

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. W. Burkert)



**Ergebnisse nach chirurgischer Behandlung von Hypophysenadenomen
(Eine retrospektive Analyse des Krankengutes der Universitätsklinik
und Poliklinik für Neurochirurgie an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg der Jahre 1996-2001)**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dipl.Med. Beate Aline Wittkowski
geboren am 24.02.1965 in Halle/Saale

Betreuer: PD Dr. med. V. Heidecke

Gutachter: 1. PD Dr. V. Heidecke (Halle / Augsburg)
2. Prof. Dr. U. Schneyer
3. Prof. Dr. M. Buchfelder (Göttingen)

Eingereicht am: 16.12.2004

Verteidigt am: 20.06.2005

urn:nbn:de:gbv:3-000008970

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000008970>]

Referat und bibliographische Beschreibung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, auf der Basis einer retrospektiven Analyse einen umfassenden Überblick über die in einem begrenzten Zeitraum durchgeführten operativen Behandlungen von Hypophysenadenomen zu geben. Dazu sind die krankheitsbezogenen Daten von 96 Patienten (43 Frauen und 53 Männer im Alter von 19 bis 76 Jahren), die im Zeitraum vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2001 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg operiert worden waren, erfasst und ausgewertet worden.

Die exkochleierten Tumore waren überwiegend (70,8%) hormoninaktive Adenome. Unter den 28 Hormonaktiven fanden sich 10 Prolaktinome, 13 Wachstumshormon sezernierende, 2 adrenocorticotropes Hormon sezernierende, 1 Gonadotropin sezernierendes und 2 gemischt sezernierende Hypophysentumore. An hormoninaktiven Adenomen Erkrankte waren zum Zeitpunkt der Operation um durchschnittlich 10,25 Jahre älter als die Träger von hormonaktiven Tumoren.

Im Untersuchungszeitraum sind mit 83,3% am häufigsten Makroadenome operiert worden. Mit Anteilen von 6,3% bzw. 10,4% waren Adenome mit einem Durchmesser kleiner als 10 mm und größer als 40 mm eher selten. Im Hinblick auf die Ausdehnung zeigte sich der erwartete Zusammenhang mit der Tumorgöße. Zusätzlich sind statistisch gesicherte Häufigkeitsdifferenzen der Adenomarten, -größen und -lagen in Abhängigkeit vom Patientenalter beobachtet worden.

Darüber hinaus wurden die Merkmale Anamnesezeit, Symptome, prä- und postoperative Hormonachseninsuffizienzen, operativer Zugang sowie intra- und postoperative Komplikationen analysiert und diskutiert.

Als wesentliche Kriterien für den Behandlungserfolg dienten die erhobenen Resttumor- und Rezidivraten. Für beide Merkmale finden sich im Schrifttum extrem große Variabilitäten (von ca. 10% bis über 80%). Die entsprechenden Daten der vorliegenden Arbeit bewegen sich mit zuletzt 45,8% (Resttumore) bzw. 18,3% (Rezidive nach Erst-OP) im unteren bis mittleren Bereich dieses Spektrums.

Wittkowski, Beate: Ergebnisse nach chirurgischer Behandlung von Hypophysenadenomen (Eine retrospektive Analyse des Krankengutes der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg der Jahre 1996-2001)

Halle/Saale, Med. Fak. der MLU Halle-Wittenberg, Dissertation, 80 Seiten, 2004

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|-------|-------|
| 1 | 1 |
| 1.1 | 1 |
| 1.2 | 1 |
| 2 | 2 |
| 2.1 | 2 |
| 2.1.1 | 3 |
| 2.1.2 | 3 |
| 2.2 | 4 |
| 2.2.1 | 4 |
| 2.2.2 | 5 |
| 2.2.3 | 6 |
| 2.2.4 | 6 |
| 2.2.5 | 7 |
| 2.3 | 9 |
| 2.3.1 | 9 |
| 2.3.2 | 10 |
| 2.3.3 | 10 |
| 2.4 | 12 |
| 2.4.1 | 12 |
| 2.4.2 | 14 |
| 2.4.3 | 15 |
| 3 | 17 |
| 3.1 | 17 |
| 3.2 | 18 |
| 3.2.1 | 18 |
| 3.2.2 | 19 |
| 3.2.3 | 20 |
| 4 | 21 |
| 4.1 | 21 |
| 4.1.1 | 21 |
| 4.1.2 | 22 |
| 4.1.3 | 24 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.1.4 | Patientenalter | 26 |
| 4.1.5 | Anamnesezeiten | 28 |
| 4.1.6 | Symptome | 30 |
| 4.1.7 | Ophthalmologische Befunde | 32 |
| 4.1.8 | Präoperativer Hormonstatus | 34 |
| 4.1.9 | Medikamentöse Vorbehandlung | 36 |
| 4.2 | Operation | 37 |
| 4.2.1 | Zugangsarten und Exkochleation | 37 |
| 4.2.2 | Intraoperative Komplikationen | 38 |
| 4.2.3 | Histologischer Befund | 39 |
| 4.3 | Postoperative Entwicklung | 40 |
| 4.3.1 | Postoperative Komplikationen | 40 |
| 4.3.2 | Postoperative Hormonachseninsuffizienz | 43 |
| 4.3.3 | Resttumore und Rezidive | 46 |
| 4.3.4 | Entwicklung der Beschwerdebilder im postoperativen Verlauf | 49 |
| 4.3.5 | Bestrahlungen | 50 |
| 5 | Diskussion | 52 |
| 5.1 | Tumorarten, -größe und -lage | 52 |
| 5.2 | Patientenalter | 54 |
| 5.3 | Anamnese und Anamnesezeiten | 54 |
| 5.4 | Präoperative Hormonachsenfunktion | 56 |
| 5.5 | Operation und Komplikationen | 58 |
| 5.6 | Postoperative Hypophyseninsuffizienz | 61 |
| 5.7 | Resttumore und Rezidive | 62 |
| 6 | Zusammenfassung | 64 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 66 |
| 8 | Thesen | 78 |
| | Lebenslauf | |
| | Selbständigkeitserklärung | |
| | Danksagung | |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|---|
| A. | Arteria |
| Abb. | Abbildung |
| ACTH | Adrenocorticotropes Hormon |
| ADH | Adiuretin |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | zirka |
| C – Achse | corticotrope Achse |
| CT | Computertomografie |
| DA | Dopaminagonisten |
| EW | Einwohner |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| g | Gramm |
| G – Achse | gonadotrope Achse |
| ggf. | gegebenenfalls |
| GI | Giantadenom |
| Gy | Gray |
| HA | Hypophysenadenome |
| HAA | Hormonaktive Hypophysenadenome |
| HAA-ACTH | ACTH – sezernierendes Adenom |
| HAA-GEM | gemischtes Adenom |
| HAA-HGH | HGH – sezernierendes Adenom |
| HAA-LH/FSH | LH/FSH - sezernierendes Adenom |
| HAA-PROL | Prolaktinom |
| HAA-TSH | TSH - sezernierendes Adenom |
| HCG | Human Chorionic Gonadotropin |
| HGH | Human Growth Hormon |
| HHL | Hypophysenhinterlappen |
| HIA | Hormoninaktive Hypophysenadenome |
| HOPS | Hirnorganisches Psychosyndrom |
| HVL | Hypophysenvorderlappen |
| IGF-1 | Insuline like growth factor -1 |
| IGF-BP3 | Insuline like growth factor binding protein 3 |

| | |
|---------------------------|---|
| KI _{OG} | Obergrenzen von Konfidenzintervallen |
| KI _{UG} | Untergrenzen von Konfidenzintervallen |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| M. | Morbus |
| MA | Makroadenom |
| MI | Mikroadenom |
| Mio. | Millionen |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| MSH | Melanozytes Stimulating Hormon |
| mm | Millimeter |
| n | Stichprobenumfang |
| n.e. | nicht erfasst |
| OP | Operation |
| p | Irrtumswahrscheinlichkeit |
| p.o. | postoperativ |
| PRIF | prolactin inhibitory factor |
| S – Achse | somatotrope Achse |
| s | Standartabweichung |
| T – Achse | thyreotrope Achse |
| Tab. | Tabelle |
| TIA | Transischämische Attacke |
| TSH | Thyreotropes Hormon |
| T ₃ | Trijodtyronin |
| T ₄ | Thyroxin |
| u. | und |
| u.a. | unter anderem |
| vgl. | vergleiche |
| z.B. | zum Beispiel |
| (\bar{x}) | Arithmetisches Mittel |
| x_{\min} und x_{\max} | kleinster und größter Extremwert der Stichprobe |

1 Einleitung

1.1 Vorbemerkungen

Die Koordination der Funktion aller Teile des lebenden Organismus erfolgt über zwei regulatorische Systeme: über das Nervensystem, das vorzüglich zur raschen Adaption des Organismus an Änderungen der äußeren und inneren Umwelt geeignet ist und über das mit ihm in engen funktionellen Zusammenhang stehende Hormonsystem. Eine intensive Kommunikation mit dem Zentralnervensystem läuft über die Hypophyse und den Hypothalamus. Von hierher erfolgen vornehmlich die komplexen Regulationen des Wachstums, der geschlechtlichen Reifung und Entwicklung, des Stoffwechsels und der Reproduktion. Pathologische Veränderungen der Hypophyse können daher starke Einflüsse auf diese Lebensfunktionen haben. Ursachen solcher Funktionsstörungen können u.a. Traumata, Gefäßerkrankungen und Autoimmunerkrankungen sein. Mit Abstand am häufigsten sind diese pathologischen Veränderungen jedoch durch Tumoren bedingt, unter denen wiederum die Hypophysenadenome dominieren.

1.2 Zielstellung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, auf der Basis einer retrospektiven Analyse einen umfassenden Überblick über die in einem begrenzten Zeitraum (1996-2001) an der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführten operativen Behandlungen von Hypophysenadenomen zu geben.

In diesem Zusammenhang war neben den typischen epidemiologischen Daten vor allem auf die Symptomatik, die prä- und postoperativen Hormonstaten und das Auftreten von operationsbedingten Komplikationen besonderes Augenmerk zu legen.

Im Vordergrund der vorliegenden Untersuchung steht die Frage, ob und in welchen Zusammenhängen einzelne Charakteristika der Hypophysenadenome zueinander und zur postoperativen Entwicklung stehen. Darüber hinaus sollen Aussagen dazu gemacht werden, in wieweit sich der Patientenstatus prae operationem auf den OP-Erfolg auswirkt. Gleichzeitig erfolgt eine kritische Einordnung der erzielten Resultate in die im Schrifttum ausgewiesenen Ergebnisse.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Anatomie und Physiologie der Hypophyse

Die Hypophyse liegt eingebettet in der Sella turcica des Keilbeins (Os sphenoidale) und steht über den Hypophysenstiel mit den vorderen und mittleren Hypothalamuskernen in Verbindung. Überspannt wird die Sella turcica vom Diaphragma sellae. Auf diesem und vor dem Infundibulum liegt das Chiasma opticum. Lateral der Hypophyse verlaufen jeweils die A. carotis interna und der Sinus cavernosus. Der Hypophysenstiel grenzt oben an den Recessus infundibuli des 3. Ventrikels. Die ca. 0,6g schwere Drüse (V o s s und H e r r l i n g e r 1981) hat im transversalen Schnitt einen Durchmesser von ca. 13 mm wogegen sie im anterio – posteriorem Schnitt mit etwa 9 mm angegeben wird (B e c k e r s und S t e v e n a e r t 2001).

Die Hirnanhangsdrüse setzt sich zusammen aus einem Vorderlappen, die Adenohypophyse, und einem Hinterlappen, die Neurohypophyse, die sich entwicklungs- geschichtlich, histologisch und funktionell unterscheiden (L i n ß und H a l b h u b e r 1991).

Tab. 1: Grundlegende Differenzierung von Adeno- und Neurohypophyse nach L i n ß und H a l b h u b e r (1991)

| Kriterien | Adenohypophyse | Neurohypophyse |
|--------------------------------|---|--|
| entwicklungs- geschichtlich | ektodermale Aussackung der primären Mund- höhle (Rathke Tasche) | aus dem Boden des Diencephalons |
| zytologisch | zu Strängen geordnete epitheloide Zellen, einge- hüllt in retikuläre Fasern und eine Basallamina; weitleumiges Kapillarnetz zwischen dem Drü- senparenchym; acidophile (α), basophile (β) und chromophobe (γ) Zellen | Pituizyten (pho- toplasmatische Gli- azellen umhüllte Kapillaren) |
| funktionell | Hormonproduktion, -speicherung und -freiset- zung | Hormonspeicherung und -freisetzung |

Die in Tabelle 1 dargestellten Unterschiede erlauben es, von zwei differenten endokri- nen Regelkreisen, dem hypothalamo - adenohypophysären und dem hypothalamo - neu- rohypophysären System zu sprechen.

2.1.1 Das hypothalamo - adenohipophysäre System

Nach Stimulation durch den Hypothalamus setzt die Adenohipophyse zwei funktionell unterschiedliche Arten von Hormonen frei:

- glandotrope Hormone, die in bestimmten peripheren Drüsen des Organismus hormonbildend wirken und
- Effektorhormone, die unmittelbar Einfluss auf Wachstum, geschlechtliche Reifung und Entwicklung, Stoffwechsel oder Reproduktion ausüben.

Die Steuerung durch den Hypothalamus erfolgt über Releasing Hormone zur gesteigerten Ausschüttung und durch Inhibiting Hormone zur Sekretionshemmung.

Ein komplexer Regelkreis entsteht dadurch, dass der Hypothalamus durch die Blutkonzentration der Effektorhormone einschließlich der der peripheren Drüsen einen feedback erhält. Nerval verarbeitete Umwelteinflüsse und diese Chemotaxis bedingen wiederum die Höhe der Freisetzung der Hypothalamushormone. Einen Überblick über das hypothalamo - adenohipophysäre System gibt Tabelle 2.

2.1.2 Das hypothalamo – neurohipophysäre System

Die Bildung der Hormone des Hypophysenhinterlappens erfolgt in den Nervenzellen des Nucleus paraventricularis und des Nucleus supraopticus des Hypothalamus, von wo sie über die Nervenbahnen des Tractus supraopticohipophyseus in die im Vergleich zur Adenohipophyse deutlich kleinere Neurohipophyse transportiert werden (W u t t k e 1995). Hier werden sie gespeichert und im Bedarfsfall in den Blutkreislauf abgegeben. Die Regelung der Sekretion von Oxytocin erfolgt über nervale Reizungen, wogegen die Adiuretinausschüttung durch Osmorezeptoren gesteuert wird. Wie einige Hormone des Hypophysenvorderlappens (Prolaktin und HGH) wirken die beiden Neurohipophysenhormone unmittelbar auf die Zielorgane. Die vermehrte Sekretion von Adiuretin (ADH), das auch als Vasopressin bezeichnet wird, führt zur Steigerung der Wasserrückresorption in der Niere und hat somit eine Funktion in der Stoffwechselregulation. Die Oxytocinausschüttung bewirkt eine Kontraktion des Myometriums sowie des Myoepithels der Brustdrüsen und ist so in reproduktive Prozesse eingebunden.

Tab. 2: Überblick über das hypothalamo - adenohipophysäre System

| Hormone des Hypothalamus | Hormone der Adenohipophyse | Hormone der peripheren Drüsen | Beeinflusste Lebensfunktionen |
|---|--------------------------------------|---|-------------------------------|
| Growth Hormon Releasing Hormon Growth Hormon Inhibiting Hormon | Human Growth Hormon (HGH) | Somatomedin | Wachstum Reifung |
| Thyreotropin Releasing Hormon | Thyreotropes Hormon (TSH) | Trijodtyronin (T ₃) Thyroxin (T ₄) | Stoffwechsel Reifung |
| Corticotropin Releasing Hormon | Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) | Corticosteroide | Stoffwechsel |
| Luteinizing Hormon Releasing Hormon | Luteinisierendes Hormon (LH) | Gestagene Testosteron | Reproduktion Reifung |
| Folicle Stimulating Hormon Releasing Hormon | Follikelstimulierendes Hormon (FSH) | Östrogene Testosteron | Reproduktion Reifung |
| Prolactin Inhibiting Hormon | Prolaktin | | Reifung Reproduktion |
| Melanozytes Stimulating Hormon Releasing Hormon Melanozytes Stimulating Hormon Inhibiting Hormon | Melanozytes Stimulating Hormon (MSH) | | beim Menschen unklar |

2.2 Einteilung, Inzidenz und Symptomatik der Hypophysenadenome

2.2.1 Begriffsbestimmung

Hypophysenadenome (HA) sind benigne Tumore der Adenohipophyse, die nahezu alle monoklonal aufgebaut sind. Sie entstehen durch somatische Mutation von Zellen des Hypophysenvorderlappens (Buchfelder 1999). Exogene Faktoren spielen bei der Pathogenese keine nennenswerte Rolle (Jipp 2001).

2.2.2 Einteilung der Hypophysenadenome

Das Schrifttum weist eine Reihe unterschiedlicher Differenzierungskriterien für Hypophysenadenome aus, von denen sich in der klinischen Praxis drei besonders bewährt haben: die Tumorgröße, die Tumorage und die Hormonaktivität.

H a r d y (1979) unterscheidet nach der Tumorgröße:

- Mikroadenome mit einem Durchmesser von < 10 mm,
- Makroadenome mit einem Durchmesser von > 10 mm und < 40 mm und
- Giantadenome mit einem Durchmesser von > 40 mm.

In Abhängigkeit von ihrer Ausdehnung unterscheidet H a r d y (1979) vier Grade:

- Grad I - intrasellär (Mikroadenom),
- Grad II - intrasellär, ggf. suprasellär (Makroadenom),
- Grad III - invasiv lokalisiert und
- Grad IV - invasiv diffus.

Dabei können bei den Graden II, III und IV auch supraselläre Raumforderungen auftreten.

Nach der klinischen Hormonaktivität werden endokrin aktive und endokrin inaktive Hypophysenadenome differenziert. Die endokrin aktiven Adenome werden ihrerseits wiederum nach dem jeweils hypersekretierten Hormon benannt. Man unterscheidet Prolaktinome, HGH-, ACTH-, Gonadotropin (FSH/LH)-, TSH-sezernierende und gemischte Hypophysenadenome (B e c k e r s und S t e v e n a e r t 2001, M i c h e l o z z i et al. 1999, B u c h f e l d e r 1999, T h a p a r et al. 1996).

Traditionell unterscheiden Histologen im Hinblick auf die Anfärbbarkeit acidophile, basophile und chromophobe Adenome, wodurch allein allerdings keine Rückschlüsse auf ihren sezernierenden oder nicht sezernierenden Charakter möglich sind (L i n ß und H a l b h u b e r 1991, M i c h e l o z z i et al. 1999, F e i c h t e r und D a l q u e n 2000). Durch den immunhistochemischen Hormonnachweis gelingt jedoch meist eine Differenzierung. Den acidophilen Zellen kann die Produktion von HGH und Prolaktin zugeordnet werden. Zu den basophilen gehören die FSH-, LH-, TSH- und ACTH-produzierenden Zellen (L i n ß und H a l b h u b e r 1991) und zu den chromophoben sowohl undifferenzierte Stammzellen als auch Zellen mit Granula, die nur ruhende hormonproduzierende Zellen darstellen (R o h e n und L ü t j e n - D r e c o l l 1990).

2.2.3 Inzidenz der Hypophysenadenome

Im Zusammenhang mit unselektierten Autopsieserien berichten verschiedene Autoren von erstaunlich hohen Adenomanteilen, die zwischen 10 bis 15% (B e c k e r s und S t e v e n a e r t 2001) und 20 bis 27% (M o l i t c h und R u s s e l l 1990) liegen. Dabei handelt es sich überwiegend um Mikroadenome (P a s c h k e et al. 1991). Die klinische Manifestation der Hypophysenadenome liegt bei etwa 0,02% (F a g l i a 1993, J i p p 2001). In Deutschland beträgt die Inzidenz ca. 30-40 pro Million EW/Jahr (S t a l l a 2001).

Die Hypophysenadenome haben einen hohen Anteil an den intrakraniellen Tumoren. Ihr Vorkommen wird mit 7% bis 10-15% (T h a p a r et al. 1996, G r e e n b e r g 1994, H u b e r 1998) angegeben. Damit sind sie die am häufigsten vorkommenden Tumore der Sellaregion (S a n n o et al. 2003). Etwa jedes zehnte Hypophysenadenom wird als Zufallsbefund ermittelt.

Innerhalb der HA bilden die Prolaktinome die bekannteste (B e c k e r s und S t e v e n a e r t 2001) und mit etwa 35% (H u b e r 1998) die größte Gruppe. Prolaktinome werden bei Frauen deutlich häufiger als bei Männern diagnostiziert (W e r d e r 1992).

Mit je ca. 25% bilden die nicht sezernierenden HA und die HGH – sezernierenden Tumore zwei weitere bedeutende Gruppen der Hypophysenadenome (H u b e r 1986). ACTH – sezernierende Tumore können in etwa 5% (H u b e r 1998) bis 10% (E n g e n h a r t – C a b i l l i c et al. 1999) der Fälle beobachtet werden. Ausgesprochen selten sind nach H u b e r (1986) dagegen TSH- bzw. FSH/LH - sezernierende HA.

2.2.4 Hormoninaktive Hypophysenadenome (HIA)

Etwa ein viertel aller Hypophysenadenome verursacht keine erhöhte Sekretion von Hormonen der Adenohypophyse (L o s a et al. 2001). Die klinischen Symptome dieser Tumore sind gewöhnlich Sekundäreffekte der zunehmenden Raumforderungen der Hirnanhangsdrüse wie bitemporale Hemianopsie, Kopfschmerzen und partielle Hypophyseninsuffizienz (J i p p 2001). Seltener werden einseitige Erblindung oder Störungen der Augenmotorik festgestellt (W e r d e r 1992). Die Adenohypophyseninsuffizienz ist primär durch einen Hypogonadismus charakterisiert, der bei weiterem Adenomwachstum Ausfallerscheinungen anderer Hormone folgen können (J i p p 2001).

Hormoninaktive Hypophysenadenome treten bei Angehörigen beider Geschlechter auf, wobei die Häufigkeit bei Männern etwas höher zu liegen scheint als bei Frauen (S t o f f e l – W a g n e r et al. 1997, G s p o n e r et al. 1999).

Der mit 64 - 80% (S t o f f e l – W a g n e r et al. 1997) bzw. 65 – 98% (G s p o n e r et al. 1999) größte Teil der hormoninaktiven chromophoben Adenome wird als Makroadenom diagnostiziert. J i p p (2001) weist jedoch darauf hin, dass bei Autopsieserien ein sehr großer Anteil chromophober Mikroadenome gefunden wurde.

2.2.5 Hormonaktive Hypophysenadenome (HAA)

Prolaktin - sezernierende Hypophysenadenome (HAA-PROL)

Prolaktinome sind die am häufigsten diagnostizierten Adenome der Hypophyse (J i p p 2001). Ihr Anteil an den sezernierenden Tumoren beträgt 60% (O r r e g o und B a r k a n 2000). 90% der Patienten mit Mikroprolaktinomen sind Frauen, während 60% aller Makroprolaktinome bei Männern gefunden werden (G s p o n e r et al. 1999). Der Serumprolaktinspiegel liegt bei allen Prolaktinom-Patienten über 4000 μ E/ml oder 200 ng/ml (B u c h f e l d e r 1999, R e i n w e i n und B e n k e r 2000, A r o n et al. 2001). Allerdings kann er bei Patienten mit Mikroadenomen nur moderat erhöht sein, wogegen infolge großer Tumore zumeist deutlich höhere Prolaktinwerte beobachtet werden (O r r e g o und B a r k a n 2000). B u c h f e l d e r (1999) spricht von einer gewissen Korrelation zwischen Tumorgöße und Prolaktinspiegel.

Symptomatisch für prolaktinsezernierende Hypophysenadenome sind bei menstruierenden Frauen Amenorrhoe und Galaktorrhoe sowie ausbleibende Gravidität. Beim Mann sind Minderung von Libido und Potenz und in einzelnen Fällen ebenfalls Galaktorrhoe festzustellen (S t o f f e l – W a g n e r et al. 1997). Einschränkungen der Hypophysenfunktion (Hypopituitarismus) sowie ophthalmologische und motorische Störungen werden infolge von Makroprolaktinomen diagnostiziert (J i p p 2001).

HGH – sezernierende Hypophysenadenome (HAA-HGH)

Die chronische Hypersekretion des Wachstumshormons und dadurch bedingt des Wachstumsfaktors IGF-1 führt bei Erwachsenen zum klinischen Bild der Akromegalie. Die vermehrte HGH - Ausschüttung vor dem Abschluß des Wachstums bewirkt Gigantismus (J i p p 2001).

Ursachen der Akromegalie sind in mehr als 99% der Fälle benigne Hypophysentumore, die spontan auftreten. Als familiäre Form oder infolge endokriner Neoplasien bzw. ektopter GHRH-Produktionen ist Akromegalie sehr selten (Petersen 2003). HGH-sezernierende Adenome kommen bei weiblichen und männlichen Patienten in gleichem Maße vor (Beckers und Stevenaert 2001). Der Anteil jährlicher Neuerkrankungen liegt bei 34/Mio. EW und die Gesamtzahl der Akromegalien beträgt 40-90/Mio. EW (Orrego und Barkan 2000, Sheaves et al. 1996).

Zum Zeitpunkt der Diagnose sind Akromegalie-Patienten durchschnittlich 40-50 Jahre alt, allerdings weist Tischendorf (2004) auch auf einen mit 5-10 Jahren extrem langen Anamnesezeitraum hin.

Die Frühsymptome der Akromegalie sind Größenzunahme von Händen und Füßen und allmähliche Vergrößerung der Gesichtszüge, Kopfschmerzen, Parästhesien sowie Potenzstörungen. Begleitet werden diese ersten Anzeichen oft von Heiserkeit, Müdigkeit, Hyperhidrosis und Gewichtszunahme (Hoge 2003, Paschke et al. 1991). Bei etwa ein viertel der Patienten entwickelt sich ein Karpaltunnelsyndrom (Jipp 2001). Sehr häufig ist eine spezifische kardiale Beteiligung, die Akromegaliekardiomyopathie.

Bei Diagnosestellung zeigen fast alle Patienten die klassische Ausprägung der Akromegalie mit Knochen- und Bindegewebsveränderungen der Akren und des Gesichts, wobei zumeist eine Zunahme der Ring-, Hut-, Handschuh- und Schuhgröße registriert wird. Gleichzeitig kann Schlafapnoe auftreten (Tischendorf 2004).

ACTH – sezernierende Hypophysenadenome (HAA-ACTH)

Eine Hypersekretion von ACTH infolge benigner Tumoren der Hypophyse führt zum chronischen Hypercortisolismus, der das Krankheitsbild des Morbus Cushing verursacht (Jipp 2001). In 80-90% der Fälle liegen dem Leiden Mikroadenome zugrunde (Sheehan et al. 2000, Werder 1992), die nach Stoffel – Wagner et al. (1997) rein intrasellär gelegen sind. Morbus Cushing tritt häufiger bei Frauen als bei Männern auf (Jipp 2001). Paschke et al. (1991) und Tischendorf (2004) nennen ein Verhältnis von 8:1 bzw. 4:1. Symptomatisch für den M. Cushing sind Stammfettsucht, Vollmondgesicht und Stiernacken bei auffallend dünnen Extremitäten sowie Striae rubrae an Hüften und Achseln (Sheehan et al. 2000). Jipp (2001) stellt darüber hinaus fast immer eine Osteoporose, Atrophie von Haut und Subcutis, Hypertonie sowie Diabetes mellitus fest. Die Symptome treten auf bevor der Tumor

eine Größe erreicht, die eine radiologisch feststellbare Sellaveränderung bewirkt (H a r d y 1997).

Die ACTH – sezernierenden Tumore sind im Vergleich zu Prolaktinomen, nicht-hormonaktiven oder HGH – sezernierenden Adenomen eher selten. Ihr Anteil beträgt bei Frauen 6-10%, während bei Männern 2-5% aller Hypophysenadenome ACTH - sezernierend sind (S t o f f e l - W a g n e r et al. 1997, B e c k e r s und S t e v e n a e r t 2001).

Thyreotrophe und gonadotrophe Hypophysenadenome (HAA-TSH und HAA-LH/FSH)

TSH – sezernierende Adenome sind äußerst selten und werden mit einer Häufigkeit von ca. 1% der chirurgischen Fälle angegeben (B e c k e r s und S t e v e n a e r t 2001).

Das klinische Bild entspricht dem einer Hyperthyreose mit den typischen Symptomen wie Gewichtsabnahme, Unruhe, Nervosität, Schlafstörungen, Wärmeintoleranz und allgemeiner Leistungsabfall (H e r r m a n n und M ü l l e r 1992).

Noch seltener als thyreotrophe Adenome werden gonadotrophe HA gefunden (J i p p 2001). Diese können sowohl isoliert FSH oder LH, als auch die Kombination beider Hormone sezernieren. Klinisch erzeugen sie einen Hypogonadismus mit Zyklusstörungen bei der Frau und Libido- und Potenzverlust beim Mann. Allerdings führen diese Symptome meist nicht zur Diagnose, sondern erst die Zeichen der lokalen Raumforderung oder einer partiellen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz leiten diagnostische Maßnahmen ein.

Sowohl TSH – sezernierende als auch gonadotrophe Adenome werden in aller Regel als Makroadenome gefunden.

2.3 Diagnostik

2.3.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Im Rahmen der Diagnostik steht eine ausführliche Anamnese sowie klinische Untersuchung stets an erster Stelle. Insbesondere die Art und Dauer aufgetretener Beschwerden sollten genau analysiert werden. Oft müssen die Patienten dabei gezielt befragt werden, da Details wie z.B. Libido- und Potenzstörungen selten spontan genannt werden.

Das klinische Bild der Hypophysenadenome ist variabel und wird hauptsächlich von der endokrinen Aktivität bzw. Insuffizienz bestimmt.

Blickdiagnosen wie bei der Akromegalie und dem M. Cushing erleichtern dabei das diagnostische Procedere, sind aber angesichts ihrer Häufigkeit eher selten. Große Bedeutung kommt während der Diagnosefindung neben den praktischen Ärzten den später auch zur Verlaufskontrolle dienenden Fachärzten für Ophthalmologie, Neurologie und Gynäkologie zu. Bei der Analyse der häufigsten Erstsymptome stehen in zahlreichen Studien Sehstörungen, Kopfschmerzen und Zyklusstörungen an erster Stelle (H o g e 2003, S t o f f e l – W a g n e r et al. 1997, C o m t o i s et al. 1991, P i c h l et al. 1990, G s p o n e r et al. 1999).

2.3.2 Apparative Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines sellären Tumors wird im Allgemeinen die radiologische Diagnostik angeschlossen. Die konventionelle Röntgenaufnahme des Schädels kann bei entsprechender Größe des Tumors eine ballonförmige Auftreibung der Sella, ggf. mit Verdünnung des Sellabodens und eine Arrosion der Processus clinoidi aufweisen (H u b e r 1998). Sie ist heute jedoch als Standardmethode verlassen und wird lediglich ergänzend genutzt (L ü d i c k e 1989) oder kann im Rahmen anderer Erkrankungen Quelle von Zufallsbefunden sein.

Abgelöst wurde die konventionelle Röntgendiagnostik von der Computertomografie (CT). Diese kann sowohl geringe Knochenstrukturveränderungen sichtbar machen als auch die Tumore selbst abgrenzen. Nach E n g e n h a r t – C a b i l l i c et al. (1999), M i c h e l o z z i et al. (1999) und B r e c h t e l s b a u e r et al. (1996) stellt für die Hypophysentumore heute jedoch die Magnetresonanztomografie (MRT) das bildgebende Verfahren der Wahl dar. Insbesondere präoperativ ist hier die ausgezeichnete Identifizierung der Umgebungsstrukturen der Tumore von Vorteil.

Nur bei speziellen Indikationen kommen zusätzlich szintigrafische Untersuchungen zum Tragen, wie z.B. bei HGH – sezernierenden Adenomen das Octreoscan (B e c k e r s und S t e v e n a e r t 2001).

2.3.3 Hormondiagnostik

Ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik von HA ist die Beurteilung der Hypophysenfunktion (S c h i r m e r 1989). In aller Regel werden zunächst die Hormonkonzentrationen im Venenblut bestimmt. Die Durchführung zusätzlicher Funktionstests und

damit die Verifizierung bzw. Falsifizierung einer Verdachtsdiagnose obliegt in den meisten Fällen dem Endokrinologen. Tabelle 3 gibt eine Übersicht der einschlägigen Analyseverfahren. Entsprechende Detailbeschreibungen finden sich u.a. bei G o e b e l und S t a l l a (2001), H e r r m a n n und M ü l l e r (1992), S t a l l a und S a u e r (1996) sowie B a d e n h o o p und U s a d e l (1997).

Tab. 3: Überblick über endokrinologische Funktionstests

| Adenomart | Hormon | Funktionstest |
|------------|--|--|
| HAA-PROL | Prolaktin | TRH-Stimulationstest |
| HAA-HGH | HGH IGF1 IGF-BP3 | GHRH-Test Insulinhypoglykämie-Test oraler Glukosetoleranztest Arginintest |
| HAA-ACTH | ACTH Cortisol | CRH-Test ACTH-Test (Synacthen-Test) Dexamethason-Kurz-bzw.- Langtest |
| HAA-LH/FSH | LH FSH Estradiol Progesteron Testosteron | LHRH-Test HCG-Test |
| HAA-TSH | TSH T ₃ T ₄ | TRH-Stimulationstest |

Die oben genannten Verfahren dienen darüber hinaus auch dem Nachweis partieller oder vollständiger Hypophysenvorderlappeninsuffizienzen, die oft bei Makro- oder Giantadenomen beobachtet werden und Folge der erhöhten Raumforderung sind.

Bei anamnestisch stark erhöhter Trinkmenge besteht der Verdacht auf eine Insuffizienz des HHL. Die Funktionsdiagnostik beinhaltet das Urin-Volumen, das spezifische Urin-gewicht, die Urin-Osmolalität und die Plasma-Osmolalität. Zusätzlich können der Adiu-retin – Test oder der Durstversuch angewandt werden (H e r r m a n n und M ü l l e r 1992).

Eine besondere Folge erhöhter Raumforderungen stellt die sogenannte Begleithyperprolaktinämie dar, bei der es durch die Kompression des Hypophysenstiels zu einer vermehrten Ausschüttung des PRIF (prolactin inhibitory factor) und somit zur Steigerung der Prolaktinproduktion kommt (Greenberg 1994).

2.4 Therapeutische Möglichkeiten

Für die Behandlung der Hypophysenadenome lassen sich drei Therapieformen unterscheiden, die medikamentöse, operative und radiologische. Nicht selten werden Kombinationen zweier oder auch aller Behandlungsformen angewandt.

Die Therapiewahl richtet sich vorrangig nach der Art sowie Größe und Lage des Tumors. Weiterhin spielen Faktoren wie das Alter, der Allgemeinzustand bzw. bestimmte Begleiterkrankungen und natürlich der Wunsch des Patienten eine wichtige Rolle. Als Indikation für eine erforderliche Behandlung werden symptomatische Störungen der Hypophysenfunktion, ophthalmologische Defizite wie Sehstörungen, Gesichtsfeldausfälle oder Doppelbilder sowie anderweitige kompressive Beschwerden angesehen. Außer bei den Prolaktinomen steht heute die chirurgische Intervention bei allen zu behandelnden Hypophysenadenomen an erster Stelle (Jane und Law 2001, Vance 2003). In Einzelfällen können asymptomatische Adenome, die oft zufällig entdeckt wurden, lediglich Verlaufskontrollen unterzogen werden. Dabei sollten neben der klinischen Untersuchung auch regelmäßige endokrinologische und radiologische Kontrollen erfolgen.

2.4.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Behandlung von Hypophysenadenomen lässt sich in die eigentliche pharmakologische Therapie und die Hormonsubstitution gliedern (Schopohl und Gutt 2001). Die Pharmakotherapie wird derzeit vorwiegend bei den Prolaktinomen oder den HGH - sezernierenden Adenomen eingesetzt. Dabei stehen hauptsächlich die Dopaminagonisten (DA) und die Somatostatinanaloga zur Verfügung.

Obwohl die Behandlung der Prolaktinome, insbesondere der Mikroprolaktinome, bis heute kontrovers diskutiert wird (Molitch 1997, Thomson et al. 2002) finden die Dopaminagonisten in den meisten Fällen primären Einsatz (Biller 1999, Losa

et al. 2002, N o m i k o s et al. 2001). Man unterscheidet die DA der ersten Generation (Bromocriptin, Lisurid) von denen der zweiten Generation (Cabergolin, Quinagolid). Bromocriptin kann bei 80-90% der Prolaktinome zu einer Normalisierung des Prolaktinspiegels und bei ca. 50% der Fälle zu einer deutlichen Tumorreduktion um knapp die Hälfte führen (S c h o p o h l und G u t t 2001). Allerdings kann nach Absetzen der Therapie ein erneuter Anstieg der Prolaktinserumkonzentration beobachtet werden (S c h l e c h t e 1995), so dass oft eine lebenslange Behandlung erforderlich ist. Eine echte Resistenz gegen Dopaminagonisten oder deren Unverträglichkeit aufgrund von Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Orthostase führen auch bei Prolaktinomen zur Operationsindikation (A c q u a t i et al. 2001, T u r n e r et al. 1999).

Die Somatostatinanaloga (z.B. Octreotid) stellen die wirksamsten Medikamente zur Behandlung der Akromegalie dar. Sie können bei 70-80% der Patienten mit Makroadenomen zu einem Rückgang des HGH-Spiegels im Blut führen (S c h o p o h l und G u t t 2001). Am häufigsten werden sie jedoch in Kombination mit einem operativen oder strahlentherapeutischen Eingriff angewandt. Nur noch selten kommen zusätzlich Dopaminagonisten zur Sekretionshemmung des Wachstumshormons zum Einsatz.

Eine Hypophyseninsuffizienz kann sowohl partiell als auch vollständig (Panhypopituitarismus) auftreten, prä- und/oder postoperativ vorkommen. Die Substitutionstherapie richtet sich nach der Stärke und der Art der Achsenausfälle. Die corticotrope und thyreotrope Achse sind lebenswichtig und sollten in jedem Fall mit Hydrocortison bzw. Schilddrüsenhormonen ersetzt werden. Die Dosisanpassung ist dabei individuell vorzunehmen (A r a f a h 2002) und muss beim Hydrocortison körperlichen Belastungen bzw. Stresssituationen angepasst werden. Ein Ausfall der gonadotropen Achse wird beim Mann durch die Gabe von Testosteron und bei der Frau durch Östrogen/Gestagenpräparate substituiert.

Ein Ausfall des Hypophysenhinterlappens führt durch Mangel an ADH zum Diabetes insipidus. Die Therapie besteht in der Gabe von Desmopressin. Die Dosierung orientiert sich dabei an der Trinkmenge und Ausscheidung sowie der Konzentration des Morgenurins (P e t e r s e n n 2003).

2.4.2 Chirurgische Therapie

Die am häufigsten verwendete Behandlungsform der HA ist die chirurgische Entfernung. Bereits 1892 erfolgte durch den Londoner Chirurgen Paul die erste chirurgische Intervention bei einem an starken Kopfschmerzen leidenden Akromegalie - Patienten (J a n e und L a w s 2001). Kurze Zeit später im Jahr 1906 wurde durch Schloffer die erste transspheoidale Operation durchgeführt und 1914 berichtet Cushing über einen sublabialen – transeptalen Zugangsweg. Die chirurgischen Techniken, vor allem nach Einführung des Operationsmikroskops durch Hardy, konnten bis heute deutlich verbessert werden. Die zwei entscheidenden Zugangsarten, die transkranielle und transspheoidale Technik blieben jedoch erhalten.

Der transkranielle Weg (entweder als subfrontale oder pterionale Kraniotomie) wird allerdings nur selten primär durchgeführt. Indikationen hierfür sind Makro- oder Giantadenome mit besonderer Ausdehnung nach subfrontal oder subtemporal (L ü d i c k e 1989) bzw. retro- und parasellär (B e c k e r s und S t e v e n a e r t 2001). Weitere Gründe für einen transkraniellen Zugang stellen Resttumore oder Rezidive dar, insbesondere wenn sie weit in die suprasellären Strukturen vorgewachsen sind. Nicht selten werden in solchen Fällen eine Kombination aus transspheoidaler und transkranieller Exkochleation bevorzugt.

Die transspheoidale Adenomentfernung ist heute mit nahezu 95% dominierend (J a n e und L a w s 2001, B e c k e r s und S t e v e n a e r t 2001, T h a p a r und L a w s 2001). Es kann dabei transnasal oder sublabial eingegangen werden. Nach submucöser Präparation wird die Vorderwand der Keilbeinhöhle dargestellt, Septen entfernt und der Sellaboden eröffnet. Nachfolgend kann die Dura kreuzförmig inzidiert und unter bedarfsweiser Koagulation der Tumor schrittweise mit Küretten, Faszangenzangen und Sauger exkochleiert werden. In aller Regel lässt sich bei diesem Vorgehen die eigentliche Hypophyse gut identifizieren und schonen. Selbst Adenome im Bereich des Hypophysenstiels lassen sich nach M a s o n et al. (1997) auf transspheoidalen Weg selektiv und unter Erhalt der Hypophysenfunktion entfernen.

Insgesamt ist die transspheoidale Adenomresektion eine sichere und zuverlässige Operation mit exzellenten Langzeitergebnissen (S c h w a r t z et al. 2000). In der Hand von erfahrenen Neurochirurgen liegt die Mortalität unter 0,5% (B u c h f e l d e r 2001), nach G i l b e r t und M a r t i n (1995) für Mikroadenome bei 0,27% und Makroadenome 0,86%, nach C i r i c et al. (1997) unter 1%.

Die Morbiditätsrate liegt etwas höher und wird bei G i o v a n e l l i et al. (1996) mit 3-5% angegeben. Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen gehören nach C i r i c et al. (1997) eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mit 19,4%, gefolgt vom Diabetes insipidus mit 17,8%. Deutlich seltener (3,9%) wird eine Rhinoliquorrhoe beobachtet. Weitere Risiken bestehen in der Verletzung von größeren in der Umgebung liegenden Gefäßen wie die A. carotis interna oder der Sinus cavernosus, des Hypothalamus oder angrenzender Nerven. Visusverlust und Ophthalmoplegie mit Doppelbildern können die Folge sein.

Extrem selten treten Wundinfektionen, eine Meningitis oder ein intrakranieller Abszeß, ein Hydrocephalus sowie neurologische Störungen wie Hemiparese, Anosmie, Epilepsie oder Veränderungen des mentalen Status auf (B u c h f e l d e r 1999).

2.4.3 Radiologische Therapie

Die Radiotherapie wird heute im Allgemeinen nicht als primäre Form der Behandlung von Hypophysenadenomen sondern als adjuvante Therapie benutzt (A r a f a h und N a s r a l l a h 2001, I k e d a et al. 2001, L o s a et al. 2001).

Als Indikationen gelten subtotale Tumorsektion, nicht komplett resezierbare Adenome, rasche Rezidivbildung oder anhaltender Hormonexzess (G r a b e n b a u e r et al. 1996, E n g e n h a r t – C a b i l l i c et al. 1999, M o b e r g et al. 1991, F i s h e r et al. 1994). Nur wenn der Allgemeinzustand des Patienten eine Operation nicht zulässt wird die Strahlentherapie primär eingesetzt (B u c h f e l d e r 1999).

Die am häufigsten verwendete strahlentherapeutische Technik ist die perkutane fraktionierte Radiotherapie mit dem Linearbeschleuniger (E n g e n h a r t – C a b i l l i c et al. 1999, E a s t m a n et al. 1979). Im Allgemeinen wird mit einer Einzeldosis von 1,8 – 2,0 Gy am Tag bis zu einer Gesamtdosis von 40 – 50 Gy bestrahlt (Q u a b b e et al. 1997, B u c h f e l d e r 2001). E a s t m a n et al. (1979) stellt mit dieser Methode denselben Abfall des HGH – Spiegels und damit des Tumorwachstums wie bei den anderen Therapieformen, einschließlich transspenoidaler Chirurgie, fest. Ebenso konnte B i e r m a s z et al. (2000) eine sichere Senkung der Wachstumshormonkonzentration nach Radiotherapie bestätigen.

Alternativ zur konventionellen externen Bestrahlung wird heute die fokussierte Radiotherapie als stereotaktisch gesteuerte Konvergenzbestrahlung eingesetzt. Das so

genannte Gamma-Knife benutzt dabei eine Kobalt-Strahlenquelle, das LINAC – System den Linearbeschleuniger (B u c h f e l d e r 1999). In einer Sitzung können hier Dosen von 12-15 Gy appliziert werden. Nach M o t t i et al. (1996) sind die Ergebnisse mit dem Gamma-Knife vergleichbar mit anderen radiochirurgischen Techniken.

Allerdings besteht nach E n g e n h a r t – C a b i l l i c et al. (1999) ein nicht unerhebliches Risiko an Spätfolgen, so dass die Ergebnisse von Langzeitbeobachtungen noch abzuwarten sind.

Generell beinhaltet die Bestrahlungstherapie eine Reihe von Nebenwirkungen, die auf die Beeinträchtigung des umliegenden Gewebes zurückzuführen sind. Am häufigsten wird ein passagerer oder permanenter Hypopituitarismus beobachtet (S n y d e r et al. 1986, S h a l e t 1993, T s a n g et al. 1994), gefolgt von Visusverlust aufgrund einer Retinopathie oder Optikusatrophie, Gesichtsfeldausfällen und Oculomotoriusdefiziten. P l o w m a n (1995) berichtet darüber hinaus von einem erhöhten Risiko, maligne Hirntumoren zu entwickeln sowie über mögliche Hirnnekrosen und Demenz.

Zahlreiche Studien belegen, dass die Progressionsraten nach postoperativer Radiotherapie im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Behandlung deutlich gesenkt werden können (G r a b e n b a u e r et al. 1996, C h u n et al. 1988, T r a n et al. 1991, T s a n g et al. 1994, S a s a k i et al. 2000, Z i e r h u t et al. 1995).

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

In der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sind im Zeitraum vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2001 insgesamt 96 Patienten an Hypophysenadenomen operiert worden. Dieses Patientengut wurde vollständig in die Untersuchung integriert. Keine Berücksichtigung fanden Fälle mit ausschließlich nichtoperativer Therapie.

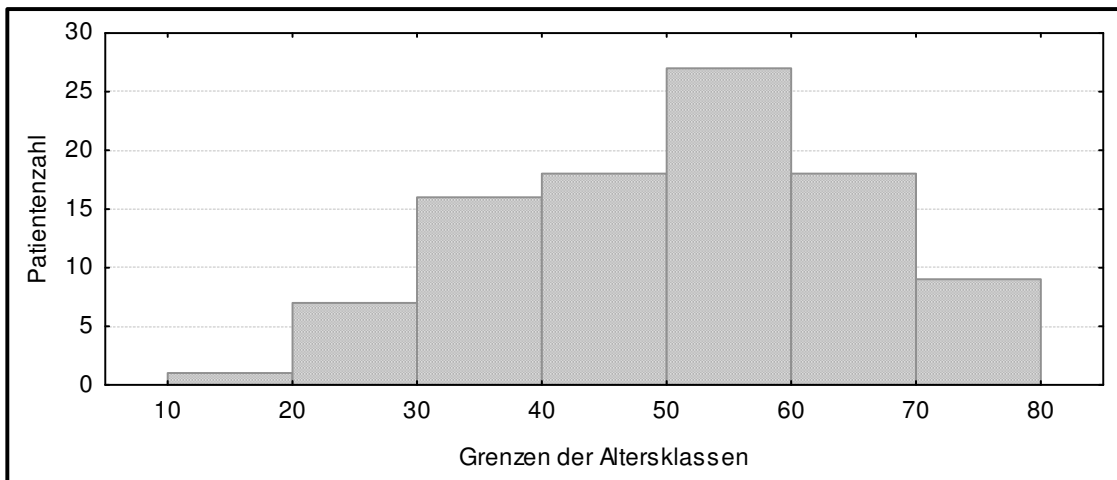


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der Patienten nach Altersgruppen

Erfasst wurden die Daten von 43 Frauen (44,8%) und 53 Männern (55,2%) im Alter von 19 bis 76 Jahren. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation betrug $51,9 \pm 14,1$ Jahren. Abbildung 1 zeigt die Häufigkeitsverteilung aller Patienten nach Altersgruppen.

Tab. 4: Übersicht über die operierten Primärrezidiv-Patienten

| | Männer | Frauen | gesamt |
|------------|---------------|---------------|---------------|
| 1. Rezidiv | 14 | 5 | 19 |
| 2. Rezidiv | - | 2 | 2 |
| 3. Rezidiv | 1 | 1 | 2 |
| 4. Rezidiv | - | - | - |
| 5. Rezidiv | 2 | 0 | 2 |
| gesamt | 17 | 8 | 25 |

Unter den im genannten Zeitraum Behandelten waren 25 Patienten (siehe Tabelle 4) an denen bereits eine oder mehrere Adenomexkochleationen vorgenommen worden waren, und die im Folgenden als Primärrezidiv-Patienten benannt werden. Kranke, die demgegenüber im Untersuchungszeitraum zum ersten Mal an einem HA operiert wurden, werden als Erst-OP-Patienten bezeichnet.

Eine Überblickscharakteristik des Patientengutes gibt Tabelle 5.

Tab. 5: Überblick über die im Zeitraum von 1996 bis 2001 operierten Patienten

| Merkmal | Männer | Frauen | gesamt |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Patienten (n) | 53 | 43 | 96 |
| Alter (Jahre) [$\bar{x} \pm s$] | 54,4 \pm 13,0 | 48,7 \pm 14,9 | 51,9 \pm 14,1 |
| • darunter Primärrezidive (n) | 17 | 8 | 25 |
| Alter (Jahre) [$\bar{x} \pm s$] | 58,7 \pm 9,5 | 53 \pm 14,2 | 56,9 \pm 11,3 |
| • darunter Erst-OP (n) | 36 | 35 | 71 |
| Alter (Jahre) [$\bar{x} \pm s$] | 52,4 \pm 14,0 | 47,8 \pm 15,1 | 50,1 \pm 14,7 |

3.2 Methoden

3.2.1 Erfassungszeiträume und Stichprobenumfang

Die hier vorliegende retrospektive Analyse basiert auf den stationären und ambulanten Krankenakten der zwischen 1996 und 2001 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg an einem Hypophysenadenom operierten Patienten. Der Gesamtbeobachtungszeitraum umfasst die Jahre 1996 bis 2003. Damit ist für die Mehrzahl der Fälle eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 5 Jahren möglich. Grundsätzlich wurde eine Mindestnachbeobachtungszeit von 2 Jahren festgelegt. Eine Reduktion des Stichprobenumfangs im postoperativen Verlauf ergab sich jedoch aus dem Mangel an Daten, meist hervorgerufen durch die ausbleibende Wiedervorstellung der Patienten.

Innerhalb des postoperativen Zeitraums wurden die Patienten meist in halb- bis einjährigem Abstand vorstellig. Um Vergleiche der Patienten untereinander sowie mit der Literatur zu ermöglichen, erfolgte eine Gliederung des Verlaufs in vier postoperative Zeitabschnitte (bis 1 Monat p.o., 2-6 Monate p.o., 7-24 Monate p.o. und 25-60 Monate p.o.). Die Befunde wurden so zeitlich zugeordnet.

3.2.2 Erfassungsbogen

Zur Analyse der Krankengeschichten aller Patienten wurde ein speziell für diese Studie erstellter Erfassungsbogen benutzt. Hier sind neben allgemeinen Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht sowie die Begleiterkrankungen, die zur Diagnose führenden Symptome, die Anamnesedauer und eventuelle medikamentöse Vorbehandlungen aufgenommen worden. Als Anamnesedauer gilt dabei der Zeitraum zwischen Auftreten erster Symptome, die vom Patienten subjektiv angegeben wurden und der erstmaligen operativen Intervention, da der Zeitpunkt der Diagnosefindung in den meisten Fällen nicht eindeutig eruierbar war.

Zur Erfassung des ophthalmologischen Status dienten entweder die Befunde des niedergelassenen Augenarztes oder die präoperativ durch den konsiliarisch tätigen Kollegen erhobenen Daten. Dabei standen die Gesichtsfeldbefunde im Vordergrund.

Die Tumorart und eine eventuelle Hypophyseninsuffizienz resultierten aus den präoperativen Hormonanalysen oder aus der vom Internisten überlassenen Epikrise. Den präoperativ vorliegenden MRT- bzw. CT-Befunden konnten Tumorgröße und -lage entnommen werden. So konnten die Adenome in Mikro- (0 bis 1 cm), Makro- (1 bis 4 cm) und Giantadenome (über 4 cm) eingeteilt werden. Nach der Lage erfolgte eine Differenzierung in:

- rein intrasellär liegende Adenome,
- Tumore, welche intra- und suprasellär lagen, jedoch keine Chiasmabeteiligung aufwiesen,
- Tumore, welche intra- und suprasellär wuchsen und bereits eine Verdrängung des Chiasma zeigten
- sowie extrasellär extendierend wachsende HA, welche sich supra- und parasellär mit Infiltration der umgebenden Strukturen wie Sinus cavernosus, A. carotis oder 3. Ventrikel darstellten.

Die Angaben zur Operation (Datum, Zugangsart, intraoperativer Verlauf, Fascienentnahme) ließen sich aus den OP-Berichten ableiten. Der histologische Befund lag als schriftliche Mitteilung vom Pathologen vor.

Um den postoperativen Verlauf analysieren und vergleichen zu können, wurden die in den festgelegten Zeitabschnitten (siehe 3.2.1) erhobenen Daten (MRT-Befunde, weitere operative Eingriffe oder Bestrahlungen, Komplikationen, Hormonstatus, die medikamentöse Therapie und das subjektive Beschwerdebild) der Patienten erfasst.

Die Beurteilung der Hormonachsen erfolgte anhand der vorliegenden Hormonwerte unter Berücksichtigung von labor- und methodenspezifischen Normalwerten und den in der Literatur angegebenen Normbereichen. Lagen postoperativ keine aktuellen Hormonwerte vor, und war der Patient dabei ohne Substitutionstherapie sowie beschwerdefrei, ist von einem normalen Hormonstatus ausgegangen worden. Genauso wurden Rückschlüsse auf eine Insuffizienz der jeweiligen Achse gezogen, wenn zwar keine exakten Werte aber die Mitteilungen über medikamentöse Substitutionen vorlagen.

3.2.3 Statistische Aufbereitung und Analyse

Zur Vorbereitung einer umfassenden Analyse sind die erhobenen Daten (siehe 3.2.2) unter Verwendung von Microsoft EXCEL, mit dem auch die Abbildungen erstellt wurden, rechen technisch in tabellarischer Form zusammengestellt worden.

Danach wurden in Abhängigkeit von der jeweiligen Fragestellung die statistischen Kennzahlen:

- Stichprobenumfang (n)
- Arithmetisches Mittel (\bar{x})
- Standardabweichung (s)
- Obergrenzen von Konfidenzintervallen (KI_{OG})
- Untergrenzen von Konfidenzintervallen (KI_{UG})
- Extremwerte (x_{\min} und x_{\max})

sowie die statistischen Tests über Variationsdifferenzen (F-Test), Mittelwertdifferenzen (t-Test) und Anteilsdifferenzen mit Hilfe des Programmpakets STATISTIKA Version 6 von StatSoft. Inc. ausgeführt. Zur Bestimmung von Signifikanzen war in jedem Fall eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ festgelegt worden.

4 Ergebnisse

4.1 Präoperativer Status

4.1.1 Tumorarten

Die präoperativen Hormonanalysen ergaben eine Differenzierung der 96 Hypophysenadenome in 68 (70,8%) hormoninaktive und 28 (29,2%) hormonaktive Tumore. Unter den HAA bildeten Prolaktinome (35,7%) und HGH - sezernierende Adenome die größten Gruppen (46,4%), während HAA-TSH nicht beobachtet werden konnten. Einen Gesamtüberblick dazu und zur geschlechtsspezifischen Differenzierung gibt Tabelle 6.

Tab. 6: Häufigkeiten der Tumorarten nach dem Geschlecht

| Tumorart | gesamt | | Männer | | Frauen | | Differenz | |
|--------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|-----------|--------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| gesamt | 96 | 100,0 | 53/96 | 55,2 | 43/96 | 44,8 | 10 | 10,4 |
| • HIA | 68/96 | 70,8 | 43/68 | 63,2 | 25/68 | 36,8 | 18 | 26,4** |
| • HAA | 28/96 | 29,2 | 10/28 | 35,7 | 18/28 | 64,3 | 8 | 28,6* |
| ○ HAA-PROL | 10/28 | 35,7 | 2/10 | 20,0 | 8/10 | 80,0 | 6 | 60,0* |
| ○ HAA-HGH | 13/28 | 46,4 | 6/13 | 46,2 | 7/13 | 53,7 | 1 | 7,5 |
| ○ HAA-ACTH | 2/28 | 7,1 | - | - | 2/2 | 100,0 | 2 | 100,0 |
| ○ HAA-LH/FSH | 1/28 | 3,7 | 1/1 | 100,0 | 0/2 | 0,0 | 1 | 100,0 |
| ○ HAA-TSH | - | - | - | - | - | - | - | - |
| ○ HAA-GEM | 2/28 | 7,1 | 1/2 | 50,0 | 1/2 | 50,0 | 0 | 0,0 |

(** ... $p < 0,01$; * ... $p < 0,05$)

Die Unterschiede zwischen den jeweiligen Anteilen weiblicher und männlicher Patienten an der Gesamtzahl der einzelnen Tumorarten waren bei hormoninaktiven Adenomen ($p < 0,01$), hormonaktiven Tumoren ($p < 0,05$) und Prolaktinomen ($p < 0,05$) statistisch signifikant. Demgegenüber sind die ermittelten Differenzen bei den HAA-HGH genauso wie bei der Gesamtzahl der operierten Hypophysenadenome als zufällig zu betrachten. Wegen des sehr geringen Stichprobenumfangs wurde bei den anderen Adenomarten auf eine diesbezügliche Prüfung verzichtet.

Abbildung 2 zeigt die prozentualen Häufigkeiten der Tumorarten getrennt nach Männern und Frauen. Danach waren über 80% aller Adenome bei Männern hormoninaktiv, während 40% der operierten Frauen hormonaktive Tumore hatten.

Diese Diskrepanz wird bei Betrachtung der Prolaktinome (18,6% der Frauen und 3,8% der Männer) besonders deutlich.

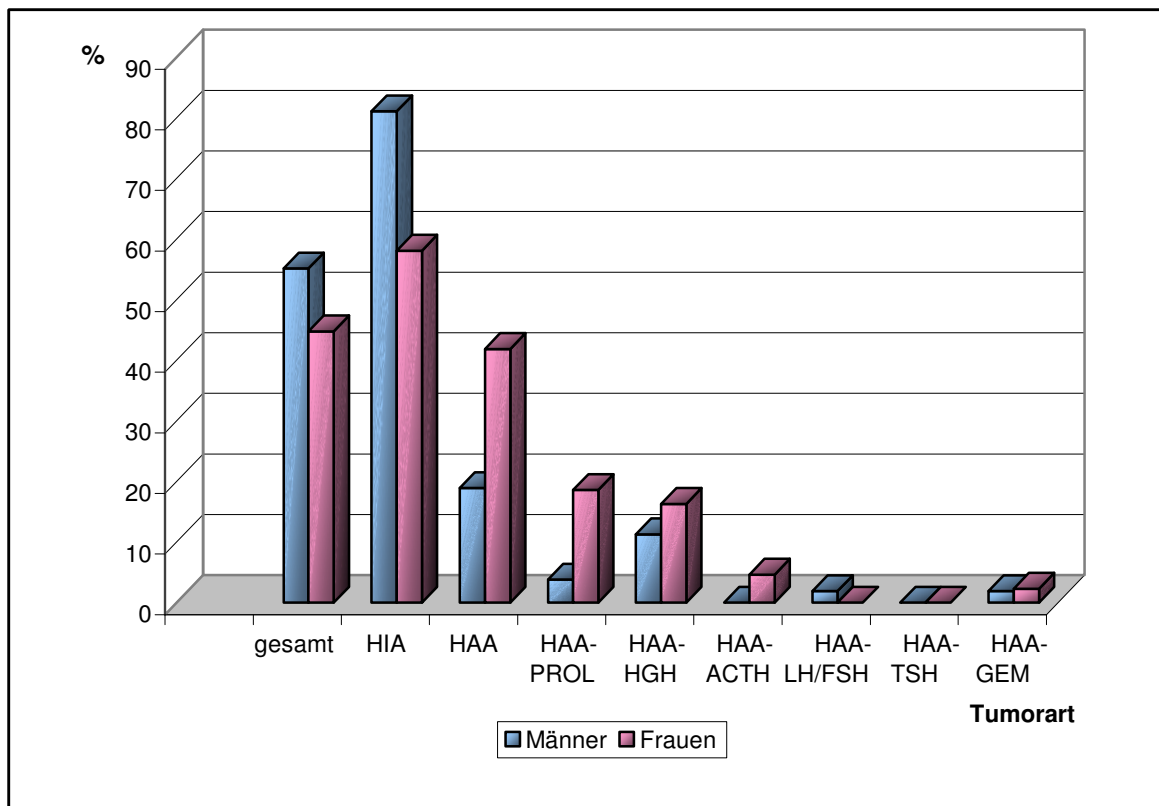


Abb. 2: Relative Häufigkeiten der Tumorarten nach dem Geschlecht (53 Männer und 43 Frauen sind jeweils 100%)

Vergleicht man den Anteil nicht sezernierender Adenome an den Tumoren der Erst-OP- mit dem der Primärrezidiv-Patienten, ergibt sich mit 69% gegenüber 76% kein signifikanter Unterschied.

4.1.2 Tumorgröße

Die im Untersuchungszeitraum mit 83,3% am häufigsten behandelten Tumore waren Makroadenome. Mit Anteilen von 6,3% bzw. 10,4% waren Adenome mit einem Durchmesser unter 10mm und Giantadenome eher selten. Abbildung 3 zeigt das Auftreten von Tumoren der drei Größengruppen bei Männern und Frauen. Signifikante Unterschiede waren allerdings nicht zu ermitteln.

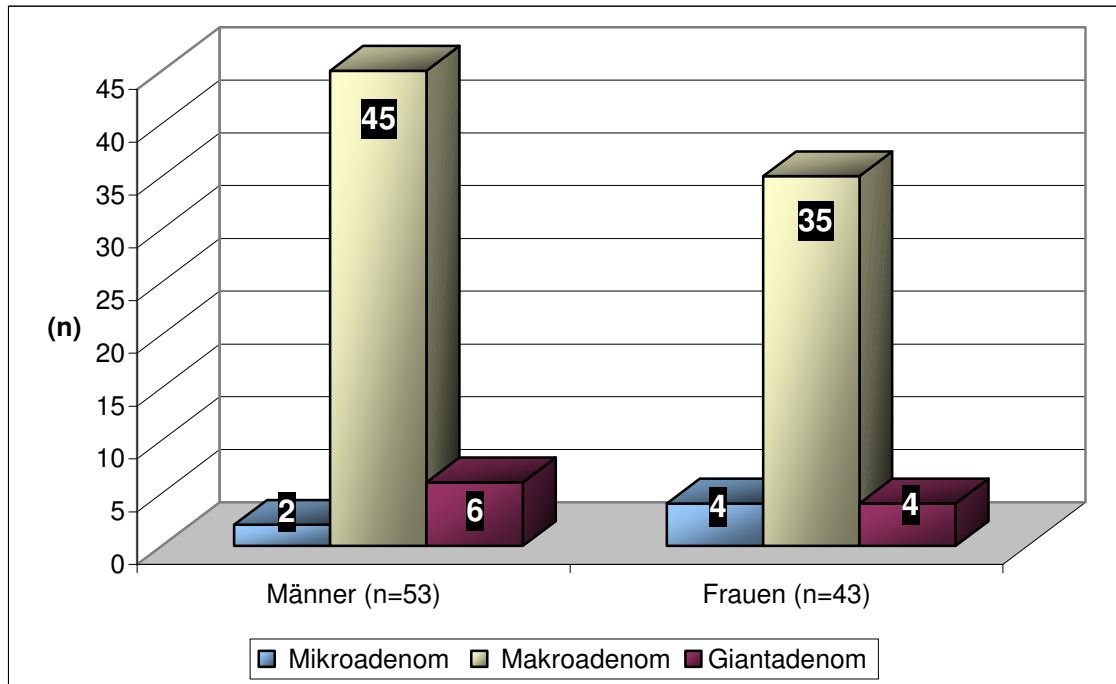


Abb. 3: Mikro-, Makro- und Giantadenome bei Männern und Frauen

Dies gilt auch für die Betrachtung der Tumorgößen unter dem Gesichtspunkt von Erst-OP- bzw. Primärrezidiv-Patienten (siehe Tabelle 7). Bei den erstmals Operierten waren 4 Mikro-, 61 Makro- und 6 Giantadenome festgestellt worden. Unter den wiederholt Behandelten fanden sich 2 Patienten mit kleinen und 4 mit sehr großen Tumoren. Auch hier bildete die Gruppe der großen Tumoren mit 76% die Majorität.

Tab. 7: Häufigkeiten der Tumorgößen nach Geschlecht

| Tumorgöße | gesamt | | Männer | | Frauen | |
|--------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| | (n=96) | (%) | (n=53) | (%) | (n=43) | (%) |
| • Mikroadenom | 6/96 | 6,3 | 2/53 | 3,8 | 4/43 | 9,3 |
| ○ Erst-OP | 4/71 | 5,6 | - | - | 4/35 | 11,4 |
| ○ Primärrezidiv-OP | 2/25 | 8,0 | 2/17 | 11,8 | - | - |
| • Makroadenom | 80/96 | 83,3 | 45/53 | 84,9 | 35/43 | 81,4 |
| ○ Erst-OP | 61/71 | 85,9 | 32/36 | 88,9 | 29/35 | 82,9 |
| ○ Primärrezidiv-OP | 19/25 | 76,0 | 13/17 | 76,4 | 6/8 | 75,0 |
| • Giantadenom | 10/96 | 10,4 | 6/53 | 11,3 | 4/43 | 9,3 |
| ○ Erst-OP | 6/71 | 8,5 | 4/36 | 11,1 | 2/35 | 5,7 |
| ○ Primärrezidiv-OP | 4/25 | 16,0 | 2/17 | 11,8 | 2/8 | 25,0 |

Weder insgesamt noch bei Männern oder Frauen waren die ermittelten Unterschiede für die einzelnen Größengruppen zwischen Erst-OP- und Primärrezidiv-Patientenanteil statistisch gesichert.

Tabelle 8 zeigt das Vorkommen der verschiedenen Adenomarten innerhalb der einzelnen Größengruppen. Unter den Mikroadenomen fand sich mit 33,3% ein deutlich geringerer Anteil hormoninaktiver Tumore als unter den Makroadenomen (73,8%). Dieser Unterschied war mit $p < 0,05$ signifikant. Die ähnlich große Diskrepanz zwischen Mikro- und Giantadenomen war wegen des geringen Stichprobenumfanges nicht verifizierbar. Aus dem gleichen Grund wurde auf eine Prüfung der Anteilsdifferenzen der einzelnen sezernierenden Tumorarten verzichtet.

Tab. 8: Häufigkeiten der Tumorgröße nach der Tumorart

| Tumorart | gesamt | | Mikroadenom | | Makroadenom | | Giantadenom | |
|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| gesamt | 96 | 100,0 | 6/96 | 6,3 | 80/96 | 83,3 | 10/96 | 10,4 |
| • HIA | 68/96 | 70,8 | 2/6 | 33,3 | 59/80 | 73,8 | 7/10 | 70,0 |
| • HAA | 28/96 | 29,2 | 4/6 | 66,7 | 21/80 | 26,2 | 3/10 | 30,0 |
| ○ HAA-PROL | 10/96 | 10,4 | 2/6 | 33,3 | 6/80 | 7,5 | 2/10 | 20,0 |
| ○ HAA-HGH | 13/96 | 13,5 | 1/6 | 16,7 | 12/80 | 15,0 | - | - |
| ○ HAA-ACTH | 2/96 | 2,1 | 1/6 | 16,7 | 1/80 | 1,2 | - | - |
| ○ HAA-LH/FSH | 1/96 | 1,1 | - | - | 1/80 | 1,2 | - | - |
| ○ HAA-TSH | - | - | - | - | - | - | - | - |
| ○ HAA-GEM | 2/96 | 2,1 | - | - | 1/80 | 1,2 | 1/10 | 10,0 |

4.1.3 Tumorausdehnung

Die Untersuchung der Extensionen unter Beachtung der Tumorgröße ergab das in Abbildung 4 gezeigte, in etwa erwartete Verteilungsbild. Alle 10 Giantadenome und 22 Makroadenome lagen extrasellär extendierend, wogegen von den sechs Mikroadenomen jeweils drei intrasellär bzw. intra- und suprasellär ohne Chiasmabeteiligung gefunden wurden. Die meisten MA verursachten demgegenüber eine Beeinträchtigung der Sehnervenkreuzung.

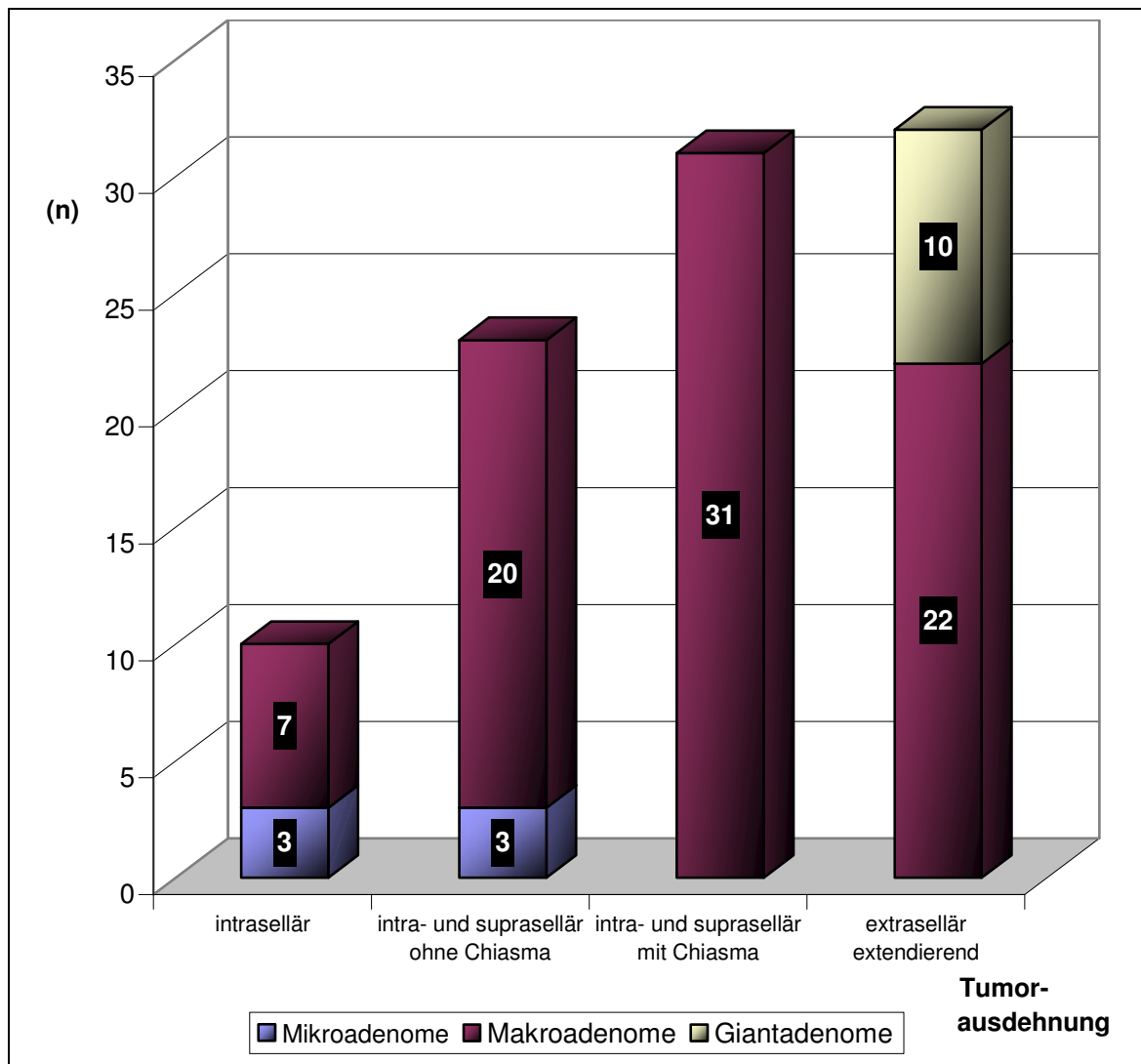


Abb. 4: Tumorgröße und –ausdehnung

Die geschlechtsdifferenzierte Analyse der Adenomausdehnung ergab, dass der Anteil der Männer an den Patienten mit extrasellär extendierenden Adenomen um 25 Prozentpunkte größer war als der der Frauen ($p < 0,05$). Andererseits konnte der um 20 Prozentpunkte größere Anteil intrasellärer Adenome bei Frauen wie auch die anderen entsprechenden Differenzen statistisch nicht verifiziert werden (Tabelle 9).

Die hormonaktiven und die hormoninaktiven Hypophysenadenome hatten sehr unterschiedliche Extensionen. Die in der Tabelle 9 aufgeführten Ergebnisse zeigen, dass die intrasellären Tumore mit 9 von 10 überwiegend sezernierend waren, während 69,6% bzw. 83,9% der intra- und suprasellär gelegenen sowie 78,1% der extrasellär extendierenden Adenome nicht zu einer vermehrten Hormonsekretion führten.

Tab. 9: Häufigkeiten der Tumorage aller Patienten nach Geschlecht und Tumorart

| Tumorage | gesamt | | Männer | | Frauen | | HIA | | HAA | |
|---------------------------------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|-------------|-------|-------------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| gesamt | 96 | 100,0 | 53/96 | 55,2 | 43/96 | 44,8 | 68/96 | 70,8 | 28/96 | 29,2 |
| intrasellär | 10/96 | 10,4 | 4/10 | 40,0 | 6/10 | 60,0 | 1/10 | 10,0** | 9/10 | 90,0** |
| intra- u. suprasellär ohne Chiasma | 23/96 | 24,0 | 13/23 | 56,5 | 10/23 | 43,5 | 16/23 | 69,6* | 7/28 | 30,4* |
| intra- u. suprasellär mit Chiasma | 31/96 | 32,3 | 16/31 | 51,6 | 15/31 | 48,4 | 26/31 | 83,9 *** | 5/31 | 16,1 *** |
| extrasellär extendie- rend | 32/96 | 33,3 | 20/32 | 62,5* | 12/32 | 37,5* | 25/32 | 78,1 *** | 7/32 | 21,9 *** |

(*** ... $p < 0,001$; ** ... $p < 0,01$; * ... $p < 0,05$)

Die jeweiligen Anteilsdifferenzen waren mit $p < 0,01$ (intrasellär), $p < 0,05$ (intra- u. suprasellär ohne Chiasmabeteiligung) bzw. $p < 0,001$ (intra- u. suprasellär mit Chiasma und extrasellär extendierend) teilweise hochsignifikant.

4.1.4 Patientenalter

Die allgemeinen Daten zum Patientenalter und die Häufigkeitsverteilung sind bereits unter 3.1 dargestellt. F-Test und t-Test ergaben hinsichtlich Erst-OP- und Primärrezidiv-Patienten aber auch zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Differenzen, so dass das Patientengut unter dem Altersaspekt als eine Stichprobe aufgefasst werden kann. Die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse beziehen sich daher überwiegend auf die Analysen der drei unten aufgeführten Altersklassen.

Die Repräsentanz der jeweiligen Größengruppen (Mikro-, Makro- und Giantadenome) in den einzelnen Altersklassen ist in Tabelle 10 zusammengestellt. Dabei zeigt sich, dass der relative Anteil der Makroadenome von der Klasse der jüngeren (72,7%) bis zu der der ältesten Patienten (100%) ansteigt. Die Anteilsunterschiede sind mit $p < 0,05$ signifikant. Sichere Aussagen zu Alterseffekten auf das relative Vorkommen der anderen beiden Größengruppen sind wegen ihres geringen Stichprobenumfanges (MI: $n=6$ und GI: $n=10$) problematisch. Ein vergleichbarer Trend zeigt sich auch bei der Betrachtung der relativen Anteile von hormonaktiven und hormoninaktiven Tumoren an den operierten Adenomen in den einzelnen Altersklassen.

Tab. 10: Repräsentanz der Tumorgrößengruppen in den Altersklassen

| Tumorgröße | Altersklassen | | | | | |
|------------|-----------------------|------|------------------------|------|------------------------|-------|
| | 1 bis 30 Jahre (n=11) | | 31 bis 60 Jahre (n=65) | | 61 bis 90 Jahre (n=20) | |
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| MI (n=6) | 2/11 | 18,2 | 4/65 | 6,2 | - | - |
| MA (n=80) | 8/11 | 72,7 | 52/65 | 80,0 | 20/20 | 100,0 |
| GI (n=10) | 1/11 | 9,1 | 9/65 | 13,8 | - | - |

Abbildung 5 verdeutlicht einen Anstieg des Prozentsatzes der nicht sezernierenden bei gleichzeitigem Rückgang des Anteils der hormonaktiven Adenome. Der Relationsunterschied zwischen den Ergebnissen in der Altersklasse 61 - 90 Jahre und den Resultaten in den beiden anderen Klassen ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 5\%$ statistisch gesichert.

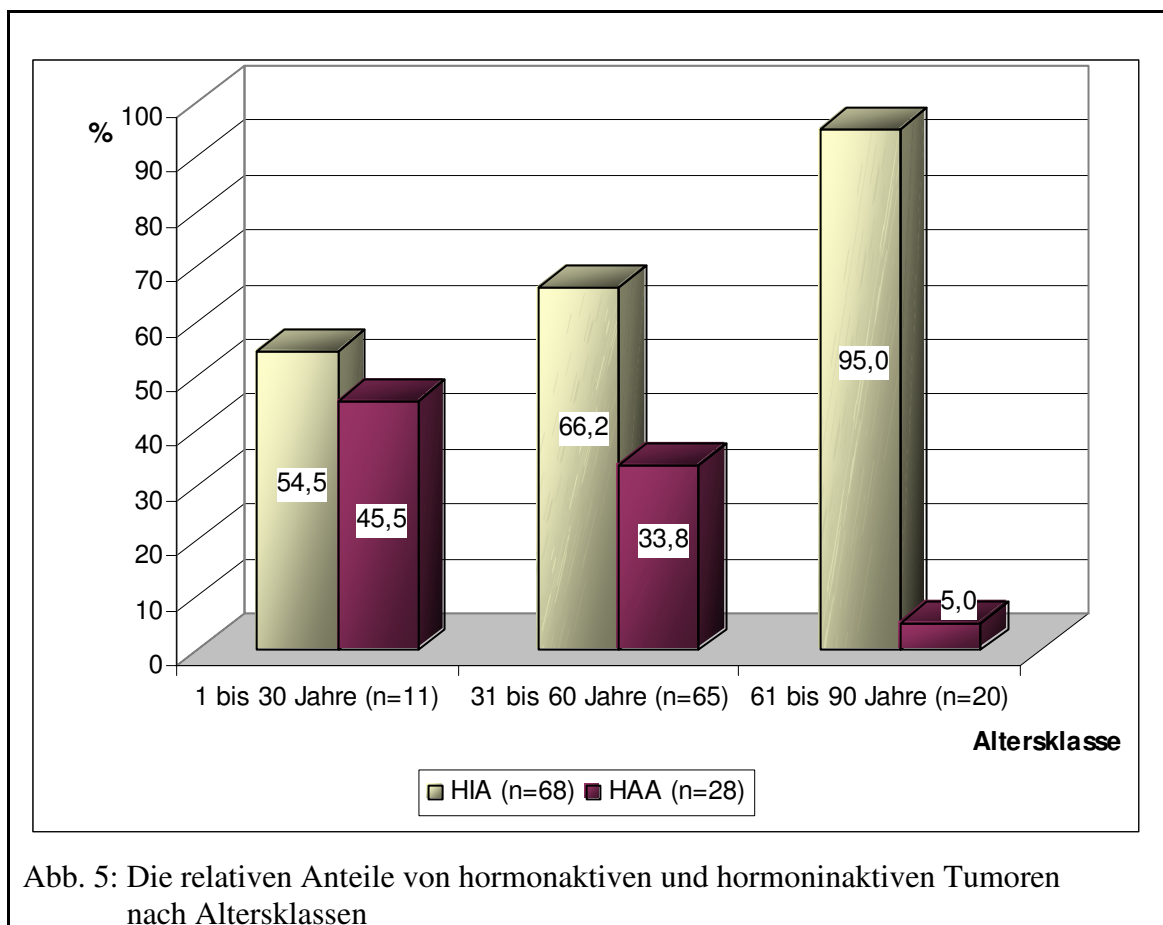


Abb. 5: Die relativen Anteile von hormonaktiven und hormoninaktiven Tumoren nach Altersklassen

Noch deutlicher wird dieser Aspekt beim Altersvergleich der HIA-Patienten ($\bar{x}=55,0$ Jahre im 95%-Konfidenzintervall von 51,70 bis 58,30 Jahren) mit den Trägern sezernierender Tumore ($\bar{x}=44,75$ Jahre im 95%-Konfidenzintervall von 39,95 bis 49,55 Jahren). Die mittlere Altersdifferenz von 10,25 Jahren ist mit $p<0,01$ signifikant.

Das Vorkommen der verschiedenen Extensionen der Hypophysenadenome in den drei Altersklassen zeigt die Tabelle 11. Als deutlichstes Resultat ist der Anstieg des Prozentsatzes der intra- und suprasellär ausgedehnten Adenome mit Chiasmabeteiligung von der Klasse der Jüngsten zu der der ältesten Patienten zu nennen. Der hier verzeichnete Prozentsatz von 55% ist signifikant ($p<0,05$) höher als in den beiden jüngeren Altersklassen.

Tab. 11: Repräsentanz der verschiedenen Tumorextensionen in den Altersklassen

| Tumorage | Altersklassen | | | | | |
|------------------------------------|-----------------------|------|------------------------|------|------------------------|------|
| | 1 bis 30 Jahre (n=11) | | 31 bis 60 Jahre (n=65) | | 61 bis 90 Jahre (n=20) | |
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| intrasellär | 3/11 | 27,3 | 7/65 | 10,7 | - | - |
| intra- u. suprasellär ohne Chiasma | 3/11 | 27,3 | 14/65 | 21,6 | 6/20 | 30,0 |
| intra- u. suprasellär mit Chiasma | 2/11 | 18,1 | 18/65 | 27,7 | 11/20 | 55,0 |
| extrasellär extendierend | 3/11 | 27,3 | 26/65 | 40,0 | 3/20 | 15,0 |

4.1.5 Anamnesezeiten

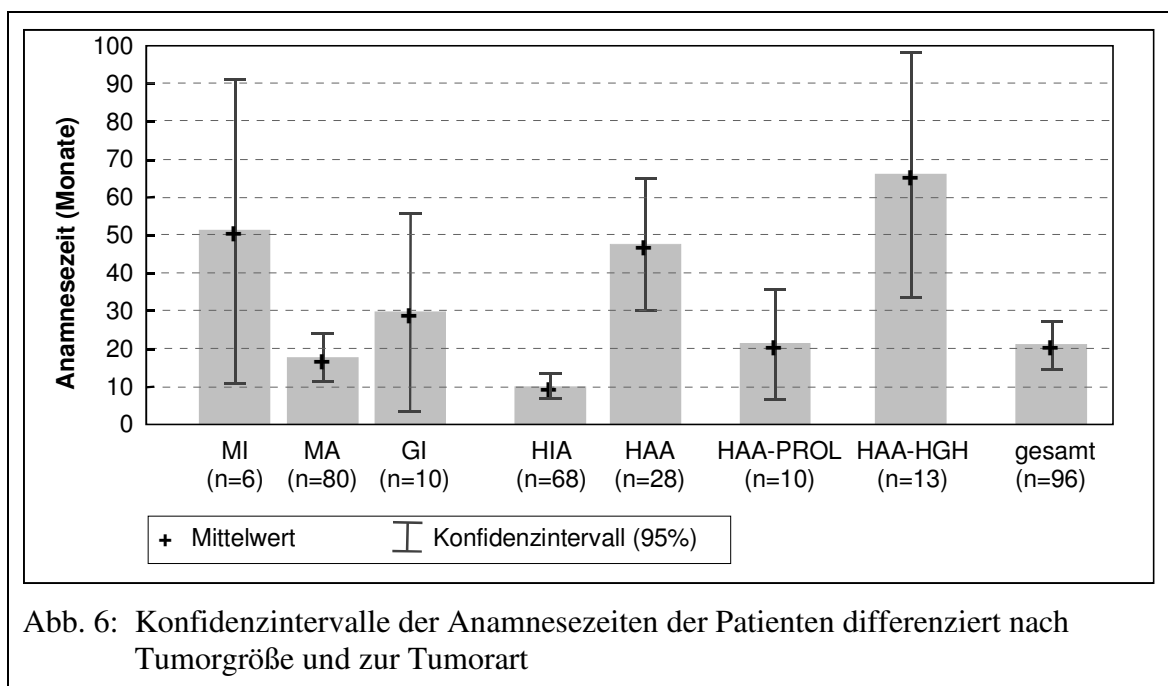
Der mittlere Anamnesezeitraum aller operierten Patienten betrug 21,0 Monate in einem Konfidenzintervall (95%) von 14,6 bis 27,3 Monate. Im Geschlechtsvergleich ist eine mit 16,5 Monaten beträchtlich kürzere Zeitspanne bei Männern als bei Frauen (26,5 Monate) festgestellt worden, die allerdings wegen der sehr großen Variabilitäten von $s=25,6$ bzw. $s=36,8$) statistisch nicht verifizierbar war. Tabelle 12 zeigt die Mittelwerte, Vertrauensintervalle und Extremwerte der Anamnesezeiten differenziert nach Tumorgößen und Tumorarten.

Die Abbildung 6 verdeutlicht die Werte der Tabelle 12 graphisch und veranschaulicht gleichzeitig die mit $p<0,05$ signifikant kürzeren Anamnesezeiten bei Makroadenomen im Vergleich zu Mikro- aber auch zu Giantadenomen.

Tab. 12: Anamnesezeiten bis zur erstmaligen OP der Patienten im Verhältnis zur Tumorgröße und zur Tumorart

| Merkmal | (n) | Anamnesezeit in Monaten ($KI_{UG} < \bar{x} < KI_{OG}$) | Extremwerte in Monaten | |
|-------------------|-----|---|---------------------------|----------------|
| | | | ($x_{min.}$) | ($x_{max.}$) |
| Tumorgröße | | | | |
| Gesamt | 96 | 14,6<21,0<27,4 | 0,5 | 196 |
| • Mikroadenom | 6 | 11,2<51,2<91,2 | 3 | 196 |
| • Makroadenom | 80 | 11,1<17,6<24,1 | 0,5 | 180 |
| • Giantadenom | 10 | 3,5<29,5<55,5 | 0,5 | 118 |
| Tumorart | | | | |
| HIA | 68 | 7,0<10,0<13,0 | 0,5 | 50 |
| HAA | 28 | 30,0<47,6<65,2 | 0,5 | 180 |
| • HAA-PROL | 10 | 6,8<21,2<35,6 | 0,5 | 51,0 |
| • HAA-HGH | 13 | 33,5<65,9<98,3 | 11,0 | 180,0 |

Mit einer 1%-igen Irrtumswahrscheinlichkeit sicher ist auch die um über 37 Monate längere Anamnesezeit bei hormonell aktiven Adenomen verglichen mit HIA. Gleichzeitig unterscheiden sich Prolaktinom-Patienten von denen mit HGH - sezernierenden Tumoren mit $p < 0,05$ in ihren Anamnesezeiträumen.



4.1.6 Symptome

Die am häufigsten genannten Symptome waren die allgemeinen Beschwerden (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Schwindelgefühl), die bei etwa 58% aller Patienten auftraten. Signifikante Anteilsdifferenzen in Abhängigkeit von der Tumorart konnten nicht ermittelt werden. Von vergleichbar großer Bedeutung waren mit ca. 53% der Analysegruppe Sehstörungen. Von den Patienten mit HIA zeigte mit 67,6% verglichen mit der HAA-Gruppe (17,9%) ein deutlich größerer Teil diese Symptome ($p < 0,001$).

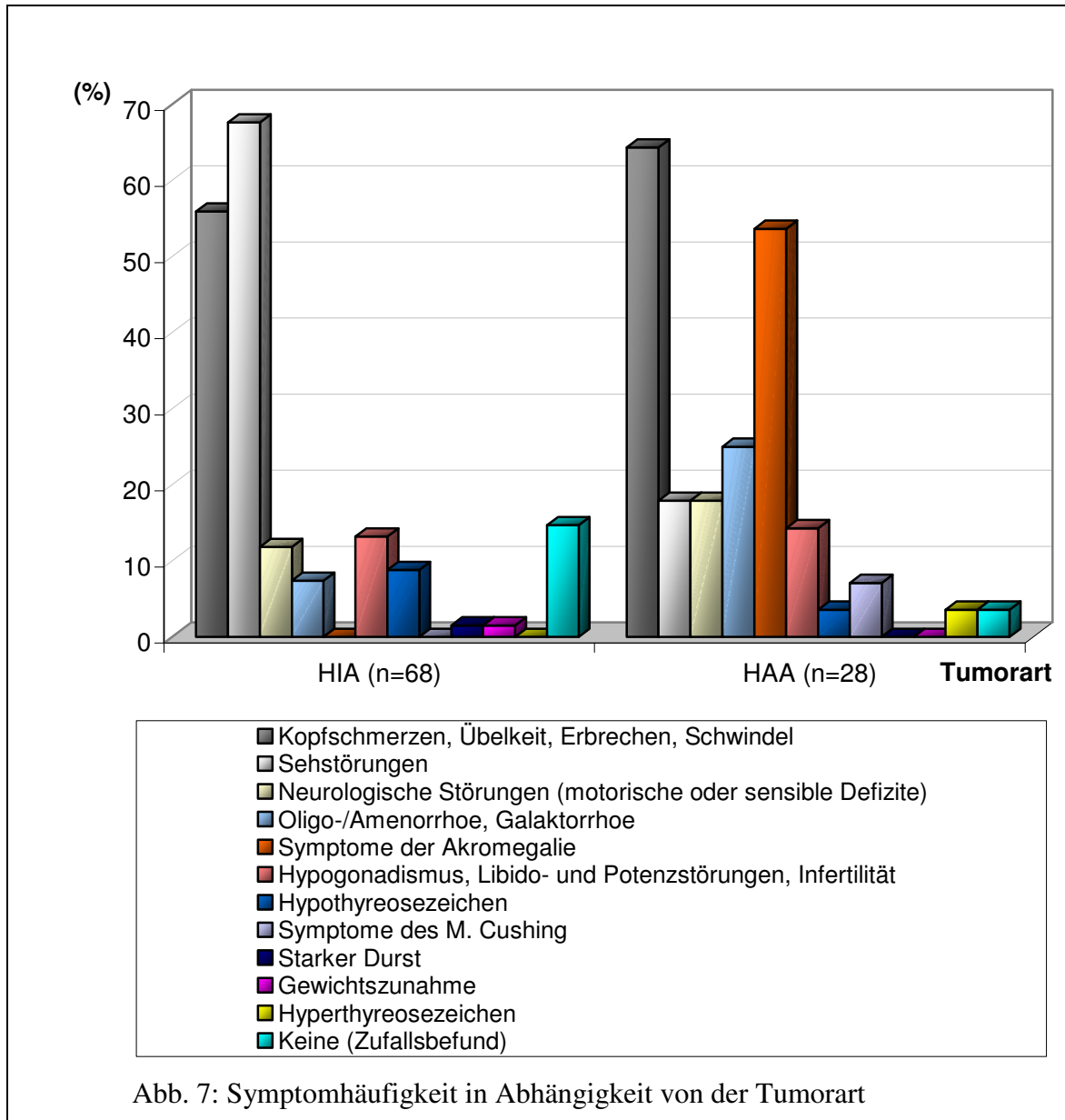
Tab. 13: Symptomhäufigkeit differenziert nach Tumorarten

| Anam- nese | HIA | | HAA | | HAA- PROL | | HAA- HGH | | HAA- ACTH | | HAA- LH/FSH | | HAA- GEM | | gesamt | |
|---------------|--|------|--------|------|--------------|------|-------------|-------|--------------|-------|----------------|-------|-------------|-------|--------|------|
| | (n=68) | | (n=28) | | (n=10) | | (n=13) | | (n=2) | | (n=1) | | (n=2) | | (n=96) | |
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| A | 38 | 55,9 | 18 | 64,3 | 8 | 80,0 | 7 | 53,8 | 1 | 50,0 | 1 | 100,0 | - | - | 56 | 58,3 |
| B | 46 | 67,6 | 5 | 17,9 | 4 | 10,0 | - | - | - | - | 1 | 100,0 | - | - | 51 | 53,1 |
| C | 8 | 11,8 | 5 | 17,9 | 2 | 20,0 | 2 | 15,4 | 1 | 50,0 | - | - | - | - | 13 | 13,5 |
| D | 5 | 7,4 | 7 | 25,0 | 4 | 10,0 | 2 | 15,4 | - | - | - | - | 1 | 50 | 12 | 12,5 |
| E | - | - | 15 | 53,6 | - | - | 13 | 100,0 | - | - | - | - | 2 | 100,0 | 15 | 15,6 |
| F | 9 | 13,2 | 4 | 14,3 | 1 | 10,0 | 1 | 7,7 | - | - | - | - | - | - | 13 | 13,5 |
| G | 6 | 8,8 | 1 | 3,6 | 1 | 10,0 | - | - | - | - | - | - | - | - | 7 | 7,3 |
| H | - | - | 2 | 7,1 | - | - | - | - | 2 | 100,0 | - | - | - | - | 2 | 2,1 |
| I | 1 | 1,5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1,0 |
| J | 1 | 1,5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1,0 |
| K | - | - | 1 | 3,6 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 100,0 | 1 | 1,0 |
| L | 10 | 14,7 | 1 | 3,6 | - | - | 1 | 7,7 | - | - | - | - | - | - | 11 | 11,5 |
| A ... | Allgemeine Beschwerden (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel) | | | | | | | | | | | | | | | |
| B ... | Sehstörungen | | | | | | | | | | | | | | | |
| C ... | Neurologische Störungen (motorische oder sensible Defizite, Epilepsie, akute Bewusstseinsstörungen, HOPS, Oculomotoriusparese) | | | | | | | | | | | | | | | |
| D ... | Oligo-/Amenorrhoe, Galaktorrhoe | | | | | | | | | | | | | | | |
| E ... | Symptome der Akromegalie | | | | | | | | | | | | | | | |
| F ... | Hypogonadismus, Libido- und Potenzstörungen, Infertilität | | | | | | | | | | | | | | | |
| G ... | Hypothyreosezeichen | | | | | | | | | | | | | | | |
| H ... | Symptome des M. Cushing | | | | | | | | | | | | | | | |
| I ... | Starker Durst | | | | | | | | | | | | | | | |
| J ... | Gewichtszunahme | | | | | | | | | | | | | | | |
| K ... | Hyperthyreosezeichen | | | | | | | | | | | | | | | |
| L ... | Keine (Zufallsbefund) | | | | | | | | | | | | | | | |

(Mehrfachnennungen möglich)

Erwartungsgemäß hatten alle Patienten mit HGH - sezernierenden Adenomen Symptome der Akromegalie. Einen Gesamtüberblick über die Anamnesehäufigkeiten gibt Tabelle 13.

Abbildung 7 stellt die Symptommhäufigkeiten für HIA- und HAA-Patienten graphisch gegenüber.



Die Ergebnisse der Differenzierung des Auftretens von Symptomen in Abhängigkeit von Geschlecht und Tumorgröße sind in Tabelle 14 zusammengestellt. Zwischen Männern und Frauen finden sich statistisch verifizierbare Unterschiede ausschließlich bei der Betrachtung der Zufallsbefunde, die mit $p < 0,05$ bei Männern etwa viermal häufiger auftraten als bei weiblichen Patienten.

Vor allem hinsichtlich der Sehstörungen sind große Häufigkeitsunterschiede zwischen Mikroadenomen einerseits und Makro- bzw. Giantadenomen andererseits beobachtet worden, obwohl jedoch vor allem wegen der mit n=6 sehr geringen Zahl der Mikroadenome tumorgrößenabhängige Unterschiede der Symptommhäufigkeit statistisch nicht gesichert werden konnten.

Tab. 14: Symptommhäufigkeit differenziert nach Geschlecht und Tumorgröße

| Symptome | Männer (n=53) | | Frauen (n=43) | | MI (n=6) | | MA (n=80) | | GI (n=10) | |
|--|------------------|------|------------------|------|-------------|------|--------------|------|--------------|------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| Allgemeine Beschwerden (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel) | 27 | 50,9 | 29 | 67,4 | 4 | 66,7 | 49 | 61,2 | 3 | 30,0 |
| Sehstörungen | 28 | 52,8 | 23 | 53,5 | 1 | 16,7 | 44 | 55,0 | 6 | 60,0 |
| Neurologische Störungen | 9 | 17,0 | 4 | 9,3 | - | - | 10 | 12,5 | 3 | 30 |
| Oligo-/Amenorrhoe, Galaktorrhoe | - | - | 12 | 27,9 | 2 | 33,3 | 8 | 10,0 | 2 | 20,0 |
| Symptome der Akromegalie | 7 | 13,2 | 8 | 18,6 | 1 | 16,7 | 13 | 16,2 | 1 | 10,0 |
| Hypogonadismus, Libido- und Potenzstörungen, Infertilität | 10 | 18,9 | 3 | 7,0 | 1 | 16,7 | 10 | 12,5 | 2 | 20,0 |
| Hypothyreosezeichen | 6 | 11,3 | 1 | 2,3 | - | - | 6 | 7,5 | 1 | 10,0 |
| Symptome des M. Cushing | - | - | 2 | 4,7 | 1 | 16,7 | 1 | 1,2 | - | - |
| Starker Durst | - | - | 1 | 2,3 | - | - | - | - | 1 | 10,0 |
| Gewichtszunahme | - | - | 1 | 2,3 | - | - | 1 | 1,2 | - | - |
| Hyperthyreosezeichen | 1 | 1,9 | - | - | - | - | 1 | 1,2 | - | - |
| Keine (Zufallsbefund) | 9 | 17,0 | 2 | 4,7 | - | - | 10 | 12,5 | 1 | 10 |

4.1.7 Ophthalmologische Befunde

Unter den 96 an Hypophysenadenomen operierten Patienten waren präoperativ bei 54 (56,2%) Gesichtsfeldausfälle zu verzeichnen. Den Hauptanteil dabei bildeten mit 31,3% die inkompletten bitemporalen Hemianopsien.

Die nach der Tumorgröße differenzierten Gesichtsfeldausfälle sind in Tabelle 15 zusammengestellt. Auch wenn statistische Signifikanzen nicht ermittelbar waren, ist doch der erwartete Trend zu einem höheren Anteil vor allem beidseitiger Gesichtsfeldeinschränkungen bei größeren Tumoren zu erkennen.

Tab. 15: Gesichtsfeldausfälle in Abhängigkeit von der Tumorgröße

| Gesichtsfeldausfälle | MI (n=6) | | MA (n=80) | | GI (n=10) | | Gesamt (n=96) | |
|--|-------------|------|--------------|------|--------------|------|------------------|------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| Komplette bitemporale Hemianopsie | - | - | 2 | 2,5 | 4 | 40,0 | 6 | 6,2 |
| Inkomplette bitemporale Hemianopsie | 1 | 16,7 | 27 | 33,8 | 2 | 20,0 | 30 | 31,3 |
| Quadrantenanopsie (komplett oder inkomplett) | 1 | 16,7 | 9 | 11,2 | - | - | 10 | 10,4 |
| Atypische Ausfälle | - | - | 7 | 8,7 | 1 | 10,0 | 8 | 8,3 |
| Keine | 4 | 66,6 | 35 | 43,8 | 3 | 30,0 | 42 | 43,8 |

Demgegenüber waren in Abhängigkeit vom Hormonstatus (siehe Tabelle 16) beträchtliche und überwiegend verifizierbare Anteilsdifferenzen zu verzeichnen. So waren mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ unter den HIA-Patienten deutlich mehr Gesichtsfeldausfälle registriert worden als unter denen mit sezernierenden Tumoren. Im Einzelnen betraf das sowohl die inkompletten bitemporalen Hemianopsien ($p < 0,01$) als auch die Quadrantenanopsien ($p < 0,05$). Die ermittelten Abweichungen bei den Anteilen der kompletten bitemporalen Hemianopsien und der atypischen Ausfälle müssen demgegenüber als zufällig betrachtet werden.

Tab. 16: Gesichtsfeldausfälle in Abhängigkeit von der Tumorart

| Gesichtsfeldausfälle | HIA (n=68) | | HAA (n=28) | | Differenz | |
|--|---------------|------|---------------|------|-----------|---------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| Komplette bitemporale Hemianopsie | 6 | 8,8 | - | - | 6 | 8,8 |
| Inkomplette bitemporale Hemianopsie | 28 | 41,2 | 2 | 7,1 | 26 | 34,1** |
| Quadrantenanopsie (komplett oder inkomplett) | 10 | 14,7 | - | - | 10 | 14,7* |
| Atypische Ausfälle | 5 | 7,4 | 3 | 10,7 | 2 | 3,3 |
| Gesamt | 49 | 72,1 | 5 | 17,9 | 44 | 54,2*** |
| Keine | 19 | 27,9 | 23 | 82,1 | 4 | 54,2*** |

(*** ... $p < 0,001$; ** ... $p < 0,01$; * ... $p < 0,05$)

Erwartungsgemäß wurde mit n=26 der größte Teil der Gesichtsfeldausfälle (48,1%) bei Patienten mit intra- und suprasellär gelegenen Adenomen mit Chiasmabeeinträchtigung beobachtet. Gleichzeitig litten 21 Patienten mit extrasellär extendierenden Tumoren an Gesichtsfeldausfällen (siehe auch Tabelle 17). Signifikant kleiner waren demgegenüber die prozentualen Anteile der Kranken mit diesen ophthalmologischen Beschwerden in den Gruppen der intrasellär ($p<0,01$) und der intra- und suprasellär lokalisierten Adenome ohne Chiasmabeeinträchtigung ($p<0,05$).

Tab. 17: Gesichtsfeldausfälle in Abhängigkeit von der Tumorlage

| Gesichtsfeldausfälle | intrasellär | | intra- und suprasellär ohne Chiasma | | intra- und suprasellär mit Chiasma | | extrasellär extendierend | |
|--|-------------|------|-------------------------------------|------|------------------------------------|------|--------------------------|------|
| | (n=10) | | (n=23) | | (n=31) | | (n=32) | |
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| Komplette bitemporale Hemianopsie | - | - | - | - | 1 | 3,2 | 5 | 15,6 |
| Inkomplette bitemporale Hemianopsie | - | - | 3 | 13,0 | 17 | 54,9 | 10 | 31,2 |
| Quadrantenanopsie (komplett oder inkomplett) | - | - | 3 | 13,0 | 4 | 12,9 | 3 | 9,4 |
| Atypische Ausfälle | 1 | 10,0 | - | - | 4 | 12,9 | 3 | 9,4 |
| Gesamt | 1 | 10,0 | 6 | 26,0 | 26 | 83,9 | 21 | 65,6 |
| Keine | 9 | 90,0 | 17 | 74,0 | 5 | 16,1 | 11 | 34,4 |

4.1.8 Präoperativer Hormonstatus

Präoperative Hormonachseninsuffizienzen sind bei 40 Patienten (41,7%) beobachtet worden. Unter den Kranken mit Primärrezidiven war der Anteil mit 64,0% erwartungsgemäß deutlich höher als der unter den Patienten, die erstmals operiert worden waren (33,8%). Diese Differenz ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $<1\%$ statistisch gesichert. Demgegenüber ist der in Abhängigkeit von der Adenomart ermittelte Anteilunterschied zwischen HIA (45,6%) und sezernierenden Tumoren (32,1%) als zufällig zu betrachten. Einen detaillierten Gesamtüberblick über die präoperativen Hormonachsenausfälle gibt Tabelle 18.

Insgesamt trat präoperativ bei je 15 Patienten ein Hormonmangel einer bzw. zweier Achsen auf, während in 7 Fällen ein Dreiachsenausfall festgestellt worden ist und weitere drei einen Panhypopituitarismus zeigten.

Tab. 18: Präoperative Hormonachsenfunktion differenziert nach Erst-OP- bzw. Primärrezidiv-Patienten sowie Tumorart und -größe

| Achsen- insuffizienz | gesamt | | Erst-OP | | Primär- rezidive | | HIA | | HAA | | MI | | MA | | GI | |
|---------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|---------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|----------|-------------|-----------|-------------|----------|-------------|
| | (n=96) | | (n=71) | | (n=25) | | (n=68) | | (n=28) | | (n=6) | | (n=80) | | (n=10) | |
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| eine Achse | 15 | 15,6 | 11 | 15,5 | 4 | 16,0 | 12 | 17,6 | 3 | 10,7 | - | - | 15 | 18,8 | - | - |
| • S-Achse | 1 | 1,0 | 1 | 1,4 | - | - | 1 | 1,5 | - | - | - | - | 1 | 1,2 | - | - |
| • G-Achse | 11 | 11,5 | 8 | 11,3 | 3 | 12,0 | 9 | 13,2 | 2 | 7,1 | - | - | 11 | 13,8 | - | - |
| • T-Achse | 3 | 3,1 | 2 | 2,8 | 1 | 4,0 | 2 | 2,9 | 1 | 3,6 | - | - | 3 | 3,8 | - | - |
| • C-Achse | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| zwei Achsen | 15 | 15,6 | 10 | 14,1 | 5 | 20,0 | 10 | 14,8 | 5 | 17,8 | 1 | - | 12 | 15,0 | 2 | 20,0 |
| • S+G-Achsen | 6 | 6,2 | 5 | 7,1 | 1 | 4,0 | 6 | 8,8 | - | - | - | - | 6 | 7,5 | - | - |
| • S+T-Achsen | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| • S+C-Achsen | 1 | 1,0 | - | - | 1 | 4,0 | 1 | 1,5 | - | - | - | - | 1 | 1,2 | - | - |
| • G+T-Achsen | 6 | 6,2 | 5 | 7,0 | 1 | 4,0 | 1 | 1,5 | 5 | 17,8 | 1 | 16,7 | 3 | 3,8 | 2 | 20,0 |
| • G+C-Achsen | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| • T+C-Achsen | 1 | 1,1 | - | - | 1 | 4,0 | 1 | 1,5 | - | - | - | - | 1 | 1,2 | - | - |
| • T+C-Achsen + HHL | 1 | 1,1 | - | - | 1 | 4,0 | 1 | 1,5 | - | - | - | - | 1 | 1,3 | - | - |
| drei Achsen | 7 | 7,3 | 3 | 4,2 | 4 | 16,0 | 6 | 8,8 | 1 | 3,6 | - | - | 6 | 7,5 | 1 | 10,0 |
| • S+G+T-Achsen | 4 | 4,2 | 2 | 2,8 | 2 | 8,0 | 4 | 5,9 | - | - | - | - | 4 | 5,0 | - | - |
| • S+G+C-Achsen | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| • S+T+C-Achsen | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| • G+T+C-Achsen | 3 | 3,1 | 1 | 1,4 | 2 | 8,0 | 2 | 2,9 | 1 | 3,6 | - | - | 2 | 2,5 | 1 | 10,0 |
| alle Achsen | 3 | 3,1 | - | - | 3 | - | 3 | 4,4 | - | - | - | - | 2 | 2,5 | 1 | 10,0 |
| keine | 56 | 58,3 | 47 | 66,2 | 9 | 36,0 | 37 | 54,4 | 19 | 67,9 | 5 | 83,3 | 45 | 56,2 | 6 | 60,0 |
| Achsenausfall gesamt | 40 | 41,7 | 24 | 33,8 | 16 | 64,0 | 31 | 45,6 | 9 | 32,1 | 1 | 16,7 | 35 | 43,8 | 4 | 40,0 |

In 33 Fällen und damit am häufigsten insuffizient war die gonadotrope Achse, während bei 21 Patienten der thyreotrope, bei 15 der somatotrope und bei 9 der corticotrope Regelkreis ausgefallen waren.

Abbildung 8 zeigt die prozentualen Anteile der einzelnen Hormonachseninsuffizienzen differenziert nach Erst-OP- bzw. Primärrezidiv-Patienten und nach der Tumorart.

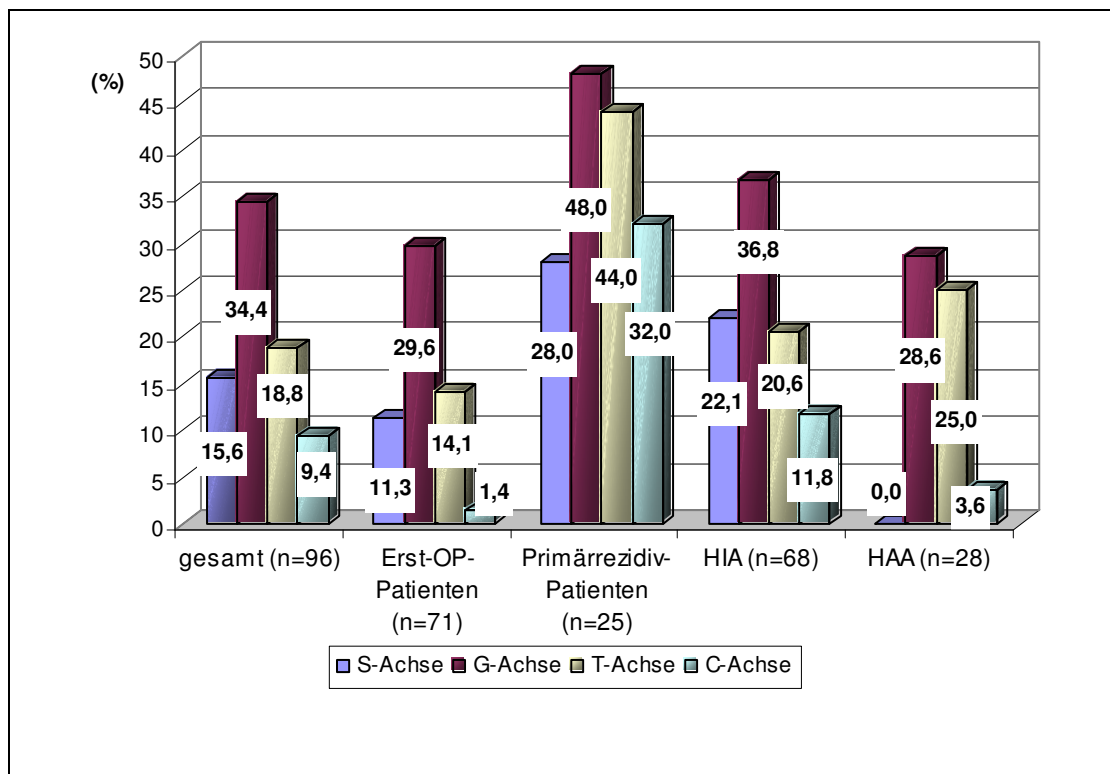


Abb. 8: Anteil der einzelnen Hormonachseninsuffizienzen differenziert nach Erst-OP- bzw. Primärrezidiv-Patienten und nach der Tumorart

Mit $p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$ unterscheiden sich die relativen Anteile von Patienten mit T- bzw. C-Achseninsuffizienz bei Erst- und Primärrezidiv-Operationen. Eine dem entsprechende statistisch gesicherte Aussage kann im Hinblick auf die Tumorart nur für die S-Achse ($p < 0,01$) gemacht werden.

Eine Begleithyperprolaktinämie wurde bei insgesamt 30 Patienten (31,3%) präoperativ diagnostiziert. Diese setzten sich aus 22 HIA, 6 GHG - sezernierenden Adenomen und 2 HAA-ACTH zusammen.

4.1.9 Medikamentöse Vorbehandlung

Von allen zur Operation gekommenen Patienten wurden 28 primär medikamentös behandelt. Die größte Gruppe mit 27 Patienten erhielt präoperativ Dopaminagonisten, meist Bromocriptin. Bei den Tumoren handelte es sich um 11 hormoninaktive Adenome, 8 Prolaktinome, 5 GHG - sezernierende Tumore, ein gonadotropes und zwei gemischte Adenome.

Bei acht Patienten mit nicht sezernierenden HA ist, wie auch bei zwei der HGH-Adenome eine Begleithyperprolaktinämie diagnostiziert worden. Eine HIA-Patientin zeigte trotz Normoprolaktinämie klinisch eine Amenorrhoe und Galaktorrhoe und erhielt aus diesem Grund Bromocriptin. Bei zwei weiteren hormoninaktiven Adenom-Patienten mit normalem Prolaktinspiegel wurde die Indikation zur Gabe von DA aufgrund eines sehr großen Makroadenoms zur versuchsweisen Tumorreduktion gestellt. Lediglich zwei Patienten wurden präoperativ nach durchgeführter Octreotidszintigrafie mit Somatostatinanaloga therapiert. Davon hatte einer einen gemischten Prolaktin/HGH - sezernierenden Tumor und erhielt zusätzlich Bromocriptin. Bei dem anderen mit Somatostatin behandelten Patienten lag eine klassische Akromegalie vor. Durch die medikamentöse Vorbehandlung konnte bei keinem der Patienten eine ausreichende Tumorregredienz und/oder Normoprolaktinämie bzw. Senkung der Wachstumshormonwerte erreicht werden, so dass die Indikation zur chirurgischen Entfernung des Tumors gestellt wurde.

4.2 Operation

4.2.1 Zugangsarten und Exkochleation

Über 90% aller im Analysezeitraum erfassten Operationen wurden transsphenoidal durchgeführt. Dabei erfolgte bei 42 Patienten ein transoraler und bei 46 ein transnasaler Zugang zur Sella turcica. Lediglich in 8 Fällen (8,3%) ist transkranial operiert worden. In Tabelle 19 sind die jeweils gewählten Zugangsarten differenziert nach Adenomgröße zusammengestellt.

Tab. 19: Zugangsart der OP analysiert nach der Tumorgöße

| Zugangsart | Gesamt (n=96) | | MI (n=6) | | MA (n=80) | | GI (n=10) | |
|------------------------------|------------------|------|-------------|------|--------------|------|--------------|------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| transkranial | 8 | 8,3 | - | - | 4 | 5,0 | 4 | 40,0 |
| transsphenoidal / transoral | 42 | 43,8 | 4 | 66,7 | 37 | 46,2 | 1 | 10,0 |
| transsphenoidal / transnasal | 46 | 47,9 | 2 | 33,3 | 39 | 48,8 | 5 | 50,0 |

Dabei wird deutlich, dass bei Mikroadenomen ausschließlich transsphenoidale Zugänge registriert worden sind. Demgegenüber wurden nur sehr große Tumore (4 Makroadenome und 4 Giantadenome) transkranial exkochleiert. Alle transkranial operierten Tumore waren hormoninaktiv. Fünf dieser Adenome waren Primärrezidive. Fünf lagen extrasellär extendierend, zwei suprasellär mit Beeinträchtigung des Chiasma opticum, bei einem lag keine Beteiligung der Sehnervenkreuzung vor.

Eine vollständige Entfernung des Tumors wird intraoperativ nicht immer erreicht. Nach Angaben der Operateure im OP-Bericht wurde eine Zusammenstellung über verbliebene Tumorreste vorgenommen und in Tabelle 20 nach Tumorgröße geordnet. Während etwa zwei Drittel der Mikro- und Makroadenome total entfernt werden konnten, gelang dies bei Giantadenomen nur in einem Fall.

Tab. 20: Exkochleation und Tumorgröße

| Exkochleation | Gesamt (n=96) | | MI (n=6) | | MA (n=80) | | GI (n=10) | |
|----------------------------|------------------|------|-------------|------|--------------|------|--------------|------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| total | 58 | 60,4 | 4 | 66,7 | 53 | 66,2 | 1 | 10,0 |
| subtotal | 34 | 35,4 | - | - | 25 | 31,3 | 9 | 90,0 |
| kein typisches Tumorgewebe | 4 | 4,2 | 2 | 33,3 | 2 | 2,5 | - | - |

In vier Fällen wurde vom Operateur kein typisches Adenomgewebe gefunden, so dass hier keine Zuordnung möglich war.

Die Entnahme eines Teils der Oberschenkelfascie als Duraersatz im Bereich des Sella-bodens erfolgte bei 66 Patienten.

4.2.2 Intraoperative Komplikationen

Bei insgesamt 38 Patienten (39,6%) traten intraoperative Komplikationen auf. Dabei handelte es sich vor allem um intrakranielle Blutungen (18 Patienten) und Liquorrhoeen (19 Patienten). Während einer Operation kam es sowohl zu Liquorrhoe als auch zur Blutung. Signifikante Unterschiede zwischen Erst-OP oder Primärrezidiv-OP waren diesbezüglich ebenso wenig feststellbar wie unter den Aspekten Adenomgröße, -lage oder -art, obwohl die Operation hormonaktiver Adenome mit 71,4% aller Fälle öfter komplikationslos zu verlaufen scheint als die von hormoninaktiven Tumoren (55,9%).

Erwartungsgemäß lag die Komplikationsrate bei Mikroadenomen mit 16,7% deutlich niedriger als bei Makro- und Giantadenomen mit 41,2 bzw. 40,0%. Statistische Sicherheiten wurden jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen nicht ermittelt.

Im gesamten Patientengut fand sich keine unmittelbar durch die Operation bedingte Mortalität, ebenso wurden keine narkosebedingten Komplikationen beobachtet.

4.2.3 Histologischer Befund

Die histologischen Analysen der operierten Gewebe ergaben, dass der größte Teil der Adenome (80,2%) chromophob war. Darunter fanden sich 32 Gewebeproben, die eine Prolaktinexpression aufwiesen. Während 6 Patienten (6,2%) Adenome aus acidophilen Zellen hatten, sind abgesehen von 2 ACTH-produzierenden Tumoren keine basophilen HA gefunden worden. Die Tabelle 18 zeigt die histologischen Befunde insgesamt und differenziert nach der Tumorart. Danach waren die HIA-Gewebe überwiegend chromophob (60,3%) und weniger chromophob mit Prolaktinexpression (22,1%). Sezernierende Hypophysenadenome sind im Vergleich dazu überwiegend als chromophob mit Prolaktinexpression (60,7%) charakterisiert worden, wogegen hier der rein chromophobe Anteil mit 14,3% bestimmt worden war. In beiden Merkmalen unterscheiden sich HIA und HAA mit $p < 0,01$ signifikant. Dagegen sind die Anteilsunterschiede hinsichtlich der acidophilen Tumore als zufällig zu betrachten.

Tab. 21: Histologischer Befund und Tumorart

| Histologischer Befund | Gesamt (n=96) | | HIA (n=68) | | HAA (n=28) | |
|---|------------------|------|---------------|------|---------------|------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| Chromophobes HA | 45 | 46,9 | 41 | 60,3 | 4 | 14,3 |
| Chromophobes HA mit Prolaktinexpression | 32 | 33,3 | 15 | 22,1 | 17 | 60,7 |
| Acidophiles HA | 6 | 6,2 | 3 | 4,4 | 3 | 10,7 |
| ACTH - produzierendes HA | 2 | 2,1 | - | - | 2 | 7,1 |
| Sonstiges Gewebe | 7 | 7,3 | 6 | 8,8 | 1 | 3,6 |
| Keine Angaben | 4 | 4,2 | 3 | 4,4 | 1 | 3,6 |

Tab. 21: (Fortsetzung)

| Histologischer Befund | HAA (n=28) | | HAA- PROL (n=10) | | HAA- HGH (n=13) | | HAA- ACTH (n=2) | | HAA- LH/FSH (n=1) | | HAA- GEM (n=2) | |
|--|---------------|------|------------------------|------|-----------------------|------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|----------------------|------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| Chromophobes HA | 4 | 14,3 | 2 | 20,0 | - | - | - | - | 1 | 100,0 | 1 | 50,0 |
| Chromophobes HA mit Pro- laktinexpression | 17 | 60,7 | 7 | 70,0 | 9 | 69,2 | - | - | - | - | 1 | 50,0 |
| Acidophiles HA | 3 | 10,7 | - | - | 3 | 23,1 | - | - | - | - | - | - |
| Sonstiges Gewebe | 1 | 3,6 | 1 | 10,0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| ACTH - produzierendes HA | 2 | 7,1 | - | - | - | - | 2 | 100,0 | - | - | - | - |
| Keine Angaben | 1 | 3,6 | - | - | 1 | 7,7 | - | - | - | - | - | - |

Innerhalb der Gruppe der hormonaktiven Adenome sind keine gesicherten histologischen Differenzen ermittelt worden. Allerdings ist abgesehen von Prolaktinomen und HGH-sezernierenden Tumoren wegen der sehr geringen Stichprobenumfänge auf eine entsprechende statistische Analyse verzichtet worden.

4.3 Postoperative Entwicklung

4.3.1 Postoperative Komplikationen

In den ersten vier Wochen post operationem wurden die häufigsten Komplikationen registriert. Insgesamt zeigten 37,5% der Patienten eine oder mehrere Störungen. Am zahlreichsten traten mit 15 Fällen (15,6%) Rhinoliqorrhoeen auf, gefolgt vom Diabetes insipidus (13,5%) und postoperativen Nachblutungen (12,5%). Eine Verschlechterung der Sehschärfe gegebenenfalls mit Entstehung einer Amaurose zeigten fünf Patienten (5,2%). Ein Hydrocephalus wurde in drei Fällen beobachtet. Extrem selten mit je einem Patient fanden sich ein Hirnödem, eine Abduzensparese und eine Wundheilungsstörung. Zweimal war ein passageres HOPS zu beobachten. Zwei Patienten verstarben am 7. bzw. 8. Tag p.o. an einer fulminanten Lungenembolie bzw. einer kardiopulmonalen Insuffizienz aufgrund einer Bronchopneumonie.

Im weiteren Verlauf zwischen 2 und 60 Monaten war die Komplikationsrate mit ca. 10% deutlich niedriger. Rhinoliqorrhoeen und Nachblutungen sind vereinzelt bei Patienten, die nochmals operiert worden waren aufgetreten.

Desweiteren waren zwei letale Ausgänge zu verzeichnen: nach 3 Monaten aufgrund eines Herz-Kreislauf-Versagens nach schwerer Pneumonie, welche unabhängig von der Operation im Rahmen eines deutlich reduzierten Allgemeinzustandes auftrat, und nach 38 Monaten aufgrund einer starken intrakraniellen Nachblutung nach Rezidiv-OP. Selten aufgetretene Komplikationen waren Anosmie, Epilepsie, TIA bzw. Apoplex. Im Beobachtungszeitraum trat kein Fall von Meningitis auf.

Einen Gesamtüberblick über die postoperativen Komplikationen im Verlauf vermittelt die Tabelle 22. Die Betrachtung der postoperativen Hormonachseninsuffizienzen erfolgt detailliert im Kapitel 4.3.2.

Tab. 22: Postoperative Komplikationen

| Komplikationen | 0 bis 1 Monat postoperativ (n=96) | | 2 bis 6 Monate postoperativ (n=93) | | 7 bis 24 Monate postoperativ (n=82) | | 25 bis 60 Monate postoperativ (n=50) | |
|--|--------------------------------------|------|---------------------------------------|------|--|------|---|------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| Rhinoliquorrhoe | 15 | 15,6 | 1* | 1,1 | 2* | 2,4 | 2* | 2,0 |
| Nachblutung im OP-Bereich | 12 | 12,5 | 1* | 1,1 | 1* | 1,2 | 1* | 2,0 |
| Diabetes insipidus | 13 | 13,5 | 2 | 2,2 | 2 | 2,4 | 1 | 2,0 |
| Gestörte Wundheilung | 1 | 1,0 | - | - | - | - | - | - |
| Hirnödem | 1 | 1,0 | - | - | - | - | 1 | 2,0 |
| Hydrocephalus | 3 | 3,1 | - | - | - | - | - | - |
| Exitus letalis nach intrakraniellen Komplikationen | - | - | - | - | - | - | 1* | 2,0 |
| Exitus letalis nach anderen Komplikationen | 1 | 1,0 | 2 | 2,2 | - | - | - | - |
| Visusverlust | 5 | 5,2 | - | - | - | - | - | - |
| Abduzensparese | 1 | 1,0 | - | - | - | - | - | - |
| HOPS | 2 | 2,1 | 1 | 1,1 | - | - | 1 | 2 |
| TIA / Apoplex | - | - | 1 | 1,1 | 2 | 2,4 | 1 | 2 |
| Anosmie | - | - | 1 | 1,1 | 1 | 1,2 | - | - |
| Epilepsie | - | - | - | - | 1 | 1,2 | 1 | 2 |
| Empty Sella Syndrom | - | - | - | - | 1 | 1,2 | - | - |
| Oberschenkel - Halsfraktur | - | - | 1 | 1,1 | - | - | - | - |
| Unterschenkel - Thrombose | - | - | - | - | 1 | 1,2 | - | - |
| Keine | 60 | 62,5 | 83 | 89,2 | 74 | 90,2 | 44 | 88,0 |

* ... nach nochmaliger OP

Die postoperativ aufgetretenen Rhinoliqorrhoeen mussten in insgesamt 12 Fällen mit einer lumbalen Drainage versorgt werden, bei drei Patienten kam es zum spontanen Sistieren. Keiner benötigte eine Revisionsoperation. Die Tabelle 23 stellt das Auftreten von intra- und postoperativen Liquorrhoeen in Abhängigkeit vom durchgeführten Verschluss der Dura mit Fascie dar und zeigt, in wieviel Fällen eine lumbale Drainage erforderlich wurde. Dabei ist festgestellt worden, dass 42,1% der Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe trotz Fasciendeckung auch postoperativ eine Rhinoliqorrhoe entwickelten, hingegen nur 9,5% der Patienten, die keinen Duraverschluss erhielten. Diese Anteilsdifferenz ist mit $p < 0,05$ statistisch signifikant. Bei einem Patienten, bei dem während einer ohnehin erforderlichen Nachresektion eine Duraplastik vorgenommen wurde, war nach transkranieller HA-Entfernung eine geringe Rhinoliqorrhoe zu beobachten.

Tab. 23: Auftreten von Liquorrhoeen in Abhängigkeit von der Fascienentnahme

| Fascien- entnahme 1 | intraoperative Liquorrhoe | | postoperative Liquorrhoe | | lumbale Drainage | |
|---------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|
| | 2 (n) | 3 (%) der Spalte 1 | 4 (n) | 5 (%) der Spalte 2 | 6 (n) | 7 (%) der Spalte 4 |
| mit (n=66) | 19 | 28,8 | 8 4 | 42,1 8,5 | 7 3 | 87,5 75,0 |
| ohne (n=22) | 1 | 4,5 | - 2 | - 9,5 | - 2 | - 100,0 |
| gesamt (n=88) | 20 | 22,7 | 14 | 15,9 | 12 | 85,7 |

In Tabelle 24 wird das Auftreten von Blutungen in Abhängigkeit vom operativen Zugang dargestellt. Prozentual wurden nach transkranieller Exkochleation sowohl mehr intra- als auch postoperative Blutungen beobachtet. Ein wesentlicher Unterschied zwischen transsphenoidal transoralem und transsphenoidal transnasalem Zugang konnte nicht gefunden werden. Bei vier Patienten wurde eine postoperative Sanguinatio im OP-Gebiet festgestellt, die intraoperativ nicht oder unwesentlich geblutet hatten. Insgesamt musste viermal eine operative Ausräumung der Blutung vorgenommen werden.

Tab. 24: Intra- und postoperative Blutungen in Abhängigkeit vom Zugang

| Zugangsart | intraoperative Blutung | | postoperative Blutung | | operative Ausräumung | |
|-------------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| | 2 (n) | 3 (%) der Spalte 1 | 4 (n) | 5 (%) der Spalte 2 | 6 (n) | 7 (%) der Spalte 4 |
| transkraniell (n=8) | 3 | 37,5 | 3 1 | 100,0 | 1 - | 50,0 - |
| transphenoidal transoral (n=41) | 8 | 17,1 | 3 1 | 37,5 | - 1 | - 100,0 |
| transphenoidal transnasal (n=47) | 7 | 14,9 | 2 2 | 28,6 | - 2 | - 100,0 |
| gesamt (n=96) | 18 | 18,8 | 12 | 66,7 | 4 | 36,4 |

4.3.2 Postoperative Hormonachseninsuffizienz

Unmittelbar postoperativ sind bei 58 Patienten (63,7%) Hypophyseninsuffizienzen zu verzeichnen gewesen. Das entspricht einem signifikanten Anstieg um 22 Prozentpunkte ($p < 0,01$) im Vergleich zur präoperativen Situation.

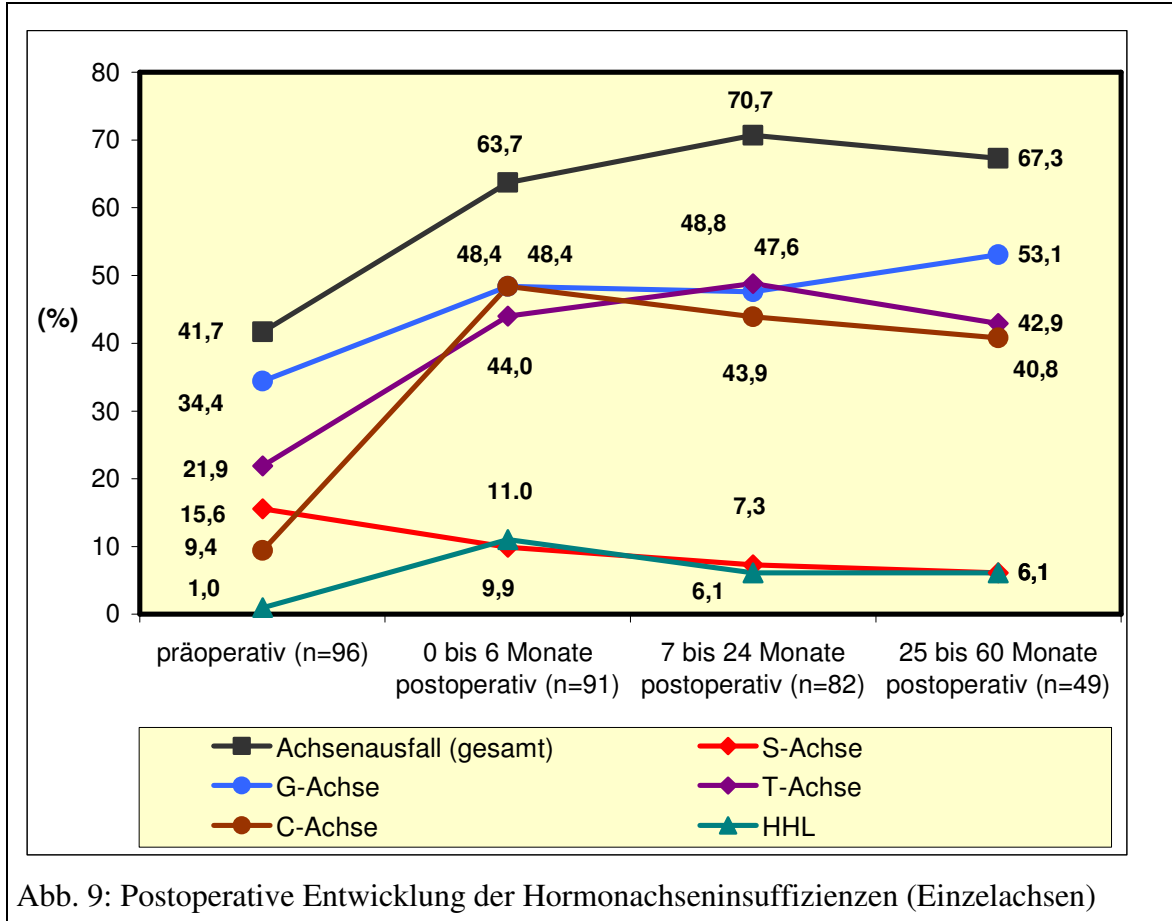


Abb. 9: Postoperative Entwicklung der Hormonachseninsuffizienzen (Einzelachsen)

Abbildung 9 zeigt die Entwicklung der einzelnen Hormonachseninsuffizienzen. Hier wird deutlich, dass insbesondere die Steigerung der Ausfälle der corticotropen Achse um 39 Prozentpunkte ($p < 0,001$) und der thyreotropen Achse um 22,1 Prozentpunkte ($p < 0,01$) post operationem zu der genannten Erhöhung führten. Das Wachstum der G-Achseninsuffizienzen um 14 Prozentpunkte konnte beim gegebenen Stichprobenumfang statistisch ebenso wenig verifiziert werden, wie der leichte Rückgang der S-Achsen-Ausfälle um 5,7 Prozentpunkte.

Andererseits ist eine mit $p < 0,01$ gesicherte Steigerung der Neurohypophyseninsuffizienzen auf 11% konstatiert worden.

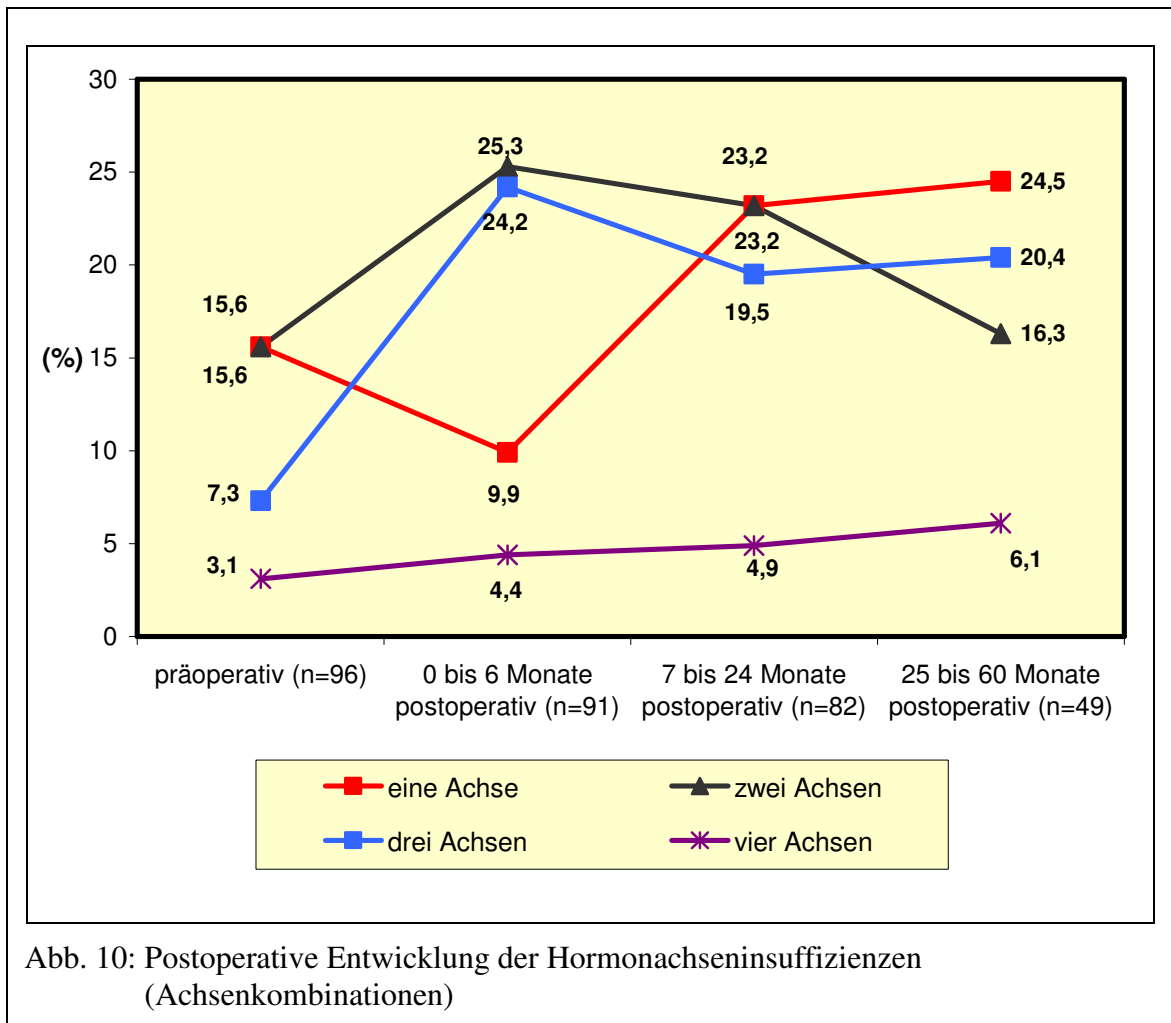
Der weitere postoperative Verlauf kann als Stabilisierungsphase charakterisiert werden. Bis zu 60. Monate nach der Operation konsolidierte sich der Anteil der Hormonachseninsuffizienzen in etwa auf dem unmittelbar postoperativen Niveau.

Die insgesamt höchste Ausfallrate wurde mit 34,4 bis 53,1% bei der gonadotropen Achse beobachtet. Unter den Patienten mit Hormonachseninsuffizienzen waren 67,2 bis 83,4% von einem Ausfall des gonadotropen Regelkreises betroffen (siehe Tabelle 25). Im Vergleich dazu waren nur in 9,1 bis 37,5% dieser Fälle Störungen der somatotropen Hormonachse registriert worden, was bezogen auf alle Operierten einem Anteil von 6,1 bis 15,6% entspricht.

Tab. 25: Hormonachsenfunktion prä- und postoperativ (Einzelachsen)

| Achsen- insuffizienz | präoperativ | | 0 bis 6 Monate postoperativ | | | | 7 bis 24 Monate postoperativ | | | | 25 bis 60 Monate postoperativ | |
|-----------------------------------|-------------|-------------|--------------------------------|-------------|------|-----------|---------------------------------|------|-----------|-------------|----------------------------------|------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | | (n) | (%) | | (n) | (%) | | |
| Keine | 56 | 58,3 | 33 | 36,3 | | 24 | 29,2 | | 16 | 32,7 | | |
| Achsenaus- fall gesamt | 40 | 41,7 | 58 | 63,7 | | 58 | 70,7 | | 33 | 67,3 | | |
| | | n=96 | n=40 | | n=91 | n=58 | | n=82 | n=58 | | n=49 | n=33 |
| • S-Achse | 15 | 15,6 | 37,5 | 9 | 9,9 | 15,5 | 6 | 7,3 | 10,3 | 3 | 6,1 | 9,1 |
| • G-Achse | 33 | 34,4 | 82,5 | 44 | 48,4 | 83,4 | 39 | 47,6 | 67,2 | 26 | 53,1 | 78,8 |
| • T-Achse | 21 | 21,9 | 52,5 | 40 | 44,0 | 75,6 | 40 | 48,8 | 70,0 | 21 | 42,9 | 63,6 |
| • C-Achse | 9 | 9,4 | 22,5 | 44 | 48,4 | 83,4 | 36 | 43,9 | 62,1 | 20 | 40,8 | 60,6 |
| • HHL | 1 | 1,0 | 2,5 | 10 | 11,0 | 17,2 | 5 | 6,1 | 8,6 | 3 | 6,1 | 9,1 |

Die in der Abbildung 10 dargestellte Entwicklung der Hormonachsenausfälle in Achsenkombinationen verdeutlicht den mit $p < 0,01$ signifikanten unmittelbar postoperativen Anstieg der Dreiachsenausfälle um 18,0 Prozentpunkte. Deutlich geringer fiel die Zunahme des Patientenanteils mit Insuffizienzen zweier hormoneller Regelkreise aus. Sie konnte ebenso wie der leichte Rückgang der Einachseninsuffizienzen statistisch nicht gesichert werden.



Die Zahl der Patienten mit einem Panhypopituitarismus (3 bzw. 4) blieb über den Beobachtungszeitraum hinweg in etwa konstant.

Die Tabelle 26 enthält eine detaillierte Zusammenstellung der Hormonachseninsuffizienzen im Untersuchungszeitraum.

Tab. 26: Hormonachsenfunktion prä- und postoperativ (Achsenkombination)

| Achseninsuffizienz | präoperativ (n=96) | | 0 bis 6 Monate postoperativ (n=91) | | 7 bis 24 Monate postoperativ (n=82) | | 25 bis 60 Monate postoperativ (n=49) | |
|-------------------------------|-----------------------|-------------|---------------------------------------|-------------|--|-------------|---|-------------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| Keine | 56 | 58,3 | 33 | 36,3 | 24 | 29,2 | 16 | 32,7 |
| eine Achse | 15 | 15,6 | 9 | 9,9 | 19 | 23,2 | 12 | 24,5 |
| • S-Achse | 1 | 1,0 | - | - | - | - | - | - |
| • G-Achse | 11 | 11,5 | 2 | 2,2 | 9 | 11,0 | 9 | 18,3 |
| • T-Achse | 3 | 3,1 | 5 | 5,5 | 7 | 8,5 | 2 | 4,1 |
| • C-Achse | - | - | 2 | 2,2 | 3 | 3,7 | 1 | 2,1 |
| zwei Achsen | 15 | 15,6 | 23 | 25,3 | 19 | 23,2 | 8 | 16,3 |
| • S+G-Achsen | 6 | 6,2 | 2 | 2,2 | - | - | - | - |
| • S+T-Achsen | - | - | - | - | - | - | - | - |
| • S+C-Achsen | 1 | 1,1 | - | - | - | - | - | - |
| • G+T-Achsen | 6 | 6,2 | 5 | 5,5 | 6 | 7,3 | 2 | 4,1 |
| • G+C-Achsen | - | - | 10 | 7,7 | 5 | 6,1 | 2 | 4,1 |
| • T+C-Achsen | 2 | 2,1 | 6 | 6,6 | 8 | 9,8 | 4 | 8,1 |
| drei Achsen | 7 | 7,3 | 22 | 24,2 | 16 | 19,5 | 10 | 20,4 |
| • S+G+T-Achsen | 4 | 4,2 | - | - | - | - | - | - |
| • S+G+C-Achsen | - | - | 2 | 2,2 | 1 | 1,2 | - | - |
| • S+T+C-Achsen | - | - | 1 | 1,1 | 1 | 1,2 | - | - |
| • G+T+C-Achsen | 3 | 3,1 | 19 | 20,9 | 14 | 17,1 | 10 | 20,4 |
| alle Achsen | 3 | 3,1 | 4 | 4,4 | 4 | 4,9 | 3 | 6,1 |
| Achsenausfall (gesamt) | 40 | 41,7 | 58 | 63,7 | 58 | 70,8 | 33 | 67,3 |
| • HHL-Insuffizienz | 1 | 1,1 | 10 | 11,0 | 5 | 6,0 | 3 | 6,1 |
| ○ mit C-Achse | - | - | 1 | 1,1 | - | - | - | - |
| ○ mit T+C -Achse | 1 | 1,1 | - | - | 1 | 1,2 | 1 | 2,1 |
| ○ mit G+C -Achse | - | - | 3 | 3,3 | - | - | - | - |
| ○ mit G+T+C -Achse | - | - | 6 | 6,6 | 2 | 2,4 | 1 | 2,0 |
| ○ Totalinsuffizienz | - | - | - | - | 2 | 2,4 | 1 | 2,0 |

4.3.3 Resttumore und Rezidive

Die direkt postoperativ durchgeführten MRT/CT zeigten bei 22 Patienten (22,9%) eine vollständige Tumorentfernung, in 19 Fällen (19,8%) einen kleinen Resttumor sowie bei 10 Patienten (10,4%) einen großen Tumorrest. Aufgrund der Nachwirkungen durch den Eingriff waren die MRT/CT – Bilder von 10 Operierten (10,4%) hinsichtlich des Vorhandenseins von Resttumoren nicht auswertbar.

In 36,5% der Fälle (35 Patienten) ist bei komplikationslosen intra- und postoperativen Verläufen innerhalb der ersten vier Wochen auf die Durchführung von MRT/CT verzichtet worden.

Bei acht Patienten mit großem Tumorrest wurde die Indikation zur Nachresektion gestellt und diese bis maximal acht Wochen nach dem ersten Eingriff durchgeführt. In 6 Fällen wurde ein transkranieller Zugang genutzt. Zweimal erfolgte die Operation von transsphenoidal.

Der weitere postoperative Verlauf hinsichtlich des Auftretens von Resttumoren und Rezidiven wird in Tabelle 27 dargestellt. Zwei Patienten konnten aus Mangel an Daten nicht aufgenommen werden, so dass sich die Gesamtzahl auf n=94 reduziert. Die Patienten, die im Verlauf nicht mehr erschienen sind, wurden als „nicht erfasst“ eingeordnet.

Tab. 27: Postoperative Tumorentwicklung

| | bis 6 Monate p.o. (n=94) | | 7 bis 24 Monate p.o. (n=94) | | 25 bis 60 Monate p.o. (n=94) | |
|-----------------|---------------------------------|------|------------------------------------|------|-------------------------------------|------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| Tumorfrei | 32 | 34,1 | 24 | 25,6 | 12 | 12,8 |
| Resttumor | 57 | 60,6 | 44 | 46,8 | 24 | 25,6 |
| Rezidiv ohne OP | 0 | 0,0 | 7 | 7,4 | 5 | 5,3 |
| Rezidiv mit OP | 2 | 2,1 | 7 | 7,4 | 8 | 8,5 |
| Exitus letalis | 3 | 3,2 | 3 | 3,2 | 4 | 4,2 |
| Nicht erfasst | 0 | 0,0 | 9 | 9,6 | 41 | 43,6 |

Bis 6 Monate p.o. zeigt sich ca. ein Drittel der operierten Patienten tumorfrei, in ca. 60% der Fälle wiesen die MRT/CT – Befunde einen Tumorrest nach.

Insgesamt 16 Patienten (16,7%) entwickelten Rezidive, die im Beobachtungszeitraum erneut zu einer Operation führten. Darunter befanden sich ein Patient der dreimal exkochleiert wurde und zwei, die zuvor nachreseziert waren. Ein Patient verstarb nach Rezidiv-OP (siehe auch 4.3.1). Das Zeitintervall bis zur Rezidiv-OP schwankte zwischen 5 und 48 Monaten. Für die meisten Rezidiv-Operationen (13) wurde ein transsphenoidaler Zugang gewählt, lediglich 4 Eingriffe erfolgten transkraniell.

Rezidive, die nicht zu einer erneuten Operation führten waren bei sechs Patienten nachweisbar. Fünf wurden Verlaufskontrollen unterzogen, einer erhielt eine Radiatio. Unter den 22 Patienten (22,9%), die innerhalb des Untersuchungszeitraumes ein Rezidiv entwickelten, befanden sich 9 Primärrezidiv-Patienten.

Tab. 28: Rezidive differenziert nach Geschlecht, Tumorart, -größe und -lage

| Merkmal (Patientenzahl insgesamt) | Rezidiv mit OP | | Rezidiv ohne OP | | gesamt | |
|--|----------------|------|-----------------|------|--------|------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| gesamt (n=96) | 16 | 16,7 | 6 | 6,2 | 22 | 22,9 |
| darunter Erst-OP-Patienten (n=71) | 9 | 12,7 | 4 | 5,6 | 13 | 18,3 |
| darunter Primärrezidiv-Patienten (n=25) | 7 | 28,0 | 2 | 8,0 | 9 | 36,0 |
| Geschlecht | | | | | | |
| Männer (n=53) | 10 | 18,9 | 4 | 7,5 | 14 | 26,4 |
| Frauen (n=43) | 6 | 14,0 | 2 | 4,7 | 8 | 18,7 |
| Tumorart | | | | | | |
| HIA (n=68) | 13 | 19,1 | 5 | 7,4 | 18 | 26,5 |
| HAA (n=28) | 3 | 10,7 | 1 | 3,6 | 4 | 14,6 |
| Tumorgröße | | | | | | |
| Mikroadenom (n=6) | - | - | - | - | - | - |
| Makroadenom (n=80) | 14 | 17,5 | 5 | 6,2 | 19 | 23,7 |
| Giantadenom (n=10) | 2 | 20,0 | 1 | 10,0 | 3 | 30,0 |
| Tumurlage | | | | | | |
| intrasellär (n=10) | 2 | 20,0 | - | - | 2 | 20,0 |
| intra- und suprasellär ohne Chiasma (n=23) | - | - | 2 | 8,7 | 2 | 8,7 |
| intra- und suprasellär mit Chiasma (n=31) | 8 | 25,8 | 3 | 9,7 | 11 | 35,8 |
| extrasellär extendierend (n=32) | 6 | 18,8 | 1 | 3,1 | 7 | 21,9 |

Detaillierte Angaben über Geschlecht, Tumorart sowie Tumorgröße und -lage der Patienten, die Rezidive entwickelten, beinhaltet die Tabelle 28. Hier wird deutlich, dass Männer im Vergleich zum weiblichen Geschlecht häufiger zur Rezidivbildung neigten. Ebenso befanden sich unter den wiederholt aufgetretenen Tumoren mehr hormoninaktive als sezernierende Adenome.

Signifikante Unterschiede ließen sich allerdings aufgrund der kleinen Stichprobenumfänge nicht ermitteln. Weniger überraschend ist die Tatsache, dass alle Rezidive unter den Makro- und Giantadenomen zu finden waren.

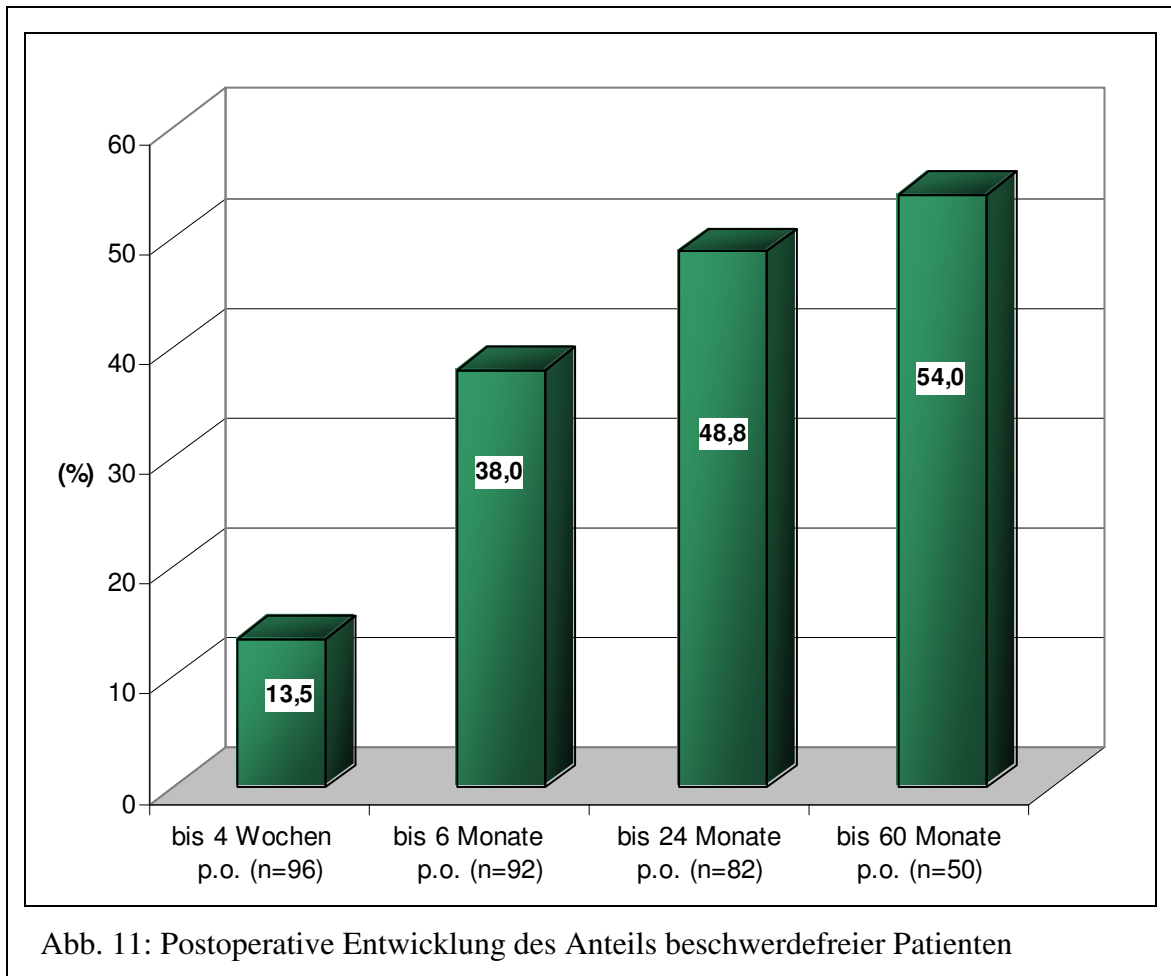
Die Tabelle 29 fasst das Behandlungsergebnis am Ende der Nachbeobachtungszeit zusammen. Hier wird darüber hinaus dargestellt, welcher Befund bei den Patienten, die im Verlauf nicht mehr erfasst werden konnten, zuletzt erhoben wurde. Es wird ersichtlich, dass ein Großteil dieser Patienten zuvor entweder tumorfrei war oder einen Resttumor zeigte. Da die Wiedervorstellung in der neurochirurgischen Sprechstunde ausblieb kann wohl unterstellt werden, dass bei den meisten dieser Behandelten keine Änderung des zuletzt festgestellten Status eingetreten ist.

Tab. 29: Behandlungsergebnis am Ende der Nachbeobachtungszeit

| Behandlungsergebnis bis 60 Monate nach OP | Patienten | |
|---|-----------|-------|
| | (n) | (%) |
| Tumorfrei | 12 | 12,8 |
| n.e., zuletzt tumorfrei | 18 | 19,1 |
| Resttumor | 24 | 25,6 |
| n.e., zuletzt Resttumor | 19 | 20,2 |
| Rezidiv ohne OP | 5 | 5,3 |
| n.e., zuletzt Rezidiv ohne OP-Indikation | 1 | 1,1 |
| Rezidiv mit OP | 8 | 8,5 |
| n.e., zuletzt Rezidiv mit OP-Indikation | 3 | 3,2 |
| Exitus | 4 | 4,2 |
| Gesamt | 94 | 100,0 |

4.3.4 Entwicklung der Beschwerdebilder im postoperativen Verlauf

Die Darstellung der postoperativen Entwicklung der Beschwerdebilder der Patienten hat wegen ihres rein subjektiven Charakters und dem Fehlen eines einheitlichen Rankings nur eingeschränkten Aussagewert. Daher soll hier ausschließlich die Entwicklung der Beschwerdefreiheit aufgezeigt werden. Abbildung 11 zeigt, dass der Anteil der Patienten ohne Beschwerden im Verlauf des postoperativen Untersuchungszeitraums ansteigt.



4.3.5 Bestrahlung

Von den 96 in die Studie integrierten Patienten wurden im Erfassungszeitraum 9 (9,4%) bestrahlt. Es handelte sich dabei um fünf Primärrezidiv-Patienten und vier, die erstmals an einem HA operiert wurden. Bis auf einen Patienten mit einem HGH - sezernierenden Adenom waren alle hormoninaktiv.

Die Indikation zur Radiatio wurde aufgrund mehrfacher oder rascher Rezidivbildung bzw. Resttumoren gestellt. Bei dem Patienten mit der Akromegalie lag zusätzlich ein anhaltender Hormonexzess vor.

Die Tabelle 30 zeigt einen Überblick über alle durchgeführten Bestrahlungen und deren Ergebnisse.

In den Kontrollen nach durchgeführter Radiatio wurde kein Patient mit weiterem Tumorwachstum gefunden. Bei der Mehrzahl der Patienten (5 von 8) lag ein unverändert großer Tumorrest vor, bei zwei Patienten konnte eine Regredienz verzeichnet werden. Von zwei Patienten lagen keine Kontrollbefunde vor.

Tab. 30: Übersicht über die im Erfassungszeitraum erfolgten Bestrahlungen

| w/m | Tumorart | Tumorgröße | Art der Radiatio | Gesamtdosis in Gy | Monate nach letzter OP | Resultat |
|-----|----------|------------|------------------|-------------------|------------------------|--------------------|
| w | HIA | MA | Konventionell | 50,4 | 4 | Resttumor idem |
| m | HIA | GI | Konventionell | 50,4 | 13 | keine Kontrolle |
| m | HIA | MA | Konventionell | 51,0 | 10 | Resttumor idem |
| m | HIA | MA | Konventionell | 50,4 | 4 | Geringe Regredienz |
| w | HAA-HGH | MA | Stereotaktisch | 50,4 | 10 | Resttumor idem |
| m | HIA | GI | Konventionell | 51,0 | 52 | keine Kontrolle |
| w | HIA | MA | Konventionell | 51,0 | 11 | Resttumor idem |
| w | HIA | GI | Konventionell | 50,4 | 3 | Resttumor idem |
| w | HIA | MA | Stereotaktisch | 54,0 | 8 | Geringe Regredienz |

5 Diskussion

5.1 Tumorarten, -größe und -lage

Beim Vergleich des Anteils der verschiedenen Tumorarten an der Gesamtzahl operierter Hypophysenadenome (siehe 4.1) mit den entsprechenden, in Tabelle 31 zusammengestellten Angaben im Schrifttum, fallen die sehr große Zahl HIA (70,8%) und die vergleichsweise wenigen Prolaktinopatienten (10,4%) auf.

Tab. 31: Anteil der verschiedenen Tumorarten an den insgesamt beobachteten Hypophysenadenomen (*Literaturübersicht*)

| Autor | gesamt | HIA | HAA- PROL | HAA- HGH | HAA- ACTH | HAA- LH/FSH | HAA- TSH | HAA- GEM | andere |
|-------------------------------|--------|------|--------------|-------------|--------------|----------------|-------------|-------------|--------|
| | (n) | (%) | (%) | (%) | (%) | (%) | (%) | (%) | (%) |
| GIOVANELLI et al. (1996) | 932 | 32,2 | 23,8 | 28,6 | 13,5 | - | 1,9 | - | - |
| YASARGIL (1996) | 66 | 66,6 | 21,2 | 9,1 | - | - | - | - | 3,0 |
| CIRIC u. MIKHAEL (1983)** | 108 | 28 | 38 | 17 | 3 | - | - | - | 13 |
| ORUCKAPTAN et al. (2000) | 684 | 29,9 | 43,3 | 17,2 | 6,6 | - | 0,3 | 2,7 | - |
| HENSEN et al. (1999) | 1571 | 34 | 22,7 | 26 | 15 | - | 0,8 | - | 1,5 |
| AMBROSI et al. (1991)* | 2137 | 23,1 | 50,1 | 21,4 | 4,7 | 0,3 | | - | - |
| MINDERMANN u. WILSON (1994)* | 2230 | 25,0 | 39,0 | 16,4 | 14,6 | - | 0,9 | - | 1,7 |
| DRANGE et al. (2000) | 404 | 24,5 | 23,8 | 43,5 | 4,5 | - | - | - | 3,7 |
| STOFFEL-WAGNER et al. (1997)* | 517 | 49,2 | 27,6 | 18,3 | 4,9 | - | - | - | - |
| GSPONER et al. (1999) | 275 | 39 | 40 | 11 | 6 | - | - | 2 | 2 |
| HOGE (2003)* | 171 | 55,0 | 25,2 | 2,9 | 2,9 | | | | 14,0 |
| JANE und LAWS (2001) | 3093 | 34,7 | 28,7 | 17,4 | 15,8 | - | 1,3 | - | 2,1 |

**... nur Makroadenome

* ... einschließlich nicht operierter Adenome

Ein Grund dafür ist sicher die Einbeziehung aller diagnostizierten Fälle – auch der nicht operativ behandelten – in einigen Vergleichsanalysen. Andererseits wird z.B. von L i u z z i et al. (1996) auf das besondere Problem der Differenzierung hormoninaktiver Adenome von Prolaktinomen verwiesen. Ursachen dafür sind zum einen der differierende Zyklusstatus von Frauen, der unterschiedliche Prolaktinspiegel bedingt. Zum anderen sind die low-secreting prolactinoma oft nur schwer von HIA mit Begleithyperprolakti-

nämie unterscheidbar (H a r m s et al. 2003). So fanden O r u c k a p t a n et al. (2000) bei über 64% ihrer Adenompatienten erhöhte Serumprolaktinwerte, diagnostizieren letztlich jedoch nur bei etwa 43% ein Prolaktinom.

Die Feststellung, dass die Tumorarten unter den Geschlechtern unterschiedlich verteilt sind (H o g e 2003; H e n s e n et al. 1999; G s p o n e r et al. 1999; M i n d e r m a n n und W i l s o n 1994; F a g l i a 1993) kann durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden. Auch hier wurde bei den HAA, insbesondere bei den Prolaktinomen ein signifikant höherer Frauenanteil beobachtet, wogegen fast zwei Drittel der Patienten mit HIA Männer waren.

Der Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit dem Schrifttum ist im Hinblick auf Tumorgröße und -lage wegen der unterschiedlichen Einteilungskriterien und wegen der oft sehr spezialisierten Fragestellungen äußerst kompliziert.

Es kann jedoch festgestellt werden, dass die vorliegenden Resultate (siehe 4.1.2 und 4.1.3) die grundsätzlichen Aussagen in der Fachliteratur bestätigen:

Die meisten hormoninaktiven Adenome sind Makroadenome. So fanden H o g e (2003); G s p o n e r et al.(1999); H e n s e n et al. (1999) und C o m t o i s et al. (1991) unter den HIA 93,7%; 77,7%; 91,0% bzw. 82,5 % Makroadenome. Demgegenüber ermitteln die genannten Autoren deutlich geringere Anteile großer Tumoren unter den sezernierenden Adenomen. Wie in der vorliegenden Arbeit werden allerdings auch im Schrifttum zumeist über 60% Makroadenome unter den HAA-HGH beobachtet. Die in Abbildung 3 dargestellten Geschlechtsunterschiede im Hinblick auf die Tumorgöße zeigen sich bei anderen Untersuchungen, speziell bei solchen, die auch nichtoperative Tumorbehandlungen mit einbeziehen (u. a. H o g e 2003; G s p o n e r et al. 1999) noch deutlicher. Der höhere Anteil Makroadenome bei Männern konnte hier statistisch verifiziert werden.

Erwartungsgemäß hatten Mikroadenome in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich intraselläre bzw. supraselläre Extensionen ohne Beeinträchtigung des Chiasma. Damit werden die gleich lautenden Angaben im Schrifttum (H a r d y 1979; H e n s e n et al. 1999; H o g e 2003) bestätigt. Dieselben Autoren finden extrasellär extendierende Tumore nur unter sehr großen Makro- bzw. Giantadenomen (vgl. Abb.4). Teilweise hochsignifikante Unterschiede hinsichtlich der Tumorage sind zwischen HIA und HAA festgestellt worden (siehe Tab.9), was sicher mit den signifikant größeren Durchmessern der inaktiven Adenome (vgl. Tab.8) in Zusammenhang steht.

5.2 Patientenalter

Die in der Tabelle 5 aufgeführten Daten zum Patientenalter liegen mit ihren Mittelwerten und Streuungsmaßen im Bereich der entsprechenden Angaben vergleichbarer Arbeiten (u.a. O' B r i e n et al. 1996; G a r g et al. 2001; G r e e n m a n et al. 2003).

Dass hormoninaktive Adenome eher bei älteren Patienten zu beobachten sind als sezernierende Tumore (vgl. 4.1.4 und Abb. 5) wurde bereits in den Untersuchungen von S t o f f e l – W a g n e r et al.(1997); H o g e (2003) und Y a m a d a et al. (1991) festgestellt. Es steht zu vermuten, dass dieses Phänomen die sinkende endokrine Aktivität der Zellen der Adenohypophyse in den mittleren Altersgruppen reflektiert. M i n d e r m a n n und W i l s o n (1994) vermuten sogar, dass durch den Aktivitätsabfall in einzelnen Fällen Neoplasien entstehen können.

Der unter 4.1.4 dargestellte Anstieg des relativen Anteils der Makroadenome und von Neoplasien mit suprasellären Ausdehnungen mit Chiasmabeteiligungen in den Altersklassen über 30 und über 60 Jahre steht sicher im Zusammenhang mit den oben diskutierten Beobachtungen, da es sich bei HIA zu über 70% um große Tumore und zu über 80% um supraselläre Raumforderungen bis zum Chiasma handelt.

5.3 Anamnese und Anamnesezeiten

Mit 58,3% bzw. 53,1% waren in der vorliegenden Untersuchung allgemeine Beschwerden und Sehstörungen die Symptome, die mit Abstand am häufigsten auftraten. Damit stimmen die erzielten Resultate in der Tendenz mit dem Schrifttum überein (E b e r s o l d et al. 1986, C o m t o i s et al. 1991, D r a n g e et al. 2000). Erwartungsgemäß manifestieren sich diese Beschwerden insbesondere bei großen und sehr großen Tumoren. Vor allem bei den HIA sind Sehstörungen als Effekte erhöhter Raumforderungen deutlich häufiger beobachtet worden als bei Patienten mit sezernierenden Tumoren ($p < 0,001$). Vergleichbare Ergebnisse beschreiben H o g e (2003) und A m b r o s i et al. (1991).

Der von S t o f f e l – W a g n e r et al. (1997) als deutlich geringer erfasste Anteil von Frauen mit Sehstörungen im Vergleich zu Männern wird allerdings in der zu diskutierenden Analyse nicht beobachtet, was sicher mit der deutlich größeren Prolaktinomzahl in der genannten Vergleichsliteratur begründet ist. Entsprechende Unterschiede finden

auch G s p o n e r et al. (1999) mit ca. 13% Sehstörungen unter den Prolaktinopatienten im Verhältnis zu 46% unter den Patienten mit HIA und H o g e (2003) mit 18,9% gegenüber 71,3%.

Die in der vorliegenden Arbeit (siehe 4.1.7) im Vergleich zu den meisten Literaturquellen detaillierter analysierten Gesichtsfeldausfälle ergaben, dass insbesondere die bitemporal auftretende Hemianopsie signifikant häufiger bei Makroadenomen auftrat als bei kleineren Tumoren. Unter Makroadenompatienten beobachteten C i r i c et al. (1983) am häufigsten inkomplette bitemporale Hemianopsien, was mit den vorliegenden Ergebnissen (siehe Tabelle 15) übereinstimmt. So war auch das häufigere Vorkommen dieses Symptoms bei Patienten mit HIA nicht überraschend, da ja hier die meisten Makroadenome gefunden worden sind (siehe Tabelle 8). Folgerichtig fanden sich auch signifikant mehr bitemporale Hemianopsien unter Patienten, die an Tumoren mit intra- und suprasellärer Ausdehnung unter Chiasmabeteiligung litten (Tabelle 17). In der Literatur finden sich dazu überwiegend Ergebnisse, die Gesichtsfeldausfälle insgesamt analysieren. Allerdings wird auch hier festgestellt, dass große hormoninaktive Adenome zu über 80% Gesichtsfeldausfälle hervorrufen (J a n e und L a w s 2001).

Auch der Anteil der Zufallsbefunde liegt in der vorliegenden Studie mit 11,5% im Bereich vergleichbarer Angaben aus der Literatur: G s p o n e r et al. 1999 geben 9,4% und S t o f f e l – W a g n e r et al. (1997) 12,5% an.

Obwohl allgemein die - trotz Einsatz moderner Diagnosetechnik - immer noch ausgesprochen langen Anamnesezeiträume beklagt werden (G s p o n e r et al. 1999; J i p p 2001), standen zur vergleichenden Diskussion der Anamnesezeiten im jüngeren Schrifttum konkrete Daten nur in den Arbeiten von S t o f f e l - W a g n e r (1997) und H o g e (2003) zur Verfügung (siehe Tabelle 32). In der vorliegenden Arbeit ist – abweichend von diesen Analysen, die die Anamnesezeit vom Auftreten erster Symptome bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung festlegten – eine Zeitspanne bis zum OP-Termin definiert worden. Trotzdem können die Ergebnisse der genannten Autorinnen in vollem Umfang bestätigt werden. Alle Untersuchungen ergaben die kürzesten Anamnesezeiten bei hormoninaktiven Adenomen von durchschnittlich 10 bis 24 Monaten, was sicher darauf zurückzuführen ist, dass sich nicht sezernierende Tumore erst durch die Symptome der erhöhten Raumforderungen (Adenohypophyseninsuffizienz oder Sehstörungen) manifestieren. Dem gegenüber wurden bei HAA und hier insbesondere bei HGH-sezernierenden Tumoren deutlich längere Durchschnittsintervalle von teilweise

über 60 Monaten beobachtet. Gleichzeitig sind die Ergebnisse aller drei Arbeiten durch sehr große Variabilitäten charakterisiert.

Die unter 4.1.5 aufgeführte Differenz der mittleren Anamnesezeiten zwischen Männern und Frauen wird in den beiden zum Vergleich herangezogenen Studien ebenfalls beobachtet und kann dort wegen deutlich größerer Stichprobenumfänge auch statistisch verifiziert werden.

Tab. 32: Vergleichende Gegenüberstellung der mittleren Anamnesezeiten

| Merkmal | aktuelle Untersuchung | | STOFFEL-WAGNER et al. (1997) | | HOGE (2001) | |
|------------|-----------------------|----------|------------------------------|----------|-------------|----------|
| | (n) | (Monate) | (n) | (Monate) | (n) | (Monate) |
| HIA | 68 | 10,0 | 203 | 18 | 94 | 21,6 |
| HAA | 28 | 47,6 | - | - | 53 | 36,4 |
| • HAA-PROL | 10 | 21,2 | 129 | 36 | 43 | 31,2 |
| • HAA-HGH | 13 | 65,9 | 74 | 63 | 5 | 67,2 |

5.4 Präoperative Hormonachsenfunktion

Der ermittelte Gesamtanteil von Patienten mit partiellen oder vollständigen HVL-Insuffizienzen von 41,7% ordnet sich in den Vergleichsrahmen anderer Autoren (G a r g et al. 2001; Pichl et al. 1990; S h e a v e s et al. 1996; H o g e 2003; G s p o n e r et al. 1999), die über Relationen von 30 bis 60% berichten, ein.

Abgesehen von wenigen Untersuchungen (G i l b e r t et al. 1995 und A r o n et al. 2001), die am häufigsten den Ausfall der somatotropen Achse gefolgt von der gonadotropen, thyreotropen und cortikotropen Hormonachse beobachten, wird in den meisten Analysen festgestellt, dass die FSH/LH-Sekretion öfter gestört ist als die Ausschüttung von HGH. Diese Beobachtungen werden durch die vorliegende Arbeit (siehe 4.1.8) bestätigt. Es kann wohl davon ausgegangen werden, dass die gonadotrope Achse die empfindlichste der untersuchten endokrinen Funktionsreihen ist. Damit sind auch die Angaben von W e r d e r und S c r i b a (1987) sowie V a n c e (1994) bestätigt.

Dass die Anteile gonadotroper Insuffizienzen im Schrifttum mit etwa zwei Drittel aller

Adenompatienten, zumeist deutlich höher liegen als in der vorliegenden Arbeit (34,4%), kann zumindest teilweise auf die hier vergleichsweise geringe Zahl an Prolaktinomen, für die die genannten Autoren allein ca. 75% Patienten mit Insuffizienzen der gonadotropen Achse ausweisen, zurückgeführt werden (vgl. Tabelle 33).

Der in der Abb. 8 ausgewiesene verhältnismäßig hohe Anteil von Funktionsstörungen der korticotropen Achse bei den Primärrezidiv-Patienten, die ansonsten die robusteste zu sein scheint, ist überwiegend als Folge des ersten Eingriffs an der Hypophyse, also als postoperative Insuffizienz, zu verstehen (siehe auch 5.6)

Tab. 33: Vergleichender Überblick über Insuffizienzen einer oder mehrerer Hormonachsen

| Autor | gonadotrope Achse | somatotrope Achse | thyreotrope Achse | cortikotrope Achse |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| COMTOIS et al. (1991)* | 75,0 | n.e. | 18,0 | 36,0 |
| GSPONER et al. (1999) | 64,0 | 31,0 | 14,0 | 19,0 |
| HOGE (2003) | 68,5 | 64,7 | 44,4 | 29,4 |
| PICHL et al. (1990)* | 40,4 | n.e. | 17,1 | 13,1 |
| vorliegende Arbeit | 34,4 | 15,6 | 18,8 | 9,4 |

* ... keine Analyse der somatotropen Achse n.e. ... nicht erfasst

In der Literatur findet sich eine breite Streuung des Anteils insuffizienter Adenohypophysen in Abhängigkeit von der Tumorart (vgl. Tabelle 34). So berichten H o g e (2003) und P i c h l et al. (1990) von 90% und 68% vollständiger oder partieller HVL-Insuffizienzen bei Patienten mit hormoninaktiven Adenomen. Demgegenüber weisen G s p o n e r et al. (1999) nur etwa 34% aus. Das entsprechende Resultat der vorliegenden Arbeit liegt mit ca. 46% in etwa im mittleren Bereich der Vergleichsdaten aus der Literatur.

Im Vergleich zu HIA wurde übereinstimmend mit den im Schrifttum ausgewiesenen Daten auch in der aktuellen Untersuchung ein geringerer Prozentsatz der Patienten mit präoperativ gestörter bzw. ausgefallener Funktion der Adenohypophyse unter den Trägern hormonaktiver Adenome beobachtet.

Tab. 34: Vergleichender Überblick über Insuffizienzen einer oder mehrerer Hormonachsen in Abhängigkeit von der Tumorart

| Autor | HIA | | HAA | |
|-----------------------|-----|---------------------------|-----|---------------------------|
| | n | darunter insuffizient (%) | n | darunter insuffizient (%) |
| GSPONER et al. (1999) | 305 | 34,1 | 407 | 31,9 |
| HOGE (2003) | 68 | 89,9 | 41 | 85,0 |
| PICHL et al. (1990)* | 193 | 68,2 | 356 | 38,8 |
| vorliegende Arbeit | 68 | 45,6 | 28 | 32,1 |

5.5 Operation und Komplikationen

Die von den meisten Autoren bevorzugte Zugangsart zur Adenomexcochleation ist der transsphenoide Weg (L o s a et al. 2001; L i u et al. 2004). Auch bei den aktuell analysierten Operationen wurde in über 90% dieser Zugang gewählt. Bei nur acht Patienten war ein transkranialer Eingriff erforderlich. Wie auch andere Operateure (J a n e und L a w s 2001) berichten, wird dieses Vorgehen nur bei sehr großen expansiv wachsenden Tumoren favorisiert.

Analysen über die transsphenoide transnasale im Vergleich zur transsphenoide transnasalen Herangehensweise sind in der Literatur ausgesprochen rar. Lediglich J a n e und L a w s (2001) empfehlen den sublabialen Zugang im Falle sehr großer Makroadenome und bei Kindern. Beide Operationswege sind in der vorliegenden Arbeit zu etwa gleichen Teilen (siehe 4.2.1) angewendet worden. Für die letztendliche Entscheidung sind offensichtlich auch die persönlichen Erfahrungen des Operateurs ausschlaggebend.

Zum Einsatz von Fascia lata als Ersatz für die Dura mater finden sich im jüngeren Schrifttum ebenso wenige Angaben. Es ist daher äußerst kompliziert diese Technik, die in der zu diskutierenden Stichprobe zu zwei Drittel zum Einsatz kam, umfassend zu diskutieren. E b e r s o l d et al. (1986) fand die Verwendung von Fascie als nicht hilfreich, berichtet allerdings über den Einsatz einer Knochen- oder Knorpelplatte im Falle einer intraoperativen Liquorrhoe. Der relativ hohe Anteil postoperativer Rhinoli-quorrhoeen bei Patienten mit Fasciendeckung (siehe Tabelle 23) scheint die Auffassung von E b e r s o l d et al. (1986) zu bestätigen. Allerdings ist der hohe Prozentsatz auch damit erklärbar, dass Fascia lata überwiegend dann Verwendung fand, wenn bereits eine problematische Liquorrhoe intraoperativ auftrat.

Insgesamt wird in der Literatur nur selten zwischen intra- und postoperativen Komplikationen unterschieden. Darüber hinaus ließen sich im Schrifttum auch kaum konkrete Angaben zu komplikationsbedingten Folgeeingriffen wie Lumbaldrainagen und operativen Hämatomausräumungen finden.

Erwartungsgemäß ist in der aktuellen Arbeit der größte Anteil intra- und postoperativer Blutungen beim transkraniellen Zugang beobachtet worden, was einerseits auf die Kompliziertheit der Excochleation sehr großer und überwiegend extendierend wachsender Adenome, andererseits aber auch auf den belastenderen und statistisch gesehen unsichereren Charakter der OP-Methode (B u c h f e l d e r 1999) selbst zurückzuführen sein sollte. Damit begründet sich auch der Fakt, dass von acht transkraniellen Eingriffen sieben mit einer oder mehreren postoperativen Komplikationen verbunden waren.

Ein vergleichender Überblick über die im Schrifttum dargestellten postoperativen Komplikationen ist äußerst schwierig, weil zum einen oft nur eine Tumorart, eine Tumorgöße oder ein Zugangsweg Gegenstand der Analyse ist und andererseits unterschiedliche Zeiträume als postoperative Periode definiert wurden. Die Tabelle 35 beinhaltet ausgewählte Veröffentlichungen verschiedener Autoren über die jeweiligen Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei gleichzeitiger Angabe der analysierten Tumorart. Die meisten Berichte beziehen sich dabei ausschließlich auf transsphenoidal operierte Patienten.

Nach O r u c k a p t a n et al. (2000) liegen die Angaben im Schrifttum für die Gesamtkomplikationen zwischen 6,5% und 29% sowie für die Mortalitätsrate zwischen 0,27% und 3%. Ähnliche Resultate fanden sich nach eigener Literaturrecherche (siehe Tabelle 35). Einige Autoren (z.B. J a n e und L a w s 2000, A b o s c h et al. 1998) differenzieren in ihren Analysen lediglich zwischen schweren und geringfügigen Komplikationen

Tab. 35: Literaturangaben zu Morbidität und Mortalität

| Autor | Tumorart | Morbiditätsrate | Mortalitätsrate |
|---------------------|----------|-----------------|-----------------|
| COMTOIS et al. 1991 | HIA | 29,0 % | 2,5 % |
| SEMPLE u. LAWS 1999 | HAA-ACTH | 13,3 % | 0,9 % |
| FREDA et al. 1998 | HAA-HGH | 6,9 % | n.e. |
| ROSS u. WILSON 1988 | HAA-HGH | 19,6 % | 0 % |

| | | | |
|------------------------|----------|--------|-------|
| MAMPALMA et al. 1988 | HAA-ACTH | 9,3 % | 0,9 % |
| CIRIC et al. 1997 | alle | n.e. | 0,9 % |
| ORUCKAPTAN et al. 2000 | alle | 9,3 % | 1,6 % |
| Vorliegende Arbeit | alle | 37,5 % | 4,1 % |

Beim Vergleich des Schrifttums mit den vorliegenden Resultaten fällt eine mit 37,5% relative hohe Anzahl von postoperativen Komplikationen auf. Dies ist einerseits mit der Zusammenfassung aller im Beobachtungszeitraum operierten Patienten, d.h. einschließlich der Primärrezidive, als auch aller Tumorarten und Zugänge zu erklären. Andererseits finden sich im vorliegenden Patientengut ein mit 93% sehr hoher Anteil an Makro- und Giantadenomen, was auch nach Angaben von Y a ş a r g i l (1996) statistisch gesehen, häufiger zu Komplikationen führt. Zusätzlich erklärt die Tatsache, dass offenbar einige Autoren lediglich Komplikationen werten (u. a. im Falle von Rhinoli-quorrhoeen), wenn diese eine operative Versorgung erforderlich machten. In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch jegliche Störungen einschließlich aller Spontanheilungen erfasst.

Vergleicht man einzelne Komplikationsraten detailliert mit den Angaben aus der Literatur und berücksichtigt man den eben erwähnten Fakt einer notwendigen operativen Versorgung im Falle bestimmter Komplikationen finden sich im aktuell untersuchten Krankengut ähnliche Resultate (siehe Tabelle 36).

Tab. 36: Vergleichende Darstellung ausgewählter Komplikationsraten

| Autor | Rhino-li-quorrhoe | Diabetes insipidus | Hämorrhagie | Visus-oder GF-verlust | Meningitis |
|------------------------|-------------------|--------------------|-------------|-----------------------|------------|
| COMTOIS et al. 1991 | 4,8 % | 5,6 % • | 0,8 % | n.e. | 1,6 % |
| CIRIC et al. 1997 | 3,9 % | 17,8 % •• | 2,9 % | 1,8 % | 1,5 % |
| ORUCKAPTAN et al. 2000 | 1,6 % | 2,4 % • | 1,3 % | 0,5 % | 0,8 % |
| Vorliegende Arbeit | 0,0 % | 13,5 % •• | 4,3 % | 5,2 % | 0,0 % |

• ... permanent; •• ... permanent und transient

So erklärt sich z.B. die in Tabelle 22 zunächst hoch erscheinende Anzahl von postoperativen Rhinoli-quorrhoeen im Vergleich zu den Angaben in der Tabelle 36. Obwohl bei den hier analysierten Adenompatienten in 12,5 % eine lumbale Drainage gelegt werden musste, war eine operative Revision des Situs aufgrund einer anhaltenden nasalen Li-

quorrhoe nicht erforderlich.

Ebenso fand sich im Gegensatz zu den meisten Veröffentlichungen kein Fall von Meningitis. Geringfügig höher liegen die eigenen Prozentzahlen bei den postoperativen Visus- bzw. Gesichtsfeldveränderungen. Möglicherweise hängt dies mit der Erfassung sowohl passagerer als auch permanenter Verluste zusammen, wobei in der Literatur Angaben darüber selten gemacht werden.

Komplikationen wie Wundinfektion, Apoplex oder TIA, Anosmie und Epilepsie sind sowohl in der vorliegenden Studie als auch im Schrifttum äußerst selten.

5.6 Postoperative Hypophyseninsuffizienz

Auf der Grundlage der Hormonmessungen sind uneingeschränkt repräsentative Aussagen zur Entwicklung der Funktion der Hypophyse nach der Tumorresektion für den Zeitraum bis 24 Monate post operationem möglich. Für die Zeit bis 60 Monate ist in jedem Fall der deutlich geringere Stichprobenumfang (n=49 im Vergleich zu n=82) zu beachten. Hier kann wohl davon ausgegangen werden, dass Patienten mit unkompliziertem Krankheitsverlauf auf weitere Konsultationen in der neuroendokrinen Sprechstunde verzichtet haben.

Im Schrifttum finden sich sowohl Ergebnisse, die eine postoperative Verbesserung der Hypophysenfunktion beschreiben (R o e l f s e l m a et al. 1985; C o m t o i s et al. 1991; G i o v a n e l l i et al. 1996; G a r g et al. 2001) als auch Untersuchungen, in denen von einer Verstärkung der Hypophyseninsuffizienz berichtet wird (H a r r i s et al. 1989; H o g e 2003). Die Ursachen für diese Diskrepanz liegen sicher in den teilweise sehr unterschiedlich angelegten Arbeiten (differierende Festlegung der postoperativen Intervalle, ausschließliche oder überwiegende Betrachtung ausgewählter Tumorarten und / oder Tumorgrößen, Verzicht auf Bestimmung einzelner Hormonachsen u.a.).

Für die vorliegende retrospektive Analyse ist unter Berücksichtigung der oben gemachten Einschränkung festzustellen, dass der Anteil von Patienten mit Hormonachseninsuffizienzen nach der OP insgesamt von 41,6% auf 67,3% um ca. ein Drittel angestiegen ist (vgl. Abbildung 10). Das betrifft mit Ausnahme der somatotropen Achse alle endokrinen Funktionsreihen. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang der drastische Anstieg des C-Achsenausfalls von ca. 9% vor dem Eingriff auf etwa 48% bis zum sechsten Monat nach der OP (siehe Abbildung 9). Auch H o g e (2003), deren Ergebnisse aufgrund ähnlicher Untersuchungsbedingungen mit denen der vorliegenden Arbeit ver-

gleichbar sind, ermittelt einen Anstieg der Funktionsstörung der corticotropen Achse um 40,7 Prozentpunkte. Hier besteht offensichtlich eine besondere Empfindlichkeit der präoperativ eher stabilen Funktionskette gegenüber dem Eingriff. Die insgesamt empfindlichste Achse vor aber auch nach der Excochleation ist die gonadotrope. Im Unterschied zu den anderen Funktionsketten steigt der Anteil von Patienten mit G-Achsenausfall auch im weiteren Verlauf bis 60 Monate nach der Operation weiter an. In der Wertung dieses Fakts kann mit H o g e (2003) übereinstimmend erwartet werden, dass eine vollständige Wiederherstellung der Funktion der gonadotropen Achse nicht zu erwarten ist.

5.7 Resttumore und Rezidive

Wegen des oft sehr unterschiedlichen Designs der Studien, differenter Auswahlen und starken Schwankungen der Beobachtungszeiträume sind die Angaben zu Resttumoren und Rezidiven im Schrifttum nur eingeschränkt mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Aus demselben Grund beobachten die verschiedenen Autoren auch sehr unterschiedliche Ergebnisse. Für den Anteil von Patienten mit Resttumoren werden so unter anderem Prozentsätze von 85,7% (C o l a o et al. 1998); 72,2% (W o o l l o n s et al. 2000); 65,7% (M a r a z u e l a et al. 1994); 30,0% (G s p o n e r et al. 1999); 25,0% (R o d r i g u e z et al. 1996), 24% (A b o s c h et al. 1998) und 16,0% (H o g e 2002) angegeben.

Der in der zu diskutierenden Untersuchung beobachtete Resttumoranteil von 45,8% (Resttumor bis 60 Monate post operationem einschließlich nicht mehr erfasster Patienten, bei denen zuvor ein Resttumor festgestellt worden war) bewegt sich im unteren Bereich der Vergleichszahlen, zumal der sehr hohe Anteil großer und sehr großer Adenome von ca. 90% aller Behandelten einen eher höheren Anteil von Patienten mit Adenomresten erwarten ließe. So ermitteln L i l l e h e i et al. (1998) für Makroadenom-Patienten 64,4% Resttumore nach transsphenoidaler Operation, wogegen O r u c k a p t a n et al. (2000) bei allen analysierten sellären Tumoren eine Resttumorrates von 17,5% beobachtete.

Eine ähnlich große Schwankungsbreite wie bei den Restadenomen findet H o g e (2003) in der Literatur auch im Hinblick auf die Zahl rezidivierender Adenome (21%

bis 86%) und begründet dies ebenfalls mit unterschiedlichen Untersuchungsgegenständen, Herangehensweisen und Beobachtungszeiträumen. Die Autorin selbst registriert eine Rezidivrate von 11% nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren allerdings bei einem Mikroadenomanteil von etwa 50%. Im Vergleich dazu und zu den Resultaten anderer Autoren ist der in Tabelle 28 ausgewiesene Anteil von Rezidiven nach Erst-OP mit 15,5% vor dem Hintergrund einer sehr kleinen Anzahl an Mikroadenomen (ca.10%) als eher gering zu bezeichnen. Unter anderen stellen bereits C i r i c et al. (1983) fest, dass die Tumorgröße einen wesentlichen Einfluß auf die Rezidivwahrscheinlichkeit hat. Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie ausschließlich Makro- und Giantadenome Rezidive bildeten, bestätigt dieses Ergebnis.

Hinweise auf den Operationserfolg in der Behandlung von Adenomrezidiven sind in der Literatur eher rar. Lediglich C o m t o i s et al. (1991) berichten, dass von 15 operierten Rezidivpatienten bei 7 (46%) nachfolgend erneut Rezidive festgestellt werden mussten. Die in der aktuellen Studie gefundene Rezidivrate von 44,0% bei den Primärrezidivpatienten stimmt demnach mit der Vergleichsliteratur überein.

Darüberhinaus ergab die vorliegende Untersuchung in Übereinstimmung mit anderen Autoren (C i r i c et al. 1983; G s p o n e r et al. 1999; C o m t o i s et al. 1991), dass unter den hormoninaktiven Adenomen der größte Rezidivanteil zu finden ist. Allerdings schwanken auch hier die Angaben aus den bereits erwähnten Gründen beträchtlich. Als wesentliche Ursachen für die Dominanz der HIA unter den Rezidiven lassen sich die sehr hohen Prozentsätze von Makrotumoren bei supra- und extrasellären Ausdehnungen vermuten (siehe 4.1.2; 4.1.3 und 5.1).

6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, auf der Basis einer retrospektiven Analyse einen umfassenden Überblick über die in einem begrenzten Zeitraum durchgeführten operativen Behandlungen von Hypophysenadenomen zu geben. Dazu sind die krankheitsbezogenen Daten von 96 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2001 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg operiert worden waren, erfasst und ausgewertet worden. Bei den Patienten handelte es sich um 43 Frauen und 53 Männer im Alter von 19 bis 76 Jahren. Bei 71 Patienten war der Eingriff an der Hypophyse erstmals erfolgt, wogegen in 25 Fällen bereits ein Rezidiv bestand.

Die exkochleierten Tumore waren überwiegend (70,8%) hormoninaktive Adenome. Unter den 28 Hormonaktiven konnten 10 Prolaktinome, 13 HGH-, 2 ACTH-, 1 LH/FSH- und 2 gemischt sezernierende Hypophysentumore beobachtet werden. Dabei ist ein mit $p < 0,01$ signifikant höherer Anteil hormoninaktiver Hypophysenadenome bei Männern und ein höherer Anteil sezernierender Tumore ($p < 0,05$) bei Frauen, was vor allem auf die größere Zahl von Prolaktinomen bei weiblichen Patienten ($p < 0,05$) zurückzuführen ist, festgestellt worden.

An hormoninaktiven Adenomen Erkrankte waren zum Zeitpunkt der Operation um durchschnittlich 10,25 Jahre älter als die Träger von hormonaktiven Tumoren ($p < 0,01$). Die im Untersuchungszeitraum mit 83,3% am häufigsten behandelten Tumore waren Makroadenome. Mit Anteilen von 6,3% bzw. 10,4% waren Adenome mit einem Durchmesser kleiner als 10 mm und größer als 40 mm eher selten. Im Hinblick auf die Ausdehnung zeigte sich der erwartete Zusammenhang mit der Tumorgöße: Alle Giantadenome lagen extrasellär extendierend, während die Mikroadenome je zur Hälfte intrasellär bzw. suprasellär ohne Chiasmabeteiligung lokalisiert waren. Extrasellär extendierende Hypophysenadenome sowie intra- und suprasellär gelegene Tumore waren hochsignifikant ($p < 0,001$) häufiger hormoninaktiv als sezernierend. Darüber hinaus sind statistisch gesicherte Häufigkeitsdifferenzen der Adenomarten, -größen und -lagen in Abhängigkeit vom Patientenalter beobachtet worden ($p < 0,05$).

Trotz teilweise sehr großer Variabilitäten zeigten sich bei nicht sezernierenden Adenomen mit $p < 0,01$ deutlich kürzere Anamnesezeiten von im Mittel 10 Monaten als bei den hormonaktiven Tumoren ($\bar{x} = 47,6$ Monate). Neben den allgemeinen Beschwerden (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl), die bei ca. 58% aller Patienten auftraten, waren mit ca. 53% der Patienten Sehstörungen die häufigsten Symptome.

Sie traten bei 67,6% der Patienten mit hormoninaktiven Adenomen verglichen mit der Gruppe der Patienten mit hormonaktiven Tumoren (17,9%) deutlich öfter auf ($p < 0,001$). Bei der Betrachtung der präoperativen Hormonachsenfunktion bestätigte sich die Beobachtung anderer Autoren, dass die gonadotrope Achse am häufigsten insuffizient ist. Statistisch signifikant häufiger ($p < 0,01$) trat ein Ausfall fast aller endokrinen Wirkungsketten bei den Rezidivpatienten verglichen mit den erstmals Operierten ein, bei denen z.B. S-Achseninsuffizienzen nicht festgestellt worden sind.

Der chirurgische Zugang zur Sella turcica erfolgte überwiegend transsphenoidal, in nur acht Fällen wurde transkranial operiert. Bei den meisten Patienten (60,4%) konnte eine totale Adenomresektion vorgenommen werden. Als Komplikationen wurden alle Störungen einschließlich aller Spontanheilungen, die nach der Operation auftraten, erfasst. Unter diesem Gesichtspunkt und unter dem Aspekt anderer Besonderheiten des Patientenguts wird die postoperative Komplikationsrate von 37,5% gewertet und mit der Literatur verglichen. Am häufigsten traten Rhinoliquorrhöen, Hämorrhagien und Diabetes insipidus auf. Der postoperative Hypopituitarismus wurde detailliert betrachtet. Als besonders sensibel gegenüber dem operativen Eingriff erwies sich die corticotrope Hormonachse. Im Vergleich zum Zeitpunkt vor dem Eingriff stiegen die C-Achseninsuffizienzen postoperativ um fast 40% an. Die insgesamt empfindlichste hormonelle Funktionskette war auch nach der Exkochleation die gonadotrope. Gleichzeitig ergab die Analyse einen drastischen unmittelbar postoperativen Anstieg von Patienten mit einer Dreiachseninsuffizienz. Lediglich die somatotrope Achse war davon nicht betroffen.

Als wesentliche Kriterien für den Behandlungserfolg wurden die Resttumor- und die Rezidivraten analysiert. Für beide Merkmale finden sich im Schrifttum extrem große Variabilitäten (von ca. 10% bis über 80%). Die entsprechenden Daten der vorliegenden Arbeit bewegen sich mit zuletzt 45,8% (Resttumore) bzw. 18,3% (Rezidive nach Erst-OP) im unteren bis mittleren Bereich dieses Spektrums. Das ist umso bemerkenswerter, als der Anteil von Makro- und Giantadenomen mit supra- und extrasellären Lagen und die Zahl hormoninaktiver Hypophysenadenome beim Patientengut der vorliegenden Arbeit ausgesprochen hoch sind. Bei den als Primärrezidiv bezeichneten Tumoren resultierte im Unterschied dazu allerdings eine erneute Rezidivrate von 36,0%. Da vergleichbare Resultate auch im Schrifttum angegeben werden, besteht besonderer Forschungsbedarf zur Behandlung dieser Adenome.

7 Literatur

1. Abe T, Lüdecke DK: Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical center. *Eur J Endocrinol (England)* 145 (2) (2001) 137-145
2. Abosch A, Tyrrel JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB: Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long term results. *J Clin Endocrinol Metab (United States)* 83 (10) (1998) 3411-3418
3. Acquati S, Pizzocaro A, Tomei G, Giovanelli M, Libè R, Faglia G, Ambrosi B: A comparative evaluation of effectiveness of medical and surgical therapy in patients with macroprolactinoma. *J Neurosurg Sci (Italy)* 45 (2) (2001) 65-69
4. Ambrosi B, Faglia G and the Multicenter Pituitary Tumor Study Group, Lombardia Region: Epidemiology of pituitary tumors. *Excerpta Medica* (1991) 159-168
5. Arafah BM: Medical management of hypopituitarism in patients with pituitary adenomas. *Pituitary (United States)* 5 (2) (2002) 109-117
6. Arafah BM, Nasrallah MP: Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer (England)* 8 (4) (2001) 287-305
7. Aron C, Findling JW, Tyrrel JB: Hypothalamus & Pituitary. In: Greenspan FS, Strewler GJ (eds): *Basic and Clinical Endocrinology*. McGraw-Hill, Columbus (Ohio), 2001, S. 100-162
8. Badenhop K, Usadel KH: Endokrinologische Funktionstests. *Der Internist* 2 (1997) 191-202
9. Baldelli R, Colao A, Razzore P, Jaffrain-Rea ML, Marzullo P, Ciccarelli E, Ferretti E, Ferone D, Gaia D, Camanni F, Lombardi G, Tamburrano G: Two-year follow-up of acromegalic patients treated with slow release lanreotide (30 mg). *J Clin Endocrinol Metab (United States)* 85 (11) (2000) 4099-4103

10. Beckers A, Stevenaert A: Pituitary adenomas. An interactive resource for your library. CD Rom. Graph Med Ltd., 2001
11. Ben-Shlomo A, Melmed S: Clinical review 154: The role of pharmacotherapy in perioperative management of patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab (United States)* 88 (3) (2003) 963-968
12. Biermasz NR, Dulken HV, Roelfsema F: Postoperative radiotherapy in acromegaly is effective in reducing GH concentration to safe levels. *Clin Endocrinol (Oxf) (England)* 53 (3) (2000) 321-327
13. Biller BMK: Hyperprolactinemia. *Int J Fertil Womans Med (United States)* 44 (2) (1999) 74-77
14. Brechtelsbauer D, Klisch J, Urbach H: Die radiologische Diagnostik von Hypophysenadenomen. *Aktuelle Radiol (Germany)* 6 (6) (1996) 301-307
15. Buchfelder M: Hypophysenadenome. *Der Onkologe* 5 (1999) 94-102
16. Buchfelder M: OP und Strahlentherapie bei Hypophysenadenomen. Wie geht es nach der Tumorsektion weiter? *MMW Fortschr Med (Germany)* 143 (44) (2001) 40-42
17. Chun M, Masko GB, Hetelekidis S: Radiotherapy in the treatment of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys (United States)* 15 (2) (1988) 305-309
18. Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R: Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *J Neurosurg (United States)* 59 (1983) 395-401
19. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D: Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery (United States)* 40 (2) (1997) 225-237

20. Colao A, Cerbone G, Cappabianca P, Ferone D, Alfieri A, Di Salle F, Faggiano A, Merola B, de Divitiis E, Lombardi G: Effect of surgery and radiotherapy on visual and endocrine function in nonfunctioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest (Italy)* 21 (5) (1998) 284-290
21. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, Lancranjan I, Lombardi G: Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab (United States)* 86 (6) (2001) 2779-2786
22. Comtois R, Beauregard H, Somma M, Serri O, Aris-Jilwan N, Hardy J: The clinical and endocrine outcome to transsphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas. *Cancer (United States)* 68 (1991) 860-866
23. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S: Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab (United States)* 85 (1) (2000) 168-174
24. Eastman RC, Gorden P, Roth J: Conventional supervoltage irradiation is an effective treatment for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab (United States)* 48 (6) (1979) 931-940
25. Ebersold MJ, Quast LM, Laws ER, Scheithauer B, Randall RV: Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg (United States)* 64 (1986) 713-719
26. Engenhardt-Cabillic R, Kocher M, Müller RP, Voges J, Sturm V, Jockenhövel F, Fahlbusch R, Mokry M, Quabbe HJ: Leitlinien zur Strahlentherapie von Hypophysenadenomen. *Dtsch med Wochenschr* 124 (39) (1999) 1148-1152
27. Faglia G: Epidemiology and pathogenesis of pituitary adenomas. *Acta Endocrinol (Copenh)* 129 (Suppl 1) (1993) 1-5
28. Feichter G, Dalquen P: Zytopathologie. In: Remmele W (Hrsg): *Pathologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2000, S. 392

29. Fisher BJ, Gaspar LE, Stitt LW, Noone BE: Pituitary adenoma in adolescents: a biologically more aggressive disease? *Radiology (United States)* 192 (3) (1994) 869-872
30. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD: Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg (United States)* 89 (3) (1998) 353-358
31. Garg MK, Tandon N, Gupta N, Varma A, Singh VP: Target gland functional status in patients with non-Cushing's pituitary macroadenomas undergoing transsphenoidal microsurgery. *J Assoc Physicians India (India)* 49 (2001) 221-226
32. Gilbert HD, Martin JB: Neuroendokrine Regulationen und Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens und Hypothalamus. In: Harrison TR, Schmailzl KJG: *Harrisons Innere Medizin* 2, 13. Aufl. Blackwell-Wissenschafts-Verlag, Berlin, 1995, S. 2214-2244
33. Giovanelli M, Losa M, Mortini P: Surgical therapy of pituitary adenomas. *Metabolism* 45 (United States) (8 Suppl 1) (1996) 115-116
34. Goebel C, Stalla GK: Ist die Hypophyse schuld? *MMW Fortschr Med (Germany)* 143 (44) (2001) 909-915
35. Grabenbauer GG, Fietkau R, Buchfelder M, Meyer M, Baumann J, Hensen J, Rummelt V, Fahlbusch R, Sauer R: Hormoninaktive Hypophysenadenome: Resultate und Spätfolgen nach Operation und Radiotherapie. *Strahlenther Onkol (Germany)* 172 (4) (1996) 193-197
36. Greenberg MS: *Handbook of Neurosurgery*. 3.Aufl. Greenberg Graphics, Lakeland, Florida, 1994, S. 631-644
37. Greenman Y, Ouaknine G, Veshchev I, Reider-Groswasser II, Segev Y, Stern N: Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth. *Clin Endocrinol (Oxf) (England)* 58 (6) (2003) 763-769

38. Gsponer J, De Tribolet N, Deruaz JP, Janzer R, Uske A, Mirimanoff RO, Raymond MJ, Rey F, Temler E, Gaillard RC, Gomez F: Diagnosis, treatment and outcome of pituitary tumors and other intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine (Baltimore)* 78 (1999) 236-269
39. Hardy J: Transsphenoidal microsurgical treatment of pituitary tumors. In: Linfoot JA (ed): *Recent advances in the diagnosis and treatment of pituitary tumors*. Raven Press, New York, 1979, S. 375-388
40. Harms E, Siggelkow H, Buchfelder M, Saeger W, Hübner M: Makroadenom der Hypophyse mit mäßiger Hyperprolaktinämie. *Dtsch Med Wochenschr (Germany)* 128 (3) (2003) 667-670
41. Harris PE, Afshar F, Coates P, Doniach I, Wass JA, Besser GM, Grossman A: The effects of transsphenoidal surgery on endocrine function and visual fields in patients with functionless pituitary tumors. *Q J Med (England)* 71 (265) (1989) 417-427
42. Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, Meyer M, Boehnert M, Buchfelder M: Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf) (England)* 50 (4) (1999) 431-439
43. Herrmann F, Müller P: *Endokrinologie für die Praxis*. 2.Aufl. Johann Ambrosius Barth, Leipzig, Berlin, Heidelberg, 1992
44. Hoge S: *Verlaufsbeobachtungen der Hypophysenfunktion bei Patienten mit Hypophysenadenomen und anderen sellären Raumforderungen*. Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, Dissertation, 2003
45. Huber A: Neuroophthalmologie. In: François J, Hollwich F (Hrsg): *Augenheilkunde in Klinik und Praxis*. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1986, S. 1298-1311
46. Huber A: Chiasmaläsionen. In: Huber A, Kömpf D (Hrsg): *Klinische Neuroophthalmologie*. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1998, S. 320-349

47. Ikeda H, Jokura H, Yoshimoto T: Transsphenoidal surgery and adjuvant gamma knife treatment for growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Neurosurg (United States)* 95 (2) (2001) 285-291
48. Jane JA, Laws ER: The surgical management of pituitary adenomas in a series of 3093 patients. *J Am Coll Surg (United States)* 193 (6) (2001) 651-659
49. Jipp P: *Erkrankungen endokriner Organe*. Georg Thieme, Stuttgart, 2001
50. Kristof RA, Stoffel-Wagner B, Klingmüller D, Schramm J: Does octreotide treatment improve the surgical results of macroadenomas in acromegaly? A randomized study. *Acta neurochir (Wien) (Austria)* 141 (1999) 399-405
51. Lillehei KO, Kirschman DL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Ridgway EC: Reassessment of the role of radiation therapy in the treatment of endocrine-inactive pituitary macroadenomas. *Neurosurgery (United States)* 43 (3) (1998) 432-439
52. Linß W, Halbhuber KJ: *Histologische und mikroskopische Anatomie*. 17. Aufl. Georg Thieme, Leipzig, 1991
53. Liu JK, Orlandi RR, Apfelbaum RI, Couldwell WT: Novel closure technique for the endonasal transsphenoidal approach. Technical note. *J Neurosurg (United States)* 100 (1) (2004) 161-164
54. Liuzzi A, Tassi V, Pirro MT, Zingrillo M, Ghiggi MR, Chiodini I, Oppizzi G, Barberis M: Nonfunctioning adenomas of the pituitary. *Metabolism (United States)* 45 (8 Suppl 1) (1996) 80-82
55. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Franzin A, Giovanelli M: Endocrine inactive and gonadotroph adenomas: diagnosis and management. *J Neurooncol (Netherlands)* 54 (2) (2001) 167-177
56. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M: Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab (United States)* 87 (7) (2002) 3180-3186

57. Lüdicke DK: Chirurgie der Hypophyse. In: Hesch RD (Hrsg): Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1989, S. 746-758
58. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB: Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease: a report of 216 cases. *Ann Intern Med (United States)* 109 (1988) 487-493
59. Marazuela M, Astigarraga B, Vicente A, Estrada J, Cuerda C, Carcia-Uria J, Lucas T: Recovery of visual and endocrine function following transsphenoidal surgery of large non-functioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest (Italy)* 17 (9) (1994) 703-707
60. Mason RB, Nieman LK, Doppman JL, Oldfield EH: Selective excision of adenomas originating in or extending into the pituitary stalk with preservation of pituitary function. *J Neurosurg (United States)* 87 (3) (1997) 343-351
61. Michelozzi G, Calabro F, Schiavoni S: Pituitary Adenomas. In: Bruneton JN (Ed): *Radiological Imaging of Endocrine Diseases*. In: Brady LW, Donner MW, Heilmann HP, Heuck FHW (Eds): *Medical Radiology*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1999, S. 4-20
62. Mindermann T, Wilson CB: Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf) (England)* 41 (1994) 359-364
63. Moberg E, af Trampe E, Wersall J, Werner S: Long-term effects of radiotherapy and bromocriptine treatment in patients with previous surgery for macroprolactinomas. *Neurosurgery (United States)* 29 (2) (1991) 200-204
64. Molitch ME, Thorner MO, Wilson C: Therapeutic controversy, management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab (United States)* 82 (4) (1997) 996-1000
65. Molitch ME, Russell EJ: The pituitary "incidentaloma". *Ann Intern Med (United States)* 112 (12) (1990) 925-931

66. Motti ED, Losa M, Pieralli S, Zecchinelli A, Longobardi B, Giugni E, Ventrella L: Stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas. *Metabolism (United States)* 45 (8 Suppl 1) (1996) 111-114
67. Nilsson B, Gustavsson-Kadaka E, Bengtsson BA, Jonsson B: Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival and mortality. *J Clin Endocrinol Metab (United States)* 85 (4) (2000) 1420-1425
68. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R: Current management of prolactinomas. *J Neurooncol (Netherlands)* 54 (2) (2001) 139-150
69. O'Brien T, O'Riordan DS, Gharib H, Scheithauer BW, Ebersold MJ, van Heerden JA: Results of treatment of pituitary disease in multiple endocrine neoplasia, type I. *Neurosurgery (United States)* 39 (2) (1996) 273-279
70. Orrego JJ, Barkan AL: Pituitary disorders. Drug treatment options. *Drugs (United States)* 59 (2000) 93-106
71. Oruçkaptan HH, Senmevsim Ö, Özcan OE, Özgen T: Pituitary adenomas: Results of 684 surgically treated patients and review of the literature. *Surg Neurol (United States)* 53 (2000) 211-219
72. Paschke R, Schaaf L, Usadel KH: Hypophysenerkrankungen. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K (Hrsg): *Innere Medizin*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1991, S. 686-697
73. Petersenn S: Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse. In: Paumgartner G, Steinbeck G (Hrsg): *Therapie innerer Krankheiten*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2003, S. 896-910
74. Pichl J, Buchfelder M, Mari I, Marienhagen J, Fahlbusch R: Hypophysenfunktion bei Patienten mit Hypophysenadenomen. *Akt Endokr Stoffw* 11 (1990) 2-5
75. Plowman PN: Radiotherapy for pituitary tumours. *Baillieres Clin Endocrinol Metab (England)* 9 (2) (1995) 407-420

76. Quabbe HR, Fahlbusch R, von zur Mühlen A, Müller OA, Schulte HM, von Werder K, Willig RP: Hypothalamus und Hypophyse. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg): Rationelle Therapie in der Endokrinologie. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1997, S. 1-33
77. Reinwein D, Benker G: Checkliste Endokrinologie und Stoffwechsel. 4. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart, 2000
78. Rodriguez O, Mateos B, Pedraja R de la, Villoria R, Hernando JI, Pastor A, Pomposo I, Aurrecochea J: Postoperative follow-up of pituitary adenomas after transsphenoidal resection: MRI and clinical correlation. *Neuroradiology (Germany)* 38 (8) (1996) 747-754
79. Roelfsema F, van Dulken H, Frölich M: Long-term results of transsphenoidal pituitary microsurgery in 60 acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf) (England)* 23 (1985) 555-565
80. Rohen JW, Lütjen-Drecoll E: Funktionelle Histologie. 2.Aufl. Schattauer, Stuttgart, New York, 1990, S. 585-592
81. Ross DA, Wilson CB: Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg (United States)* 68 (1988) 854-867
82. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Scheithauer BW: Pathology of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am (United States)* 14 (1) (2003) 25-39
83. Sasaki R, Murakami M, Okamoto Y, Kono K, Yoden E, Nakajima T, Nabeshima S, Kuroda Y: The efficacy of conventional radiation therapy in the management of pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys (United States)* 47 (5) (2000) 1337-1345
84. Schirmer M: Neurochirurgie. Eine Einführung. 7.Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1989, S. 203-207

85. Schlechte JA: Clinical impact of hyperprolactinaemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab (England)* 9 (2) (1995) 359-366
86. Schopohl J, Gutt B: Therapie hypophysärer Erkrankungen. Was Sie mit Medikamenten und Hormonen erreichen können. *MMW Fortschr Med (Germany)* 143 (44) (2001) 34-39
87. Schwartz M, Swearingen B, Black PM: Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors. In: Kaye AH, Black PM (Eds): *Operative Neurosurgery*. Churchill Livingstone, London, Edinburgh, New York (usw.), 2000, S. 671-683
88. Semple PL, Laws ER: Complications in a contemporary series of patients who underwent transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg (United States)* 91 (2) (1999) 175-179
89. Shalet SM: Radiation and pituitary dysfunction. *N Engl J Med (United States)* 328 (2) (1993) 131-133
90. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, Huneidi AH, Afshar F, Medbak S, Grossman AB, Besser GM, Wass JAH: Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clin Endocrinol (Oxf) (England)* 45 (1996) 407-413
91. Sheehan JM, Lopes MB, Sheehan JP, Ellegala D, Webb KM, Laws ER: Results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in patients with no histologically confirmed tumor. *Neurosurgery (United States)* 47 (1) (2000) 33-39
92. Snyder PJ, Fowble BF, Schatz NJ, Savino PJ, Gennarelli TA: Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *Am J Med (United States)* 81 (3) (1986) 457-462
93. Stalla GK: Der aufmerksame Hausarzt erkennt die Frühsymptome. *MMW Fortschr Med (Germany)* 143 (44) (2001) 908

94. Stalla GK, Sauer J: Diagnostische Methoden bei hypothalamisch-hypophysären Störungen. In: Allolio B, Schulte HM (Hrsg): *Praktische Endokrinologie*. Urban & Schwarzenberg, München, 1996, S. 22-29
95. Stoffel-Wagner B, Stöger P, Klingmüller D: Erstsymptome und Anamnesezeiten bei 517 Patienten mit Hypophysenadenomen. *Dtsch med Wochenschr* 122 (8) (1997) 213-219
96. Thapar K, Kovacs K, Horvath E, Asa SL: Classification and Pathology of Pituitary Tumors. In: Wilkins RH, Rengachary SS (Eds): *Neurosurgery*. McGraw-Hill, New York, St. Louis, San Francisco (usw.), 1996, S. 1273-1289
97. Thapar K, Laws Jr. ER: Pituitary tumors. In: Kaye AH, Laws Jr. ER (Eds): *Brain tumors. An encyclopedic approach*. 2.Aufl. Churchill Livingstone, London, Edinburgh, New York (usw.), 2001, S. 803-853
98. Thomson JA, Gray CE, Teasdale GM: Relapse of hyperprolactinemia after transsphenoidal surgery for microprolactinoma: lessons from long-term follow-up. *Neurosurgery (United States)* 50 (1) (2002) 36-40
99. Tischendorf FW: Endokrine Erkrankungen. In: Tischendorf FW, Meyer CH, Spraul CW: *Auge und Innere Medizin*. Schattauer, Stuttgart, New York, 2004, S. 197-202
100. Tran LM, Blount L, Horton D, Sadeghi A, Parker RG: Radiation therapy of pituitary tumors: results in 95 cases. *Am J Clin Oncol (United States)* 14 (1) (1991) 25-29
101. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ: Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys (United States)* 30 (3) (1994) 557-565
102. Turner HE, Adams CB, Wass JA: Transsphenoidal surgery for microprolactinoma: an acceptable alternative to dopamine agonists? *Eur J Endocrinol (England)* 140 (1) (1999) 43-47

103. Vance ML: Hypopituitarism. *N Engl J Med (United States)* 330 (23) (1994) 1651-1662
104. Vance ML: Medical treatment of functional pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am (United States)* 14 (1) (2003) 81-87
105. Voss H, Herrlinger R: Taschenbuch der Anatomie. 16. Aufl. Gustav Fischer, Jena, 1981
106. Werder K von: Krankheiten von Hypothalamus und Hypophyse. In: Hornbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler W (Hrsg): *Innere Medizin in Praxis und Klinik*. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1992, S. 4.2 - 4.20
107. Werder K von, Strasburger CJ, Scriba PC: Hypothalamus und Hypophyse. In: Siegenthaler W (Hrsg): *Klinische Pathophysiologie*. 8. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 2001, S. 239-271
108. Woollons AC, Hunn MK, Rajapakse YR, Toomath R, Hamilton DA, Conaglen JV, Balakrishnan V: Nonfunctioning pituitary adenomas: indications for postoperative radiotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf) (England)* 53 (6) (2000) 713-717
109. Wuttke W: Endokrinologie. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg): *Physiologie des Menschen*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1995, S. 374-387
110. Yamada S, Kovacs K, Horvath E, Aiba T: Morphological study of clinically non-secreting pituitary adenomas in patients under 40 years of age. *J Neurosurg (United States)* 75 (6) (1991) 902-905
111. Yaşargil MG: Transcranial surgery for large pituitary adenomas. In: Yaşargil MG (Ed): *Microneurosurgery Vol. IV B*. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1996, S. 200-204
112. Zierhut D, Flentje M, Adolph J, Erdmann J, Raue F, Wannenmacher M: External radiotherapy of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys (United States)* 33 (2) (1995) 307-314

8 Thesen

1. Hypophysenadenome sind die häufigsten Tumore im Bereich der Sella turcica. Neben Differenzierungen der Adenome in Abhängigkeit von der Tumorgroße hat die Einteilung nach der Art der endokrinen Aktivität praktische Relevanz.
2. Die chirurgische Intervention ist bei allen Adenomarten außer bei Prolaktinomen, wo medikamentöse Behandlungsregimes im Vordergrund stehen, Mittel der Wahl. Der Zugang zur Sella turcica erfolgt heute in ca. 95% aller Fälle transsphenoidal.
3. Bei Betrachtung der analysierten Stichprobe unter dem Aspekt der endokrinen Aktivität, fällt der mit ca. 71% sehr hohe Anteil nicht sezernierender Adenome auf. Demgegenüber kamen hormonaktive Tumore mit ca. 29% deutlich seltener zur Operation.
4. Hormonaktive und hormoninaktive Hypophysenadenome unterscheiden sich im Hinblick auf Tumorgroße und -lage signifikant ($p < 0,05$ bis $p < 0,001$). Dabei sind Patienten mit nicht sezernierenden Adenomen in der Regel durch größere und supra- bis extrasellär gelegene Tumore charakterisiert.
5. Patienten mit hormoninaktiven Adenomen sind im Durchschnitt älter als solche mit sezernierenden Tumoren: In der vorliegenden Untersuchung ist ein mit $p < 0,01$ signifikanter Altersunterschied von über 10 Jahren (55 gegenüber 45 Jahren) beobachtet worden.
6. Die Anamnesezeiten hormoninaktiver Adenome sind kürzer als die hormonaktiver Tumore: In der aktuellen Studie wurde für nicht sezernierende Tumore eine im Durchschnitt 10-monatige Anamnesezeit im Konfidenzintervall von 7 bis 13 Monaten ermittelt. Demgegenüber ist für sezernierende Adenome eine mit $p < 0,01$ statistisch gesichert höhere mittlere Anamnesezeit von 47,6 Monaten im Vertrauensintervall von 30 bis 65,2 Monaten beobachtet worden.

7. Hauptsymptome der Hypophysenadenome sind allgemeine Beschwerden und Sehstörungen: Mit ca. 58% bzw. 53% zeigten jeweils über die Hälfte der beobachteten Patienten Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und/oder Schwindelgefühl bzw. Visusveränderungen oder Gesichtsfeldeinschränkungen. Andere Symptome wie Oligo-/Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Hypogonadismus, neurologische Defizite sowie Zeichen der Akromegalie oder des Morbus Cushing traten lediglich mit Häufigkeiten zwischen 1% und 16% auf.
8. Die empfindlichste endokrine Funktionskette gegenüber intrasellären Raumforderungen ist die gonadotrope Achse: G-Achsenausfälle wurden präoperativ bereits bei 34,4% aller Patienten beobachtet. Dieser im Vergleich zu anderen endokrinen Funktionsketten bereits sehr hohe Wert lag nach der Operation bei etwa 48% und stieg im Unterschied zu den anderen Hormonachseninsuffizienzen bis zum 60. Monat nach dem Eingriff auf über 53% weiter an.
9. Die corticotrope Hormonachse zeigte die größte Sensibilität gegenüber dem operativen Eingriff: Der beobachtete drastische Anstieg der C-Achseninsuffizienzen von 9% vor auf 48% aller behandelten Patienten nach dem Eingriff steht im Kontext mit vergleichbaren Angaben im Schrifttum.
10. Die häufigsten intra- und postoperativen Komplikationen sind Rhinoliquirrhoeen (15%), Hämorrhagien (12%) und Pan- bzw. Hypopituitarismus (22%) einschließlich Diabetes insipidus (13%). Verglichen damit sind Komplikationen wie Hydrozephalus, Hirnödem, Visusstörungen mit Doppelbildern, gestörte Wundheilung, Anosmie und Epilepsie mit Häufigkeiten zwischen 1% und 5% von eher untergeordneter Bedeutung.
11. Hypophysenadenome weisen eine hohe Neigung zur Rezidivbildung auf. Das gilt vor allem für mehrfach operierte Patienten: Unter den 22 Patienten (22,9%), die innerhalb des Untersuchungszeitraumes ein Rezidiv entwickelten, befanden sich 9 (36,0%) Primärrezidiv-Patienten, während sich bei 18,3% der erstmals Operierten erneut ein Adenom bildete.

12. Die Untersuchung ergab im Vergleich zur Literatur gute Operationsergebnisse: Als wesentliche Kriterien für den Behandlungserfolg wurden die Resttumor- und die Rezidivraten analysiert. Für beide Merkmale finden sich im Schrifttum extrem große Variabilitäten (von ca. 10% bis über 80%). Die entsprechenden Daten der vorliegenden Arbeit bewegen sich mit zuletzt 45,8% (Resttumore) bzw. 18,3% (Rezidive nach Erst-OP) im unteren bis mittleren Bereich dieses Spektrums.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name, Vorname, Geburtsname: Wittkowski, Beate Aline geborene Fritz
Geburtsdatum: 24.02.1965
Geburtsort: Halle / Saale
Familienstand, Kinder: verheiratet, 2 Kinder
Nationalität: deutsch
Eltern: em. Prof. Dr. Werner Fritz, Hochschullehrer, Arzt
im Ruhestand
Aline Fritz, Ärztin im Ruhestand
Anschrift: Forsthaus 1
06779 Tornau v.d. Heide / OT Lingenau
Telefon 034906/22856

Schulischer und beruflicher Werdegang

1983 Abitur an der Erweiterten Oberschule Adolf Reichwein in
Halle / Saale
1983 - 1984 Vorpraktikum an der Universitätsklinik für Psychiatrie und
Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1984 - 1989 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
1989 Staatsexamen und Diplom
1989 - 1990 Pflichtassistenz am Städtischen Klinikum Dessau
1992 Approbation
1990 - 1995 Weiterbildungsassistenz an der Augenklinik des Städtischen
Klinikums Dessau
1995 Prüfung zum Facharzt für Augenheilkunde
seit 1995 Fachärztin für Augenheilkunde an der Augenklinik des
Städtischen Klinikums Dessau

Erklärung zur Anfertigung der Dissertation und zu früheren Promotionsversuchen

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir mittelbar oder unmittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Hiermit erkläre ich, dass ich keine früheren Promotionsversuche unternommen habe.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. habil. W. Burkert danke ich für die Überlassung des Themas.

Besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. habil. V. Heidecke für die wertvollen fachlichen Hinweise und Anregungen im Rahmen der Betreuung.

Dank gebührt auch meiner Familie für ihre Rücksichtnahme.