

Aus der Neurochirurgischen Klinik  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Prof. Dr. med. H.J. Steiger

# **Lebensqualität von Patienten nach Hypophysenadenom-Operation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
**Christoph Blank**  
2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf  
Dekan

Erstgutachter: Prof. Dr. med Hans-Jakob Steiger  
Zweitgutachter: Univ. Prof. Dr. med. Matthias Schott

## Zusammenfassung

**Ziel:** Evaluierung des klinischen *Outcomes* nach erfolgter Operation bei Patienten mit Hypophysenadenom mit Schwerpunkt auf der Lebensqualität.

**Methoden:** Retrospektive Analyse der Daten von 176 Patienten, welche zwischen 2000 und 2009 in der Neurochirurgie an der Uniklinik der Heinrich-Heine-Universität an einem Adenom der Hypophyse operiert wurden. Klinische Daten wurden aus den Akten zu spezifischen Zeitpunkten gesammelt: Prä-, peri- und post- OP, erster und letzter verfügbarer Nachsorgetermin. Zusätzlich wurden diese Patienten in 2010/2011 mit dem Standard SF-36 Fragebogen befragt. Diese Daten wurden mit den Daten der Deutschen Normalbevölkerung verglichen.

**Ergebnisse:** Die klinischen Daten wurden von allen Patienten gesammelt (n=176). Insgesamt waren dies 47,7% männliche und 52,3% weibliche Patienten. Das mittlere Alter war 53 Jahre (SD 15,4, Bandbreite 18-83). Die durchschnittliche Zeit zwischen Operation und Befragung war 3,8 Jahre. Bei 109 Patienten (62%) konnte ein kompletter SF-36 gewertet werden. Beim Vergleich der Altersklassen innerhalb der Studiengruppe (bis 60 vs. >60) gab es keinen signifikanten Unterschied in der Summenvariablen Physical Health. In der Summenvariablen Mental Health evaluierten die älteren Patienten ihre Lebensqualität signifikant besser als die jüngeren Patienten ( $p=0,025$ ). Innerhalb der Studiengruppe evaluierten die männlichen Patienten ihre Physical Health besser als die weiblichen Patienten ( $p<0,001$ ). Verglichen mit der Deutschen Normalbevölkerung bewerteten alle Patienten die Mental Summary signifikant schlechter ( $p<0,001$ ), unabhängig von Geschlecht und Alter (bis 60 vs. >60). Die Physical Health war sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Patienten vergleichbar mit der Normalbevölkerung. Das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Physical Health im Vergleich zur Normalbevölkerung. Klinische Symptome hatten nur einen geringen Einfluss auf die Lebensqualität zum Zeitpunkt der Befragung. Nur Patienten mit einer Akromegalie bewerteten ihre Lebensqualität im Bereich Mental Summary signifikant schlechter ( $p<0,003$ ).

**Schlussfolgerung:** In allen SF-36 Ergebnissen war die Lebensqualität im Bereich Mental Health signifikant schlechter. Bei weiblichen Patienten auch im Bereich Physical Health. Das Alter scheint kaum einen Einfluss auf das Ergebnis zu haben, bemerkenswert ist allerdings ein Vorteil für ältere Patienten im SF-36 Bereich Mental Summary. Es scheint so, dass die Rehabilitation nach erfolgter Operation an der Hypophyse im Bereich Mental Health nicht ausreichend ist für eine vollständige Genesung.

**Abkürzungen:**

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
FA	Funktionelles Adenom
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GH	Growth Hormon
HHL	Hypophysenhinterlappen
HRQoL	<i>Health Related Quality of Life</i> ( <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> )
HVL	Hypophysenvorderlappen
LH	Luteinisierende Hormon
LQ	Lebensqualität
NFA	Nichtfunktionelles Adenom
PRL	Prolaktin
QoL	<i>Quality of Life</i>
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	<i>World Health Organisation</i>

1.	Einleitung.....	1
1.1	Hypophyse und Lebensqualität/Fragestellung.....	1
1.2	Kleine Geschichte der Hypophysenchirurgie.....	1
1.3	Grundlagen Hypophyse .....	2
1.3.1	Die Hypophyse .....	2
1.3.2	Lage/Anatomie.....	2
1.3.3	Funktion/Hormone.....	4
1.3.4	Regelkreislauf der Hormone.....	4
1.4	Ätiologie und Epidemiologie der Tumoren der Hypophyse .....	5
1.4.1	Adenome .....	7
1.4.2	Ätiologie .....	7
1.4.3	Klassifikation der Adenome.....	8
1.4.4	Häufigkeiten der verschiedenen Adenome.....	8
1.4.5	Weitere Differentialdiagnosen für Tumoren der Hypophyse.....	9
1.5	Typische klinische Krankheitsbilder .....	9
1.6	Diagnostik.....	11
1.6.1	Endokrinologische Evaluation des Patienten .....	11
1.6.2	Radiologische Evaluation des Patienten.....	11
1.6.3	Ophtalmologische Untersuchung.....	12
1.7	Therapie der Hypophysenadenome.....	12
1.7.1	Grundsätzliches zur Therapie .....	12
1.7.2	Therapie allgemein.....	12
1.7.3	Medikamentöse Therapie .....	12
1.7.4	Operative Therapie .....	13
1.7.5	Bestrahlung .....	18
2.	Material und Methoden .....	19
2.1	Patientenkollektiv .....	19
2.1.1	Ethikvotum .....	19
2.1.2	Gesamtkollektiv.....	19
2.1.3	Fragebogenstudie.....	20
2.2	Erfassung der Lebensqualität: SF-36 .....	20
2.3	Erfassung der Lebensqualität: QLS-H .....	21
2.4	Erfassung der Lebensqualität: Visuelle Analogskala (VAS).....	21

2.5	Erfassung der subjektiven Einschätzung der Lebensqualität .....	21
2.6	Erfassung klinische Daten.....	21
2.7	Statistische Auswertung.....	22
2.7.1	Statistische Auswertung allgemein .....	22
2.7.2	Benutzte Rechnungsverfahren in SPSS für die Auswertung.....	22
3.	Ergebnisse .....	25
3.1	Gesamtkollektiv.....	25
3.2	Ausgangslage vor der OP.....	25
3.2.1	Klinische Symptome .....	25
3.2.2	Hormonachsendefizite .....	26
3.2.3	Größe und Lage .....	27
3.3	Operation .....	28
3.3.1	Operationsmethoden.....	28
3.3.2	Komplikationen während der Operation .....	28
3.3.3	Komplikationen nach der Operation .....	29
3.3.4	Verlauf der Hormonachsenfunktionen direkt nach der Operation, beim ersten und beim letzten erfassten Kontrolltermin.....	31
3.3.5	Visus direkt nach der Operation.....	32
3.3.6	Rezidive .....	33
3.4	Fragebogenstudie zur Lebensqualität .....	35
3.4.1	Allgemeines .....	35
3.4.2	Ergebnisse SF-36 .....	35
3.4.3	Ergebnis VAS.....	45
3.4.4	Regressionsanalyse .....	45
3.4.5	Multivariatanalyse.....	47
4.	Diskussion und Schlussfolgerungen.....	51
4.1	Einleitung .....	51
4.2	Lebensqualität.....	52
4.2.1	Vergleiche mit der Normpopulation .....	52
4.2.2	Vergleiche innerhalb der Studienpopulation .....	54
4.2.3	Lebensqualität bei Prolaktinomen .....	57
4.2.4	Vergleich Lebensqualität andere Tumoren .....	57
4.3	Resektionsergebnis .....	58
4.4	Verlauf der Hormonachsenfunktionen nach der Operation .....	58
4.5	Rezidive .....	61

4.6	Komplikationen .....	62
4.6.1	Diabetes Insipidus .....	62
4.6.2	Komplikationen allgemein.....	62
4.7	Selbstkritik/Limitationen .....	63
4.8	Ausblick .....	64
5.	Literatur.....	65
6.	Abbildungsverzeichnis.....	71
7.	Tabellenverzeichnis .....	71

# **1. Einleitung**

## **1.1 Hypophyse und Lebensqualität/Fragestellung**

Hypophysenadenome sind die mit Abstand häufigsten Tumoren der sellären Region und stellen 10 bis 15% aller Hirntumoren dar. Neben den grundsätzlichen Problemen, die eine Raumforderung in diesem Bereich mit sich bringen (z. B. das Massensyndrom), kommen bei Adenomen der Hypophyse noch zusätzlich die häufig gestörten endokrinen Funktionen hinzu. Da diese endokrinen Fehlfunktionen von enormer Wichtigkeit im Hinblick auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten sind, muss die Beurteilung einer nachhaltigen und erfolgreichen neurochirurgischen Behandlung zwingend über den rein onkologisch-chirurgischen Aspekt hinausgehen.

Lebensqualität nach einer Behandlung (auch Health-Related Quality of Life – HRQoL - genannt) wird immer wichtiger in der Forschung, um den Erfolg einer Therapie umfassend beurteilen zu können – neben zum Beispiel Überlebensraten und Remissionsraten (Dirven, Reijneveld et al. 2014). Auch ist erwiesen, dass bei Patienten, die durch konservative Therapie im klinischen Sinne geheilt sind, die Lebensqualität bei bestehender Grunderkrankung eingeschränkt ist (siehe Lebensqualität).

Um diesen umfassenden Erfolg der Behandlung beurteilen zu können, untersuchten wir die Lebensqualität nach dem erfolgten chirurgischen Eingriff. Zur Quantifizierung dieser nutzten wir den SF-36 Fragebogen und die Visuelle Analogskala (VAS).

Um mögliche Prädiktoren für die Art bzw. die Qualität des Ergebnisses nach der Behandlung untersuchen zu können, führten wir als Basis für die vorliegende Arbeit zusätzlich eine umfangreiche Auswertung der bestehenden Datenlage aus (deskriptive Statistik).

## **1.2 Kleine Geschichte der Hypophysenchirurgie**

Die Geschichte der Hypophysenchirurgie ist von einem langen Nebeneinander zweier Zugangswege geprägt, dem transcraniellen und dem transphenoidalen.

Die alten Ägypter waren die ersten, die sich des transphenoidalen Zugangswegs bedienten (El Gindi 2002). Sie glaubten, dass nach dem Tod die Seele in den Körper zurückkehrt, um im ewigen Königreich des Amon Raa weiterleben zu können. Hierfür wurden ausgefeilte Techniken zur Einbalsamierung der Körper der Verstorbenen entwickelt. Der Erhaltung des Gesichts wurde besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Über den transphenoidalen Zugang erreichten die alten Ägypter das Hirngewebe und entfernten dieses so, ohne das Antlitz des Verstorbenen zu zerstören (Cappabianca and de Divitiis 2007). Radiologische Untersuchungen an Mumien belegen dieses Vorgehen (Hoffman and Hudgins 2002).

Die erste erfolgreiche transphenoidale Resektion eines Hypophysenadenoms fand durch Hermann Schloffer 1907 in Wien statt. Allerdings waren die Mortalitätsraten um die Jahrhundertwende sehr hoch, auch im Vergleich zum klassischen transcraniellen Vorgehen.

Zwischen 1910 bis 1925 entwickelte Harvey Cushing den transphenoidalen Zugang weiter und führte so 231 Operationen durch mit einer Mortalitätsrate von 5,6%. Parallel entwickelte er aber auch den transcraniellen Zugang weiter und erreichte dort eine bessere Erholung des Sehvermögens und eine niedrigere Rezidivrate. So wurde insgesamt der transphenoidale Zugangsweg verlassen und die Mehrheit der Neurochirurgen konzentrierte sich auf den transcraniellen Weg (Liu, Das et al. 2001).

Es dauerte bis in die 1950er Jahre bis sich dieses operative Vorgehen dem transcraniellen Zugangsweg gegenüber durchsetzte. Die wichtigsten Personen, die dieses Vorgehen vorantrieben und untersuchten, waren Gerard Guiot und Jules Hardy in Paris (Schwartz 2012).

Weitere Verbesserungen für den Patienten wurden und werden durch den Einsatz von Endoskopie, Stereotaxie und navigationsgesteuertem Vorgehen erreicht.

### **1.3 Grundlagen Hypophyse**

Synonym: Glandula pituitaria, Hirnanhangsdrüse

#### **1.3.1 Die Hypophyse**

Die Hypophyse, mit ihrem Gewicht von nur rund 0,6 g, erscheint auf den ersten Blick als sehr kleines und unwichtiges Organ. Allerdings spiegelt die reine Größe nicht annähernd die Bedeutung der Hypophyse wieder.

Diese Bedeutung wird deutlich bei Adenomen der Hypophyse: Neben den onkologischen sind die endokrinen Aspekte der Erkrankung enorm wichtig.

#### **1.3.2 Lage/Anatomie**

Aufgrund der geographischen Nähe und Verdichtung von vielen wichtigen Strukturen im Gebiet der Hypophyse sind für den Neurochirurgen Kenntnisse der komplexen Anatomie und von möglichen, aber häufigen Varianten dieser Anatomie sehr wichtig.

Die Hypophyse liegt in der Fossa hypophysialis, einem Teil der Sella turcica des Os sphenoidale und damit direkt dorso-kränial des Sinus sphenoidalis. Sie ist umgeben von wichtigen Strukturen. Diese sind nach kranial die Nn. Optici, das Chiasma opticum und die vorderen Anteile des Circulus willisii, nach lateral die Flügel des Sinus cavernosus mit den entsprechenden Hirnnerven (Nervus oculomotorius, Nervus trochlearis, Nervus ophthalmicus, Nervus maxillaris, Nervus abducens) und die Aa. carotis internae und nach dorsal der Hirnstamm und die hinteren Anteile des Circulus willisii. Nach rostral liegen ebenfalls der Sinus cavernosus und Anteile der Frontallappen. Diese besondere Umgebung bzw. Lage erklärt, dass der transphenoidale Zugang zur Hypophyse der direkte und der vermeintlich sicherste Weg ist.

Die Breite der Hypophyse entspricht meistens deren Länge und Tiefe, meist zwischen 8 und 10 mm. Die Hypophyse teilt sich in einen Hinter- und einen Vorderlappen. Diese können durch die hellere Oberfläche des Hinterlappens intraoperativ unterschieden werden.

Der Sinus sphenoidalis stellt im chirurgischen Vorgehen das Tor zur Hypophyse dar. Er liegt posterior zu den Celulae etmoidales und besteht typischerweise aus zwei unterschiedlich großen Hälften, die durch ein dünnes Septum getrennt sind. Der Sinus unterliegt einer großen anatomischen Variabilität. Außerdem kann es mit zunehmendem Alter zu zusätzlichen Pneumatisierungen kommen. Die A. carotis interna verläuft lateral der Außenseite der Wand anliegend. Je nach Grad der Pneumatisierung ist deren Verlauf nur als Ausbeulungen der Wand sichtbar oder eben mit direktem Bezug in den Sinus. Der Abstand zwischen dem lateralen Rand der Hypophyse und dem medialen Rand der ACI liegt zwischen 1 und 7 mm, im Mittel bei 2,3 mm. In rund 25% der Fälle liegt die ACI direkt dem Hypophysengewebe an. Dies hat chirurgisch oft zur Folge, dass ein Tumor nicht komplett entfernt werden kann (Schwartz 2012).

Die Flügel des Sinus cavernosus liegen lateral des Sinus sphenoidales, der Sella und der Hypophyse. Sie verlaufen von der Fissura orbitalis superior ventral bis zur Spitze des Felsenbeins. Nur eine Schicht Dura trennt den Sinus cavernosus von der Hypophyse. Neben der Ausbreitung nach kranial, können Adenome so leicht nach lateral in den Sinus cavernosus wachsen. Entsprechend der knöchernen Begrenzungen der Sella turcica breiten sich Hypophysenadenome nicht nach kaudal, ventral oder dorsal, sondern nur nach lateral und cranial aus. Bei der Ausbreitung nach kranial kommt es oft zu einem Einbruch in die supraselläre Cisterne und in den dritten Ventrikel.

Die supraselläre Anatomie lässt sich als gleichseitige Pyramide beschreiben:

Vorderwand: Nn. Optici, vorderer Anteil des Chiasma opticums, lamina terminalis, Aa. Cerebri anteriores und A. communicans anterior

Laterale Begrenzungen: Aa. carotes internae, Tractus opticus und Aa. cerebri posteriores

Dorsale Begrenzungen: Mesencephalon, A. basilaris, Aa. Cerebri posteriores, Aa. Cerebellaris superiores und Nn. oculomotores.

Das Infundibulum und der Stiel der Hypophyse bilden die vertikale Achse der Pyramide

Normalerweise liegt das Chiasma opticum über dem Diaphragma und der Hypophyse. In jeweils 10-15% der Fälle liegt es entweder ventral über dem Tuberculum sellae („pre-fixed“) oder über dem Dorsum sellae („post-fixed“) (Rhoton 2002).

Der überwiegende Teil der Blutversorgung der sellären Region erfolgt aus dem intracavernosem Anteil der Arteria carotis interna. Die Hypophyse selber wird von der A. hypophysialis inferior aus dem Pars cavernosa und der A. hypophysialis superior aus dem Pars cerebralis der A. carotis interna versorgt.

### 1.3.3 Funktion/Hormone

Entwicklungsgeschichtlich und funktionell besteht die Hypophyse aus zwei unterschiedlichen Anteilen:

1. Neurohypophyse, zum ZNS gehörig (Lobus posterior = Hypophysenhinterlappen/HHL)
2. Adenohypophyse (Lobus anterior = Hypophysenvorderlappen/HVL), bestehend aus Pars tuberalis, Pars intermedia und Pars distalis, welcher den Hauptanteil der Adenohypophyse ausmacht

Die HHL-Hormone werden im Hypothalamus produziert und gelangen über einen axonalen Transport in den HHL, wo diese gespeichert bzw. freigesetzt werden. Bei den Hormonen handelt es sich um Oxytocin und Adiuretin (=ADH bzw. Vasopressin).

Hingegen werden die HVL-Hormone selber in der Hypophyse gebildet. Es handelt sich dabei sowohl um Effektorhormone (Prolaktin, STH, GH, MSH), die direkt auf das Zielorgan wirken als auch um *glandotrope Hormone* (TSH, LH, FSH, ACTH), die auf andere endokrine Organe wirken (siehe Tabelle 1: Hormonachsen und Abbildung 1: Regelkreislauf Hormone).

Hypothalamus			Adenohypophyse			Zielorgane	Effektor-Hormon
Corticotropin-Releasing Hormon (Corticoliberin)	CRH	+	<i>Adrenocorticotropes Hormon</i>	<i>ACTH</i>	+	Nebennierenrinde	Glucocorticoide
Gonadotropin-RH (Gonadoliberin)	GnRH	+	<i>Luteotropin</i> <i>Follikelstimulierendes Hormon</i>	<i>LH</i> <i>FSH</i>	+	Gonaden	Androgene, Östrogene, Gestagene
Thyreotropin-RH (Thyreoliberin)	TRH	+	<i>Thyreoida-stimulierendes Hormon</i>	<i>TSH</i>	+	Schilddrüse	T3, T4
Somatostatin	SS	-					
Growth-Hormon-RH (Somatoliberin)	GRH	+	Wachstumshormon (Growth Hormon, Somatotropin)	GH STH	→	Periphere Zielorgane	IGF-1 IGF-2
Prolaktin-Release-Inhibition-Hormon	PIH	-	Prolaktin	PRL	→	Periphere Zielorgane	Prolaktin
			<b>Neurohypophyse</b>				
Antidiuretisches Hormon	ADH	→			→	Periphere Zielorgane	
Oxytocin		→			→	Periphere Zielorgane	

**Tabelle 1: Hormonachsen** (+: stimuliert, -: hemmt, *glandotrope Hormone kursiv*, Effektorhormone)

Als Besonderheit weist die Adenohypophyse ein Pfortadersystem aus zwei Kapillarbett auf. Die Steuerhormone werden in die Kapillaren der Eminantia mediana – erstes Kapillarbett – aufgenommen und auf venösem Weg in den HVL transportiert. Dort verlassen sie das zweite Kapillarbett des Pfortadersystems und beeinflussen die Synthese der HVL-Hormone.

### 1.3.4 Regelkreislauf der Hormone

Das Hypothalamus – Hypophysen – Zielorgan – System unterliegt einer negativen Feedbacksteuerung, mit dem Ziel der Feinregulation der Hormonspiegel. Durch die höheren Zentren können die Sollwerte der einzelnen Hormone erhöht werden. Die glandotropen Hormone bilden einen sogenannten Short-Feedback-Loop mit dem Hypothalamus, die Effektorhormone einen Long Feedback Loop mit Hypothalamus und der Hypophyse (siehe Abbildung 1).

Die Abhängigkeiten der einzelnen Hormone untereinander werden in der endokrinologischen Diagnostik genutzt, um die Ursache von Störungen einzugrenzen, beispielsweise die Unterscheidung eines zentralen Morbus Cushing von einem peripheren Cushing Syndrom.

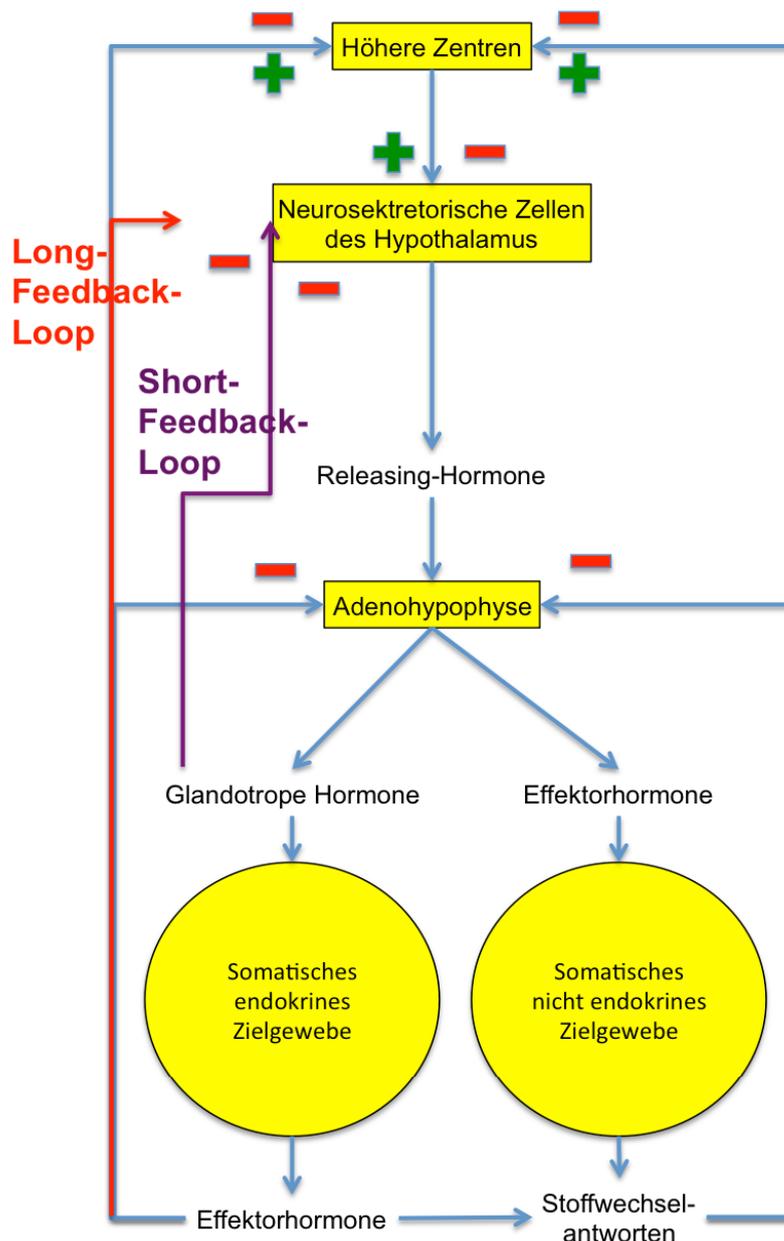


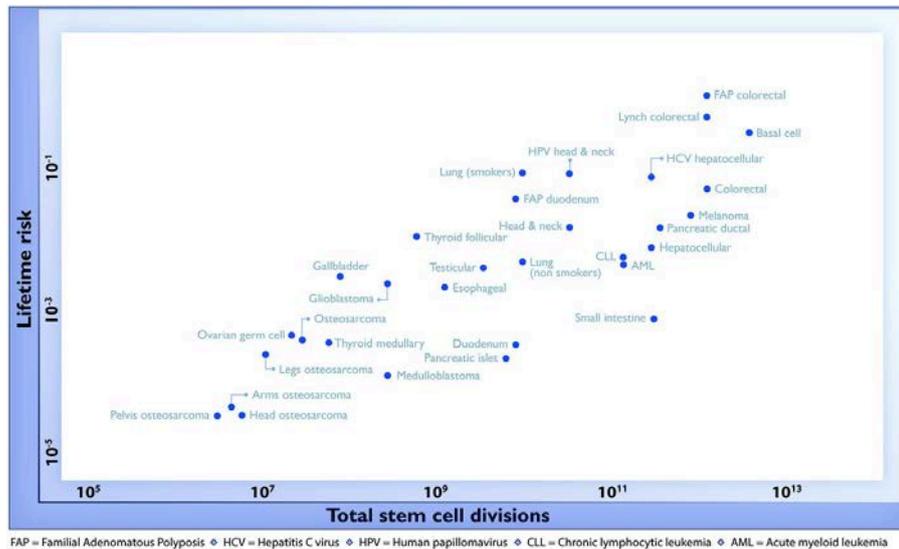
Abbildung 1: Regelkreislauf Hormone

## 1.4 Ätiologie und Epidemiologie der Tumoren der Hypophyse

Ein Standardwerk für die Neurochirurgie ist das Buch „Youmans Neurological Surgery“, welches auch ein ausführliches Kapitel über hypophysäre Tumoren beinhaltet. Darüber hinaus findet sich im Buch „Tumor Neurosurgery“ wesentliches Hintergrundwissen.

Das Kapitel 1.4. basiert überwiegend auf den oben genannten Werken (Moore 2006, Winn 2011).

Generell sind Hirntumoren selten im Vergleich zu anderen Tumoren. In einer aktuellen Studie wird ein Zusammenhang hergestellt zwischen Anzahl von Stammzellen und Zellteilungen zu Häufigkeiten von Tumoren (Tomasetti and Vogelstein 2015). Dies erklärt die relative Seltenheit von Hirntumoren. In folgender Abbildung sind die Zusammenhänge aufgetragen:



**Abbildung 2: Verhältnis zwischen Anzahl der Stammzellteilungen zu Lebzeiten eines bestimmten Gewebes und Lebenszeitrisiko für Krebs im entsprechenden Gewebe. Aus (Tomasetti and Vogelstein 2015). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der AAAS.**

Die Inzidenzrate aller primären Hirntumoren, bösartig als auch nicht bösartig, beträgt ca. 21 Fälle auf 100.000 Personen (Ostrom, Gittleman et al. 2014).

Im Allgemeinen wird angenommen, dass Tumoren der Hypophyse rund 10 bis 15% aller primären Hirntumoren ausmachen (Mehta and Jane 2012). In einer neueren Erhebung sind dies 16,2% aller primären Hirntumoren. Die jährliche Inzidenz beträgt 3,28 auf 100.000 Menschen (Ostrom, Gittleman et al. 2014). Tumoren der Hypophyse sind damit die dritthäufigsten intrakraniellen Tumoren nach den Meningiomen (ca. 35% aller Hirntumoren) und den Gliomen (ca. 28% aller Hirntumoren). Allerdings geht man von einer großen Anzahl von klinisch stummen Tumoren der Hypophyse, sogenannten Inzidentalomen, aus, so dass man inzwischen von einer Prävalenz von 78 bis 94 Fällen auf 100.000 Menschen ausgeht (Karavitaki 2012). In der Gemeinde Banbury (Oxfordshire, UK) fand eine Querschnittsstudie zur Prävalenz der Hypophysenadenome an einem Patientenkollektiv von rund 82.000 Personen statt, die ebenfalls zu dem Ergebnis von eine Prävalenz von 77,6 auf 100.000 Einwohner kam (Fernandez, Karavitaki et al. 2010). Grundsätzlich ist zusammenfassend zu sagen, dass die epidemiologischen Daten für die Tumoren der Hypophyse sehr unterschiedlich sind in den verschiedenen Studien und Statistiken (Mustafa and McGregor 2013).

Zum Vergleich: Gliome haben eine Inzidenz von 6 auf 100.000 (Porter, McCarthy et al. 2010) und machen 70% aller bösartigen Hirntumoren aus (Ricard, Idhahbi et al. 2012). Nach den neueren Zahlen sind dies 28% aller Hirntumoren und 80% aller Bösartigen (Ostrom, Gittleman et al. 2014).

### 1.4.1 Adenome

Hypophysenadenome sind die mit Abstand häufigsten Tumoren der sellären Region. Sie machen 90 bis 95% dieser Tumoren aus. Als Differentialdiagnosen kommen am häufigsten Meningiome, Kraniopharyngiome, Zysten der Rathketasche und Aneurysmen in Betracht.

Histologisch sind die Adenome in der Regel relativ gut abgrenzbar. Intraoperativ lässt sich ein Adenom per Schnellschnitt leicht identifizieren. Das Adenom zeigt im Vergleich zum regelgerechten Gewebe einen deutlichen Zellreichtum. Die genaue Bestimmung erfolgt in der Routine mit Lichtmikroskop und Immunhistochemie. Die Immunhistochemie umfasst dabei Marker für PRL, GH, ACTH, LH, FSH und TSH.

Adenome der Hypophyse kommen in allen Altersgruppen vor, allerdings mit einer Häufung zwischen dem 30. und dem 60. Lebensjahr. In unserer Untersuchung lag der Mittelwert bei 53 Jahren +/- 15 Jahren (siehe 3.1 Gesamtkollektiv). Je jünger der betroffene Patient ist, desto wahrscheinlicher ist das Vorkommen eines hormonaktiven Tumors.

In den meisten Studien sind Frauen etwas häufiger betroffen als Männer; dies betrifft vor allem Frauen vor der Menopause. In unserer Untersuchung liegt der Frauenanteil entsprechend bei 52% (siehe 3.1 Gesamtkollektiv). Dieses leichte Überwiegen bei den Frauen findet sich allerdings nicht mehr in den Studien, die sich post mortem mit der Prävalenz der Adenome beschäftigen. In den Zahlen für die USA gibt es eine mit Signifikanz leicht erhöhte Inzidenz bei Frauen im Vergleich zu Männern und ebenso eine leicht erhöhte Inzidenz bei der schwarzen Bevölkerung (Ostrom, Gittleman et al. 2014).

Die meisten Rezidive treten im Zeitraum ein bis fünf Jahre nach der Operation auf. Die Rezidivraten der Adenome werden in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Sie schwankt zwischen 7% (Berkmann, Schlafter et al. 2014) und 21 bis 80% in älteren Studien (Gsoner, De Tribolet et al. 1999).

Die Lebenserwartung von Patienten mit Hypophysenadenomen ist bei leitliniengerechter Behandlung nicht eingeschränkt. Allerdings legen Untersuchungen nahe, dass „*being at risk*“ die Lebensqualität negativ beeinflusst, selbst bei nur konservativ zu therapierenden Prolaktinomen (siehe Lebensqualität bei Prolaktinomen). Mit „*being at risk*“ ist die Tatsache gemeint, dass selbst eine gutartige Erkrankung die Wahrnehmung der Patienten beeinflusst. Als Schlagworte sind hier beispielsweise Begriffe wie Hirntumor, Wachstum von Körperteilen bei Akromegalie und ungewollte Kinderlosigkeit zu nennen.

### 1.4.2 Ätiologie

Adenome der Hypophyse sind nicht assoziiert mit weiteren umgebenden Hyperplasien der Drüse, sondern kommen einzeln vor und sind durch eine komplette Entfernung heilbar. Es gibt auch wenig Hinweise, dass die Entstehung durch den Hypothalamus gesteuert wird (Mustafa and McGregor 2013).

Eine genetische Disposition für Adenome der Hypophyse ist nur bei Patienten mit dem MEN-1 Syndrom bekannt, allerdings nur in rund 25% der von der Mutation betroffenen Patienten. Insgesamt entstehen somit nur rund 3% aller Hypophysenadenome auf der Basis des MEN-1 Syndroms (O'Brien, O'Riordan et al. 1996).

### 1.4.3 Klassifikation der Adenome

Die einfachste und gebräuchlichste Klassifikation ist die Klinisch-Endokrinologische. Hier wird zwischen funktionellen und nicht-funktionellen Adenomen unterschieden:

Nichtfunktionelle Adenome	Funktionelle Adenome (+ mögliche klinische Ausprägung)	
Nullzelladenome	Polaktin	Amenorrhoe
Gonadotrope Adenome	GH	Akromegalie
weitere stille Adenome	TSH	Sek. Hyperthyreodismus
	ACTH	M. Cushing

Tabelle 2: Klassifikation Hypophysenadenome a)

Außerdem können die Adenome entsprechend dem produzierten Hormon klassifiziert werden (Kumar 2013):

	Hormon	Tumor Typ	Syndrom
<b>Kortikotrop</b>	ACTH oder POMC	Dicht granuliert Dünn granuliert	Cushing Syndrom Nelson Syndrom
<b>Somatorop</b>	GH	Dicht granuliert Dünn granuliert	Gigantismus (Kinder) Akromegalie
<b>Lactotrop</b>	Prolaktin	Dicht granuliert Dünn granuliert	Galactorroe, Amenorrhoe, Unfruchtbarkeit, Libidoverlust
<b>Thyreotrop</b>	TSH	Thyreotroph	Hyperthyreose
<b>Gonadotrop</b>	FSH, LH	Gonadotroph, Null- Zell-Adenom, Onkozytom	Hypogonadismus, Hypopituitarismus, Masseneffekte

Tabelle 3: Klassifikation Hypophysenadenome b)

Darüber hinaus spricht man, je nach bildmorphologischer Größe des Adenoms, von einem Mikro – oder Makroadenom. Dabei liegt die Grenze bei einem Durchmesser von einem Zentimeter.

Die WHO (World Health Organization) teilt Tumoren der Hypophyse einfach in Adenome und Karzinome ein.

### 1.4.4 Häufigkeiten der verschiedenen Adenome

Bezogen auf die Prävalenz ergibt sich auf 100.000 Personen folgende Häufigkeitsverteilung (Fernandez, Karavitaki et al. 2010):

Alle Adenome	77,6	100%	Bemerkung
<b>Lactotrop</b>	44,4	57,2%	
<b>Nichtfunktionell</b>	22,2	28,6%	Meist gonadotrope Adenome
<b>Somatotrop</b>	8,6	11%	
<b>Kortikotrop</b>	1,2	1,5%	

Tabelle 4: Prävalenzen der verschiedenen Adenomtypen

Wie im Abschnitt Ätiologie und Epidemiologie der Tumoren der Hypophyse schon erwähnt, schwanken die epidemiologischen Daten zu den Adenomen der Hypophyse stark. Das gleiche gilt entsprechend für die Häufigkeit der unterschiedlichen Adenomtypen. Folgendes Schaubild

gibt nochmals eine Zusammenfassung aus einer weiteren Studie mit leicht anderen Zahlen. Es werden aber in der Zusammenschau Richtungen für die grobe Häufigkeitsverteilung klar:

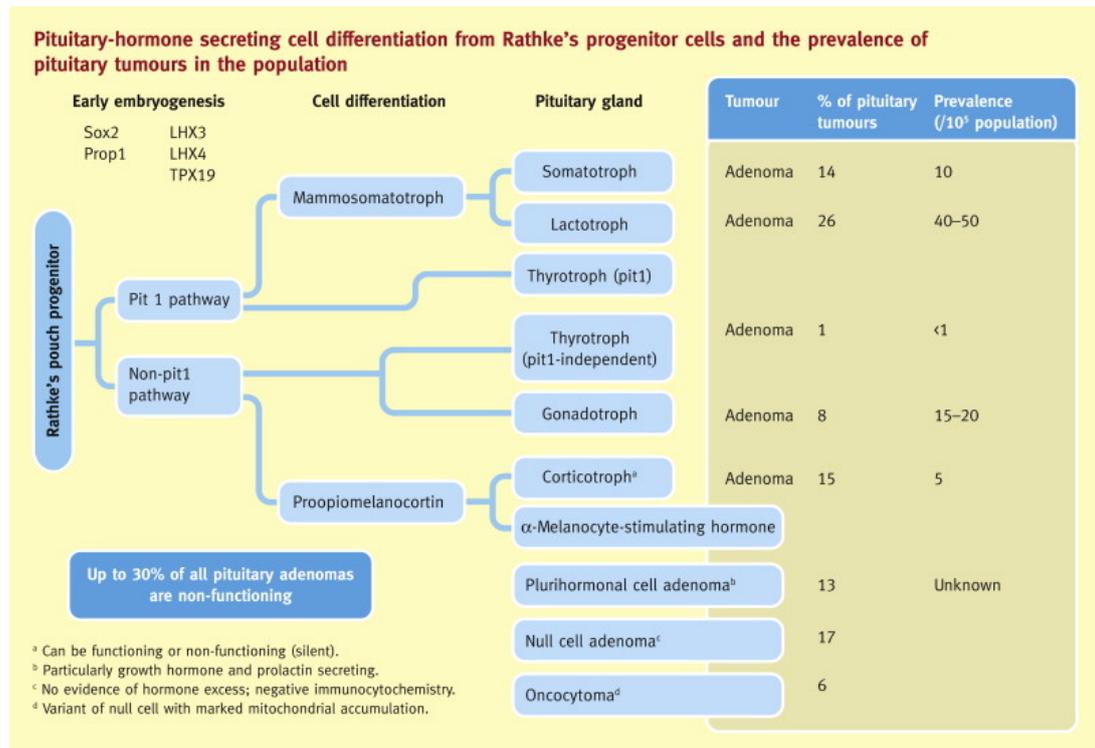


Abbildung 3: Adenome der Hypophyse, Epidemiologie und Ätiologie (Mustafa and McGregor 2013) mit freundlicher Genehmigung von ELSEVIER

### 1.4.5 Weitere Differentialdiagnosen für Tumoren der Hypophyse

Wie vorbeschrieben machen die Adenome rund 90 bis 95% aller Tumoren der Hypophyse aus. Es gibt in seltenen Fällen Karzinome der Hypophyse, die ebenso der Adenohypophyse entstammen. Als Tumoren nicht hypophysären Ursprungs kommen u.a. Craniopharyngiome, Meningiome, Lipome und Lymphome in Betracht. Als nicht tumoröse Veränderungen gibt es u.a. Zysten der Rathketasche und Epidermale Zysten. In ebenso seltenen Fällen nisten sich Metastasen in die Hypophyse ein. Auch ein infektiöses Geschehen im Bereich der Hypophyse kann in Betracht gezogen werden.

### 1.5 Typische klinische Krankheitsbilder

Viele Adenome sind asymptomatisch und werden, wenn sie zufällig bei diagnostischen Verfahren entdeckt werden, als Inzidentalome bezeichnet. In unserer Untersuchung waren dies rund 12% der Patienten (siehe 3.2.1 Klinische Symptome).

Die symptomatischen Hypophysenadenome präsentieren sich klassischerweise mit einer oder mehreren der folgenden drei klinischen Ausprägungen:

#### 1. Hypersekretion von Hormonen/Hyperpituitarismus

Die Hypersekretion von einzelnen oder mehreren Hormonen ist die häufigste Art von klinischer Manifestation eines Adenoms. Entsprechend der betroffenen Hormone gibt es verschiedene klinische Syndrome:

- Prolaktinome: Amenorrhöe, Galaktorrhoe, Libidoverlust und Sterilität
- Wachstumshormon produzierende Adenome: Akromegalie, gestörte Glucosetoleranz und Diabetes Mellitus
- Kortikotrope Adenome: M. Cushing, Hyperpigmentierung
- Thyreotrope Adenome: Sekundärer Hyperthyreodismus

## **2. Insuffizienz der Hypophyse/Hypopituitarismus**

Eine partielle oder globale Insuffizienz der Hypophyse tritt üblicherweise bei großen Makroadenomen auf, die entweder Teile der gesunden Hypophyse komprimieren oder sogar bis zu hypophysiotropischen Strukturen des Hypothalamus heranreichen. Mindestens 75% der Adenohypophyse müssen zerstört bzw. betroffen sein (Kumar 2013). Jede Hormonachse hat dabei eine unterschiedliche Toleranz auf chronischen Druck. Folgende Reihenfolge des Ausfalls bzw. der Insuffizienz zeigt sich oft dabei:

1. Gonadotrope Achse
2. Somatotrope Achse
3. Thyreotrope Achse
4. Kortikotrope Achse

Differentialdiagnosen für einen Hypopituitarismus sind u.a. Ischämien, iatrogene Entfernung oder Zerstörung der Hypophyse, Trauma, Hypophysitis, Sarkoidose und Tuberkulose. Die häufigste klinische Ausprägung bei den Ischämien ist das Sheehan Syndrom, welches postpartal auftritt. Während der Schwangerschaft vergrößert sich die Hypophyse physiologisch, allerdings wird dieses Wachstum nicht von einer entsprechenden Anpassung der Blutversorgung begleitet. Dementsprechend ist die Hypophyse nach der Geburt stark gefährdet, speziell wenn es unter der Geburt zu einem größeren Blutverlust kommt.

Erwähnenswert ist, dass ein Verlust der Funktion des Hypophysenhinterlappens (Neurohypophyse), auch bei sehr großen Tumoren, sehr selten zu beobachten ist. Klinisch manifestiert sich dies beispielsweise durch das Auftreten eines Diabetes Insipidus.

## **3. Massensyndrom**

Kopfschmerzen sind üblicherweise eine frühe klinische Manifestation. Ursache ist Zug auf das Diaphragma sellae, welches vom Nervus trigeminus innerviert wird. Allerdings korrespondiert die Anwesenheit von Kopfschmerzen als auch deren Schwere nicht mit der tatsächlichen Tumorgroße. Objektiv ist oft ein Visusverlust, als Konsequenz eines suprasellären Wachstums mit Kompression der Sehnerven, feststellbar. Eine asymmetrische bitemporale Hemianopsie ist dabei ein klassischer Befund. Bei fortschreitender Kompression ist eine totale Erblindung möglich; der Visusverlust kann sowohl durch Druck als auch durch Ischämie verursacht sein.

## 1.6 Diagnostik

Die Diagnostik eines Hypophysenadenoms gliedert sich in zwei Teile, einen endokrinologischen und einen bildgebenden Teil (Inder and Alford 2007).

### 1.6.1 Endokrinologische Evaluation des Patienten

Die klinische Manifestation des Patienten gibt meist erste Hinweise, welche endokrinologische Funktion bzw. welche Hormonachse betroffen sein könnte. Über das Bestimmen von Hypophysenhormonen und Hormonen der Zieldrüsen im basalen und im dynamischen Status gelangt man zu einer endokrinologischen Diagnose. Diese ist im Regelfall sensitiv auf das Vorhandensein eines Hypophysenadenoms und ggf. auf den Typ der Hormonsekretion. Standardmäßig bestimmt man zunächst die Basalwerte für die Hormone Prolaktin, GH, ACTH, LH, FSH, TSH, T3, T4, Cortisol, IGF-1, Testosteron und Östradiol. Danach folgen dann ggf. spezielle Provokationstests der entsprechenden Hormone.

### 1.6.2 Radiologische Evaluation des Patienten

Nach erfolgter endokrinologischer Evaluation erfolgt die weitere Diagnosesicherung durch eine neuroradiologische Untersuchung, im Regelfall durch ein MRT des Schädels. Hier werden schon kleinste Mikroadenome erkannt. Die MRT hat die CT bei der Diagnosefindung in nahezu allen Umständen verdrängt (Schwartz 2012).

Im weiteren Vergleich zu einer CT-Untersuchung ermöglicht eine MRT-Untersuchung schon erste Hinweise auf die Morphologie und auf Beteiligung von benachbarten Strukturen, wie zum Beispiel des Sehnervs, des Chiasma opticums, die Infiltration des Sinus cavernosus und die generelle Ausbreitung des Tumors (Webb, Ruscalleda et al. 1992).

Im Folgenden sind präoperative MRT-Bilder eines unserer Patienten dargestellt:

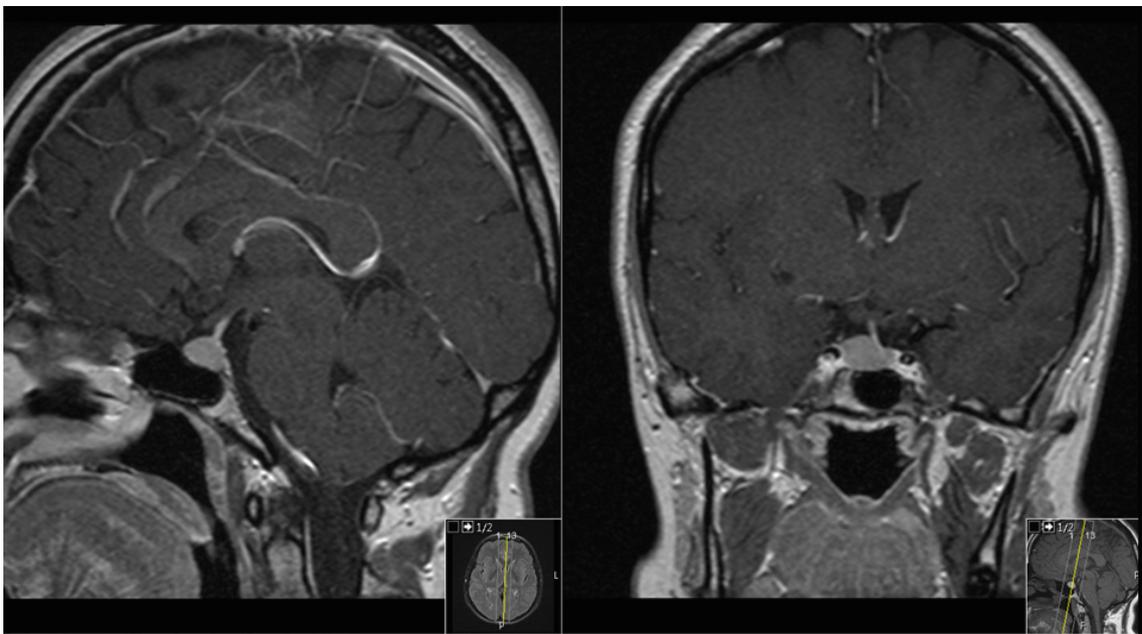


Abbildung 4: MRT, sagittal und coronar, eines Hypophysenadenoms präoperativ aus NC Uniklinik Düsseldorf

Die postoperative Beurteilung der Sella stellt eine große Herausforderung für den Neuroradiologen dar. Das einzig beweisende Zeichen für die Anwesenheit des Tumors ist der Nachweis eines Mangels an Auflösung (lack of resolution) oder ein Größenwachstum im Follow-Up (Schwartz 2012).

### **1.6.3 Ophthalmologische Untersuchung**

Gegebenenfalls ist eine Augenärztliche Untersuchung bzw. ein Sehtest sinnvoll, wenn ein entsprechender Radiologiebefund vorliegt. Die Einschränkungen im Sehfeld nimmt der Patient meistens objektiv zu Anfang des Tumorwachstums nicht wahr.

## **1.7 Therapie der Hypophysenadenome**

### **1.7.1 Grundsätzliches zur Therapie**

Jeder Patient, der chirurgisch an der Hypophyse behandelt wird, erfordert neben der neurochirurgischen Betreuung eine endokrinologische Standortbestimmung und Diagnostik. Er muss, auch nach einem erfolgten chirurgischen Eingriff, lebenslang medizinisch betreut sein, entsprechend der klinischen, endokrinologischen und anatomischen Resultate im Verlauf (Vance 2003).

### **1.7.2 Therapie allgemein**

Nach erfolgter Diagnose eines Hypophysenadenoms stehen folgende Ziele einer Therapie:

- Behandlung der Endokrinopathie und Wiederherstellung einer normalen Hypophysenfunktion
- Aufhebung eines Masseneffektes und Normalisierung aller neurologischen Funktionen
- Ausschluss oder Minimierung des Risikos eines Rezidives
- Erhalt einer definitiven histologischen Diagnose

Die zielgerichtete Therapie kann die Säulen chirurgische Resektion, medikamentöse Behandlung und Bestrahlung umfassen.

### **1.7.3 Medikamentöse Therapie**

Bei allen Prolaktinomen, also Prolaktin produzierenden Adenomen der Hypophyse, ist die Medikamentöse die Therapie der ersten Wahl. Dopaminagonisten reduzieren in 85 bis 92% der Fälle den Prolaktinspiegel im Blut auf ein normales Maß und gleichzeitig auch das Ausmaß des Adenoms. Eine operative Intervention ist bei Prolaktinomen nur bei Therapieresistenz indiziert (Moore 2006).

Die Einnahme des Medikamentes erfolgt bei Männern lebenslang, bei Frauen bis zu einem positiven Schwangerschaftstest. Während der Schwangerschaft wird die Einnahme des Dopaminagonisten pausiert. Dabei gibt es, je nach Größe des Restadenomes, ein Risiko von 2 bis 37% für ein Größenwachstum des Adenoms. Es gilt, dass das Risiko umso kleiner ist, je kleiner der Ausgangsbefund zum Beginn der Schwangerschaft ist. Bei großen Adenomen ist auch während der Schwangerschaft eine Fortführung der Therapie in Erwägung zu ziehen. Es

gibt bis jetzt keine Hinweise dafür, dass Dopaminagonisten teratogen wirksam sind (Ogilvie and Milsom 2011).

Bei Wachstumshormon produzierenden Adenomen ist ein Therapieversuch vor einer OP mit Somatostatin-Analoga möglich, aber meist nicht erfolgsversprechend. Sie werden jedoch regelmäßig und erfolgreich eingesetzt, wenn nach einer ersten operativen Therapie die GH und IGF-I Level zu hoch sind und kein Residualtumor im MRT sichtbar ist (Oki 2014). Es gibt erste erfolgsversprechende Versuche mit einem GH Rezeptor Antagonist – Pegvisomant. Dieser hat den Vorteil, dass er keinen Effekt auf die Insulinproduktion hat und damit nicht diabetogen wirkt. Bei Makroadenomen ist aber auch hier die OP der erste Schritt der Therapie (Oki 2014).

Für Patienten mit M. Cushing gilt das Gleiche: erster Schritt der Therapie ist eine operative Sanierung. Des Weiteren stehen folgende Medikamente zur Verfügung: Dopaminagonisten, Somatostatin-Analoga und Blocker der Cortisolsynthese (Adrenal Enzyme Inhibitoren), zum Beispiel Metyrapone und Trilostane. Auch Ketokonazol wirkt hemmend auf die Cortisolsynthese und kann genutzt werden.

Bei TSH-produzierenden Adenomen nutzt man nach erfolgloser Operation Somatostatin-Analoga. Bei Gonadotropin-produzierenden Adenomen ist in der Regel keine Medikamenteneinnahme nach einer OP nötig, da diese meist nicht-funktionell sind (Oki 2014).

## **1.7.4 Operative Therapie**

### **1.7.4.1 Chirurgische Ziele**

Die operative Sanierung ist in den meisten anderen Fällen die einzige Erfolg versprechende Therapie der Wahl.

Die operative Therapie kann folgendes erreichen:

- Totale Resektion des Tumors
- Dekompression des Chiasma opticums und des Sehnervens
- Verdichtung des Tumors
- Biopsie

### **1.7.4.2 Chirurgische Indikationen**

Indikationen für ein sofortiges operatives Vorgehen ist ein Infarkt der Hypophyse. In der Bildgebung ist hierbei eine Einblutung in den Tumor oder eine Nekrose sichtbar. Neben der operativen Dekompression ist eine sofortige Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden nötig. Ein voranschreitendes Massensyndrom, wie zum Beispiel der Verlust an Sehkraft, ist ebenso eine eindeutige Indikation. Als Besonderheit steht bei Prolaktinomen aber vor der Operation ein Therapieversuch mittels eines Dopaminagonisten (siehe auch medikamentöse Therapie).

Bei M. Cushing, Akromegalie und sekundärem Hyperthyreodismus ist ebenso eine operative Sanierung die Therapie der Wahl.

### **1.7.4.3 Chirurgische Kontraindikationen**

Die größte Wichtigkeit hat der Allgemeinzustand des Patienten. Ein ausgeprägter Hormonexzess kann entsprechend ein höheres anästhesiologisches Risiko bedeuten. In seltenen Fällen können ektatische Carotiden den Zugangsweg versperren.

### **1.7.4.4 Operative Vorbereitung**

Bei allen Patienten mit einem Visusverlust oder einer suprasellären Ausbreitung des Tumors ist eine augenärztliche Untersuchung als Ausgangsbefund vor der Operation durchzuführen.

Entsprechend der erfolgten Diagnostik ist gegebenenfalls eine medikamentöse Einstellung der Hormone vor der Operation nötig. Dies betrifft vor allem die Behandlung eines eventuell bestehenden Diabetes Insipidus und die Substitution mit Hydrocortison vor der Operation (Dosis: 100 mg), um einen möglichen Verlust der ACTH-Produktion vorzubeugen.

### **1.7.4.5 Operative Zugangswege**

Grundsätzlich unterscheidet man zwei Zugangswege, den transphenoidalen und den transcraniellen Zugang. In der überwiegenden Anzahl der Fälle ist der transphenoidale der Zugang der Wahl (Winn 2011).

Der transphenoidale Zugang bedeutet einen mikrochirurgischen transeptalen, transphenoidalen Zugang, der den am wenigsten traumatischen Weg zur Hypophyse bietet. Der Zugang kann entweder über die Nase (endonasal) oder zwischen oberer Zahnreihe und Lippe (sublabial) erfolgen. Im Regelfall erfolgt der Zugang endonasal, der sublabiale Pfad wird nur bei größeren Adenomen oder Kindern gewählt (Connolly 2010).

Der transcranielle Zugang wird gewählt, falls die Histologie des Tumors unklar ist oder die Größe und/oder Geometrie des Tumors eine transphenoidale Resektion unmöglich macht.

Der Hauptvorteil dieses Zugangsweges liegt darin, dass er dem Chirurgen einen kompletten Blick auf die den Tumor angrenzenden intracraniellen Strukturen ermöglicht. Auf der anderen Seite steht diesem Vorteil gegenüber, dass der intraselläre Anteil des Tumors nicht so leicht entfernt werden kann, speziell, wenn das Chiasma opticum im Wege steht.

#### Einsatz der Endoskopie

Die Endoskopie kann beim transphenoidalen Zugang als zusätzliches Hilfsmittel zu einer besseren Übersicht eingesetzt werden. Im folgenden Bild wird der Nutzen deutlich:

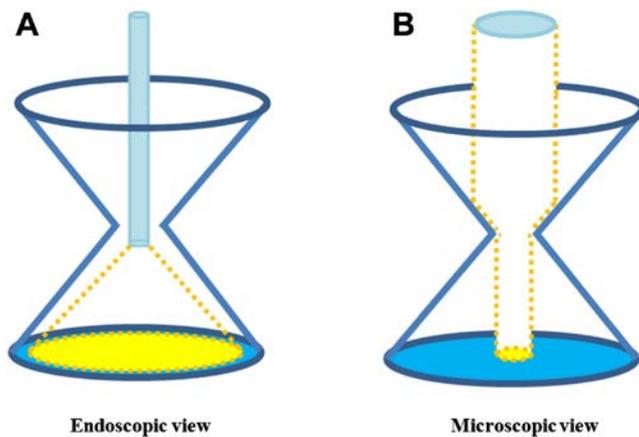


Abbildung 5: Vergleich des endoskopischen Sichtfeldes mit dem mikroskopischen Sichtfeld (Kasemsiri, Carrau et al. 2014), mit freundlicher Genehmigung von ELSEVIER

Im Allgemeinen, losgelöst von den Adenomen der Hypophyse, spricht man von dem endonasalen Zugang entweder zur medianen (**Sagittal Approach**) oder zur paramedianen Schädelbasis (**Coronal Approach**).

**Sagittal Approaches** nach Kasemsiri (Kasemsiri, Carrau et al. 2014):

<b>Transfrontal</b>	Zugang zu Boden und Hinterwand des Sinus Frontalis
<b>Transcribriform</b>	Ausdehnung von Crista galli bis Planum sphenoidale und über das Dach der Sinus etmoidales
<b>Transplanum</b>	Zugriff auf supraselläre Lesionen
<b>Transsellar</b>	<b>Standardzugangsweg zur Hypophyse.</b> Grenzt lateral an Sinus cavernos und ACI
<b>Transclival</b>	Trennt Os sphenoidales und Clivus vom hinterem Clinoid zum Foramen magnum
<b>Transodontoid</b>	Zugang zu dem vorderen Teil des Foramen magnum und den oberen Wirbelkörpern C1 und C2

Tabelle 5: Sagittale/mediane endonasale Zugangswege

Dabei ist der transselläre Zugangsweg der Standardweg zur Therapie von Adenomen der Hypophyse. Weitere Details zum diesem Zugang zur Hypophyse sind im folgenden aufgelistet (Kasemsiri, Carrau et al. 2014):

Einschränkungen: Erschwerter Zugang bei schmaler Sellae oder kleinem Abstand der beiden ACIs, wenn der Tumor weit nach lateral reicht: Vorsicht bei Dehiszenzen der ACI und Opticusnerven geboten.

Kritische Strukturen: Paraselläre ACI, Sinus cavernosus, Sehbahn, N. abducens (VI), Neurohypophyse

Komplikationen: Liquorleck, Sehstörungen, Diabetes Insipidus, Verletzungen der ACI

**Coronal Approaches:** Dieser Zugang wird bei sehr großen Adenomen angewandt. Er lässt sich wiederum in drei Teile einteilen, einen vorderen, einen mittleren und einen hinteren Anteil. Der Zugang zur Hypophyse erfolgt über den mittleren Anteil (**Middle Coronal Plane**). Dieser „Middle Coronal Plane“ lässt sich wiederum über drei Zugangswege erreichen – je nach Zielstruktur: Basic Transpterygoid Approach, Infrapetrous Approaches und Suprapetrous

Approaches. Für die Hypophysenadenome ist dies ein Zugang innerhalb der Suprapetrous Approaches, oberhalb des Pars petrosus der ACI und lateral der paraclivalen ACI (de Lara, Ditzel Filho et al. 2014).

Die Patienten aus unserer Studie wurden zu einem überwiegenden Teil (96%) über den klassischen medianen transphenoidalen Zugang operiert, daher beziehen sich die folgenden Kapitel überwiegend auf diese Zugangsart.

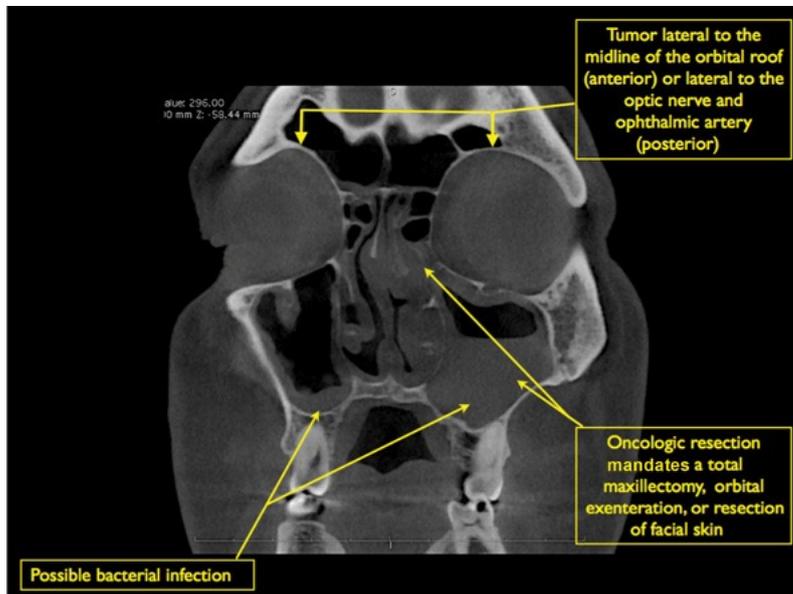


Abbildung 6: Kontraindikationen endonasaler Zugang Schädelbasis (Kasemsiri, Carrau et al. 2014) mit freundlicher Genehmigung von ELSEVIER

#### 1.7.4.6 Tumorentfernung

Bei der Tumorentfernung von **Makroadenomen** ist es wichtig, eine besondere Reihenfolge einzuhalten:

Der Chirurg entfernt zunächst den **inferioren Anteil**, anschließend arbeitet er sich zum **lateralen Anteil** von inferior nach superior beider Seiten vor, medial des Sinus cavernosus.

Wird der zentrale Teil des Tumors zuerst reseziert, kann es zu einer vorzeitigen Senkung des Diaphragmas und Einklemmung von lateralen Tumoranteilen kommen

Zuletzt sollte der **superiore Anteil** des Tumors entfernt werden, um das Trauma für den Hypophysenstiel und den Hypothalamus zu minimieren und das Risiko für das Verbleiben von Resten zu vermindern.

Im Regelfall fällt, nach erfolgter Resektion des intrasellären Teils des Adenoms, der supraselläre Anteil nach unten in den sichtbaren Teil der Sella. Nach dessen Entfernung fällt das Diaphragma vor und zeigt damit die komplette Entfernung des Tumors an.

Immer steht der Erhalt von gesundem Gewebe der Hypophyse im Vordergrund. Dieses gesunde Gewebe erscheint orange-gelb von fester Konsistenz, das Adenom erscheint grau und von granulierter Konsistenz.

Die Entfernung eines Mikroadenoms erfordert im Regelfall eine systematische Suche durch die Drüse, beginnend mit einem transversalen Schnitt. Druck von lateral auf die Hypophyse führt dazu, dass das Mikroadenom in das Operationsfeld vorfällt und so gut entfernt werden kann.

#### 1.7.4.7 Postoperatives Management

Folgende Schritte sollten bei jedem Patienten nach der Operation durchgeführt werden:

- Untersuchung des Gesichtsfeldes
- Gabe einer Antibiose bis die Nasentamponade entfernt werden kann
- Bilanzierung des Flüssigkeitshaushaltes, um einen Diabetes Insipidus erkennen zu können. Warnzeichen sind ein Natrium-Gehalt von  $> 145$  mmol/l im Serum und ein erniedrigtes Natrium im Urin, eine Urinmenge von  $> 1$  l innerhalb von 4h, hypotonischer Urin  $< 300$  mOsmol/kg und eine Serumosmolarität von  $> 300$  mOsmol/kg
- Vor dem Eingriff NNR-insuffiziente Patienten sollten ihre Steroidtherapie nach der OP weiter erhalten, bei den anderen Patienten sollte die tägliche Cortisongabe langsam ausgeschlichen werden bis auf eine Dosis von 5mg/Tag bei Entlassung (Hydrocortison)

#### 1.7.4.8 Komplikationen

Komplikationen sind beim transphenoidalen Zugangsweg sehr selten. Die operative Mortalität beträgt in Studien 0,5% und die Morbidität 2,2% (Winn 2011).

Hauptgründe für die Mortalität sind Verletzungen des und Einblutung in den Hypothalamus, Meningitis, Verletzung oder Verschluss von Gefäßen und Liquorlecks. Die wichtigsten Aufgaben während und nach der OP sind die Blutstillung und die Abdichtung der Schädelbasis (de Lara, Ditzel Filho et al. 2014).

Hauptgründe für die Morbidität sind Gefäßverschlüsse, -verletzungen und Infarkte, Sehkraftverluste, selläre Abszesse, Lähmungen der Hirnnerven XI und III, Liquorlecks und Diabetes Insipidus und Wundinfektionen.

Übersicht der häufigsten Komplikationen (Connolly 2010):

- a) Perioperativ
  - i. Nase: Perforationen des vorderen Septums; Verletzung des hinteren nasalen Astes der A. sphenopalatina
  - ii. Sella: Verletzung der A. carotis interna oder der Nerven im Bereich des Sinus cavernosus; irrtümliche Resektion von gesunden Drüsenanteilen; Verletzung des Chiasma opticums
- b) Postoperativ
  - i. Beeinträchtigung des Sehens: Direktes Trauma des Chiasmas oder des N. opticus oder Verletzung der Gefäßversorgung während der Operation
  - ii. Rhinoliqorrhoe: Liquorabfluss (Liquorrhoe) aus der Nase, Diagnosesicherung durch Glucose- oder  $\beta$ 2-Transferrinnachweis, Liquorfisteln müssen operativ verschlossen werden

#### **1.7.4.9 Videoangiographie mit Indocyanin-Grün**

Als neue Möglichkeit, das Resektionsergebnis zu verbessern gibt es Versuche mit dem Farbstoff Indocyanin-Grün (ICG): Während der OP wird der Marker ICG intravenös appliziert, 2-3 Minuten später wird das Adenom unter dem entsprechenden Mikroskop deutlich sichtbar (indirekte und direkte Fluoreszenz) (Sandow, Klene et al. 2014).

#### **1.7.4.10 Zusammenfassung der chirurgischen Therapie**

- Bei Prolactinomen ist die medikamentöse die Therapie der ersten Wahl
- Eine große Eröffnung der Sella erleichtert die Entfernung des Tumors
- Subdurale Präparierung mit einem stumpfen Nervenhooken direkt nach der Eröffnung der Dura und vor der Entfernung des Tumors
- Die superioren Anteile des Tumors werden als letztes entfernt
- Auch wenn ein Liquorleck vermieden werden sollte, so ist doch eine komplette Resektion des Tumors auf jeden Fall anzustreben

#### **1.7.5 Bestrahlung**

Die primäre Therapie des Hypophysenadenomes durch Bestrahlung spielt nur eine untergeordnete Rolle. Sie findet nur in seltenen Fällen bei sehr großen und fortgeschrittenen Adenomen Anwendung. Die konventionelle Strahlentherapie erlaubt dabei die Stabilisierung und eventuell die Verkleinerung eines bestehenden Adenoms und gegebenenfalls die Normalisierung von Hormonwerten.

Zudem gibt es Therapieansätze mit Gamma Knife und Stereotactic Linear Accelerator (LINAC) Technologien, wobei höhere Strahlendosen gezielt auf den Tumor gebracht werden und dabei gesundes Gewebe ausgespart wird.

Grundsätzlich wird die Bestrahlung primär zur Therapie von Rezidiven angewandt.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

#### 2.1.1 Ethikvotum

Es wurde ein Ethikantrag für die vorliegende Studie bei der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität gestellt und genehmigt. Die Studiennummer der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät lautet:

4162

#### 2.1.2 Gesamtkollektiv

Es wurden die Daten von allen Patienten gesammelt, die in den Jahren 2000 bis 2009 in der Neurochirurgie der Uniklinik Düsseldorf an der Hypophyse operiert wurden. Insgesamt waren dies 227 Patienten. Von diesen 227 Patienten hatten 176 Patienten letztendlich ein histologisch gesichertes Adenom WHO I. Diese Kohorte von 176 Patienten wurde für die weitere Auswertung herangezogen (siehe Abbildung 7: Patientenkollektiv der vorliegenden Studie).

Als Datenbasis diente das Universitätsklinik-interne Datensystem MEDICO.

Einschlusskriterien für die Studie:

- WHO I Adenom

Ausschlusskriterien für die Studie:

- Kraniopharyngeome
- Zysten
- Hämangiome
- WHO I Adenom-Rezidive von Adenomen, die vor 2000 diagnostiziert waren
- Andere Hypophysenprozesse
- Fehlende Daten

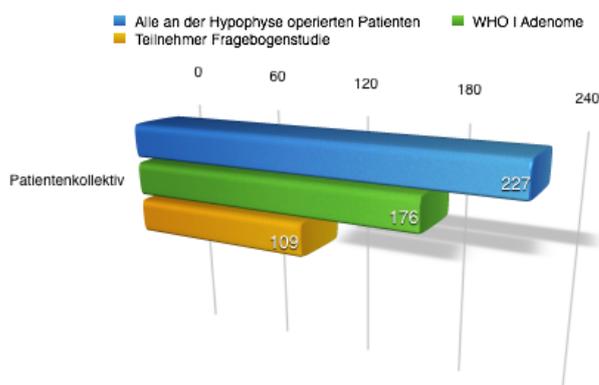


Abbildung 7: Patientenkollektiv der vorliegenden Studie

### 2.1.3 Fragebogenstudie

An die 176 Patienten wurde im November 2010 erstmalig ein Fragebogen verschickt. Der Fragebogen bestand aus vier Teilen:

1. SF-36
2. QLS-H
3. Visuelle Analogskala (VAS) und
4. subjektiven Einschätzung der Lebensqualität

79 (45% von 176) Patienten antworteten auf diese erste Befragung. Um die Rücklaufquote an Fragebögen zu steigern verschickten wir im April 2011 nochmals den gleichen Fragebogen an die Patienten, die auf den ersten Fragebogen nicht geantwortet hatten und bei denen keine Briefe mit dem Vermerk „unbekannt verzogen“ zurückgekommen waren. Im August 2011 haben wir zusätzlich noch Patienten telefonisch angesprochen, um die Rücklaufquote noch einmal zu erhöhen. Daraufhin erhielten wir noch 30 Fragebögen zurück. Insgesamt antworteten 109 von den 176 möglichen Patienten. Das entspricht einer Rücklaufquote von letztendlich 62%.

### 2.2 Erfassung der Lebensqualität: SF-36

Der SF-36 Fragebogen ist eine von Erkrankungen unabhängige Methode, die Lebensqualität zu erfassen. Ursprünglich wurde der SF-36 in den USA entwickelt, um in Studien das Ergebnis von medizinischen Behandlungen valide beurteilen zu können. Auch in deutscher Sprache, wie in unserer Studie benutzt, bringt er valide Ergebnisse zur Beurteilung von Behandlungen hervor (Bullinger 1995). Darüber hinaus ermöglicht er uns den Vergleich mit einer entsprechenden Normalbevölkerung, sowohl allgemein als auch im Hinblick auf Alter und Geschlecht (Bullinger 1996).

Der SF-36 besteht aus 36 Fragen und deckt damit acht Dimensionen ab, die in Tabelle 6 dargestellt sind (Ware and Gandek 1998):

Dimensionen des SF-36:	Zusammenfassung in den Werten:
1. Körperliche Funktionsfähigkeit mit 10 Fragen	Physical Summary
2. Körperliche Rollenfunktion mit 4 Fragen	
3. Körperliche Schmerzen mit 2 Fragen	
4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung mit 5 Fragen	
5. Vitalität mit 4 Fragen	Mental Summary
6. Soziale Funktionsfähigkeit mit 2 Fragen	
7. Emotionale Rollenfunktion mit 3 Fragen	
8. Psychisches Wohlbefinden mit 5 Fragen	

Tabelle 6: Dimensionen des SF-36

Es gibt den SF-36 in zwei Varianten, einmal zur Beurteilung der vergangenen Woche und zur Beurteilung der vergangenen vier Wochen. In der vorliegenden Befragung haben wir die Version für die vergangenen vier Wochen benutzt. Der Fragebogen ist so angelegt, dass er

auch von Patienten alleine ohne Hilfe in ungefähr zehn Minuten ausgefüllt werden kann. Er wurde sowohl in verschiedenen Ländern (Ware, Keller et al. 1995), für verschiedene Krankheiten als auch in verschiedenen Altersklassen erfolgreich angewandt (Ware 2000).

Für jeden der oben aufgeführten acht Dimensionen wird ein Wert aus dem Ergebnis der jeweiligen Fragen gebildet. Zusätzlich bilden sich die Werte aus 1 bis 4 und 5 bis 8 die zusammengefassten Werte für sowohl körperliche- als auch mentale Gesundheit ab (siehe Tabelle 6: Dimensionen des SF-36).

Allgemein entsprechen höhere Werte einem besseren Gesundheitszustand bzw. einer besseren Lebensqualität.

### **2.3 Erfassung der Lebensqualität: QLS-H**

Der QLS-H (Question of Life Satisfaction Hypopituitarism) war ebenso Teil des Fragebogens, die Daten werden aber nicht im Rahmen dieser Arbeit veröffentlicht.

### **2.4 Erfassung der Lebensqualität: Visuelle Analogskala (VAS)**

Die visuelle Analogskala war ebenfalls Teil des Fragebogens. Die Patienten sollten anhand der VAS die Lebensqualität vor der Operation und zum Zeitpunkt der Befragung beurteilen. Die VAS hatte eine Länge von 10 cm, wobei 0 cm für die schlechteste vorstellbare und 10 cm für die am besten vorstellbare LQ stand. Für die Auswertung haben wir die Angaben der Patienten in cm gemessen. Aus diesen beiden Angaben haben wir die Variable VAS diff berechnet: VAS post OP (Wert der visuellen Analogskala nach der OP) minus VAS pre OP (Wert der visuellen Analogskala vor der OP).

Gemäß einer Untersuchung von de Boer eignet sich die Visuelle Analogskala ebenso wie ein Fragebogen zur validen Untersuchung der Lebensqualität (de Boer, van Lanschot et al. 2004). In der genannten Untersuchung korrelierten die Werte der visuellen Analogskala mit dem zum Vergleich herangezogenen und ebenfalls existierenden SF-20 Fragebogen.

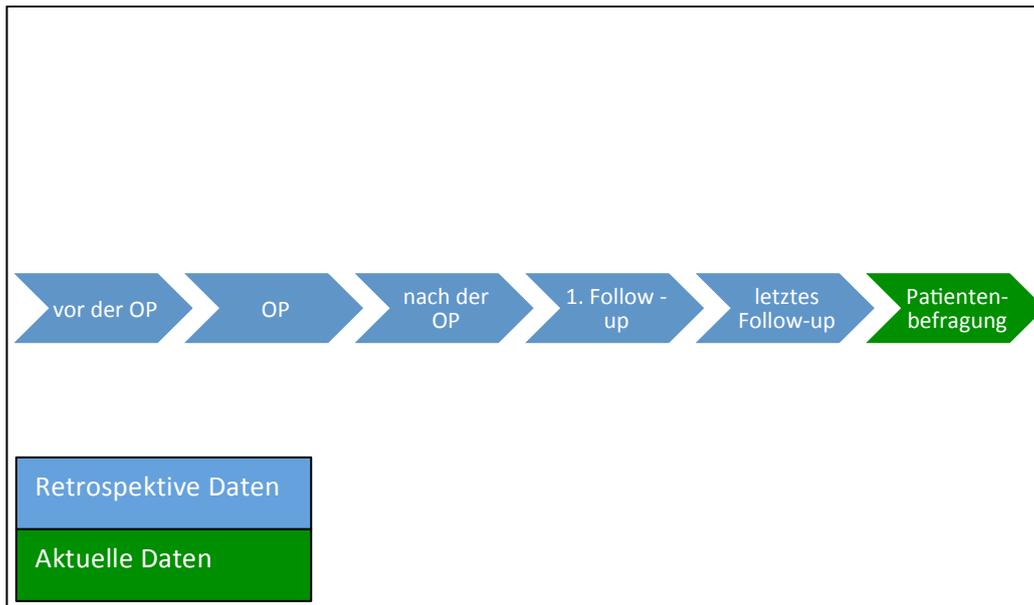
### **2.5 Erfassung der subjektiven Einschätzung der Lebensqualität**

Eine subjektive Einschätzung der aktuellen Lebensqualität in einem Bemerkungsfeld haben wir im Fragebogen abgefragt. Diese Anmerkungen nutzten wir aber nicht für die statistische Auswertung.

### **2.6 Erfassung klinische Daten**

Die Erfassung der klinischen Daten nahmen wir in MS Excel vor.

Wie haben die Datenbank so aufgebaut, dass, neben den grundlegenden Patientendaten, in gleicher Weise die Daten zum Zeitpunkt vor der OP, direkt nach der OP, zum ersten Follow-Up und zum letzten – in MEDICO-Krankenhaussystem erfassten – Follow-Up in der Universitätsklinik dokumentiert wurden (siehe Abbildung 8).



**Abbildung 8: Zeitpunkte des Datenursprungs**

Als die Erfassung der Daten beendet war, importierten wir die Datenbank in die Statistik-Software SPSS. Noch fehlende Daten haben wir dann in direkt SPSS ergänzt.

## **2.7 Statistische Auswertung**

### **2.7.1 Statistische Auswertung allgemein**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software SPSS. Die Auswertung des SF-36 erfolgte in dem von der Neurochirurgie Düsseldorf zur Verfügung gestellten Excel-Tools und des anschließenden Imports dieser Daten nach SPSS.

Die Ausprägung der Visuellen Analogskala haben wir manuell gemessen und die Daten anschließend in die SPSS Datenbank eingetragen.

Sämtliche Berechnungen erfolgten mit Hilfe von SPSS.

### **2.7.2 Benutzte Rechenverfahren in SPSS für die Auswertung**

#### **2.7.2.1 Berechnung der SF-36 Summenwerte Physical und Mental Summary und deren Vergleiche:**

Zunächst wurde aus jedem Rohwert ein z-Wert (= standardisierter Wert mit Mittelwert = 0 und Standardabweichung = 1) berechnet, indem vom jeweils durch den Patienten erzielten Wert der Mittelwert der Vergleichsstichprobe (deutsche Bevölkerung, 1998) abgezogen und durch die Standardabweichung der Vergleichsstichprobe geteilt wird. Die so gewonnenen z-Werte wurden für die Berechnung der Physical- und Mental- Summenwerte nach der Formel laut SF-36 Manual gewichtet. Jede der 8 Subskalen fließt zu einem anderen Anteil sowohl in Physical als auch in Mental ein. Damit die gewichteten z-Werte wieder mit den Ursprungswerten des SF-36 vergleichbar sind, wurden sie mit 10 multipliziert und 50 wurde addiert. Damit normiert man die Werte wieder auf eine standardisierte T-Verteilung mit Mittelwert = 50 und

Standardabweichung = 10 und sieht sofort, wie sehr die in der Stichprobe enthaltenen Werte davon bzw. von der Vergleichsstichprobe der Deutschen von 1998 (die auch nicht alle Mittelwert = 50 und SD = 10 aufweisen) abweichen.

### **2.7.2.2 Vergleiche mit der Normpopulation**

Zum Vergleich wurden t-Tests der einzelnen Skalenmittelwerte zwischen dieser Studie und dem Bundesgesundheitsurvey von 1998 oder innerhalb dieser Studie durchgeführt. Berichtet werden diese Ergebnisse in der Art  $t(df) = t\text{-Wert}$ ,  $p = p\text{-Wert}$ . Die Testung erfolgte immer zweiseitig, d.h. dass zuvor keine gerichtete Hypothese darüber bestand, ob der eine Wert größer oder kleiner sollte als der andere.

### **2.7.2.3 Vergleiche innerhalb der Studienpopulation**

Hier erfolgte die Interpretation und Ergebnismeldung wie bei den Vergleichen mit der Normstichprobe, d.h. in der Art  $t(df) = t\text{-Wert}$ ,  $p = p\text{-Wert}$ . Die Testung erfolgte immer zweiseitig, d.h. dass zuvor keine gerichtete Hypothese darüber bestand, ob der eine Wert größer oder kleiner sollte als der andere. Welcher p-Wert dabei zu interpretieren ist, hing davon ab, ob die Varianzen homogen waren oder nicht (homogen: p-Wert des Levene-Tests  $> 0,05$  - nicht homogen: p-Wert des Levene-Tests  $< 0,05$ ).

### **2.7.2.4 Bonferroni-Korrektur für Vergleiche mit mehreren Hypothesen:**

Die Bonferroni-Korrektur ist eine Methode, um die alpha-Fehler-Kumulierung zu berichtigen. Mit der alpha-Fehler-Kumulierung ist die Erhöhung der alpha-Fehler Wahrscheinlichkeit (Fehler 1. Art, die Nullhypothese wird irrtümlich zurückgewiesen) durch multiples Testen in derselben Stichprobe gemeint.

Entweder wird vor der Interpretation der p-Werte die Irrtumswahrscheinlichkeit, im Regelfall  $\alpha=0,05$  durch die Anzahl der Hypothesen geteilt oder die errechneten p-Werte mit der Anzahl der Hypothesen multipliziert. Bei einer Hypothesenanzahl von 4 wäre die Irrtumswahrscheinlichkeit bei  $5\%/4 = 0,05/4 = 0,0125$ . Die einzelnen p-Werte müssten also kleiner-gleich 0,0125 sein (Victor, Elsasser et al. 2010). Die Bonferroni-Korrektur wurde für die Interpretation der Vergleiche angewandt.

### **2.7.2.5 Regressionsanalyse**

Die Regressionsanalyse führten wir mit dem Ziel durch, Werte (unabhängige Variablen bzw. Prädiktoren) zu ermitteln, die eine Prognose über die Lebensqualität (abhängige Variablen) nach der Operation zulassen.

### **2.7.2.6 MANOVA**

Bei der MANOVA, eine multivariate Analyse, verglichen wir ob sich Durchschnittswerte einzelner Variablen signifikant von verschiedenen Fallgruppen unterscheiden. Aufgrund der relativ geringen Anzahl von Stichproben und der ungleichen Verteilung der Gruppen errechneten wir die Pillai-Spur anstatt Wilks-Lambda. Bei fehlender statistischer Signifikanz,

wie in unserem Fall, dürfen die einzelnen ANAOVAs für jede abhängige Variable nicht interpretiert werden. Aus informativen Gründen haben wir diese aber dennoch mit aufgeführt.

#### **2.7.2.7 Kaplan-Meier**

Die Kaplan-Meier-Methode (Kaplan-Meier-Schätzer) ist eine nichtparametrische Schätzung der Überlebensfunktion. Dieses Verfahren wurde angewandt um das rezidivfreie Überleben unserer Kohorte zu berechnen und darzustellen (siehe 3.3.6).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Gesamtkollektiv

Wir sammelten und analysierten somit für die Auswertung retrospektiv die Daten von insgesamt 176 Patienten. Die Verteilung von Alter und Geschlecht aller Patienten entsprach ziemlich genau der Verteilung der Fragebogenstudie. Rund 47% der Teilnehmer waren männlichen und rund 53% der Teilnehmer weiblichen Geschlechtes. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 18, der älteste 83 Jahre alt. Die Patienten bewerteten ihre Lebensqualität retrospektiv vor der OP und zum Zeitpunkt der Befragung (im Mittel 46 Monate nach der OP).

Die genaue Alters- und Geschlechterverteilung lässt sich aus folgender Tabelle ablesen:

	<b>Alle Patienten N=176</b>	<b>Fragebogenstudie N=109 (62% von 176)</b>
<b>Alter bei OP</b>	52,99 +/- 15,38	53,56 +/- 14,44
• <b>Minimum</b>	18	19
• <b>Maximum</b>	83	80
<b>Geschlecht</b>		
• <b>Männlich</b>	84 (47,7%)	52 (47,7%)
• <b>Weiblich</b>	92 (53,3%)	57 (52,3%)

Tabelle 7: Übersicht Patientenkohorte der Studie

#### 3.2 Ausgangslage vor der OP

##### 3.2.1 Klinische Symptome

Bei der Erfassung der klinischen Symptome, die letztendlich zur Hospitalisation geführt haben, sind wiederum die klassischen drei Ausprägungen eines Wachstumsprozesses in der Hypophyse bzw. eines intrakraniellen Tumors zu erkennen:

- Hypersekretion von Hormonen
- Insuffizienz der Hypophyse
- Massensyndrom

Den überwiegenden Teil bildet die Gruppe mit Sehstörungen aus dem Bereich Massensyndrom. Von der Anzahl fast gleichwertig verhält es sich mit der Patientengruppe mit Akromegalie aus dem Bereich Hypersekretion von Hormonen und die Gruppe ohne Symptome. Die genauen Werte, auch für die Teilnehmer der Fragebogenstudie, sind aus folgenden Tabellen abzulesen:

Klinik	Alle Patienten		Teilnehmer	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gesamt	176	100,0	109	100,0
Sehstörungen	68	38,6	43	39,4
Akromegalie	41	23,3	24	22,0
unauffällig	21	11,9	16	14,7
unspez. Symptome	14	8,0	6	5,5
Cushing	12	6,8	7	6,4
Hyperprolaktinämie	9	5,1	6	5,5
Hypogonadismus	4	2,3	3	2,8
Addison	3	1,7	3	2,8
Hyperthyreose	2	1,1	0	0
Hypothyreose	2	1,1	1	0,9
Conn	1	,6	0	0
Massensyndrom	68	38,6	43	39,4
Hypersekretion	65	36,9	37	34
Unauffällig/unspez.	35	19,9	22	20,2
Insuffizienz	9	5,1	7	6,4

**Tabelle 8: Übersicht Klinik der Patienten**

### 3.2.2 Hormonachsendefizite

Die Achsendefizite haben wir sowohl in der histologischen, den Hormonrezeptorstatus beschreibenden, als auch in der klinischen Ausprägung erfasst. Zu rund 2/3 handelte es sich um Hormonrezeptor positive Adenome.

Die dokumentierten Hormonachsendefizite können die entsprechenden klinischen Symptome widerspiegeln. Allerdings bedeutet ein erhöhter Hormonspiegel im Blut nicht unbedingt eine klinische Symptomatik. Beispielsweise sind 41 Patienten mit einer klinisch manifesten Akromegalie dokumentiert. Diesen Patienten gegenüber stehen 58 Patienten im gleichen Kollektiv, bei denen laborchemisch die somatotrope Achse betroffen ist. 17 Patienten mit laborchemisch erhöhten Wachstumshormonwerten sind also klinisch unauffällig.

Mehrheitlich ist in beiden Studienpopulationen klinisch nur eine Hormonachse betroffen (jeweils rund 40%). Je nach Studienpopulation sind aber bei zwischen 12 und 14% der Patienten drei oder vier Achsen insuffizient.

Die genaue Verteilung lässt sich aus folgender Tabelle ablesen:

	<b>Alle Patienten N=176</b>	<b>Fragebogenstudie N=109 (62% von 176)</b>
<b>Hormonrezeptorstatus</b>	Negativ 59 (33,5%)	38 (34,9%)
<b>Histologie</b>	Positiv 116 (65,9%)	70 (64,2%)
	Fehlend 1(0,6%)	1 (0,9%)
<b>Hormonrezeptorstatus</b>		
<b>Histologie positiv</b>		
<b>Prolaktin</b>	25 (14,2%)	12 (11%)
<b>GH</b>	42 (23,9%)	26 (23,9%)
<b>ACTH</b>	20 (11,4%)	11 (10,1%)
<b>FSH</b>	39 (22,2%)	25 (22,9%)
<b>TSH</b>	7 (4%)	3 (2,8%)
<b>Achsenzahl Achsen nach</b>		
<b>Histologie</b>		
<b>0</b>	58 (33%)	38 (34,9%)
<b>1</b>	103 (58,5%)	63(57,8%)
<b>2</b>	13 (7,4%)	7 (6,4)
<b>3</b>	0	0
<b>4</b>	1 (0,6%)	0
<b>fehlend</b>	1 (0,6%)	1 (0,9%)
<b>Klinische Achsendefizite vor</b>		
<b>der OP:</b>		
<b>Diabetes Insipidus</b>	3 (1,7%)	2 (1,8%)
<b>Elektrolytverschiebungen</b>	7 (4%)	6 (5,5%)
<b>Diabetes Mellitus</b>	5 (2,8%)	2 (1,8%)
<b>Kortikotrope Achse</b>	46 (26,1%)	30 (27,5%)
<b>Gonadotrope Achse</b>	58 (33%)	40 (36,7%)
<b>Somatotrope Achse</b>	69 (39,2%)	43 (39,4%)
<b>Thyreotrope Achse</b>	36 (20,5%)	26 (23,9%)
<b>Anzahl der klinisch</b>		
<b>betroffenen Achsen vor der</b>		
<b>OP:</b>		
<b>0</b>	48 (27,3%)	27 (24,8%)
<b>1</b>	71 (40,3%)	44 (40,4%)
<b>2</b>	33 (18,8%)	20 (18,3%)
<b>3</b>	15 (8,5%)	11 (10,1%)
<b>4</b>	6 (3,4%)	5 (4,6%)
<b>fehlend</b>	3 (1,7%)	2 (1,8%)

Tabelle 9: Hormonachsendefizite

### 3.2.3 Größe und Lage

Bei der überwiegenden Anzahl an Adenomen (93,2%) handelt es sich um Makroadenome, also um Adenome, deren Durchmesser grösser/gleich 1 cm ist. Für die operative Sanierung ist die Ausbreitung von großer Wichtigkeit. Entscheidende Fragen sind hierbei unter anderem, ob eine Infiltration des Sinus cavernosus erfolgt ist (37,5%) und ob sich der Tumor bis zur A. Carotis interna (ACI) ausdehnt (17%).

Folgende Tabelle fasst die entsprechenden Daten zusammen:

		Alle Patienten	Fragebogenstudie
Größe	Makro	164 (93,2%)	102 (93,6%)
	Mikro	11 (6,3%)	7 (6,4%)
	Fehlend	1 (0,6%)	0
Lage/Ausbreitung	suprasellär	115 (65,3%)	67 (61,5%)
	Chiasma Opticum erreicht	105 (60%)	70 (64,2%)
	Sinus cavernosus infiltriert	66 (37,5%)	34 (31,2%)
	ACI erreicht	30 (17%)	14 (12,8%)

Tabelle 10: Größe und Lage der Adenome

### 3.3 Operation

#### 3.3.1 Operationsmethoden

Der endonasale transsphenoidale chirurgische Weg ist der klassische Zugang für Mikroadenome und auch für fast alle Makroadenome (Moore 2006). Gegebenenfalls wird die Operation noch durch den Einsatz eines Endoskops unterstützt. In unserer Untersuchung war das in 11 Fällen (6,3%) von allen Patienten der Fall.

Der transcraniale Zugangsweg wird nötig bei weit suprasellär ausgedehnten Adenomen, was sehr selten vorkommt. In unserer Studie fanden insgesamt von 176 Operationen nur 7 (4%) in transcranialer Weise statt.

Nicht immer ist eine komplette Resektion des Adenoms möglich. Dies gelang über alle Operationen in 65,3% der Fälle.

#### 3.3.2 Komplikationen während der Operation

Die wichtigste Komplikation bei der Operation ist das Auftreten von Liquorfluss, also das Entstehen einer Liquorfistel in den Nasenraum. Dazu kam es in rund 23% der Fälle in beiden Studienpopulationen. Eine dadurch nötige Anlage einer Drainage verblieb im Durchschnitt für 4 Tage. Die genauen Daten finden sich in folgender Tabelle:

	alle Teilnehmer	Fragebogenstudie
OP Methode		
Transnasal	169 (96%)	106 (97,2%)
transcranial	7 (4%)	3 (2,8%)
Zuszl. Endoskopisches Vorgehen	11 (6,3%)	8 (7,3%)
Resektion		
Total	115 (65,3%)	77 (70,6%)
teil	61 (34,7%)	32 (29,4%)
Liquorfluss bei OP	40 (22,7%)	26 (23,9%)
Tage Drainage	3,77 Tage +- 1,377	4 Tage +- 1,336
Min Tage	1	1
Max Tage	6	6

Tabelle 11: Operationskomplikationen

### 3.3.3 Komplikationen nach der Operation

#### 3.3.3.1 Postoperativer Diabetes Insipidus (DI)

Von allen 176 Patienten mit einem WHO I Adenom in unserer Studie gibt es drei mit einem präoperativem DI (1,7%). Entsprechend verbleiben 173 Patienten ohne präoperativen DI für diese Untersuchung. Von diesen 173 Patienten leiden 18 unter einem postoperativen DI (10,4%).

Von diesen 18 Patienten mit postoperativem DI leiden wiederum sechs (33% der Betroffenen, 3,47% über alle) unter einem persistierendem DI.

Von den 18 Patienten, die unter einem postoperativen DI leiden, haben alle (100%) ein **Makroadenom** als Ausgangsbefund.

Die Frage nach einem Zusammenhang zwischen einem postoperativen DI und Liquorfluss während der Operation führte zu folgendem Ergebnis:

Ein intraoperatives Liquorleck fand sich bei 38 Patienten (38/173=22%), es konnte kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für DI postoperativ gefunden werden (13,2% der Patienten mit Liquorleck im Vergleich zu 9,6% der Patienten ohne Liquorleck, p=0,53).

Patienten mit intraoperativem Liquorleck hatten aber ein erhöhtes Risiko für einen persistierenden Diabetes Insipidus (1. Follow-Up): 15,2% der Patienten zu 5,4% der Patienten ohne intraoperatives Leck (p=0,053).

Parameter	Liquorleck		Anzahl
	Ja	Nein	
<i>Klinische postoperative Diagnose DI</i>			
Anzahl der Patienten			
Mit DI	5	13	18
Ohne DI	35	122	157
Total	38	135	173
DI Rate (%)	13,2	9,6	
p-Wert			0,53
<i>Spontanremission des DI</i>			
<i>ja</i>	3	9	12
<i>nein</i>	2	4	6
<i>p-Wert</i>			0,71
<i>Persistierendes DI im ersten Follow-Up</i>			
Anzahl der Patienten			
Mit DI	5	6	11
Ohne DI	28	110	138
Total	33	116	149*
DI Rate (%)	15,2	5,4	
p-Wert			0,053

**Tabelle 12: Übersicht Diabetes Insipidus**

\*ausgeschlossen wurden 24 Patienten mit fehlendem Follow-Up

Als nächstes stellt sich die Frage, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen den klinisch betroffenen Hormonachsen des Patienten bei Aufnahme und einem a) generellen postoperativen DI und b) einem persistierenden postoperativen DI gibt.

Zu a) ist zu sagen, dass es bezüglich der klinisch betroffenen Hormonachse bei Patientenaufnahme **keinen** signifikanten Zusammenhang zu einem **postoperativen DI** gibt. Die P-Werte liegen zwischen 0,105 und 0,778, wobei der niedrigste Wert von  $p = 0,105$  dem M. Cushing entspricht.

Zu b) ist zu sagen, dass es bezüglich der klinisch betroffenen Hormonachse bei Patientenaufnahme ebenso keinen signifikanten Zusammenhang zu einem persistierenden DI gibt. Die P-Werte liegen zwischen 0,216 und 0,916, wobei der niedrigste Wert von  $p = 0,216$  ebenfalls dem M. Cushing entspricht.

Parameter	NFA	PRLA	ACR	CD	FSH	TSH	Total
<b>Total n of cases</b>	57	25	42	20	39	7	190* N=173
<b>With DI post OP</b>	8	3	3	0	1	0	18
<b>P value</b>	0,273	0,778	0,42	0,105	0,574	0,357	
<b>Persistent DI</b>							
<b>Total</b>	52	19	36	17	34	6	164* N=149
<b>Persistent DI</b>	4	1	2	0	3	1	11
<b>P value</b>	0,916	0,705	0,63	0,216	0,715	0,375	

Tabelle 13: Clinical Disease und Diabetes Insipidus

\*teilweise mehrere Achsen betroffen; NFA=nichtfunktionelles Adenom, PRLA=Prolaktinom, ACR= Akromegalie CD=M. Cushing, FSH=FSH Produzierendes Adenom, TSH=TSH produzierendes Adenom

### 3.3.3.2 Allgemeines und weitere Komplikationen

Bei den Komplikationen nach erfolgter Operation finden sich - neben dem oben beschriebenen Diabetes Insipidus - auftretende Rhinoliqorrhoe, nötige Revisionsoperationen und transcranielle Entlastungsoperationen dokumentiert in den vorhandenen Unterlagen.

Als Rhinoliqorrhoe bezeichnet man den Liquorabfluss aus der Nase. Die genauen Zahlenwerte sind in der folgenden Tabelle ersichtlich:

Komplikationen nach der OP	Alle Teilnehmer	Fragebogenstudie
Rhinoliqorrhoe	11 (6,3%)	8 (7,3%)
Direkte Revisions-OP nötig	3 (1,7%)	3 (2,8%)
Transcranielle Entlastung nötig	2 (1,1%)	1 (0,9%)

Tabelle 14: Weitere Operationskomplikationen

### 3.3.4 Verlauf der Hormonachsenfunktionen direkt nach der Operation, beim ersten und beim letzten erfassten Kontrolltermin

Wir untersuchten die Anzahl der insuffizienten Hormonachsen nach dem operativen Eingriff zu drei Zeitpunkten:

1. Direkt nach der Operation
2. Erster ambulanter Kontrolltermin in der Neurochirurgie
3. Letzter erfasster Kontrolltermin in der Neurochirurgie

Als Anmerkung ist zu sagen, dass das Ergebnis zum Zeitpunkt direkt nach der Operation, also während des initialen stationären Aufenthaltes, nur eingeschränkt aussagekräftig ist. Allein durch die chirurgische Manipulation an der Hypophyse während der OP ist von einer zeitweisen Insuffizienz speziell der Corticotropen Achse auszugehen (Winn 2011).

Zusammenfassend können wir sagen, dass qualitativ überwiegend die Corticotrope Achse betroffen war (35,8%) und quantitativ die Patienten entweder in keiner (44,9%) oder in einer Achse (40,9%) eingeschränkt waren.

Zeitpunkt:	Betroffene Achsen post OP		Follow up 1		Letztes Follow up	
	Alle Teilnehmer	Fragebogenstudie	Alle	FB	Alle	FB
Corticotrope	63 (35,8%)	42 (38,5%)	62 (35,2%)	39 (35,8%)	33 (18,8%)	25 (22,9%)
Gonadotrope	16 (9,1%)	10 (9,2%)	22 (12,5%)	13 (11,9%)	20 (11,4%)	11 (10,1%)
Somatotrope	18 (10,2%)	10 (9,2%)	27 (15,3%)	15 (13,8%)	16 (9,1%)	9 (8,3%)
Thyreotrope	16 (9,1%)	11 (10,1%)	26 (14,8%)	21 (19,3%)	21 (11,9%)	18 (16,5%)
Anzahl betroffener Achsen post OP						
0	79 (44,9%)	48 (44%)	59 (33,5%)	41 (37,6%)	41 (23,3%)	30 (27,5%)
1	72 (40,9%)	43 (39,4%)	69 (39,2%)	40 (36,7%)	30 (17%)	17 (15,6%)
2	9 (5,1%)	7 (6,4%)	11 (6,3%)	6 (5,5%)	12 (6,8%)	7 (6,4%)
3	5 (2,8%)	4 (3,7%)	10 (5,7%)	8 (7,3%)	8 (4,5%)	8 (7,3%)
4	2 (1,1%)	1 (0,9%)	4 (2,3%)	3 (2,8%)	3 (1,7%)	2 (1,8%)
Fehlende Angaben	9 (5,1%)	6 (5,5%)	23 (13,1%)	11 (10,1%)	82 (46,6%)	45 (41,3%)

Tabelle 15: Verlauf der Hormonachsenfunktionen

### 3.3.5 Visus direkt nach der Operation

Nach erfolgter Operation verbesserte sich in rund 30% der Fälle der Visus. Zur Verschlechterung bei erhaltener Restsehkraft kam es in einem Fall, zur kompletten Erblindung auf einem Auge in 2 Fällen (1,1%), auf beiden Augen in einem Fall (0,6%).

	<b>Alle Teilnehmer</b>	<b>Fragebogenstudie</b>
Visus post OP:		
Ohne p. B.	110 (62,5%)	67 (61,5%)
Verbesserung eines p. Befundes	51 (29%)	35 (32,1%)
Keine Veränderung eines pathologischen Ausgangsbefundes	14 (8%)	7 (6,4%)
Verschlechterung	1 (0,6%)	0
Erblindung post OP:		
Ein Auge	2 (1,1%)	1 (0,9%)
Beide Augen	1 (0,6%)	0

Tabelle 16: Visus der Patienten

### 3.3.6 Rezidive

Wie im Methodenteil schon erwähnt, erfassten wir, soweit vorhanden, die Daten des ersten Follow-Up Termins (drei Monate post OP) in der Neurochirurgie und die Daten des letzten erfassten Follow-Ups des jeweiligen Patienten. Das letzte Follow-Up lag dabei im Schnitt 29 Monate nach erfolgter Operation. Von allen Patienten mit WHO I Adenom (n=176) nahmen 154 Patienten am ersten und 95 Patienten am letzten Follow-Up teil. Beim ersten Termin wurden 20 Rezidive diagnostiziert, wovon neun anschließend bestrahlt wurden und für drei Patienten eine neue Operation nötig war. Die genauen Daten sind in den folgenden zwei Tabellen aufgelistet:

<i>Rezidive 1. Follow-Up</i>	<b>Alle Patienten n=176</b>
<b>Teilnehmer 1. Follow-Up</b>	154
<b>Rezidive</b>	20 (13%)
<b>Bestrahlung</b>	9 (5,8%)
<b>Rezidiv-OP</b>	3 (1,9%)

Tabelle 17: Rezidive 1. Follow-Up nach drei Monaten

<i>Rezidive letztes Follow-Up</i>	<b>Alle Patienten n=176</b>
<b>Teilnehmer lzt. Follow-Up</b>	95
<b>Rezidive</b>	3 (3,1%)
<b>Bestrahlung</b>	0
<b>Rezidiv-OP</b>	2 (2,1%)
<b>Mittlere Zeit seit OP in Monaten</b>	29

Tabelle 18: Rezidive letztes Follow-Up

Von weiterem Interesse war nicht nur die absolute Anzahl von Rezidiven, sondern auch die genaue Aufschlüsselung nach Adenomtypen. Sie wird in folgender Tabelle ersichtlich.

Rezidive 1. Follow-Up	Alle Patienten n=176
<b>Teilnehmer 1. Follow-Up</b>	154 (100%)
<b>Rezidive insgesamt</b>	20 (13%)
<b>Akromegalie</b>	6
Anteil von allen Teilnehmern	3,9%
Anteil von allen Rezidiven	30%
Anteil aller an Akromegalie erkrankten	14%
<b>Cushing</b>	1
Anteil von allen Teilnehmern	0,65%
Anteil von allen Rezidiven	5%
Anteil aller an Cushing erkrankten	5%
<b>Prolaktinom</b>	1
Anteil von allen Teilnehmern	0,65%
Anteil von allen Rezidiven	5%
Anteil aller an einem Prolaktinom erkrankten	4%
<b>NFA</b>	12, davon 4 gonadotrop
Anteil von allen Teilnehmern	7,8%
Anteil von allen Rezidiven	60%
Anteil aller an einem NFA erkrankten	30,7%

Tabelle 19: Rezidive 1. Follow-Up nach 3 Monaten nach Typ

Die Rezidive der Hypophysenadenome sind zum überwiegenden Teil Frührezidive. In folgender graphischen Darstellung des rezidivfreien Überlebens aus Daten der vorliegenden Studie wird dies deutlich:

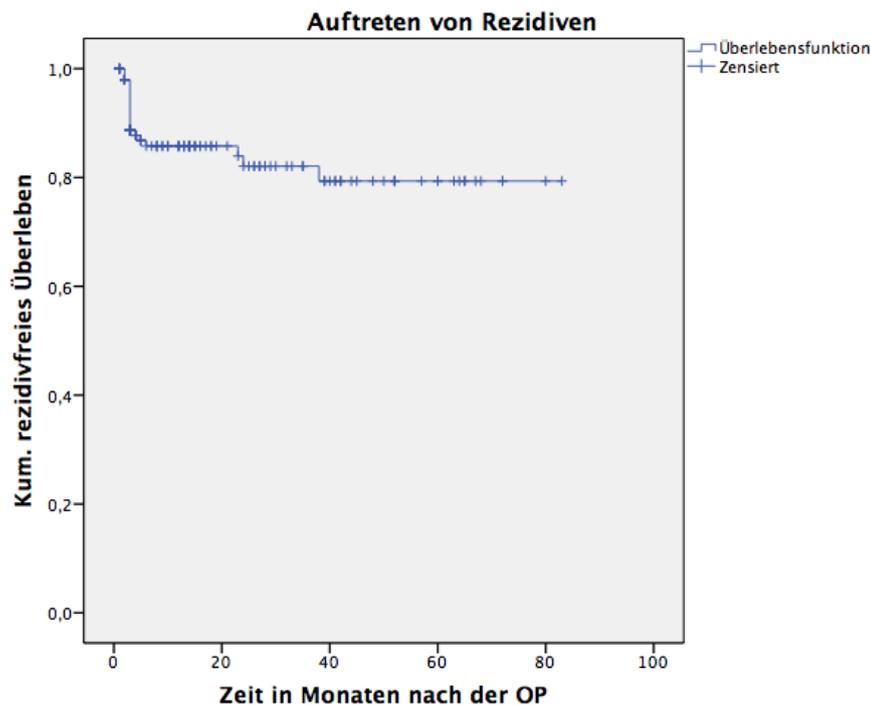


Abbildung 9: Auftreten von Rezidiven nach Kaplan-Meier

Die Einordnung in Ergebnisse anderer Studien ist im Kapitel 4.5 dargestellt.

### 3.4 Fragebogenstudie zur Lebensqualität

#### 3.4.1 Allgemeines

Die Patienten bewerteten ihre Lebensqualität retrospektiv vor der OP und zum Zeitpunkt der Befragung, im Mittel 46 Monate nach der OP. Die retrospektive Einschätzung erfolgte mittels der visuellen Analogskala. Die Einschätzung zum Zeitpunkt der Befragung mittels der visuellen Analogskala und des SF-36.

Einen Vergleich der Lebensqualität vor und nach der OP liefert somit nur die VAS. Einen Vergleich der Lebensqualität des Patientenkollektives nach der OP mit der Normalbevölkerung liefert der SF-36.

Insgesamt nahmen an der Fragebogenstudie 109 Patienten teil.

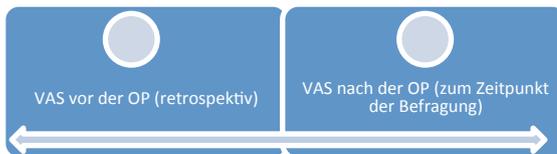


Abbildung 10: Vergleich LQ vor und nach der OP

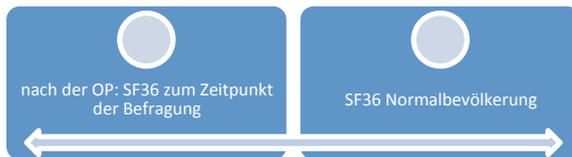


Abbildung 11: Vergleich LQ Patienten mit Normalbevölkerung

#### 3.4.2 Ergebnisse SF-36

##### 3.4.2.1 Vergleiche mit der Normpopulation

Folgende SF-36 Vergleiche unserer Studienpopulation mit der Normalpopulation führten wir durch:

- Nach Geschlecht des Erkrankten
- Nach Altersklasse des Erkrankten
- Nach der Klinik des Erkrankten
- Nach der Histologie des diagnostizierten Adenoms

##### Vergleich nach Geschlecht des Erkrankten

Im ersten Schritt verglichen wir unsere SF-36 Studienpopulation mit der Deutschen Normpopulation von 1998. Wir führten dies für die zusammengefassten Variablen **Physical Summary – Körperliche Gesundheit** und **Mental Summary – psychische Gesundheit** durch. Den Vergleich führten wir einmal zwischen dem Geschlecht der Patienten und zwischen den in SF-36 klassifizierten Altersgruppen zum Zeitpunkt der Befragung durch.

### SF-36 Subskala Sex

		Blank		DE Norm 1998			Blank vs. DE-Norm	
		Male	Female	Male	Female		Male	Female
	N	52	53	3348	3488	df	52,03	52,94
<b>SF36_Physical_Summary</b>	Mean	51,83	43,95	49,26	47,49	t	1,67	2
	SD	11,02	12,77	8,89	9,82	p	<b>0,1002</b>	<b>0,0497</b>
	S.E.	1,53	1,75	0,15	0,17			
	N	52	53	3348	3488	df	51,4	52,98
<b>SF36_Mental_Summary</b>	Mean	44,06	43,57	51,92	49,85	t	3,56	3,81
	SD	15,87	11,94	8,02	9,41	p	<b>0,0008</b>	<b>0,0003</b>
	S.E.	2,20	1,64	0,14	0,16			

Tabelle 20: Vergleich SF-36 Geschlecht mit Normbevölkerung

Hier sind die Ergebnisse der t-Tests zum Vergleich der einzelnen Skalenmittelwerte zwischen unserer Studie und dem Bundesgesundheitsurvey von 1998 aufgeführt. Berichtet werden diese Ergebnisse in der Art  $t(df) = t\text{-Wert}$ ,  $p = p\text{-Wert}$ . Die Testung erfolgte immer zweiseitig, d.h. dass zuvor keine gerichtete Hypothese darüber bestand, ob der eine Wert größer oder kleiner sein sollte als der Andere. P-Werte  $< 0,05$  stehen für einen signifikanten Unterschied. Allerdings, zur Reduktion der alpha-Fehler (siehe 2.7.2.4), wurde hier die Bonferroni-Methode angewandt. Bei den getesteten vier Hypothesen bedeutet dies, dass p-Werte  $< 0,0125$  für einen signifikanten Unterschied stehen ( $0,05/4=0,0125$ ).

Zunächst verglichen wir unsere Studienpopulation nach Geschlechtern getrennt mit der deutschen Normalbevölkerung von 1998. Hierbei zeigte sich, dass es, bezogen auf die psychische Gesundheit (Mental Summary), sowohl den Frauen als auch den Männern signifikant schlechter ging als der entsprechenden männlichen oder weiblichen Vergleichspopulation ( $p < 0,001$ ).

Bei der körperliche Gesundheit (Physical Summary) fanden wir keinen signifikanten Unterschied. Den Frauen geht es zum Zeitpunkt der Befragung schlechter als der weiblichen Vergleichspopulation ( $p=0,04973$ ). Den männlichen Befragten scheint es dagegen besser zu gehen als der Vergleichspopulation mit einem Mittelwert von 51,83 Punkten zu 49,26 Punkten ( $p=0,1$ ).

## Vergleich nach Altersklasse der Erkrankten

### SF-36 Subskala Age gemäß SF-36 Altersklassen

	Blank						Norm							Blank vs. Norm						
	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71+	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	70+		21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	70+	
N	5	9	18	24	23	26	1018	1507	1264	1297	946	443	df	4,01	8,06	17,23	23,39	23,32	27,53	
SF36_Physical_ Summary	Mean	51,73	52,29	61,31	45,38	49,31	44,16	52,12	51,45	49,19	45,65	43,94	41,76	t	0,07	0,28	4,36	0,10	2,54	0,85
	SD	13,12	9,06	11,76	13,82	10,01	14,12	6,59	7,02	8,15	9,36	11,03	12,97	p	<b>0,950</b>	<b>0,788</b>	<b>0,0004</b>	<b>0,925</b>	<b>0,018</b>	<b>0,405</b>
	S.E.	5,87	3,02	2,77	2,82	2,09	2,77	0,21	0,18	0,23	0,26	0,36	0,62							
N	5	9	18	24	23	26	1018	1507	1264	1297	946	443		4,01	8,08	17,16	23,32	22,98	26,93	
SF36_Mental_ Summary	Mean	31,45	41,18	38,25	45,03	50,61	43,81	50,36	50,06	50,53	50,98	52,83	52,06	t	1,89	2,79	3,45	1,94	1,17	3,16
	SD	22,32	9,52	15,06	14,98	9,03	13,05	8,30	8,52	8,78	9,15	8,60	10,50	p	<b>0,131</b>	<b>0,023</b>	<b>0,003</b>	<b>0,065</b>	<b>0,256</b>	<b>0,004</b>
	S.E.	9,98	3,17	3,55	3,06	1,88	2,56	0,26	0,22	0,25	0,25	0,28	0,5							

Tabelle 21: Vergleich SF-36 Altersklassen mit Normbevölkerung

Signifikante Unterschiede beim **Physical Summary – körperliche Gesundheit** bestehen in den Altersklassen 41-50 (Blank mean=61,31 vs Norm mean=49,19;  $p < 0,001$ ) und 61-70 (Blank mean=49,31 vs Norm mean=43,94;  $p = 0,018$ ). Unserer Studienpopulation geht es im Vergleich mit der Normbevölkerung **signifikant besser** in den Altersklassen 41-50 und 61-70 Lebensjahren. In den anderen Altersklassen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Signifikante Unterschiede beim **Mental Summary – psychische Gesundheit** bestehen in den Altersklassen 31-40, 41-50 und 70+. Hier fällt auf, dass der Mittelwert in der **Normpopulation immer höher** ist. In den drei Altersklassen 31-40, 41-50 und 70+ Lebensjahren geht es unserer Studienpopulation **signifikant schlechter**.

Nach der Bonferroni-Methode sind hier 12 Tests zu beachten. Entsprechend gelten p-Werte von  $<0,0041$  ( $0,05/12$ ) als signifikant.

### SF-36 Subskala Age bis einschließlich 60 Lebensjahren versus ältere Patienten

Wir haben auch in vereinfachter Form die zusammengefassten Altersklassen bis einschließlich 60 Jahre und ab 61 Jahre mit der Normpopulation verglichen. Dabei zeigte sich folgendes Ergebnis:

Die körperliche Gesundheit ist in beiden Altersklassen nicht signifikant unterschiedlich zu der Norm. Die psychische Gesundheit ist hingegen in beiden Altersklassen signifikant schlechter nach der OP als in der Normbevölkerung.

		Blank		DE Norm 1998			Blank vs. DE-Norm	
		<= 60	61+	<= 60	61+		<= 60	61+
	N	56	49	5447	1389	df	55,43	50,99
<b>SF36_Physical_Summary</b>	Mean	48,96	46,58	49,80	43,24	t	0,5	1,84
	SD	12,53	12,51	7,75	11,68	p	<b>0,619</b>	<b>0,072</b>
	S.E.	1,67	1,79	0,11	0,31			
	N	56	49	5447	1389	df	55,36	50,12
<b>SF36_Mental_Summary</b>	Mean	41,02	47	50,37	52,58	t	4,59	3,29
	SD	15,21	11,74	8,63	9,25	p	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>
	S.E.	2,03	1,68	0,12	0,25			

Tabelle 22: Vergleich SF-36 vereinfachte Altersklassen mit Normbevölkerung

Nach Bonferroni gilt hier folgendes: 4 Tests,  $0,05/4=0,0125$ , p-Werte  $<0,0125$  sind signifikant.

### Vergleich nach Klinik des Erkrankten

Hier verglichen wir unsere Studienpopulation mit der Normalpopulation aufgeschlüsselt nach der Klinik bei Erstdiagnose. Aufgrund der Fallzahlen führten wir den Vergleich nur mit den Gruppen „keine Klinik“, Akromegalie, und M. Cushing durch und kamen zu folgendem Ergebnis:

	Keine Klinik	Akromegalie	M. Cushing
<b>Physical Summary</b>	nicht signifikant	nicht signifikant	nicht signifikant
<b>Mental Summary</b>	nicht signifikant	<b>signifikant schlechter</b>	nicht signifikant

Tabelle 23: Vergleich Klinik mit Normbevölkerung

Das Signifikanzniveau liegt bei den folgenden Testungen bei  $p<0,025$  ( $0,05/2$ ). Den an Akromegalie erkrankten Patienten ging es bei unserer Befragung signifikant schlechter bei der Psychischen Gesundheit im Vergleich zur Normalbevölkerung ( $p=0,002$ ). Ansonsten zeigte sich keine Signifikanz. Hier folgen die Berechnungen im Detail:

<u>Keine Klinik</u>		<b>Blank</b>	<b>DE Norm 1998</b>		<b>Blank vs. DE-Norm</b>
					Welch-James-Test
<b>SF36_Physical_Summary</b>	N	15	6676	df	14,02
	Mean	48,27	48,22	t	0,013
	SD	14,09	8,77	<b>p</b>	<b>0,989</b>
	S.E.	3,64	0,11		
<b>SF36_Mental_Summary</b>	N	15	6676	df	14,03
	Mean	47,23	51,41	t	1,343
	SD	12,04	8,55	<b>p</b>	<b>0,2</b>
	S.E.	3,11	0,11		

Tabelle 24: Rechnung Vergleich "Keine Klinik" mit Normbevölkerung

<u>Akromegalie</u>		<b>Blank</b>	<b>DE Norm 1998</b>		<b>Blank vs. DE-Norm</b>
					Welch-James-Test
<b>SF36_Physical_Summary</b>	N	22	6676	df	21,04
	Mean	43,41	48,22	t	1,52
	SD	14,80	8,77	<b>p</b>	<b>0,142</b>
	S.E.	3,16	0,11		
<b>SF36_Mental_Summary</b>	N	22	6676	df	21,05
	Mean	41	51,41	t	3,49
	SD	13,98	8,55	<b>p</b>	<b>0,002</b>
	S.E.	2,98	0,10		

Tabelle 25: Rechnung Vergleich "Akromegalie" mit Normbevölkerung

<u>M. Cushing</u>		<b>Blank</b>	<b>DE Norm 1998</b>		<b>Blank vs. DE-Norm</b>
					Welch-James-Test
<b>SF36_Physical_Summary</b>	N	6	6676	df	5
	Mean	40,04	48,22	t	2,37
	SD	8,44	8,77	<b>p</b>	<b>0,063</b>
	S.E.	3,45	0,11		
<b>SF36_Mental_Summary</b>	N	6	6676	df	5
	Mean	38,43	51,41	t	1,55
	SD	20,48	8,55	<b>p</b>	<b>0,18</b>
	S.E.	8,36	0,10		

Tabelle 26: Rechnung Vergleich "M. Cushing" mit Normbevölkerung

### Vergleich nach Histologie des diagnostizierten Adenoms

Hier vergleichen wir unsere Studienpopulation mit der Normalpopulation aufgeschlüsselt nach der

- Histologie des Adenoms
- nach der Frage, ob eine generelle Hormonaktivität vorliegt und wenn
- keine Hormonachse betroffen ist.

Für alle folgenden Berechnungen gilt ein Bonferroni-korrigierter P-Wert von  $<0,025$ , da jeweils 2 Testungen vorliegen ( $0,05/2$ ).

	Prolaktin	GH	ACTH	Generell hormonaktiv	keine Hormonachse betroffen
Physical S.	nicht signifikant	nicht signifikant	nicht signifikant	nicht signifikant	nicht signifikant
Mental S.	<b>signifikant</b>	<b>signifikant</b>	nicht signifikant	<b>signifikant</b>	<b>signifikant</b>

Tabelle 27: Vergleich nach Histologie mit Normbevölkerung

In allen Klassen waren die Werte für Mental Summary signifikant schlechter als bei der Normalbevölkerung. Nur bei in der Histologie ACTH positiven Adenomen verfehlte Mental Summary das Signifikanzniveau knapp mit  $p=0,037$ . Hier folgen die Berechnungen im Detail:

<u>Prolaktin</u>		Blank	DE Norm 1998		Blank vs. DE-Norm
					Welch-James-Test
<b>SF36_Physical_Summary</b>	N	12	6676	df	11,01
	Mean	48,24	48,22	t	0,005
	SD	12,91	8,77	<b>p</b>	<b>0,995</b>
	S.E.	3,73	0,11		
<b>SF36_Mental_Summary</b>	N	12	6676	df	11,01
	Mean	42,58	51,41	t	2,54
	SD	12,03	8,55	<b>p</b>	<b>0,02</b>
	S.E.	3,47	0,10		

Tabelle 28: Vergleich Histologie "Prolaktin" mit Normbevölkerung

<u>GH</u>		<b>Blank</b>	<b>DE Norm 1998</b>		<b>Blank vs. DE-Norm</b>
					Welch-James-Test
<b>SF36_Physical_Summary</b>	N	24	6676	df	23,05
	Mean	44,75	48,22	t	1,14
	SD	14,82	8,77	<b>p</b>	<b>0,26</b>
	S.E.	3,03	0,11		
<b>SF36_Mental_Summary</b>	N	24	6676	df	23,09
	Mean	44,61	51,41	t	2,92
	SD	11,39	8,55	<b>p</b>	<b>0,007</b>
	S.E.	2,32	0,10		

Tabelle 29: Vergleich Histologie "GH" mit Normbevölkerung

<u>ACTH</u>		<b>Blank</b>	<b>DE Norm 1998</b>		<b>Blank vs. DE-Norm</b>
					Welch-James-Test
<b>SF36_Physical_Summary</b>	N	10	6676	df	9,05
	Mean	44,07	48,22	t	2,07
	SD	6,31	8,77	<b>p</b>	<b>0,067</b>
	S.E.	2	0,11		
<b>SF36_Mental_Summary</b>	N	10	6676	df	9
	Mean	36,63	51,41	t	2,44
	SD	19,12	8,55	<b>p</b>	<b>0,037</b>
	S.E.	6,05	0,10		

Tabelle 30: Vergleich Histologie "ACTH" mit Normbevölkerung

<u>Hormonaktiv</u>		<b>Blank</b>	<b>DE Norm 1998</b>		<b>Blank vs. DE-Norm</b>
					Welch-James-Test
<b>SF36_Physical_Summary</b>	N	67	6676	df	66,6
	Mean	46,51	48,22	t	1,07
	SD	13,04	8,77	<b>p</b>	<b>0,28</b>
	S.E.	1,59	0,11		
<b>SF36_Mental_Summary</b>	N	67	6676	df	66,51
	Mean	43,15	51,41	t	4,9
	SD	13,76	8,55	<b>p</b>	<b>0,00001</b>
	S.E.	1,68	0,10		

Tabelle 31: Vergleich Histologie "hormonaktiv" mit Normbevölkerung

<u>Hormoninaktiv</u>		<b>Blank</b>	<b>DE Norm 1998</b>		<b>Blank vs. DE-Norm</b>
					Welch-James-Test
<b>SF36_Physical_Summary</b>	N	37	6676	df	36,24
	Mean	50,58	48,22	t	1,27
	SD	11,25	8,77	<b>p</b>	<b>0,21</b>
	S.E.	1,85	0,11		
<b>SF36_Mental_Summary</b>	N	37	6676	df	36,13
	Mean	44,95	51,41	t	2,68
	SD	14,62	8,55	<b>p</b>	<b>0,01</b>
	S.E.	2,4	0,10		

Tabelle 32: Vergleich Histologie "hormoninaktiv" mit Normbevölkerung

### 3.4.2.2 Vergleiche innerhalb der Studienpopulation

#### Vergleich Männer versus Frauen

Im nächsten Schritt verglichen wir direkt die beiden Geschlechter innerhalb der Studienpopulation miteinander. Entsprechend der vorgenannten Ergebnisse ging es den Männern bei der körperlichen Gesundheit signifikant besser als den Frauen ( $p < 0,001$ ), bei der psychischen Gesundheit gab es dafür entsprechend keine signifikante Differenz.

Die Ergebnisse im Einzelnen: Zunächst werden in folgender Tabelle die Mittelwerte der einzelnen Variablen des SF-36, getrennt nach Geschlecht, aufgeführt. Im nächsten Schritt erfolgt dann der Vergleich der Mittelwerte.

	Geschlecht	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
<b>Physical_Functioning</b>	männlich	52	85,0000	21,85065	3,03014
	weiblich	57	68,0702	28,98205	3,83877
<b>Role_Physical</b>	männlich	52	74,0385	38,65431	5,36039
	weiblich	55	71,8182	40,26950	5,42994
<b>Bodily_Pain</b>	männlich	52	79,7115	26,54802	3,68155
	weiblich	57	69,1754	30,33982	4,01861
<b>General_Health</b>	männlich	52	63,2115	24,65554	3,41911
	weiblich	56	50,0179	24,18752	3,23219
<b>Vitality</b>	männlich	52	54,7115	23,12399	3,20672
	weiblich	56	48,4821	18,46175	2,46705
<b>Social_Functioning</b>	männlich	52	79,3269	26,98999	3,74284
	weiblich	57	76,5351	25,34034	3,35641
<b>Role_Emotional</b>	männlich	52	72,4359	40,54162	5,62211
	weiblich	57	75,4386	41,07983	5,44116
<b>Mental_Health</b>	männlich	52	66,6154	24,92196	3,45605
	weiblich	57	60,4912	19,80000	2,62257
<b>SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1998)</b>	männlich	52	51,8280	11,01757	1,52786
	weiblich	53	43,9484	12,76724	1,75372
<b>SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1998)</b>	männlich	52	44,0581	15,87072	2,20087
	weiblich	53	43,5704	11,94445	1,64070

Tabelle 33: SF-36 Vergleich Geschlecht innerhalb der Studienpopulation

Hier erfolgt die Interpretation und Ergebnismeldung wie bei den Vergleichen mit der Normstichprobe, d.h. in der Art  $t(df) = t\text{-Wert}$ ,  $p = p\text{-Wert}$ . Die Testung erfolgte immer zweiseitig, d.h. dass zuvor keine gerichtete Hypothese darüber bestand, ob der eine Wert größer oder kleiner sein sollte als der andere.  $p\text{-Werte} < 0,0025$  stehen für einen signifikanten Unterschied, da nach Bonferroni 20 Testungen vorliegen ( $0,05/20$ ).

Ob hier der  $p\text{-Wert}$  aus der ersten oder zweiten Zeile zu interpretieren ist, hängt davon ab, ob die Varianzen homogen waren oder nicht (homogen:  $p\text{-Wert}$  des Levene-Tests in den ersten beiden Spalten  $> 0,05$  - nicht homogen:  $p\text{-Wert}$  des Levene-Tests  $< 0,05$ ).

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Physical_Functioning	Equal variances assumed	10,508	,002	3,418	107	,001	16,92982	4,95329	7,11050	26,74915
	Equal variances not assumed			3,462	103,433	,001	16,92982	4,89059	7,23097	26,62888
Role_Physical	Equal variances assumed	,119	,730	,291	105	,772	2,22028	7,63891	-12,92627	17,36683
	Equal variances not assumed			,291	104,974	,772	2,22028	7,63007	-12,90879	17,34935
Bodily_Pain	Equal variances assumed	1,099	,297	1,921	107	,057	10,53610	5,48364	-,33457	21,40677
	Equal variances not assumed			1,933	106,823	,056	10,53610	5,45005	-,26818	21,34038
General_Health	Equal variances assumed	,168	,682	2,806	106	,006	13,19368	4,70167	3,87217	22,51519
	Equal variances not assumed			2,804	105,072	,006	13,19368	4,70504	3,86454	22,52283
Vitality	Equal variances assumed	3,106	,081	1,552	106	,124	6,22940	4,01255	-1,72588	14,18467
	Equal variances not assumed			1,540	97,550	,127	6,22940	4,04591	-1,80005	14,25884
Social_Functioning	Equal variances assumed	,600	,440	,557	107	,579	2,79184	5,01272	-7,14529	12,72896
	Equal variances not assumed			,555	104,476	,580	2,79184	5,02736	-7,17707	12,76074
Role_Emotional	Equal variances assumed	,167	,683	-,384	107	,702	-3,00270	7,82874	-18,52226	12,51686
	Equal variances not assumed			-,384	106,328	,702	-3,00270	7,82396	-18,51391	12,50851
Mental_Health	Equal variances assumed	2,243	,137	1,426	107	,157	6,12416	4,29327	-2,38675	14,63507
	Equal variances not assumed			1,412	97,272	,161	6,12416	4,33846	-2,48618	14,73449
SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert, Deutsche Norm 1998)	Equal variances assumed	1,321	,253	3,383	103	,001	7,87959	2,32919	3,26019	12,49899
	Equal variances not assumed			3,388	101,358	,001	7,87959	2,32591	3,26580	12,49338
SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert, Deutsche Norm 1998)	Equal variances assumed	4,606	,034	,178	103	,859	4,8771	2,73783	-4,94213	5,91755
	Equal variances not assumed			,178	94,739	,859	4,8771	2,74513	-4,96225	5,93767

**Tabelle 34: Signifikanzen des SF-36 Vergleichs Geschlecht innerhalb der Studienpopulation**

Signifikante Unterschiede wurden in folgenden SF-36 Variablen der Studienpopulation gefunden:

- Physical Functioning  $t(103,43) = 3,462$ ,  $p = 0,001$ : Männern geht es signifikant besser als Frauen
- Physical Summary,  $t(103) = 3,383$ ,  $p = 0,001$ : Männern geht es signifikant besser als Frauen

### **Vergleich der SF-36 Altersklassen innerhalb der Studienpopulation**

Bei diesem Vergleich gab es keine signifikanten Unterschiede. Die niedrigsten p-Werte fanden sich für die Variable Mental Summary,  $F(5,99) = 2,76$ ,  $p = 0,022$ . Ein Tukey-posthoc Test zeigte, dass sich dabei die Gruppe der 41-50jährigen ( $M = 38,25$ ,  $SD = 15,06$ ) von der der 61-70jährigen ( $M = 50,61$ ,  $SD = 9,03$ ) mit  $p = 0,047$  unterschied.

### **Vergleich der beiden Altersklassen bis einschließlich 60 und älter als 60 Jahre innerhalb der Studienpopulation**

Bei der Variablen Physical Summary gibt es im Vergleich  $\leq 60$  versus 61+ keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,333$ ). Im Bereich Mental Health geht es hingegen den älteren Patienten signifikant besser als den jüngeren Patienten ( $p=0,025$ ). Nach Bonferroni liegt das Signifikanzniveau hier bei  $p < 0,025$ , da 2 Tests vorliegen ( $0,05/2$ ).

### **3.4.3 Ergebnis VAS**

Auf einer visuellen Analogskala zwischen null (schlechteste Bewertung der LQ) und zehn (beste Bewertung der LQ) bewerteten die Patienten ihre Lebensqualität vor und nach dem Eingriff. Vor der OP bewerteten die Patienten diese im Mittel mit 3,949, nach der OP im Mittel mit 6,661. Dieser Unterschied ist hochsignifikant mit  $p < 0,001$ .

Auf Basis der VAS ermittelten wir negative Prädiktoren für die postoperative Lebensqualität. Hierzu gehörten u.a. ein weibliches Geschlecht, die Kompression von Nachbarstrukturen, eine hohe Anzahl von Hormonachsendefiziten und ein schlechtes Resektionsergebnis (siehe Regressionsanalyse).

### **3.4.4 Regressionsanalyse**

Ziel der durchgeführten Regressionsanalyse war es, Prädiktoren für die Lebensqualität nach der Operation an der Hypophyse zu identifizieren. Identifikation eines oder mehrerer Prädiktoren (unabhängige Variablen) zur Vorhersage eines Kriteriums (abhängige Variablen).

Folgende unabhängige Variablen gingen in die Berechnung mit ein (so wie in der SPSS Datenbank abgelegt):

- Geschlecht
- AlterAktuell (Alter bei Befragung)
- AlterBeiOP
- Achsenanzahl\_Histologie
- Achsendefizit\_präop
- Achsendefizit\_postop
- Achsendefizit\_erstefFoUp
- Achsendefizit\_leFoUp
- Visus\_objektiv
- Visus\_subjektiv
- Micro\_Macro
- Lage\_suprasellär
- Lage\_ChiasmaOpticum
- Infiltration\_SinusCavernosus
- ACLummauert
- Transnasal\_Transcranial
- Resektion
- Liquorfluss
- DiabetesInsipidus\_sofort
- DiabetesInsipidus\_sekundär
- Rhinoliquorrhoe
- Visus\_postop
- Methode\_endoskopisch

Die oben aufgelisteten unabhängigen Variablen testeten wir gegen folgende abhängigen Variablen aus der Befragung zur Lebensqualität:

#### **SF36 Physical Health:**

Die SF36-Physical Health-Werte wurden von den hier verwendeten Prädiktoren nicht signifikant vorhergesagt,  $F(23,81) = 1.17$ ,  $p = 0.30$ ,  $R^2 = 24.9\%$ .

#### **SF36 Mental Health:**

Die o.g. Prädiktoren trugen bei einer Varianzaufklärung von 19.5% zu keiner signifikanten Vorhersage der SF-36 Mental Health-Werte auf,  $F(23,81) = 0.851$ ,  $p = 0.66$ .

#### **SF36 aktuell:**

Die o.g. Variablen trugen in einer multiplen Regression zu keiner signifikanten Vorhersage der aktuellen SF-36 Werte bei,  $F(23,85) = 0.94$ ,  $p = 0.54$ ,  $R^2 = 20.3\%$ .

#### **SF36 Veränderung:**

Und auch die Veränderung der SF-36 Werte konnte regressionsanalytisch nicht durch die o.g. Variablen vorhergesagt werden,  $F(23,85) = 0.65$ ,  $p = 0.87$ ,  $R^2 = 15\%$ .

#### **VAS Prä-OP:**

Die oben aufgelisteten unabhängigen Variablen klärten in einer multiplen Regression 34.3% der Varianz der präoperativen VAS-Werte auf,  $F(23,83) = 1.88$ ,  $p = 0.02$ . Als signifikante Prädiktoren erwiesen sich dabei auf einem  $\alpha$ -Niveau von 0.05 das **präoperative Achsendefizit** ( $p < 0.001$ ), das **Achsendefizit beim ersten Follow-up** ( $p = 0.04$ ), die **supraselläre Lage** ( $p = 0.022$ ) und **Lage am Chiasma opticum** ( $p = 0.01$ ), die **Ummauerung der ACI** ( $p = 0.02$ ) und der postoperative Zustand der **Rhinoliquorrhoe** ( $p = 0.03$ ). Auf einem  $\alpha$ -Niveau von 0.10 spielte daneben das **Geschlecht** (weibliches Geschlecht führt zu um -1,33 schlechteren Werten) eine signifikante Rolle ( $p = 0.07$ ).

#### **VAS Post OP:**

Im Gegensatz zu der signifikanten Vorhersage der präoperativen VAS-Werte konnten die postoperativen VAS-Werte durch die o.g. Variablen nicht signifikant vorhergesagt werden,  $F(23,83) = 0.82$ ,  $p = 0.70$ ,  $R^2 = 18.5\%$ .

#### **VAS Diff:**

Die Vorhersage der Veränderung der VAS-Werte von prä- zu postoperativ verfehlte regressionsanalytisch das Signifikanzniveau knapp,  $F(23,83) = 1.46$ ,  $p = 0.11$ ,  $R^2 = 28.8\%$ . Bei separater Betrachtung der einzelnen Prädiktoren erwiesen sich das **präoperative Achsendefizit** ( $p = 0.002$ ) und der postoperative Zustand der **Rhinoliquorrhoe** ( $p = 0.095$ ) auf einem  $\alpha$ -Niveau von 0.05 bzw. 0.10 als signifikant.

### 3.4.5 Multivariatanalyse

Eine multivariate Analyse bezeichnet eine mehrdimensionale statistische Analyse. Die mehrdimensionale Messgröße ist dabei die unabhängige Variable. Es geht darum festzustellen, ob sich die Durchschnittswerte einzelner Variablen im Vergleich der verschiedenen Fallgruppen signifikant unterscheiden.

Konkret rechneten wir für die abhängigen Variablen SF-36 körperliche Gesundheit, SF-36 psychisch Gesundheit, Gesundheit aktuell, SF-36 Veränderung, VAS prä-OP und VAS post-OP eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) *between subjects* mit der Klinik der Patienten als unabhängiger Variable. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Stichprobengrößen aller Variablen in den jeweiligen Gruppen sind Tabelle 36 zu entnehmen. Die MANOVA zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der kombinierten abhängigen Variablen,  $F(48,558) = 0,90$ ,  $p = 0,66$ , Pillai-Spur = 0,43, bei Effektstärke  $\eta^2 = 0,07$ . Auf eine Berechnung von separaten univariaten Varianzanalysen (ANOVAs) für jede abhängige Variable einzeln wurde daher verzichtet. Aufgrund der relativ geringen Anzahl von Stichproben und der ungleichen Verteilung der Gruppen errechneten wir die Pillai-Spur anstatt Wilks-Lambda.

		Wertelabel	N
Klinik_gruppiert	0	unauffällig	14
	1	Akromegalie	22
	2	Cushing	6
	5	Zus_Hypog_Add_Hypothy	7
	10	Hyperprolaktinämie	5
	11	Sehstörungen	42
	13	unspez. Symptome	6

Tabelle 35: Gruppierung für MANOVA

	Klinik_gruppiert	Mittelwert	Standardabweichung	N
<b>SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1998)</b>	unauffällig	48,0147	14,58028	14
	Akromegalie	43,4107	14,80339	22
	Cushing	40,0428	8,44035	6
	Zus_Hypog_Add_Hypothy	53,8170	15,62584	7
	Hyperprolaktinämie	51,1809	3,18395	5
	Sehstörungen	48,1691	11,23735	42
	unspez. Symptome	57,7301	5,17086	6
	Gesamt	47,7412	12,67707	102
<b>SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1998)</b>	unauffällig	47,5537	12,42871	14
	Akromegalie	41,0036	13,98160	22
	Cushing	38,4337	20,47956	6
	Zus_Hypog_Add_Hypothy	51,1353	15,43808	7
	Hyperprolaktinämie	34,2424	18,23615	5
	Sehstörungen	45,1371	13,18041	42
	unspez. Symptome	40,8169	11,57863	6
	Gesamt	43,8064	14,16576	102
<b>Gesundheit aktuell</b>	unauffällig	3,0714	,96590	14
	Akromegalie	3,2273	,94273	22
	Cushing	2,9333	1,21765	6
	Zus_Hypog_Add_Hypothy	3,5714	1,29835	7
	Hyperprolaktinämie	2,8400	,76681	5
	Sehstörungen	3,4143	,82568	42
	unspez. Symptome	3,8333	,69761	6
	Gesamt	3,3059	,92563	102
<b>SF36Veränderung</b>	unauffällig	2,7857	1,18831	14
	Akromegalie	2,8636	,99021	22
	Cushing	3,0000	1,67332	6
	Zus_Hypog_Add_Hypothy	2,4286	,97590	7
	Hyperprolaktinämie	2,4000	,89443	5
	Sehstörungen	2,8333	,79378	42
	unspez. Symptome	2,6667	,81650	6
	Gesamt	2,7843	,96089	102
<b>QLS_Total</b>	unauffällig	31,1429	45,00061	14
	Akromegalie	5,9545	41,03712	22
	Cushing	7,5000	37,94074	6
	Zus_Hypog_Add_Hypothy	56,5714	62,99169	7
	Hyperprolaktinämie	-3,8000	41,41497	5
	Sehstörungen	26,3810	49,50336	42
	unspez. Symptome	33,0000	45,54119	6
	Gesamt	22,5000	47,89608	102
<b>QLS_Z</b>	unauffällig	-,4679	1,47747	14

VAS_Prä	Akromegalie	-1,3073	1,39449	22
	Cushing	-1,3300	1,42211	6
	Zus_Hypog_Add_Hypothy	,1500	2,25362	7
	Hyperprolaktinämie	-1,7700	1,43625	5
	Sehstörungen	-,6914	1,55069	42
	unspez. Symptome	-,7833	1,53953	6
	Gesamt	-,8317	1,56951	102
	unauffällig	3,571	3,7209	14
	Akromegalie	4,059	3,2471	22
	Cushing	4,117	3,9802	6
Zus_Hypog_Add_Hypothy	4,143	3,4727	7	
Hyperprolaktinämie	4,600	3,2094	5	
Sehstörungen	3,760	3,2357	42	
unspez. Symptome	4,883	5,0082	6	
Gesamt	3,953	3,3896	102	
VAS_Post	unauffällig	7,071	2,7399	14
	Akromegalie	5,818	3,4148	22
	Cushing	5,717	3,4516	6
	Zus_Hypog_Add_Hypothy	7,771	3,3170	7
	Hyperprolaktinämie	5,700	3,9623	5
	Sehstörungen	6,971	2,7605	42
	unspez. Symptome	7,517	1,5132	6
	Gesamt	6,687	2,9846	102

Tabelle 36: Abhängige Variablen MANOVA

Die eigentliche Berechnung der MANOVA gemäß Pillai-Spur ist in folgender Tabelle ersichtlich:

Multivariate Tests = MANOVA							
Effekt		Wert	F	Hypothese df	Fehler df	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Klinik_gruppiert	Pillai-Spur	,431	,901	48,000	558,000	,664	,072
	Wilks-Lambda	,630	,898	48,000	437,059	,668	,074
	Hotelling-Spur	,498	,895	48,000	518,000	,674	,077
	Größte charakteristische Wurzel nach Roy	,215	2,503 <sup>b</sup>	8,000	93,000	,017	,177

a. Exakte Statistik

b. Die Statistik ist eine Obergrenze auf F, die eine Untergrenze auf dem Signifikanzniveau ergibt.

c. Design: Konstanter Term + Klinik\_gruppiert

Tabelle 37: Ergebnis MANOVA

Die nachfolgende Tabelle zeigt, nur aus informativen Gründen, die einzelnen ANOVAs. Hierbei zeigt sich, dass der SF-36 Summenwert für die körperliche Gesundheit (Physical Summary) am knappsten an einer Signifikanz lag mit  $p=0,099$ .

<b>Tests der Zwischensubjekteffekte = einzelne ANOVAs zu jeder abhängigen Variablen separat</b>							
<b>Quelle</b>	<b>Abhängige Variable</b>	<b>Quadratsumme vom Typ III</b>	<b>df</b>	<b>Mittel der Quadrate</b>	<b>F</b>	<b>Sig.</b>	<b>Partielles Eta-Quadrat</b>
<b>Klinik_ gruppiert</b>	SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1998)	1693,137	6	282,190	1,844	,099	,104
	SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1998)	1503,945	6	250,658	1,269	,279	,074
	Gesundheit aktuell	5,480	6	,913	1,070	,386	,063
	SF36Veränderung	2,226	6	,371	,387	,886	,024
	QLS_Total	21296,912	6	3549,485	1,603	,155	,092
	QLS_Z	20,307	6	3,385	1,407	,220	,082
	VAS_Prä	11,557	6	1,926	,159	,987	,010
	VAS_Post	44,955	6	7,493	,833	,548	,050

**Tabelle 38: Berechnung einzelne ANOVAs**

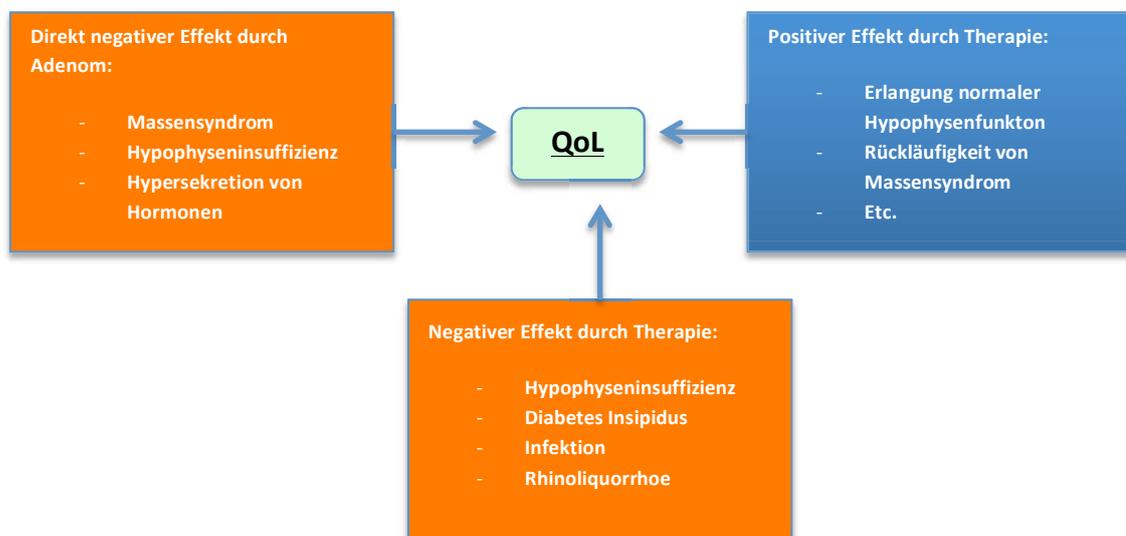
## 4. Diskussion und Schlussfolgerungen

### 4.1 Einleitung

Zu Beginn der Diskussion möchten wir nochmals die Fragestellung der vorliegenden Arbeit in Erinnerung rufen:

Neben der rein deskriptiven Statistik untersuchten wir den Behandlungserfolg nach neurochirurgischer Intervention anhand der erfragten Lebensqualität.

Um den Erfolg einer Therapie umfassend beurteilen zu können, wird die Lebensqualität nach einer Behandlung (auch Health-Related Quality of Life – HRQoL - genannt) immer wichtiger in der Forschung - neben klassischen Daten wie zum Beispiel Überlebens- und Remissionsraten (Dirven, Reijneveld et al. 2014). Dazu gibt es mehrere Methoden und Fragebögen. Unabhängig von der Art des Tumors gibt es zwei Faktoren, die die Lebensqualität beeinflussen: Einmal der negative Effekt, den der Tumor direkt hat, und der Effekt der Anti-Tumor-Therapie, der sowohl positiv als auch negativ sein kann. Im folgenden Schaubild wird dies veranschaulicht:



**Abbildung 12: Effekte auf die Lebensqualität**

Allgemein betrachtet ist die Messung der Lebensqualität eine wichtige Größe, um den Nutzen von (neuen) Therapien besser und valide beurteilen zu können.

Beispiel: Mit der fiktiven neuen Therapie B verlängert sich die Lebenszeit eines Erkrankten im Vergleich zu einer Therapie A. Aber der „Preis“ dafür ist eine gesunkene Lebensqualität im Vergleich zu einer Therapie A.

Bei malignen Erkrankungen gibt es Patienten, denen ein längeres Überleben wichtiger ist, anderen wiederum ist vor allem wichtig, die verbleibende Zeit mit guter Lebensqualität zu erleben. So ist die zukünftig in Studien zu messende Lebensqualität ein wichtiges Entscheidungskriterium für Patienten.

Da es sich beim Hypophysenadenom primär um eine gutartige Erkrankung handelt, vor allem im Vergleich zu anderen Hirntumoren, sollte hier besonders die Lebensqualität im Vordergrund einer Therapie stehen.

Die im ersten Schritt ermittelte deskriptive Statistik dient dabei sowohl der Darstellung des Patientenkollektives als auch als Datenbasis für die Suche und Bewertung von Vorhersagewerten für das *Outcome* der Patienten und der Einordnung der SF-36 Ergebnisse.

Die Alters- und Geschlechterverteilung unserer Untersuchung entspricht vergleichbaren Studien (Nielsen, Lindholm et al. 2007).

## **4.2 Lebensqualität**

### **4.2.1 Vergleiche mit der Normpopulation**

In einer Studie von Johnson wurden Patienten **vor** der Operation an der Hypophyse mittels des SF-36 befragt (Johnson, Woodburn et al. 2003). Diese Patienten bewerteten ihre Lebensqualität in beiden Dimensionen, körperliche und mentale Gesundheit, signifikant schlechter als die Vergleichspopulation. Patienten mit Akromegalie bewerteten hauptsächlich die körperliche Gesundheit als besonders schlecht, Patienten mit M. Cushing und nicht-funktionellen Adenomen beide Dimensionen und Patienten mit Prolaktinom ihre mentale Gesundheit.

#### Vergleich nach Geschlecht:

In unserer Studie geht es allen Patienten – egal ob Männer oder Frauen - zum Zeitpunkt der Befragung signifikant schlechter als der Normpopulation im Bereich psychische Gesundheit (Mental Summary). Schon in einer Veröffentlichung im Jahre 1998 wurde nachgewiesen, dass für Patienten, die an der Hypophyse operiert wurden, ein großes Risiko für die Beeinträchtigung der mentalen bzw. psychischen Gesundheit besteht (Peace, Orme et al. 1998). Auch bei der Untersuchung von Dekkers (NFA) aus dem Jahre 2006 spiegeln die Ergebnisse eine reduzierte Lebensqualität Bereich Mental Summary als auch im Bereich Physical Summary im Vergleich zur Norm wieder (Dekkers, van der Klaauw et al. 2006).

Frauen geht es tendenziell nicht schlechter als der Normpopulation ( $p=0,049$ ); Männern scheint es sogar tendenziell besser zu gehen im Vergleich ( $p=0,1$ ). Nach Bonferroni ist aber das Signifikanzniveau in beiden Fällen verfehlt.

Wichtig ist anzumerken, dass es in der Normpopulation den Frauen in beiden Bereichen, sowohl Mental als auch im Physical Summary, grundsätzlich schlechter als den Männern geht. Die Gesamtheit der Frauen in der Bevölkerung bewertet also ihre Lebensqualität schlechter als die Männer (siehe 3.4.2.1).

In einer Studie von Nielsen, in der allerdings nur Patienten mit nichtfunktionellen Adenomen untersucht wurden, unterscheidet sich der Score für Physical Summary der Patienten signifikant von der Normpopulation, er ist im Patientenkollektiv sogar besser ( $n=109$ ,  $p=0,03$ ); der Score für Mental Summary ist nicht signifikant unterschiedlich (Nielsen, Lindholm et al. 2007). Im Gegensatz dazu schneiden in unserer Untersuchung sowohl Männer als auch Frauen

nicht signifikant besser oder schlechter ab als die Normpopulation im Score für Physical Summary.

#### Vergleich nach Alter

SF-36 Mental Summary: In drei Altersklassen des SF-36 (31-40, 41-40 und 71+) geht es den Patienten zum Zeitpunkt der Befragung signifikant schlechter als in der Normpopulation, in keiner Altersklasse signifikant besser.

SF-36 Physical Summary: In zwei Altersklassen (41-50 und 61-70) geht es den Patienten zum Zeitpunkt der Befragung signifikant besser als in der Normpopulation, in keiner signifikant schlechter.

In den Altersklassen des SF-36 gesprochen lässt sich demzufolge keine sinnvoll verwertbare Altersabhängigkeit der Ergebnisse feststellen.

Bei den zusammengefassten Gruppen bis einschließlich 60 Jahren und ab 61 Lebensjahren zum Zeitpunkt der OP gilt folgendes: Die körperliche Gesundheit ist in beiden Altersklassen nicht signifikant unterschiedlich zu der Norm. Die psychische Gesundheit ist hingegen in beiden Altersklassen signifikant schlechter nach der OP als in der Normpopulation. Dies deckt sich entsprechend mit den obigen Ergebnissen nach Geschlechtern getrennt.

#### Klinik der Patienten

In unserer Untersuchung geht es den Patienten mit Akromegalie signifikant schlechter als der Normalbevölkerung in der Variablen Mental Summary ( $p=0,002$ ). Bezogen auf M. Cushing und „keine Klinik“ geht es keiner Gruppe signifikant schlechter als der Normalbevölkerung, wobei allerdings beim M. Cushing das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt wird ( $p=0,063$ ). In der Untersuchung von van der Klaauw geht es Patienten mit Akromegalie und M Cushing signifikant schlechter als den restlichen Patienten (van der Klaauw, Kars et al. 2008), allerdings überwiegend im Bereich der körperlichen Gesundheit. Schon in frühen Untersuchungen wurde auf spezielle seelische Belastungen von Patienten mit Akromegalie und M. Cushing eingegangen. So zum Beispiel im Jahre 1986, wo ebenfalls bei Patienten mit Akromegalie sowohl vor als auch nach der OP eine erhöhte seelische Belastung festgestellt wurde (Sablowski, Pawlik et al. 1986).

Betrachtet man alleine die Histologie, geht es allen Patienten – abgesehen von Patienten mit ACTH-produzierendem Adenom - in der Variablen Mental Summary signifikant schlechter. Dies gilt also sowohl bei hormonaktiven Adenomen (Hormonrezeptor positiv) insgesamt auch einzeln für Prolaktin und GH aufgeschlüsselt. Ist keine Hormonachse betroffen (Hormonrezeptor negativ), gilt das Gleiche. Bei der Variablen Physical Summary wurde das Signifikanzniveau bei allen Adenomtypen verfehlt.

Mit dem SF-36 haben wir in der vorliegenden Arbeit die globale Lebensqualität gemessen, unabhängig von der Grunderkrankung und ohne speziellen Fokus auf psychologische Erkrankungen und seelische Probleme. Allerdings stellen wir fest, dass die Gesamtheit aller teilnehmenden Patienten die psychische Gesundheit (Mental Summary) signifikant schlechter

bewertet hat im Vergleich zur Normalbevölkerung – obwohl die körperliche Gesundheit zumindest bei den Männern nicht schlechter bewertet wird als in der Normalbevölkerung. Entsprechend lohnt es sich, einen weiteren Einblick in speziell diesen Bereich zu unternehmen:

Es gibt einige Arbeiten zu Patienten mit Hypophysenadenomen, die speziell auf die soziale, seelische und psychologische Gesundheit bzw. Lebensqualität abzielen. Hier ergibt sich ein Bild, welches sehr viele Hinweise liefert, dass trotz einer „objektiven Heilung“ der Patienten – wie auch bei unserem Patientenkollektiv - die „soziale Funktion“ nach der Behandlung eingeschränkt ist. Interessant ist u. a. dabei die Arbeit von Heald, wo besonders die Patienten, die mit einem M. Cushing vor der OP diagnostiziert waren, sehr schlecht abschneiden in der Bewertung ihrer eigenen seelischen Verfassung (Heald, Ghosh et al. 2004). Und dies, wie schon beschrieben, bei biochemisch gesunden Patienten. Das heißt, alle entsprechenden Hormontests in der Studie waren unauffällig. Bei Sievers werden Patienten mit Akromegalie und nicht-funktionellen Adenomen untersucht (Sievers, Ising et al. 2009). Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied zur Vergleichspopulation in dem Sinne, dass beide Gruppen ängstlicher sind. Die Gruppe der an Akromegalie erkrankten sind zusätzlich noch weniger neugierig und impulsiv.

Es gibt sogar eine Untersuchung von Tiemensma, welche dieser Tatsache noch näher auf den Grund geht. Das Ergebnis zeigt, dass Patienten nach erfolgter Hypophysenoperation veränderte Bewältigungsstrategien haben im Vergleich zur Normalbevölkerung: Das bedeutet weniger aktive Bewältigung und mehr Vermeidung als Bewältigung und sozialer Rückzug (Tiemensma, Kaptein et al. 2011).

Obwohl es sich, im Vergleich zu anderen Hirntumoren, bei den Adenomen der Hypophyse um einen gutartigen Tumor handelt, sind die beobachteten mentalen bzw. emotionalen Folgen vergleichsweise groß. In vielen Arbeiten dazu werden Symptome wie Müdigkeit, Depression, Angst, Verhaltensänderungen und Wesensveränderungen beschrieben. Weitzner hat diese Folgen eingehender untersucht und sich mit der Therapie dieser Symptome beschäftigt. Er beobachtet beispielsweise einen guten Erfolg bzw. Verbesserung der Lebensqualität in diesem Bereich bei einer Behandlung mit Methylphenidat anstatt Antidepressiva. Bei allen Patienten gilt auch, dass die gemessenen Hormonwerte im Normbereich liegen (Weitzner, Kanfer et al. 2005).

Als Ursache für die neuropsychiatrischen Implikationen eines Hypophysenadenomes nimmt man Störungen der Neurotransmitter und Neuromodulationen an, die sich ausgehend von der Hypothalamus-Hypophysen-Achse auf das limbische System auswirken (Weitzner 1998).

#### **4.2.2 Vergleiche innerhalb der Studienpopulation**

##### Vergleich nach Geschlecht

Frauen geht es in keiner der Variablen signifikant besser als Männern. Physical Functioning, und die Summenvariable Physical Summary ist bei Männern signifikant besser als bei den untersuchten Frauen. Sonst gibt es keine Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern innerhalb der Studienpopulation, also auch nicht im Bereich der mentalen Gesundheit.

Auch Van der Klaauw kam in einer Untersuchung mit mehreren verschiedenen Fragebögen zur Lebensqualität zu dem Ergebnis, dass ein männliches Geschlecht zu einer besseren Lebensqualität nach der OP führt (van der Klaauw, Kars et al. 2008).

#### Vergleich nach Alter

Das Alter bei OP innerhalb der Studienpopulation hat überwiegend keinen signifikanten Einfluss auf das Endergebnis. Auch hier ist also keine klare Alterspräferenz sichtbar innerhalb der SF-36 Altersklassen wie beim Vergleich mit der Normbevölkerung. Daher haben wir hier auch nochmals den Vergleich in den vereinfachten Gruppen bis einschließlich 60 Jahre bei OP und ab 61 Jahre bei OP gerechnet, hier der Vergleich beider Studiengruppen untereinander. Bei der Variablen Physical Summary gibt es im Vergleich  $\leq 60$  versus  $61+$  keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,333$ ). Im Bereich Mental Health geht es hingegen den älteren Patienten signifikant besser als den jüngeren Patienten ( $p=0,025$ ).

#### Ergebnisse der visuellen Analogskala (VAS)

Hier ergibt sich die Möglichkeit eines direkten Vergleiches der Lebensqualität vor und nach dem operativen Eingriff innerhalb der Studienkohorte:

Aufgrund des Aufbaues dieser Studie gibt es keinen Vergleich von SF-36 Werten von vor der OP mit SF-36 Werten von nach der OP. Es existieren keine Daten aus einer Befragung zum Zeitpunkt vor der OP. Wir baten allerdings die Patienten im verschickten Fragebogen, ihre Lebensqualität anhand der VAS einmal zum Zeitpunkt kurz vor der OP und aktuell zum Zeitpunkt der Befragung zu bewerten.

Allerdings bewerten unsere Patienten dies sehr eindeutig. Die VAS-Werte der Lebensqualität für den Zeitpunkt vor der OP lagen im Durchschnitt bei 3,9 von 10 und für den Zeitpunkt der Befragung bei 6,6 von 10. Im Ergebnis bewerteten die befragten Patienten ihre Lebensqualität nach der OP damit signifikant besser ( $p<0,001$ ) als vor der OP (siehe Abbildung 13).

Allerdings handelt es sich hierbei um eine retrospektive Einschätzung (siehe Selbstkritik/Limitationen).

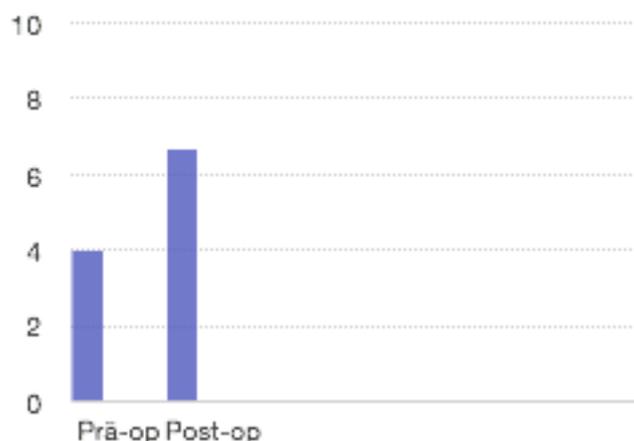


Abbildung 13: Vergleich LQ prä- und post-OP,  $p<0,001$

### Regressionsanalyse (SF-36 + VAS)

Gibt es signifikante Prädiktoren für die Lebensqualität nach der Operation? Mit Hilfe der Regressionsanalyse mit den Daten aus dem SF-36 und der VAS wird dieser Frage nachgegangen. Dabei zeigen sich für die abhängige Variable VAS präOP folgende Prädiktoren:

- Umfang des Achsendefizits (sowohl präoperativ als auch beim ersten Follow up)
- Größe des Adenoms (supraselläre Lage, Affektion Chiasma opticum, Ummauerung der ACI)
- Rhinoliquorrhoe postoperativ
- Geschlecht (Frauen haben schlechtere Ergebnisse)

Die Vorhersage der Veränderung bzw. Verbesserung der Lebensqualität (VAS Diff) nach dem Eingriff verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau ( $p=0,11$ ). Hier sind dies wiederum die unabhängigen Variablen/Prädiktoren

- Umfang des präoperatives Achsendefizits
- Rhinoliquorrhoe postoperativ.

Alle anderen untersuchten abhängigen Variablen ließen sich nicht signifikant durch die untersuchten Prädiktoren erklären. In der Untersuchung von Nielsen erwiesen sich das Alter bei OP als unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres *Physical Functioning* und eine Kraniotomie für eine beeinträchtigte mentale Gesundheit (Nielsen, Lindholm et al. 2007). Nach Barahona et al. (Barahona, Sojo et al. 2005) spielt vor allem die Tumorgöße für das Outcome eine entscheidende Rolle. Dies deckt sich ebenfalls mit unseren Ergebnissen wie Affektion des Chiasma opticums und das Erreichen der ACI. Bei van der Klaauw ist in der Regressionsanalyse das Alter ein negativer Prädiktor für die Lebensqualität und das männliche Geschlecht ein positiver Prädiktor für die Lebensqualität (van der Klaauw, Kars et al. 2008), bei Dekkers sind das Alter ebenfalls ein negativer Prädiktor für die körperliche Gesundheit und ein weibliches Geschlecht für die psychische Gesundheit im Sinne einer Zunahme der Ängste (Dekkers, van der Klaauw et al. 2006). Den Vorteil des männlichen Geschlechts gegenüber des weiblichen sehen wir in der Regressionsanalyse ebenso bestätigt. Bei dem Vergleich der SF-36 Ergebnisse innerhalb der Kohorte ist das männliche Geschlecht ebenso im Vorteil (s.o.).

### MANOVA

Für die abhängigen Variablen SF-36 körperliche Gesundheit, SF-36 psychisch Gesundheit, Gesundheit aktuell, SF-36 Veränderung, VAS prä-OP und VAS post-OP wurde eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) mit der Klinik der Patienten als unabhängiger Variable gerechnet. Die MANOVA zeigte dabei keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Gesamtheit der klinischen Ausprägungen bei Diagnosestellung erlaubt keine Vorhersage über die Lebensqualität nach der OP in unserer Untersuchung. Im Gegensatz dazu wurde in der Untersuchung von Nielsen bei der durchgeführten MANOVA das Alter bei OP als signifikanter Risikofaktor für eine schlechtere körperliche Gesundheit ermittelt (Nielsen, Lindholm et al. 2007).

### **4.2.3 Lebensqualität bei Prolaktinomen**

Wie in der Einleitung beschrieben, werden Prolaktinome, wenn sie keine anderen Symptome durch den Größenwuchs verursachen, primär konservativ mit Dopaminagonisten behandelt. Das heißt, im Regelfall findet keine Operation statt. Zur Lebensqualität eben dieser speziellen Gruppe, welche primär nicht operiert wird, gibt es ebenfalls eine Studie, in der der SF-36 benutzt wurde (Cesar de Oliveira Naliato, Dutra Violante et al. 2008). Hier wurden 50 Frauen vor der Menopause mit diagnostiziertem Prolaktinom und unter Behandlung mit Dopaminagonisten mit einer entsprechenden Kontrollgruppe verglichen. In allen SF-36 Kategorien hatten die Patienten aus der Gruppe mit Prolaktinom eine reduzierte Lebensqualität, selbst wenn die Prolactin-Spiegel im Blut innerhalb der Norm waren. Allerdings korrelierte die QoL invers zum Prolactin-Spiegel. Je ausgeprägter die Hyperprolactinämie war, desto schlechter wurde die QoL bewertet.

Diese Untersuchung legt nahe, dass alleine das „*being at risk*“ die Lebensqualität negativ beeinflusst, selbst bei nur konservativ zu therapierenden Prolaktinomen. Mit „*being at risk*“ ist die Tatsache gemeint, dass selbst eine gutartige Erkrankung die Wahrnehmung der Patienten beeinflusst.

### **4.2.4 Vergleich Lebensqualität andere Tumoren**

#### **4.2.4.1 Lebensqualität nach OP bei Patienten mit Glioblastom (glioblastoma multiforme)**

Es gibt eine Untersuchung von Bosma aus dem Jahre 2009, in der die Lebensqualität von Patienten mit Glioblastom vor der OP und zu definierten Zeitpunkten nach der OP gemessen wurde, unter anderem auch mit dem SF-36 (Bosma, Reijneveld et al. 2009). Als Ergebnis fällt hier auf, dass, im Gegensatz zu unserer Untersuchung bei den Adenomen der Hypophyse, zu jedem Zeitpunkt der Befragung die körperliche Gesundheit schlechter bewertet wird als die mentale Gesundheit. In unserer Untersuchung ist die mentale Gesundheit schlechter bewertet als die körperliche Gesundheit. Vermutlich ist dies durch das massive und schnelle Wachstum von Glioblastomen zu erklären. Dies führt zu körperlichen Einschränkungen durch das Massensyndrom mit Verdrängung von Gehirnstrukturen.

#### **4.2.4.2 Lebensqualität nach OP bei Patienten mit Akustikusneurinom**

Was die Lebensqualität bei Patienten mit Akustikusneurinom angeht, ist das Bild nicht ganz einheitlich und die Ergebnisse der Studien (SF-36) sind unterschiedlich. Sowohl die körperliche als auch die mentale Gesundheit sind eingeschränkt, wobei in einigen Studien die Einschränkung der körperlichen Gesundheit überwiegt.

Entsprechend hat in diesem Krankheitsbild der Hörverlust die größte Bedeutung: Dies wirkt sich entsprechend stark in der Dimension „körperliche Gesundheit“ im Unterpunkt körperliche Rollenfunktion und in der Dimension „mentale Gesundheit“ im Unterpunkt soziale Funktionsfähigkeit aus (Myrseth, Moller et al. 2006, Gauden, Weir et al. 2011, Scheich, Ginzkey et al. 2014). In einer prospektiven Studie aus Indien waren die Patienten in allen Bereichen des SF-36 vor der OP signifikant eingeschränkt im Vergleich zur Normpopulation und nach der OP gab es praktisch keinen signifikanten Unterschied mehr zur Norm (Turel, Thakar et al. 2014).

#### **4.2.4.3 Lebensqualität von Krebspatienten allgemein nach erfolgter Therapie**

In einer Untersuchung von Götze wurde die Lebensqualität von Patienten mit Krebserkrankungen ein Jahr nach erfolgter Therapie untersucht. Hier zeigt sich auch, dass vor allem die mentale Gesundheit signifikant schlechter bewertet wird im Vergleich zur Normbevölkerung (Gotze, Ernst et al. 2014). Diese Aussage deckt sich entsprechend mit unserem Ergebnis (siehe 4.2.1), dass alle Patienten ihre mentale Lebensqualität signifikant schlechter bewerten.

### **4.3 Resektionsergebnis**

In unserer Untersuchung wurde bei 65,3% der Fälle eine komplette Resektion des Adenoms erreicht. In manchen Kliniken werden inzwischen die Hypophysenoperationen mit einer intraoperativen High-Field MRT-Bildgebung durchgeführt. Hier werden ebenfalls vollständige Resektionen in 66% der Fälle berichtet (Berkmann, Schlaffer et al. 2014), in anderen Studien sogar Werte bis 85% (Berkmann, Fandino et al. 2012).

### **4.4 Verlauf der Hormonachsenfunktionen nach der Operation**

In folgenden Abbildungen ist der Verlauf der Hormonachsenfunktionsdefizite (siehe 3.3.4) nach dem Eingriff dargestellt. In der ersten Abbildung in absoluten Zahlen, ausgehend von der gesamten Studienkohorte, in der zweiten Abbildung aufgetragen in Prozent von den Teilnehmern der jeweiligen Messpunkte. Das erste Follow-Up fand nach drei Monaten statt, das letzte im Mittel 29 Monate nach erfolgtem operativem Eingriff.

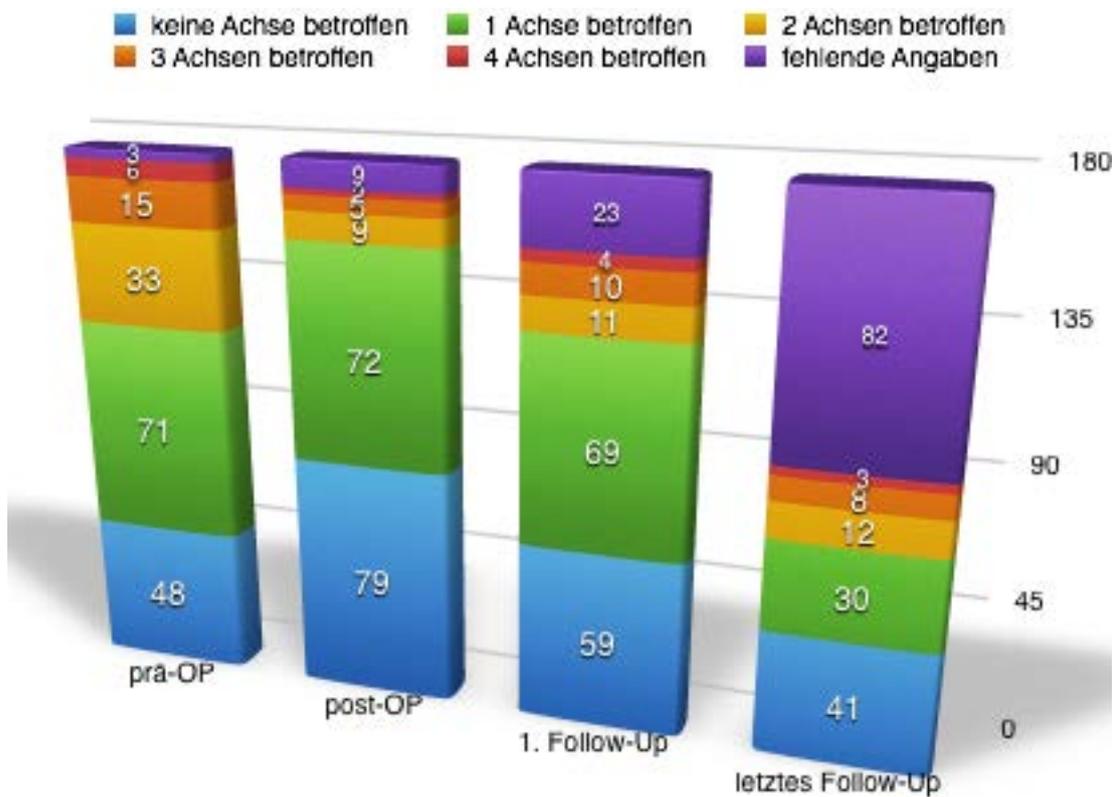


Abbildung 14: Hormonachsendefizite in absoluten Zahlen aller Patienten

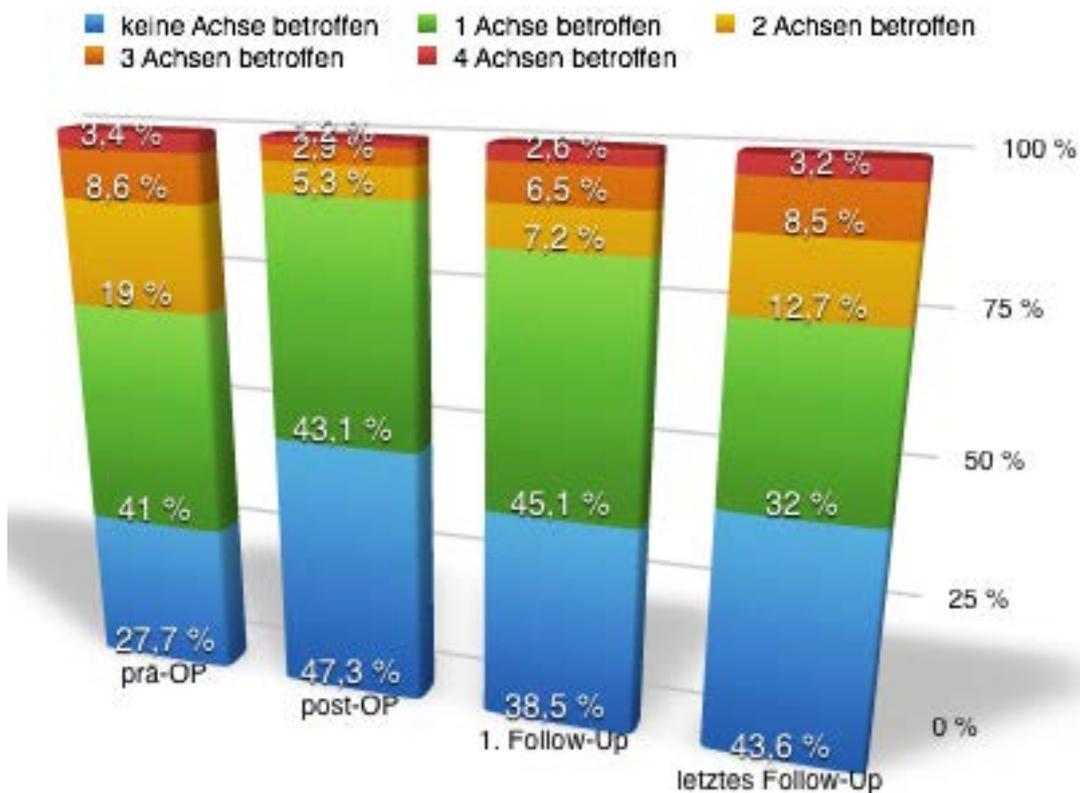


Abbildung 15: Achsendefizite in Prozent, 100% entsprechen den Teilnehmern mit jeweils vorliegenden Daten

Die Angaben zur Funktion der Hypophyse nach der Operation entsprechen weitestgehend auch der in der Literatur verzeichneten Werten. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten, von denen Daten auch beim letzten Follow-up vorhanden waren, hat kein Achsendefizit mehr oder nur noch eine Achse betroffen 41 (23,3% von Allen, 43,6% der Erfassten) bzw. 30 (17% von Allen, 32% der erfassten) (Nielsen, Lindholm et al. 2007).

Insgesamt haben also rund 76% aller erfassten Patienten entweder kein oder nur ein Achsendefizit. Hofstetter geht in seiner Untersuchung von einer endokrinologischen Gesundheit in 60% der Fälle durch eine OP aus (Hofstetter, Shin et al. 2011). Es ist natürlich kritisch anzumerken, dass in unserer Untersuchung von 82 (46,6%) Patienten keine Daten für das letzte Follow-Up vorlagen.

## 4.5 Rezidive

Auch in dieser Studie zeigt sich, dass die Rezidive der Hypophysenadenome zum überwiegenden Teil Frührezidive sind - wie auch die Untersuchung von Berkman gezeigt hat (Berkman, Schlaffer et al. 2014).

Patienten mit einem nichtfunktionellen Adenom (NFA) haben die höchste Rezidivrate im Vergleich zur Gesamtheit der funktionellen Adenome (FA), innerhalb der FA haben die Prolaktinome die größte Tendenz zu Rezidiven (Roelfsema, Biermasz et al. 2012). In unserer Untersuchung haben ebenso die NFA die höchste Rezidivrate mit 60% aller Rezidive und 30,7% aller NFA-Patienten. An zweiter Stelle folgen die GH-produzierenden Adenome, also die Patienten mit Akromegalie, mit 30% der Rezidive und 14% der an Akromegalie erkrankten. Dass die Prolaktinome nicht an erster Stelle der FA-Adenome in unserer Untersuchung stehen, liegt daran, dass diese in der Therapie primär nicht operativ behandelt werden und somit in unserer Untersuchung im Verhältnis weniger stark vertreten sind. In folgender Abbildung sind die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit der oben genannten Metaanalyse in Vergleich gesetzt. Dabei lässt sich erkennen, dass die gewonnenen Werte im Rahmen bisheriger Studien liegen.

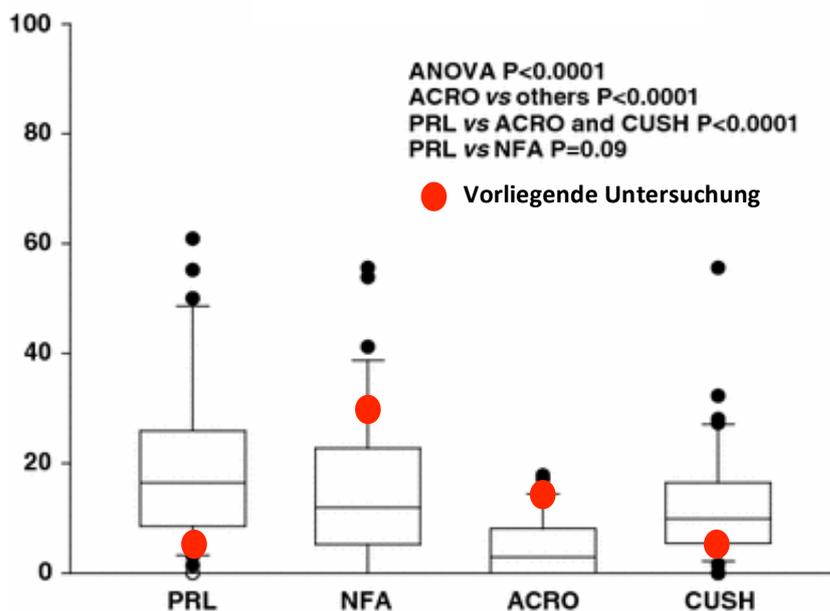


Abbildung 16: Rezidivraten im Vergleich mit Metaanalyse (Roelfsema, Biermasz et al. 2012). Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages.

Grundsätzlich nehmen die Rezidivraten nach Studienlage im Zeitraum 1985 bis 2010 immer weiter ab (Roelfsema, Biermasz et al. 2012), was eine immer besser werdende Behandlung vermuten lässt.

## **4.6 Komplikationen**

### **4.6.1 Diabetes Insipidus**

Von allen 176 Patienten mit einem WHO I Adenom in unserer Studie gibt es drei mit einem präoperativem DI (1,7%). Entsprechend verbleiben 173 Patienten ohne präoperativen DI für diese Untersuchung. Von diesen 173 Patienten leiden 18 unter einem postoperativen DI (10,4%). Dies ist deutlich niedriger als in der Veröffentlichung von Nemergut aus dem Jahre 2005, wo entsprechend 18,3% unter einem postoperativen Diabetes Insipidus litten (Nemergut, Zuo et al. 2005). In einer großen Untersuchung von Wang an 1166 Patienten – allerdings immer mit Einsatz eines Endoskops – waren dies 6,35% (Wang, Zhou et al. 2014).

Von diesen 18 Patienten mit postoperativem DI leiden wiederum sechs (33% der Betroffenen, 3,47% über alle) unter einem persistierendem DI. Bei Nemergut sind dies 2% (Nemergut, Zuo et al. 2005), bei Wang 0,69% (Wang, Zhou et al. 2014). Auch in weiteren Studien sind die Zahlen vergleichbar (Gondim, Schops et al. 2010) (Pinar, Yuceer et al. 2014).

In unserer Untersuchung haben die Patienten kein signifikant erhöhtes Risiko für einen transienten Diabetes Insipidus postoperativ ( $p=0,53$ ) bei einem intraoperativen Liquorleck. Allerdings erhöht ein intraoperatives Liquorleck signifikant das Risiko für persistierenden Diabetes Insipidus ( $p=0,053$ ). In der Untersuchung von Nemergut ist durch ein Liquorleck während der Operation sowohl das Risiko für einen transienten als auch einen persistierenden Diabetes Insipidus signifikant erhöht (Nemergut, Zuo et al. 2005).

Wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang sowohl zwischen klinisch betroffener Hormonachse des Patienten bei Aufnahme und generellem postoperativen Diabetes Insipidus ( $p$  zwischen 0,105 und 0,778) und persistierenden Diabetes Insipidus ( $p$  zwischen 0,216 und 0,916) feststellen. Die niedrigsten P-Werte ( $p=0,105$  und  $p<0,216$ ) gelten jeweils für den M. Cushing. In der Untersuchung von Nemergut sind es ebenso die Patienten mit M. Cushing, welche signifikant ein höheres Risiko für einen transienten Diabetes Insipidus haben. Bei uns liegt der p-Wert bei dieser Patientengruppe bei  $p=0,105$ .

Eine Untersuchung von Hensen aus dem Jahre 1999 legte hingegen eine erhöhte Prävalenz unter Patienten mit M. Cushing nahe, die wir hier nicht bestätigen konnten (Hensen, Henig et al. 1999).

### **4.6.2 Komplikationen allgemein**

Die Operationsmethode, ob klassisch transphenoidal oder mit zusätzlicher Hilfe eines Endoskops, scheint keinen signifikanten Vorteil bezogen auf die Lebensqualität nach der OP zu bieten (Karabatsou, O'Kelly et al. 2008). Neu hinzugekommen ist die zu Hilfenahme eines intraoperativen MRTs. Es scheint sich ein Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven abzuzeichnen, was im Umkehrschluss auch eine Verbesserung der Lebensqualität erwarten lässt (Berkmann, Fandino et al. 2012, Berkmann, Schlaffer et al. 2014).

Rhinoliquorrhoe ist eine ernste Komplikation nach einer endonasalen Operation. Im schlimmsten Fall kann dies zu einer Meningitis oder einer Revisionsoperation führen. In einer Veröffentlichung von Ivan aus dem Jahre 2014 wird dies näher untersucht bzw. Risikofaktoren

für eine Rhinoliqorrhoe identifiziert. Sowohl Über- als auch Untergewicht (BMI) waren assoziiert mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein Liquorleck und eine Meningitis. Fortgeschrittenes Alter erhöhte das Risiko für ein Liquorleck. Eine erhöhte Anzahl von Tagen mit einer Liquordrainage und ein Diabetes Mellitus erhöhten ebenso das Risiko für eine Infektion (Ivan, Bryan Iorgulescu et al. 2014). In der Literatur schwanken die Angaben zu einer postoperativen Rhinoliqorrhoe zwischen 15 und 25%, in unserer Auswertung kamen wir auf rund 7% (de Divitiis, Cavallo et al. 2007, Stamm, Vellutini et al. 2008, Komotar, Starke et al. 2012).

#### **4.7 Selbstkritik/Limitationen**

Die Datenerhebung erfolgte rein retrospektiv, abgesehen von der Aufnahme der SF-36 Ergebnisse zum Zeitpunkt der Befragung. Entsprechend füllten die Patienten den SF-36 zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Operation aus, im Mittel 46 Monate nach der Operation.

Die Bewertung der eigenen Lebensqualität durch die Patienten vor und nach der Operation mit Hilfe der Visuellen Analogskala erfolgte im Rückblick. Dadurch ist insbesondere die Aussagekraft des Vergleiches der Lebensqualität vor und nach der Operation durch die Erfassung der visuellen Analogskala eingeschränkt. Allerdings wurde die Verbesserung der Lebensqualität hochsignifikant  $p < 0,001$  bewertet.

Der SF-36 Fragebogen ist ein bewährtes, globales und vor allem standardisiertes Mittel zur Erfassung der Lebensqualität. Allerdings geht er entsprechend nicht auf die Besonderheiten bestimmter Erkrankungen ein. Bei Erkrankungen der Hypophyse ist dies vor allem der Komplex rund um die Hormonachsen. Beispielsweise betrifft dies die Sexualfunktionen und das Gewicht der Patienten. Diese Ausprägungen können allerdings sehr relevant für die Lebensqualität der Patienten sein, da beispielsweise eine sexuelle Dysfunktion und Gewichtszunahme oft Folgen eines Hypophysenadenoms sein können. Zur Untersuchung dieser Effekte sind weitere Studien notwendig.

## 4.8 Ausblick

Ein wichtiger Punkt aller Untersuchungen ist, dass grundsätzlich die mentale Gesundheit bei Patienten mit Hypophysenadenom auch nach erfolgter Operation verstärkte Aufmerksamkeit verlangt. So gibt es zum Beispiel bei Patienten mit Akromegalie das Phänomen, dass trotz immer normwertiger IGF-1 Werte die Lebensqualität je nach Behandlung unterschiedlich von den Patienten evaluiert wird (Santos, Resmini et al. 2009). Ein probates Mittel, um einen Behandlungserfolg zu messen ist zum Beispiel der AcroQol-Fragebogen, der speziell für dieses Patientenkollektiv entwickelt ist (Webb 2008).

Milian hat eine longitudinal Studie mittels SF-36 durchgeführt, wo Patienten vor der OP, 3 Monate und 12 Monate nach der OP zur Lebensqualität, unter anderem mit dem SF-36, befragt wurden. Insgesamt waren dies 106 Patienten. Dort zeigte sich eine Tendenz zur Verbesserung der LQ im Verlauf. Positive Einflussfaktoren waren ein männliches Geschlecht und ein junges Alter (Milian, Honegger et al. 2013). Den Vorteil des männlichen Geschlechts konnten wir in unsere Studie auch nachweisen, einen Vorteil bei jüngeren Patienten dagegen nicht.

Ein weiterer Schritt in die Zukunft wird bzw. ist schon die Individualisierung von Therapien (Ioannidis 2010). Im klassischen Sinne ist dies zum Beispiel die Verabreichung von bestimmten Medikamenten bei bestimmter genetischer Ausstattung des Tumors. Es gibt auch schon erste Arbeiten zu dem Thema, wie die genetische Disposition mit der Lebensqualität zusammenspielt (Sprangers, Sloan et al. 2010).

Abschließend bleibt folgendes festzuhalten:

Die erfolgreiche Therapie der Hypophysenadenome muss drei Säulen umfassen, im einzelnen

- die neurochirurgische Rehabilitation
- die endokrinologische Rehabilitation

und

- die psychiatrische Rehabilitation.

Letztgenannte ist in der Zusammenschau der eigenen Ergebnisse und der bisherigen Studienlage als nicht ausreichend anzusehen, wenn die Lebensqualität als Maßstab des Behandlungserfolges herangezogen wird.

## 5. Literatur

Barahona, M. J., L. Sojo, A. M. Wagner, F. Bartumeus, B. Oliver, P. Cano and S. M. Webb (2005). "Determinants of neurosurgical outcome in pituitary tumors." J Endocrinol Invest **28**(9): 787-794.

Berkmann, S., J. Fandino, B. Muller, L. Remonda and H. Landolt (2012). "Intraoperative MRI and endocrinological outcome of transsphenoidal surgery for non-functioning pituitary adenoma." Acta Neurochir (Wien) **154**(4): 639-647.

Berkmann, S., S. Schlawer, C. Nimsky, R. Fahlbusch and M. Buchfelder (2014). "Follow-up and long-term outcome of nonfunctioning pituitary adenoma operated by transsphenoidal surgery with intraoperative high-field magnetic resonance imaging." Acta Neurochir (Wien) **156**(12): 2233-2243.

Bosma, I., J. C. Reijneveld, L. Douw, M. J. Vos, T. J. Postma, N. K. Aaronson, M. Muller, W. P. Vandertop, B. J. Slotman, M. J. Taphoorn, J. J. Heimans and M. Klein (2009). "Health-related quality of life of long-term high-grade glioma survivors." Neuro Oncol **11**(1): 51-58.

Bullinger, M. (1995). "German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment." Soc Sci Med **41**(10): 1359-1366.

Bullinger, M. (1996). "[Assessment of health related quality of life with the SF-36 Health Survey]." Rehabilitation (Stuttg) **35**(3): XVII-XXVII; quiz XXVII-XXIX.

Cappabianca, P. and E. de Divitiis (2007). "Back to the Egyptians: neurosurgery via the nose. A five-thousand year history and the recent contribution of the endoscope." Neurosurg Rev **30**(1): 1-7; discussion 7.

Cesar de Oliveira Naliato, E., A. H. Dutra Violante, D. Caldas, A. Lamounier Filho, C. Rezende Loureiro, R. Fontes, Y. Schrank, R. Gomes de Souza, M. Vaisman, E. Guerra, A. Sebastian and A. Colao (2008). "Quality of life in women with microprolactinoma treated with dopamine agonists." Pituitary **11**(3): 247-254.

Connolly, E. (2010). Fundamentals of Operative Techniques in Neurosurgery (2nd Edition).

de Boer, A. G., J. J. van Lanschot, P. F. Stalmeier, J. W. van Sandick, J. B. Hulscher, J. C. de Haes and M. A. Sprangers (2004). "Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?" Qual Life Res **13**(2): 311-320.

de Divitiis, E., L. M. Cavallo, F. Esposito, L. Stella and A. Messina (2007). "Extended endoscopic transsphenoidal approach for tuberculum sellae meningiomas." Neurosurgery **61**(5 Suppl 2): 229-237; discussion 237-228.

de Lara, D., L. F. Ditzel Filho, D. M. Prevedello, R. L. Carrau, P. Kasemsiri, B. A. Otto and A. B. Kassam (2014). "Endonasal Endoscopic Approaches to the Paramedian Skull Base." World Neurosurg **82**(6S): S121-S129.

- Dekkers, O. M., A. A. van der Klaauw, A. M. Pereira, N. R. Biermasz, P. J. Honkoop, F. Roelfsema, J. W. Smit and J. A. Romijn (2006). "Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenoma." J Clin Endocrinol Metab **91**(9): 3364-3369.
- Dirven, L., J. C. Reijneveld and M. J. Taphoorn (2014). "Health-related quality of life or quantity of life: a difficult trade-off in primary brain tumors?" Semin Oncol **41**(4): 541-552.
- El Gindi, S. (2002). "Neurosurgery in Egypt: past, present, and future-from pyramids to radiosurgery." Neurosurgery **51**(3): 789-795; discussion 795-786.
- Fernandez, A., N. Karavitaki and J. A. Wass (2010). "Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK)." Clin Endocrinol (Oxf) **72**(3): 377-382.
- Gauden, A., P. Weir, G. Hawthorne and A. Kaye (2011). "Systematic review of quality of life in the management of vestibular schwannoma." J Clin Neurosci **18**(12): 1573-1584.
- Gondim, J. A., M. Schops, J. P. de Almeida, L. A. de Albuquerque, E. Gomes, T. Ferraz and F. A. Barroso (2010). "Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center." Pituitary **13**(1): 68-77.
- Gotze, H., J. Ernst, E. Braehler, G. Romer and K. von Klitzing (2014). "Predictors of quality of life of cancer patients, their children, and partners." Psychooncology.
- Gsponer, J., N. De Tribolet, J. P. Deruaz, R. Janzer, A. Uske, R. O. Mirimanoff, M. J. Raymond, F. Rey, E. Temler, R. C. Gaillard and F. Gomez (1999). "Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients." Medicine (Baltimore) **78**(4): 236-269.
- Heald, A. H., S. Ghosh, S. Bray, C. Gibson, S. G. Anderson, H. Buckler and H. L. Fowler (2004). "Long-term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease." Clin Endocrinol (Oxf) **61**(4): 458-465.
- Hensen, J., A. Henig, R. Fahlbusch, M. Meyer, M. Boehnert and M. Buchfelder (1999). "Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas." Clin Endocrinol (Oxf) **50**(4): 431-439.
- Hoffman, H. and P. A. Hudgins (2002). "Head and skull base features of nine Egyptian mummies: evaluation with high-resolution CT and reformation techniques." AJR Am J Roentgenol **178**(6): 1367-1376.
- Hofstetter, C. P., B. J. Shin, L. Mubita, C. Huang, V. K. Anand, J. A. Boockvar and T. H. Schwartz (2011). "Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas." Neurosurg Focus **30**(4): E10.
- Inder, W. J. and F. P. Alford (2007). "Pituitary masses: the importance of a multidisciplinary approach." Med J Aust **187**(9): 522-523.
- Ioannidis, J. P. (2010). "Expectations, validity, and reality in omics." J Clin Epidemiol **63**(9): 945-949.

Ivan, M. E., J. Bryan Iorgulescu, I. El-Sayed, M. W. McDermott, A. T. Parsa, S. D. Pletcher, A. Jahangiri, J. Wagner and M. K. Aghi (2014). "Risk factors for postoperative cerebrospinal fluid leak and meningitis after expanded endoscopic endonasal surgery." J Clin Neurosci.

Johnson, M. D., C. J. Woodburn and M. L. Vance (2003). "Quality of life in patients with a pituitary adenoma." Pituitary **6**(2): 81-87.

Karabatsou, K., C. O'Kelly, A. Ganna, A. R. Dehdashti and F. Gentili (2008). "Outcomes and quality of life assessment in patients undergoing endoscopic surgery for pituitary adenomas." Br J Neurosurg **22**(5): 630-635.

Karavitaki, N. (2012). "Prevalence and incidence of pituitary adenomas." Ann Endocrinol (Paris) **73**(2): 79-80.

Kasemsiri, P., R. L. Carrau, L. F. Ditzel Filho, D. M. Prevedello, B. A. Otto, M. Old, D. de Lara and A. B. Kassam (2014). "Advantages and Limitations of Endoscopic Endonasal Approaches to the Skull Base." World Neurosurg **82**(6S): S12-S21.

Komotar, R. J., R. M. Starke, D. M. Raper, V. K. Anand and T. H. Schwartz (2012). "Endoscopic endonasal compared with microscopic transsphenoidal and open transcranial resection of craniopharyngiomas." World Neurosurg **77**(2): 329-341.

Kumar, V. (2013). ROBBINS BASIC PATHOLOGY.

Liu, J. K., K. Das, M. H. Weiss, E. R. Laws, Jr. and W. T. Couldwell (2001). "The history and evolution of transsphenoidal surgery." J Neurosurg **95**(6): 1083-1096.

Mehta, G. U. and J. A. Jane, Jr. (2012). "Pituitary tumors." Curr Opin Neurol **25**(6): 751-755.

Milian, M., J. Honegger, C. Gerlach and T. Psaras (2013). "Health-related quality of life and psychiatric symptoms improve effectively within a short time in patients surgically treated for pituitary tumors--a longitudinal study of 106 patients." Acta Neurochir (Wien) **155**(9): 1637-1645; discussion 1645.

Moore, A. J. (2006). Tumor Neurosurgery.

Mustafa, O. G. and A. M. McGregor (2013). "Diagnosis of pituitary disease." Medicine **41**(9): 497-503.

Myrseth, E., P. Moller, T. Wentzel-Larsen, F. Goplen and M. Lund-Johansen (2006). "Untreated vestibular schwannomas: vertigo is a powerful predictor for health-related quality of life." Neurosurgery **59**(1): 67-76; discussion 67-76.

Nemergut, E. C., Z. Zuo, J. A. Jane, Jr. and E. R. Laws, Jr. (2005). "Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients." J Neurosurg **103**(3): 448-454.

Nielsen, E. H., J. Lindholm, P. Laurberg, P. Bjerre, J. S. Christiansen, C. Hagen, S. Juul, J. Jorgensen, A. Kruse and K. Stochholm (2007). "Nonfunctioning pituitary adenoma: incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function." Pituitary **10**(1): 67-73.

O'Brien, T., D. S. O'Riordan, H. Gharib, B. W. Scheithauer, M. J. Ebersold and J. A. van Heerden (1996). "Results of treatment of pituitary disease in multiple endocrine neoplasia, type I." Neurosurgery **39**(2): 273-278; discussion 278-279.

Ogilvie, C. M. and S. R. Milsom (2011). "Dopamine agonists in the treatment of prolactinoma: are they still first choice?" Intern Med J **41**(2): 156-161.

Oki, Y. (2014). "Medical management of functioning pituitary adenoma: an update." Neurol Med Chir (Tokyo) **54**(12): 958-965.

Ostrom, Q. T., H. Gittleman, P. Liao, C. Rouse, Y. Chen, J. Dowling, Y. Wolinsky, C. Kruchko and J. Barnholtz-Sloan (2014). "CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011." Neuro Oncol **16** Suppl 4: iv1-63.

Peace, K. A., S. M. Orme, S. J. Padayatty, H. P. Godfrey and P. E. Belchetz (1998). "Cognitive dysfunction in patients with pituitary tumour who have been treated with transfrontal or transsphenoidal surgery or medication." Clin Endocrinol (Oxf) **49**(3): 391-396.

Pinar, E., N. Yuceer, A. Imre, G. Guvenc and O. Gundogan (2014). "Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenomas." J Craniofac Surg.

Porter, K. R., B. J. McCarthy, S. Freels, Y. Kim and F. G. Davis (2010). "Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology." Neuro Oncol **12**(6): 520-527.

Rhoton, A. L., Jr. (2002). "The sellar region." Neurosurgery **51**(4 Suppl): S335-374.

Ricard, D., A. Idbaih, F. Ducray, M. Lahutte, K. Hoang-Xuan and J. Y. Delattre (2012). "Primary brain tumours in adults." Lancet **379**(9830): 1984-1996.

Roelfsema, F., N. R. Biermasz and A. M. Pereira (2012). "Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis." Pituitary **15**(1): 71-83.

Sablowski, N., K. Pawlik, D. K. Ludecke and H. D. Herrmann (1986). "Aspects of personality in patients with pituitary adenomas." Acta Neurochir (Wien) **83**(1-2): 8-11.

Sadow, N., W. Klene, U. Elbelt, C. J. Strasburger and P. Vajkoczy (2014). "Intraoperative indocyanine green videoangiography for identification of pituitary adenomas using a microscopic transsphenoidal approach." Pituitary.

Santos, A., E. Resmini, M. A. Martinez, C. Marti, J. Ybarra and S. M. Webb (2009). "Quality of life in patients with pituitary tumors." Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes **16**(4): 299-303.

Scheich, M., C. Ginzkey, E. Reuter, W. Harnisch, D. Ehrmann and R. Hagen (2014). "Quality of life after microsurgery for vestibular schwannoma via the middle cranial fossa approach." Eur Arch Otorhinolaryngol **271**(7): 1909-1916.

Schwartz, T. H. A., Vijay K. (2012). Endoscopic pituitary surgery : endocrine, neuro ophthalmologic, and surgical management New York, Thieme.

- Sievers, C., M. Ising, H. Pfister, C. Dimopoulou, H. J. Schneider, J. Roemmler, J. Schopohl and G. K. Stalla (2009). "Personality in patients with pituitary adenomas is characterized by increased anxiety-related traits: comparison of 70 acromegalic patients with patients with non-functioning pituitary adenomas and age- and gender-matched controls." Eur J Endocrinol **160**(3): 367-373.
- Sprangers, M. A., J. A. Sloan, A. Barsevick, C. Chauhan, A. C. Dueck, H. Raat, Q. Shi, C. J. Van Noorden and G. Consortium (2010). "Scientific imperatives, clinical implications, and theoretical underpinnings for the investigation of the relationship between genetic variables and patient-reported quality-of-life outcomes." Qual Life Res **19**(10): 1395-1403.
- Stamm, A. C., E. Vellutini, R. J. Harvey, J. F. Nogeira, Jr. and D. R. Herman (2008). "Endoscopic transnasal craniotomy and the resection of craniopharyngioma." Laryngoscope **118**(7): 1142-1148.
- Tiemensma, J., A. A. Kaptein, A. M. Pereira, J. W. Smit, J. A. Romijn and N. R. Biermasz (2011). "Coping strategies in patients after treatment for functioning or nonfunctioning pituitary adenomas." J Clin Endocrinol Metab **96**(4): 964-971.
- Tomasetti, C. and B. Vogelstein (2015). "Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions." Science **347**(6217): 78-81.
- Turel, M. K., S. Thakar and V. Rajshekhar (2014). "Quality of life following surgery for large and giant vestibular schwannomas: a prospective study." J Neurosurg: 1-9.
- van der Klaauw, A. A., M. Kars, N. R. Biermasz, F. Roelfsema, O. M. Dekkers, E. P. Corssmit, M. O. van Aken, B. Havekes, A. M. Pereira, H. Pijl, J. W. Smit and J. A. Romijn (2008). "Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas." Clin Endocrinol (Oxf) **69**(5): 775-784.
- Vance, M. L. (2003). "Perioperative management of patients undergoing pituitary surgery." Endocrinol Metab Clin North Am **32**(2): 355-365.
- Victor, A., A. Elsassner, G. Hommel and M. Blettner (2010). "Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications." Dtsch Arztebl Int **107**(4): 50-56.
- Wang, F., T. Zhou, S. Wei, X. Meng, J. Zhang, Y. Hou and G. Sun (2014). "Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery of 1,166 pituitary adenomas." Surg Endosc.
- Ware, J. E., Jr. (2000). "SF-36 health survey update." Spine (Phila Pa 1976) **25**(24): 3130-3139.
- Ware, J. E., Jr. and B. Gandek (1998). "Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project." J Clin Epidemiol **51**(11): 903-912.
- Ware, J. E., Jr., S. D. Keller, B. Gandek, J. E. Brazier and M. Sullivan (1995). "Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA project. International Quality of Life Assessment." Int J Technol Assess Health Care **11**(3): 525-551.
- Webb, S. M. (2008). "Measurements of quality of life in patients with growth hormone deficiency." J Endocrinol Invest **31**(9 Suppl): 52-55.

Webb, S. M., J. Rusalleda, D. Schwarzstein, J. Calaf-Alsina, A. Rovira, G. Matos, M. Puig-Domingo and A. de Leiva (1992). "Computerized tomography versus magnetic resonance imaging: a comparative study in hypothalamic-pituitary and parasellar pathology." Clin Endocrinol (Oxf) **36**(5): 459-465.

Weitzner, M. A. (1998). "Neuropsychiatry and pituitary disease: an overview." Psychother Psychosom **67**(3): 125-132.

Weitzner, M. A., S. Kanfer and M. Booth-Jones (2005). "Apathy and pituitary disease: It has nothing to do with depression." Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences **17**(2): 159-166.

Winn, R. (2011). Youmans Neurological Surgery (6th Edition).

## 6. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: REGELKREISLAUF HORMONE	5
ABBILDUNG 2: VERHÄLTNIS ZWISCHEN ANZAHL DER STAMMZELLTEILUNGEN ZU LEBZEITEN EINES BESTIMMTEN GEWEBES UND LEBENSZEITRISIKO FÜR KREBS IM ENTSPRECHENDEN GEWEBE. AUS (TOMASETTI AND VOGELSTEIN 2015). NACHDRUCK MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DER AAAS.	6
ABBILDUNG 3: ADENOME DER HYPOPHYSE, EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE (MUSTAFA AND MCGREGOR 2013) MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON ELSEVIER	9
ABBILDUNG 4: MRT, SAGITTAL UND CORONAR, EINES HYPOPHYSENADENOMS PRÄOPERATIV AUS NC UNIKLINIK DÜSSELDORF	11
ABBILDUNG 5: VERGLEICH DES ENDOSKOPISCHES SICHTFELDES MIT DEM MIKROSKOPISCHEN SICHTFELD (KASEMSIRI, CARRAU ET AL. 2014), MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON ELSEVIER	15
ABBILDUNG 6: KONTRAINDIKATIONEN ENDONASALER ZUGANG SCHÄDELBASIS (KASEMSIRI, CARRAU ET AL. 2014) MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON ELSEVIER	16
ABBILDUNG 7: PATIENTENKOLLEKTIV DER VORLIEGENDEN STUDIE	19
ABBILDUNG 8: ZEITPUNKTE DES DATENURSPRUNGS	22
ABBILDUNG 9: AUFTRETEN VON REZIDIVEN NACH KAPLAN-MEIER	34
ABBILDUNG 10: VERGLEICH LQ VOR UND NACH DER OP	35
ABBILDUNG 11: VERGLEICH LQ PATIENTEN MIT NORMALBEVÖLKERUNG	35
ABBILDUNG 12: EFFEKTE AUF DIE LEBENSQUALITÄT	51
ABBILDUNG 13: VERGLEICH LQ PRÄ- UND POST-OP, $P < 0,001$	55
ABBILDUNG 14: HORMONACHSENDEFIZITE IN ABSOLUTEN ZAHLEN ALLER PATIENTEN	59
ABBILDUNG 15: ACHSENDEFIZITE IN PROZENT, 100% ENTSPRECHEN DEN TEILNEHMERN MIT JEWEILS VORLIEGENDEN DATEN	59
ABBILDUNG 16: REZIDIVRATEN IM VERGLEICH MIT METAANALYSE (ROELFSEMA, BIERMASZ ET AL. 2012). ABBILDUNG MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DES SPRINGER-VERLAGES.	61

## 7. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: HORMONACHSEN (+: STIMULIERT, -: HEMMT, <i>GLANDOTROPE HORMONE KURSIV</i> , EFFEKTORHORMONE)	4
TABELLE 2: KLASSIFIKATION HYPOPHYSENADENOME A)	8
TABELLE 3: KLASSIFIKATION HYPOPHYSENADENOME B)	8
TABELLE 4: PRÄVALENZEN DER VERSCHIEDENEN ADENOMTYPEN	8
TABELLE 5: SAGITTALE/MEDIANE ENDONASALE ZUGANGSWEGE	15
TABELLE 6: DIMENSIONEN DES SF-36	20
TABELLE 7: ÜBERSICHT PATIENTENKOHORTE DER STUDIE	25
TABELLE 8: ÜBERSICHT KLINIK DER PATIENTEN	26
TABELLE 9: HORMONACHSENDEFIZITE	27
TABELLE 10: GRÖÖE UND LAGE DER ADENOME	28
TABELLE 11: OPERATIONSKOMPLIKATIONEN	29
TABELLE 12: ÜBERSICHT DIABETES INSIPIDUS	30
TABELLE 13: CLINICAL DISEASE UND DIABETES INSIPIDUS	31
TABELLE 14: WEITERE OPERATIONSKOMPLIKATIONEN	31
TABELLE 15: VERLAUF DER HORMONACHSENFUNKTIONEN	32
	71

TABELLE 16: VISUS DER PATIENTEN	33
TABELLE 17: REZIDIVE 1. FOLLOW-UP NACH DREI MONATEN	33
TABELLE 18: REZIDIVE LETZTES FOLLOW-UP	33
TABELLE 19: REZIDIVE 1. FOLLOW-UP NACH 3 MONATEN NACH TYP	34
TABELLE 20: VERGLEICH SF-36 GESCHLECHT MIT NORMBEVÖLKERUNG	36
TABELLE 21: VERGLEICH SF-36 ALTERSKLASSEN MIT NORMBEVÖLKERUNG	37
TABELLE 22: VERGLEICH SF-36 VEREINFACHTE ALTERSKLASSEN MIT NORMBEVÖLKERUNG	38
TABELLE 23: VERGLEICH KLINIK MIT NORMBEVÖLKERUNG	38
TABELLE 24: RECHNUNG VERGLEICH "KEINE KLINIK" MIT NORMBEVÖLKERUNG	39
TABELLE 25: RECHNUNG VERGLEICH "AKROMEGALIE" MIT NORMBEVÖLKERUNG	39
TABELLE 26: RECHNUNG VERGLEICH "M. CUSHING" MIT NORMBEVÖLKERUNG	39
TABELLE 27: VERGLEICH NACH HISTOLOGIE MIT NORMBEVÖLKERUNG	40
TABELLE 28: VERGLEICH HISTOLOGIE "PROLAKTIN" MIT NORMBEVÖLKERUNG	40
TABELLE 29: VERGLEICH HISTOLOGIE "GH" MIT NORMBEVÖLKERUNG	41
TABELLE 30: VERGLEICH HISTOLOGIE "ACTH" MIT NORMBEVÖLKERUNG	41
TABELLE 31: VERGLEICH HISTOLOGIE "HORMONAKTIV" MIT NORMBEVÖLKERUNG	41
TABELLE 32: VERGLEICH HISTOLOGIE "HORMONINAKTIV" MIT NORMBEVÖLKERUNG	42
TABELLE 33: SF-36 VERGLEICH GESCHLECHT INNERHALB DER STUDIENPOPULATION	43
TABELLE 34: SIGNIFIKANZEN DES SF-36 VERGLEICHS GESCHLECHT INNERHALB DER STUDIENPOPULATION	44
TABELLE 35: GRUPPIERUNG FÜR MANOVA	47
TABELLE 36: ABHÄNGIGE VARIABLEN MANOVA	49
TABELLE 37: ERGEBNIS MANOVA	49
TABELLE 38: BERECHNUNG EINZELNE ANOVAS	50

### **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.