

Aus dem

Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie
Universitätsklinikum für Neurochirurgie Tübingen

**OPERATIVE BEHANDLUNG VON
KRANIOPHARYNGEOMEN IM ERWACHSENENALTER**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

**Evangelista Zamora, Rocío
2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Honegger

2. Berichterstatter: Professorin Dr. A. Bornemann

Tag der Disputation: 22.06.2022

Meinen Eltern, die ich ohne Ende liebe
A mis padres, que tanto quiero

„Put your heart, mind, and soul into even your smallest acts. This is the secret of success”
(Swami Sivananda)

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
ABBILDUNG- UND TABELLENVERZEICHNIS	2
1. EINLEITUNG	11
1.1 VORSTELLUNG DER TUMORENTITÄT DES KRANIOPHARYNGEOMS	11
1.2 ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE	11
1.3 PATHOGENESE UND ENTSTEHUNG	15
1.4 EPIDEMIOLOGIE	16
1.5 KLINISCHE SYMPTOMATIK	16
1.6 DIAGNOSTIK	19
1.7 LOKALISATION	20
1.8 BEHANDLUNG	22
1.8.1 <i>Operation und operative Aspekte</i>	23
1.8.2 <i>Bestrahlung</i>	24
1.8.3 <i>Andere Modalitäten</i>	24
1.9 PROGNOSE UND NACHSORGE	25
1.10 ZIELSETZUNG	25
2. MATERIAL UND METHODEN	26
2.1 DEFINITION DES PATIENTENKOLLEKTIVES	26
2.2 DATENERHEBUNG	26
2.3 STATISTIK	28
3. ERGEBNISSE	30
3.1 PRÄOPERATIVE SYMPTOME UND KLINISCHE BEFUNDE	30
3.1.1 <i>Patientenkollektiv</i>	30
3.1.2 <i>Nicht hormonelle Symptome</i>	32
3.1.3 <i>Funktion der hypothalamo-hypophysären Hormonachsen</i>	35
3.1.4 <i>Radiologische Merkmale</i>	38
3.2 OPERATIONSERGEBNISSE	41
3.2.1 <i>Durchgeführter Zugangsweg</i>	41
3.2.2 <i>Resektionsergebnis</i>	43
3.2.3 <i>Histologischer Befund</i>	46
3.2.4 <i>Auswirkung der Operation auf die nicht hormonellen Symptomatik</i>	47
3.2.4.1 <i>Symptomatik bei der ersten Verlaufskontrolle</i>	47
3.2.4.2 <i>Symptomatik bei der letzten Beobachtung</i>	52
3.2.5 <i>Auswirkung der Operation auf die hormonellen Funktionen</i>	59

3.2.5.1	Hormonfunktion bei der ersten Verlaufskontrolle	59
3.2.5.2	Hormonfunktion bei der letzten Beobachtung	64
3.2.6	<i>Patienten-Status bei der Nachbeobachtung</i>	71
3.2.6.1	Resektionsergebnis	71
3.2.6.2	Patienten-Status bei der letzten Nachbeobachtung	72
3.2.7	<i>Resektionsergebnis: Präoperative Einflussfaktoren und Bedeutung für das Outcome</i>	75
3.2.7.1	Präoperative Einflussfaktoren auf das Resektionsergebnis	75
3.2.7.2	Auswirkung des Resektionsergebnisses (Komplettresektion vs. Teilresektion) auf die Symptomatik bei der ersten Verlaufskontrolle	80
3.2.7.3	Auswirkung des Resektionsergebnisses auf die Symptomatik bei der letzten Verlaufskontrolle	87
3.2.8	<i>Rezidivfreies Überleben</i>	93
3.2.9	<i>Chirurgische Morbidität</i>	99
3.3	EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS RESEKTIONSERGEBNIS	105
3.3.1	<i>Korrelation klinischer Befunde mit radiologischen Befunden und mit Resektionsergebnis</i>	105
3.3.2	<i>Korrelation radiologischer Befunde mit Resektionsergebnis</i>	106
3.3.3	<i>Korrelation histologischer Befunde mit Resektionsergebnis</i>	106
3.3.4	<i>Korrelation intraoperativer Befunde mit Resektionsergebnis</i>	106
4.	DISKUSSION	109
4.1	CHARAKTERISIERUNG DES KRANIOPHARYNGEOMS IM ERWACHSENALTER	110
4.1.1	<i>Demographische Daten</i>	110
4.1.2	<i>Nicht hormonelle Symptome</i>	111
4.1.3	<i>Hypothalamo-hypophysäre Funktion</i>	112
4.1.4	<i>Radiologische Merkmale</i>	113
4.2	OPERATIONSERGEBNIS	114
4.2.1	<i>Resektionsgrad und Zugangsweg</i>	114
4.2.2	<i>Histologischer Befund</i>	116
4.2.3	<i>Auswirkung der Operation auf die nicht hormonellen Symptomatik</i>	116
4.2.4	<i>Auswirkung der Operation auf die hormonellen Symptomatik</i>	118
4.2.5	<i>Vergleich des Outcome nach Resektionsausmaß</i>	120
4.2.6	<i>Patient-Status und Rezidivrate</i>	121
4.2.7	<i>Rezidivfreies Überleben</i>	122
4.2.8	<i>Operative Morbidität</i>	124
4.2.9	<i>Einflussfaktoren auf das Resektionsergebnis</i>	127

4.3 LITERATURVERGLEICH ZWISCHEN KP IM ERWACHSENENALTER UND KP IM KINDES- UND JUGENDALTER _____	127
4.4 STÄRKEN UND SCHWÄCHEN UNSERER STUDIE _____	128
4.5 SCHLUSSFOLGERUNG _____	129
5. ZUSAMMENFASSUNG _____	132
6. LITERATURVERZEICHNIS _____	135
7. ERKLÄRUNGEN ZUM EIGENANTEIL _____	141
8. VERÖFFENTLICHUNGEN _____	142
9. DANKSAGUNG _____	143

Abkürzungsverzeichnis

ADH Vasopressin oder antidiuretisches Hormon

aKP adamantinomatöses Kraniopharyngeom

ChO Chiasma opticum

CRH Kortikotropin-Releasing-Hormon

CT Computertomographie

DA Dopamin

DI Diabetes insipidus

DC Ductus craniopharyngeus

GH Wachstumshormon (growth hormone)

GHIH Wachstumshormon-Inhibiting-Hormon

GHRH Wachstumshormon-Releasing-Hormon

GnRH Gonadotropin-Releasing-Hormon

HVL Hypophysen-Vorderlappen

HHL Hypophysen-Hinterlappen

KP Kraniopharyngeom

MRT Magnetresonanztomographie

Ncl. Nucleus

NNR Nebennierenrinde

OCT Optische Kohärenztomographie

pKP papilläres Kraniopharyngeom

POA Area präoptica

SST Somatostatin

TC transkraniall

TRH Thyreotropin-Releasing-Hormon

TS transsphenoidal

Abbildung- und Tabellenverzeichnis

Abbildungverzeichnis

ABBILDUNG 1. KERNE DES HYPOTHALAMUS _____	13
ABBILDUNG 2. HORMONE DER NEUROHYPOPHYSE UND ZIELORGANE _____	14
ABBILDUNG 3. HORMONE DER ADENOHYPOPHYSE UND ZIELORGANE _____	15
ABBILDUNG 4. LOKALISATION _____	22
ABBILDUNG 5. DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT DES MERKMALS „GESCHLECHT“ IN DER GESAMTEN STICHPROBE _____	31
ABBILDUNG 6. BOX-WHISKER-PLOTS BEZÜGLICH DES MERKMALS „ALTER“ (IN JAHREN) ZUM ZEITPUNKT DER DIAGNOSE IN BEIDEN PATIENTENGRUPPEN (ERSTOPERATION, REZIDIVOPERATION) _____	31
ABBILDUNG 7. ALTERSVERTEILUNG UNSERER GESAMTEN PATIENTENKOHORTE _____	32
ABBILDUNG 8. DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT DER PRÄOPERATIVEN SYMPTOME (NICHT HORMONELL) ABHÄNGIG VON DER DIAGNOSE-GRUPPE (ERSTDIAGNOSE, REZIDIV/PROGRESS) _____	34
ABBILDUNG 9. DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT DER PRÄOPERATIVEN BMI-KATEGORIE IN BEIDEN PATIENTENGRUPPEN UNSERER KOHORTE _____	34
ABBILDUNG 10. DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT INSUFFIZIENTER HORMONACHSEN IN BEIDEN PATIENTENGRUPPEN VOR DER OPERATION _____	36
ABBILDUNG 11. DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT VON FUNKTIONSTÖRUNGEN DER EINZELNEN HYPOPHYSENACHSEN VOR PRIMÄROPERATION UND VOR REZIDIVOPERATIONEN _____	37
ABBILDUNG 12. DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT DER BEREITS DURCHGEFÜHRTEN SUBSTITUTION DER HYPOPHYSÄREN HORMONACHSEN IN BEIDEN PATIENTENGRUPPEN VOR DER OPERATION _____	38
ABBILDUNG 13. DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT DES MERKMALS „LOKALISATION DES TUMORS“ IN DER GESAMTEN PATIENTENKOHORTE _____	40
ABBILDUNG 14. DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT DES MERKMALS „STRUKTUR DES TUMORS“ IN DER GESAMTEN PATIENTENKOHORTE _____	40
ABBILDUNG 15. BOX-WHISKER-PLOTS BEZÜGLICH DES MERKMALS „TUMORGRÖÖÖE“ (IN CM³) ABHÄNGIG VON DER DIAGNOSE-GRUPPE _____	41

ABBILDUNG 16. DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT DES MERKMALS „DURCHGEFÜHRTER OPERATIVER ZUGANGSWEG“ IN BEIDEN PATIENTENGRUPPEN UNSERER GESAMTEN KOHORTE	43
ABBILDUNG 17. DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT DES MERKMALS „RESEKTIONSERGEBNIS“ IN UNSERER PATIENTENKOHORTE BEI ERSTOPERATIONEN UND BEI REZIDIVOPERATIONEN (AUSWERTUNG AUFGRUND DES INTRAOPERATIVEN BEFUNDES)	44
ABBILDUNG 18. DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT DES MERKMALS „HISTOLOGISCHER BEFUND“ IN DER GESAMTEN KOHORTE	46
ABBILDUNG 19. DARSTELLUNG DER AUSWIRKUNG DER OPERATION AUF DIE NICHT HORMONELLEN SYMPTOME BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE ABHÄNGIG VON DER OPERATIONSGRUPPE (ERST- ODER REZIDIVOPERATION)	50
ABBILDUNG 20. DARSTELLUNG DER AUSWIRKUNG DER OPERATION AUF DIE NICHT HORMONELLEN SYMPTOME BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE ABHÄNGIG VON DER OPERATIONSGRUPPE	50
ABBILDUNG 21. DARSTELLUNG DER AUSWIRKUNG AUF DIE BMI-KATEGORIE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER OPERATIONSGRUPPE BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE	51
ABBILDUNG 22. DARSTELLUNG DER AUSWIRKUNG DER OPERATION AUF DIE OBJEKTIVE SEHSTÖRUNG ABHÄNGIG VON DER OPERATIONSGRUPPE BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE	52
ABBILDUNG 23. HÄUFIGKEIT DER NICHT HORMONELLEN SYMPTOME: VERGLEICH PRÄOPERATIV, ERSTE VERLAUFSKONTROLLE, LETZTE NACHBEOBACHTUNG	56
ABBILDUNG 24. HÄUFIGKEIT HYPOTHALAMISCHER SYMPTOME: VERGLEICH PRÄOPERATIV, ERSTE VERLAUFSKONTROLLE, LETZTE NACHBEOBACHTUNG	57
ABBILDUNG 25. DARSTELLUNG DER BMI-KATEGORIEN: VERGLEICH PRÄOPERATIV, ERSTE VERLAUFSKONTROLLE UND LETZTE NACHBEOBACHTUNG FÜR BEIDE OPERATIONSGRUPPEN (ERSTOPERATION VS REZIDIVOPERATION)	58
ABBILDUNG 26. DARSTELLUNG DER AUSWIRKUNG DER OPERATION AUF DIE OBJEKTIVE SEHSTÖRUNG: ÄNDERUNGEN BEI DER LETZTEN VERLAUFSKONTROLLE IM VERGLEICH ZUR ERSTEN POSTOPERATIVEN BEOBACHTUNG.	59
ABBILDUNG 27. DARSTELLUNG DER AUSWIRKUNG DER OPERATION AUF DIE HYPOPHYSEN-FUNKTION BEI DEM ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE ABHÄNGIG VON DER OPERATIONSGRUPPE	61

ABBILDUNG 28. DARSTELLUNG DER ANZAHL DER INSUFFIZIENTEN HYPOPHYSENACHSEN DER EINZELNEN PATIENTEN: VERGLEICH PRÄOPERATIV UND ERSTE VERLAUFSKONTROLLE _____	62
ABBILDUNG 29. DARSTELLUNG DER ANZAHL (0-5) DER NEUEN HYPOPHYSENACHSEN-INSUFFIZIENZEN BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE (PROZENTUALER ANTEIL DER PATIENTEN) _____	63
ABBILDUNG 30. DARSTELLUNG DER ANZAHL (0-5) DER ERHOLTEN HYPOPHYSENACHSEN-INSUFFIZIENZEN BEI DEN PATIENTEN BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE (PROZENTUALER ANTEIL DER PATIENTEN) _____	64
ABBILDUNG 31. DARSTELLUNG DER AUSWIRKUNG DER OPERATION AUF DIE HYPOPHYSEN-FUNKTIONEN: VERGLEICH PRÄOPERATIV, ERSTE VERLAUFSKONTROLLE UND LETZTE BEOBACHTUNG _____	66
ABBILDUNG 32. DARSTELLUNG DER ANZAHL INSUFFIZIENTER HYPOPHYSEN-ACHSEN (0-5) BEI DEN PATIENTEN BEI DER LETZTEN VERLAUFSBEOBACHTUNG IM VERGLEICH ZU PRÄOPERATIV (PROZENTUALE HÄUFIGKEIT) _____	67
ABBILDUNG 33. DARSTELLUNG DER ANZAHL NEUER ACHSEN-INSUFFIZIENZEN (0-5) BEI DEN PATIENTEN SEIT DER ERSTEN POSTOPERATIVEN EVALUATION BEI DER LETZTEN BEOBACHTUNG (PROZENTUALE HÄUFIGKEIT) _____	68
ABBILDUNG 34. DARSTELLUNG DER ANZAHL ERHOLTER ACHSEN (0-5) BEI DEN PATIENTEN BEI DER LETZTEN BEOBACHTUNG IM VERGLEICH ZUR ERSTEN POSTOPERATIVEN KONTROLLE (PROZENTUALE HÄUFIGKEIT) _____	69
ABBILDUNG 35. DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT DES MERKMALS „PATIENTEN-STATUS“ BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE ABHÄNGIG VON DER OPERATIONSGRUPPE (ERSTOPERATION ODER REZIDIVOPERATION) _____	72
ABBILDUNG 36. DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT DES MERKMALS „PATIENTEN-STATUS“ BEI DER LETZTEN VERLAUFSKONTROLLE ABHÄNGIG VON DER OPERATIONSGRUPPE (ERSTOPERATION ODER REZIDIVOPERATION) _____	73
ABBILDUNG 37. KAPLAN-MEIER-KURVE FÜR REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN BEZOGEN AUF DIE GESAMTE PATIENTENKOHORTE UND DIE GESAMTE BEOBACHTUNGSZEIT _____	94
ABBILDUNG 38. KAPLAN-MEIER-KURVE MIT DARSTELLUNG DES REZIDIVFREIEN ÜBERLEBENS ABHÄNGIG VON DER OPERATIONSGRUPPE _____	95
ABBILDUNG 39. KAPLAN-MEIER-KURVE MIT DARSTELLUNG DES REZIDIVFREIEN ÜBERLEBENS ABHÄNGIG VOM DURCHGEFÜHRTEN OPERATIVEN ZUGANG _____	96

ABBILDUNG 40. KAPLAN-MEIER-KURVE MIT DARSTELLUNG DES REZIDIVFREIEN ÜBERLEBENS ABHÄNGIG DER REALISIERTEN OPERATION (KOMPLETTE ODER PARTIELLE RESEKTION)	97
ABBILDUNG 41. FOREST PLOT BEZOGEN AUF REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN BEI DER PATIENTENGRUPPE ERSTOPERATION	98
ABBILDUNG 42. DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT VON POSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN IN BEIDEN OPERATIONSGRUPPEN	102
ABBILDUNG 43. DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT VON POSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN NACH REALISIERTEM RESEKTIONSERGEBNIS	103
ABBILDUNG 44. DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT VON POSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN ABHÄNGIG VOM GEWÄHLTEN OPERATIVEN ZUGANG	105

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1. DEMOGRAPHISCHE DATEN BEI 68 ERWACHSENEN PATIENTEN MIT KRANIOPHARYNGEOM, DIE IN DER NEUROCHIRURGISCHEN KLINIK IN TÜBINGEN OPERIERT WURDEN	30
TABELLE 2. NICHT HORMONELLE SYMPTOME ZUM ZEITPUNKT DER DIAGNOSE	33
TABELLE 3. PRÄOPERATIVE ANZAHL DER ACHSEN-INSUFFIZIENZEN BEI 63 PATIENTEN UNSERER PATIENTENKOHORTE	36
TABELLE 4. NACHGEWIESENE HYPOPHYSEN-FUNKTIONSTÖRUNG VOR DER OPERATION	37
TABELLE 5. ACHSENSUBSTITUTION VOR DER OPERATION IN UNSERER PATIENTENKOHORTE	38
TABELLE 6. RADIOLOGISCHE MERKMALE IN BEIDEN PATIENTENGRUPPEN	39
TABELLE 7. BMI-KATEGORIE IN RELATION ZUR RADIOLOGISCHEN HYPOTHALAMUS-KOMPRESSION	41
TABELLE 8. OPERATIVE ZUGÄNGE	42
TABELLE 9. RESEKTIONSERGEBNIS BEI 68 PATIENTEN MIT KP IN UNSEREM ZENTRUM (AUSWERTUNG AUFGRUND DES INTRAOPERATIVEN BEFUNDES)	44
TABELLE 10. URSACHEN DER UNVOLLSTÄNDIGEN RESEKTION (PATIENTENGRUPPE „TEILRESEKTION“)	45

TABELLE 11. HISTOLOGISCHER BEFUND BEI 68 ERWACHSENEN PATIENTEN MIT KRANIOPHARYNGEOM, DIE IN DER NEUROCHIRURGISCHEN KLINIK IN TÜBINGEN OPERIERT WURDEN _____	46
TABELLE 12. NICHT HORMONELLE SYMPTOME BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE _____	48
TABELLE 13. SEHSTÖRUNG BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE _____	49
TABELLE 14. NICHT HORMONELLE SYMPTOME BEI DER LETZTEN VERLAUFSKONTROLLE _____	54
TABELLE 15. SEHSTÖRUNGEN BEI DER LETZTEN VERLAUFSKONTROLLE IM VERGLEICH ZUR ERSTEN POSTOPERATIVEN KONTROLLE _____	55
TABELLE 16. STÖRUNGEN DER HYPOPHYSEN-ACHSEN: FRÜHES POSTOPERATIVES OUTCOME _____	60
TABELLE 17. ANZAHL DER ACHSENINSUFFIZIENZEN DER EINZELNEN PATIENTEN BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE _____	61
TABELLE 18. ANZAHL DER NEUEN INSUFFIZIENZEN BEI ERSTER VERLAUFSKONTROLLE BEI DEN EINZELNEN PATIENTEN _____	63
TABELLE 19. ANZAHL DER ERHOLTEN INSUFFIZIENZEN BEI DEN EINZELNEN PATIENTEN BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE _____	63
TABELLE 20. STÖRUNGEN DER HYPOPHYSEN-ACHSEN BEI DER LETZTEN VERLAUFSKONTROLLE _____	65
TABELLE 21. ANZAHL DER INSUFFIZIENTEN HYPOPHYSEN-ACHSEN BEI DEN EINZELNEN PATIENTEN BEI DER LETZTEN VERLAUFSKONTROLLE _____	66
TABELLE 22. ANZAHL NEUER INSUFFIZIENZEN BEI DEN EINZELNEN PATIENTEN BEI DER LETZTEN BEOBACHTUNG IM VERGLEICH ZUR ERSTEN POSTOPERATIVEN KONTROLLE	68
TABELLE 23. ANZAHL DER ERHOLTEN ACHSEN BEI DEN EINZELNEN PATIENTEN BEI DER LETZTEN NACHBEOBACHTUNG IM VERGLEICH ZUR ERSTEN POSTOPERATIVEN KONTROLLE _____	69
TABELLE 24. ANZAHL DER NEUEN INSUFFIZIENTEN HORMONACHSEN DER EINZELNEN PATIENTEN BEI DER LETZTEN VERLAUFSKONTROLLE IM VERGLEICH ZUM PRÄOPERATIVEN STATUS _____	70
TABELLE 25. ANZAHL DER ERHOLTEN HYPOPHYSEN-ACHSEN DER EINZELNEN PATIENTEN BEI DER LETZTEN VERLAUFSKONTROLLE IM VERGLEICH ZUM PRÄOPERATIVEN STATUS _____	70

TABELLE 26. PATIENTEN-STATUS BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE _____	71
TABELLE 27. PATIENTEN-STATUS BEI DER LETZTEN VERLAUFSKONTROLLE _____	73
TABELLE 28. FÄLLE MIT PROGRESS ODER REZIDIV WÄHREND DER GESAMTEN BEOBACHTUNGSZEIT SOWIE DIE DURCHGEFÜHRTE NACHBEHANDLUNG _____	74
TABELLE 29. EINFLUSS PRÄOPERATIVER VARIABLEN AUF DAS RESEKTIONSAUSMAß (KOMPLETTRESEKTION VS TEILRESEKTION) IN DER PATIENTENGRUPPE MIT ERSTOPERATION _____	75
TABELLE 30. EINFLUSS PRÄOPERATIVER VARIABLEN AUF DAS RESEKTIONSAUSMAß (KOMPLETTRESEKTION VS TEILRESEKTION) IN DER PATIENTENGRUPPE REZIDIVOPERATION _____	76
TABELLE 31. EINFLUSS PRÄOPERATIVER SYMPTOME AUF DAS RESEKTIONSAUSMAß (KOMPLETTRESEKTION VS TEILRESEKTION) IN DER PATIENTENGRUPPE ERSTOPERATION _____	77
TABELLE 32. EINFLUSS PRÄOPERATIVER SYMPTOME AUF DAS RESEKTIONSAUSMAß (KOMPLETTRESEKTION VS TEILRESEKTION) IN DER PATIENTENGRUPPE REZIDIVOPERATION _____	78
TABELLE 33. EINFLUSS DER ANZAHL INSUFFIZIENTER PRÄOPERATIVER HORMONACHSEN AUF DAS RESEKTIONSAUSMAß (KOMPLETTRESEKTION VS TEILRESEKTION) IN DER PATIENTENGRUPPE ERSTOPERATION _____	79
TABELLE 34. EINFLUSS DER PRÄOPERATIVEN INSUFFIZIENZ SPEZIFISCHER HORMONACHSEN AUF DAS RESEKTIONSAUSMAß (KOMPLETTRESEKTION VS TEILRESEKTION) IN DER PATIENTENGRUPPE ERSTOPERATION _____	79
TABELLE 35. EINFLUSS DER ANZAHL INSUFFIZIENTER PRÄOPERATIVER HORMONACHSEN AUF DAS RESEKTIONSAUSMAß (KOMPLETTRESEKTION VS TEILRESEKTION) IN DER PATIENTENGRUPPE REZIDIVOPERATION _____	80
TABELLE 36. EINFLUSS DER PRÄOPERATIVEN INSUFFIZIENZ SPEZIFISCHER HORMONACHSEN AUF DAS RESEKTIONSAUSMAß (KOMPLETTRESEKTION VS TEILRESEKTION) IN DER PATIENTENGRUPPE REZIDIVOPERATION _____	80
TABELLE 37. NICHT HORMONELLE SYMPTOME BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE NACH ERSTOPERATION: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	81
TABELLE 38. SEHSTÖRUNGEN BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE NACH ERSTOPERATION: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	82

TABELLE 39. NICHT HORMONELLE SYMPTOME BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE NACH REZIDIVOPERATION: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	83
TABELLE 40. SEHSTÖRUNG BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE NACH REZIDIVOPERATION: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	84
TABELLE 41. STÖRUNGEN DER HYPOPHYSEN-ACHSEN BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE NACH ERSTOPERATION: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	85
TABELLE 42. ANZAHL DER NEUEN INSUFFIZIENZEN BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE NACH ERSTOPERATION: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	85
TABELLE 43. ANZAHL DER ERHOLTEN INSUFFIZIENZEN BEI ERSTER VERLAUFSKONTROLLE NACH ERSTOPERATION: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	86
TABELLE 44. STÖRUNGEN DER HYPOPHYSEN-ACHSEN BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE NACH REZIDIVOPERATION: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	86
TABELLE 45. ANZAHL DER NEUEN INSUFFIZIENZEN BEI DER ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE NACH REZIDIVOPERATION: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	86
TABELLE 46. ANZAHL DER ERHOLTEN INSUFFIZIENZEN BEI ERSTER VERLAUFSKONTROLLE NACH REZIDIVOPERATION: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	87
TABELLE 47. NICHT HORMONELLE SYMPTOME BEI DER LETZTEN NACHBEOBACHTUNG NACH ERSTOPERATION: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	88
TABELLE 48. SEHSTÖRUNGEN BEI DER LETZTEN NACHBEOBACHTUNG NACH ERSTOPERATION: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	88
TABELLE 49. NICHT HORMONELLE SYMPTOME BEI DER LETZTEN NACHBEOBACHTUNG NACH REZIDIVOPERATION: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	89

TABELLE 50. SEHSTÖRUNGEN BEI DER LETZTEN NACHBEOBACHTUNG NACH REZIDIVOPERATION: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	90
TABELLE 51. STÖRUNGEN DER HYPOPHYSEN-ACHSEN BEI DER LETZTEN NACHBEOBACHTUNG NACH ERSTOPERATION: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	91
TABELLE 52. STÖRUNGEN DER HYPOPHYSEN-ACHSEN BEI DER LETZTEN NACHBEOBACHTUNG NACH REZIDIVOPERATION: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	91
TABELLE 53. ANZAHL DER NEUEN INSUFFIZIENZEN BEI LETZTER VERLAUFSKONTROLLE IM VERGLEICH ZUR ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE NACH ERSTOPERATIONEN UND NACH REZIDIVOPERATIONEN: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	92
TABELLE 54. ANZAHL DER ERHOLTEN INSUFFIZIENZEN BEI LETZTER VERLAUFSKONTROLLE IM VERGLEICH ZUR ERSTEN VERLAUFSKONTROLLE NACH ERSTOPERATIONEN UND NACH REZIDIVOPERATIONEN: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	92
TABELLE 55. ANZAHL DER NEUEN INSUFFIZIENZEN BEI LETZTER VERLAUFSKONTROLLE IM VERGLEICH ZUM PRÄOPERATIVEN STATUS BEI ERSTOPERATIONEN UND BEI REZIDIVOPERATIONEN: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	93
TABELLE 56. ANZAHL DER ERHOLTEN INSUFFIZIENZEN BEI LETZTER VERLAUFSKONTROLLE IM VERGLEICH ZUM PRÄOPERATIVEN STATUS BEI ERSTOPERATIONEN UND BEI REZIDIVOPERATIONEN: VERGLEICH ZWISCHEN KOMPLETTRESEKTION UND TEILRESEKTION _____	93
TABELLE 57. MULTIVARIATE ANALYSE DURCH COX REGRESSION BEZOGEN AUF DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN BEI DER PATIENTENGRUPPE MIT ERSTOPERATION UND FOLGENDE MERKMALE (RADIOLOGISCHE POSTERIORE HYPOTHALAMUS-KOMPRESSION, DURCHGEFÜHRTER ZUGANGSWEG UND REALISIERTE OPERATION) _____	98
TABELLE 58. POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN _____	101
TABELLE 59. KOMPLIKATIONEN ABHÄNGIG VOM REALISIERTEN RESEKTIONSERGEBNIS _____	103
TABELLE 60. KOMPLIKATIONEN ABHÄNGIG VOM GEWÄHLTEN ZUGANGSWEG _____	104
TABELLE 61. BIVARIATE ANALYSE VERSCHIEDENER VARIABLEN _____	107

TABELLE 62. BIVARIATE ANALYSE VERSCHIEDENER VARIABLEN MIT RESEKTIONSAUSMAß _____ 107

TABELLE 63. LOGISTISCHE REGRESSION BEZOGEN AUF DAS RESEKTION-ERGEBNIS (KOMPLETTE RESEKTION UND PARTIELLE RESEKTION) UND FOLGENDE MERKMALE (OPERATIONSGRUPPE, TUMORGROSSE, RADIOLOGISCHE HYPOTHALAMUS KOMPRESSION UND REALISIRTER ZUGANGSWEG) _____ 108

1. Einleitung

1.1 Vorstellung der Tumorentität des Kraniopharyngeoms

Kraniopharyngeome (KP) sind seltene gutartige Tumoren, die in der sellären und suprasellären Region auftreten. KP wurden bereits im Jahr 1904 als „Hypophysenganggeschwülste“ durch Jakob Erdheim (1874-1937) beschrieben.^{1,2} Der Begriff des Kraniopharyngeoms wurde im Jahre 1932 durch Harvey Cushing (1869-1939) geprägt.^{1,3} Bereits im Jahr 1909 führte Albert E. Halstead (1868-1926) die erste Operation eines KP durch.^{1,4} Trotz der langen Historie der KP besteht noch kein Konsens über deren Ursprung und deren optimale Behandlung. Ihre Lokalisation in der Nähe wichtiger Gefäß- und Nervenstrukturen, ihr infiltratives und adhäsives Wachstum, sowie ihre Rezidivneigung stellen für die operative Behandlung trotz fortgeschrittener neurochirurgischer Techniken auch heute noch eine große Herausforderung dar.

1.2 Anatomie und Physiologie

Die Kenntnisse der Anatomie sowie Physiologie der beteiligten Strukturen sind von entscheidender Bedeutung für die Planung der Operation, die Festlegung des chirurgischen Ziels, und die Vermeidung möglicher postoperativer Komplikationen. Die Hypophyse, deren Funktion durch den Hypothalamus reguliert wird, ist im Türkensattel (Sella turcica) lokalisiert und besteht aus Hypophysen-Vorderlappen [HVL] (Adenohypophyse) und Hypophysen-Hinterlappen [HHL] (Neurohypophyse). Anatomisch besteht die **Adenohypophyse** aus der Pars distalis, Pars intermedia und Pars tuberalis, sowie die **Neurohypophyse** aus der Eminentia mediana des Hypothalamus, Infundibulum und Pars nervosa.⁵ Die Pars distalis stellt den größten Anteil der Adenohypophyse dar und enthält endokrine Zellen (somatotrophen, corticotrophen, thyrotrophen, laktotrophen und gonadotrophen Zellen), die Hormone unter der Regelung des Hypothalamus sezernieren. Die Neurohypophyse besteht aus Axonen, deren Zellkörper im Nucleus paraventricularis und im Nucleus supraopticus des Hypothalamus lokalisiert sind⁵ und spezialisierten Gliazellen der Neurohypophyse, den sogenannten Pituizyten. Die übergeordnete Schaltzentrale ist der Hypothalamus, der dem Diencephalon

zuzurechnen ist und dessen Namensgebung durch seine Lokalisation unterhalb des Thalamus zu erklären ist. Mit seinen vielfältigen Kernen hat der Hypothalamus nicht nur eine wesentliche Funktion in der Regulation der Hormone, sondern auch in der Regulation der Energie- und Flüssigkeitsbilanz, der Körpertemperatur und des Schlaf-Wach-Rhythmus, sowie des Reproduktionsverhaltens und des emotionalen und sozialen Verhaltens.⁶ Das Chiasma opticum (ChO) und die Commissura anterior stellen die rostrale Begrenzung des Hypothalamus dar. Dorsal erstreckt sich der Hypothalamus bis hinter die Corpora mammillaria. Seitlich ist er durch Tractus opticus, Capsula interna, Pedunculus cerebri und Globus pallidus begrenzt.⁷ Der Hypothalamus kann anatomisch in vier Bereiche eingeteilt werden. Die **Area präoptica** (POA) mit ihrem *Ncl. preopticus*, befindet sich oberhalb des ChO und ist wichtig für die Regulation von Körpertemperatur, Elektrolythaushalt und Reproduktion. Hinter der POA ist der **anteriore Hypothalamus** lokalisiert, der mit seiner ventralen und dorsalen Komponente für die neuroendokrine Regulation, den zirkadianen Rhythmus und die Nahrungsaufnahme (Appetit, Sättigungsgefühl) zuständig ist. Der anteriore Hypothalamus enthält den *Ncl. supraopticus*, den *Ncl. suprachiasmaticus*, den *Ncl. paraventricularis* und den *Ncl. periventricularis anterior*. Der **tuberale Hypothalamus**, welcher sich unter dem anterioren Hypothalamus befindet, enthält den *Ncl. arcuatus*, die *Eminentia mediana*, den *Ncl. ventromedialis* und den *Ncl. dorsomedialis*. Dieser Bereich ist verantwortlich für die neuroendokrine Regulation, die kalorische Bilanz die Stress- und Aggression-Antwort sowie die Reproduktion. Schließlich folgt in dorsaler Richtung der **posteriore Hypothalamus**, welcher die Corpora mammillaria mit dem *Ncl. corporis mammillaris* enthält (Abbildung 1). Er ist vor dem Subthalamus lokalisiert und spielt eine wichtige Rolle in der Stress- und Arousal-Antwort und für das räumliche und episodische Gedächtnis.^{6,8}

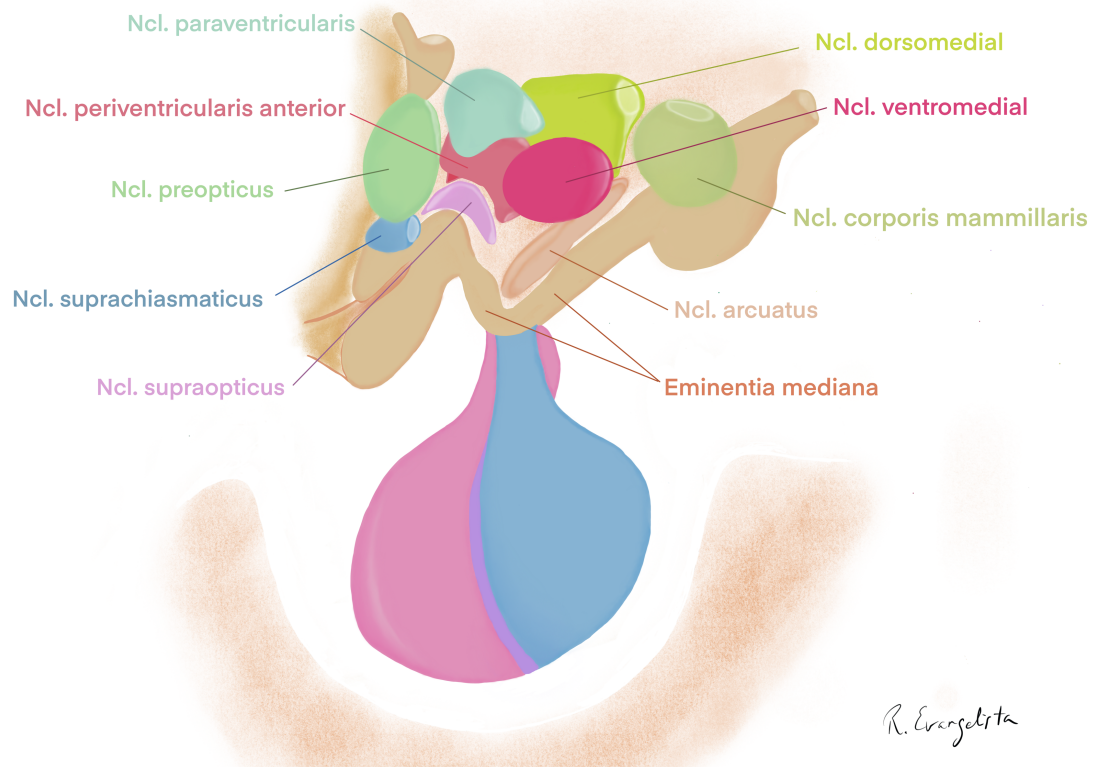


Abbildung 1. Kerne des Hypothalamus

In die neuroendokrine Funktion der hypothalamo-hypophysären Achsen sind die magnozellularen und parvozellulären Neurone des Hypothalamus involviert. Die **magnozellularen Neurone** im *Ncl. supraopticus* und *Ncl. paraventricularis* sezernieren Oxytocin und Vasopressin (auch antidiuretisches Hormon [ADH]). Ihre Axone erreichen die Neurohypophyse, wo die Hormone in die Blutbahn sezerniert werden (Abbildung 2). Die Axone der **parvozellulären Neurone**, welche im *Ncl. präopticus*, *Ncl. tuberalis*, *Ncl. arcuatus*, *Ncl. periventricularis anterior* und *Ncl. paraventricularis* liegen, erreichen die Eminentia mediana, wo sie Releasing-Hormone und Releasing-Inhibiting Hormone direkt ins hypothalamo-hypophysäre Pfortadersystem sezernieren. Zu den Releasing-Hormonen gehören Thyreotropin-Releasing-Hormon [TRH], Kortikotropin-Releasing-Hormon [CRH], Wachstumshormon-Releasing-Hormon [GHRH], und Gonadotropin-Releasing-Hormon [GnRH]. Wachstumshormon-Inhibiting-Hormon [GHIH] (auch Somatostatin [SST]) und Dopamin [DA] sind die wesentlichen Releasing-Inhibiting Hormone.^{8,9} Das Pfortadersystem transportiert

diese Hormone über den Hypophysenstiel zum Hypophysenvorderlappen (HVL), wo sie die Ausschüttung der HVL-Hormone regulieren (Abbildung 3).

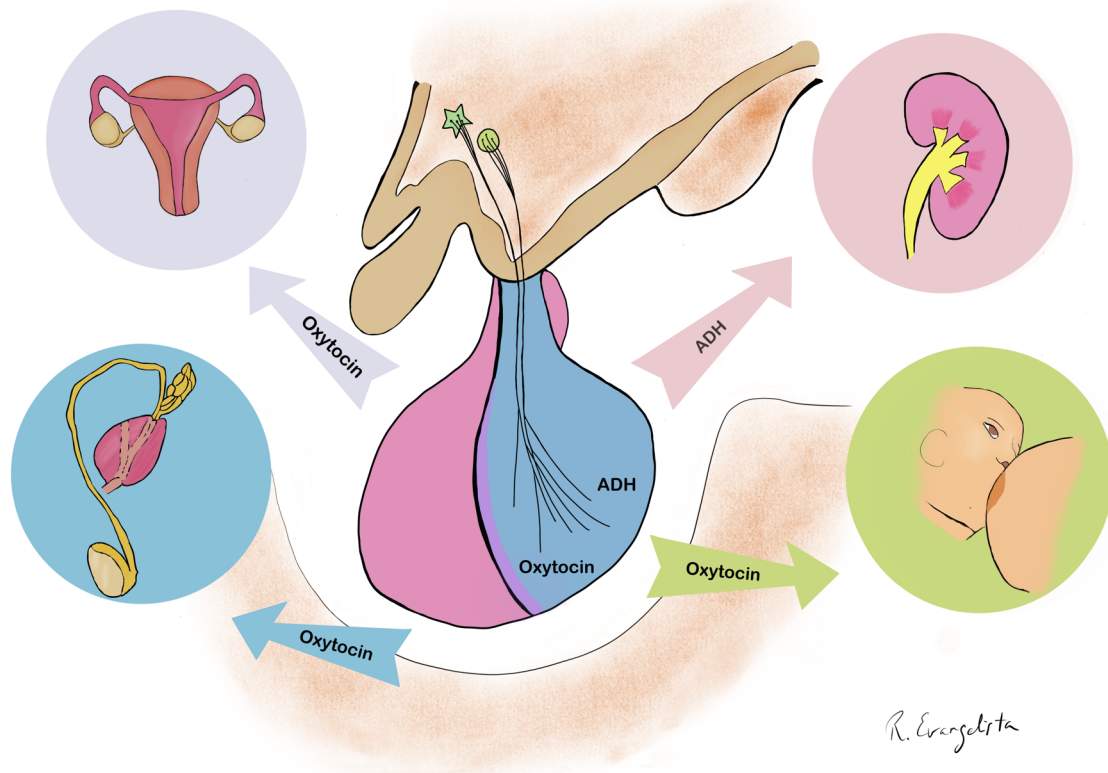


Abbildung 2. Hormone der Neurohypophyse und Zielorgane
ADH: Antidiuretisches Hormon.

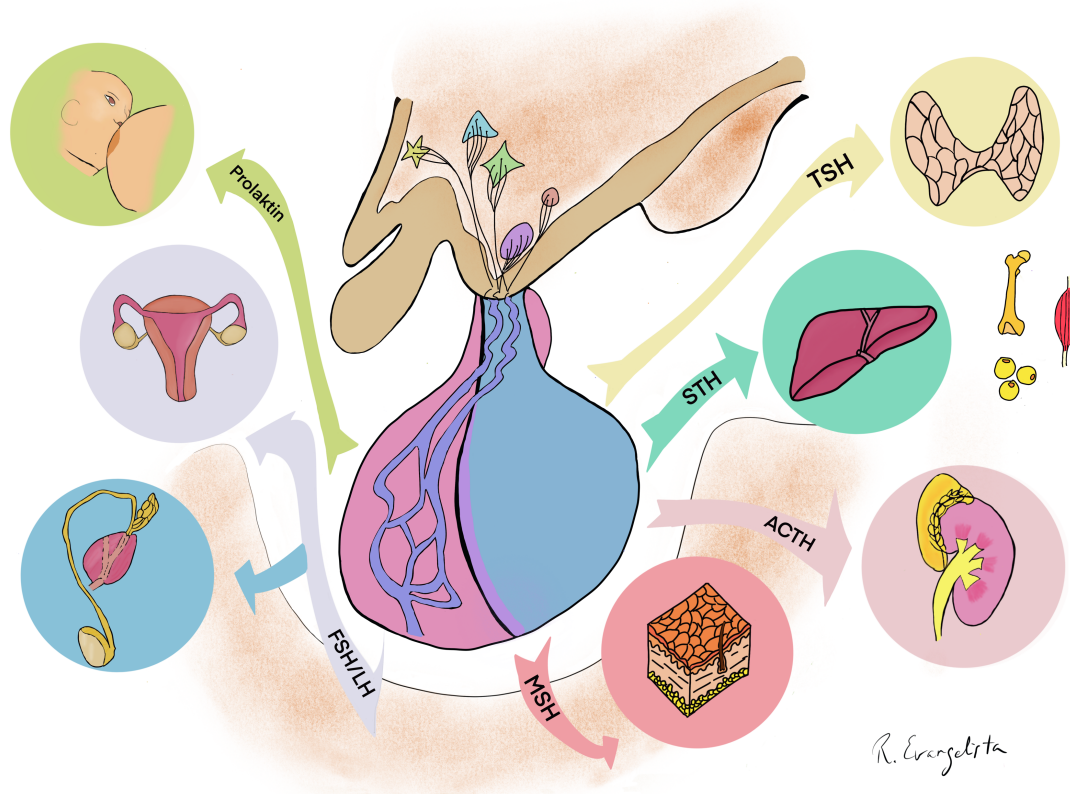


Abbildung 3. Hormone der Adenohypophyse und Zielorgane
 TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon, STH: Wachstumshormon, ACTH: Adreno-corticotropes Hormon, MSH: Melanozytenstimulierendes Hormon, FSH: Follikelstimulierendes Hormon, LH: Luteinisierendes Hormon.

1.3 Pathogenese und Entstehung

Kenntnisse über den Ursprung von KP sind wichtig, um ihr Verhältnis zu den benachbarten Strukturen zu verstehen und damit eine Strategie in der operativen Behandlung festzulegen. Die Hypophyse entsteht aus zwei Formen ektodermaler Zellen unterschiedlichen Ursprungs. Einerseits handelt es sich um die sogenannte Rathke-Tasche, eine dorsale Ausstülpung des primitiven Rachendachs, andererseits um das Infundibulum, eine ventrale Ausstülpung des Diencephalons. Im Laufe der Embryonal-Entwicklung wachsen die beiden Strukturen aufeinander zu. Im zweiten Monat der Embryonal-Entwicklung wird die Rathke-Tasche in das Infundibulum integriert und es kommt zu einer Rückbildung der Verbindung zwischen Rathke-Tasche und Rachendach. Im Verlauf bilden die Zelle der Rathke-Tasche die Adenohypophyse und das Infundibulum führt zur Neurohypophyse.¹⁰

Aktuell gibt es zwei Theorien bezüglich der Entstehung von KP. Die favorisierte Theorie (embryogenetische Theorie) besagt, dass KP aus einer **neoplastischen**

Transformation der verbliebenen embryonalen, ektopen Zellen der Rathke-Tasche (auch Ductus craniopharyngeus [DC]) entstehen. Andere Autoren gehen von einem **metaplastischen Ursprung** aus, dabei tritt eine Umwandlung der Adenohypophyse oder des Hypophysenstiel in Plattenepithel auf. Aktuelle Studien schlagen eine duale Theorie vor, wonach der histologische Typ adamantinomatöses Kraniopharyngeom (aKP) durch neoplastische Transformation und der histologische Typ papilläres Kraniopharyngeom (pKP) aus metaplastischer Transformation entsteht.¹¹

Aktuelle Kenntnisse in der Molekularpathologie dieser Tumoren zeigen eine BRAF Mutation im Subtyp pKP. Andererseits sind Mutationen in Exon 3 von CTNNB1 im Subtyp aKP bekannt.¹²

1.4 Epidemiologie

Das KP ist ein seltener, langsam wachsender und gutartiger (WHO Grade I) Tumor, der mit einer Inzidenz von 1,3 pro Million Personen pro Jahr auftritt.¹³ Das KP repräsentiert 2 bis 5% aller intrakranieller Tumoren.¹⁴ Betroffen sind Patienten jeden Alters, sogar wurden Fälle in der pränatalen und neonatalen Periode beschrieben.¹⁵ Die Altersverteilung ist bimodal mit einem Häufigkeitsgipfel in der Kindheit (5-14 Jahren) und einem zweiten Gipfel im mittleren und höheren Erwachsenenalter (50-74 Jahren). Eine geschlechtsspezifische Prädilektion ist nicht bekannt.¹³

Aufgrund der Seltenheit dieser Tumoren werden in den meisten Studien KP im Kindesalter und im Erwachsenenalter zusammengefasst und gemeinsam betrachtet. Nur wenige Studien fokussieren sich auf KP im Erwachsenenalter.¹⁶

1.5 Klinische Symptomatik

Symptome entstehen durch Kompression oder Infiltration der nervalen und neuroendokrinen Strukturen in der Tumorregion:

- a) Visuelle Störungen entstehen bei KP durch Kompression der Sehbahn in den suprasellären und retrosellären Cisternen und manifestieren sich durch Visusminderung und Gesichtsfeldausfälle. Bei suprasellärer Kompression des Chiasma opticum entsteht in klassischer Weise eine bitemporale Hemianopsie. Eine Affektion des Tractus opticus im retrosellären Bereich

führt hingegen zu einem homonymen Gesichtsfeldausfall. Eine irreversible Schädigung der Nervenfasern führt zu einer Abblässung der Sehnervenscheibe (Papillenatrophie) und ist mit der optischen Kohärenztomographie (OCT) an einer Verschmächtigung der Nervenfaserschicht zu erkennen.

- b) Eine Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz entsteht durch eine Schädigung der Hypothalamus-HVL Achsen. Der Ort der Läsion kann sich bei KP im Bereich des Hypothalamus, des Hypophysenstiels oder des HVL befinden. Häufig ist bei KP der Hypophysenstiel betroffen. Abhängig von den betroffenen Hormonachsen tritt eine sekundäre Nebennierenrinden (NNR)-Insuffizienz, eine sekundäre Hypothyreose, ein sekundärer Hypogonadismus oder ein Wachstumshormonmangel auf. Eine suprahypophysäre Läsion führt zu einer funktionellen Hyperprolaktinämie, da die Prolaktinsekretion der Hypophyse unter inhibitorischer Kontrolle durch hypothalamisch gebildetes Dopamin steht.
- c) Ein Diabetes insipidus entsteht durch eine Schädigung der Hypothalamus-HHL Achse und somit durch eine Läsion der Vasopressin-produzierenden Nervenzellen im Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis, eine Unterbrechung des axonalen Transportes zum HHL oder eine Läsion des HHL selbst.
- d) Neben hormonellen Ausfällen können durch Kompression und Infiltration des Hypothalamus hypothalamische Regulationsstörungen hervorgerufen werden. Castro-Dufourny et al. unterscheiden ein infundibulo-tuberales und ein hypothalamisches Syndrom. Das infundibulo-tuberale Syndrom umfasst eine Störung der sexuellen Entwicklung, eine Adipositas, einen Diabetes insipidus (DI) und eine Schlafstörung.¹⁷
- e) Zum hypothalamischen Syndrom gehören psychiatrische und emotionale Störungen, Verhaltensstörungen, Gedächtnisstörungen, Gangstörung, extrapyramidale Symptome, Harn- und Stuhl- Inkontinenz, Kachexie, Temperaturdysregulation, Bewusstseinsstörung, und Dysfunktion des autonomen Nervensystems.¹⁷

- f) Die häufigste hypothalamische Störung bei KP ist die Adipositas. Auch die Operation von Kraniopharyngeomen kann eine schwere Adipositas hervorrufen. Diese gefürchtete Komplikation limitiert die Möglichkeit der radikalen Tumorentfernung bei Kraniopharyngeomen mit hypothalamischer Beteiligung.¹⁵ Die Adipositas wurde vor allem bei Kindern mit Kraniopharyngeomen ausführlich untersucht. Die Beteiligung des posterioren Hypothalamus durch den Tumor oder die Läsion desselben durch die Behandlung führt zu einer funktionellen Alteration, welche eine Adipositas hervorruft. Sie führt auch zu einer Verminderung der Lebensqualität und Reduktion der Lebenserwartung.¹⁸
- g) Symptome erhöhten Hirndrucks (Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Bewusststörungen, Papillenödem) können durch Obstruktion des Liquorflusses entstehen. Typischerweise führen KP mit großer suprasellärer Ausdehnung zur Obstruktion der Foramina Monroi. KP mit retrosellärer Ausdehnung können auch zu einer Obstruktion des Aquaeductus cerebri führen.

Honegger et al. fanden in einer Serie von 143 Patienten, von denen 30 im Kindesalter unter 16 Jahren waren, als Leitsymptom in erster Linie Sehstörungen (46,8%) und eine HVL-Insuffizienz (28,7%). Ein DI war bei 4,9% der Patienten das führende Symptom. Die präoperative endokrinologische Untersuchung ergab einen Hypogonadismus bei 77,4%, einen Hypokortisolismus bei 31,5%, eine Hypothyreose bei 24,5%, einen DI bei 16,1% der Patienten. Eine Hyperprolaktinämie lag bei 41,3% der untersuchenden Fälle vor. Symptome in der Folge eines Hydrocephalus fanden sich in dieser Serie bei 8,4% der Patienten.¹⁹ In der Arbeit von Castro-Dufourny wurde bei 52% ein infundibulotuberales Syndrom und bei 49% ein hypothalamisches Syndrom nachgewiesen.¹⁷ Dandurand fand in einer Metaanalyse über KP im Erwachsenenalter in der Reihenfolge der Häufigkeit Sehstörungen bei 67,2%, Kopfschmerzen und Hydrocephalus bei 36,6%, hormonelle Störungen bei 26,6% und kognitive Alterationen bei 15,1% der Patienten.¹⁶ In einer aktuellen multizentrischen Studie des Deutschen Kraniopharyngeom-Registers bei Erwachsenen betrug die Häufigkeit von Sehstörungen 73,6%, von

Kopfschmerzen 47,3%, von neurologischen Defiziten 23,6%, und von hypothalamischem Syndrom 17,5%. An hormonellen Störungen zeigte sich ein DI bei 21% der Patienten, eine Hypothyreose bei 39,2%, ein Hypocortisolismus bei 35,2%, ein Hypogonadismus bei 47,6% und ein Wachstumshormonmangel bei 20,3%.²⁰ Müller beschrieb bei 12-19% der Kinder mit KP eine Adipositas zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die Häufigkeit stieg in den ersten 6-12 Monaten nach der Behandlung auf 55% an.¹⁸

1.6 Diagnostik

Bei KP handelt es sich um zystische und/oder solide Tumoren, die häufig Verkalkungen aufweisen. Die bildgebende Methode der ersten Wahl ist bei KP die Magnetresonanztomographie (MRT), die ohne und mit Kontrastmittel durchgeführt wird. In den T1-gewichteten Sequenzen kommen die solide Tumoranteile isointens oder hypointens zur Darstellung, während sie in den T2-gewichteten Sequenzen hypointens oder hyperintens imponieren. KP zeigen eine heterogene Kontrasteinreicherung. Die zystischen Tumoranteile zeigen sich häufig in den T1-gewichteten Sequenzen hypointens und in den T2-gewichteten Sequenzen hyperintens.¹⁴ Die Computertomographie (CT) erlaubt eine bessere Visualisation und Abgrenzung der Verkalkungen. Die Trias von kalzifizierten, festen und zystischen Tumoranteilen weist auf ein KP hin.¹⁵

KP werden nach der WHO-Klassifikation histopathologisch den gutartigen Tumoren zugerechnet (WHO Grade I). Bei KP werden zwei Subtypen unterschieden. Das **adamantinomatöse Kraniopharyngeom** (aKP) tritt in jedem Lebensalter, aber meist im Kindes- und Jugendalter, auf. Makroskopisch ist das aKP aus soliden und zystischen Anteilen zusammengesetzt und es finden sich häufig Tumorverkalkungen. Die Grenze zu benachbarten Strukturen ist unscharf und es werden Adhäsionen beobachtet. Die Zyste enthält dunkle Flüssigkeit ähnlich wie Maschinenöl und ist durchsetzt mit Cholesterinkristallen. Mikroskopisch sind randständiges und palisadenförmiges Epithel, Reticulum stellatum (Sternzellenschicht) und Verhornungen (feuchtes Keratin) charakteristisch. Die Zellen zeigen eine nukleäre Translokation von beta-catenin. Das **papilläre Kraniopharyngeom** (pKP), welches fast ausschließlich im Erwachsenenalter auftritt, ist makroskopisch eher solid als zystisch und zeigt nur

selten Kalzifikationen. Wenn ein Zystenanteil vorhanden ist, ist die Flüssigkeit hellfarbig und ohne Cholesterinhalt. Dieser Subtyp weist weniger Adhäsionen zu benachbarten Strukturen auf. Mikroskopisch ist das pKP gekennzeichnet durch Plattenepithel in Verbindung mit fibrovaskulärem Stroma mit pseudopapillärer Darstellung. Reticulum stellatum, Verhornungen sowie nukleäre Translokation von beta-catenin sind nicht vorhanden.^{11,21}

Zusätzlich konnten die Subtypen des KP kürzlich durch Nachweis von Mutationen charakterisiert werden. Über 90% der pKP weisen eine BRAF V600E Mutation auf, während bei über 90% der aKP eine CTNNB1 Mutation vorliegt. Diese Erkenntnisse ermöglichen weitere Forschung über potenzielle gezielte Therapieansätze („targeted therapies“).²¹⁻²³

Hormonelle Labordiagnostik und augenärztliche Untersuchungen (Visus, Augenhintergrund, und Gesichtsfeld) sind präoperativ und im Verlauf obligatorisch.

1.7 Lokalisation

KP sind in der sellären und suprasellären Region lokalisiert (Abbildung 4). 94-95% der KP haben einen suprasellären Anteil, von denen 20-41% rein suprasellär und 53-75% intrasellär und suprasellär ausgedehnt sind. Eine rein intraselläre Lokalisation wird bei 5-6% der KP angetroffen. KP können sich aber auch über den Ort ihre Entstehung hinaus in weitere intrakranielle Kompartimente ausbreiten. So weisen 9% der KP eine Ausdehnung in die vordere Schädelgrube, 8% in die mittlere Schädelgrube und 12% in die hintere Schädelgrube auf. Selten beschriebene Lokalisationen umfassen den Nasopharynx, den paranasalen Bereich, das Os sphenoidale, das Os ethmoidale, die Glandula pinealis, den Kleinhirnbrückenwinkel, den 4. Ventrikel, das Corpus callosum und den Clivus.^{24,25}

Abhängig von anatomisch und bildgebend nachgewiesenen Merkmalen (z.B. Stelle des Ursprungs des Tumors, Integrität des Diaphragma sellae und Hypothalamus-Beteiligung) wurden verschiedene Klassifikationen entwickelt, um die Operationsplanung und Wahl des operativen Zugangs durchzuführen, und um die postoperative Morbidität sowie Prognose vorherzusagen. Yaşargil entwickelte eine Klassifikation abhängig von der Lagebeziehung zu Sella turcica,

Diaphragma sellae, ChO und dritter Ventrikel und unterschied 6 Typen (Typ a, intrasellär- infradiaphragmatisch; Typ b intra- und suprasellär sowie infra- und supradiaphragmatisch; Typ c supradiaphragmatisch, parachiasmatisch und extraventrikulär; Typ d, intra- und extraventrikulär; Typ e, paraventrikulär; und Typ f, rein intraventrikulär).²⁶ Hoffman klassifizierte diese Tumoren abhängig von ihrer Beziehung zum Ch.O. in prächiasmatische, postchiasmatische und intraselläre KP sowie gigantische KP mit verschiedener Wachstumsrichtung.²⁷ Samii und Tatagiba teilten KP abhängig von ihrer vertikalen Ausdehnung in 5 Grade ein (Grad I, Intrasellär-infradiaphragmatisch; Grad II suprasellär mit/ohne intrasellären Anteil; Grad III, erreicht untere Hälfte des 3. Ventrikel, Grad IV, erreicht obere Hälfte des 3. Ventrikels, Grad V, Ausbreitung bis zum Septum pellucidum und/oder zum Seitenventrikel).²⁸ Wang unterschied zwischen subdiaphragmatisch mit/ohne Integrität des Diaphragma sellae, und supradiaphragmatisch²⁹; Kassam klassifizierte KP abhängig von ihrer Lokalisation bezüglich des Infundibulums und unterschied 4 Typen (Typ I, präinfundibulär; Typ II, transinfundibulär; Typ IIIa postinfundibulär und erreicht 3. Ventrikel; Typ IIIb postinfundibulär und erreicht Fossa interpeduncularis; Typ IV, rein intraventrikulär).³⁰ Die MRT-Klassifikation von Puget et al. bezieht sich auf die Beteiligung des Hypothalamus, die bedeutsam ist für die Morbidität. Sie unterscheidet zwischen Grad 0, Tumor ohne Hypothalamus-Beteiligung; Grad 1, der Tumor verlagert den Hypothalamus und Grad 2, der Hypothalamus ist betroffen und kann nicht mehr abgegrenzt werden.³¹ Tang et al. publizierten eine endoskopische Klassifikation.³² Darüber hinaus wurden noch weitere Klassifikationen beschrieben.^{33,34}

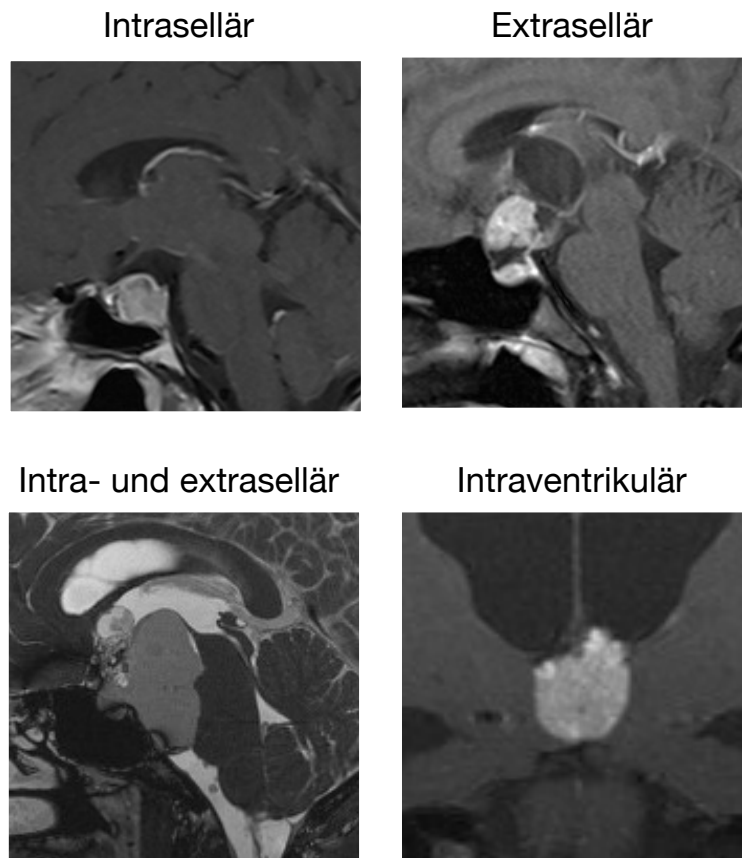


Abbildung 4. Lokalisation

1.8 Behandlung

Die etablierten Säulen der Behandlung von KP sind die neurochirurgische Operation und die Radiotherapie. Dennoch ist das Behandlungskonzept aktuell noch kontrovers und die genannten Therapien werden abhängig vom Zentrum unterschiedlich eingesetzt. Es gibt zwei Haupttendenzen. Einige Zentren sind der Meinung, als initiale Behandlung eine Totalresektion anzustreben mit dem Ziel einer Heilung des Tumorleidens. Konservativere Zentren vertreten das Konzept einer Teilresektion gefolgt von einer Bestrahlung, und versprechen sich davon eine geringere Inzidenz der Langzeitmorbidität. Die neurochirurgische Resektion erfolgte klassischerweise auf transkraniellen Wegen. Heute werden Mittellinien-nahe, intrakranielle KP auch zunehmend über erweiterte transsphenoidale Zugänge erfolgreich operiert. Als prinzipielle Bestrahlungstechniken stehen die fraktionierte Bestrahlung und die Einzeitbestrahlung (Radiochirurgie) zur Verfügung. Die Wirkung der Chemotherapie wurde nur bei wenigen Rezidiv-

Tumoren untersucht.³⁵ Vielversprechend ist die aktuelle molekulare Forschung zur Entwicklung zielgerichteter Behandlungen (Targeted Therapy).^{22,36}

1.8.1 Operation und operative Aspekte

Bei der operativen Behandlung kann man für den Zugang zwei prinzipielle Zugangs-Routen unterscheiden. Die transkraniale Route und die transsphenoidale (mikrochirurgisch oder endoskopisch) Route. Die Lokalisation und Beschaffenheit des Tumors sowie sein anatomisches Verhältnis zu benachbarten Strukturen (Diaphragma sellae, ChO, dritter Ventrikel und Hypothalamus, arterielle Gefäße) haben wesentlichen Einfluss auf die Wahl des Zugangs. Infradiaphragmatische Tumoren sind gut erreichbar über den transsphenoidalen Zugangsweg. In den letzten Jahren hat die Weiterentwicklung der Endoskopie und Mikroskopie die Resektion von KP über erweiterte transsphenoidale Zugänge möglich gemacht. So können supradiaphragmatische KP in der Mittellinie über einen transsphenoidalen transtuberculum sellae oder transplanum sphenoidale Zugang reseziert werden.

Für die transsphenoidale Route ist es wichtig, die Lokalisation des Tumors in Relation zum Hypophysen-Stiel zu erkennen.³⁷

Bei der transkraniellen Route sind wiederum verschiedene Zugangswege zu unterscheiden. Für die Wahl des jeweiligen transkraniellen Zugangs ist die Erkennung des Verhältnisses des Tumors zum Boden des dritten Ventrikels entscheidend.³⁸ Extraventrikuläre KP werden über basale transkranielle Zugänge (zwischen Schädelbasis und Gehirn) operiert. Dazu zählen der pterionale Zugang, der fronto-laterale Zugang, und der (bi)frontale basale Zugang. Der transcallosale, transventrikuläre Zugang von oben ist für manche KP im 3. Ventrikel geeignet und wird durch eine Ventrikelerweiterung begünstigt.

Die Größe des Tumors, die supraselläre Lokalisation, der Hydrocephalus und das Tumorrezidiv sind negative prognostische Faktoren für eine nicht vollständige Resektion des Tumors.^{14,38} Die initiale stereotaktische Zystenaspiration als minimal invasive Therapie zur schnellen Dekompression der Sehbahn ist eine weitere chirurgische Option bei Tumoren mit dominierendem

zystischem Anteil. Der Zystenentleerung kann im zweiten Schritt die Tumorresektion folgen.³⁸

1.8.2 Bestrahlung

Die Bestrahlung ist indiziert bei Patienten mit postoperativen Resttumoren oder Rezidivtumoren. Die Radiotherapie ist auch indiziert, wenn eine große Operation aufgrund von Ko-Morbiditäten lebensgefährlich ist.

Bei KP kommen verschiedene Bestrahlungs-Modalitäten mit ihren Vorteilen und Nachteilen zum Einsatz. Hierbei unterscheidet man zwischen stereotaktischer fraktionierter Bestrahlung, konventioneller fraktionierter Bestrahlung, Protonbestrahlung und radiochirurgischer Einzeitbestrahlung.¹⁴ Die fraktionierte Bestrahlung ist besonders geeignet für große Bestrahlungsvolumina und KP mit Bezug zur Sehbahn. Die Radiochirurgie ist für kleine, umschriebene Rest- oder Rezidiv-KP besonders geeignet. Die größte Erfahrung mit der Einzeitbestrahlung liegt für die Gamma-Knife Technologie vor, weitere Technologien sind Cyberknife Radiochirurgie und LINAC Radiochirurgie.

Die intracavitäre Brachytherapie mit Instillation radioaktiver Substanzen wie Yttrium-90, Phosphor-32, Rhenium-186, Au-198 ist bei großen Tumorzysten möglich, um eine Verkleinerung des zystischen Anteils zu erreichen. Bei der Brachytherapie besteht jedoch das Risiko der Neurotoxizität. Die Erfahrungen mit der Brachytherapie sind begrenzt.³⁶

1.8.3 Andere Modalitäten

Eine systemische Chemotherapie wird zurzeit bei seltenen Fällen mit aggressiven KP als experimentelle Behandlung eingesetzt. Die intrazystische Instillation von Bleomycin oder Interferon alpha wurde bei Patienten mit zystischen Tumoren beschrieben. Die aktuelle Erfahrung mit solcher Behandlung ist noch eingeschränkt.^{14,35,36}

Eine Reihe von Fallberichten beschreibt den erfolgreichen Einsatz von BRAF-Inhibitoren (Dabrafenib, Vemurafenib) allein oder zusammen mit MEK-Inhibitoren (Trametinib, Cobimetinib) bei Patienten, in deren KP eine BRAF-Mutation nachgewiesen wurde.³⁹

1.9 Prognose und Nachsorge

Trotz der histologischen Klassifikation von KP als gutartige Tumoren ist die Lebensqualität der Betroffenen oft durch Einschränkung des Sehens und der hypophysären Funktion sowie durch hypothalamische Störungen beeinträchtigt. Trotz der Fortschritte in der chirurgischen Behandlung ist die Resektion von KP immer noch eine Herausforderung. Diese Tumoren zeigen eine Rezidivneigung, die weitere Nachbehandlungen erforderlich macht. Aus diesen Gründen ist eine regelmäßige Langzeitnachsorge dieser Patienten sowie die Betreuung durch ein multidisziplinäres Team mit verschiedenen Spezialisten (Endokrinologen, Neurochirurgen, Neuroonkologen, Strahlentherapeuten, Neuroophthalmologen und Neuroradiologen) erforderlich.

1.10 Zielsetzung

Mit dieser Arbeit haben wir uns zum Ziel gesetzt, vier Fragestellungen zu beantworten. Das erste Ziel ist die Charakterisierung des KP im Erwachsenenalter anhand der klinischen, bildgebenden und histologischen Merkmale. Das zweite Ziel ist die Ermittlung der Effektivität der operativen Behandlung bei Erwachsenen in einem einzigen Zentrum unter Berücksichtigung der postoperativen Komplikationen und Auswirkungen der Operation auf die Symptomatik. Bei der Betrachtung der Effektivität des operativen Eingriffes stehen das erzielte Ausmaß der Resektion und das rezidivfreie Überleben im Mittelpunkt. Als drittes Ziel soll der mögliche Einfluss der klinischen, radiologischen, histologischen und intraoperativen Befunde auf das Operationsergebnis untersucht werden. Zuletzt soll im Vergleich zur relevanten Literatur herausgearbeitet werden, inwieweit sich die KP im Erwachsenenalter von den KP im Kindes- und Jugendalter unterscheiden.

2. Material und Methoden

Die hier dargestellte Arbeit ist eine monozentrische retrospektive Kohortenstudie basierend auf der Auswertung klinischer, endokrinologischer, bildgebender und chirurgischer Daten. Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (Ethikvotum 014/2016B02).

2.1 Definition des Patientenkollektives

Die Einschlusskriterien waren Patienten ab 16 Jahren mit histologisch nachgewiesenem KP, die zwischen Januar 2005 und März 2020 in der Klinik für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Tübingen operiert wurden.

2.2 Datenerhebung

Für die Erhebung der klinischen Daten wurde der standardisierte Fragebogen des Deutschen Kraniopharyngeom-Registers bei Erwachsenen herangezogen (UKE NCH - Kraniopharyngeom Case Report Form V 1.0).

Die Patienten wurden in zwei operative Gruppen unterteilt. Bei der ersten operativen Gruppe handelte es sich um die Erstdiagnose eines KP. Bei diesen Patienten erfolgte in unserer Klinik die Erstoperation. Auch andere Therapiemodalitäten wurden in dieser Patientenkohorte noch nicht durchgeführt. Bei der zweiten operativen Gruppe handelte es sich um KP-Patienten, die bereits auswärts operativ behandelt wurden. Bei einigen dieser Patienten wurde auch bereits eine andere Behandlungsmodalität wie z.B. eine Bestrahlung durchgeführt. Die Patienten stellten sich bei uns aufgrund eines Tumorprogresses oder eines Rezidivtumors vor. Bei ihnen wurde eine Rezidivoperation durchgeführt. Für alle Patienten wurden demographische Daten (Geschlecht und Alter), anthropometrische Daten (Körpergewicht, Körpergröße und BMI), Symptome (Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Sehstörungen, neurologische Auffälligkeiten, hypothalamisches Syndrom, Verhaltensauffälligkeit), hormonelle Befunde (laborchemische Bestimmung) und bildgebende Daten ausgewertet. In der Rezidivgruppe bezogen sich die Daten jeweils auf den Zeitpunkt der Vorstellung in unserer Klinik, das heißt den Zeitpunkt vor der Rezidivoperation. Im Weiteren wurden die in unserer Klinik erhobenen Daten zur durchgeführten Operation, zu den postoperativen

Komplikationen und zur Nachbeobachtung erhoben und ausgewertet. Die Daten wurden der digitalen Patientakte entnommen. Die Auswertung der bildgebenden Diagnostik konnte anhand der archivierten MRT- und CT-Studien durchgeführt werden. Von allen Patienten lagen präoperativ und im postoperativen Verlauf MRT-Studien vor, ggf. ergänzt durch ein CT. Die Erhebungszeitpunkte waren die Erstvorstellung einschließlich des operativen Eingriffes in unserem Zentrum, die erste Wiedervorstellung nach dem Eingriff (in der Regel nach 3-6 Monate), die zweite postoperative Wiedervorstellung nach einem weiteren Jahr, und schließlich der Zeitpunkt der letzten Vorstellung. Gegebenenfalls wurde noch der Zeitpunkt der Wiedervorstellung aufgrund eines Rezidives bzw. Progresses für die Erhebung herangezogen.

Nach Klinikstandard erfolgte am Tag vor der Operation sowie am 5. postoperativen Tage in standardisierter Weise eine Bestimmung der Hypophysenhormone. Hierbei wurden die Basalwerte Cortisol, Prolaktin, Wachstumshormon (GH growth hormone), Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1), luteinisierendes Hormon (LH), follikelstimulierendes Hormon (FSH), freies Trijodthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4), Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH) und geschlechtsabhängig Testosteron oder Östradiol untersucht. Die Bestimmung erfolgte im Zentrallabor des Universitätsklinikums. Präoperativ wurden außerdem die von betreuenden Endokrinologen erhobenen Hormonergebnisse für die Beurteilung mit herangezogen. Die Patienten wurden gebeten, Hormonergebnisse vom Endokrinologen zu den Verlaufskontrollen in unsere Klinik mitzubringen. Bei fehlenden Befunden erfolgte die Bestimmung der Hypophysenhormone im Rahmen der ambulanten Wiedervorstellung in unserer Hypophysensprechstunde.

Anhand der neuroradiologischen Untersuchungen wurden die Volumina der Tumoren vor der Operation berechnet. Es wurden die Durchmesser des Kraniopharyngeoms in den drei Raumrichtungen vermessen: anterior-posterior (AP), cranio-caudal (CC), und rechts-links (RL). Die Volumina wurden anhand der Durchmesser nach der Formel für das Volumen eines Ellipsoids approximativ berechnet ($0,5236 \times \text{max. Durchmesser AP} \times \text{max. Durchmesser CC} \times \text{max. Durchmesser RL}$).

Der Patienten-Status in der Beobachtungszeit wurde nach der durchgeführten Bildgebung bei jeder Verlaufskontrolle in 4 Gruppen eingeteilt. Die Patienten ohne bildgebenden Nachweis eines Resttumor, bei denen im Operationsbericht eine vollständige Tumorentfernung beschrieben war, erhielten den Status „Vollremission“. Die Gruppe „Teilremission“ enthielt die Patienten, bei denen in der Bildgebung ein Resttumor gefunden wurde bzw. bei denen im Verlauf ein Resttumor nicht an Größe zugenommen hat. Falls bildgebend ein Rezidiv oder ein Progress gezeigt wurde, wurden die Patienten der Gruppe „Rezidiv“ bzw. „Progress“ zugeordnet. Zuletzt wurden die verstorbenen Patienten, deren Ursache in Verbindung mit der Operation des Tumors steht, mit dem Status „Tod“ dokumentiert.

2.3 Statistik

Eine Datenbank wurde mit Microsoft® Excel® 2011 (Version 14.0.0) angelegt. Die Daten wurden mit SPSS (Version 27) statistisch ausgewertet. Die grafischen Darstellungen wurden mit dem Programm Microsoft® Excel® 2021 (Version 16.49) und durch SPSS (Version 27) erstellt. Einzelne fehlende Datenpunkte gingen jeweils nicht in die Statistik ein und wurden für den spezifischen Test exkludiert.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5% für alle Tests festgelegt ($\alpha = 0,05$).

Zunächst wurde die Charakterisierung des KP im Erwachsenenalter anhand der klinischen, bildgebenden und histologischen Merkmale durch eine deskriptive Analyse mit Hilfe von absoluten und relativen Häufigkeiten durchgeführt. Bei quantitativen Merkmalen wurden der arithmetische Mittelwert, der Median, die Minima und Maxima berechnet.

Die Stichprobe wurde in die zwei Operationsgruppen „Erstoperation“ und „Rezidivoperation“ eingeteilt. Der Gruppe „Rezidivoperation“ wurden Fälle mit echtem Rezidiv und Fälle mit Progress eines Resttumors zugerechnet. Der Vergleich der beiden Gruppen erfolgte bei qualitativen Merkmalen in Nominalskala durch den Chi Quadrat–Test (Exakter Test nach Fisher) und bei qualitativen Merkmalen in Ordinalskala durch den nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test. Bei quantitativen Merkmalen (Alter, Anzahl der hypophysären Achsen-Insuffizienzen und Tumorgröße) erfolgte die statistische Untersuchung

auf Normalverteilung durch den Kolmogorov-Smirnov Test. Die nicht normalverteilten Daten wurden über den nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test auf statistisch unterschiedliche Verteilung überprüft.

Zuletzt wurde das Operationsergebnis analysiert. Ausgewertet wurden die postoperativen Komplikationen, die Auswirkungen der Operation auf die Symptome, das Resektionsausmaß und das rezidivfreie Überleben. Die Auswirkung der Operation auf die Symptome (nicht hormonell und hormonell) wurde präoperativ vs. postoperativ (bei der ersten postoperativen Verlaufskontrolle nach 3-6 Monate sowie zum letzten Beobachtungszeitpunkt) durch den Wilcoxon-Test und den Mc Nemar-Test ausgewertet. Die postoperativen Komplikationen wurden ferner abhängig vom operativen Zugangsweg durch den Chi Quadrat - Test (Exakter Test nach Fisher) verglichen. Für die Bestimmung des rezidivfreien oder progressfreien Überlebens erfolgte die Durchführung von Überlebenskurven. Der Vergleich zwischen zwei Patientengruppe wurde durch den Logrank-Test berechnet. Bei einem signifikanten Testergebnis wurde zunächst, um den Unterschied zu quantifizieren, die Hazard Ratio durch die Cox Regression berechnet. Ferner wurden bei der Patientengruppe mit Erstoperation Risikofaktoren für das rezidivfreie Überleben durch eine multivariate Analyse mit Cox Regression untersucht.

Der mögliche Einfluss der klinischen, radiologischen, histologischen bzw. intraoperativen Befunde auf das Operationsergebnis wurde zunächst bei qualitativen Merkmalen mit Hilfe des Chi Quadrat-Tests (Exakter Test nach Fisher) nachgewiesen. Da kein statistisch signifikanter Unterschied auftrat, wurden keine post-hoc Tests durchgeführt. Zuletzt erfolgte eine multivariate Analyse durch eine logistische Regressions-Analyse bezogen auf den Resektions-Ausmaß mit Berücksichtigung von Operationsgruppe, Tumorgroße, radiologischer Hypothalamus-Kompression und vom durchgeführtem Zugangsweg.

3. Ergebnisse

3.1 Präoperative Symptome und klinische Befunde

3.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 68 Patienten, die die Einschluss-Kriterien erfüllten, eingeschlossen. Bei 50 Patienten (73,5%) handelte es sich um die Erstdiagnose eines KP. Bei 18 (26,5%) lag ein Rezidiv oder ein Progress des bereits bekannten Tumors vor (Tabelle 1). Die Patienten der zweiten Gruppe wurden in anderen Kliniken diagnostiziert und vor-operiert. Bei ca. 40% der Stichprobe handelte es sich um Frauen und bei ca. 60% um Männer (Abbildung 5). Ein Unterschied der Geschlechterverteilung zwischen der Patientengruppe mit Erstoperation und der Gruppe mit Rezidivoperation eines KP war nicht nachzuweisen ($p=0,618$). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des KP betrug 43,9 Jahre (16-83 Jahre). Abbildung 6 und Tabelle 1 zeigen, dass sich in der Patientengruppe mit Rezidivoperation im Mittel jüngere Patienten als in der Patientengruppe mit Erstoperation fanden. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,128$). In Abbildung 7 wird die Altersverteilung unserer gesamten Patientenkohorte dargestellt. Hier erkennt man einen ersten Häufigkeitsgipfel bei den 30-Jährigen. Die überwiegende Anzahl der Patienten befanden sich zum Diagnosezeitpunkt im Alter zwischen 40 und 68 Jahren.

Die Verlaufsbeobachtung betrug durchschnittlich 38,6 Monate (Minimum 1 Monat – Maximum 133 Monate).

Tabelle 1. Demographische Daten bei 68 erwachsenen Patienten mit Kraniopharyngeom, die in der neurochirurgischen Klinik in Tübingen operiert wurden

Demografische Daten	Gesamte Patientenkohorte n = 68 (%)	Erstoperation (n = 50; 73,5%)	Rezidivoperation (n = 18; 26,5%)	p
Alter (Jahre)	43,87 (16-83) [†]	46,12 (16-83) [†]	37,61 (18-59) [†]	$p=0,128^a$
Geschlecht				$p=0,618^b$
männlich	42 (61,8%)	30 (60%)	12 (33,3%)	
weiblich	26 (38,2%)	20 (40%)	6 (66,7%)	

[†] Mittelwert (Minimum - Maximum); ^a Mann-Whitney-U-Test; ^b Pearson-Chi-Quadrat

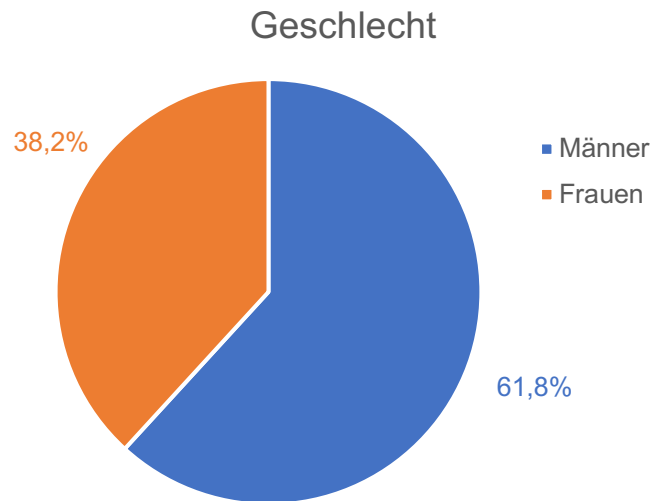


Abbildung 5. Darstellung der Häufigkeit des Merkmals „Geschlecht“ in der gesamten Stichprobe

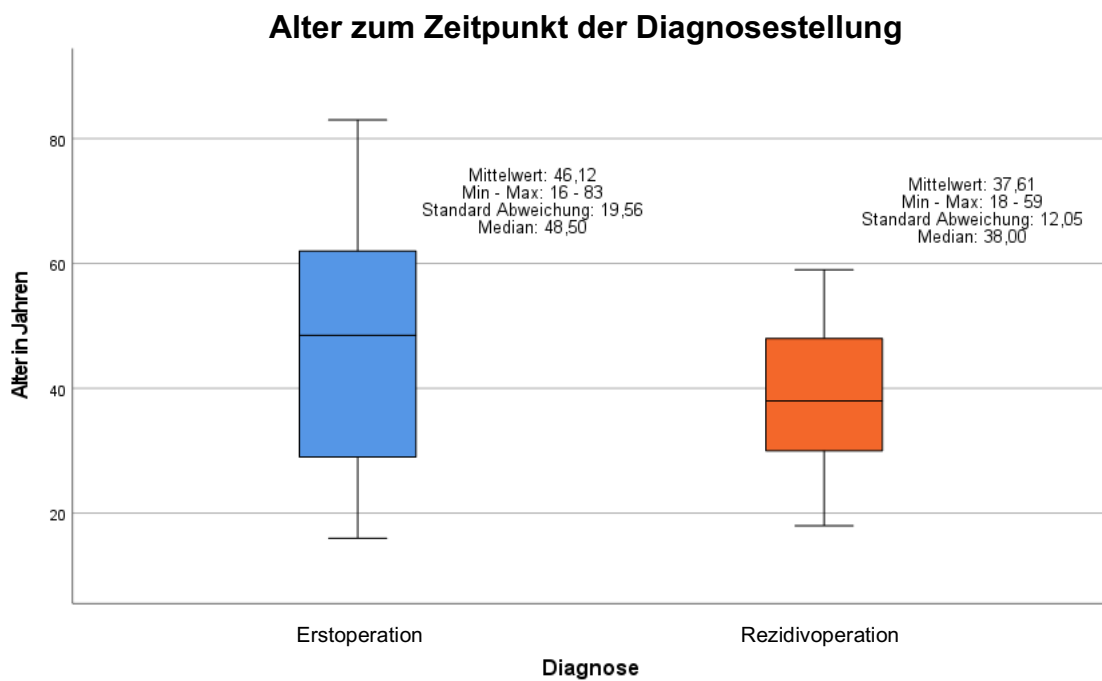


Abbildung 6. Box-Whisker-Plots bezüglich des Merkmals „Alter“ (in Jahren) zum Zeitpunkt der Diagnose in beiden Patientengruppen (Erstoperation, Rezidivoperation)

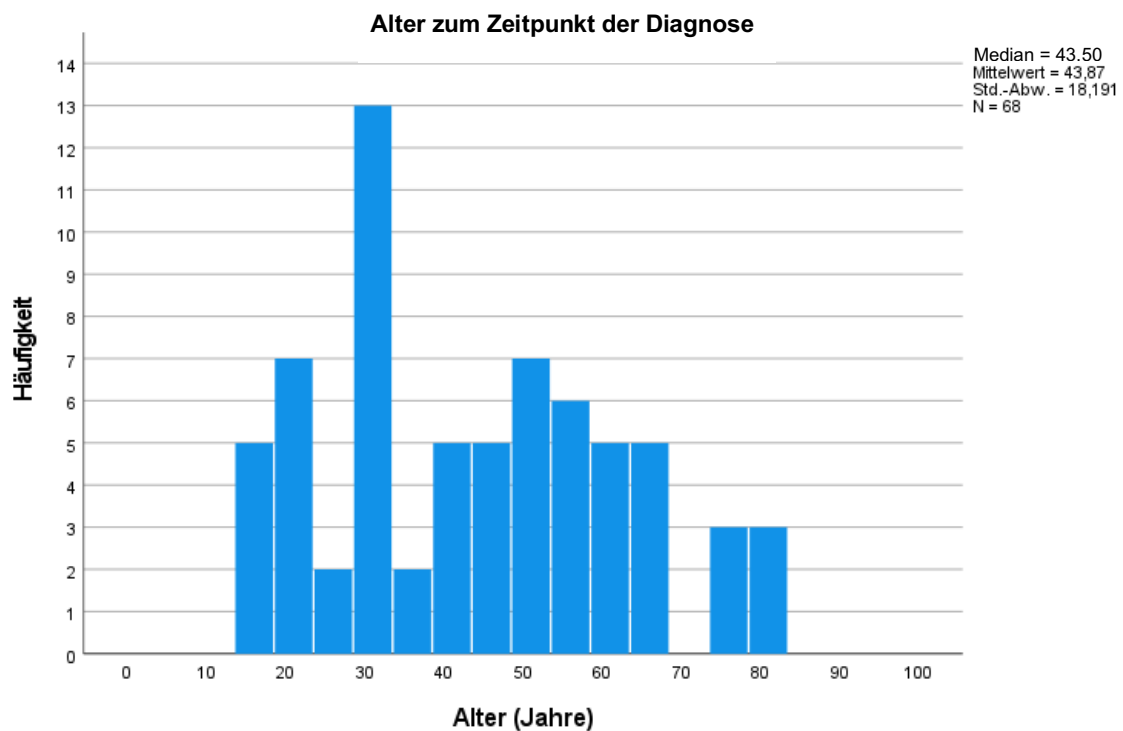


Abbildung 7. Altersverteilung unserer gesamten Patientenkohorte

3.1.2 Nicht hormonelle Symptome

In der gesamten Patientenkohorte war eine subjektive Sehstörung mit 71,6% das häufigste Symptom zum Zeitpunkt der Vorstellung in unserer Klinik, gefolgt von Kopfschmerzen (53,2%), Polyurie und Polydipsie (27,4%) und Gewichtszunahme (25,9%). Bei 68,8% der Fälle wurde eine Gesichtsfeldeinschränkung und bei 56,9% der Fälle eine Visusminderung nachgewiesen. Etwa jeder fünfte Patient hatte neurologische Auffälligkeiten. Hierbei handelte es sich am häufigsten um Gedächtnisstörungen und Gangstörungen (Tabelle 2). In der Abbildung 8 ist zu erkennen, dass Sehstörungen sowohl bei Patienten mit neu diagnostizierten KP als auch mit Rezidiv-KP das häufigste Symptom darstellten.

Zwei Drittel der Patienten waren übergewichtig (Tabelle 2). Präadipositas oder Adipositas lagen bei 62% der Fälle in der Gruppe mit Primäreingriffen und bei 72,2% in der Gruppe mit Rezidiveingriffen vor. Abbildung 9 verdeutlicht, dass eine fortgeschrittene Adipositas fast ausschließlich in der Patientengruppe mit Rezidiv-Kraniopharyngeomen vorlag. Polyurie und Polydipsie waren die einzigen Symptome, bei denen ein signifikanter Unterschied der Häufigkeit zwischen den

Gruppen mit Erstoperation und Rezidivoperation vorlag ($p=0,004$). Bei Patienten mit Rezidiv/Progress eines KP litten über 50% an Polyurie und Polydipsie, während die Symptome vor Erstoperationen relativ selten waren.

In 18% der Fälle mit Erstoperation wurde der Tumor als Zufallsbefund diagnostiziert (Tabelle 2).

Tabelle 2. Nicht hormonelle Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose

klinische Daten	Gesamte Patientenkohorte n (%)	Erstoperation n (%)	Rezidiv-Operation n (%)	p
BMI				$p = 0,148^a$
Untergewicht (< 18,5)	1/68 (1,5%)	1/50 (2%)	0/18 (0%)	
Normalgewicht (18,5 – 24,9)	23/68 (33,8%)	18/50 (36%)	5/18 (27,8%)	
Präadipositas (25 – 29,9)	25/68 (36,8%)	19/50 (38%)	6/18 (33,3%)	
Adipositas Grad I (30 - 34,9)	10/68 (14,7%)	9/50 (18%)	1/18 (5,6%)	
Adipositas Grad II (35 – 39,9)	4/68 (5,9%)	1/50 (2%)	3/18 (16,7%)	
Adipositas Grad III (ab 40)	5/68 (7,4%)	2/50 (4%)	3/18 (16,7%)	
Gewichtszunahme	14/54 (25,9%)	10/44 (22,7%)	4/10 (40%)	$p=0,424^b$
Polyurie, Polydipsie	17/62 (27,4%)	7/44 (15,9%)	10/18 (55,6%)	$p=0,004^{*b}$
Neurologische Auffälligkeit	14/67 (20,9%)	11/49 (22,4%)	3/18 (16,7%)	$p=0,743^b$
Kopfschmerzen	33/62 (53,2%)	26/47 (55,3%)	7/15 (46,7%)	$p=0,559^c$
Subjektive Sehstörung	48/67 (71,6%)	36/50 (72%)	12/17 (70,6%) [†]	$p=1,000^b$
Objektive Sehstörung				
Gesichtsfeldeinschränkung	44/64 (68,8%)	31/47 (66%)	13/17 (76,5%) [†]	$p=0,423^c$
Optikatrophy	6/60 (10%)	3/46 (6,5%)	3/14 (21,4%)	$p=0,133^b$
Visusminderung	37/65 (56,9%)	26/48 (54,2%)	11/17 (64,7%) [†]	$p=0,451^c$
Verhaltensauffälligkeiten	2/63 (3,2%)	2/49 (4%)	0/14 (0%)	$p=1,000^b$
Hypothalamisches Syndrom				
Essstörung oder morbides Übergewicht	8/64 (12,5%)	5/48 (10,4%)	3/16 (18,8%)	$p=0,401^b$
Somnolenz oder Schlafstörung	6/64 (9,4%)	4/48 (8,3%)	2/16 (12,5%)	$p=0,635^b$
Temperaturschwankung	0/64 (0%)	0/48 (0%)	0/16 (0%)	
Zufallsbefund	9/68 (13,2%)	9/50 (18%)	0/18 (0%)	$p=0,099^b$

* Statistisch signifikant; † neue Sehstörung oder Verschlechterung

^a Mann-Whitney-U-Test; ^b Exakter Test nach Fisher; ^c Pearson-Chi-Quadrat

Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose

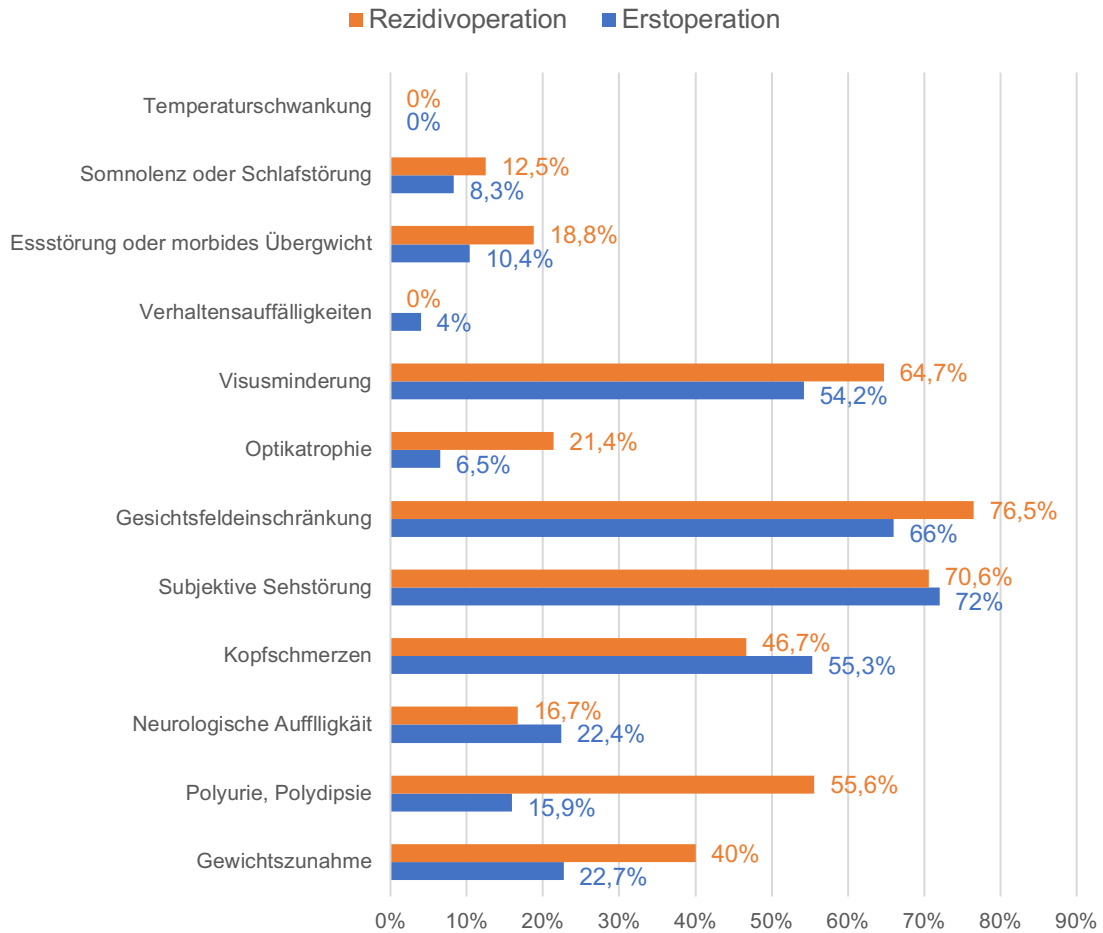


Abbildung 8. Darstellung der Häufigkeit der präoperativen Symptome (nicht hormonell) abhängig von der Diagnose-Gruppe (Erstdiagnose, Rezidiv/Progress)

BMI zum Zeitpunkt der Diagnose

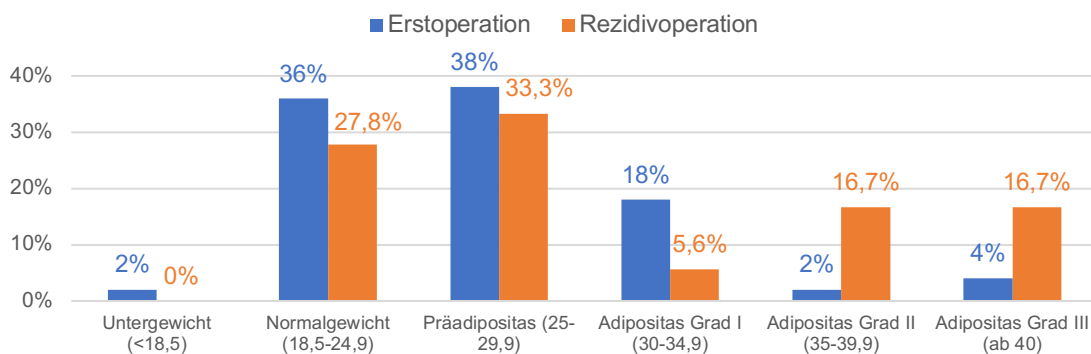


Abbildung 9. Darstellung der Häufigkeit der präoperativen BMI-Kategorie in beiden Patientengruppen unserer Kohorte

3.1.3 Funktion der hypothalamo-hypophysären Hormonachsen

Bei 76,2% der Fälle fand sich eine Insuffizienz einer oder mehrerer hypothalamo-hypophysärer Hormonachsen (Tabelle 3). Die Anzahl defizienter Hormonachsen war bei Patienten mit Rezidiv-KP deutlich höher als bei Patienten mit Primärdiagnose ($p < 0,001$) (Tabelle 3). Besonders auffällig war die hohe Anzahl von Patienten in der Rezidivgruppe, bei denen vier oder fünf Hormonachsen insuffizient waren. Die am häufigsten nachgewiesene Insuffizienz in der gesamten Kohorte war der Hypogonadismus (60%), gefolgt vom Hypocortisolismus (48,4%) und von der sekundären Hypothyreose (47%). Eine funktionelle Hyperprolaktinämie lag bei 39,1% der Fälle vor. Ein DI war bei 23,4% der Fälle vorhanden (Tabelle 4). In der Patientengruppe mit Rezidiv-KP waren Insuffizienzen für alle Hormonachsen statistisch signifikant häufiger. Hier fand sich als häufigste Achsen-Insuffizienz ein Hypocortisolismus (ca. 95%). In der Patientengruppe mit Primärdiagnose fand sich als häufigste präoperative Achsen-Insuffizienz ein Hypogonadismus, von dem etwa die Hälfte der Fälle betroffen war (Abbildung 11). Es ist wichtig zu erwähnen, dass bei 33,3% der Patienten mit Erstdiagnose eines KP keine hormonelle Störung vorlag. Im Gegensatz dazu fand sich in der Patientengruppe mit Rezidiv/Progress kein einziger Fall ohne jegliche hormonelle Alteration (Tabelle 3 und Abbildung 10). Die Mehrzahl der Patienten mit Rezidiv-KP erhielten schon vor der Operation eine Substitutionstherapie während nur bei wenigen Patienten vor der Primäroperation eine Substitution erfolgte. Obwohl ein GH- Mangel bei 27,1% der Fälle in der Patientengruppe mit Primärdiagnose nachgewiesen wurde, wurde zum Zeitpunkt der Operation noch bei keinem Patienten eine GH-Substitution durchgeführt (Tabelle 5 und Abbildung 12).

Tabelle 3. Präoperative Anzahl der Achsen-Insuffizienzen bei 63 Patienten unserer Patientenkohorte

Anzahl der Achsen-Insuffizienzen	Gesamte Patientenkohorte n = 63 (%)	Erstoperation n = 45 (%)	Rezidivoperation n = 18 (%)	p
Keine Insuffizienz	15/63 (23,8%)	15/45 (33,3%)	0/18 (0%)	p<0,001 ^{*a}
1 insuffiziente Achse	12/63 (19,0%)	10/45 (22,2%)	2/18 (11,1%)	
2 insuffiziente Achsen	6/63 (9,5%)	6/45 (13,3%)	0/18 (0%)	
3 insuffiziente Achsen	9/63 (9,5%)	7/45 (15,6%)	2/18 (11,1%)	
4 insuffiziente Achsen	13/63 (20,6%)	5/45 (11,1%)	8/18 (44,4%)	
5 insuffiziente Achsen	8/63 (12,7%)	2/45 (4,4%)	6/18 (33,3%)	

* statistisch signifikant; ^a Mann-Whitney-U-Test

Anzahl insuffizienter Hormonachsen

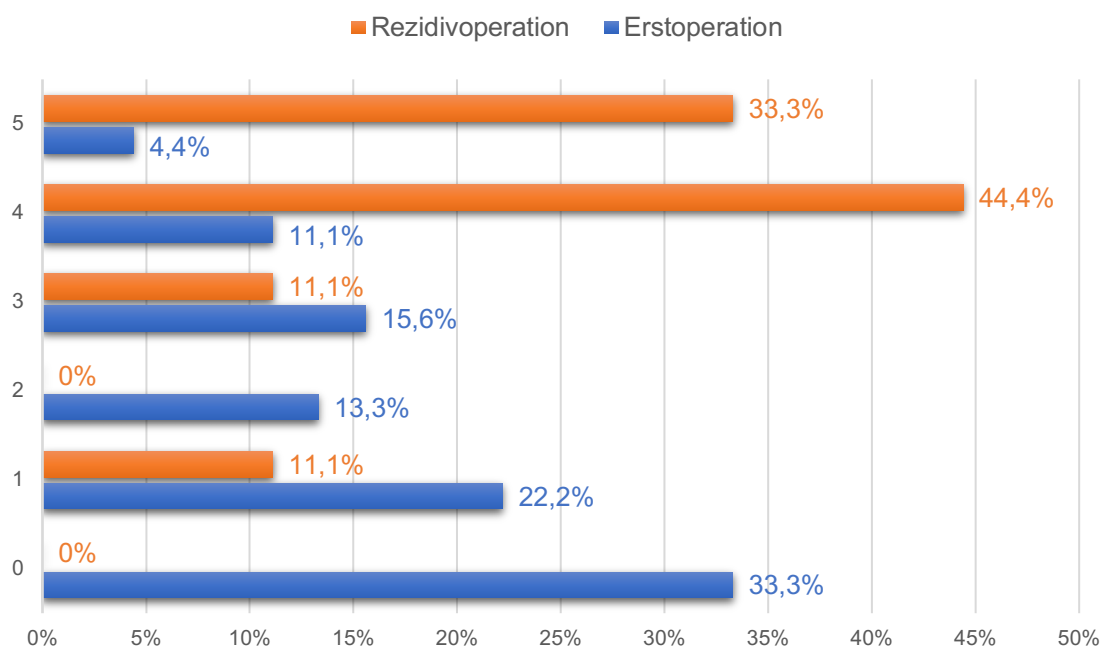


Abbildung 10. Darstellung der Häufigkeit insuffizienter Hormonachsen in beiden Patientengruppen vor der Operation

Tabelle 4. Nachgewiesene Hypophysen-Funktionsstörung vor der Operation

Hypophysenfunktionsstörung	Gesamte Patientenkohorte n (%)	Erstoperation n (%)	Rezidivoperation n (%)	p
Diabetes insipidus	15/64 (23,4%)	6/46 (13%)	9/18 (50%)	p=0,003 ^a
Sekundäre Hypothyreose	31/66 (47,0%)	16/48 (33,3%)	15/18 (83,4%)	p<0,001 ^b
Wachstumhormonmangel	26/66 (39,4%)	13/48 (27,1%)	13/18 (72,2%)	p=0,001 ^b
Hypocortisolismus	32/66 (48,4%)	15/48 (31,3%)	17/18 (94,4%)	p<0,001 ^b
Hypogonadismus	39/65 (60,0%)	23/47 (48,9%)	16/18 (88,9%)	p=0,003 ^b
Hyperprolaktinämie	25/64 (39,1%)	19/47 (40,4%)	6/17 (35,3%)	p=0,710 ^b

* statistisch signifikant; ^a Exakter Test nach Fisher; ^b Pearson-Chi-Quadrat

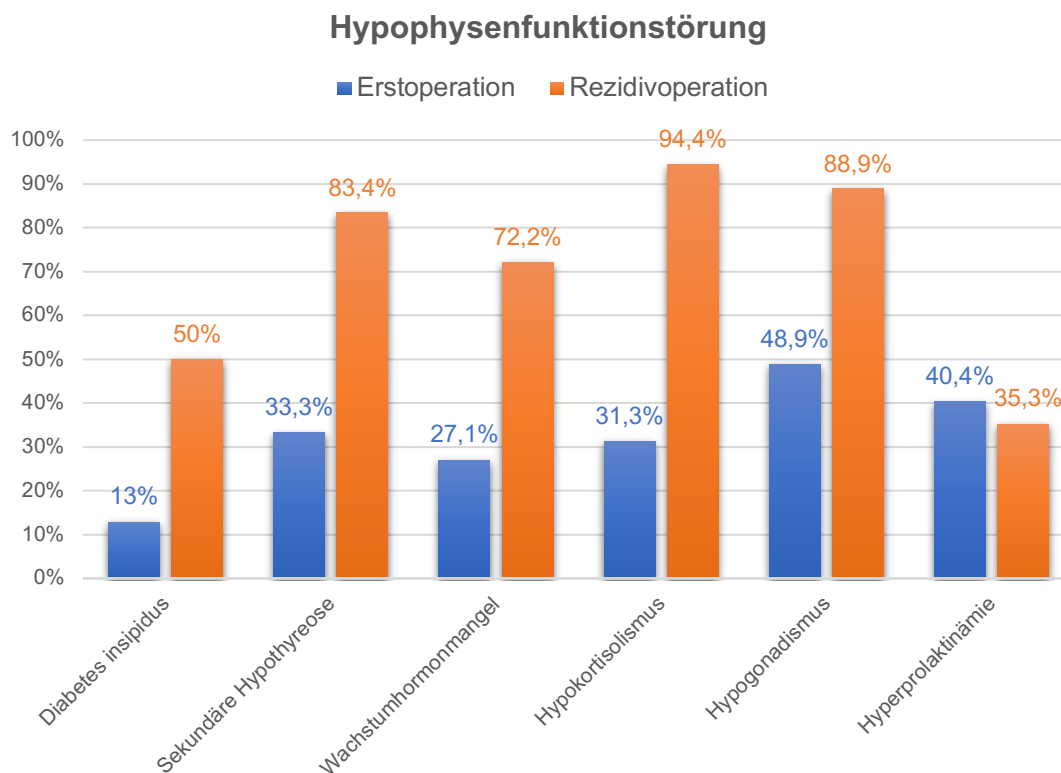


Abbildung 11. Darstellung der Häufigkeit von Funktionsstörungen der einzelnen Hypophysenachsen vor Primäroperation und vor Rezidivoperationen

Tabelle 5. Achsensubstitution vor der Operation in unserer Patientenkohorte

Hypophysensubstitution	Gesamte Patientenkohorte n = 68 (%)	Erstoperation (n = 50; 73,5%)	Rezidivoperation (n = 18; 26,5%)	p
Minirin (Desmopressin)	11/68 (16,2%)	2/50 (4%)	9/18 (50%)	p<0,001 ^a
L-Thyroxin	24/68 (35,3%)	10/50 (20%)	14/18 (77,8%)	p<0,001 ^b
Wachstumshormon	4/68 (5,9%)	0/50 (0%)	4/18 (22,2%)	p=0,004 ^a
Glukokortikoid	19/68 (27,9%)	4/50 (8%)	15/18 (83,3%)	p<0,001 ^b
Sexualhormone	12/68 (17,6%)	2/50 (4%)	10/18 (55,6%)	p<0,001 ^a

* statistisch signifikant; ^a Exakter Test nach Fisher; ^b Pearson-Chi-Quadrat

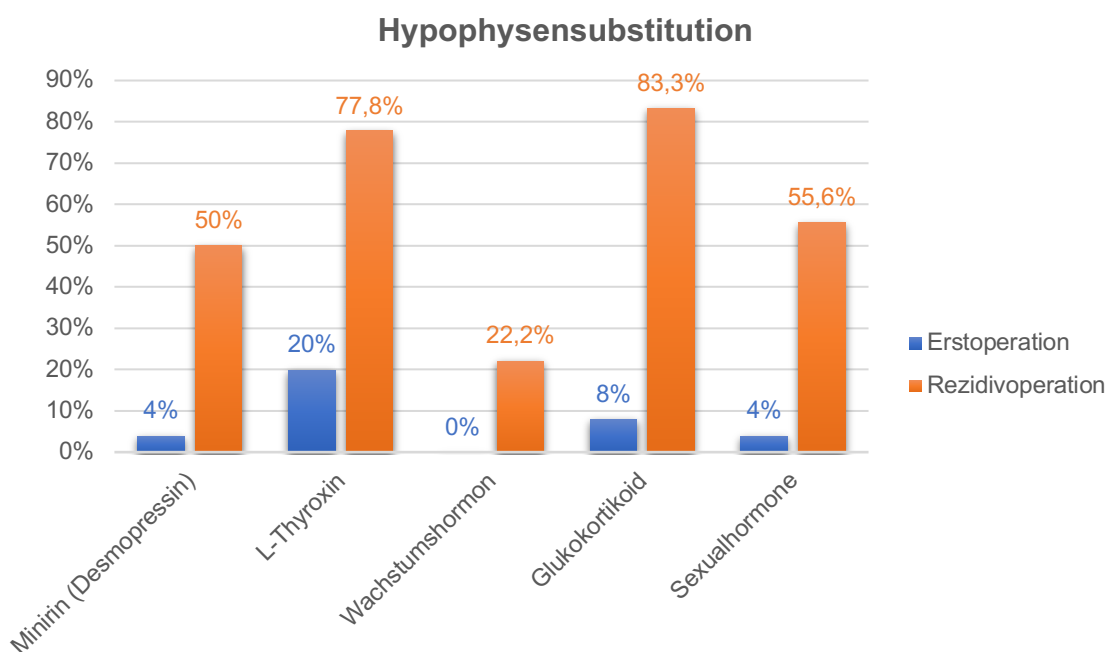


Abbildung 12. Darstellung der Häufigkeit der bereits durchgeführten Substitution der hypophysären Hormonachsen in beiden Patientengruppen vor der Operation

3.1.4 Radiologische Merkmale

Die Bildgebung zeigte eine intra- und extraselläre Tumorlokalisierung bei 48,5% der Fälle und eine extraselläre Lokalisation bei 46,9% der Fälle (Abbildung 13). Nur bei einem Fall zeigte sich der Tumor rein intrasellär und bei zwei Fällen rein intraventrikulär. In 75% der Fälle zeigte sich ein gemischt solider zystischer

Tumor (Abbildung 14). Verkalkungen waren bei 72,2% der Fälle vorhanden. Eine Liquorzirkulationstörung lag bei 22,1% der Fälle vor. Hypophysenstiel, Chiasma opticum und 3. Ventrikel waren am häufigsten von Tumor betroffen und komprimiert, wodurch sich die Häufigkeit von Sehstörungen und hypothalamo-hypophysären Hormonstörungen erklärt. Bei etwa zwei Drittel der Fälle war der anteriore Hypothalamus und bei einem Drittel der posteriore Hypothalamus betroffen. Wir fanden jedoch überraschenderweise keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der BMI-Kategorie vor der Operation und dem Grad radiologischer Hypothalamus-Kompression (Tabelle 7). Das Tumolvolumen betrug zum Zeitpunkt der Diagnose im Mittel 101,5 cm³ (6,58-453,89 cm³). Wir fanden präoperativ ein größeres Tumolvolumen bei den Patienten der Gruppe mit Rezidiv-KP im Vergleich zu der Patientengruppe mit Primäroperation eines KPs (Abbildung 15), jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (Tabelle 6). Insgesamt waren beide Patientengruppen bezüglich der untersuchten radiologischen Merkmale homogen (Tabelle 6).

Tabelle 6. Radiologische Merkmale in beiden Patientengruppen

Radiologische Merkmale	Gesamte Patientenkohorte n (%)	Erstoperation n (%)	Rezidivoperation n (%)	p
Tumor Lokalisation				p=0,069 ^c
intrasellär	1/66 (1,5%)	0/48 (0%)	1/18 (5,6%)	
intra- extrasellär	32/66 (48,5%)	20/48 (41,7%)	12/18 (66,7%)	
extrasellär	31/66 (46,9%)	26/48 (54,2%)	5/18 (27,8%)	
intraventrikulär	2/66 (3,0%)	2/48 (4,2%)	0/18 (0%)	
Tumor Struktur				p=0,566 ^c
solide	3/68 (4,4%)	3/50 (6%)	0/18 (0%)	
zystisch	14/68 (20,6%)	10/50 (20%)	4/18 (22,2%)	
gemischt	51/68 (75%)	37/50 (74%)	14/18 (77,8%)	
Verkalkungen	46/62 (72,2%)	32/45 (71,1%)	14/17 (82,4%)	p=0,520 ^b
Hydrocephalus	15/68 (22,1%)	11/50 (22%)	4/18 (22,2%)	p=0,611 ^b
Komprimierte Struktur				
Hypophysenstiel	66/68 (97,1%)	48/50 (96%)	18/18 (100%)	p=1,000 ^b
3. Ventrikel	54/68 (79,4%)	40/50 (90%)	14/18 (77,8%)	p=1,000 ^b
Chiasma opticum	63/68 (92,6%)	47/50 (94%)	16/18 (88,9%)	p=0,602 ^b
Anteriorer Hypothalamus	44/68 (64,7%)	35/50 (70%)	9/18 (50%)	p=0,128 ^c
Posteriorer Hypothalamus	22/68 (32,4%)	17/50 (34%)	5/18 (27,8%)	p=0,628 ^c
Tumolvolumen (cm ³)	101,5 (6,58-453,89) [†]	96,65 (11,68-323,65) [†]	113,15 (6,58-453,89) [†]	p=0,719 ^a

[†] Mittelwert (Minimum - Maximum); ^a Mann-Whitney-U-Test; ^b Exakter Test nach Fisher; ^c Pearson-Chi-Quadrat

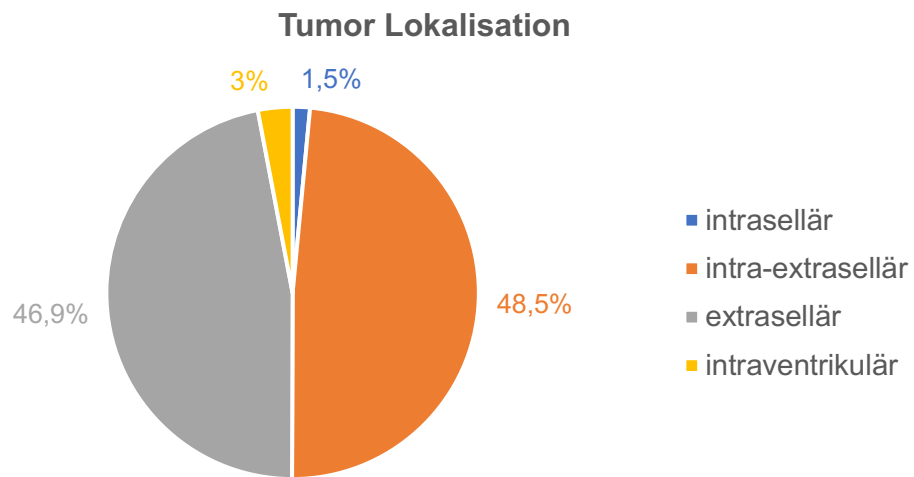


Abbildung 13. Darstellung der Häufigkeit des Merkmals „Lokalisation des Tumors“ in der gesamten Patientenkohorte

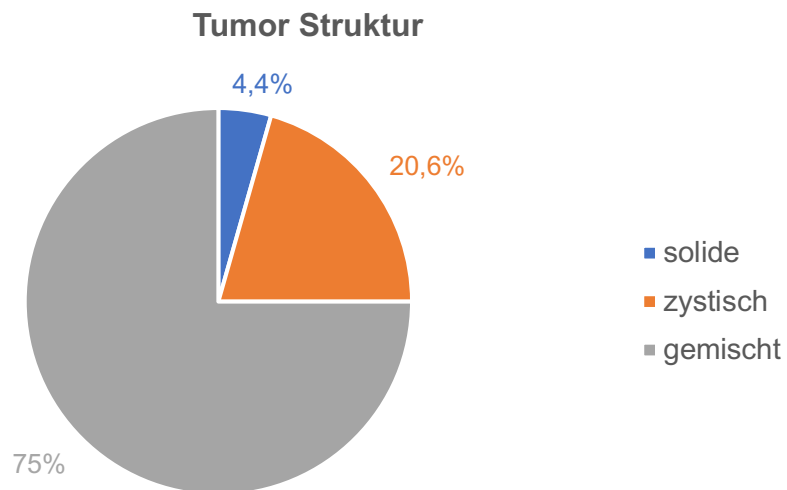


Abbildung 14. Darstellung der Häufigkeit des Merkmals „Struktur des Tumors“ in der gesamten Patientenkohorte

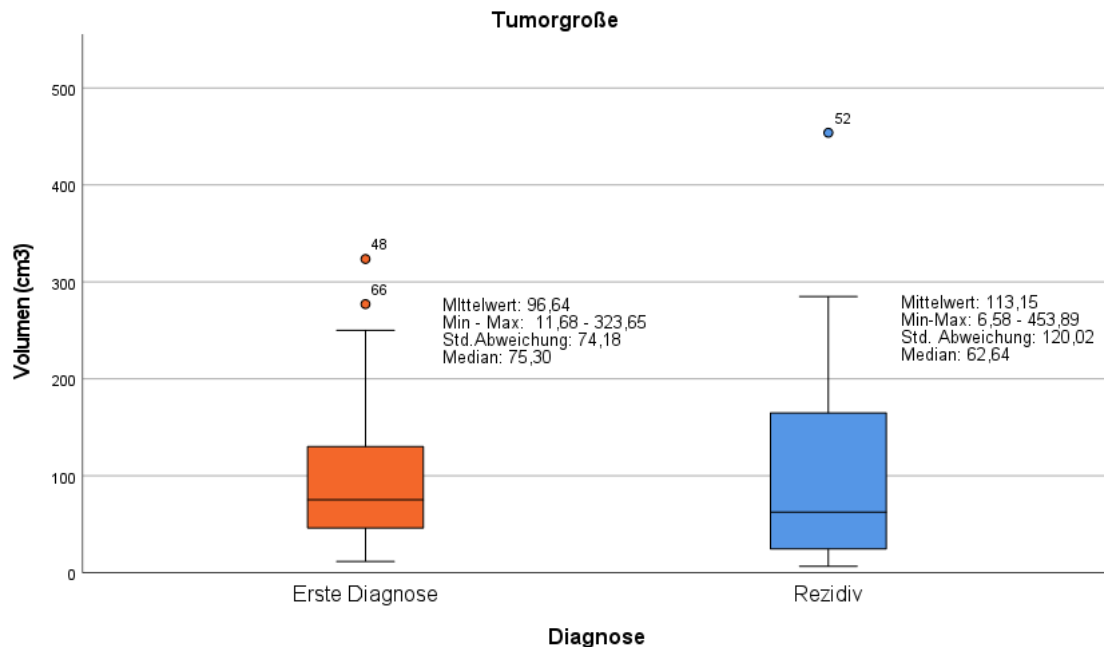


Abbildung 15. Box-Whisker-Plots bezüglich des Merkmals „Tumorgroße“ (in cm³) abhängig von der Diagnose-Gruppe

Tabelle 7. BMI-Kategorie in Relation zur radiologischen Hypothalamus-Kompression

BMI-Kategorie	Gesamte Patientenkohorte n = 68 (%)	Keine Hypothalamus Kompression n = 24 (%)	Anteriore Hypothalamus Kompression n = 22 (%)	Posteriore Hypothalamus Kompression n = 22 (%)	p
					p = 0,552 ^a
Untergewicht (< 18,5)	1/68 (1,5%)	1/24 (4,2%)	0/22 (0%)	0/22 (0%)	
Normalgewicht (18,5 – 24,9)	23/68 (33,8%)	9/24 (37,5%)	8/22 (36,4%)	6/22 (27,3%)	
Präadipositas (25 – 29,9)	25/68 (36,8%)	8/24 (33,3%)	8/22 (36,4%)	9/22 (40,9%)	
Adipositas Grad I (30 – 34,9)	10/68 (14,7%)	4/24 (16,7%)	3/22 (13,6%)	3/22 (13,6%)	
Adipositas Grad II (35 – 39,9)	4/68 (5,9%)	1/24 (4,2%)	1/22 (4,5%)	2/22 (9,1%)	
Adipositas Grad III (ab 40)	5/68 (7,4%)	1/24 (4,2%)	2/22 (9,1%)	2/22 (9,1%)	

^a Kruskal-Wallis-Test

3.2 Operationsergebnisse

3.2.1 Durchgeführter Zugangsweg

Bei 39 Patienten (57,4%) erfolgte die Operation über einen offenen transkraniellen (TC) Zugang und bei 15 Patienten (22,1%) wurde eine mikroskopische Operation über einen transsphenoidalen (TS) Zugang durchgeführt. Die Operation erfolgte zusätzlich endoskopisch assistiert bei 4 (ca.

6%) Fällen. Bei 5 Patienten (7,4%) wurde ein transkranieller endoskopischer Zugang gewählt. Eine stereotaktische Punktion erfolgte in 4 Fällen (ca. 6%) und ein kombinierter Zugangsweg in 2 Sitzungen (mikroskopisch TS und mikroskopisch offen TC) in einem Fall. Sowohl bei Patienten mit Erstdiagnose eines KP als auch bei Patienten mit Rezidiv oder Progress war der mikrochirurgische TC Zugang der favorisierte Zugangsweg (Tabelle 8 und Abbildung 16). Ein Unterschied zwischen beiden Patientengruppen (Patienten mit Erstdiagnose eines KPs und Patienten mit Rezidiv/Progress) war bezüglich der Häufigkeit des durchgeführten Zugangs nicht nachzuweisen ($p=0,287$). Unter den TC Zugangswegen wurde eine pterionale Schädeldach-Eröffnung (23/41) am häufigsten durchgeführt. Bei einem dieser Fälle wurde der pterionale Zugang durch zusätzliches Entfernen des Zygomias erweitert. Die nächsthäufigsten TC Zugänge wurden median subfrontal/supraorbital (7/41) und frontolateral (6/41) durchgeführt. Bei zwei Fällen wurde ein kombinierter TC Zugang durchgeführt (pterional und bifrontal bzw. pterional und frontolateral). Bei drei Fällen war der TC Zugang nicht näher spezifiziert.

Tabelle 8. Operative Zugänge

Zugangsweg	Gesamte Patientenkohorte n = 68 (%)	Erstoperation (n = 50; 73,5%)	Rezidivoperation (n = 18; 26,5%)	p
Offen TC Mikro	39/68 (57,4%)	28/50 (56%)	11/18 (61,1%)	p=0,287 ^a
TS Mikro	15/68 (22,1%)	12/50 (24%)	3/18 (16,7%)	
Offen TC Mikro + Endoskop	2/68 (2,9%)	2/50 (4%)	0/18 (0%)	
TS Mikro + Endoskop	2/68 (2,9%)	1/50 (2%)	1/18 (5,6%)	
TC Endoskop	5/68 (7,4%)	5/50 (10%)	0/18 (0%)	
Stereotaktische Punktion	4/68 (5,9%)	2/50 (4%)	2/18 (11,1%)	
Kombiniert	1/68 (1,5%)	0/50 (0%)	1/18 (5,6%)	

^a Pearson-Chi-Quadrat

TC: transkranieller Zugang; TS: transsphenoidaler Zugang; Mikro: mikroskopisch

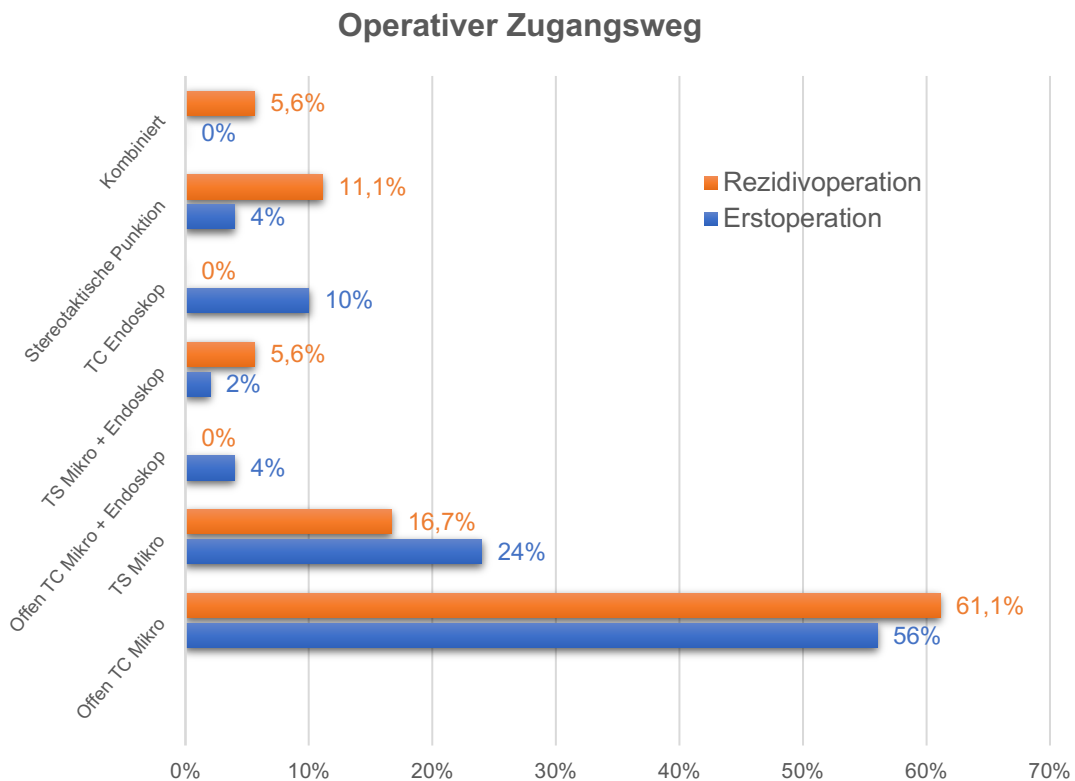


Abbildung 16. Darstellung der Häufigkeit des Merkmals „durchgeführter operativer Zugangsweg“ in beiden Patientengruppen unserer gesamten Kohorte
 TC: transkranieller Zugang; TS: transsphenoidaler Zugang; Mikro: mikroskopisch

3.2.2 Resektionsergebnis

Eine vollständige Resektion konnte in der Gesamtserie bei der Hälfte der Fälle erzielt werden. Bei Erstoperationen konnte in 52% der Fälle eine vollständige Resektion erreicht werden. Bei Re-Operationen aufgrund eines Rezidives oder Progresses betrug die Erfolgsrate einer vollständigen Entfernung immerhin noch 33,3%. Bei nur 8% der neu diagnostizierten KP erfolgte zunächst ausschließlich eine Zystenentlastung. Eine Zystenentlastung war hingegen mit circa einem Viertel der Fälle ein häufig durchgeführter Eingriff in der Gruppe mit Rezidiv-Eingriffen (Tabelle 9 und Abbildung 17). Jedoch ergab sich beim Vergleich von Erstoperationen und Rezidivoperationen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Resektionsausmaßes ($p=0,289$). Bei insgesamt 27 Fällen erfolgte eine Teilresektion. Hierbei handelte es sich meist um eine weitergehende Resektion des Tumors im Sinne einer subtotalen Entfernung. Die häufigste Ursache einer partiellen Resektion war eine starke Adhärenz einer Restkapsel

oder eines Resttumors an wichtigsten neuralen oder vaskulären Strukturen (Tabelle 10). Diese Auswertung bezieht sich auf die Angaben im OP-Bericht und berücksichtigt sämtliche 68 Patienten. Sie unterscheidet sich von den Auswertungen in der Nachsorge, bei denen auch die postoperativen Kernspintomographie herangezogen wurden und nur solche Patienten berücksichtigt wurden, bei denen ein Follow-up vorliegt.

Tabelle 9. Resektionsergebnis bei 68 Patienten mit KP in unserem Zentrum (Auswertung aufgrund des intraoperativen Befundes)

Realisierte Operation	Gesamte Patientenkohorte n = 68 (%)	Erstoperation (n = 50; 73,5%)	Rezidivoperation (n = 18; 26,5%)	p
Komplette Resektion	32/68 (47,1%)	26/50 (52%)	6/18 (33,3%)	p=0,289 ^a
Teilresektion	27/68 (39,7%)	19/50 (38%)	8/18 (44,4%)	
Zystenentlastung	8/68 (11,8%)	4/50 (8%)	4/18 (22,2%)	
Biopsie + Zystenentlastung	1/68 (1,5%)	1/50 (2%)	0/18 (0%)	

^a Pearson-Chi-Quadrat

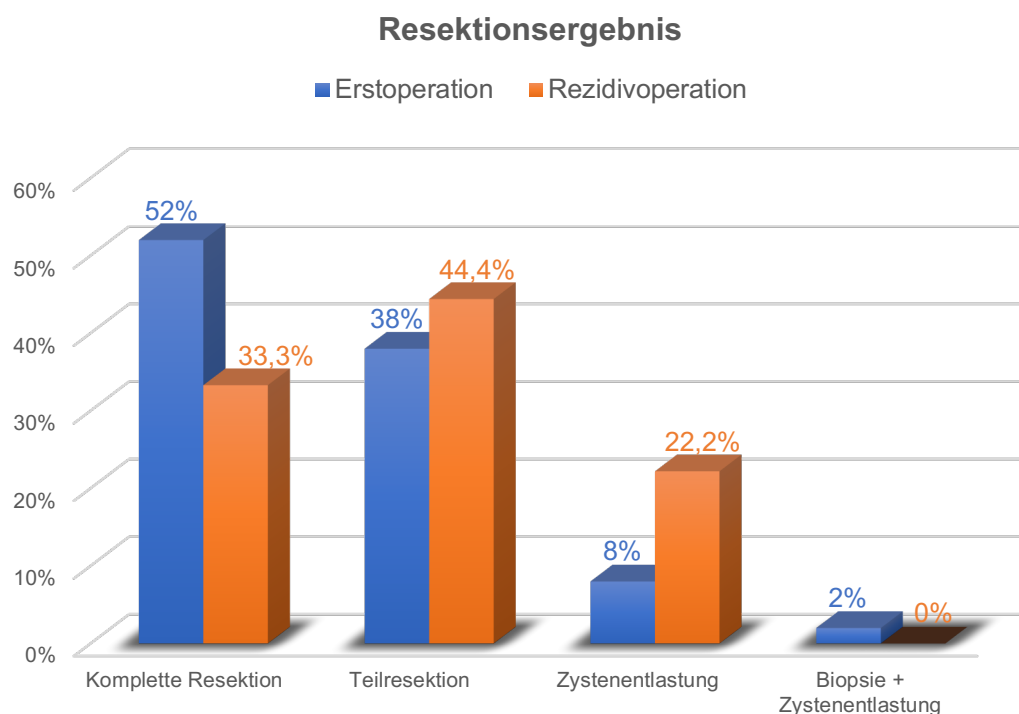


Abbildung 17. Darstellung der Häufigkeit des Merkmals „Resektionsergebnis“ in unserer Patientenkohorte bei Erstoperationen und bei Rezidivoperationen (Auswertung aufgrund des intraoperativen Befundes)

Tabelle 10. Ursachen der unvollständigen Resektion (Patientengruppe „Teilresektion“)

Fall	Operationsgruppe	Kommentar
1	Rezidivoperation	Adhärente Restkapsel, wurde koaguliert
8	Erstoperation	Adhärenter Resttumor am Hypophysen-Stiel, wurde koaguliert
11	Erstoperation	Restkapsel am Hypothalamus
12	Erstoperation	Adhärenter Resttumor am rechten Nervus opticus und am ChO
21	Erstoperation	Resttumor am Hypothalamus belassen
26	Erstoperation	Kapsel nicht totalentfernt
27	Erstoperation	Restkapsel wurde belassen
30	Rezidivoperation	Verkalkung und Kapsel verbleiben
32	Rezidivoperation	Tumorrest an der Wand der A. basilaris
35	Erstoperation	Nach Bestätigung des histologischen Befundes wurde nur teilreseziert
36	Erstoperation	Teilresektion (nichts angegeben)
38	Erstoperation	Nichts angegeben
43	Rezidivoperation	Intraoperative Beurteilung durch den Operateur: Vollresektion. MRT bei erster Verlaufskontrolle zeigt Resttumor
47	Erstoperation	Nichts angegeben
48	Rezidivoperation	Restkapsel belassen
49	Rezidivoperation	Entfernung des soliden Anteiles und Zystenfensterung
50	Rezidivoperation	Zystenentlastung und Teilresektion
51	Rezidivoperation	Zystenentlastung und Teilresektion
52	Erstoperation	Kapsel im Bereich des Hypothalamus belassen
64	Erstoperation	Restkapsel am Hypophysen-Stiel belassen
68	Erstoperation	Resektion von ca. 50% des soliden Anteils
69	Erstoperation	Intraoperative Beurteilung durch den Operateur: Vollresektion. MRT bei erster Verlaufskontrolle zeigt Resttumor
70	Erstoperation	Zysteneröffnung und Zystenwandresektion
71	Erstoperation	Minimaler Tumorrest am Hypothalamus
72	Erstoperation	Kapsel belassen
75	Erstoperation	Teilresektion (mit Patienten vorher besprochen, Patientenwunsch)
76	Erstoperation	Restkapsel belassen

3.2.3 Histologischer Befund

Bei 53 der insgesamt 68 KP konnte der histopathologische Subtyp nachgewiesen werden. Nur bei 4 dieser 53 Fälle handelte es sich um den papillären Subtyp. Der adamantinomatöse Subtyp überwog mit 49 Fällen deutlich (Tabelle 11 und Abbildung 18). Die Verteilung der histopathologischen Subtypen unterschied sich zwischen den Patientengruppe mit Primäroperation und Rezidivoperation nicht ($p=0,792$).

Tabelle 11. Histologischer Befund bei 68 erwachsenen Patienten mit Kraniopharyngeom, die in der neurochirurgischen Klinik in Tübingen operiert wurden

Histologischer Befund	Gesamte Patientenkohorte n = 68 (%)	Erstoperation (n = 50; 73,5%)	Rezidivoperation (n = 18; 26,5%)	p
papillär	4 (5,9%)	3 (6%)	1 (5,6%)	p= 0,792 ^a
adamantinomatös	49 (72,1%)	37 (74%)	12 (66,7%)	
nicht bekannt	15 (22,1%)	10 (20%)	5 (27,8%)	

^a Pearson-Chi-Quadrat

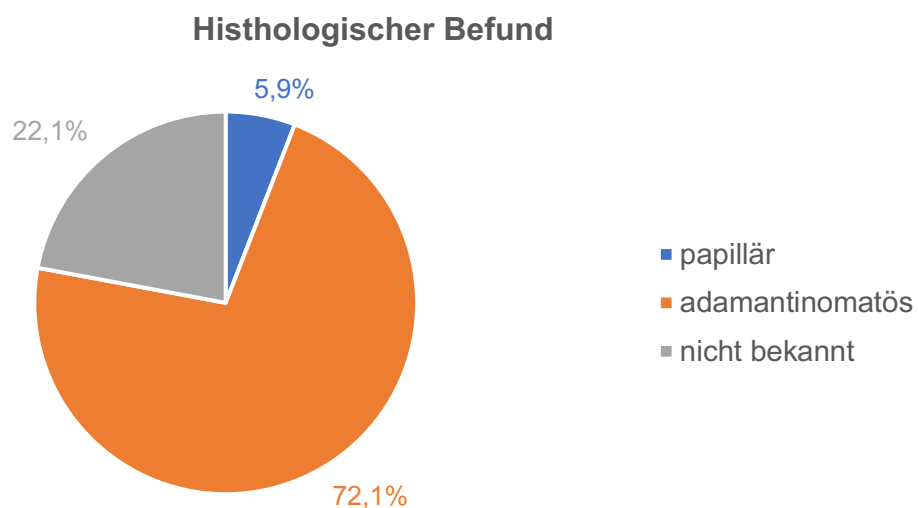


Abbildung 18. Darstellung der Häufigkeit des Merkmals „histologischer Befund“ in der gesamten Kohorte

3.2.4 Auswirkung der Operation auf die nicht hormonellen Symptomatik

3.2.4.1 Symptomatik bei der ersten Verlaufskontrolle

Bei der ersten Verlaufskontrolle, 3-6 Monate nach dem Eingriff, konnten 61 Patienten ausgewertet werden. Sieben Patienten stellten sich nicht zur Kontrolluntersuchung vor. Insgesamt sahen wir im frühen Outcome sowohl nach Erstoperation als auch nach Rezidivoperation eine deutliche Besserung der präoperativen bestehenden Kopfschmerzen, neurologischen Auffälligkeiten und Sehstörungen. Zum Gegensatz dazu fanden wir neu entstandene hypothalamische Störungen. Die häufigste hypothalamische Störung war dabei die ungewollte Gewichtszunahme (Tabelle 12 und 13, Abbildung 19 und 20). Wie in Abbildung 21 dargestellt, ergab sich in beiden Operationsgruppen eine Tendenz für eine höhere BMI-Kategorie nach der Operation. Bei der Auswertung von BMI und Gewichtszunahme präoperativ vs. postoperativ fanden wir einen statistisch signifikanten Unterschied nur in der Kohorte mit Primäroperation (Wilcoxon-Test für verbundene Stichprobe, $p=0,001$ und McNemar-Test für verbundene Stichprobe, $p=0,013$, respektive). Hierbei ergab sich nach dem Eingriff eine Steigerung der Häufigkeit der Patienten mit Gewichtszunahme von ca. 20% (präoperativ) auf ca. 60% (postoperativ). Bezüglich der BMI-Kategorie war die Häufigkeit der Patienten in Adipositas Grad II und Grad III gestiegen. Polyurie und Polydipsie waren in der Kohorte mit Primäroperation postoperativ im Vergleich zu präoperativ ebenso statistisch signifikant häufiger ($p=0,004$), wobei die Häufigkeit um 35% zunahm. Erfreulich war die signifikante Besserung von Kopfschmerzen durch die Primäroperation ($p=0,001$), wobei die Häufigkeit um 35% abnahm. Bei der Auswertung von Patienten mit subjektiven Sehstörungen fanden wir für beide Patientenkohorten eine statistisch signifikante Besserung nach der Operation (Wilcoxon-Test für verbundene Stichprobe, bei primär Diagnose $p<0,001$ und bei Rezidiv/Progress $p=0,009$). Eine Verschlechterung der subjektiv wahrgenommenen Sehstörung trat postoperativ nur bei wenigen Patienten auf.

Die subjektive Besserung der Sehstörung bestätigte sich bei der objektiven Auswertung von Gesichtsfeldeinschränkungen vor und nach der Operation. Sowohl nach Primäroperation als auch nach Rezidivoperation fand sich eine signifikante Besserung (Wilcoxon-Test für verbundene Stichprobe, bei primär Diagnose $p < 0,001$ und bei Rezidiv/Progress $p = 0,017$). Bei der Sehschärfe zeigte sich jedoch nur nach Ersteingriffen eine signifikante Besserung ($p = 0,007$). Eine neue Visusminderung wurde allerdings bei 6,5% der Patienten nach Primäroperation und bei 12,5% der Patienten nach Rezidivoperation gefunden (Tabelle 13 und Abbildung 22).

Tabelle 12. Nicht hormonelle Symptome bei der ersten Verlaufskontrolle

Symptome bei der ersten Verlaufskontrolle	Gesamte Patientenkohorte n (%)	Erstoperation n (%)	Rezidivoperation n (%)	p
BMI				$p = 0,269^a$
Untergewicht (< 18,5)	0/41 (0%)	0/35 (0%)	0/6 (0%)	
Normalgewicht (18,5 – 24,9)	12/41 (29,3%)	11/35 (31,4%)	1/6 (16,7%)	
Präadipositas (25 – 29,9)	14/41 (34,1%)	13/35 (37,1%)	1/6 (16,7%)	
Adipositas Grad I (30 - 34,9)	6/41 (14,6%)	5/35 (14,3%)	1/6 (16,7%)	
Adipositas Grad II (35 – 39,9)	5/41 (12,2%)	3/35 (8,6%)	2/6 (33,3%)	
Adipositas Grad III (ab 40)	4/41 (9,8%)	3/35 (8,6%)	1/6 (16,7%)	
Weitere hypothalamische Symptome				
Essstörung/morbides Übergewicht	9/37 (24,3%)	7/31 (22,6%)	2/6 (33,3%)	$p = 0,620^b$
Somnolenz/Schlafstörung	4/35 (11,4%)	3/30 (10%)	1/5 (20%)	$p = 0,477^b$
Temperaturschwankung	0/34 (0%)	0/30 (0%)	0/4 (0%)	
Gewichtszunahme	28/47 (59,6%)	22/36 (61,1%)	6/11 (54,5%)	$p = 0,737^b$
Polyurie und Polydipsie	27/54 (50%)	21/42 (50%)	6/12 (50%)	$p = 1,000^c$
Neurologische Auffälligkeit	7/57 (12,3%)	5/43 (11,6%)	2/14 (14,3%)	$p = 1,000^b$
Kopfschmerzen	10/50 (20%)	8/39 (20,6%)	2/11 (18,2%)	$p = 1,000^a$
Verhaltensauffälligkeiten	2/35 (5,7%)	2/31 (6,5%)	0/4 (0%)	$p = 1,000^b$

^a Mann-Whitney-U-Test; ^b Exakter Test nach Fisher; ^c Pearson-Chi-Quadrat

Tabelle 13. Sehstörung bei der ersten Verlaufskontrolle

Symptome bei der ersten Verlaufskontrolle	Gesamte Patientenkohorte n (%)	Erstoperation n (%)	Rezidivoperation n (%)	p
Subjektive Sehstörung				p=0,022 ^{*a}
Neue Sehstörung	1/54 (1,9%)	1/41 (2,4%)	0/13 (0%)	
Keine Sehstörung	22/54 (40,7%)	21/41 (51,2%)	1/13 (7,7%)	
Unverändert	5/54 (9,3%)	2/41 (4,9%)	3/13 (23,1%)	
Besserung	22/54 (40,7%)	14/41 (34,1%)	8/13 (61,5%)	
Verschlechterung	4/54 (7,4%)	3/41 (7,3%)	1/13 (7,7%)	
Gesichtsfeldeinschränkung				p=0,030 ^{*a}
Keine GF-Einschränkung	19/42 (45,2%)	19/34 (55,9%)	0/8 (0%)	
Besserung	13/42 (31%)	8/34 (23,5%)	5/8 (62,5%)	
Unverändert	7/42 (16,7%)	4/34 (11,8%)	3/8 (37,5%)	
Verschlechterung	2/42 (4,8%)	2/34 (5,9%)	0/8 (0%)	
Neue GF-Einschränkung	1/42 (2,4%)	1/34 (2,9%)	0/8 (0%)	
Opticusatrophie				p=0,069 ^{*a}
Keine Opticusatrophie	26/29 (89,7%)	22/23 (95,7%)	4/6 (66,7%)	
Besserung	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)	1/6 (16,7%)	
Unverändert	1/29 (3,4%)	0/23 (0%)	1/6 (16,7%)	
Verschlechterung	0/29(0%)	0/23 (0%)	0/6 (0%)	
Neue Opticusatrophie	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)	0/6 (0%)	
Visusminderung				p=0,111 ^a
Keine Visusminderung	23/39 (59%)	20/31 (64,5%)	3/8 (37,5%)	
Besserung	9/39 (23,1%)	7/31 (22,6%)	2/8 (25%)	
Unverändert	4/39 (10,3%)	2/31 (6,5%)	2/8 (25%)	
Verschlechterung	0/39 (0%)	0/31 (0%)	0/8 (0%)	
Neue Visusminderung	3/39 (7,7%)	2/31 (6,5%)	1/8 (12,5%)	

GF=Gesichtsfeld; * statistisch signifikant; ^a Mann-Whitney-U-Test

Auswirkung der Operation auf die Symptome

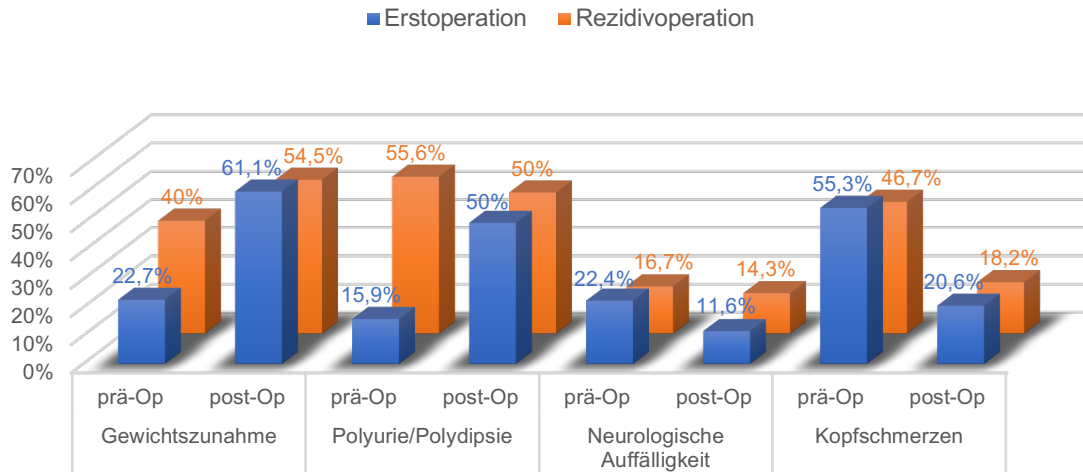


Abbildung 19. Darstellung der Auswirkung der Operation auf die nicht hormonellen Symptome bei der ersten Verlaufskontrolle abhängig von der Operationsgruppe (Erst- oder Rezidivoperation)

Auswirkung der Operation auf die Symptome

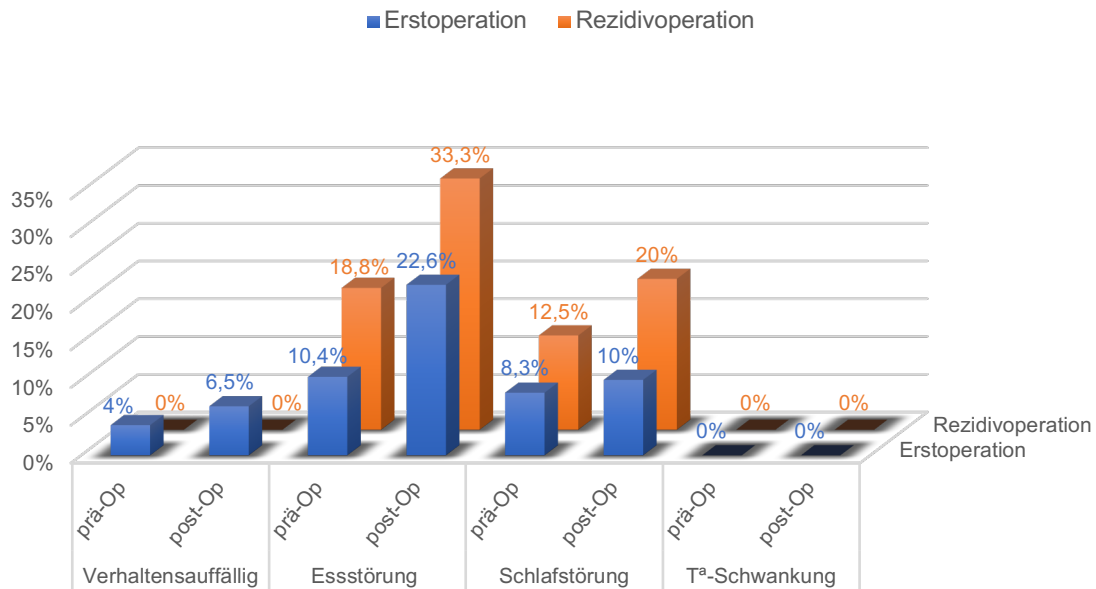


Abbildung 20. Darstellung der Auswirkung der Operation auf die nicht hormonellen Symptome bei der ersten Verlaufskontrolle abhängig von der Operationsgruppe

Auswirkung der Operation auf die BMI-Kategorie

■ Erstoperation ■ Rezidivoperation

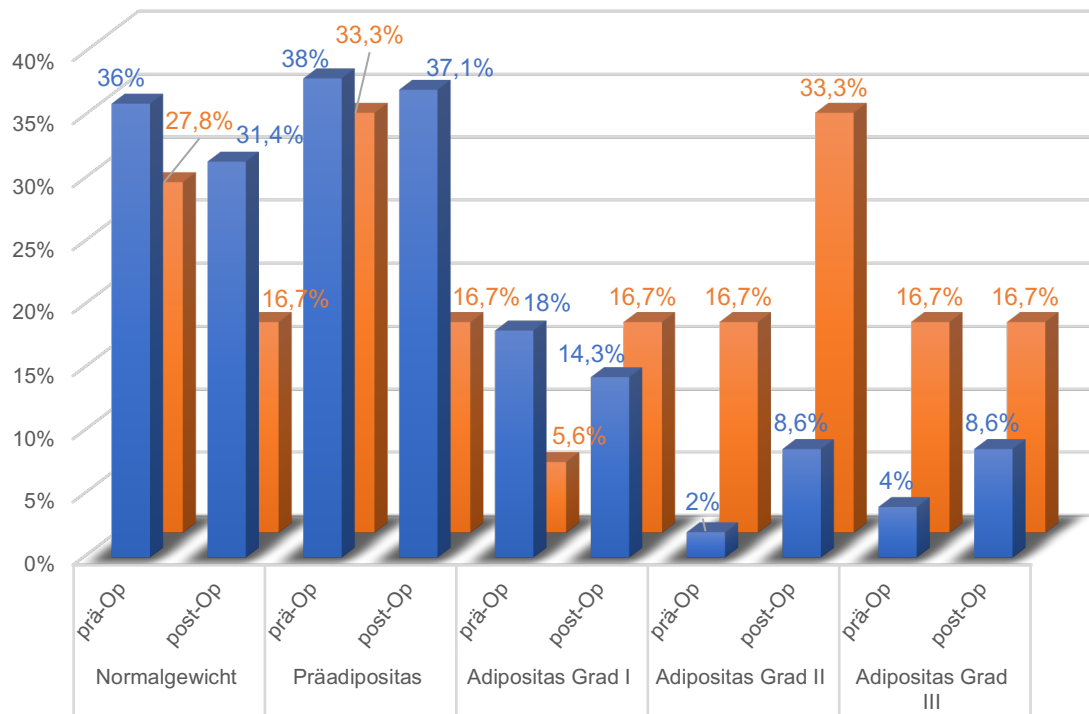


Abbildung 21. Darstellung der Auswirkung auf die BMI-Kategorie in Abhängigkeit von der Operationsgruppe bei der ersten Verlaufskontrolle

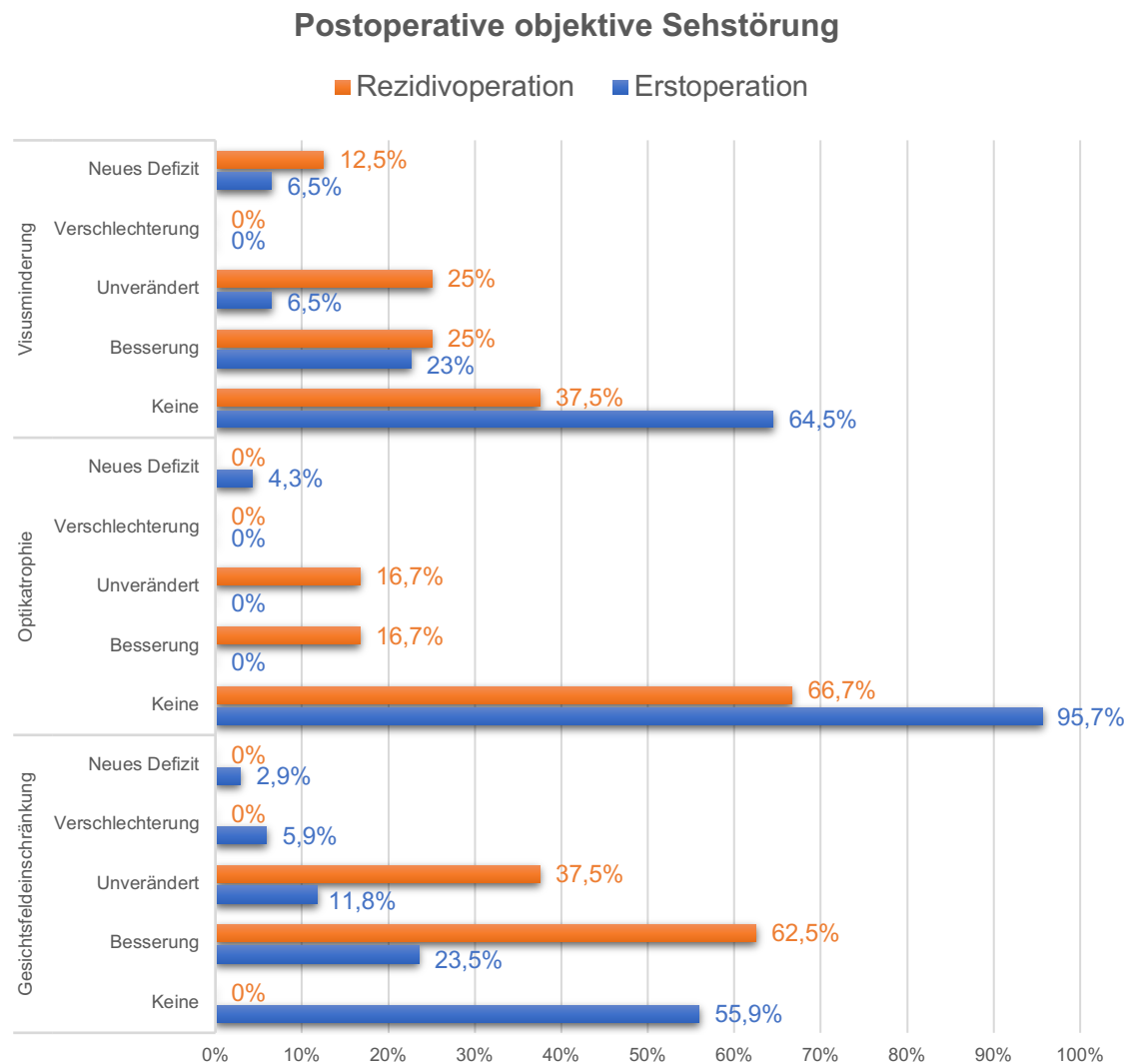


Abbildung 22. Darstellung der Auswirkung der Operation auf die objektive Sehstörung abhängig von der Operationsgruppe bei der ersten Verlaufskontrolle

3.2.4.2 Symptomatik bei der letzten Beobachtung

Die letzte Kontrolluntersuchung erfolgte bei insgesamt 41 Fällen durchschnittlich 58 Monate nach der Operation (7-133 Monate). Die präoperativen Kopfschmerzen und neurologischen Störungen hatten sich zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung bei fast allen Patienten zurückgebildet.

Die Häufigkeit von Polyurie und Polydipsie blieb im Vergleich zur ersten postoperativen Kontrolle im Wesentlichen stabil (Tabelle 14, Abbildung 23). Bei der Untersuchung der anthropometrischen Daten fand sich nur noch eine leichte Tendenz einer weiteren Zunahme der BMI-Kategorie (Abbildung 25).

Bei einem geringen Anteil der Patienten mit Erstoperation zeigte sich eine weitere Besserung von Visus und Gesichtsfeld im Vergleich zur ersten postoperativen Untersuchung. Die Häufigkeit der Visusminderung reduzierte sich auch in der Gruppe mit Rezidivoperation im Vergleich zum ersten postoperativen Verlauf (Tabelle 15 und Abbildung 26). Bei der Auswertung von BMI präoperativ vs. letzte Nachbeobachtung fanden wir eine statistisch signifikante Verschlechterung in der Patientengruppe, bei der eine Primäroperation durchgeführt wurde (Wilcoxon-Test für verbundene Stichprobe, $p=0,016$). Hierbei ergab sich eine Zunahme der Häufigkeit der Fälle mit Adipositas Grad I, II und III.

Polyurie und Polydipsie waren in der Kohorte mit Primäroperation bei letzter Nachbeobachtung im Vergleich zu präoperativ ebenso statistisch signifikant häufiger ($p=0,006$), wobei die absolute Häufigkeit um ca. 40% zunahm. Bezüglich Kopfschmerzen und subjektiver Sehstörung fanden wir hingegen eine statistisch signifikante Besserung in der Patientengruppe mit Erstoperation ($p<0,001$). Erfreulicherweise litt nur noch ein kleiner Anteil der Patienten (3,3%) bei der letzten Nachbeobachtung unter Kopfschmerzen. Die subjektive Besserung der Sehstörung bestätigte sich bei der Auswertung von Gesichtsfeldeinschränkungen bei letzter Beobachtung im Vergleich zu präoperativ in der Patientengruppe mit Erstoperation (Wilcoxon-Test für verbundene Stichprobe, $p=0,006$). In der Abbildung 24 erkennt man, dass die hypothalamischen Symptome Essstörungen und Schlafstörungen in der Patientengruppe mit Primäroperation im Vergleich zur ersten postoperativen Kontrolle tendenziell abnahmen. In der Patientenkohorte mit Rezidivoperation fand sich im Vergleich zur ersten Verlaufskontrolle eine Stabilisierung.

Tabelle 14. Nicht hormonelle Symptome bei der letzten Verlaufskontrolle

klinische Daten bei letztem Verlauf	Gesamte Patientenkohorte n (%)	Erst- Operation n (%)	Rezidiv- Operation n (%)	p
BMI				p=0,620 ^a
Untergewicht (< 18,5)	2/29 (6,9%)	2/23 (8,7%)	0/6 (0%)	
Normalgewicht (18,5 – 24,9)	6/29 (20,7%)	3/23 (13%)	3/6 (50%)	
Präadipositas (25 – 29,9)	6/29 (20,7%)	5/23 (21,7%)	1/6 (16,7%)	
Adipositas Grad I (30 - 34,9)	8/29 (27,6%)	8/23 (34,8%)	0/6 (0%)	
Adipositas Grad II (35 – 39,9)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)	0/6 (0%)	
Adipositas Grad III (ab 40)	6/29 (20,7%)	4/23 (17,4%)	2/6 (33,3%)	
Hypothalamisches Syndrom				
Essstörung/morbides Übergewicht	6/33 (18,2%)	4/27 (14,8%)	2/6 (33,3%)	p=0,295 ^b
Somnolenz/Schlafstörung	3/29 (10,3%)	2/24(8,3%)	1/5 (20%)	p=0,446 ^b
Temperaturschwankung	0/29 (0%)	0/25 (0%)	0/4 (0%)	
Gewichtszunahme	7/34 (20,6%)	5/27 (18,5%)	2/7 (28,6%)	p=0,615 ^b
Polyurie und Polydipsie	21/38 (55,3%)	17/30 (56,7%)	4/8 (50%)	p=1,000 ^b
Neurologische Auffälligkeit	0/40 (0%)	0/32 (0%)	0/8 (0%)	
Kopfschmerzen	1/36 (2,8%)	1/30 (3,3%)	0/6 (0%)	p=1,000 ^b
Verhaltensauffälligkeiten	0/32 (0%)	0/27 (0%)	0/5 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test; ^b Exakter Test nach Fisher;

Tabelle 15. Sehstörungen bei der letzten Verlaufskontrolle im Vergleich zur ersten postoperativen Kontrolle

klinische Daten bei letztem Verlauf	Gesamte Patientenkohorte n (%)	Erstoperation n (%)	Rezidivoperation n (%)	p
Subjektive Sehstörung				p=0,015 ^{*a}
Neue Sehstörung	1/36 (2,8%)	1/29 (3,4%)	0/7 (0%)	
Keine Sehstörung	14/36 (38,9%)	14/29 (48,3%)	0/7 (0%)	
Unverändert	13/36 (36,1%)	8/29 (27,6%)	5/7 (71,4%)	
Besserung	6/36 (16,7%)	5/29 (17,2%)	1/7 (14,3%)	
Verschlechterung	2/36 (5,6%)	1/29 (3,4%)	1/7 (14,3%)	
Gesichtsfeldeinschränkung				p=0,043 ^{*a}
Keine GF-Einschränkung	12/29 (41,4%)	12/24 (50%)	0/5 (0%)	
Besserung	3/29 (10,3%)	3/24 (12,5%)	0/5 (0%)	
Unverändert	12/29 (41,4%)	7/24 (29,2%)	5/5 (100%)	
Verschlechterung	0/29 (0%)	0/24 (0%)	0/5 (0%)	
Neue GF-Einschränkung	2/29 (6,9%)	2/24 (8,3%)	0/5 (0%)	
Opticusatrophie				p=0,009 ^{*a}
Keine Opticusatrophie	19/23 (82,6%)	17/18 (94,4%)	2/5 (40%)	
Besserung	0/23 (0%)	0/18 (0%)	0/5 (0%)	
Unverändert	3/23 (13%)	0/18 (0%)	3/5 (60%)	
Verschlechterung	0/23 (0%)	0/18 (0%)	0/5 (0%)	
Neue Opticusatrophie	1/23 (4,3%)	1/18 (5,6%)	0/5 (0%)	
Visusminderung				p=0,072 ^a
Keine Visusminderung	17/26 (65,4%)	15/20 (75%)	2/6 (33,3%)	
Besserung	2/26 (7,7%)	1/20 (5%)	1/6 (16,7%)	
Unverändert	5/26 (19,2%)	3/20 (15%)	2/6 (33,3%)	
Verschlechterung	2/26 (7,7%)	1/20 (5%)	1/6 (16,7%)	
Neue Visusminderung	0/26 (0%)	0/20 (0%)	0/6 (0%)	

GF=Gesichtsfeld; * statistisch signifikant; ^a Mann-Whitney-U-Test

Auswirkung der Operation auf die Symptome

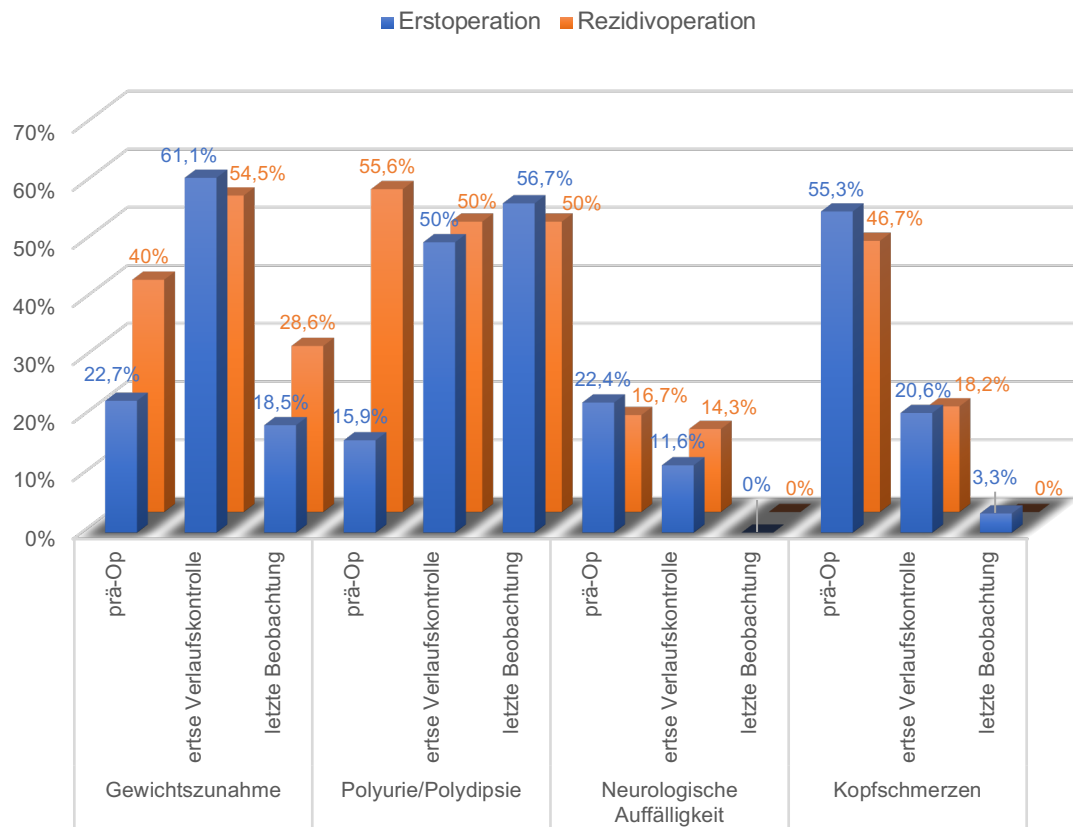


Abbildung 23. Häufigkeit der nicht hormonellen Symptome: Vergleich präoperativ, erste Verlaufskontrolle, letzte Nachbeobachtung

Auswirkung der Operation auf die Symptome

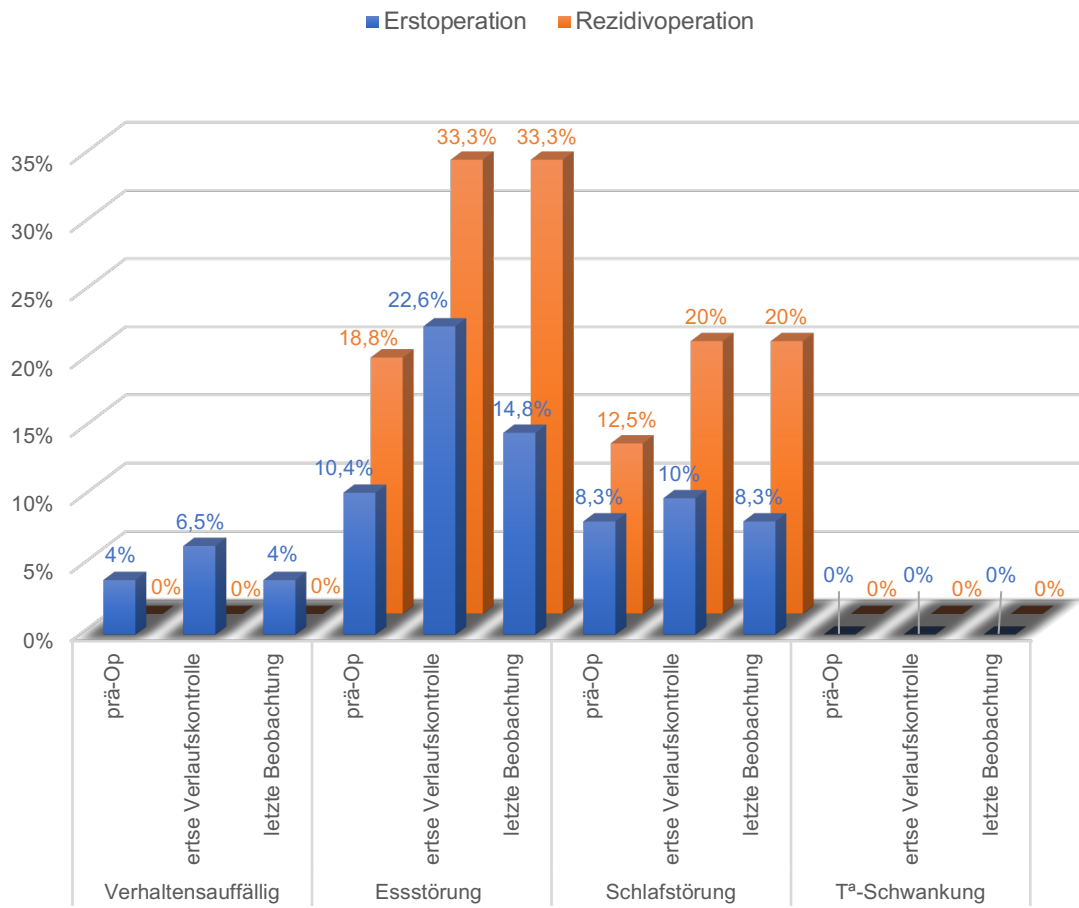


Abbildung 24. Häufigkeit hypothalamischer Symptome: Vergleich präoperativ, erste Verlaufskontrolle, letzte Nachbeobachtung

Auswirkung der Operation auf die BMI-Kategorie

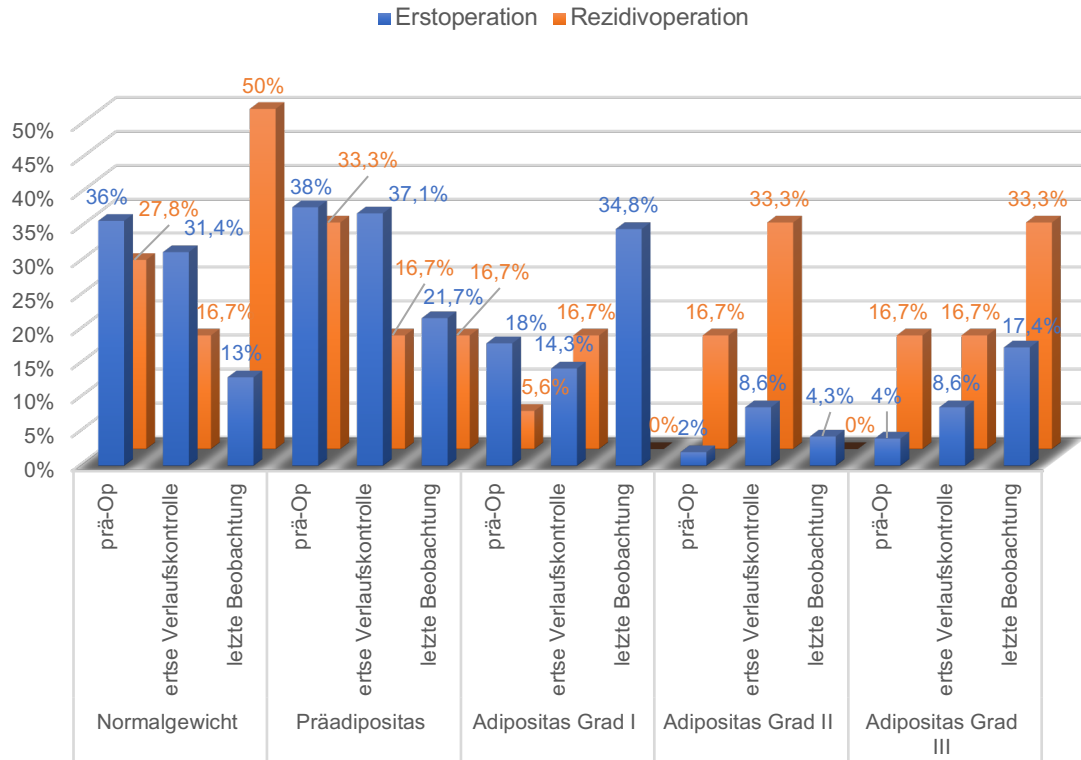


Abbildung 25. Darstellung der BMI-Kategorien: Vergleich präoperativ, erste Verlaufskontrolle und letzte Nachbeobachtung für beide Operationsgruppen (Erstoperation vs Rezidivoperation)

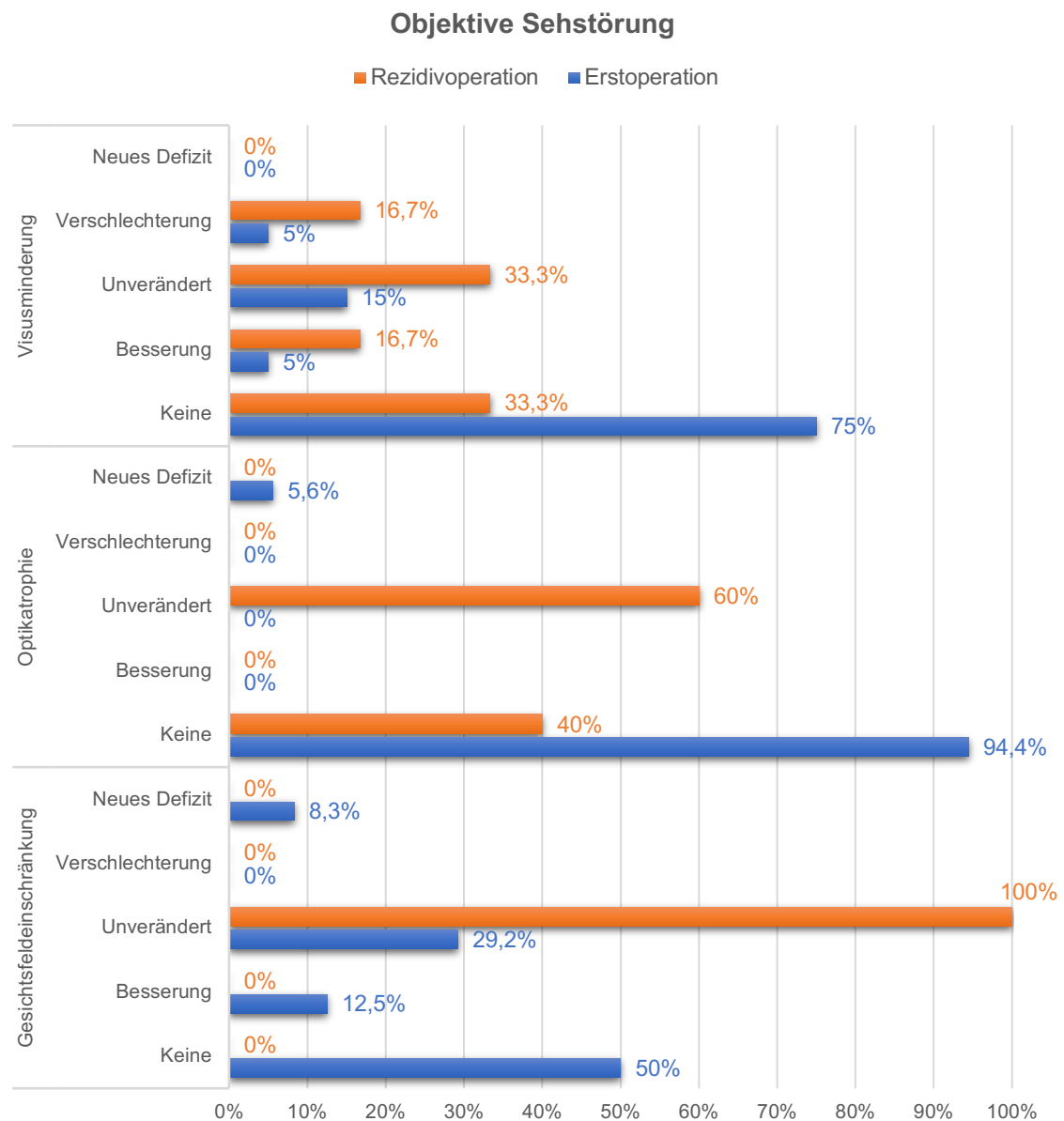


Abbildung 26. Darstellung der Auswirkung der Operation auf die objektive Sehstörung: Änderungen bei der letzten Verlaufskontrolle im Vergleich zur ersten postoperativen Beobachtung.

3.2.5 Auswirkung der Operation auf die hormonellen Funktionen

3.2.5.1 Hormonfunktion bei der ersten Verlaufskontrolle

Bei der ersten Verlaufskontrolle wurden 61 Fälle untersucht. Wir fanden in der Patientengruppe mit Erstoperation eines KP eine deutliche Steigerung der Häufigkeit der Patienten mit Hypophysenfunktionsstörung nach dem Eingriff (Tabelle 16, Tabelle 17 und Abbildung 27, 28). Die postoperative Zunahme der

Hormondefizite erwies sich als statistisch signifikant für alle Hormonachsen außer der Wachstumshormon- und Gonaden-Achse (Diabetes insipidus $p < 0,001$, sekundäre Hypothyreose $p = 0,039$, Hypocortisolismus $p = 0,021$, Wachstumshormonmangel $p = 0,727$, Hypogonadismus $p = 0,388$). Nach Erstoperation fand sich eine Zunahme der Häufigkeit von DI, sekundärer Hypothyreose und Hypocortisolismus um jeweils etwa 30%. In der Patientengruppe mit Rezidiv-Operation fand sich trotz der hohen Rate präoperativer Insuffizienzen eine weitere leichte Verschlechterung der Häufigkeit einer Hypothyreose, eines GH-Mangels und eines Hypogonadismus. Die Häufigkeit einer NNR-Insuffizienz und eines DI war überraschenderweise nach dem Eingriff leicht reduziert. Dies ist jedoch möglicherweise darauf zurückzuführen, dass von manchen Patienten keine Daten zur Verlaufsbeobachtung vorlagen und sich die Fallzahl postoperativ dadurch leicht reduzierte. Die postoperative Veränderung der Insuffizienz-Häufigkeit nach Rezidivoperation war für keine Hormonachse signifikant.

Die Anzahl der insuffizienten Hormonachsen bei den einzelnen Patienten war in der Patientengruppe mit Primäroperation eines KP nach dem operativen Eingriff signifikant höher als vor dem Eingriff ($p = 0,017$). Nach dem Ersteingriff erhöhte sich bei 55% der Patienten die Anzahl der insuffizienten Hormonachsen (Tabelle 18 und Abbildung 29). Andererseits wurde bei ca. einem Viertel der Patienten nach der Erstoperation eine Abnahme der Anzahl insuffizienter Hormonachsen festgestellt (Tabelle 19 und Abbildung 30).

Tabelle 16. Störungen der Hypophysen-Achsen: frühes postoperatives Outcome

Hypophysenfunktionsstörungen bei erster Verlaufskontrolle	Gesamte Stichprobe n (%)	Erstoperation n (%)	Rezidivoperation n (%)	p
Diabetes insipidus	27/54 (50%)	21/41 (51,2%)	6/13 (46,2%)	$p = 0,750^b$
Sekundäre Hypothyreose	33/51 (64,7%)	22/39 (56,4%)	11/12 (91%)	$p = 0,037^{*a}$
Wachstumshormonmangel	19/46 (41,3%)	12/37 (32,4%)	7/9 (77,8%)	$p = 0,022^{*a}$
Hypocortisolismus	36/51 (70,6%)	25/39 (64,1%)	11/12 (91,7%)	$p = 0,083^a$
Hypogonadismus	35/49 (71,4%)	25/38 (65,8%)	10/11 (90,9%)	$p = 0,143^a$
Hyperprolaktinämie	13/34 (38,2%)	12/30 (40%)	1/4 (25%)	$p = 1,000^a$

* statistisch signifikant; ^a Exakter Test nach Fisher; ^b Pearson-Chi-Quadrat

Hypophysenfunktionsstörung

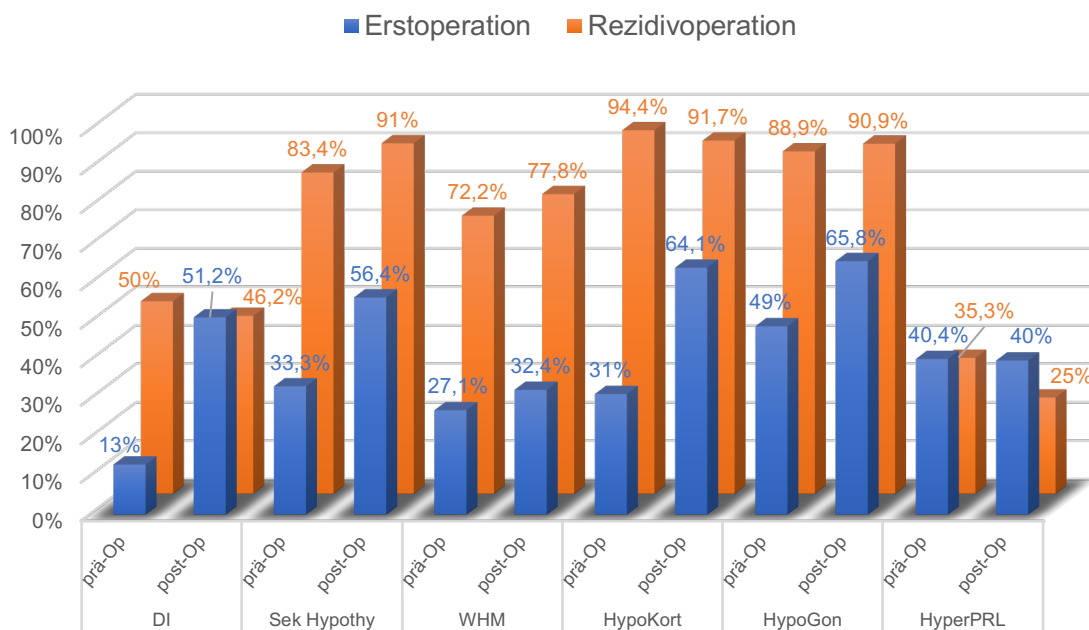


Abbildung 27. Darstellung der Auswirkung der Operation auf die Hypophysen-Funktion bei dem ersten Verlaufskontrolle abhängig von der Operationsgruppe

Tabelle 17. Anzahl der Achseninsuffizienzen der einzelnen Patienten bei der ersten Verlaufskontrolle

Anzahl der Achsen-Insuffizienzen bei erster Verlaufskontrolle	Gesamte Patientenkohorte n = 43 (%)	Erstoperation n = 36 (%)	Rezidivoperation n = 7 (%)	p
Keine Insuffizienz	9/43 (20,9%)	8/36 (22,2%)	1/7 (14,3%)	p=0,055 ^a
1 insuffiziente Achse	5/43 (11,6%)	5/36 (13,9%)	0/7 (0%)	
2 insuffiziente Achsen	3/43 (7%)	3/36 (8,3 %)	0/7 (0%)	
3 insuffiziente Achsen	4/43 (9,3%)	4/36 (11,1%)	0/7 (0%)	
4 insuffiziente Achsen	11/43 (25,6%)	9/36 (25%)	2/7 (28,6%)	
5 insuffiziente Achsen	11/43 (25,6%)	7/36 (19,4%)	4/7 (57,1%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

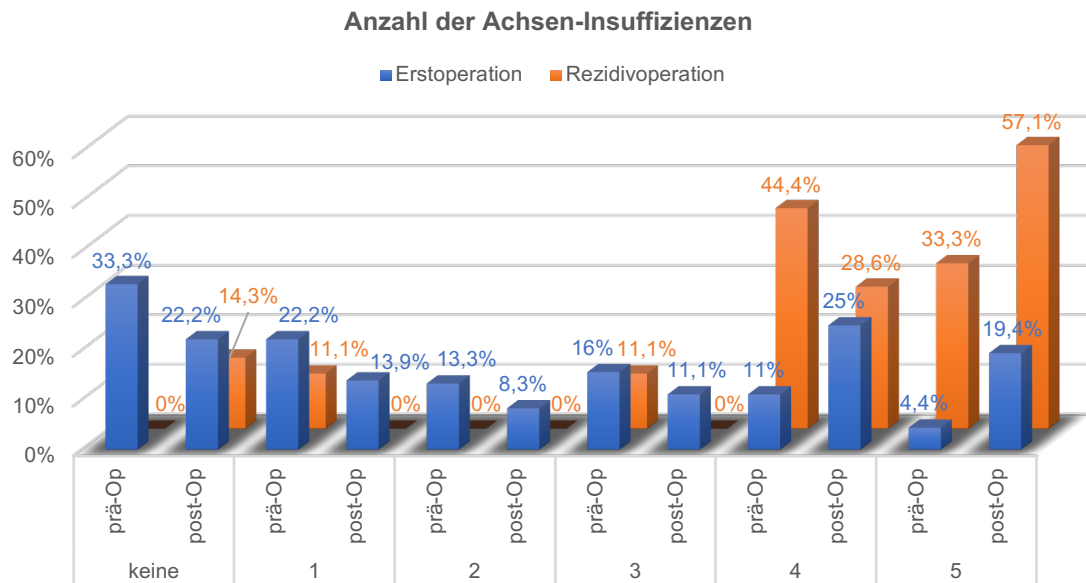


Abbildung 28. Darstellung der Anzahl der insuffizienten Hypophysenachsen der einzelnen Patienten: Vergleich präoperativ und erste Verlaufskontrolle

Von den insgesamt 42 Hormonachsen, die bei der ersten Verlaufskontrolle in der gesamten Stichprobe eine neue Insuffizienz aufwiesen, handelte es sich 14 Mal um einen neuen DI (33,3%), 10 Mal um einen Hypocortisolismus (23,8%), 8 Mal um eine sekundäre Hypothyreose (19,1%), 8 Mal um einen Hypogonadismus (19,1%) und zwei Mal um einen neuen Wachstumshormonmangel (4,8%). Alle neuen Achsen-Insuffizienzen fanden wir nach Erstoperation. Die Rückbildung von 15 Achseninsuffizienzen betraf 6 Mal die Wachstumhormonachse (40%), 4 Mal die Gonadenachse (26,7%), 3 Mal die Nebennierenrinden-Achse (20%) und zwei Mal die Schilddrüsenachse (13,3%). Es ergab sich keine Erholung eines DI beim frühen postoperativen Outcome. Bis auf eine Ausnahme mit Erholung eines GH-Mangels nach Rezidivoperation fanden sich alle Rückbildungen von Achsen-Insuffizienzen nach der Erstoperation.

Tabelle 18. Anzahl der neuen Insuffizienzen bei erster Verlaufskontrolle bei den einzelnen Patienten

Anzahl der <u>neuen</u> Achsen-Insuffizienzen bei der ersten Verlaufskontrolle	Gesamte Patientenkohorte n = 43 (%)	ErstOperation n = 35 (%)	RezidivOperation n = 8 (%)	p
Keine neue Insuffizienz	24/43 (55,8%)	16/35 (45,7%)	8/8 (100%)	p=0,009 ^a
1 neue insuffiziente Achse	7/43 (16,3%)	7/35 (20%)	0/8 (0%)	
2 neue insuffiziente Achsen	4/43 (9,3%)	4/35 (11,4 %)	0/8 (0%)	
3 neue insuffiziente Achsen	5/43 (11,6%)	5/35 (14,3%)	0/8 (0%)	
4 neue insuffiziente Achsen	3/43 (7%)	3/35 (8,6%)	0/8 (0%)	
5 neue insuffiziente Achsen	0/43 (0%)	0/35 (0%)	0/8 (0%)	

* statistisch signifikant; ^a Mann-Whitney-U-Test

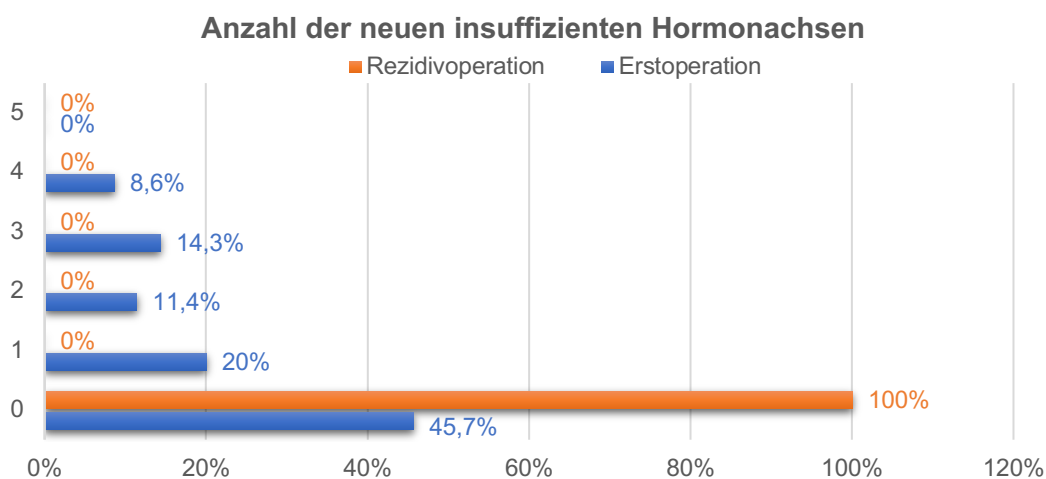


Abbildung 29. Darstellung der Anzahl (0-5) der neuen Hypophysenachsen-Insuffizienzen bei der ersten Verlaufskontrolle (prozentualer Anteil der Patienten)

Tabelle 19. Anzahl der erhaltenen Insuffizienzen bei den einzelnen Patienten bei der ersten Verlaufskontrolle

Anzahl der <u>erhaltenen</u> Achsen bei erster Verlaufskontrolle	Gesamte Patientenkohorte n = 41 (%)	Erstoperation n = 33 (%)	Rezidivoperation n = 8 (%)	p
Keine Erholung	31/41 (75,6%)	24/33 (72,7%)	7/8 (87,5%)	p=0,357 ^a
1 erholte Achse	7/41 (17,1%)	6/33 (18,2%)	1/8 (12,5%)	
2 erholte Achsen	1/41 (2,4%)	1/33 (3 %)	0/8 (0%)	
3 erholte Achsen	2/41 (4,9%)	2/33 (6,1%)	0/8 (0%)	
4 erholte Achsen	0/41 (0%)	0/33 (0%)	0/8 (0%)	
5 erholte Achsen	0/41 (0%)	0/33 (0%)	0/8 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

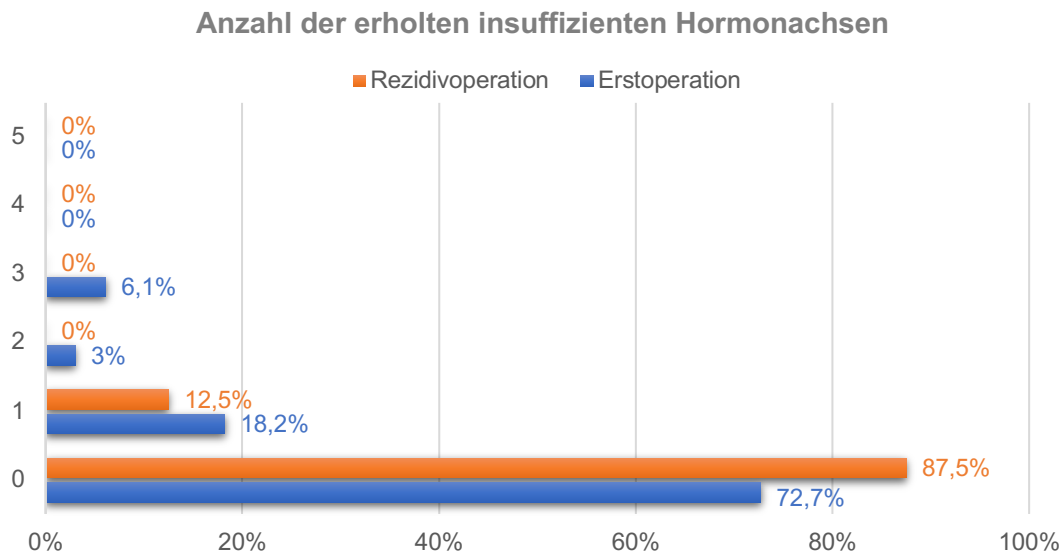


Abbildung 30. Darstellung der Anzahl (0-5) der erhaltenen Hypophysenachsen-Insuffizienzen bei den Patienten bei der ersten Verlaufskontrolle (prozentualer Anteil der Patienten)

3.2.5.2 Hormonfunktion bei der letzten Beobachtung

Weitere Verlaufsbeobachtungen erfolgten bei 41 Fällen über einen Zeitraum von durchschnittlich 58 Monaten nach der Operation (7–133 Monate). Wie zu erwarten, fanden wir auch bei der letzten Verlaufsbeobachtung in der Patientengruppe mit Erstoperation eines KP eine Zunahme der Häufigkeit einer Hypophysenfunktionsstörung im Vergleich zum präoperativen Status (Tabelle 20 und 21, Abbildung 31 und 32). Für alle Hormonachsen außer für die Wachstumshormonachse war die postoperative Zunahme der Hormondefizite signifikant (DI $p < 0,001$, sekundäre Hypothyreose $p = 0,007$, Hypokortisolismus $p = 0,049$, Hypogonadismus $p = 0,013$, Wachstumshormonmangel $p = 1,000$).

Mit Ausnahme der Wachstumshormonachse ergab sich nach Erstoperation für alle Hormonachsen eine leichte Zunahme der Häufigkeit einer Unterfunktion im Vergleich zum frühen postoperativen Outcome (erste Kontrolle nach OP). Im Gegensatz dazu fanden wir in der Patientengruppe mit Rezidivoperation eine leichte Abnahme der Häufigkeit von DI, sekundärer Hypothyreose, Hypokortisolismus und Hypogonadismus im Vergleich zum frühen Outcome. Dieses Ergebnis muss allerdings aufgrund der Tatsache, dass manche Patienten nicht weiter beobachtet wurden, mit Vorsicht betrachtet werden. Der

Unterschied war jedoch nicht signifikant. Nach Primäroperation beobachteten wir bei der letzten Kontroll-Untersuchung, wie schon bei der ersten postoperativen Kontrolle, eine hoch-signifikante Zunahme der Anzahl insuffizienter hypophysärer Hormonachsen bei den einzelnen Patienten im Vergleich zum präoperativen Hormonstatus. ($p=0,005$). Nach Erstoperation erhöhte sich bei 85% der Patienten bei der letzten Nachbeobachtung im Vergleich zu präoperativ die Anzahl insuffizienter Hormonachsen um mindestens eine Achse (Tabelle 21 und Abbildung 32).

Tabelle 20. Störungen der Hypophysen-Achsen bei der letzten Verlaufskontrolle

Hypophysenfunktionsstörung bei letzter Beobachtung	Gesamte Patientenkohorte n (%)	Erstoperation n (%)	Rezidivoperation n (%)	p
Diabetes insipidus	21/39 (53,8%)	17/30 (56,7%)	4/9 (44,4%)	$p=0,706^a$
Sekundäre Hypothyreose	28/38 (73,7%)	20/29 (69%)	8/9 (88,9%)	$p=0,396^a$
Wachstumhormonmangel	15/34 (44,1%)	8/26 (30,8%)	7/8 (87,5%)	$p=0,011^{*a}$
Hypocortisolismus	27/38 (71,1%)	19/29 (65,5%)	8/9 (88,9%)	$p=0,237^a$
Hypogonadismus	30/37 (81,1%)	22/28 (78,6%)	8/9 (88,9%)	$p=0,656^a$
Hyperprolaktinämie	9/31 (29%)	9/25 (36%)	0/6(0%)	$p=0,145^a$

* statistisch signifikant; ^a Exakter Test nach Fisher

Auswirkung der Operation auf die Achsen-Insuffizienzen

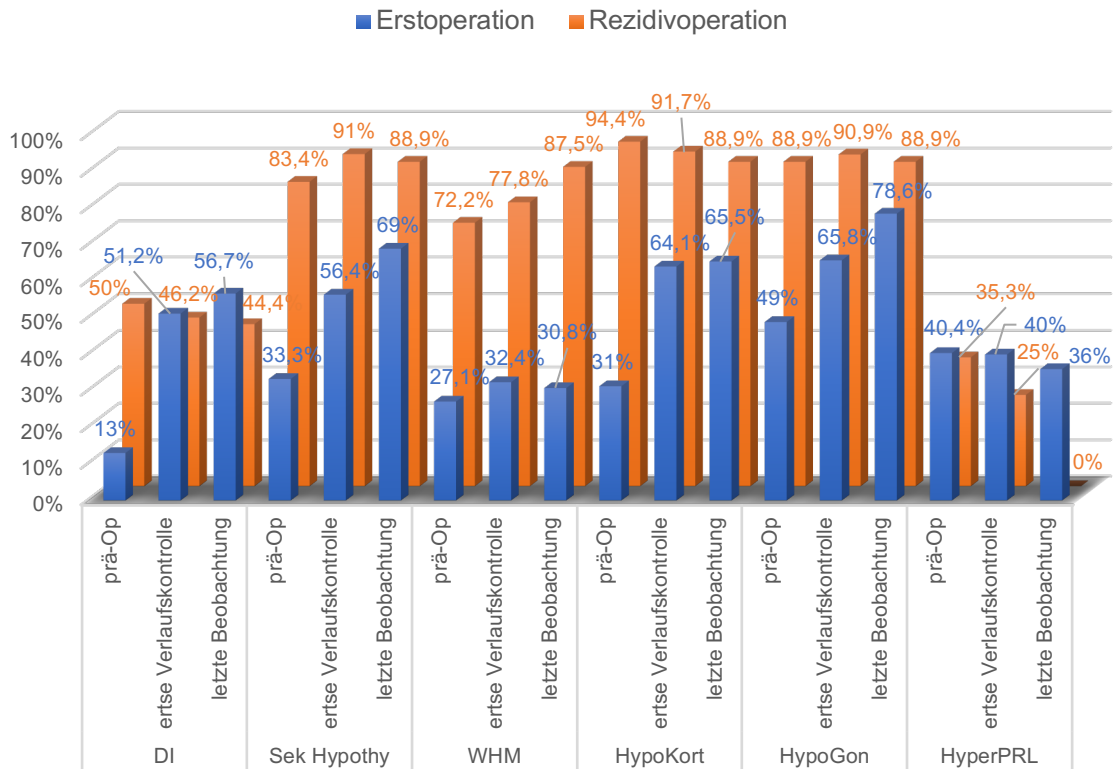


Abbildung 31. Darstellung der Auswirkung der Operation auf die Hypophysen-Funktionen: Vergleich präoperativ, erste Verlaufskontrolle und letzte Beobachtung
 Sek Hypoth: sekundäre Hypothyreose; WHM: Wachstumshormonmangel; HypoKort: Hypocortisolismus; HypoGon: Hypogonadismus; HyperPRL: Hyperprolaktinämie

Tabelle 21. Anzahl der insuffizienten Hypophysen-Achsen bei den einzelnen Patienten bei der letzten Verlaufskontrolle

Anzahl der Achsen-Insuffizienzen bei letzter Beobachtung	Gesamte Patientenkohorte n = 34 (%)	Erstoperation n = 26 (%)	Rezidivoperation n = 8 (%)	p
Keine Insuffizienz	5/34 (14,7%)	4/26 (15,4%)	1/8 (12,5%)	p=0,067 ^a
1 insuffiziente Achse	2/34 (5,9%)	2/26 (7,7%)	0/8 (0%)	
2 insuffiziente Achsen	3/34 (8,8%)	3/26 (11,5%)	0/8 (0%)	
3 insuffiziente Achsen	7/34 (20,6%)	7/26 (26,9%)	0/8 (0%)	
4 insuffiziente Achsen	7/34 (20,6%)	4/26 (15,4%)	3/8 (37,5%)	
5 insuffiziente Achsen	10/34 (29,4%)	6/26 (23,1%)	4/8 (50%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

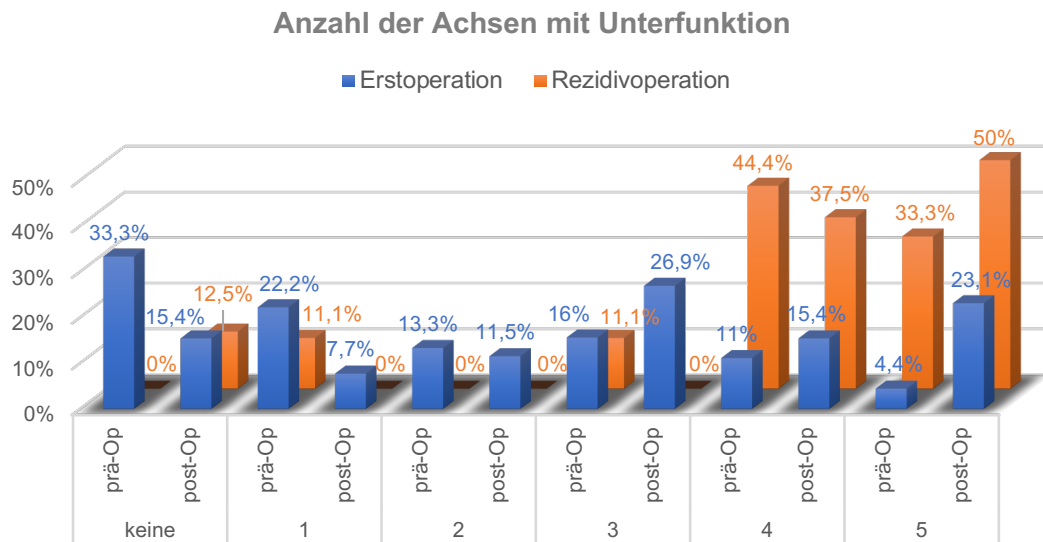


Abbildung 32. Darstellung der Anzahl insuffizienter Hypophysen-Achsen (0-5) bei den Patienten bei der letzten Verlaufsbeobachtung im Vergleich zu präoperativ (prozentuale Häufigkeit)

In Tabelle 22 und in Abbildung 33 erkennt man, dass bei ca. 65% der Patienten in der Gruppe mit Ersteingriffen zwischen erster postoperativer Kontrolle und letzter Verlaufskontrolle keine weitere Zunahme insuffizienter Achsen aufgetreten war. Tabelle 23 und Abbildung 34 zeigen außerdem, dass es in der Patientengruppe mit Rezidivoperation bei keinem Patienten zu einer Erholung einer Insuffizienz im weiteren Verlauf nach der ersten postoperativen Kontrolle gekommen war. Im Gegensatz dazu fanden wir eine weitere Erholung einer Achse bei ca. 25% der Patienten mit Erstoperation in der weiteren Beobachtungszeit nach der früh-postoperativen Evaluation. Von den insgesamt 16 Hormonachsen, die zwischen der ersten Verlaufskontrolle und der letzten Nachbeobachtung in der gesamten Stichprobe eine neue Insuffizienz aufwiesen, handelte es sich 4 Mal um einen Hypogonadismus (25%), 3 Mal um einen DI (18,7%), 3 Mal um einen Hypocortisolismus (18,7%), 3 Mal um eine sekundäre Hypothyreose (18,7%), und 3 Mal um einen neuen Wachstumshormonmangel (18,7%). Bis auf eine Ausnahme (neuer DI nach Rezidivoperation) ereigneten sich alle neuen Achsen-Insuffizienzen während der weiteren Nachbeobachtung in der Operationsgruppe „Erstoperation“. Die Rückbildung von 6

Achseninsuffizienzen, die sich exklusiv nach Erstoperation fand, betraf 3 Mal die Wachstumshormonachse (50%), 2 Mal die Nebennierenrinden-Achse (33,3%) und 1 Mal die Gonadenachse (16,7%).

Bei 7 von 10 Patienten (70%) mit neuen Achseninsuffizienzen bei der letzten Nachbeobachtung im Vergleich zur ersten postoperativen Kontrolle wurde im Beobachtungszeitraum eine Nachbehandlung durchgeführt. Vier Patienten wurden nachoperiert und drei Patienten wurden nachbestrahlt. Bei den anderen 3 Fällen handelte es sich um Patienten, welche sich seit der ersten Verlaufskontrolle in Vollremission befanden. Der einzige Fall mit neu aufgetretener Achsen-insuffizienz während der Nachbeobachtungszeit in der Operationsgruppe „Rezidivoperation“ wurde nachbestrahlt.

Tabelle 22. Anzahl neuer Insuffizienzen bei den einzelnen Patienten bei der letzten Beobachtung im Vergleich zur ersten postoperativen Kontrolle

Anzahl der neuen Achsen-Insuffizienzen bei letzter Beobachtung	Gesamte Patientenkohorte n = 32 (%)	Erstoperation n = 25 (%)	Rezidivoperation n = 7 (%)	p
Keine neue Insuffizienz	22/32 (68,8%)	16/25 (64%)	6/7 (85,7%)	p=0,262 ^a
1 neue insuffiziente Achse	8/32 (25%)	7/25 (28%)	1/7 (14,3%)	
2 neue insuffiziente Achsen	0/32 (2,9%)	0/25 (0%)	0/7 (0%)	
3 neue insuffiziente Achsen	1/32 (3,1%)	1/25 (4%)	0/7 (0%)	
4 neue insuffiziente Achsen	0/32 (0%)	0/25 (0%)	0/7 (0%)	
5 neue insuffiziente Achsen	1/32 (3,1%)	1/25 (4%)	0/7 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

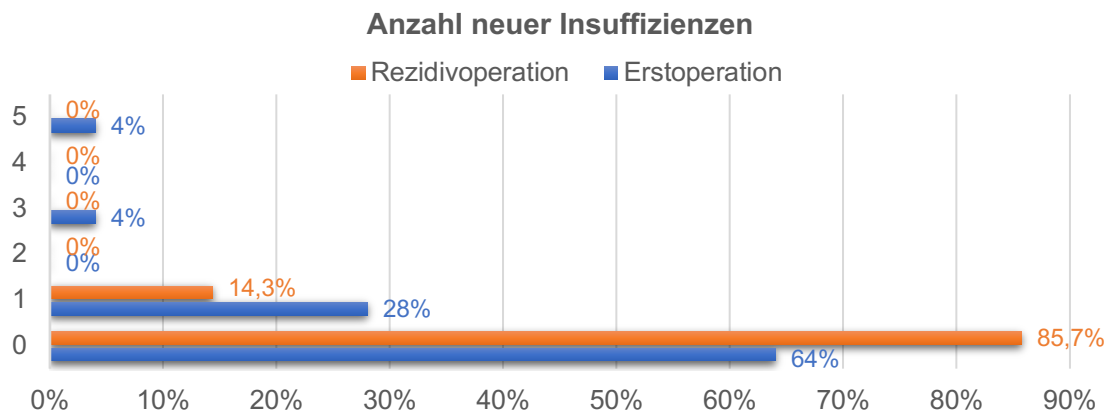


Abbildung 33. Darstellung der Anzahl **neuer** Achsen-Insuffizienzen (0-5) bei den Patienten seit der ersten postoperativen Evaluation bei der letzten Beobachtung (prozentuale Häufigkeit)

Tabelle 23. Anzahl der erhaltenen Achsen bei den einzelnen Patienten bei der letzten Nachbeobachtung im Vergleich zur ersten postoperativen Kontrolle

Anzahl der erhaltenen Achsen bei letzter Verlaufskontrolle	Gesamte Patientenkohorte n = 32 (%)	Erstoperation n = 25 (%)	Rezidivoperation n = 7 (%)	p
Keine Erholung	26/32 (81,3%)	19/25 (76%)	7/7 (100%)	p=0,157 ^a
1 erholte Achse	6/32 (18,8%)	6/25 (24%)	0/7 (0%)	
2 erholte Achsen	0/32 (0%)	0/25 (0%)	0/7 (0%)	
3 erholte Achsen	0/32 (0%)	0/25 (0%)	0/7 (0%)	
4 erholte Achsen	0/32 (0%)	0/25 (0%)	0/7 (0%)	
5 erholte Achsen	0/32 (0%)	0/25 (0%)	0/7 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

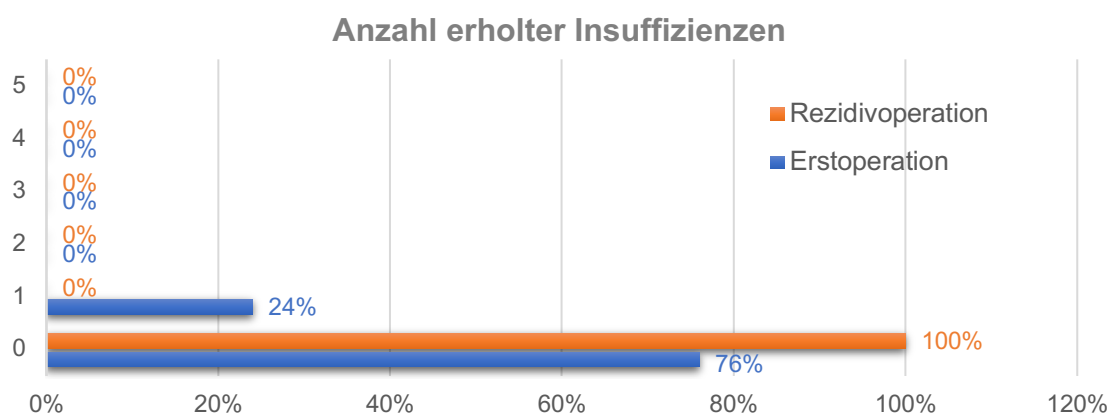


Abbildung 34. Darstellung der Anzahl **erholter** Achsen (0-5) bei den Patienten bei der letzten Beobachtung im Vergleich zur ersten postoperativen Kontrolle (prozentuale Häufigkeit)

Die Tabellen 24 und 25 stellen die Anzahl der neuen bzw. erhaltenen Achseninsuffizienzen dar, die sich bei der letzten Verlaufskontrolle im Vergleich zur präoperativen Evaluation fanden. Hierbei sehen wir bei ca. drei Viertel der Fälle nach Erstoperationen eine oder mehrere neue Achsen-Insuffizienzen. Andererseits ergab sich bei ca. 35% der Fälle mit Erst-Eingriffen eine Erholung einer oder mehrerer Achseninsuffizienzen während der gesamten Beobachtungszeit. Bei den 50 neuen Achseninsuffizienzen der gesamten Kohorte, die im gesamten Beobachtungszeitraum aufgetreten waren, handelte es sich in 12 Fällen um einen neuen DI (24%), gefolgt von 11 Fällen mit neuer sekundärer Hypothyreose (22%), 11 Fällen mit neuem Hypocortisolismus (22%), 11 Fällen mit neuem Hypogonadismus (22%) und 5 Fällen mit neuem Wachstumshormonmangel (10%). Bei insgesamt nur zwei neuen

Achseninsuffizienzen nach Rezidivoperation handelte es sich einmal um einen DI und einmal um einen GH-Mangel.

Von den im gesamten Beobachtungszeitraum 15 zurückgebildeten Achseninsuffizienzen erholte sich 5 Mal ein Wachstumshormonmangel (33,3%), 4 Mal ein Hypokortisolismus (26,7%), gefolgt von 2 Mal DI (13,3%), 2 Mal sekundäre Hypothyreose (13,3%) und 2 Mal Hypogonadismus (13,3%). Außer der Rückbildung eines GH-Mangels bei einem Patienten nach Rezidivoperation fanden sich alle Erholungen insuffizienter Achsen nach Erstoperation.

Tabelle 24. Anzahl der neuen insuffizienten Hormonachsen der einzelnen Patienten bei der letzten Verlaufskontrolle im Vergleich zum präoperativen Status

Anzahl der Neue Achsen-Insuffizienzen seit dem Eingriff	Gesamte Patientenkohorte n = 33 (%)	Erstoperation n = 25 (%)	Rezidivoperation n = 8 (%)	p
				P=0,009* ^a
Keine neue Insuffizienz	13/33 (39,4%)	7/25 (28%)	6/8 (75%)	
1 neue insuffiziente Achse	7/33 (21,2%)	5/25 (20%)	2/8 (25%)	
2 neue insuffiziente Achsen	2/33 (6,1%)	2/25 (8%)	0/8 (0%)	
3 neue insuffiziente Achsen	6/33 (18,2%)	6/25 (24%)	0/8 (0%)	
4 neue insuffiziente Achsen	4/33 (12,1%)	4/25 (16%)	0/8 (0%)	
5 neue insuffiziente Achsen	1/33 (3%)	1/25 (4%)	0/8 (0%)	

* statistisch signifikant; ^a Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 25. Anzahl der erholten Hypophysen-Achsen der einzelnen Patienten bei der letzten Verlaufskontrolle im Vergleich zum präoperativen Status

Anzahl der <u>erholten</u> Achsen-Insuffizienzen seit dem Eingriff	Gesamte Patientenkohorte n = 31 (%)	Erstoperation n = 23 (%)	Rezidivoperation n = 8 (%)	p
				P=0,213 ^a
Keine Erholung	22/31 (71%)	15/23 (65,2%)	7/8 (87,5%)	
1 erholte Achse	6/31 (19,4%)	5/23 (21,7%)	1/8 (12,5%)	
2 erholte Achsen	1/31 (3,2%)	1/23 (4,3%)	0/8 (0%)	
3 erholte Achsen	1/31 (3,2%)	1/23 (4,3%)	0/8 (0%)	
4 erholte Achsen	1/31 (3,2%)	1/23 (4,3%)	0/8 (0%)	
5 erholte Achsen	0/31 (0%)	0/23 (0%)	0/8 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

3.2.6 Patienten-Status bei der Nachbeobachtung

3.2.6.1 Resektionsergebnis

Bei der ersten Verlaufskontrolle (3-6 Monate nach der Operation) konnten wir die Daten von insgesamt 61 Patienten auswerten. Bei der Hälfte der Fälle konnte eine Vollremission erzielt werden. Sowohl intraoperativ als auch auf dem postoperativen MRT zeigten sich keine Hinweise auf einen Resttumor. Eine Teilremission wurde bei ca. 40% der Fälle erreicht. Bei ca. 8% fanden wir einen Progress (Tabelle 26). Hierbei handelte es bei allen Fällen um eine Zunahme des zystischen Anteils. Durch Erstoperationen konnte bei 53,2% der Fälle eine Vollremission erreicht werden. Aber auch bei Rezidivoperationen wurde bei mehr als einem Drittel der Patienten eine Vollremission erzielt (Abbildung 35). Ein signifikanter Unterschied des Resektionsausmaßes bestand zwischen den beiden Operationsgruppen nicht ($p=0,386$). Bei 6 Fälle erfolgte eine frühe Nachbehandlung mit Re-Operation und/oder Bestrahlung (Fallnummer 7, 55, 58, 66, 48, 49). In 3 Fällen wurde die Bestrahlungstherapie schon im Rahmen des Therapiekonzeptes vor der Operation geplant (Fallnummer 7, 48 und 49) (Tabelle 28).

Tabelle 26. Patienten-Status bei der ersten Verlaufskontrolle

Status	Gesamte Patientenkohorte n = 61 (%)	Erstoperation n = 47 (%)	Rezidivoperation n = 14 (%)	p
Vollremission	30/61 (49,2%)	25/47 (53,2%)	5/14 (35,7)	p=0,386 ^a
Teilremission	25/61 (41%)	17/47 (36,2%)	8/14 (57,1%)	
Progress	5/61 (8,2%)	4/47 (8,5%)	1/14 (7,1%)	
Rezidiv	0/61 (0%)	0/47 (0%)	0/14 (0%)	
Tod	1/61 (1,6%)	1/47 (2,1%)	0/14 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

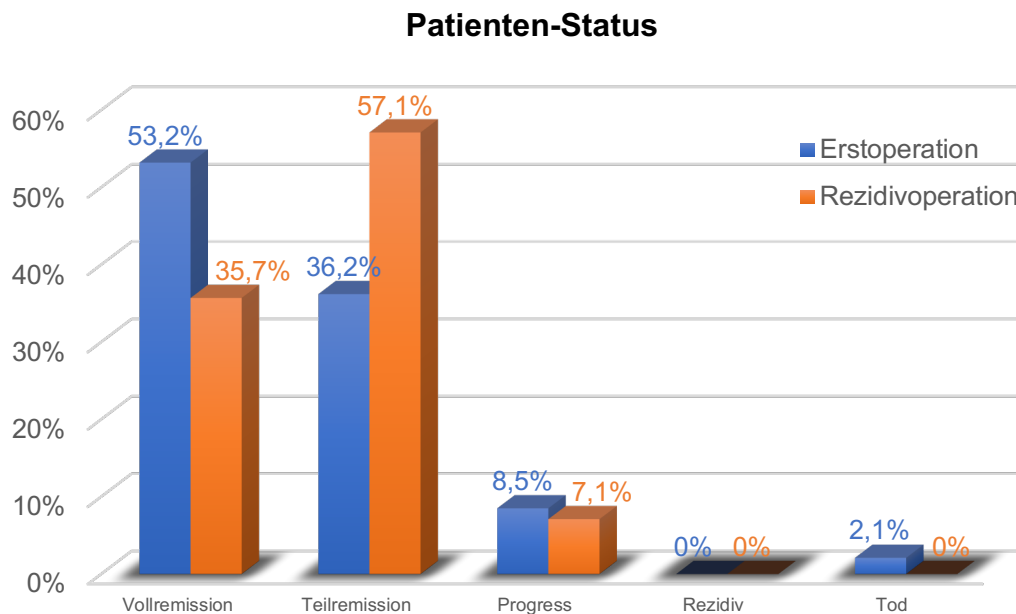


Abbildung 35. Darstellung der Häufigkeit des Merkmals „Patienten-Status“ bei der ersten Verlaufskontrolle abhängig von der Operationsgruppe (Erstoperation oder Rezidivoperation)

3.2.6.2 Patienten-Status bei der letzten Nachbeobachtung

Insgesamt 39 Patienten wurden in unserem Zentrum nachbeobachtet. In der Follow-up Periode seit dem frühen Outcome fand sich in 11 Fällen ein Progress. Bei 3 Fällen kam es zu einem Rezidiv, wobei bei einem dieser Fälle eine Metastasierung vorlag. Insgesamt zeigte sich während der gesamten Beobachtungszeitraum bei 18 Fällen ein Progress/Rezidiv. Bei 11 dieser Fälle erfolgte während der gesamten Beobachtungszeit eine Nachbehandlung im Sinne einer erneuten Operation und/oder einer Bestrahlung (Tabelle 28).

Bei insgesamt 17 Patienten wurde eine Nachbehandlung durchgeführt, wobei 70,5% (12/17 Fällen) der Nachbehandlungen nach Ersteingriffen und 29,4% (5/17) nach Rezidivoperationen erfolgten. Einzelheiten sind der Tabelle 28 zu entnehmen.

Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung befanden sich ca. 50% der Fälle in der Gesamtkohorte in Vollremission. Bei einem Drittel bestand eine Teilremission und bei ca. 13 % wurde ein Progress bei der letzten Nachbeobachtung nachgewiesen. In der Gruppe von Patienten mit Ersteingriffen fanden wir eine Vollremission bei 58,1% und eine Teilremission bei 29%. In der Gruppe von

Patienten mit Rezidivoperationen zeigte sich bei 28,6% eine Vollremission und bei 57,1% eine Teilremission (Tabelle 27 und Abbildung 36). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen war nicht nachweisbar ($p=0,234$). Ein Patient verstarb ca. 18 Monate nach der Operation. Die Todesursache war eine nekrotisierende Pankreatitis mit septischem Shock und Multiorganversagen und stand nicht in Verbindung mit dem KP.

Tabelle 27. Patienten-Status bei der letzten Verlaufskontrolle

Status	Gesamte Patientenkohorte n = 38 (%)	Erstoperation n = 31 (%)	Rezidivoperation n = 7 (%)	p
Vollremission	20/38 (52,6%)	18/31 (58,1%)	2/7 (28,6%)	p=0,234 ^a
Teilremission	13/38 (34,2%)	9/31 (29%)	4/7 (57,1%)	
Progress	5/38 (13,2%)	4/31 (12,9%)	1/7 (14,3%)	
Rezidiv	0/38 (0%)	0/31 (0%)	0/7 (0%)	
Tod	0/38 (0%)	0/31 (0%)	0/7 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

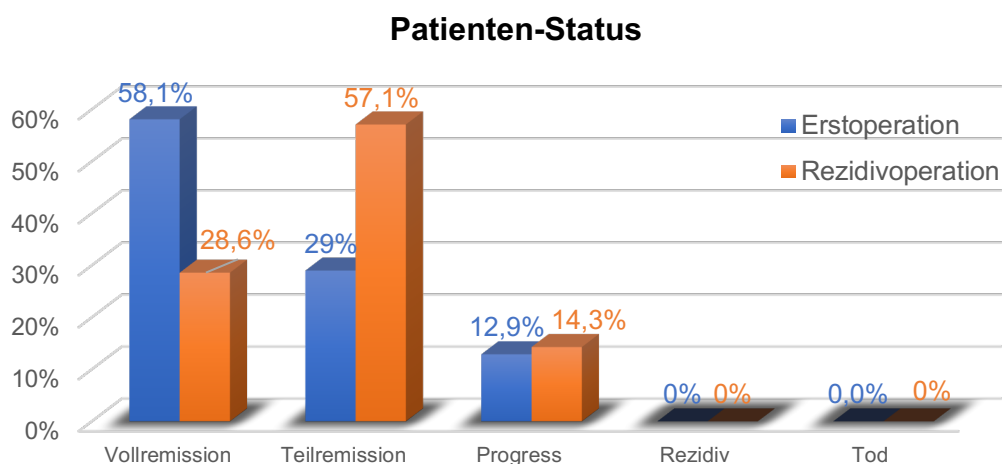


Abbildung 36. Darstellung der Häufigkeit des Merkmals „Patienten-Status“ bei der letzten Verlaufskontrolle abhängig von der Operationsgruppe (Erstoperation oder Rezidivoperation)

Tabelle 28. Fälle mit Progress oder Rezidiv während der gesamten Beobachtungszeit sowie die durchgeführte Nachbehandlung

Fall	Operations-Gruppe	Realisierte Operation	Status	Monate nach 1.Op	Nachbehandlung	Status Ende Beobachtung
7	Erstoperation	Biopsie + Zystenentlastung	Teilremission	2	IMRT (48,6/54Gy) (geplant)	Teilremission
55	Erstoperation	Zystenentlastung	Progress Teilremission	3 5	Zystenentlastung Teilresektion + Protontherapie	Teilremission
58	Rezidivoperation	Zystenentlastung	Progress Progress	4 16	Zystenentlastung Zystenentlastung	-
66	Erstoperation	Zystenentlastung	Progress Progress	3 7	Zystenentlastung + RT (54Gy) Zystenentlastung	Teilremission
60	Erstoperation	Vollresektion	Rezidiv	24	Vollresektion	Vollremission
8	Erstoperation	Teilresektion	Progress	10	Teilresektion	Teilremission
11	Erstoperation	Teilresektion	Progress	27	IMRT (54Gy)	Teilremission
48	Rezidivoperation	Teilresektion	Teilremission	2	RT (54 Gy) (geplant)	-
49	Rezidivoperation	Teilresektion	Teilremission	2	Stereotaktische RT (54 Gy) (geplant)	-
27	Erstoperation	Teilresektion	Progress	18	Stereotaktische RT (54Gy)	Teilremission
36	Erstoperation	Teilresektion	Progress Progress Progress	2 23 108	Beobachtung Teilresektion Zystenentlastung	Teilremission
47	Erstoperation	Teilresektion	Progress Rezidiv (Metastase) Progress	23 49 76	Komplette Resektion Komplette Resektion Proton RT (50,4 Gy)	-
51	Rezidivoperation	Teilresektion	Progress Progress	7 54	Zystenentlastung Zystenentlastung + RT (54Gy)	Teilremission
52	Erstoperation	Teilresektion	Progress	8	Teilresektion + stereotaktische RT (54Gy)	Teilremission
54	Rezidivoperation	Zystenentlastung	Progress	10	Zystenentlastung + RT (50,4Gy)	Teilremission
56	Erstoperation	Zystenentlastung	Progress Progress	11 69	Zystenentlastung Vollresektion in 2 Sitzungen	Vollremission
70	Erstoperation	Teilresektion	Progress Progress	11 21	Teilresektion Vollresektion	Vollremission
9	Erstoperation	Vollresektion	Rezidiv	46	Beobachtung	Stabiler Befund
35	Erstoperation	Teilresektion	Progress	117	Beobachtung	Stabiler Befund
68	Erstoperation	Teilresektion	Progress	3	Kein follow-up	-

64	Erstoperation	Teilresektion	Progress	11	Beobachtung	Stabiler Befund
----	---------------	---------------	----------	----	-------------	-----------------

RT Strahlentherapie (Radiotherapie), IMRT intensitätsmodulierte Strahlentherapie

3.2.7 Resektionsergebnis: Präoperative Einflussfaktoren und Bedeutung für das Outcome

3.2.7.1 Präoperative Einflussfaktoren auf das Resektionsergebnis

Weder die untersuchten demographischen Daten noch die präoperativen radiologischen Merkmale und der histopathologische Subtyp der KP hatten einen signifikanten Einfluss auf das Resektionsergebnis (Komplettresektion oder Teilresektion) (Tabelle 29 und 30).

Tabelle 29. Einfluss präoperativer Variablen auf das Resektionsausmaß (Komplettresektion vs Teilresektion) in der Patientengruppe mit Erstoperation

Merkmale	Erstoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
<u>Demographische Daten</u>				
Alter (Jahre)	46,04 (16-83) [†]	43,69 (17-80) [†]	49,26 (16-83) [†]	p=0,352 ^a
Geschlecht				p=0,550 ^b
männlich	26 (57,8%)	16 (61,5%)	10 (38,5%)	
weiblich	19 (42,2%)	10 (38,5%)	9 (47,4%)	
<u>Radiologische Daten</u>				
Tumor Lokalisation				p=0,359 ^b
intrasellär	20/45 (44,4%)	10/26 (38,5%)	10/19 (52,6%)	
intra- extrasellär	0/45 (0%)	0/26 (0%)	0/19 (0%)	
extrasellär	23/45 (51,1%)	14/26 (53,8%)	9/19 (47,4%)	
intraventrikulär	2/45 (4,4%)	2/26 (7,7%)	0/18 (0%)	
Tumor Struktur				p=0,287 ^b
solide	3/45 (6,7%)	3/26 (11,5%)	0/19 (0%)	
zystisch	10/45 (22,2%)	6/26 (23,1%)	4/19 (21,1%)	
gemischt	32/45 (71,1%)	17/26 (65,4%)	15/19 (78,9%)	
Verkalkungen	27/40 (67,5%)	15/25 (60%)	12/15 (80%)	p=0,298 ^c
Hydrocephalus	9/45 (20%)	5/26 (19,2%)	4/19 (21,1%)	p=1,000 ^c
Komprimierte Struktur				
Hypophysenstiel	43/45 (95,6%)	24/26 (92,3%)	19/19 (100%)	p=0,501 ^c
3. Ventrikel	35/45 (77,8%)	20/26 (76,9%)	15/19 (78,9%)	p=1,000 ^c
Chiasma opticum	42/45 (93,3%)	23/26 (88,5%)	19/19 (100%)	p=0,252 ^c
Anteriorer Hypothalamus	30/45 (66,7%)	16/26 (61,5%)	14/19 (73,7%)	p=0,393 ^b
Posteriorer Hypothalamus	14/45 (31,1%)	7/26 (26,9%)	7/19 (36,8%)	p=0,478 ^b
Tumolvolumen (cm ³)	90,54 (11,68-277,15) [†]	74,29 (12,82-162,09) [†]	113,09 (11,68-277,15) [†]	p=0,362 ^a
<u>Histologischer Befund</u>				
papillär	3/45 (6,7%)	3/26 (11,5%)	0/19 (0%)	p=0,295 ^b

adamantinös	34/45 (75,6%)	19/26 (73,1%)	15/19 (78,9%)
nicht bekannt	8/45 (17,8%)	4/26 (15,4%)	4/19 (21,1%)

† Mittelwert (Minimum - Maximum); ^a Mann-Whitney-U-Test; ^b Pearson-Chi-Quadrat; ^c Exakter Test nach Fisher

Tabelle 30. Einfluss präoperativer Variablen auf das Resektionsausmaß (Komplettresektion vs Teilresektion) in der Patientengruppe Rezidivoperation

Merkmale	Rezidivoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
<u>Demographische Daten</u>				
Alter (Jahre)	36,86 (18-59) [†]	33,17 (29-41) [†]	39,63 (18-59) [†]	p=0,282 ^a
Geschlecht				p=0,580 ^c
männlich	9 (64,3%)	3 (50%)	6 (75%)	
weiblich	5 (35,7%)	3 (50%)	2 (25%)	
<u>Radiologische Daten</u>				
Tumor Lokalisation				p=0,394 ^b
intrasellär	1/14 (7,1%)	0/6 (0%)	1/8 (12,5%)	
intra- extrasellär	9/14 (64,3%)	5/6 (83,3%)	4/8 (50%)	
extrasellär	4/14 (28,6%)	1/6 (16,7%)	3/8 (37,5%)	
intraventrikulär	0/14 (0%)	0/6(0%)	0/18 (0%)	
Tumor Struktur				p=1,000 ^c
solide	0/14 (0%)	0/6 (0%)	0/8 (0%)	
zystisch	3/14 (21,4%)	1/6 (16,7%)	2/8 (25%)	
gemischt	11/14 (78,6%)	5/6 (83,3%)	6/8 (75%)	
Verkalkungen	10/13 (76,9%)	5/6 (83,3%)	5/7 (71,4%)	p=1,000 ^c
Hydrocephalus	2/14 (14,3%)	2/6 (33,3%)	0/8 (0%)	p=0,165 ^c
Komprimierte Struktur				
Hypophysenstiel	14/14 (100%)	6/6 (100%)	8/8 (100%)	
3. Ventrikel	10/14 (71,4%)	5/6 (83,3%)	5/8 (62,5%)	p=0,580 ^c
Chiasma opticum	12/14 (85,7%)	5/6 (83,3%)	7/8 (87,5%)	p=1,000 ^c
Anteriorer Hypothalamus	8/14 (57,1%)	5/6 (83,3%)	3/8 (37,5%)	p=0,138 ^c
Posteriorer Hypothalamus	5/14 (35,7%)	4/6 (66,7%)	1/8 (12,5%)	p=0,091 ^c
Tumolvolumen (cm ³)	121,95 (6,58-453,89) [†]	197,34 (6,58-453,89) [†]	65,41 (20,10-176,99) [†]	p=0,414 ^a
<u>Histologischer Befund</u>				
papillär	1/14 (7,1%)	1/6 (16,7%)	0/8 (0%)	p=0,352 ^b
adamantinös	12/14 (85,7%)	5/6 (83,3%)	7/8 (87,5%)	
nicht bekannt	1/14 (7,1%)	0/6 (0%)	1/8 (12,5%)	

† Mittelwert (Minimum - Maximum); ^a Mann-Whitney-U-Test; ^b Pearson-Chi-Quadrat; ^c Exakter Test nach Fisher

Auch die präoperativen Symptome hatten keinen signifikanten Einfluss darauf, ob eine Komplettresektion oder eine Teilresektion erzielt wurde (Tabelle 31 und 32).

Tabelle 31. Einfluss präoperativer Symptome auf das Resektionsausmaß (Komplettresektion vs Teilresektion) in der Patientengruppe Erstoperation

Klinische Daten vor dem Eingriff (nicht hormonell)	Erstoperations- Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
BMI				p = 0,661 ^a
Untergewicht (< 18,5)	1/45 (2,2%)	1/26 (3,8%)	0/19 (0%)	
Normalgewicht (18,5 – 24,9)	17/45 (37,8%)	10/26 (38,5%)	7/19 (36,8%)	
Präadipositas (25 – 29,9)	17/45 (37,8%)	7/26 (26,9%)	10/19 (52,6%)	
Adipositas Grad I (30 - 34,9)	8/45 (17,8%)	6/26 (23,1%)	2/19 (10,5%)	
Adipositas Grad II (35 – 39,9)	1/45 (2,2%)	1/26 (3,8%)	0/19 (0%)	
Adipositas Grad III (ab 40)	1/45 (2,2%)	1/26 (3,8%)	0/19 (0%)	
Hypothalamisches Syndrom				
Essstörung oder morbides Übergewicht	4/44 (9,1%)	3/25 (12%)	1/19 (5,3%)	p=0,622 ^b
Somnolenz oder Schlafstörung	4/45 (8,9%)	2/26 (7,7%)	2/19 (10,5%)	p=1,000 ^b
Temperaturschwankung	0/45 (0%)	0/26 (0%)	0/19 (0%)	
Gewichtszunahme	9/39 (23,1%)	7/23 (30,4%)	2/16 (12,5%)	p=0,262 ^b
Polyurie, Polydipsie	4/39 (10,3%)	3/23 (13%)	1/16 (6,3%)	p=0,631 ^b
Neurologische Auffälligkeit	8/44 (18,2%)	4/25 (16%)	4/19 (21,1%)	p=0,710 ^b
Kopfschmerzen	24/42 (57,2%)	16/25 (64%)	8/17 (47,1%)	p=0,211 ^c
Subjektive Sehstörung	31/45 (68,9%)	15/26 (57,7%)	16/19 (84,2%)	p=0,058 ^c
Objektive Sehstörung				
Gesichtsfeldeinschränkung	28/43 (65,1%)	14/24 (58,3%)	14/19 (73,7%)	p=0,294 ^c
Optikatrophy	3/43 (7%)	2/24 (8,3%)	1/19 (5,3%)	p=1,000 ^b
Visusminderung	22/44 (50%)	10/25 (40%)	12/19 (63,2%)	p=0,128 ^c
Verhaltensauffälligkeiten	1/44 (2,3%)	1/26 (3,8%)	0/18 (0%)	p=1,000 ^b
Zufallsbefund	8/45 (17,8%)	3/26 (11,5%)	5/19 (26,3%)	p=0,253 ^b

^a Mann-Whitney-U-Test; ^b Exakter Test nach Fisher; ^c Pearson-Chi-Quadrat

Tabelle 32. Einfluss präoperativer Symptome auf das Resektionsausmaß (Komplettresektion vs Teilresektion) in der Patientengruppe Rezidivoperation

Klinische Daten vor dem Eingriff (nicht hormonell)	Rezidivoperations- Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
BMI				p = 0,384 ^a
Untergewicht (< 18,5)	0/14 (0%)	0/6 (0%)	0/8 (0%)	
Normalgewicht (18,5 – 24,9)	4/14 (28,6%)	1/6 (16,7%)	3/8 (37,5%)	
Präadipositas (25 – 29,9)	5/14 (35,7%)	2/6 (33,3%)	3/8 (37,5%)	
Adipositas Grad I (30 - 34,9)	1/14 (7,1%)	1/6 (16,7%)	0/8 (0%)	
Adipositas Grad II (35 – 39,9)	2/14 (14,3%)	1/6 (16,7%)	1/8 (12,5%)	
Adipositas Grad III (ab 40)	2/14 (14,3%)	1/6 (16,7%)	1/8 (12,5%)	
Hypothalamisches Syndrom				
Essstörung oder morbides Übergewicht	2/12 (16,7%)	0/5 (0%)	2/7 (28,6%)	p=0,240 ^c
Somnolenz oder Schlafstörung	1/12 (8,3%)	0/5 (0%)	1/7 (14,3%)	p=0,345 ^c
Temperaturschwankung	0/12 (0%)	0/5 (0%)	0/7 (0%)	
Gewichtszunahme	3/7 (42,9%)	1/3 (33,3%)	2/4 (50%)	p=1,000 ^b
Polyurie, Polydipsie	7/14 (50%)	3/6 (50%)	4/8 (50%)	p=1,000 ^b
Neurologische Auffälligkeit	1/14 (7,1%)	1/6 (16,7%)	0/8 (0%)	p=0,429 ^b
Kopfschmerzen	5/12 (41,7%)	3/5 (60%)	2/7 (28,6%)	p=0,558 ^b
Subjektive Sehstörung	9/14 (64,3%)	3/6 (50%)	6/8 (75%) [†]	p=0,784 ^c
Objektive Sehstörung				
Gesichtsfeldeinschränkung	10/14 (71,5%)	4/6 (66,6%)	6/8 (75%) [†]	p=0,943 ^c
Optikatrophy	2/12 (16,7%)	1/5 (20%)	1/7 (14,3%)	p=1,000 ^b
Visusminderung	9/14 (64,3%)	3/6 (50%)	6/8 (64,3%) [†]	p=0,428 ^c
Verhaltensauffälligkeiten	0/12 (0%)	0/5 (0%)	0/7 (0%)	
Zufallsbefund	0/14 (0%)	0/6 (0%)	0/8 (0%)	
Größenprogredienz	12/14 (85,7%)	5/6 (83,3%)	7/8 (87,5%)	p=1,000 ^b

[†] neues Defizit oder Verschlechterung

^a Mann-Whitney-U-Test; ^b Exakter Test nach Fisher; ^c Pearson-Chi-Quadrat

Bezüglich der Hypophysen-Funktion war bei Erstoperationen die Anzahl der Achseninsuffizienzen statistisch signifikant häufiger in der Patientengruppe mit Komplettresektion als in der Patientengruppe mit Teilresektion. In der Gruppe „Komplettresektion“ fand sich vor der Operation bei ca. 4/5 der Fälle eine präoperative Insuffizienz einer oder mehrerer hypothalamo-hypophysärer Hormonachsen. In der Gruppe „Teilresektion“ fand sich hingegen nur bei ca. der Hälfte der Fälle eine präoperative Insuffizienz einer oder mehrerer hypothalamo-

hypophysärer Hormonachsen. Bei der Rezidivoperationsgruppe ergab sich kein Unterschied zwischen präoperativen Hormondefiziten und dem Erreichen einer Komplettresektion oder Teilresektion (Tabelle 33, 34, 35 und 36).

Tabelle 33. Einfluss der Anzahl insuffizienter präoperativer Hormonachsen auf das Resektionsausmaß (Komplettresektion vs Teilresektion) in der Patientengruppe Erstoperation

Präoperativer Anzahl der Achsen-Insuffizienzen	Erstoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
Keine Insuffizienz	13/40 (32,5%)	5/23 (21,7%)	8/17 (47,1%)	p=0,049 ^a
1 insuffiziente Achse	9/40 (22,5%)	5/23 (21,7%)	4/17 (23,5%)	
2 insuffiziente Achsen	5/40 (12,5%)	3/23 (13%)	2/17 (11,8%)	
3 insuffiziente Achsen	6/40 (15%)	4/23 (17,4%)	2/17 (11,8%)	
4 insuffiziente Achsen	5/40 (12,5%)	5/23 (21,7%)	0/17 (0%)	
5 insuffiziente Achsen	2/40 (5%)	1/23 (4,3%)	1/17 (5,9%)	

* statistisch signifikant; ^a Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 34. Einfluss der präoperativen Insuffizienz spezifischer Hormonachsen auf das Resektionsausmaß (Komplettresektion vs Teilresektion) in der Patientengruppe Erstoperation

Hypophysenfunktionsstörung vor dem Eingriff	Erstoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
Diabetes insipidus	4/40 (10%)	3/25 (12%)	1/15 (6,7%)	p=1,000 ^a
Sekundäre Hypothyreose	13/42 (31%)	11/25 (44%)	2/17 (11,8%)	p=0,027 ^b
Wachstumhormonmangel	13/42 (31%)	10/25 (40%)	3/17 (17,6%)	p=0,124 ^b
Hypocortisolismus	15/42 (35,7%)	11/24 (45,8%)	4/18 (22,2%)	p=0,114 ^b
Hypogonadismus	21/41 (51,2%)	13/24 (54,2%)	8/17 (47,1%)	p=0,654 ^b
Hyperprolaktinämie	17/41 (41,5%)	10/24 (41,7%)	7/17 (41,2%)	p=0,975 ^b

* statistisch signifikant; ^a Exakter Test nach Fisher; ^b Pearson-Chi-Quadrat

Tabelle 35. Einfluss der Anzahl insuffizienter präoperativer Hormonachsen auf das Resektionsausmaß (Komplettresektion vs Teilresektion) in der Patientengruppe Rezidivoperation

Präoperativer Anzahl der Achsen-Insuffizienzen	Rezidivoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
Keine Insuffizienz	0/14 (0%)	0/6 (0%)	0/8 (0%)	p=0,297 ^a
1 insuffiziente Achse	2/14 (14,3%)	1/6 (16,7%)	1/8 (12,5%)	
2 insuffiziente Achsen	0/14 (0%)	0/6 (0%)	0/8 (0%)	
3 insuffiziente Achsen	2/14 (14,3%)	2/6 (33,3%)	0/8 (0%)	
4 insuffiziente Achsen	7/14 (50%)	2/6 (33,3%)	5/8 (62,5%)	
5 insuffiziente Achsen	3/14 (21,4%)	1/6 (16,7%)	2/8 (25%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 36. Einfluss der präoperativen Insuffizienz spezifischer Hormonachsen auf das Resektionsausmaß (Komplettresektion vs Teilresektion) in der Patientengruppe Rezidivoperation

Hypophysenfunktionsstörung vor dem Eingriff	Rezidivoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
Diabetes insipidus	5/13 (38,5%)	2/5 (40%)	3/8 (37,5%)	p=1,000 ^a
Sekundäre Hypothyreose	10/13 (76,9%)	3/5 (60%)	7/8 (87,5%)	p=0,510 ^a
Wachstumhormonmangel	8/13 (61,5%)	2/5 (40%)	6/8 (75%)	p=0,293 ^a
Hypocortisolismus	12/13 (92,3%)	4/5 (80%)	8/8 (100%)	p=0,385 ^a
Hypogonadismus	11/13 (84,6%)	4/5 (80%)	7/8 (87,5%)	p=1,000 ^a
Hyperprolaktinämie	5/13 (38,5%)	2/5 (40%)	3/8 (37,5%)	p=1,000 ^a

^a Exakter Test nach Fisher

3.2.7.2 Auswirkung des Resektionsergebnisses (Komplettresektion vs. Teilresektion) auf die Symptomatik bei der ersten Verlaufskontrolle

Nicht hormonelle Symptome

Bei der ersten Verlaufskontrolle ergaben sich in der Patientengruppe mit Ersteingriffen statistisch signifikant höhere BMI-Kategorien nach Komplettresektion im Vergleich zur Teilresektion. Gleichmaßen waren Polyurie und Polydipsie nach Komplettresektion signifikant häufiger (Tabelle 37 und 38). Dieser Unterschied wurde auch beim Vergleich präoperativ vs. postoperativ deutlich mit signifikanter größerer Verschlechterung von BMI und stärkerer

Zunahme von Polyurie/Polydispsie nach Komplettresektion im Vergleich zur Teilresektion. Ferner ergab sich bei der Auswertung von GF-Einschränkungen und Visusminderung präoperativ vs. postoperativ eine statistisch signifikante Besserung postoperativ nur nach Teilresektion (Wilcoxon-Test für verbundene Stichprobe, $p=0,006$ und $p=0,025$, respektive). Jedoch ergab sich nur bei einer geringen Fallzahl nach Vollresektion eine postoperative Verschlechterung von Gesichtsfeld (15,8%) und Visus (5,9%).

Nach Rezidiveingriffen ergab sich beim Vergleich von „Komplettresektion“ und „Teilresektion“ bei der ersten Nachbeobachtung kein statistisch signifikanter Unterschied der Symptome. Hierbei ist jedoch die geringe Fallzahl zu beachten (Tabelle 39 und 40).

Tabelle 37. Nicht hormonelle Symptome bei der ersten Verlaufskontrolle nach Erstoperation: Vergleich zwischen Komplettresektion und Teilresektion

Symptome bei der ersten Verlaufskontrolle	Erstoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
BMI				$p=0,019^{*a}$
Untergewicht (< 18,5)	0/32 (0%)	0/20(0%)	0/12 (0%)	
Normalgewicht (18,5 – 24,9)	10/32 (31,3%)	4/20 (20%)	6/12 (50%)	
Präadipositas (25 – 29,9)	12/32 (37,5%)	7/20 (35%)	5/12 (41,7%)	
Adipositas Grad I (30 - 34,9)	5/32 (15,6%)	4/20 (20%)	1/12 (8,3%)	
Adipositas Grad II (35 – 39,9)	3/32 (9,4%)	3/20 (15%)	0/12 (0%)	
Adipositas Grad III (ab 40)	2/32 (6,3%)	2/20 (10%)	0/12 (0%)	
Weitere hypothalamische Symptome				
Essstörung/morbides Übergewicht	7/31 (22,6%)	7/20 (35%)	0/11 (0%)	$p=0,033^{*b}$
Somnolenz/Schlafstörung	3/30 (10%)	2/19(10,5%)	1/11 (9,1%)	$p=1,000^b$
Temperaturschwankung	0/30 (0%)	0/19 (0%)	0/11 (0%)	
Gewichtszunahme	22/32 (68,8%)	14/22 (63,6%)	8/10 (80%)	$p=0,440^b$
Polyurie und Polydipsie	21/38 (55,3%)	16/23 (69,6%)	5/15 (33,3%)	$p=0,028^{*c}$
Neurologische Auffälligkeit	4/39 (10,3%)	3/24 (12,5%)	1/15 (6,7%)	$p=1,000^b$
Kopfschmerzen	6/35 (17,2%)	2/22 (9,1%)	4/13 (30,8%)	$p=0,146^c$
Verhaltensauffälligkeiten	2/31 (6,5%)	2/19 (10,5%)	0/12 (0%)	$p=0,510^b$

* Statistisch signifikant; ^a Mann-Whitney-U-Test; ^b Exakter Test nach Fisher; ^c Pearson-Chi-Quadrat

Tabelle 38. Sehstörungen bei der ersten Verlaufskontrolle nach Erstoperation: Vergleich zwischen Komplettresektion und Teilresektion

Symptome bei der ersten Verlaufskontrolle	Erstoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
Subjektive Sehstörung				p=0,777 ^a
Neue Sehstörung	1/38 (2,6%)	1/23 (4,3%)	0/15 (0%)	
Keine Sehstörung	21/38 (55,3%)	12/23 (52,2%)	9/15 (60%)	
Unverändert	2/38 (5,3%)	1/23 (4,3%)	1/15 (6,7%)	
Besserung	12/38 (31,6%)	7/23 (30,4%)	5/15 (33,3%)	
Verschlechterung	2/38 (5,3%)	2/23 (8,7%)	0/15 (0%)	
Gesichtsfeldeinschränkung				p=0,931 ^a
Keine	19/32 (59,4%)	11/19 (57,9%)	8/13 (61,5%)	
Besserung	8/32 (25%)	4/19 (21,1%)	4/13 (30,8%)	
Unverändert	2/32 (6,3%)	1/19 (5,3%)	1/13 (7,7%)	
Verschlechterung	2/32 (6,3%)	2/19 (10,5%)	0/13 (0%)	
Neue GF-Einschränkung	1/32 (3,1%)	1/19 (5,3%)	0/13 (0%)	
Opticusatrophie				p=1,000 ^a
Keine	22/22 (100%)	14/14 (100%)	8/8 (100%)	
Besserung	0/22 (0%)	0/14 (0%)	0/8 (0%)	
Unverändert	0/22 (0%)	0/14 (0%)	0/8 (0%)	
Verschlechterung	0/22 (0%)	0/14 (0%)	0/8 (0%)	
Neue Opticusatrophie	0/22 (0%)	0/14 (0%)	0/8 (0%)	
Visusminderung				p=0,913 ^a
Keine	20/29 (69%)	12/17 (70,6%)	8/12 (66,7%)	
Besserung	6/29 (20,7%)	3/17 (22,6%)	3/12 (25%)	
Unverändert	2/29 (6,9%)	1/17 (5,9%)	1/12 (8,3%)	
Verschlechterung	0/29 (0%)	0/17 (0%)	0/12 (0%)	
Neue Visusminderung	1/29 (3,4%)	1/17 (5,9%)	0/12 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 39. Nicht hormonelle Symptome bei der ersten Verlaufskontrolle nach Rezidivoperation: Vergleich zwischen Komplettresektion und Teilresektion

Symptome bei der ersten Verlaufskontrolle	Rezidivoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
BMI				p=0,767 ^a
Untergewicht (< 18,5)	0/5 (0%)	0/3 (0%)	0/2 (0%)	
Normalgewicht (18,5 – 24,9)	1/5 (20%)	1/3 (33,3%)	0/2 (0%)	
Präadipositas (25 – 29,9)	1/5 (20%)	0/3 (0%)	1/2 (50%)	
Adipositas Grad I (30 - 34,9)	1/5 (20%)	1/3 (33,3%)	0/2 (0%)	
Adipositas Grad II (35 – 39,9)	2/5 (40%)	1/3 (33,3%)	1/2 (50%)	
Adipositas Grad III (ab 40)	0/5 (0%)	0/3 (0%)	0/2 (0%)	
Weitere hypothalamische Symptome				
Essstörung/morbides Übergewicht	1/4 (25%)	1/3 (33,3%)	0/1 (0%)	p=1,000 ^b
Somnolenz/Schlafstörung	1/4 (25%)	1/3 (33,3%)	0/1 (0%)	p=1,000 ^b
Temperaturschwankung	0/3 (0%)	0/2 (0%)	0/1 (0%)	
Gewichtszunahme	5/8 (62,5%)	3/4 (75%)	2/4 (50%)	p=1,000 ^b
Polyurie und Polydipsie	3/8 (37,5%)	1/3 (33,3%)	2/5 (40%)	p=1,000 ^b
Neurologische Auffälligkeit	1/10 (10%)	0/4 (0%)	1/6 (16,7%)	p=1,000 ^b
Kopfschmerzen	1/9 (11,1%)	1/4 (25%)	0/5 (0%)	p=0,444 ^b
Verhaltensauffälligkeiten	0/3 (0%)	0/2 (0%)	0/1 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test; ^b Exakter Test nach Fisher

Tabelle 40. Sehstörung bei der ersten Verlaufskontrolle nach Rezidivoperation: Vergleich zwischen Komplettresektion und Teilresektion

Symptome bei der ersten Verlaufskontrolle	Rezidivoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
Subjektive Sehstörung				p=0,429 ^a
Neue Sehstörung	0/10 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	
Keine Sehstörung	1/10 (10%)	1/5 (20%)	0/5 (0%)	
Unverändert	3/10 (30%)	2/5 (40%)	1/5 (20%)	
Besserung	5/10 (50%)	1/5 (20%)	4/5 (80%)	
Verschlechterung	1/10 (10%)	1/5 (20%)	0/5 (0%)	
Gesichtsfeldeinschränkung				p=0,264 ^a
Keine	0/6 (0%)	0/2 (0%)	0/4 (0%)	
Besserung	4/6 (66,7%)	2/2 (100%)	2/4 (50%)	
Unverändert	2/6 (33,3%)	0/2 (0%)	2/4 (50%)	
Verschlechterung	0/6 (0%)	0/2 (0%)	0/4 (0%)	
Neue GF-Einschränkung	0/6 (0%)	0/2 (0%)	0/4 (0%)	
Opticusatrophie				p=0,083 ^a
Keine	3/4 (75%)	0/1 (0%)	3/3 (100%)	
Besserung	1/4 (25%)	1/1 (100%)	0/3 (0%)	
Unverändert	0/4 (0%)	0/1 (0%)	0/3 (0%)	
Verschlechterung	0/4 (0%)	0/1 (0%)	0/3 (0%)	
Neue Opticusatrophie	0/4 (0%)	0/1 (0%)	0/3 (0%)	
Visusminderung				p=0,233 ^a
Keine	2/6 (33,3%)	0/2 (0%)	2/4 (50%)	
Besserung	1/6 (16,7%)	0/2 (0%)	1/4 (25%)	
Unverändert	2/6 (33,3%)	1/2 (50%)	1/4 (25%)	
Verschlechterung	0/6 (0%)	0/2 (0%)	0/4 (0%)	
Neue Visusminderung	1/6 (16,7%)	1/2 (50%)	0/4 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test;

Hormonelle Funktion

Bei der ersten Verlaufskontrolle ergab sich bei der Patientengruppe mit Ersteingriffen eine statistisch signifikant höhere Rate eines DI, einer sekundären Hypothyreose und eines Hypocortisolismus nach erzielter Komplettresektion im Vergleich zur Teilresektion, während sich für die anderen Hormonachsen kein signifikanter Unterschied ergab (Tabelle 41, 42 und 43). Jedoch fanden wir bei der Auswertung präoperativ vs. postoperativ nur für den DI einen signifikanten

Unterschied zwischen Komplettresektion und Teilresektion, wobei ein DI nach Komplettresektion häufiger auftrat ($p < 0,001$).

Nach Rezidiveingriffen ergab sich bei der ersten Verlaufskontrolle kein statistisch signifikanter Unterschied der Hormonstörungen beim Vergleich der Patientengruppen mit Komplettresektion bzw. Teilresektion (Tabelle 44, 45 und 46).

Eine oder mehrere neue Insuffizienzen fanden sich nach Erstoperation bei ca. 60% der Fälle nach Komplettresektion, jedoch nur bei ca. 40% der Fälle nach Teilresektion (Tabelle 42).

Tabelle 41. Störungen der Hypophysen-Achsen bei der ersten Verlaufskontrolle nach Erstoperation: Vergleich zwischen Komplettresektion und Teilresektion

Hypophysenfunktionsstörungen bei erster Verlaufskontrolle	Erstoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
Diabetes insipidus	21/37 (56,8%)	16/23 (69,6%)	5/14 (35,7%)	$p=0,044^{*b}$
Sekundäre Hypothyreose	21/37 (56,8%)	16/23 (69,6%)	5/14 (35,7%)	$p=0,044^{*b}$
Wachstumshormonmangel	12/36 (33,3%)	8/23 (34,8%)	4/13 (30,8%)	$p=1,000^a$
Hypocortisolismus	24/37 (64,9%)	18/23 (78,3%)	6/14 (42,9%)	$p=0,039^{*a}$
Hypogonadismus	23/36 (63,9%)	16/23 (69,6%)	7/13 (53,8%)	$p=0,474^a$
Hyperprolaktinämie	12/29 (41,4%)	6/19 (31,6%)	6/10 (60%)	$p=0,236^a$

* Statistisch signifikant; ^a Exakter Test nach Fisher; ^b Pearson-Chi-Quadrat

Tabelle 42. Anzahl der neuen Insuffizienzen bei der ersten Verlaufskontrolle nach Erstoperation: Vergleich zwischen Komplettresektion und Teilresektion

Anzahl der neuen Achsen-Insuffizienzen bei der ersten Verlaufskontrolle	Erstoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
Keine neue Insuffizienz	16/34 (47,1%)	9/22 (40,9%)	7/12 (58,3%)	$p=0,140^a$
1 neue insuffiziente Achse	6/34 (17,6%)	3/22 (13,6%)	3/12 (25%)	
2 neue insuffiziente Achsen	4/34 (11,8%)	3/22 (13,6%)	1/12 (8,3%)	
3 neue insuffiziente Achsen	5/34 (14,7%)	4/22 (18,2%)	1/12 (8,3%)	
4 neue insuffiziente Achsen	3/34 (8,8%)	3/22 (13,6%)	0/12 (0%)	
5 neue insuffiziente Achsen	0/34 (0%)	0/22 (0%)	0/12 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 43. Anzahl der erhaltenen Insuffizienzen bei erster Verlaufskontrolle nach Erstoperation: Vergleich zwischen Komplettresektion und Teilresektion

Anzahl der erhaltenen Achsen-Insuffizienzen bei der ersten Verlaufskontrolle	Erstoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
Keine erholte Insuffizienz	16/32 (71,9%)	16/21 (76,2%)	7/11 (63,6%)	p=0,669 ^a
1 erholte insuffiziente Achse	6/32 (18,8%)	2/21 (9,5%)	4/11 (36,4%)	
2 erholte insuffiziente Achsen	1/32 (3,1%)	1/21 (4,8 %)	0/11 (0%)	
3 erholte insuffiziente Achsen	2/32 (6,3%)	2/21 (9,5%)	0/11 (0%)	
4 erholte insuffiziente Achsen	0/32 (0%)	0/21 (0%)	0/11 (0%)	
5 erholte insuffiziente Achsen	0/32 (0%)	0/21 (0%)	0/11 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 44. Störungen der Hypophysen-Achsen bei der ersten Verlaufskontrolle nach Rezidivoperation: Vergleich zwischen Komplettresektion und Teilresektion

Hypophysenfunktionsstörungen bei erster Verlaufskontrolle	Rezidivoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
Diabetes insipidus	2/8 (25%)	0/3 (0%)	2/5 (40%)	p=0,464 ^a
Sekundäre Hypothyreose	6/7 (85,7%)	2/3 (66,7%)	4/4 (100%)	p=0,429 ^a
Wachstumhormonmangel	2/4 (50%)	0/1 (0%)	2/3 (66,7%)	p=1,000 ^a
Hypocortisolismus	6/7 (85,7%)	2/3 (66,7%)	4/4 (100%)	p=0,429 ^a
Hypogonadismus	5/6 (83,3%)	2/3 (66,7%)	3/3 (100%)	p=1,000 ^a
Hyperprolaktinämie	1/4 (25%)	0/1 (0%)	1/3 (33,3%)	p=1,000 ^a

^a Exakter Test nach Fisher

Tabelle 45. Anzahl der neuen Insuffizienzen bei der ersten Verlaufskontrolle nach Rezidivoperation: Vergleich zwischen Komplettresektion und Teilresektion

Anzahl der <u>neuen</u> Achsen-Insuffizienzen bei der ersten Verlaufskontrolle	Rezidivoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
Keine neue Insuffizienz	5/5 (100%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)	p=1,000 ^a
1 neue insuffiziente Achse	0/5 (0%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	
2 neue insuffiziente Achsen	0/5 (0%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	
3 neue insuffiziente Achsen	0/5 (0%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	
4 neue insuffiziente Achsen	0/5 (0%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	
5 neue insuffiziente Achsen	0/5 (0%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 46. Anzahl der erhaltenen Insuffizienzen bei erster Verlaufskontrolle nach Rezidivoperation: Vergleich zwischen Komplettresektion und Teilresektion

Anzahl der erhaltenen Achsen-Insuffizienzen bei der ersten Verlaufskontrolle	Rezidivoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
Keine erholte Insuffizienz	4/5 (80%)	1/2 (50%)	3/3 (100%)	p=0,221 ^a
1 erholte insuffiziente Achse	1/5 (20%)	1/2 (50%)	0/3 (0%)	
2 erholte insuffiziente Achsen	0/5 (0%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	
3 erholte insuffiziente Achsen	0/5 (0%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	
4 erholte insuffiziente Achsen	0/5 (0%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	
5 erholte insuffiziente Achsen	0/5 (0%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

3.2.7.3 Auswirkung des Resektionsergebnisses auf die Symptomatik bei der letzten Verlaufskontrolle

Nicht hormonelle Symptome

Bei der letzten Verlaufskontrolle ergab sich in der Patientengruppe mit Ersteingriffen ein signifikanter Unterschied für die BMI-Kategorie und für Polyurie/Polydipsie beim Vergleich von Komplettresektion und Teilresektion. Übergewicht und Polyurie/Polydipsie lagen nach Komplettresektion häufiger vor (Tabelle 47 und 48). Auch beim Vergleich präoperativ vs. postoperativ wurde eine Zunahme dieser Symptome nach Komplettresektion signifikant häufiger gefunden (BMI $p < 0,001$, Polyurie/Polydipsie $p = 0,004$). Ferner ergab sich bei der Auswertung von GF-Einschränkung und Visusminderung präoperativ vs. postoperativ eine statistisch signifikante Besserung postoperativ nur nach Teilresektion (Wilcoxon-Test, $p = 0,028$ und $p = 0,034$, respektive). Jedoch fand sich nur bei einer geringen Fallzahl nach Komplettresektion eine GF-Verschlechterung bei der letzten Nachbeobachtung im Vergleich zu präoperativ (7,7%).

Nach Rezidiveingriffen ergab sich bei der letzten Nachbeobachtung kein statistisch signifikanter Unterschied der Symptome in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß (Tabelle 49 und 50).

Tabelle 47. Nicht hormonelle Symptome bei der letzten Nachbeobachtung nach Erstoperation: Vergleich zwischen Komplettresektion und Teilresektion

Symptome bei der letzten Verlaufskontrolle	Erstoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
BMI				p=0,413 ^a
Untergewicht (< 18,5)	2/20 (10%)	1/13 (7,7%)	1/7 (14,3%)	
Normalgewicht (18,5 – 24,9)	3/20 (15%)	2/13 (15,4%)	1/7 (14,3%)	
Präadipositas (25 – 29,9)	5/20 (25%)	3/13 (23,1%)	2/7 (28,6%)	
Adipositas Grad I (30 - 34,9)	7/20 (35%)	4/13 (30,8%)	3/7 (42,9%)	
Adipositas Grad II (35 – 39,9)	0/20 (0%)	0/13 (0%)	0/7 (0%)	
Adipositas Grad III (ab 40)	3/20 (15%)	3/13 (23,1%)	0/7 (0%)	
Weitere hypothalamische Symptome				
Essstörung/morbides Übergewicht	3/24 (12,5%)	2/17 (11,8%)	1/7 (14,3%)	p=1,000 ^b
Somnolenz/Schlafstörung	2/21 (9,5%)	2/15 (13,3%)	0/6 (0%)	p=1,000 ^b
Temperaturschwankung	0/22 (0%)	0/15 (0%)	0/7 (0%)	
Gewichtszunahme	4/23 (17,4%)	3/16 (18,8%)	1/7 (14,3%)	p=1,000 ^b
Polyurie und Polydipsie	16/26 (61,5%)	13/19 (68,4%)	3/7 (42,9%)	p=0,369 ^b
Neurologische Auffälligkeit	0/28 (0%)	0/19 (0%)	0/9 (0%)	
Kopfschmerzen	1/26 (3,8%)	0/17 (0%)	1/9 (11,1%)	p=0,346 ^b
Verhaltensauffälligkeiten	0/23 (0%)	0/16 (0%)	0/7 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test; ^b Exakter Test nach Fisher

Tabelle 48. Sehstörungen bei der letzten Nachbeobachtung nach Erstoperation: Vergleich zwischen Komplettresektion und Teilresektion

Symptome bei der letzten Verlaufskontrolle	Erstoperations-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
Subjektive Sehstörung				p=0,897 ^a
Neue Sehstörung	1/25 (4%)	1/17 (5,9%)	0/8 (0%)	
Keine Sehstörung	14/25 (56%)	9/17 (52,9%)	5/8 (62,5%)	
Unverändert	6/25 (24%)	3/17 (17,6%)	3/8 (37,5%)	
Besserung	4/25 (16%)	4/17 (23,5%)	0/8 (0%)	
Verschlechterung	0/25 (0%)	0/17 (0%)	0/8 (0%)	
Gesichtsfeldeinschränkung				p=0,527 ^a
Keine	12/20 (60%)	7/13 (53,8%)	5/7 (71,4%)	
Besserung	2/20 (10%)	2/13 (15,4%)	0/7 (0%)	
Unverändert	5/20 (25%)	3/13 (23,1%)	2/7 (28,6%)	
Verschlechterung	0/20 (0%)	0/13 (0%)	0/7 (0%)	
Neue GF-Einschränkung	1/20 (5%)	1/13 (7,7%)	0/7 (0%)	

Opticusatrophie				
Keine	15/15 (100%)	9/9 (100%)	6/6 (100%)	
Besserung	0/15 (0%)	0/9 (0%)	0/6 (0%)	
Unverändert	0/15 (0%)	0/9 (0%)	0/6 (0%)	
Verschlechterung	0/15 (0%)	0/9 (0%)	0/6 (0%)	
Neue Opticusatrophie	0/15 (0%)	0/9 (0%)	0/6 (0%)	
Visusminderung				
Keine	14/17 (82,4%)	8/10 (80%)	6/7 (85,7%)	p=0,768 ^a
Besserung	0/17 (0%)	0/10 (0%)	0/7 (0%)	
Unverändert	3/17 (17,6%)	2/10 (20%)	1/7 (14,3%)	
Verschlechterung	0/17 (0%)	0/10 (0%)	0/7 (0%)	
Neue Visusminderung	0/17 (0%)	0/10 (0%)	0/7 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 49. Nicht hormonelle Symptome bei der letzten Nachbeobachtung nach Rezidivoperation: Vergleich zwischen Komplettresektion und Teilresektion

Symptome bei der letzten Verlaufskontrolle	Rezidivoperation-Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
BMI				
Untergewicht (< 18,5)	0/4 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	p=0,683 ^a
Normalgewicht (18,5 – 24,9)	2/4 (50%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	
Präadipositas (25 – 29,9)	1/4 (25%)	1/2 (50%)	0/2 (0%)	
Adipositas Grad I (30 – 34,9)	0/4 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	
Adipositas Grad II (35 – 39,9)	0/4 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	
Adipositas Grad III (ab 40)	1/4 (25%)	0/2 (0%)	1/2 (50%)	
Weitere hypothalamische Symptome				
Essstörung/morbides Übergewicht	1/4 (25%)	1/3 (33,3%)	0/1 (0%)	p=1,000 ^b
Somnolenz/Schlafstörung	1/4 (25%)	1/3 (33,3%)	0/1 (0%)	p=1,000 ^b
Temperaturschwankung	0/3 (0%)	0/2 (0%)	0/1 (0%)	
Gewichtszunahme	1/5 (20%)	1/3 (33,3%)	0/2 (0%)	p=1,000 ^b
Polyurie und Polydipsie	2/5 (40%)	0/2 (0%)	2/3 (66,7%)	p=0,400 ^b
Neurologische Auffälligkeit	0/6 (0%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)	
Kopfschmerzen	0/5 (0%)	0/3 (0%)	0/2 (0%)	
Verhaltensauffälligkeiten	0/4 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test; ^b Exakter Test nach Fisher

Tabelle 50. Sehstörungen bei der letzten Nachbeobachtung nach Rezidivoperation: Vergleich zwischen Komplettresektion und Teilresektion

Symptome bei der letzten Verlaufskontrolle	Rezidivoperatio - Kohorte n (%)	Komplettresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
Subjektive Sehstörung				p=0,197 ^a
Neue Sehstörung	0/5 (0%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	
Keine Sehstörung	0/5 (0%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	
Unverändert	3/5 (60%)	1/2 (50%)	2/3 (66,7%)	
Besserung	1/5 (20%)	1/2 (50%)	0/3 (0%)	
Verschlechterung	1/5 (20%)	0/2 (0%)	1/3 (33,3%)	
Gesichtsfeldeinschränkung				p=1,000 ^a
Keine	0/3 (0%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	
Besserung	0/3 (0%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	
Unverändert	3/3 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	
Verschlechterung	0/3 (0%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	
Neue GF-Einschränkung	0/3 (0%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	
Opticusatrophie				
Keine	2/3 (66,7%)	-	2/3 (66,7%)	
Besserung	0/3 (0%)	-	0/3 (0%)	
Unverändert	1/3 (33,3%)	-	1/3 (33,3%)	
Verschlechterung	0/3 (0%)	-	0/3 (0%)	
Neue Opticusatrophie	0/3 (0%)	-	0/3 (0%)	
Visusminderung				p=0,655 ^a
Keine	1/4 (25%)	0/1 (0%)	1/3 (33,3%)	
Besserung	1/4 (25%)	1/1 (100%)	0/3 (0%)	
Unverändert	1/4 (25%)	0/1 (0%)	1/3 (33,3%)	
Verschlechterung	1/4 (25%)	0/1 (0%)	1/3 (33,3%)	
Neue Visusminderung	0/4 (0%)	0/1 (0%)	0/3 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

Hormonelle Funktion

Bei der letzten Verlaufskontrolle ergab sich für beide Operationsgruppen (Ersteingriff und Rezidivoperation) kein statistisch signifikanter Unterschied der hypothalamo-hypophysären Funktion beim Vergleich von Komplettresektion und Teilresektion (Tabelle 51-56). Jedoch fanden wir bei der Auswertung präoperativ vs. postoperativ wie bereits bei der frühen postoperativen Nachbeobachtung

auch beim letzten Follow-up eine größere Zunahme der Häufigkeit eines DI nach Kompletresektion bei Patienten mit Ersteingriffen ($p < 0,001$).

Interessant ist die Beobachtung nach Erstoperationen, dass es nach Teilresektion häufiger im Verlauf zwischen erster postoperativer Kontrolle und letzter Verlaufskontrolle zu einer weiteren Verschlechterung der Hypophysenfunktionen mit neuen Insuffizienzen kam als nach Kompletresektion. Bei der Hälfte der Patienten nach Teilresektion traten neue Insuffizienzen im weiteren postoperativen Verlauf auf, jedoch nur bei etwa einem Viertel der Fälle nach Kompletresektion (Tabelle 53).

Tabelle 51. Störungen der Hypophysen-Achsen bei der letzten Nachbeobachtung nach Erstoperation: Vergleich zwischen Kompletresektion und Teilresektion

Hypophysenfunktionsstörungen bei letzter Verlaufskontrolle	Erstoperativ-Kohorte n (%)	Kompletresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
Diabetes insipidus	16/26 (61,5%)	13/19 (68,4%)	3/7 (42,9%)	$p=0,369^a$
Sekundäre Hypothyreose	16/25 (64%)	12/18 (66,7%)	4/7 (57,1%)	$p=0,673^a$
Wachstumhormonmangel	7/22 (31,8%)	5/16 (31,3%)	2/6 (33,3%)	$p=1,000^a$
Hypocortisolismus	16/25 (64%)	12/18 (66,7%)	4/7 (57,1%)	$p=0,673^a$
Hypogonadismus	19/24 (79,2%)	14/17 (82,4%)	5/7 (71,4%)	$p=0,608^a$
Hyperprolaktinämie	7/21 (33,3%)	5/16 (31,3%)	2/5 (40%)	$p=1,000^a$

^a Exakter Test nach Fisher

Tabelle 52. Störungen der Hypophysen-Achsen bei der letzten Nachbeobachtung nach Rezidivoperation: Vergleich zwischen Kompletresektion und Teilresektion

Hypophysenfunktionsstörungen bei letzter Verlaufskontrolle	Rezidivoperativ-Kohorte n (%)	Kompletresektion n (%)	Teilresektion n (%)	p
Diabetes insipidus	2/6 (33,3%)	0/3 (0%)	2/3 (66,7%)	$p=0,400^a$
Sekundäre Hypothyreose	5/6 (83,3%)	2/3 (66,7%)	3/3 (100%)	$p=1,000^a$
Wachstumhormonmangel	4/5 (80%)	1/2 (50%)	3/3 (100%)	$p=0,400^a$
Hypocortisolismus	5/6 (83,3%)	2/3 (66,7%)	3/3 (100%)	$p=1,000^a$
Hypogonadismus	5/6 (83,3%)	2/3 (66,7%)	3/3 (100%)	$p=1,000^a$
Hyperprolaktinämie	0/5 (0%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	-

^a Exakter Test nach Fisher

Tabelle 53. Anzahl der neuen Insuffizienzen bei letzter Verlaufskontrolle im Vergleich zur ersten Verlaufskontrolle nach Erstopoperationen und nach Rezidivoperationen: Vergleich zwischen Kompletresektion und Teilresektion

Anzahl der <u>neuen</u> Achsen-Insuffizienzen bei der letzten Verlaufskontrolle im Vergleich zur ersten Verlaufskontrolle	Erstopoperations- Kohorte			Rezidivoperations- Kohorte		
	Komplett-Resektion n (%)	Teil-Resektion n (%)	p	Komplett-Resektion n (%)	Teil-Resektion n (%)	p
			p=0,177 ^a			p=0,317 ^a
Keine neue Insuffizienz	13/17 (76,5%)	3/6 (50%)		2/2 (100%)	1/2 (50%)	
1 neue insuffiziente Achse	4/17 (23,5%)	2/6 (33,3%)		0/2 (0%)	1/2 (50%)	
2 neue insuffiziente Achsen	0/17 (0%)	0/6 (0%)		0/2 (0%)	0/2 (0%)	
3 neue insuffiziente Achsen	0/17 (0%)	0/6 (0%)		0/2 (0%)	0/2 (0%)	
4 neue insuffiziente Achsen	0/17 (0%)	0/6 (0%)		0/2 (0%)	0/2 (0%)	
5 neue insuffiziente Achsen	0/17 (0%)	1/6 (16,7%)		0/2 (0%)	0/2 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 54. Anzahl der erhaltenen Insuffizienzen bei letzter Verlaufskontrolle im Vergleich zur ersten Verlaufskontrolle nach Erstopoperationen und nach Rezidivoperationen: Vergleich zwischen Kompletresektion und Teilresektion

Anzahl der <u>erhaltenen</u> Achsen-Insuffizienzen bei der letzten Verlaufskontrolle im Vergleich zur ersten Verlaufskontrolle	Erstopoperations- Kohorte			Rezidivoperatio - Kohorte		
	Komplett-Resektion n (%)	Teil-Resektion n (%)	p	Komplett-Resektion n (%)	Teil-Resektion n (%)	p
			p=0,732 ^a			p=1,000 ^a
Keine erholte Insuffizienz	13/17 (76,5%)	5/6 (83,3%)		2/2 (100%)	2/2 (100%)	
1 erholte insuffiziente Achse	4/17 (23,5%)	1/6 (16,7%)		0/2 (0%)	0/2 (0%)	
2 erholte insuffiziente Achsen	0/17 (0%)	0/6 (0%)		0/2 (0%)	0/2 (0%)	
3 erholte insuffiziente Achsen	0/17 (0%)	0/6 (0%)		0/2 (0%)	0/2 (0%)	
4 erholte insuffiziente Achsen	0/17 (0%)	0/6 (0%)		0/2 (0%)	0/2 (0%)	
5 erholte insuffiziente Achsen	0/17 (0%)	0/6 (0%)		0/2 (0%)	0/2 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 55. Anzahl der neuen Insuffizienzen bei letzter Verlaufskontrolle im Vergleich zum präoperativen Status bei Erstoperationen und bei Rezidivoperationen: Vergleich zwischen Kompletresektion und Teilresektion

Anzahl der <u>neuen</u> Achsen-Insuffizienzen bei der letzten Verlaufskontrolle im Vergleich zum präoperativen Status	Erstoperations- Kohorte			Rezidivoperations- Kohorte		
	Komplett-Resektion n (%)	Teil-Resektion n (%)	p	Komplett-Resektion n (%)	Teil-Resektion n (%)	p
			p=0,702 ^a			p=0,739 ^a
Keine neue Insuffizienz	5/16 (31,3%)	2/5 (40%)		1/2 (50%)	2/3 (66,7%)	
1 neue insuffiziente Achse	3/16 (18,8%)	1/5 (20%)		1/2 (50%)	1/3 (33,3%)	
2 neue insuffiziente Achsen	0/16 (0%)	1/5 (20%)		0/2 (0%)	0/3 (0%)	
3 neue insuffiziente Achsen	5/16 (31,3%)	0/5 (0%)		0/2 (0%)	0/3 (0%)	
4 neue insuffiziente Achsen	3/16 (18,8%)	0/5 (0%)		0/2 (0%)	0/3 (0%)	
5 neue insuffiziente Achsen	0/16 (0%)	1/5 (20%)		0/2 (0%)	0/3 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 56. Anzahl der erhaltenen Insuffizienzen bei letzter Verlaufskontrolle im Vergleich zum präoperativen Status bei Erstoperationen und bei Rezidivoperationen: Vergleich zwischen Kompletresektion und Teilresektion

Anzahl der <u>erhaltenen</u> Achsen- Insuffizienzen bei der letzten Verlaufskontrolle im Vergleich zum präoperativen Status	Erstoperations- Kohorte			Rezidivoperations- Kohorte		
	Komplett-Resektion n (%)	Teil-Resektion n (%)	p	Komplett-Resektion n (%)	Teil-Resektion n (%)	p
			p=0,910 ^a			p=0,221 ^a
Keine erholte Insuffizienz	10/14 (71,4%)	3/5 (60%)		1/2 (50%)	3/3 (100%)	
1 erholte insuffiziente Achse	1/14 (7,1%)	2/5 (40%)		1/2 (50%)	0/3 (0%)	
2 erholte insuffiziente Achsen	1/14 (7,1%)	0/5 (0%)		0/2 (0%)	0/3 (0%)	
3 erholte insuffiziente Achsen	1/14 (7,1%)	0/5 (0%)		0/2 (0%)	0/3 (0%)	
4 erholte insuffiziente Achsen	1/14 (7,1%)	0/5 (0%)		0/2 (0%)	0/3 (0%)	
5 erholte insuffiziente Achsen	0/14 (0%)	0/5 (0%)		0/2 (0%)	0/3 (0%)	

^a Mann-Whitney-U-Test

3.2.8 Rezidivfreies Überleben

In der gesamten Beobachtungszeit fand sich bei insgesamt 18 von 61 Patienten (29,5%) ein Progress bzw. ein Rezidiv. Hierbei waren Patienten, bei denen während der gesamten Beobachtungszeit eine Nachbehandlung durchgeführt wurde, eingeschlossen. Bei der Auswertung der gesamten Kohorte wurde ein Progress eines Resttumors bzw. ein Rezidiv durchschnittlich 75 Monate nach der Operation nachgewiesen (95%-Konfidenzintervall: 55,4-94,1). Abbildung 37 zeigt

10 Monate nach der Operation ein rezidiv-/progressfreies Überleben von 80%, nach 24 Monaten betrug das rezidiv-/progressfreie Überleben noch 60%. Nach 46 Monaten war es bei ca. der Hälfte der Patienten zu einem Rezidiv/Progress gekommen. Erstaunlicherweise ist im weiteren Nachbeobachtungszeitraum bis 10 Jahre nach der Operation kein weiteres Rezidiv bzw. kein weiterer Progress hinzugekommen. Die rezidivfreie Überleben-Rate betrug nach 2 Jahren 60,3%, nach 5 Jahren 52,6% und nach 10 Jahren 35,1%.

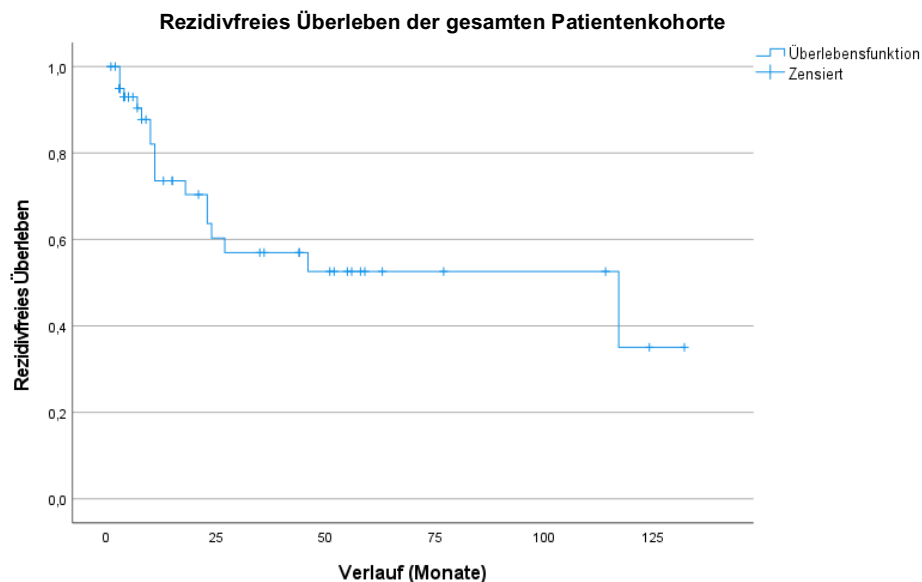


Abbildung 37. Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben bezogen auf die gesamte Patientenkohorte und die gesamte Beobachtungszeit

In der Gruppe mit Erstoperation fand sich bei insgesamt 15 von 48 Fällen (31,3%) ein Progress oder ein Rezidiv. In der Gruppe mit Rezidivoperation fand sich bei 3 von 13 Fällen (23,1%) ein Progress oder ein Rezidiv. Für das rezidiv-/progressfreie Überleben (Abbildung 38) fanden wir keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,733$) zwischen den Patientengruppen mit Erstoperation und Rezidivoperation. Die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines Rezidives/Progresses betrug 69 Monate (95%-Konfidenzintervall: 48,6– 89,1) nach der Erstoperation und 83 Monate (95%-Konfidenzintervall: 38,1-127,8) nach der Rezidivoperation. Nach 46 Monaten war es bei der Hälfte der Patienten mit Erstoperation zu einem Rezidiv/Progress gekommen. In der Gruppe mit Rezidivoperation traten alle Ereignisse innerhalb der ersten 12 Monaten der

postoperativen Nachbeobachtungszeit auf. Die rezidivfreie Überlebens-Rate betrug in der Gruppe mit Erstoperation nach 2 Jahren 93,5%, nach 5 Jahren 49,2% und nach 10 Jahren 24,6% und in der Gruppe mit Rezidiv-Operation 60,6% nach 2, 5 und 10 Jahren.

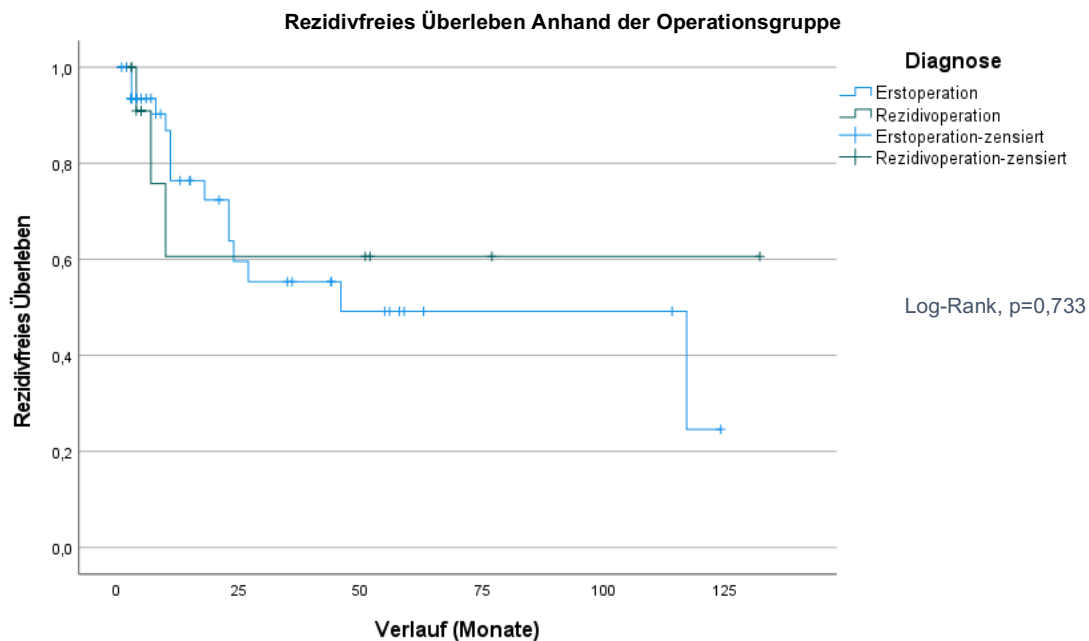


Abbildung 38. Kaplan-Meier-Kurve mit Darstellung des rezidivfreien Überlebens abhängig von der Operationsgruppe

In der Gruppe mit transkranieller Operation fand sich bei insgesamt 8 von 35 Patienten (22,9%) ein Progress bzw. ein Rezidiv. In der Gruppe mit transsphenoidalem Eingriff kam es bei 4 von 16 Patienten (25%) zu einem Rezidiv oder Progress des KP. Bei der Auswertung des rezidiv-/progressfreien Überlebens (Abbildung 39) fand sich ein Trend einer günstigeren Tumorkontrolle nach transsphenoidaler OP im Vergleich zur transkraniellen Operation. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,318$). Die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines Rezidives/Progresses betrug 66 Monate (95%-Konfidenzintervall: 41,6-89,8) in der transkraniell operierten Patientengruppe und 94 Monate (95%-Konfidenzintervall: 61,4-125,8) bei der transsphenoidal operierten Patientengruppe. Somit traten Rezidiv und Progress nach

transssphenoidaler Operation im Vergleich zur transkraniellen Operation auch später auf.

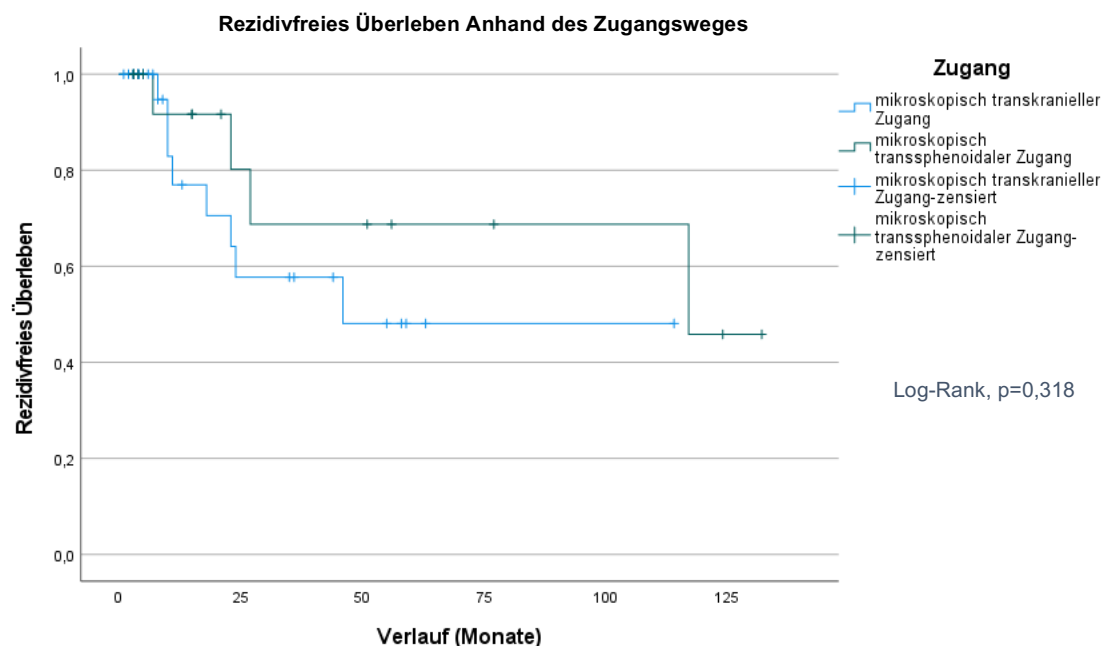


Abbildung 39. Kaplan-Meier-Kurve mit Darstellung des rezidivfreien Überlebens abhängig vom durchgeführten operativen Zugang

Ein Progress/Rezidiv trat bei insgesamt 2 von 29 Patienten (6,9%) nach einer Komplettresektion auf und bei 11 von 23 Patienten (47,8%) nach einer Teilresektion. In Abbildung 40 ist das rezidiv-/progressfreie Überlebens abhängig vom realisierten Resektionsergebnis (komplette Resektion vs. partielle Resektion) dargestellt. Die 9 Fälle, die lediglich eine Zystenentlastung erhielten, wurden nicht in der Gruppe mit partieller Resektion mitberechnet. In dieser Gruppe trat bei 5 von 9 Fällen ein Progress auf. Wir fanden eine hochsignifikant geringere Rezidivrate nach kompletter Resektion als nach partieller Resektion ($p < 0,001$). In der Patientengruppe mit Teilresektion waren 50% der Patienten nach 18 Monate rezidivfrei (95%-Konfidenzintervall: 6,074 – 29,926). Die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines Rezidives betrug 34 Monate (95%-Konfidenzintervall: 9,8-59,0). Nach partieller Tumorsektion bestand ein 14-fach erhöhtes Rezidivrisiko im Vergleich zur kompletten Resektion. Über einen Zeitraum von 10 Jahren blieb kein Patient, dessen KP nur partiell entfernt werden konnte,

rezidivfrei. Im Gegensatz dazu blieben 83% der Patienten nach kompletter Tumorexstirpation rezidivfrei. Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass sämtliche Rezidive nach kompletter Exstirpation innerhalb der ersten 46 Monate beobachtet wurden und keine Spätrezidive auftraten. Nach einer kompletten Resektion betrug die rezidivfreie Überleben-Rate nach 2 Jahren 92,9% und nach 4 Jahren 83,6%, nach einer Teilresektion 28% nach 2 Jahren und 18,8% nach 4 Jahren.

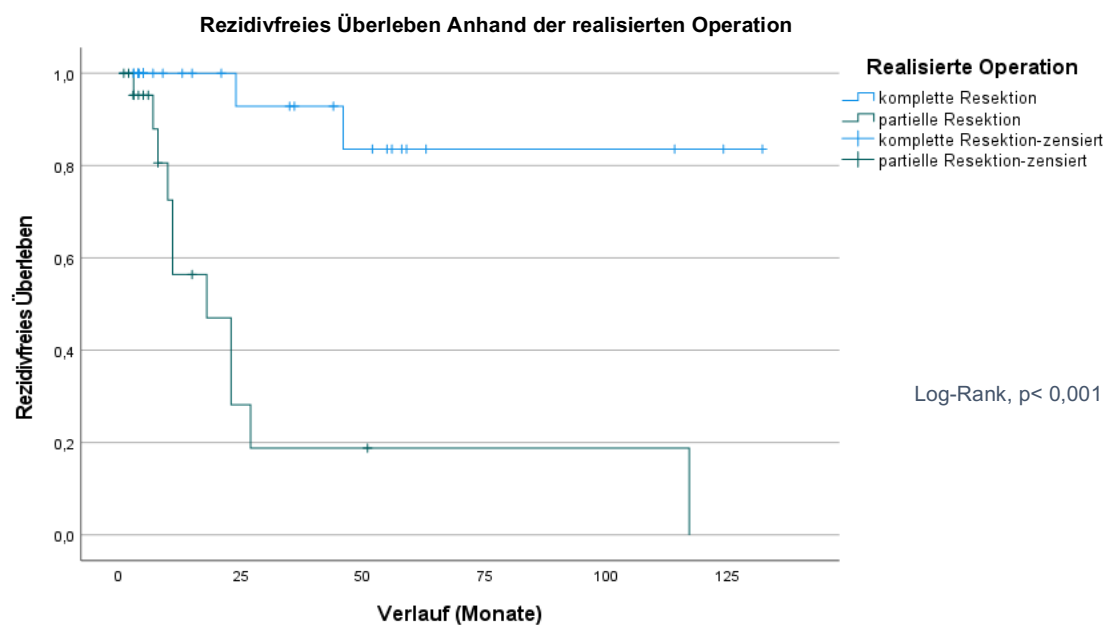


Abbildung 40. Kaplan-Meier-Kurve mit Darstellung des rezidivfreien Überlebens abhängig der realisierten Operation (komplette oder partielle Resektion)

Wir untersuchten in der Patientengruppe mit Erstoperation mit einer multivariaten Analyse den Einfluss der radiologischen posterioren Hypothalamus-Kompression, des Resektionsausmaßes sowie des durchgeführten Zugangsweges auf das rezidivfreie Überleben. Nach transkranieller Operation war das Risiko für das Auftreten eines Rezidives signifikant höher als nach transsphenoidaler Operation (Tabelle 57 und Abbildung 41). Wie erwartet war auch das Risiko für das Auftreten eines Rezidives/Progress signifikant höher nach partieller Resektion als nach vollständiger Resektion. Die präoperative posteriore Hypothalamus-Kompression hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben.

Tabelle 57. Multivariate Analyse durch Cox Regression bezogen auf das rezidivfreie Überleben bei der **Patientengruppe mit Erstoperation** und folgende Merkmale (radiologische posteriore Hypothalamus-Kompression, durchgeführter Zugangsweg und realisierte Operation)

Merkmale	HR (95%-KI)	p
Posterior Hypothalamus-Kompression Referenz: keine Kompression		
Posterior Kompression	0,706 (0,117 – 4,253)	p = 0,704
Realisierte Operation Referenz: komplette Resektion		
Partielle Resektion	59,263 (4,701 – 743,073)	p = 0,002*
Zugangsweg Referenz: transspenoidaler Zugang		
Transkranieller Zugang	14,222 (1,405 – 143,934)	p = 0,025*

* statistisch signifikant

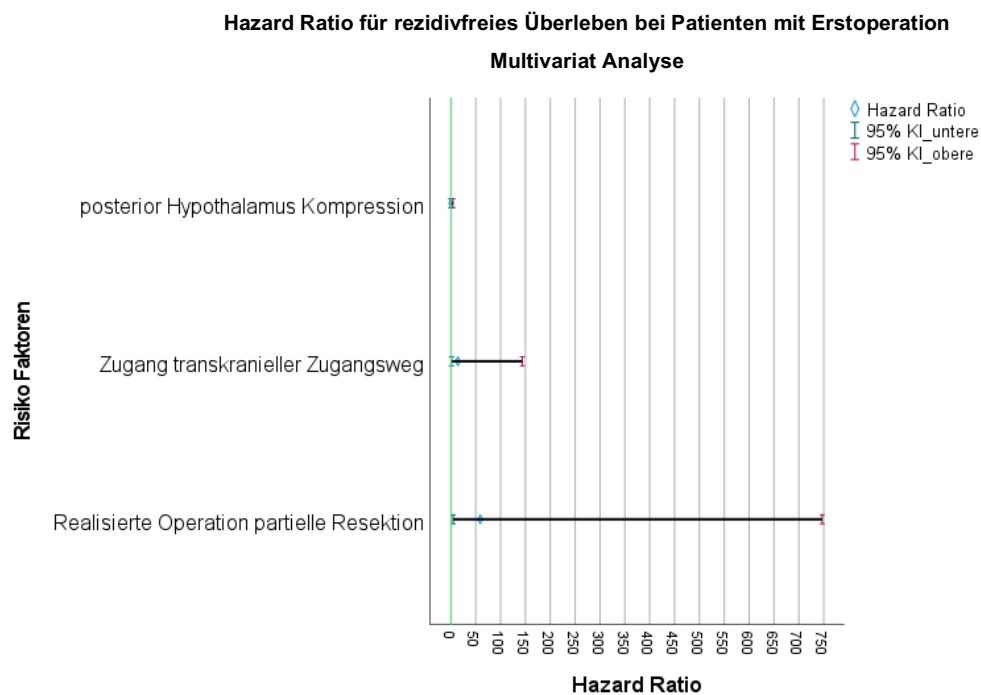


Abbildung 41. Forest Plot bezogen auf rezidivfreies Überleben bei der **Patientengruppe Erstoperation**

3.2.9 Chirurgische Morbidität

Als perioperative Morbidität wurden alle Komplikationen in den ersten 30 Tagen nach der Operation gewertet. Es fanden sich 3 Patienten (4,4%) mit einer Blutungskomplikation. Ein Patient entwickelte postoperativ eine subgaleale und epidurale Blutung, welche konservativ behandelt werden konnte. Bei einem zweiten Patienten trat eine Blutung in der Resektionshöhle auf, die zu einer Verschlechterung der Sehstörung führte und operativ entleert werden musste. Nach der Revision-Operation bildete sich die Verschlechterung der Sehstörung vollständig zurück. Beim dritten Patienten zeigte sich eine Blutung im Operationsbereich, sowie intraventrikulär und subarachnoidal, welche konservativ behandelt wurde. In der Folge entwickelten sich Vasospasmen, die zu zerebralen Ischämien führten, sowie einem Hydrocephalus malresorptivus mit begleitendem Hygrom beidseits. Es erfolgte zunächst die Bohrlochtrepation zur Hygrom-Entlastung und anschließend die Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shunts. Der neurologische und allgemeine Zustand des Patienten war stark eingeschränkt und der Patient verstarb 4 Monate nach der Tumor-Operation aufgrund eines Harnwegsinfektes. Von den 7 (10,3%) Patienten mit Liquorfisteln (4 Fälle nach transsphenoidaler Operation, 2 Fälle nach transkranialem Eingriff und ein Fall nach endoskopischem Eingriff) wurde eine Revision-Operation bei 6 Patienten durchgeführt. Bei einem Fall führte die Anlage einer Lumbal-Drainage zur Rückbildung der Liquorfistel. Bei den postoperativen Salz/Wasserhaushalt-Störungen handelte es sich in 9 Fällen um einen passageren DI, in 16 Fällen um einen permanenten DI und in 2 Fällen um ein SIADH. Zwei Fälle entwickelten Krampfanfälle im Rahmen einer Hyponaträmie (siehe auch andere Komplikationen). Die sonstigen Komplikationen sind in Tabelle 58 aufgelistet. Die beschriebene Okulomotorius-Parese bei 2 Patienten war nur passager. Die Recurrensparese trat als Folge der Intubation auf. Es zeigten sich 2 Fälle mit postoperativer Ischämie. Es handelte sich einerseits um den oben verstorbenen Patienten, dessen Tod als Folge der Operation mit schwerem, protrahiertem postoperativem Verlauf zu werten war. Der zweite Patient entwickelte intraoperativ eine massive Hirnschwellung. Der Knochendeckel wurde nicht re-implantiert und es wurde eine Hirndrucksonde zu

Hirndrucküberwachung implantiert. Postoperativ zeigte sich ein kleiner Nucleus caudatus Infarkt. Trotz des protrahierten postoperativen Verlaufs hat sich der Patient nach langem Aufenthalt auf der Intensivstation und in der Rehaklinik gut erholt. Neurologische Ausfälle wurden nicht dokumentiert. Von neuropsychologischer Seite zeigte sich der Patient bei der weiteren Beobachtungszeit etwas verlangsamt mit leichten mnestischen Störungen, jedoch war er in allen Qualitäten ausreichend kompetent.

Bei den typischen postoperativen Komplikationen Nachblutung und Meningitis fand sich kein signifikanter Unterschied der Häufigkeit beim Vergleich von Erstoperation und Rezidivoperation. Überraschend trat nach Ersteingriffen häufiger eine Liquorfistel auf als nach Rezidiveingriffen, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Wir fanden nur bei Salz- und Wasserhaushaltstörungen einen signifikanten Unterschied mit größerer Häufigkeit nach Erstoperation als nach Rezidivoperation (Tabelle 58 und Abbildung 42).

Tabelle 58. Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikation	Gesamte Patientenkohorte n (%)	Erst- Operation n (%)	Rezidiv- Operation n (%)	p
Blutung	3/68 (4,4%)	3/50 (6%)	0/18 (0%)	p=0,560 ^a
Meningitis	5/68 (7,4%)	4/50 (8%)	1/18 (5,6%)	p=1,000 ^a
Liquoristel	7/68 (10,3%)	6/50 (12%)	1/18 (5,6%)	p=0,666 ^a
Visusstörung	10/68 (14,7%)	7/50 (14%)	3/18 (16,7%)	p=0,717 ^a
Störung Salz / Wasserhaushalt	27/67 (40,3%)	25/49 (51%)	2/18 (11,1%)	p=0,003 ^{*b}
Andere	15/68 (22,1%)	11/50 (22%)	4/18 (22,2%)	p=1,000 ^a
<u>Operative Komplikationen</u>				
Epistaxis	1/15 (6,7%)	0/11 (0%)	1/4 (25%)	
Krampanfall	2/15 (13,3%)	2/11 (18,2%)	0/4 (0%)	
Palacos-Dislokation	1/15 (6,7%)	1/11 (9,1%)	0/4 (0%)	
Oculomotorius Parese	2/15 (13,3%)	2/11 (18,2%)	0/4 (0%)	
Ischämie	2/15 (13,3%)	1/11 (9,1%)	1/4 (25%)	
Hydrozephalus	2/15 (13,3%)	1/11 (9,1%)	1/4 (25%)	
<u>Internistische Komplikationen</u>				
Pneumonie	2/15 (13,3%)	1/11 (9,1%)	1/4 (25%)	
TBVT/LAE	1 [†] /15 (6,7%)	1 [†] /11 (9,1%)	0/4 (0%)	
Psychosomatisches Syndrom	2 [†] /15 (6,7%)	2 [†] /11 (18,2%)	0/4 (0%)	
Recurrentis Parese	1/15 (6,7%)	1/11 (9,1%)	0/4 (0%)	
Addison Krise	1 [†] /15 (6,7%)	1 [†] /11 (9,1%)	0/4 (0%)	

* statistisch signifikant; † Selber Fall; ^a Exakter Test nach Fisher; ^b Pearson-Chi-Quadrat; TBVT Tiefe Beinvenen-Thrombose; LAE Lungenarterien-Embolie

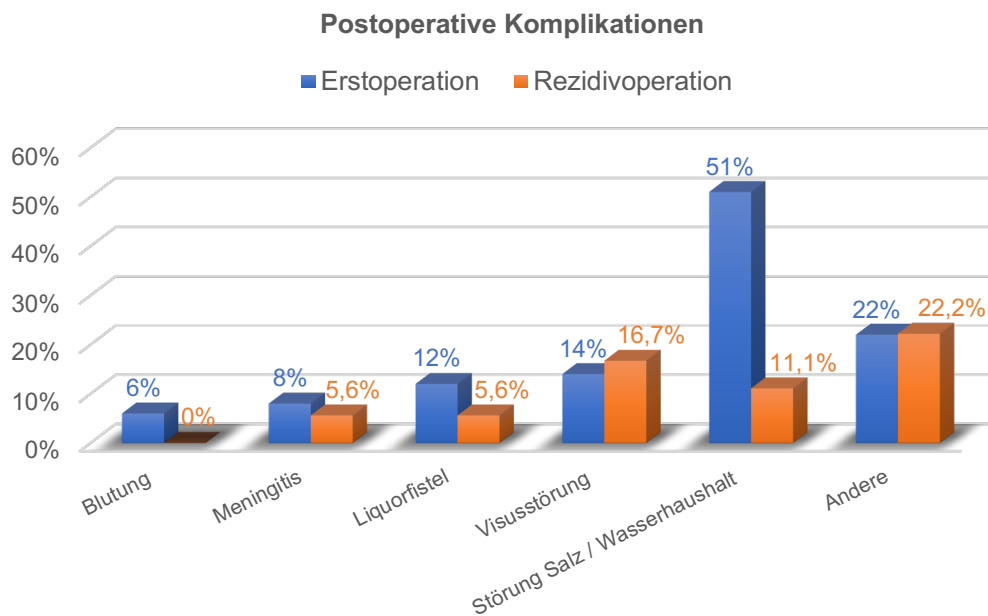


Abbildung 42. Darstellung der Häufigkeit von postoperativen Komplikationen in beiden Operationsgruppen

Tabelle 59 und Abbildung 43 zeigen die Komplikationen abhängig vom realisierten Resektionsergebnis (komplette Resektion vs. partielle Resektion vs. Zystenentlastung). Wie zu erwarten, traten nach limitiertem Eingriff mit Zystenentlastung nur selten Komplikationen auf. Der Großteil an Komplikationen ereigneten sich nach resektiven Eingriffen. Interessanterweise zeigte sich für die typischen postoperativen Komplikationen kein signifikanter Unterschied beim Vergleich von Teilresektion und Komplettresektion (Nachblutung $p=1,000$; Meningitis $p=1,000$; Liquor Fistel $p=0,437$; Visusstörung $p=0,488$; Salz/Wasser Störung $p=0,764$; bei „Andere“ $p=0,328$).

Tabelle 59. Komplikationen abhängig vom realisierten Resektionsergebnis

Komplikation	Gesamte Patienten-Kohorte n (%)	Komplette Resektion n (%)	Teilresektion n (%)	Zysten-Entlastung n (%)	p
Blutung	3/68 (4,4%)	2/32 (6,3%)	1/27 (3,7%)	0/9 (0%)	p=0,703 ^a
Meningitis	5/68 (7,4%)	3/32 (9,4%)	2/27 (7,4%)	0/9 (0%)	p=0,636 ^a
Liquorfistel	7/68 (10,3%)	5/32 (15,6%)	2/27 (7,4%)	0/9 (0%)	p=0,323 ^a
Visusstörung	10/68 (14,7%)	6/32 (18,8%)	3/27 (11,1%)	1/9 (11,1%)	p=0,674 ^a
Salz/Wasser Störung	27/67 (40,3%)	15/31 (48,4%)	12/27 (44,4%)	0/9 (0%)	p=0,029 ^{*a}
Andere	15/68 (22,1%)	6/32 (18,8%)	8/27 (29,6%)	1/9 (11,1%)	p=0,421 ^a

* statistisch signifikant; ^a Pearson-Chi-Quadrat

Komplikationen abhängig von realisierter Operation

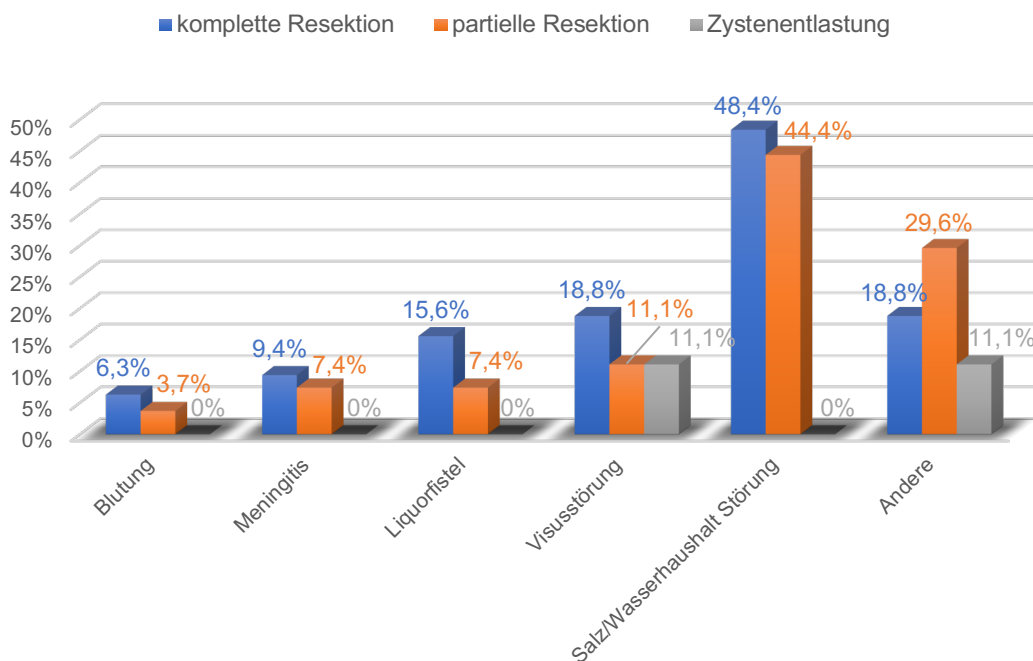


Abbildung 43. Darstellung der Häufigkeit von postoperativen Komplikationen nach realisiertem Resektionsergebnis

Tabelle 60 und Abbildung 44 zeigen die Komplikationen abhängig vom gewählten Zugangsweg (TC Zugang vs. TS Zugang). Die Häufigkeit einer Meningitis war in beiden Patientengruppen vergleichbar. Das postoperative Auftreten einer Liquorfistel war bei Durchführung eines transspenoidalen Zuganges um ca. 15

% häufiger als nach transkraniellm Zugang. Im Gegensatz dazu fanden wir eine um ca. 15% höhere Häufigkeit einer Verschlechterung einer vorbestehenden Visusstörung oder einer neuen postoperativen Visusminderung nach transkraniellm Zugang. Auch die Häufigkeit von Salz/Wasserhaushaltsstörungen war bei Durchführung eines transkraniellen Zuganges um ca. 10% häufiger als nach transsphenoidalem Zugang. Die oben beschriebenen Nachblutungen ereigneten sich nach transkraniellm Zugang, bei transsphenoidalem Zugang erlitt kein Patient eine Nachblutung. Andere, seltene Komplikationen fanden sich häufiger nach transkraniellm Zugangsweg im Vergleich zum transsphenoidalen Zugangsweg. Wir fanden jedoch für die einzelnen Komplikationen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen TC und TS Patientengruppe.

Tabelle 60. *Komplikationen abhängig vom gewählten Zugangsweg*

Komplikation	Gesamt n (%)	Transkranieller Zugang n (%)	Transsphenoidaler Zugang n (%)	p
Blutung	3/58 (5,2%)	3/41 (7,3%)	0/17 (0%)	p=0,548 ^a
Meningitis	5/58 (8,6%)	4/41 (9,8%)	1/17 (5,9%)	p=1,000 ^a
Liquorfistel	6/58 (10,3%)	2/41 (4,9%)	4/17 (23,5%)	p=0,055 ^a
Visusstörung	10/58 (17,2%)	9/41 (22%)	1/17 (5,9%)	p=0,253 ^a
Salz/Wasser Störung	27/57 (47,4%)	20/40 (50%)	7/17 (41,2%)	p=0,542 ^b
Andere	13/58 (22,4%)	12/41 (29,3%)	1/17 (5,9%)	p=0,082 ^a

^a Exakter Test nach Fisher; ^b Pearson-Chi-Quadrat

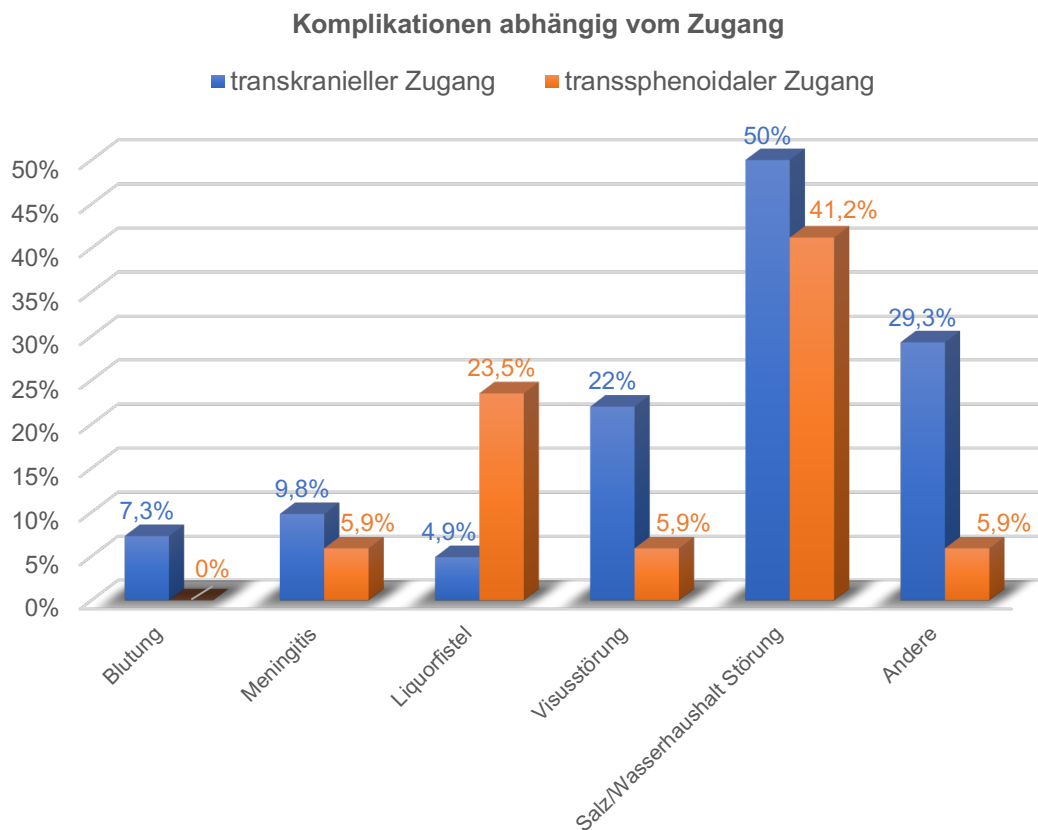


Abbildung 44. Darstellung der Häufigkeit von postoperativen Komplikationen abhängig vom gewählten operativen Zugang

3.3 Einflussfaktoren auf das Resektionsergebnis

3.3.1 Korrelation klinischer Befunde mit radiologischen Befunden und mit Resektionsergebnis

Ein Zusammenhang zwischen Patientenalter und Tumorgöße lag nicht vor ($p=0,967$) (Tabelle 61). Außerdem fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Alter der Patienten und dem Resektionsausmaß im Sinne von kompletter Resektion, partieller Resektion oder Zysten-Entlastung ($p=0,597$) (Tabelle 62).

Überraschenderweise fand sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der BMI-Kategorie vor der Operation und der Tumorgöße ($p=0,533$). Eine schwere Adipositas lag bei der ersten Verlaufskontrolle statistisch signifikant häufiger nach Komplettresektion als nach Teilresektion vor ($p=0,045$) (Tabelle 62).

3.3.2 Korrelation radiologischer Befunde mit Resektionsergebnis

Wir fanden überraschenderweise keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Tumorgröße und realisierter Resektion (komplette Resektion, partielle Resektion oder Zystenentlastung) (Kruskal-Wallis-Test, $p=0,663$). Auch beim Vergleich der kompletten Resektion mit der partiellen Resektion fanden wir keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Tumorgröße ($p=0,962$) (Tabelle 62).

Ferner fanden wir keinen Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und radiologisch nachgewiesener Tumorausdehnung in den posterioren Hypothalamus ($p=0,698$) (Tabelle 62).

3.3.3 Korrelation histologischer Befunde mit Resektionsergebnis

Der histologische Subtyp hatte keinen Einfluss auf das Resektionsergebnis (Exakt-Test nach Fisher, $p=0,121$) (Tabelle 62).

3.3.4 Korrelation intraoperativer Befunde mit Resektionsergebnis

Der Zugangsweg (transkranieller oder transsphenoidaler Zugang) hatte auch keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Resektionsausmaß (Chi-Quadrat, $p=0,932$) (Tabelle 62).

Wir fanden keinen Zusammenhang zwischen dem intraoperativen Erhalten des Hypophysen-Stieles und dem Resektion-Ausmaß ($p=0,252$). Auch der intraoperative Nachweis einer Hypothalamus-Infiltration hatte keinen Einfluss auf das Resektionsergebnis ($p=1,000$) (Tabelle 62). Ferner fanden wir keinen Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypothalamus-Infiltration und Angabe einer Gewichtszunahme zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ($p=1,000$). Ferner zeigte sich kein Einfluss des durchgeführten Zuganges (transkranieller oder transsphenoidaler Zugang) auf die postoperative Gewichtszunahme bis zur ersten Verlaufskontrolle ($p=0,281$) (Tabelle 61).

Tabelle 61. Bivariate Analyse verschiedener Variablen

Untersuchter Zusammenhang	p
Alter vs. Tumorgröße	p=0,967 ^b
Präoperative BMI-Kategorie vs. Tumorgröße	p=0,533 ^a
Gewichtszunahme bei Diagnose vs. Intraoperative Hypothalamus-Infiltration	p=1,000 ^c
Zugangsweg vs. Gewichtszunahme bei erster Verlaufskontrolle	p=0,281 ^c

^a Kruskal-Wallis-Test; ^b Rho Spearman; ^c Exakter Test nach Fisher

Tabelle 62. Bivariate Analyse verschiedener Variablen mit Resektionsausmaß

Untersuchter Zusammenhang	p
Alter vs. Resektionsausmaß	p=0,597 ^a
BMI-Kategorie bei erster Verlaufskontrolle vs. Resektionsausmaß	p=0,045 ^{*c}
Tumorgröße vs. Resektionsausmaß	p=0,962 ^c
Radiologische posteriore Hypothalamus-Kompression vs. Resektionsausmaß	p=0,698 ^d
Histologischer Subtyp vs. Resektionsausmaß	p=0,121 ^b
Zugangsweg vs. Resektionsausmaß	p=0,932 ^d
Erhalten des Hypophysenstieles vs. Resektionsausmaß	p=0,252 ^b
Intraoperative Hypothalamus-Infiltration vs. Resektionsausmaß	p=1,000 ^b

^a Kruskal-Wallis-Test; ^b Exakter Test nach Fisher; ^c Mann-Whitney-U-Test; ^d Pearson-Chi-Quadrat;

* statistisch signifikant

Wir fanden weder bei der bivariaten Analyse noch bei der multivariaten Analyse einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und den Variablen Operationsgruppe (Erstoperation und Rezidivoperation), Tumorgröße, Grad der radiologischen Kompression des Hypothalamus (keine Kompression, anteriore Kompression und posteriore Kompression) und durchgeführtem Zugang (transkranieller Operation oder transsphenoidaler Eingriff) (Tabelle 63). Allerdings fand sich ein Trend für eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Teilresektion bei Rezidivoperationen und bei transsphenoidalem Zugangsweg.

Tabelle 63. Logistische Regression bezogen auf das Resektion-Ergebnis (komplette Resektion und partielle Resektion) und folgende Merkmale (Operationsgruppe, Tumorgrosse, radiologische Hypothalamus Kompression und realisierter Zugangsweg)

Merkmale	OR (95%-KI)	p
Operationsgruppe		
Erstoperation	0,372 (0,097-1,429)	p = 0,150
Tumolvolumen	1,008 (0,998-1,018)	p = 0,139
Hypothalamus-Kompression		
Posteriorer Hypothalamus	Referenz	p = 0,379
Keine Kompression	3,113 (0,419-23,106)	p = 0,267
Anteriorer Hypothalamus	3,536 (0,587-21,293)	p = 0,168
Zugang		
Transkranieller Zugang	0,891 (0,212-3,737)	p = 0,875

4. Diskussion

Kraniopharyngeome sind seltene gutartige Tumoren, die in der sellären und suprasellären Region auftreten. Die Erstbeschreibung erfolgte im Jahr 1904 durch Jakob Erdheim (1874-1937) und im Jahr 1909 erfolgte bereits die erste Resektion eines KP.¹ Seither wurde die chirurgische Behandlung kontinuierlich weiterentwickelt. Abhängig von Lokalisation und Ausdehnung wurden zahlreiche operative Zugangswege für die Entfernung von Kraniopharyngeomen beschrieben. Neuerdings werden Mittellinien-Kraniopharyngeome zunehmend über erweiterte transsphenoidale Zugänge operiert. Auch die Strahlentherapie hat sich bei Kraniopharyngeomen weiterentwickelt. Die klassische fraktionierte Bestrahlung wird heute Tumor-konform und auch stereotaktisch durchgeführt, wodurch sich die Komplikationsrate deutlich reduzieren lässt. Die radiochirurgische Einzeitbehandlung hat das Armentarium der Bestrahlung ergänzt und erlaubt die hochpräzise Bestrahlung umschriebener Rest- oder Rezidiv-Kraniopharyngeome.

Trotz der weitreichenden Erfahrungen besteht heute noch kein Konsens über die optimale Behandlung von Kraniopharyngeomen. Aktuelle Studien stellen eine höhere Langzeit-Komorbidität bei Befall des hinteren Hypothalamus fest, mit der Hauptfolge einer hypothalamischen Adipositas, die die Lebensqualität dieser Patienten nach vollständiger Resektion dieser Tumoren beeinträchtigt. Aus diesem Grund propagieren viele Autoren eine hypothalamusschonende Operation.⁴⁰⁻⁴²

Aufgrund der Seltenheit dieser Tumoren werden in den meisten Studien KP im Kindesalter und im Erwachsenenalter zusammengefasst und gemeinsam betrachtet. Die hypothalamischen Störungen wurden bei Kraniopharyngeomen im Kindesalter bereits ausführlich untersucht.⁴³⁻⁴⁵ Für Kinder und Jugendliche mit Kraniopharyngeomen bestehen auch etablierte Versorgungsstrukturen.

Den erwachsenen Patienten mit Kraniopharyngeomen wurde hingegen weniger Aufmerksamkeit zuteil. Um die Versorgungslage erwachsener Patienten mit Kraniopharyngeomen zu verbessern, wurde im Jahr 2015 in Deutschland das Kraniopharyngeom-Registers für Erwachsene gegründet.²⁰

Nur wenige Studien fokussieren sich gezielt auf KP im Erwachsenenalter.

Deshalb führten wir eine monozentrische retrospektive Kohorten-Studie basierend auf der Auswertung klinischer, endokrinologischer, bildgebender und operativer Daten bei KP im Erwachsenenalter durch. Neben der klinischen Charakterisierung von Kraniopharyngeomen im Erwachsenenalter wollten wir primär Erkenntnisse gewinnen über die Bedeutung der operativen Therapie dieser Tumoren. Dabei stellten wir 2 Fragestellungen in den Mittelpunkt: 1. Wie unterscheiden sich die Operationsergebnisse von Primäroperation und Rezidivoperation? 2. Wie unterscheiden sich die Operationsergebnisse von Kompletresektion und partieller Resektion?

Unsere gesamte Patientenkohorte (68 Fälle) wurde in zwei operativen Gruppen (Erstoperation und Rezidivoperation) unterteilt. Bei der ersten operativen Gruppe (50 Patienten) handelte es sich um die Erstdiagnose eines KP. Bei der zweiten operativen Gruppe (18 Patienten) handelte es sich um KP-Patienten, die bereits in anderem Zentrum behandelt wurden. Die Patienten dieser Gruppe stellten sich bei uns aufgrund eines Tumorprogresses oder eines echten Rezidivtumors vor zur Durchführung einer Rezidivoperation. Die Effektivität der operativen Behandlung, der mögliche Einfluss der klinischen, radiologischen, histologischen und der intraoperativen Befunden auf das Operationsergebnis sowie das rezidivfreie Überleben wurden untersucht.

4.1 Charakterisierung des Kraniopharyngeoms im Erwachsenenalter

4.1.1 Demographische Daten

In unserer gesamten Patientenkohorte befanden sich 61,8% Männer und 38,2% Frauen. Diese Geschlechterverteilung unterscheidet sich nicht wesentlich von den Literaturdaten, welche entweder eine ausgewogene Geschlechterverteilung zeigen^{20,46-48} oder eine gering erhöhte Prävalenz bei Männern dokumentieren.^{16,32,34,49}

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Tumors betrug 43,9 Jahre (16-83 Jahre). Das gleiche mittlere Erkrankungsalter wurde in früheren Studien veröffentlicht, bei welchen sich ein mittleres Alter zwischen 32 und 46 Jahren fand.^{16,32,34,47,49} Bei der Altersverteilung fanden wir einen ersten Häufigkeitsgipfel bei den 30-Jährigen. Die Mehrzahl der Patienten war zum Zeitpunkt der Diagnose

jedoch zwischen 40 und 68 Jahre alt. Bisher veröffentlichte Studien beschreiben einen zweiten Häufigkeitsgipfel zwischen dem fünften und siebten Lebensjahrzehnt, wobei der erste Häufigkeitsgipfel in das pädiatrische Alter fällt.^{20,49,50}

In unserer Patientenkohorte fanden wir bezüglich der demographischen Daten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen mit Erstoperation oder Rezidivoperation.

4.1.2 Nicht hormonelle Symptome

Der Tumor wurde in unserer Patientenkohorte mit Erstoperation mit 18% relativ häufig als Zufallsbefund diagnostiziert. Hingegen wurden in der Studie von Boekhoff et al.⁵¹ pädiatrische Kraniopharyngeome bei weniger als 2% und in der Studie von Lee et al.⁵² KP im Erwachsenenalter mit nur 2,4% als Inzidentalom nachgewiesen. Als häufigstes Symptom fanden wir in unserer gesamten Patientenkohorte Sehstörungen, die bei 71,6% der Patienten auftraten, gefolgt von Kopfschmerzen bei 53,2% der Patienten. Bei der Sehstörung handelte sich bei 68,8% der Fälle um eine Gesichtsfeldeinschränkung und bei 56,9% der Fälle um eine Visusminderung. Unsere Ergebnisse stimmen mit den in der Literatur veröffentlichten Studien überein, die als häufigstes Symptom bei erwachsenen Patienten mit KP eine Sehstörung mit einer Häufigkeit zwischen 47% und 87,5% beschreiben.^{16,32,34,47-49,50} In der Literatur wurde eine Visusminderung bei bis zu 83% der Patienten und eine Gesichtsfeldeinschränkung bei bis zu 75% der Patienten beschrieben.^{49,52,53}

In den letzten Jahren wird dem Auftreten hypothalamischer Störungen, wie Adipositas, Polydipsie, Polyurie, Schlafstörung, Temperatur-Dysregulation, kognitiven Störungen, etc. zunehmende Bedeutung beigemessen. Das Vorhandensein dieser Symptome vor der Behandlung könnte bereits eine Schädigung des Hypothalamus aufgrund des Tumors bedeuten. Studien belegen, dass diese Symptome eine Verschlechterung der Lebensqualität nach der Behandlung vorhersagen können.^{40,49} Sadashivam et al. fanden in ihrer Studie bei Erwachsenen bei 29% der Fälle bereits präoperativ Symptome im Sinne eines hypothalamischen Syndroms.⁴⁹ In der kleinen Serie von Van Gompel

et al. mit 28 KP im Erwachsenenalter zeigte sich zum Zeitpunkt der Diagnose eine Adipositas bei 61% der Patienten.⁵⁴ Apra et al. fanden in ihrer Serie von 22 KP-Patienten im Erwachsenenalter bei 36% ein Übergewicht oder eine Adipositas.⁵⁵ Zum Gegensatz dazu fand sich in den Kohorten Erwachsener mit KP von Karavitaki et al. und Mortini et al. mit 13% bzw. 15,4% eine geringe Häufigkeit einer präoperativen Adipositas.^{56,57} Ein Übergewicht bestand in unserer gesamten Patientenkohorte bei ca. zwei Drittel der Fälle. In der Gruppe mit Primäreingriffen lagen eine Präadipositas oder Adipositas bei 62% der Patienten und in der Gruppe mit Rezidivoperationen bei 72,2% vor.

4.1.3 Hypothalamo-hypophysäre Funktion

Bezüglich der Symptome einer Schädigung der Hypothalamus-HHL Achse fanden wir eine Polyurie und/oder Polydipsie bei 27,4% der Fälle. In der Literatur wurde eine Häufigkeit von Polyurie und/oder Polydipsie zwischen 13,5% und mehr als 50% beschrieben.^{32,47,49,50} Es ist wichtig zu erwähnen, dass Polyurie und Polydipsie die einzigen Symptome in unserer Patientenkohorte darstellten, bei denen wir einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden chirurgischen Gruppe fanden. Polyurie und Polydipsie fanden sich bei 55,6% der Fälle vor der Rezidivoperation, aber nur bei 15,9% der Fälle vor Erstoperation. Die unterschiedliche Häufigkeit führen wir vorwiegend auf eine Hypophysenfunktionsstörung als Folge der Vorbehandlung (Operation mit/ohne Strahlentherapie) zurück.

Bezüglich der laborchemischen hypothalamo-hypophysären Achsen-Dysfunktion fanden wir bei 76,2% der Patienten unserer gesamten Patientenkohorte eine Insuffizienz einer oder mehrerer hypothalamo-hypophysärer Hormonachsen. Hinsichtlich der Häufigkeit stand ein Hypogonadismus (60%) an erster Stelle, gefolgt von Hypocortisolismus (48,4%), Hypothyreose (47%) und Wachstumshormonmangel (39,4%). Ein DI lag bei 23,4% und eine Hyperprolaktinämie bei 39,1% der Patienten vor. Diese Ergebnisse sind in Einklang mit den Literaturdaten. Park et al. hatten ebenfalls ihre Gesamtserie mit Primäroperationen und Rezidivoperationen im Erwachsenenalter ausgewertet. Sie fanden präoperativ eine hypophysäre Funktionsstörung bei 64,6% ihrer

Patienten (Hypogonadismus 55,6%, Hypocortisolismus 30,2%, Hypothyreose 31,7%, Wachstumshormonmangel 34,9%, und DI bei 17,5%).⁴⁷ Sadashivam et al. fanden bei 60% ihrer Patienten eine Störung von mindestens einer Hormonachse. In ihrer Kohorte nur Erwachsener, die ebenfalls KP Patienten mit Primärdiagnose und Rezidiven einbezog, fand sich präoperativ ein Hypocortisolismus bei 72%, ein Hypogonadismus bei 60%, ein Wachstumshormonmangel bei 55% und eine Hypothyreose bei 43% der Patienten.⁴⁹ Lopez-Serna et al. fanden in einer Serie von 153 erwachsenen Patienten (12 von denen mit Rezidivtumor) einen Hypogonadismus bei 70,5%, eine Hypothyreose bei 44,4% und einen Hypocortisolismus bei 44,4%.³⁴

Es ist wichtig zu erwähnen, dass in unserer Gruppe von Patienten mit Kraniopharyngeom-Rezidiven hypophysäre Achsen-Insuffizienzen statistisch signifikant häufiger vorlagen. Ferner fanden wir bei einem Drittel der Patienten mit neu diagnostizierten KP eine intakte Hypophysenfunktion, während in der Rezidivgruppe keine Fälle mit einer gänzlich normalen Hypophysenfunktion vorlagen. Die Ergebnisse legen nahe, dass die vorangegangene Behandlung zu einer Verschlechterung der Hypophysenfunktionen geführt hat.

4.1.4 Radiologische Merkmale

In Übereinstimmung mit früheren Studien bei Erwachsenen mit Kraniopharyngeomen liegt selten eine rein intraselläre Tumor-Lokalisation vor. In unserer gesamten Patientenkohorte befand sich der Tumor bei 48,5% intra- und extrasellär und bei 46,9% rein extrasellär. Nur bei 1,5% und bei 3% der Fälle fand sich der Tumor rein intrasellär bzw. rein intraventrikulär. Damit bestätigen wir die Ergebnisse von Cossu et al., die in einem aktuellen systematischen Review bei Erwachsenen mit KP feststellten, dass rein intrasellär oder intraventrikulär gelegene KP selten sind.⁵⁰ Mende et al. fanden in ihrer multizentrischen Studie, dass es sich in der Mehrzahl der Fälle um ein extraselläres KP handelte, 51% davon hatten eine intraselläre Komponente und 3% waren rein intrasellär lokalisierte KP.²⁰

Die Beschaffenheit des KP war bei 75% unserer Patienten gemischt solid und zystisch, bei 20,6% zystisch und bei 4,4% solide. Tang et al. fanden in ihrer Serie

von 74 Erwachsenen mit KP eine fast identische Verteilung der Tumorbeschaffenheit. Mit 78,4% war das gemischt solide und zystische KP ebenfalls am häufigsten, gefolgt von den zystischen KP bei 16,2% und den soliden KP bei 5,4%.³²

Bei 72% unserer Patienten waren Verkalkungen vorhanden, was mit der Literatur überstimmt, in der bei ca. 75% der KP im Erwachsenenalter Verkalkungen beschrieben werden.^{34,49} Bei 22% unserer gesamten Patientenkohorte lag ein Hydrocephalus vor. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien, in denen die Häufigkeit eines Hydrocephalus bei Erwachsenen mit diesem Tumor zwischen 17,2% und 37% lag.^{47,49}

Zusätzlich fanden wir, dass der Hypophysenstiel bei 97,1% und das Chiasma opticum bei 92% der Fälle radiologisch betroffen waren, wodurch sich die Häufigkeit von Sehstörungen und von hypothalamo-hypophysären Hormonstörung erklärt. Überraschenderweise haben wir in unserer Studie keinen Zusammenhang zwischen dem Grad der radiologischen Kompression des Hypothalamus und dem Vorhandensein von Adipositas vor dem Eingriff gefunden.

Die Operationsgruppen „Erstoperation“ und „Rezidivoperation“ waren bezüglich der radiologischen Tumor-Ausdehnung, -Lokalisation und -Beschaffenheit homogen.

4.2 Operationsergebnis

4.2.1 Resektiongrad und Zugangsweg

In unserer Patientenkohorte war der transkranielle Zugang der favorisierte Zugangsweg (60%). Der transsphenoidale Zugang wurde bei 25% der Patienten gewählt. Die Erfolgsrate einer vollständigen Resektion lag bei 47% der Patienten. Bei der Operationsgruppe mit Erstoperation wurde der Tumor in 52% der Fälle vollständig reseziert und bei der Operationsgruppe mit Rezidivoperation in einem Drittel der Fälle reseziert. Bei der Erfolgsrate einer kompletten Resektion gibt es in der Literatur große Unterschiede. Die Spanne bei großen Serien mit mehr als 100 Patienten, bei denen pädiatrische und erwachsene Patienten ausgewertet wurden und die zwischen 1990 und 2010 veröffentlicht wurden, reicht von 18%

bis 90%.^{26,56,58-60} In aktuellen Studien, bei denen nur Kraniopharyngeome im Erwachsenenalter berücksichtigt wurden, reichte die Spanne einer Vollresektion von 30% bis 68,8%.^{34,47,49} Die diskrepannten Resektionsraten hängen von der chirurgischen Erfahrung, aber auch von der operativen Strategie ab. Die operative Strategie, immer eine vollständige Resektion durchzuführen, ist mit einer hohen Komplikationsrate verknüpft.²⁶ Vergleichbar mit Fahlbusch et al.⁵⁸ versuchen wir eine vollständige Resektion, aber nicht um jeden Preis. Insbesondere bei starken Adhäsionen an Gefäßen und an neuralen Strukturen und bei erheblicher Hypothalamus-Infiltration geben wir uns in Tübingen mit einer subtotalen oder partiellen Resektion zufrieden. Die geringe Komplikationsrate in unserer Serie unterstützt dieses operative Konzept.

Dandurand et al. stellten in ihre Metaanalyse bei Erwachsenen eine vollständige Resektion bei 58,2% der Fälle fest.¹⁶ In unserer Studie bestätigen wir die Ergebnisse anderer Studien, in denen, wie erwartet, die vollständige Resektion bei Patienten mit Rezidivoperation schwerer zu erreichen ist im Vergleich zu Erstoperationen,^{16,49,58} jedoch war dieser Unterschied in unserer Studie statistisch nicht signifikant. Eine vollständige Resektionsrate bei Rezidivoperation bei einem Drittel der Fälle ist im Literaturvergleich dennoch als sehr gutes Ergebnis zu werten. Sadashivam et al. erreichen eine ähnliche Resektionsrate (33%) in ihrer Kohorte mit insgesamt 11 Patienten mit Rezidivoperationen.⁴⁹ Hingegen fand sich in der Serie von Turel et al. bei den insgesamt 21 Patienten im Erwachsenenalter mit Rezidiveingriffen eine vollständige Resektion nur bei 19% der Patienten.⁶¹ In einigen gemischten Serien mit Kindern und Erwachsenen wurden wie in unserer Serie auch günstige Resektionsraten bei Rezidivoperationen beschrieben. Hierbei erreichten Fahlbusch et al. eine Komplettresektion durch die transkranielle Operation bei 21% der Patienten und durch die transsphenoidale Operation bei 53% der Patienten mit Rezidivoperationen.⁵⁸ Yamada et al. erreichen bei 50% (14/28) der Rezidivoperationen eine komplette Resektion.⁶²

4.2.2 Histologischer Befund

Wir fanden in unserer gesamten Patientenkohorte bei 6% der Fälle den Subtyp papillär und bei 72% der Fälle den Subtyp adamantinomatös. Bei 22% war der Befund nicht konklusiv. Dies stimmt mit der Literatur überein, die auch bei Erwachsenen ein deutliches Überwiegen des adamantinomatösen Subtyps zeigt.^{16,34}

4.2.3 Auswirkung der Operation auf die nicht hormonellen Symptomatik

Bereits veröffentlichte Studien fokussieren sich in erster Linie auf die Auswirkung der Behandlung auf die Sehstörungen und die hypothalamo-hypophysären Störungen. Hierbei wurde bei 40-71% der Patienten eine Verbesserung der bestehenden Sehstörung nach der Operation beschrieben.^{50,47,49} Wir fanden gleichermaßen eine deutliche Besserung der vorbestehenden Sehstörung in der gesamten Patientenkohorte sowie in jeder Operationsgruppe. Im Gesamtkollektiv ergab sich bei der ersten Verlaufskontrolle eine Verbesserung der Gesichtsfeldeinschränkung oder ein regelrechtes Gesichtsfeld bei 76,2%. Nach Erstoperation lag die Rate bei 79,4% und nach Rezidivoperation bei 62,5%. Bei der letzten Verlaufskontrolle fanden wir eine weitere Besserung der Gesichtsfeldeinschränkung im Vergleich zur ersten postoperativen Verlaufskontrolle in der Gesamtserie bei 10,3%, nach Erstoperation bei 12,5% und nach Rezidivoperation bei 0%. Bei der ersten Verlaufskontrolle verbesserte sich die Visusminderung partiell oder vollständig bei 82,1% aller Patienten, bei 87,1% der Patienten nach Erstoperation und bei 62,5% nach Rezidivoperation. Bei der letzten Verlaufskontrolle ergab sich eine weitere Besserung der Visusminderung im Vergleich zur ersten postoperativen Kontrolle in der Gesamtserie bei 7,7%, nach Ersteingriff bei 5% und nach Rezidiveingriffen bei 16,7%. In der Patientenkohorte mit Rezidivtumoren von Turel et al. ergab sich postoperativ eine Besserung der vorbestehenden Sehstörung bei 52,4% der Patienten.⁶¹ Wannemuehler et al. fanden in ihrer Patientenkohorte mit Primäroperation eine Besserung der vorbestehenden Sehstörung nur bei 52,4% der Patienten.⁶³ Ferner fanden Kim et al. in ihrer großen Kohorte mit 146

erwachsenen Patienten mit Erstoperation eines KP noch eine niedrigere Besserungsrate der Gesichtsfeldeinschränkung (37%) und der Visusminderung (51%).⁵³

In der Literatur wird eine postoperative Gewichtszunahme bis auf 50-70% der Fälle beschrieben.⁶⁴ Die unerwünschte hypothalamische Adipositas ist nicht nur mit schlechterer Lebensqualität, sondern auch mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, metabolischem Syndrom und dadurch auch mit erhöhter Mortalität verbunden.^{18,64} In der Serie mit 82 Erwachsenen mit Erstdiagnose eines KP von Lee et al. ergab sich postoperativ eine hypothalamische Störung bei 41% der Patienten, wobei es sich bei 33% um eine übermäßige Gewichtszunahme handelte.⁵² Karavataki et al. fanden beim Langzeitoutcome in ihrer gemischten pädiatrischen und erwachsenen Patientenkohorte eine Gewichtszunahme bei 67% der Patienten.⁵⁶ Gleichmaßen fanden Baldé et al. bei Erwachsenen mit Erstdiagnose eines KP eine Gewichtszunahme nach dem Eingriff bei 63% der Patienten.⁶⁵ Van Gompel et al. fanden in ihrer Studie bei mehr als 40% der erwachsenen Patienten mit KP eine schwere postoperative Adipositas.⁵⁴ In unserer Serie war eine Adipositas bei 24% der Patienten vor der Erstoperation vorhanden und steigerte sich bis auf 56,5% bei der letzten Verlaufskontrolle, was mit den veröffentlichten Daten bei Kraniopharyngeom-Patienten im Erwachsenenalter übereinstimmt. Nach Rezidivoperation ergab sich eine Zunahme von 39% vor der Operation auf 66,7% bei der ersten Verlaufskontrolle. Die Gewichtszunahme ist in den ersten 3-6 Monaten nach der Operation besonders gravierend. Es ist zu postulieren, dass die chirurgische Maßnahme zu einer Irritation des Hypothalamus und zu einer frühen Gewichtszunahme führt. Danach kommt es zu einer Verlangsamung der Gewichtszunahme. Eine operativ verursachte Läsion wäre als Ursache für die langfristige langsame Gewichtszunahme zu postulieren. Bei manchen Patienten kann jedoch auch eine Stabilisierung des Körpergewichtes mit Plateau-Bildung eintreten und zum Teil auch eine Gewichtsabnahme beobachtet werden. Dazu könnten jedoch auch bewusste Maßnahmen der Patienten wie z.B. Ernährungsumstellung oder sportliche Aktivitäten, um dem erhöhten Körpergewicht entgegenzutreten, beitragen. Bei pädiatrischen Patienten wurde zum Zeitpunkt der Diagnose des

KP ein hypothalamisches Syndrom bei 35% der Fälle festgestellt, diese Rate stieg beträchtlich bis auf 65-80% nach vollständiger Resektion.⁴² Eine Adipositas lag bei 12-19% der pädiatrischen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose vor. Die Rate erhöhte sich dramatisch nach der Behandlung bis auf 55%.¹⁸ Unsere Studie sowie andere Serien mit KP bei Erwachsenen zeigen eine erhöhte Prävalenz von Adipositas bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Postoperativ steigt die Prävalenz einer Adipositas ähnlich wie in pädiatrischen Serien auf über 50% der Patienten.

Desweiteren sahen wir nach der Operation eine deutliche Verbesserung der Kopfschmerzsymptomatik und der neurologischen Störungen. Die Kopfschmerzhäufigkeit verringerte sich von präoperativ 55,3% in der Erstoperationsgruppe und 46,7% in der Rezidivoperationsgruppe auf 3,3% bzw. 0% bei der letzten Kontrolle. Neurologische Auffälligkeiten, die vor der Operation bei ca. 20% in beiden Operationsgruppen vorhanden waren, waren nach der Operation vollständig rückläufig. Unsere Daten sind übereinstimmend mit der Studie von Mende et al.²⁰

4.2.4 Auswirkung der Operation auf die hormonellen Symptomatik

Bezüglich der Symptome einer Schädigung der Hypothalamus-HHL Achse fanden wir einen statistisch signifikanten Anstieg der Häufigkeit einer Polyurie und/oder Polydipsie nach Erstoperation. Polyurie und Polydipsie traten in unmittelbarer Folge der Operation auf und stabilisierten sich in der anschließenden Nachbeobachtungsphase. Bei Erstoperation stieg die Häufigkeit von 15,9% vor der Operation auf 50% bei der ersten Verlaufskontrolle und auf 56,7% bei der letzten Verlaufskontrolle. Bei der ersten Verlaufskontrolle ergab sich nach Erstoperation laborchemisch bei über der Hälfte der Patienten eine oder mehrere neue insuffiziente Hypophysen-Achsen. Von den insgesamt 42 Hormonachsen, die bei der ersten Verlaufskontrolle eine neue Insuffizienz aufwiesen, handelte es sich bei 33% um einen neuen DI, bei 24% um einen Hypocortisolismus, bei 19% um einen Hypogonadismus, bei 19% um eine Hypothyreose und bei 5% um einen neuen Wachstumshormonmangel. Im

Gegensatz dazu fanden wir nach Rezidivoperation erstaunlicherweise keine neue Achseninsuffizienz.

Im Verlauf der weiteren Nachbeobachtung traten nach Erstoperation bei einem Drittel der Patienten weitere neue Insuffizienzen hypophysärer Hormonachsen auf, nach Rezidivoperation bei 14%. Von großer Bedeutung ist die Tatsache, dass bei 70% der Patienten mit neuen Achseninsuffizienzen bei der letzten Beobachtungszeit im Vergleich zur ersten postoperativen Kontrolle eine Nachbehandlung durchgeführt wurde (4 Patienten wurden nachoperiert und 3 Patienten wurden nachbestrahlt).

Erfreulicherweise beobachteten wir bei der ersten Verlaufskontrolle nach Ersteingriff bei einem Viertel der Patienten sogar eine Erholung hypophysärer Insuffizienzen, nach Rezidivoperation immerhin noch bei 12%.

Das endokrinologische Outcome am Ende der Beobachtungszeit war in der Gruppe mit Erstoperationen besser als in der Gruppe, die zur Rezidivoperation in unserer Klinik vorgestellt wurden. Von den insgesamt 26 Patienten nach Erstoperation mit laborchemischen Befunden bei der letzten Verlaufskontrolle waren 84,6% von einer zumindest partiellen hypophysären Insuffizienz betroffen. Von den insgesamt 8 Patienten nach Rezidivoperation fanden sich 87,5% mit drei oder vier insuffizienten Hypophysen-Achsen. Unsere Daten sind vergleichbar mit den in der Literatur veröffentlichten Daten, die einen signifikanten Anstieg der hypothalamo-hypophysären Achsen-Insuffizienzen nach der Operation zeigen. Sadashivam verzeichnete in seiner Kohorte erwachsener Patienten einen Anstieg der Häufigkeit von Patienten mit einer oder mehreren Insuffizienzen von 60 % vor der Operation auf 83 % nach der Operation.⁴⁹ Mende et al. stellten in ihrer multizentrischen Studie eine Zunahme der Häufigkeit hormoneller Defizite bei allen hypothalamo-hypophysären Hormonachsen nach dem Eingriff im Vergleich zum präoperativen Status fest.²⁰ Lee et al. fanden in ihrer Kohorte erwachsener Patienten ein Defizit des HVL bei 24,4% der Patienten vor der Operation und bei 86,3% nach der Operation. Es ergab sich bei 81,7% der Patienten eine neue HVL-Insuffizienz nach dem Eingriff (Lee et al. 2015).⁵² Turel et al. fanden in ihrer Patientenkohorte mit Rezidivoperationen eine neue Insuffizienz bei 44% der Fälle.⁶¹ In der Serie mit

Primärdiagnose eines KP von Apra et al. ergab sich ein Anstieg eines Panhypopituitarismus von 27% präoperativ auf 90% postoperativ.⁵⁵ Park et al. beschrieben nach der Operation einen partiellen Hypopituitarismus bei 37,7% der Patienten und einen Pahhypopituitarismus bei 57,4% der Patienten.⁴⁷ In den veröffentlichten Erwachsenen-Serien ergab sich ein ausgeprägter Anstieg der Häufigkeit eines DI nach dem Eingriff. Hierbei fanden Sadashivam et al. einen Anstieg von 16% präoperativ auf 73% postoperativ.⁴⁹ Ein ähnliches Ergebnis fand sich in der Kohorte von Park et al. mit einem Anstieg von 17,5% auf 73,4%.⁴⁷ Beide Studien betrachteten Patienten mit Erstdiagnose und Rezidiven zusammen. In den Serien mit Erstdiagnose eines KP im Erwachsenenalter ergab sich ein Anstieg von 0%-26,7% präoperativ auf 52,4-81,3% postoperativ.^{52,55,63,66}

4.2.5 Vergleich des Outcome nach Resektionsausmaß

In beiden Operationsgruppen (Erstoperation und Rezidivoperation) waren die demographischen Daten, radiologischen Merkmalen, die meisten präoperativen Symptome und die histologischen Befunde nicht prädiktiv für das Erreichen der Komplettresektion im Vergleich zur Teilresektion. Nach vollständiger Resektion bestand in der Gruppe mit Erstoperation ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Adipositas und Polyurie/Polydipsie sowie von DI im Vergleich zur Teilresektion.

Ferner ergab sich bei der Auswertung von Gesichtsfeldeinschränkung und Visusminderung präoperativ vs. postoperativ eine statistisch signifikante Besserung postoperativ nur nach Teilresektion. In der Literatur wurde bei Patienten mit KP ausführlich das Langzeit-Outcome der Sehfunktion sowie der hypothalamo-hypophysären Funktion untersucht. Die Mehrzahl der Autoren fand keinen statistisch signifikanten Einfluss des Resektionsausmaßes bei Erwachsenen mit KP bezüglich dieser Funktionen. Kim et al. fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Komplettresektion und Teilresektion bezüglich des visuellen Outcome.⁵³ Apra et al. fanden keine Korrelation zwischen BMI nach dem Eingriff und Resektionsausmaß.⁵⁵ Die postoperativen hypophysären Funktionen unterschieden sich in der Patientenkohorte von Lee et al. nicht in Abhängigkeit vom Resektionsgrad.⁶⁶

Gleichermaßen wurde in anderen Studien kein Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und visuellen Ausfällen, hypothalamischen Störungen und hypophysären Dysfunktionen gefunden.^{49,52} Elliot et al. fanden ferner in ihrer Patientenkohorte bei KP in Kinders- und Jugendalter (unter 21 Jahren alt) keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des neurologischen, visuellen, endokrinologischen oder funktionellen Outcomes nach radikalem Eingriff zwischen Patienten mit primär Diagnose und Rezidivtumoren.⁶⁷ Jedoch bestätigte sich in einer multizentrischen und prospektiven Studie bei KP in Kinders- und Jugendalter die Verschlechterung der Lebensqualität nach Vollresektion (aufgrund einer Schädigung des Hypothalamus) im Vergleich zur Teilresektion.⁶⁸

4.2.6 Patient-Status und Rezidivrate

In verschiedenen Patientenkohorten mit KP bei Erwachsenen wurde eine Häufigkeit für Rezidiv oder Progress von 12,2% bis 39,1% beschrieben.^{47,49,52,53,69} In der aktuellen Metaanalyse von Dandurand et al. fand sich eine Rezidivrate bei 26,2%.¹⁶ In der gesamten Beobachtungszeit fanden wir ein Rezidiv oder einen Progress bei 29,5% der Patienten. In der Literatur wird eine Rezidivrate nach kompletter Exstirpation von 10% bis 25% angegeben.^{16,34,47,49,52,53,69} In unserer Serie fanden wir nach vollständiger Resektion mit 7% eine geringere Rezidivrate als beschrieben. Dies ist wahrscheinlich auf die chirurgische Erfahrung und die strikten Kriterien für die Definition einer Komplettresektion zurückzuführen. Die niedrige Rezidivrate belegt eindrücklich, dass das Ziel einer Komplettresektion eine lohnenswerte Strategie darstellt. Wenn eine Komplettresektion gelingt, sind die Patienten frei von Tumorlast und haben auch von psychologischer Seite eine günstige Zukunftsperspektive.

In der Literatur wird über eine Rezidivrate nach Teilresektion von 30-75% berichtet.^{16,34,47,49,52,53,69} In unserer Serie lag die Rezidivrate nach unvollständiger Entfernung bei 48%.

In einer aktuellen Metaanalyse fanden die Autoren heraus, dass die Rezidivrate nach Vollresektion am geringsten ist. Diese Beobachtung ist in Einklang mit

unseren Ergebnissen. Die Metaanalyse ergab eine Rezidivrate von 17% nach vollständiger Exstirpation, gefolgt von einer Rezidivrate von 27% nach Teilresektion mit Nachbestrahlung. Die höchste Rezidivrate von 45% fand sich nach Teilresektion ohne Nachbestrahlung.¹⁶ Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Nachbestrahlung in unserer Studie konnten wir den Nutzen einer Nachbestrahlung nicht untersuchen.

4.2.7 Rezidivfreies Überleben

In unserer gesamten Kohorte wurde ein eventueller Progress eines Resttumors bzw. ein Rezidivwachstum durchschnittlich 75 Monate nach der Operation nachgewiesen. Diesbezüglich beschrieben Lee et al. 16 Monate, Park et al. 45 Monate und Kim et al. 88,7 Monate.^{47,52,53} Die rezidivfreie Überlebensrate in unserer gesamten Patientenkohorte betrug nach 2 Jahren 60,3%, nach 5 Jahren 52,6% und nach 10 Jahren 35,1%. In manchen Studien wurde über eine bessere rezidivfreie Überlebensrate berichtet. Park et al. fanden in ihrer Patientenkohorte (4 Patienten wurden auch bestrahlt) eine rezidivfreie Überlebensrate von 71,8% nach 5 Jahren und 42,2% nach 10 Jahren.⁴⁷ Lee et al. fanden in ihrer Serie bei Erwachsenen mit Erstdiagnose eines KP eine postoperative rezidivfreie Überlebensrate von 87% nach 5 Jahren und 76,8% nach 10 Jahren ohne postoperative Nachbestrahlung.⁵² In der Serie von Lopez-Serna et al. ergab sich eine rezidivfreie Überlebensrate von 78% nach 5 Jahren und von 72% nach 10 Jahren.³⁴ Erstaunlich war bei unserer gesamten Patientenkohorte, dass in dem Zeitraum von 4 bis 10 Jahren nach der Operation bei keinem Patienten ein Progress oder Rezidiv hinzukam.

Wie bereits erwähnt, ist das Resektionsausmaß ein wichtiger Prädiktor für das Auftreten eines Rezidives/Progresses. Die rezidivfreie Überlebensrate betrug in der Studie von Park et al. für die Patientengruppe mit Komplettresektion nach 5 Jahren 80,1%, nach 10 Jahren 62% und für die Gruppe mit Teilresektion ohne Nachbestrahlung 41,7% nach 5 Jahren und 25% nach 10 Jahren.⁴⁷ Sadashivam et al. fanden nach vollständiger Resektion eine rezidivfreie Überlebensrate nach 5 Jahren von 92,8% und nach 10 Jahren von 62,1% (durchschnittliche Zeit bis zum Rezidiv 115 Monate) und nach Teilresektion ohne Nachbestrahlung von

62,1% nach 5 und 10 Jahren (durchschnittliche Zeit bis zum Rezidiv 87 Monate).⁴⁹ Lee et al. beschrieben eine rezidivfreie Überlebensrate von 89,8% 5 Jahre nach einer Vollresektion (durchschnittliche Zeit bis zum Rezidiv 34 Monate) und von 72,7% nach Teilresektion ohne Nachbestrahlung (durchschnittliche Zeit von 4 Monate).⁵² Wir fanden gleichermaßen den Resektionsgrad als Prädiktor für das Rezidivrisiko. In unserer Serie bestand nach partieller Tumorsektion ein 14-fach erhöhtes Rezidiv-Risiko im Vergleich zur kompletten Resektion. Über einen Zeitraum von 10 Jahren blieb kein Patient, dessen KP nur partiell entfernt werden konnte, rezidivfrei. Im Gegensatz dazu blieben 83% der Patienten nach kompletter Tumorextirpation rezidivfrei. Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass sämtliche Rezidive nach kompletter Extirpation innerhalb der ersten 46 Monate beobachtet wurden und keine Spätrezidive auftraten. Die rezidivfreie Überlebensrate betrug bei kompletter Resektion nach 2 Jahren 92,9% und nach 4 Jahren 83,6%, bei Teilresektion hingegen nur 28% nach 2 Jahren und 18,8% nach 4 Jahren.

Wir fanden keinen statistisch signifikanten Einfluss des durchgeführten Zugangswegs (TS Operation vs. TC Operation) auf das rezidivfreie Überleben. Allerdings fanden wir einen Trend einer günstigeren Tumorkontrolle nach TS OP im Vergleich zur TC Operation. Die multivariate Analyse bei Erstoperation ergab sogar ein signifikant höheres Rezidiv-/Progressrisiko nach TC Operation im Vergleich zur TS Operation.

Die Patienten, die transsphenoidal operiert wurden, profitierten auch von einem längeren Zeitintervall (94 Monate) bis zum Auftreten eines Rezidives, während Rezidive nach transkranialer Operation im Mittel bereits nach 66 Monaten auftraten. In der Literatur ist kein Unterschied der Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Zugangsweg zu erkennen.^{16,47,63}

Gleichermaßen zeigte sich beim Vergleich der Erstoperationen mit den Rezidivoperationen kein statistisch signifikanter Unterschied für das rezidiv-/progressfreie Überleben. Tendenziell war die Rezidivrate nach Rezidivoperation (etwa 1/4 der Patienten) im Vergleich zur Rezidivrate nach Erstoperation (etwa 1/3 der Patienten) überraschenderweise sogar etwas geringer. Auffällig war, dass alle Rezidive bereits im ersten Jahr nach Rezidiveingriffen auftraten,

während die Rezidive nach Ersteingriffen über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum verteilt waren.

Es fanden sich in der Literatur nur wenige Studien bei Erwachsenen mit KP, die Rezidivraten zwischen Erstoperationen und Rezidivoperationen verglichen. Turel et. al fanden in ihrer Patientenkohorte, die sich ausschließlich aus Patienten mit Rezidivoperationen zusammensetzte, bei 20,6% während der Nachbeobachtung ein erneutes Rezidiv oder einen Progress.⁶¹ Lee et al. fanden in ihrer Kohorte, die ausschließlich aus erwachsenen Patienten mit Erstoperationen bestand, eine Rezidivrate von nur 12,2 % nach durchschnittlich 16 Monate (Lee et al. 2015). Kim et.al bei Erwachsenen mit KP nach Primäroperation eine Rezidivrate von 27%, wobei die Rezidive im Mittel 89 Monate nach der Operation diagnostiziert wurden (Kim et al. 2012).

Cossu et al. beschrieben in ihrem systematischen Review bei Erwachsenen mit KP eine Gesamtüberlebensrate von 89-94% im fünfjährigen Verlauf und von 85-90% im zehnjährigen Verlauf.⁵⁰ In unserer Serie verstarb ein Patient 4 Monate nach der Operation. Er hatte einen sehr schwierigen postoperativen Verlauf nach Teilentfernung eines Kraniopharyngeoms und wir gehen von einem Zusammenhang zwischen der Operation und dem Tod des Patienten aus. Es handelte sich während der gesamten Beobachtungszeit um den einzigen Patienten, der in Zusammenhang mit der Operation des KP verstarb. Somit fand sich in unserer Serie im Vergleich zur Literatur eine sehr niedrige Mortalitätsrate. Wir wollen hervorheben, dass keiner der Patienten, bei denen eine vollständige Entfernung des KP durchgeführt wurde, postoperativ verstarb. Diese Beobachtung ist ein weiteres Argument für die operative Strategie, eine vollständige Tumorentfernung anzustreben.

4.2.8 Operative Morbidität

Die Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation wurden als operative Morbidität gewertet. In diesem Zeitraum fanden sich in der gesamten Patientenkohorte eine Blutung bei 4,4%, eine Meningitis bei 7,4%, eine Liquorfistel bei 10,3% (von denen wiederum 86% eine Revision-Operation benötigten) und eine neue Visusstörung oder Verschlechterung der bekannten

Visusstörung bei 14,7%. Bei 40,3% trat eine Störung des Salz- und Wasserhaushaltes auf, wobei es sich bei 1/3 um einen vorübergehenden DI, bei ca. 60% um einen dauerhaften DI, und bei ca. 8 % um ein SIADH handelte. Zwei Fälle (3%) erlitten postoperativ eine zerebrale Ischämie. Zwei Fälle (3%) entwickelten einen Hydrozephalus und erhielten in der weiteren Beobachtungszeit die Anlage eines VP-Shunts. Zwei Fälle (3%) entwickelten eine passagere Okulomotoriusparese. In den wenigen aktuellen Studien, die bisher bei Erwachsenen mit KP durchgeführt wurden, ist die operative Morbidität niedrig, wodurch sich die aktuellen Studien von alten Studien (mit gemischter pädiatrischer und erwachsener Population) aus den 90er Jahren unterscheiden. In den aktuellen Studien trat eine Nachblutung mit einer Häufigkeit von 1,3% bis 8%, eine Infektion oder Meningitis mit einer Häufigkeit von 1,5% bis 5%, eine zerebrale Ischämie mit einer Häufigkeit von 1,3% bis 5,3%, ein postoperativer Hydrozephalus mit einer Häufigkeit von 3,1% bis 5% und eine Liquorfistel mit einer Häufigkeit von 2,5% bis 16,3% auf.^{20,34,47,52,66} Ferner wurde beschrieben, dass die chirurgische Behandlung bei Rezidivtumoren mit einer höheren perioperativen Morbidität und Mortalität verbunden war.⁴⁹ Bei den typischen postoperativen Komplikationen wie Nachblutung, Meningitis, Visusstörung und Liquorfistel fand sich jedoch in unserer Patientenkohorte kein signifikanter Unterschied beim Vergleich von Erstoperation und Rezidivoperation. Im Gegensatz zu den Literaturdaten, fand sich überraschend nach Ersteingriffen eine höhere Rate an Liquorfistel als nach Rezidiveingriffen (12% vs. 5,6%). Auch Störungen des Salz- und Wasserhaushaltes traten nach Erstoperation mit 51% signifikant häufiger auf als nach Rezidivoperation mit 11%. Für die Häufigkeit der typischen postoperativen Komplikationen zeigte sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied beim Vergleich von Teilresektion und Kompletresektion. Während sich in alten Studien erhöhte Komplikationsraten nach radikalen Operationen fanden,^{26,70} zeigt sich in den aktuellen Studien kein Unterschied der Komplikationsraten zwischen Teilresektion und Kompletresektion.^{52,56,66} Die nachgewiesene geringe Morbidität und das deutlich niedrigere Rezidivrisiko bei vollständiger Tumoresektion bestätigen unsere Strategie, eine vollständige Tumorentfernung anzustreben, die radikale

Entfernung sollte jedoch nicht um jeden Preis erzwungen werden. Unsere Daten belegen, dass der Versuch einer Komplettresektion nicht nur bei Erstoperationen, sondern auch bei Rezidivoperationen gerechtfertigt ist.

Wir fanden auch keinen signifikanten Unterschied der Komplikationsrate in Abhängigkeit vom gewählten Zugangsweg (TC Zugang vs. TS Zugang). Die Häufigkeit von Meningitis war in beiden Patientengruppen vergleichbar. Das postoperative Auftreten einer Liquorfistel war nach TS Zugang deutlich häufiger als nach TC Zugang. Im Gegensatz dazu war die Häufigkeit einer Verschlechterung des Sehens nach TC Zugang höher als nach TS Zugang. Diese Ergebnisse stimmen mit den in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen. Es liegt in der Natur und im Prinzip der TS Operation, dass die Liquorfistel eine wesentliche Herausforderung darstellt und somit relativ häufig auftritt. Hingegen ist die Gefahr der Sehstörung eine typische Herausforderung der TC Operation.⁷¹⁻⁷³

Ferner fand sich nach TC Zugangsweg häufiger eine Salz- und Wasserhaushaltsstörungen als nach TS Zugang. Eine signifikant höhere Rate an Störungen des Salz- und Wasserhaushaltes nach TC Operation wurde auch im deutschen Kraniopharyngeom-Register für Erwachsene gefunden.²⁰ Der systematische Review von Komotar et al. zeigte nicht nur eine höhere Rate einer DI, sondern auch eines Hypopituitarismus nach TC Zugang.⁷¹

Die oben beschriebenen Nachblutungen ereigneten sich ausschließlich nach TC Zugang. Andere, seltene Komplikationen fanden sich auch häufiger nach TC Zugangsweg im Vergleich zum TS Zugangsweg (29,3% vs. 5,9%). Mende et al. fanden häufiger Nachblutungen, Ischämien und Paresen nach TC Zugang als nach TS Zugang, jedoch ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.²⁰ In der kleinen Erwachsenen-Kohorte von Moussazadeh et al. zeigten sich häufiger Ischämien, Liquorfisteln und thrombembolische Ereignisse nach TS Zugang während Meningitis und Nachblutung häufiger nach TC Zugang gefunden wurden, jedoch war dieser Unterschied nur für die Meningitis statistisch signifikant.⁷⁴ In der Studie von Park et al. zeigten sich Liquorfistel und Meningitis häufiger nach TS Zugang als nach TC Zugang und Hydrozephalus, Nachblutung, Krampfanfälle und Hirnnervenausfälle häufiger nach TC Zugang.⁴⁷

4.2.9 Einflussfaktoren auf das Resektionsergebnis

In früheren Studien wurden Tumorgröße, das Vorliegen eines präoperativen Hydrozephalus, Verkalkungen, ungünstige Tumorlokalisation, Rezidivtumor und Hypothalamus-Infiltration als prognostisch ungünstige Faktoren für eine Komplettresektion von KP beschrieben.^{14,38,47,49,52,58,60,62} Im Gegensatz zu den Literaturangaben korrelierte das Resektionsausmaß in unserer Studie nicht mit Tumorgröße, radiologischer posteriorer Hypothalamus-Kompression, histologischem Subtyp, operativem Zugangsweg, intraoperativer Hypothalamus-Infiltration und Erhalt des Hypophysenstiels. Auch bei der multivariaten Analyse hatten Tumorgröße und Grad der radiologischen Kompression des Hypothalamus (keine Kompression, anteriore Kompression und posteriore Kompression) keinen signifikanten Einfluss auf die Radikalität der Tumorentfernung. Die multivariate Analyse ergab lediglich einen statistisch nicht signifikanten Trend für eine höhere Chance der kompletten Resektion bei Erstoperationen im Vergleich zur Rezidivoperation und bei TC Operation im Vergleich zur TS Operation.

4.3 Literaturvergleich zwischen KP im Erwachsenenalter und KP im Kindes- und Jugendalter

In der Literatur wurden Unterschiede zwischen KP im Erwachsenenalter und KP im Kindes- und Jugendalter beschrieben. Bei pädiatrischen KP ist der adamantinomatöse Subtyp histopathologisch vorherrschend, welcher mit größerer Adhärenz und Infiltration in Verbindung steht⁷⁵ während der seltenere papilläre Subtyp fast ausschließlich im Erwachsenenalter angetroffen wird. Das Erkrankungsalter in pädiatrischen Serien liegt meist zwischen 5 und 15 Jahren.⁷⁶ Verkalkungen sind mit ca. 86% bei pädiatrischen Patienten häufiger.⁵⁷ Typischerweise bestehen bei Kindern und Jugendlichen mit KP zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Kopfschmerzen und Übelkeit als Symptome eines erhöhten intrakraniellen Druckes. Endokrinologische Dysfunktion und Sehstörung treten im Kindes- und Jugendalter mit 53% bzw. 62-84% in ähnlicher Häufigkeit auf wie bei Erwachsenen. Bezüglich der hormonellen Störung fanden sich bei pädiatrischen Patienten bei 40-87% mindestens eine Achse-Insuffizienz und bei 17-27% ein präoperativer DI.⁴² Die häufigste Achsen-Insuffizienz im Kindesalter ist der WHM (75%) gefolgt von Hypogonadismus (40%), Hypothyroidismus (25%) und

Hypocortisolismus (25%).^{42,77} Ein Hypogonadismus ist hingegen die häufigste Achsen-Insuffizienz bei Erwachsenen. Der Anteil der Patienten mit hypophysären Insuffizienzen nimmt bei kindlichen Kraniopharyngeomen ähnlich wie bei Erwachsenen nach der operativen Behandlung deutlich zu. Nach der Operation liegt bei 40-93% ein bleibender Diabetes insipidus vor.⁷⁶ Hypothalamische Störungen bestehen im pädiatrischen Kollektiv bei 35% der Betroffenen schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Nach aggressiver Resektion steigt die Häufigkeit auf 65% bis 80%. 12-19% der Kinder und Jugendlichen sind von einer schweren Adipositas betroffen und die Häufigkeit steigt bis auf 55% nach der Behandlung.⁷⁸ Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestand in unserer Patientenkohorte mit Ersteingriffen eine Adipositas bei 24% der Fälle und damit eine höhere Prävalenz im Vergleich zur beschriebenen Prävalenz bei pädiatrischen Patienten. Diese hohe Prävalenz wurde auch in anderen KP-Serien bei Erwachsenen gefunden.^{54,55} Postoperativ stieg die Prävalenz einer Adipositas vergleichbar mit pädiatrischen Serien auf über 50% der Patienten. Bezüglich der rezidivfreien Überlebensrate zeigen mehrere Studien vergleichbare Ergebnisse bei Kindern und Erwachsenen.^{56,79} Karavitaki et al. fanden in der pädiatrischen Kohorte eine rezidivfreie Überlebensrate nach 5, 10 und 20 Jahren von 75%, 71% bzw. 71%.⁵⁶ Aufgrund der postoperativen Verschlechterung der Lebensqualität, die hauptsächlich auf hypothalamische Störungen zurückzuführen ist, wurde bei Kraniopharyngeomen im Kindes- und Jugendalter ein konservatives Behandlungskonzept mit risikoarmer Operation propagiert. Falls eine komplette Resektion das Risiko einer hypothalamischen Schädigung beinhaltet, sollte bei dieser Strategie nur eine partielle Entfernung oder Biopsie gefolgt von einer Strahlentherapie erfolgen.⁴²

4.4 Stärken und Schwächen unserer Studie

Unsere Studie weist die Stärke auf, dass sie in einem einzigen Zentrum durchgeführt wurde. Die Operationen wurden durch wenige Operateure durchgeführt, die über große Erfahrung bei Operationen von KP verfügen. Dadurch handelt es sich um eine homogene Serie.

Die Studie weist jedoch eine Reihe von Einschränkungen auf, die berücksichtigt werden müssen. Neben dem retrospektiven Charakter der Studie ist die Zahl der

Patienten begrenzt. Die beschränkte Fallzahl ergibt sich durch die Beschränkung auf Kraniopharyngeome im Erwachsenenalter. Eine weitere Schwäche ist das Fehlen von Langzeitdaten. Hingegen sind die kurzfristigen Ergebnisse entsprechend des Klinikstandards gut dokumentiert unter Berücksichtigung aller relevanten Faktoren. In Anbetracht der nachgewiesenen Bedeutung der eingeschränkten Lebensqualität bei diesen Patienten lässt unsere Studie keine Beurteilung zur Lebensqualität zu, da die Lebensqualität im Krankheitsverlauf nicht systematisch erfasst wurde. Nach Abschluss dieser retrospektiven Studie gehen wir jetzt dazu über, auch die Lebensqualität der Erwachsenen prospektiv zu untersuchen. Damit wird auch ein Vergleich mit der präoperativen Lebensqualität möglich und sollen weitere wichtige Erkenntnisse bei Kraniopharyngeomen im Erwachsenenalter gewonnen werden.

Desweiteren erlaubt unsere Studie keine Aussage über den Einfluss einer Nachbestrahlung nach partieller Resektion, da nur bei einer geringen Fallzahl (11 Fälle) eine Nachbestrahlung erfolgte, und von denen wiederum nur 8 nachbeobachtet wurden.

4.5 Schlussfolgerung

Unsere Studie konnte ein deutlich überlegenes Outcome bezüglich des rezidivfreien Überlebens nach vollständiger Resektion im Vergleich zur Teilresektion nachweisen. Das Rezidivrisiko war nach Teilresektion 14-fach höher als nach vollständiger Resektion. Somit ist der Versuch einer vollständigen Extirpation von KP zu befürworten. Die Komplikationsrate war in der Gruppe mit vollständiger Resektion im Vergleich zur Gruppe mit partieller Resektion nicht erhöht. Damit wird bestätigt, dass unsere operative Strategie mit dem Versuch einer Komplettresektion, aber nicht um jeden Preis, erfolgreich umgesetzt werden konnte und unangemessene Risiken vermieden werden konnten.

Die neurochirurgische Resektion erfolgte traditionell auf transkraniellem Wege. Heute werden Mittellinien-nahe, intrakranielle KP auch zunehmend über erweiterbare transsphenoidale Zugänge erfolgreich operiert. Bezüglich des durchgeführten Zugangswegs fanden wir keinen statistisch signifikanten Unterschied der Komplikationsrate in Abhängigkeit vom gewählten Zugangsweg (mikroskopisch transkranieller Zugang vs. mikroskopisch transsphenoidaler

Zugang). Jedoch fanden wir eine höhere Prävalenz einer Liquorfistel nach transsphenoidalen Eingriffen, die sich durch das Prinzip der transsphenoidalen Chirurgie erklärt. Im Gegensatz dazu ergab sich eine erhöhte Häufigkeit einer Sehstörung sowie eines DI nach transkraniellen Operationen. Angesichts ähnlich niedriger Komplikationsraten bei TS und bei TC Vorgehen ist damit die Wahl des Zugangsweges von Faktoren wie Alter und Komorbidität des Patienten, Tumorlokalisierung und Erfahrung des Neurochirurgen mit den spezifischen Zugangsvarianten abhängig.

Unsere Studie zeigt keinen signifikanten Unterschied des rezidivfreien Überlebens sowie der postoperativen Komplikationen zwischen Erstoperation und Rezidivoperation. Obwohl die Erfolgsrate einer vollständigen Resektion bei Ersteingriffen gering höher ist, finden wir keinen signifikanten Unterschied. Das in der Literatur beschriebene unterlegene Outcome bei Rezidivoperationen mit deutlich höherer Komplikationsrate können wir somit nicht bestätigen. Somit sollte auch in der Rezidivsituation die Möglichkeit der Re-Operation, eventuell auch mit dem Versuch einer Komplettresektion, in die therapeutischen Überlegungen mit einbezogen werden.

Patienten mit Rezidiv-KP weisen vor der Rezidivoperation im Vergleich zu Patienten mit erstdiagnostizierten KP sehr häufig hypothalamo-hypophysäre Störungen auf, die zu einem großen Anteil auf die vorherige Behandlung zurückzuführen sind. Die Operation ist besonders bei Patienten mit intakten Hypophysenfunktionen herausfordernd. Individuell wird häufig auf operative Radikalität verzichtet, um Hormonfunktionen zu schonen. Gerade bei Rezidiv-KP wird bei präoperativ eingeschränkter Hypophysenfunktion die Entscheidung zur vollständigen Resektion erleichtert.

Postoperativ zeigt sich eine Besserung der vorbestehenden Sehstörungen, Kopfschmerzen und neurologischen Auffälligkeiten in beiden Operationsgruppen (Erstoperation und Rezidivoperation). Dagegen steigt in beiden Gruppen eindeutig während der ersten 6 Monate die Häufigkeit einer Adipositas. Nach Erstoperation fand sich eine deutliche Steigerung der Fälle mit einer oder mehrerer Hypophysenachsen-Insuffizienzen.

Bei der Auswertung von BMI-Kategorie und DI präoperativ vs. postoperativ ergab sich eine signifikante Zunahme bei Patienten mit Erstoperation nur nach Komplettresektion. Eine statistisch signifikante Besserung von GF-Ausfällen und Visus nach der Operation ergab sich nur nach Teilresektion bei Patienten Primäreingriffen. Jedoch zeigte sich keine wesentliche Verschlechterung des visuellen Outcome nach vollständiger Resektion des KP.

Die Studienergebnisse unserer Serie mit KP im Erwachsenenalter unterscheiden sich von den in der Literatur beschriebenen Erkenntnissen bei KP im Kinder- und Jugendalter. Während bei pädiatrischen KP Symptome eines erhöhten intrakraniellen Druckes oft im Vordergrund stehen, überwiegen im Erwachsenenalter Sehstörungen und Symptome aufgrund hypophysärer Hormondefizite. Überraschenderweise fanden wir auch bei erwachsenen KP-Patienten zum Diagnosezeitpunkt häufig eine Adipositas, die von pädiatrischen KP-Patienten bislang besser bekannt ist. Sowohl bei pädiatrischen als auch bei adulten KP muss postoperativ mit einem signifikanten Anstieg der Adipositasrate gerechnet werden. Nach unserer Erfahrung werden die schweren Formen der Adipositas bei Erwachsenen jedoch seltener angetroffen. Unterschiede im postoperativen rezidivfreien Überleben sind beim Vergleich zwischen Patienten mit pädiatrischen und adulten KP nicht zu erkennen. Unzureichende Erkenntnisse liegen bislang zur Lebensqualität von erwachsenen Patienten mit KP vor. Ferner gibt es noch keine etablierten Versorgungsstrukturen für erwachsene Patienten mit KP. Die Gründung des Deutschen Kraniopharyngeom-Registers für Erwachsene 2015 könnte zukünftig zur Beantwortung der offenen Fragen und zur Bewältigung der Herausforderungen entscheidend beitragen.

5. Zusammenfassung

KP sind seltene gutartige Tumoren, deren Behandlung jedoch aufgrund der Nähe zu wichtigen Gefäß- und Nervenstrukturen eine große Herausforderung darstellt. Ihr infiltratives und adhäsives Wachstum, sowie ihre Rezidivneigung stellen für die operative Behandlung trotz fortgeschrittener neurochirurgischer Techniken auch heute noch ein schwer zu lösendes Problem dar. Insbesondere das Risiko einer Schädigung des Hypothalamus und dessen Nuclei mit den Folgen eines hypothalamischen Syndroms limitieren die Radikalität der Tumorentfernung. Durch Tumorrezidive und hypothalamische Störungen wird der Langzeitverlauf dieser Patienten trotz der gutartigen histopathologischen Merkmale des KP ausgeprägt beeinflusst. Zurzeit werden aufgrund der Seltenheit dieser Tumoren in den meisten Studien KP im Kindesalter und im Erwachsenenalter zusammengefasst und gemeinsam betrachtet. Die etablierten therapeutischen Optionen zur Behandlung von KP sind die neurochirurgische Operation und die Radiotherapie. Aufgrund der dokumentierten postoperativen Verschlechterung der Lebensqualität, die hauptsächlich auf hypothalamische Störungen zurückzuführen ist, wird bei KP im Kindes- und Jugendalter ein konservatives Behandlungskonzept mit risikoarmer Operation zur Vermeidung einer Hypothalamusschädigung, gefolgt von einer Nachbestrahlung, häufig propagiert. Im Gegensatz dazu ist aufgrund des Mangels veröffentlichter Studien im Erwachsenenalter ein Behandlungskonzept noch nicht etabliert.

Wir führten eine monozentrische retrospektive Studie basierend auf der Auswertung klinischer, endokrinologischer, bildgebender und chirurgischer Daten bei insgesamt 68 Patienten im Erwachsenenalter mit histologisch nachgewiesenem KP durch. Neben der klinischen Charakterisierung von KP im Erwachsenenalter wollten wir primär Erkenntnisse über die Bedeutung der operativen Therapie dieser Tumoren gewinnen. Primäre Ziele waren der Vergleich der Operationsergebnisse von Erstoperation und Rezidivoperation und die Untersuchung der Auswirkungen der Operation abhängig vom Resektionsausmaß (Komplettresektion versus Teilresektion).

Die Patienten mit Erstoperation bzw. Rezidivoperation unterschieden sich präoperativ nicht hinsichtlich der demographischen Daten und der radiologischen

Tumormerkmale. Patienten mit Rezidiv-KP wiesen vor der Rezidivoperation im Vergleich zu Patienten mit erstdiagnostiziertem KP sehr häufig hypothalamo-hypophysäre Störungen auf, die zu einem großen Anteil auf die vorherige Behandlung zurückzuführen waren. Es fand sich kein Unterschied des rezidivfreien Überlebens zwischen Erstoperation und Rezidivoperation. Auch die operative Morbidität war nach Rezidiveingriffen nicht erhöht. Postoperativ fanden wir eine Besserung der vorbestehenden Sehstörungen, Kopfschmerzen und neurologischen Auffälligkeiten in beiden Operationsgruppen. Die Daten sprechen dafür, dass auch bei Rezidiv-KP eine Operation erwogen werden sollte und der Versuch einer vollständigen Resektion gerechtfertigt ist.

Wir konnten ein deutlich überlegenes Outcome bezüglich des rezidivfreien Überlebens nach vollständiger Resektion im Vergleich zur Teilresektion nachweisen. Die operative Morbidität war in der Gruppe mit vollständiger Resektion im Vergleich zur Gruppe mit partieller Resektion nicht erhöht.

Somit konnte die operative Strategie mit dem Versuch einer Komplettresektion, aber nicht um jeden Preis, bei Ersteingriffen und bei Rezidiveingriffen, erfolgreich umgesetzt werden und konnten unangemessene Risiken vermieden werden. Nachteilig war die höhere Rate einer postoperativen Adipositas nach vollständiger Resektion im Vergleich zur Teilresektion.

Wir fanden keinen signifikanten Unterschied der Komplikationsrate in Abhängigkeit vom gewählten Zugangsweg (mikroskopisch transkranieller Zugang vs. mikroskopisch transsphenoidaler Zugang). Angesichts der vergleichbar niedrigen Morbidität bei beiden Zugangsrouten ist damit der Wahl des Zuganges von Faktoren wie Alter und Komorbidität des Patienten, Tumorlokalisation und Erfahrung des Neurochirurgen mit den jeweiligen Zugangswegen abhängig.

Trotz unterschiedlicher Aspekte zwischen KP im Erwachsenenalter und KP im Kinder- und Jugendalter steigt nach resektiven Eingriffen der Anteil der Patienten mit hypophysären Insuffizienzen und Adipositas in beiden Altersgruppen in ähnlicher Weise an. Beim Vergleich unserer Studiendaten mit der Literatur ist die rezidivfreie Überlebensrate bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar. Die Ergebnisse unserer Studie belegen, dass der Versuch einer Komplettresektion,

nicht nur bei Erstdiagnose eines KP sondern auch bei Rezidiv-KP, aufgrund der geringeren Morbidität und des günstigen rezidivfreien Überlebens eine erfolgreiche und empfehlenswerte operative Strategie darstellt. Gleichzeitig ist die Vermeidung einer operativen Schädigung des Hypothalamus mit der schwerwiegenden Konsequenz eines hypothalamischen Syndroms unbedingt zu beachten.

6. Literaturverzeichnis

1. **Lindholm J, Nielsen EH.** Craniopharyngioma: historical notes. *Pituitary*. 2009;12(4):352-359. doi: 10.1007/s11102-008-0165-8.
2. **Pascual JM, Prieto R, Rosdolsky M, et al.** Joseph Engel (1816-1899), author of a meaningful dissertation on tumors of the pituitary infundibulum: his report on the oldest preserved whole craniopharyngioma specimen. *Virchows Arch*. 2020 May;476(5):773-782. doi: 10.1007/s00428-019-02664-z.
3. **Pascual JM, Prieto R, Rosdolsky M, et al.** Cystic tumors of the pituitary infundibulum: seminal autopsy specimens (1899 to 1904) that allowed clinical-pathological craniopharyngioma characterization. *Pituitary*. 2018 Aug;21(4):393-405. doi: 10.1007/s11102-018-0889-z.
4. **Barkhoudarian G, Laws ER.** Craniopharyngioma: history. *Pituitary*. 2013 Mar;16(1):1-8. doi: 10.1007/s11102-012-0402-z.
5. **Dorton AM.** The pituitary gland: embryology, physiology, and pathophysiology. *Neonatal Netw*. 2000 Mar;19(2):9-17. doi: 10.1891/0730-0832.19.2.9.
6. **Burbridge S, Stewart I, Placzek M.** Development of the neuroendocrine hypothalamus. *Compr Physiol*. 2016 Mar 15;6(2):623-643. doi: 10.1002/cphy.c150023.
7. **Daniel PM.** Anatomy of the hypothalamus and pituitary gland. *J Clin Pathol Suppl (Assoc Clin Pathol)*. 1976;7:1-7. doi: 10.1136/jcp.s1-7.1.1.
8. **Xie Y, Dorsky RI.** Development of the hypothalamus: conservation, modification and innovation. *Development*. 2017 May 1;144(9):1588-1599. doi: 10.1242/dev.139055.
9. **Musumeci G, Castorina S, Castrogiovanni P, et al.** A journey through the pituitary gland: Development, structure and function, with emphasis on embryo-foetal and later development. *Acta Histochem*. May-Jun 2015;117(4-5):355-366. doi: 10.1016/j.acthis.2015.02.008.
10. **Amar AP, Weiss MH.** Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurg Clin N Am*. 2003 Jan;14(1):11-23. doi: 10.1016/s1042-3680(02)00017-7.
11. **Larkin SJ, Ansorge O.** Pathology and pathogenesis of craniopharyngiomas. *Pituitary*. 2013 Mar;16(1):9-17. doi: 10.1007/s11102-012-0418-4.
12. **Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, et al.** Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet*. 2014 Feb;46(2):161-165. doi: 10.1038/ng.2868.
13. **Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM.** The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg*. 1998 Oct;89(4):547-551. doi: 10.3171/jns.1998.89.4.0547.
14. **Mortini P, Gagliardi F, Boari N, Losa M.** Surgical strategies and modern therapeutic options in the treatment of craniopharyngiomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Dec;88(3):514-529. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.013.
15. **Müller HL.** Childhood cranipharyngioma. *Pituitary*. 2013 Mar;16(1):56-67. doi: 10.1007/s11102-012-0401-0.
16. **Dandurand C, Sepehry AA, Lari MHA, Akagami R, Gooderham P.** Adult Craniopharyngioma: case series, systemic review, and meta-analysis. *Neurosurgery*. 2018 Oct 1;83(4):631-641. doi: 10.1093/neuros/nyx570.

17. **Castro-Dufourny I, Carrasco R, Prieto R, Barrios L, Pascual JM.** The infundibulo-tuberal syndrome caused by craniopharyngiomas: clinicopathological evidence from an historical french cohort (1705-1973). *Pituitary*. 2015 Oct;18(5):642-657. doi: 10.1007/s11102-014-0623-4.
18. **Müller HL.** Craniopharyngioma and hypothalamic injury: latest insights into consequent eating disorders and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016 Feb;23(1):81-89. doi: 10.1097/MED.0000000000000214.
19. **Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R.** Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J Neurosurg*. 1999 Feb;90(2):251-257. doi: 10.3171/jns.1999.90.2.0251.
20. **Mende KC, Kellner T, Petersenn S, et al.** Clinical situation, therapy, and follow-up of adult craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan 1;105(1):dgz043. doi: 10.1210/clinem/dgz043.
21. **Martinez-Gutierrez JC, D'Andrea MR, Cahill DP, Santagata S, Barker FG, Brastianos PK.** Diagnosis and management of craniopharyngiomas in the era of genomics and targeted therapy. *Neurosurg Focus*. 2016 Dec;41(6):E2. doi: 10.3171/2016.9.FOCUS16325.
22. **Larkin S, Karavitaki N.** Recent advances in molecular pathology of craniopharyngioma. *F1000Res*. 2017 Jul 24;6:1202. doi: 10.12688/f1000research.11549.1.eCollection 2017.
23. **Martinez-Barbera JP, Andoniadou CL.** Biological behaviour of craniopharyngiomas. *Neuroendocrinology*. 2020;110(9-10):797-804. doi: 10.1159/000506904.
24. **Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA.** Craniopharyngiomas. *Endocr Rev*. 2006 Jun;27(4):371-397. doi: 10.1210/er.2006-0002.
25. **Gabel BC, Cleary DR, Martin JR, Khan U, Snyder V, Sang H.** Unusual and rare locations for craniopharyngiomas: clinical significance and review of the literature. *World Neurosurg*. 2017 Feb;98:381-387. doi: 10.1016/j.wneu.2016.10.134.
26. **Yaşargil MG, Curcic M, Kis M, Siegenthaler G, Teddy PJ, Roth P.** Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg*. 1990 Jul;73(1):3-11. doi: 10.3171/jns.1990.73.1.0003.
27. **Hoffman HJ.** Surgical management of craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg*. 1994;21 Suppl 1:44-49. doi: 10.1159/000120861.
28. **Samii M, Tatagiba M.** Surgical management of craniopharyngiomas: a review. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1997 Feb;37(2):141-149. doi: 10.2176/nmc.37.141.
29. **Wang KC, Hong SH, Kim SK, Cho BK.** Origin of craniopharyngiomas: implication on the growth pattern. *Childs Nerv Syst*. 2005 Aug;21(8-9):628-634. doi: 10.1007/s00381-005-1203-8.
30. **Kassam AB, Gardner PA, Snyderman CH, Carrau RL, Mintz AH, Prevedello DM.** Expanded endonasal approach, a fully endoscopic transnasal approach for the resection of midline suprasellar craniopharyngiomas: a new classification based on the infundibulum. *J Neurosurg*. 2008 Apr;108(4):715-728. doi: 10.3171/JNS/2008/108/4/0715.
31. **Puget S, Garnett M, Wray A, et al.** Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J Neurosurg*. 2007 Jan;106(1 Suppl):3-12. doi: 10.3171/ped.2007.106.1.3.

32. **Tang B, Xie SH, Xiao LM, et al.** A novel endoscopic classification for craniopharyngioma based on its origin. *Sci Rep.* 2018 Jul 5;8(1):10215. doi: 10.1038/s41598-018-28282-4.
33. **Qui S, Lu Y, Pan J, Zhang X, Long H, Fan J.** Anatomic relations of the arachnoidea around the pituitary stalk: relevance for surgical removal of craniopharyngiomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2011 Apr;153(4):785-796. doi: 10.1007/s00701-010-0940-y.
34. **Lopez-Serna R, Gómez-Amador JL, Barges-Coll J, et al.** Treatment of craniopharyngioma in adults: systematic analysis of a 25-year experience. *Arch Med Res.* 2012 Jul;43(5):347-355. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.06.009.
35. **Karavitaki N.** Management of craniopharyngiomas. *J Endocrinol Invest.* 2014 Mar;37(3):219-228. doi: 10.1007/s40618-013-0050-9.
36. **Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barbera JP, Puget S.** Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Nov 7;5(1):75. doi: 10.1038/s41572-019-0125-9.
37. **Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Snyderman CH, et al.** Craniopharyngioma: a pathologic, clinical, and surgical review. *Head Neck.* 2012 Jul;34(7):1036-1044. doi: 10.1002/hed.21771.
38. **Honegger J, Tatagiba M.** Craniopharyngioma surgery. *Pituitary.* 2008;11(4):361-373. doi: 10.1007/s11102-008-0137-z.
39. **Alexandraki KI, Kaltsas GA, Karavitaki N, Grossman AB.** The medical therapy of craniopharyngiomas: the way ahead. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec 1;104(12):5751-5764. doi: 10.1210/jc.2019-01299.
40. **Elowe-Gruau E, Beltrand J, Brauner R, et al.** Childhood craniopharyngioma: hypothalamus-sparing surgery decreases the risk of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2376-2382. doi: 10.1210/jc.2012-3928.
41. **Bogusz A, Boekhoff S, Warmuth-Metz M, Calaminus G, Eveslage M, Müller HL.** Posterior hypothalamus-sparing surgery improves outcome after childhood craniopharyngioma. *Endocr Connect.* 2019 May 1;8(5):481-492. doi: 10.1530/EC-19-0074.
42. **Müller HL.** The diagnosis and treatment of craniopharyngioma. *Neuroendocrinology.* 2020;110(9-10):753-766. doi: 10.1159/000504512.
43. **Müller HL, Gebhardt U, Teske C, et al.** Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jul;165(1):17-24. doi: 10.1530/EJE-11-0158.
44. **Müller HL.** Consequences of craniopharyngioma surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1981-1991. doi: 10.1210/jc.2011-0174.
45. **Hoffmann A, Warmuth-Metz M, Gebhardt U, et al.** Childhood craniopharyngioma - changes of treatment strategies in the trials KRANIOPHARYNGEOM 2000/2007. *Klin Padiatr.* 2014 May;226(3):161-168. doi: 10.1055/s-0034-1368785.
46. **Rao YJ, Hassanzadeh C, Fischer-Valuck B, et al.** Patterns of care and treatment outcomes of patients with craniopharyngioma in the national cancer database. *J Neurooncol.* 2017 Mar;132(1):109-117. doi: 10.1007/s11060-016-2342-3.

47. **Park HJ, Dho YS, Kim JH, Kim JW, Park CK, Kim YH.** Recurrence rate and prognostic factors for the adult craniopharyngiomas in long-term follow-up. *World neurosurg.* 2020 Jan;133:e211-e217. doi: 10.1016/j.wneu.2019.08.209.
48. **Erfurth EM, Holmer H, Fjalldal SB.** Mortality and morbidity in adult craniopharyngioma. *Pituitary.* 2013 Mar;16(1):46-55. doi: 10.1007/s11102-012-0428-2.
49. **Sadashivam S, Menon G, Abraham M, Nair SN.** Adult Craniopharyngioma: the role of extent of resection in tumor recurrence and long-term functional outcome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 May;192:105711. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105711.
50. **Cossu G, Jouanneau E, Cavallo LM, et al.** Surgical management of craniopharyngiomas in adult patients: a systematic review and consensus statement on behalf of the EANS skull base section. *Acta Neurochir (Wien).* 2020 May;162(5):1159-1177. doi: 10.1007/s00701-020-04265-1.
51. **Boekhoff S, Bison B, Eveslage M., Sowithayasakul P, Müller HL.** Craniopharyngiomas presenting as incidentalomas: results of KRANIOPHARYNGEOM 2007. *Pituitary.* 2019 Oct;22(5):532-541. doi: 10.1007/s11102-019-00983-7.
52. **Lee EJ, Cho YH, Hong SH, Kim JH, Kim CJ.** Is the complete resection of craniopharyngiomas in adults feasible considering both the oncologic and functional outcomes? *J Korean Neurosurg Soc.* 2015 Nov;58(5):432-41. doi: 10.3340/jkns.2015.58.5.432.
53. **Kim YH, Kim CY, Kim JW, et al.** Longitudinal analysis of visual outcomes after surgical treatment of adult craniopharyngiomas. *Neurosurgery.* 2012 Sep;71(3):715-721. doi: 10.1227/NEU.0b013e318262146b.
54. **Van Gompel JJ, Nippoldt TB, Higgins DM, Meyer FB.** Magnetic resonance imaging-graded hypothalamic compression in surgically treated adult craniopharyngiomas determining postoperative obesity. *Neurosurg Focus.* 2010 Apr;28(4):E3. doi: 10.3171/2010.1.FOCUS09303.
55. **Apra C, Enachescu C, Lapras V, Raverot G, Jouanneau E.** Is gross total resection reasonable in adults with craniopharyngiomas with hypothalamic involvement? *World Neurosurg.* 2019 Sep;129:e803-e811. doi: 10.1016/j.wneu.2019.06.037.
56. **Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, et al.** Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Apr;62(4):397-409. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02231.x.
57. **Mortini P, Losa M, Pozzobon G, et al.** Neurosurgical treatment of craniopharyngioma in adults and children: early and long-term results in a large case series. *J Neurosurg.* 2011 May;114(5):1350-1359. doi: 10.3171/2010.11.JNS10670.
58. **Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M.** Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg.* 1999 Feb;90(2):237-250. doi: 10.3171/jns.1999.90.2.0237.
59. **Van Effenterre R, Boch AL.** Craniopharyngioma in adults and children: a study of 122 surgical cases. *J Neurosurg.* 2002 Jul;97(1):3-11. doi: 10.3171/jns.2002.97.1.0003.

60. Shi XE, Wu B, Fan T, Zhou ZQ, Zhang YL. Craniopharyngioma: surgical experience of 309 cases in China. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008 Feb;110(2):151-159. doi: 10.1016/j.clineuro.2007.10.013.
61. Turel MK, Tsermoulas G, Gonen L, et al. Management and outcome of recurrent adult craniopharyngiomas: an analysis of 42 cases with long-term follow-up. *Neurosurg Focus*. 2016 Dec;41(6):E11. doi: 10.3171/2016.9.FOCUS16315.
62. Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, et al. Surgical outcome in 90 patients with craniopharyngioma: an evaluation of transsphenoidal surgery. *World Neurosurg*. Aug-Sep 2010;74(2-3):320-330. doi: 10.1016/j.wneu.2010.06.014.
63. Wannemuehler TJ, Rubel KE, Hendricks BK, et al. Outcomes in transcranial microsurgery versus extended endoscopic endonasal approach for primary resection of adult craniopharyngiomas. *Neurosurg focus*. 2016 Dec;41(6):E6. doi: 10.3171/2016.9.FOCUS16314.
64. Prieto R, Rosdolsky M, Hofecker V, Barrios L, Pascual JM. Craniopharyngioma treatment: an updated summary of important clinicopathological concepts. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2020 Jul;15(4):261-282. doi: 10.1080/17446651.2020.1770081.
65. Baldé NM, Diallo MM, Poirier JY, Sow MS, Brassier G, Lorcy Y. [Long-term outcome of the adult onset craniopharyngiomas]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007 Jun;68(2-3):186-190. doi: 10.1016/j.ando.2007.04.001.
66. Lee MH, Kim SH, Seoul HJ, et al. Impact of maximal safe resection on the clinical outcome of adults with craniopharyngiomas. *J Clin Neurosci*. 2012 Jul;19(7):1005-1008. doi: 10.1016/j.jocn.2011.09.033. Epub 2012 May 16.
67. Elliott RE, Hsieh K, Hochm T, Belitskaya-Levy I, Wisoff J, Wisoff JH. Efficacy and safety of radical resection of primary and recurrent craniopharyngiomas in 86 children. *J Neurosurg Pediatr*. 2010 Jan;5(1):30-48. doi: 10.3171/2009.7.PEDS09215.
68. Eveslage M, Calaminus G, Warmuth-Metz M, et al. The postoperative quality of life in children and adolescents with craniopharyngioma. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 May 3;116(18):321-328. doi: 10.3238/arztebl.2019.0321.
69. Jung TY, Jung S, Choi JE, Moon KS, Kim IY, Kang SS. Adult craniopharyngiomas: surgical results with a special focus on endocrinological outcomes and recurrence according to pituitary stalk preservation. *J Neurosurg*. 2009 Sep;111(3):572-577. doi: 10.3171/2008.10.JNS0880.
70. Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg*. 1992 Jan;76(1):47-52. doi: 10.3171/jns.1992.76.1.0047.
71. Komotar RJ, Starke RM, Raper DM, Anand VK, Schwartz TH. Endoscopic endonasal compared with microscopic transsphenoidal and open transcranial resection of craniopharyngiomas. *World neurosurg*. 2012 Feb;77(2):329-341. doi: 10.1016/j.wneu.2011.07.011.
72. Zacharia BE, Amine M, Anand V, Schwartz TH. Endoscopic endonasal management of craniopharyngioma. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016 Feb;49(1):201-212. doi: 10.1016/j.otc.2015.09.013.
73. Koutourousiou M, Fernandez-Miranda JC, Wang EW, Snyderman CH, Gardner PA. The limits of transsellar/transtuberculum surgery for

- craniopharyngioma. *J Neurosurg Sci.* 2018 Jun;62(3):301-309. doi: 10.23736/S0390-5616.18.04376-X.
- 74. Moussazadeh N, Prabhu V, Bander ED, et al.** Endoscopic endonasal versus open transcranial resection of craniopharyngiomas: a case-matched single-institution analysis. *Neurosurg Focus.* 2016 Dec;41(6):E7. doi: 10.3171/2016.9.FOCUS16299.
- 75. Prieto R, Pascual JM, Rosdolsky M, et al.** Craniopharyngioma adherence: a comprehensive topographical categorization and outcome-related risk stratification model based on the methodical examination of 500 tumors. *Neurosurg Focus.* 2016 Dec;41(6):E13. doi: 10.3171/2016.9.FOCUS16304.
- 76. Bogusz A, Müller HL.** Childhood-onset craniopharyngioma: latest insights into pathology, diagnostics, treatment and follow-up. *Expert Rev Neurother.* 2018 Oct;18(10):793-806. doi: 10.1080/14737175.2018.1528874.
- 77. Muller HL.** Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up. *Horm Res.* 2008;69(4):193-202. doi: 10.1159/000113019.
- 78. Daubenbüchel AM, Müller HL.** Neuroendocrine disorders in pediatric craniopharyngioma patients. *J Clin Med.* 2015 Mar 9;4(3):389-413. doi: 10.3390/jcm4030389.
- 79. Wijnen M, Van den Heuvel-Eibrink MM, Janssen JA, et al.** Very long-term sequelae of craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol.* 2017 Jun;176(6):755-767. doi: 10.1530/EJE-17-0044.

7. Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Jürgen Honegger durchgeführt.

Das Thema wurde durch Herrn Professor Dr. Jürgen Honegger, Doktorvater, vorgeschlagen und die Konzeption der Studie wurde mit ihm besprochen.

Die Datenerhebung und Datenerfassung wurden von mir durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 30. November 2021

[Unterschrift]

8. Veröffentlichungen

Teile der Daten der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Mende K.C., Kellner T., Petersenn S., Honegger J., Evangelista-Zamora R., Droste M., Stalla G., Deutschbein T., Wang Y., Moskopp D., Knappe U., Schilbach K., Flitsch J. Clinical Situation, Therapy, and Follow-Up of Adult Craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* (2020) 1;105(1). pii: dgz043. doi: 10.1210/clinem/dgz043.

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich **Herrn Prof. Dr. med. Honegger** und **Herrn Prof. Dr. med. Tatagiba herzlich danken**, die mir die Chance und ihr Vertrauen gegeben haben, Teil des Tübinger Neurochirurgie-Teams zu sein.

Mein besonderer Dank gilt **Herrn Prof. Dr. med. Honegger** für die freundliche Überlassung des wunderschönen Themas, sein entgegengebrachtes Vertrauen, die immer konstruktive Kritik, die Beratung und Anleitung, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Grimm für die freundliche Überprüfung der durchgeführten Statistik-Analyse.

Meinen Eltern, die heldenhaft das Fernbleiben ertragen haben, danke ich dafür, dass sie mir trotz allem unermüdliche Unterstützung, Mut und Ermutigung gegeben haben. **Meinen Geschwistern**, die mir bis Ende der Doktorarbeit immer wieder viel Kraft gegeben haben.

Meiner Familie in Deutschland, **Riva und Ruben**, ich danke, dass sie mir immer das Gefühl gegeben haben, in einem fremden Land zu Hause zu sein.