

Diplomarbeit

**Endoskopisch endonasale transsphenoidale,
mikroskopisch transsphenoidale und transkranielle Zugänge für
Hypophysenadenome im Vergleich: eine retrospektive Analyse.**

eingereicht von

Patrick Gebetsroither

Geburtsdatum: 31.10.1984

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurochirurgie Graz

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Michael Mokry,

OÄ Dr. Verena Gellner,

PD Dr. Senta Kurschel-Lackner

Graz, 21.09.12

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe, mit Ausnahme der im Rahmen der Betreuung vorgesehenen, verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 21.09.12

Unterschrift

Gleichheitsgrundsatz

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit darauf verzichtet geschlechtsspezifische Formulierungen zu verwenden, jedoch soll an dieser Stelle ausdrücklich festgehalten werden, dass das bei Personen verwendete generische Maskulinum sich auf beide Geschlechter bezieht.

Danksagungen

Bei der Erstellung meiner Diplomarbeit haben mich viele Personen begleitet und mir geholfen. Ich möchte mich hiermit bei ihnen allen bedanken. Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Michael Mokry, Frau OÄ Dr. Verena Gellner und Frau PD Dr. Senta Kurschel-Lackner, die meine Arbeit betreuten und mich in fachlichen, organisatorischen und formellen Belangen stets freundlich unterstützten.

Weiters möchte ich den zuständigen Personen des Sekretariats der Universitätsklinik für Neurochirurgie des LKH Univ.-Klinikum Graz für die Bereitstellung der benötigten Unterlagen danken.

Zu guter Letzt gilt großer Dank meiner Familie, meinen Freunden und meiner Partnerin, die mir emotional und stets motivierend während dieser Zeit beistanden.

Vielen Dank!

Zusammenfassung

Hintergrund: Lange wurde zur operativen Behandlung von Hypophysenadenomen der mikroskopisch transseptale transsphenoidale Zugang bzw. in einigen Fällen ein transkranieller Operationsweg herangezogen oder mussten Patienten nach vorangegangener transsphenoidaler Primärbehandlung transkraniell reoperiert werden. Seit einigen Jahren setzt man allerdings auf die endoskopisch endonasale transsphenoidale Operationstechnik. Diese Arbeit befasst sich mit den vermuteten Vorteilen der endoskopischen Methode in Bezug auf Radikalität, den erforderlichen Nachoperationen und den Komplikationsraten.

Methoden: In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die in der Zeit von 2000 bis 2011 an der Universitätsklinik für Neurochirurgie des Univ.-LKH Graz mit der Diagnose „Hypophysentumor“ stationär aufgenommen wurden. Die Ausschlusskriterien beinhalteten jene Fälle, die nicht histologisch als Adenom befundet wurden, und jene, die nicht primär mit einer der drei zu untersuchenden Operationsmethoden behandelt wurden. Mehrfachnennungen ein und derselben Patienten wurden zusammengefasst. So verblieben 206 „Endoskop-Patienten“, 107 „Mikroskop-Patienten“ und 21 transkraniell Operierte.

Ergebnisse: Die retrospektive Analyse zeigte, dass die endoskopische Methode durch die verbesserten Sichtverhältnisse im suprasellären Bereich öfter bei suprasellärer Tumorausdehnung gewählt werden konnte als die mikroskopische Technik, wo schneller auf den transkraniellen Zugang ausgewichen werden musste. Die Resttumorraten nach endoskopischer Erstoperation war mit 22,8% ca. 10% geringer als mit dem Mikroskop (33,7%) und die transkranielle Technik war mit 42,9% am höchsten. Die mikroskopische Gruppe hatte außerdem eine mit 49,5% mehr als doppelt so hohe Komplikationsrate im Vergleich zur Endoskop-Gruppe (22,8%). Bei der transkraniell operierten Gruppe kam es in einem Drittel der Fälle zu Komplikationen.

Schlussfolgerung: Die endoskopisch endonasale transsphenoidale Operationstechnik war den anderen Techniken in allen untersuchten Gebieten vorzuziehen: Bessere Radikalität und damit selteneres Ausweichen auf den transkraniellen Zugangsweg sowie geringere Komplikations- und Resttumorraten.

Abstract

Background: The microscopic transseptal transsphenoidal approach has been the standard way of operating on pituitary adenomas for a long time and in some cases where tumors also invaded the area above the sella turcica it was necessary to go for a transcranial approach, yet in recent years the endoscopic endonasal transsphenoidal approach has become more common. The aim of this study was to compare the endoscopic, the microscopic and the transcranial approaches with reference to the chosen approach in relation to tumor size, the rates of residual tumors, the choices of secondary treatments and complications.

Methods: Included in this study were all patients admitted to the neurosurgical ward at the University hospital of Graz between 2000 and 2011 who were diagnosed with pituitary tumors. Drop-out criteria included tumors that were not adenomas histologically and patients who were primarily treated conservatively or via radiosurgery. Patients who had received more than one treatment were combined into one entry. Taking all these facts into consideration, the number of patients dealt with in this study amounts to 206 endoscopic patients, 107 microscopic patients and 21 transcranial patients.

Results: The retrospective analysis showed that the endoscopic approach could be chosen more often with tumor expansion above the sella because of its improved visual capabilities. 22,8% of primarily endoscopically operated patients showed residual tumors postoperatively. This was true with 33,7% of the microscopic group and with 42,9% of the transcranial group.

The microscopic group showed the highest rate of complications (49,5%), followed by the transcranial group (33,3%). At 22,8%, the endoscopic group showed the lowest rate of complications.

Conclusion: In this study the endoscopic endonasal transsphenoidal approach showed significantly better results in all areas: tumors with suprasellar expansion could be approached transsphenoidally more often and postoperatively fewer residual tumors and fewer complications were reported.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Gleichheitsgrundsatz	II
Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	V
Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
Einleitung	5
Thematik der Diplomarbeit	5
Die Hypophyse	6
Anatomie und Embryologie	6
Hypophysenhinterlappen, Neurohypophyse.....	7
Hypophysenvorderlappen, Adenohypophyse.....	7
Blutversorgung der Hypophyse	8
Physiologie der Hypophyse	10
Adrenocorticotropes Hormon (ACTH).....	10
Thyreotropin (TSH).....	11
Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) & Luteinisierendes Hormon (LH).....	11
Prolactin (PRL).....	11
Wachstumshormon (GH oder STH).....	11
Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH).....	12
Pathologie der Hypophysenadenome	13
Symptome	13
Folgen der lokalen Raumforderung.....	15
Diagnostik	18
Bildgebende Diagnostik.....	18
Endokrinologische Evaluierung	18
Gesichtsfeld-Untersuchung / Neuroophthalmologie	19
Therapie	20
Konservativ	20
Strahlentherapeutische Optionen / Radiochirurgie	20
Gamma-Knife.....	21
Linear-Beschleuniger (LINAC).....	21
Operative Behandlung des Hypophysenadenoms	23
Die Transkranielle Operation.....	23
Überblick über die Geschichte des transsphenoidalen Zugangs	24
Setup für den endoskopischen Eingriff am LKH Univ.-Klinikum Graz.....	29
Operationstechnik.....	30
Postoperativer Verlauf und Nachkontrollen.....	33
Outcome	33
Methodik	35
Patienteneinschlusskriterien	35
Weiteres Vorgehen und Ausschlusskriterien	35
Tumorausdehnung	37

Rezidiv- und Resttumoren sowie Operationskomplikationen	37
Statistische Analysen und Verzeichnisse	38
Ergebnisse	39
Statistische Verteilung nach Tumorausdehnung.....	39
Resttumorrage	40
Weitere Eingriffe und deren Operationsmethode.....	41
Komplikationen	43
Diskussion	44
Konklusion	48
Bilderverzeichnis:	49
Literaturverzeichnis	50

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CT	Computertomographie
dL	Deziliter
Dr.	Doktor
Dr. med. univ.	Doctor medicinae universae
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GH	Growth hormone, Wachstumshormon
GHRH	Growth hormone releasing hormone
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
IGF-I	Insulin-like growth factor 1
inf.	inferior
IS	intrasellär
LH	luteinisierendes Hormon
LINAC	Linearbeschleuniger
LKH	Landeskrankenhaus
Max	Maximum
µg	Mikrogramm
Min	Minimum
MR(T)	Magnetresonanz(tomographie)
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
OÄ	Oberärztin
oGTT	oraler Glukosetoleranz-Test
OT	Oxytocin
PD	Privatdozentin
PRL	Prolaktin
PS	Parasellär

SS	Suprasellär
STH	Somatropin, siehe GH
sup.	superior
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
Univ.-Klinikum	Universitäts-Klinikum
Univ.-Prof.	Universitäts-Professor
z.B.	zum Beispiel

Einleitung

Thematik der Diplomarbeit

Über lange Zeit hinweg wurde zur operativen Behandlung der meisten Hypophysenadenome der mikroskopisch transseptale transsphenoidale Zugang favorisiert, und es musste nur in wenigen Ausnahmefällen transkraniell operiert werden oder mussten Patienten nach vorangegangener transsphenoidaler Primärbehandlung transkraniell reoperiert werden. Seit einigen Jahren wählt man an der Univ.-Klinik für Neurochirurgie des LKH Univ.-Klinikum Graz in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit der Hals-, Nasen- Ohren-Universitätsklinik allerdings die endoskopisch endonasale transsphenoidale Operationstechnik. Die Thematik dieser Arbeit befasst sich mit den vermuteten Vorteilen der endoskopischen Methode in Bezug auf Radikalität, den erforderlichen Nachoperationen und den Komplikationsraten.

Die Hypophyse

Anatomie und Embryologie

Die Hypophyse, auch Hirnanhangsdrüse, stellt das hormonelle „Ausführungsorgan“ des Hypothalamus dar, der seines Zeichens eine zentrale Struktur in der Regulation von Stoffwechsel- und Organfunktionen bildet (1, 2). Die Hypophyse liegt in der Fossa hypophysialis der Sella turcica des Os sphenoidale und wird kranial durch eine Duraplatte – das Diaphragma sellae – überspannt (1). Die Hypophyse selbst ist zweigeteilt (17). Sie besteht aus der Adenohypophyse, die den Hypophysenvorderlappen (Lobus anterior) darstellt, und der Neurohypophyse, die den Hypophysenhinterlappen (Lobus posterior) formt (1, 17). Die Neurohypophyse ist eine Struktur des Hypothalamus, wohingegen die Adenohypophyse eigentlich kein Bestandteil des Gehirns ist, sondern sich dem Zwischenhirn lediglich anlagert (1, 17).

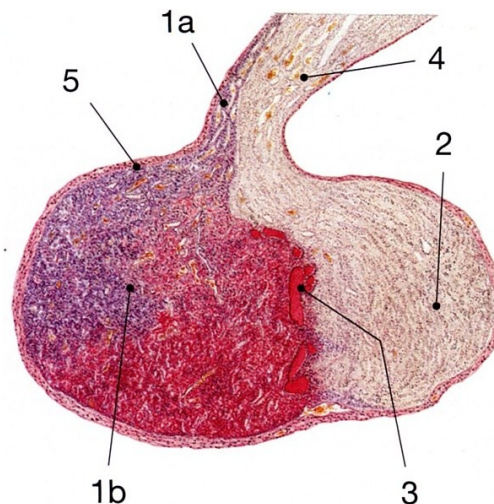


Abbildung 1:

Histologie, Sagittalschnitt, H.E.-Färbung:

1: Adenohypophyse, **1a** Pars tuberalis und **1b** Pars distalis, **2** Neurohypophyse, **3** Pars intermedia, **4** Infundibulum, **5** Kapsel

Entwicklungsgeschichtlich senkt sich hierbei beim ca. vier Wochen alten Keimling das ektodermale Epithel des Rachendaches zu einer Grube, der Rathke-Tasche (2). Die Tasche wächst als Epithelsäckchen kranial in Richtung des Zwischenhirnbodens, der eine trichterförmige Ausstülpung nach unten aufweist,

und legt sich der Neurohypophyse an (2). Die Ausstülpung differenziert sich schließlich zum Hypophysenstiel, dem Infundibulum (2, 17). Das Hypophysensäckchen wächst mit einem Fortsatz, der Pars tuberalis, am Infundibulum hinauf bis zum Zwischenhirnboden und die Hinterwand des Säckchens bildet schließlich mit dem sich allmählich verkleinernden Hohlraum die Pars intermedia, die zwischen Lobus anterior und Lobus posterior liegt (1, 2). So entwickelt sich die Adenohypophyse zu einer endokrinen Drüse, wohingegen der Hypophysenhinterlappen einen Hirnabschnitt darstellt, in dem die Axone neuroendokriner hypothalamischer Neurone enden (2). Besondere klinische Bedeutung kommt den topographischen Beziehungen der Hypophyse zu den umliegenden Strukturen zu, da sich oberhalb des Hypophysenvorderlappens das Chiasma opticum befindet und der venöse Blut fördernde Sinus cavernosus das Organ links und rechts flankiert (1, 2, 17).

Hypophysenhinterlappen, Neurohypophyse

Die Neurohypophyse selbst ist etwa 0,15 g schwer, von grauweißlicher Farbe und nimmt den dorsalen Teil der Hypophyse sowie Teile des Infundibulums ein (2). Hier gibt es eine besondere Art von Gliazellen, die so genannten Pituizyten, die mit den Astrozyten verwandt sind, sowie marklose Fasern des Hypothalamus, die an den Basallaminae der Blutkapillaren enden (2). Im Hypophysenhinterlappen befindet sich keine so dichte Blut-Hirn-Schranke, sodass die in den Neuronen des Nucleus paraventricularis und des Nucleus supraopticus gebildeten Hormone in dieser neurohämalen Region, der Eminentia mediana, via Neurosekretion ins Blut gelangen können (1). Die Axone dieser beiden Kerne werden auf ihrem Weg vom Hypothalamus zur Neurohypophyse als Tractus supraopticohypophysialis bzw. als Tractus paraventriculohypophysialis bezeichnet (2).

Hypophysenvorderlappen, Adenohypophyse

Die Adenohypophyse ist mit ca. 0,45 g etwa dreimal so schwer wie die Neurohypophyse und so umhüllt der größere, gelblich erscheinende Hypophysenvorderlappen den Hinterlappen von Vorne her zur Hälfte (1, 2). Sie

besteht aus Drüsenepithelzellen und wird in eine Pars distalis und eine Pars tuberalis unterteilt, wobei letztere kleiner ist und den Hypophysenstiel teilweise umgibt. Die Drüsenzellen des Hypophysenvorderlappens lassen sich gemäß der histologischen Färbeeigenschaften unterteilen, diese Einteilung lässt aber nur teilweise eine Zuordnung zu bestimmten produzierten Hormonen zu (1, 2). Via Immunzytochemie lassen sich aber auch die Hormone selbst nachweisen (2). Im Gegensatz zur Neurohypophyse produziert und sezerniert die Adenohypophyse Hormone selbst, wobei man hierbei zwischen glandotropen Hormonen und Effektorhormonen unterscheidet (1). Glandotrope Hormone wirken stimulierend auf endokrine Drüsen, die ihrerseits daraufhin Hormone sezernieren, die dann auf periphere Organe Einfluss nehmen (1). Die Effektorhormone wirken direkt auf ein peripheres Organ ohne diesen Zwischenschritt (1). Die Freisetzung der im Hypophysenvorderlappen gebildeten Hormone ins Blut unterliegt der hormonellen Steuerung des Hypothalamus, welcher dies mithilfe von Releasing- und Release-Inhibiting-Hormonen steuert (1, 2).

Blutversorgung der Hypophyse

Die arterielle Versorgung der Hypophyse erfolgt aus der Arteria carotis interna, die die Arteria hypophysialis superior und die Arteria hypophysialis inferior jeweils paarig abgibt (2). Die A. hypophysialis sup. verläuft zum Infundibulum, wobei die linke und die rechte Arterie einen Ring bilden (2). Die A. hypophysialis inf. verläuft zur Neurohypophyse (2); demnach erhält die Adenohypophyse keinen direkten arteriellen Zufluss, jedoch verlaufen sowohl Gefäße aus dem Infundibulum als auch aus der Neurohypophyse in das Kapillarnetz der Adenohypophyse (2). So breiten sich diese Gefäße in Sinusoiden als zweites Kapillarsystem um die Drüsenzellen der Adenohypophyse aus (2). Dieses doppelte Kapillarsystem bezeichnet man aufgrund der Analogie zum Darm und der Leber als Portalgefäßsystem der Hypophyse (2). Auf diese Art gelangen die Releasinghormone, die an der Eminentia mediana sezerniert werden, in einer höheren Konzentration am Hypophysenvorderlappen an, als es der Fall wäre, wenn das Blut aus der Eminentia mediana zuerst in den großen Kreislauf gelangen würde (1). In diesem Fall würde zum einen die sekretionssteigernde

oder sekretionsmindernde Wirkung später eintreten und zum anderen wären größere Mengen an Releasing-Hormonen nötig um den gleichen Effekt zu erzielen (1).

Physiologie der Hypophyse

Die Hypophyse bildet zusammen mit dem Hypothalamus, der die Schaltstelle der elektrochemischen Datenübertragung des Gehirns in die endokrine Signalübertragung darstellt, eine funktionelle Einheit, die als übergeordnete Zentrale des endokrinen Systems fungiert (4, 15, 16). Die im Hypothalamus gebildeten und über den Hypophysenstiel an die Adenohypophyse weitergeleiteten Steuerungshormone, die Releasing- oder Inhibiting-Hormone sein können, regulieren im Hypophysenvorderlappen die Bildung und Sezernierung der folgenden glandotropen bzw. direkt in der Peripherie wirksamen (Effektor-)Hormone (4, 15, 16):

- Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)
- Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)
- Luteinisierendes Hormon (LH)
- Thyreotropin (TSH)
- Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH)
- Prolactin (PRL)
- Wachstumshormon (GH, STH)

Weiters werden vom Hypophysenhinterlappen die im Hypothalamus produzierten Effektorhormone Adiuretin (ADH) und Oxytocin (OT) sezerniert (4, 15).

Im Folgenden werden die einzelnen hypophysären Hormone kurz zusammengefasst:

Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)

ACTH wird in den corticotropen Zellen der Adenohypophyse unter Regulierung des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) produziert und periodisch sezerniert (4, 15). Die Abhängigkeit der Sekretions-Perioden zum Tag/Nacht-Rhythmus sowie dessen verzögerte Anpassung an Veränderung sind unter anderem für das so genannte Jetlag verantwortlich (4, 15). ACTH stimuliert grundsätzlich die Produktion von Glucocorticoiden, Androgenen und Mineralocorticoiden in den Nebennieren (4, 15).

Thyreotropin (TSH)

Das Glykoprotein TSH steigert die Durchblutung der Schilddrüse und regt die einzelnen Schritte der thyreoidalen Hormonproduktion von der Jodaufnahme bis hin zur Thyroxin-Sekretion an (4, 15). Weiters kann TSH zur Hypertrophie und Hyperplasie der Thyreozyten führen (4, 15).

Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) & Luteinisierendes Hormon (LH)

Sowohl FSH wie auch LH spielen eine tragende Rolle im weiblichen Menstruationszyklus, so regt FSH die Reifung und das Wachstum des am weitesten fortgeschrittenen Follikels an, der wiederum mit steigender Östrogenproduktion darauf reagiert, was durch negative Rückkopplung das FSH-Niveau reguliert (4, 15). Eine durch den hohen Östrogenspiegel vorangetriebene positive Rückkopplung setzt dann schließlich LH frei, das durch Freisetzung der Eizelle aus dem Follikel die eigentliche Ovulation auslöst (4, 15).

Prolactin (PRL)

Prolactin fördert die Milchproduktion der weiblichen Brustdrüsen und fördert während der Schwangerschaft durch die Kombination mit der steigenden Östrogen-Konzentration, dem Progesteron und dem Insulin die Entwicklung der Brust (4, 15). Erst der Abfall der Östrogen- und Progesteron-Niveaus zum Ende der Schwangerschaft erlauben bei bestehend hohem Prolactin den Milcheinschuss. Der Saugreiz des Säuglings wirkt wiederum als Stimulus für die weitere Prolactinfreisetzung und sorgt so für fortwährende Milchproduktion (4, 15). Erhöhtes Prolactin führt weiters zu einem inhibierenden Effekt für die zuvor genannten Hormone FSH und LH, was zur Amenorrhö während der Stillperiode führt (4, 15).

Wachstumshormon (GH oder STH)

GH wird in den eosinophilen Zellen der Adenohypophyse unter Regulierung durch das Growth-Hormone-Releasing-Hormon (GHRH) und Somatostatin produziert

und ebenfalls periodisch sezerniert (4, 15). Weiters ist die GH-Sekretion sehr empfindlich auf Veränderungen des Blutzuckerspiegels (4, 15). GH steuert ganz allgemein das Längenwachstum der Knochen sowie die Größenzunahme innerer Organe, die Zunahme der Körperzellmasse, den extrazellulären Wasserbestand und das Wachstum der Muskulatur (4, 15).

Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH)

MSH stimuliert die Pigmentierung der Haut und trägt nach jüngsten Erkenntnissen auch eine gewisse, noch nicht genau erforschte Rolle zur Regulierung des Essverhaltens, der Nahrungsverwertung und der Entstehung von Adipositas bei (4, 15).

Pathologie der Hypophysenadenome

Tumoren der Adenohypophyse, wie das Hypophysenadenom, sind relativ häufig (9); sie stellen 10 - 15% der operierten intrakraniellen Tumoren dar (9).

Pathologisch erscheint die Schnittfläche dieser Tumoren meist rot-braun und ist vom Parenchym gut abgrenzbar, obwohl eine Kapsel oft unvollständig oder gar nicht ausgebildet ist (9). Histopathologisch imponieren sie aufgrund einiger spezieller Granula meist als chromophob groß- oder kleinzellig, können aber auch aus Onkozyten aufgebaut sein (9). Molekularpathologisch sind Mutationen im Rb-Gen oder im p53-Gen mit invasivem Wachstum assoziiert (9). Auch Allel-Deletionen auf 13q12-14 wurden nachgewiesen (9).

Mikroskopisch ist die Differenzierung zwischen Tumor und erhaltenem Parenchym oder die Abgrenzung zu einer Hyperplasie des Hypophysengewebes oft schwierig (9). Besonders für eine genaue Diagnose der verschiedenen Adenomtypen muss zusätzlich zur mikroskopischen Untersuchung auch eine immunzytochemische Analyse durchgeführt werden (9).

Symptome

Durch inadäquate Hormonsekretion an dieser Schaltstelle des neuroendokrinen Regulationssystems können diese Tumoren zu sehr unterschiedlichen klinischen Symptomen führen (9). Hierbei können eine erhöhte Sekretion (Hyperpituitarismus) und eine erniedrigte Sekretion (Hypopituitarismus) unterschieden werden (9).

Aktive Endokrinopathien umfassen Syndrome, die auf der erhöhten Sekretion eines oder mehrerer Hormone der Adenohypophyse beruhen (9). Oft ist dabei auch ein etwaiger zirkadianer Sekretionsrhythmus aufgehoben (9). Ursache für die erhöhte Ausschüttung sind zumeist benigne Adenome - Karzinome sind eine Seltenheit (9). Selten kann eine erhöhte Sekretion auch auf einen Steuerungsdefekt des Hypothalamus oder auf den Verlust der Feedback-Inhibition bei einem Ausfall der Zieldrüse zurückgeführt werden (9).

Klassifiziert wird das Hypophysenadenom mittels der klinischen Krankheitsbilder und der Messung der Hormonkonzentration im Blut (9). Die statistische Häufigkeit der vom Adenom sezernierten Hormone sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Sezerniertes Hormon	Häufigkeit
Prolaktin	33 %
GH	15 %
ACTH	10 %
FSH, LH	8 %
Thyreotropin	1 %
Alpha-Only-Adenom	5 %
Plurihormonal	13 %
Ohne Sekretion	15 %

Tabelle 1: Statistische Häufigkeit nach sezerniertem Hormon

Das häufigste Hormonproduzierende Adenom ist das Prolaktinom (33%) (9). 13% der Adenome sind plurihormonal, sie sezernieren also mehrere Hormone (9). Adenome ohne Hormonsekretion stellen 15% der Hypophysentumoren (9). Zumeist treten Prolaktinome bei jüngeren Menschen und Frauen auf (9). ACTH-produzierende Tumoren sind meist Mikroadenome (9). GH-produzierende Adenome, sowie hormoninaktive Tumoren und Prolaktinome bei Männern und älteren Personen erscheinen eher als Makroadenome (9).

Das klinische Bild und die Symptomatik eines Hypophysenadenoms können sich auf unterschiedliche Art präsentieren und hängen zum einen von der Hormonsekretion ab, die dadurch im Sinne eines Hyperpituitarismus erhöht oder im Sinne eines Hypopituitarismus erniedrigt sein kann (9, 12). Typische Befunde, die von einer übermäßigen Ausschüttung eines bestimmten Hormons herrühren, wären unter anderem z.B. Gigantismus bzw. Akromegalismus, die bei STH-/GH-produzierenden Adenomen vorkommen, wobei es zum Gigantismus kommt, wenn es bereits vor dem Schluss der Epiphysenfugen zum Hyperpituitarismus gekommen ist, was im proportionierten Riesenwuchs resultiert (18). Ist das eigentliche Wachstum bereits abgeschlossen, kommt es bei dieser Adenomart zu selektivem Wachstum der Akren, der Akromegalie (18).

Im Falle, dass das Adenom ACTH produziert, wird die Kortikosteroidsekretion der Nebennieren stimuliert und dies resultiert in Hyperkortisolismus (18, 25). Dies kann zum Verlust des zirkadianen Rhythmus, Gewichtszunahme, Mattigkeit, Muskelschwäche, Bluthochdruck, Depression, kognitiver Beeinträchtigung, Striae,

Hyperpigmentierung, Libidoverlust, Hirsutismus, Akne und/oder Zyklusstörungen führen (25). Prolaktinome präsentieren sich bei der Frau zumeist mit Galaktorrhoe und Amenorrhö und beim Mann mit Hypogonadismus und Libidoverminderung (18).

Folgen der lokalen Raumforderung

Hypophysenadenome können morphologisch gemäß ihrer Größe unterteilt werden: so spricht man bei einer Größe unter 10 mm von einem Mikroadenom, darüber von einem Makroadenom.

Neben der Raumforderung und Verdrängung von Nachbarstrukturen ist ein etwaiges invasives Wachstum in ebendiese von prognostischer Bedeutung, so können Adenome z.B. in den Sinus cavernosus einwachsen und/oder sich über die Sella turcica ausdehnen, diese erweitern, den Processus clinoideus arrodieren, das Diaphragma sellae durchstoßen, in den Subarachnoidalraum eindringen und damit auch z.B. eine Kompression des Chiasma opticum, hervorrufen (9).

Weitere Symptome der lokalen Ausdehnung sind eventuelle Druckschäden des Chiasma opticum, bei dem es durch Kompression aus dieser Richtung zum "Chiasmasyndrom" kommt, also einer bitemporalen Hemianopsie (18). Diese Einschränkung des peripheren Gesichtsfeldes ist in den Abbildungen 2a und 2b veranschaulicht (18).



Abbildung 2a: normales Gesichtsfeld



Abbildung 2b: bitemporale Einschränkung des Gesichtsfelds durch Druck auf das Chiasma opticum von einem Makroadenom der Hypophyse

Häufig führen gerade sekretorisch inaktive Tumoren lokal durch Raumforderung zu Symptomen, diese Tumoren sind zum Diagnosezeitpunkt meist schon groß, endokrine Störungen, die auf das Adenom hinweisen könnten, fehlen aber (9).

Durch lokale Ausdehnung kann es zu einer Kompression des Hypophysenstiels oder zur Zerstörung des Parenchyms kommen (9). 90% der Fälle von Unterfunktion der Adenohypophyse sind hierdurch bedingt, was zu einer erniedrigten Sekretion eines, mehrerer oder gar aller Hypophysenhormone führt (9).

Die lokale Tumorausdehnung kann so andere Bereiche der Hypophyse durch Drucksteigerung schädigen und so zu verminderter Hormonausschüttung führen (18). Dem entsprechend kommt es abhängig vom betroffenen Hormon zum Beispiel zu Eunuchoidismus (FSH, LH betroffen), Hypothyreose (TSH betroffen), Nebennierenrindeninsuffizienz (ACTH betroffen) oder Zwergwuchs (GH betroffen) (18).

Allgemein gesprochen sind diese Erkrankungen selten (9). Die restlichen 10% sind durch Tumormetastasen, insuffiziente Blutversorgung, Thrombosen im Sinus Cavernosus, Entzündungen, genetische Störungen, Stoffwechselerkrankungen oder iatrogen verursacht (9).

Erst bei einem Ausfall von mehr als 80% der Zellen der Adenohypophyse treten klinische Symptome auf (9); zu aller Erst fallen die Gonadotropine aus, danach das Wachstumshormon, gefolgt von TSH, dann ACTH und schlussendlich Prolaktin (9). Bei ausgedehnter Zerstörung der Hypophyse kann auch die Neurohypophyse betroffen sein, was zum klinischen Bild des Diabetes insipidus führt (9). Zu einem partiellen Ausfall der Hypophyse kann es auch infolge von seltenen Läsionen des Hypothalamus kommen. Isolierte Hormonausfälle können auch auf Deletionen oder Punktmutationen auf genetischer Ebene begründet sein (9).

Bei größeren Makroadenomen kommt es oft zu Nekrosen und dadurch zu Einblutungen, die wenn sie schlagartig eintreten, als Hypophysenapoplexie bezeichnet werden (9).

Bei der Post-Partum-Nekrose der Hypophyse, auch Sheehan-Syndrom genannt, vergrößert sich die Hypophyse – meistens durch eine Hyperplasie der Prolaktin

produzierenden Zellen während der Schwangerschaft – auf ca. 1 – 1,2 g und scheint deswegen empfindlicher gegenüber Hypoxie zu sein (9). Auch Diabetes mellitus, ein Kreislaufstillstand, erhöhter intrakranieller Druck, massiver Volumensverlust, Schock oder eine disseminierte intravasale Gerinnung können zu einer Hypophysennekrose führen (9). Unter dem Mikroskop zeigt sich eine Nekrose bzw, im weiteren Verlauf eine Fibrose mit großflächiger Parenchymzerstörung (9). Der vernarbte Rest des Organs kann zum Bild der “leeren Sella” führen, wobei die Neurohypophyse nicht selten unbeteiligt bleibt (9). Zur “leeren Sella” kann es auch kommen, wenn ein Defekt im Diaphragma sellae zur Herniation der Arachnoidea in die Sella führt und die Hypophyse unter dem Druck des Liquors atrophiert (9).

Als mögliche postoperative Komplikation kann es bei Verletzung der Neurohypophyse zu einer Störung in der Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH), dessen Absinken zum klinischen Bild des Diabetes insipidus führt, kommen (9). Eine unangemessen erhöhte Freisetzung des ADH führt zum Schwartz-Bartter-Syndrom (9). Krankheiten, die auf einer veränderten Oxytocin-Ausschüttung beruhen, sind nicht bekannt (9).

Diagnostik

Die Diagnostik bei Verdacht auf ein Hypophysenadenom setzt sich aus mehreren Säulen zusammen:

Bildgebende Diagnostik

Zur Abklärung eines Hypophysenadenoms ist in der bildgebenden Diagnostik die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels bzw. insbesondere der Sella turcica wichtig für die Beurteilung des Tumors, sowie dessen etwaige Interaktion mit knöchernen oder vaskulären Strukturen (12, 24). Außerdem kann eine laterale Röntgenaufnahme des Schädels behilflich sein die Anatomie des Sinus sphenoidalis zu beurteilen (24). Die MR-Aufnahme ist bei Hypophysenadenomen die Bildgebung der Wahl, da sie die besten Aussagen über eine etwaige Infiltration des Sinus cavernosus und über die Beziehung des Tumors zu den Karotiden gibt (24). Diskrete Mikroadenome werden im MR erst fünf Minuten nach Kontrastmittelgabe sichtbar (24). Meist reichert hier zuerst das gesunde hypophysäre Gewebe Kontrastmittel an und der Tumor selbst zieht erst nach einigen Minuten nach, was sich bis zu 30 Minuten erstrecken kann (24). Auch eine Neigung bzw. Verschiebung des Hypophysen Stiels kann ein Hinweis auf ein Adenom sein (24). Eine MR-Aufnahme kann des Weiteren auch für intraoperative Navigation herangezogen werden, die die Orientierung verbessert, und ist außerdem für die postoperative Verlaufskontrolle unabdingbar (12). Einige hormonaktive Adenome sind allerdings zu klein um per MRT erkannt zu werden (24).

Endokrinologische Evaluierung

Die endokrinologische Erhebung des hormonellen Status muss bei jedem Patienten mit Hypophysenadenom durchgeführt werden und gibt in mehreren Punkten wichtige Auskünfte (24): so kann die Endokrinologie Hinweise auf den Tumor-Typ geben (24). Weiters wird auf diese Weise bestimmt ob und wenn ja welche(s) Hormon(e) substituiert werden muss bzw. müssen, dies kann schließlich

auch als Vergleich für die folgende Therapie dienen (24). Im endokrinologischen Status werden sowohl klinische Zeichen wie natürlich auch laborchemische Werte erhoben (24). Je nach Klinik werden in den unterschiedlichen hypothalamisch-hypophysären Hormonachsen die jeweiligen Screening-Tests durchgeführt (24).

Gesichtsfeld-Untersuchung / Neuroophthalmologie

Durch die geographische Nähe zum Chiasma opticum kommt es bei einigen Adenomen der Hypophyse bestimmter Größe zu Ausfällen des Gesichtsfeldes, die genauer Abklärung bedürfen (24). Dies wird mittels Goldmann-Perimetrie durchgeführt (24); sie verwendet einen leuchtenden roten Punkt, da farbliches Verblässen ein frühes Zeichen einer Chiasma-Kompression darstellt (24). Nachdem in den meisten Fällen das Chiasma opticum direkt über der Sella turcica liegt, führt dessen Kompression typischerweise zur oben beschriebenen bitemporalen Hemianopsie (24). Selten kann das Chiasma etwas weiter vorne oder hinten verlagert sein, was dann zur homonymen Hemianopsie bzw. zu einem Skotom führen kann (24).

Therapie

Konservativ

Hormonelle Störungen der Hypophyse können heute mittels adäquater Therapien erfolgreich behandelt werden (9, 10, 24). Die Hormonproduktion zum Beispiel von Wachstumshormon produzierenden Tumoren kann durch Somatostatin und jene von Prolaktinomen durch Dopaminagonisten gehemmt werden (9, 10, 24). Durch die medikamentöse Therapie kann es auch zu einem Wachstumsstopp des Tumors oder gar zu einer Rückbildung der Tumorgröße kommen (9, 24). Beim Hypopituitarismus können Symptome durch entsprechende Substitutionstherapien bekämpft werden (9).

Im Falle des Prolaktinoms wird vordergründig die konservative Therapie mittels eines Mutterkornalkaloids wie beispielsweise Cabergolin (Dostinex®) angestrebt (24). Bei Cabergolin handelt es sich um einen Dopaminagonisten, der selektiv am D₂-Rezeptor wirkt (24). Durch eine Serumhalbwertszeit von 60 bis 100 Stunden wird die Anfangsdosis für eine Behandlung mit Cabergolin in der Literatur mit 0,25 mg per os zweimal pro Woche angegeben, was alle vier Wochen schrittweise um 0,25 mg erhöht werden kann (24). Typischerweise bewegt sich die therapeutische Dosis zwischen 0,5 und 1 mg zweimal pro Woche (24). Eine Wochengesamtdosis von 3 mg sollte dabei nicht überschritten werden (24).

Strahlentherapeutische Optionen / Radiochirurgie

Die radiochirurgische Behandlung in der Neurochirurgie ist die hoch dosierte Bestrahlung einer präzise definierten intrakraniellen Läsion durch eine externe Strahlenquelle (23). Dabei penetrieren hoch-energetische Strahlen Schädel sowie Gehirn ohne die Notwendigkeit einer chirurgischen Eröffnung (23). Hohe Strahlung in der Zielregion resultieren in dessen Zerstörung (23). Um Schäden am normalen Gewebe zu vermeiden ist ein steiler Abfall der Strahlenbelastung abseits der behandelten Zone wichtig (23).

Gamma-Knife

Eine Behandlungsmöglichkeit stellt das Gamma-Knife dar, in dem 201 Cobalt⁶⁰-Strahlenquellen hemisphärisch angeordnet sind (19, 23). Diese – im Fall des Gamma-Knifes als Photonen abgegebenen – Einzelstrahlen haben jeder für sich nur eine geringe Schadenswirkung auf das durchwanderte Gewebe, sie verdichten sich jedoch in einem Treffpunkt aus vielen Richtungen zu einer hohen Dosis (19). Der Kopf des Patienten wird mit Hilfe eines stereotaktischen Rahmens in einem Helm dergestalt fixiert, dass das zu bestrahlende Gebiet mit dem Treffpunkt der Photonen zusammenfällt, die dann lokal (Tumor-)Gewebe zerstören (19, 23). Radiochirurgische Eingriffe werden mit Hilfe der MRT geplant, mit dem Ziel bei optimaler Tumorbestrahlung die umliegenden Strukturen so gut als möglich zu schonen (20). Da die Strahlen stets punktförmig im Zentrum zusammentreffen, werden zur Anpassung an unregelmäßig geformte oder größere Tumoren mehrere Salven benötigt (23).

Die mittlere Strahlendosis pro Sitzung wird in der Literatur oft zwischen 14 und 34 Gy angegeben (19, 20). Eine Dosis von unter 12 Gy resultiert dabei in deutlich schlechterem Outcome (20). Der radioaktive Zerfall der Kobalt-Strahlungsquellen schwächt die Strahlung über die Jahre immer mehr ab, was dazu führt, dass diese oft bereits nach fünf bis zehn Jahren ausgetauscht werden müssen (23).

Linear-Beschleuniger (LINAC)

In einem Linear-Beschleuniger wird, anders als im Gamma-Knife, nur aus einer Quelle Strahlung erzeugt (22, 23). Hier werden Elektronen durch Magnetsysteme stark beschleunigt um mit einer Schwermetalloberfläche zu kollidieren, wodurch Röntgen-Strahlung erzeugt wird, die dann in einem stark fokussierten Strahl auf das Ziel gerichtet wird (23). Durch Rotationen des Kopfes des Geräts können so mehrere Strahlen bogenartig abgegeben werden (23). In den modernsten LINAC-System kommt außerdem der so genannte Mini-Multileaf Collimator, oder kurz mMLC, zum Einsatz, der mittels mehrerer beweglicher Schwermetallscheiben aus allen Richtungen die Form des gewünschten Zielgebietes simulieren kann, was

zur Folge hat, dass auch unregelmäßig geformte Tumoren mit nur einer Salve pro Sitzung bestrahlt werden können (23).

Darüber hinaus stehen uns mehrere operative Techniken wie die endoskopisch endonasale transsphenoidale, die mikroskopisch transsphenoidale sowie die transkraniellen Methode zur Verfügung um Tumoren der Hypophyse zu entfernen. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der retrospektiven, vergleichenden Analyse ebendieser operativen Techniken.

Operative Behandlung des Hypophysenadenoms

Allgemein gesprochen bestehen die Ziele der Hypophysen-Chirurgie darin Tumorgewebe zu entfernen, damit eine hormonelle Unter- oder Überproduktion zu korrigieren, eine Druckentlastung auf die umliegenden Strukturen durchzuführen, das Rezidiv-Risiko zu verringern und Gewebe für eine histopathologische Befundung zu gewinnen (5). Das normale Hypophysengewebe soll geschont und eine möglichst normale Hypophysenfunktion erhalten werden (5). Aufgrund seiner anatomischen Nähe zur ventrokaudal an die Sella turcica angrenzenden Keilbeinhöhle (Sinus sphenoidalis) ist die Nase ein wichtiger Zugangsweg für operative Eingriffe an der Hypophyse (3).

Primär intrasellär gelegene Tumoren sollten über einen transsphenoidalen Zugang angegangen werden, wobei auch Tumoren mit einer darüber hinausgehenden Ausdehnung bei genügender Verbindung zur Sella turcica auf diese Art reseziert werden können (5).

Die transkranielle Operation

Die transkranielle Operationstechnik mittels frontotemporaler Kraniotomie und deren Variationen bietet einen bewährten Zugangsweg zur vorderen Schädelbasis, dem Os sphenoidale, dem Circulus arteriosus Willisii, dem Sinus cavernosus, dem Mittelhirn sowie natürlich zum Frontal- und zum Temporallappen (21). Durch Verletzungen des Ramus frontalis nervi facialis und des Musculus temporalis kam es früher in der Folge oft zu Veränderungen der Gesichtskonturen und –Ästhetik und zur Verschlechterung des funktionellen Outcomes (21). Dieser Sachverhalt wurde mit der Zeit verbessert, jedoch auf Kosten der Darstellbarkeit des Operationsgebietes (21). Mit der Einführung modernerer mikrochirurgischer Instrumente sowie verbesserter Beleuchtung konnte daraufhin weniger großräumig und weniger invasiv zugegangen werden (21). Bei der frontotemporalen Operation wird typischerweise der Zugangsweg von der rechten Seite des Patienten aus gewählt, um das Risiko der Verletzung der linken, zumeist dominanten, Hemisphäre zu minimieren (24).

Überblick über die Geschichte des transssphenoidalen Zugangs

Der Zugang zum Gehirn über die Nase geht geschichtlich bis in die Zeit des antiken Ägyptens zurück, wo das Neurokranium zur Vorbereitung auf die Mumifikation mittels eines Meißels über die Nase eröffnet und die Gehirnmasse durch einen daraufhin eingeführten metallenen Haken aufgelöst und entfernt wurde (5). Das neuzeitliche Interesse an Hypophysenadenomen und den damit verbundenen Operationstechniken gehen auf Pierre Marie zurück, der im Jahr 1886 erstmals eine Arbeit über an Akromegalie leidende Patienten verfasste (6). Sir Victor Horsley soll hierzu zwischen 1889 und 1906 die ersten transkraniellen Operationsversuche unternommen haben (6). Durch einen zu starken Zug am Frontallappen war der Erfolg aber nur mäßig (6). 1893 entfernten Caton und Paul erstmals eine Hypophyse über einen temporalen Zugang, der ihnen ebenfalls von Horsley empfohlen worden war (6).

1907 wagte Hermann Schloffer in Innsbruck bereits den ersten transssphenoidalen Zugang (6). Bei diesem Eingriff wurde die gesamte Nase nach einer lateralen Rhinotomie zur Seite geschoben, das Septum, die mediale Orbitawand und der Sinus maxillaris entfernt (6). Leider waren zu dieser Zeit die bildgebenden Verfahren noch nicht genug entwickelt und die tatsächliche Ausdehnung der Läsion konnte somit nicht abgeschätzt werden (6). Dies führte dazu dass große Tumoranteile intrakraniell verblieben und diese in der Folge das Foramen Monroi verlegten und der Patient, der nach dem Eingriff für kurze Zeit unter Rhinoliqorhölitt, verstarb zwei Monate postoperativ (6). In den folgenden Jahren wurden einige weitere Methoden entwickelt, wie der transethmoideale Zugang von Ottokar Chiari oder der infranasale, translabiale Zugang von Harvey Cushing, der einige Zeit mit Erfolg durchgeführt wurde, die aber recht bald wieder verworfen wurden (6).

Zur selben Zeit führte Oskar Hirsch in Wien erstmals eine transssphenoidale Operation durch, in der er die Columella quer einschchnitt und das Operationsgebiet mittels Spekula offen hielt, das Nasenseptum submukosal entfernte, den Sinus sphenoidalis und schließlich die Sella turcica eröffnete - der Grundstock für jene Technik, wie sie auch heute noch in modifizierter Form Anwendung findet (6).

Die beiden Methoden von Cushing und Hirsch entwickelten sich in den folgenden Jahrzehnten zu den beliebtesten Operationstechniken (6). Cushing selbst kehrte in den späten 1920er Jahren zur transkraniellen OP-Technik zurück, da er

Reoperationen in dieser Form als einfacher empfand und er so auch leichter Läsionen mit suprasellärer Ausdehnung entfernen konnte. Damit geriet der transssphenoidale Weg ab 1929 vermehrt in Vergessenheit bis neue technische Innovationen erst in den 50er Jahren zu einer Renaissance dieser Technik führten (6).

1956 begründete Guiot, der seinerzeit die transssphenoidale Technik noch von Cushing selbst erlernt hatte, das wiederentdeckte Interesse an dieser Methode dank der Einführung von Kortison und antibiotischen Therapien, die zu signifikant verringerten Mortalitätsraten und verbesserten Langzeiterfolgen führten (6). Er führte weiters die Fluoroskopie und die intraoperative Bildverstärkung ein, beides revolutionierte die Übersicht über das Geschehen und legte den Grundstein für weitere Verbesserungen in Darstellung und Sicht (6).

Das größte Problem der damaligen Zeit war eine gute Ausleuchtung des Operationsgebietes, da das Licht der Stirnlampen oder die gängigen HNO-Spiegel nicht auszureichend waren (6). Für die heutige Zeit essentiell war die Einführung des Operationsmikroskops durch Jules Hardy im Jahr 1965, das nicht nur eine gute Ausleuchtung des Operationsgebiets gewährleistete, sondern auch eine verbesserte Einsicht und durch stereoskopische Sicht die Tiefenwahrnehmung verbesserte (6).

Doch auch die Möglichkeiten des Mikroskops stießen an ihre Grenzen und so bahnte sich das Endoskop seinen Weg, das auch außerhalb des Sichtbereichs des Mikroskops verbesserte Sicht auf die Hypophyse, anatomische Leitstrukturen und die Umgebung erlaubt (6). Durch die Ergänzung des Endoskops zur mikroskopischen Technik konnten erstmals auch Läsionen außerhalb der Sella gut über den transssphenoidalen Zugangsweg behandelt werden (6). Dieser Durchbruch gab den Startschuss für verschiedenste Operationen über diesen und modifizierte Zugänge, die heute nicht mehr ausschließlich auf das Gebiet der Sella turcica beschränkt sind (6).

Seit den 1990er Jahren werden nun auch Patienten mit einer rein-endoskopischen Methode operiert, die auf den Einsatz des Operationsmikroskops verzichtet und die Visualisierung des Operationsgebiets ganz dem Endoskop überlässt (6).

Erweiterte transssphenoidale Operationen gehen heute weit über die Sella turcica hinaus, so können Bereiche über den Clivus bis zum Foramen magnum oder nach

frontal bis zum Os ethmoidale operativ endoskopisch erreicht werden (6). Technische Weiterentwicklungen der Endoskope wie etwa abgewinkelte Spitzen haben die Einsicht der Geräte nur noch weiter verbessert (6).

Der Vorteil der mikroskopischen Operationsmethode aus heutiger Sicht gegenüber dem Endoskop besteht in der 3D-Sicht anstelle von 2D-Bildern, sie genießt den Ruf leichter erlernbar zu sein und das Vorgehen bei intraoperativen Blutungen unter Beibehaltung der Übersicht ist einfacher (6).

Selbstverständlich setzt der transssphenoidale Zugang zur Hypophyse ein gutes Verständnis der regionalen Anatomie, des Sinus sphenoidalis, der Sella turcica und der parasellären Region voraus (7).

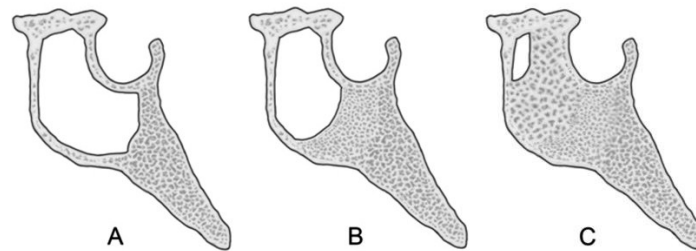


Abbildung 3: Belüftungstypen des Sinus sphenoidalis:
A: sellärer Typ, B: präsellärer Typ, C: conchaler Typ

Je nach Art der Belüftung kann der Sinus sphenoidalis dreierlei eingeteilt werden (7): der mit 86% dominierende „selläre Typ“, bei dem der Sinus sphenoidalis unter der Sella turcica und zum Teil auch darüber hinaus bis zum Clivus belüftet ist; der „präselläre Typ“, bei dem der Sinus nur bis vor die Sella belüftet ist, und der „conchale Typ“, bei dem der Sinus sphenoidalis (noch) nicht belüftet ist und somit aus solidem Knochenmaterial besteht (7). Der conchale Typ ist vor Allem für junge Patienten vor dem zwölften Lebensjahr von Bedeutung, da die Belüftung des Sinus sphenoidalis erst ab diesem Zeitpunkt voranschreitet (7). Eine Übersicht der Belüftungstypen ist in Abbildung 3 veranschaulicht.

Die laterale Wand der Sella steht mit dem Sinus cavernosus in Beziehung, einem Venenraum in der Dura mater zwischen Orbitaspitze und Processus clinoides posterior (7). Der Sinus cavernosus enthält empfindliche Strukturen wie den

Nervus oculomotorius (N. III), den Nervus trochlearis (N. IV), den Nervus abducens (N. VI) sowie die Arteria carotis interna, welche die am medialsten gelegene Struktur darstellt und sich bei gut belüftetem Sinus sphenoidalis sogar an dessen posterolateraler Wand abzeichnet (7). Eine grafische Darstellung der Lageverhältnisse im Sinus cavernosus zeigt Abbildung 4.

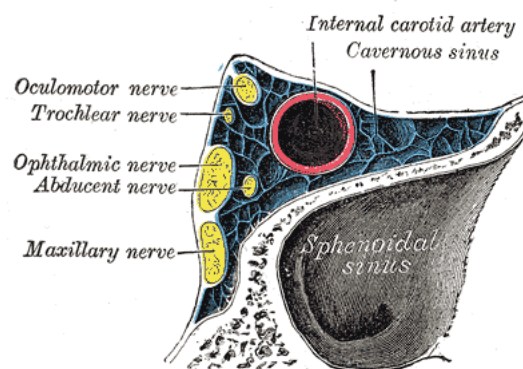


Abbildung 4: Sinus Cavernosus

An der anterosuperioren Seite des Sinus sphenoidalis zeichnet sich weiters der Nervus opticus (N. II) ab (7). Die Wand zur Sella turcica ist im Schnitt nur 0,5 bis 1mm dick, eine Eigenschaft, die ihr durch die manchmal leicht durchscheinende Dura mater einen leichten Blaustich verleiht, was zur Identifizierung ebendieser Wand genutzt werden kann (7).

Die Sella turcica, in der sich die Hypophyse befindet, wird vom Diaphragma sellae überspannt, das als „Dach der Sella“ fungiert und lediglich vom Infundibulum durchstoßen wird (7). Eine weitere wichtige Nachbarstruktur nach kranial stellt das Chiasma opticum dar (7). Aus dieser Nachbarschaft resultiert, dass sich Patienten mit Hypophysentumoren zumeist mit endokrinologischen Symptomen und/oder (typischerweise bitemporalen) Gesichtsfeldausfällen präsentieren (7).

Für die Planung des operativen Zugangs sind bildgebende Verfahren wie CT und MR unerlässlich. Sie geben Aufschluss über den Belüftungszustand des Sinus sphenoidalis, die internen Septen des Sinus, die Relation des Tumors zum Nervus opticus sowie zur Arteria carotis interna, und über andere anatomische Faktoren

(7). Präoperativ ist die Behandlung von Infekten der Nase und der paranasalen Sinus essentiell (7).

Setup für den endoskopischen Eingriff am LKH Univ.-Klinikum Graz

Der endoskopische endonasale transsphenoidale Eingriff zur Hypophyse selbst wird an der Universitätsklinik in Graz unter Zusammenarbeit eines Neurochirurgen und eines Hals-, Nasen-, Ohrenarztes durchgeführt (7). Der HNO-Arzt steht auf der rechten Seite des auf dem Rücken liegenden Patienten und der Neurochirurg auf der linken (7). Der Monitor des Videosystems für das Endoskop steht am kranialen Ende des Tisches um beiden Operateuren optimale Sicht auf den Bildschirm zu gewähren (7). Die Anästhesie wird am kaudalen Ende des Patienten platziert (7). Die OP-Schwester und der Instrumententisch befinden sich links vom kranialen Tischende (7). Die Positionen bzw. die Operationsanordnung sind in Abbildung 5 ersichtlich.

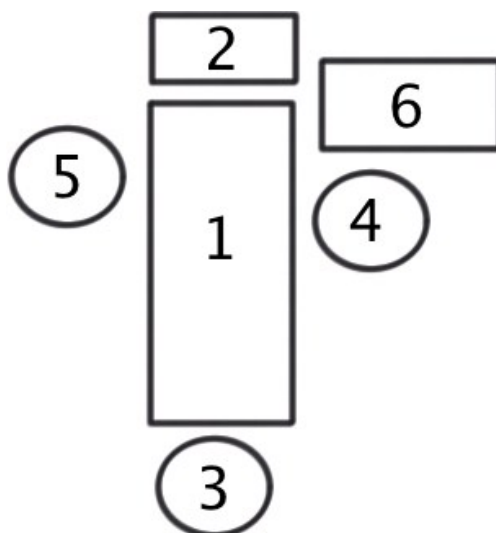


Abbildung 5: Anordnung der Operation.
1: Patient, 2: Monitor, 3: Anästhesie,
4: Neurochirurg, 5: HNO,
6: OP-Schwester & Instrumententisch

Operationstechnik

Der Patient wird in Allgemeinanästhesie auf dem Rücken liegend gelagert und der Kopf ist median eingestellt und nicht fixiert (7). Oberkörper und Kopf des Patienten sind leicht erhöht um 5-10 Grad. Alle Eingriffe werden unter CT- und MR fusionierter Navigation durchgeführt (7). Etwa zwanzig Minuten vor dem Beginn der Operation werden in Adrenalin getränkte Schwämmchen (Konzentration 1:1000) in die Nasenhöhle eingelegt (Graz). Vor dem sterilen Abdecken des Operationsgebietes wird eine antiseptische Lösung in Nase und Mund appliziert (7). Im Operationssaal wird intravenös ein Antibiotikum als prophylaktische Gabe verabreicht (7). Nach Inspektion und Erweiterung der natürlichen Ostien des Sinus sphenoidalis werden wiederum für ca. 10 Minuten adrenalingetränkte Schwämmchen in den Recessus sphenothmoidalis eingelegt (Graz). Das Endoskop selbst hält typischerweise der HNO-Arzt (Endoskop in der nicht-dominanten Hand). Der Sauger und die weiteren Instrumente werden je nach Erfordernis von beiden Chirurgen abwechselnd geführt (4-Handtechnik, Graz). Mit dem 4mm-Aufsatz auf dem Mikrodebrider wird danach die Mucosa im Bereich des Recessus abgetragen und das Ostium in inferiorer und medialer Richtung bis zum Boden des Sinus sphenoidalis erweitert (7).

Es gilt beim Zugang die Arteria sphenopalatina zu schonen, da diese im weiteren Verlauf für die Versorgung eines gestielten Lappens herangezogen wird, mit dem der iatrogen erzeugte Defekt der Schädelbasis wieder verschlossen werden kann (11). Bei dieser als Hadad-Bassagasteguy-Flap - oder HBF - bezeichneten Technik wird ein gestielter Lappen passend zur Größe des zu erwarteten Defekts gewonnen, wobei es von Vorteil ist, den Lappen großzügiger zu schätzen und gegebenenfalls zurecht zu stützen (11). Hierzu werden zwei parallele Inzisionen am Septum vorgenommen (11): ein Schnitt wird oberhalb des Kieferkammes geführt und der zweite etwa ein bis zwei Zentimeter unterhalb des höchsten Punktes des Septums um das olfaktorische Epithel zu schonen (11). Am vorderen Ende des entstehenden Lappens werden die beiden horizontalen Schnitte mit einem vertikalen Einschnitt verbunden und im posterioren Bereich nach Lateral verlängert (11). Durch horizontale Inzisionen zum einen direkt unter dem Ostium des Sinus sphenoidale und zum anderen über der Choane wird der lange, Gefäß

führende Stiel des Lappens erzeugt (12). Um nach dem Ablösen des Lappens nicht die Sicht ins Operationsgebiet einzuschränken, kann dieser bis zum Zeitpunkt des Verschlusses des Defekts im Nasopharynx „zwischengelagert“ werden (11, 12). Der Hadad-Lappen hat sich durch seine große Fläche und gute Einsetzbarkeit zur bevorzugten Methode zur Rekonstruktion bei endonasalen Operationen an der Schädelbasis entwickelt (12). Aufbauend auf dieser Technik wurde weiterführend der so genannte Hadad-Bassagasteguy-2-Lappen (oder HB2) entwickelt, der für besonders große Defekte der vorderen Schädelbasis konzipiert ist (13).

Nachdem die Mukosa vom posterioren Teil des Vomer und vom Rostrum abgetragen worden ist, wird die Verbindung des Vomer mit dem Rostrum sphenoidale disloziert um die Sphenoidotomie auf die kontralaterale Seite zu erweitern (7). Bei besonders dickem Rostrum sphenoidale kann der Knochen mittels einer Kerrison-Stanze (verschiedene Größen) entfernt werden (Graz). Die Sphenoidotomie erstreckt sich schließlich vom Dach des Sinus sphenoidale bis zu dessen Boden und von der einen oberen Concha nasi bis zur anderen (7). Mit der Entfernung des hinteren Anteils des Vomer in einer Größe von etwa 1cm ist der Zugang zum Sinus komplett (7); dies ermöglicht schließlich das ungehinderte Einführen von Instrumenten durch beide Nasenlöcher (7).

Nun wird der Sinus sphenoidalis mit 4mm 0° Endoskopen (Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland) inspiziert und wichtige anatomische Leitstrukturen gesucht, von besonderem Interesse sind hier z.B. die Ausbuchtungen der Wand, die durch die Arteria carotis und den Nervus opticus entstehen um diese Strukturen eindeutig zu identifizieren (Graz). An der posterioren Wand des Sinus können Vorderwand und Boden der Sella und der Clivus identifiziert werden (7). Septen innerhalb des Sinus müssen - sofern vorhanden - vorsichtig entfernt werden, da diese gerne an der Arteria carotis oder dem optischen Kanal enden (7).

Anschließend kann mit einer Sonde die Dicke der anterioren Sellawand ausgelotet und diese an ihrer dünnsten Stelle durchbrochen werden (7). Daraufhin wird die Sellawand entfernt um die Dura mater bzw. die Kapsel des Tumors darzustellen (7). Das Ausmaß dieser Darstellung hängt naturgemäß von der Größe des Tumors ab (7). Zumeist wird die Dura türflügelartig eingeschnitten und nach unten weggeklappt (Graz). Nach kranial gesehen sollte der Sinus intercavernosus

geschont werden und auch die lateral gelegenen Sinus cavernosi stellen eine Grenze dar (7). Nachdem genügend Tumormaterial für die histologische Befundung gewonnen worden ist, wird der Tumor entfernt (7). Er wird nach Möglichkeit präpariert und danach herausgelöst oder gegebenenfalls mittels stumpfen Ring-Küretten und Rongeurs abgetragen (7). Der Tumor sollte systematisch von unten nach oben entfernt werden und so wird das Absinken des Diaphragmas gezielt gesteuert um eine maximale Entfernung des Tumorgewebes zu gewährleisten. Das Diaphragma könnte sonst zu schnell absinken, z.B. aufgrund einer kollabierenden Zyste, und so noch vorhandenes Fremdgewebe verdecken (7). Supraselläre Anteile werden schlussendlich ebenfalls vorsichtig mit stumpfen Küretten entfernt um nicht das Diaphragma sellae zu verletzen, dies kann bei minimaler Manipulation zu einem Liquor-Leck führen (7). Nach Tumorentfernung wird sichergestellt, dass das Rostrum mit genügend Mukosa bedeckt ist um einen guten Verschluss und Heilung sicherzustellen (7). In seltenen Fällen bei verletzter Schleimhaut und/oder diffuser Schleimhautblutung werden in Kochsalzlösung getränkte vier Zentimeter Schwämmchen in beiden Seiten der Nasenhöhle platziert, die nach 24 bis 72 Stunden entfernt werden können (Graz).

Postoperativer Verlauf und Nachkontrollen

Postoperativ wird der Patient für etwa 4 Stunden intensivmedizinisch überwacht (Graz). Antibiotika werden routinemäßig für drei Tage intravenös verabreicht zur Infektionsprophylaxe (7). Bei komplikationslosem Verlauf kann der Patient nach Durchführung hormoneller und neuroophthalmologischer Kontrollen am fünften postoperativen Tag entlassen werden (7). Besonderes Augenmerk wird in diesen Tagen auf Zeichen von Rhinoliquorrhö, Entzündung, Blutungen und endokrinologischen Komplikationen gelegt (7). Sollten nach dem Entfernen der Schwämmchen etwaige Blutgerinnsel in der Nasenhöhle verblieben sein, so werden diese unter endoskopischer Sicht aspiriert (7). Schon präoperativ wird auf ein Hust-, Nies- und Schnäuzverbot hingewiesen (7).

Alle Patienten erhalten Kontrolltermine in drei Monaten mit MR der Sella, hormonellen Laborkontrollen und einer neuroophthalmologischen Untersuchung in der neurochirurgischen Spezialambulanz (Graz). Eine Kontrolle von Seiten der HNO-Klinik erfolgt vier Wochen nach dem Eingriff (Graz).

Outcome

Die Resektion des Tumors führt im Verlauf im Falle des Morbus Cushing zu einer Kortisoninsuffizienz, da die verbleibenden kortikotrophen Zellen durch den lang anhaltenden Hyperkortisonismus unterdrückt worden waren (25). Diesbezüglich stellt der Hypokortisonismus eine Anzeige des operativen Erfolges dar (25). Im postoperativen Verlauf werden Serum-Kortisonkonzentrationen von unter 2 µg/dl als Remission gewertet und sind mit einer Rezidivrate von ca. 10% innerhalb der nächsten zehn Jahre assoziiert (25). Eine über sechs Wochen konstante Serum-Kortisonkonzentration von über 5 µg/dl bedarf allerdings weiterer Abklärung (25). Bei Konzentrationen von 2 - 5 µg/dl wird der Patient als in Remission betrachtet und kann ohne weitere Behandlung eines etwaigen Cushing's Syndroms beobachtet werden, da die Rezidiv-Rate nicht höher zu sein scheint als bei Werten unter 2 µg/dl (25).

Die in der Literatur am weitesten verbreiteten Parameter zur Evaluierung des neurochirurgischen Outcomes im Falle einer Akromegalie bestehen aus kombinierten Messungen der Serumkonzentrationen des Wachstumshormones (GH) und des Insulin-like growth factor-I (IGF-I) nach einem oralen Glukose-Toleranztests (oGTT) drei Monate postoperativ (26). Als Remission wird daher üblicherweise der alters- und geschlechtsspezifische Normbereich für IGF-I und Blutmessungen von unter 1 $\mu\text{g/Liter}$ für GH angegeben (27). In anderen Literaturquellen wird bei ultrasensitiver Bestimmung des GH-Wertes sogar nur 0,4 $\mu\text{g/Liter}$ als oberer Grenzwert zur Krankheitskontrolle angegeben (27, 28).

Methodik

Patienteneinschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die im Zeitraum 2000 bis 2011 an der Universitätsklinik für Neurochirurgie des LKH-Universitätsklinikums Graz stationär aufgenommen worden sind und mit der Diagnose „16“ entsprechend „Hypophysentumor“ in den Patientendatenbanken (Medocs, AuraWeb) gekennzeichnet waren. Alle so identifizierten Einträge wurden nach der erfolgten Primärbehandlung zu aller Erst in zwei Subgruppen unterteilt: „Endoskopische endonasale transsphenoidale Operation“ und „Nicht-endoskopische Behandlung“. Die Gruppe der „Nicht-Endoskopischen Behandlungen“ umfasst Eingriffe in mikroskopischer Operationstechnik, primär transkranielle Operationen, radiochirurgische Behandlungen mittels Gamma-Knife-Einheit und auch konservativ behandelte Fälle. Die Datensuche ergab für die Endoskop-Gruppe 663 Treffer und die Gruppe der nicht-endoskopischen Eingriffe umfasste 284 Fälle.

Weiteres Vorgehen und Ausschlusskriterien

Im weiteren Verlauf wurde die Gruppe der „Nicht-endoskopischen Behandlungen“ weiter unterteilt und jene Patienten, die mikroskopisch transsphenoidal operiert wurden, zu einer eigenen Gruppe und transkranielle operierte Patienten ebenfalls zu einer eigenen Gruppe gesammelt. Weiters wurden Mehrfachnennungen von Patienten mit Sekundär- oder Folgebehandlungen zusammengeführt.

	Alter		
	Min	Max	Mittel
Endoskopisch	13	86	52,6
Mikroskopisch	18	86	53,1
Transkraniell	9	82	57,8

Tabelle 1: Altersverteilung

Es wurden dann jene Fälle isoliert, die histologisch dem Kriterium „Hypophysenadenom“ entsprachen. Alle anderen Patienten mit beispielsweise

Rathke-Taschen, Kolloidzysten, Abszessen, embryonalen Karzinomen, Meningeomen oder anderen Veränderungen der Hypophyse, wurden aus dem auszuwertenden Patientenkollektiv entfernt. Ausgeschlossen wurden primär konservativ Behandelte, sowie in erster Instanz mittels Gamma-Knife-Einheit radiochirurgisch behandelte Patienten, wobei Folgebehandlungen durch das Gamma-Knife sehr wohl in die Aufschlüsselung der Sekundärbehandlungen mit einfließen.

	Geschlechterverteilung	
	m (%)	w (%)
Endoskopisch	108 (52,4)	98 (47,6)
Mikroskopisch	49 (45,8)	58 (54,2)
Transkraniell	13 (61,9)	8 (38,1)

Tabelle 2: Geschlechterverteilung

Somit umfasst das Kollektiv für die Auswertung insgesamt 206 endoskopisch endonasal transsphenoidal operierte Patienten, 107 mikroskopisch transsphenoidal operierte Patienten und 21 primär transkraniale Eingriffe an Hypophysenadenomen. Weiters wurde die Alters- und Geschlechtsverteilung erhoben – ihre Verteilung und Spannweite sind in Tabelle 1 bzw. Tabelle 2 aufgeführt. Das Durchschnittsalter, wie auch die Spannweite des Alters der Patienten ist bei allen Operationstechniken in etwa gleich. Die Geschlechteraufteilung bewegt sich bei der endoskopischen und auch der mikroskopischen Gruppe ungefähr in einem ausgeglichenen Bereich, transkraniell wurden jedoch beinahe doppelt so viele Männer als Frauen operiert.

Die initialen Symptome der Patienten waren breit gefächert und beinhalteten unter Anderem Kopfschmerz, Sehstörungen, Akromegalie, Vertigo, Cushing's Syndrom, Amenorrhö, Galaktorrhö, Libidoverlust, hypogonadotropen Hypogonadismus und Hyperthyreose. Sehr häufig jedoch handelte es sich um einen Zufallsbefund. Die Aufteilung nach Häufigkeit ist in Tabelle 3 zu sehen. Die Daten beziehen sich hauptsächlich auf jenen Anteil des Patientengutes, die nach Einführung des MeDocs-Datenbank-Systems behandelt wurden, da präoperative Daten zu den meisten Patienten im AuraWeb nicht zu finden waren.

Symptom	Häufigkeit %
Sehstörungen	30,1
Kopfschmerz	25,2
Akromegalie	13,1
Vertigo	10,7
Cushing	6,3
Amenorrhö	4,4
Galaktorrhö	3,9
Libidoverlust	2,9
Hirnnervenausfälle	2,9
Übelkeit/Erbrechen	1,9
Hyperthyreose	1
Hypogonadismus	1
Epilepsie	1
Zufallsbefund	54

Tabelle 3: Häufigkeit der Symptome

Tumorausdehnung

Bei den oben genannten Patientengruppen wurde die Tumorausdehnung anhand der präoperativen Magnetresonanztomographie erhoben. Unterschieden wurde hier ob sich das Tumorgewebe auf den Bereich der Sella turcica beschränkt, es sich also „intrasellär“ (IS) ausdehnt, oder sich auch auf die Bereiche jenseits der seitlichen Begrenzungen der Sella, also „parasellär“ (PS), und/oder über das Dach der Sella, also „suprasellär“ (SS), ausdehnt. Statistisch analysiert wurden die Tumorausdehnung und deren Verteilung in Relation zur Patientenzahl in den entsprechenden Gruppen.

Rezidiv- und Resttumoren sowie Operationskomplikationen

Das Resektionsausmaß beziehungsweise die Radikalität des Primäreingriffs wurden anhand der drei Monate postoperativ durchgeführten MR-Kontrolluntersuchungen festgestellt. Hierbei wurde untersucht ob sich

Resttumorgewebe finden ließ oder nicht. Sekundär- und weitere Folgebehandlungen wurden evaluiert. Auftretende Rezidivtumoren oder progrediente Resttumoren wurden durch routinemäßig durchgeführte MR-Untersuchungen der Sella erfasst. Die Komplikationsraten der verschiedenen Operationsmethoden wurden registriert und verglichen. Einzelne pathologische Befunde bei den jährlichen Nachsorgeuntersuchungen auf der neurochirurgischen Ambulanz, im MR, auf der Augenklinik oder bei endokrinologischen Kontrollen – wie z.B. Einschränkungen im Gesichtsfeld oder endokrinologische Ausfälle – wurden dann in die Auswertung aufgenommen, wenn sie in Verbindung mit der Operation neu auftraten oder sich vom präoperativen Zustand des Patienten unterschieden.

Statistische Analysen und Verzeichnisse

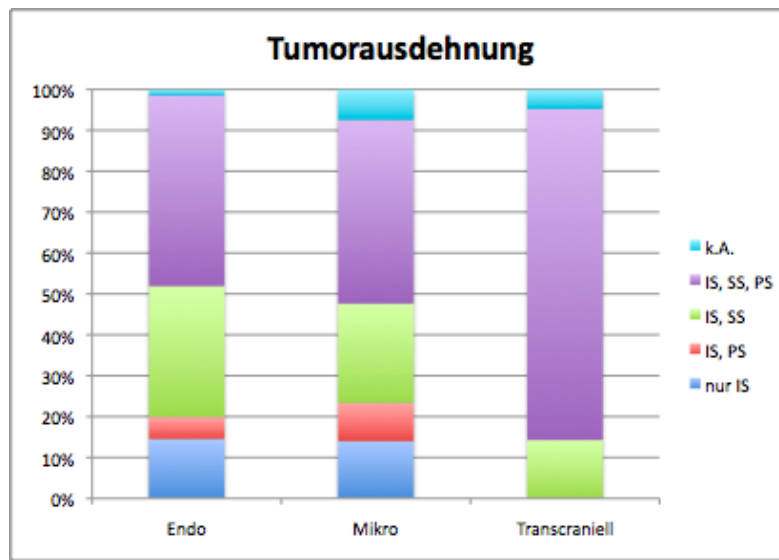
Alle statistischen Berechnungen innerhalb der Patientengruppen und Subgruppen wurden in Relation zur Größe der jeweiligen Gruppe durchgeführt, nicht zum Gesamtkollektiv. Dadurch können prozentuelle Ergebnisse unter den Gruppen trotz ungleicher Gruppengröße miteinander verglichen werden. Prozentuelle Berechnungen wurden mit Microsoft Excel durchgeführt. Die statistischen Signifikanz-Niveaus (p-Values) wurden mithilfe der „Statistics Calculators 3.0“ (<http://www.danielsoper.com/statcalc3/default.aspx>) mittels der exakten Fisher Methode berechnet.

Das Literaturverzeichnis wurde mit Zotero Version 3.0.7 erstellt.

Ergebnisse

Statistische Verteilung nach Tumorausdehnung

Die statistische Verteilung der Tumorausdehnung bei den daraufhin gewählten unterschiedlichen Operationsmethoden ist in Grafik 1 ersichtlich.



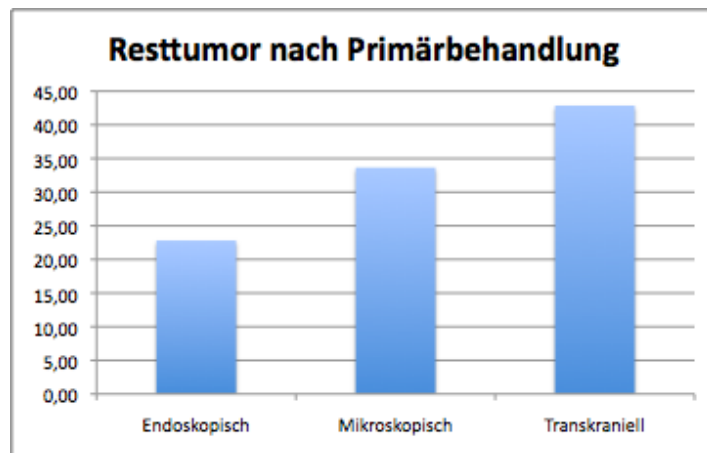
Grafik 1: Tumorausdehnung

Es erstreckten sich bei beiden transsphänoidalen Operationstechniken etwa 14% der Tumoren rein intrasellär (endoskopisch 14,6% (30/206), mikroskopisch 14% (15/107)), sowie 5,3% (11/206) der endoskopisch endonasal transsphänoidal operierten Tumoren intra- wie auch parasellär - dies war bei 9,4% (10/107) der Gruppe der mikroskopisch transsphänoidal operierten Patienten der Fall. Insgesamt 78,6% (162/206) der Tumoren in der endoskopisch endonasal transsphänoidal operierten Patientengruppe erstreckten sich bis in den suprasellären Bereich (davon 32% (66/206) intra- und suprasellär ohne paraselläre Ausdehnung und 46,6% (96/206) auch parasellär), mikroskopisch war der Anteil 69,2% (74/107) (24,3% (26/107) nicht parasellär und 44,9% (48/107) auch parasellär). Jeweils 1% (2/206 bzw. 1/107) der Patienten beider Gruppen zeigten im MR eine Ausdehnung bis in den Ventrikel. Der transkranielle Operationsweg wurde ausschließlich bei Adenomen, die bis in den suprasellären Bereich reichten, gewählt, davon 81% (17/21) auch mit parasellärer Ausdehnung. Beim Vergleich im Hinblick auf eine eventuelle supraselläre Ausdehnung zwischen

der endoskopischen und der mikroskopischen Operationsmethode ergibt sich eine statistische Signifikanz von 0,07074.

Resttumorrare

Bei Patienten mit einem in der postoperativen Drei-Monatskontrolle festgestellten Resttumorgewebe, das in der Folge einen weiteren Eingriff erforderte, konnten folgende Verteilungen beobachtet werden (die Daten sind in Grafik 2 ersichtlich).

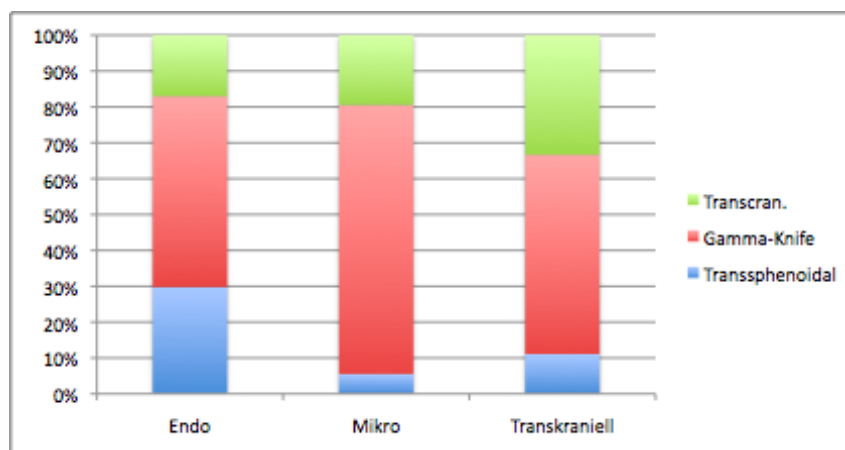


Grafik 2: Rate an Resttumorgewebe nach jeweiligen Primärbehandlung

Es zeigte sich bei den primär transkraniell operierten Patienten in 42,9% (9/21) der Fälle Resttumorgewebe, bei mikroskopisch transsphenoidal operierten Patienten in 33,7%, (36/107) und bei 22,8% (47/206) der endoskopisch endonasal transsphenoidal operierten Patienten. Die Resttumorrare nach Primärbehandlung der drei verglichenen Operationsmethoden ergibt eine statistische Signifikanz von 0,0337. Vergleicht man nur die endoskopische und die mikroskopische Technik so verbessert sich die statistische Signifikanz sogar auf 0,0133. Sekundäreingriffe, Tertiär- und Quartäreingriffe zur Resektion des Resttumorgewebes wurden mit der folgenden Häufigkeit durchgeführt: 3,9% (8/206) der ursprünglich endoskopisch endonasal transsphenoidal operierten Patienten mussten „ein drittes Mal“ operiert werden, wohingegen es bei den zu aller Erst mikroskopisch transsphenoidal operierten 6,5% (7/107) waren. Primär transkranielle operierte Patienten wurden zu 19,1% (4/21) drei oder mehr mal operiert. Der Vergleich der wiederholten Reoperationen der drei Techniken ist mit 0,024 ebenfalls statistisch signifikant.

Weitere Eingriffe und deren Operationsmethode

Die Wahl der Sekundärbehandlungen – veranschaulicht in Grafik 3 - zeigt bei genauerer Aufschlüsselung folgende Verteilung: Es wurde bei 29,8% (14/47) der Sekundäreingriffe der zuerst endoskopisch endonasal transssphenoidal operierten Patienten erneut über den transssphenoidalen Weg operiert, bei der mikroskopisch transssphenoidal operierten Gruppe war dies in 5,6% (2/36) der Fall (Statistische Signifikanz im Vergleich der Anzahl der transssphenoidalen Operationen als Therapie der Wahl als Sekundärbehandlung: 0,0042). Primär transskraniell operierte Patienten wurden in 11,1% (1/9) in zweiter Instanz transssphenoidal operiert. Die radiochirurgische Behandlung mittels Gamma-Knife wurde bei der mikroskopischen Gruppe zu 75% (27/36) als Sekundärbehandlung gewählt, bei den endoskopisch endonasal transssphenoidal operierten Patienten zu 53,2% (25/47) und bei den primär transskraniell Operierten zu 55,6% (5/9).

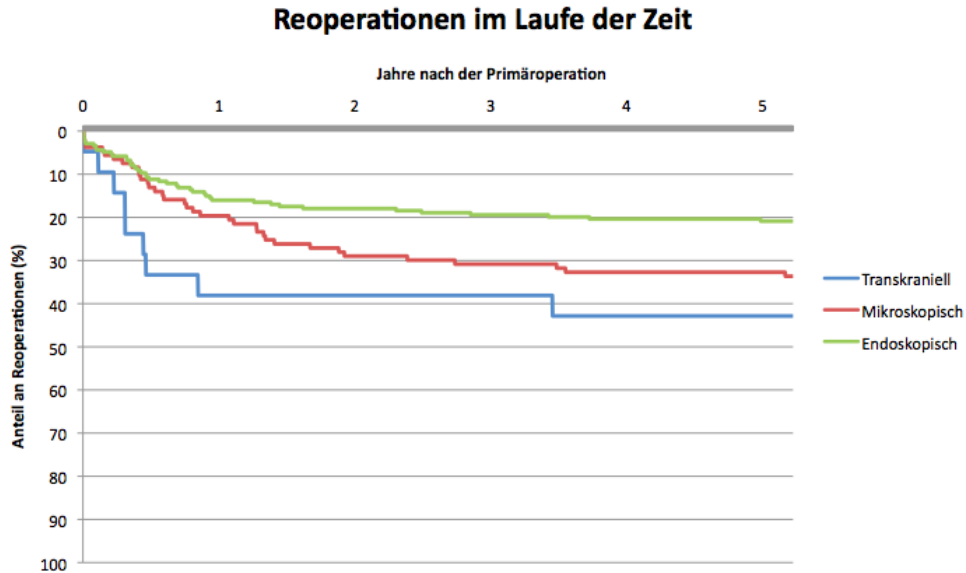


Grafik 3: Statistische Verteilung der gewählten Sekundärbehandlungsmethode je nach Primärbehandlung

Genau ein Drittel der transskraniellen Gruppe wurden erneut transskraniell operiert (3/9), was bei 17% (8/47) der endoskopisch endonasal transssphenoidal und bei 19,4% (7/36) der mikroskopisch transssphenoidal primär operierten Patienten zutraf.

Weiters wurden die Zeitspannen zwischen Erst- und Zweitoperation in Relation zur Reoperationsrate gesetzt. Das Ergebnis ist in Grafik 4 – im Sinne einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt – ersichtlich. Die Kurven starten am Tag der Primäroperation und sinken mit jeder Reoperation prozentuell zur Größe des

jeweiligen Kollektivs ab, da der Anteil der Reoperationen steigt. Eine steil abfallende Kurve spricht so für viele Reoperationen in relativ kurzer Zeit und eine „weiter unten gelegene“ Kurve spiegelt eine hohe Reoperationsrate wider.



Grafik 4: Darstellung der Reoperationen im Laufe der Zeit, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve. Steil abfallende Abschnitte beschreiben relativ viele Reoperationen zu dieser Zeit. Je „weiter unten“ die Kurve verläuft, umso höher ist die Reoperationsrate.

Komplikationen

Bei 22,8% (47/206) der endoskopisch endonasal transsphenoidal operierten Patienten kam es zu Komplikationen, bei den mikroskopisch transsphenoidal operierten Patienten in 49,5% (53/107) und bei einem Drittel (7/21) der transkraniell operierten Patienten (Statistische Signifikanz 0,00001). Alle Komplikationen sind tabellarisch in Tabelle 4 ersichtlich. Im Folgenden sind die einzelnen Komplikationen aufgeschlüsselt, wobei Mehrfachnennungen natürlich möglich sind:

In der Gruppe der endoskopisch endonasal transsphenoidal Operierten kam es bei 6,3% (13/207) der Patienten postoperativ zu einem Infekt mit Erhöhung der Entzündungsparameter, bei 3,9% trat Epistaxis auf, bei 3,4% (8/206) erlitten die Patienten visuelle Verschlechterungen, bei 4,4% (9/206) trat Diabetes insipidus auf, drei Patienten davon intermittierend. bei 1% (2/206) kam es zu Rhinoliquorrhö, bei 0,5% (1/206) kam es zu Sinusitis und ebenfalls bei 0,5% (1/206) kam es zu einer Hirnnervenläsion. 35 Patienten (16,9%) erlitten Insuffizienzen eines oder mehrerer hypophysärer Hormone.

Bei der mikroskopisch transsphenoidal operierten Patientengruppe trat bei 14% (15/107) eine Hypophyseninsuffizienz auf, 11,2% (12/107) erlitten visuelle Verschlechterungen, 8,4% (9/107) klagten postoperativ über rezidivierende Kopfschmerzen, wobei 5,6% (6/107) des Kollektivs dabei spezifizierte, dass es wetterabhängige Cephalea sei. Bei 6,5% (7/107) der mikroskopisch transsphenoidal operierten Patienten kam es zu Rhinoliquorrhö, 4,7% (5/107) zeigten Diabetes insipidus. 2,8% (3/107) erlitten Nachblutungen, die mittels beidseitiger, externer Ventrikeldrainagen behandelt werden mussten. Bei 1,9% (2/107) kam es zu Hirnnervenschädigungen, bei 0,9% (1/107) trat Epistaxis auf und bei 0,9% (1/107) Sinusitis. Weiters verstarben drei Patienten (2,8%) aus der mikroskopischen Gruppe einige Tage nach dem Eingriff aufgrund von operationsbezogenen Komplikationen, zwei weitere verstarben während des Beobachtungszeitraumes der Studie, diese waren aber nicht operationsbezogen. Bei zwei der Todesfälle kam es postoperativ zu massiven Einblutungen, die mit beidseitigen externen Ventrikeldrainagen behandelt worden waren. Der dritte Operationsbezogene Todesfall entstand durch eine Einblutung in das

Operationsgebiet mit konsekutiver Kompression beider internen Karotisarterien und supratentorieller Infarzierung, dies wurde in einem eigenen Case Report veröffentlicht (8).

Bei 23,8% (5/21) der primär transkranial operierten Patienten kam es zu einem Diabetes insipidus, bei 14,3% (3/21) kam es zu Nachblutungen, die über eine neuerliche Kraniotomie entleert werden mussten und bei 4,8% (1/21) der Patienten trat eine Hypophyseninsuffizienz auf.

Komplikation	Endoskopisch	Mikroskopisch	Transkranial
Komplikationsrate gesamt	22,8%	49,5%	33,3%
Infekt	6,3%		
Epistaxis	3,9%	0,9%	
Visusverschlechterung	3,4%	11,2%	
Diabetes insipidus gesamt (intermittierend)	4,4% (1,5%)	4,7%	23,8%
Rhinoliquorrhö	1%	6,5%	
Sinusitis	0,5%	0,9%	
Hirnnervenläsion	0,5%	1,9%	
Hormoninsuffizienzen	16,9%	14%	4,8%
Cephalaea		8,4%	
Nachblutungen		2,8%	14,3%
Todesfälle	0%	2,8%	

Tabelle 4: Komplikationen

Diskussion

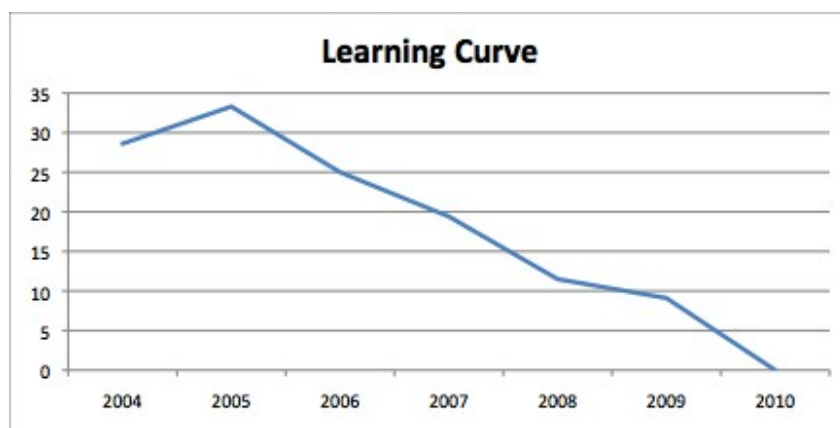
Bereits die Ergebnisse im Bereich der Tumorausdehnung geben Aufschlüsse auf die Wahl der Operationstechnik. So ist es verständlich, dass die transkranielle Methode nicht bei Tumoren zum Einsatz kam, die sich nicht auch in den suprasellären Bereich ausdehnten, ist sie ja jene Option, zu der man ausweichen kann, wenn die radikale Resektion seitens einer transsphenoidalen Operation nicht möglich sein wird. Aber die verbesserten Sichtverhältnisse der endoskopisch endonasalen Technik ermöglichten öfter die transsphenoidale Resektion als dies mit der mikroskopische Operationstechnik möglich gewesen ist. So war der Anteil der sich nach suprasellär erstreckenden Tumoren bei der Gruppe der endoskopisch operierten Patienten beinahe 10% größer als bei der Gegengruppe mit mikroskopischer Technik (Endo: 78,6%, Mikro: 69,1%). Wegen der schlechteren Sicht jenseits des Diaphragma sellae ist es also bei der mikroskopisch transsphenoidalen Technik öfter notwendig auf eine Kraniotomie auszuweichen.

Auch durch die Rate an behandlungsbedürftigem Resttumorgewebe lassen sich direkte Unterschiede in der Radikalität der verglichenen Operationsmethoden erkennen. So verblieb in 22,8% der endoskopisch endonasal transsphenoidal operierten Patienten Tumorgewebe, wohingegen diese Rate bei den mikroskopisch transsphenoidal Behandelten mit 33,6% viel höher liegt. Weiters zeigt sich, dass nach Operationen mittels der jeweiligen Technik zur Entfernung von etwaigem Resttumorgewebe nach endoskopischer Primärbehandlung häufiger erneut zum transsphenoidalen Weg gegriffen wurde als dies nach einer Erstoperation mit dem Mikroskop der Fall war; hier wurde zur Sekundärbehandlung in 75% der Fälle die Gamma-Knife-Einheit herangezogen, was nur in 53% der endoskopisch endonasal Operierten notwendig wurde. Bei der Endoskop-Gruppe verließ man sich in 29,8% der Sekundärbehandlungen erneut auf eine transsphenoidale Operation, hingegen nur bei 5,6% der mikroskopischen Patientengruppe. Außerdem musste bei 6,5% der zuerst mikroskopisch transsphenoidal operierten Patienten danach transkraniell zugegangen werden, diese Rate beläuft sich bei der endoskopisch endonasal transsphenoidal operierten Patientengruppe auf 3,9%.

In insgesamt 5,1% der Fälle aus der Mikroskop-Gruppe musste ein drittes Mal operiert werden, dies war nur in 3,9% der endoskopisch endonasal transsphenoidal behandelten Patienten vonnöten.

Analysiert man die Zeitspanne zwischen Primäroperation und Zweitbehandlung lässt sich bei der endoskopischen Gruppe ein deutlich „flacheres“ Bild erkennen, das sich außerdem bei einer geringeren Gesamtreoperationsrate einpendelt. Bei der mikroskopischen und der transkraniellen Kohorte sind die Kurven steiler und zeigen auch eine höhere Reoperationsrate.

Weiterführend war nach der initialen Eingewöhnungsphase an die neuere Technik ein stetiger Rückgang der Reoperationen zu vermelden; diese ist in Grafik 5 dargestellt. Diese Entwicklung wird in der Literatur üblicherweise als „Learning Curve“ bezeichnet (14).



Grafik 5: Learning Curve: Abnahme der Reoperationsrate im Laufe der Jahre

Sie beschreibt die stetige Verbesserung des Outcomes, wobei der Operateur seinen Umgang mit einer speziellen Operationsmethode über einen Zeitraum von einigen Eingriffen hinweg perfektioniert. In diesem Fall liegt eine Lernkurve vor, die sich - wenn überhaupt - erst gering abzuflachen beginnt, was in der Zukunft noch niedrigere Reoperationsraten erwarten lässt.

Analysiert man die Wahl der Behandlung bei jenen Patienten, die eine Sekundärbehandlung erhielten, so lässt sich folgende Verschiebung erkennen. Wobei der mikroskopischen Gruppe nur 5,6% erneut transsphenoidal und dafür

75% radiochirurgisch mittels Gamma-Knife behandelt wurden, lässt sich beim endoskopisch erstbehandelten Patientenkollektiv mit 29,8% der Sekundäreingriffe eine deutliche Tendenz zum erneuten transsphenoidalen Eingriff erkennen. Dies verringert in der Endoskop-Gruppe den Anteil der radiochirurgisch Nachbehandelten auf 55,6%. Dies bedeutet, dass im Vergleich zur mikroskopischen Gruppe 20% der nach einem endoskopischen Primäreingriff zu reoperierenden Patienten einer Strahlenbelastung, und damit sekundären Strahlenschäden, entgehen.

Konklusion

Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass die endoskopisch endonasale transsphenoidale Operationstechnik der mikroskopischen in allen untersuchten Bereichen vorzuziehen zu sein scheint.

Es musste bei suprasellärer Ausdehnung der Tumormasse weniger schnell auf einen transkraniellen Operationszugang ausgewichen werden und bei sekundären Behandlungen, welche ganz generell bei der endoskopischen Gruppe seltener vorkamen, konnte öfter erneut transsphenoidal zugegangen werden ohne den Patienten durch die radiochirurgische Behandlung einer Strahlenbelastung aussetzen oder als Sekundärbehandlung transkraniell nachoperieren zu müssen.

Diesbezüglich weist die endoskopisch endonasale transsphenoidale Operationstechnik einen verbesserten Patientenkomfort auf.

Zusätzlich zu den geringeren Reoperationsraten ist auch der Prozentsatz an Komplikationen bei endoskopisch operierten Patienten deutlich geringer.

Weiters ist hervorzuheben, dass es in der endoskopischen Gruppe keine Todesfälle gab.

Obendrein zeigt die „Learning Curve“ den Vorteil eines geübten Operateurs und lässt erhoffen, dass sich die Statistik des endoskopisch endonasalen transsphenoidalen Eingriffs in der Zukunft noch weiter verbessern wird.

Bilderverzeichnis:

Abb1: Zu finden auf Seite 209 in:

Trepel M. Neuroanatomie : Struktur und Funktion ; [Online-Zugang + interaktive Extras]. München; Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2008.

Abb2a+b: Zu finden auf:

http://en.wikipedia.org/wiki/Bitemporal_hemianopsia

Zugriff am 30.05.2012

Abb3: Zu finden auf:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043181011000789>

(verändert, nur Abbildungen A – C verwendet)

Zugriff am 30.05.2012

Abb4: Zu finden auf:

<http://www.severe-headache-expert.com/sphenoid-sinusitis.html>

Zugriff am 30.05.2012

Abb5: selbst erstellt nach:

Sethi DS, Leong J-L. Endoscopic Pituitary Surgery. Otolaryngologic Clinics of North America. 2006 Jun;39(3):563–83. (verändert)

Literaturverzeichnis

- (1.) Trepel M. Neuroanatomie : Struktur und Funktion ; [Online-Zugang + interaktive Extras]. München; Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2008.
- (2.) Waldeyer A, Fanghänel J. Waldeyer Anatomie des Menschen : [Lehrbuch und Atlas in einem Band]. Berlin [u.a.]: de Gruyter; 2009.
- (3.) Steiger H-J. Manual Neurochirurgie. Landsberg: Ecomed; 1999.
- (4.) Hick C, Hartmann J. Intensivkurs Physiologie. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer; 2006.
- (5.) Joshi SM, Cudlip S. Transsphenoidal surgery. Pituitary. 2008;11(4):353–60.
- (6.) Gandhi CD, Christiano LD, Eloy JA, Prestigiacomo CJ, Post KD. The historical evolution of transsphenoidal surgery: facilitation by technological advances. Neurosurgical FOCUS. 2009 Sep;27(3):E8.
- (7.) Sethi DS, Leong J-L. Endoscopic Pituitary Surgery. Otolaryngologic Clinics of North America. 2006 Jun;39(3):563–83.
- (8.) Kurschel S, Leber KA, Scarpatetti M, Roll P. Rare fatal vascular complication of transsphenoidal surgery. Acta Neurochir (Wien). 2005 Mar;147(3):321–325; discussion 325.
- (9.) Böcker W, Denk H, Heitz PU, Aguzzi A. Pathologie : mit 164 Tabellen. München [u.a.]: Urban & Fischer; 2004.
- (10.) Lindsay KW, Bone I, Fuller G, Callander R. Neurology and neurosurgery illustrated. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2010.
- (11.) Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, Mataza JC, Kassam A, Snyderman CH, et al. A Novel Reconstructive Technique After Endoscopic Expanded Endonasal Approaches: Vascular Pedicle Nasoseptal Flap. The Laryngoscope. 2006 Oct;116(10):1882–6.
- (12.) Wagenmann M, Schipper J. Die transnasale Route zur Schädelbasis. Von der Nasennebenhöhlenchirurgie zur Schädelbasischirurgie. Laryngo-Rhino-Otologie. 2011 Apr 26;90(S 01):S1–S15.
- (13.) Hadad G, Rivera-Serrano CM, Bassagaisteguy LH, Carrau RL, Fernandez-Miranda J, Prevedello DM, et al. Anterior pedicle lateral nasal

- wall flap: A novel technique for the reconstruction of anterior skull base defects. *The Laryngoscope*. 2011 Aug;121(8):1606–10.
- (14th) O'Malley BW, Grady MS, Gabel BC, Cohen MA, Heuer GG, Pisapia J, et al. Comparison of endoscopic and microscopic removal of pituitary adenomas: single-surgeon experience and the learning curve. *Neurosurgical FOCUS*. 2008 Dec;25(6):E10.
- (15.) Voll M, Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Kopf und Neuroanatomie : 72 Tabellen*. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2006.
- (16.) Schmidt RF, Schaible H-G. *Neuro-und sinnesphysiologie*. Berlin: Springer; 2006.
- (17.) Kahle W, Frotscher M. *Nervensystem und Sinnesorgane : [noch mehr Klinikbezüge]*. Stuttgart: Thieme; 2005.
- (18.) Massalme S. *Crashkurs Pathologie : Repertorium zum Gegenstandskatalog 3 mit Einarbeitung der wichtigsten Prüfungsfakten*. München; Jena: Elsevier, Urban und Fischer; 2004.
- (19.) Marquez Y, Tuchman A, Zada G. Surgery and Radiosurgery for Acromegaly: A Review of Indications, Operative Techniques, Outcomes, and Complications. *International Journal of Endocrinology*. 2012;2012:1–7.
- (20.) Gopalan R, Schlesinger D, Vance ML, Laws E, Sheehan J. Long-term Outcomes After Gamma Knife Radiosurgery for Patients With a Nonfunctioning Pituitary Adenoma. *Neurosurgery*. 2011 Aug;69(2):284–93.
- (21.) Figueiredo EG, Oliveira AMP, Plese JPP, Teixeira MJ. Perspective of the frontolateral craniotomies. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010 Jun;68(3):430–2.
- (22.) Voges J, Kocher M, Runge M, Poggenborg J, Lehrke R, Lenartz D, et al. Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas. *Cancer*. 2006 Sep 15;107(6):1355–64.
- (23.) Attia M, Menhel J, Alezra D, Pffefer R, Spiegelmann R. Radiosurgery--LINAC or gamma knife: 20 years of controversy revisited. *Isr. Med. Assoc. J*. 2005 Sep;7(9):583–8.
- (24th) Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery*. Stuttgart; New York: Thieme; 2006.
- (25.) Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's

- syndrome: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 Jul;93(7):2454–62.
- (26th) Giustina A, Bronstein MD, Casanueva FF, Chanson P, Ghigo E, Ho KK, et al. Current management practices for acromegaly: an international survey. *Pituitary.* 2011 Jun;14(2):125–33.
- (27.) Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 Jul;95(7):3141–8.
- (28.) Melmed S. Consensus statement: medical management of acromegaly. *European Journal of Endocrinology.* 2005 Dec 1;153(6):737–40.