

Aus der
Klinik für Neurochirurgie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. J. Oertel

**Nasale Komplikationen nach
endoskopischen endonasalen mononostriken Eingriffen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

**der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2018

vorgelegt von:

Dr. med. dent. Benjamin Prokein
geb. am: 13.11.1988 in Kaiserslautern

Tag der Promotion:

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Oertel

2. Berichterstatter:

Widmung

Für meine Familie.

INHALTSVERZEICHNIS

I Zusammenfassung	4
Abstract.....	6
II Einleitung	8
II.1 Allgemeine Einleitung	8
II.2 Selläre Tumore	9
II.3 Operative Techniken bei sellären Tumoren	11
II.4 Die endoskopische endonasale mononostrile Technik.....	13
II.5 Postoperative Komplikationen	18
II.6 Eigene Fragestellung	23
III Material und Methode	24
III.1 Einschlusskriterien der Studie.....	24
III.2 Fragebogen.....	24
III.3 Postoperative Komplikationen	29
III.4 Olfaktometrie.....	29
III.5 Auswertung und Statistik	30
IV Ergebnisse	31
IV.1 Patientenkollektiv.....	31
IV.2 Auswertung des Fragebogens.....	35
IV.3 Zeitliche Dynamik der Beschwerden	38
IV.4 Postoperative Komplikationen	44
IV.5 Korrelation der Datensätze (Auswahl).....	44
IV.6 Ergebnisse Olfaktometrie	46
V Diskussion	48
V.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	48
V.2 Bewertung von Material und Methode	52
V.3 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur	54
V.4 Ausblick	57
V.5 Schlussfolgerung	57
VI Literaturverzeichnis	59
VII Publikationen/Danksagung	65
Publikationen	65

Danksagung	65
VIII Anhang	66
Abkürzungsverzeichnis	72

Abbildungen:

Abbildung 1: Patientenlagerung und Position des Operateurs [40].....	14
Abbildung 2: Intraoperative Bilder	16
Abbildung 3: Fragebogen	26
Abbildung 4: Fragebogen zeitlicher Verlauf.....	28
Abbildung 5: Datensätze	31
Abbildung 6: Postoperative Beschwerden durch endonasalen Zugang	36
Abbildung 7: Beschwerden 3 Monate postoperativ	40
Abbildung 8: Beschwerden 6 Monate postoperativ	40
Abbildung 9: Beschwerden 1 Jahr postoperativ	41
Abbildung 10: Beschwerden 2 Jahre postoperativ	41
Abbildung 11: Persistierende Beschwerden	42
Abbildung 12: Anschreiben.....	67
Abbildung 13: Fragebogen	68
Abbildung 14: Erklärung zum Datenschutz	69
Abbildung 15: Einverständniserklärung	70
Abbildung 16: Postoperative Beschwerden im zeitlichen Verlauf.....	71

Tabellen:

Tabelle 1: Allgemeine Komplikationen nach transnasalen Eingriffen.....	20
Tabelle 2: Nasale Komplikationen	22
Tabelle 3: Patientenkollektiv	32
Tabelle 4: Histologie	33
Tabelle 5: Postoperative Beschwerden durch endonasalen Zugang (Fragebogen) .	35

Tabelle 6: Zeitliche Dynamik der Beschwerden	39
Tabelle 7: Persistierende Beschwerden	43
Tabelle 8: Postoperative Komplikationen	44
Tabelle 9: Korrelation der Datensätze (Auswahl)	45
Tabelle 10: Ergebnisse Olfaktometrie	47
Tabelle 11: Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur	55

I Zusammenfassung

Zielsetzung:

Der mikrochirurgische und endoskopische endonasale Zugangsweg zur sellären Region ist fest etabliert. Bisher wurde wenig Augenmerk auf die nasalen Komplikationen gelegt. In dieser Studie wurden postoperative nasale Beschwerden und Komplikationen nach endoskopischen endonasalen mononostrilen Eingriffen untersucht.

Material und Methode:

Hierfür wurde ein Fragebogen entwickelt und 140 Patienten zugesandt, welche endoskopisch endonasal mononostril operiert wurden. Insgesamt konnten Daten von 79 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Endpunkte waren die Erfassung von Beschwerden, Komplikationen und eine Korrelation der Datensätze. In einigen Fällen konnten olfaktometrische Daten mit den Ergebnissen verglichen werden.

Ergebnisse:

Die häufigsten evaluierten Beschwerden waren eine trockene Nase (48,1%), eingeschränkte Nasenatmung (30,4%), eingeschränkter Geruchssinn (25,3%), Synechien (16,7%), übler Geruch in der Nase (16,5%) sowie ein eingeschränkter Geschmackssinn (16,5%). In 6,5% wurde eine Septumperforation gefunden. Es zeigte sich ein signifikanter Rückgang der nasalen Beschwerden während des Follow-ups ($p < 0,001$). Insgesamt zeigten sich bei 43,6% persistierende nasale Beschwerden. Hierbei waren die häufigsten persistenten nasalen Beschwerden eine trockene Nase (23,1%), ein eingeschränkter Geruchssinn (10,3%) und eine eingeschränkte Nasenatmung (10,3%). Weitere nasale Operationen durch einen HNO-Arzt aufgrund von Komplikationen waren bei 11,4% der Patienten notwendig. Reoperationen erhöhten signifikant das Risiko für Einschränkungen des Geruchssinns ($p = 0,002$), Geschmackssinns ($p = 0,015$), üblem Geruch in der Nase ($p = 0,002$) und Septumperforationen ($p = 0,002$). Bei Verwendung einer Nasentamponade sank das Risiko für eine postoperativ eingeschränkte Nasenatmung ($p = 0,026$), eingeschränkten Geruchssinn ($p = 0,031$) und Sinusitiden ($p = 0,002$) signifikant. Die Ergebnisse der Olfaktometrie zeigten keinen Zusammenhang einer Einschränkung des Geruchsvermögens nach den Eingriffen ($p = 0,362$).

Schlussfolgerung:

Endoskopische endonasale mononostrile Eingriffe verursachen in manchen Fällen nasale Beschwerden und Komplikationen. Reoperationen erhöhen das Risiko für nasale Beschwerden. Die Verwendung von Nasentamponaden zeigte ein verringertes Risiko für nasale Beschwerden im postchirurgischen Follow-up. Weitere prospektive Studien sind notwendig, um postoperative nasale Beschwerden zu objektivieren und verschiedene operative Zugänge und Techniken hinsichtlich des operativen Erfolges und der Komplikationen zu vergleichen.

Abstract

Background:

The microsurgical and endoscopic endonasal approach to the sellar region is well established. There are only few studies pointing out the nasal complaints after surgery. In this study, postoperative nasal complaints and complications after endoscopic endonasal monostril procedures were investigated.

Patients and methods:

A questionnaire was designed and sent to 140 patients who underwent endoscopic endonasal monostril surgeries. Applicable data of 79 patients could be included in this study. Endpoints were the quantitative evaluation of complaints and complications and a correlation of these data. In addition to this, in some cases olfactometry data were generated and compared to these data.

Results:

A dry nose (48.1%), reduced nasal airflow (30.4%), reduced olfaction (25.3%), synechia (16.7%), bad nasal smell (16.5%) and a reduced gustatory sense (16.5%) were the most frequent reported complaints. In 6.5% a septum perforation was detected. There was a significant decrease of nasal complaints during follow-up ($p < 0.001$). In total, 43.6% suffered from persistent nasal complaints. Of these, a dry nose (23.1%), reduced olfaction (10.3%) and reduced nasal airflow (10.3%) were the most frequent reported persistent nasal complaints. Further surgical treatment by an ENT physician was necessary in 11.4% of all cases. Reoperation statistically significant increased the risk of postsurgical reduced olfaction ($p = 0.002$), reduced taste ($p = 0.015$), bad nasal smell ($p = 0.002$) and septum perforation ($p = 0.002$). The use of a tamponade reduced significantly the risk of postsurgical reduced nasal airflow ($p = 0.026$), reduced olfaction ($p = 0.031$) and sinusitis ($p = 0.002$). The results of olfactometry did not show any statistically significant reduction of olfaction after surgery ($p = 0.362$).

Conclusions:

Endoscopic endonasal monostril procedures induce nasal complaints and complications in some cases. Reoperations increase the risk of nasal complaints. The use of tamponades reduced the risk of nasal complaints in postsurgical follow-up. Further

prospective studies are necessary to objectify the evaluation of postsurgical complaints and to compare the outcome of different surgical approaches and techniques.

II Einleitung

II.1 Allgemeine Einleitung

Die neurochirurgische Therapie sellärer Prozesse hat im letzten Jahrhundert große Veränderungen erfahren. Die ersten Operationen wurden bereits vor über 100 Jahren durchgeführt und erfuhren große Erfolge ab 1910 durch Oskar Hirsch und Harvey Cushing, welche einen transssphenoidalen Zugangsweg zur Hypophyse verwendeten [17, 26, 45]. Durch weitere Forschung und Entwicklung entstand später der mikrochirurgische transssphenoidale Zugang [22, 32], welcher auch heute noch als „Goldstandard“ für die chirurgische Therapie sellärer Prozesse gilt [22, 45, 67].

Der erste Bericht einer erfolgreichen endoskopischen endonasalen Resektion eines Hypophysenadenoms stammt von Jankowski *et al.* aus dem Jahr 1992 [30]. Seitdem erfreut sich diese operative Technik großer Beliebtheit zur Therapie sellärer Prozesse [8, 12, 31, 47, 53]. Als Vorteile nennen Studien hierbei die minimalinvasive Vorgehensweise [7, 11, 42, 50] sowie den möglichen Zugang zum Clivus, zur vorderen Schädelbasis und zur parasellären Region [35, 51, 53]. Durch die Verwendung abgewinkelter Optiken kann eine hohe Radikalität bei geringer Komplikationsrate erzielt werden [49]. Eine aktuelle Studie an Körperspendern zeigt ein geringeres nasales Trauma bei der Verwendung eines mononostrilen Zugangs im Vergleich zu einem binostrilen Zugangsweg [40]. Als weitere Vorteile gegenüber einem transkraniellen Zugangsweg nennen Oertel *et al.* eine schnellere Darstellung der Hypophyse, ein besseres postoperatives kosmetisches Ergebnis und weniger Manipulation des optischen Apparates [50]. Mit steigender Erfahrung vergrößert sich auch das Indikationsgebiet, sodass diese Technik mittlerweile auch bei Hirnstammkavernomen [42] oder Clivuschordomen [50] zum Einsatz kommt. Ebenso hat sich das Indikationsgebiet des endoskopischen endonasalen Zugangs auf die Therapie pädiatrischer sellärer Tumore [69], suprasellärer Tumore [37] sowie Schädelbasistumore [54] ausgeweitet und zeigt auch hier erste positive Ergebnisse.

II.2 Selläre Tumore

In der Literatur wird eine Vielzahl unterschiedlicher Prozesse im Bereich der Sella turcica beschrieben. Hypophysentumore stellen die häufigsten intrakraniellen Neoplasien dar [3]. Im Rahmen dieser Studie fanden sich Adenome, Meningeome, Rathke-Zysten, Arachnoidalzysten, Kraniopharyngeome und Metastasen (siehe *Tabelle 4*). Eine Auswahl der wichtigsten Entitäten wird im Folgenden kurz vorgestellt.

Hypophysenadenome:

Hypophysenadenome sind gutartige Tumore, welche eine heterogene Symptomatik präsentieren [48]. Während manche Studien keine Prädisposition für ein Geschlecht finden [6, 15, 48], beschreiben Hemminki *et al.* einen Anstieg bei Männern seit den fünfziger Jahren mit einem Höhepunkt in den neunziger Jahren und einem Abfall zwischen 2000-2003 auf 1,9 pro 100 000 Einwohner (auf die schwedische Population bezogen). Die Inzidenz bei Frauen war in den fünfziger Jahren noch vergleichbar mit der Inzidenz bei Männern, befindet sich seitdem jedoch unter deren Niveau. Im Alter unter 30 Jahren sind Frauen häufiger als Männer betroffen. Im höheren Lebensalter dreht sich diese Verteilung jedoch um, mit einem Maximum männlicher Personen zwischen 70-74 Jahren [24]. Diese unterschiedliche geschlechtsspezifische Inzidenz in Relation zum Lebensalter konnten ebenfalls McDowell *et al.* finden. Des Weiteren berichten sie von einer Inzidenz von 2,7 pro 100 000 Einwohner zwischen 2004-2007 in den USA [48]. Andere Studien berichten von einer höheren Inzidenz bei Afroamerikanern im Vergleich zur kaukasischen Bevölkerung [25, 48]. In einer postmortalen Untersuchung mit 3048 Autopsien von Buurman *et al.* wird eine subklinische Prävalenz von 10,4% angegeben [6]. Eine Studie aus den dreißiger Jahren beschreibt eine Prävalenz von 22,5% in einem unselektiven Kollektiv von 1000 Patienten [15]. Ezzat *et al.* nennen in einem Review eine weite Spannweite mit $\geq 1\%$ bis fast 40% in bildgebenden Studien und ca. 1-35% in postmortalen Studien [18].

Die genaue Ursache für die Entstehung hypophysärer Adenome ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt. In der Literatur werden u.a. genetische Mutationen mit deren Ursprung in Verbindung gebracht [39]. Auch familiäre Ursachen werden diskutiert. Hierzu zählen das multiple endokrine Neoplasie-Syndrom Typ 1 (MEN1) sowie auch der Carney's-Komplex (CNC) [4].

Hypophysenadenome können eingeteilt werden in hormonaktive und hormoninaktive Adenome. Die hormonaktiven Adenome können hierbei wiederum subklassifiziert werden. Mittels Immunhistochemie wurde ein prozentueller Anteil von 43% für PRL-produzierende, 4,9% für ACTH-produzierende, 2,8% für GH-produzierende, 1,4% für LH-produzierende und 0,7% für TSH-produzierende Adenome genannt [18], wobei auch seltene Subtypen wie z.B. Onkozytome genannt werden [6]. Weiterhin besteht eine Klassifizierung der Adenome nach ihrer Größe in Mikroadenome (<1cm) und Makroadenome (≥1cm) [18].

Neben der chirurgischen Therapie kommen die Bestrahlung und die rein medikamentöse Therapie in Frage, wobei hier individuell entschieden werden muss, welches Verfahren indiziert ist [3]. Die chirurgische endoskopische endonasale Technik zeigt hierbei gute Erfolge bei geringer Komplikationsrate [41, 47, 50].

Kraniopharyngeome:

Kraniopharyngeome sind epitheliale Tumore, welche aus dem kraniopharyngealen Gang entstehen [34]. Ihre Inzidenz wird mit 0,13 pro 100 000 Einwohner beschrieben und ist weder beeinflusst von Geschlecht noch ethnischer Herkunft. Die Erkrankung zeigt eine bimodale Verteilung mit einem ersten vermehrten Auftreten bei Kindern zwischen 5-14 Jahren und einer erneuten gesteigerten Prävalenz bei Erwachsenen zwischen 50-74 Jahren, kann jedoch jedes Alter betreffen [5]. Es werden zwei Subtypen unterschieden: der adamantinöse und der papilläre Typ, wobei auch Mischtypen vorkommen können [16]. Symptomatisch können Kopfschmerzen, visuelle Defizite, Übelkeit/Erbrechen, hormonelle Störungen, mentale Veränderungen und Somnolenz auftreten. Auch weitere seltener fokale neurologische Symptome werden beschrieben [52].

Als Therapieoption stehen neben der chirurgischen Therapie [2, 38, 64] weitere Verfahren zur Verfügung, wobei die chirurgische Therapie auch mit einer adjuvanten Bestrahlung kombiniert werden kann [34]. Alternativen sind u.a. die intrakavitäre Bestrahlung [23], die intrazystische Instillation von Bleomycin [21, 70], die Radiochirurgie (Cyberknife) [29], die stereotaktische Bestrahlung [29, 61] und die systemische Chemotherapie [34, 44].

Nach radiologisch bestätigter kompletter Entfernung des Kraniopharyngeoms befindet sich die 10-Jahres Überlebensrate im Bereich von 81,3-100% [34].

Rathke-Zysten:

Rathke-Zysten sind gutartige, epithelial ausgekleidete zystische Läsionen der sellären Region, welche vermutlich aus Überbleibseln der Rathke-Tasche entstehen [33, 63]. Häufig werden sie zufällig entdeckt [62]. Als Symptome werden Einschränkungen der Hypophysenfunktion, Kopfschmerzen und visuelle Störungen beschrieben [1, 28, 36, 63]. Das Durchschnittsalter der Erkrankung lag in verschiedenen Studien bei ca. 37-38 Jahren [36, 63], kann jedoch auch Kinder betreffen [69].

Die Therapie erfolgt chirurgisch. Je nach Lokalisation der Rathke-Zyste wird der endoskopische endonasale transsphenoidale Zugang oder die Kraniotomie als Zugangsweg verwendet [19].

Im Jahr 2005 beschrieben Aho *et al.* eine fünf Jahres Rezidivrate von 18% [1]. In einer aktuellen Studie von Chotai *et al.* lag das rezidivfreie Überleben bei 84,5% nach einem mittleren Zeitraum von $98,2 \pm 4,6$ Monaten nach Therapie [14]. Andere Autoren berichten von drei Jahres rezidivfreien Überlebensraten von 84-87%, je nach verwendeter chirurgischer Technik [19].

II.3 Operative Techniken bei sellären Tumoren

Die chirurgische Resektion stellt die wichtigste Therapiemaßnahme sellärer Tumore dar und ist Therapie der Wahl des Hypophysenadenoms. Eine Ausnahme ist hierbei das Prolaktinom, welches primär medikamentös therapiert wird. In besonderen Fällen werden auch strahlentherapeutische Konzepte angewandt [56, 59]. Neben der chirurgischen Therapie stellen die medikamentöse und die strahlentherapeutische Therapie weitere Konzepte dar [3, 20, 56].

Ein Vorteil der chirurgischen Therapie ist u.a. der schnelle Therapieerfolg, bedingt durch die schnelle Reduktion von Symptomen, welche persistierend weitere Komplikationen nach sich ziehen können [55]. Die chirurgische Technik hat sich hierbei im Laufe des letzten Jahrhunderts stets weiterentwickelt. In einem frühen Bericht von Richard Caton aus dem 19. Jahrhundert wurde bei einer Patientin mit Akromegalie

ein transkranieller Zugang über die rechte Fossa temporalis verwendet [13]. Im frühen 20. Jahrhundert entwickelte sich bereits der endonasale transsphenoideale Zugangsweg durch Hermann Schloffer [57] und Oskar Hirsch [26]. Die kosmetisch entstellenden Operationen von Hermann Schloffer führten zur Entwicklung weiterer operativer Techniken wie dem endonasalen transseptalen Zugangsweg von Oskar Hirsch oder dem sublabialen gingivalen Zugang von Albert E. Halstead mit besseren kosmetischen Ergebnissen [46, 65]. Auf der Suche nach höherem Therapieerfolg bei minimaler Komplikationsrate und ästhetischen Einschränkungen entwickelte sich später der mikrochirurgische transsphenoideale Zugang durch Jules Hardy [22]. Die ersten Berichte über einen endoskopischen endonasalen Zugangsweg stammen aus den neunziger Jahren von Jankowski *et al.* [30]. Heute werden je nach Zentrum v.a. die mikrochirurgische [58] und die endoskopische [41, 50] Technik verwendet. So wurde die Vorgehensweise im Laufe des letzten Jahrhunderts stets minimalinvasiver, wodurch sich auch die Komplikationsrate verringern ließ. Während zu Zeiten von Schloffer und Hirsch das nasale Trauma durch die OP-Technik noch sehr groß war, ermöglichen die modernen endoskopischen Techniken eine Schonung der nasalen Strukturen.

Spencer *et al.* verglichen hierzu im Jahr 2000 die am Häufigsten verwendeten Zugänge des transcolumellaren und sublabialen Zugangs. Der sublabiale Zugangsweg zeigte hierbei eine bessere Sicht auf die supraselläre Region, ein geringeres Risiko für Komplikationen wie Septumperforationen und eine geringe postoperative Nachblutungsrate. Weiterhin gab es weniger postoperative Sinusitiden, Parästhesien und Narben. Jedoch kam es zu störenden Parästhesien im Bereich der Oberlippe. Als Vorteil für den transcolumellaren Zugangsweg wurde eine verringerte Anzahl an Liquorfisteln genannt. Generell können hinsichtlich der Komplikationsraten beide OP-Techniken als gleichwertig angesehen werden [60].

Rogers *et al.* beschreiben eine Mortalität nach endonasalen transsphenoidalen Eingriffen an der Hypophyse von <1% und eine geringe Komplikationsrate, sofern der Eingriff von einem erfahrenen Chirurgen durchgeführt wird [56].

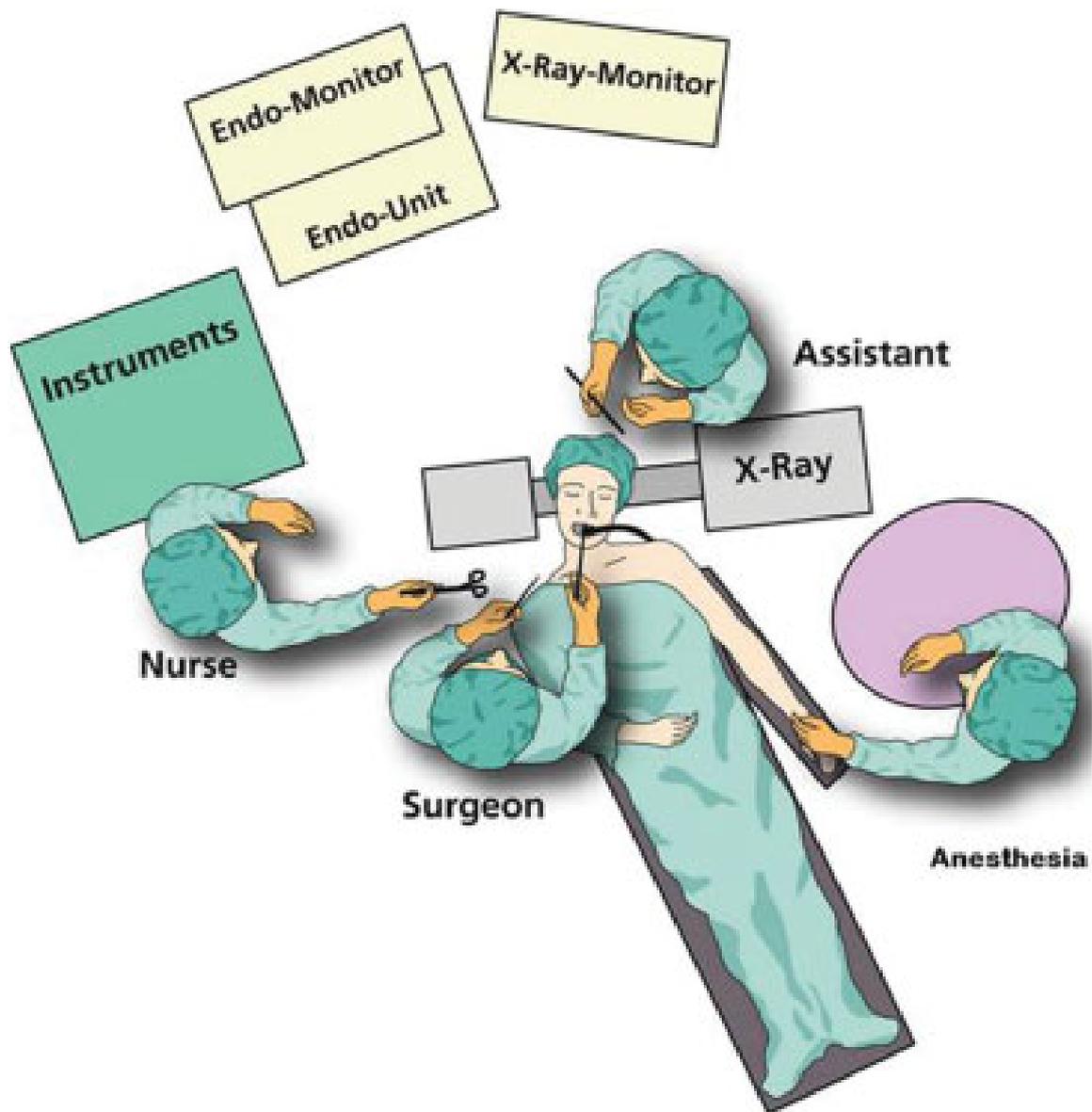
Auf den endoskopischen endonasalen mononostrilen Zugangsweg, welcher in den Fällen, die dieser Dissertation zugrunde liegen angewandt wurde, wird im folgenden **Kapitel II.4** detailliert eingegangen.

II.4 Die endoskopische endonasale monostrile Technik

Im Folgenden wird der endoskopische endonasale monostrile Zugangsweg, der in der Klinik für Neurochirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes (UKS) etabliert wurde, vorgestellt. Eine detaillierte Beschreibung dieser operativen Technik wurde bereits publiziert [41].

Die Operation wird in Vollnarkose durchgeführt. Der Patient liegt in Rückenlage mit leicht angewinkeltem Oberkörper (ca. 20°) und nach links geneigtem Kopf. Hierbei ist der Kopf mittels Dreipunkt-Fixierung verankert. Die Nase und die Nasenlöcher des Patienten werden mit einem auf Alkohol basierenden Desinfektionsmittel desinfiziert und eine Mepivacain (Adrenalin 1:100 000) getränkte Watte bilateral zur Vasokonstriktion eingebracht [50]. Der Operateur steht auf der rechten Seite des Patienten. In *Abbildung 1* sind die Patientenlagerung sowie die Position des Personals und der Geräte dargestellt.

Abbildung 1: Patientenlagerung und Position des Operateurs [41]



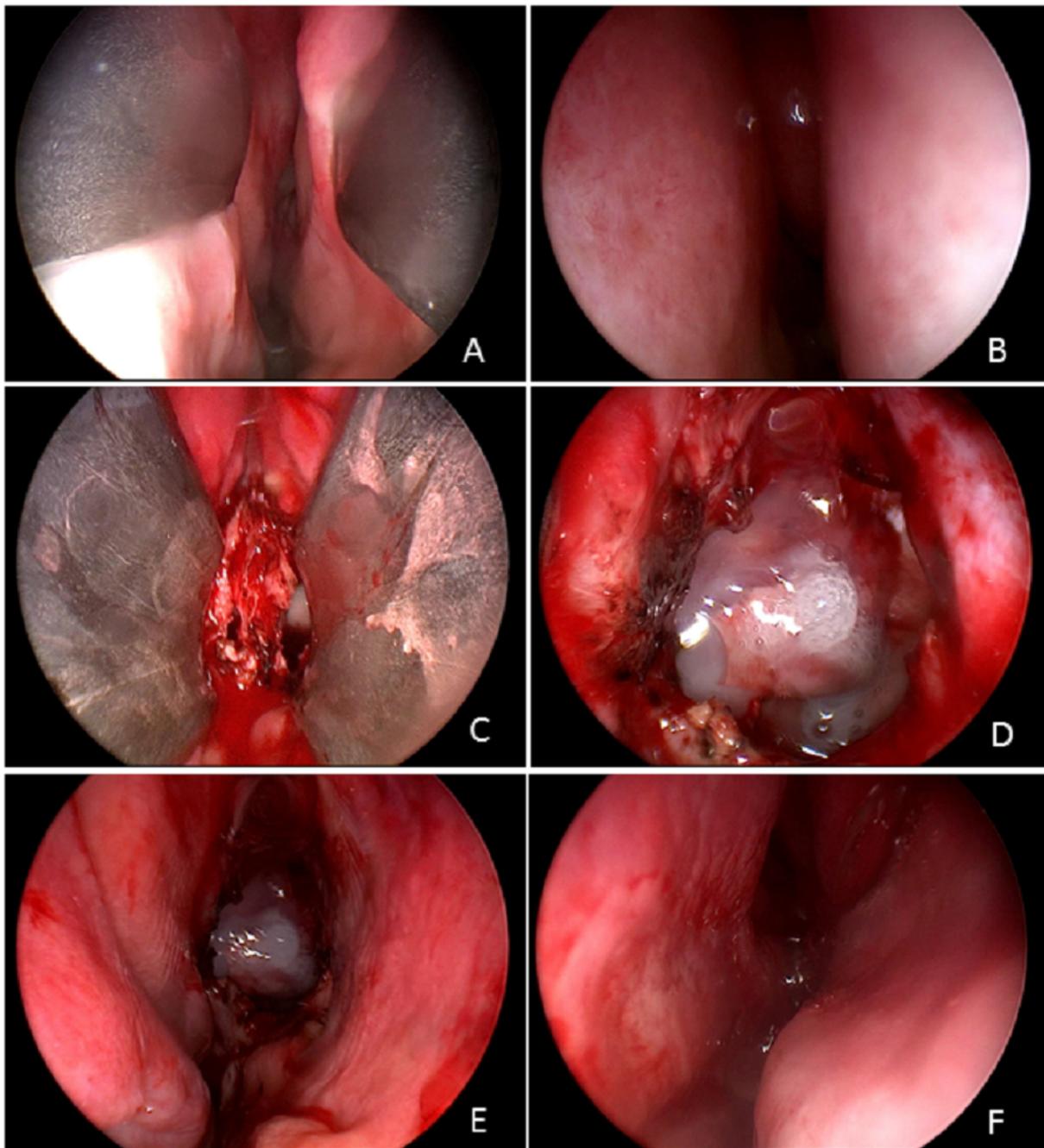
Quelle: Linsler, S., M.R. Gaab, and J. Oertel, Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to sellar lesions: a detailed account of our monostril technique. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2013. 74(3): p. 146-54.

Zur besseren Orientierung wird intraoperativ die Neuronavigation sowie die laterale Fluoroskopie verwendet. Falls möglich, wird durch das rechte Nasenloch operiert. Dadurch kann das Endoskop in der Halterung rechts des Operationstisches fixiert werden. Dem Operateur stehen damit beide Hände zur Verfügung. Wenn der Zugang durch das rechte Nasenloch zu eng ist oder die Lage des Tumors besser durch

das linke Nasenloch zu erreichen ist, wird das linke Nasenloch als Zugang verwendet [41].

Zuerst wird mit dem Endoskop die Nasenhöhle unter Verwendung einer 0° Optik inspiziert und der Zugangsweg für die Operation bestimmt (rechtes oder linkes Nasenloch). Danach wird unter endoskopischer Kontrolle ein Spekulum in das ausgewählte Nasenloch eingeführt, bis es die mittlere Nasenmuschel erreicht. Unter lateraler Fluoroskopie wird das Spekulum nun weiter eingeführt bis der Sinus sphenoidalis erreicht ist. Anschließend wird die Nase vorsichtig in mehreren Schritten dilatiert und das Endoskop in die Endoskophalterung gelegt. Das sphenoidale Ostium befindet sich am Recessus sphenothmoidalis. Hier wird die septale Mukosa koaguliert, inzidiert und mit einem Mikrodissektor zur Seite mobilisiert. Anschließend wird das Nasenseptum durch Druck mit dem Spekulum direkt am Boden des Sphenoids zur Gegenseite geschoben. Das sphenoidale Ostium wird mittels Mikrostanzen eröffnet und der Boden des Sphenoids entfernt. Durch die Verwendung einer kleinen Stanze kann in der Regel ein großes Stück des sphenoidalen Knochens aufbewahrt werden zur späteren Rekonstruktion des Bodens. Nun kann der Boden der Sella turcica lokalisiert werden und mit Hilfe des Dissektors und Bohrers eröffnet werden. Anschließend wird die Kapsel eröffnet, der Tumor dargestellt und mit Hilfe von Küretten, Fasszangen und Absaugung sukzessive entfernt. Danach wird die 0° Optik entfernt und eine 30° bzw. 45° Optik eingeführt, um den intrasellären Raum zu inspizieren und eine vollständige Radikalität zu überprüfen. Die Verwendung abgewinkelter Optiken geht hierbei mit einer besseren Übersicht einher und damit auch mit einer besseren Radikalität der Operation [49]. Im Anschluss wird die Sella turcica wieder verschlossen und falls notwendig bei Liquorfluss autologes periumbilicales Fettgewebe mit eingebracht. Der Boden der Sella turcica wird mit den aufbewahrten Knochenstücken rekonstruiert und das Nasenseptum wieder in die Mittelposition gebracht. Danach wird das Spekulum entfernt und die Nasenhöhle mittels 0° Optik ein letztes Mal inspiziert. Anschließend kann eine Tamponade eingebracht werden [41]. Intraoperative Bilder zu den wesentlichen Schritten des beschriebenen endonasalen Zugangs sind in *Abbildung 2* dargestellt. Für weitere Details der operativen Technik kann die bereits erwähnte Publikation von Linsler *et al.* [41] herangezogen werden.

Abbildung 2: Intraoperative Bilder



Quelle: Klinik für Neurochirurgie Homburg/Saar. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Stefan Linsler.

- A)** Inspektion der rechten Nasenhöhle sowie Dilatation mit Hilfe eines Spekulum zur Lokalisation des sphenoidalen Ostiums am Recessus sphenoeithmoidalis.
- B)** Inspektion der linken Nasenhöhle, welche in diesem Fall nicht als Zugang verwendet wurde.
- C)** Eröffnung des sphenoidalen Bodens bei Erhaltung eines großen Knochenstücks in der Mitte.
- D)** Rekonstruktion der Dura mater und des Knochendefekts durch Verwendung der „Sandwich Technik“ mit autologem Fettgewebe, Fascia lata oder Tachosil und knöcherner Rekonstruktion des sellären Bodens.

E) *Finale Inspektion der rechten Nasenhöhle am Ende der Operation.*

F) *Finale Inspektion der linken Nasenhöhle am Ende der Operation.*

Linsler *et al.* untersuchten diese operative Technik hinsichtlich ihres therapeutischen Erfolges u.a. an Hypophysenadenomen. Sofern eine radikale Tumorresektion angestrebt war, konnte eine in der postoperativen Bildgebung (MRT) vorhandene komplette Resektion in 91% der Fälle nachgewiesen werden, bei einem mittleren Follow-up von 1,04 Jahren. In 2,2% der Patienten mit Hypophysenadenom kam es zu einem rekurrenten Tumorwachstum. Visuelle Defizite verbesserten sich postoperativ bei 151 von 172 Patienten (88%), wobei bei einer Patientin (0,5%) eine Verschlechterung auftrat [41].

Eine aktuelle Publikation von Oertel *et al.* berichtet von einem postoperativen, rekurrenten Tumorwachstum bei 9 Patienten (4% des Kollektivs), welches ebenfalls endonasal nachoperiert wurde. Bei hormoninaktiven Adenomen ergab das MRT eine radikale Tumorresektion in 92% der Fälle, während bei den hormonaktiven Adenomen das Follow-up eine radikale Tumorresektion in 94% ergab. In 88% der Fälle war die postoperative Hormonaktivität normal [50].

Bei der Entfernung von 13 Rathke-Zysten traten bei der radikalen Zystentfernung keinerlei Komplikationen auf. Weiterhin berichten Oertel *et al.* von einzelnen Fällen mit Osteolipom, Hypophysitis, Lymphom, Hirnstammkavernom und einer präpontinen Arachnoidalzyste, welche über den endonasalen Zugangsweg endoskopisch operiert wurden. Des Weiteren konnten eine sphenoidale Mukozele und ein Meningeom erfolgreich mit kompletter Resektion operiert werden. Visuelle präoperative Defizite lagen in 152 Fällen (72%) vor. Eine postoperative Verbesserung zeigte sich hierbei in 145 Fällen (95%) [50].

Im Zusammenhang mit der Operation gab es keine Mortalität oder ernsthafte dauerhafte Komplikationen. In zwei Fällen (1%) kam es zu Meningitis und in sechs Fällen zu Liquorfisteln (2,3%). In einem Fall (0,4%) erschien eine transiente Verschlechterung des präoperativen visuellen Defizits und in einem weiteren Fall (0,4%) eine persistierende Parese des Nervus oculomotorius. Eine Nachblutung im Bereich der Sella turcica trat bei einem Patienten auf (0,4%). In drei Fällen (3,2%) wurde zur Mikrochirurgie gewechselt, um eine Blutung aus dem Sinus cavernosus zu stoppen. Eine Reoperation musste in acht Fällen aufgrund von rekurrentem Tumorwachstum

durchgeführt werden. Nasale Komplikationen wurden berichtet in Form von verschlechterter Nasenatmung, einer Septumperforation, Verklebungen der Nase und weiterer fachspezifischer Betreuung durch einen Hals-Nasen-Ohrenarzt [50].

In einer aktuellen Studie untersuchten Linsler *et al.* Patienten, welche endoskopisch oder mikrochirurgisch operiert wurden, hinsichtlich des Auftretens eines postoperativen Hypopituitarismus. Hierbei zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse in der Gruppe der Patienten, die endoskopisch operiert wurde [43].

II.5 Postoperative Komplikationen

Nach operativen endonasalen Eingriffen können eine Vielzahl verschiedener Komplikationen auftreten. Diese betreffen u.a. Infektionen (postoperative Meningitis, Sinusitis), vaskuläre Komplikationen (iatrogene Ruptur der Arteria carotis interna), nervale Komplikationen (Verletzungen von Nervenstrukturen) sowie endokrinologische Komplikationen. Einen weiteren Punkt, der allerdings in der Literatur bisher nur untergeordnet untersucht wurde, stellen die nasalen Komplikationen dar, welche im Rahmen dieser Dissertation genauer untersucht werden sollen.

Allgemeine postoperative Komplikationen:

Roelfsema *et al.* publizierten 2012 eine Meta-Analyse über die Rezidivrate nach transsphenoidalen Eingriffen, wobei nur vier endoskopische Studien eingeschlossen wurden. Hierbei wurden postoperative hormonelle Unterfunktionen der Hypophyse beschrieben, welche v.a. bei der Therapie des Morbus Cushing auftraten. Auch können bereits operierte Befunde im postoperativen Verlauf wieder rezidivant werden. Dies betrifft v.a. Patienten mit Prolaktinomen und tritt am Häufigsten zwischen dem ersten und dem fünften postoperativen Jahr auf [55].

Im Jahr 1997 publizierten Jho *et al.* ihre Erfahrungen nach endonasalen endoskopischen transsphenoidalen Operationen mit einem Kollektiv von 50 Patienten. Als chirurgische Komplikationen wurden zwei Liquorfisteln (4%), eine asymptomatische Synechie der nasalen Mukosa (2%) und eine chronische sphenoidale Sinusitis (2%) beschrieben [31].

Cappabianca *et al.* publizierten 2002 ihre Ergebnisse nach endonasalen endoskopischen transsphenoidalen Eingriffen mit einem Kollektiv von 146 Patienten [10]. Das Follow-up lag hierbei zwischen drei Monaten und vier Jahren. Als Komplikationen wurden Epistaxis, sphenoidale Sinusits, Liquorfisteln, Meningitis und das Auftreten eines intrasellär-suprasellären Hämatoms beschrieben. Ein Patient wurde postoperativ durch eine Schwellung, welche durch eine residuale Läsion mit Kompression des Hirnstamms und des dritten Ventrikels bedingt war, komatös und verstarb einige Tage später. Weiterhin traten eine transiente Parese des N. abducens auf, welche innerhalb von acht Wochen rückläufig war. Ein Patient erlitt eine iatrogene intrakavernöse Carotis-Blutung, welche ein Pseudoaneurysma der Arteria carotis interna zur Folge hatte und erfolgreich behandelt wurde [9, 10].

Im darauf folgenden Jahr publizierten Zada *et al.* ihre Ergebnisse mit insgesamt 109 Fällen bei 100 Patienten, welche allerdings nicht mittels Endoskop durchgeführt wurden [68]. Als Komplikationen wurden Liquorfisteln bei drei Patienten, eine Verletzung der Arteria carotis interna mit Entwicklung eines Pseudoaneurysmas in einem Fall und eine transiente Hemiparese, welche innerhalb von 36 Stunden rückläufig war, beschrieben. Weiterhin entwickelte sich bei einer Patientin ein postoperatives intrasellär-supraselläres Hämatom, welches operativ therapiert wurde. Bei zwei Patienten entwickelte sich postoperativ eine Meningitis. Als nasale Komplikationen werden 13 Patienten mit persistierender nasaler Verstopfung und Schmerzen im Bereich des Sinus innerhalb der ersten drei Wochen nach Operation genannt. Einer dieser Patienten musste später erneut operiert werden aufgrund einer chronischen Sinusitis und einer Mukozele im Sinus maxillaris [68].

Eine Übersicht sowie ein Vergleich allgemeiner postchirurgischer Komplikationen dieser Studien sind in *Tabelle 1* dargestellt.

Tabelle 1: Allgemeine Komplikationen nach transnasalen Eingriffen

Komplikation	Jho [31] n = 50	Cappabianca [10] n = 146	Zada [68] n = 109	Oertel [50] n = 251
Tod	0	1 (0,7%)	0	0
Liquorfistel	2 (4%)	3 (2,1%)	3 (2,8%)	6 (2,3%)
Meningitis	0	1 (0,7%)	2 (1,8%)	2 (0,8%)
Verschlechterung des visuellen Defizits	0	1 (0,7%)	0	1 (0,4%)
Parese des N.III	0	0	0	1 (0,4%)
Parese des N.VI	0	1 (0,7%)	0	0
Verletzung der ACI	0	1 (0,7%)	1 (0,9%)	0
Sinusitis	1 (2%)	3 (2,1%)	1 (0,9%)	0
Selläres Häma- tom postoperativ	0	1 (0,7%)	1 (0,9%)	1 (0,4%)
Wechsel zur Mik- rochirurgie zur Blutstillung	-	-	-	3 (1,2%)
Epistaxis	0	2 (1,4%)	0	0
Hirnfarkt	0	0	1 (0,9%)	0
Synechie	1 (2%)	0	0	3 (1,2%)

- : keine Daten vorhanden

ACI = Arteria carotis interna

Nasale postoperative Komplikationen:

Zada *et al.* gingen weiterhin auf nasale Komplikationen ein. Es evaluierten 78 Patienten einen Fragebogen, welcher u.a. sinonasale postoperative Beschwerden nach kurzem (zwei Wochen postoperativ) und längerem (\geq drei Monate postoperativ) Zeitraum erfragte. Nach dem längeren Follow-up gaben die Patienten an Gesichtsschmerzen zu 83% keine, 8% leichte, 5% moderate und 4% starke Schmerzen an. Nasale Verstopfung evaluierten die Patienten mit 74% als keine, 13% leichte, 10% moderate und mit 3% als stark vorliegend. Bezüglich verringerter Nasenatmung evaluierten 77% keine, 12% leichte, 7% moderate und 4% starke Beschwerden. Hinsichtlich eines eingeschränkten Geruchssinns gaben 73% keine, 18% leichte, 5% moderate und 4% starke Beschwerden an. Als letzten Punkt evaluierten die Patienten Taubheit im Bereich der Oberlippe. Hierbei gaben 87% keine, 12% leichte, 0% moderate und 1% starke Einschränkungen an [68].

Linsler *et al.* publizierten 2013 eine Studie, welche den Therapieerfolg und die Komplikationsrate der endoskopischen endonasalen Technik anderen Publikationen gegenüberstellt. Hierbei beschreiben sie u.a. detailliert die postoperativen nasalen Komplikationen. Bei einem Kollektiv von 218 Patienten fanden sich postoperativ eine Septumperforation (0,5%) sowie drei Patienten (1,4%) mit postoperativen Beschwerden hinsichtlich nasaler Verstopfung oder eingeschränkter Nasenatmung. Nach drei Monaten gaben fünf Patienten (2%) eine eingeschränkte Nasenatmung und zehn Patienten (4,5%) eine nasale Verstopfung an [41].

Zada *et al.* geben in ihrer Studie eine Literaturübersicht über nasale postchirurgische Komplikationen an [68], welche auch Linsler *et al.* den eigenen Daten gegenübergestellt haben [41].

In einer aktuellen Studie von Wen *et al.* werden nasale Beschwerden nach endoskopischen endonasalen transsphenoidalen Zugängen zur Therapie von Hypophysenadenomen genannt, wobei die Autoren einen „ein-einhalb-nostrilen“ Zugang verwendeten. Drei Monate postoperativ zeigten 4% der Patienten Einschränkungen des Geruchssinns, 2% eine eingeschränkte Nasenatmung und 10% einen zähen nasalen Ausfluss, wobei die Beschwerden bezüglich des Geruchssinns und des Ausflusses nach sechs Monaten nicht mehr vorhanden waren [66]. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Autoren gegenübergestellt (siehe *Tabelle 2*):

Tabelle 2: Nasale Komplikationen

Komplikation/Beschwerde	Literaturüber- sicht Zada et al. [68]	Linsler et al. [41]	Wen et al. [66]
Septumperforation	1-13%	1 (0,5%)	-
Par-/Anästhesie der Oberlippe (sublabialer Zugang)	5-28%	0	-
Anosmie	5-6%	0	-
Eingeschränkter Geruchssinn	-	-	0*
Nasale Komplikationen insge- samt	28-35%	3 (1,4%)	-
Beschwerden durch Nasentam- ponade	39%	-	-
Beschwerden bei Entfernung der Nasentamponade	36%	-	-
Eingeschränkte Nasenatmung nach drei Monaten postoperativ	23%	5 (2%)	1 (2%)
Nasale Verstopfung nach drei Monaten postoperativ	26%	10 (4,5%)	-
Eingeschränkter Geschmacks- sinn	-	-	0
Nasaler Ausfluss	-	-	0
Getrocknete Nasensubstanz	-	-	0

* : eingeschränkter Geruchssinn; keine Differenzierung zwischen Hyposmie oder Anosmie

- : keine Daten vorhanden

II.6 Eigene Fragestellung

Basierend auf den oben beschriebenen Daten über postchirurgische Komplikationen, soll diese Studie überprüfen, ob nasale Beschwerden und Komplikationen nach endoskopischen endonasalen monostrilen Eingriffen auftreten. Hierfür sollen mit einem speziellen Fragebogen, der den Patienten zugeschickt wird, postoperative nasale Komplikationen hinsichtlich ihrer Prävalenz evaluiert werden.

Weiterhin sollen aus den daraus generierten Daten Zusammenhänge zwischen Parametern der Operation und postoperativen Beschwerden untersucht werden. Dies soll durch eine Korrelation der Datensätze erfolgen.

Zusätzlich werden vergleichend Daten einer weiteren Studie der Klinik für Neurochirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes bezüglich einer postoperativen Geruchseinschränkung hinzugezogen, um die diesbezüglichen Angaben des Fragebogens mit diesen Daten zu vergleichen.

III Material und Methode

III.1 Einschlusskriterien der Studie

Grundlage für diese Studie ist eine Datenbank der Klinik für Neurochirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes mit einem Patientenkollektiv von 156 Patienten, welche alle im Zeitraum vom 18.01.2011 bis 11.05.2015 operierten Patienten beinhaltet. Hierbei wurden neben Daten zur Person vor allem detaillierte Angaben zum operativen Prozedere erfasst. Die Studie erhielt ein positives Votum durch die Ethikkommission des Saarlandes (Nummer 186/15 vom 13.08.2015).

Zur Evaluation postoperativer Beschwerden und Komplikationen durch den endoskopischen endonasalen mononostrilen Zugangsweg wurde ein Anschreiben formuliert und allen Patienten postalisch zugesandt. Das Anschreiben beinhaltete folgende Dokumente (siehe *Anhang*):

- Anschreiben, welches dem Patienten Informationen über die Studie vermittelt
- Erklärung zum Datenschutz
- Einwilligungserklärung
- Fragebogen
- Vorfrankierter Briefumschlag für die Rücksendung

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten ihr schriftliches Einverständnis in die Studie geben (siehe *Einwilligungserklärung*) und zusammen mit dem Fragebogen an die Klinik für Neurochirurgie zurücksenden. Ausgefüllte Fragebögen ohne schriftliches Einverständnis in die Studie wurden nicht berücksichtigt.

III.2 Fragebogen

Der Fragebogen wurde von der Klinik für Neurochirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes selbst entworfen und umfasste 15 Symptombereiche mit insgesamt 17 zu beantwortenden Fragen, wovon die letzte Frage „Sonstiges“ als offene Frage formuliert war, um alle auftretenden Beschwerden erfassen zu können. Hier konnten die Patienten frei beschreiben, wenn eine Beschwerde vorlag, die durch die anderen Fragen nicht abgedeckt war. Im Rahmen der Studie wurde differenziert zwischen

vorhandenen „Beschwerden“ und „Komplikationen“. Beschwerden wurden hierbei als subjektive Angaben des Patienten im Fragebogen definiert und waren somit nicht objektiviert. Komplikationen wurden als ärztlich festgestellte Befunde definiert, welche zu einer weiteren chirurgischen Intervention führten (siehe hierzu **III.3 Postoperative Komplikationen**). Die Fragen im Fragebogen waren bewusst einfach formuliert und mussten nur mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden. Dadurch sollten Missverständnisse vermieden und gleichzeitig eine möglichst große Antwortbereitschaft der Patienten erzielt werden. Jedem Fragebogen war eine Nummer in der oberen rechten Ecke zugeordnet („NR.“). Den Patientenfällen der Datenbank wurde jeweils eine Nummer (beginnend bei 1-156) zugeteilt und auf einen Fragebogen übertragen, wodurch jeder Patient genau einem Fragebogen zugeordnet war. Dadurch waren die Patienten fortan pseudoanonymisiert. Durch die nummerierte Zuordnung innerhalb der Datenbank konnte schließlich auf den Patienten zurückgeschlossen werden. Der Fragebogen ist in *Abbildung 3* dargestellt:

Abbildung 3: Fragebogen

FRAGEBOGEN	NR.:
Seit der Operation sind mir folgende Veränderungen aufgefallen: (Bitte für jede Frage die zutreffende Antwort ankreuzen)	
1. Schmerzen im Bereich der Nase	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
2. Eingeschränkte Nasenatmung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
3. Eingeschränkte Geruchswahrnehmung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
4. Übler Geruch in Nase	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
5. Eingeschränkte Geschmackswahrnehmung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
6. Vermehrtes Nasenbluten	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
7. Vermehrte Entzündungen der Nasennebenhöhlen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
8. Trockene Nasenschleimhaut	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
9. Verklebungen der Nase	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
10. Veränderung der Nasenästhetik (schiefe Nase)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
11. Loch in der Nasenscheidewand	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
12. Taubheitsgefühl im Bereich von	
• Nase	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
• Oberlippe	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
• Zähne des Oberkiefers	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
13. Weiterführende Behandlung beim Hals-Nasen-Ohrenarzt aufgrund der OP	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
14. Nochmalige OP an der Nase stattgefunden	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
15. Sonstiges	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Falls zutreffend bitte beschreiben:	

Zeitliche Dynamik der Beschwerden:

Durch den Fragebogen konnte eine generelle Prävalenz der subjektiven Beschwerden geschaffen werden. In einem weiteren Schritt erfolgte durch eine telefonische Nachbefragung bei den Patienten die Evaluation einer zeitlichen Dynamik, welche in den folgenden modifizierten Fragebogen eingetragen wurden (siehe *Abbildung 4*). Hierdurch sollte festgestellt werden, ob die Beschwerden als temporäre postoperative Erscheinung vorlagen oder persistierten.

Abbildung 4: Fragebogen zeitlicher Verlauf

FRAGEBOGEN Zeitlicher Verlauf [Jahre]	NR.:
Telefonische retrospektive Befragung zur zeitlichen Dauer der Beschwerden.	
1. Schmerzen im Bereich der Nase	<input type="checkbox"/> 1/4 <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> persistent
2. Eingeschränkte Nasenatmung	<input type="checkbox"/> 1/4 <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> persistent
3. Eingeschränkte Geruchswahrnehmung	<input type="checkbox"/> 1/4 <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> persistent
4. Übler Geruch in Nase	<input type="checkbox"/> 1/4 <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> persistent
5. Eingeschränkte Geschmackswahrnehmung	<input type="checkbox"/> 1/4 <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> persistent
6. Vermehrtes Nasenbluten	<input type="checkbox"/> 1/4 <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> persistent
7. Vermehrte Entzündungen der Nasennebenhöhlen	<input type="checkbox"/> 1/4 <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> persistent
8. Trockene Nasenschleimhaut	<input type="checkbox"/> 1/4 <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> persistent
9. Verklebungen der Nase	<input type="checkbox"/> 1/4 <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> persistent
10. Veränderung der Nasenästhetik (schiefe Nase)	<input type="checkbox"/> 1/4 <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> persistent
11. Loch in der Nasenscheidewand	<input type="checkbox"/> 1/4 <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> persistent
12. Taubheitsgefühl im Bereich von	
• Nase	<input type="checkbox"/> 1/4 <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> persistent
• Oberlippe	<input type="checkbox"/> 1/4 <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> persistent
• Zähne des Oberkiefers	<input type="checkbox"/> 1/4 <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> persistent
13. Weiterführende Behandlung beim Hals-Nasen-Ohrenarzt aufgrund der OP	<input type="checkbox"/> 1/4 <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> persistent
14. Nochmalige OP an der Nase stattgefunden	
15. Sonstiges	
Falls zutreffend bitte beschreiben:	

III.3 Postoperative Komplikationen

Zur Evaluation postoperativer Komplikationen wurden bei Patienten, welche im Fragebogen angaben, dass eine erneute Operation an der Nase stattgefunden hat, ärztliche Befunde und Operationsberichte analysiert, um die Komplikationen zu objektivieren. Die Komplikationen wurden in der Auswertung definiert als objektivierbare postoperative Komplikationen, welche auf den endoskopischen endonasalen mono-nostrilen Zugang zurückzuführen sind und zu einer weiteren operativen Maßnahme führten. Anschließend erfolgte die Analyse der Komplikationen und eine Auswertung der Daten als relative Häufigkeiten.

III.4 Olfaktometrie

Im Rahmen einer separaten Studie der Klinik für Neurochirurgie, welche von Dr. med. Philipp Hendrix betreut wird, wurden Patienten mittels Olfaktometrie untersucht. Diese Studie basiert auf einer Untergruppe des gleichen Patientenkollektivs und untersucht u.a. detailliert postoperative Geruchsveränderungen nach endoskopischen endonasalen Eingriffen und vergleicht diese mit dem präoperativen Zustand. Hierbei wurden den Patienten 12 verschiedene Geruchsstoffe präsentiert. Verwendet wurden „Sniffin’ Sticks“ (Screening 12 Test) der Firma Burghart Messtechnik GmbH (Wedel, Deutschland). Die olfaktorische Messung ergibt einen Summenscore, basierend auf 12 verschiedenen Gerüchen, welche dem Patienten präsentiert werden. Jede richtig erkannte Probe ergibt 1 Punkt. Definiert sind folgende Punktzahlen [27] (Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Deutschland):

- 0-6 = Anosmie
- 7-10 = Hyposmie
- 11-12 = Normosmie

Da ein Teil der Patienten sowohl olfaktorisch als auch im Rahmen dieser Dissertation durch den Fragebogen nachuntersucht wurde, wurde dieser Parameter in die vorliegende Dissertation zum Vergleich der beiden Evaluationen zusätzlich mit eingebracht.

III.5 Auswertung und Statistik

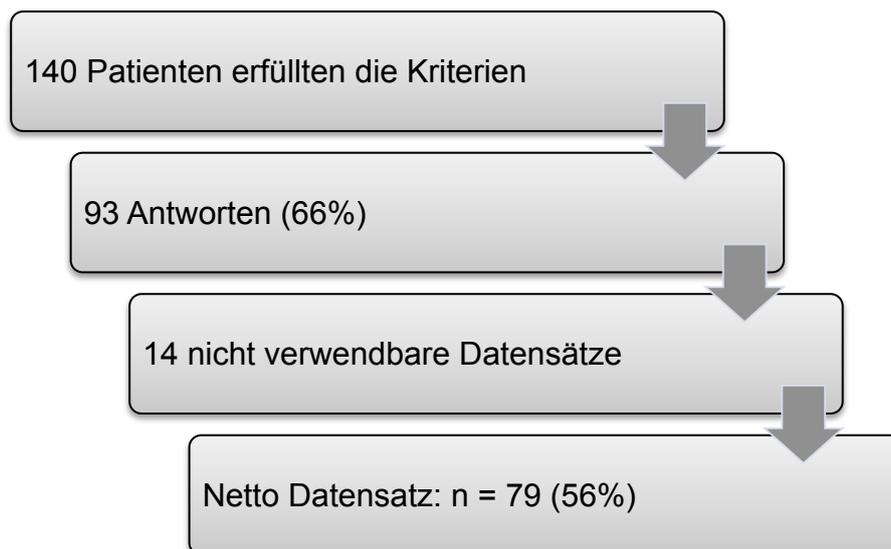
Die Antworten der Fragebögen wurden in die vorliegende Excel Datenbank als qualitativer Wert übertragen und die Beschwerden anschließend als absolute und relative Häufigkeiten ausgewertet. Postoperative Komplikationen wurden manuell in einer Tabelle gesammelt und ebenfalls anhand ihres Auftretens als absolute und relative Häufigkeiten evaluiert. Das Resultat des Geruchstests wurde als quantitativer Wert in der Datenbank notiert. Anschließend erfolgte die Auswertung der Datensätze mit SPSS (SPSS-Statistik-Software 22.0, Firma IBM, Armonk, NY, USA). Hierbei wurden für kategoriale und quantitative Variablen absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Der Vergleich der initialen nasalen Beschwerden zu den persistierenden Beschwerden erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Eine Korrelation der Datensätze erfolgte durch die Verwendung der Pearson-Korrelation. Für die Auswertung der Daten zur Olfaktometrie wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Als statistisch signifikant wurden P-Werte $\leq 0,05$ definiert.

IV Ergebnisse

IV.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 156 Patientenfälle in die Studie eingeschlossen. Hiervon wurden einige Patienten mehrfach oder binostril operiert, sodass schließlich 140 unterschiedliche Patienten in dem Kollektiv vorhanden waren, welche die Kriterien erfüllten und im Rahmen der Studie angeschrieben wurden. Es erreichten 93 Antworten (66%) die Klinik für Neurochirurgie. Hierbei konnten 14 Antworten nicht für die Studie verwendet werden. Bei sieben Patienten war die Adresse falsch und wurde daher postalisch an den Absender zurückgeschickt. Weitere sieben Datensätze konnten nicht verwendet werden aufgrund einer fehlenden Unterschrift auf der Einwilligungserklärung, Widerspruch gegen die Studie oder Rückversand eines leeren Fragebogens. Zusammenfassend konnten daher 79 Fragebögen ausgewertet werden, was einem Anteil von 56% der Patienten entspricht (siehe *Abbildung 5*).

Abbildung 5: Datensätze



Die Patienten wurden im Zeitraum vom 12.01.2011 bis 11.05.2015 in der Klinik für Neurochirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes operiert. Hierbei waren 43 Patienten weiblich (54,4%) und 36 männlich (45,6%). Das mittlere Follow-up lag bei 3,8 Jahren (SD = 1,5). Im Durchschnitt waren die Patienten 56,5 Jahre alt (SD =

16,2) mit einem Altersspannraum von 14-81 Jahren. Die Mehrheit von 74 Patienten (93,7%) wurde ein Mal operiert, 3 Patienten (3,8%) wurden zwei Mal operiert und 2 Patienten (2,5%) wurden insgesamt drei Mal operiert. Die mittlere Operationsdauer lag bei 90,7 min (SD = 37,1; Spannraum 30-198 min). In 68 Fällen (86,1%) erfolgte der mononostrile Zugang über das rechte Nasenloch. Bei elf Patienten (13,9%) wurde das linke Nasenloch als Zugang verwendet. Von den 79 Patienten war eine Totalresektion bei 77 Patienten angestrebt. In zwei Fällen war eine subtotale Resektion angestrebt aufgrund von invasivem bzw. destruktivem Tumorwachstum in die Schädelbasis oder einer ungünstigen parasellären Lage um die Arteria carotis interna. Es zeigten 72 der 77 Patienten (93,5%) postoperativ eine vollständige Remission im MRT. Details zum Patientenkollektiv sind in der folgenden *Tabelle 3* aufgeführt.

Tabelle 3: Patientenkollektiv

	Absolute Häufigkeit (n = 79)
Frauen : Männer	43 : 36
Mittleres Follow-up [Jahre]	3,8 ± 1,5
Durchschnittsalter [Jahre]	56,5 ± 16,2
Voroperiert	4 (5,1%)
Mittlere Operationsdauer [min]	90,7 ± 37,1
Remission im MRT	72/77 (93,5%)
Hormonelle Remission	15/21 (71,4%)
Rezidiv	4 (5,1%)

Histologisch zeigten sich überwiegend hormoninaktive Adenome, hormonaktive Adenome (ACTH-produzierend, STH-produzierend, Prolaktinom) sowie vereinzelt sonstige Histologien, welche in *Tabelle 4* dargestellt sind.

Tabelle 4: Histologie

Histologie	Absolute Häufigkeit (n = 79)	Relative Häufigkeit [%]
Hormonaktive Adenome	21	26,6
<i>ACTH-produzierend</i>	4	5,1
<i>STH-produzierend</i>	11	13,9
<i>Prolaktinom</i>	6	7,6
Hormoninaktive Adenome	47	59,5
Sonstige	11	13,9
<i>Meningeom</i>	3	3,8
<i>Rathke-Zyste</i>	2	2,5
<i>Kraniopharyngeom</i>	2	2,5
<i>Chronische Hypophysitis</i>	1	1,3
<i>Liquorfistel</i>	2	2,5
<i>Metastase</i>	1	1,3

Ergebnisse der histologischen Untersuchung im Rahmen der Operation.

In Bezug auf die 21 Patienten mit hormonaktiven Adenomen waren postoperativ 15 Patienten (71,4%) bezüglich ihrer Hormonaktivität normwertig. Zwei Patienten (9,5%) zeigten postoperativ diskret erhöhte Werte. Eine medikamentöse Weiterbehandlung war bei 4 Patienten (19,0%) erforderlich.

Im Rahmen der Operation erhielten 63 Patienten (79,7%) eine Nasentamponade.

An nicht nasalen operationsbedingten Komplikationen zeigten sich zwei Patienten mit einer Liquorfistel, wobei einer der Patienten eine Meningitis entwickelte. Weiterhin zeigten sich ein Patient mit einer Einblutung in die Tumorkammer, eine Okulomotoriusparese links bei mononostrialem Zugang bei einer Patientin, welche mikrochirurgisch voroperiert war und eine Patientin mit kurzzeitiger SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion). Vier Patienten zeigen postoperativ einen neuen Hypopituitarismus.

risimus. Postoperativ zeigten sich keine Mortalität, kein visuelles Defizit und keine Gefäßschädigungen. Die Evaluation dieser Komplikationen basiert hierbei auf Basis des Operationsberichts, intraoperativer Videoaufnahmen, des Arztberichts sowie der postoperativen Bildgebung und des Follow-ups.

Bei vier Patienten (5,1%) traten Rezidive auf, wobei eine Patientin mit einem hormoninaktiven Adenom zweimal rezidierte. Die Rezidive traten im Mittel nach 22,7 Monaten auf (SD = 8,9 Monate, Spannraum 13-34 Monate).

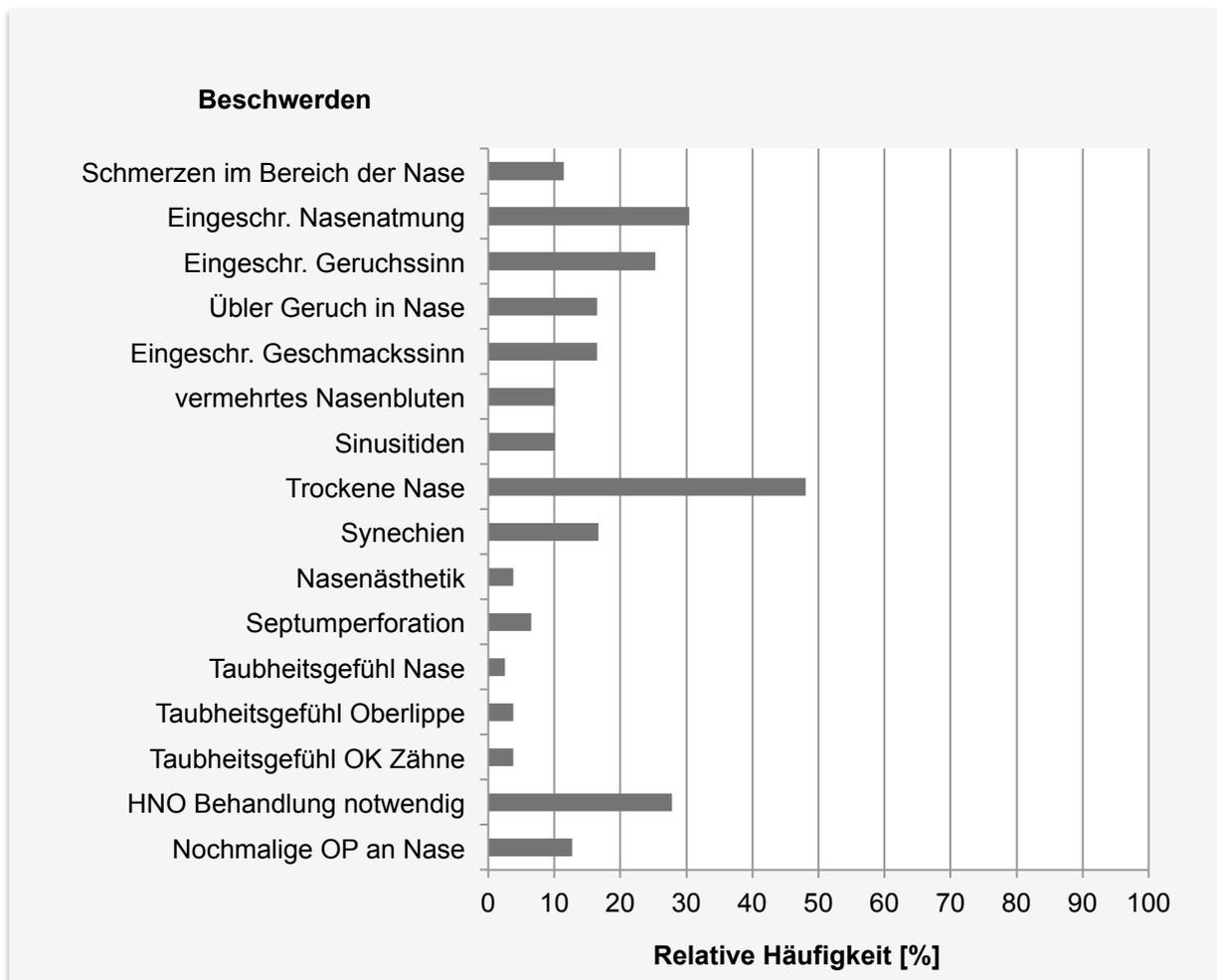
IV.2 Auswertung des Fragebogens

Insgesamt konnten die Angaben von 79 Patienten in die Auswertung des Fragebogens eingeschlossen werden. Die Ergebnisse des Fragebogens sind in *Tabelle 5* sowie *Abbildung 6* zusammengefasst.

Tabelle 5: Postoperative Beschwerden durch endonasalen Zugang (Fragebogen)

Beschwerden	Antworten [n]	Absolute Häufigkeit [n]	Relative Häufigkeit [%]
Schmerzen im Bereich der Nase	79	9	11,4
Eingeschränkte Nasenatmung	79	24	30,4
Eingeschränkter Geruchssinn	79	20	25,3
Übler Geruch in Nase	79	13	16,5
Eingeschränkter Geschmackssinn	79	13	16,5
Vermehrtes Nasenbluten	79	8	10,1
Sinusitiden	79	8	10,1
Trockene Nase	79	38	48,1
Synechien	78	13	16,7
Nasenästhetik	79	3	3,8
Septumperforation	77	5	6,5
Taubheitsgefühl Nase	79	2	2,5
Taubheitsgefühl Oberlippe	79	3	3,8
Taubheitsgefühl Oberkiefer Zähne	79	3	3,8
HNO Behandlung notwendig	79	22	27,8
Nochmalige OP an Nase	79	10	12,7

Abbildung 6: Postoperative Beschwerden durch endonasalen Zugang



Relative Häufigkeiten postoperativer Beschwerden, basierend auf der Auswertung des Fragebogens.

Unter der Angabe „Sonstiges“ hatten die Patienten zusätzlich die Möglichkeit weitere Beschwerden und Auffälligkeiten zu beschreiben, welche sich postoperativ ereignet haben und nicht durch die Antwortmöglichkeiten des Fragebogens abgedeckt waren. Als postoperative Auffälligkeiten wurden folgende Beschwerden beschrieben (Anzahl [n] in Klammern):

- Schnarchen (2)
- Schlafstörungen (2)
- Verkrustungen der Nase (2)
- Anschließende Operation des Nasenseptums (2)
- OP: Nasennebenhöhlendurchgang erweitert, Nasenpolyp entfernt (1)
- Mehrfaches Durchtrennen von Synechien in Nasennebenhöhlen die ersten drei Monate postoperativ sowie Behandlung mit Nasonex (1)
- Auswurf beim Naseschnäuzen (1)
- Verbesserte Nasenatmung (1)
- Liquorfistel mit Folgeoperationen (1)
- Septum verschoben (1)
- rechtes Nasenloch sehr eng, rechte Wange dicker (1)
- Schlafapnoe (1)
- Vermehrte Ohrenbeschwerden (Entzündungen) (1)
- Zyste in Nasenloch (1)
- Stimmveränderung (1)
- Reversible verstärkte Geruchswahrnehmung für 3 Monate postoperativ (1)
- Zunehmende Konzentrationsstörungen (1)
- Initiale Geschmacksverschlechterung, welche sich im Verlauf besserte (1)
- Tamponade unvollständig entfernt (wurde anschließend entfernt) (1)
- Reversible Geruchswahrnehmungsstörung für 3 Monate postoperativ (1)

IV.3 Zeitliche Dynamik der Beschwerden

Als nächster Schritt erfolgte die Erfassung des zeitlichen Verlaufs der genannten Beschwerden. Hierzu konnten die Daten von 78 Patienten (99%, 78/79) ausgewertet werden. Während des Follup-ups zeigte sich ein signifikanter Rückgang der Beschwerden ($p < 0,001$).

Die zeitliche Dynamik, bezogen auf die jeweilige Beschwerde, ist *Tabelle 6* zu entnehmen. Die Tabelle verdeutlicht, dass viele Beschwerden nur temporär vorhanden waren und sich die Problematik mit zunehmender Dauer reduzierte. Lediglich Septumperforationen zeigten ein vollständiges Persistieren. Weiterhin zeigten eine trockene Nase und Synechien, sofern sie postoperativ vorhanden waren, einen persistierenden Verlauf in bis zu 50%. Wenn es postoperativ zu einer Einschränkung der Nasenatmung oder des Geruchssinns kam, persistierte dies bei 34,8% bzw. 42,1% der Patienten. Postoperativ vorhandene Taubheitsgefühle zeigten keine Persistenz. Weitere Details sind der *Tabelle 6* zu entnehmen.

Die Abnahme der Prävalenz der Beschwerden im zeitlichen Verlauf, in Bezug auf das Gesamtkollektiv, ist durch die *Abbildungen 7-11* verdeutlicht. Hier sind die vorhandenen Beschwerden zu unterschiedlichen postoperativen Zeitpunkten dargestellt. Anhand dieser Abbildungen ist ersichtlich, dass bei vielen Patienten die Beschwerden nur temporär vorlagen und im postoperativen Verlauf abnahmen. Die meisten Beschwerden persistierten bei nur bis zu ca. 10% der Patienten (siehe hierzu auch *Tabelle 7*). Eine Ausnahme stellt eine postoperativ trockene Nase dar, welche auch persistent noch bei 23,1% der Patienten vorhanden war. Bei keinem der Patienten zeigten sich dauerhafte Taubheitsgefühle.

Eine weitere grafische Darstellung der Dauer des Vorhandenseins der jeweiligen Beschwerden, bezogen auf das Gesamtkollektiv, ist dem Anhang beigefügt (*Abbildung 16*). Hier sind die Informationen aus den *Abbildungen 7-11* in einem Balkendiagramm zusammengefasst. Während sich *Tabelle 6* auf die Darstellung der individuellen zeitlichen Dynamik der jeweiligen Beschwerde fokussiert, stellt *Abbildung 16* die Beschwerden in relativer Häufigkeit zum Gesamtkollektiv dar, sodass die Prävalenz der Beschwerden und zusätzlich innerhalb der Balken die zeitliche Dynamik der Beschwerde dargestellt ist.

Tabelle 6: Zeitliche Dynamik der Beschwerden

	3 Mona- te	6 Mona- te	1 Jahr	2 Jahre	Persis- tent
Beschwerden	Relative Häufigkeit [%], n=78				
Schmerzen im Bereich der Nase	22,2	22,2	11,1	11,1	33,3
Eingeschr. Nasenatmung	8,7	34,8	17,4	4,3	34,8
Eingeschr. Geruchssinn	15,8	36,8	0	5,3	42,1
Übler Geruch in Nase	25,0	8,3	33,3	8,3	25,0
Eingeschr. Geschmackssinn	15,4	53,8	7,7	0	23,1
Vermehrtes Nasenbluten	25,0	25,0	12,5	12,5	25,0
Sinusitiden	12,5	12,5	25,0	12,5	37,5
Trockene Nase	8,1	10,8	27,0	5,4	48,6
Synechien	8,3	25,0	16,7	0	50
Nasenästhetik	0	0	0	33,3	66,7
Septumperforation	0	0	0	0	100
Taubheitsgefühl Nase	0	0	0	0	0
Taubheitsgefühl Oberlippe	0	0	100	0	0
Taubheitsgefühl Oberkiefer Zähne	0	0	50	50	0
HNO Behandlung notwendig	15,0	0	20,0	25,0	40,0

Zeitliche Dauer des Vorhandenseins beschriebener Beschwerden, basierend auf einer telefonischen Nachbefragung. Die Daten beziehen sich in Relation auf die absolute Häufigkeit der jeweiligen Beschwerde (= 100%). Sofern eine Beschwerde postoperativ vorhanden war, zeigte sich hierfür die jeweilige dargestellte zeitliche Dynamik der Beschwerdedauer.

Abbildung 7: Beschwerden 3 Monate postoperativ

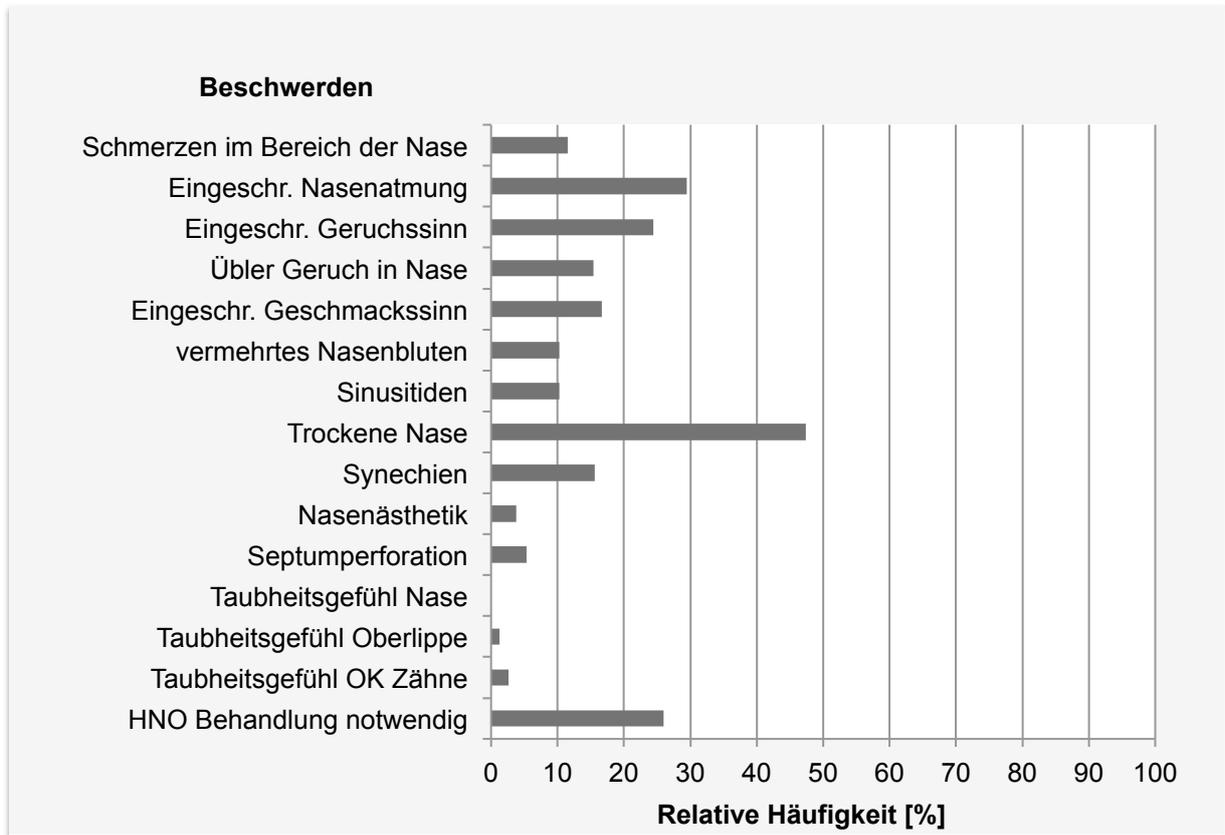


Abbildung 8: Beschwerden 6 Monate postoperativ

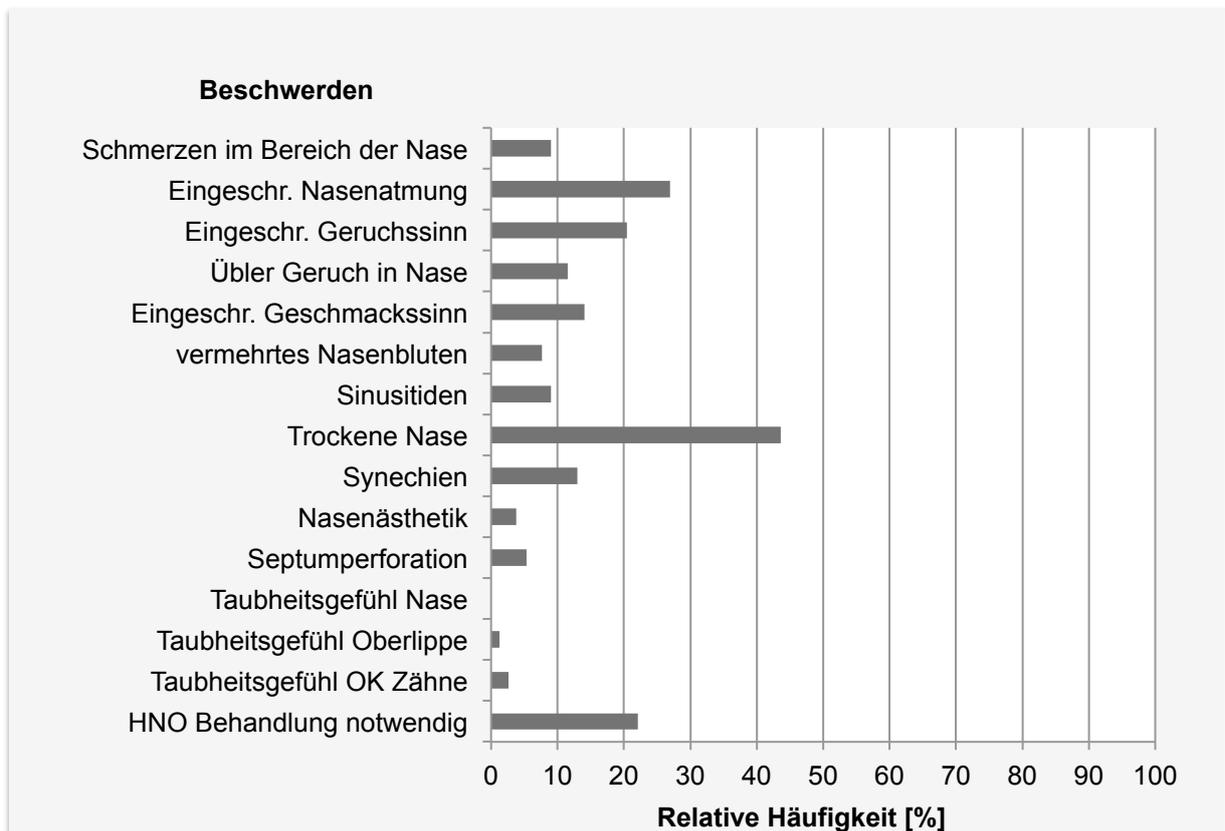


Abbildung 9: Beschwerden 1 Jahr postoperativ

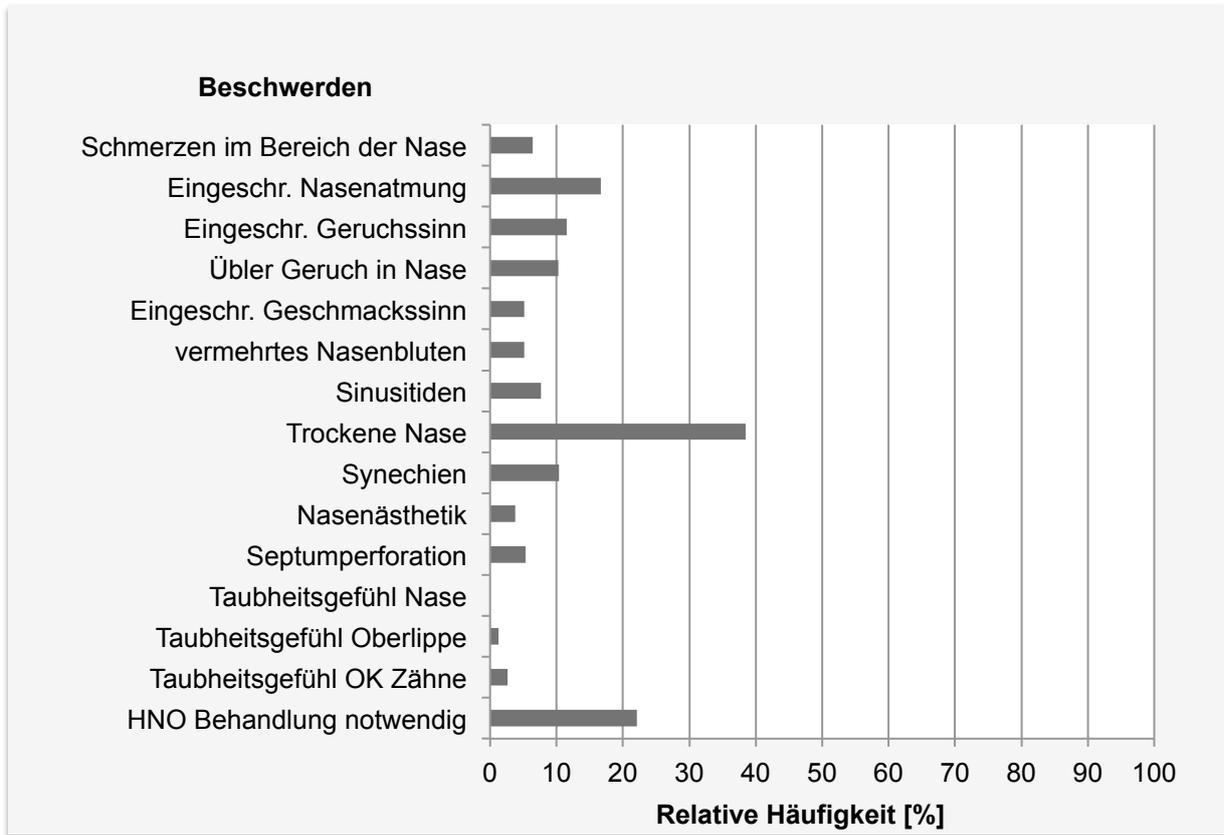


Abbildung 10: Beschwerden 2 Jahre postoperativ

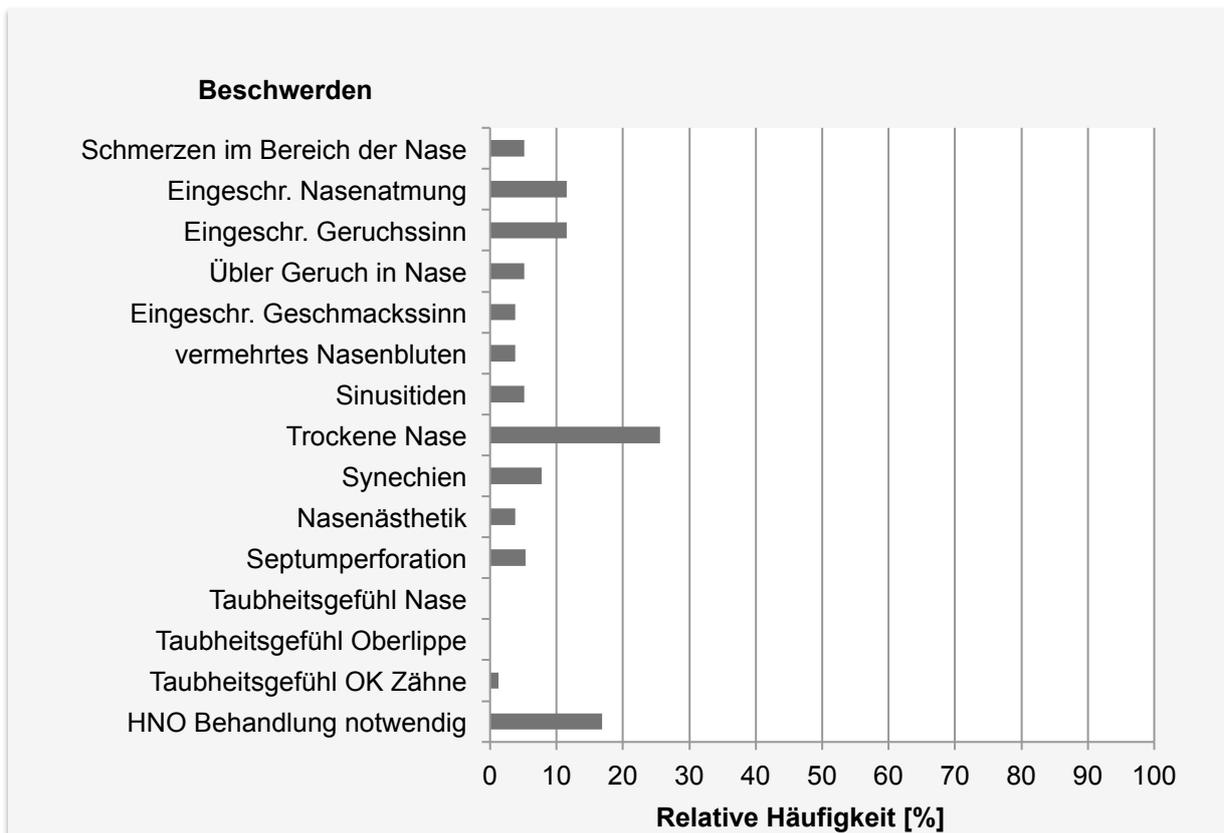
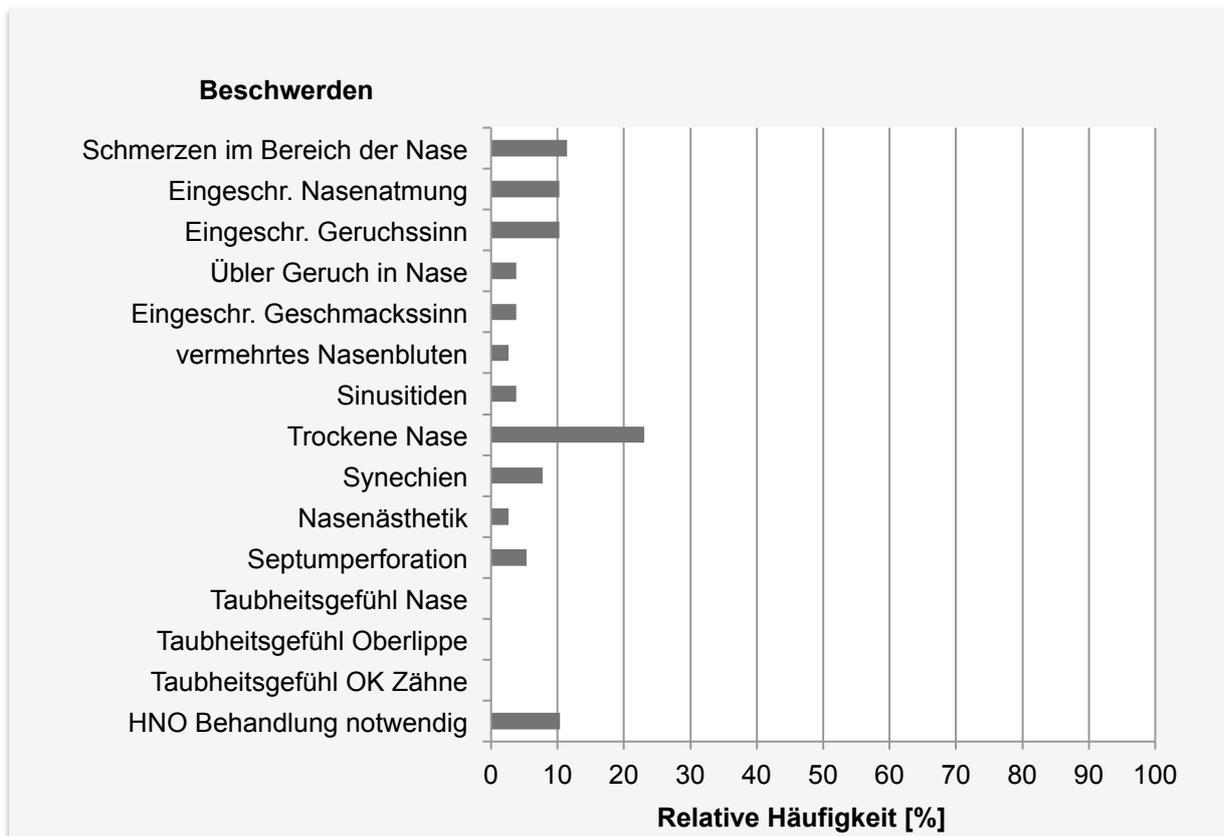


Abbildung 11: Persistierende Beschwerden



Betrachtet man nun selektiv die persistierenden Beschwerden, zeigen sich folgende Werte (siehe Tabelle 7):

Tabelle 7: Persistierende Beschwerden

Beschwerden	Antworten [n]	Absolute Häufigkeit [n]	Relative Häufigkeit [%]
Schmerzen im Bereich der Nase	78	3	3,8
Eingeschränkte Nasenatmung	78	8	10,3
Eingeschränkter Geruchssinn	78	8	10,3
Übler Geruch in Nase	78	3	3,8
Eingeschränkter Geschmackssinn	78	3	3,8
Vermehrtes Nasenbluten	78	2	2,6
Sinusitiden	78	3	3,8
Trockene Nase	78	18	23,1
Synechien	77	6	7,8
Nasenästhetik	78	2	2,6
Septumperforation	76	4	5,3
Taubheitsgefühl Nase	77	0	0
Taubheitsgefühl Oberlippe	77	0	0
Taubheitsgefühl Oberkiefer Zähne	78	0	0
HNO Behandlung notwendig	77	8	10,4

Relative Häufigkeiten persistierender Beschwerden, basierend auf einer telefonischen Nachfrage.

IV.4 Postoperative Komplikationen

Basierend auf Arztbriefen und Operationsberichten wurden postoperative Komplikationen evaluiert, welche auf den endoskopischen endonasalen mononostrilen Zugangsweg zurückzuführen sind. Insgesamt wurde bei 11,4% (9/79) der Patienten eine erneute Operation im Bereich der Nase durchgeführt. Die notwendigen Operationen sind in der folgenden *Tabelle 8* dargestellt.

Tabelle 8: Postoperative Komplikationen

Durchgeführte Operation	Relative Häufigkeit [%]
Nasenseptum Operation	5,1 (4/79)
Nasennebenhöhlenfensterung	2,5 (2/79)
Synechien gelöst	7,6 (6/79)
Nasennebenhöhlen Operation bei chronischem Infekt und Sinusitis	1,3 (1/79)
Operation bei Nasenmuschelhyperplasie	5,1 (4/79)
Entfernung eines Polyps	1,3 (1/79)
Reinigung der Keilbeinhöhle	1,3 (1/79)
Operation bei Concha bullosa	1,3 (1/79)

Relative Häufigkeiten operativer Folgeeingriffe aufgrund vorhandener Komplikationen nach endoskopischen endonasalen mononostrilen Eingriffen.

IV.5 Korrelation der Datensätze (Auswahl)

Die Angaben des Fragebogens wurden mit den Datensätzen der Datenbank sowie untereinander korreliert unter Verwendung der Pearson-Korrelation. Generell zeigte sich, dass die meisten postoperativen Beschwerden mit der Notwendigkeit einer weiteren Operation an der Nase korrelierten. Interessante Korrelationen traten in Bezug auf die Anzahl der Operationen sowie die Verwendung einer Nasentamponade im Rahmen der Operation auf. Hierbei korrelierte die Anzahl der Operationen positiv mit einem postoperativ eingeschränkten Geruchssinn ($p = 0,002$), eingeschränkten Ge-

schmackssinn ($p = 0,015$), üblem Geruch in der Nase ($p = 0,002$) sowie Septumperforationen ($p = 0,002$).

Die Verwendung einer Nasentamponade korrelierte negativ in Bezug auf eine postoperativ eingeschränkte Nasenatmung ($p = 0,026$), eingeschränkten Geruchssinn ($p = 0,031$) sowie das Auftreten von Sinusitiden ($p = 0,002$). Details sind in *Tabelle 9* dargestellt.

Tabelle 9: Korrelation der Datensätze (Auswahl)

Komplikation		Anzahl OPs	Nasentamponade
Eingeschränkte Nasenatmung	<i>Pearson-Korrelation</i>	-	-0,199*
	<i>Sig. (2-seitig)</i>		$p = 0,026$
Eingeschränkter Geruchssinn	<i>Pearson-Korrelation</i>	0,332**	-0,201*
	<i>Sig. (2-seitig)</i>	$p = 0,002$	$p = 0,031$
Eingeschränkter Geschmackssinn	<i>Pearson-Korrelation</i>	0,254*	-
	<i>Sig. (2-seitig)</i>	$p = 0,015$	
Übler Geruch in Nase	<i>Pearson-Korrelation</i>	0,342**	-
	<i>Sig. (2-seitig)</i>	$p = 0,002$	
Sinusitiden	<i>Pearson-Korrelation</i>	-	-0,312**
	<i>Sig. (2-seitig)</i>		$p = 0,002$
Septumperforation	<i>Pearson-Korrelation</i>	0,341**	-
	<i>Sig. (2-seitig)</i>	$p = 0,002$	

** : Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)

* : Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig)

- : Keine Signifikanz

IV.6 Ergebnisse Olfaktometrie

Aus dem Kollektiv von 79 Patienten, welche den Fragebogen beantwortet haben, konnten 13 Patienten zusätzlich bezüglich einer Geruchseinschränkung gezielt nachuntersucht werden. Hierbei konnten postoperativ keine signifikanten Unterschiede des Geruchsvermögens festgestellt werden im Vergleich zum Zustand vor der Operation ($p = 0,362$). Der postoperative Test erfolgte hierbei nach durchschnittlich 69 Tagen ($SD = 31$ Tage). Von den 13 Patienten gaben drei Patienten widersprüchliche Daten im Fragebogen bezüglich des Geruchssinns an, was sich im gezielten Test so nicht bestätigte. Patient 2 zeigte präoperativ einen Summenscore von 12 und postoperativ einen Summenscore von 8 Punkten in der Olfaktometrie und evaluierte im Fragebogen keine Geruchseinschränkung. Bei den Patienten 7 und 11 zeigten sich nahezu identische Werte in der Olfaktometrie beim Vergleich des prä- und postoperativen Zustandes. Sie evaluierten beide eine Verschlechterung des Geruchssinnes im Fragebogen. Die genauen Ergebnisse sind in *Tabelle 10* dargestellt.

Tabelle 10: Ergebnisse Olfaktometrie

Patient	Präoperativ			Postoperativ			
	Rechts	Links	Bds.	Rechts	Links	Bds.	Fragebogen
1	-	-	8	-	-	8	nein
2	-	-	12	4	10	8	nein
3	-	-	10	-	-	9	nein
4	5	5	4	5	5	4	nein
5	6	4	7	4	4	4	nein
6	10	10	10	11	11	11	nein
7	12	12	12	11	12	12	ja
8	-	-	11	0	0	0	ja
9	11	11	11	11	11	11	nein
10	11	10	10	11	11	11	nein
11	11	12	11	12	12	12	ja
12	11	10	11	12	12	12	nein
13	10	9	11	8	7	9	nein

Rechts = rechtes Nasenloch; Links = linkes Nasenloch; Bds. = beide Nasenlöcher

Fragebogen = Angabe im Fragebogen

- : Daten liegen nicht vor

Orangene Markierung: Divergente Angaben zwischen Olfaktometrie und Fragebogen

Geruchstest: Screening 12 Test: Summenscore basierend auf 12 verschiedenen Gerüchen, welche der Patient erkennen soll. Jede richtig erkannte Probe ergibt 1 Punkt; 0-6 = Anosmie; 7-10 = Hyposmie; 11-12 = Normosmie

V Diskussion

V.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Ziel der Studie war es spezifische nasale Beschwerden und Komplikationen nach endoskopischen endonasalen mononostrilen Eingriffen quantitativ zu erfassen. Hierzu wurden 140 unterschiedliche Patienten angeschrieben und ein Fragebogen zugesandt. Es konnten verwertbare Daten von 79 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Damit konnte erstmals eine Prävalenz bezüglich nasaler postoperativer Komplikationen für die beschriebene endoskopische endonasale mononostrile Operationstechnik erfasst werden. Eine telefonische Nachbefragung der Patienten ermöglichte es die zeitliche Dynamik der Beschwerden von 78 Patienten zu analysieren. Die Beschwerden nahmen im Verlauf signifikant ab. Durch die Einsicht von Arztbriefen und Operationsberichten konnten postoperative Komplikationen durch den endoskopischen endonasalen mononostrilen Zugang evaluiert werden. Weiterhin konnten durch die Korrelation der Daten Zusammenhänge zwischen den Komplikationen und intraoperativen Aspekten gefunden werden.

Die Verwendung einer Nasentamponade zeigte hierbei negative Korrelationen in Bezug auf eine postoperativ eingeschränkte Nasenatmung, eingeschränkten Geruchssinn und das Auftreten von Sinusitiden. Eine Verwendung der Nasentamponade kann somit empfohlen werden, um diese postoperativen nasalen Beschwerden zu vermeiden.

Die Anzahl der Operationen korrelierte mit einem postoperativ eingeschränkten Geruchssinn, eingeschränkten Geschmackssinn, üblem Geruch in der Nase und Septumperforationen. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Prävalenz dieser Beschwerden mit zunehmender Anzahl an Operationen steigt und somit das Nutzen-Risiko-Verhältnis diesbezüglich vor jeder Operation abgewogen werden muss. Dies sollte Bestandteil des präoperativen Aufklärungsgespräches sein.

Auffällig ist, dass im Fragebogen rund ein Drittel der Patienten (30,4%) eine postoperativ eingeschränkte Nasenatmung angab. Betrachtet man diese Symptomatik im zeitlichen Verlauf, zeigt sich, dass bei einem Großteil der Patienten nach 1 Jahr die-

se Beschwerden verschwunden sind und es somit am Ehesten auf die postoperative Wundheilung der Nasenschleimhaut zurückzuführen ist.

Die verringerte Nasenatmung korrelierte hierbei mit einem eingeschränkten Geruchssinn, welcher bei insgesamt 25,3% der Patienten gefunden wurde. Weiterhin gab es in diesem Zusammenhang positive Korrelationen mit multiplen Beschwerden (Geruchssinn, Geschmackssinn, Nasenbluten, übler Geruch in Nase, Sinusitiden, trockene Nase, Parästhesien der Nase und der Oberkieferzähne, Synechien, fachspezifische Nachbehandlung durch einen HNO-Arzt und erneute Operation an der Nase). Persistierend war der Geruchssinn noch bei 10,3% der Patienten eingeschränkt, was identisch ist mit dem Wert der Patienten, welche eine persistierende eingeschränkte Nasenatmung zeigten (10,3%).

Am Häufigsten wurde als Beschwerde eine trockene Nase evaluiert (48,1%), welche auch persistierend noch bei 23,1% der Patienten vorhanden war. Dieser hohe Wert muss kritisch hinterfragt werden. Durch die Schonung der Mukosa im Rahmen der verwendeten operativen Technik durch die Verwendung eines Spekulum, ist eine persistierende Verletzung der Mukosa mit einhergehenden Beschwerden wie einer trockenen Nase oder auch vermehrtem Nasenbluten eher unwahrscheinlich und der Wert als zu hoch anzusehen. Dies ist sicherlich auch einem Negativ-Bias geschuldet, welches im Rahmen einer nachträglichen Erfragung von postoperativen Komplikationen zu erwarten ist.

Ein Taubheitsgefühl der Oberlippe (3,8%) oder der Zähne des Oberkiefers (3,8%) wurde ebenfalls genannt, wobei diese Beschwerden nach 1-2 Jahren nicht mehr vorhanden waren. Durch den endoskopischen endonasalen Zugangsweg ist eine Verletzung von Ästen des N. infraorbitalis und der Nn. alveolares superiores extrem unwahrscheinlich. Daher müssen auch diese Angaben kritisch hinterfragt werden. Diese Komplikationen wären eher im Zusammenhang mit einem sublabialen Zugangsweg zu erwarten.

Im Fragebogen evaluierten 27,8% der Patienten in weiterer HNO-ärztlicher Betreuung zu sein. Nach Rücksprache mit den behandelnden Ärzten bzw. Begutachtung der dokumentierten Befunde, zeigte sich in manchen Fällen eine Divergenz zwischen den subjektiven Angaben des Fragebogens und dem klinischen Befund. Es gaben 10,4% der Patienten an zum Zeitpunkt der Auswertung persistierend in HNO-ärztlicher Behandlung zu sein. Dies betraf vor allem die Patienten, welche multiple

Beschwerden evaluierten oder aufgrund von Komplikationen einer weiteren Operation zugeführt wurden.

Weiterhin evaluierten initial neun Patienten (11,7%) eine Septumperforation. Hiervon zeigten vier Patienten bereits eine präoperativ bestehende Septumperforation, welche der operierende Chirurg im Rahmen des endoskopischen endonasalen mononostriken Zugangs detektierte. Daher musste dieser Wert korrigiert werden auf fünf (6,5%) neu aufgetretene Septumperforationen durch die Operation.

Unter dem Punkt „Sonstiges“ hatten die Patienten weiterhin die Möglichkeit Beschwerden zu benennen, welche durch den Fragebogen nicht abgedeckt waren.

Meist handelte es sich hierbei um Einzelnennungen, d.h. um Komplikationen bzw. Beschwerden, die nur von einem Patienten (1,3%) beschrieben wurden. Ein Effekt auf das Schlafverhalten im Sinne von Schnarchen und Schlafstörungen wird jeweils zwei Mal beschrieben, eine Schlafapnoe in einem Fall, deren Zusammenhang auf die Operation jedoch fragwürdig ist. Eine Erklärung hierfür könnte in einer postoperativ vorhandenen eingeschränkten Nasenatmung liegen, welche die Symptomatik erklären könnte. Verkrustungen in der Nase wurden ebenfalls von zwei Patienten beschrieben und könnten im Zusammenhang mit einer postoperativ trockenen Nase stehen. Jedoch kommen auch weitere Ursachen in Frage, wie z.B. Allergien oder digitale Manipulationen, was ohne eine klinische Untersuchung und spezifische Anamnese nicht zu eruieren ist.

Manche Beschreibungen der Patienten sind im Wesentlichen durch die Fragen im Fragebogen abgedeckt und können als Mehrfachnennungen interpretiert werden (anschließende Operationen, Synechien, Geruchseinschränkung, Geschmacksstörung).

In einem Fall verbesserte sich postoperativ sogar die Nasenatmung und die Geruchswahrnehmung, was eventuell durch eine präoperative Einengung oder Septumdeviation zu erklären wäre, welche sich durch die Operation verbessert hat.

Auch weitere Nennungen und deren Zusammenhang mit der Operation müssen kritisch hinterfragt werden. Dadurch, dass der Fragebogen generell Veränderungen seit der Operation evaluiert, ist es möglich, dass Symptome genannt wurden, welche zwar im zeitlichen Verlauf nach der Operation aufgetreten sind, allerdings eine ande-

re Ursache haben (zunehmende Konzentrationsstörung, Stimmveränderung, vermehrte Ohrenbeschwerden, Schlafapnoe, Nasenpolyp, Zyste in Nasenloch).

Eine kritische Hinterfragung des Zusammenhangs der Beschwerden mit der Operation ist daher notwendig, v.a. bei Einzelnennungen.

Die Daten des Fragebogens wurden mit den Daten einer anderen Studie, welche eine Untergruppe des gleichen Patientenkollektivs untersucht, verglichen. Hierbei konnten 13 Patienten eingeschlossen werden, welche ebenfalls den Fragebogen evaluiert haben. Untersucht wurde eine postoperative Geruchseinschränkung im Vergleich zum präoperativen Zustand mit der Olfaktometrie. Hier zeigte sich, dass zwischen dem präoperativen und postoperativen Befund kein signifikanter Unterschied besteht. Die Operation wurde in den meisten Fällen durch das rechte Nasenloch durchgeführt. Auch im Vergleich zwischen rechtem und linkem Nasenloch, in Bezug auf die Geruchswahrnehmung, wurde kein signifikanter Unterschied gefunden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass durch die Operation das Geruchsvermögen nicht beeinflusst wird, wobei zu beachten ist, dass diese Aussage mit Einschränkung erfolgen muss aufgrund des kleinen Patientenkollektivs.

Vergleicht man die Angaben des Fragebogens zu dem Parameter Geruchseinschränkung mit dem olfaktorischen Test, findet man in drei Fällen (Patient 2, 7 und 11) einen Widerspruch bezüglich des Ergebnisses des olfaktorischen Tests und der Evaluation des Fragebogens. Anhand dessen erhärtet sich der Verdacht, dass die Angaben des Fragebogens eine rein subjektive Wiedergabe von Symptomen sind, welche nicht zwangsläufig objektivierbar sind und deren Aussage kritisch hinterfragt werden muss.

Um eine Abgrenzung zwischen subjektiven Beschwerden und tatsächlichen Komplikationen zu schaffen, wurden die Kriterien für das Vorliegen einer Komplikation als ärztlich dokumentierter Befund definiert, welcher im Rahmen einer weiteren Operation behandelt wurde. Insgesamt mussten 11,4% der Patienten aufgrund einer Komplikation, welche mit großer Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang mit dem endoskopischen endonasalen mononostrilen Zugang steht, erneut im Bereich der Nase operiert werden. Insbesondere handelte es sich hierbei um das Lösen von Synechien (7,6%), Nasenseptum Operationen (5,1%) sowie Operationen bei Nasenmuschelhyperplasie (5,1%). Andere operative Maßnahmen lagen jeweils nur bei 1-2 Patienten vor (1,3% - 2,5% des Kollektivs). Jedoch muss beachtet werden, dass ggf. einige der

Komplikationen nicht zwangsläufig in Zusammenhang mit der Operation stehen müssen, sondern eventuell auch als postoperativer Zufallsbefund vorhanden waren (z.B. Nasenpolyp).

V.2 Bewertung von Material und Methode

Zur Evaluation nasaler Beschwerden und Komplikationen wurde ein Fragebogen konstruiert, welcher durch möglichst simple Formulierung und Antwortmöglichkeit („ja“/„nein“) zu einer möglichst großen Antwortbereitschaft führen sollte. Generell lässt sich sagen, dass sich der Fragebogen als geeignetes Instrument herausstellte zur generellen quantitativen Erfassung der Prävalenz einzelner Beschwerden, welche im Rahmen der Operation aufgetreten sind. Auch war mit 56% verwertbarer Fragebögen die Resonanz und Antwortbereitschaft von Seiten der Patienten hoch. Durch die anschließende telefonische Nachbefragung konnte zudem noch eine zeitliche Dynamik ermittelt werden, um zwischen temporären und persistierenden Beschwerden zu differenzieren. Leider konnte eine Patientin im Rahmen der telefonischen Nachbefragung nicht erreicht werden, sodass sich die Daten zum zeitlichen Verlauf auf ein Kollektiv von 78 Patienten beziehen, wohingegen sich die anderen Daten auf 79 Patienten beziehen.

Ein Kritikpunkt des Fragebogens ist sicherlich, dass durch die qualitative Gestaltung der Antwortmöglichkeiten kein Spielraum für leicht oder mittelstark ausgeprägte Beschwerden gelassen wurde. Dies kann dazu führen, dass Patienten, bei denen eine Symptomatik nur sehr gering ausgeprägt war mit „ja“ antworteten und dies gleichwertig war zu der Angabe von Patienten, bei welchen die Symptomatik sehr stark auftrat. Dadurch kann zwar die reine Prävalenz einer Symptomatik erfasst, jedoch nicht deren Ausprägung wiedergegeben werden. Hier wäre ein abstuftendes Design mit mehreren Antwortmöglichkeiten oder auch eine freie Skala wie z.B. bei der Schmerzevaluation (Visuelle oder Numerische Analog Skala) notwendig gewesen, um die Ausprägung einer Symptomatik mit zu erfassen. Bei diesen Skalen besteht jedoch wiederum eine größere Gefahr einer Fehlinterpretation der Patienten, sofern kein Ansprechpartner für eventuelle Rückfragen zur Verfügung steht. Das Ziel dieser Studie war allerdings zunächst die reine Prävalenz an Beschwerden bzw. Komplikationen zu erfassen, wofür das gewählte Design passend war.

Weiterhin ist ein Negativ-Bias bei der Evaluation zu erwarten, sodass die Evaluation zugunsten der Beschwerden und Komplikationen verzerrt ist. Zudem ist zu erwarten, dass Patienten, bei denen die Operation vollkommen komplikationslos verlaufen ist und bei denen keine postoperativen Komplikationen vorhanden waren, eher nicht auf den Fragebogen geantwortet haben und Patienten, welche Komplikationen im postoperativen Verlauf erlitten, eine größere Motivation zur Evaluation hatten.

Im Rahmen des Anschreibens hatten die Patienten keine Möglichkeit bei Unklarheiten Fragen zu stellen, auch wenn versucht wurde durch die beigelegten Informationen und die einfache Gestaltung des Fragebogens diese möglichst zu vermeiden. Eine Fehlinterpretation einzelner Angaben kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Leider kann im Rahmen eines Anschreibens nicht objektiv überprüft werden, ob Symptome auch tatsächlich vorlagen. Die Ergebnisse der Beschwerden sind somit als rein subjektiver Eindruck des Patienten zu betrachten. Im Rahmen des Vergleichs der postoperativen Geruchseinschränkung im Rahmen des Fragebogens mit den Messungen der Olfaktometrie zeigte sich, dass das subjektive Empfinden nicht immer mit dem Ergebnis einer gezielten Untersuchung übereinstimmen muss. Hierbei muss allerdings auch beachtet werden, dass ebenfalls die Olfaktometrie kein rein objektives Verfahren zur Evaluation des Geruchsvermögens darstellt und auch hier auf die Antwort des Patienten vertraut werden muss. Beim Screening 12 Test handelt es sich zudem nur um einen Screening Test, dessen Aussagekraft eingeschränkt ist. Dadurch sind Diskrepanzen zwischen den beiden Evaluationsmethoden durchaus erklärbar und es zeigt sich gleichzeitig, dass auf diese Weise ermittelte Ergebnisse kritisch hinterfragt werden müssen. Auch bei der Evaluation postoperativer Komplikationen durch Arztbriefe und Operationsberichte, konnte im Einzelfall der Eindruck entstehen, dass die subjektiven Beschwerden nicht immer mit dem klinischen Befund übereinstimmen.

So konnten durch die Auswertung der Arztbriefe und Operationsberichte objektive Komplikationen evaluiert werden, welche aufgrund ihrer Ausprägung einer weiteren operativen Intervention bedurften.

V.3 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur

Bezüglich nasaler Komplikationen publizierten Zada *et al.* [68] eine Übersicht, welche Linsler *et al.* [41] bereits 2013 den eigenen Ergebnissen gegenüberstellten. Eine aktuelle Publikation von Wen *et al.* [66] nennt hierzu weitere Beschwerden (siehe *Tabelle 2*). Mit der vorliegenden Studie wurden nun zusätzlich Beschwerden der nasalen Region mit Hilfe eines Fragebogens evaluiert, um eine Prävalenz zu ermitteln und die Ergebnisse mit den Operationsdaten korrelieren zu können. Zur besseren Vergleichbarkeit werden im Folgenden die Ergebnisse des Fragebogens mit in die *Tabelle 2* integriert (siehe hierzu *Tabelle 11*).

Tabelle 11: Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur

Komplikation/Beschwerde	Literatur- übersicht Zada et al. [68]	Linsler et al. [41]	Wen et al. [66]	Fragebo- gen
Septumperforation	1-13%	1 (0,5%)	-	6,5%
Par-/Anästhesie der Ober- lippe (sublabialer Zugang)	5-28%	0	-	0%
Anosmie	5-6%	0	-	-
Eingeschränkter Geruchs- sinn	-	-	0*	10,3%*
Nasale Komplikationen ins- gesamt	28-35%	3 (1,4%)	-	-
Beschwerden durch Nasen- tamponade	39%	-	-	-
Beschwerden bei Entfer- nung der Nasentamponade	36%	-	-	-
Eingeschränkte Nasenat- mung nach drei Monaten postoperativ	23%	5 (2%)	1 (2%)	26,9%
Nasale Verstopfung nach drei Monaten postoperativ	26%	10 (4,5%)	0	-
Eingeschränkter Ge- schmackssinn	-	-	0	3,8%
Nasaler Ausfluss	-	-	0	-
Getrocknete Nasensubstanz	-	-	0	23,1%**

* : Geruchseinschränkungen allgemein; zwischen Anosmie und Hyposmie wurde nicht differenziert

** : Trockene Nase

Wie bereits aus der Tabelle hervorgeht, sind manche Parameter schwierig zu vergleichen, da sie unterschiedlich formuliert wurden. Zudem sind viele Komplikationen und Beschwerden dieser Studie nicht als Einzelkomplikationen in der Literatur erfasst.

Bezüglich der Septumperforationen gaben im Fragebogen 6,5% der Patienten an, diese Komplikation erlitten zu haben, was vergleichbar ist mit den Ergebnissen von Zada *et al.*, welche eine Komplikationsrate von 1-13% angeben [68].

In Bezug auf Parästhesien/Anästhesien im Bereich der Oberlippe berichten Zada *et al.* von 5-28% der Patienten, wobei hier auch sublabiale Zugangswege mit eingeschlossen sind [68]. Im Fragebogen evaluierten 3,8% eine solche Beschwerde, wobei diese bei keinem Patienten persistierte (0%), was sich auch mit den Ergebnissen von Linsler *et al.* deckt (0%) [41]. Weiterhin ist dies durch den verwendeten Zugang extrem unwahrscheinlich.

Sechs Monate nach der Operation beschreiben Wen *et al.*, dass keine Patienten mehr Beschwerden bezüglich des Geruchsvermögens angaben [66]. Im Fragebogen berichteten 10,3% der Patienten von einer persistierenden Geruchseinschränkung, was deutlich über den Daten von Wen *et al.* liegt. Vergleicht man die Prävalenz nach sechs Monaten, wird die Diskrepanz noch größer. Hier gaben 20,5% der Patienten an für mindestens sechs Monate an einer Einschränkung des Geruchssinns gelitten zu haben. Zwar bezieht sich die Auswertung von Wen *et al.* auf ein kleineres Kollektiv von nur 50 Patienten [66], dennoch zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Ergebnissen.

Eine eingeschränkte Nasenatmung, welche mindestens drei Monate vorhanden war, nannten 26,9% der Patienten im Fragebogen, was vergleichbar ist mit den Daten von Zada *et al.* [68] aber über den Daten von Linsler *et al.* [41] und Wen *et al.* [66] liegt. Betrachtet man den zeitlichen Verlauf, persistieren die Beschwerden noch bei 10,3%, was sich den Daten von Linsler *et al.* [41] und Wen *et al.* [66] annähert, welche beide eine Prävalenz von 2% nennen.

Eine persistierende Beeinträchtigung des Geschmackssinns findet sich im Fragebogen bei 3,8% der Patienten, was knapp über den Daten von Wen *et al.* mit 0% liegt [66].

Wen *et al.* berichten in ihrer Publikation von einer „getrockneten Nasensubstanz“, welche bei 0% der Patienten vorhanden war [66]. Leider geht aus der Publikation nicht genau hervor, ob die Autoren damit eine trockene Nase oder Verkrustungen bzw. eine trockene Nasensubstanz als Auswurf ausdrücken wollen. Sofern man die Angaben der Autoren auf eine trockene Nase bezieht, kann man die Daten den Ergebnissen des Fragebogens gegenüberstellen mit einer persistierenden Prävalenz von 23,1% der Patienten und findet somit auch hier eine deutliche Diskrepanz der Ergebnisse.

V.4 Ausblick

Noch immer stellt sich die Frage nach der idealen Operationsmethode der endonasalen Schädelbasischirurgie, welche einen guten Operationserfolg mit einer minimalen nasalen Komplikationsrate kombiniert. Hierzu sind weitere vergleichende Studien verschiedener Operationstechniken notwendig, welche diese Parameter evaluieren und vergleichend gegenüberstellen.

Eine objektive Nachuntersuchung oder eine prospektive Analyse der im Fragebogen evaluierten Beschwerden wäre sinnvoll, um das tatsächliche postoperative nasale Risikoprofil zu bestimmen und um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Publikationen zu erhalten.

Der technische Fortschritt und die Weiterentwicklung der Endoskopie in den kommenden Jahren werden weitere Entwicklungen der operativen Technik ermöglichen. Durch die kleinere Gestaltung von Endoskopen und die Verwendung besserer Optiken, wird sich die Komplikationsrate, bedingt durch die minimalinvasivere Gestaltungsmöglichkeit, weiterhin verringern lassen.

V.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass endoskopische endonasale mononostrile Eingriffe an der Schädelbasis als sicher und risikoarm angesehen werden können. Das Verfahren zeigt eine gute Radikalität ohne ernsthafte chirurgische Komplikationen. Mit Hilfe des Fragebogens wurden erstmals subjektive postchirurgische nasale Beschwerden erfasst, welche v.a. unter Berücksichtigung des Vergleiches mit Daten

der Olfaktometrie und ärztlichen Befunden kritisch hinterfragt werden müssen. Durch die Auswertung von Arztbriefen und Operationsberichten konnten postchirurgische Komplikationen evaluiert werden, welche einer weiteren operativen Intervention bedurften.

Die Verwendung einer Nasentamponade senkt signifikant das Risiko für eine postoperativ eingeschränkte Nasenatmung, eingeschränkten Geruchssinn und Sinusitiden. Mit steigender Anzahl der endoskopischen endonasalen mononostrilen Operationen erhöht sich signifikant das Risiko für Einschränkungen des Geruchssinns, Geschmackssinns, üblem Geruch in der Nase und Septumperforationen. Bei einer notwendigen Reoperation sollte dieses Risiko bedacht werden.

Weitere vergleichende und prospektive Studien der etablierten Operationstechniken sind notwendig, um den besten Kompromiss zwischen Operationserfolg und postchirurgischer Komplikationsrate zu finden.

VI Literaturverzeichnis

1. Aho, C.J., et al., *Surgical outcomes in 118 patients with Rathke cleft cysts*. J Neurosurg, 2005. **102**(2): p. 189-93.
2. Alli, S., S. Isik, and J.T. Rutka, *Microsurgical removal of craniopharyngioma: endoscopic and transcranial techniques for complication avoidance*. J Neurooncol, 2016.
3. Arafah, B.M. and M.P. Nasrallah, *Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management*. Endocr Relat Cancer, 2001. **8**(4): p. 287-305.
4. Beckers, A. and A.F. Daly, *The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas*. Eur J Endocrinol, 2007. **157**(4): p. 371-82.
5. Bunin, G.R., et al., *The descriptive epidemiology of craniopharyngioma*. J Neurosurg, 1998. **89**(4): p. 547-51.
6. Buurman, H. and W. Saeger, *Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data*. Eur J Endocrinol, 2006. **154**(5): p. 753-8.
7. Cappabianca, P., et al., *Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery in recurrent and residual pituitary adenomas: technical note*. Minim Invasive Neurosurg, 2000. **43**(1): p. 38-43.
8. Cappabianca, P., A. Alfieri, and E. de Divitiis, *Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPS)*. Minim Invasive Neurosurg, 1998. **41**(2): p. 66-73.
9. Cappabianca, P., et al., *Pseudoaneurysm of the intracavernous carotid artery following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery, treated by endovascular approach*. Acta Neurochir (Wien), 2001. **143**(1): p. 95-6.
10. Cappabianca, P., et al., *Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas*. J Neurosurg, 2002. **97**(2): p. 293-8.

11. Cappabianca, P., L.M. Cavallo, and E. de Divitiis, *Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery*. Neurosurgery, 2004. **55**(4): p. 933-40; discussion 940-1.
12. Cappabianca, P. and E. de Divitiis, *Endoscopy and transsphenoidal surgery*. Neurosurgery, 2004. **54**(5): p. 1043-48; discussions 1048-50.
13. Caton, R., *NOTES of a CASE of ACROMEGALY TREATED by OPERATION*. Br Med J, 1893. **2**(1722): p. 1421-3.
14. Chotai, S., et al., *Characteristics of Rathke's cleft cyst based on cyst location with a primary focus on recurrence after resection*. J Neurosurg, 2015. **122**(6): p. 1380-9.
15. Costello, R.T., *Subclinical Adenoma of the Pituitary Gland*. Am J Pathol, 1936. **12**(2): p. 205-216 1.
16. Crotty, T.B., et al., *Papillary craniopharyngioma: a clinicopathological study of 48 cases*. J Neurosurg, 1995. **83**(2): p. 206-14.
17. Cushing, H., *The Weir Mitchell lecture. Surgical experiences with pituitary disorders*. JAMA, 1914. **63**: p. 1515-1525.
18. Ezzat, S., et al., *The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review*. Cancer, 2004. **101**(3): p. 613-9.
19. Fan, J., et al., *Individualized surgical strategies for Rathke cleft cyst based on cyst location*. J Neurosurg, 2013. **119**(6): p. 1437-46.
20. Freda, P.U. and S.L. Wardlaw, *Clinical review 110: Diagnosis and treatment of pituitary tumors*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(11): p. 3859-66.
21. Hader, W.J., et al., *Intratumoral therapy with bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children*. Pediatr Neurosurg, 2000. **33**(4): p. 211-8.
22. Hardy, J., *Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary*. Clin Neurosurg, 1969. **16**: p. 185-217.
23. Hasegawa, T., et al., *Management of cystic craniopharyngiomas with phosphorus-32 intracavitary irradiation*. Neurosurgery, 2004. **54**(4): p. 813-20; discussion 820-2.

24. Hemminki, K., A. Forsti, and J. Ji, *Incidence and familial risks in pituitary adenoma and associated tumors*. *Endocr Relat Cancer*, 2007. **14**(1): p. 103-9.
25. Heshmat, M.Y., et al., *Neoplasms of the central nervous system. incidence and population selectivity in the Washington DC, metropolitan area*. *Cancer*, 1976. **38**(5): p. 2135-42.
26. Hirsch, O., *Endonasal method of removal of hypophyseal tumors. With a report of two successful cases*. *JAMA*, 1910. **55**: p. 772-774.
27. Hummel, T., et al., *Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2001. **110**(10): p. 976-81.
28. Isono, M., et al., *Clinical features of symptomatic Rathke's cleft cyst*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2001. **103**(2): p. 96-100.
29. Iwata, H., et al., *Single and hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for craniopharyngioma*. *J Neurooncol*, 2012. **106**(3): p. 571-7.
30. Jankowski, R., et al., *Endoscopic pituitary tumor surgery*. *Laryngoscope*, 1992. **102**(2): p. 198-202.
31. Jho, H.D. and R.L. Carrau, *Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients*. *J Neurosurg*, 1997. **87**(1): p. 44-51.
32. Kanter, A.S., et al., *The transsphenoidal approach. A historical perspective*. *Neurosurg Focus*, 2005. **18**(4): p. e6.
33. Kanter, A.S., et al., *Rathke's cleft cysts*. *Front Horm Res*, 2006. **34**: p. 127-57.
34. Karavitaki, N., et al., *Craniopharyngiomas*. *Endocr Rev*, 2006. **27**(4): p. 371-97.
35. Kassam, A.B., et al., *Expanded endonasal approach: fully endoscopic, completely transnasal approach to the middle third of the clivus, petrous bone, middle cranial fossa, and infratemporal fossa*. *Neurosurg Focus*, 2005. **19**(1): p. E6.
36. Kim, J.E., et al., *Surgical treatment of symptomatic Rathke cleft cysts: clinical features and results with special attention to recurrence*. *J Neurosurg*, 2004. **100**(1): p. 33-40.

37. Kim, Y.H., et al., *Endoscopic Endonasal Approach for Suprasellar Lesions in Children: Complications and Prevention*. J Korean Neurosurg Soc, 2017. **60**(3): p. 315-321.
38. Komotar, R.J., et al., *Endoscopic endonasal compared with microscopic transsphenoidal and open transcranial resection of craniopharyngiomas*. World Neurosurg, 2012. **77**(2): p. 329-41.
39. Leontiou, C.A., et al., *The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(6): p. 2390-401.
40. Linsler, S., et al., *Reaching the sellar region endonasally - One or both nostrils? A pilot study in body donors*. Ann Anat, 2018. **217**: p. 40-46.
41. Linsler, S., M.R. Gaab, and J. Oertel, *Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to sellar lesions: a detailed account of our mononostril technique*. J Neurol Surg B Skull Base, 2013. **74**(3): p. 146-54.
42. Linsler, S. and J. Oertel, *Endoscopic Endonasal Transclival Resection of a Brainstem Cavernoma: A Detailed Account of Our Technique and Comparison with the Literature*. World Neurosurg, 2015. **84**(6): p. 2064-71.
43. Linsler, S., et al., *The endoscopic surgical resection of intrasellar lesions conserves the hormonal function: a negative correlation to the microsurgical technique*. J Neurosurg Sci, 2018.
44. Lippens, R.J., et al., *Chemotherapy with Adriamycin (doxorubicin) and CCNU (lomustine) in four children with recurrent craniopharyngioma*. Eur J Paediatr Neurol, 1998. **2**(5): p. 263-8.
45. Liu, J.K., et al., *Harvey Cushing and Oskar Hirsch: early forefathers of modern transsphenoidal surgery*. J Neurosurg, 2005. **103**(6): p. 1096-104.
46. Liu, J.K., et al., *The history and evolution of transsphenoidal surgery*. J Neurosurg, 2001. **95**(6): p. 1083-96.
47. Lopez-Garcia, R., et al., *Endonasal endoscopic surgery in pituitary adenomas: Surgical results in a series of 86 consecutive patients*. Neurocirugia (Astur), 2018.

48. McDowell, B.D., et al., *Demographic differences in incidence for pituitary adenoma*. Pituitary, 2011. **14**(1): p. 23-30.
49. Oertel, J., M.R. Gaab, and S. Linsler, *The endoscopic endonasal transsphenoidal approach to sellar lesions allows a high radicality: The benefit of angled optics*. Clin Neurol Neurosurg, 2016. **146**: p. 29-34.
50. Oertel, J., et al., *Mononostril endoscopic transsphenoidal approach to sellar and peri-sellar lesions: Personal experience and literature review*. Br J Neurosurg, 2015. **29**(4): p. 532-7.
51. Perez-Borreda, P., et al., *Full endoscopic endonasal transsellar-transclival approach: the modularity concept*. Acta Neurochir (Wien), 2016. **158**(3): p. 437-9.
52. Petito, C.K., U. DeGirolami, and K.M. Earle, *Craniopharyngiomas: a clinical and pathological review*. Cancer, 1976. **37**(4): p. 1944-52.
53. Phillips, N. and P. Nix, *How I do it - endoscopic endonasal approach for pituitary tumour*. Acta Neurochir (Wien), 2016. **158**(10): p. 1983-5.
54. Quon, J.L., P.H. Hwang, and M.S. Edwards, *201 Transnasal Endoscopic Approach for Pediatric Skull Base Tumors: A Case Series*. Neurosurgery, 2016. **63 Suppl 1**: p. 179.
55. Roelfsema, F., N.R. Biermasz, and A.M. Pereira, *Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis*. Pituitary, 2012. **15**(1): p. 71-83.
56. Rogers, A., N. Karavitaki, and J.A. Wass, *Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas*. BMJ, 2014. **349**: p. g5390.
57. Schloffer, H., *Erfolgreiche Operation eines Hypophysentumors auf nasalem Wege*. Wien klin Wochenschr, 1907. **20**: p. 621-624.
58. Shou, X.F., et al., *Treatment of pituitary adenomas with a transsphenoidal approach*. Neurosurgery, 2005. **56**(2): p. 249-56; discussion 249-56.
59. Siewert, J.R. and H.J. Stein, *Chirurgie*. Vol. 9., überarbeitete Aufl. 2012, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

60. Spencer, W.R., et al., *Approaches to the sellar and parasellar region: a retrospective comparison of the endonasal-transsphenoidal and sublabial-transsphenoidal approaches*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2000. **122**(3): p. 367-9.
61. Suh, J.H. and N. Gupta, *Role of radiation therapy and radiosurgery in the management of craniopharyngiomas*. Neurosurg Clin N Am, 2006. **17**(2): p. 143-8, vi-vii.
62. Teramoto, A., et al., *Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens*. Radiology, 1994. **193**(1): p. 161-4.
63. Voelker, J.L., R.L. Campbell, and J. Muller, *Clinical, radiographic, and pathological features of symptomatic Rathke's cleft cysts*. J Neurosurg, 1991. **74**(4): p. 535-44.
64. Wannemuehler, T.J., et al., *Outcomes in transcranial microsurgery versus extended endoscopic endonasal approach for primary resection of adult craniopharyngiomas*. Neurosurg Focus, 2016. **41**(6): p. E6.
65. Welbourn, R.B., *The evolution of transsphenoidal pituitary microsurgery*. Surgery, 1986. **100**(6): p. 1185-90.
66. Wen, G., et al., *One-and-a-half nostril endoscopic transsphenoidal approach for pituitary adenomas-a technical report*. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2016. **45**(1): p. 60.
67. Zada, G. and P. Cappabianca, *Raising the bar in transsphenoidal pituitary surgery*. World Neurosurg, 2010. **74**(4-5): p. 452-4.
68. Zada, G., et al., *Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions: an assessment of efficacy, safety, and patient impressions*. J Neurosurg, 2003. **98**(2): p. 350-8.
69. Zhan, R., et al., *Endonasal Endoscopic Transsphenoidal Approach to Lesions of the Sellar Region in Pediatric Patients*. J Craniofac Surg, 2015. **26**(6): p. 1818-22.
70. Zhang, S., et al., *Intracystic bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **7**: p. CD008890.

VII Publikationen/Danksagung

Publikationen

Prokein, B., Oertel, J., Linsler, S.: *Nasal complications after endoscopic endonasal procedures*. 68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC). Wissenschaftlicher Vortrag. 14.-17.05.2017, Magdeburg.

Stefan Linsler, Benjamin Prokein, Philipp Hendrix, Joachim Oertel, *Sinonasal outcome after endoscopic mononostriil transsphenoidal surgery: a single center cohort study*. Journal of Clinical Neuroscience. Accepted. Apr 2018.

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik für Neurochirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes bedanken.

Insbesondere danken möchte ich Dr. Stefan Linsler für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung im Rahmen dieser Dissertation.

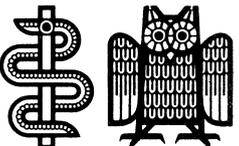
Des Weiteren bedanke ich mich bei Dr. Philipp Hendrix für die Bereitstellung der Daten zur Olfaktometrie, welche im Rahmen des Vergleiches der Daten in diese Dissertation miteingeschlossen wurden.

Prof. Dr. J. Oertel danke ich für die konstruktive Kritik und die Möglichkeit an der Klinik für Neurochirurgie promovieren zu dürfen.

Ein besonderer Dank geht an meine Familie sowie meine Partnerin für ihre moralische Unterstützung im Rahmen dieser Arbeit.

VIII Anhang

Abbildung 12: Anschreiben

<p style="text-align: center;">UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES</p> <p style="text-align: center;">Klinik für Neurochirurgie</p>	 <p>Direktor der Klinik Prof. Dr. med. Joachim Oertel</p>
---	--

Klinik für Neurochirurgie • Univ.-Klinikum des Saarlandes • D - 66421 Homburg-Saar

<p>Pforte Neurologie/Neurochirurgie Tel.: (06841) 16-24100</p> <p>Ambulanz: Anmeldung/Terminvergabe (Mo.-Fr.: 7.00 -15.30 Uhr) Tel.: (06841) 16-24412</p> <p>Direktion Prof. Dr. med. J. Oertel (Mo.-Do.: 8.00 -16.30 Uhr) (Fr.: 8.00- 15.00 Uhr)</p> <p>Tel.: (06841) 16-24400 Fax.: (06841) 16-24480 E-Mail: Joachim.Oertel@uks.eu Internet: www.uniklinikum-saarland.de/neurochirurgie</p> <p>NC 01: Intensivstation (auch zur Auskunft nach 15.30 Uhr) Tel.: (06841) 16-24438</p>	
--	--

Unser Zeichen:
Homburg, den

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir kontaktieren Sie, da Sie sich in der Vergangenheit in unserer neurochirurgischen Abteilung in Therapie befanden.
Hierbei wurde „endoskopisch“ durch die Nase operiert. Unsere Klinik ist für solche Eingriffe spezialisiert. Das bei Ihnen gewählte Verfahren stellt einen unserer Forschungsschwerpunkte dar.
Daher interessiert uns besonders, wie es Ihnen seit Ihrem Eingriff ergangen ist - speziell bezogen auf eventuell vorhandene Beschwerden der Nase, welche als Zugang für die OP genutzt wurde.
Mit ihrer Erfahrung können Sie uns helfen im Nachhinein auftretende Probleme besser abschätzen zu können und unsere chirurgische Strategie und Therapie für zukünftige Patienten zu optimieren.

Dazu haben wir im Anhang einen kurzen Fragebogen beigefügt mit 15 Fragen, die Sie entweder mit „ja“ oder „nein“ beantworten sollen. Hierzu setzen Sie pro Frage jeweils 1 Kreuz in das für die Frage zutreffende Kästchen. Bitte achten Sie darauf, dass alle 15 Fragen entweder mit „ja“ oder „nein“ beantwortet sind und dass bei jeder Frage 1 Kästchen angekreuzt ist. So können wir Ihre Erfahrungen vollständig erfassen.

Bitte füllen Sie den Fragebogen vollständig aus und senden ihn an uns zurück. Dazu ist ein vorfrankierter Brief beigefügt.

Über Ihre Antwort würden wir uns sehr freuen!

Mit besten Grüßen

Prof. Dr. med. J. Oertel
Direktor der Klinik

Abbildung 13: Fragebogen

FRAGEBOGEN **NR.:**

Seit der Operation sind mir folgende Veränderungen aufgefallen:
(Bitte für jede Frage die zutreffende Antwort ankreuzen)

1. Schmerzen im Bereich der Nase	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
2. Eingeschränkte Nasenatmung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
3. Eingeschränkte Geruchswahrnehmung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
4. Übler Geruch in Nase	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
5. Eingeschränkte Geschmackswahrnehmung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
6. Vermehrtes Nasenbluten	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
7. Vermehrte Entzündungen der Nasennebenhöhlen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
8. Trockene Nasenschleimhaut	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
9. Verklebungen der Nase	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
10. Veränderung der Nasenästhetik (schiefe Nase)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
11. Loch in der Nasenscheidewand	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
12. Taubheitsgefühl im Bereich von		
• Nase	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• Oberlippe	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• Zähne des Oberkiefers	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
13. Weiterführende Behandlung beim Hals-Nasen-Ohrenarzt aufgrund der OP	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
14. Nochmalige OP an der Nase stattgefunden	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
15. Sonstiges	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Falls zutreffend bitte beschreiben:		

Abbildung 14: Erklärung zum Datenschutz

Erklärung zum Datenschutz

Mir ist bekannt, dass bei dieser Befragung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Befragung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Beantwortung des Fragebogens teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Befragung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte der Studie sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist jedoch unwiderruflich. Ich weiß, dass im Falle eines Widerrufs zur Teilnahme an der klinischen Studie die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
 - b) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.
4. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a,b) genannten Zwecke noch erforderlich sind.

Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Stefan Linsler
Oberarzt der Klinik

Abbildung 15: Einverständniserklärung

Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie

„Befragung zu nasalen Beschwerden und Folgen nach einem endoskopischen endonasalen Eingriff“

Hiermit erkläre ich meine Teilnahme an der o. g. Studie. Die Patienteninformation und Frageboen habe ich erhalten und gelesen. Eventuelle Fragen wurden von meinem behandelnden Arzt ausführlich und klar beantwortet. Weitere Fragen ergeben sich für mich nicht. Mir ist bekannt, dass eine Teilnahme völlig freiwillig ist. Ein Abbruch der Studie kann jederzeit ohne Angabe von Gründen erfolgen. Hierdurch entstünde mir kein Nachteil. Ich bin über die Bestimmungen zum Datenschutz aufgeklärt und habe keine weiteren Fragen. Ich willige hiermit in die Datenschutz Bestimmungen ein.

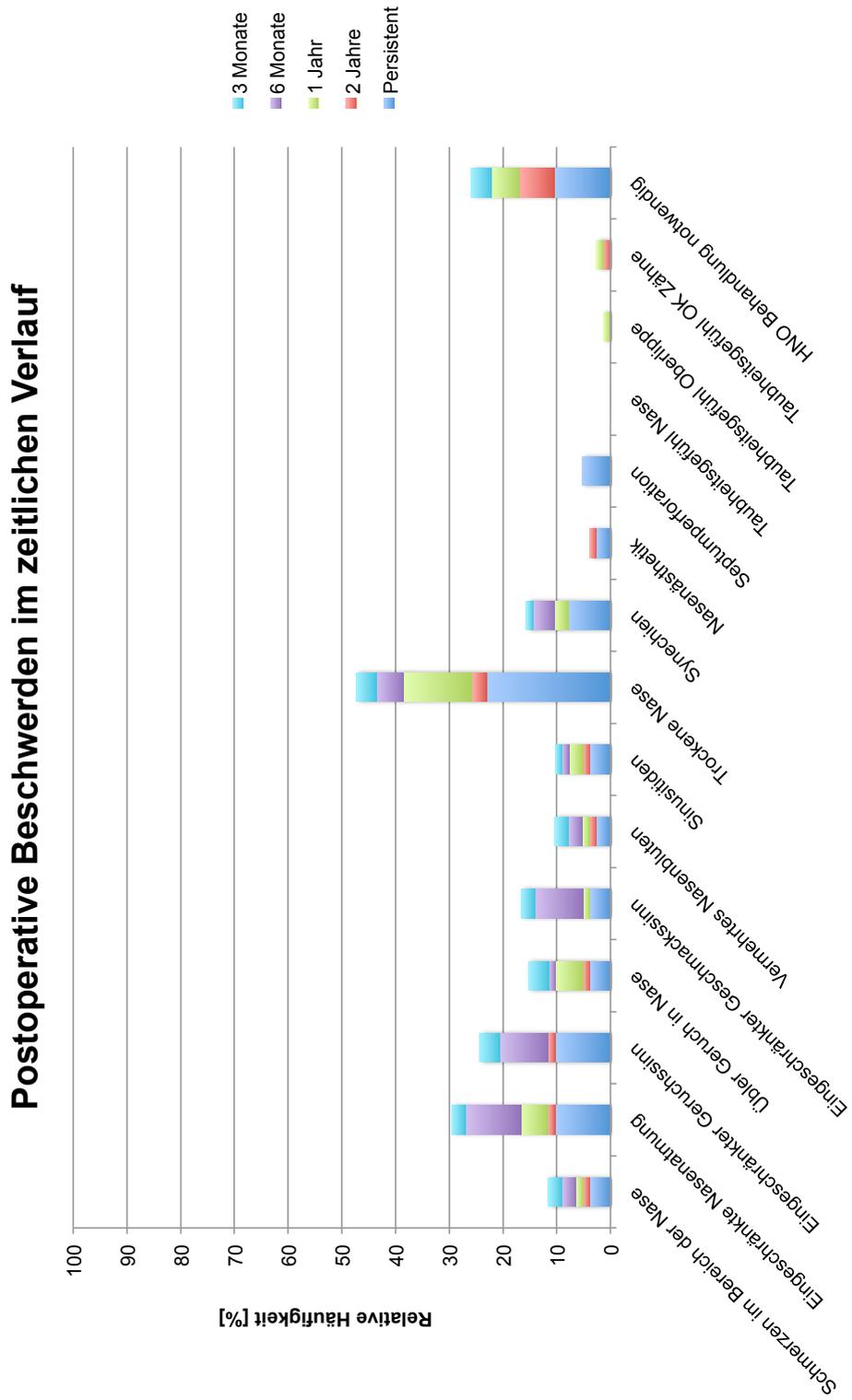
Name, Vorname: _____

Geb.-Datum: _____

Datum/Unterschrift Patient: _____

Unterschrift Betreuer: _____

Abbildung 16: Postoperative Beschwerden im zeitlichen Verlauf



Abkürzungsverzeichnis

ACI	Arteria carotis interna
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
Bds.	Beidseits
cm	Centimeter
CNC	Carney's Complex
CSF	Cerebrospinal Fluid/ Liquor cerebrospinalis
d.h.	das heißt
ggf.	gegebenenfalls
GH	Growth Hormone/ Somatotropin
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
LH	Luteinisierendes Hormon
MEN1	multiples endokrines Neoplasie-Syndrom Typ 1
min	Minuten
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N.	Nervus
N.III	Nervus oculomotorius
N.VI	Nervus abducens
NY	New York
OK	Oberkiefer
OP	Operation
p	Signifikanzwert/-niveau
PRL	Prolaktin
SD	Standardabweichung
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

Sig.	Irrtumswahrscheinlichkeit
STH	Somatotropes Hormon
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
u.a.	unter anderem
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel