

Aus dem Bereich Neurochirurgie  
klinische Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

# **Langzeitfollow-up und perioperative Komplikationen bei sellären Prozessen: ein Vergleich unterschiedlicher Operationstechniken und deren Weiterentwicklung**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes  
2017

vorgelegt von:  
Friederike Isabelle Quack  
geb. am 21.03.1992  
in Stuttgart

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Oertel

2. Gutachter:

Tag, Ort, Raum: Homburg, den  
Raum  
Neurochirurgie  
Gebäude

## **Erklärung gemäß §7 Abs. 1 Nr.4**

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich/entgeltlich geholfen:

1. ....
2. ....

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/innen oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherungen an Eides statt, wurde ich über die Bedeutung einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

Homburg, den 23.07.2017



Ort, Datum

Unterschrift des Promovierenden

Unterschrift der die Versicherung an Eides statt aufzunehmenden Beamten

# Inhaltsverzeichnis

|   | SEITE     |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis   | 6         |
| Abbildungsverzeichnis   | 7         |
| Tabellenverzeichnis   | 8         |
| Zusammenfassung   | 9         |
| Abstract  | 11        |
| <b>1 Einleitung</b>   | <b>13</b> |
| <i>1.1 Pathologien der Hypophyse und deren Behandlung</i>                                       | <i>13</i> |
| 1.1.1 Raumforderungen in der Sella turcica und ihre Pathophysiologie                            | 15        |
| 1.1.2 Diagnostik  | 16        |
| 1.1.3 Behandlung  | 17        |
| 1.1.3.1 Medikamentöse Therapien   | 17        |
| 1.1.3.2 Radiatio/Strahlentherapie   | 18        |
| 1.1.3.3 Chirurgische Intervention   | 18        |
| 1.1.4 Outcome chirurgischer Therapie  | 20        |
| 1.1.4.1 Kurzzeitergebnisse  | 20        |
| 1.1.4.2 Langzeitergebnisse und Rezurrenz  | 20        |
| 1.1.4.3 Prognostische Faktoren chirurgischer Interventionen                                     | 21        |
| <i>1.2 Historischer Überblick der operativen Versorgung sellärer Prozesse</i>                   | <i>21</i> |
| 1.2.1 Evolution des transkraniellen Zugangs   | 21        |
| 1.2.2 Entwicklungen des transsphenoidalen Zugangs   | 22        |
| 1.2.3 Historischer Überblick über die Nutzung des transkraniellen vs. transsphenoidalen Zugangs | 23        |
| 1.2.4 Evolution des transsphenoidalen Operationsweges   | 25        |
| 1.2.5 Einfluss neuer Technologien, besonders der Endoskopie, auf die Hypophysenchirurgie        | 26        |
| 1.3 Fragestellung   | 29        |
| <b>2 Material, Patientengut und Methodik</b>  | <b>30</b> |
| 2.1 Design – Auswahl der Gruppen und Patienten  | 30        |
| 2.1.1 Auswahl der Gruppen   | 30        |
| 2.1.2 Auswahl der Patienten   | 30        |
| 2.2 Quellen   | 31        |
| 2.2.1 Grunddaten  | 31        |
| 2.2.2 Follow-up Daten   | 31        |
| 2.2.3. Datenerhebung  | 31        |
| 2.3 Auswertung und Statistik  | 32        |
| <b>3 Ergebnisse</b>   | <b>33</b> |
| 3.1 Grunddaten der Patientengruppen   | 33        |
| 3.2 Symptomatik   | 34        |
| 3.3 Operative Durchführung und postoperativer Krankenhausaufenthalt                             | 36        |
| 3.4 Operatives Outcome  | 38        |
| 3.4.1 Komplikationen  | 38        |
| 3.4.2 Postoperative ophthalmologische und endokrinologische Veränderungen                       | 39        |
| 3.5 Langzeitfollow-up   | 40        |
| 3.5.1 Rezidive  | 41        |
| 3.5.2 Progressionsfreies Überleben  | 43        |
| <b>4 Diskussion</b>   | <b>45</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <i>4.1 Vergleichbarkeit der Patientenkollektive</i>            | 45        |
| <i>4.2 Auswirkungen der Weiterentwicklung der OP-Techniken</i> | 46        |
| 4.2.1 Frühere Diagnosedstellung                                | 46        |
| 4.2.2 Verringerung der Operationsrisiken                       | 46        |
| <i>4.3 Langzeitfollow-up</i>                                   | 49        |
| 4.3.1 Rezidive   | 49        |
| 4.3.2 Progressionsfreies Überleben                             | 50        |
| <i>4.4 Limitationen der Arbeit</i>                             | 51        |
| <i>4.5 Ausblick</i>  | 51        |
| <i>4.6 Schlussfolgerungen</i>                                  | 52        |
| <b>5 Literaturverzeichnis</b>                                  | <b>53</b> |
| <b>6 Anhang Patientenfallbeispiel</b>                          | <b>62</b> |
| <b>7 Publikationsverzeichnis</b>                               | <b>68</b> |
| <b>8 Danksagung</b>  | <b>69</b> |
| <b>9 Curriculum vitae</b>                                      | <b>70</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|       |                                     |
|-------|-------------------------------------|
| ACTH  | Adrenocortikotropes Hormon          |
| CCT   | Craniale Computertomographie        |
| engl. | Englisch                            |
| FSH   | Follikelstimulierendes Hormon       |
| gem.  | Gemäß                               |
| GH    | growth hormone, Synonym STH         |
| Jr.   | Junior                              |
| LH    | Luteinisierendes Hormon             |
| MEN   | Multiple endokrine Neoplasie        |
| MRT   | Magnetresonanztomographie           |
| MSH   | Melanozyten-stimulierendes Hormon   |
| n     | Anzahl an Patienten                 |
| N.    | Nervus                              |
| OP    | Operation                           |
| Prof. | Professor                           |
| STABW | Standardabweichung                  |
| STH   | Somatotropes Hormon                 |
| T     | Tesla                               |
| TRH   | Thyrotropin releasing Hormon        |
| TSH   | Thyreoida-stimulierendes Hormon     |
| UKS   | Universitätsklinikum des Saarlandes |
| USA   | United States of America            |
| z.B.  | zum Beispiel                        |

# Abbildungsverzeichnis

|  | SEITE |
|--|-------|
| <b>Abbildung 1</b> Magnetresonanztomographie (MRT) eines großen intra- und suprasellär wachsenden Hypophysenadenoms, anatomische Einordnung der Hypophyse und supraselläre Verdrängung des Tumors. | 14    |
| <b>Abbildung 2</b> Entwicklung der Schnittführungen bedeutsamer Operateure zum Ende des 19. und Beginn des 20. Jahrhunderts.   | 23    |
| <b>Abbildung 3</b> Mikroskopisch transsphenoidaler Zugang.   | 24    |
| <b>Abbildung 4</b> Operationsstandardarrangement bei endoskopischen Operationen sellärer Prozesse heutzutage am UKS.   | 26    |
| <b>Abbildung 5</b> Endoskopischer monostril transsphenoidaler Zugang. Schematische Übersicht intraoperative Führung des Endoskops, Möglichkeit der Nutzung einer gewinkelten Optik.                | 27    |
| <b>Abbildung 6</b> Darstellung des Operationsgebiets und Arbeitsschritte bei einem endoskopisch monostril transsphenoidalen Zugangsweg.  | 28    |
| <b>Abbildung 7</b> Zeitspanne vom ersten Auftreten der Symptomatik bis zur Operation, aufgeteilt in den drei Vergleichsgruppen.  | 35    |
| <b>Abbildung 8</b> postoperativer Krankenhausaufenthalt (Tage) gestaffelt nach der Histologie.   | 38    |
| <b>Abbildung 9</b> Ophthalmologische postoperative Veränderungen im Vergleich in Prozent.  | 40    |
| <b>Abbildung 10</b> Boxplot zum Langzeitfollow-up von Patienten mit einem mindesten Beobachtungszeitraum von 180 Tagen.  | 41    |
| <b>Abbildung 11</b> Histogramm zum Rezidivaufreten nach initialer Operation im Gruppenvergleich, unterteilt in die untersuchten Gruppen.   | 43    |
| <b>Abbildung 12</b> Progressionsfreies Überleben in Jahren nach der Kaplan-Meier-Methode im Vergleich der Gruppen A und B.   | 44    |

## **Tabellenverzeichnis**

|  | <b>SEITE</b> |
|--|--------------|
| <b>Tabelle 1</b> Prognostische Faktoren von Alter, Geschlecht, Tumorgröße und der pathologischen Tumorklassifikation in einer Gegenüberstellung der Patientenkollektive. | <b>34</b>    |
| <b>Tabelle 2</b> Initiale tumorbezogene Symptome aller Patienten.  | <b>36</b>    |
| <b>Tabelle 3</b> Kennzahlen der operativen Eingriffe zu Zugangsart, Radikalität, postoperativer Krankenhausaufenthalt und Anzahl der Operateure pro Vergleichsgruppe.    | <b>36</b>    |
| <b>Tabelle 4</b> Postoperative Komplikationsraten im Gruppenvergleich.   | <b>39</b>    |
| <b>Tabelle 5</b> Rezidivaufkommen im Gruppenvergleich und Dauer bis zur Reoperation.   | <b>42</b>    |

# Zusammenfassung

## Einleitung und Fragestellung:

Die chirurgische Therapie sellärer Prozesse hat seit ihrem Beginn kontinuierlich Fortschritte erzielt. Diese umfassen neben der Innovation von Zugangswegen und Operationstechniken die Verwendung moderner operativer Technologien, sowie peri- und intraoperativer bildgebender Verfahren und bessere Möglichkeiten des Therapiemonitorings. Eine Langzeitanalyse der Therapiekonzepte sowie deren Vorteile für die Patienten fehlen bisher in der Literatur. Aus diesem Grund wurde eine Untersuchung durchgeführt, die die Auswirkungen der chirurgischen Weiterentwicklung der Operationstechniken für selläre Prozesse am Universitätsklinikum des Saarlandes im Verlauf der letzten 40 Jahre untersucht. Ziel war es sowohl den Einfluss der operativen Entwicklungen auf perioperative Mortalität und Morbidität wie auch den Einfluss auf das langfristige Outcome zu untersuchen.

## Materialien und Methoden:

Retrospektiv wurden Patienten anhand perioperativer Morbidität, Mortalität und langfristigem Outcome analysiert, indem drei Patientenkollektive mit insgesamt 278 operierten Patienten gebildet wurden: Gruppe A zwischen 1963-1980, Gruppe B von 1990-2000 und Gruppe C von 2011-2014. Die zeitlich älteste Gruppe, A, umfasst 93 Patienten mit einem durchschnittlichen Follow-up von 12,1 Jahren ( $\pm 14,3$  Jahre), die mittlere Gruppe, B, schließt 89 Patienten mit einem Follow-up von 10,1 Jahren ( $\pm 8,1$  Jahre) ein und die jüngste Gruppe, C, umfasst 96 Patienten mit einem durchschnittlichen Follow-up von 1,1 Jahren ( $\pm 0,9$  Jahre).

## Ergebnisse:

Bei einer signifikant frühzeitigeren Operation heutzutage ( $p < 0,001$ ), konnte eine signifikante Verringerung der Komplikationsrate von 26,9% (Gruppe A) auf 15,7% (Gruppe B) auf 5,2% (Gruppe C) festgestellt werden ( $p < 0,001$ ). Zudem hat sich der postoperative ophthalmologische Befund signifikant verbessert ( $p < 0,001$ ).

In der Langzeitanalyse traten 40% des Gesamtrezidivaufkommens nach dem neunten postoperativen Jahr auf. Das progressionsfreie Überleben steigerte sich signifikant mit einem progressionsfreien 10-Jahres Intervall in Gruppe A von 65% auf 80% in Gruppe B ( $p < 0,05$ ).

### Diskussion:

Die Ergebnisse zeigen im Gruppenvergleich einen Vorteil durch die Fortentwicklung der operativen Techniken für selläre Prozesse sowohl im unmittelbar postoperativen Ergebnis als auch im Langzeitfollow-up. Mit der Einführung neuer chirurgischer Zugänge und Techniken in den letzten Jahrzehnten konnte die Prognose von Patienten mit Hypophysenadenomen verbessert werden. Auch die perioperative Morbidität und Mortalitätsrate ist seit den 1970er Jahren deutlich zurückgegangen. Weiterhin implizieren unsere Ergebnisse den Bedarf einer lebenslangen Nachsorge für alle erfolgreich therapierten Patienten mit Hypophysenadenomen.

# Abstract

## Introduction:

The development of the surgical intervention of sellar tumours proceeded continuously in the last decades. The progress includes next to the innovation of approaches and surgical techniques, the application of modern operative technologies as well as peri- and intraoperative imaging and improved treatment assessments. To our knowledge, until today there is no long-term analysis of therapy concepts and its impact on patient's recovery. For that reason, a retrospective study was performed investigating surgical developments of sellar surgery of the last 40 years at the Saarland University. The aim of this study was to analyse the impact of surgical developments and new operative approaches to perioperative mortality and morbidity as well as the long-term outcome.

## Materials and Methods:

In this retrospective analysis of 278 patients with sellar lesions treated surgically between 1963 and 2014 three groups were compared: Group A contains 93 patients treated from 1963 to 1980 with a mean follow-up of 12.1 years ( $\pm$  14.3 years), group B comprises of 89 patients treated between 1990 and 2000 with a mean follow-up of 10.1 years ( $\pm$  8.1 years) and group C contains 96 patients treated from 2011 to 2014 with a mean follow-up of 1.1 years ( $\pm$  0.9 years). We investigated the perioperative morbidity, mortality and the longterm outcome of the population.

## Results:

The surgical treatment was performed significantly earlier today ( $p < 0.001$ ). The complication rate was reduced significantly from 26.9% (group A) to 15.7% (group B) to 5.2% (group C) ( $p < 0.001$ ). Moreover, a significant postoperative improvement of ophthalmological complaints was detected ( $p < 0.001$ ).

The long-term follow-up showed 40% of the entire recurrence rate occurring after the ninth postoperative year. The progression-free survival increased significantly with a progression-free 10-years interval from group A with 65% to 80% in group B ( $p < 0.05$ ).

## Discussion:

The results demonstrate an advantage of the recent developments of sellar surgery in the short-term results as well as in the long-term outcome. The prognosis of pituitary adenoma

patients could be improved by the introduction of new surgical approaches and techniques in the last decades. Also the perioperative morbidity and mortality rate has been reduced clearly since the 1970s. Furthermore our results emphasise the necessity of lifelong follow-up of all patients with successfully treated pituitary adenomas.

# 1 Einleitung

Seit über 100 Jahren therapieren Neurochirurgen selläre Prozesse. Hierbei waren unter anderem Oskar Hirsch und Harvey Cushing Pioniere, die Erfolge mit guter Überlebensrate erzielen konnten<sup>32,137,213</sup>. Transkranielle und auch transsphenoidale Zugänge wurden etwa seit Beginn des 20. Jahrhunderts entwickelt, adaptiert und verbessert<sup>52,137</sup>. Ziel war es minimalinvasive und damit möglichst atraumatische Operationen mit Totalresektion und gutem Outcome zu erreichen. Mithilfe der technischen Weiterentwicklung von Mikroskopen und Endoskopen entwickelten sich neue operative Zugänge über pterionale zu sublabialen transsphenoidalen Eingriffen und seit den 90er Jahren auch endonasal endoskopische Zugänge<sup>3,29,117</sup>.

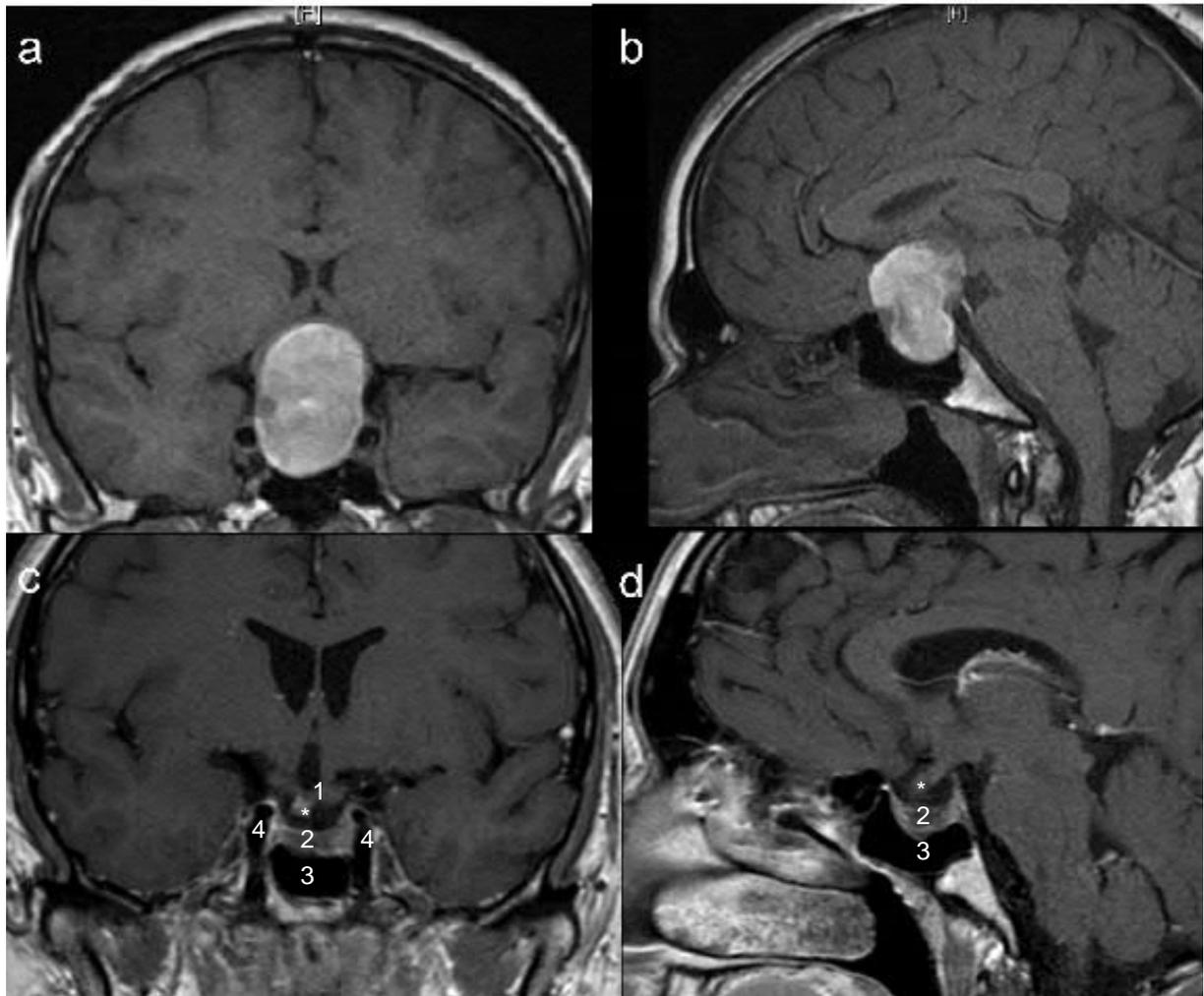
Ob Neuerungen auch Besserungen mit sich bringen, wurde vielfach publiziert<sup>34,81,83,87,153,173</sup>. Über den Vorzug des endoskopischen transnasalen Zugangs zum mikroskopisch transsphenoidalen Eingriff wird in der Fachwelt derzeit diskutiert<sup>6,129,130,193</sup>. Doch die Bias liegt hier in einer Darstellung von unmittelbar postoperativem Outcome und einer durchschnittlichen postoperativen Verlaufsbeobachtung bei Rezidivfreiheit von nur etwa 5 Jahren<sup>173</sup>.

Mit dieser Arbeit soll zum einen der Einfluss der Weiterentwicklung der Operationstechniken sellärer Prozesse am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) im Verlauf der letzten 40 Jahre bezüglich perioperativer Komplikationen und zum anderen deren Einfluss auf das langfristige Outcome bei einem Follow-up von bis zu 45 Jahren untersucht werden.

## 1.1 Pathologien der Hypophyse und deren Behandlung

Durch ihre Bedeutung in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse nimmt die Hypophyse eine zentrale, übergeordnete Rolle in der Regulation des Hormonsystems im Körper ein und hat Einfluss auf Vorgänge wie Stoffwechsel, Wachstum und Fortpflanzung. Wegen dieser vielfältigen Aufgaben entstehen zahlreiche Konsequenzen bei Pathologien der Hypophyse und ihrer Umgebung<sup>160</sup>.

Die Hypophyse liegt im Os sphenoidale in der Sella turcica, vorne und hinten knöchern begrenzt. Die Sella ist oben von einer Duraplatte, dem Diaphragma sellae überspannt und grenzt nach ventrokaudal an den Sinus sphenoidales. Topographisch befindet sich direkt oberhalb der Hypophyse das Chiasma opticum, bilateral befindet sich der Sinus cavernosus (siehe Abbildung 1 c, d).



### Abbildung 1

Magnetresonanztomographie (MRT) eines großen intra- und suprasellär wachsenden Hypophysenadenoms, anatomische Einordnung der Hypophyse und supraselläre Verdrängung des Tumors.

a) präoperativ: koronare Schnittführung eines T1 Bildes mit Kontrastmittelgabe b) präoperativ: gleicher Tumor in sagittaler Ansicht c) postoperativ: MRT desselben Patienten 3 Monate postoperativ mit kompletter Tumorresektion ohne Restbefund in koronarer Ansicht, T1 mit Kontrastmittelgabe d) MRT desselben Patienten zum selben postoperativen Zeitpunkt in sagittaler Schnittführung mit kompletter Tumorfreiheit.

(\* Hypophysenstiel, 1 Chiasma opticum, 2 selläres Hypophysengewebe, 3 Sinus sphenoidales, 4 Sinus cavernosus)

Mit freundlicher Genehmigung durch Prof. W. Reith, Neuroradiologie, UKS.

Die Hypophyse fungiert als hormonelles Ausführungsorgan des Hypothalamus und besteht aus Vorder- und Hinterlappen (Adeno- und Neurohypophyse). Im Hypophysenhinterlappen werden die im Hypothalamus gebildeten Hormone Oxytocin und Vasopressin gespeichert und mittels Neurosekretion über die der Hypophyse anliegenden wenig dichten Blut-Hirnschranke ins Blut sezerniert. Der größere Hypophysenvorderlappen ist eine Abspaltung des Rachendachs der Rathke-Tasche und besteht aus Drüsenepithelien. Diese bilden glandotrope Hormone, die auf endokrine Drüsen wirken (Thyreoida-stimulierendes Hormon (TSH), Adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH),

Luteinisierendes Hormon (LH)) und Effektorhormone, die direkten Einfluss auf periphere Organe nehmen (Prolaktin, Somatotropes Hormon (STH), Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH)).

### **1.1.1 Raumforderungen in der Sella turcica und ihre Pathophysiologie**

Neben den oft vorkommenden Hypophysenadenomen (Abbildung 1 a, b), existieren weitere Raumforderungen wie Kraniopharyngeome und Rathke-Zysten in der Sella turcica. Diese Entitäten sind Teil der Erhebung dieser Arbeit und werden im Folgenden kurz vorgestellt:

Hypophysenadenome, gutartige Tumore des Hypophysenvorderlappens, sind mit einem Anteil von etwa 15% die dritthäufigsten Tumore aller intrakraniellen Prozesse<sup>183</sup> und treten am häufigsten im Alter zwischen 40 und 60 Jahren auf<sup>88</sup>. Die Pathogenese der Hypophysenadenome beruht häufig auf einem intrinsischen Hypophysendefekt, der aufgrund von vererbten oder erworbenen genetischen oder epigenetischen Veränderungen zu einem Wachstumsprozess führt<sup>11</sup>. Der Hauptmechanismus, der zu einem tumorösen Prozess führt, scheint aus einer Onkogen Aktivierung und einer Tumor Suppressor Gen Inaktivierung zu bestehen<sup>2</sup>. Zwar treten Hypophysenadenome mit einem Anteil von etwa 95% sporadisch auf<sup>16,133</sup>, jedoch werden genetische Faktoren für ihr Aufkommen vermutet; So wurde bei Dunkelhäutigen eine erhöhte Prävalenz für ein Auftreten von Hypophysenadenomen festgestellt<sup>144</sup>. Bei etwa 5% aller Patienten bestehen familiäre Hypophysenadenomsyndrome wie das multiple endokrine Neoplasie-Syndrom Typ 1 (MEN1), Typ 4 (MEN4) und der Carney-Komplex<sup>2</sup>.

Je nach betroffenem Zelltyp treten hormonaktive (hormonsezernierende) oder hormoninaktive Adenome auf. Die meisten Hypophysenadenome sind mit absteigender Prävalenz: Prolaktinome (Prolaktin produzierende Tumore), hormoninaktive Hypophysenadenome, STH-sezernierende Adenome und ACTH-sezernierende Adenome. Andere Typen wie das TSH-sezernierende Adenom und gonadotrophe Adenome mit Sekretion von LH und FSH sind Raritäten. Eine neue Gruppe der Hypophysenadenome macht die zufällig entdeckten Adenome, Incidentalome (*engl.* incidental: zufällig), aus. Aufgrund ihrer unterschiedlichen symptomatischen Ausprägung werden Adenome auch nach ihrer Größe eingeteilt. Mikroadenome, mit einem Durchmesser unter 1 cm, sind auf die Sella turcica begrenzt und haben keinen signifikant komprimierenden Effekt auf die umliegenden Gewebe, sondern zeigen meist eine hormonelle Hypersekretion<sup>8</sup>. Demhingegen verdrängen Makroadenome (etwa 40% aller Hypophysenadenome) mit einem Durchmesser von 1 cm bis 4 cm, sowie Giantadenome, größer als 4 cm, häufig umgebende Areale der Sella (z.B.: Sinus cavernosus,

Sinus sphenoidales, suprasellärer Raum) und können Kompressionsdruck auf angrenzende Strukturen ausüben<sup>2,8,89</sup> (siehe Abbildung 1 a,b). Diese Symptomatiken betreffen auch die weiteren Typen sellärer Prozesse<sup>20,120</sup>.

Das trifft auch auf die Kraniopharyngeome zu, deren Ätiologie sich mithilfe der Embryologie erklären lässt: Aufgrund der Zugehörigkeit der Adenohypophyse zum Rachendach der Rathke-Tasche, können bei dem embryonalen Ablösungsprozess Reste der Rathke-Tasche im Rachendach verbleiben und sich Tumore entlang des Ductus craniopharyngeales bilden<sup>203</sup>. Mit einer Inzidenz von 0,13 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr und einem Anteil von etwa 2-5% aller primären intrakraniellen Neoplasien im Erwachsenenalter und bis zu 15% bei Kindern, sind Kraniopharyngeome selten. Erhöhte Inzidenzraten finden sich zum einen im Alter von 5-14 Jahren und zum anderen zwischen 50 - 74 Jahren<sup>120</sup>. Histologisch lassen sich Kraniopharyngeome in folgende zwei Subtypen unterteilen; der adamantinöse Typ, der sowohl im Kindes-, als auch im Erwachsenenalter auftreten kann, und sich meist kalzifiziert, zystisch präsentiert und der gut abgegrenzte papilläre Typ, der fast ausschließlich bei Erwachsenen auftritt und eine Ähnlichkeit zur oropharyngealen Mukosa aufweist<sup>56,164,207</sup>.

Bei der Entität der Rathke-Zyste wird vermutet, dass diese aus einer abnormal vergrößerten Rathke Tasche zwischen der Pars intermedia und der Pars distalis innerhalb der Hypophyse entsteht<sup>119</sup>. Meist kommt sie am superioren Teil der Drüse vor und kann in den suprasellären Raum hineinragen<sup>15</sup>. Gewöhnlicherweise ist dieser Prozess mit Kopfschmerzen assoziiert; etwa 70-85% aller Patienten klagen über frontale oder retroorbitale Schmerzen<sup>206</sup>.

Eine empty sella (leere Sella) entwickelt sich wenn sich die Sella turcica mit Liquor füllt. Dies kann beispielsweise aufgrund eines inkompetenten Diaphragma sellae mit Extravagination der Arachnoidea in die Sella entstehen<sup>171</sup>. Folge dieser Flüssigkeitsansammlung ist eine Verdrängung und Abplattung des Hypophysengewebes an den knöchernen Rand der Sella, wodurch diese in der Bildgebung leer erscheint<sup>171</sup>.

### **1.1.2 Diagnostik**

Bei der Verdachtsdiagnose eines sellären Prozesses ist heutzutage die Bildgebung mittels MRT die Methode der Wahl<sup>143</sup>. Zusätzlich werden die Funktionen der Hypophyse untersucht. Hierzu stehen biochemische Testungen des früh morgendlichen basalen Serum Kortisonspiegels, Prolaktinspiegels, sowie basale Serumspiegel des Insulin-like growth Faktors 1, TSH, freien Thyroxin, LH, FSH und Testosteron oder Östradiol zur Verfügung, um hormonelle Hypo-, oder Hypersekretionen zu eruieren. Der Insulin Hypoglykämie Toleranz

Test ist der Goldstandard zur Untersuchung der Reserven von ACTH und STH. Alternativ und heutzutage in einigen Zentren bevorzugt, kann auch der kurze Synacthen-Test zur Beurteilung der adrenergen Achse durchgeführt werden. Die Funktion des Hypophysenhinterlappens kann mit einem Durstversuch getestet werden<sup>175</sup>.

Zur Diagnosesicherung und Protokollierung der Therapieergebnisse erfolgt zusätzlich eine neuro-ophthalmologische Untersuchung vor und nach der Behandlung. Hierbei werden Sehschärfe, Augenbewegung und Pupillenreflex, die Papille bezüglich optischer Atrophiezeichen und das visuelle Feld mittels Goldman Perimetrie überprüft<sup>175</sup>.

Die Zusammenschau der Ergebnisse der Untersuchungen ist die Grundlage zur Entscheidung über die weitere Behandlung des Patienten.

### **1.1.3 Behandlung**

Die Behandlung sellärer Prozesse sollte nicht nur umfänglich, sondern auch individualisiert durchgeführt werden. Ziele der Behandlung sind:

- 1) Die Kontrolle der klinischen und biochemischen Symptomatik hormoneller Hypersekretion.
- 2) Die Erhaltung der normalen hypophysären Funktion.
- 3) Die Verbesserung beeinträchtigter Hypophysenfunktionen.
- 4) Die Kontrolle des Tumorwachstums und damit seiner Effekte auf angrenzende Strukturen<sup>175</sup>.

Für die Erreichung dieser Ziele stehen die im Folgenden beschriebenen Möglichkeiten zur Behandlung zur Verfügung.

#### **1.1.3.1 Medikamentöse Therapien**

Eine medikamentöse Therapie ist für bestimmte Hypophysenadenome verfügbar und wird normalerweise gut toleriert<sup>175</sup>. Bei Prolaktinomen ist die chirurgische, wie die medikamentöse Behandlung ähnlich effektiv<sup>19,151</sup>. Medikamentös werden Dopaminagonisten, die an D2-Rezeptoren ansetzen, wie Bromocriptin, Pergolid oder Cabergolin, eingesetzt<sup>1</sup>. Hiermit kann bei etwa 80-90% der Patienten eine Normalisierung des Serumprolaktinspiegels innerhalb einiger Wochen und eine Verkleinerung des Tumors innerhalb von 3-6 Monaten in etwa 70% der Fälle erreicht werden<sup>150,151</sup>. Die Therapie sollte etwa 5-6 Jahre bei gewöhnlichem Verlauf durchgeführt werden<sup>175</sup>. Aus diesem Grund ist der Therapiestandard bei Erstdiagnose die medikamentöse Therapie solange keine akute Visusminderung aufgrund von Kompression des Chiasmata besteht. Deutlich weniger effektiv sind medikamentöse Maßnahmen bei

andersartigen hormonaktiven Hypophysenadenomen: STH-sezernierende Adenome können mit Somatostatin-Analoga supprimiert aber bisher nicht ausreichend therapiert werden<sup>55,198</sup>, da sich zwar die Plasma-IGF-1 Konzentration in 80-90% aller behandelten Patienten verringert, jedoch nur bei 50-60% der Patienten eine Normalisierung dieser Werte erreicht wird<sup>14,147</sup>. Für ACTH-sezernierende Hypophysenadenome gibt es die Möglichkeit der medikamentösen Begleittherapie mit Ketokonazolen, die die adrenale Kortisolsekretion inhibieren<sup>175</sup>. Bei den übrigen Formen hormonaktiver Hypophysenadenome bestehen keine weiteren Ansätze effektiver medikamentöser Therapien<sup>28,33,46,145,192</sup>.

#### 1.1.3.2 Radiatio/Strahlentherapie

Mit den modernen neurochirurgischen Verfahren und der Verfügbarkeit zusätzlicher Behandlungsmöglichkeiten hat die Strahlentherapie als Therapieoption an Bedeutung abgenommen. Elektiv wird sie jedoch postoperativ oder im Rezidivfall als zusätzliche Methode angewendet<sup>175</sup>.

Eine häufig eingesetzte strahlentherapeutische Methode ist die fraktionierte Radiotherapie mit einem Linearbeschleuniger<sup>166</sup>. Aber auch neuere Verfahren wie die Partikeltherapie mit Schwerionen und die fraktionierte stereotaktische Methode werden angewendet<sup>82</sup>.

Komplikationen treten bei diesen Verfahren häufig auf. Unmittelbar nach der Intervention können verstärkte visuelle Symptome aufgrund von reaktiver Ödementwicklung, Blutungen des Tumors und Nekrose des Nervus opticus entstehen. Langfristige Komplikationen sind Nekrosebildung, Demenz und ein erhöhtes Risiko Hirntumore zu entwickeln<sup>166</sup>. Die häufigste Komplikation besteht in einem zunehmenden Verlust der Hypophysenfunktionen<sup>166</sup>.

#### 1.1.3.3 Chirurgische Intervention

Die Tumorsektion ist mit einer geringen Morbidität und Mortalität verbunden<sup>110</sup> und führt häufig zu einer Wiederherstellung der Hypophysenfunktionen<sup>7</sup>. Dadurch ist die chirurgische Intervention die Behandlung der ersten Wahl für alle sellären Prozesse. Als Ausnahme finden sich Prolaktinome, die oft primär medikamentös therapiert werden<sup>86,148,174,190</sup>. Verfahren und Zugangswege sind heutzutage je nach Zentrum der mikroskopische, oder der endoskopisch endonasale Weg. In ausgewählten Fällen werden mithilfe eines transkraniellen Vorgehens supraselläre Pathologien reseziert<sup>175</sup>. Details der Zugangswege werden im historischen Teil der Einleitung besprochen.

Eine vollständige Entfernung des Tumors kann bei den meisten Patienten erreicht werden und wird auch als operatives Ziel angestrebt, wobei das Ergebnis der chirurgischen Intervention

von der Erfahrung des Operateurs, der Größe des Tumors und vom Ausmaß der supra- und parasellären Ausdehnung abhängig ist<sup>79,191</sup>.

Beispielsweise liegen die Erfolgsraten der chirurgischen Therapie von hormoninaktiven Adenomen bei etwa 88%<sup>64</sup>. Der bei den meisten Patienten diagnostizierte präoperative Hypopituitarismus ist häufig reversibel und die Erholung der hypophysären Funktionen kann direkt nach der Operation festgestellt werden<sup>7</sup>. Zudem wird bei etwa 70-80% der Patienten mit einer präoperativen Kompression des Chiasmas und visueller Symptomatik eine Verbesserung dieser Symptome erreicht<sup>212</sup>. Nach vollständiger Remission kann es mit einer mehrjährigen Latenz zum Rezidiv kommen, weswegen eine regelmäßige postoperative hormonelle Untersuchung und Bildgebung empfohlen wird<sup>173</sup>.

Operative Komplikationen lassen sich fünf großen Gruppen zuordnen: Zum einen gibt es Infektionen wie beispielsweise Meningitiden und sphenoidale Sinusitiden, die gelegentlich vorkommen<sup>18</sup>. Weiterhin treten sehr selten vaskuläre Komplikationen wie die Läsion der Arteria Carotis interna und Duraleckagen auf. Zudem gibt es die Gruppe der endokrinologischen Komplikationen mit dem häufig vorkommenden transienten Diabetes insipidus, der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und dem permanenten Diabetes insipidus<sup>18</sup>, sowie nervale Verletzungen. Bei den transsphenoidal endoskopischen und mikroskopischen Eingriffen können zusätzlich rhinologische Komplikationen wie Epistaxis und Hyposmie auftreten<sup>18,193</sup>.

Die Gesamtkomplikationsraten bei endoskopischen Eingriffen liegen bei etwa 12%<sup>18</sup>. Bei endoskopisch monostrilen Zugängen berichten beispielsweise Linsler et al. (2013) mit einer Serie von 218 Patienten und Oertel et al. (2016) mit 129 Patienten Komplikationsraten von 3,2% und 2,2% Liquorfisteln, 1,4% und 1,5% Meningitiden und 1% und 1,5% selläre Hämatome<sup>136,157</sup>. Jedoch steigt die Morbidität bei wiederholt operierten Patienten signifikant; Jahangiri et al. publizierte 2014 den Vergleich der Komplikationen bei initialer- versus Reoperation über transsphenoidale Zugangswege für das Auftreten eines Diabetes insipidus mit 16% zu 26% ( $p = 0,03$ ), eines neuen postoperativen Hypopituitarismus mit 5% zu 8% ( $p = 0,3$ ), einer reparaturbedürftigen Liquorfistel mit 1% zu 4% ( $p = 0,04$ ), einer Meningitis mit 0,4% zu 3% ( $p = 0,02$ ) und einer Verlängerung des postoperativen Krankenhausaufenthaltes von 2,8 Tage auf 4,5 Tage ( $p = 0,006$ )<sup>114,136</sup>.

Der Vergleich der unterschiedlichen Zugangsarten zur Sella turcica erklärt den Trend der Nutzung des Endoskops: Primär sind die Raten schwerer Komplikationen (neu aufgetretene Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, persistierender Diabetes insipidus und Mortalität) bei der Operation hormoninaktiver Adenome auf transkraniellem Weg höher als diese bei dem

transspheoidalen Vorgehen<sup>153</sup>. Meta-Analysen zum Vergleich transspheoidaler Mikroskopie mit Endoskopie versuchen diese voneinander abzugrenzen und Vor- und Nachteile zu einer Evidenz herauszuarbeiten. Beispielsweise stellen Simal-Julian et al. (2014) in ihrer Meta-Analyse statistisch signifikant geringere Komplikationsraten beim endoskopischen Eingriff in der Gruppe der rhinologischen Komplikationen und des postoperativen Diabetes insipidus fest<sup>193</sup>. Ammirati et al. (2013) proklamieren höhere Inzidenzen vaskulärer Komplikationen bei endoskopischen Eingriffen<sup>6</sup>. Es zeigt sich, dass diese Vergleiche zu keinen einheitlichen Ergebnissen führen, weswegen randomisierte multizentrische Studien gefordert werden<sup>193</sup>.

### **1.1.4 Outcome chirurgischer Therapie**

#### **1.1.4.1 Kurzzeitergebnisse**

Unter Kurzzeitergebnissen werden unmittelbare Resultate wie der postoperative Krankenhausaufenthalt und postoperative visuelle und endokrinologische Veränderungen, sowie die Restitution gefasst.

Eckdaten zur Dauer eines postoperativen Krankenhausaufenthaltes wurden beispielsweise von Gao et al. (2014) in einer Meta-Analyse zusammengefasst und liegen bei mikroskopischen Eingriffen bei 6,3 Tagen ( $\pm 1,3$  Tage) und bei endoskopischen Eingriffen bei 3,8 Tagen ( $\pm 0,9$  Tage)<sup>83</sup>. Verbesserungen des visuellen Feldes werden in Meta-Analysen zum Beispiel anhand des relativen Risikos und 95% Konfidenzintervall mit 0,78 (0,62-0,89) angegeben, das relative Risiko einer Verbesserung des ACTH-Spiegels mit 0,37 (0,22-0,54)<sup>153</sup>.

Die Ergebnisse chirurgischer Eingriffe zeigen Heilungsraten in 68,8% der Prolaktinome, 61,2% der STH-sezernierenden, und 71,3% der ACTH-sezernierenden Adenome. Eine geringere Restitution von 47,3% weisen hormoninaktive Adenome auf. Dies lässt sich mit ihrer meist größeren Ausdehnung bei Diagnosestellung erklären<sup>173</sup>.

In historischen Gegenüberstellungen zeigen sich im Vergleich der letzten drei Dekaden keine signifikanten Veränderungen der chirurgischen Gesamtergebnisse zur postoperativen Normalisierung der Hypophysenfunktionen<sup>173</sup>.

#### **1.1.4.2 Langzeitergebnisse und Rezidiv**

Nach erfolgter chirurgischer Intervention werden Patienten zur Verlaufsbeobachtung regelmäßig fachärztlich interdisziplinär (radiologisch, endokrinologisch und neurochirurgisch) kontrolliert<sup>38</sup>. Mit dem Wissen zur Häufigkeit von Rezidivaufkommen und zeitlicher Einordnung können bessere Standard-follow-up Protokolle erstellt werden.

Eine Metaanalyse zu Follow-up Studien von Roelfsema et al. (2012) mit einem durchschnittlichen Follow-up von circa fünf Jahren (Prolaktinome 4,9 Jahre, STH- 6,36 Jahre, ACTH-sezernierende Adenome 4,91 Jahre, hormoninaktive Adenome 5,13 Jahre) hat Rezidivraten und prognostische Faktoren von Hypophysenadenomen nach chirurgischer Intervention und Restitution untersucht. Diese Langzeitergebnisse zeigen hauptsächlich eine Wiederkehr der Adenome zwischen dem ersten und fünften postoperativen Jahr, wobei bei STH-sezernierenden und hormoninaktiven Adenomen Rezidive auch gehäuft zwischen den postoperativen Jahren fünf und zehn auftreten<sup>173</sup>. Beispielsweise ergab sich bei einem 8-jährigen Follow-up von Trouillas et al. ein Tumorprogress über die Dauer der Studie bei etwa 30% der Prozesse<sup>204</sup>. Hier zeigt der historische Vergleich über die letzten drei Jahrzehnte eine geringe Verbesserung der Rezidivrate (Koeffizient -0,0007 +- 0,0003, p = 0,04) über alle Tumore von 0,11%<sup>173</sup>.

#### 1.1.4.3 Prognostische Faktoren chirurgischer Interventionen

Als prognostischer Faktor für ein gutes Outcome konnte bei hormonaktiven Adenomen ein geringer postoperativer Hormonspiegel festgestellt werden. So ist bei Prolaktinomen eine geringe basale postoperative Prolaktin-Konzentration von unter 10 oder 6 µg/l (Normwerte des basalen Prolaktinspiegels liegen bei 20 oder 22 µg/l<sup>5,71,142,155,172,184,188,205</sup>) und die Normalisierung des TRH Tests vorteilhaft für eine permanente Heilung<sup>35,138,184</sup>. Bei Patienten mit einem Cushing-Syndrom findet sich ein ähnlicher Zusammenhang; geringe postoperative basale Kortisonkonzentrationen sind zumeist mit einer positiven Prognose verbunden<sup>4,13,22,36,37,74,90,111,112,113,126,134,140,161,163,165,169,176,181,182,200</sup>. Bezüglich der Adenomausdehnung ist ein negativer prognostischer Faktor die Ausdehnung des Tumors in den Sinus Cavernosus, da dies fast immer mit einer unvollständigen Entfernung assoziiert ist. Nach einer scheinbar vollständigen Resektion kommt es innerhalb der ersten vier Jahre bei etwa 10-25% der Patienten zum Rezidiv, jedoch wird ein Wiederauftreten des Tumors auch nach längerer Zeit beobachtet<sup>173</sup>.

## 1.2 Historischer Überblick der operativen Versorgung sellärer Prozesse

### 1.2.1 Evolution des transkraniellen Zugangs

Das Interesse an der Hypophyse begann im Jahr 1886, als Pierre Marie zwei Fälle von Akromegalie mit gleichzeitiger Vergrößerung der Hypophyse publizierte und einen Zusammenhang postulierte<sup>141</sup>. Erst 1910 wurde entdeckt, dass die Akromegalie durch einen

hypersezernierenden Hypophysentumor ausgelöst wird<sup>137</sup>. Mit Marie's Publikation begann die Ära der neuroendokrinen Physiologie und das chirurgische Interesse operative Zugänge zur Hypophyse zu entwickeln<sup>137</sup>.

Wichtige Schritte der Evolution des transkraniellen Zugangs zur Sella turcica vollzogen 1893 mit dem ersten berichteten Eingriff Caton und Paul über einen lateral subtemporalen Zugang, der letal endete<sup>32</sup>. Erfolgreicher operierte Horsley zwischen 1904 und 1906 zehn Patienten über subfrontale und laterale Fossa medialis Zugänge<sup>108</sup> mit einer Mortalität von 20%<sup>49</sup>. Fedor Krause operierte 1905 über einem frontalen transkraniellen Zugang<sup>124</sup>. Diese Prozedur stellte den Grundstein dar, von dem sich die Mehrheit der anschließenden Variationen transkraniieller Zugänge entwickelte<sup>52</sup>. In den folgenden Jahren wurden Zugangswege und Operationstechniken von neurochirurgischen Pionieren wie Dandy<sup>63</sup>, Heuer<sup>103</sup>, Frazier<sup>76,77</sup> und Cushing<sup>58,59</sup> modifiziert und verbessert. Wobei diese Chirurgen hauptsächlich intrakranielle Zugänge über die Fossa anterior bevorzugten, welche bis heute elektiv durchgeführt werden<sup>137</sup>.

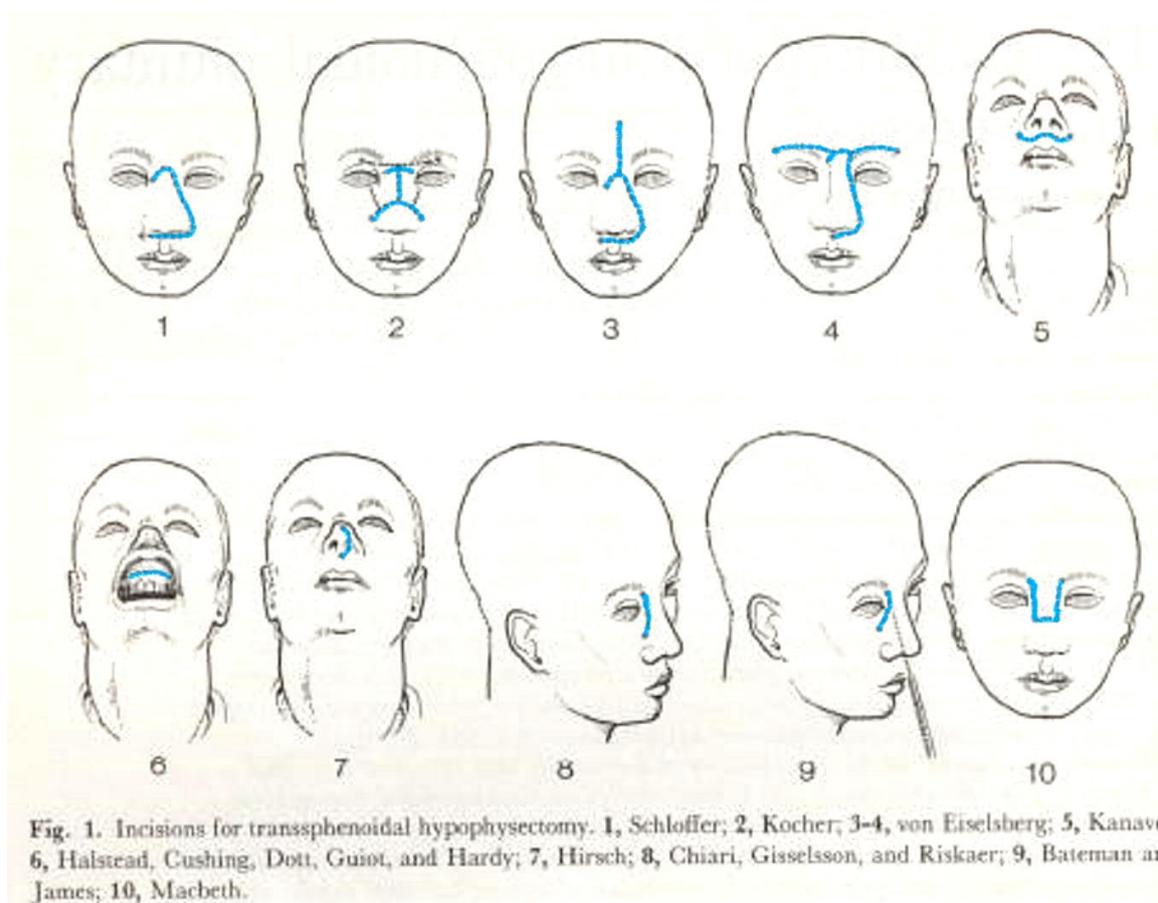
Cushing entwickelte eine transfrontale Kraniotomie, die einen direkten subfrontalen Zugang auf Höhe der Mittellinien zur Folge hatte<sup>58</sup>. Aufgrund seines großen Einflusses auf die amerikanische Neurochirurgie und Cushings Engagement intrakranielle Zugänge zu perfektionieren, fokussierte sich der Großteil der neurochirurgischen Lehre während der 1930er und 1940er auf den transkraniellen Zugang zur Hypophyse<sup>137</sup>.

### **1.2.2 Entwicklungen des transsphenoïdalen Zugangs**

Neben den Entwicklungen zur Verbesserung des transkraniellen Zugangs, wurden zur Wende des 19. Jahrhunderts alternative extrakranielle Wege zur Sella turcica erarbeitet, um die häufig hohen Mortalitätsraten von 50-80% zu verringern<sup>45,49,52</sup>.

So entstand der erste transsphenoïdale Zugang über transfaziale Wege mittels transglabellär-nasalen Zugangs 1897 durch Giordano<sup>85</sup>. Ab 1907 führte Hermann Schloffer transsphenoïdale Operationen am lebenden Patienten durch (Abbildung 2.1)<sup>10,124,185,186</sup>. Aufgrund von Komplikationen mit Meningitiden und unbefriedigender Kosmetik durch die entstellenden Operationen, folgten Modifikationen des transnasalen Zugangs<sup>137</sup>. Hierunter fallen beispielsweise der 1910 von Oskar Hirsch beschriebene endonasal transseptalen Zugang unter lokaler Anästhesie<sup>105</sup> mit einer endonasalen Inzision mit Elevation und Separation der mesialen Mukosa und Resektion des knorpeligen und knöchernen Septums, um eine laterale Rhinotomie zu vermeiden (Abbildung 2.7)<sup>95,208</sup>. Oder die von Albert E. Halstead 1910 entwickelte sublabial gingivale Schnittführung, die die Visualisierung des

Operationsfeldes verbesserte und keinen kosmetischen Eingriff darstellte (Grafik 2.6)<sup>123,213</sup>.  
Sowie weitere Modifikationen 1912 durch Ottokar Chiari mit einem transethmoidalen Zugang (Grafik 2.8)<sup>40</sup> und weitere (siehe Abbildung 2).



#### Abbildung 2

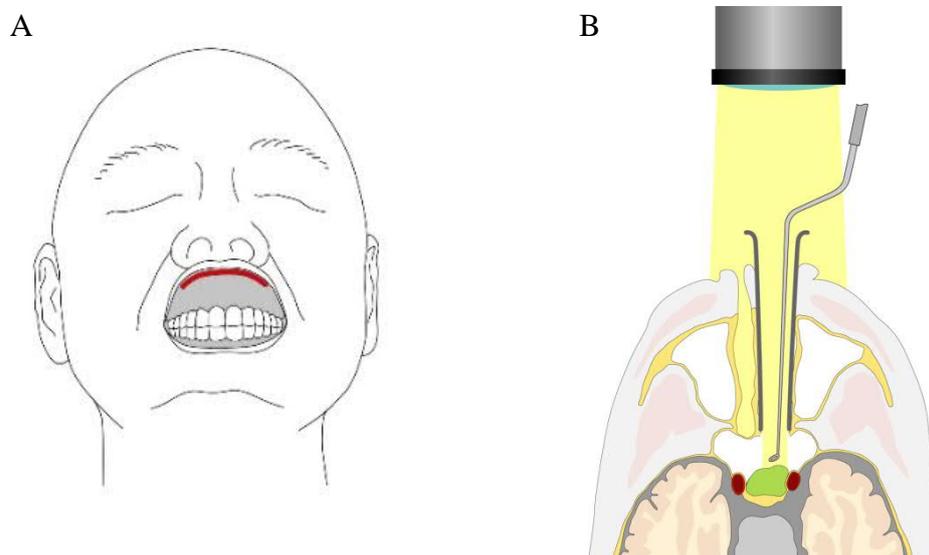
Entwicklung der Schnittführungen bedeutsamer Operateure zum Ende des 19. und Beginn des 20. Jahrhunderts.

Modifiziert nach: Welbourn RB (1986) The evolution of transsphenoidal pituitary microsurgery. *Surgery* 100:1185-1189<sup>208</sup> (mit Genehmigung des Elsevier Verlages)

### 1.2.3 Historischer Überblick über die Nutzung des transkraniellen vs. transsphenoidalen Zugangs

Einer der prägendsten Operateure seiner Zeit war Harvey Cushing, der seine ersten operativen Eingriffe bei Hypophysentumoren mittels transkraniellem Zugang mit initial entmutigenden Resultaten durchführte<sup>59</sup>. Deswegen übernahm er ab 1909 den alternativen transsphenoidalen Zugang mit Adaptationen der Prozeduren von Schloffer<sup>57</sup>, später, 1912, von Halstead und Kocher (Abbildung 2)<sup>58,59</sup>. Über einen sublabialen Zugang entlang des nasalen Septums wurden große Teile des Septums, Vomers und der ethmoidalen perpendikulären Platte reseziert, sodass ein selbsthaltendes bivalves Spekulum platziert werden konnte und die weitere Präparation des Operationsgebiets und Tumorexzision unter direkter Sicht durchgeführt werden konnte<sup>59</sup>. Im Wesentlichen ist diese Prozedur die gleiche, die heute noch

von den meisten Neurochirurgen bei einem transspheoidalen Zugang vorgenommen wird<sup>137</sup> (Abbildung 3 B).



### Abbildung 3

Mikroskopisch transspheoidaler Zugang.

A) Sublabiale Schnittführung, B) Schematische Übersicht intraoperative Führung des Mikroskops, Einsatz mikrochirurgischer Instrumente. (Quelle: Stefan Kindel, Mainz)

Cushing operierte bis 1925 231 Hypophysentumore mit einer Mortalitätsrate von 5,6% und wies somit die besten Ergebnisse zu dieser Zeit auf<sup>101</sup>. Aufgrund seiner gleichzeitigen Expertise transkraniale Eingriffe zur Sella turcica durchzuführen, reduzierte er hier die Mortalitätsrate auf 4,6%, was einer Elimination signifikanter Unterschiede zwischen transspheoidalem und transkraniellem Zugang gleichkam<sup>52</sup>. Somit wählte Cushing unter diesen beiden Eingriffarten jene, die sich besser für den jeweiligen Patienten eignete<sup>177</sup>. In den späten 1920ern behandelte Cushing viele Patienten mit suprasellären Tumoren. Hier verwendete er hauptsächlich transkraniale Zugänge<sup>208</sup>. In seinen letzten aktiv chirurgisch tätigen Jahren, 1929 bis 1931, verließ Cushing die transspheoidale Operation zu einem exklusiv transfrontalen Zugang<sup>52,101,177</sup>. Wegen seiner hervorragenden Resultate dieses alternativen Weges und seiner Dominanz in der amerikanischen Neurochirurgie, verschwand der transspheoidale Eingriff für die nächsten 35 Jahre nahezu vollständig<sup>137</sup>. Wenige, wie Norman Dott<sup>67</sup>, sowie Hirsch<sup>106,107</sup> und Hamlin<sup>94</sup>, führten diese Art des Eingriffs mit exzellenten Langzeitresultaten fort.

Bis zu den 1950ern und frühen 1960er dominierte der transfrontale Zugang das chirurgische Verhalten gegenüber sellären Prozessen weltweit<sup>213</sup>.

### 1.2.4 Evolution des transspheoidalen Operationsweges

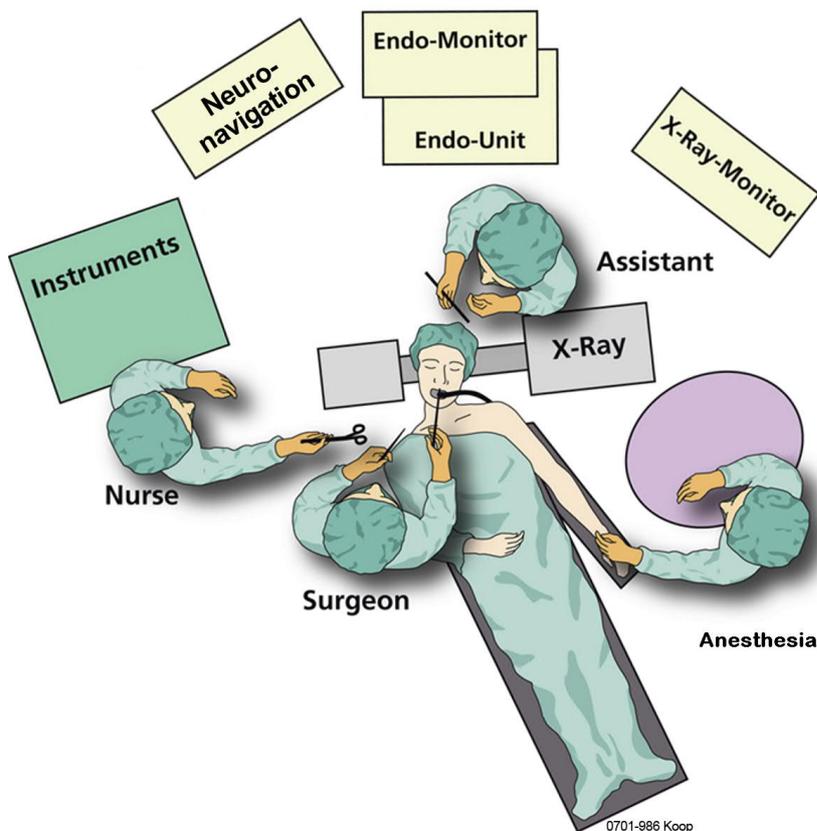
Dott hatte den transspheoidalen Zugriff weiter perfektioniert; bis 1956 hatte er nach Horwitz 80 aufeinander folgende Operationen ohne Todesfälle durchgeführt. Zusätzlich hatte er auch ein beleuchtetes Spekulum entwickelt, das die Ausleuchtung des Operationsfeldes verbesserte<sup>109</sup> (Abbildung 3 B). Gerard Guiot übernahm diese Methode und erreichte mit der zusätzlichen intraoperativen Verwendung von Radiofluoroskopie eine höhere Exaktheit bei der Manövrierung chirurgischer Instrumente durch die nasale Passage<sup>93,177</sup>. Mit der Kombination dieser Dekompression mit einer postoperativen Bestrahlung erreichte er beste Resultate<sup>100</sup>. Zusätzlich zu Hypophysenadenomen behandelte Guiot weitere selläre und paraselläre Prozesse und belebte, auch aufgrund seiner zahlreichen Fachbeiträge, diese perfektionierte Version des transspheoidalen Zugangs in Europa über die nächsten zwei Dekaden wieder<sup>91,92,99,213</sup>.

Jules Hardy verwendete ab 1965 zusätzlich routinemäßig eine präoperative Angiographie und intraoperative Pneumoencephalographie. 1967 führte er die Nutzung des Operationsmikroskops für diese Prozedur ein und entwickelte zusätzlich seine eigenen mikrochirurgischen Instrumente (Abbildung 3 B)<sup>96</sup>. Somit führte Hardy die transspheoidale Chirurgie zur Mikrochirurgie; Diese erlaubte eine sicherere und effektivere Resektion sellärer Prozesse<sup>208</sup>. 1968 führte Hardy das Konzept der Mikroadenome, die eine endokrinologische Wirkung, aber keine Deformität der knöchernen Sella turcica auslösen, ein. Diese operierte er frühzeitig mittels selektiver Exstirpation und Erhaltung der hypophysären Funktionen<sup>97</sup>. 1971 veröffentlichte er eine bedeutsame Publikation, die detailliert die technischen Aspekte der transspheoidalen mikrochirurgischen Operation, sowie die intraoperative Lagekontrolle der Instrumente mittels Fluoroskopie beinhaltet. In der hierin beschriebenen Serie von über 300 Patienten war die Rate von Morbidität und Mortalität geringer als bei transkraniellen Zugängen, insbesondere die Problematik der Liquorfistel konnte erheblich aufgrund der präziseren Operationsmethodik, die mit dem Verbleib einer intakten Arachnoidea vereinbar war, reduziert werden<sup>98</sup>.

In den letzten 30 Jahren hat Hardys Prozedur vielfältige Verfeinerungen erfahren und stellt bis heute das Fundament der chirurgischen Methodik der Resektion sellärer Tumore bei einem mikroskopisch transspheoidalen Zugang dar<sup>51,53,54,80,127,128,132,168</sup>. Mit Mortalitätsraten zwischen 0% und 1% bei den meisten erfahrenen Neurochirurgen ist diese Prozedur sicher und effektiv und wird in weiten Teilen Amerikas und Europas zum Teil mit Serien von weit über 1000 Fällen pro Operateur durchgeführt<sup>21,41,128,131,210</sup>.

### 1.2.5 Einfluss neuer Technologien, besonders der Endoskopie, auf die Hypophysenchirurgie

Mit der Entwicklung und Verbesserung der Technologien in Gebieten der endoskopisch assistierten Mikroneurochirurgie<sup>3,25,116,117</sup>, Farbdoppler Ultrasonographie<sup>9</sup>, dreidimensionaler computergestützter Neuronavigation<sup>68</sup> und intraoperativem MRT<sup>135,197</sup> wurden diese vermehrt in der klassischen transsphenoidalen Mikrochirurgie eingesetzt (Abbildung 4). Intraoperativ steht mit der Neuronavigation ein Verfahren zur Verfügung, das eine simultane topographische Einordnung des Operationsfeldes, sowie eine exakte Instrumentenlokalisierung ermöglicht. Dies ergibt eine weitere Reduktion von Mortalitäts-, und Morbiditätsraten<sup>65</sup>.



**Abbildung 4**

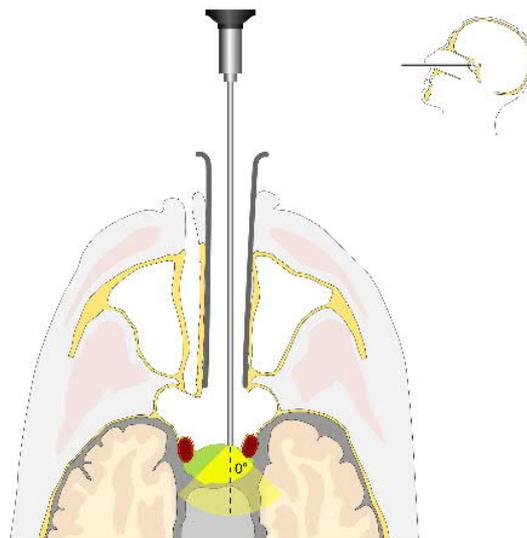
Operationsstandardarrangement bei endoskopischen Operationen sellärer Prozesse heutzutage am UKS.

Aus: Linsler S, Gaab MR, Oertel J (2013) Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to sellar lesions: a detailed account of our monostril technique. J Neurol Surg. Part B. Skull base 74(3):146<sup>136</sup> (mit Genehmigung des Thieme Verlages)

Zwar führten Bushe und Halves bereits 1978 die erste berichtete Hypophysenoperation mit Unterstützung eines Endoskops durch<sup>24</sup>, doch erst Mitte der 1990er wurde diese Anwendung populär. Anstoß hierfür fand sich in der sinusealen Chirurgie der Hals-Nasen-Ohren Ärzte, die bei ausschließlich endoskopischen Eingriffen bei inflammatorischen, sinonasalen Erkrankungen gute Resultate und eine exzellente Visualisierung erreichten<sup>3,29,117</sup>.

In der folgenden Zeit testeten Neurochirurgen das Potential der endoskopischen Anwendung in der transsphenoidalen Chirurgie und entwickelten und diskutierten einige Variationen der möglichen Prozeduren. Yaniv und Rappaport beschrieben einen kombinierten Eingriff mit initialer Nutzung des Endoskops für den Zugang zum Sinus sphenoidales und folgendem Gebrauch des Operationsmikroskops zur Tumorresektion. Dieses Verfahren erlaubte die stereoskopische Sicht und, bei zusätzlich gewinkelten endoskopischen Optiken, die Inspektion von Bereichen des Operationsfeldes außerhalb des normalen chirurgischen Blickfeldes<sup>211</sup>.

Bis zur Jahrtausendwende operierten Jho und Carrau eine Serie von 50 Patienten mit guten Resultaten über einen monostrilen endoskopischen Zugang (Abbildung 5). Hierbei wurde der Eingriff mit je einhändiger Führung des Endoskops und der chirurgischen Instrumente bis zur anterioren Sphenoidotomie, darauf folgender Befestigung des Endoskops und weiterer Operation mit beidhändiger Instrumentenführung durchgeführt<sup>116</sup>.



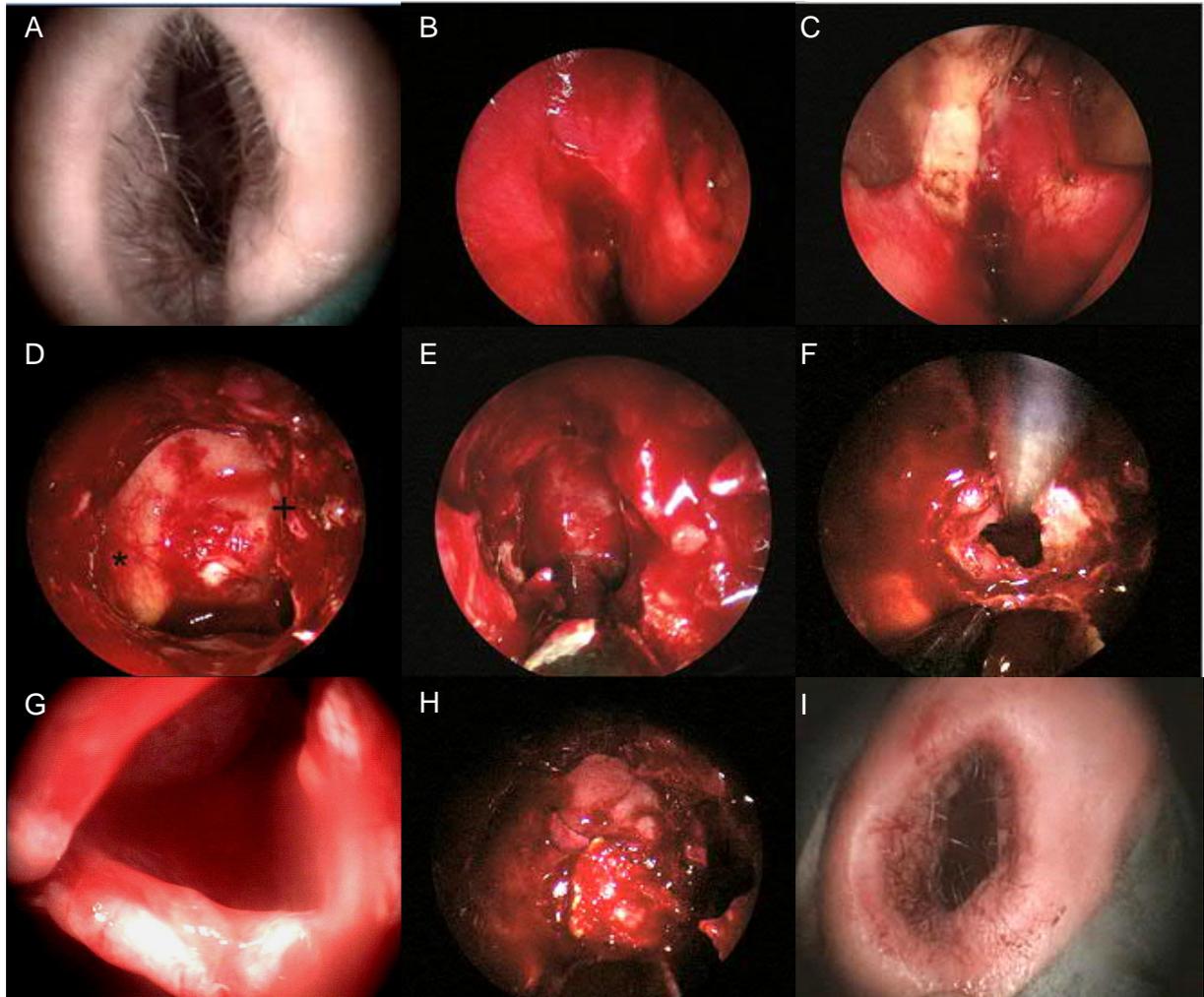
**Abbildung 5**

Endoskopischer monostril transsphenoidaler Zugang. Schematische Übersicht intraoperative Führung des Endoskops, Möglichkeit der Nutzung einer gewinkelten Optik.

(Quelle: Stefan Kindel, Mainz)

Gegenüber der klassischen mikrochirurgischen transsphenoidalen Operation stellten die Autoren bei ihren endoskopischen Eingriffen eine schnellere postoperative Erholung und eine Reduktion des postoperativen Krankenhausaufenthaltes vor<sup>116</sup>. Diese Darstellung war jedoch bei erfahrenen Hypophysenchirurgen umstritten<sup>129,130</sup>. Hauptvorteil der Endoskopie war der mögliche Rundblick über das gesamte Operationsfeld mithilfe gewinkelter Optiken. Hieraus resultierte eine erhöhte Radikalität durch die mögliche Sicht um und hinter alle Strukturen,

sowie eine verbesserte Beleuchtung und eine verstärkte Vergrößerung<sup>117,157</sup> (Abbildung 5, 6 G). Heute erreichen moderne Endoskope eine 1,5 fache bis 150 fache Vergrößerung ohne Verluste in der Auflösung<sup>117,195</sup> (Abbildung 6).



#### Abbildung 6

Darstellung des Operationsgebiets und Arbeitsschritte bei einem endoskopisch monostril transsphenoidalen Zugangsweg.

**A)** Inspektion des rechten Nasenlochs. **B)** Lokalisation des Ostium sphenoidale am Rezessus sphenothmoidale. **C)** Blick auf den Boden des Sinus sphenoidales nach Abschieben des Nasenseptums. **D)** Eröffnen des Bodens des Sinus sphenoidales. **E)** Darstellen des Sellabodens. **F)** Eröffnete Sella turcica, Tumorsektion. **G)** Endoskopische Inspektion der Sella. **H)** Verschluss der Sella und Rekonstruktion des Sellabodens. **I)** Nasenloch postoperativ.

Modifiziert nach: Linsler S, Gaab MR, Oertel J (2013) Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to sellar lesions: a detailed account of our monostril technique. *J Neurol Surg. Part B. Skull base* 74(3):146<sup>136</sup> (mit Genehmigung des Thieme Verlages)

Demgegenüber war ihre Hauptkritik die fehlende stereoskopische Sicht und der nostril eingeschränkte Platz mit potentiellm Konflikt zwischen Endoskop und Instrumentation<sup>3</sup>. Mit der kontinuierlichen Verfeinerung der chirurgischen Resektionstechniken<sup>115,136,158</sup> und Verbesserung der Bildgebung<sup>48</sup> nimmt die Endoskopie an Bedeutung in der

mikrochirurgischen sellären Chirurgie bis heute stetig zu<sup>27,146</sup>. Verwendet werden hier meist binostrile Techniken<sup>18,202</sup>.

Am UKS wurde der monostrile transsphenoidale Zugang als sehr nasenschonender und sicherer Zugangsweg zur Sella etabliert<sup>47</sup>. Die Ergebnisse der ersten mehr als 200 Patienten zeigten vielversprechende Ergebnisse<sup>27,157,102,159</sup>. Die einzelnen Schritte der Operation sind in Abbildung 6 dargestellt.

### **1.3 Fragestellung**

Bislang ist nach unserem Kenntnisstand keine Langzeitanalyse von Therapiekonzepten und deren Auswirkung auf das Outcome der Patienten im Verlauf der letzten 40 Jahre publiziert worden.

Die Datenlage der neurochirurgischen Abteilung des Universitätsklinikum des Saarlandes bietet für eine derartige Studie die nötigen Bedingungen, da alle Patientenakten seit 1963 digitalisiert archiviert wurden

Aus diesem Grund wurde eine Analyse durchgeführt, die die Auswirkungen der chirurgischen Weiterentwicklung der Operationstechniken für selläre Prozesse am Universitätsklinikum des Saarlandes im Verlauf der letzten 40 Jahre zu folgender erster Fragestellung untersucht:

Haben die Entwicklungen der sellären Chirurgie und der verschiedenen Operationstechniken einen Einfluss auf perioperative Komplikationen und auf den frühen postoperativen Verlauf?

Zusätzlich konnte mit den bearbeiteten Daten ein außerordentlich langes Follow-up erarbeitet werden, da Patienten zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen und gegebenenfalls nötigen Reoperationen zum UKS wiedergekehrt sind. Hieraus ergibt sich die zweite Fragestellung, die in dieser Studie beantwortet werden soll:

Wie sind der Langzeitverlauf und die Rezidivrate bei sellären Tumoren über ein Follow up von über 10 Jahren?

## **2 Material, Patientengut und Methodik**

Zur Klärung der Fragestellungen wurde eine retrospektive Studie aufgestellt, die auf einem Vergleich dreier Patientenkollektive basiert, die am UKS zu unterschiedlichen Jahrzehnten behandelt wurden.

Zunächst wurden drei Patientengruppen in einem gewissen Zeitraum gebildet. Diese teilen sich wie folgt auf:

Gruppe A: 93 Patienten zwischen 1963 bis 1980.

Gruppe B: 89 Patienten zwischen 1990 bis 2000.

Gruppe C: 96 Patienten zwischen 2011 bis Juli 2014.

Diese Patientenkollektive wurden mit Blick auf die Fragestellungen der Studie verglichen und es erfolgte ein anschließender Vergleich mit der Fachliteratur.

Die retrospektive Studie wurde von der ethischen Kommission des medizinischen Verbundes des Saarlandes autorisiert.

### **2.1 Design – Auswahl der Gruppen und Patienten**

#### **2.1.1 Auswahl der Gruppen**

Die Auswahl der Jahrgänge zu den verschiedenen Gruppen, wurde folgendermaßen getroffen: Patienten der Gruppe A wurden zu großen Teilen über transkranielle Zugänge operiert. Ziel, bzw. Vergleichsgrundlage war es, eine Einsicht in Operation und Behandlung der Patienten zu bekommen, die möglichst weit zurückblickend und basierend auf ausführlichen, verlässlichen Quellen ist.

Im Zeitraum der Gruppe B waren die Meilensteine der bildgebenden Verfahren, CCT 1985 und MRT 1988 zur besseren Operationsplanung, eingeführt und etabliert. Der mikroskopisch transspenoidale Zugang war in diesem Zeitraum am UKS das Standardoperationsverfahren. Hier liegen der Einfluss bildgebender Verfahren und die Nutzung des mikroskopisch transspenoidalen Zugangs im Fokus der Betrachtung.

Die jüngste Gruppe, C, repräsentiert den Einsatz der Endoskopie in der sellären Chirurgie. Seit 2011 wird der Eingriff am UKS ausschließlich endoskopisch endonasal durchgeführt.

#### **2.1.2 Auswahl der Patienten**

Primäres Einschlusskriterium in der Studie waren alle Patienten, die sich am UKS einer neurochirurgischen Intervention im Betrachtungszeitraum aufgrund folgender sellärer

Prozesse unterzogen: Hypophysenadenome, empty sellae, Kraniopharyngeome, Rathke-Zysten, chronische Hypophysitiden und Lymphome.

Ausschlusskriterium war eine unvollständige Aktenlage ohne Vorliegen des ärztlichen Abschlussberichtes und/oder des Operationsberichtes.

## **2.2 Quellen**

### **2.2.1 Grunddaten**

Zusätzlich zum obligaten Operationsbericht und ärztlichen Entlassbrief lagen fakultativ der histo-pathologische Bericht, Laborparameter, Bildgebungen, Obduktionsbericht und Berichte ambulanter Besuche und weiterer stationärer Aufenthalte vor.

Ein Exempel ist dem Anhang zugefügt.

### **2.2.2 Follow-up Daten**

Bis zum Lost-to-follow-up wurden Patientenhistorien anhand ambulanter Berichte und Berichte weiterer stationärer Aufenthalte ergänzt. Weiterhin wurden Patienten telefonisch kontaktiert, um relevante Information zum Outcome zu erfragen. Wurden Patienten nicht telefonisch erreicht, erfolgte eine Vervollständigung des Follow-ups über hausärztliche Informationen.

War bei Patienten trotz dieser Maßnahmen kein Follow-up eruierbar, wurden Einwohnermeldeämter kontaktiert, die über Verzugs- und Todesdaten Auskunft gaben.

### **2.2.3. Datenerhebung**

Es erfolgte eine detaillierte Erhebung der Patienteninformationen, die die Bereiche präoperativ, Bildgebung, intraoperativ, postoperativ, Langzeitfollow-up und personalisierte Daten abdecken. Im Einzelnen wurden folgende Daten erhoben: Geschlecht, Geburtsdatum, Operationsalter, Todesdatum, prä- und postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer, erstes Auftreten und Art der Symptome, prä- und postoperative Behandlungen, verwendete bildgebende Verfahren, Tumorart, –größe und –ausbreitung, Operateur, operativer Zugangsweg und verwendete Hilfsmittel, Ziel der Operation, subjektives und objektives Resektionsausmaß, intra- und postoperative Komplikationen, visuelles, ophthalmologisches, neurologisches und endokrinologisches Outcome, das Langzeitfollow-up mit Erfassung von Rezidivaufkommen mit Zeitpunkt und Art der Behandlung des Rezidivs und der letzte bekannte Verlaufkontrolltermin.

## 2.3 Auswertung und Statistik

Die Auswertung erfolgte im ersten Schritt deskriptiv innerhalb der einzelnen Gruppen. Hierin eingeschlossen sind die statistischen Kenngrößen absolute und relative Häufigkeiten für qualitative und quantitative Merkmale mit Mittelwert, Median,  $\pm$  Standardabweichung und Spannweite.

Medizinische Häufigkeiten wurden nach der Definition der SmPC (Summary on Product Characteristics) angegeben<sup>70</sup>.

Im Anschluss der deskriptiven statistischen Analyse, erfolgte der Vergleich zwischen den Kollektiven mittels Chi<sup>2</sup>-Test, student's t-test und ANOVA-Varianzanalyse mit anschließenden geplanten Kontrasten und post hoc Tests. Alle verwendeten Tests wurden zweiseitig mit einem Signifikanzniveau  $\leq 0,05$  durchgeführt.

Zur Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde die Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 20 (SPSS Inc, Chicago, USA). Einfache deskriptive statistische Berechnungen und Erstellungen von Grafiken wurden mit Microsoft-excel 2000 durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Grunddaten der Patientengruppen

Die demographischen Details der 278 an sellären Prozessen operierten Patienten der drei Vergleichsgruppen sind in Tabelle 1 aufgezeigt. Die Gesamtpopulation setzte sich aus 134 Frauen und 144 Männern zusammen. Das durchschnittliche Alter insgesamt war 50,51 Jahre ( $\pm 14,48$  Jahre). Der Altersdurchschnitt der Frauen lag in Gruppe A bei 46,25 Jahren (zwischen 24-67 Jahre), in Gruppe B bei 52,43 Jahren (zwischen 27-74 Jahre) und in Gruppe C bei 50,35 Jahren (zwischen 10-84 Jahre). Vergleichbar war der Altersdurchschnitt der Männer; in Gruppe A 46,49 Jahre (zwischen 16-69 Jahren), in Gruppe B 54,59 Jahre (zwischen 17-86 Jahren) und in Gruppe C 52,78 Jahre (zwischen 21-82 Jahre). Bezüglich der Tumorausdehnung fanden sich in Gruppe A 74 Fälle, in Gruppe B 80 Fälle und in Gruppe C 79 Fälle mit einer supra- und/oder parasellären Ausdehnung. Das Auftreten von Giantadenomen hat über die Gruppen von A nach C signifikant abgenommen ( $\chi^2 (2) = 4,82, p < 0,05$  (1-seitig)), wobei keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Tumorgößen zwischen den Gruppen ( $\chi^2 (4) = 7,64, p = 0,103$ ) festgestellt werden konnte (Tabelle 1). Hinsichtlich der pathologischen Tumorklassifikation machten die hormoninaktiven Hypophysenadenome den größten Anteil der betrachteten sellären Prozesse mit 72% in Gruppe A, Gruppe B 75% und in Gruppe C 59% aus. Weitere große Anteile bestanden aus Prolaktinomen mit je etwa 10% pro Gruppe (A: 10,8%, B: 9,0%, C: 10,4%) und STH-sezernierenden Adenomen mit Anteilen von 15% in Gruppe A, 5,6% in Gruppe B und in Gruppe C 11,5%. In den jüngeren Gruppen kamen statistisch signifikant mehr Patienten mit ACTH sezernierenden Adenomen vor ( $p < 0,05$ ). Details zeigt Tabelle 1.

**Tabelle 1**

Prognostische Faktoren von Alter, Geschlecht, Tumorgröße und der pathologischen Tumorklassifikation in einer Gegenüberstellung der Patientenkollektive

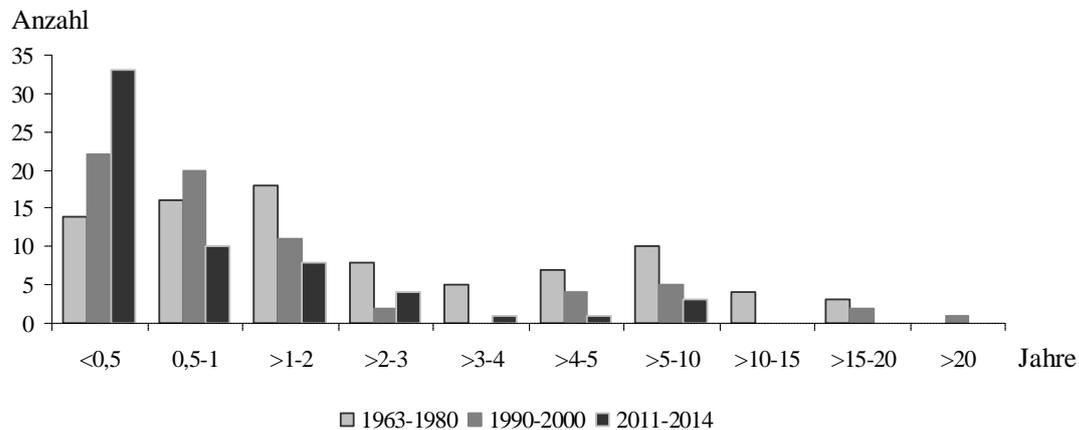
|  | Gruppe A          | Gruppe B          | Gruppe C          |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl Patienten                         | 93                | 89                | 96                |
| Alter (Jahre),<br>Mittelwert $\pm$ STABW | 46,38 $\pm$ 11,25 | 53,74 $\pm$ 14,89 | 51,42 $\pm$ 17,61 |
| Geschlecht                               |                   |                   |                   |
| männlich                                 | 49                | 54                | 41                |
| weiblich                                 | 44                | 35                | 55                |
| Tumorgröße                               |                   |                   |                   |
| Mikroadenom                              | 19                | 9                 | 17                |
| Makroadenom                              | 67                | 76                | 78                |
| Giant Adenom                             | 7                 | 4                 | 1                 |
| cm <sup>3</sup>                          | 41,0 (23)         | 16,9 (31)         | 9,31 (96)         |
| Tumor Typ                                |                   |                   |                   |
| hormoninaktiv                            | 67                | 66                | 57                |
| Prolaktinom                              | 10                | 8                 | 10                |
| STH                                      | 14                | 5                 | 11                |
| ACTH                                     | 0                 | 2                 | 9                 |
| FSH/TSH                                  | 1                 | 1                 | 0                 |
| gemischt-hormonaktiv                     | 1                 | 4                 | 1                 |
| empty-sella                              | 0                 | 1                 | 0                 |
| Rathke-Zyste                             | 0                 | 0                 | 3                 |
| Kraniopharyngeom                         | 0                 | 2                 | 2                 |
| chr. Hypophysitis                        | 0                 | 0                 | 2                 |
| Lymphom                                  | 0                 | 0                 | 1                 |

STABW Standardabweichung, (x) n

### 3.2 Symptomatik

Lag zwischen dem ersten Auftreten der Symptomatik und der Operation in Gruppe A im Durchschnitt eine Zeitspanne von 3,7 Jahren, reduzierte sich diese in Gruppe B auf 2,6 Jahre und halbierte sich diese wiederum in Gruppe C auf 1,3 Jahre. Abbildung 7 stellt ein Histogramm zur Zeitspanne des ersten Auftretens einer Symptomatik bis zur Operation, aufgeteilt in den drei Vergleichskollektiven, dar. Hierbei zeigte sich sowohl in Gruppe B, als auch in Gruppe C der Hauptanteil der Patienten mit einer Symptomatik von bis zu einem Jahr, während dieser Anteil in der ältesten Gruppe bei einer Symptomatik von mindestens zwei Jahren lag. Im Detail veränderte sich die Zeitspanne durchschnittlich von 1362 Tagen in der ältesten Gruppe zu 802 Tagen in der mittleren Gruppe auf 413 Tage in der jüngsten Gruppe mit einer Signifikanz von Gruppe A auf B und C von  $p < 0,001$  und von Gruppe B auf C von  $p < 0,05$ . Es gab einen signifikanten Unterschied der Latenz bis zur Operation in den drei Betrachtungszeiträumen ( $F(2, 215) = 9,82, p < 0,001$ ). Zudem gab es einen signifikanten linearen Trend ( $F(1, 215) = 19,04, p < 0,001$ ), der anzeigt, dass die Latenzzeiten bis zur Operation in den verschiedenen Zeiträumen bis heute proportional abgenommen haben.

Geplante Kontraste zeigten eine signifikante Verringerung der Latenz zwischen dem ältesten und den späteren Zeiträumen ( $t(134) = -3,85, p < 0,001$  (1-seitig)), sowie eine signifikante Verringerung der Latenzzeit zwischen den Zeiträumen von 1990-2000 und von 2011-2014 ( $t(99) = -2,02, p < 0,05$  (1-seitig)).



**Abbildung 7**

Zeitspanne vom ersten Auftreten der Symptomatik bis zur Operation, aufgeteilt in den drei Vergleichsgruppen.

Diese längere Wachstumsphase des Tumors spiegelte sich in dem stärkeren Ausmaß der Symptomatiken in den älteren Gruppen im Vergleich zur jüngsten Gruppe wider (Tabelle 2): Lagen schwere Libido-, und Potenzstörungen in Gruppe A bei 34,4% der Patienten vor, verringerten sich diese in Gruppe B auf 14,4% und traten in der jüngsten Gruppe in 6% der Fälle auf. Hier gab es signifikante Unterschiede bezüglich des Auftretens der Symptomatik der Libido- und Potenzstörungen zwischen den Gruppen ( $\chi^2(2) = 41,47, p < 0,001$ ). Auch bei der Amenorrhoe, mit einem Bestehen dieses Symptoms bei 18,3% der Patienten in Gruppe A, 11,2% in Gruppe B und 4,2 % in Gruppe C, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ( $\chi^2(2) = 9,50, p < 0,01$ ). Vergleichbare signifikante Ergebnisse ließen sich auch bei der Symptomatik der Gesichtsfeldausfälle mit einem Auftreten bei 66,7% der Patienten der ältesten Gruppe, 57,3% der mittleren und 37,5% der jüngsten Gruppe, feststellen ( $\chi^2(2) = 16,88, p < 0,001$ ). Hingegen ergab sich keine Signifikanz in den Unterschieden bezüglich neurologischer Symptomatiken mit einem Bestehen in Gruppe A bei 24,7% der Patienten mit Leistungsabnahme und erhöhte Müdigkeit, in Gruppe B 22,5% und in Gruppe C bei 7,3% der Patienten ( $\chi^2(2) = 2,54, p = 0,287$ ).

**Tabelle 2**

Initiale tumorbezogene Symptome aller Patienten.

|                      | Gruppe A | Gruppe B | Gruppe C |
|----------------------|----------|----------|----------|
| Amenorrhoe           | 18,3%    | 11,2%    | 4,2%*    |
| Galaktorrhoe         | 4%       | 3,5%     | 2%       |
| Libidostörung        | 12,9%    | 6,5%*    | 2%*      |
| erektile Dysfunktion | 21,5%    | 7,9%*    | 4%*      |
| Akromegalie          | 18,3%    | 9%*      | 11,5%    |
| Cushings Syndrom     | --       | 2,3%     | 6,3%*    |
| Diabetes insipidus   | 0%       | 0%       | 2%       |
| Panhypopituitarismus | 11,9%    | 10,2%    | 7%       |
| Hyperprolaktinämie   | --       | 27%      | 13,5%    |
| Visuelle Defizite    | 66,7%    | 57,3%    | 37,5%*   |
| Cephalgie            | 30%      | 27%      | 29%      |
| Schwindel            | 4,5%*    | 17%      | 16%      |
| Hemiparese           | 1%       | 1%       | 1%       |
| Krampfanfälle        | 0%       | 2%       | 0%       |
| HN-Lähmung           | 7,5%     | 7%       | 4%       |
| Fatigue              | 24,7%    | 22,5%    | 7,3%     |

\* zeigt signifikanten Unterschied an, HN Hirnnerven

### 3.3 Operative Durchführung und postoperativer Krankenhausaufenthalt

Für die Untersuchung der Weiterentwicklung der Operationstechniken wurden zunächst die in den Gruppen jeweils verwendeten Zugangsarten analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3**

Kennzahlen der operativen Eingriffe zu Zugangsart, Radikalität, postoperativer Krankenhausaufenthalt und Anzahl der Operateure pro Vergleichsgruppe

|  | Gruppe A   | Gruppe B   | Gruppe C |
|--|------------|------------|----------|
| Zugang                                   |            |            |          |
| transkraniell                            | 45,2% (42) | 9,0% (8)   | 1% (1)   |
| sublabial                                | 54,8% (51) | 73,0% (65) | 0% (0)   |
| transseptal                              | 0% (0)     | 18,0% (16) | 0% (0)   |
| endonasal                                | 0% (0)     | 0% (0)     | 99% (95) |
| Anzahl verschiedener Operateure          | 7          | 8          | 4        |
| Radikalität                              |            |            |          |
| laut Bericht                             | 84%        | 81%        | 94%      |
| anhand Bildgebung                        | 0% (4)     | 39% (38)   | 88% (94) |
| postop. KH-Aufenthalt, Mittelwert (Tage) | 23         | 14         | 8        |

(x) n, postop. postoperativ, KH Krankenhaus

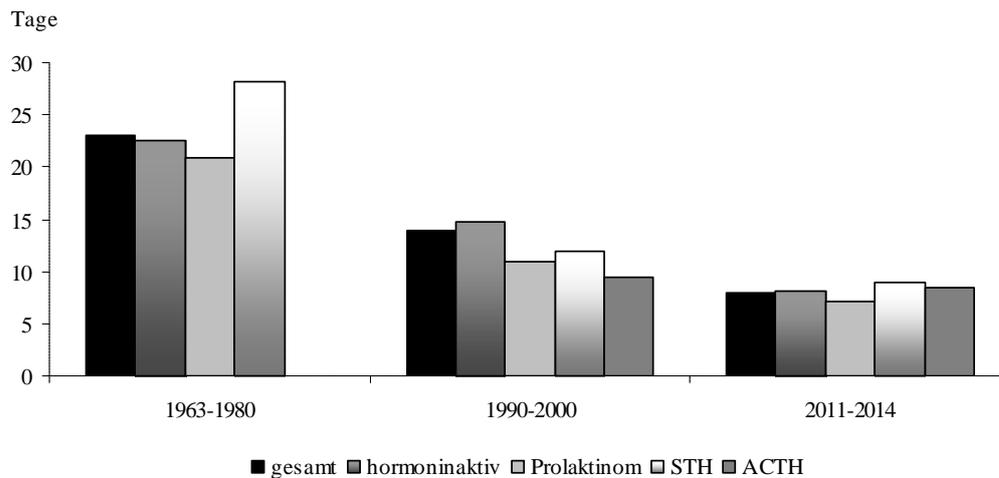
Bei der Gesamtpopulation wurden insgesamt 51 (18,3%) der Eingriffe über einen transkraniellen Zugang durchgeführt, wovon 82,4% in der Zeit von 1963-1980 durchgeführt wurden. Bei Patienten der Gruppe B wurde in 91% der Fälle ein mikroskopisch

transspenoidaler Zugriff angewendet. In der jüngsten Gruppe wurde fast ausschließlich (in 99% der Fälle) endoskopisch endonasal operiert. Auffallend war die vermehrte Operation von Rezidiven in der jüngsten Gruppe; wurden in Gruppe A 9 Fälle (9,7%) und in der mittleren Gruppe 16 (18,0%) Fälle von Rezidiven operiert, waren es 27 (28,1%) Fälle in Gruppe C, hier ließen sich signifikante Unterschiede feststellen ( $\chi^2(2) = 10,62, p < 0,01$ ).

In den Operationsberichten gaben die Operateure stets das Ziel des Eingriffs, sowie das intraoperative Resektionsausmaß an. Demnach erreichten die Operateure in jeder Gruppe in etwa 80% der Fälle ihre geplante Radikalität (Tabelle 3). Eine Objektivierung gelingt mithilfe bildgebender Verfahren: jedoch liegen in Gruppe A nur in 4 Fällen postoperative Bilder im späteren Verlauf vor, was die Aussagekraft einschränkt. Der Trend zeigte jedoch einen Radikalitätszuwachs von 0% auf 88% von Gruppe A zu C, womit ein Resektionsvorteil vermutet werden kann.

Die Veränderungen der postoperativen Krankenhausaufenthaltsdauer, die sich von Gruppe A über B bis C von durchschnittlich 23 Tagen (zwischen 5 und 148 Tagen) auf 14 Tagen (zwischen 1 und 50 Tagen) zu 8 Tagen (zwischen 3 und 28 Tagen) verkürzte, zeigte einen signifikanten Unterschied der Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes in den drei Betrachtungszeiträumen ( $F(2, 264) = 35,19, p < 0,001$ ). Es gab einen signifikanten linearen Trend ( $F(1, 264) = 69,34, p < 0,001$ ), der anzeigt, dass die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes in den verschiedenen Zeiträumen bis heute proportional abgenommen hat. Geplante Kontraste ergaben eine signifikante Verringerung des postoperativen Krankenhausaufenthaltes zwischen dem ältesten und den späteren Zeiträumen ( $t(264) = -7,69, p < 0,001$  (1-seitig)), sowie eine signifikante Verringerung zwischen den Zeiträumen von 1990-2000 und von 2011-2014 ( $t(264) = -3,10, p < 0,01$  (1-seitig)).

Eine Beeinflussung der Tumorart auf die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes konnte nicht festgestellt werden ( $F(4, 262) = 1,62, p = 0,170$ ) (Abbildung 8).



**Abbildung 8**  
postoperativer Krankenhausaufenthalt (Tage) gestaffelt nach der Histologie

## 3.4 Operatives Outcome

### 3.4.1 Komplikationen

Insgesamt zeigte sich eine zur jüngsten Gruppe hin signifikant abnehmende Rate postoperativer Komplikationen. Lag die Gesamt-Komplikationsrate in Gruppe A noch bei etwa ein Drittel der Fälle, verringerte sich diese in Gruppe B auf 16% und in Gruppe C auf 5%, ( $\chi^2 (2) = 16,66, p < 0,001$ ). In der Gesamt-Komplikationsrate sind die Fälle enthalten, bei denen Komplikationen auftraten, mehrere Ereignisse bei einem Patienten wurden einfach gezählt. Neben den in Tabelle 4 aufgeführten Komplikationen traten weitere, seltene Ereignisse auf, hierunter fielen Emesis, Mediaverschluss, Hirnödeme, Hydrozephalus, Bewusstseinsstörung, Durchgangssyndrom, Niedergeschlagenheit, vestibulo-nasale Perforation, Atemprobleme und Sinusitis. Der größte Anteil der Komplikationen fand sich im neu aufgetretenen Hypopituitarismus; in Gruppe A lag postoperativ in 51% der Fälle eine Hypophyseninsuffizienz vor, bei 31% der Fälle fand sich in Gruppe B eine Insuffizienz und in Gruppe C bei 15%. Es konnte eine signifikante Abnahme dieser Hauptkomplikation festgestellt werden ( $\chi^2 (2) = 16,22, p < 0,001$ ). Pro Gruppe war der transiente Diabetes insipidus die zweithäufigste Komplikation mit einem Vorkommen von 35%, 10% und 5% je in den Gruppen A, B und C, auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede dieser Komplikation ( $\chi^2 (2) = 31,67, p < 0,001$ ).

Auffällig war die Häufung der Komplikationen bei Operationen von Rezidiven: In Gruppe A traten bei den 9 Reoperationen insgesamt 4 (44,4%) Komplikationen auf, in der mittleren Gruppe mit 16 Reoperationen, gab es 5 (31,3%) Komplikationen und in Gruppe C mit 27

Rezidiveingriffen waren es 4 (14,8%) Komplikationen. Im Vergleich zu Erstoperationen ließen sich bei Reoperationen keine signifikant größeren Komplikationsraten feststellen ( $\chi^2(2) = 2,58, p > 0,05$ ). Weiterhin zeigten sich bei Betrachtung des Kollektivs der Patienten mit Reoperationen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der postoperativen Komplikationsrate zwischen den drei Gruppen ( $\chi^2(2) = 3,64, p > 0,05$ ).

Der postoperative Exitus letalis ist definiert als eingetretener Todesfall ab dem Operationszeitpunkt bis 30 Tage postoperativ oder während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes, der im Zusammenhang mit der Intervention steht. Dieser trat zu 13% in Gruppe A, zu 2% in Gruppe B und nicht in Gruppe C auf. Festzustellen war eine signifikante Reduktion der Häufigkeit ( $\chi^2(2) = 18,57, p < 0,001$ ). Durchschnittlich trat der Exitus letalis nach 14 postoperativen Tagen in Gruppe A und nach 17 Tagen in Gruppe B auf. Hauptursache waren Einblutungen, die bei 8 Patienten in Gruppe A und bei 2 Patienten in Gruppe B auftraten. Als weitere Ursachen wurden zwei Meningitiden und eine Lungenembolie detektiert.

**Tabelle 4**  
Postoperative Komplikationsraten im Gruppenvergleich.

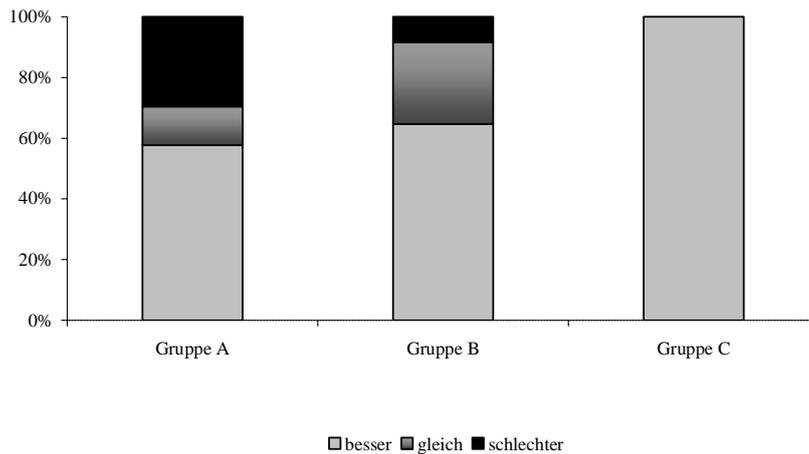
|                        | Gruppe A   | Gruppe B   | Gruppe C | p-Wert* |
|------------------------|------------|------------|----------|---------|
| Gesamt-Komplikationen  | 26,9% (25) | 15,7% (14) | 5,2% (5) | < 0,001 |
| Epistaxis              | 0% (0)     | 1,1% (1)   | 1% (1)   | = 0,768 |
| Meningitis             | 2,2% (2)   | 1,1% (1)   | 2,1% (2) | = 0,844 |
| Liquorfistel           | 3,2% (3)   | 3,4% (3)   | 2,1% (2) | = 0,822 |
| Einblutungen           | 10,8% (10) | 3,4% (3)   | 1,0% (1) | < 0,01  |
| Amaurose               | 9,7% (9)   | 3,4% (3)   | 1% (1)   | < 0,05  |
| Diabetes insipidus     | 34,4% (32) | 11,2% (10) | 5,2% (5) | < 0,001 |
| Hypophyseninsuffizienz | 50,8% (31) | 30,6% (19) | 9,9% (9) | < 0,001 |
| Revisionsoperation     | 2,2% (2)   | 5,6% (5)   | 0% (0)   | < 0,05  |
| Exitus letalis         | 12,9% (12) | 2,2% (2)   | 0% (0)   | < 0,001 |

(x) n, \* Chi<sup>2</sup>-Test über alle Gruppen

### 3.4.2 Postoperative ophthalmologische und endokrinologische Veränderungen

Einer der Hauptvorteile der chirurgischen Intervention bei sellären Prozessen ist der unmittelbare Entlastungseffekt, den die Patienten häufig direkt postoperativ bemerken<sup>23</sup>. Hierunter zählt vor allem die Verbesserung der präoperativ bestandenen visuellen Defizite wie beispielsweise die bitemporale Hemianopsie, Okulomotoriusparese und Amaurosis. In dem Betrachtungskollektiv waren es in Gruppe A 71 Patienten, in Gruppe B 66 Patienten und 51 Patienten in Gruppe C. Grafik 9 stellt die postoperativen ophthalmologischen

Veränderungen, kategorisiert in besser, gleich und schlechter, dar. Traten in Gruppe A 30% Verschlechterungen ein, war dieser Effekt in Gruppe B nur noch zu etwa 10% vertreten und in der jüngsten Gruppe kam es ausschließlich zu Verbesserungen der Symptomatik. Es ließ sich ein signifikanter Unterschied der ophthalmologischen postoperativen Befunde von der ältesten über die mittlere bis zur jüngsten Gruppe, C, feststellen ( $\chi^2(4) = 21,88, p < 0,001$ ) (Abbildung 9).



**Abbildung 9**

Ophthalmologische postoperative Veränderungen im Vergleich in Prozent

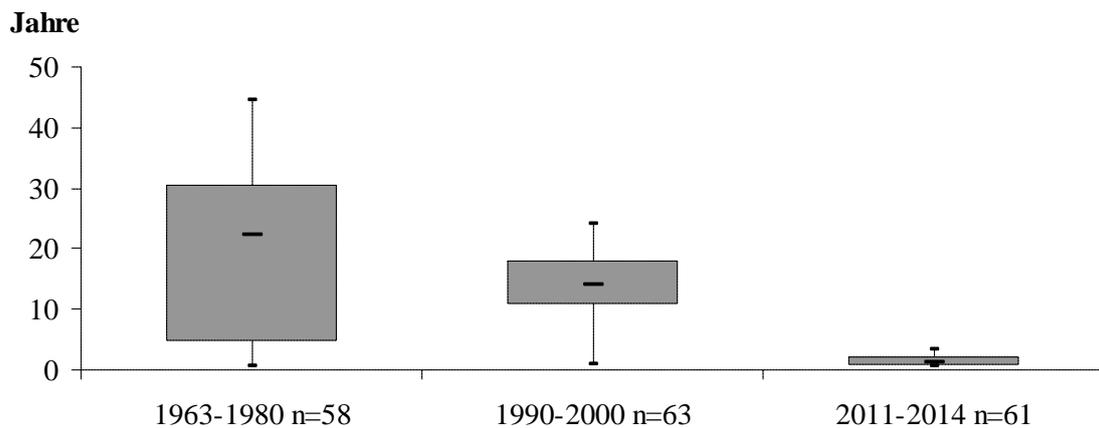
Gruppe A: n = 71, Gruppe B: n = 66, Gruppe C: n = 51.

Neben dem ophthalmologischen Aspekt steht auch die postoperative Verbesserung der endokrinologischen Symptomatik der Patienten mit sellären Prozessen im Vordergrund. Festzumachen ist diese anhand der Remission, dem vollständigen Abklingen von Symptomen einer Hypophyseninsuffizienz, welche etwa bis zu einem halben Jahr postoperativ eintreten kann<sup>34</sup> und anhand der Kontrolluntersuchungen ab 180 postoperativen Tagen in dieser Studie festgelegt wurde. Eine vollständige Rückbildung der Insuffizienz bei präoperativ 11 Patienten, 9 Patienten und 7 Patienten von Gruppe A, B bis C mit einem Hypopituitarismus konnte in je 18%, 0% und 15% der Fälle erreicht werden.

### 3.5 Langzeitfollow-up

Zur Beurteilung von Rezidivaufkommen und progressionsfreiem Überleben der Gesamtpopulationen ist eine möglichst vollständige und lange Beobachtung der Patienten wichtig. In dieser Studie lag das mittlere Follow-up der Gruppe A bei 12,1 Jahren ( $\pm 14,3$  Jahre), der Gruppe B bei 10,1 Jahren ( $\pm 8,1$  Jahre) und das der jüngsten Gruppe bei 1,1 Jahren

(± 0,9 Jahre). Über die Gesamtpopulation waren Follow-up Daten zwischen wenigen Tagen (bei Sterbefällen) bis hin zu 44,5 Jahren zu erheben. Zur Beurteilung langfristiger, vor allem endokrinologischer, Operationsfolgen werden Patienten nach einem postoperativen Zeitraum von mindestens einem halben Jahr reevaluiert. Abbildung 10 stellt ein Boxplot zum Langzeitfollow-up mit einem Beobachtungszeitraum von mindestens 180 Tagen dar. Mittelwerte der Beobachtungszeiträume lagen hier von Gruppe A bis C bei 19,3 Jahren (± 13,7 Jahre), 14,0 Jahren (± 5,9 Jahre) und 1,5 Jahren (± 0,9 Jahre).



**Abbildung 10**

Boxplot zum Langzeitfollow-up von Patienten mit einem mindesten Beobachtungszeitraum von 180 Tagen.

### 3.5.1 Rezidive

Die Rezidivwahrscheinlichkeit ist ein wichtiger Prognosefaktor der meist benignen sellären Prozesse. Als Rezidiv wird das Wiederauftreten eines vollständig resezierten Adenoms nach zwischenzeitlicher Abheilung bei einem Follow-up von mindestens einem Jahr bei Patienten unter 80 Jahren bezeichnet<sup>173</sup>. Bezüglich des Rezidivaufkommens der Hypophysenadenome lässt sich aus den betrachteten Gruppen folgendes erheben: Eine Gesamtzahl von 35 Rezidiven über die gesamte Population wurde identifiziert. Dabei war die mittlere Zeitdauer bis zum Rezidiv in Gruppe A 9,3 Jahre (± 8,3 Jahre), in Gruppe B 10,5 Jahre (± 7,3 Jahre) und in Gruppe C 2,0 Jahre (± 0 Jahre) (Tabelle 5). Entsprechend wurde eine Rezidivrate von 48,9% für Gruppe A, 30,6% für Gruppe B und 8,7% für Gruppe C mit einem signifikanten Unterschied dieser Raten analysiert ( $\chi^2(2) = 18,38, p < 0,001$ ). Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen trotz unterschiedlicher Follow-up Dauer zu erreichen, wurde eine Ratio der Anzahl der Rezidive und der Anzahl der Follow-up Jahre der betroffenen Patienten berechnet. Hier ergaben sich in Gruppe A eine Ratio von 0,0522 Patient/Jahr, in Gruppe B

von 0,0573 Patient/Jahr und in Gruppe C von 0,4580 Patient/Jahr ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen A ( $M = 0,145$ ,  $SE = 0,032$ ) und B ( $M = 0,081$ ,  $SE = 0,017$ ), ( $t(31) = 1,377$ ,  $p = 0,179$ ). Aufgrund der begrenzten Follow-up Zeit in Gruppe C lässt sich hierzu keine Aussage treffen.

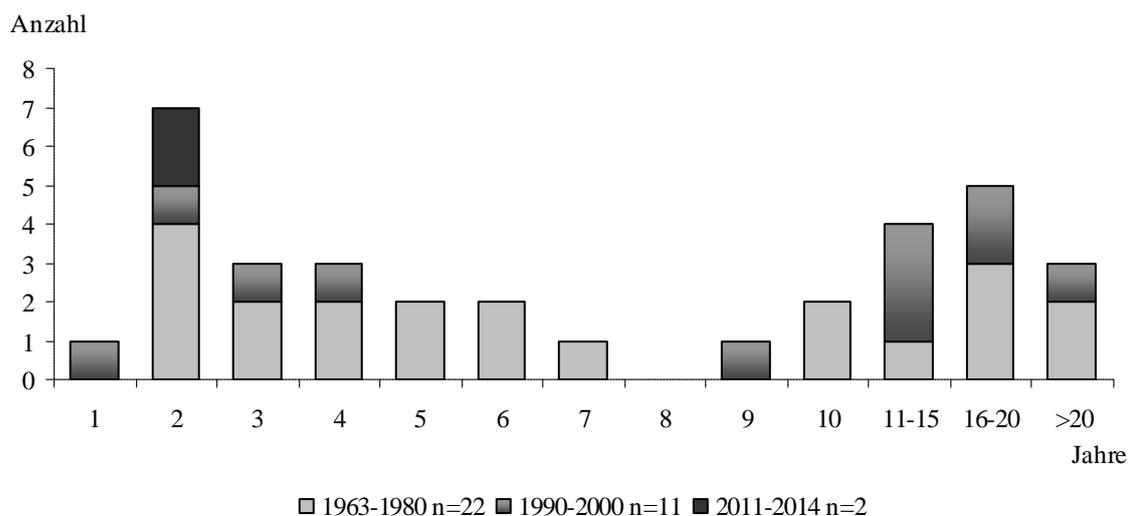
**Tabelle 5**

Rezidivauftreten im Gruppenvergleich und Dauer bis zur Reoperation.

|   | Gruppe A  | Gruppe B   | Gruppe C |
|---|-----------|------------|----------|
| Gesamtanzahl Rezidive                                   | 22        | 11         | 2        |
| Rezidivrate   | 48,9%     | 30,6%      | 8,7%     |
| Dauer bis Reoperation<br>(Jahre), Mittelwert ±<br>STABW | 9,3 ± 8,3 | 10,5 ± 7,3 | 2 ± 0    |

*STABW* Standardabweichung

Bemerkenswert ist beim genaueren Analysieren das zeitliche Auftreten von Rezidiven. Abbildung 11 stellt ein Histogramm zu dieser Beobachtung dar. Ein Höchstwert fand sich im zweiten postoperativen Jahr, mit insgesamt 7 Patienten. Hierbei muss beachtet werden, dass bis zu diesem Zeitfenster alle drei Gruppen in die Beobachtung aufgenommen wurden. Die folgenden Jahre werden nicht von der jüngsten Gruppe abgedeckt. Im folgenden Zeitverlauf bis zum sechsten postoperativen Jahr nach initialer Operation fanden sich konstant zwei bis drei Rezidive pro Jahr (pro Jahr etwa 6% bis 8% des Gesamtrezidivauftretens). Mit Ablauf des neunten postoperativen Jahres nach initialer Operation ließ sich eine erneute Steigerung des Rezidivauftretens feststellen. Ab diesem Zeitpunkt bis zu 30 Jahre nach der initialen Adenomenoperation traten 40% des Gesamtrezidivauftretens auf.

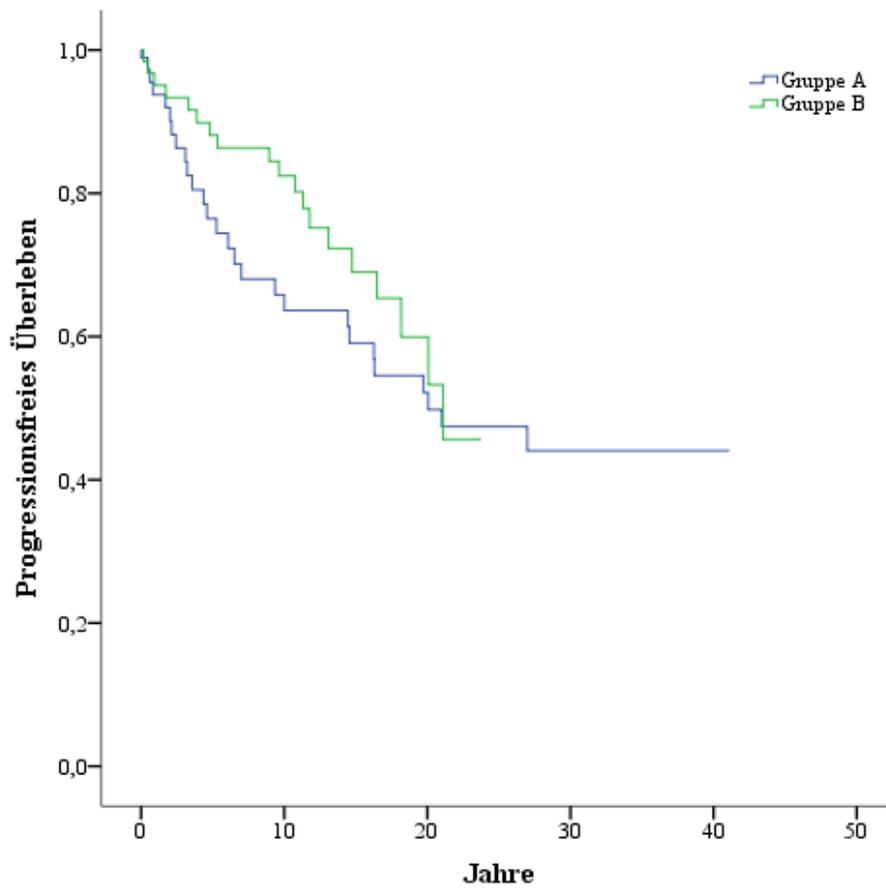


**Abbildung 11**

Histogramm zum Rezidivaufreten nach initialer Operation im Gruppenvergleich, unterteilt in die untersuchten Gruppen.

### 3.5.2 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wurde anhand der Kaplan-Meier Methode geschätzt, wobei die Überlebensfunktion der jüngsten Gruppe aufgrund ihres kurzen Follow-ups nicht in den Berechnungen enthalten ist (Abbildung 12). Das progressionsfreie Überleben der Gruppe A lag bei 21,90 Jahren und bei Gruppe B bei 17,78 Jahren. Die 10-Jahres progressionsfreie Überlebensrate lag in Gruppe A bei etwa 65% und in Gruppe B bei etwa 80%. Es war ein signifikanter Unterschied der Gruppen und damit ein besseres progressionsfreies Überleben des Patientenkollektivs der Gruppe B auszumachen ( $\chi^2(1) = 4,97, p < 0,05$ ). Jedoch blieb das gesamte progressionsfreie Überleben innerhalb der ersten 15 Jahre nach der Operation im Vergleich der beiden Gruppen unverändert.



**Abbildung 12**  
 Progressionsfreies Überleben in Jahren nach der Kaplan-Meier-Methode im Vergleich der Gruppen A und B.

## 4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist es zum einen den Einfluss der Weiterentwicklungen der sellären Chirurgie auf perioperative Komplikationen und den unmittelbar postoperativen Verlauf darzustellen und zum anderen ein Langzeitfollow up nach Eingriffen an der Sellaregion zu beschreiben. Hierzu dient ein Vergleich dreier Patientengruppen. Für eine belastbare Vertretung der dargestellten Ergebnisse müssen die einzelnen Patientenkollektive miteinander vergleichbar sein.

### 4.1 Vergleichbarkeit der Patientenkollektive

Valide und reliable Aussagen können bei einer ausreichenden, statistisch repräsentativen Anzahl an Einzelindividuen in den jeweiligen Kollektiven gezogen werden<sup>17</sup>. Mit einer Anzahl von je 93, 89 und 96 Patienten pro Beobachtungsgruppe ist dies gegeben. Zudem stimmen die im Ergebnisteil dargestellten Geschlechter- und Altersverteilungen mit Literaturangaben überein<sup>2</sup>. Das Verteilungsmuster der Pathologien der Hypophysenadenome wird in der Literatur mit einer Verteilung von 46,2% – 66,2% Prolaktinome, 14,7% – 37% hormoninaktive Adenome, 8,5% – 16,5% STH-sezernierende Adenome und 1,6% – 5,9% ACTH-sezernierende Adenome und zwischen 0% – 2% Sonstige angegeben<sup>62,72,88,167</sup>. In der hier erarbeiteten Analyse chirurgisch therapierter Patienten unterscheiden sich diese Daten in der Verteilung der hormoninaktiven Adenome und Prolaktinome mit je 71,2% und 10,5% (s. Tabelle 1). Sonst zeigte sich ein vergleichbares Verteilungsmuster der Adenome und anderer Pathologien.

Als weiterer wichtiger Aspekt einer Vergleichbarkeit neurochirurgisch behandelter sellärer Prozesse ist die Routine der Operateure zu betrachten. Lernkurven beschreiben eine geschätzte nötige Mindestanzahl dieser Eingriffe zwischen 17 und 40 durchgeführte Operationen, um den Eingriff sicher und präzise durchführen zu können<sup>39,122,194</sup>. Bei jeweils sieben, acht und vier erfahrenen Operateuren je Gruppe, chronologisch von A nach C, kann diese Voraussetzung als gegeben gesehen werden.

Zusammenfassend ist bei Betrachtung aller einzelner Aspekte eine Vergleichbarkeit der Gruppen miteinander und eine Repräsentativität für die Grundgesamtheit gegeben.

## **4.2 Auswirkungen der Weiterentwicklung der OP-Techniken**

### **4.2.1 Frühere Diagnosestellung**

Im Hinblick auf die erste Fragestellung zeigt sich, dass Patienten der jüngeren Gruppen durchschnittlich einen kürzeren Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptomatik bis zur Operation vergehen lassen. Dieser Trend stellt sich in allen drei Gruppen mit einer Verringerung dieses Zeitraums signifikant dar (vgl. 3.2). Exemplarisch vergleichbar sind die Werte von Gnanalingham et al., die im Beobachtungszeitraum von 1995 bis 1998 von einer Dauer der Symptome über 658 Tage berichten. Sie schließen aus ihrer Studie, dass Patienten mit einer kürzeren Symptombdauer ein besseres Outcome haben<sup>87</sup>.

Gründe für diese Entwicklungen sind multifaktoriell; Zum einen stehen heute bessere diagnostische Mittel zur Verfügung, womit eine schnelle, korrekte Diagnose gestellt und entsprechend interveniert werden kann<sup>50</sup>. Hierbei war ein maßgeblicher Wendepunkt für die Historie der Operationen in der sellären Region am UKS zum einen im Jahr 1985 die erste Nutzung der Computertomographie und zum anderen die Einführung der Magnetresonanztomographie 1988<sup>121</sup>. Dieser Aspekt spiegelt sich in dem signifikant besseren unmittelbar postoperativen Outcome der Gruppe B im Vergleich zur Gruppe A wider (vgl. 3.4). Weiterhin haben Patienten bei der Entscheidung für eine Operation geringere Operationsrisiken abzuwägen<sup>87</sup> und die medizinische Versorgung hat sich in den letzten Jahrzehnten verbessert<sup>50,170,201</sup>.

### **4.2.2 Verringerung der Operationsrisiken**

Auffallend bei der Datenanalyse ist die signifikant größere Anzahl an Giantadenomen in der ältesten Gruppe im Vergleich zu den beiden jüngeren Gruppen. Eine gesicherte Prävalenz und somit Veränderungen des Auftretens von Giantadenomen über den untersuchten Zeitraum ist jedoch nicht etabliert<sup>84,152</sup>. Gründe für ein verringertes Auftreten von Giantadenomen in jüngeren Zeiträumen könnten sich in folgenden Punkten finden: Zum einen ist der Aspekt der bereits beschriebenen längeren Zeitspanne von Symptomen über Diagnosefindung bis hin zur Operation zu nennen. Weiterhin unterstreicht dies zum anderen auch das vermehrte frühzeitige Intervenieren bevor der Tumor durch verdrängendes Wachstum symptomatisch wird<sup>42,69</sup>. Hierzu wurde jedoch mehrfach beschrieben, dass Patienten mit Mikroadenomen ein besseres Outcome verzeichnen, als solche mit Makro-, bzw. Giantadenomen<sup>125,139,156,173,205</sup>. Weiterhin ist die chirurgische Intervention im Zeitverlauf weniger risikobehaftet geworden<sup>87</sup>. Letztendlich ergaben sich seit der Nutzung bildgebender Verfahren mehr Zufallsbefunde, sodass die Befunde deutlich früher dedektiert wurden<sup>73</sup>.

Die Untersuchung und der Vergleich der Symptomatik der Patienten unmittelbar präoperativ, zwischen den Gruppen, zeigt eine generell ausgeprägtere Symptomlast der Patienten in den älteren Gruppen hin zur jüngsten Gruppe (s. Kapitel 3.2). Demgegenüber besteht kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens neurologischer Defizite zwischen den Vergleichsgruppen.

Zuletzt und im historischen Einleitungsteil dezidiert beschrieben, hat das Bestreben der Operateure stets weniger invasive, sichere und komplikationsärmere Operationstechniken zu entwickeln und sich modernere Technologien als Hilfsmittel anzueignen, zu risikoärmeren Operationen geführt<sup>81,116</sup>. Allein der Wandel des Zugangsweges zur Sella von einem transkraniellen Eingriff mit Kraniotomie und Anheben der Frontal- und Temporallappen zu einem sehr schonenden endonasalen Zugang verdeutlichen dies.

Im Gruppenvergleich zeigen die Resultate eine signifikant abnehmende Rate postoperativer Komplikationen über alle Gruppen von früher zu heute. Zudem findet sich bei allen in Tabelle 3 aufgeführten Komplikationen mit einer statistisch aussagekräftigen Fallzahl eine signifikante Verringerung der jeweiligen Komplikationsrate. Auch im Literaturvergleich finden sich ähnliche Trends und vergleichbare Werte. In einer retrospektiven Studie zu Operationen von Olivecrona zwischen 1929-1947 bestand eine Mortalitätsrate von intrasellären Tumoren mit 6,4% und suprasellären Tumoren von 35,0%<sup>12</sup>. Im Vergleich zu der vorliegenden Studie mit einer Komplikationsrate von 5,2% bei endoskopischen Eingriffen, liegen vergleichbare Literaturangaben bei 10% bis 26,3% mit einer vorliegenden Mortalitätsrate von 0% und in der Literatur von 0% bis 0,68%<sup>18,26,31,60,75,104,118,149,154,162,179,187,189,209,214</sup> (vgl. 3.4). Zudem berichten Murad et al. (2010) in einer Meta-Analyse von einer geringeren Komplikationsrate bei transsphenoidalen Eingriffen im Vergleich zu transkraniellen<sup>153</sup>.

Im Vergleich von initial operierten Patienten zu Reoperationen zeigt sich in der vorliegenden Studie eine signifikant höhere Komplikationsrate bei Rezidivoperationen im Vergleich zu Erstoperationen über alle Gruppen. Diese signifikant erhöhte Komplikationsrate stellte auch Jahangiri et al. (2014) fest<sup>114</sup>. Da bei etwa 20% mehr Patienten in der Gruppe C im Vergleich zu Gruppe A Reoperationen stattgefunden haben, können aufgrund dieses Aspekts die Gesamtkomplikationsraten im Vergleich als noch weiter divergierend eingestuft werden.

Als Konsequenz der deutlichen Verringerung der Komplikationsraten im Zeitverlauf müssen Patienten durchschnittlich für einen kürzeren Zeitraum stationär beobachtet werden. Die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts sinkt signifikant von der ältesten Gruppe

mit einem durchschnittlichen Aufenthalt von 23 Tagen auf 14 Tage zu 8 Tagen in der jüngsten Gruppe. Dieser Trend spiegelt sich beispielsweise auch in einer Meta-Analyse von Gao et al. (2014) mit einem Untersuchungszeitraum zwischen 1992 und 2013 wider. Hier zeigt sich eine signifikante Verringerung des Krankenhausaufenthaltes vom mikroskopischen Eingriff mit 6,3 Tagen ( $\pm 1,3$  Tage) zu endoskopischen Eingriffen mit 3,8 Tagen ( $\pm 0,9$  Tage)<sup>83</sup>. Zu beachten ist jedoch bei dieser Analyse, dass hauptsächlich US amerikanische Studien betrachtet wurden. Aufgrund des dort verankerten Gesundheitssystems verbleiben Patienten generell kürzer im Krankenhaus als vergleichbare Patientenkollektive im europäischen Raum<sup>196</sup>. Diese sich entwickelnde kürzere Liegedauer führt aufgrund der raschen Alltagsintegration auch zu einer schnelleren Genesung der Patienten. Dies ist nicht nur aus Sicht der Patienten vorteilhaft, sondern zieht auch einen gesamtwirtschaftlichen Nutzen mit sich<sup>196</sup>. So beschreibt Thomas et al. (2014) aus Houston, Texas, USA, ein Kurzzeit-Krankenhausaufenthalt Protokoll, das einen eintägigen Krankenhausaufenthalt vorsieht<sup>202</sup>.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Symptome: Ophthalmologisch bestanden insgesamt bei 67,6% präoperative Symptome wie eine bitemporale Hemianopsie. Eine postoperative Verbesserung dieses Defizits steigerte sich signifikant hin zur jüngsten Gruppe. Vergleichbare Tendenzen zeigen auch andere Studien: 1985 beschrieben Cohen et al. eine Verbesserung der Sehschärfe in 79% der Fälle<sup>43</sup>. 20 Jahre später veröffentlichten Gnanalingham et al. (2005) ihre operativen Ergebnisse mit einer progressiven Visusbesserung in 95% der Fälle<sup>87</sup>.

Zu dem endokrinologischen Formenkreis wird zum einen die postoperative Verbesserung einer hypophysären Insuffizienz und zum anderen eine postoperative Remission der endokrinologischen Funktionen bei hormonaktiven Adenomen gezählt<sup>18</sup>. Aufgrund der geringen Ausprägung endokrinologischer Dysfunktionen im Betrachtungskollektiv, lassen sich hier keine statistisch aussagekräftigen Angaben tätigen. Jedoch kann bei Zusammenschau der Anteile des postoperativen Outcomes eine Entwicklung der Verbesserung endokrinologischer Funktionen festgestellt werden. In einer vergleichenden Meta-Analyse von mikroskopischen und eigenen endoskopischen Eingriffen berichten Charalampaki et al. (2009) von einer geringeren Rate von Hypophysenvorderlappeninsuffizienzen bei eigenen Eingriffen von 7,5% und einer geringeren Rate von Hypophysenhinterlappeninsuffizienzen von 8% bei eigenen endoskopischen Eingriffen<sup>34</sup>.

### 4.3 Langzeitfollow-up

Neben dem kurzzeitigen Erfolg sellärer Eingriffe, ist die langfristige Heilung das zu erreichende Maximalziel. Wie sich diese in den Beobachtungsgruppen verändert hat, soll im Folgenden diskutiert und mit Literaturangaben verglichen werden. Eine Meta-Analyse von Roelfsema et al. (2012) zum Rezidivauftreten von Hypophysenadenomen nach chirurgischer Remission<sup>173</sup> dient zum Vergleich der erarbeiteten Ergebnisse.

Um generell valide Angaben bei Untersuchungen von Rezidivauftreten zu tätigen, wird eine möglichst lange Beobachtung jedes einzelnen Patienten benötigt. In der Meta-Analyse lag die durchschnittliche Dauer des Follow-ups in den untersuchten Studien zwischen 4,9 und 6,4 Jahren<sup>173</sup>. Hiervon unterscheidet sich die vorliegende Studie eklatant mit einer durchschnittlichen Follow-up Dauer in Gruppe A von 12,1 Jahren und Gruppe B von 10,1 Jahren. Durch diese langen Beobachtungszeiträume der beiden ältesten Gruppen mit jeweilig großer Fallzahl konnten neue Erkenntnisse erlangt werden. Der kurze Untersuchungszeitraum der jüngsten Gruppe ergibt sich aus der ausschließlichen Einbeziehung endoskopischer Eingriffe. Hierzu finden sich auch in der Literatur noch keine gesicherten Langzeit-Daten<sup>66,173,178,199</sup>. Somit lassen sich aufgrund der kurzen Follow-up Zeit der Gruppe C keine klaren Aussagen bezüglich des Langzeit-follow up treffen und nur Tendenzen darstellen. Darum liegt der Fokus der folgenden Ausführungen auf den beiden älteren Patientenkollektiven.

#### 4.3.1 Rezidive

Nach der allgemeingültigen Definition für Rezidivauftreten (s. 3.5.1)<sup>173</sup> ergaben sich in den Beobachtungsgruppen A und B je eine Ratio des Anteils der Patienten zu den Gesamtfollow-up Jahren von 0,0522 Patienten/Jahr und 0,0573 Patienten/Jahr. Diese Werte sind vergleichbar mit Ergebnissen der Meta-Analyse von Roelfsema et al., in der Ratios des interquartilen Abstands von etwa 0,007 Patienten/Jahr bis 0,085 Patienten/Jahr angegeben sind<sup>173</sup>. Deckungsgleich mit der Rezidivinzidenz der Meta-Analyse, konnte keine signifikante Verringerung der Rezidivrate im Zeitverlauf festgestellt werden. Jedoch zeigte sich bei Roelfsema et al. eine moderate Verringerung der Rezidivrate innerhalb von drei Dekaden, zwischen 1985 und 2010, mit  $p = 0,04$ <sup>173</sup>.

Ein weiterer Aspekt bei der Betrachtung von Rezidivauftreten ist auch der Zeitpunkt des erneuten Auftretens eines Rezidivs. Roelfsema et al. stellten einen Höchststand der Rezidivraten zwischen dem ersten und dem fünften Jahr nach initialer Operation fest, wobei sich bei Patienten mit STH-sezernierenden Adenomen und hormoninaktiven Adenomen

zusätzlich ein signifikantes Rezidivaufkommen zwischen den postoperativen Jahren 5 und 10 fand<sup>173</sup>. Mit der vorliegenden Studie lassen sich diese Daten nicht bestätigen. Es ergaben sich Mittelwerte zur Dauer des Auftretens von Rezidiven in Gruppe A von 9,3 Jahren ( $\pm 8,3$  Jahre), in Gruppe B von 10,5 Jahren ( $\pm 7,3$  Jahre) und in Gruppe C von 2,0 Jahren ( $\pm 0$  Jahre).

Die differenzierte zeitliche Betrachtung des Rezidivaufkommens in der vorliegenden Studie zeigt in dem Beobachtungskollektiv zum einen eine Bestätigung der Ergebnisse von Roelfsema et al. mit Höchstwerten im zweiten postoperativen Jahr<sup>173</sup>, weiterhin zeigt sich jedoch auch eine erneute Steigerung des Rezidivaufkommens ab dem neunten postoperativen Jahr. Ab diesem Zeitpunkt bis zu 30 Jahre nach der initialen Adenomenoperation traten 40% des Gesamtrezidivaufkommens in den beobachteten Patientenkollektiven auf (siehe Abbildung 11). Diese Ergebnisse konnten in der Meta-Analyse von Roelfsema et al. aufgrund des kürzeren Beobachtungszeitraumes nicht detektiert werden und zeigen die Notwendigkeit eines bestenfalls lebenslangen Follow-ups bei Patienten. Überdenkenswert sind daher momentane Empfehlungen Patienten für nur mindestens drei Jahre nach Remission, bzw. neun Jahre nach Operation zu beobachten<sup>30,78,148,158</sup>.

Diesen Beobachtungen schließen sich auch Fragen nach Gründen für ein erneutes Adenomwachstum oder gegebenenfalls bestehende Prädispositionen für Rezidive im Ausblick an. In der Studie von Roelfsema et al. wurde die Beziehung zwischen dem Rezidivaufkommen und Alter, Geschlecht, Tumorgröße und Invasion überprüft, jedoch wurde hier kein Zusammenhang gefunden. Blutwerte wie das postoperative basale Hormonlevel zeigen bei Erhöhung Tumorresiduen hormonaktiver Adenome an. Prädiktive Werte für ein Rezidivaufkommen sind bislang nicht bekannt<sup>44,173</sup>.

#### **4.3.2 Progressionsfreies Überleben**

Primär festzustellen ist, dass die Daten der vorliegenden Studie mit aktuellen Daten kongruent sind<sup>61</sup>. In der Kaplan-Meyer Analyse zeigte sich ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben für Gruppe B im Vergleich zu Gruppe A (Abbildung 12). Jedoch wäre eine umgekehrte geschätzte Überlebenszeit aufgrund besserer Operationstechniken und einer generell steigenden Lebenserwartung zu erwarten. Diese Differenz von 4,12 Jahren klärt sich jedoch bei Betrachtung des durchschnittlichen Operationsalters; Dieses lag in Gruppe A bei 46,38 Jahren und in Gruppe B bei 53,74 Jahren. Mit der durchschnittlichen Altersdifferenz zum Operationszeitpunkt von 7,36 Jahren, kehrt sich der Trend der geschätzten Überlebenszeit zu einer Steigerung des Alters von 3,24 Jahren um. Dies bestätigt sowohl den berechneten moderat signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen

den Gruppen, als auch die Erkenntnisse aus dem vorherigen Abschnitt mit einer mäßig signifikanten Verringerung des Rezidivaufkommens im zeitlichen Verlauf in der Meta-Analyse von Roelfsema et al.<sup>173</sup>.

Letztendlich bleibt festzuhalten, dass sich die langfristigen Erfolge der operativen Therapie sellärer Prozesse im zeitlichen Verlauf signifikant verbessert haben.

#### **4.4 Limitationen der Arbeit**

Die vorliegende Studie ist retrospektiv angelegt, was allerdings bei dieser Fragestellung auch nicht anders methodisch möglich ist. Zum einen stellt der Recall Bias eine Fehlerquelle dar: die gesamte Arbeit basiert auf zum Teil sehr alten Unterlagen. Zum anderen besteht ein Selektionsbias aufgrund des unizentrischen Studiendesigns.

Zusätzlich ergaben sich Schwierigkeiten bei der histologischen Reklassifikation älterer Tumore in das aktuelle Einteilungssystem, sowie Einschränkungen der Beurteilung operativer Radikalität durch fehlende Bildgebungen. Dennoch gibt es unserer Meinung nach kein besseres wissenschaftliches Vorgehen alle Patienten über einen Zeitraum von mehr als 40 Jahren zu vergleichen. Trotz der einschränkenden Möglichkeiten konnten Dank der großen Patientenzahlen in vergleichbar großen Gruppen valide statistische Aussagen getroffen werden.

#### **4.5 Ausblick**

Zunächst bestätigt die vorliegende Studie den Vorteil endoskopischer Eingriffe gegenüber den traditionellen Zugangswegen im kurzzeitigen Outcome und zeigt Trends eines ähnlichen Nutzeffekts bei langfristigerer Beobachtung. Hier ist jedoch eine deutlich längere Beobachtung endoskopisch operierter Patienten über mindestens 10 Jahre postoperativ erforderlich um Differenzen sicher auszumachen<sup>173</sup>.

Zukunftsweisend für die Weiterentwicklung der Therapie sellärer Prozesse ist die Berücksichtigung biomolekularer Aspekte, welche zum Beispiel als wegweisende Marker für das Vorhandensein von Residualtumoren gesehen werden können<sup>44,173</sup>. Dieser Bereich sollte in prospektiven Studien mit Langzeitfollow-ups untersucht werden. Außerdem könnten Biomarker Hinweise über Patienten geben, die einer Risikogruppe mit erhöhter Rezidivneigung angehören. Mit einer besseren Einordnung der Patienten in risikostratifizierte

Kollektive könnte eine bessere, individualisiertere Behandlung und Langzeitbeobachtung der Patienten erfolgen<sup>180</sup>.

Zudem sollte die Hypothese, dass eine große Zahl von Rezidiven auch nach mehr als 10 Jahren postoperativ auftreten (s. 4.3.2) mit einer möglichst validen Studie verifiziert werden. Beste Ergebnisse würde eine prospektive, multizentrische, randomisierte Studie liefern, die jedoch bis zu ihrer Auswertung eine Jahrzehnte dauernde Arbeit in Anspruch nehmen würde. Die Bestätigung dieser These und der hier vorgelegten bisherigen Daten würde zwangsläufig zum Umdenken in Bezug auf postoperative Nachsorge- und Kontrollschemas führen.

#### **4.6 Schlussfolgerungen**

Die erste in dieser Studie zu klärende Frage war, ob die Weiterentwicklungen der sellären Chirurgie einen Einfluss auf perioperative Komplikationen und auf den frühen postoperativen Verlauf haben. Die Ergebnisse der hier vorgelegten Analyse zeigen einen klaren Vorzug der Weiterentwicklungen mit sich verringernden Komplikationsraten und sich verbesserndem Outcome.

Die zweite Fragestellung zielt auf den Einfluss der Entwicklungen der sellären Chirurgie auf das langfristige Outcome. Hier zeigt sich eine Verringerung des Rezidivaufkommens mit der Fortentwicklung chirurgischer Interventionsmaßnahmen im Verlauf der letzten 40 Jahre. Entgegen geläufiger Literaturangaben zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von Rezidiven auch 10 Jahre nach initialer Operation. Darum sollten die allgemeingültigen Beobachtungszeiträume der Patienten verlängert werden. Zusätzlich sollte eine langfristig angelegte valide Studie diese These verifizieren und zudem den langfristigen Vorteil der Endoskopie eruieren.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Abs R, Verhelst J, Master D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, Mahler C, Beckers A (1998) Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol nd Metab* 83:374-378
2. Aflorei ED, Korobonits M (2014) Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 117(3):379-394
3. Alfieri A (1999) Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sellar region: technical evolution of the methodology and refinement of a dedicated instrumentation. *J Neurosurg Sci* 43:85-92
4. Alwani RA, de Herder WW, van Aken MO, van den Berge JH, Delwel EJ, Dallenga AH, De Jong FH, Lamberts SW, van der Lely AJ, Feelders RA (2010) Biochemical predictors of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease. *Neuroendocrinol* 91:169-178
5. Amar AP, Couldwell WT, Chen JC, Weiss MH (2002) Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 97:307-314
6. Ammirati M, Wei L, Ciric I (2013) Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systemic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(8):843-849
7. Arafah BM, Kailani S, Nekl KE, Gold RS, Selman WR (1994) Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Clin Endocr Metab* 79:348-354
8. Arafah BM, Nasrallah MP (2001) Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer* 8(4):287-305
9. Arita K, Kurisu K, Tomainaga A, et al (1998) Trans-sellar color Doppler ultrasonography during transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 42:81-86
10. Artico M, Pastore FS, Fraioli B, et al (1998) The contribution of Davide Giordano (1864-1954) to pituitary surgery: the transglabellar-nasal approach. *Neurosurgery* 42:909-912
11. Asa SL, Ezzat S (2009) The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu Re Pathol* 4:97-126
12. Bakay L (1950) The results of 300 pituitary adenoma operations (Prof. Herbert Olivecrona's series). *J Neurosurg* 7(3):240-255
13. Barbeta L, Dall'Asta C, Tomei G, Locatelli M, Giovanelli M, Ambrosi B (2001) Assessment of cure and recurrence after pituitary surgery for Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 143:477-481
14. Barkan AL, Lloyd RV, Chandler WF, Hatfield MK, Gebarski SS, Kelch RP, Beitins IZ (1988) Preoperative treatment of acromegaly with long acting somatostatin analog SMS 201-995: shrinkage of invasive pituitary macroadenomas and improved surgical remission rate. *J of Clin Endocrinol and Metab* 67:1040-1048
15. Barkhoudarian G, Zada G, Laws ER (2014) Endoscopic endonasal surgery for nonadenomatous sellar/parasellar lesions. *World Neurosurg* 82:138-146
16. Beckers A, Daly AF (2007) The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 157(4):371-382
17. Berekoven L, Eckert W, Elenrieder P (1999) Marktforschung: Methodische Grundlagen und praktische Anwendung. 8. Aufl. Gabler, Wiesbaden
18. Berker M, Hazer DB, Yücel T, Gürlek A, Cila A, Aldur M, Önerci M (2012) Complications of endoscopic surgery of the pituitary adenomas: analysis of 570 patients and review of the literature. *Pituitary* 15:288-300
19. Besser M (1993) Criteria for medical as opposed to surgical treatment of prolactinomas. *Acta Endocrinol* 129:27-30
20. Bjerre P (1990) The empty sella. A reappraisal of etiology and pathogenesis. *Acta Neurol Scand* 84(2):5-24
21. Black PMcL, Zervas NT, Candia GL (1987) Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 20:920-924
22. Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M (1995) Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3114-3120
23. Buchfelder M, Schlaffer S (2009) Surgical treatment of pituitary tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23(5):677-692

24. Bushe KA, Halves E (1978) Modifizierte Technik bei transnasaler Operation der Hypophysengeschwülste. *Acta Neurochir* 41:163-175
25. Cappabianca P, Alfieri A, Thermes S, et al (1999) Instruments for endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 45:392-396
26. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, Diviviis E (2002) Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 97:293-298
27. Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F, De Divitiis O, Messina A, De Divitiis E (2008) Extended endoscopic endonasal approach to the midline skull base: the evolving role of transsphenoidal surgery. In: Schramm J, Akalan N, Benes V, Di Rocco C, Antunes JL, Pickard JD, Rappaport ZH, Sindou M (eds) *Advances and technical standards in neurosurgery*. Springer, Wien, pp 151-199
28. Caron P, Arlot S, Bauters C, Chanson P, Kuhn JM, Pugeat M, Marechaud R, Teutsch C, Vidal E, Sassano P (2001) Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-Lar) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2849-2853
29. Carrau RL, Jho HD, Ko Y (1996) Transnasal-transsphenoidal endoscopic surgery of the pituitary gland. *Laryngoscope* 106:914-918
30. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Syanlon M, Sobrinho LG, Wass JAH, Giustina A (2006) Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin endocrin* 65(2):265-273
31. Casler JD, Doolittle AM, Mair EA (2005) Endoscopic surgery of the anterior skull base. *Laryngoscope* 115:16-24
32. Caton R, Paul FT (1893) Notes of a case of acromegaly treated by operation. *BMJ* 2:1421-1423
33. Chanson PH, Weintraub BD, Harris AG (1993) Octreotide therapy for thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. A follow-up of 52 patients. *Ann Intern Med* 119:236-240
34. Charalampaki P, Ayyad A, Kockro RA, Perneczky A (2009) Surgical complications after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *J Clin Neurosc* 16(6)
35. Charpentier G, de Plunkett T, Jedynak P, Peillon F, Le Gentil P, Racadot J, Visot A, Derome P (1985) Surgical treatment of prolactinomas. Short- and long-term results, prognostic factors. *Horm Res* 22:222-227
36. Chee GH, Mathias DB, James RA, Kendall-Taylor P (2001) Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)* 54:617-626
37. Chen JC, Amar AP, Choi S, Singer P, Couldwell WT, Weiss MH (2003) Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test. *J Neurosurg* 98:967-973
38. Chen Y, Wang CD, Su ZP, Chen YX, Cai L, Zhuge QC, Wu ZB (2012) Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinol* 96(4):333-342
39. Chi F, Wang Y, Lin Y, Ge J, Qiu Y, Guo L (2013) A learning curve of endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. *J Craniofac Surg* 24(2):2064-2067
40. Chiari O (1912) Über eine Modifikation der Schlofferschen Operation von Tumoren der Hypophyse. *Wien Klein Wchnschr* 25:5-6
41. Ciric IS, Ragin A, Baumgartner C, et al (1997) Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 40:225-237
42. Clarici G (1987) Dringliche Hypophysenchirurgie. *Acta Chir Austr* 19(5):615-625
43. Cohen AR, Cooper PR, Kupersmith MJ, Flamm ES, Ransohoff J (1985) Visual recovery after transsphenoidal removal of pituitary adenomas. *Neurosurg* 17(3):446-452
44. Coli A, Asa SL, Fadda G, Scannone D, Chiloiro S, De Marinis L, Lauretti L, O Ranalletti F, Lauriola L (2016) Minichromosome maintenance protein 7 as prognostic marker of tumor aggressiveness in pituitary adenoma patients. *Europ J Endocrin* 174(3):307-314
45. Collins WF (1974) Hypophysectomy: historical and personal perspective. *Clin Neurosurg* 21:68-78
46. Comi RJ, Maton PN, Go VL, Gorden P (1989) Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and

- gastrointestinal tract and non-neoplastic disease of the gut. *Ann Intern Medicine* 110:35-50
47. Conrad J, Ayyad A, Wüster C, Omran W, Weber MM, Konerding M A, Müller-Forell W, Giese A, Oertel, J (2016) Binostril versus mononostril approaches in endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: clinical evaluation and cadaver study. *Journal of neurosurgery* 125(2):334-345
  48. Conrad J, Philipps M, Oertel J (2011) High-definition imaging in endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *Am J Rhin Allerg* 25(1):e13-e17
  49. Cope VZ (1916) The pituitary fossa, and the methods of surgical approach thereto. *BR J Surg* 4:107-144
  50. Couldwell WT (2004) Transsphenoidal and transcranial surgery for pituitary adenomas. *J Neurooncol* 69(1-3):237-256
  51. Couldwell WT, Simard MF, Weiss MH (1995) Surgical management of growth hormone-secreting pituitary adenomas. In: Schmidek HH, Sweet WH (eds) *Operative neurosurgical techniques: Indications, methods, and results* ed 3. WB Saunders, Philadelphia, pp 305-313
  52. Couldwell WT, Simard MF, Weiss MH, et al (1999) Pituitary and adrenal. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (eds) *Principles of surgery*, ed 7. McGraw-Hill, New York, pp 1613-1659
  53. Couldwell WT, Weiss MH (1991) Strategies for the management of nonsecreting pituitary adenomas. In: Cooper PR (ed) *Contemporary diagnosis and management of pituitary adenomas*. IL: AANS, Park Ridge, pp 29-35
  54. Couldwell WT, Weiss MH (1998) The transnasal transsphenoidal approach. In: Apruzzo MLJ (ed) *Surger of the third ventricle*, ed 2. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 553-574
  55. Cozzi R, Dallabonzana D, Attanasio R, Oppizzi G (1999) A comparison between octreotide-LAR and Lanreotide-SR in the chronic treatment of acromegaly. *Europ J of Endocrinol* 141:267-271
  56. Crotty TB, Scheithauer BW, Young WF Jr et al (1997) Papillary craniopharyngeoma: a clinicopathological study of 48 cases. *J Neurosurg* 83:206-214
  57. Cushing H (1909) Partial hypophysectomy for acromegaly. With remarks on the function of the hypophysis. *Ann Surg* 50:1002-1017
  58. Cushing H (1912) The pituitary body and its disorders: Clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri. JB Lippincott, Philadelphia, pp 296-305
  59. Cushing H (1914) The Weir Mitchell lecture. Surgical experiences with pituitary disorders. *JAMA* 63:1515-1525
  60. D'Haens J, Rompaey KV, Stadnik T, Haentjens P, Poppe K, Velkeniers B (2009) Pituitary Fully endoscopic transsphenoidal surgery for functioning pituitary adenomas. A retrospective comparison with traditional transsphenoidal microsurgery in the same institution. *Surg Neurol* 72:336–340
  61. Dallapiazza RF, Grober Y, Starke RM, Laws Jr ER, Jane Jr JA (2015) Long-term results of endonasal endoscopic transsphenoidal resection of nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Neurosurg* 76(1):42-53
  62. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A (2006) High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metabol* 91(12):4769-4775
  63. Dandy WE (1918) A new hypophysis operation. *Bull Johns Hopkins Hosp* 29:154
  64. Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K, Gentili F (2008) Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with precious microsurgical series. *Neurosurg* 62(5):1006-1017
  65. de Lara D, Ditzel Filho LF, Prevedello DM, Otto BA, Carrau RL (2012) Application of image guidance in pituitary surgery. *Surgic Neurol Int* 3(Suppl 2):S73
  66. Dorward NL (2010) Endocrine outcomes in endoscopic pituitary surgery: a literaturereview. *Acta Neurochir (Wien)* 152:1275-1279
  67. Dott NM, Bailey P (1925) A consideration of the hypophyseal adenomata. *Br J Surg* 13:314-366
  68. Elias WJ, Chaddock JB, Alden TD, et al (1999) Frameless stereotaxy for transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 45:271-277
  69. Elkington SG (1968) Pituitary adenoma. Preoperative symptomatology in a series of 260 patients. *Brit J Ophthalmol* 52(4):322
  70. European Comission, Enterprise and Industry Directorate-General, Consumer goods, Pharmaceuticals (2009) A guideline on summary of product characteristics (SmPC). Rev.2

71. Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, Jaffe RB (1996) Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: long term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1711-1719
72. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA (2010) Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin endocrinol* 72(3):377-382
73. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, Lampropulos JF, Natividad I, Perestelo-Perez L, Ponce de Leon-Lovaton PG, Erwin PJ, Carey J, Montori VM (2011) Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metabol* 96(4):905-912
74. Flitsch J, Knappe UJ, Ludecke DK (2003) The use of postoperative ACTH levels as a marker for successful transsphenoidal microsurgery in Cushing's disease. *Zentralbl Neurochir* 64:6-11
75. Frank G, Pasquini E, Farneti G, Mazzatenta D, Sciarretta V, Grasso V, Fustini MF (2006) The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery. *Neuroendocrinology* 83:240-248
76. Frazier CH (1913) An approach to the hypophysis through the anterior cranial fossa. *Ann Surg* 57:145-150
77. Frazier CH (1919) Choice of method in operations upon the pituitary body. *Surg Gynecol Obstet* 29:9-16
78. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML (2011) Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 96(4):894-904
79. Freda PU, Wardlaw SL (1999) Clinical review 110: diagnosis and treatment of pituitary tumors. *J Clin Endocr Metab* 84:3859-3866
80. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD (1998) Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg* 89:353-358
81. Gandhi CD, Post KD (2001) Historical movements in transsphenoidal surgery. *Neurosurg focus* 11(4):1-4
82. Ganz JC (1995) Gamma knife treatment of pituitary adenomas. *Stereotactic Func Neurosurg* 64:3-10
83. Gao Y, Zhong C, Wang Y, u S, Guo Y, Dai C, Zheng Y, Wang Y, Luo Q, Jiang J (2014) Endoscopic versus microscopic transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 12(1):1
84. Garibi J, Pomposo I, Villar G, Gaztambide S (2002) Giant pituitary adenomas: clinical characteristics and surgical results. *Brit J Neurosurg* 16(2):133-139
85. Giordano F (1911) *Compendio di chirurgia operativa italiana*, ed 2. UTET, Torino, Italy
86. Giustina A, Bronstein MD, Casanueva FF, Chanson P, Ghigo E, Ho KK, Klibanski A, Lamberts S, Trainer P, Melmed S (2011) Current management practice for acromegaly: an international survey. *Pituitary* 14:125-133
87. Gnanalingham KK, Bhattacharjee S, Pennington R, Ng J, Mendoza N (2005) The time course of visual field recovery following transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome. *J Neurol, Neurosurg and Psych* 76(3):415-419
88. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J (2013) Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary* 16(4):545-553
89. Gsponer J, DeTribolet N, Janzer R, Uske A, Mirimanoff RO, Peymond MJ, Rey F, Temler E, Gaillard RC, Gomez F (1999) Diagnosis, treatment and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine* 78:236-269
90. Guilhaume B, Bertagna X, Thomsen M, Bricaire C, Vila-Porcile E, Olivier L, Racadot J, Derome P, Laudat MH, Girard F (1988) Transsphenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's disease: results in 64 patients and long term follow-up studies. *J Clin Endocrinol Metab* 66:1056-1064
91. Guiot G (1973) Transsphenoidal approach in surgical treatment of pituitary adenomas: general principles and indications in non-functioning adenomas. In: Kohler PO, Ross GT (eds) *Diagnosis and treatment of pituitary tumors*. American Elsevier, New York, pp 159-178
92. Guiot G (1978) Considerations on the surgical treatment of pituitary adenomas. In: Fahlbusch R, Werder KV (eds) *Treatment of pituitary adenomas*. 1st european workshop. Thieme, Stuttgart, pp 159-178

93. Guiot G, Thibaut B (1959) L'extirpation des adénomes hypophysaires par voie trans-sphenoidale. *Neurochirurgia* 1:133-150
94. Hamlin H (1962) The case for transsphenoidal approach to hypophyseal tumors. *J Neurosurg* 19:1000-1003
95. Hamlin H (1981) Oskar Hirsch. *Surg Neurol* 16:391-393
96. Hardy J (1967) Surgery of the pituitary gland, using the trans-sphenoidal approach. Comparative study of 2 technical methods. *Union Med Canada* 96:702-712
97. Hardy J (1969) Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 16:185-217
98. Hardy J (1971) Transsphenoidal hypophysectomy. *J Neurosurg* 34:582-594
99. Hardy J (1979) Neurosurgeon of the year: Gerard Guiot. *Surg Neurol* 11:1-2
100. Hardy J, Wigser SM (1965) Trans-sphenoidal surgery of pituitary fossa tumors with televised radiofluoroscopic control. *J. Neurosurg* 23:612-619
101. Henderson WR (1939) The pituitary adenomata. A follow-up study of the surgical results in 338 cases (Dr. Harvey Cushing's series). *Br J Surg* 26:811-921
102. Hendrix P, Griessenauer CJ, Hans E, Simgen A, Oertel J, Karbach J (2017) Cognitive function surrounding resection of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extension: A prospective matched-control study. *Journal of Clinical Neuroscience*.
103. Heuer GJ (1931) The surgical approach and the treatment of tumors and other lesions about the optic chiasm. *Surg Gynecol Obstet* 53:489-518
104. Higgins TS, Courtemanche C, Karakla D, Strasnick B, Ran V, Koen JL, Han JK (2008) Analysis of transnasal endoscopic versus transseptal microscopic approach for excision of pituitary tumors. *Am J Rhinol* 22(6):649-652
105. Hirsch O (1910) Endonasal method of removal of hypophyseal tumors. With a report of two successful cases. *JAMA* 55:772-774
106. Hirsch O (1952) Symptoms and treatment of pituitary tumors. *Arch Otolaryngol* 55:268-306
107. Hirsch O (1959) Life-long cures and improvements after transsphenoidal operation of pituitary tumors. (Thirty-three patients, followed-up for 20-37 years). *Acta Ophthal Suppl* 56:1-60
108. Horsley V (1906) On the technique of operations on the central nervous system. *BMJ* 2:411-423
109. Horwitz NH (1999) Library: historical perspective: Norman M. Dott (1897-1973). *Neurosurgery* 45:944-948
110. Hout WM, Arafah BM, Salazar R, Selman W (1988) Evaluation of the hypothalamic pituitary adrenal axis immediately after pituitary adenectomy: is perioperative steroid therapy necessary? *J Clin Endocr Metab* 66:1208-1212
111. Höybye C, Grenbäck E, Throen M, Hulting AL, Lundblad L, von Holst H, Anggard A (2004) Transsphenoidal surgery in Cushing disease: 10 years of experience in 34 consecutive cases. *J Neurosurg* 100:634-638
112. Imaki T, Tsushima T, Hizuka N, Odagiri E, Murata , Suda T, Takano K (2001) Postoperative plasma cortisol levels predict long-term outcome in patients with Cushing's disease and determine which patients should be treated with pituitary irradiation after surgery. *Endocr J* 48:53-62
113. Invitti C, Pecori GF, De Martin M, Cavagnini F (1999) Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 84:440-448
114. Jahangiri A, Wagner J, Han SW, Zygorakis CC, Han SJ, Tran MT, Miller LM, Tom MW, Kunwar S, Blevins LS Jr, Aghi MK (2014) Morbidity of repeat transsphenoidal surgery assessed in more than 1000 operations. *J Neurosurg* 121:67-74
115. Jho HD (2001) Endoscopic transsphenoidal surgery. *J Neurooncol* 54(2):187-195
116. Jho HD, Carrau RL (1997) Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients. *J Neurosurg* 87:44-51
117. Jho HD, Carrau RL, Ko Y, et al (1997) Endoscopic pituitary surgery: an early experience. *Surg Neurol* 47:213-223
118. Kabil MS, Eby JB, Shahinian HK (2005) Fully endoscopic endonasal vs. transseptal transsphenoidal pituitary surgery. *Minim Invasive Neurosurg* 48:348-354
119. Kanter AS, Sansur CA, Jane JA Jr, Laws ER (2006) Pituitary surgery - a modern approach. In: Sheehan JP, Laws ER (eds) *Frontiers of hormone research*. Springer, New York, pp 127-157

120. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA (2006) Craniopharyngiomas. *Endocr Rev* 27(4):371-397
121. Karnaze MG, Sartor K, Winthrop JO, Gado MH, Hodges FJ (1986) Suprasellar lesions: evaluation with MR imaging. *Radiology* 161:77
122. Kassam A, Snyderman CH, Carrau RL, Gardner P, Mintz A (2005) Endoneurosurgical hemostasis techniques: lessons learned from 400 cases. *Neurosurg focus* 19(1):1-6
123. Kennedy DW, Cohn ES, Papel ID, Holliday MJ (1984) Transsphenoidal approach to the sella: the Johns Hopkins experience. *Laryngoscope* 94:1066-1074
124. Krause F (1905) *Hirnchirurgie*. *Dtsch Klein* 8:953-1024
125. Kreuzer J, Buslei R, Wallaschofski H, Hofmann B, Nimsky C, Fahlbusch R, Buchfelder M (2008) Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *Eur J Endocrinol* 158:11-18
126. Kristof RA, Schramm J, Redel L, Neuloh G, Wichers M, Klingmuller D (2002) Endocrinological outcome following first time transsphenoidal surgery for GH-, ACTH-, and PRL-secreting pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 144:555-561
127. Laws ER Jr (1980) Transsphenoidal microsurgery in the management of craniopharyngeoma. *J Neurosurg* 52:661-666
128. Laws ER Jr (1987) Pituitary surgery. *Endocrin Metab Clin* 16:647-665
129. Laws ER Jr (1996) Comment on Rodziewicz GS, Kelley RT, Kellman RM, et al: Transnasal endoscopic surgery of the pituitary gland: technical note. *Neurosurgery* 39:189-193
130. Laws ER Jr (1997) Comment on Jho HD, Carrau RL, Ko Y, et al: Endoscopic pituitary surgery: an early experience. *Surg Neurol* 47:213-223
131. Laws ER Jr, Kern EB (1976) Complications of trans-sphenoidal surgery. *Clin Neurosurg* 23:401-416
132. Laws ER Jr, Piepgras DG, Randall RV, et al (1979) Neurosurgical management of acromegaly. Results in 82 patients treated between 1972 and 1977. *J Neurosurg* 50:454-461
133. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J, Quinton R, Lolli F, Hassan S, Chahal HS, Igreja SC, Jordan S, Rowe J, Stolbrink M, Christian HC, Wray J, Bishop-Bailey D, Berney DM, Wass JA, Popovic V, Ribeiro-Oliveira A Jr, Gadelha MR, Monson JP, Akker SA, Davis JR, Clayton RN, Yoshimoto K, Iwata T, Matsuno A, Eguchi K, Musat M, Flanagan D, Peters G, Bolger GB, Chapple JP, Frohman LA, Grossman AB, Korbonits M (2008) The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 93(6):2390-2401
134. Lindsay JR, Oldfield EH, Stratakis CA, Nieman LK (2011) The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2057-2064
135. Linsler S, Antes S, Senger S, Oertel J (2016) The use of intraoperative computed tomography navigation in pituitary surgery promises a better intraoperative orientation in special cases. *Journal of Neurosciences in Rural Practice* 7(4):598
136. Linsler S, Gaab MR, Oertel J (2013) Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to sellar lesions: a detailed account of our monostril technique. *J Neurol Surg. Part B. Skull base* 74(3):146
137. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws ER Jr, Couldwell WT (2001) The history and evolution of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 95:1083-1096
138. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M (2002) Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3180-3186
139. Ludecke DK, Abe T (2006) Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: a personal view after more than 1.000 operations. *Neuroendocrinology* 83:230-239
140. Lüdecke DK, Niedworok G (1985) results of microsurgery in Cushing's disease and effect on hypertension. *Cardiology* 72(1):91-94
141. Marie P (1886) Sur deux cas d'acromégaly: hypertrophie singulière non congénitale, des extrémités supérieures, inférieures, et cephalique. *Rev Med* 6:297-333
142. Massoud F, Serri O, Hardy J, Somma M, Beauregard H (1996) Transsphenoidal adenectomy for microprolactinomas: 10 to 20 years of follow-up. *Surg Neurol* 45:341-346
143. McCutcheon IE (2013) Pituitary adenomas: surgery and radiotherapy in the age of molecular diagnostics and pathology. *Curr Probl Cancer* 37:6-37
144. McDowell BD, Wallace RB, Carnahan RM, Chrischilles EA, Lynch CF, Schlechte JA (2011) Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. *Pituitary* 14(1):23-30

145. McGrath GA, Goncalves RJ, Udupa JK, Grossman RI, Pavlou SN, Molitch ME, Rivier J, Vale WW, Snyder PJ (1993) New technique for quantitation of pituitary adenoma size: use in evaluating treatment of gonadotroph adenomas with a gonadotropin-releasing hormone antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1363-1368
146. Mehta GU, Jane JA Jr. (2012) Pituitary tumors. *Curr Opin Neurol* 25(6):751-755
147. Melmed S (1990) Acromegaly. *N Eng J of Med* 322:966-977
148. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA, Endocrine Society (2011) Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:273-288
149. Minet WW, Sommer DD, Yousuf K, Midia M, Farrokhyar F, Reddy K (2008) Retrospective comparison of an endoscopic assisted versus a purely endoscopic approach to sellar tumour resection. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 37(6):759-767
150. Molitch ME (1985) Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *New Eng J of Med* 312:1364-1370
151. Molitch ME, Thorner MO, Wilson CB (1997) Management of prolactinomas: overview and introduction. *J Clin Endocrinol and Metab* 82:996-1000
152. Moraes AB, Marques dos Santos Silva C, Vieira Neto L, Gadelha MR (2013) Giant prolactinomas: the therapeutic approach. *Clin Endocrinol* 79(4):447-456
153. Murad MH, Fernandez-Balsells MM, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, Lampropulos JF, Natividad I, Perestelo-Perez L, Ponce de Leon-Lovaton PG, Albuquerque FN, Carey J, Erwin PJ, Montori VM (2010) Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 73(6):777-791
154. Nasser SS, Kasperbauer JL, Strome SEE, McCaffrey TV, Atkinson JL, Meyer FB (2001) Endoscopic transnasal pituitary surgery: report on 180 cases. *Am J Rhinol* 15(4):281-287
155. Nelson PB, Goodman M, Maroon JC, Martinez AJ, Moossy J, Robinson AG (1983) Factors in predicting outcome from operation in patients with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Neurosurg* 13:634-641
156. Nomikos P, Buchfelder M, Fahbusch R (2005) The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 152:379-387
157. Oertel J, Gaab MR, Linsler S (2016) The endoscopic endonasal transsphenoidal approach to sellar lesions allows a high radicality: The benefit of angled optics. *Clin Neurol Neurosurg* 146:29-34
158. Oertel J, Gaab MR, Tschan CA, Linsler S (2015) Mononostril endoscopic transsphenoidal approach to sellar and peri-sellar lesions: Personal experience and literature review. *Brit J Neurosurg* 29(4)
159. Oertel J, Linsler S (2016) Perspective Statement: "Hyponatremia after pituitary surgery". *World Neurosurg* 90:648-650
160. Ontjes DA, Ney RL (1976) Pituitary tumors. *CA Cancer J Clin* 26(6):330-350
161. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L, Laws ER Jr (2008) Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 93:358-362
162. Paula Santos R, Zymberg ST, Filho JZA, Gregório LC, Weckx LLM (2007) Endoscopic transnasal approach to sellar tumors. *Rev Bras Otorrinolaringol* 73(4):463-475
163. Pereira AM, van Aken MO, van Dulken H, Schutte PJ, Biermasz NR, Smit JW, Roelfsema F, Romijn JA (2003) Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J Endocrinol Metab* 88:5858-5864
164. Petite CK, De Girolami U, Earle KM (1976) Craniopharyngiomas: a clinical and pathological review. *Cancer* 37:1944-1952
165. Pieters GF, Hermus AR, Meijer E, Smals AG, Kloppenborg PW (1989) Predictive factors for initial cure and relapse rate after pituitary surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 69:1122-1126
166. Plowman PN (1995) Radiotherapy for pituitary tumours. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 9:407-420
167. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T (2010) Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 95(9):4268-4275
168. Rabb CH, Couldwell WT, Weiss MH (1996) Pituitary tumors: anatomy and surgical approach. In: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL (eds) *The practice of neurosurgery*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 1121-1134
169. Rees DA, Hanna FW, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF (2002) Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56:541-551

170. Riens B, Erhart M, Mangiapane S (2012) Arztkontakte im Jahr 2007 - Hintergründe und Analysen. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, Berlin
171. Ring BA, Waddington M (1966) Primary arachnoid cysts of the sella turcica. *Am J Roentgenol Radium Ther Nuclear Med* 98:611-615
172. Rodman EF, Molitch ME, Post KD, Biller BJ, Reichlin S (1984) Long-term follow-up of transsphenoidal selective adenectomy for prolactinoma. *JAMA* 252:921-924
173. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM (2012) Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary* 15(1):71-83
174. Roelfsema F, Biermasz NR, Romijn JA, Pereira AM (2005) Treatment strategies for acromegaly. *Expert Opin Emerg Drugs* 10:875-890
175. Rogers A, Karavitaki N, Wass JA (2014) Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. *BMJ* 349:g5390
176. Rollin G, Ferreir NP, Czepielewski MA (2007) Prospective evaluation of transsphenoidal pituitary surgery in 108 patients with Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Metab* 51:1355-1361
177. Rosegay H (1981) Cushing's legacy to transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 54:448-454
178. Rotenberg B, Tam S, Ryu WH, Duggal N (2010) Microscopic versus endoscopic pituitary surgery: a systematic review. *Laryngoscope* 120:1292-1297
179. Rudnik A, Kos-Kudła B, Larysz D, Zawadzki T, Bazowski P (2007) Endoscopic transsphenoidal treatment of hormonally active pituitary adenomas. *Neuro Endocrinol Lett* 28(4):438-444
180. Saeger W, Honegger J, Theodoropoulou M, Knappe UJ, Schöfl C, Petersenn S, Buslei R (2016) Clinical impact of the current WHO classification of pituitary adenomas. *Endocrine pathol* 1-11
181. Salenave S, Gatta B, Pecheur S, San Galli F, Visot A, Lasjaunias P, Roger P, Berge J, Young J, Tabarin A, Chanson P (2004) Pituitary magnetic resonance imaging findings do not influence surgical outcome in adrenocorticotropin-secreting microadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3371-3376
182. Santoro A, Minniti G, Ruggeri A, Esposito V, Jaffrain-Rea ML, Delfini R (2007) Biochemical remission and recurrence rate of secreting pituitary adenomas after transsphenoidal adenectomy: long-term endocrinologic follow-up results. *Surg Neurol* 68:513-518
183. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Yapicier O, Young WF Jr, Meyer FB, Kuroki T, Riehle DL, Laws ER Jr (2006) Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery* 59(2):341-353
184. Schlechte JA, Sherman BM, Chapler FK, VanGilder J (1986) Long term follow-up of women with surgically treated prolactin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1296-1301
185. Schloffer H (1906) Zur Frage der Operationen an der Hypophyse. *Beitr Klein Chir* 50:767-817
186. Schloffer H (1907) Erfolgreiche Operation eines Hypophysentumors auf nasalem Wege. *Wien Klein Wchnschr* 20:621-624
187. Senior BA, Ebert CS, Bednarski KK, Bassim MK, Younes M, Sigounas D, Ewend MG (2008) Minimally invasive pituitary surgery. *Laryngoscope* 118(10):1842-1855
188. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M (1983) Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 309:280-283
189. Shen CC, Wang YC, Hua WS, Chang CS, Sun MH (2000) Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Chin Med J (Engl)* 63:301-310
190. Sherlock M, Woods C, Sheppard MC (2011) Medical therapy in acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 7:291-300
191. Shimon I, Melmed S (1998) Management of pituitary tumors (review). *Ann Int Med* 129:472-483
192. Shomali ME, Katznelson L (1999) Medical therapy for gonadotroph and thyrotroph tumors. *Endocrin Metab Clin North America* 28:223-240
193. Simal-Julian JA, Miranda-Lloret P, Pancucci G, Evangelista-Zamora R, Perez-Borreda P, Sanroman-Alvarez P, Camara-Gomez R, Botella-Asuncion C (2014) Microscopic versus endoscopic pituitary surgery. *Neurocirugia (Astur)* 25(4):170-178
194. Smith SJ, Eralil G, Woon K, Sama A, Dow G, Robertson I (2010) Light at the end of the tunnel: the learning curve associated with endoscopic transsphenoidal skull base surgery. *Skull Base* 20(2):69-74

195. Spencer WR, Das K, Nwagwu C, Wenke E, Schaeffer SD, Moscatello A, Couldwell WT (1999) Approaches to the sellar and parasellar region: anatomic comparison of the microscope vs. endoscope. *Laryngoscope* 109:791-794
196. Squires DA (2012) Explaining high health care spending in the United States: an international comparison of supply, utilization, prices, and quality. Issue brief (Commonwealth Fund) 10:1-14
197. Steinmeier R, Fahlbusch R, Ganslandt O, et al (1998) Intraoperative magnetic resonance imaging with the magnetom open scanner: concepts, neurosurgical indications, and procedures: a preliminary report. *Neurosurgery* 43:739-747
198. Stewart P, James A (1999) The future of somatostatin analogue therapy. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 13:409-418
199. Strychowsky J, Nayan S, Reddy K, Farrakhyar F, Sommer D (2011) Purely endoscopic transsphenoidal surgery versus traditional microsurgery for resection of pituitary adenomas: systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 40:175-185
200. Tagliaferri M, Berselli ME, Loli P (1986) Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 113:5-11
201. Thode N, Bergmann E, Kamtsiuris P, Kurth BM (2004) Schlussbericht: Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme des deutschen Gesundheitswesens und mögliche Steuerungsmechanismen. Robert-Koch Institut
202. Thomas JG, Gadgil N, Samson SL, Takashima M, Yoshor D (2014) Prospective trial of a short hospital stay protocol after endoscopic endonasal pituitary adenoma surgery. *World Neurosurg* 81:576-583
203. Trepel M (ed) (2008) *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. 4. Auflage, Urban & Fischer, München
204. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, Bonneville J-F, Assaker R, Auger C, Brue T, Cornelius A, Dufour H, Jouanneau E, Francois P, Galland F, Mouguel F, Chapuis F, Villeneuve L, Maurage C-A, Figarella-Branger D, Raverot G, Mitglieder von HYPOPRONOS (2013) A new prognostic clinopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol* 126:123-135
205. Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB (1999) Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results. *Neurosurg* 44:254-261
206. Voelker JL, Campbell RL, Muller J (1991) Clinical, radiographic, and pathological features of symptomatic Rathke's cleft cysts. *J Neurosurg* 74:535-544
207. Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME et al (1994) Craniopharyngeomas: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurgery* 35:1001-1011
208. Welbourn RB (1986) The evolution of transsphenoidal pituitary microsurgery. *Surgery* 100:1185-1190
209. White DR, Sonnenburg RE, Ewend MG, Senior BA (2004) Safety of minimally invasive pituitary surgery (MIPS) compared with a traditional approach. *Laryngoscope* 114:1945-1948
210. Wilson CB (1984) A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona lecture. *J Neurosurg* 61:814-833
211. Yaniv E, Rappaport ZH (1997) Endoscopic transseptal transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Neurosurgery* 40:944-946
212. Young WF, Scheithauer BW, Kovacs KT, Horvath E, Davis DH, Randall RV (1996) Gonadotroph adenoma of the pituitary gland: a clinicopathologic analysis of 100 cases. *Mayo Clin Proc* 71:649-656
213. Zervas NT (1980) Reflections on the surgery of the pituitary. *Clin Neurosurg* 27:124-132
214. Zhou T, Wei SB, Meng XH, Xu BN (2010) Pure endoscopic endonasal transsphenoidal approach for 375 pituitary adenomas. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 48(19):1443-1446

## 6 Anhang Patientenfallbeispiel

### OPERATIONSBERICHT

17. Februar 1972  
Prof. L/bu

Kopie an Pathologie



Beurteilung: Es handelt sich um ein Hypophysenadenom mit beträchtlicher suprasellärer Ausdehnung, das bereits seit dem 30. Lebensjahr der Patientin Menstruationsstörungen und seit zwei Jahren zunehmende Optikussymptome verursacht hat. In Anbetracht der günstigen Erfahrungen, die in der Klinik von Prof. Guiot mit dem transnasalen Zugang auch bei solchen nach suprasellär gewachsenen Hypophysenadenomen gemacht worden sind, soll auch bei dieser Patientin das Adenom transnasal entfernt werden. Dieser Zugang erscheint in diesem Fall auch deshalb vorteilhaft, weil bei der Patientin wegen eines thorakalen Gibbus die Atemfunktion beeinträchtigt ist. Da bei dem transnasalen Zugang in der Regel das Gehirn nicht tangiert wird, sind ungünstige Auswirkungen der Atembehinderung auf den postoperativen Verlauf bei diesem Zugang weniger zu befürchten.

O p e r a t i o n      14. 2. 1972  
in Intubationsnarkose  
Prof. Loew, Dr. Kremer  
Anästhesist: Prof. Racenberg

Zunächst wird aus dem rechten Oberschenkel, von einer kleinen Inzision an der Vorderseite aus, ein pflaumengroßes Muskelstück entnommen. Verschluss dieser Wunde durch Naht von Faszie, Subkutangewebe und Haut.

Infiltration der Schleimhaut des Nasenseptums sowie der Mundschleimhaut unter der Oberlippe im Bereich der Umschlagsfalte zum Alveolarfortsatz mit 1%iger Xylocain-Suprarenin-Lösung. Inzision der Schleimhaut in der Umschlagsfalte unter der Oberlippe oberhalb der beiden medialen Schneidezähne beiderseits. Von hier ausgehend wird der Naseneingang submukös präpariert. Der Knochenvorsprung im unteren und medialen Bereich des Naseneingangs wird mit der Stanze abgetragen; dann wird submukös das Nasenseptum freipräpariert und reseziert. Einsetzen des Nasenspekulums. Eröffnung der Keilbeinhöhle. Dabei gelangt man an einer Stelle direkt in das Hypophysenadenom, das hier in die Keilbeinhöhle bereits durchgebrochen ist. Einfahren des Operationsmikroskops. Die weitere Operation wird unter dem Mikroskop durchgeführt. Das bräunliche, teilweise verflüssigte Adenom wird mit Sauger und Faßzange vorsichtig stückweise entfernt

bzw. weggesaugt. Ohne Schwierigkeiten und ohne wesentliche Blutung läßt sich das große Sellalumen leersaugen. Auch nach suprasellär zu läßt sich durch stumpfes vorsichtiges Ausschaben das Adenom ohne Schwierigkeiten beseitigen. Die Tumorkapsel erweist sich als relativ dünn. Sie reißt an einer Stelle im rückwärtigen Bereich oberhalb des Dorsum sellae, das allerdings nur noch angedeutet vorhanden ist, ein. Von der Sellarücklehne findet sich lediglich ein fingernagelgroßes Stück dünnen Knochens. Im übrigen ist die Sellarücklehne bindegewebig umgewandelt. Das Stück Knochen wird entfernt. In den rückwärtigen Teil der Sella ragt noch etwas weißes Hypophysengewebe hinein, bei dem es sich um den Hypophysenhinterlappen handeln dürfte. Dieses Stück hat eine Verbindung zum oberen Bereich der Tumorkapsel, bei dem es sich um den Hypophysenstiel handeln muß. Beide Strukturen können erhalten werden. Im übrigen ist die Geschwulstentfernung vollständig. Lediglich die Tumorkapsel wird belassen.

Durch den Riß in der Tumorkapsel kann man in die basale Zyste sehen. Man erkennt die Corpora mammilaria.

Das vorher entnommene Muskelstück wird in die Sella gelegt. Darüber kommt eine Schicht Gelatineschwamm. Dann werden Stücke aus dem vorher entnommenen Nasenseptum quer darüber gelegt, um ein <sup>Nas</sup>ausrutschen des Muskelstücks zur Nase hin zu verhindern. Versorgung einiger Schleimhautblutungen im Bereich der Siebbeinzellen durch Koagulation. Einbringen von Nebacetin-Puder in den Spalt zwischen den Schleimhäuten des Nasenseptums. Situationsnähte der Mundschleimhaut. Austamponieren der Nasengänge mit vaselin-gefetteten Jodoformstreifen.

Nach Beendigung der Operation und der Narkose zeigt sich überraschenderweise, daß die Pupillen der Patientin nicht auf Licht reagieren. Die linke ist weiter als die rechte. Außerdem wird die Patientin nicht richtig wach. Die Möglichkeit einer intrakraniellen Nachblutung ist deshalb gegeben. Eine sofortige Wundwiedereröffnung ist angezeigt.

#### Wundwiedereröffnung

Prof. Loew, Dr. Kremer  
Anästhesist: Prof. Racenberg

Eröffnung der Schleimhautnähte im Mund. Einsetzen des Nasenspekulums in den Schleimhautspalt des Nasenseptums. Der Sellaeingang läßt sich ohne Schwierigkeiten zugänglich machen. Einfahren des Operationsmikroskopes. Es werden dann zunächst die Stücke des Nasenseptums, die quer vor den Sellaeingang gelegt waren, entfernt. Dann wird das Gelatineschwämmchen und schließlich das Muskelstück aus der Sella entfernt. Dabei zeigt sich, daß das Muskelstück sich nach dorsal durch den Riß in der Tumorkapsel in die basale Zyste vor Mittel-

hirn und Pons verlagert hat. Nach dem Herausziehen des Muskelstücks entleert sich ein Schwall blutiger Liquor.

Zunächst wird sorgfältig der Bereich der basalen Zisterne inspiziert. Hier findet sich keinerlei Blutung. Auch intrasellär ist eine Blutung nicht festzustellen. Das klinische Syndrom ist also wahrscheinlich durch direkten Druck des Muskelstücks gegen das Mittelhirn zu erklären. Um eine Liquorfistel zu verhindern, wird das Muskelstück in den Sellaeingang gebracht, wobei sorgfältig darauf geachtet wird, daß es im Sellaeingang verkeilt ist und nicht ganz in die Sella hineinrutschen kann. Dann wird es erneut mit einem Stück Gelatineschwamm bedeckt. Das Nasenspekulum wird wieder entfernt und die Mundschleimhaut durch Situationsnähte vernäht. Aus-tamponieren der Nasengänge mit vaseline-gefetteter Jodoform-gaze.

c

**Pathologisches Institut der Universität des Saarlandes, Homburg-Saar**

Direktor: Prof. Dr. G. Dhom

den 16.2.72

Herrn/Frau Dr.: **Prof.Dr. Loew + Foerster A**

Patient: [REDACTED] Alter **49**

Material: **Hypophysenadenom** eingegangen **15.2.72**

vergl. E. Nr.: E. Nr. **2445**

**Pathologisch-histologische Begutachtung:**

**Kirschgroße Menge weicher, bröcklicher brauner Gewebstücke  
sowie mehrere bis pfennigstückgroße flache elastische Gewebstücke.**

histologisch bestätigt sich das schon klinisch festgestellte Hypophysenadenom. Der Tumor besteht aus kleineren oder grösseren soliden Nestern, zwischen denen ein sehr reich entwickeltes und weites Gefässnetz entwickelt ist. Häufig hat es in die kleinen Geschwulstteilchen geblutet. Die Adenomzellen bieten ein etwas unterschiedliches Bild. Das Cytoplasma ist deutlich abgrenzbar, teils ist es hell und granulafrei, teils findet sich eine zarte Granulierung, die nahezu farblos ist, ein kleinerer Teil der Zellen hat aber eine deutlich acidophile Granulierung. Nach diesem Befund handelt es sich also um ein Mischtyp-Adenom. Die Geschwulstzellkerne sind von unterschiedlicher Grösse, meist rundlich oder oval und oft mit einem deutlichen Nucleolus ausgestattet. Einzelne Teilchen des Tumors zeigen am Rand eine derbe Kapsel. Hypophysenrestgewebe ist uns nicht begegnet. Dagegen sieht man noch Knorpelgewebe und einen Schleimhautstreifen einer Nebenhöhle, wahrscheinlich von der Keilbeinhöhle.

Diagnose: Mischtyp-Adenom der Hypophase.

Hinweis. Der histologisch Befund steht offenbar in einem gewissen Gegensatz zu dem klinischen Bild, wonach der Tumor endokrin stumm war.

Prof. Dr. Dhom



23. Februar 1972  
2451

D. Fi./Da.

Herrn  
Prof. Dr. H.- H. Meyer  
Direktor der Universitäts-  
Nervenklinik

H i e r

Kopie: KB-Nr. 90/72

Herrn  
Dr. med. Krickler  
66 Saarbrücken

St. Johanner Straße 37

Sehr geehrter Herr Professor!

Retr.: 

Besug: Stationäre Behandlung vom 2. bis zum 17. 2. 1972.

Diagnose: Mischtypadenom der Hypophyse.

Vorgeschichte:

Seit dem 30. Lebensjahr bestand eine Amenorrhoe. Seit zwei Jahren kam es zu einer progredienten Verschlechterung des Sehvermögens. Eine vor drei Monaten stattgehabte augenärztliche Untersuchung gab Veranlassung, die Patientin in die Neurologische Klinik einzuweisen.

Befund:

Wir verweisen auf den ausführlichen Befundbericht der Universitäts-Nervenklinik vom 2. 2. 1972.

Behandlung:

Am 14. 2. 1972 wurde der intra- und suprasellär wachsenden Tumor über dem transnasalen Zugangswege exstirpiert. Nach Beendigung der Narkose zeigte sich, daß die Pupillen der Patientin nicht auf Licht reagierten. Die Patientin wurde nicht wach. So wurde das Operationsgebiet noch einmal eröffnet. Es fand sich im Freilegungsbereich, auch suprasellär, keine Nachblutung.

Verlauf:

Nach dem zweiten Eingriff wurde die Patientin nicht wach. Es kam zum Versagen der Zwischenhirnregulationen: Blutdruckabfall, Temperaturregulationsstörungen, Störung des Wasserhaushaltes und schließlich Atemlähmung. Unter diesem Bild verstarb die Patientin am dritten Tag nach der Operation.

Sektionsbefund:

Am nicht aufgeschnittenen Gehirn sah man oberflächlich eine Blutung in die Ponszisterne, die auch das Zwischenhirn mit einbezog.

Beurteilung:

Nach dem Sektionsbefund, einer Blutung in den Hypothalamus ist der klinische Verlauf mit dem Versagen der vegetativen Regulationen, welche schließlich zum Exitus letalis führte, erklärt. Weitere Einzelheiten lassen sich erst bei der vollständigen Hirnsektion nach Fixierung des Gehirnes berichten.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen



(Prof. Dr. H. Palleske)  
Oberarzt der Klinik



(D. Fischer)  
Assistent der Klinik

## 7 Publikationsverzeichnis

Vortrag: Prognosis of sellar lesions in the 1970s and today

Stefan Linsler, Friederike Quack, Karsten Schwerdtfeger, Joachim Oertel

66th Annual Meeting of the German Society of Neurosurgery (DGNC), Joint Meeting with the Italian Society of Neurosurgery, Karlsruhe, Mai 2015

Linsler, S., Quack, F., Schwerdtfeger, K., Oertel, J. (2017). Prognosis of pituitary adenomas in the early 1970s and today—Is there a benefit of modern surgical techniques and treatment modalities?. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 156, 4-10.

## **8 Danksagung**

Mein großer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Oertel für die Überlassung des Themas und die freundliche Hilfe und Betreuung.

Darüber hinaus möchte ich mich bei der Leiterin des neurochirurgischen Forschungslabors, Frau Prof. Dr. rer. nat. Steffi Urbschat, für die schnelle Vermittlung meiner Doktorarbeit bedanken.

Meinem Betreuer Dr. med. Stefan Linsler gebührt größter Dank für die stete freundliche und professionelle Begleitung und Unterstützung meiner Arbeit mit jederzeit verfügbarem Rat und unzähligen Anregungen. Auch danken möchte ich für die kritische Durchsicht des Textes.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Wilhelmine Daub für die tatkräftige Unterstützung der Archivarbeit bedanken.

Zu guter Letzt möchte ich mich besonders herzlich bei meinen Eltern und meinen Geschwistern für die liebevolle Unterstützung und Motivation bedanken.

Diese Arbeit ist Euch gewidmet.