eine mögliche Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Wichtig ist auch die Angabe von Sehstörungen im Sinne von Scheuklappenphänomen, Veränderung der Farbwahrnehmung, Verschwommensehen oder Visusverlust.

Im zweiten Schritt sollte das Hinzuziehen eines Spezialisten aus dem Fachgebiet der Endokrinologie sowie Ophthalmologie und eine entsprechende Bildgebung (MRT) erfolgen. In einer umfangreichen Überprüfung der Hypophysenfunktion sollte zwischen einem hormonaktiven und hormoninaktiven Adenom differenziert werden. Liegt der Verdacht auf ein hormoninaktives Adenom vor, reicht ein endokrinologisches Minimalprogramm aus (Schaaf et al. 2004). Ein Prolaktinom muss aber ausgeschlossen werden, da hier eine primär medikamentöse Behandlung in Betracht kommt.

Bei der ophthalmologischen Diagnostik muss neben der Visusprüfung eine Gesichtsfelduntersuchung sowie eine Überprüfung der Okulomotorik durchgeführt werden.

1.5.1 Radiologische Diagnostik

Die optimale Diagnostik stellt die dünnschichtige Magnetresonanztomografie der Sellaregion dar, da diese eine vollständige symmetrische und artefaktfreie Abbildung der Sella und der suprasellären Zisterne mit koronaren, sagittalen und axialen Schichten ermöglicht. Im MRT werden Informationen über Tumogröße, Ausdehnung und Charakteristik wie zystische oder hämorrhagische Veränderungen gewonnen. Die besten Aussagen über die Anatomie liefern die T1 gewichteten Aufnahmen mit und ohne Kontrastmittel, da das Infundibulum, das Chiasma sowie auch die anderen Strukturen optimal abgebildet werden (Kazner et al. 1988, Klingmüller et al. 2001, Fahlbusch und Hofmann 2004).

1.6 Therapie der hormoninaktiven Hypophysenadenome

Grundsätzlich gibt es drei Möglichkeiten zur Behandlung der hormoninaktiven Hypophysenadenome: die medikamentöse Behandlung, die Strahlentherapie und die Operation.

1.6.1 Medikamentöse Therapie

Die operative Therapie ist die Therapie der Wahl bei hormoninaktiven Hypophysenadenomen. Eine effektive medikamentöse Therapie zur Reduktion der Tumormasse gibt es nicht. Es wird aber in einigen Fällen eine Größenabnahme unter der Einnahme von Dopaminagonisten oder Somatostatinanalogen beobachtet. Hinsichtlich der partiellen oder auch kompletten Hypophyseninsuffizienz richtet sich die Substitutionstherapie nach dem Ausmaß und der Art der Hormonausfälle. Wichtig sind insbesondere die kortikotrope sowie die thyreotrope Achse. Die Substitution sollte bereits präoperativ erfolgen und muss gegebenenfalls postoperativ fortgeführt werden. Die Dosis muss individuell je nach Stresssituationen und körperlicher Belastung angepasst werden. Die gonadotrope Achse wird beim Mann mit Testosteron und bei der Frau mit Östrogenen ersetzt. Desmopressin wird bei einem Ausfall des Hypophysenhinterlappens und dem Mangel an ADH eingesetzt. Die Dosierung richtet sich im Alltag nach der Trinkmenge und der Urinausscheidung.

1.6.2 Strahlentherapie

Indikationen zur Strahlentherapie bestehen in der Primärbehandlung bei hormoninaktiven Adenomen, welche aus internistischen Gründen operativ oder medikamentös nicht behandelt werden können, bei progradienten Tumorresten oder bei nach mehrfacher Voroperation wieder auftretenden Adenomrezidiven. Vor allem wenn Tumorreste im Bereich des Sinus cavernosus oder im Bereich der Orbitaspitze nachweisbar sind, sollte früh über eine strahlentherapeutische Behandlung nachgedacht werden. Es stehen verschiedene Behandlungskonzepte zur Verfügung: Die perkutane konventionelle Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von ca. 45 Gy. Es wird in einem Zeitraum von ca. 5 bis 6 Wochen bestrahlt. Die einmalige Radiochirurgie mit dem Gamma-Knife oder dem Linearbeschleuniger oder die stereotaktische fraktionierte Radiotherapie mit dem Linearbeschleuniger.

1.6.3 Chirurgische Therapie

1.6.3.1 Transnasal transsphenoidaler Zugang

Die Therapie der Wahl bei hormoninaktiven Adenomen stellt die chirurgische Resektion dar. Der Österreicher Hermann Schloffer (1868-1937) führte 1906 in Innsbruck als erster eine erfolgreiche transsphenoidale Resektion eines Hypophysentumors unter Lokalanästhesie mit Kokain durch. Dieser transsphenoidale Zugang wurde von Harvey Cushing modifiziert und ist auch heutzutage noch der am häufigsten verwendete Zugang zur Hypophyse. 90 bis

95% aller Adenome können transsphenoidal entfernt werden, wobei die tumorfreie Hypophyse geschont werden kann. Die Operation wird entweder mit dem Mikroskop, mit dem Mikroskop endoskopisch assistiert oder rein endoskopisch durchgeführt. Über einen sublabialen, transseptalen oder paraseptalen Zugang wird die Vorderwand der Keilbeinhöhle erreicht und dann eröffnet, um den Sellaboden darzustellen. Der knöcherne Sellaboden wird eröffnet, die Dura und anschließend die Tumorkapsel inzidiert. Das Adenom wird dann mit Kürettten mobilisiert und abgetragen oder bei weicher Konsistenz auch abgesaugt. Der Verschluss der Sella hängt von der Ausdehnung der Eröffnung ab und ob es während der Operation zum Liquorfluss gekommen ist. Hierfür finden Mukosalappen, autologe oder heterologe Faszien sowie Klebevliese Verwendung. Eine zusätzliche Fettplombe ist nicht obligatorisch. Am Ende der Operation kann zur besseren Blutstillung der Nasenschleimhäute eine Tamponade eingelegt werden.

Komplikationen sind selten. Auftreten können Infektionen (Meningitis, intrakranieller Abszess, Sinusitis), eine Verschlechterung der Hypophysenfunktion (HVL-Insuffizienz, HHL-Insuffizienz), eine Sehverschlechterung (Läsion der Sehnerven oder des Chiasma opticum, sekundär auch durch Ischämie oder Hämatombildung) oder eine Liquorfistel. Selten sind eine Verletzung der A. carotis interna, eine Carotis-Sinus cavernosus-Fistel oder Störungen der Augenmuskelnerven im Verlauf des Sinus cavernosus. Im Bereich der Nase kann es zu einer Septumperforation, Bildung einer Mukozele der Keilbeinhöhle oder postoperativ zu einer Epistaxis kommen. Riechstörungen und Veränderungen der Nasenatmung werden ebenfalls berichtet.

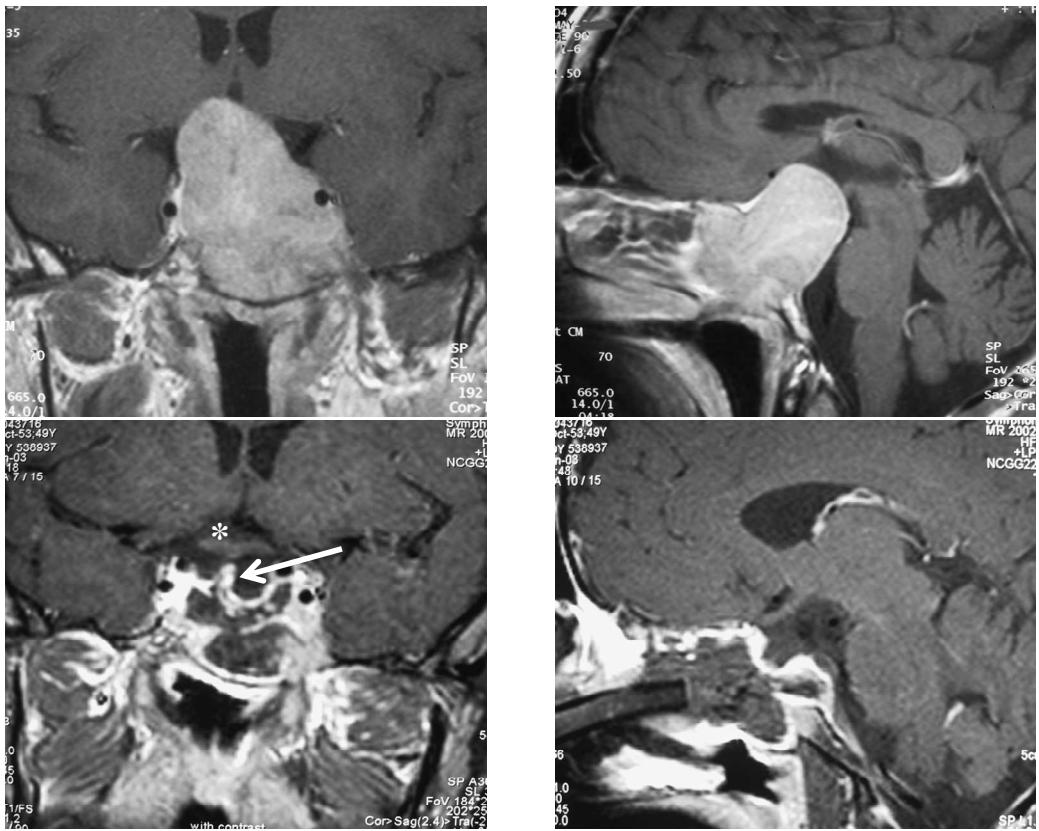


Abb.4: Koronares (links) und sagittales (rechts) MRT der Sellaregion mit Kontrastmittel vor (obere Reihe) und nach transsphenoidaler Resektion eines hormoninaktiven Hypophysenadenoms. Nach der Resektion ist das Chiasma opticum (Stern) und der Hypophysenstiel (Pfeil) wieder erkennbar.

1.6.3.2 Transkraeeller Zugang

Bei großen asymmetrischen nach suprasellär wachsenden Adenomen oder primär extrasellär wachsenden Tumoren wird der transkraeelle Zugangsweg bevorzugt. Je nach Tumolage und Ausdehnung wählt man eine pterionale, frontale oder subfrontale Trepanation. Entscheidet man sich für den pterionalen Zugang, befindet sich der Patient mit rekliniertem Kopf in Rückenlage. Der Knochendeckel wird entfernt, die Dura sowie die basalen Zisternen eröffnet und der Liquor abgelassen. Bei großen Tumoren erfolgt die Eröffnung der Fissura Sylvii. Die A. carotis interna, das Chiasma opticum und die Nn. optici werden aufgesucht und dargestellt. Der Tumor wird dann zunächst intrakapsulär verkleinert, um umliegende Strukturen zu entlasten und das Risiko von Verletzungen bei der Präparation zu minimieren. Zuletzt erfolgt die Mobilisation und Präparation der Tumorkapsel und das Aufsuchen des Hypophysenstiels. Die wesentlichen Komplikationen entsprechen denen des transsphenoidalen Zuganges, wobei die Komplikationsrate etwas höher liegt, was aber auch auf die komplexeren Tumore zurückgeführt werden kann.

1.7 Fragestellung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es auf Grundlage einer retrospektiven Analyse, einen Überblick über das klinische Ergebnis der in einem definierten Zeitraum in der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München/Großhadern durchgeführten transsphenoidalen operativen Behandlungen von hormoninaktiven Hypophysenadenomen zu geben.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

Welche Symptome bestanden vor der Operation?

Welche Hormonstörungen bestanden vor der Operation und wie wurden sie im Verlauf durch die Operation beeinflusst?

Wie oft litten die Patienten präoperativ unter einer Sehstörung und wie häufig konnten diese durch die Operation verbessert werden?

Bestand ein Zusammenhang zwischen Tumorgröße, Lokalisation und Symptomen?

Welche operationsbedingten Komplikationen traten auf?

2 Patienten und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die Operationsdatenbank CODIAG der Neurochirurgischen Klinik wurde anhand folgender Einschlusskriterien analysiert: Diagnose „Hypophysenadenom“, „transsphenoidale Resektion“ und „Zeitpunkt der Operation zwischen dem 01.01.2003 und dem 31.12.2007“. Keine Berücksichtigung fanden Fälle mit transkraziellem Zugang sowie Patienten mit hormonaktiven Hypophysenadenomen. Insgesamt wurden 161 Patienten an einem hormoninaktiven Hypophysenadenom über einen transsphenoidalnen Zugang operiert. Von diesen 161 Patienten wurden 10 Patienten wegen eines Rezidivtumors operiert.

Zur Standardisierung der Datenerfassung wurden mit Hilfe von Microsoft Access 2007 Formulare erstellt, die als digitale Erhebungsbögen dienten. Ziel war es, ausgehend von der präoperativen Situation eine möglichst lückenlose Dokumentation der Operation und des postoperativen Verlaufs zu erreichen. Die Patientendaten und der Operationsverlauf bis zur stationären Entlassung konnten anhand der Krankenakten dokumentiert werden. Die Nachuntersuchungen wurden im Klinikum Großhadern im Rahmen der routinemäßigen Nachkontrollen durchgeführt. Hier sind neben allgemeinen Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht sowie die Begleiterkrankungen, die zur Diagnose führenden Symptome, die Dauer von der Erstdiagnose bis zur Operation und eventuelle medikamentöse Vorbehandlungen aufgenommen worden. Da der genaue Zeitpunkt der Diagnosefindung in vielen Fällen anamnestisch nicht eindeutig eruierbar war, wurde hier das Datum der ersten Bildgebung benutzt.

2.2 Patientendaten

Zunächst wurden die persönlichen Patientendaten wie Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Telefonnummer und das Alter am Tag der Operation festgehalten.

2.3 Symptome

Die Dauer und Art der Symptome, die zur Diagnose geführt hatten, konnten der speziellen Anamnese und dem Untersuchungsbefund entnommen werden. Erfasst wurden unter anderem die Häufigkeit von Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen (unspezifisch, Gesichtsfeldeinschränkungen, Visusstörungen), Leistungsminderung, Antriebsminderung, Depression, Zyklusstörungen, Libidoverlust, Potenzstörungen, Erektionsstörungen, Gedächtnisstörungen,

Demenz, Verlust von Körper-/Schambehaarung, Diabetes insipidus und Gewichtszu- oder -abnahme. Seltene Symptome wurden unter „Sonstige“ zusammengefasst. Dabei wurden anhand der Dauer der Symptomatik zwischen akuten Symptomen (<2 Wochen) subakuten Symptomen (Dauer 2-6 Wochen) und chronischen Symptomen unterschieden (Dauer > 6 Wochen). Erfasst wurde zusätzlich die Dauer von der Diagnosestellung bis zur Erstvorstellung in der Neurochirurgie sowie die Dauer bis zur Operation.

2.3.1 Ophthalmologischer Status

Zur Erfassung des ophthalmologischen Status wurden prä- und unmittelbar postoperativ augenärztliche Befunde evaluiert. Die Untersuchungen fanden noch während des stationären Aufenthaltes statt. Dabei standen die Gesichtsfeldbefunde sowie der Visus im Vordergrund.

2.3.2 Hormonanalyse

Die Patienten wurden prä- und postoperativ ambulant endokrinologisch abgeklärt. Die erste postoperative Kontrolle erfolgte routinemäßig nach ca. sechs bis acht Wochen, weitere Kontrollen abhängig vom Befund meist im Jahresrhythmus. Die Beurteilung der Hormonachsen erfolgte anhand der vorliegenden Hormonwerte unter Berücksichtigung von Labor- und methodenspezifischen Normalwerten und den in der Literatur angegebenen Normbereichen. Lagen postoperativ keine aktuellen Hormonwerte vor und war der Patient dabei ohne Substitutionstherapie beschwerdefrei, wurde von einem normalen Hormonstatus ausgegangen. Genauso wurden Rückschlüsse auf eine Insuffizienz der jeweiligen Achse gezogen, wenn zwar keine exakten Werte aber die Mitteilung über medikamentöse Substitutionen vorlagen. Fehlende postoperative Daten sind damit zu erklären, dass der Hormonstatus bei vielen Patienten auswärts durchgeführt wurde und die Werte somit häufig nicht vorlagen.

2.4 Bildgebung

Alle Patienten erhielten präoperativ ein MRT der Sella. Auch die postoperativen bildgebenden Verlaufskontrollen wurden mit dem MRT durchgeführt. Die erste Kontrolle erfolgte drei Monate nach der Operation. Anhand des präoperativen MRT-Befundes wurden die größte Tumorausdehnung und das Tumorvolumen bestimmt. Letzteres wurde anhand des sagittalen, koronaren und axialen Durchmessers mit der Formel

$$\sqrt[3]{\text{Tumor}} = \text{Höhe} \times \text{Breite} \times \text{Länge}$$

bestimmt. Die Adenome wurden entsprechend der Tumorgröße in Mikro- (0 bis 1 cm), Makro- (1 bis 4 cm) und Gigantadenome (über 4 cm) eingeteilt. Nach der Lokalisation erfolgte eine Differenzierung in rein intraselläre, intra- und supraselläre, den Sinus cavernosus infiltrierende und intra- und parasellär liegende Adenome. Darüber hinaus wurde die Lagebeziehung zum Chiasma opticum analysiert, d.h. ob ein Chiasmakontakt oder eine Chiasmakompression vorlag oder nicht.

2.5 Begleiterkrankungen

Neben den in der Patientenakte erfassten Begleiterkrankungen wurde zur Beurteilung des präoperativen körperlichen Allgemeinzustandes der Patienten die Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA- Klassifikation, Tab. 2) erfasst, mit der sich das Operationsrisiko anhand von sechs Kategorien (ASA-Klasse I-V) einschätzen lässt.

ASA-Klassifikation	
ASA Klassifikation	
I	keine organische Erkrankung oder Störung des Allgemeinbefindens
II	leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung
III	schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungsminderung
IV	lebensbedrohliche Allgemeinerkrankung
V	Patient, der mit oder ohne OP die nächsten 24 Stunden nicht überleben wird
VI	hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

Tab.2: Einschätzung des operativen Risikos anhand der ASA-Klassifikation.

Die ASA-Klasse jedes Patienten wurde dem Erhebungsbogen der anästhesiologischen Voruntersuchung entnommen. Zusätzlich wurden alle präoperativ bekannten Vorerkrankungen sowie deren Anzahl bei jedem Patienten erfasst.

2.6 Operationsdaten

Der operative Zugang (transseptal, paraseptal), das Ausmaß der Resektion und eventuell verwendete unterstützende Operationstechniken (Navigation, Endoskop) wurden den Operationsberichten entnommen und für jeden chirurgischen Eingriff

dokumentiert. Darüber hinaus wurde dokumentiert, ob es bei der Operation zum Liquorfluss kam und wie die Abdeckung der Sella erfolgte.

Die Anästhesieprotokolle lieferten außerdem folgende Daten: Die Operations- und Anästhesiedauer, der intraoperativ entstandene Blutverlust und die Menge der zugeführten Fremdblutkonserven. Die histopathologische Aufarbeitung der Tumore erfolgte durch das Zentrum für Neuropathologie der Universität München, Klinikum Großhadern. Erfasst wurde auch die Liegedauer auf Station.

2.7 Komplikationen

Zur Beurteilung des unmittelbar postoperativen Verlaufs erfolgte die Dokumentation der Komplikationen und deren Anzahl bei jedem Patienten. Dabei wurden internistisch bedingte von chirurgisch bedingten Komplikationen unterschieden. Wesentlich sind hier vor allem Störungen des Wasser- und Salzhaushaltes, Durafisteln, Nachblutungen, Sehstörungen und Infektionen.

2.8 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse standen zwei unterschiedliche Datensätze zur Verfügung, nämlich der aller Operationen und der der Patienten als therapierte Population. Zur Berechnung der Häufigkeiten, Mittelwerte und zur Analyse der Zusammenhänge zwischen verschiedenen Parametern kam generell der Patientendatensatz zur Anwendung. Der Operationsdatensatz wurde für die Analysen des Blutverlusts, der Operations- bzw. Anästhesiedauer, des Resektionsgrades und der Histopathologie der Tumore herangezogen.

Für die Auswertungsarbeiten wurden die Programmpakete R 2.4.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien) und SPSS V. 11.5.1 (SPSS Incompany, Chicago, USA) verwendet. Die Erstellung der Graphiken erfolgte mit MS-Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

Die Auswertung der Daten erfolgte in einem ersten Schritt als deskriptive Analyse unter Verwendung absoluter und relativer Häufigkeiten, des arithmetischen Mittelwertes mit Standardabweichung sowie des Medians. Die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen bzw. Zeitpunkten wurde mit Hilfe des t-Tests überprüft. Zur Bestimmung von Signifikanzen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ festgelegt. Für den Zusammenhang zwischen dem Tumorvolumen und dem Auftreten einer bitemporalen Hemianopsie wurden Pearson Korrelationskoeffizienten r bestimmt und mit zweiseitigem t-Test auf Signifikanz überprüft.

3 Ergebnisse

3. 1 Demographische Daten

Erfasst wurden die Daten von 63 Frauen und 98 Männern (Tab. 3). Darunter befanden sich 10 Patienten mit einer Zweitoperation aufgrund eines Rezidivtumors. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstoperation betrug $57,1 \pm 14,9$ Jahre. Der jüngste Patient war 16 Jahre, der älteste 82 Jahre alt. Von den 10 Patienten mit Rezidivtumor waren sieben Männer und drei Frauen mit einem Durchschnittsalter von $43,1 \pm 12,3$ Jahre.

Patientenalter			
Merkmal	Männer	Frauen	Gesamt
Patienten (n) insgesamt	98	63	161
Alter (Jahre) [$\bar{x} \pm s$]	$58,1 \pm 13,5$	$55,6 \pm 16,8$	$57,1 \pm 14,9$
mit einer Operation (n)	91	60	151
Alter (Jahre) [$\bar{x} \pm s$]	$59,3 \pm 12,7$	$56,5 \pm 16,7$	$58,2 \pm 14,4$
mit zwei Operationen (n)	7	3	10
Alter (Jahre) [$\bar{x} \pm s$]	$48,9 \pm 13,9$	$41,4 \pm 10,1$	$43,1 \pm 12,3$

Tab.3: Durchschnittsalter mit Standardabweichung der Patienten, die im Zeitraum von 2003 bis 2007 operiert wurden. Die meisten Patienten waren zwischen 50 und 80 Jahre alt mit einem Altersgipfel zwischen dem 50. Und 60. Lebensjahr. Die Häufigkeitsverteilung nach Altersgruppen ist in Abbildung 5 dargestellt.

Die Altersverteilung ist in Abbildung 5 dargestellt. Die meisten Patienten waren zwischen 50 und 80 Jahre alt.

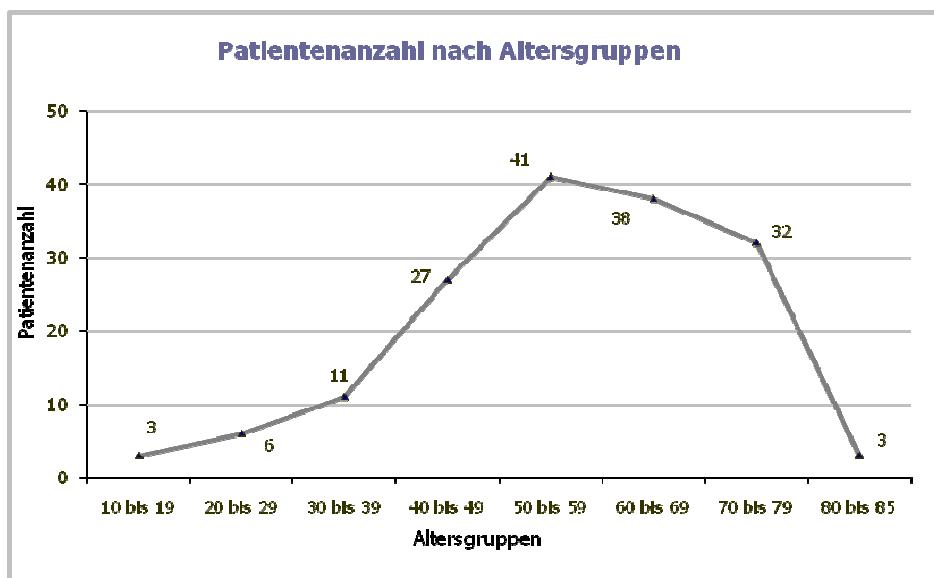


Abb.5: Absolute Häufigkeitsverteilung der Patienten nach Altersgruppen (n=161).

3.1.1 Begleiterkrankungen präoperativ

27 (16,8%) Patienten hatten keine Begleiterkrankung vor der Operation (Tab. 4). Die größte Gruppe der Begleiterkrankungen bildete mit 63 (39,1%) die arterielle Hypertonie. Darauf folgten die Schilddrüsenerkrankungen (25,5%), Adipositas (24,8%) sowie Hypercholesterinämie (19,3%). 37 (23,0%) der Patienten tranken regelmäßig Alkohol und 13 (8,1%) der Patienten waren präoperativ nikotinabhängig.

Begleiterkrankungen präoperativ		
Erkrankung	n	%
Keine	27	16,8
Tumorerkrankungen	21	13
rheumatischer Formenkreis	5	3,1
Koronare Herzerkrankung	14	8,7
Herzinsuffizienz	15	9,3
Herzrhythmusstörungen	18	11,2
Gastrointestinale Erkrankung	12	7,5
Psychiatrische Erkrankungen	14	8,7
Diabetes mellitus	17	10,6
Hypertonus	63	39,1
Lebererkrankungen	10	6,2
Nierenerkrankungen	14	8,7
Lungenerkrankungen	11	6,8
HNO-Erkrankungen	26	16,1
zerebrale Erkrankungen	11	6,8
Adipositas	40	24,8
Hypercholesterinämie	31	19,3
Osteoporose	4	2,5
Schilddrüsenerkrankungen	41	25,5
Alkohol	37	23
Rauchen	14	8,7
Blutbildungssystem	5	3,1
Sonstiges	63	39,1

Tab. 4: Begleiterkrankungen präoperativ (n=161; Mehrfachnennungen möglich).

3.1.2 Symptome

Die am häufigsten genannten Symptome waren allgemeine Beschwerden wie Sehstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Leistungs- und Antriebsminderung, Libido- und Potenzstörungen. Einen Überblick über die präoperativen Symptome gibt Tabelle 5. Bei 40 Patienten (=25,5%) war die Entdeckung des Tumors ein Zufallsbefund.

Symptome präoperativ		
Symptom	n	%
Sehstörung subjektiv	112	69,6
Kopfschmerz	51	31,7
Schwindel	22	13,7
Antriebsminderung	26	16,1
Leistungsminderung	40	24,9
Depression	11	6,8
Menopause	42	26,0
Zyklusstörungen	6	3,7
Amenorrhoe	7	4,3
Galaktorrhoe	3	1,7
Libidoverlust	30	18,6
Potenzstörung	19	11,8
Erektionsstörung	6	3,7
Gedächtnisstörungen	10	6,2
Demenz	1	0,6
Verlust Körper-/Schambehaarung	3	1,9
Diabetes insipidus	3	1,9
sonstiges	77	47,8
Gewichtszunahme	9	5,6
Gewichtabnahme	8	5,0

Tab. 5: Symptome präoperativ (n = 161; Mehrfachnennungen möglich).

3.1.3 Dauer der Symptome

Das Zeitintervall von der Erstdiagnose bis zur Vorstellung in der Neurochirurgie (n=143) betrug im Mittel $197 \pm 814,5$ Tage. 70,2% der Symptome waren chronisch (Tab. 6), d.h. die Symptome bestanden länger als sechs Wochen. 11,2% der Symptome verliefen subakut, d.h. über einen Zeitraum von zwei bis sechs

Wochen. Akute Symptome wurden bei nur 7,5% der Patienten festgestellt. Bei 11,2% konnte keine eindeutige Zeitangabe evaluiert werden. Von der Vorstellung in der Neurochirurgie bis zur Operation vergingen im Mittel $59,8 \pm 173,7$ Tage, von der Erstdiagnose bis zur Operation $292,2 \pm 874,7$ Tage. Die Verteilung dieser Fristen ist allerdings sehr schief (Minimum 1 Tag, Maximum 20 Jahre): Bei einem Viertel der Patienten betrug diese Frist weniger als ein Monat (25%-Perzentil bei 29 Tagen), der Median liegt bei 49 Tagen und bei 75% der Patienten vergingen höchstens rund vier Monate von der Erstdiagnose bis zur Operation. Bei den übrigen 25% der Patienten hingegen betrug diese Frist bis zu 20 Jahren. Der Zeitabschnitt von der Frist der Erstdiagnose bis zur Operation betrug bei Frauen $249,7 \pm 519,0$ Tage und bei Männern $332,7 \pm 1173,5$ Tage.

Dauer präoperativer Symptome		
Symptom	n	%
akut	12	7,5
subakut	18	11,2
chronisch	113	70,2
Keine Angaben	18	11,2
Total	161	100

Tab. 6: Dauer der Symptome unterteilt in akut, subakut und chronisch.

3.1.4 Präoperative Sehstörungen

Hinsichtlich der subjektiven Angaben der Patienten vor der Operation gaben 29,2% unspezifische Defekte an, 11,8% eine bitemporale Hemianopsie und 8,7% Doppelbilder. Keine subjektiven Sehstörungen gaben 48 Patienten (29,8%) an. Die weiteren subjektiven Sehstörungen sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Sehstörungen präoperativ subjektive Angaben		
Art der Sehstörung	Insgesamt n = 161	
	n	%
Gesichtsfelddefekte unspezifisch	47	29,2
Hemianopsie	11	6,8
bitemporale Hemianopsie	19	11,8
Visusverlust	13	8,1
Quadrantenausfall	8	5,0
Doppelbilder	14	8,7
Keine Sehstörung	48	29,8
keine Angabe	1	0,6

Tab. 7: Subjektive Sehstörungen präoperativ (Mehrfachnennungen möglich).

Bei der ophthalmologischen Untersuchung (Tab.8) wiesen von den 161 Patienten präoperativ 128 (79,5%) eine Sehstörung auf. Bei 6 Patienten (3,7%) fehlten zu den Sehstörungen genaue Angaben. 38 (23,6%) der Patienten hatte keine objektivierbare Sehstörung. Den Hauptanteil bildeten mit 37,3% die unspezifischen Gesichtsfeldausfälle. Die Gesichtsfeldausfälle waren bei 34,8% der Patienten fingerperimetrisch nachweisbar. Ein Visusverlust lag präoperativ bei 5% der Patienten vor.

Ophthalmologische Befunde		
präoperativ	Insgesamt n = 161	
	n	%
Unspez. Gesichtsfeldausfälle	60	37,3
Hemianopsie	8	5,0
bitemporale Hemianopsie	33	20,5
Visusverlust	8	5,0
Quadrantenausfall	9	5,6
Doppelbilder	4	2,5
Sehstörung unspez. Angabe	6	3,7
Keine Sehstörung	38	23,6

Tab. 8: Ophthalmologische Befunde präoperativ (Mehrfachnennung möglich).

3.1.5 Präoperativer Hormonstatus

Es lagen genaue Angaben von insgesamt 155 der 161 Patienten vor. Mindestens eine präoperative Hormonachseninsuffizienz wurde bei 105 Patienten (65,2%) beobachtet. Keine Achseninsuffizienzen ergaben sich bei 50 Patienten (31,1%). Bei 6 Patienten (3,7%) fehlten die Angaben.

Bei 33 (20,5%) Patienten wurde der Ausfall einer Achse beobachtet, bei 44 (27,3%) Patienten wurde ein Ausfall von zwei Achsen beobachtet, bei 20 (12,4%) Patienten von drei Achsen und bei acht (5,0%) Patienten wurde eine komplett Hypophysenvorderlappeninsuffizienz verzeichnet. Ein Hypophysenhinterlappeninsuffizienz lag bei drei (1,9%) Patienten vor. Zwei von diesen Patienten litten ebenfalls an einer Vorderlappeninsuffizienz, bei dem dritten Patienten fehlt dazu die genaue Angabe.

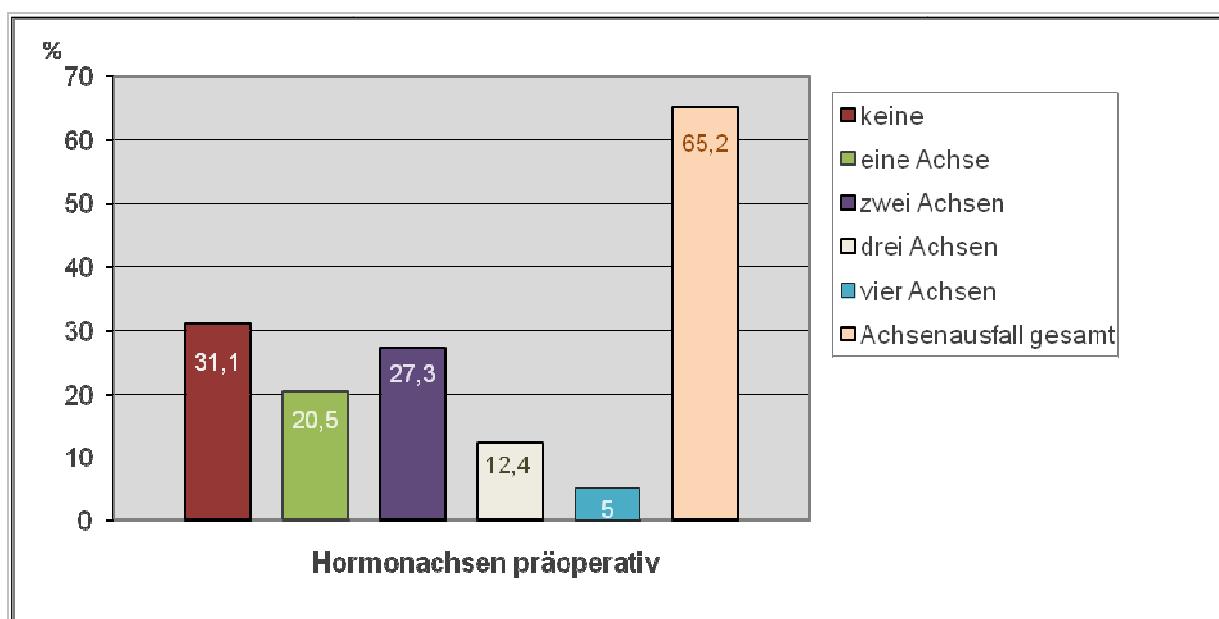


Abb. 6: Hormonachsenausfall (%), n=161) präoperativ. Bei 6 Patienten (3,7%) lagen keine Angaben vor.

In 68 (42,2%) Fällen und damit am häufigsten insuffizient war die gonadotrope Achse (Tab. 8), während bei 61 (37,9%) Patienten der somatotrope, bei 47 (29,2%) der thyreotrope und bei 31 (19,3%) der kortikotrope Regelkreis ausgefallen waren (Tabelle 9). Abbildung 6 zeigt die prozentualen Anteile der Achsenausfälle des Vorderlappens bei hormoninaktiven Hypophysenadenomen vor der Operation. Nicht in der Abbildung 6 aufgeführt ist der Anteil der unbekannten Achsenausfälle bei 6 (3,7%) Patienten.

Hypophysenfunktion	
Achseninsuffizienz	präoperativ
	n (%)
keine	50 (31,1)
eine Achse	33 (20,5)
S	12 (7,5)
G	13 (8,1)
T	6 (3,7)
C	2 (1,2)
zwei Achsen	44 (27,3)
S + T	8 (5,0)
S + C	1 (0,6)
G + T	6 (3,7)
G + C	6 (3,7)
G + S	18 (11,2)
T + C	2 (1,2)
drei Achsen	20 (12,4)
S + G + T	8 (5,0)
S + G + C	3 (1,9)
S + T + C	3 (1,9)
G + T + C	6 (3,7)
vier Achsen	8 (5,0)
Mindestens ein Achsenausfall	105 (65,2)
Ausfall Achse unbekannt	6 (3,7)
HHL-Insuffizienz	3 (1,9)

Tab. 9: Hypophysenfunktion präoperativ. S=somatotrop, T=thyreotrop, C=kortikotrop, g=gonadotrop.

Die Tabelle 10 zeigt, dass bei Männern Hypophysadenome vor der Operation zu einer höheren Anzahl ausfallender Hormonachsen führen als bei Frauen: bei Männern waren im Durchschnitt vor der Operation $1,5 \pm 1,2$ Hormonachsen ausgefallen, bei den Frauen hingegen nur $1,0 \pm 1,1$. Der Unterschied dieser Mittelwerte bzw. die unterschiedlichen Verteilungen von Männern und Frauen in Tabelle 9 sind statistisch signifikant ($p=0,007$). In der Tabelle 9 sind die 6 Patienten ohne Angaben bezüglich der präoperativen Hormonachsenstörungen statistisch nicht erfasst, d.h. die 155 Patienten entsprechen 100 Prozent.

präoperativ gestörte Hormonachsen -Geschlecht			
	Männer	Frauen	Total
Keine gestörte Hormonachse (%)	24 (48,0)	26 (52,0)	50 (32,3)
eine gestörte Hormonachse (%)	19 (57,6)	14 (42,4)	33 (21,3)
zwei gestörte Hormonachsen (%)	29 (65,9)	15 (34,1)	44 (28,4)
drei gestörte Hormonachsen (%)	16 (80,0)	4 (20,0)	20 (12,9)
vier gestörte Hormonachsen (%)	6 (75,0)	2 (25,0)	8 (5,2)
Total (%)	94 (60,6)	61 (39,4)	155 (100)

Tab. 10: Anzahl der vor der Operation gestörten Hormonachsen in Abhängigkeit vom Geschlecht.

3.1.6 Medikamente präoperativ

Von insgesamt 161 Patienten nahmen 54 (33,5%) keine Medikamente vor der Operation ein (Tab. 11). 43 (26,7%) Patienten wurden präoperativ mit Hormonen vorbehandelt. Darunter wurden Schilddrüsenhormone von 26 (16,1%) Patienten, Hydrocortison von 28 (17,4%) und Testosteron von 7 (4,3%) der Patienten eingenommen.

Antihypertonika wurden von 50 (31,1%) der Patienten eingenommen. Antikoagulierende Medikamente wie Aspirin von 14 (8,7%) und Marcumar von drei (1,9%) der Patienten. Tabelle 12 stellt die präoperative Medikation dar.

Hormonelle Vorbehandlung		
Medikament	n	%
Keine Vorbehandlung	118	73,3
Vorbehandlung	43	26,7
Dexamethason	3	1,9
Schilddrüsenhormone	26	16,1
Geschlechtshormone	7	4,3
Hydrocortison	28	17,4
Minirin	1	0,6
Wachstumshormon	1	0,6
Dopaminantagonisten	3	1,8
Dopaminagonisten	4	2,5

Tab. 11: Medikamente präoperativ (n=161; Mehrfachnennungen möglich).

3.1.7 Tumogröße präoperativ

Bei 124 Patienten konnte anhand der Bildgebung das Tumorvolumen ermittelt werden. Das mittlere Tumorvolumen betrug durchschnittlich $12,4 \pm 10,7 \text{ cm}^3$. Der kleinste Tumor hatte ein Volumen von $1,0 \text{ cm}^3$, der größte ein Volumen von $53,5 \text{ cm}^3$. Die im Untersuchungszeitraum mit 75,1% am häufigsten behandelten Tumore waren Makroadenome (n=121). Gigantadenome mit einem Durchmesser von über 4 cm^3 kamen zu 1,9% (n=3) vor. Bei 23,0% der Patienten gab es keine genaue Angabe zur Adenomgröße (n=37). Mikroadenome sind nicht zu verzeichnen, da bei kleinen hormoninaktiven Adenomen im Gegensatz zu hormonaktiven Adenomen keine Symptome auftreten und daher keine Behandlung notwendig ist.

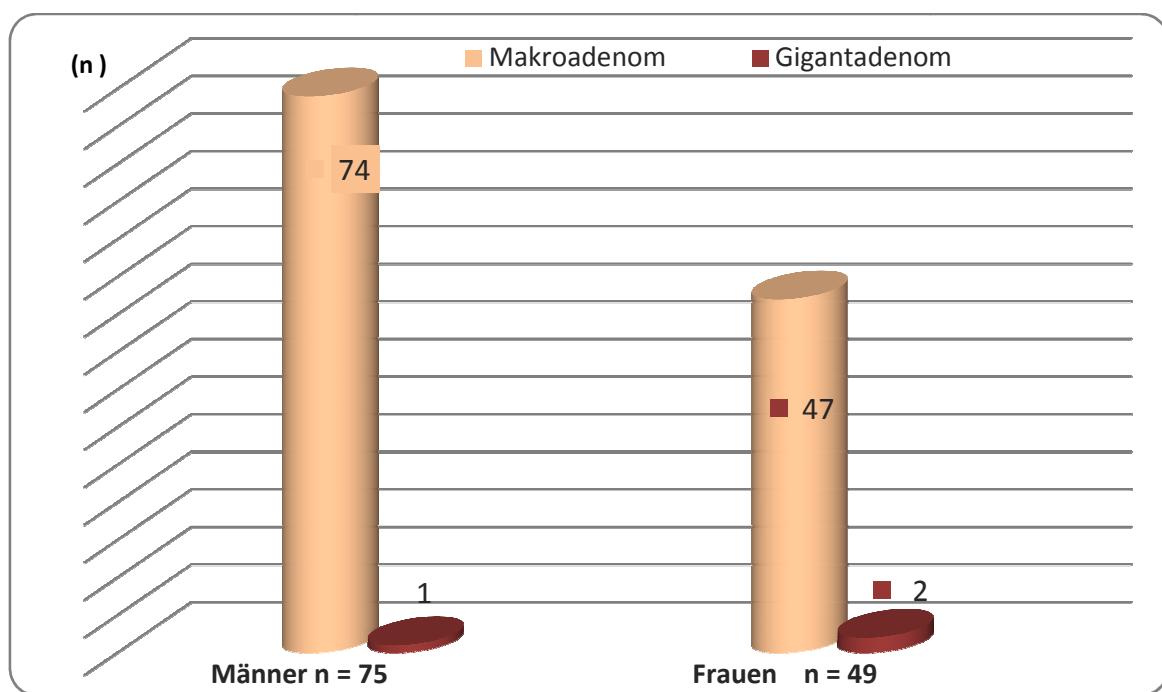


Abb. 7: Absolute Häufigkeit von Makro- und Gigantadenomen bei Männern und Frauen. Bei 37 Patienten waren keine genauen Größenangaben zu ermitteln.

3.1.8 Tumorlokalisation

8% der Hypophysenadenome lagen rein intrasellär, 91,9% wuchsen nach suprasellär und es kam zu einem Chiasmakontakt. 80,7% der Adenome komprimierten die Sehnervenkreuzung. 9,9% dehnten sich nach parasellär aus. Zu einer Infiltration vom Sinus cavernosus kam es bei 35,3%, wobei 19,2 % eine rechtsseitige Infiltration, 6,8% eine linksseitige und 9,3% eine beidseitige Infiltration des Sinus cavernosus aufzeigten. In 16,8% der Fälle kam es zum Einbruch in die Keilbeinhöhle.

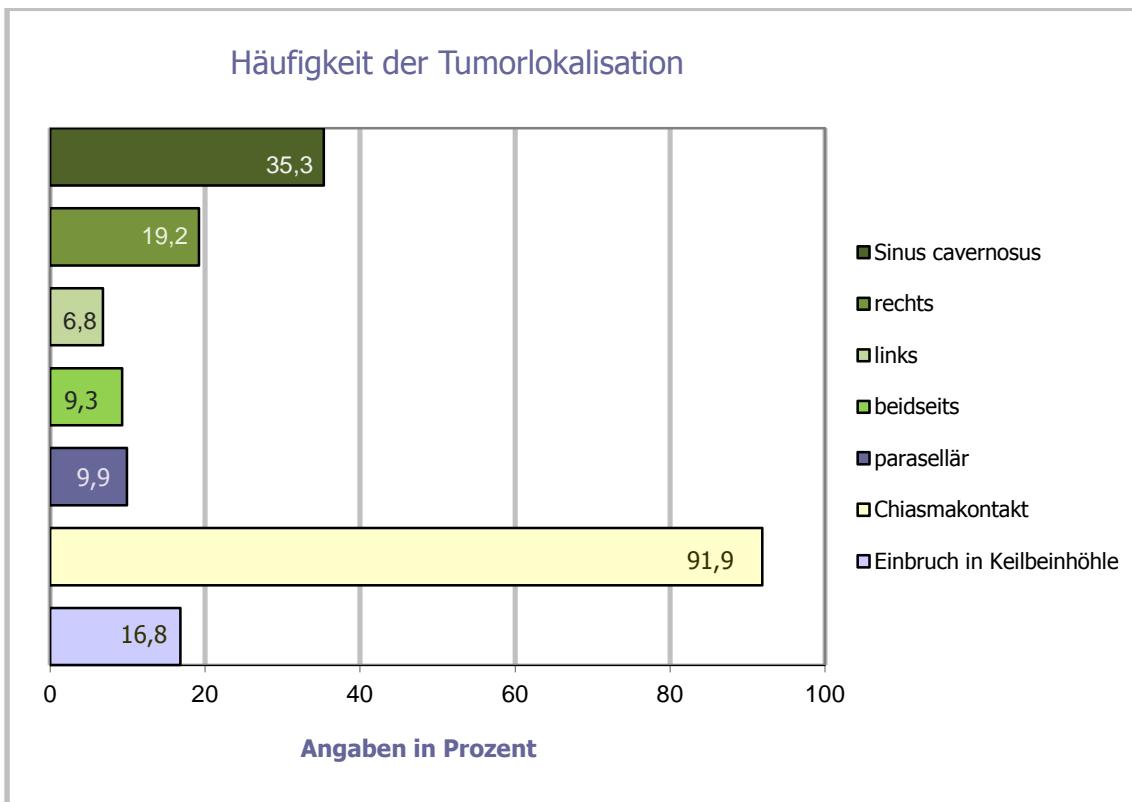


Abb. 8: Relative Häufigkeiten der Tumorlokalisierung (Mehrfachnennungen möglich)

3.1.9 Tumogröße und Sehstörung

Die Auswertung zeigt, dass ein Zusammenhang zwischen dem Tumorvolumen und dem Auftreten einer bitemporalen Hemianopsie besteht. Sowohl subjektiv (Korrelation von 0,26, $p=0,005$) also auch ophthalmologisch (Korrelation von 0,20, $p=0,026$) gesicherte bitemporale Hemianopsien weisen nach dem Pearson-Korrelations-Test einen signifikanten Zusammenhang auf.

Wie zu erwarten besteht auch ein Zusammenhang zwischen Chiasmakontakt des Tumors und Sehstörungen vor der Operation (Korrelation von 0,26, $p=0,001$) signifikant. Wie der Zusammenhang im Einzelnen aussieht, zeigt Tabelle 12: Insgesamt bestand bei 91,9% der Patienten vor der Operation ein Chiasmakontakt, 23,6% hatten keine Sehstörung, 79,5% hatten eine Sehstörung. Bei den Patienten mit Sehstörung bestand bei 96% Chiasmakontakt: Nur bei 5 von 123 Patienten mit Sehstörungen wurde kein Chiasmakontakt diagnostiziert. Ein Chiasmakontakt fand sich aber auch bei 78,9% der Patienten ohne Sehstörung. Das ist zwar weniger, aber immer noch vier Fünftel. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass das Symptom „Sehstörung“ wie zu erwarten praktisch immer mit einem Chiasmakontakt des Tumors verbunden ist, dass in vielen Fällen aber auch ein Chiasmakontakt ohne Sehstörungen besteht.

Sehstörung präoperativ – Chiasmakontakt präoperativ			
	Chiasmakontakt präop Nein	Ja	Total
keine Sehstörung	8 (21,1)	30 (78,9)	38 (23,6)
Sehstörung vorhanden	5 (4,1)	118 (95,9)	123 (76,4)
Total	13 (8,1)	148 (91,9)	161 (100)

Tab.12: Zusammenhang zwischen Sehstörung präoperativ (ophthalmologische Diagnose) und präoperativem Chiasmakontakt des Tumors.

Der enge Zusammenhang zwischen Sehstörungen und Chiasmakontakt zeigt sich insbesondere bei der bitemporalen Hemianopsie: Alle 33 Patienten, bei denen vor der Operation dieses Symptom festgestellt wurde, wiesen einen Chiasmakontakt des Tumors auf (Tab. 13).

Bitemporale Hemianopsie Chiasmakontakt präoperativ			
	Chiasmakontakt präoperativ nein	ja	Total
Keine bitemporale Hemianopsie (%)	13 (10,2)	115 (89,8)	128 (75,5)
Bitemporale Hemianopsie vorhanden (%)	0 (0)	33 (100)	33 (20,5)
Total (%)	13 (8,1)	148 (91,9)	158 (100)

Tab. 13: Zusammenhang zwischen bitemporaler Hemianopsie präoperativ (ophthalmologische Diagnose) und präoperativem Chiasmakontakt des Tumors.

3.2 Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit ist definiert als die Zeit von der Operation bis zum Termin zur Nachkontrolle in der Neurochirurgie. Der Nachkontrolltermin in der Neurochirurgie sowie der MRT-Diagnostik war nach jeweils ca. 3 Monaten vorgesehen. Eine Nachkontrolle des Hormonstatus sollte nach 6 bis 8 Wochen postoperativ beim niedergelassenen Endokrinologen erfolgen. Die augenärztliche Nachkontrolle fand direkt postoperativ noch während des stationären Aufenthaltes statt. Bei dem vorliegenden Datensatz kommt es bezüglich des Zeitraumes der

Nachkontrolle in der Neurochirurgie zu erheblichen Schwankungen, da die Patienten die Termine zum Teil zeitverzögert wahrnahmen. Daher betrug die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von der Operation bis zum Termin zur Nachkontrolle in der Neurochirurgie $224,1 \pm 501,7$ Tage.

3.3 Operation

3.3.1 Operationsindikationen

Hinsichtlich der Operation bildeten die Sehstörungen bzw. die Chiasmakompression mit einer Anzahl von 121 (75,2%) und die HVL-Insuffizienz mit einer Anzahl von 30 (18,6%) Patienten die hauptsächlichen Operationsindikationen (Abb. 9). Bei den zehn zweitoperierten Patienten wurde bezüglich der OP Indikation die Symptome vor der ersten Operation ausgewertet. Der zweite Eingriff fand aufgrund eines Rezidivtumores und Sehstörungen statt.

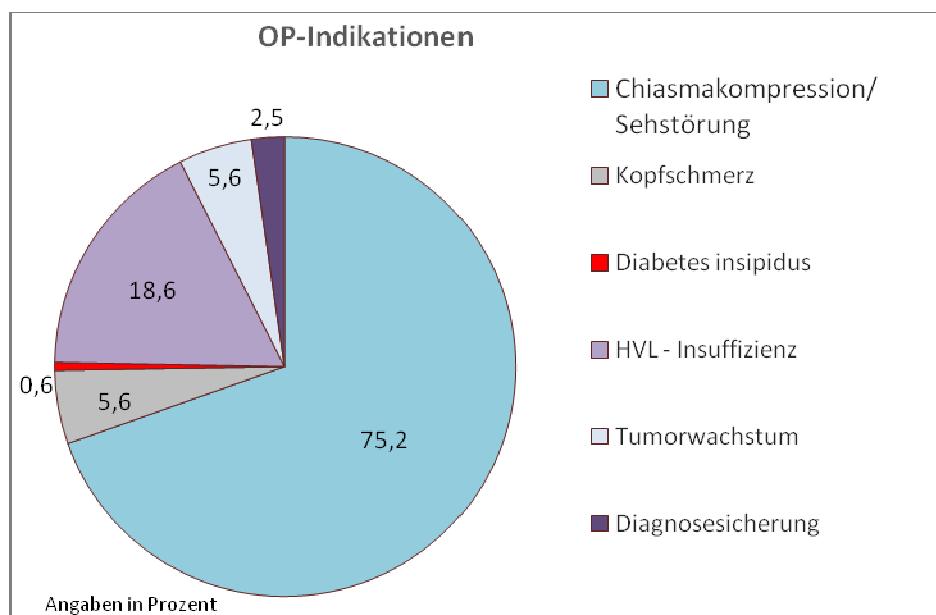


Abb. 9: Operationsindikationen (n=161; Mehrfachnennungen möglich)

3.3.2 Einstufung nach ASA-Klassifikation

Die ASA-Klassifikation konnte aus den Anästhesieprotokollen von 142 Patienten entnommen werden. Der größte Teil der Patienten, nämlich 100, wurden nach ASA II eingestuft. 25 Patienten wurden der ASA- Risikogruppe III und zwei Patienten der ASA Gruppe IV zugewiesen. Nur 15 der erfassten Patienten wurden als ASA I bezeichnet.

3.3.3 Operativer Zugang

Alle im Analysezeitraum erfassten Operationen wurden transsphenoidal durchgeführt. Dabei erfolgte in 149 (92,6%) der Fälle der Zugang transseptal und in 12 (7,4%) der Fälle paraseptal. Bei 6 der Operationen wurde zusätzlich ein Endoskop verwendet.

3.3.4 Operativer Verlauf

Die mittlere Operationsdauer betrug $129,2 \pm 72,2$ Minuten (n=141). Der durchschnittliche Blutverlust betrug $246,7 \pm 313,4$ ml (n=141). In zwei Fällen wurden Blutprodukte benötigt. Die mittlere intraoperative Volumengabe (n=142) lag bei $2178,2 \pm 1146,9$ ml, die Urinausscheidung betrug $725,0 \pm 875,5$ ml (n=126).

Der intraoperative Verlauf war bei allen Patienten komplikationslos. Im Rahmen der Tumorresektion kam es bei 65 Patienten (40,5%) zu einer Eröffnung des Diaphragma sellae mit Liquorfluss. 52 (32,3%) der Patienten erhielten daher unmittelbar postoperativ noch im OP eine lumbale Drainage für eine Dauer von 5 Tagen bei einer Drainagemenge von 180-200ml/24h. Zur Deckung der Dura und zur Abdichtung der Sella wurde bei einer Gesamtanzahl von 161 Patienten 144 mal ein fibrinbelegtes Kollagenvlies (Tachocomb[®]) verwendet, eine Ethisorbplatte 16 mal, der Fibrinkleber 29 mal und zum Einsatz einer Fascia lata kam es bei 27 der erfassten Patienten.

Operation	insgesamt		bei Duraöffnung	
	n	%	n	%
Tachocomb [®]	144	89,9	55	34,1
Ethisorbplatte	16	9,9	11	6,8
Fibrinkleber	29	18,0	23	14,3
Faszie	26	16,1	23	14,3
Lumbale Drainage postoperativ	55	34,2	52	32,3
Liquorfluss	65	40,4		

Tab. 14: Intraoperative Abdeckung der Sella (n=161; Mehrfachnennungen möglich): absolute und relative Häufigkeiten. Anzahl der Fälle mit Liquorfluss und Anzahl der lumbalen Drainagen.

3.3.5 Tumorresektion

Analysiert wurden die Daten von insgesamt 161 Operationen, von denen neun notfallmäßig durchgeführt wurden. Eine vollständige Entfernung des Adenoms wurde operativ nicht immer erreicht. Nach Angaben des Operateurs im Operationsbericht wurde eine Zusammenstellung über verbliebene Tumorreste vorgenommen und in Tabelle 15 dargestellt.

Eine makroskopisch komplett Adenomentfernung gelang nach Angaben des Operateurs bei 138 (85,7%) Operationen. Die Hypophyse blieb bei 90 (55,9%) Operationen sicher erhalten, bei 33 (20,5%) Operationen war der Erhalt der Hypophyse unklar und in 28 (17,4) Fällen fehlten die Angaben über den Erhalt der Hypophyse. Bei 23 (14,3%) Operationen wurde vom Operateur kein typisches Adenomgewebe gefunden.

Tumorresektion		
Merkmal	Operation	
	n	%
Resektion komplett	138	85,7
Resektion subtotal	23	14,3
Hypophyse erhalten	90	55,9
nicht erhalten	5	3,1
teilweise	5	3,1
unklar	33	20,5
entfernt	0	0
keine Angabe	28	17,4
typisches Tumorgewebe	138	85,7
untypisches Tumorgewebe	23	14,3

Tab. 15: Intraoperative Angaben über Tumorresektion und Erhalt der Hypophyse (n=161).

3.4 Histologischer Befund

Die histologische Analyse des bei der Operation gewonnenen Tumormaterials ergab, dass der größte Teil der Adenome (71,4%) chromophob war. Basophil waren nur 4,3% und eosinophil sowie azidophil waren nur 3,7% der untersuchten Adenome. Bei 15,5% gab es keine genauen Angaben.

Histologischer Befund	n	%
Nullzelladenom	2	1,2
chromophobes HA	115	71,4
eosinophiles HA	6	3,7
azidophiles HA	6	3,7
basophiles HA	7	4,3
keine Angabe	25	15,5

Tab. 16: Histologischer Befund (n=161).

Tabelle 17 gibt eine genaue Übersicht über die histologische Hormonpositivität. Den größten Teil dabei bildet das TSH mit 16,1% darauf folgt das ACTH mit 7,6% und FSH mit 7,5%. Das HGH ergab mit 2,5% die geringste Positivität.

positiv	n	%
ACTH	12	7,6
LH	8	5
FSH	12	7,5
TSH	26	16,1
HGH	4	2,5
Prolaktin	5	3,1
keine Angabe	80	49,7

Tab. 17: Hormonpositivität (Mehrfachnennungen möglich).

3.5 Stationärer Aufenthalt

Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer betrug $10 \pm 6,4$ Tagen. 22 Patienten wurden postoperativ für $2,6 \pm 1,9$ Tagen auf der Intensivstation betreut. 18 Patienten verbrachten postoperativ im Durchschnitt $1,8 \pm 0,6$ Tagen auf der Intermediärstation. Die Dauer vom Tag der Operation bis zur Entlassung betrug im Durchschnitt $7,6 \pm 2,3$ Tage.

3.6. Komplikationen

3.6.1 Störungen des Wasser- und Salzhaushaltes

Ein temporärer Diabetes insipidus wurde postoperativ bei 18 Patienten (11,1%) beobachtet. Vasopressin wurde bei 12 Patienten für einen Tag, bei einem Patient für drei Tage und bei ebenfalls einem Patienten für vier Tage verabreicht. In vier Fällen wurde ein länger bestehender Diabetes insipidus verzeichnet. In der Kontrolle nach sechs bis acht Wochen hat sich bei einem der vier Patienten der Diabetes insipidus erholt, während er bei drei Patienten (1,9%) persistierte. Die drei Patienten, welche bereits präoperativ an einem Diabetes insipidus litten waren postoperativ beschwerdefrei.

Acht Patienten (5,0%) hatten eine temporäre inadäquate ADH Sekretion, auch Schwartz-Bartter-Syndrom genannt verbunden mit einer hohen ADH Sekretion, hypotoner Hyperhydratation, Hyponatriämie und hyperosmolarem Urin.

3.6.2 Anderweitige Komplikationen

Nach fünf Operationen traten Komplikationen auf. Dabei handelte es sich um zwei Lungenembolien (1,2%), welche mit intravenöser Heparinisierung behandelt wurden. Zusätzlich litt einer der Patienten an einer Einblutung im Sellabereich (0,6%). Diesbezüglich wurde eine Hämatomevakuierung durchgeführt. Ein Patient (0,6%) erlitt beim Ziehen der Nasentamponaden eine massive Blutung aus den Gefäßen der Nasenschleimhaut, es erfolgte die einmalige Gabe eines Erythrozytenkonzentrates. Des Weiteren kam es bei einem Patienten zum sekundären Auftreten einer Liquorfistel, woraufhin eine transsphenoidale Deckung mit einer Faszie erfolgte (0,6%). Die spätere Einlage einer lumbalen Drainage bei positiver Rhinoliquorrhoe erfolgte in zwei Fällen (1,2%). In 8 Fällen (5,0%) kam es zu einer Verschlechterung des Sehens.

3.7 Sehstörung postoperativ

Bei allen Patienten wurde direkt nach der Operation eine subjektive Angabe zur Sehfähigkeit erhoben, bei der 43 Patienten (26,7%) keine Sehstörung angaben, 25 Patienten (15,5%) die Sehstörung nach der Operation als idem bezeichneten, 85 Patienten (52,8%) eine Besserung und vier Patienten (2,5%) eine Verschlechterung der Sehfähigkeit angaben (Tab. 18).

Die ophthalmologische Untersuchung ergab in acht Fällen (5,0%) eine Verschlechterung des Sehens. In diesen Fällen handelte es sich zumeist (n=5) um eine Verschlechterung der bereits präoperativ vorhandenen Gesichtsfelddefekte.

Bei einem Patienten trat postoperativ ein Visusverlust auf, welcher präoperativ nicht zu verzeichnen war. Zwei Patienten litten postoperativ an neu diagnostizierten Gesichtsfelddefekten, welche präoperativ nicht bestanden.

Sehstörungen postoperativ gesamt					
Befund	ophthalmologisch direkt nach OP		subjektiv direkt postoperativ		
	n	%	n	%	
keine	35	21,7	43	26,7	
idem	20	12,4	25	15,5	
besser	95	59,0	85	52,8	
schlechter	8	5,0	4	2,5	
keine Angabe	3	1,9	4	2,5	

Tab. 18: Sehstörungen postoperativ ophthalmologisch und subjektiv im Vergleich zum Zustand vor der Operation (n = 161).

Eine Besserung konnte bei 95 (59,0%) Patienten objektiviert werden. Bezogen auf die 123 Patienten mit einer präoperativen Sehstörung macht dies 77,2%. Ein unveränderter Befund wurde bei 20 (12,4%) der Patienten erhoben.

Ophthalmologische Befunde					
präoperativ	insgesamt n = 161		postoperativ	insgesamt n = 161	
	n	%		n	%
Unspez. Gesichtsfeldausfälle	60	37,3	Unspez. Gesichtsfeldausfälle	62	38,5
Hemianopsie	8	5,0	Hemianopsie	6	3,7
bitemporale Hemianopsie	33	20,5	bitemporale Hemianopsie	7	4,3
Visusverlust	8	5,0	Visusverlust	3	1,9
Quadrantenausfall	9	5,6	Quadrantenausfall	5	3,1
Doppelbilder	4	2,5	Doppelbilder	4	2,5
Sehstörung unspez. Angabe	6	3,7	Sehstörung unspez. Angabe	34	21,1
Keine Sehstörung	38	23,6	keine Sehstörung	37	23,0
Keine Angabe	0	0	Keine Angabe	3	1,9

Tab. 19: Sehstörungen prä- und postoperativ nachgewiesen durch ophthalmologische Untersuchung. (Mehrfachnennungen möglich.)

3.8 Hormonstatus

3.8.1 Hormonstatus unmittelbar postoperativ

Direkt postoperativ ist bei 109 (67,7%) Patienten von 161 Patienten eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bezüglich mindestens einer Hormonachse zu verzeichnen gewesen. Kein Hormonausfall fand sich postoperativ bei 51 (31,7%) Patienten. Bei 59 (36,6%) der Patienten wurde ein Ausfall von einer Achse beobachtet, bei 20 (12,4%) Patienten der Ausfall zweier Hormonachsen, bei 21 (13,0%) Patienten drei Achsen und bei neun (5,6%) Patienten wurde ein kompletter Ausfall der Hormonachsen verzeichnet. Eine HHL-Insuffizienz lag bei 4 (2,5%) Patienten vor.

In 81 Fällen (50,3%) und damit am häufigsten insuffizient war postoperativ die kortikotrope Achse, während bei 60 (37,2%) Patienten der gonadotrope, bei 34 (21,1%) der thyreotrope und bei 23 (14,3%) der somatotrope Regelkreis ausgefallen waren. Bei 1 (0,6%) Patienten lagen unmittelbar postoperativ keine Daten zu den Hormonachseninsuffizienzen vor. Abbildung 10 zeigt die prozentualen Anteile der Hormonachsenausfälle nach der Operation.

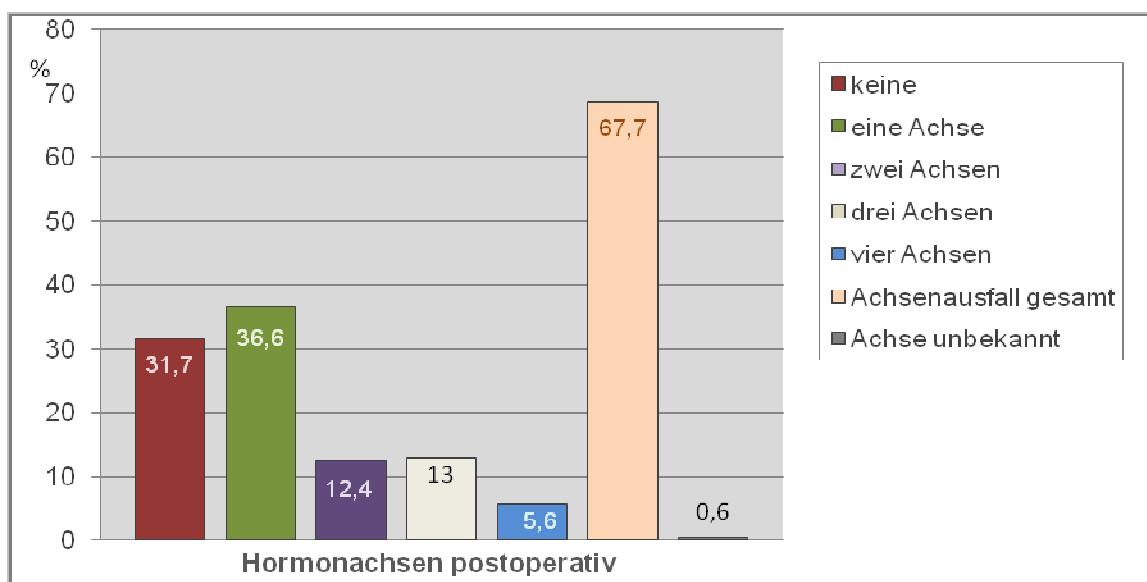


Abb.10: Ausfall von Hormonachsen des Hypophysenvorderlappens postoperativ.

Bezüglich der Anzahl der einzelnen Achsenausfälle lassen sich prä- und unmittelbar postoperativ keine signifikanten Unterschiede erkennen. Die Gesamtzahl der Patienten mit mindestens einem Hormonachsenausfall betrug bei insgesamt 161 Patienten präoperativ 65,2%, postoperativ 67,7%. Keine Insuffizienz wurde präoperativ bei 31,1% und postoperativ bei 31,7% der Patienten festgestellt. Präoperativ fielen zwei Achsen bei 27,3% der Patienten

aus, postoperativ lag der Prozentsatz bei 12,4%. Der Ausfall einer Achse lag präoperativ mit 20,5% niedriger als unmittelbar postoperativ mit 36,6%. Es zeigt sich also eine Abnahme der Patienten mit der Störung zweier Hormonachsen, dafür finden sich mehr Patienten mit der Störung einer Hormonachse. Ebenfalls ohne große Unterschiede prä- und postoperativ lagen die Prozentwerte hinsichtlich der Ausfälle von drei und vier Hormonachsen. Die somatotrope, thyreotrope und gonadotrope Achseninsuffizienz hat nach der Operation abgenommen, während die Häufigkeit der kortikotropen Achseninsuffizienz zugenommen hat. Die Tabelle 20 enthält eine detaillierte Zusammenstellung der Hormonachseninsuffizienzen vor und direkt nach der Operation im Untersuchungszeitraum.

Hormonachsenfunktion		
Achseninsuffizienz	präoperativ	postoperativ
	n (%)	n (%)
keine	50 (30,1)	51 (31,7)
eine Achse	33 (20,5)	59 (36,6)
S	12 (7,5)	4 (2,5)
G	13 (8,1)	14 (8,7)
T	6 (3,7)	6 (3,7)
C	2 (1,2)	35 (21,7)
zwei Achsen	44 (27,3)	20 (12,4)
S + T	8 (5,0)	0 (0,0)
S + C	1 (0,6)	1 (0,6)
G + T	6 (3,7)	1 (0,6)
G + C	6 (3,7)	12 (7,5)
G + S	18 (11,2)	3 (1,9)
T + C	2 (1,2)	3 (1,9)
drei Achsen	20 (12,4)	21 (13,0)
S + G + T	8 (5,0)	0 (0,0)
S + G + C	3 (1,9)	6 (3,7)
S + T + C	3 (1,9)	0 (0,0)
G + T + C	6 (3,7)	15 (9,3)
vier Achsen	8 (5,0)	9 (5,6)
Achsenausfall gesamt	105 (65,2)	109 (67,7)
Ausfall Achse unbekannt	6 (3,7)	1 (0,6)
HHL-Insuffizienz	3 (1,9)	4 (2,5)

Tab. 20: Übersicht über Funktion der verschiedenen Hormonachsen prä- und unmittelbar postoperativ (n=161). S=somatotrop, T=thyreotrop, C=kortikotrop, g=gonadotrop.

3.8.2 Hormonstatus postoperativ nach sechs Wochen

Abbildung 11 zeigt die Entwicklung der einzelnen Hormonachseninsuffizienzen nach sechs Wochen. Die Beurteilung wird allerdings verzerrt durch das Fehlen der Daten von 51 Patienten (Tab. 21). Von den insgesamt 161 operierten Patienten hatte 36 (22,4%) keinen Achsenausfall, bei 74 (45,9%) konnte eine Hypophyseninsuffizienz nachgewiesen werden. Ein Achsenausfall ließ sich bei 30 (18,6%) der Patienten beobachten, zwei Achsenausfälle bei 18 (11,2%), drei bei 18 (11,2%) der Patienten. Bei 8 Patienten (4,9%) lag ein Ausfall von vier Achsen vor. Aufgrund dieser Zahlen wäre eine Abnahme der Patienten mit normaler Hypophysenfunktion bei gleichzeitiger Abnahme der Patienten mit mindesten einer Hypophysenfunktionsstörung zu verzeichnen, was widersprüchlich ist.

Bezieht man die Relativgewichte auf die vorhandene Datenmenge (n=110), so ergibt sich im Vergleich zum prä- aber auch unmittelbar postoperativem Ergebnis ein nahezu unveränderter Befund: 32,7% der Patienten weisen keinerlei Funktionsstörung auf, 27,2% haben einen Achsenausfall, 16,4% jeweils zwei oder drei Achsenausfälle. Die relative Anzahl der Patienten mit mindestens einem Achsenausfall beträgt 67,2% und ist damit unverändert zum prä- und unmittelbar postoperativen Ergebnis.

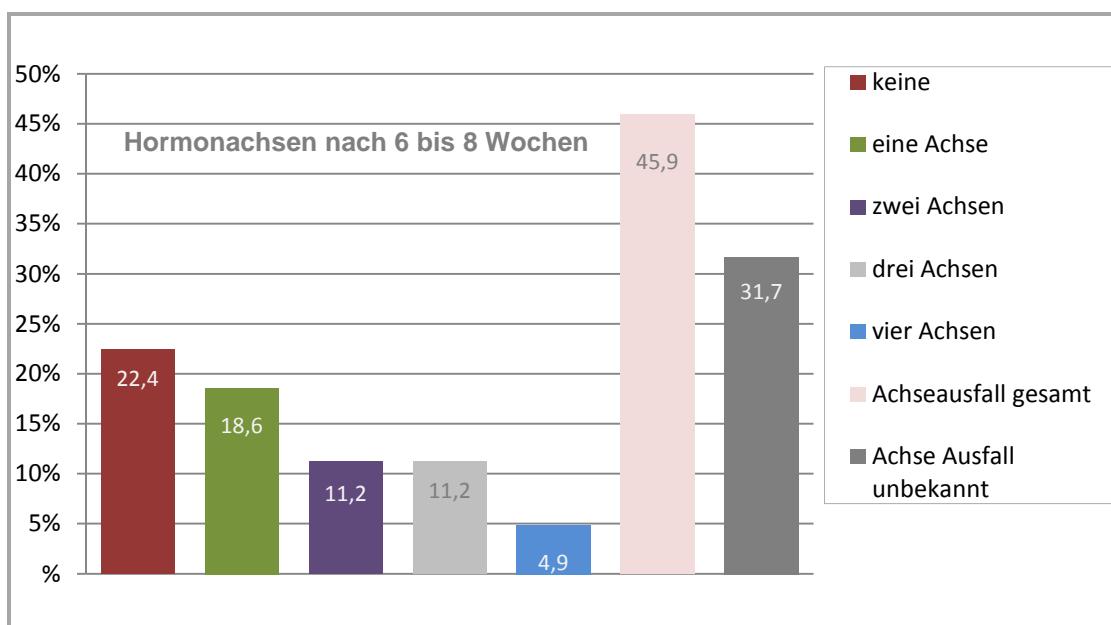


Abb.11: Ausfall von Hormonachsen des Hypophysenvorderlappens 6 Wochen postoperativ.

In 61/110 (55,5%) Fällen und damit an häufigsten insuffizient war sechs Wochen postoperativ die kortikotrope Achse, während bei 48/110 (43,6%) Patienten der gonadotrope, bei 26/110 (23,1%) der thyreotrope und bei 17/110 (15,5%) der somatotrope Regelkreis ausgefallen waren. Dies bedeutet eine deutliche Zunahme der Insuffizienz der kortikotropen Achse postoperativ, während bei der

somatotropen und thyreotropen Achse eine Abnahme zu verzeichnen ist. Die gonadotrope Achse bleibt unverändert. 3 Patienten hatten einen Diabetes insipidus.

Hormonachsenfunktion			
Achseninsuffizienz	präoperativ	Unmittelbar postoperativ	6 Wochen postoperativ
	n (%)	n (%)	n (%)
keine	50 (30,1)	51 (31,7)	36 (22,4)
eine Achse	33 (20,5)	59 (36,6)	30 (18,6)
S	12 (7,5)	4 (2,5)	1 (0,6)
G	13 (8,1)	14 (8,7)	6 (3,7)
T	6 (3,7)	6 (3,7)	2 (1,2)
C	2 (1,2)	35 (21,7)	21 (13,0)
zwei Achsen	44 (27,3)	20 (12,4)	18 (11,1)
S + T	8 (5,0)	0 (0)	0 (0)
S + C	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)
G + T	6 (3,7)	1 (0,6)	1 (0,6)
G + C	6 (3,7)	12 (7,5)	12 (7,5)
G + S	18 (11,2)	3 (1,9)	3 (1,9)
T + C	2 (1,2)	3 (1,9)	1 (0,6)
drei Achsen	20 (12,4)	21 (13,0)	18 (11,2)
S + G + T	8 (5,0)	0 (0)	0 (0)
S + G + C	3 (1,9)	6 (3,7)	4 (2,5)
S + T + C	3 (1,9)	0 (0)	0 (0)
G + T + C	6 (3,7)	15 (9,3)	14 (8,7)
vier Achsen	8 (5,0)	9 (5,6)	8 (4,9)
Mind. ein Achsenausfall	105 (65,2)	109 (67,7)	74 (45,9)
Ausfall Achse unbekannt	6 (3,7)	1 (0,6)	51 (31,7)
HHL-Insuffizienz	3 (1,9)	4 (2,5)	3 (1,9)

Tabelle 21: Funktion der verschiedenen Hormonachsen sechs Wochen nach der Operation (n=161).

Statistisch konnte kein Zusammenhang zwischen der Zahl gestörter Hormonachsen vor der Operation und dem Volumen des Tumors gefunden werden ($r=0,023$, $p=0,804$).

Wie die Tabelle 22 zeigt, akzentuiert sich das Bild der unterschiedlichen Anzahl gestörter Hormonachsen zwischen Männern und Frauen nach der Operation sogar noch: Bei Männern waren unmittelbar nach der Operation im Durchschnitt $1,56 \pm 1,29$ Hormonachsen gestört, bei Frauen hingegen nur $0,76 \pm 0,84$. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,001$).

Unmittelbar postoperativ gestörte Hormonachsen vs. Geschlecht			
	Männer	Frauen	Total
Keine gestörte Hormonachse	24 (47,1%)	27 (52,9%)	51 (31,7%)
eine gestörte Hormonachse	32 (54,2%)	27 (45,8%)	59 (36,6%)
zwei gestörte Hormonachsen	13 (65%)	7 (35%)	20 (12,5%)
drei gestörte Hormonachsen	20 (95,2%)	1 (4,8%)	21 (13,1%)
vier gestörte Hormonachsen	8 (88,9%)	1 (11,1%)	9 (5,6%)
Total	97 (60,6%)	63 (39,4%)	160 (100%)

Tab. 22: Anzahl der nach der Operation gestörten Hormonachsen in Abhängigkeit vom Geschlecht.

3.9 Bildgebung nach drei Monaten

Von 99 Patienten stand eine MRT Kontrolle drei Monate postoperativ zur Verfügung. Bei 18 dieser Patienten (18,2%) wurde ein fraglicher Rest und bei 29 (29,3%) der Patienten ein Resttumor diagnostiziert. 52 (52,5%) waren komplett tumorfrei.

Zu den Rest bzw. fraglichen Resttumoren gab es bei 45 Patienten genauere Angaben zur Tumoralage wie aus Tabelle 23 zu entnehmen ist. 44,4% des Resttumors lag noch intrasellär, wenig Rest fand man supra- und parasellär. Eine Chiasmakompression konnte nicht verzeichnet werden und die Hypophyse war in 88,9 % der Fälle abgrenzbar.

Häufigkeit der Resttumorlage		
Lage des Resttumors	n	%
intrasellär	20	44,4
suprasellär	3	6,7
Sinus cavernosus	5	11,1
parasellär	2	4,4
Chiasmakompression	0	0
Hypophyse abgrenzbar	40	88,9

Tab. 23: Lage von Resttumoren und postoperative Abgrenzbarkeit der Hypophyse (n=45) (Mehrfachnennungen möglich).

4 Diskussion

4.1 Studiendesign

In der vorliegenden Studie wurden 161 Patienten ausgewertet, die über einen transsphenoidalen Zugang an einem hormoninaktiven Hypophysenadenom operiert worden sind. Die retrospektive Auswertung basierte auf den Krankenakten der Patienten. Dieses Vorgehen ist in der Regel ethisch unbedenklich, wenig personalaufwendig und kostengünstig. Problematisch bei dieser Vorgehensweise ist jedoch die oftmals lückenhafte Datenlage, da die Daten nicht prospektiv in Hinblick auf die Zielvorgabe der vorliegenden Arbeit dokumentiert wurden. So finden sich immer wieder Lücken z.B. bei der genauen Analyse der Hypophysenfunktion und der ophthalmologischen Befunde vor und nach der Operation, da u.a. der vorgesehene Nachuntersuchungstermin nicht oder verspätet wahrgenommen wurde, so dass die Anzahl der Nachkontrollen und Zeitabstände zwischen den Nachkontrollen der einzelnen Patienten Schwankungen unterlegen sind, wobei die Gründe hier oftmals nicht nachvollziehbar sind. Meistens wurden die Termine durch die Patienten nicht konsequent eingehalten.

Auch wird die Dokumentation der Untersuchungsergebnisse von unterschiedlichen Personen vorgenommen, so dass durch den Einfluss dieser subjektiven Komponente eine nicht unerhebliche Variabilität bei der primären Dokumentation angenommen werden muss.

Um diese Nachteile zu minimieren wurde versucht, eine möglichst homogene Patientenpopulation zu untersuchen. Es wurden daher nur Patienten ausgewählt, die in einem definierten Zeitraum über einen transsphenoidalen Zugang an einem hormoninaktiven Hypophysenadenom operiert wurden. Patienten mit einem hormonaktiven Adenom oder einem transkriennellen Eingriff wurden nicht berücksichtigt, da sie ein ganz anderes Risikoprofil haben. Die Operationen wurden in überwiegender Zahl von ein und demselben Operateur durchgeführt. Darüber hinaus ist eine Fallzahl von über 160 Patienten eine ausreichende Größe, um eine solide Basis für eine aussagekräftige statistische Analyse darzustellen.

4.2 Patientenpopulation

Insgesamt konnten 161 Patienten ausgewertet werden, davon waren 63 weiblich und 98 männlich, was eine Verteilung männlich zu weiblich von 1,6 ergibt. Das im Vergleich zu Frauen vermehrte Vorkommen von hormoninaktiven Hypophysenadenomen bei Männern findet sich auch in früheren Forschungsarbeiten (Circi et al. 1983; Dekkers et al. 2006; Gsponer et al. 1999; Mindermann und Wilson 1994) wieder.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug das mittlere Alter der Patienten 57,1 Jahre. Ähnliche Zahlen findet man in der Literatur: das Durchschnittsalter in der Studie von Nomikos et al. (2004) mit 822 Patienten betrug bei Männern und Frauen zusammen $54,2 \pm 19$ Jahre sowie bei Ebersold et al. (1986) 57 Jahre.

Dabei findet sich kein wesentlicher Altersunterschied zwischen den Geschlechtern. Die Frauen waren durchschnittlich 55,6 Jahre alt, die Männer 58,1 Jahre. Ähnliche Daten finden sich bei Comtois et al. (1991) mit einem mittleren Alter von 49 Jahren bei den Frauen und 51 Jahren bei den Männern. Hormoninaktive Hypophysenadenome wurden zudem vermehrt bei älteren Patienten beobachtet, was Ergebnisse von Stoffel-Wagner et al. (1997) und Hoge (2003) bestätigen.

4.3 Anamnesedauer

Die Dauer der Anamnese wird in der Literatur als Zeitraum von den Erstsymptomen bis zur Diagnosestellung definiert (Stoffel-Wagner et al. 1997). Trotz Verbesserung der technischen Möglichkeiten (Computertomographie, Magnetresonanztomographie Hormonbestimmungen) hat sich die Länge der Anamnesezeiten im Vergleich zu früheren Studien nicht verkürzt. Die durchschnittliche Anamnesedauer hormoninaktiver Hypophysenadenome bei Frauen beträgt ca. 2 Jahre, bei Männern ca. ein Jahr (Stoffel-Wagner et al. 1997). Kurosaki et al. (2000) beschreiben eine präoperative Symptomdauer von durchschnittlich 1,9 Jahren. Eine ähnliche Zahl geben Holder et al. 1989 für die Symptomdauer bezüglich der Sehstörungen an. In der Arbeit von Hoge et al. (2003) wird für hormoninaktive Adenome eine Anamnesedauer von 1,8 Jahren angegeben. Die kürzeste Anamnesedauer wird in der Literatur im Vergleich zu anderen Hypophysenadenomen für die hormoninaktiven Adenome angegeben, so auch in der Arbeit von Wittkowski (2005). Dort wird eine Anamnesezeit von 10 bis 24 Monate angegeben.

Ein genauer Zeitraum vom Erstsymptom bis zur genauen Diagnose wurde im vorhandenen Datensatz nicht erfasst, da viele Patienten oft einen genauen Beginn der Symptomatik, die oft schleichend einsetzt, nicht angeben können. Die Dauer der Symptome wurde daher in chronisch (>6 Wochen), subakut und akut unterteilt, so dass ein genauer Vergleich mit den oben genannten Studien nicht möglich ist. Bei über 70% der Patienten bestanden die Symptome jedoch chronisch, d.h. länger als 6 Wochen, was auf eine länger andauernde Anamnesezeit hinweist. Nur 7,5% der Patienten hatten eine akute Symptomatik mit einer Dauer bis zu einer Woche.

Von der Erstdiagnose bis zur Operation vergingen im Mittel 292 Tage, wobei die

Verteilung hier sehr inhomogen ist. Bei 25% der Patienten betrug diese Frist weniger als einen Monat, bei einem weiteren Viertel der Patienten von mehreren Monaten bis zu mehreren Jahren. Offensichtlich bestand bei nicht allen Patienten eine dringliche Operationsindikation, sondern es erfolgte zunächst eine Verlaufsbeobachtung. Diese Möglichkeit besteht bei Patienten ohne hormonelle Ausfallserscheinungen oder ohne Sehstörung, also meist Patienten mit einem kleineren Adenom mit geringer suprasellärer Ausdehnung und ohne manifeste Chiasmakompression (Chanson et al. 2005, Chanson et al. 2004). Die zum Teil langen Fristen bis zur operativen Therapie deuten auch darauf hin, dass die Adenome überwiegend sehr langsam oder über Jahre hinweg gar nicht wachsen.

4.4 Tumorgröße und Tumorlokalisierung

Im Datensatz dieser Untersuchung kommen keine Mikroadenome vor, sondern nur Makro- und ein paar wenige Gigantadenome. Hormoninaktive Mikroadenome verursachen im Gegensatz zu den hormonaktiven Mikroadenomen nur in seltenen Fällen Hormonstörungen und erzeugen daher in der Regel keine wahrnehmbaren Krankheitssymptome (Jaffe 2006.) Deshalb werden diese nicht zwingend operativ entfernt. Bei Adenomen, welche nur Hormonstörungen verursachen, kann sich die Behandlung auf die medikamentöse Therapie (Dekkers et al. 2006) beschränken. Eine Hormoninsuffizienz kann aber durchaus eine Operationsindikation sein, da durch die Entfernung des Adenoms eine Normalisierung erreicht werden kann. Dies belegt die Studie von Maric et al. (2012), in der 117 Patienten transsphenoidal an einem Hypophysenadenom operiert wurden. Davon waren 31 hormoninaktive Adenome. Postoperativ zeigte sich eine Remission bezüglich der Hormonstörungen bei 84% der Patienten: bei 100% der Mikroadenome und 70% der Makroadenome. Die Hormonersatztherapie war postoperativ signifikant kürzer bei den an Mikroadenomen erkrankten Patienten.

Erst wenn Adenome auf die Größe von Makroadenomen herangewachsen sind, erzeugen sie durch die mechanische Verdrängung auch andere Symptome wie z.B. Sehstörungen. Hormoninaktive Adenome werden daher meistens erst entdeckt, wenn sie bereits zu Makroadenomen angewachsen sind (Dekkers et al. 2006; Ferrante et al. 2006; Comtois et al. 1991). Hinsichtlich der Tumorlage wuchsen in der vorliegenden Patientenpopulation 91,9% der Adenome nach suprasellär. Dies stimmt mit der Aussage von Zada et al. (2010) überein, wonach hormoninaktive Hypophysenadenome zu suprasellärem Wachstum neigen. Bei 83,3% von 104 Patienten lag auch bei Cury et al. (2009) eine supraselläre Expansion vor.

Über 80% der hier untersuchten Adenome komprimierten das Chiasma opticum, 35% infiltrierten den Sinus cavernosus, knapp 17% brachen in die Keilbeinhöhle

ein. Ferrante et al. (2006) fanden eine Chiasmakompression bei nur 45% der Patienten. Der Anteil der Adenome mit Infiltration des Sinus cavernosus war mit 32,2% jedoch ähnlich wie in der hier vorliegenden Untersuchung. Ebershold et al. (1986) berichten hingegen bei 89 von 100 Patienten von einer Infiltration des Sinus cavernosus, also einen zweieinhalb Mal so hohen Anteil wie in der vorliegenden Studie. Bei 8 dieser Patienten wuchs der Tumor in den Sinus sphenoidalis oder nach parasellär. In der vorliegenden Arbeit kam es bei knapp 10% zu einer parasellären Ausdehnung des Tumors. Es zeigt sich somit eine weitgehende Übereinstimmung. Bei Langsenlehner et al. (2007) war die Anzahl der Patienten mit suprasellärer Tumorausdehnung mit 35 (40%) von 87 Patienten geringer, 10 (11,5%) wuchsen parasellär, 30 (34,5%) para- und suprasellär. Alle Tumore waren ebenfalls als Makroadenome klassifiziert.

4.5 Symptome

In dieser Untersuchung war die Sehstörung mit 76,4% mit Abstand das häufigste präoperative Symptom. Es folgten Hormonstörungen mit 65,2%, Kopfschmerz mit 31,7%, Leistungsminderung mit 24,9%, sowie Libidoverlust mit 18,6% und Potenzstörung bei Männern mit 11,8%.

Ähnliche Resultate finden Ebersold et al. (1986), Stoffel-Wagner et al. (1997), Wickers-Rother et al. (2004), Nomikos et al. (2004), Van Lindert et al. (1991) und Ferrante et al. (2006). Die häufigsten klinischen Manifestationen waren dagegen bei Cury et al. (2009) die Amenorrhoe oder Menstruationsstörungen mit 78,6% gefolgt von Kopfschmerzen 68,3%, Gesichtsfeldausfällen 68,3% und Schwindel mit 40,4%.

4.5.1 Prä-und postoperative ophthalmologische Befunde

In der Studie von Ebersold et al. (1986) litten von 100 Patienten 72 präoperativ an Sehstörungen. 8 Patienten hatten Quadrantendefekte, 58 eine bitemporale Hemianopsie, davon hatten 2 Patienten einen kompletten einseitigen Sehverlust. Postoperativ wurde bei 53 der Patienten mit präoperativen Sehdefekten eine Besserung diagnostiziert, bei 15 Patienten blieben die Sehstörungen unverändert, bei 3 Patienten kam es postoperativ zu einer Verschlechterung des Befundes. Es wird berichtet, dass viele Patienten erst durch die routinemäßige Untersuchung beim Ophthalmologen ihre Sehstörung bemerkten. Cury et al. (2009) beschreiben eine präoperative Sehstörung bei 74% der Patienten. Die meisten litten unter einer bitemporalen Hemianopsie. Postoperativ trat eine Verbesserung der Sehstörung bei 61% der Fälle auf. Bei Müslüman et al. (2011) wurden 117 Patienten mit Makroadenomen transsphenoidal operiert. Die Gesichtsfelddefekte waren postoperativ bei 74% der Patienten verbessert. Dekkers et al. (2006) beschreiben

eine postoperative Verbesserung der Gesichtsfelddefekte von bis zu 80% bei den 41% Patienten mit präoperativen Sehstörungen.

Giovanelli et al. (2004) und Jane et al. (2002) geben eine postoperative Besserung der Gesichtsfelddefekte von bis zu 80% an. Nach transsphenoidalaler Resektion waren bei 100 Patienten, welche präoperativ alle Zeichen von Gesichtsfeldeinschränkungen oder Visusverlust hatten, diese Defekte postoperativ bei über 70% der Patienten normalisiert. Die Sehstörungen erholten bei den älteren Patienten besser als bei den jüngeren. Die Art der Sehstörung hatte keinen Einfluss auf das postoperative Ergebnis. Sogar Patienten mit präoperativ diffusen Defekten konnten postoperativ eine Verbesserung verzeichnen. Comtois et al. (1991) beschreiben bei 74% der Patienten präoperativ Sehstörungen, davon 54% mit bitemporaler Hemianopsie, 18% mit lateraler Hemianopsie, 15% mit bitemporaler Quadrantenanopsie, 5% mit kombinierten Störungen, eine Visusminderung bei 54%, Blindheit auf einem Auge bei 65% und totale Blindheit bei 6%. Postoperativ waren Visus und Gesichtsfelddefekte normal bei 38% und 44%, verbessert bei 38% und 18% und verschlechtert bei 5% und 2%. Bei Cohen et al. (1985) kam es bei 5 von 100 Patienten zu einer Visusverschlechterung.

In der vorliegenden Untersuchung wurden ähnliche Ergebnisse gefunden. Präoperativ war bei 76,4% der Patienten eine Sehstörung zu verzeichnen. Nur 23,6% der Patienten hatten präoperativ keine Sehstörung. Dabei bildeten mit 37,3% die unspezifischen Gesichtsfelddefekte den größten Anteil gefolgt von der bitemporalen Hemianopsie mit 20%, was verglichen mit Ebershold et al. (1986) einen geringeren Prozentsatz darstellte. Es folgten Hemianopsie, Visusverlust und Quadrantenausfall mit jeweils ca. 5%. Direkt postoperativ kam es in der vorliegenden Untersuchung zu einer Verbesserung der Sehstörungen bei 77,2% der betroffenen Patienten. Insbesondere die bitemporale Hemianopsie konnte zu einem großen Anteil behoben werden. Eine Sehverschlechterung gab es bei 8 Patienten (5%). Eine Visusverschlechterung fand sich dabei nur in 1,9% der Fälle.

Marazuela et al. (1994) zeigen auf, dass bei 60% der Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen präoperativ Sehdefekte auftraten. Postoperativ hatten 28% der Patienten eine normale Sehfunktion und 67% zeigten eine Verbesserung. Ähnliche Aussagen bezüglich der präoperativen Gesichtsfelddefekte machen Black et al. (1988). Der Anteil der Verschlechterung der Befunde postoperativ lag mit 19% jedoch vergleichsweise hoch.

In der Studie von Thomas et al. (2002) wurden 93 Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen bezüglich der Sehstörung untersucht. Die Hauptsymptome waren nicht die Beeinträchtigung des Visus sondern auch hier vielmehr die Gesichtsfeldausfälle durch die Chiasmakompression. 88 Patienten hatten präoperativ Sehstörungen. Gesichtsfelddefekte wurden bei 74% bestätigt. Zu den häufigen Defekten zählten Quadrantenausfälle an einem oder an beiden Augen.

Diese waren bei ca. 24% der Patienten vorhanden, gefolgt von der bitemporalen Hemianopsie mit 20%. Atypische Gesichtsfelddefekte fanden sich ebenfalls in ca. 20%. Nur 5% der Patienten bei Thomas et al. (2002) hatten präoperativ ein normales Gesichtsfeld. In der vorliegenden Arbeit lag dieser Anteil mit 23% höher. 33% der Patienten mit einem Tumorvolumen von mehr als 20cc bei Thomas et al. litten an Gesichtsfelddefekten. Bei den Daten der vorliegenden Arbeit kann diese Feststellung bezüglich der bitemporalen Hemianopsie und des Tumorvolumens bestätigt werden. Ein größeres Tumorvolumen korrelierte mit dem Auftreten einer ophthalmologisch nachgewiesenen bitemporalen Hemianopsie.

Nach Ceric et al. (1983) hatten die Patienten mit präoperativen Sehstörungen größere Tumore als die Patienten ohne präoperative Sehstörungen. Es gab keine signifikante Korrelation zwischen suprasellärer Ausdehnung des Tumors und einer postoperativen Sehverbesserung. Das gleiche galt für die Tumorform, Textur, Wachstumsrichtung und Invasion der umliegenden Strukturen.

Gnanalingham et al. (2005) geben präoperativ größere Gesichtsfelddefekte in den temporalen Quadranten an. Postoperativ gab es unspezifische Defekte in allen Quadranten. Die Gesichtsfelddefekte besserten sich postoperativ in 95% der Fälle. In dieser Studie fand der Rückgang der Sehstörungen bei über 50% der Patienten in den ersten 6 Monaten nach der Operation statt. Zu einer Verschlechterung des Befundes postoperativ kam es bei ca. 4 bis 5% der Patienten. Der deutliche Rückgang der Sehdefekte postoperativ war mit einer kürzeren Dauer und einem geringeren Defizit der Gesichtsfeldeinschränkungen vor der Operation verbunden. Eine ähnliche Aussage machten Müslüman et al. (2011): Patienten die innerhalb von 6 Monaten nach Feststellung von Sehstörungen operiert wurden, hatten postoperativ ein besseres Ergebnis als Patienten, deren Sehstörung länger andauernd war.

In den vorliegenden Ergebnissen kann dies bestätigt werden: eine kürzere Dauer der Sehstörungen hatte einen positiven Effekt auf das postoperative Ergebnis bezüglich der Erholung der Sehfähigkeit. Hier fand der Rückgang der Sehstörungen größtenteils direkt postoperativ statt. Laut Chanson et al. (2004) sind die Veränderungen der Sehstörungen bereits innerhalb weniger Stunden oder Tage nach Tumorresektion bemerkbar. 6 Wochen postoperativ kam es bei Chanson et al. (2004) nochmals zu einer Besserung der ophthalmologischen Befunde bei ca. 6% der Patienten. Harris et al. (1989) beschreiben ebenfalls eine weitere Verbesserung der Sehdefekte 6 Monate postoperativ. Es gab hier jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Dauer der Sehstörung und einem postoperativ besseren Befund. Das Durchschnittsalter der Patienten mit einer vollständigen Besserung der Sehdefekte postoperativ lag bei 47 Jahren, das Durchschnittsalter der Patienten mit einer Teilverbesserung lag bei 63 Jahren. Im vorliegenden Datensatz konnte kein Zusammenhang zwischen Sehstörung und Alter gefunden werden.

Ferrante et al. (2006) beschreiben als häufigstes Symptom die Gesichtsfeldausfälle mit 67,8%. Die zu 95,5% ermittelten Makroadenome lösten bei 45,4% der Patienten eine Chiasmakompression aus. Gesichtsfelddefekte bestanden auf dem rechten Auge zu 59,7% und auf dem linken Auge zu 64,2%. Ein Visusverlust bestand rechts bei 24,8% und links bei 29,4% der Patienten. In der vorliegenden Arbeit wurde ein durch die Adenome verursachter Chiasmakontakt in 92% der Fälle diagnostiziert. Bei 96% der Patienten mit Sehstörung bestand ein Chiasmakontakt des Tumors. Hier zeigt sich ein deutlich höherer Prozentsatz verglichen mit Ferrante et al. (2006). Interessant ist die Feststellung, dass präoperativ bei 79% der Patienten ohne Sehstörung ebenfalls ein Chiasmakontakt diagnostiziert wurde.

4.5.2 Prä-und postoperative Hormonstörungen

Der Gesamtanteil von Patienten mit präoperativer partieller oder vollständiger Hypophyseninsuffizienz liegt in der vorliegenden Arbeit bei 65,2%. 20,5% der Patienten zeigten den Ausfall einer Achse, 27,3% von zwei Achsen, 12,4 % von drei Achsen und bei 5% zeigte sich eine komplett Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Am häufigsten war die gonadotrope Achse (44,7%), dann die somatotrope (39,8%), die thyreotrope (30,4%) und schließlich die kortikotrope Achse (19,3%) betroffen.

Ähnliche Zahlen bestätigen andere Autoren wie u.a. Marazuela et al. (1995) mit 69% partieller oder vollständiger Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Comtois et al. 1991; Ebershold et al. 1986; Hoge 2003). Wie in der vorliegenden Untersuchung beschreiben Ferrante et al. (2006) und Black et al. (1987) den Hypogonadismus als das häufigste hormonelle Defizit, da die gonadotrope Achse relativ empfindlich ist (Gsponer et al. 1999; Thorner et al. 1998). Bei Gilbert et al. (1995), Arafah et al. (1986), Aron et al. (2001) sowie Wickers et al. (2004) werden am häufigsten der Ausfall der somatotropen Achse, gefolgt von der gonadotropen, thyreotropen und kortikotropen Achse, beschrieben. Dekkers et al. (2006) geben eine ähnliche Reihenfolge an. Die thyreotrope Achse ist in deren Studie jedoch häufiger insuffizient als die kortikotrope. Bei Kurosaki et al. (2000) war ebenfalls größtenteils die somatotrope Achse ausgefallen. Nomikos et al. (2004) untersuchten 721 Patienten hinsichtlich der Hypophysenfunktion. Präoperativ zeigten von den 660 transsphenoidal operierten Patienten 85% eine endokrine Störung. Bei 34,8% der Patienten war die kortikotrope Achse gestört. 76,6% litten an Hypogonadismus, bei 19,1% der Patienten fand sich eine Störung der thyreotropen Achse.

Die postoperative Analyse der vorliegenden Daten zeigt, dass es unmittelbar postoperativ zu keiner deutlichen Verbesserung der Hormonachsenfunktion

kommt. Auch bei der Nachkontrolle 6 Wochen postoperativ lässt sich noch keine Erholung erkennen. Die relative Anzahl der Patienten mit mindestens einem Achsenausfall beträgt 67,2% und ist damit unverändert zum prä- und unmittelbar postoperativen Ergebnis. Allerdings findet sich eine Abnahme der Patienten mit zwei Achsenstörungen bei dadurch bedingter Zunahme der Patienten mit einer Achsenstörung.

Betroffen war vor allem die kortikotrope Achse mit 55,5% gefolgt von der gonadotropen mit 43,6%, der thyreotropen Achse mit 23,1% und der somatotropen Achse mit 15,5%. Während dies eine Zunahme der Störung der kortikotropen Achse bedeutet, ist die Häufigkeit der thyreotropen und somatotropen Achseninsuffizienz geringer (präoperativ 30,4% bzw. 39,8%). Die gonadotrope Achse bleibt im Wesentlichen unverändert (präoperativ Ausfall bei 44,7% der Patienten).

Ähnliche Ergebnisse fanden Arafah et al. (1986), Marazuela et al. (1995) und Wickers-Rother et al. (2004), in deren Studien postoperativ keine deutliche Erholung der präoperativ insuffizienten Achsen eintrat. Bei Nelson et al. (1984) wies ebenfalls keiner der Patienten mit einer präoperativen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz postoperativ eine normale Funktion auf. Im Gegensatz hierzu findet sich in den Arbeiten von Wittkowski (2005) und Hoge (2004) ein Anstieg der Hormonachseninsuffizienzen postoperativ. Bemerkenswert ist insbesondere eine starke Zunahme des Ausfalles der kortikotropen Achse. Ähnliche Resultate beschreiben Kurosaki et al. (2000): Von 10 Patienten hatte postoperativ eine intakte thyreotrope Achse, während sich die übrigen nach der Operation unverändert insuffizient zeigten. Auch Colao et al. (1998) geben postoperativ eine erhöhte Anzahl der Patienten mit Achsenausfällen gegenüber präoperativ an.

Nach chirurgischer Dekompression ist aber durchaus eine Erholung der Hypophysenfunktion möglich, allerdings nur, wenn noch intaktes Hypophysengewebe erhalten ist (Webb et al. 1999). Ebershold et al. (1986) beschreiben eine Erholung der Hormonachsen postoperativ bei 10 (16%) von 61 Patienten mit präoperativer Insuffizienz. Comtois et al. (1991) fanden eine postoperative Verbesserung der Hypophysenfunktion bezüglich der thyreoiden Achse bei 14 % der Patienten, eine adrenerge Normalisierung bei 41% und eine Erholung der gonadotropen Achse bei 11% der Patienten. Eine postoperative Verschlechterung lag bei 15%, 8% und 3% der Achsen in der oben genannten Reihenfolge vor. Die Vergleichbarkeit der Studien untereinander ist allerdings dadurch erschwert, weil die Nachbeobachtungszeiten der Hormonkontrollen sehr unterschiedlich sind.

Im vorliegenden Datensatz gab es auch keine Korrelation zwischen dem Tumorvolumen und der Anzahl der präoperativ gestörten Hormonachsenausfälle.

Dieses bestätigen zum Teil Webb et al. (1999). Die Tumorgröße allein ist somit keine Erklärung für eine erhöhte Prävalenz für Hormonstörungen bei hormoninaktiven Makroadenomen. Jedoch scheint eine Umgebungsinfiltation des Tumors mit einer weniger erfolgreichen Erholung der Hormonachsen postoperativ verbunden zu sein.

4.6 Operation und Komplikationen

In der vorliegenden Arbeit wurden nur transsphenoidal entfernte Adenome erfasst. Diese Zugangsart wird von den meisten Autoren bevorzugt, da sie eine sichere Operationsmethode mit wenigen Komplikationen auch bei suprasellärem Wachstum darstellt (Circi et al. 1997; Saito et al. 1995; Dekkers et al. 2006; Rudnik et al. 2006; Ebershold et al. 1986; Gondim et al. 2010). Die Morbiditäts- und Mortalitätsrate ist insgesamt niedrig (Black et al. 1987). Nach Nomikos et al. (2004) ist der transsphenoidale Zugang die erste Wahl, um postoperative Komplikationen zu reduzieren. Der Weg zur Keilbeinhöhle kann dabei sublabial, endonasal transseptal oder endonasal paraseptal erfolgen, wobei der sublabiale Weg nur noch in seltenen Fällen zur Anwendung kommt wie z.B. bei Kindern (Jane und Laws 2001, Zada et al. 2003). Auch bei älteren Patienten über dem neunzigsten Lebensjahr stellt die transsphenoidale Methode palliativ z.B. zur Verbesserung der Sehfähigkeit eine sichere Operationsmethode dar (Nakamura et al. 2007; Visot 2001). Kontraindikationen sind eine fehlende Pneumatisierung des Sinus sphenoidalis sowie ein hauptsächlich extraselläres Tumorwachstum. Ist dies der Fall, sollte der transkranielle Zugang bevorzugt werden. Bei transkraniell operierten Patienten stellten Nomikos et al. (2004) postoperativ eine höhere Anzahl von Hormonstörungen fest.

Obwohl die transsphenoidale Methode eine niedrige Mortalität und Morbidität aufweist, kann die Operation durchaus mit Schwierigkeiten verbunden sein, welche ernst genommen werden müssen, wobei die Komplikationsrate mit der Erfahrung des Operateurs abnimmt (Barzaghi et al. 2007). Auch sind die Zusammenfassung und der Vergleich der Komplikationen in der Literatur schwierig, da sie sowohl internistische Komplikationen einschließlich postoperativer neu aufgetretener Hormonstörungen umfassen können als auch Sehstörungen, Nachblutungen und Liquorfisteln, die zum Teil temporär als auch permanent sein können. Oft werden Sehstörungen und Störungen des Hypophysenvorderlappens separat betrachtet und nicht in die Gesamtkomplikationsrate einberechnet. Auch stellt sich die Frage, ob der meist beschriebene intraoperative Liquorfluss überhaupt eine Komplikation darstellt, da die großen Adenome das Diaphragma sellae oft infiltrieren und ohne Eröffnung desselben die komplette Entfernung des Tumors nicht möglich ist. Dieser Defekt wird intraoperativ sofort abgedeckt und das Problem somit behoben. Inwieweit die temporären postoperativen Störungen des Wasser- und Salzhaushaltes als

Komplikation gewertet werden müssen, ist ebenfalls diskussionswürdig, da sie durch Manipulation an der Hypophyse nicht unerwartet auftreten und meist nur kurzfristig Probleme machen. Auch werden diesbezüglich unterschiedliche Kriterien angelegt, so dass ein Vergleich mit anderen Studien oftmals schwierig ist.

Ciric et al. (1997) beschreiben chirurgisch bedingte Komplikationen wie eine neu aufgetretene postoperative Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bei 19,4%, Diabetes insipidus bei 17,8%, bei 3,9% eine Liquorfistel und andere Komplikationen wie Gefäßverletzungen, Sehverlust oder Meningitis bei 1 bis 2% der operierten Patienten.

In der Untersuchung von Zada et al. (2003) gab es bei 109 endonasal durchgeführten Operationen Hauptkomplikationen wie drei postoperative Liquorrhoeen, wovon zwei operativ mit abdominalem Fett und lumbaler Drainage versorgt werden mussten, ein Patient erhielt eine lumbale Drainage. Zweimalig trat eine Meningitis auf. Einmalig kam es zu einem sellären Hämatom. 57 Patienten litten intraoperativ an Liquorrhoe. Bei 35 Patienten handelte es sich um kleine Defekte, welche mit Kollagen Schwämmen gedeckt werden konnten. 14 Patienten mit größeren Defekten brauchten Bauchfett zur Deckung. In 8 Fällen wurde zusätzlich eine lumbale Drainage gelegt.

Barzaghi et al. (2007) stellten die Größe des Tumors als Risikofaktor für medikamentös und chirurgisch assoziierte Komplikationen dar. Die 1240 transsphenoidal operierten Patienten litten an hormonaktiven sowie hormoninaktiven Hypophysenadenomen. Bei den über 65-jährigen Patienten stellten die medikamentösen Komplikationen, z.B. venöse Thromboembolien ein Problem dar. Zu den intrakraniellen Komplikationen gehörte die Thrombose von zerebralen Venen (0,3%), die hypothalamische Dysfunktion (0,2%) oder Meningitis (0,1%). Vier von 1240 Patienten (0,3%), entwickelten ein selläres Hämatom mit visueller Beeinträchtigung. Rhinoliquorrhoeen, welche bei vier Patienten auftraten wurden erfolgreich mittels Duraplastik und abdominalem Fett gedeckt. Zusätzlich wurden diese Patienten für 5 Tage mit einer lumbalen Drainage versorgt. Intraoperative Lecks traten bei 21 Patienten auf und wurden konservativ mit einer lumbalen Drainage und Punktionsbehandlung behandelt. Sechs von 1240 (0,5%) Patienten erlitten postoperativ eine transiente Hirnnervenschädigung.

Verglichen mit diesen Literaturberichten liegt die Komplikationsrate bei den vorliegenden Daten eher im unteren Bereich. Intraoperativ und postoperativ kam es zu keinem Todesfall. Bei zwei der 161 transsphenoidal operierten Patienten (1,2%) kam es zu einer Lungenembolie, welche mit einer intravenösen Heparinisierung behandelt wurden. Bei einem dieser Patienten kam es zusätzlich zu einer Einblutung ins Operationsgebiet, woraufhin die Hämatomausräumung durchgeführt wurde (0,6%) Aufgrund einer postoperativ aufgetretenen massiven

Epistaxis wurde bei einem Patienten die Gabe eines Erythrozytenkonzentrates erforderlich (0,6%).

Bezüglich der Abdeckung der Duraöffnung und der Deckungsmöglichkeiten bei intraoperativ aufgetretener Liquorrhoe findet man nur wenige Informationen in der Literatur. In der vorliegenden Arbeit wurde nur bei größeren Defekten lyophilisierte Fascia lata zusammen mit Fibrinkleber zur Deckung der Liquorfistel benutzt. Üblicherweise wurde nur Tachocomb® verwendet, ein mit Fibrin belegtes Kollagenvlies. Bei größerem Defekt wurde zusätzlich noch im OP eine lumbale Drainage gelegt und für fünf Tage belassen. Das in der Literatur oft erwähnte abdominale Fett wurde nicht verwendet. Ebersold et al. (1986) befürworten nicht den Einsatz der Faszie, erwähnten hingegen Knochen und Knorpelplatten als Lösungsmöglichkeit im Falle einer intraoperativen Liquorrhoe. Laut Ebersold et al. (1986) kommt es nach intraoperativer Fasziendeckung vermehrt zu Liquorrhoeen. Dieser Befund wird von den vorliegenden Daten nicht bestätigt. In der vorliegenden Arbeit kommt es in nur 3 Fällen (1,8%) zu einer Liquorfistel, von denen zwei durch die Anlage einer lumbalen Drainage behoben werden. Nur bei einem Patienten war eine Revisionsoperation und Deckung der Fistel mittels Faszie notwendig.

In der Studie von Gondim et al. (2010) wurden 228 Patienten transsphenoidal operiert. 93 Patienten litten an einem hormoninaktiven Adenom. Postoperativ gab es eine Gesamtkomplikationsrate von 13,9% (35 Fälle). Am häufigsten kam der permanente und temporäre Diabetes insipidus vor (8 Fälle). Eine unzureichende ADH Sekretion trat in zwei Fällen auf, eine Liquorrhoe in 8 Fällen (3,5%). Berker et al. (2011) untersuchten 570 transsphenoidal operierte Patienten. Insgesamt traten 76 (12,2%) Komplikationen auf, davon unter anderem 4 Fälle (0,6%) mit Epistaxis, 8 Fälle (1,3%) mit Liquorrhoe, 3 (0,4 %) Sinusitiden, 5 (0,8%) Meningitiden und ein Fall einer Ruptur eines Karotisaneurysmas. An einem passageren Diabetes insipidus erkrankten 29 (4,6%), an einem permanenten 3 (0,4 %) der Patienten. Eine inadäquate ADH Sekretion trat bei 7 (1,1%) Patienten auf.

Im vorliegenden Datensatz zeigte sich ein temporärer postoperativer Diabetes insipidus bei 18 Patienten (11,2%), der bei 3 Patienten (1,9%) nach 6 Wochen noch persistierte. 8 Patienten (5%) litten postoperativ an einer temporären inadäquaten ADH Sekretion. Hinsichtlich postoperativ neu aufgetretener Sehstörungen und der Hormonanalysen hinsichtlich des Hypophysenvorderlappens darf auf das Kapitel 4.5.1 bzw. 4.5.2 verwiesen werden.

4.7 Resttumor

Die Beurteilung, ob ein Resttumor vorliegt, wird üblicherweise anhand postoperativer MRT-Untersuchungen vorgenommen, wobei diese oftmals schwierig sein können, insbesondere wenn narbige Veränderungen vorliegen. Auch die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume mögen hier eine Rolle spielen. Unterschiedliche Bewertungen durch verschiedene Untersucher bestätigen dies immer wieder im klinischen Alltag. Natürlich spielt auch die Erfahrung des Operateurs bei der Adenomentfernung eine wichtige Rolle. Selbst ein großer Tumor kann vollständig entfernt werden, wenn er abgrenzbar ist. Bei invasiv wachsenden Tumoren ist eine vollständige Resektion limitiert (Visot 2001). Bei supra-und parasellärem Wachstum bleibt häufig ein Tumorrest zurück, was bedeutet, dass in der Nachbeobachtungszeit das Risiko für ein erneutes Wachstum hoch ist.

Es ist daher nicht verwunderlich, dass in der Literatur sehr divergent Angaben über die Häufigkeit von Resttumoren zu finden sind. Die Angaben reichen von 85,7% (Colao et al. 1998) über 65,7% (Marazuela et al. 1994) und 30% (Gsponer et al. 1999, Zada et al. 1998) bis zu 16% (Hoge 2003; Ebershold et al. 1986). In den eigenen Daten mit MRT-Untersuchung 3 Monate postoperativ waren 53% der Patienten komplett tumorfrei. Bei 29,7% der Patienten war eindeutig Resttumor zu sehen, bei 18,2% war der Befund fraglich. Selbst wenn man komplett tumorfreie Patienten und solche mit fraglichem Resttumor summiert (71,2%) bleibt noch eine Diskrepanz zur Einschätzung des Operateurs, der in 85,7% der Operationen eine komplette Tumorentfernung im OP-Bericht beschrieb. Im Gegensatz hierzu wurde intraoperativ der sichere Erhalt der Hypophyse nur in 55% der Fälle beschrieben, aber in 88% der Fälle war die Hypophyse postoperativ im MRT abgrenzbar.

Eine komplette transsphenoidale Adenomentfernung ist limitiert durch den Grad der Durainfiltration und die Größenzunahme des Tumors im zeitlichen Verlauf. Eine frühe Diagnosestellung kann das postoperative Ergebnis verbessern, besonders bei Patienten mit invasiven Adenomen, welche sich auf das Sellakompartiment beschränken, nur gering nach suprasellär wachsen und keine Durainfiltration vorweisen (Meij et al. 2002). Dies bestätigt die vorliegende Untersuchung. Bei Patienten mit einem Resttumor war die Frist zwischen Erstdiagnose und Operation im Durchschnitt wesentlich länger als bei Patienten ohne oder mit fraglichem Resttumor.

4.8 Histologischer Befund

Die histologische Diagnose der Hypophysenadenome erfolgte zum einen durch die routinemäßige Hämatoxylin-Eosinfärbung sowie in manchen Fällen auch durch eine ergänzende Immunhistochemie. In der Routinefärbung werden die

Hypophysenadenome klassischerweise als azidophil, basophil oder chromophob beschrieben, wobei azidophile Tumore mit Akromegalie, basophile mit M. Cushing und chromophobe mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen assoziiert werden. Diese Zuordnung ist allerdings nicht zwingend möglich, da auch chromophobe Tumore mit Hormonproduktion einhergehen können und azidophile oder basophile Tumore klinisch inaktiv sein können. Dennoch stellt diese Art der histologischen Bewertung eine wichtige Grundlage der Beurteilung dar und dient auch dazu, Hypophysenadenome durch die Beschreibung des morphologischen Charakters von anderen sellären Prozessen oder malignen Adenomen abzugrenzen.

Ergänzend dient die immunhistologische Aufarbeitung des Gewebes der verbesserten Klassifikation der Hypophysenadenome. Durch die Applikation von Antikörpern gegen Hypophysenhormone kann der Inhalt der Tumorzellen genau bestimmt werden (Saeger 2003). Der morphologische Charakter des Tumors und der Vergleich mit der Hormonproduktion und Sekretion liefert dem behandelnden Arzt zusätzliche wichtige Informationen. Zusätzlich hilft die Bestimmung von Tumormarkern bei der weiteren Behandlung der Patienten (Kontogeorgos 2005). Im vorliegenden Datensatz stellten sich über 71,4% der Adenome als chromophob dar, jeweils 3,7% waren azidophil oder eosinophil und 4,3% basophil. Als Nullzelladenome und somit ebenfalls als chromophob wurden 1,7% der Adenome beschrieben.

Eine immunhistochemische Untersuchung fehlte in nahezu 50% der Fälle. In den vorhandenen Präparaten fand sich überwiegend der thyreotrope (16,7%) gefolgt vom kortikotropen Subtyp (7,6%). Der gonadotrope Subtyp (7,5%) steht an dritter Stelle. Die übrigen Hormone waren in geringerer Häufigkeit nachweisbar. Trotz des Hormonnachweises war bei keinem der Patienten ein erhöhter Hormonspiegel entsprechend der Immunhistochemie nachweisbar.

Die Literatur diesbezüglich ist sehr divergent. Saeger (2003) berichtet, dass 15% aller hormoninaktiven Hypophysenadenome hormonpositiv sind. Mahta et al. (2003) berichten über 21,2% hormonpositive, funktionell inaktive Adenome, während Rishi et al. (2010) hingegen bei 64 von 151 Patienten (=42%) mit hormoninaktivem Adenom eine Immunpositivität beschreiben. Der gonadotrope Subtyp war dabei der häufigste.

Wie auch in der vorliegenden Studie stellen Arafah und Nasrallah (2001) fest, dass in vielen Fällen der immunhistologische Befund nicht mit dem klinischen Bild übereinstimmt. Ähnliches berichten Golkowski et al. (2005). In deren Studie waren 34 der 54 Hypophysenadenome immunhistochemisch positiv für ein Hormon ohne dass dieses erhöht im Serum nachweisbar gewesen wäre.

Ein klassisches Beispiel ist das hormoninaktive kortikotrope Adenom, wobei der histologische Befund positiv für das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) ist,

obwohl der Patient klinisch keine exzessive ACTH Sekretion aufweist. Man geht davon aus, dass die Zellen das ACTH synthetisieren, dieses aber nicht sekretorisch abgeben können (Arafah und Nasrallah 2001). Bradley et al. (2003) und Baldeweg et al. (2005) behaupten, dass diese ACTH immunpositiven Adenome durch ein aggressives Wiederwachstum gekennzeichnet sind, welche eine engmaschige Nachbeobachtung erfordern. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit kann anhand der vorliegenden Daten hierzu keine Aussage getroffen werden. Bei fehlenden erhöhten Serumspiegeln ergab sich aus den Ergebnissen der immunhistochemischen Untersuchung keine klinische Relevanz hinsichtlich einer spezifischen Therapie.

5 Zusammenfassung

An der Neurochirurgischen Klinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München wurden vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2007 insgesamt 161 Patienten an einem hormoninaktiven Hypophysenadenom über einen transsphenoidalen Zugang operiert. Darunter befanden sich 63 Frauen und 98 Männer. Das Durchschnittsalter betrug 57,1 Jahre. Die meisten Patienten waren zwischen 50 und 80 Jahre alt mit einem Altersgipfel zwischen dem 50. Und 60. Lebensjahr. Die häufigsten Symptome waren Sehstörungen, Kopfschmerzen, Leistungsminderung und Libidoverlust. Über 70% der Symptome waren als chronisch einzuordnen, d.h. sie bestanden länger als 6 Wochen. Nur 7,5% der Patienten wiesen eine akute Symptomatik auf. 91,9% der Adenome wuchsen nach suprasellär und führten zu einem Chiasmakontakt, wobei eine bildmorphologische Chiasmakompression nur in 80,7% der Fälle festgestellt wurde. Eine Infiltration des Sinus cavernosus fand sich in über einem Drittel der Fälle.

Durch die augenärztliche Untersuchung konnte präoperativ eine Sehstörung bei 76% der Patienten festgestellt werden. Dies war auch die häufigste Indikation zur Operation. Es handelte sich dabei größtenteils um unspezifische Gesichtsfelddefekte (37,3%) und die bitemporale Hemianopsie (20,5%). 23% der Patienten zeigten einen unauffälligen Befund. Postoperativ kam es bei 77,2% der Patienten zu einer Besserung der Sehstörung. Unverändert blieb der Befund bei ca. 12 %. Bei 5% kam es zu einer Verschlechterung der bereits vorbestehenden Sehstörung. Wie zu erwarten besteht ein Zusammenhang zwischen Tumorvolumen und dem Auftreten einer bitemporalen Hemianopsie. Zudem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Chiasmakontakt vor der Operation und den Sehstörungen präoperativ. In einigen Fällen findet sich aber auch ein Chiasmakontakt ohne Sehstörung.

Neben den ophthalmologischen Befunden wurden auch die Hormonstörungen prä- und postoperativ genauer analysiert. 65,2% der Patienten litten präoperativ an mindestens einer Hormonachseninsuffizienz, 30,1% hatten keine Hormonstörung. 20,5% hatten eine Störung einer Achse, bei 27,3% waren zwei Achsen und bei 12,4% drei Achsen gestört. Acht Patienten litten an einen kompletten Ausfall des Hypophysenvorderlappens (5,0%). Am häufigsten war die gonadotrope Achse (44,7%), gefolgt von der somatotropen Achse (39,8%), betroffen. Männer (74,5%) zeigten signifikant häufiger eine Störung der Hypophysenfunktion als Frauen (57,4%).

Die Hormonachsenfunktion unmittelbar nach der Operation sowie nach 6 Wochen ergab einen stabilen Befund. Einer Verbesserung der Hormonausfälle war nach dieser Zeit nicht festzustellen. Es kam aber auch nicht zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Störung der Hormonachsen.

Als chirurgische Komplikation ergaben sich direkt postoperativ zwei Lungenembolien, eine revisionsbedürftige Nachblutung, eine massive Epistaxis sowie bei drei Patienten eine Liquorfistel (1,9%), die jedoch nur in einem Fall operativ behoben werden musste. Störungen des Wasser- und Salzhaushaltes (Diabetes insipidus und SIADH) wiesen unmittelbar postoperativ 26 Patienten auf, die jedoch nur bei 3 Patienten als Diabetes insipidus auch noch 6 Wochen nach der Operation persistierten.

Die Bildgebung mittels Kernspintomographie drei Monate nach OP ergab eine eindeutige Komplettresektion in 52,5% der Fälle, bei 18,2% der Fälle fand sich ein fraglicher Restbefund, 29,3% der Patienten wiesen einen Resttumor auf. Die Hypophyse war in 88,9% der Fälle darstellbar. Hier fand sich eine Diskrepanz zwischen intraoperativer Einschätzung durch den Operateur und postoperativer Bildgebung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die transsphenoidale Operation bei hormoninaktiven Hypophysenadenomen eine sichere Operationsmethode zur Entfernung des Adenoms darstellt. Eine Verbesserung des Sehvermögens ist bei Patienten mit Sehstörung dabei in über 75% der Fälle zu erreichen. Unmittelbar postoperativ ist der gestörte Wasser- und Salzhaushalt die häufigste – in den meisten Fällen glücklicherweise temporäre - Komplikation. Das Risiko für permanente Folgeschäden ist gering. Eine Verbesserung der Hormonsituation konnte in dieser Serie nicht erzielt werden, wobei die Analyse durch die kurze Nachbeobachtungszeit von 6 Wochen und die große Zahl fehlender Hormondaten zu diesem Untersuchungszeitpunkt beeinträchtigt war.

6 Literaturverzeichnis

1. Arafah BM (1986): Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 62, Seite 1173-1179.
2. Arafah BM, Nasrallah MP (2001): Pituitary tumors: Pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer* 8, Seite 287-305.
3. Aron C, Findling JW, Tyrell JB (2001): Hypothalamus & Pituitary. In: Greenspan FS, Strewler, GJ (Hrsg): *Basic and Clinical Endocrinology*. Columbus: McGraw-Hill, Seite 100-162.
4. Asa SL (1997): *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Pituitary Gland*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, Seite 3.
5. Baldeweg SE, Pollock JR, Powell M, Ahlquist J (2005): A spectrum of behaviour in silent kortikotroph pituitary adenomas. *Br J Neurosurg* 19, Seite 38-42.
6. Bamberg M, Langrock J, Rauhut F, Hoederath A, Sack H (1988): Indikationsstellungen und Ergebnisse bei der Radiotherapie von Hypophysenadenomen. In: Bamberg M, Sack H (Hrsg): *Therapie primärer Hirntumoren*. München: Zuckschwerdt-Verlag, Seite 139-142.
7. Barzaghi LR, Losa M, Giovanelli M, Mortini P (2007): Complications of transsphenoidal surgery in patients with pituitary adenoma: experience at a single centre. *Acta Neurochir (Wien)* 149, Seite 877-885.
8. Berker M, Hazer DB, Yücel T, Gürlek A, Cila A, Aldur M, Onerci M (2012): Complications of endoscopic surgery of the pituitary adenomas: analysis of 570 patients and review of the literature. *Pituitary* 15, Seite 288-300.

9. Beuschlein F (2000): Hypophysenadenome: Vom Symptom zur Diagnose, Aktuelle Behandlungskonzepte bei Hypophysentumoren. In: Brandis M, Koch W (Hrsg): Tumortherapie. State of the art. 4. Kongress des Tumorzentrums Freiburg i.Br., 2.-5. Februar 2000; Abstracts. Basel: Karger, Seite 15.
10. Black PM, Zervas NT, Candia G (1988): Management of large pituitary adenomas by transsphenoidal surgery. *Surg Neurol* 29, Seite 443-447.
11. Black PM, Hsu DW, Klibanski A, Kliman B, Jameson LJ, Ridgway CE, Hedley-Whyte TE, Zervas NT (1987): Hormone production in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 66, Seite 244-250.
12. Black PM, Zervas NT, Candia G (1987): Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 20, Seite 920-924.
13. Buchfelder M (1999): Hypophysenadenome. *Onkologe* 5, Seite 94-102.
14. Buchfelder M, Fahlbusch R (1988): Therapiekonzepte bei Hypophysenadenomen aus neurochirurgischer Sicht. In: Bamberg M, Sack H (Hrsg): Therapie primärer Hirntumoren. München: Zuckschwerdt-Verlag, Seite 136-142.
15. Bradley KJ, Wass JA, Turner HE (2003): Non-functioning pituitary adenomas with positive immunoreactivity for ACTH behave more aggressively than ACTH immunonegative tumours but do not recur more frequently. *Clin Endocrinol Oxf* 58, Seite 59-64.
16. Chanson P, Brochier S (2005): Non-functioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 28, Suppl International, Seite 93-99.
17. Chanson P, Salenave S (2004): Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol* 29, Seite 241-275.

18. Cricic I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R (1983): Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *J Neurosurg* 59, Seite 395-401.
19. Cricic I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D (1997): Complications of transsphenoidal surgery: Results of a national survey, review of the literature and personal experience. *Neurosurgery* 40, Seite 225-237.
20. Cohen AR, Cooper PR, Kupersmith MJ, Flamm E, Ransohoff J (1985): Visual recovery after transsphenoidal removal of pituitary adenomas. *Neurosurgery* 17, Seite 446-452.
21. Colao A, Cerbone G, Cappabianca P, Ferone D, Alfieri A, Di Salle F, Faggiano A, Merola B, De Divitiis E, Lombardi G (1998): Effect of surgery and radiotherapy on visual and endocrine function in nonfunctioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 21, Seite 284-290.
22. Comtois R, Beauregard H, Somms M, Serri O, Aris-Jilwan N, Hardy J (1991): The clinical and endocrine outcome to transsphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas. *Cancer* 68, Seite 860-866.
23. Cury ML, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreira AC, Castro M (2009): Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome, *Arq Bras Endocrinol Metabol* 53, Seite 31-39.
24. Dekkers OM, van der Klaauw AA, Pereira AM, Biermasz NR, Honkoop PJ, Roelfsema F, Smit JWA, Romijn JA (2006): Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 91, Seite 3364-3369.
25. Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JHC, Neelis KJ, Schroijen MA, Smit JWA, Romijn JA (1991): Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 5, Seite 1796-1801.

26. Drenckhahn D, Zenker W, Benninghoff A (1994): Anatomie, Band 2, 15. Auflage. München: Urban Schwarzenberg-Verlag, Seite 182-183.
27. Ebersold MJ, Quast LM, Laws ER, Schiethauer B, Randall RV (1986): Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 64, Seite 713-719.
28. Faber H, Haid H (1995): Endokrinologie, Einführung in die Molekularbiologie und Physiologie der Hormone, 4. Auflage. Stuttgart: Ulmer Verlag, Seite 112-123.
29. Fahlbusch R, Hofmann B (2004): Neurochirurgie der sellären und perisellären Region. In: Moskopp D, Wassmann H (Hrsg): Neurochirurgie - Handbuch für die Weiterentwicklung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. Stuttgart: Schattauer, Seite 436-446.
30. Fajfr R, Müller B, Diem P (2002): Evaluation des hypophysären und adrenalen Inzidentaloms. *Schweiz Med Forum* 27, Seite 660-665.
31. Fatovic-Ferencic S, Gnjidic Z (2006): Sellar region surgery in croatia in the first half of the 20th century. *Croat Med J* 47, Seite 310-317.
32. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, Del Monte P, Bernasconi D, Loli P, Faustini-Fustini M, Borretta G, Terzolo M, Losa M, Morabito A, Spada A, Beck-Peccot P, Lania AG (2006): Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol* 155, Seite 823-829.
33. Gilbert HD, Martin JB (1995): Neuroendokrine Regulationen und Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens und Hypothalamus. In: Harrison TR, Schmailzl KJG: *Harrison's Innere Medizin* 2, 13. Auflage. Berlin: Blackwell-Wissenschafts-Verlag, Seite 2214-2244.
34. Giovanelli M, Losa M, Mortini P (1996): Surgical therapy of pituitary adenomas. *Metabolism* 45 (8, Suppl 1), Seite 115-116

35. Gnanalingham KK, Bhattacharjee S, Pennington R, Mendoza N (2005): The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76, Seite 415-419.
36. Golkowski F, Trofimiuk M, Buziak-Bereza M, Czepko R, Adamek D, Huszno B (2003): Pituitary tumors: hormonal status and immunohistochemical evaluation. *Przegl Lek* 60, Seite 338-341.
37. Gondim JA, Schops M, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Ferraz T, Barroso FA (2010): Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center. *Pituitary* 13, Seite 68-77.
38. Goodrich I, Lee KJ (1987): The pituitary gland-anatomy and embryology. In: Goodrich I, Lee KJ (Hrsg): *The Pituitary. Clinical Aspects of Normal and Abnormal Function*. Amsterdam: Elsevier, Seite 19-23.
39. Grabenbauer GG, Fietkau R, Buchfelder M, Meyer M, Baumann J, Hensen J, Rummelt V, Fahrbusch R, Sauer R (1996): Hormonally inactive hypophyseal adenomas: the results and late sequelae after surgery and radiotherapy. *Strahlenth Onkol* 172, Seite 193-197.
40. Graham E, Bullock P (198): Visual evoked potentials in the assessment of patients with non-functioning chromophobe adenomas. *J Neurol Psych* 52, Seite 31-37.
41. Greenspan FS, Strewler G (1997): *Basic Clinical Endocrinology*, 5. Auflage. Stamford: Appleton&Lange, Seite 100-112.
42. Gsponer J, De Tribolet N, Deruaz JP, Janzer R, Uske A, Mirimanoff RO, Reymond MJ, Rey F, Temler E, Gaillard RC, Gomesz F (1999): Diagnosis, treatment and outcome of pituitary tumors and other intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine (Baltimore)* 78, Seite 236-269.

43. Hardy J (1979): Transsphenoidal microsurgical treatment of pituitary tumors. In: Linfoot JA (Hrsg): Recent advances in the diagnosis and treatment of pituitary tumors. New York: Raven Press, Seite 375-388.
44. Harris PE, Afshar F, Coates P, Doniach I, Wass JAH, Besser GM, Grossman A (1989): The effects of transsphenoidal surgery on endocrine function and visual fields in patients with functionless pituitary tumours. Q J Med 71, Seite 417-427.
45. Hoge S (2003): Verlaufsbeobachtungen der Hypophysenfunktion bei Patienten mit Hypophysenadenomen und anderen sellären Raumforderungen. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, Medizinische Fakultät, München 2003.
46. Honegger J (2000): Transsphenoidale Hypophysenchirurgie: Technische Fortschritte und heutige Operationsergebnisse. In: Brandis M, Koch W (Hrsg): Tumortherapie. State of the art. 4. Kongress des Tumorzentrums Freiburg i.Br., 2.-5. Februar 2000; Abstracts. Basel: Karger, Seite 15.
47. Huber A (1998): Chiasmaläsionen. In: Huber A, Kömpf D (Hrsg): Klinische Neuroophthalmologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, Seite 320-349.
48. Jaffe CA (2006): Clinically nonfunctioning pituitary adenoma. Pituitary 9, Seite 317-321.
49. James KL, Richard R, Orlandi, Apfelbaum R, Couldwell W (2004): Novel closure technique for the endonasal transsphenoidal approach. J Neurosurg 100, Seite 161-164.
50. Jane JA Jr, Laws ER Jr (2002): Surgical Management of pituitary adenomas. Singapore Med J 43, Seite 318-323.
51. Jockenhövel F, Gerhards S, Berg C (2010): Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse. Bremen: Uni-Med-Verlag, Seite 71.

52. Just M, Higer HP (1989): Hypophysenadenome. In: Higer HP, Just M (Hrsg): MR-Atlas der Hirntumoren, Diagnostik und Nachsorge. Stuttgart: Thieme Verlag, Seite 126-134.
53. Kazner E, Wende S, Grumme T, Stochdorph O, Felix R, Claussen C (1988): Hypophysenadenome. In: Kazner E, Wende S, Grumme T, Stochdorph O, Felix R, Claussen C (Hrsg): Computer- und Kernspin-Tomographie intrakranieller Tumoren aus klinischer Sicht, 2. Auflage. Berlin: Springer-Verlag, Seite 329-335.
54. Klingmüller D, Saller B, Quabbe, HJ (2001): Diagnostik von Hypophysenadenomen. Dt Ärztebl 98, Seite A-3053-3059.
55. Kontogeorgos G (2005): Classification and pathology of pituitary tumors. Endocrine 28, Seite 27-35.
56. Kuroasaki M, Lüdecke D, Flitsch J, Saeger W (2000): Surgical treatment of clinically nonsecreting pituitary adenomas in elderly patients. Neurosurgery 47, Seite 843-849.
57. Lang J (1996): Skull base and related structures. Stuttgart: Schattauer, Seite 173.
58. Langsenlehner T, Stiegler C, Quehenberger F, Feigl GC., Jaski G, Mokry M, Landenlehner U, Kapp KS, Mayer R (2007): Long-term follow-up of patients with pituitary macroadenomas after postoperative radiation therapy. Strahlenther Onkol 183, Seite 241-247.
59. Laws ER, Trautmann JC, Hollenhorst RW (1977): Transsphenoidal decompression of the optic nerve and chiasm. J Neurosurg 46, Seite 717-722.
60. Long MD (1989): Atlas of operative neurosurgical Technique, Band 1 cranial operations. Baltimore: Williams & Wilkins.

61. Lüdecke DK (2003): Betreuung von Patienten mit hormoninaktiven Adenomen der Hypophyse Management of patients with non-functioning pituitary adenomas. *Med Klin* 98, Seite 616-627.
62. Lund-Johansen M, Aanderud S, Schreiner T, Bollerslev J, Bakke SJ, Carlsen SM, Cappelen J, Svartberg J (2003): Hormonally inactive pituitary adenomas. *Tidsskr Nor Laegeforen* 128, Seite 2253-256.
63. Lutterbach J, Henne K (2000): Perkutan-fraktionierte Radiotherapie des Hypophysenadenoms. In: Brandis M, Koch W (Hrsg): Tumortherapie. State of the art. 4. Kongress des Tumorzentrums Freiburg i.Br., 2.-5. Februar 2000; Abstracts. Basel: Karger, Seite 16.
64. Lycurus MD (1987): Early historical aspects of the pituitary gland. In: Goodrich I, Lee KJ (Hrsg): The pituitary, clinical aspects of normal and abnormal function. Amsterdam: Elsevier, Seite 19-26.
65. Mahta A, Haghpanah V, Lashkari A, Heshmat R, Larijani B, Tavangar SM (2007): Non-functioning pituitary adenoma: immunohistochemical analysis of 85 cases. *Folia Neuropathol* 45, Seite 72-77.
66. Marazula M, Astigarraga B, Vicente A, Estrada J, Cuerda C, Garcia-Uria J, Lucas T (1994): Recovery of visual and endocrine function following transsphenoidal surgery of large nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocrinol Invest* 17, Seite 703-707.
67. Maric A, Kruljac I, Cerina V, Pecina HI, Sulentic P, Vrkljan M (2012): Endocrinological outcomes of pure endoscopic transsphenoidal surgery: a Croatian Referral Pituitary Center experience. *Croat Med J* 53, Seite 224-233.
68. Massoud AF, Powell M, Williams RA, Hindmarsch PC, Brook CGD (1997): Transsphenoidal surgery for pituitary tumours. *Arch Dis Child* 76, Seite 398-404.

69. Meij BP, Lopes MBS, Ellegala DB, Alden TD, Laws ER (2002): The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*, Seite 195-208.
70. Meng W, Ziegler R (1997): Endokrinologie, Grundlagen Klinik und Praxis. Jena: Gustav Fischer Verlag, Seite 31-49.
71. Mindermann T, Wilson CB (1994): Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 41, Seite 359-364.
72. Moskopp D, Wassmann H (2005): Neurochirurgie, Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. Stuttgart: Schattauer Verlag.
73. Monteiro ML, Zambon BK, Cunha LP (2010): Predictive factors for the development of visual loss in patients with pituitary macroadenomas and for visual recovery after optic pathway decompression. *Can J Ophthalmol* 45, Seite 404-408.
74. Müslüman AM, Cansever T, Yilmaz A, Kanat A, Oba E, Cavusoglu H, Sirinoglu D, Aydin Y (2011): Surgical results of large and giant pituitary adenomas with special consideration of ophthalmologic outcomes. *World Neurosurg* 76, Seite 141-148.
75. Nakamura K, Iwai Y, Yamanka K, Kawahara S, Ikeda H, Nagata R, Uda T, Ichinose T, Murata K, Sakaguchi M, Yasui T (2007): The surgical treatment of non-functioning pituitary adenomas in the ninth decade. *No Shinkei Geka* 35, Seite 371-375.
76. Nelson AT, Tucker HSGT, Becker OP (1984): Residual anterior pituitary function following transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Neurosurg* 61, Seite 577-580.

77. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M (2004): Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas a study on 721 patients. *Acta Neurochirurgica* 146, Seite 27-35.
78. Parent AD, Bebin J, Smith R (1981): Incidental pituitary adenomas. *J Neurosurg* 54, Seite 228-231.
79. Petersenn S, Lüdecke D, Fahlbusch R, Renner U, Buchfelder M, Wowra B, Saeger W (2006): Therapie von Hypophysenadenomen. *Dt Ärztebl* 103, Seite A474-481.
80. Renner U (2001): Hypothalamische und hypophysäre Erkrankungen. In: Ganter D, Ruckpaul K (Hrsg): *Molekularmedizinische Grundlagen von Endokrinopathien*. Berlin: Springer Verlag, Seite 29-35.
81. Rishi A, Sharma MC, Sarkar C, Jain D, Singh M, Mahapatra AK, Mehta VS, Das TK (2010): A clinicopathological and immunohistochemical study of clinically non-functioning pituitary adenomas: a single institutional experience. *Neurol India* 58, Seite 418-423.
82. Rudnik A, Zawadzki T, Galiszka-Ignasiak B, Bazowski P, Duda I, Wojtacha M, Rudnik AI, Krawczyk I (2006): Endoscopic transsphenoidal treatment in recurrent and residual pituitary adenomas - first experience. *Minim Invasive Neurosurg* 49, Seite 10-14.
83. Saeger W (2003): Hypophysentumoren. *Pathologe* 24, Seite 255-264.
84. Saito K, Kuwayama, A, Yamamoto N, Sugita K (1995): The transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extensions: The open sella method and intentionally staged operation. *Neurosurgery* 36, Seite 668-676.

85. SchAAF L, Stummer W, Schopohl J, Auernhammer C, Wowra B, Grosu AL, Stalla GK (2004): Hypophysentumore und Kraniopharyngeome. In: Tonn JC, Kreth FW (Hrsg): Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks, 2. Auflage. München: Zuckschwerdt-Verlag, Seite 98-120.
86. Steiger HJ, Müller A, Stummer W (2006): Hypophysen-Adenome. In: Steiger HJ, Reulen HJ (Hrsg): Manual Neurochirurgie, Landsberg: Ecomed Medizin, Seite 80-85.
87. Stoffel-Wagner B, Stöger P, Klingmüller D (1997): Erstsymptome und Anamnesezeiten bei 517 Patienten mit Hypophysenadenomen. Dt Med Wochenschr 122, Seite 214-219.
88. Thomas R, Shenoy K, Shshadri Mandalam S, Muliyl J, Rao A (2002): Visual field defects in non-functioning pituitary adenomas. Indian J Ophthalmol 50, Seite 127-130.
89. Thorner MO, Vance ML, Horvath E, Kovacs K (1998): The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW (Hrsg): Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders, Seite 249-340.
90. Van Lindert EJ, Grotenhuis JA, Meijer E (1991): Results of follow-up after removal of non-functioning pituitary adenomas by transcranial surgery. Br J Neurosurg 5, Seite 129-33.
91. Visot A (2001): Neurosurgery and pituitary tumors: Surgical indications and outcome. Presse Med 30, Seite 401-404.
92. Vivell MOP, Lachenmayr BJ (1992): Perimetrie, Stuttgart: Thieme Verlag, Seite 185.
93. Warnke PF (2000): Perkutan-fraktionierte Radiotherapie des Hypophysenadenoms, In: Brandis M, Koch W (Hrsg): Tumortherapie. State of the art. 4. Kongress des Tumorzentrums Freiburg i.Br., 2.-5. Februar 2000; Abstracts. Basel: Karger, Seite 16-17.

94. Webb SM, Rigla M, Wägner A, Oliver B, Bartumeus F (1999): Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 84, Seite 3696-3700.
95. Wickers-Rother M, Hoven S, Kristof RA, Bliesener N, Soffel-Wagner B (2004): Non-functioning pituitary adenoma: endocrinological and clinical outcome after transsphenoidal and transcranial surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112, Seite 323-327.
96. Wittkowski A (2004): Ergebnisse nach chirurgischer Behandlung von Hypophysenadenomen. Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie.
97. Wolffenduttel BH, van den Berg G, Hoving EW, van der Klaauw MM (2008): The natural course of non-functioning pituitary adenomas. *Ned Tijdschr Geneesk* 152, Seite 2537-2543.
98. Zada G, Lin N, Laws ER Jr (2010): Patterns of extrasellar extension in growth hormone-secreting and nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurg Focus* 29, Seite E4.
99. Zada G, Kelly DF, Cohan PMD, Wang C, Swerdloff R (2003): Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions: An assessment of efficacy, safety and patient impressions. *J Neurosurg* 98, Seite 350-358.

7 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ADH	Adiuretin, antidiuretisches Hormon
ASA	American Society of Anesthesiologists
CT	Computertomographie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
Gy	Gray
HGH	Human Growth Hormone
HHL	Hypophysenhinterlappen
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF-1	Insulin like growth factor-1
LH	Luteinisierendes Hormon
MRT	Magnetresonanztomografie
MSH	Melanozyten-stimmulierendes Hormon
mm	Millimeter
n	Stichprobenumfang
N.	Nervus
OP	Operation
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
p.o.	postoperativ
R	Korrelationskoeffizient
S	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TSH	Thyreotropin, Thyreoidea stimulierendes Hormon
x	Arithmetisches Mittel

8 Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von Prof. Dr.med. Eberhard Uhl.

Ich danke ihm für die Überlassung des Themas, Erstellung der Datenbanken und die geduldige Betreuung.

Besonders bedanke ich mich bei Matthias Naeff, ETH Zürich für die statistische Auswertung und Berechnung der Ergebnisse.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum	09.06.1979
Geburtsort	Bremen
Nationalität	deutsch

Schulbildung

09/1986 – 07/1990	Grundschule Wittmund, Niedersachsen
09/1990 – 07/1992	Orientierungsstufe Wittmund
09/1992 – 07/1996	Alexander von Humboldt-Gymnasium, Kooperative Gesamtschule
09/1996-05/1999	Fachgymnasium Aurich in Niedersachsen
Mai 1999	Allgemeine Hochschulreife

Auslandsaufenthalte/ andere Tätigkeiten

08/1999-08/2000	Aufenthalt in den USA Dallas Texas als „Au Pair“
09/2000-04/2001	Tätigkeiten in verschiedenen Gastronomiebereichen

Studium

04/2001-03/2004	Studium der Humanmedizin Universitätsklinikum Eppendorf Hamburg
04/2004 – 04/2008	Studium der Humanmedizin Ludwig-Maximilians-Universität München
04/2008	Staatsexamen

Famulaturen und praktisches Jahr

08/2004	Famulatur im Fachbereich Innere Medizin Kreiskrankenhaus Wittmund, Niedersachsen
03/2005	Famulatur im Fachbereich Allgemeinmedizin Gemeinschaftspraxis in Wittmund
09/2005	Famulatur im Fachbereich Innere Medizin, Hospital del Mar Barcelona, Spanien
10/2006	Famulatur im Fachbereich Neurochirurgie, Universitätsklinik Großhadern, München
03/2007-06/2007	Praktisches Jahr im „Augustinum“ Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München, Fachbereich Innere Medizin
07/2007-10/2007	Praktisches Jahr Universitätsspital Zürich, Fachbereiche: Wiederherstellungs-/Handchirurgie, Unfallchirurgie, Viszeralchirurgie
11/2007-01/2008	Praktisches Jahr Universitätsklinikum Groningen, Niederlande, Fachbereich Anästhesie

Assistenzärztin

09/2008-02/2010	Kantonsspital St. Gallen/Flawil, Schweiz, Allgemeinchirurgie
11/2009	Basisexamen Chirurgie
07/2010-01/2011	Kantonsspital Frauenfeld/Münsterlingen, Schweiz, Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie
03/2011-02/2012	Kantonsspital St. Gallen, Schweiz, Abteilung für Viszeralchirurgie
03/2012-08/2012	Asklepios Klinik Bad Tölz, Interdisziplinäre Intensivstation
Seit 11/2012	Helios Klinik Schwerin, Abteilung für Plastische Chirurgie