

**Liquorleckagen während transspenoidalen Adenomektomien:
Behandlung mit lumbaler Liquordrainage und klinische Relevanz für
den weiteren Krankheitsverlauf**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Beate Dorothea Reufels
aus Köln

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD. Dr. Rudolf A. Kristof
2. Gutachter: Prof. Dr. Dietrich Klingmüller

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.09.2010

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. Johannes Schramm

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1. Die Hypophysenadenome	6
1.2. Die intraoperative Liquorrhoe: Konsequenzen und Behandlungsmöglichkeiten	7
1.3. Zielsetzung der vorliegenden Studie	8
2. Patienten und Methoden	9
2.1. Das perioperative Management der Patienten mit transsphenoïdalen Adenomektomien an der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Bonn	9
2.2. Die Behandlung der Liquorrhoe an der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Bonn	10
2.3. Auswahl der Patienten und der erhobenen Daten	11
2.3.1. Patientenauswahl	11
2.3.2. Datenauswahl	11
2.4. Statistische Analysemethoden	13
3. Ergebnisse	14
3.1. Management der intraoperativen Liquorrhoe	15
3.1.1. Erstoperierte Patienten	15
3.1.2. Reoperierte Patienten	21
3.1.3. Vergleich der erst- und reoperierten Patienten	23
3.1.4. Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe und ohne lumbale Drainage	23

3.2.	Klinische Relevanz der intraoperativen Liquorrhoe für den postoperativen Verlauf	24
3.2.1.	Erstoperierte Patienten	24
3.2.2.	Reoperierte Patienten	34
3.2.3.	Vergleich zwischen erst- und reoperierten Patienten	36
4.	Diskussion	39
4.1.	Hintergrund und Zielsetzung der Studie	39
4.2.	Management der intraoperativen Liquorrhoe mittels lumbaler Drainage	40
4.3.	Klinische Relevanz der intraoperativen Liquorrhoe für den postoperativen klinischen Verlauf	44
4.3.1.	Erstoperierte Patienten	45
4.3.2.	Reoperierte Patienten	50
5.	Zusammenfassung	53
6.	Literaturverzeichnis	55
7.	Danksagung	59

Abkürzungsverzeichnis

a	anno
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ASA	American Society of Anesthesiologists
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormone
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d	dies
DI	Diabetes insipidus
DNEbM	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.
et al.	et alii
MD	Median
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
SA	Standardabweichung
SW	Spannweite
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
STH	Somatotropes Hormon
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
vs.	versus

1. Einleitung

1.1. Die Hypophysenadenome

Die Hypophyse liegt in der Sella turcica in einer Duraduplikatur, deren Dach das Diaphragma sellae bildet und somit den Sellainhalt zum suprasellären Subarachnoidalraum hin abgrenzt. Die Hypophyse besteht aus der Adenohypophyse und der Neurohypophyse. Hypophysenadenome entstehen immer in der Adenohypophyse und sind in aller Regel benigne Tumoren. Sie können nach infra-, para- und suprasellär wachsen. Hypophysenadenome können durch endokrinologische und neurologische Syndrome klinisch auffällig werden.

Hypophysenadenome können im neurochirurgischen Krankengut bis zu 15% der intracraniellen Tumore ausmachen (Schramm und Kristof, 2003; Bone, 2006; Dützmänn 2009). In der allgemeinen Bevölkerung beträgt die Inzidenz 3-4/100.000/Jahr (Herold, 2008) und im allgemeinen Sektionsgut beträgt die Prävalenz bis zu 27% (Kovacs und Horvath, 1987; Teramoto et al., 1994).

Die Therapie der Wahl besteht bei den meisten Adenomen in der selektiven Adenomektomie, die in über 90% der Fälle transsphenoidal durchgeführt wird. Dabei wird über einen transnasalen Zugang die Keilbeinhöhle und anschließend die Sellavorderwand eröffnet und somit der Zugang zum Sellainhalt freigelegt. Bei Ausräumung des Tumors ist die Möglichkeit der intraoperativen Liquorrhoe durch Eröffnung des vom Tumor ausgedünnten Diaphragma sellae in 5-54% der Fälle gegeben (Shiley et al., 2003; Nishioka et al., 2005; Sade et al., 2006; Esposito et al., 2007), was wiederum das Auftreten einer postoperativen Liquorrhoe begünstigt (Seiler und Mariani, 2000; Shiley et al., 2003). Die postoperative Liquorfistel ist mit 1-13% (Wilson und Dempsey, 1978; Kennedy et al., 1984; Black et al., 1987; Apuzzo und Weinberg, 1993; Ciric et al., 1997; Woollons et al., 2000) eine der häufigsten Komplikationen der transsphenoidalen Operation von Hypophysenadenomen.

1.2. Die intraoperative Liquorrhoe: Konsequenzen und Behandlungsmöglichkeiten

Die intraoperative Liquorrhoe kann zu Komplikationen führen, die den postoperativen Verlauf beeinträchtigen können. Nach intraoperativer Liquorrhoe besteht eine erhöhte Inzidenz postoperativer Liquorrhoeen (Shiley et al., 2003; Seiler und Mariani, 2000), die wiederum einen Risikofaktor für das Auftreten von Meningitiden darstellen (van Aken et al., 1997). Weitere Komplikationen, die in der Literatur mit dem Auftreten einer intraoperativen Liquorrhoe assoziiert werden, sind die Entstehung eines Pneumocephalus (Sudhakar et al., 2004) sowie die Entwicklung eines chronischen subduralen Hämatoms (Sudhakar und Vafidis, 2003).

Wegen oben genannter Komplikationsmöglichkeiten kommt der Behebung der intraoperativen Liquorleckage eine große Bedeutung zu. Die intraoperative Abdichtung der Liquorleckage kann mittels autologem Knochen-, Knorpel-, Muskel-, Faszien- oder Fettgewebe und Gewebekleber erfolgen, gegebenenfalls in Kombination mit Kunststoffen wie Keramik oder Polytetrafluorethylenplatten (Kitano und Taneda, 2004). Häufig wird zusätzlich eine transiente lumbale Liquordrainage als weiterer Therapiebestandteil eingesetzt. Die Anlage einer solchen lumbalen Drainage reduziert den intracraniellen Liquordruck und kann so zu einer mechanischen Entlastung an der zu verschließenden Leckagestelle beitragen (Kitano und Taneda, 2004). Sie wird teilweise auch präventiv gelegt bei Patienten, bei denen das Auftreten einer intraoperativen Liquorrhoe als wahrscheinlich anzusehen ist (Sade et al., 2006). Häufiger erfolgt die Anlage einer lumbalen Liquordrainage bei stattgehabter Liquorleckage: Entweder standardmäßig nach jeder Liquorleckage (Seda et al. 2006, van Aken et al., 2004), nur bei kräftigen Leckagen (Seiler und Mariani, 2000; Esposito et al., 2007) oder nur bei Undichtigkeit der Sellabodenrekonstruktion (Cappabianca et al., 2002). Die lumbale Liquordrainage wird gelegentlich auch als Alternative zu einer erneuten Revision der Sella oder zu deren Ergänzung bei der Behandlung postoperativ auftretender Liquorrhoeen verwendet (Kelly et al., 2001; Cappabianca et al., 2002; Shiley et al., 2003).

1.3. Zielsetzung der vorliegenden Studie

Da sie eine der häufigsten Komplikationen der transssphenoidalen Operation von Hypophysenadenomen ist, gibt es über die intraoperative Liquorrhoe zahlreiche wissenschaftliche Studien. In den allermeisten Studien werden die Inzidenz, die Komplikationen und die Behandlung der intraoperativen Liquorrhoe beschrieben und mit den Behandlungsstrategien und -ergebnissen anderer Autoren verglichen (Kelly et al., 2001; Kitano und Taneda, 2004; Sade et al., 2006; Seda et al., 2006; Esposito et al., 2007).

Eine ausführliche Untersuchung der klinischen Folgen der intraoperativen Liquorrhoe durch den Vergleich des postoperativen Verlaufs von Patienten mit und ohne intraoperativer Liquorrhoe ist bisher nicht erfolgt. Lediglich Seda et al. (2006) beschreiben Unterschiede im klinischen Verlauf zwischen Patienten mit und ohne intraoperativer Liquorrhoe, allerdings nur am Rande.

Desweiteren gibt es kaum Studien, die die Folgen und die Effektivität des konsequenten Einsatzes lumbaler Liquordrainagen nach intraoperativer Liquorrhoe bei transssphenoidalen Operationen untersuchen (Sade et al., 2006; van Aken et al., 2004). In den existierenden Studien fehlen Vergleiche zwischen Patienten mit und ohne lumbaler Liquordrainage (Sade et al., 2006), oder es werden vorwiegend die Komplikationen der lumbalen Liquordrainage betrachtet (van Aken et al., 2004).

Somit wurden für diese Studie folgende Ziele definiert:

1. Untersuchung der Effektivität und der Folgen der Behandlung einer intraoperativen Liquorrhoe mittels lumbaler Liquordrainage.
2. Untersuchung der klinischen Relevanz einer intraoperativen Liquorrhoe für den postoperativen Verlauf.

2. Patienten und Methoden

2.1. Das perioperative Management der Patienten mit transsphenoidalen Adenomektomien an der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Bonn

Die Versorgung dieser Patienten erfolgt standardisiert nach klinikinternen Leitlinien. Präoperativ erfolgen bei allen Patienten routinemäßig folgende Untersuchungen: klinische Untersuchung, augenärztliche Untersuchung (Visus, Gesichtsfeld, Ophthalmoskopie), endokrinologische Untersuchung (routinemäßig neuroendokrino­logischer Basalstatus und CRH-Test, gegebenenfalls ergänzt durch weitere Stimulations- und Suppressionstests), MRT-Sella-Zielaufnahmen (gegebenenfalls auch eine CT) (Kristof et al, 2002).

Die selektive mikrochirurgische Adenomektomie erfolgt über einen transnasal-transseptal-transsphenoidalen Zugang (Seiler und Mariani, 2000; Woollons et al., 2000; Jane et al., 2002). Nach der selektiven Adenomektomie wird zur Sellabodenabdeckung immer eine zweifache Schicht autologer Fascia lata eingebracht, die mit Fibrinkleber fixiert wird. Als Widerlager für die Sellabodenabdeckung wird die Keilbeinhöhle mit Gelatineschwamm (Spongostan®) austamponiert.

Das postoperative Management umfasst unter anderem eine Flüssigkeitsbilanzierung, Urindichtemessungen und regelmäßige Elektrolytbestimmungen. Bei Bedarf erfolgt eine entsprechende Hydrocortisonsubstitution (Kristof et al., 2008). Die frühpostoperative neuroendokrinologische Labordiagnostik (Basalstatus) und ophthalmologische Kontrolluntersuchung (Visus, Gesichtsfeld, Ophthalmoskopie) erfolgen Anfang der zweiten postoperativen Woche. Die Entlassung erfolgt zumeist in der zweiten Hälfte der zweiten postoperativen Woche.

Die erste postoperative Verlaufskontrolle in der neurochirurgischen Hypophysensprechstunde erfolgt nach drei Monaten. Zu dieser gehören die klinische Untersuchung, ein neuroendokrino­logischer Basalstatus, ein CRH-Test, eine Sella-MRT und gegebenenfalls weitere endokrinologische Stimulations- und Suppressionstests, sowie eine ophthalmologische Kontrolle. Diese Untersuchungen erfolgen routinemäßig

nochmals nach einem Jahr, dann nach ein bis drei Jahren, je nach Befundkonstellation. Erweist sich ein Tumor als nicht saniert, wird bei der ersten Verlaufskontrolle drei Monate postoperativ entschieden, ob die Indikation zur Re-Operation, zur adjuvanten Therapie oder zur abwartenden Haltung mit regelmäßigen Verlaufskontrollen besteht. Treten im Verlauf der Nachuntersuchungen Adenomrezidive auf, wird die oben beschriebene präoperative Diagnostik wiederholt und eine erneute Operation in Erwägung gezogen.

2.2. Die Behandlung der Liquorrhoe an der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Bonn

Die Versorgung der intraoperativen Liquorrhoe erfolgt standardisiert nach klinikinternen Leitlinien.

Tritt intraoperativ eine Liquorrhoe durch das ausgedünnte Diaphragma sellae auf, werden neben der mit Fibrinkleber fixierten doppelten Faszienlagenabdeckung des Sellabodens zusätzliche Maßnahmen zur Sicherung der Liquordichtigkeit der Sellabodenabdeckung getroffen.

Unabhängig von der Größe der Liquorleckage wird zum Ende der Operation immer eine lumbale Liquordrainage eingesetzt. Durch entsprechendes Anpassen der Überlaufhöhe wird eine Liquordrainagemenge von ca. 100 ml Liquor pro Tag angestrebt. Nach fünf Tagen wird die lumbale Drainage in der Regel entfernt. Eine routinemäßige Liquorzellzahlbestimmung und eine prophylaktische antibiotische Therapie werden nicht durchgeführt.

Bei kräftiger Liquorrhoe (großer Defekt des Diaphragma sellae) wird die routinemäßige Sellabodenabdeckung zusätzlich augmentiert. In Abhängigkeit von der Präferenz des Operateurs und der Verfügbarkeit der Gewebe, erfolgt entweder das Aufkleben einer zusätzlichen Faszienlage auf das Diaphragma sellae, die Verriegelung des Sellabodens mit einem aus dem Nasenseptum stammenden Knochensplitter oder das Einbringen von subcutanem Fettgewebe aus dem Oberschenkel in die Keilbeinhöhle als Widerlager für die Sellabodenabdeckung. Bei leichter Liquorrhoe hingegen verbleibt es bei der oben beschriebenen routinemäßigen Sellabodenabdeckung.

Falls es zur postoperativen Liquorrhoe kommt, besteht die Indikation zur Revisionsoperation mit erneuter Abdeckung des Sellabodens und lumbaler Liquordrainage. Eine konservative Behandlung mittels alleiniger lumbaler Drainage geschieht nur in Ausnahmefällen und bedarf einer besonderen Begründung.

2.3. Auswahl der Patienten und der erhobenen Daten

2.3.1. Patientenauswahl

In die vorliegende retrospektive Studie wurden alle Patienten einbezogen, die sich im Zeitraum zwischen März 1990 und September 2006 zum ersten Mal einer transssphenoidalen Operation eines Hypophysenadenoms unterzogen haben. Patienten mit bereits voroperierten Hypophysenadenomen, mit transcraniell operierten Hypophysenadenomen, mit sellären Raumforderungen die histologisch nicht Hypophysenadenomen entsprachen und Patienten mit nicht auffindbaren Akten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.3.2. Datenauswahl

Die Daten wurden aus dem klinikinternen Dateninformationssystem, aus den stationären und ambulanten Patientenakten der Neurochirurgischen Klinik und aus den Krankenakten der endokrinologischen Ambulanz des Universitätsklinikum Bonn entnommen und in Form einer elektronischen Tabelle (Microsoft Excel) gespeichert.

Um die eingangs erwähnten Fragestellungen der Studie beantworten zu können, wurden folgende Daten erhoben:

Präoperative Daten: Alter, Geschlecht, Adenomart, größter Adenomdurchmesser, das Vorliegen einer Infiltration des Sinus cavernosus und die anästhesiologische Klassifizierung der Patienten nach ASA.

Intraoperative Daten: Das Auftreten einer intraoperativen Liquorrhoe (einschließlich Graduierung in leichte Liquorrhoe: Durchschwitzen von Liquor durch das Diaphragma sellae ohne sichtbaren Diaphragmadefekt und kräftige Liquorrhoe: Liquorfluss durch einen sichtbaren Defekt im Diaphragma sellae) und die Anlage einer lumbalen Liquordrainage.

Postoperative Daten: Die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Dauer der postoperativen Nachbeobachtung wurden vermerkt.

Es wurde erfasst, ob eine Hydrocortisonsubstitution infolge einer corticotropen Insuffizienz und eine Antibiotikabehandlung einer Meningitis erfolgten.

Bei lumbaler Liquordrainage wurden Dauer der Drainage, Drainagemenge pro Tag und Liquorzellzahl (Leukozyten) erfasst.

Es wurden alle perioperativen Komplikationen erfasst. Sie wurden als chirurgisch oder internistisch, reversibel oder irreversibel und als minor (komplikationsbedingt: Glasgow Outcome Scale ≥ 4) oder major (komplikationsbedingt: Glasgow Outcome Scale < 4) klassifiziert. Besonders erwähnenswert ist die Diagnosestellung der Meningitis in Anlehnung an die CDC-Definitionen (http://www.nrz-hygiene.de/dwnld/CDC-Definitionen_Stand04-2008_6Auflage2008.pdf). Das Vorliegen einer Meningitis wurde angenommen, wenn die klinischen Zeichen einer Meningitis (neu aufgetretene Kopfschmerzen, Fieber, Meningismus oder neurologische Defizite) oder ein mikrobiologischer/ mikroskopischer Keimnachweis im Liquor vorlagen und die gestiegene Leukozytenzahl im Liquor oder das gestiegene CRP die Diagnose untermauerten. Desweiteren ist erwähnenswert, dass ein Diabetes insipidus (DI) (transient oder permanent) bei einer Polyurie von $\geq 2,5$ l/d und wiederholtem spezifischem Gewicht des Urins von ≤ 1005 g/l und dass ein Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH) bei einem Natriumwert von ≤ 134 mmol/l im Serum bei gleichzeitiger Normo-/Hyperhydratation angenommen wurden.

Bezüglich der Notwendigkeit einer erneuten operativen Intervention wurde zwischen Revisionsoperationen wegen Komplikationen (z.B. postoperative Liquorrhoe, Nachblutung, usw.) und Reoperationen wegen Tumorresten und –rezidiven unterschieden.

Alle oben aufgeführten Daten wurden für die erstmalige Adenomektomie, aber auch für eventuell zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführte Reoperationen von Tumorresten oder –rezidiven erhoben. Dies ermöglicht, die perioperative Morbidität von Erstoperierten und Rezidivoperierten zu vergleichen.

2.4. Statistische Analysemethoden

Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Programm SPSS durchgeführt. Univariate Analysen metrischer Daten wurden bei Normalverteilung und/oder Varianzgleichheit mittels Student's t-Test oder Oneway Anova, bei fehlender Normalverteilung und Varianzhomogenität mittels Mann-Whitney-U-Test erstellt. Univariate Analysen nominaler oder ordinaler Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Zur multivariaten Analyse wurde die lineare oder die binomiale logistische Regression durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgesetzt. Als Trend zur Signifikanz wurde das Niveau $0,05 < p < 0,1$ bezeichnet.

3. Ergebnisse

Zwischen März 1990 und September 2006 wurden an der Neurochirurgischen Universitätsklinik Bonn 643 transssphenoidale Operationen sellärer Raumforderungen durchgeführt. Dabei handelte es sich um 557 Operationen von Hypophysenadenomen und 86 Operationen sonstiger Pathologien. Von den 557 Hypophysenadenomoperationen waren 512 Erstoperationen und 45 Rezidivoperationen. Von den 512 Erstoperationen wurden die Daten von 495 Operationen ausgewertet. 5 Operationen wurden nicht gewertet, da die Patienten trotz stattgehabter intraoperativer Liquorrhoe, aus unklaren Gründen, keine lumbale Liquordrainage erhielten (diese Patienten werden in Kapitel 3.1.4. gesondert betrachtet). Weitere 12 Operationen mussten wegen unvollständiger Aktenlage ausgeschlossen werden.

Von den 45 Rezidivoperationen wurden die Daten von 40 Operationen ausgewertet. Zwei Rezidivoperationen wurden nicht in die Studie eingeschlossen, da der eine Patient trotz intraoperativer Liquorrhoe aus unklaren Gründen keine lumbale Liquordrainage erhalten hatte (dieser Patient wird in Kapitel 3.1.4. gesondert betrachtet) und der zweite Patient bereits vor Studienbeginn voroperiert war. Drei Operationen waren Re-Rezidivoperationen und wurden separat betrachtet.

Die 86 transssphenoidalen Operationen aufgrund anderer Pathologien setzten sich wie folgt zusammen: 36 Zysten (darunter 22 Rathke Zysten), 11 entzündliche Veränderungen, 6 Metastasen, 5 Chordome, 2 Craniopharyngeome, 2 Meningeome, 2 Granulome, 2 Germinome, 1 Cholesteatom, 1 Epidermoid, 1 Gangliocytom, 1 Plasmocytom, 1 intravaskuläre papilläre endotheliale Hyperplasie, 1 Hypophysenapoplex, 1 tuberkulöser Prozess, 3 unklare nekrotisierende Prozesse, 2 Prozesse unklarer Histologie, 2 Keilbeinhöhlendachfrakturen und 1 Reexploration wegen Liquorfistel nach auswärtiger Hypophysenadenomektomie. Bei 5 Operationen stieß man auf normales Hypophysengewebe.

Somit wurden insgesamt 495 erstmals transssphenoidal an einem Hypophysenadenom operierte Patienten (246 Frauen, 249 Männer) in die Studie aufgenommen. Das mediane Alter lag bei 54 (15; 83) Jahren. 298 Tumoren waren hormoninaktiv und 197 hormonproduzierend (106 GH-produzierende Adenome, 45 Prolactinome, 43 ACTH-

produzierende und 3 TSH-produzierende Adenome) (Abbildung 1). Die Zeit zwischen der ersten Operation und letzter Nachuntersuchung lag im Durchschnitt bei 2,3 +/- 3,2 Jahren.

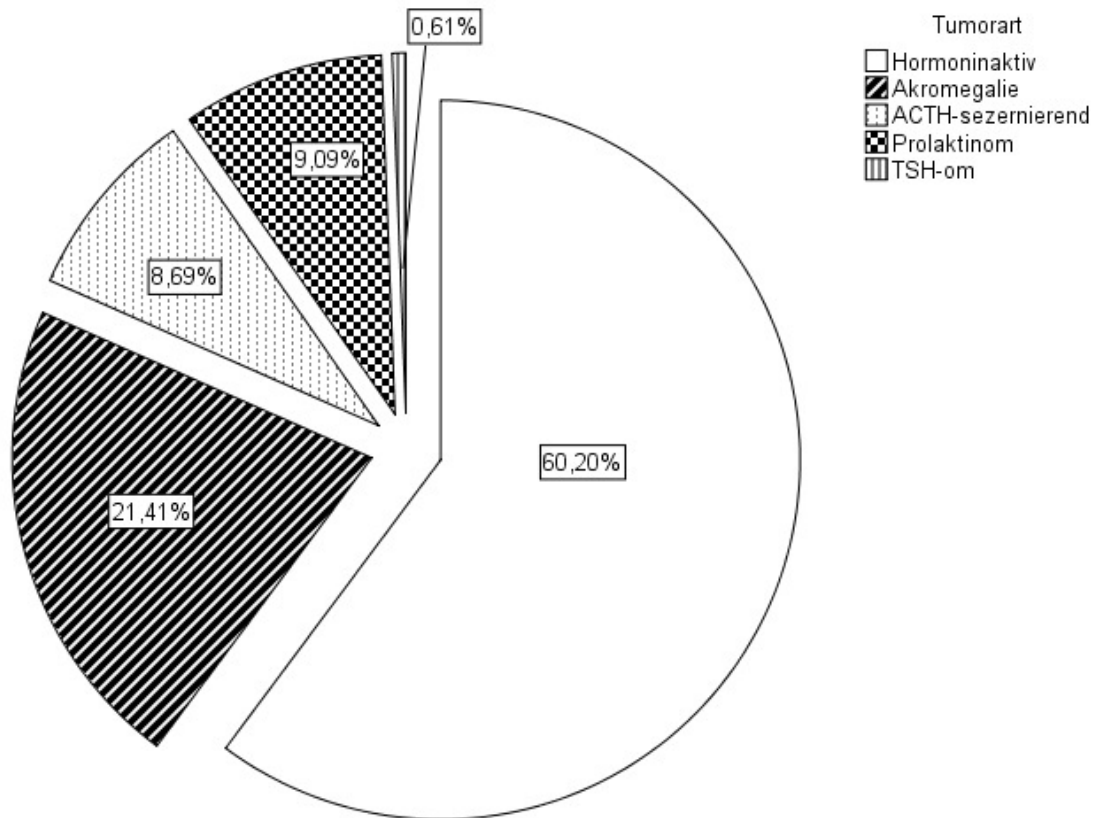


Abbildung 1: Häufigkeit der einzelnen Hypophysenadenomarten (n=495).

3.1. Management der intraoperativen Liquorrhoe

3.1.1. Erstoperierte Patienten

Von 495 Patienten, die zum ersten Mal an einem Hypophysenadenom transspheoidal operiert wurden, trat bei 173 (34,9%) von ihnen eine intraoperative Liquorrhoe auf. Anhand des OP-Berichts konnten 24 intraoperative Liquorrhoeen als kräftig, 82 als leicht und 67 nicht klassifiziert werden (Abbildung 2).

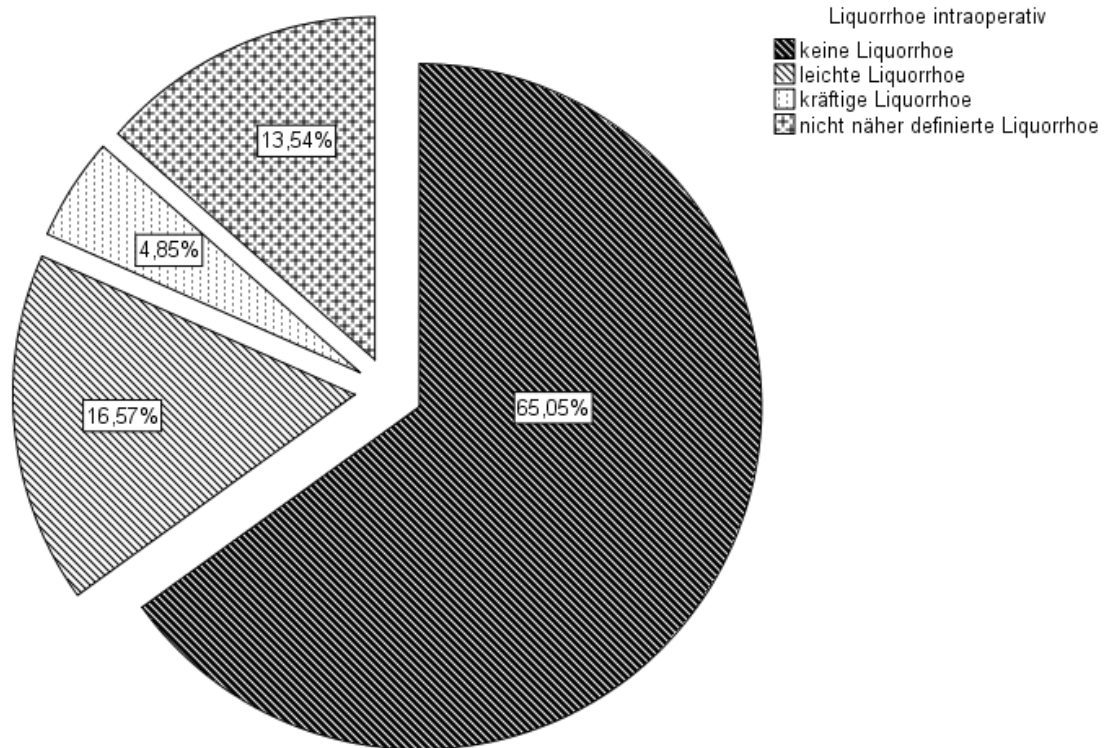


Abbildung 2: Häufigkeit und Ausmaß der intraoperativen Liquorrhoe bei erstoperierten Patienten (n=495).

Bis auf 5 Patienten, die in Kapitel 3.1.4. gesondert betrachtet werden, erhielten alle Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe (n=173) noch in derselben Narkose eine lumbale Drainage. Die lumbale Drainage blieb postoperativ im Durchschnitt 5,3 +/- 1,2 Tage liegen und förderte im Durchschnitt 94,5 +/- 51,1 ml/d.

Abbildung 3 zeigt die durchschnittliche Liquordrainagemenge im Verlauf der ersten 7 postoperativen Tage.

Die täglichen Liquordrainagemengen von Patienten mit (15 Patienten; die Drainagemengen eines weiteren Patienten dieser Gruppe waren nicht zu ermitteln) versus ohne postoperativer Meningitis (149 Patienten; die Drainagemengen von 7

weiteren Patienten dieser Gruppe waren nicht zu ermitteln) sind in Abbildung 4 zusammengefasst.

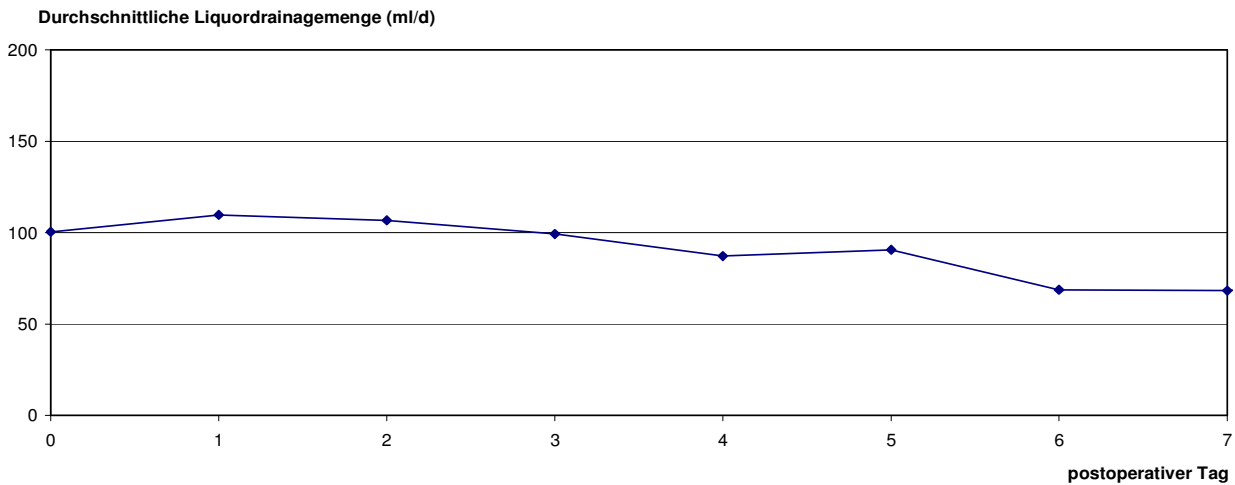


Abbildung 3: Durchschnittliche postoperative tägliche Liquordrainagemengen im Rahmen der lumbalen Liquordrainage bei erstoperierten Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe.

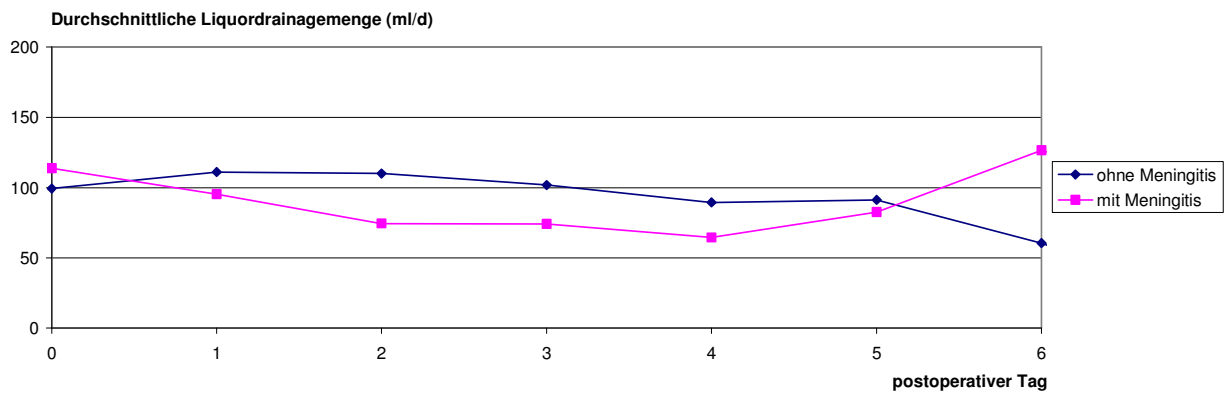


Abbildung 4: Durchschnittliche tägliche Liquordrainagemenge bei Patienten mit vs. ohne Meningitis nach Erstoperation.

Patienten mit Meningitis drainierten bis zum 5. postoperativen Tag durchschnittlich 83,5 +/- 41 ml pro Tag und Patienten ohne Meningitis 101,7 +/- 55,4 ml pro Tag. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,295$).

Anhand von Boxplots wird in Abbildung 5 die Liquordrainagedauer der Patienten mit vs. ohne Meningitis dargestellt. Patienten mit Meningitis drainierten im Mittel über eine Dauer von 5,9 +/- 2,4 Tagen, Patienten ohne Meningitis drainierten 5,2 +/- 1 Tage. Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen war nicht signifikant ($p=0,784$).

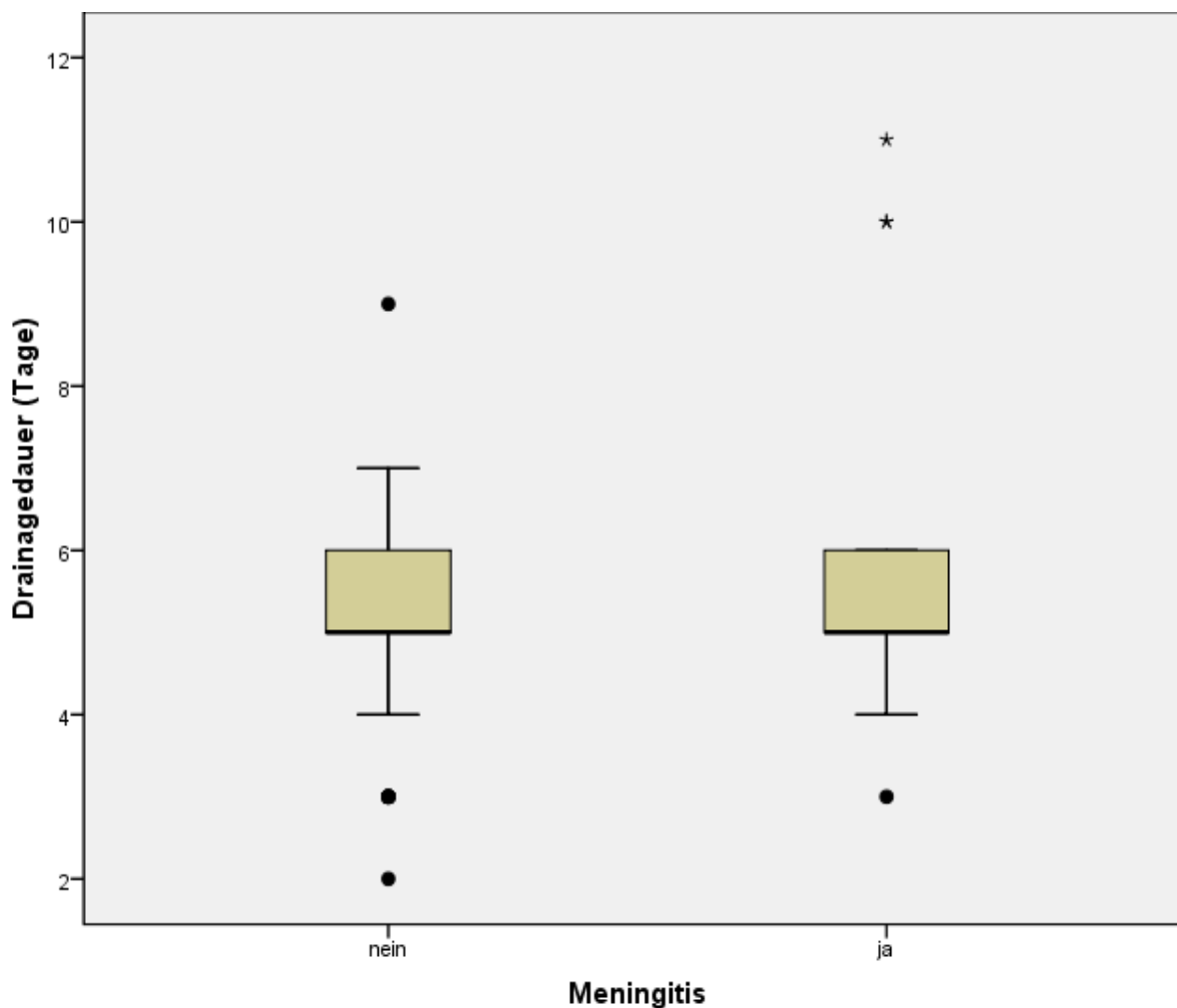


Abbildung 5: Boxplots zur Darstellung der Liquordrainagedauer bei Patienten mit vs. ohne Meningitis.

o = Ausreißer: zwischen 1,5-3 Boxlängen außerhalb der Box

* = Extremwerte: liegen über 3 Boxlängen außerhalb der Box

Die Querstriche geben die größten und kleinsten Werte an, solange es sich nicht um Ausreißer oder Extremwerte handelt.

Der Verlauf von Körpertemperatur, Serum-CRP und Leukozytenzahl im Liquor von Patienten mit (172 Patienten) und ohne (322 Patienten) lumbale Drainage wird in den Abbildungen 6-8 verglichen: Temperatur- und CRP-Verlauf waren in den ersten 10 postoperativen Tagen nahezu deckungsgleich mit entsprechend nicht signifikantem

Unterschied ($p=0,628$ und $p=0,21$). Die Leukozytenzahlen im Liquor der Patienten mit lumbaler Drainage waren nicht signifikant ($p=0,755$) höher als bei Patienten ohne lumbaler Drainage (Messungen lagen bei 14 Patienten ohne lumbale Drainage und bei 93 Patienten mit lumbaler Drainage vor).

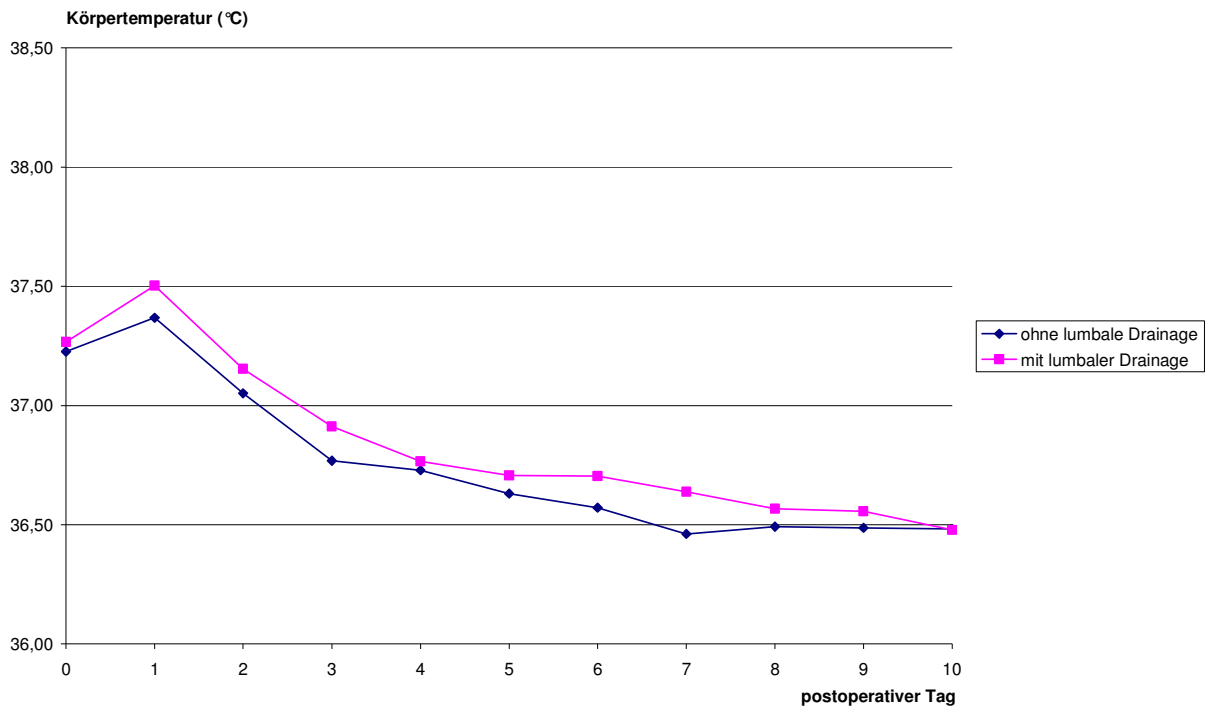


Abbildung 6: Temperaturverlauf von Patienten mit vs. ohne lumbaler Liquordrainage nach Erstoperation.

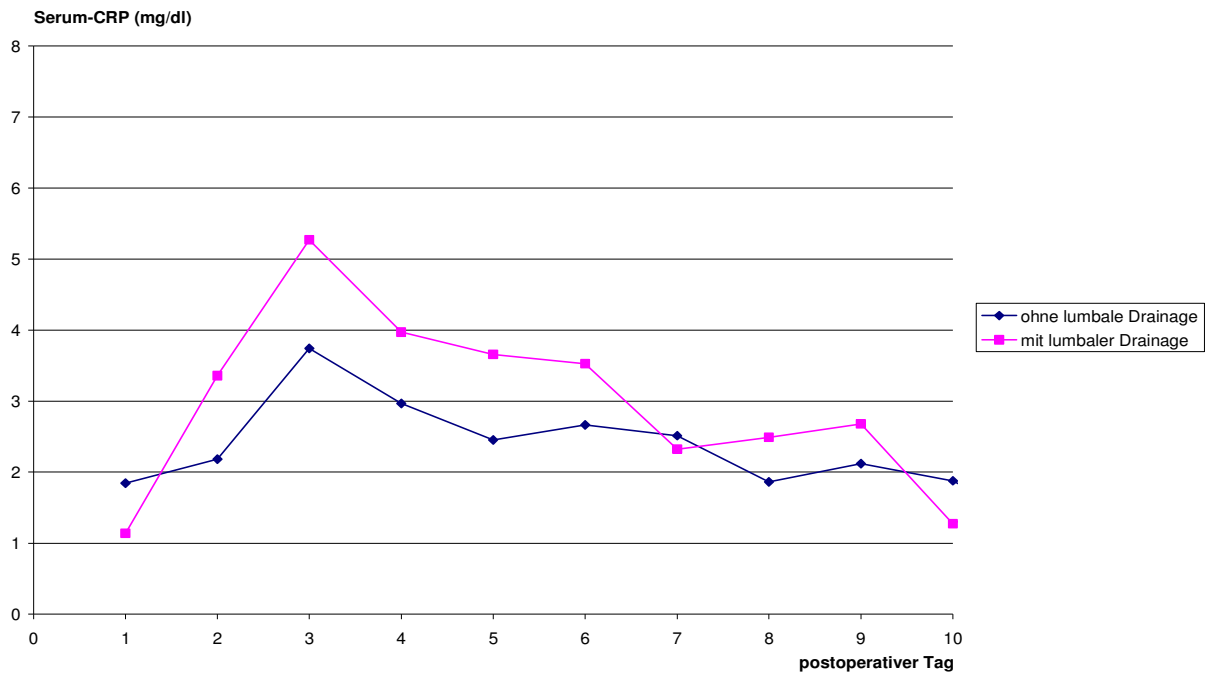


Abbildung 7: CRP-Verlauf von Patienten mit vs. ohne lumbaler Liquordrainage nach Erstoperation.

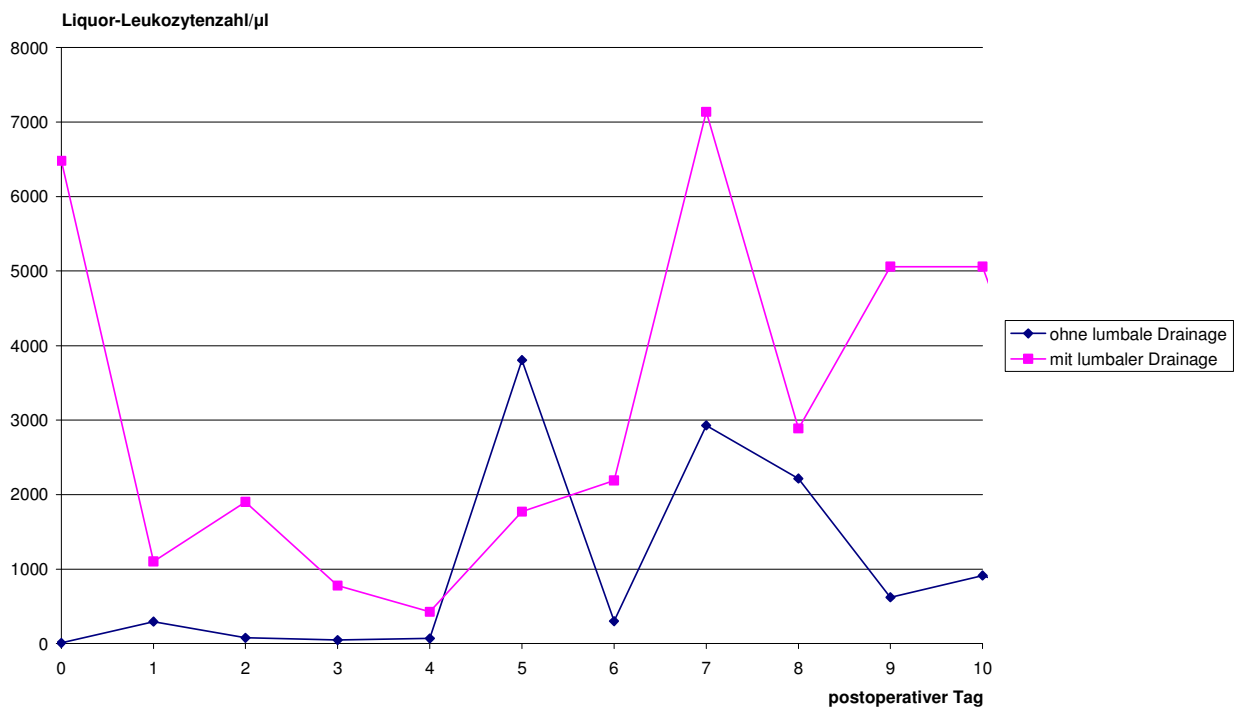


Abbildung 8: Leukozytenzahlen im Liquor von Patienten mit vs. ohne lumbaler Liquordrainage nach Erstoperation.

Insgesamt 9 (1,8%) Patienten haben eine postoperative Liquorrhoe entwickelt. Davon hatten 7 Patienten bereits eine intraoperative Liquorrhoe erfahren (2 davon kräftig, 2 leicht, 3 unbestimmt). Somit lag die Inzidenz der postoperativen Liquorrhoeen bei Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe, trotz intraoperativer Versorgung derselben bei 4,1%. Bei 2 Patienten (0,6%) ist ausschließlich eine postoperative Liquorrhoe aufgetreten, ohne intraoperativ registrierte Liquorrhoe. Aufgrund der zu niedrigen Fallzahlen ist nicht klar, ob sich die Inzidenz der postoperativen Liquorrhoeen bei Patienten mit vs. ohne intraoperative Liquorrhoe statistisch signifikant unterscheiden. Von den 9 Patienten mit Liquorrhoe wurden 7 Patienten operativ mittels Sellarevision und anschließender lumbaler Liquordrainage behandelt. Einer dieser Patienten erlitt im Verlauf eine erneute (dritte) Liquorrhoe. Zwei Patienten wurden konservativ mittels lumbaler Liquordrainage behandelt. Eine erneute (dritte) Liquorrhoe ist bei diesen beiden Patienten nicht aufgetreten. Kein Patient mit postoperativer Liquorrhoe ist verstorben.

3.1.2. Reoperierte Patienten

Bei 23 von 40 (57,5%) reoperierten Patienten ist es während der Reoperation zu einer intraoperativen Liquorrhoe gekommen. Alle 23 Patienten wurden mittels lumbaler Drainage behandelt.

55,6% der Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe bei Erstoperation erfuhren auch bei der Reoperation eine intraoperative Liquorrhoe. In der Patientengruppe der reoperierten Patienten, die bei Erstoperation keine intraoperative Liquorrhoe hatten, erfuhren 59,1% eine intraoperative Liquorrhoe bei Reoperation. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,822$) (Tabelle 1).

Die lumbale Drainage blieb bei reoperierten Patienten nach intraoperativer Liquorleckage im Durchschnitt $6 \pm 4,7$ Tage liegen und förderte durchschnittlich $103 \pm 50,4$ ml Liquor pro Tag. Die Liquordrainagemengen pro Tag sind bei reoperierten Patienten in Abbildung 9 zusammengefasst.

Liquorrhoe bei Vor-OP	Pat. ohne intraop. Liquorrhoe bei Re-OP	Pat. mit intraop. Liquorrhoe bei Re-OP			p (ohne/ mit intraop. Liquorrhoe bei Re-OP)
	n=17	gesamt n=23	leichte n=5	kräftige n=7	
mit Liquorrhoe					
leicht (n=7) (n(%))	6 (85,71)	1 (14,29)	0 (0)	0 (0)	–
kräftig (n=5) (n(%))	1 (20)	4 (80)	1 (20)	1 (20)	–
gesamt (n=18) (n(%))	8 (44,44)**	10 (55,56)**	1 (5,56)	3 (16,67)	0,822*
ohne Liquorrhoe (n=22) (n(%))	9 (40,1)**	13 (59,1)**	4 (18,2)	4 (18,2)	

* Dieser p-Wert beschreibt den Unterschied zwischen Patienten mit vs. ohne intraoperative Liquorrhoe bei Erstoperation bezüglich der Inzidenz einer erneuten intraoperativen Liquorrhoe bei Re-OP. Er vergleicht die mit ** bezeichneten Werte.

Tabelle 1: Inzidenz der intraoperativen Liquorrhoe bei Reoperation in Abhängigkeit einer eventuellen intraoperativen Liquorrhoe bei Erstoperation.

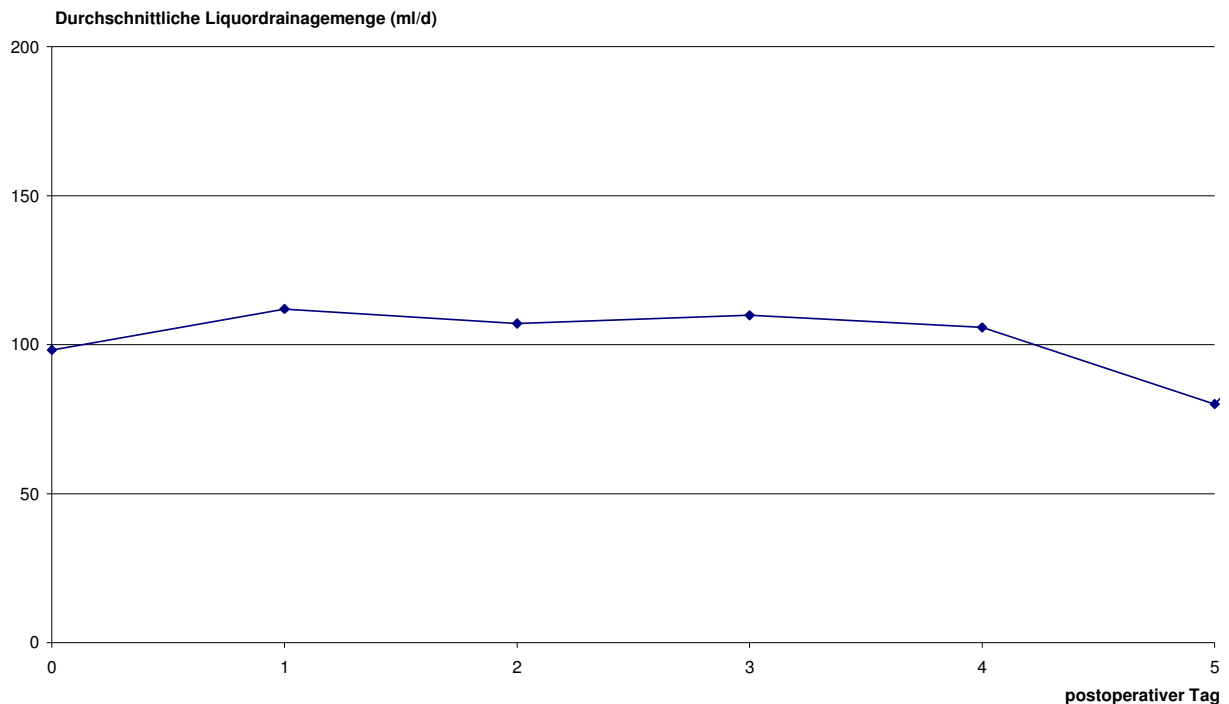


Abbildung 9: Durchschnittliche postoperative tägliche Liquordrainagemengen im Rahmen der lumbalen Liquordrainage bei reoperierten Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe.

Die gemessenen Körpertemperatur- und Serum-CRP-Werte von Patienten mit und ohne lumbale Drainage zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Die Inzidenz der postoperativen Liquorrhoe lag nach Reoperationen bei 2,5% (1 Patient, nach heftigem Niesen).

3.1.3. Vergleich zwischen erst- und reoperierten Patienten

Eine intraoperative Liquorrhoe war bei Erstoperationen in 34,9% und bei Reoperationen in 57,5% der Fälle aufgetreten. Der Unterschied ist signifikant ($p=0,004$). Eine postoperative Liquorrhoe war bei Erstoperationen in 1,8% (9 von 495 Patienten) und bei Reoperationen in 2,5% (1 von 40 Patienten) der Fälle aufgetreten (statistische Tests sind aufgrund der unterschiedlichen Gruppengröße nicht anwendbar).

Bezüglich der durchschnittlichen Liquordrainagedauer (nach Erstoperationen: 5,3 +/- 1,2 Tage, nach Reoperationen: 6 +/- 4,7 Tage) und der mittleren täglichen Liquordrainagemenge (nach Erstoperationen: 94,5 +/- 51,1 ml, nach Reoperationen: 103,1 +/- 50,4 ml) war kein signifikanter Unterschied ($p=0,51$ bzw. $p=0,448$) zwischen erst- und reoperierten Patienten zu vermerken.

Der Kurvenverlauf der täglichen durchschnittlichen Liquordrainagemenge war bei erst- und reoperierten Patienten in den ersten 5 Tagen nahezu konstant um die 100 ml/d. Die Kurvenverläufe der Körpertemperaturmessungen bei Patienten mit und ohne lumbaler Drainage lagen bei erstoperierten und bei reoperierten Patienten in den ersten 10 Tagen nahezu aufeinander.

3.1.4. Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe und ohne lumbale Drainage

Insgesamt 6 Patienten (5 erstoperierte Patienten, 1 reoperierter Patient) erhielten trotz stattgehabter intraoperativer Liquorrhoe keine lumbale Drainage. Diese Patienten wurden nicht in die Studie eingeschlossen und werden hier gesondert vorgestellt.

Der Grund für eine nicht erfolgte Anlage einer lumbalen Drainage bei intraoperativer Liquorrhoe war bei den 5 erstoperierten Patienten unklar (aus den Akten nicht ersichtlich). Der 6., reoperierte Patient, hatte die Anlage der lumbalen Liquordrainage abgelehnt. Die Liquorrhoe war in 4 Fällen als leicht und in 2 Fällen nicht klassifiziert. Die Adenomgröße lag bei den 2 GH-produzierenden und 3 hormoninaktiven Tumoren

zwischen 10 und 25 mm (die Größe des hormoninaktiven Adenoms des reoperierten Patienten war nicht angegeben).

Keiner der 5 erstoperierten Patienten hat eine postoperative Liquorrhoe oder eine Meningitis entwickelt. Der 6. (reoperierte) Patient hat am 16. postoperativen Tag eine erneute Liquorfistel entwickelt. Sie wurde ohne weitere Komplikationen mittels lumbaler Liquordrainage behandelt. Somit ist bei 16,6% (1 von 6 Patienten) mit intraoperativer Liquorrhoe und fehlender lumbalen Liquordrainage eine Liquorrhoe im späteren Verlauf aufgetreten. Bei Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe und lumbaler Drainage ist (nach Erst- und Reoperationen) bei insgesamt 4,1% (8 von 196 Patienten) eine spätere Liquorrhoe aufgetreten. Aufgrund der unterschiedlichen Patientengrößen waren statistische Tests nicht anwendbar.

3.2. Klinische Relevanz der intraoperativen Liquorrhoe für den postoperativen Verlauf

3.2.1. Erstoperierte Patienten

Präoperative Befunde. Die präoperativen Befunde von 495 Patienten, die zum ersten Mal an einem Hypophysenadenom transsphenoidal operiert wurden, sind - stratifiziert nach Auftreten und Ausmaß der intraoperativen Liquorrhoe - in Tabelle 2 zusammengefasst. 38,9% der Patienten mit hormoninaktiven Adenomen und 28,9% der Patienten mit hormonproduzierenden Adenomen hatten eine intraoperative Liquorrhoe. Dieser Unterschied ist signifikant ($p=0,022$). Die Prävalenz hormoninaktiver Hypophysenadenome war bei Patienten mit leichter intraoperativer Liquorrhoe (74,4%) signifikant ($p=0,012$) höher als bei Patienten mit kräftiger Liquorrhoe (62,5%) oder ohne Liquorrhoe (56,5%). Bei hormonproduzierenden Hypophysenadenomen zeigte sich, dass bei ACTH-sezernierenden Adenomen signifikant ($p=0,042$) häufiger kräftige (8,3%) als leichte (1,2%) intraoperative Liquorrhoen aufgetreten sind.

Das Alter der Patienten zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer intraoperativen Liquorrhoe. Allerdings waren Patienten mit einer kräftigen intraoperativen Liquorrhoe signifikant ($p=0,024$) jünger (Median 50,5 (23; 83) Jahre) als Patienten mit leichter Liquorrhoe (Median 58 (18; 83) Jahre). Das männliche Geschlecht

wies einen Trend zur Signifikanz ($p= 0,091$) für das Auftreten einer intraoperativen Liquorrhoe auf: So waren in der Patientengruppe mit intraoperativer Liquorrhoe 55,5%, hingegen in der Patientengruppe ohne intraoperative Liquorrhoe 47,5% männlichen Geschlechts. Weitere signifikante Einflüsse präoperativer Befunde (einschließlich des größten Adenomdurchmessers) auf das Auftreten und das Ausmaß einer intraoperativen Liquorrhoe fanden sich in der univariaten Analyse nicht.

Befunde	Alle Pat n=495	Pat. ohne intraop. Liquorrhoe n=322	Pat. mit intraop. Liquorrhoe			p (mit vs. ohne Liquorrhoe)
			gesamt n=173	leicht n=82	kräftig n=24	
Alter (a, MD (SW))	54 (15;83)	54 (15;83)	55 (18;83)	58 (18;83)	50,5 (23;83)	0,142
Geschlecht weiblich (n (%))	246 (49,7)	169 (52,5)	77 (44,5)	49 (48,8)	9 (37,5)	0,091
Hormoninaktiv (n (%))	298 (60,2)	182 (56,5)**	116 (67,1)**	61 (74,4)	15 (62,5)	0,022*
Hormonproduzierend (n (%))	197 (39,8)	140 (43,5)**	57 (32,9)**	21 (25,6)	9 (37,5)	
Akromegalien (n (%))	106 (21,4)	72 (22,4)	34 (19,7)	15 (18,3)	6 (25)	0,484
Prolaktinome (n (%))	45 (9,1)	34 (10,6)	11 (6,4)	5 (6,1)	1 (4,2)	0,121
TSH-Ome (n (%))	3 (0,6)	3 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Cushing (n (%))	35 (7,1)	24 (7,5)	11 (6,4)	0 (0)	2 (8,3)	0,65
Nelson (n (%))	8 (1,6)	7 (2,2)	1 (0,6)	1 (1,2)	0 (0)	–
ACTH-sezernierend (Cushing+Nelson) (n (%))	43 (8,7)	31 (9,6)	12 (6,9)	1 (1,2)	2 (8,3)	0,311
Sinus cavern. infiltr. (n (%))	115 (23,2)	76 (23,6)	39 (22,5)	18 (22)	5 (20,8)	0,79
Durchmesser (mm, MD (SW))	20 (2;75)	20 (3;75)	23 (2;55)	21,5 (7;50)	25 (2;38)	0,218

* Dieser p-Wert beschreibt den Unterschied zwischen Patienten mit hormoninaktivem vs. hormonproduzierenden Adenom bezüglich der Inzidenz einer intraoperativen Liquorrhoe bei Erstoperation. Er vergleicht die mit ** bezeichneten Werte.

Tabelle 2: Präoperative Befunde (stratifiziert nach eventuellem Auftreten einer intraoperativen Liquorrhoe bei Erstoperation).

Komplikationen. Die Behandlungskomplikationen sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 zusammengefasst. Die Gesamtkomplikationsrate (ohne Diabetes insipidus und SIADH) von Patienten mit (24,3%) und ohne (20,5%) intraoperativer Liquorrhoe unterschied sich

nicht signifikant. Dies galt auch hinsichtlich internistischer und chirurgischer Komplikationen.

Komplikation	Alle Pat.	Pat. ohne intraop. Liquorrhoe	Pat. mit intraop. Liquorrhoe			p (Pat. mit vs. ohne Liquorrhoe)
	n=495	n=322	gesamt n=173	leicht n=82	kräftig n=24	
	Komplikationen gesamt (n (%))	108 (21,8)	66 (20,5)	42 (24,3)	20 (24,4)	7 (29,2)
chirurgisch (n (%))	80 (16,2)	46 (14,3)	34 (19,7)	15 (18,3)	6 (25)	0,122
internistisch (n (%))	36 (7,3)	27 (8,4)	9 (5,2)	6 (7,3)	1 (4,2)	0,194
Encephalitis (n (%))	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0)			–
Meningitis (n (%))	21 (4,2)	5 (1,6)	16 (9,2)	6 (7,3)	4 (16,7)	≤0,001
Sinusitis (n (%))	40 (8,1)	31 (9,6)	9 (5,2)	3 (3,7)	2 (8,3)	0,085
Pneumonie (n (%))	4 (0,8)	2 (0,6)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)	–
HWI (n (%))	25 (5,1)	15 (4,7)	10 (5,8)	7 (8,5)	1 (4,2)	0,812
sellärer Abszess (n (%))	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)	1 (4,2)	–
Wundheilungsstörung* (n (%))	11 (2,2)	6 (1,9)	5 (2,9)	4 (4,9)	1 (4,2)	–
ACI-Verletzung (n (%))	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0)			–
Nachblutung (n (%))	8 (1,6)	5 (1,6)	3 (1,7)	2 (2,4)	0 (0)	–
Sehverschlechterung (n (%))	3 (0,6)	3 (0,9)	0 (0)			–
postop. Liquorrhoe (n (%))	9 (1,8)	2 (0,6)	7 (4)	2 (2,4)	2 (8,3)	–
DI ((n (%))	208 (42)	129 (40,1)	79 (45,7)	38 (46,3)	16 (66,7)	0,209
SIADH (n (%))	141 (28,5)	92 (28,6)	49 (28,3)	27 (32,9)	8 (33,3)	0,963

*Wundheilungsstörungen: Nachblutung/ Hämatom/ Wundinfekt/ Serom (Oberschenkel), Mukozele, Septumabszess (Nase)

Tabelle 3: Häufigkeit einzelner Komplikationen nach Erstoperation.

Morbidity	Alle Pat.	Pat. ohne intraop. Liquorrhoe	Pat. mit intraop. Liquorrhoe			p (Pat. mit vs. ohne Liquorrhoe)
	n=495	n=322	gesamt n=173	leichte n=82	kräftige n=24	
	minor morbidity (n (%))	100 (20,2)	60 (18,6)	40 (23,1)	19 (23,2)	7 (29,2)
major morbidity (n (%))	8 (1,6)	6 (1,9)	2 (1,2)	1 (1,2)	0 (0)	–
reversibel (n (%))	99 (20)	59 (18,3)	40 (23,1)	19 (23,2)	7 (29,2)	0,203
irreversibel (n (%))	9 (1,8)	7 (2,2)	2 (1,2)	1 (1,2)	0 (0)	–
Mortalität (n (%))	5 (1)	3 (0,9)	2 (1,2)	1 (1,2)	0 (0)	–

Tabelle 4: Perioperative Morbidity und Mortalität nach Erstoperation.

Meningitiden sind bei Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe (9,2%) signifikant ($p \leq 0,001$) häufiger aufgetreten als bei Patienten ohne intraoperativer Liquorrhoe (1,6%). Entsprechend war auch ein signifikanter (jeweils $p \leq 0,001$) Unterschied festzustellen hinsichtlich der Häufigkeit von bei Verdacht auf Meningitis durchgeführten mikrobiologischen Liquoruntersuchungen (42,8% der Patienten mit und 5% der Patienten ohne intraoperativer Liquorrhoe), sowie der Häufigkeit der Gabe meningitisassoziierter Antibiotika (bei 11,4% der Patienten mit und bei 2,2% der Patienten ohne intraoperativer Liquorrhoe) (Tabelle 5).

Befunde	Pat. ohne intraop. Liquorrhoe		Pat. mit intraop. Liquorrhoe			p (Pat. mit vs. ohne Liquorrhoe)
	Alle Pat. n=495	n=322	gesamt	leicht	kräftig	
			n=173	n=82	n=24	
Meningitis (n(%))	21 (4,2)	5 (1,6)	16 (9,2)	6 (7,3)	4 (16,7)	$\leq 0,001$
Mibi-Untersuchungen (n(%))	90 (18,2)	16 (5)	74 (42,8)	37	11 (45,8)	$\leq 0,001$
Antibiotikagabe (n(%))	27 (5,5)	7 (2,2)	20 (11,4)	9 (11)	4 (16,7)	$\leq 0,001$

Tabelle 5: Meningitisassozierte Diagnostik und Therapie.

Bei 9 von 21 (42,8%) Patienten, die an Meningitis erkrankt waren, wurden im Liquor Keime identifiziert. Bei 16 der 21 Patienten (76,2%) mit Meningitis war lumbal drainiert worden. Bei 6 Patienten handelte es sich um Keime, deren Ursprung am ehesten im Nasen-Rachenraum liegt (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis*, Pneumokokken und nicht näher differenzierbare koagulasenegative Staphylokokken), bei 2 Patienten um ein Keimspektrum, das am ehesten der Darmflora entspricht (*Hafnia alvei*, *Escherichia coli* und Enterokokken) und bei einem Patienten war die Herkunft der Keime schwer zuzuordnen (*Serratia marcescens* und gramnegative Stäbchenbakterien). Von den 3 Patienten mit möglichen Bakterien der Darmflora im Liquor hatten 2 Patienten eine lumbale Drainage erhalten.

In den Abbildungen 10 -12 sind die Entwicklung der Körpertemperaturen, des Serum-CRP und der Leukozytenzahlen im Liquor von Patienten mit und ohne Meningitis im Zeitverlauf jeweils vergleichend dargestellt.

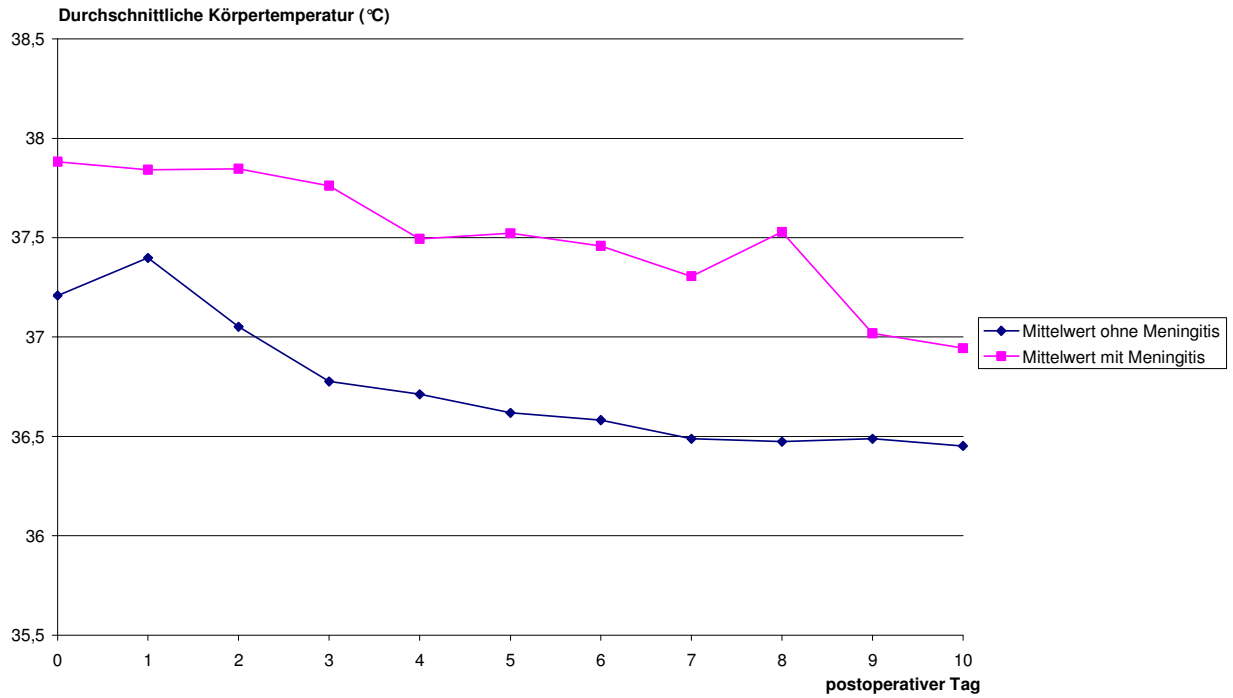


Abbildung 10: Temperaturverlauf von Patienten mit und ohne Meningitis.

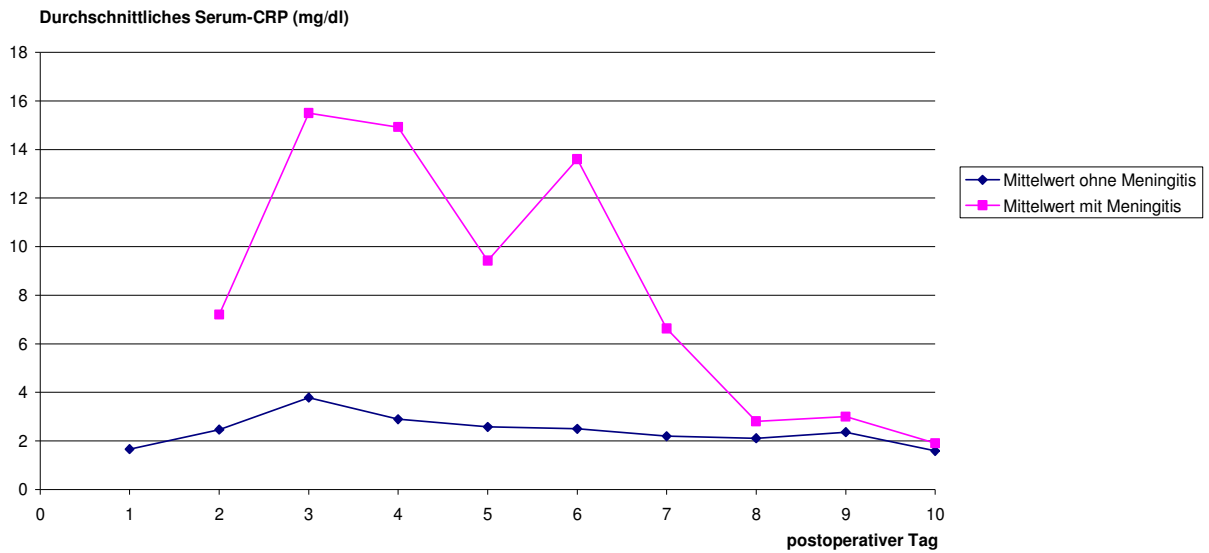


Abbildung 11: Verlauf des CRP bei Patienten mit und ohne Meningitis.

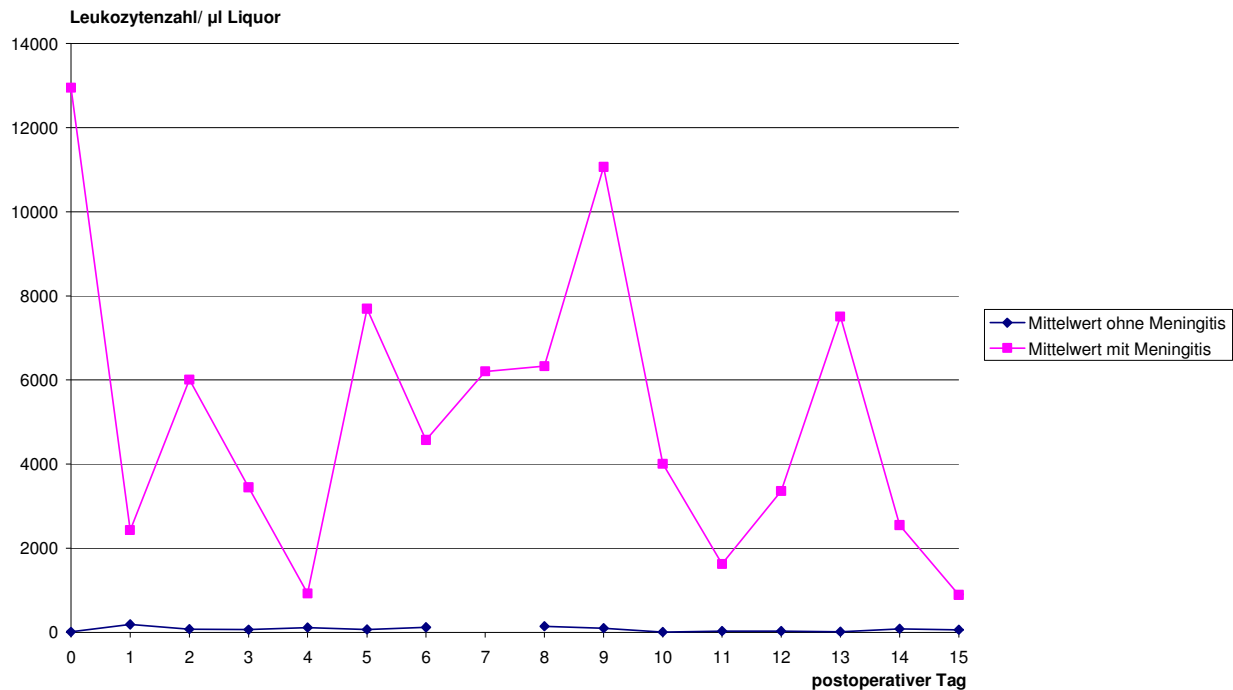


Abbildung 12: Verlauf der Zellzahlen bei Patienten mit und ohne Meningitis.

Dabei fällt auf, dass die Körpertemperaturkurve der Patienten mit Meningitis bereits ab dem Tag der Operation bis zum 10. postoperativen Tag oberhalb der Temperaturkurve der Patienten ohne Meningitis lag. Bei Patienten, die im Verlauf an einer Meningitis erkrankten, lagen die Temperaturwerte durchschnittlich bei $37,5 \pm 1,4$ °C und bei Patienten, die nicht an einer Meningitis erkrankten, durchschnittlich bei $36,7 \pm 1,6$ °C. Der Unterschied zeigt eine Tendenz zur Signifikanz ($p=0,052$). Die Werte des Serum-CRP lagen bei Meningitispatienten bis zum 10. postoperativen Tag durchschnittlich bei $7,2 \pm 5,8$ mg/dl und bei Patienten, die nicht an einer Meningitis erkrankten, bei $2,4 \pm 2,5$ mg/dl. Der Unterschied ist signifikant ($p=0,006$). In den ersten 15 postoperativen Tagen lagen die Leukozytenzahlen im Liquor der an Meningitis erkrankten Patienten durchschnittlich bei $4467 \pm 6422,9$ Zellen/µl und bei Patienten ohne Meningitis bei $71,7 \pm 106,7$ Zellen/µl. Der Unterschied ist signifikant ($p \leq 0,001$). Sinusitiden zeigten einen Trend zum signifikant häufigeren Auftreten bei Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe ($p=0,085$). Andere Infektionen hingegen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Postoperative Liquorrhoeen sind bei 0,6% der Patienten ohne und bei 4,1% der Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe aufgetreten (aufgrund geringer Fallzahlen war der Unterschied statistisch nicht untersuchbar).

Ein Diabetes insipidus ist bei Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe (40,1%) und bei Patienten mit leichter intraoperativer Liquorrhoe (46,3%) statistisch signifikant ($p=0,018$) seltener aufgetreten als bei Patienten mit kräftiger Liquorrhoe (66,7%).

Die Gesamtinzidenz der Nachblutungen lag bei 1,6 % (1,6% in der Patientengruppe ohne intraoperativer Liquorrhoe und 1,7% in der Patientengruppe mit intraoperativer Liquorrhoe). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Patientengruppen.

Aus der Gruppe der Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe wurden insgesamt 11 Patienten (6,4%) sellär revidiert: 6 wegen postoperativer Liquorrhoe (3,5%), 3 wegen Nachblutungen, eine Patientin wegen einer Mukozele und eine weitere wegen eines Empyems der Keilbeinhöhle. In der Gruppe der Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe wurden insgesamt 2 Patienten (0,6%) revidiert: einer wegen postoperativer Liquorrhoe (0,3%) und ein zweiter wegen Nachblutung. Aufgrund der zu geringen Anzahl betroffener Patienten war ein statistischer Vergleich nicht möglich.

In der univariaten Analyse erwiesen sich das Alter als signifikant ($p=0,049$) und die corticotrope Insuffizienz als mit Trend zur Signifikanz ($p=0,096$) mit dem Auftreten von Komplikationen (außer Diabetes insipidus und SIADH) assoziiert. In der multivariaten Analyse zeigten sich das Alter der Patienten und die corticotrope Insuffizienz als signifikant ($p=0,046$, bzw. $p=0,03$) mit dem Auftreten von Komplikationen assoziiert.

Eine Aufstellung diesbezüglicher Daten findet sich in Tabelle 6.

	Patienten ohne postoperative Komplikationen (n=387)	Patienten mit Komplikationen (n=108)	p (univariat)	p (multivariat)
Alter (a, MD(SW))	53 (16;83)	57 (15;83)	0,049	0,046
Hydrocortisonsubstitution (n(%))	246 (63,6)	75 (69,4)	0,096	0,03
TumorgroÙe (mm, MD(SW))	20 (3;70)	20 (2;75)	0,721	0,315
Sinus cavern. Infiltrat. (n(%))	94 (24,3)	21 (19,4)	0,292	0,741
Intraop. Liquorrhoe (n(%))	131 (33,9)	42 (38,9)	0,332	0,157

Tabelle 6: Einflussfaktoren auf die Inzidenz postoperativer Komplikationen.

Die gesamte Mortalitätsrate lag bei 1% (0,9% in der Patientengruppe ohne und 1,2% in der Patientengruppe mit intraoperativer Liquorrhoe). Zwei Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe sind an den Folgen von Nachblutungen und ein Patient an den Folgen eines postoperativen ischämischen Ereignisses im vertebrobasilären System verstorben. Zwei Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe sind an den Folgen von Nachblutungen verstorben.

Komplikationen bei Patienten mit postoperativer Liquorrhoe. Eine postoperative Liquorrhoe war bei insgesamt 1,8% der Patienten aufgetreten. Abgesehen von der postoperativen Liquorrhoe selbst sind bei 66,7% der Patienten mit postoperativer Liquorrhoe weitere Komplikationen aufgetreten (DI und SIADH ausgenommen). Bei Patienten ohne postoperative Liquorrhoe lag die Komplikationsrate bei 20,4% (DI und SIADH ausgenommen). Bei Patienten mit postoperativer Liquorrhoe betrug die Inzidenz der Meningitis 55,6%, bei Patienten ohne postoperative Liquorrhoe 3,3%. Aufgrund dieser Fallzahlverteilung war dieser Unterschied statistisch nicht untersuchbar. Eine Auflistung der einzelnen Komplikationen findet sich in Tabelle 7. Sowohl in der Gruppe der Patienten mit, als auch in der Gruppe der Patienten ohne postoperativer Liquorrhoe waren chirurgische Komplikationen (66,7%, bzw. 14,6%) häufiger als internistische Komplikationen (11,1%, bzw. 7,2%). Die Rate der Revisionsoperationen betrug bei Patienten mit postoperativer Liquorrhoe 77,8% und bei Patienten ohne postoperative Liquorrhoe 1,2%. Der Anlass zur Revision war bei Patienten mit postoperativer Liquorrhoe ausschließlich die Liquorrhoe selbst.

Keiner der Patienten mit postoperativer Liquorrhoe ist verstorben.

Dauer des stationären Aufenthalts. Die Dauer des postoperativen Aufenthalts lag bezogen auf das gesamte Patientengut im Mittel bei 13,3 +/- 6,2 Tagen. Bei Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe waren es 14,4 +/- 6 Tage, bei Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe 12,7 +/- 6,3 Tage. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,003$). Patienten mit kräftiger intraoperativer Liquorrhoe zeigten einen Trend ($p=0,061$) zu signifikant längeren stationären Aufenthalten als Patienten mit leichter Liquorrhoe (Tabelle 8).

Komplikation	Alle Pat	Pat. ohne postop. Liquorrhoe	Pat. mit postop.. Liquorrhoe	p
	n=495	n=486	n=9	
Komplikationen gesamt (n (%))	108 (21,8)	99 (20,4)	6 (66,7)*	-
chirurgisch (n (%))	80 (16,2)	71 (14,6)	6 (66,7)*	-
internistisch (n (%))	36 (7,3)	35 (7,2)	1 (11,1)	-
Sepsis (n(%))	6 (1,2)	6 (1,2)	0 (0)	-
Encephalitis (n (%))	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)	-
Meningitis (n (%))	21 (4,2)	16 (3,3)	5 (55,6)	-
Sinusitis (n (%))	40 (8,1)	39 (8)	1 (11,1)	-
Pneumonie (n (%))	4 (0,8)	4 (0,8)	0 (0)	-
Harnwegsinfekt (n (%))	25 (5,1)	25 (5,1)	0 (0)	-
sellärer Abszess (n (%))	1 (0,2)	0 (0)	1 (11,1)	-
Wundheilungsstörungen (n (%))	11 (2,2)	11 (2,3)	0 (0)	-
ACI-Verletzung (n (%))	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)	-
Nachblutung (n (%))	8 (1,6)	8 (1,6)	0 (0)	-
Sehverschlechterung (n (%))g	3 (0,6)	3 (0,6)	0 (0)	-
DI (n (%))	208 (42)	206 (42,4)	2 (22,2)	-
SIADH (n (%))	141 (28,5)	140 (28,8)	1 (11,1)	-
Mortalität (n (%))	5 (1)	5 (1)	0 (0)	-

* 6 (66,7%) Patienten hatten außer der postoperativen Liquorrhoe auch andere Komplikationen

Tabelle 7: Inzidenz einzelner Komplikationen bei Patienten mit und ohne postoperative Liquorrhoe.

	Pat. ohne intraop.		Pat. mit intraop. Liquorrhoe			p (Pat. mit/ ohne Liquorrhoe)
	Alle Pat.	Liquorrhoe	gesamt	leicht	kräftig	
	n=495	n=322	n=173	n=82	n=24	
Dauer postop. Aufenthalt d (MW (SA))	13,3 (+/- 6,2)	12,7 (+/- 6,3)	14,4 (+/- 5,98)	14,1 (+/-5,6)	14,7 (5,95)	0,003

Tabelle 8: Postoperative Aufenthaltsdauer von Patienten mit und ohne intraoperativer Liquorrhoe nach Erstoperation.

Die Dauer des postoperativen Aufenthalts war bei Patienten mit postoperativer Liquorrhoe mit durchschnittlich 26,4 +/- 9,5 Tagen signifikant ($p \leq 0,001$) länger, als bei Patienten ohne postoperative Liquorrhoe, die durchschnittlich 13 +/- 5,9 Tage stationär waren.

Neben der intra- und postoperativen Liquorrhoe zeigten in der univariaten Analyse auch weitere Faktoren eine signifikante Assoziation mit einem verlängerten postoperativen Aufenthalt. Das Alter der Patienten zeigte eine signifikante ($p=0,01$), jedoch nur schwache Korrelation mit der postoperativen Aufenthaltsdauer ($r=0,088$). Frauen blieben 13,8 +/- 6,7 Tage und Männer hingegen nur 12,7 +/- 5,6 Tage stationär. Der ASA-Status war ebenfalls signifikant ($p=0,036$) mit der postoperativen Aufenthaltsdauer assoziiert. Patienten mit ASA 4 blieben 17,8 +/- 15,5 Tage, Patienten mit ASA 3 14,34 +/- 8,1 Tage, Patienten mit ASA 2 12,99 +/- 5,3 Tage und Patienten mit ASA 1 11,8 +/- 3,6 Tage stationär. Sowohl die Tumorart (hormonaktiv vs. -inaktiv) als auch der Durchmesser des Tumors, sowie das Vorliegen einer Infiltration des Sinus cavernosus zeigten in der univariaten Analyse keinen signifikanten Zusammenhang mit der postoperativen Aufenthaltsdauer. Patienten bei denen Hydrocortison substituiert werden musste, blieben mit 13,71 +/- 6,4 Tagen signifikant ($p=0,01$) länger stationär als Patienten bei denen dies nicht notwendig war, die 12,21 +/- 5,3 Tage blieben. Patienten ohne Komplikationen blieben mit durchschnittlich 12,1 +/- 3,8 Tagen kürzer postoperativ stationär als Patienten mit Komplikationen mit 17,3 +/- 10,2 Tagen; Patienten mit internistischen Komplikationen blieben 19,8 +/- 13,5 Tage und Patienten ohne internistische Komplikation 12,8 +/- 4,9 Tage stationär; Patienten mit chirurgischen Komplikationen blieben 17,3 +/- 11 Tage und Patienten ohne chirurgische Komplikation 12,5 +/- 4,4 Tage stationär; Patienten mit irreversibler Komplikation blieben 30,3 +/- 23,4 Tage und Patienten mit reversiblen Komplikationen 16,1 +/- 7,2 Tage postoperativ stationär. In der multivariaten Analyse erwiesen sich die postoperative Liquorrhoe und die irreversiblen Komplikationen (im Gegensatz zu den reversiblen Komplikationen) als signifikante Einflussfaktoren hinsichtlich der postoperativen Aufenthaltsdauer. Intraoperative Liquorrhoeen, internistische Komplikationen, das Alter und die Tumorart zeigten einen Trend zur signifikanten Beeinflussung der Aufenthaltsdauer. Das Geschlecht und das Vorliegen von chirurgischen Komplikationen waren in der multivariaten Analyse nicht signifikant mit einem verlängerten postoperativen Aufenthalt

assoziiert. Die Gesamtkomplikationsrate als Einzelvariable wurde aus technischen Gründen nicht in die multivariate Analyse mit eingeschlossen. Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse der Einflussfaktoren auf die postoperative stationäre Aufenthaltsdauer sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Einflussfaktoren auf den postoperativen Aufenthalt	p (univariat)	p (multivariat)
Alter	0,01*	0,064
Geschlecht	0,046	0,259
ASA	0,036	—**
Tumorart (hormonaktiv vs. -inaktiv)	0,533	0,095
Tumordurchmesser	—*	—**
Sinus cavernosus Infiltration	0,363	—**
Hydrocortisonsubstitution	0,01	—**
intraoperative Liquorrhoe	0,003	0,087
postoperative Liquorrhoe	<0,001	0,002
Komplikationen		
gesamt	≤0,001	—***
internistisch	≤0,001	0,051
chirurgisch	≤0,001	0,158
irreversibel vs. reversibel	0,044	≤0,001

* hier zeigte sich eine signifikante, schwache Korrelation für Alter: (r=0,088)

und eine nicht signifikante, schwache Korrelation für Tumordurchmesser: (r=0,061)

** diese Variablen wurden während der logistischen Regressionsanalyse aufgrund fehlender Signifikanz eliminiert

*** nicht in multivariate Analyse einbezogen (Erläuterung im Text)

Tabelle 9: Untersuchung der Einflussfaktoren auf die postoperative Aufenthaltsdauer bei Erstoperation.

3.2.2. Reoperierte Patienten

Von den 495 transsphenoidal erstoperierten Patienten wurden insgesamt 42 (8,5%) wegen eines Rest-/Rezidivtumors reoperiert. Zwei dieser 42 Patienten wurden von der Untersuchung ausgeschlossen: ein Patient weil er transcraniell reoperiert wurde und der

zweite, weil er nach transspenoidaler Reoperation mit intraoperativer Liquorrhoe eine lumbale Liquordrainage abgelehnt hatte (siehe 3.1.4).

Bei 57,5% der 40 reoperierten Patienten war es zu einer intraoperativen Liquorrhoe gekommen, die bei 12,5% leicht, bei 17,5% kräftig und bei den restlichen Patienten unbestimmt war.

Die Komplikationsrate (ohne Diabetes insipidus und SIADH) hat in der gesamten Gruppe der reoperierten Patienten 25%, in der Gruppe der reoperierten Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe 30,4% und in der Gruppe der Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe 17,6% betragen. Statistische Tests waren bei zu kleinen Gruppengrößen nicht anwendbar. Die Häufigkeiten einzelner Komplikationen finden sich in Tabelle 10.

	Pat. ohne intraop. Liquorrhoe		Pat. mit intraop. Liquorrhoe		
	Alle Pat.		gesamt	leichte	kräftige
	n=40	n=17	n=23	n=5	n=7
Komplikationen gesamt (n(%))	10 (25)	3 (17,6)	7 (30,4)	1 (20)	2 (28,6)
Sepsis (n(%))	1 (2,5)	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	1 (14,3)
Encephalitis (n(%))	0 (0)				
Meningitis (n(%))	2 (5)	1 (5,9)	1 (4,3)	0 (0)	1 (14,3)
Sinusitis (n(%))	4 (10)	2 (11,8)	2 (8,7)	0 (0)	0 (0)
Pneumonie (n(%))	2 (5)	0 (0)	2 (8,7)	1 (20)	1 (14,3)
HWI (n(%))	4 (10)	1 (5,9)	3 (13)	0 (0)	1 (14,3)
sellärer Abszess (n(%))	0 (0)				
Wundheilungsst. (n(%))	0 (0)				
ACI-Verletzung (n(%))	1 (2,5)	1 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nachblutung (n(%))	1 (2,5)	0 (0)	1 (4,3)	1 (20)	0 (0)
Sehverschlechterung (n(%))	0 (0)				
sek. Liquorrhoe (n(%))	1 (2,5)	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)
DI (n(%))	17 (42,5)	9 (52,9)	8 (34,8)	3 (60)	4 (57,1)
SIADH (n(%))	3 (7,5)	0 (0)	3 (13)	0 (0)	1 (14,3)
Mortalität (n(%))	0 (0)				

Tabelle 10: Häufigkeit einzelner Komplikationen bei reoperierten Patienten.

Zwei reoperierte Patienten (5%) erkrankten an einer Meningitis. Einer dieser Patienten hatte keine intraoperative Liquorrhoe, der zweite hatte eine kräftige Liquorrhoe gehabt.

Nur ein Patient (2,5%) hatte eine postoperative Liquorrhoe. Er hatte sowohl intraoperativ bei der Reoperation, als auch schon postoperativ nach der Erst-OP eine Liquorleckage gezeigt. Außer diesem Patienten wurde kein weiterer revidiert. Drei Patienten (7,5%) wurden im weiteren Verlauf erneut wegen eines Rest-/Rezidivtumors reoperiert.

Die Dauer des postoperativen Aufenthalts lag bei Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe im Durchschnitt bei 12,2 +/- 8,1 Tagen und bei Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe bei 14,6 +/- 9,6 Tagen. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,411$).

Keiner der reoperierten Patienten ist verstorben.

3.2.3. Vergleich zwischen erst- und reoperierten Patienten

Bei 34,9% der erstoperierten und bei 57,5% der reoperierten Patienten ist es zu einer intraoperativen Liquorrhoe gekommen. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,004$). Postoperative Liquorrhoeen sind bei 1,8% der erst- und bei 2,5% der reoperierten Patienten aufgetreten (aufgrund der geringen Fallzahl war dieser Unterschied statistisch nicht untersuchbar) (Tabelle 11). In der multivariaten Analyse erwiesen sich das Vorliegen einer Reoperation, sowie das Vorliegen eines hormoninaktiven Adenoms als mit dem Auftreten einer intraoperativen Liquorrhoe bei Erst- und Rezidivoperationen signifikant assoziiert (Tabelle 12).

Liquorrhoe	Erst-OP n=495	Rezidiv-OP n=40	p
intraoperativ			
gesamt (n(%))	173 (34,9)	23 (57,5)	0,004
leicht (n(%))	82 (16,6)	5 (12,5)	0,799
kräftig (n(%))	24 (4,8)	7 (17,5)	–
postoperativ (n(%))	9 (1,8)	1 (2,5)	–

Tabelle 11: Inzidenz der intraoperativen und postoperativen Liquorrhoe bei erst- und reoperierten Patienten.

Variable	p (univariat)	p (multivariat)
Alter	0,142	-
Geschlecht	0,091	-
Infiltration des Sinus cavernosus	0,79	-
Hormoninaktive Tumore	0,022	0,043
Reoperation	0,004	0,018

Tabelle 12: Einflussfaktoren hinsichtlich des Auftretens einer intraoperativen Liquorrhoe bei Erst- und Rezdivoperationen.

Die Komplikationsraten (21,8%, bzw. 25%) (DI und SIADH nicht mit einbezogen), einschließlich der chirurgischen Komplikationen (16,2%, bzw. 20%) unterschieden sich zwischen erst- und reoperierten Patienten nicht signifikant. Die Inzidenz der internistischen Komplikation (7,3%, bzw. 15%) war bei zu geringer Gruppengröße statistisch nicht auf Signifikanz prüfbar (Tabelle 13).

In der Gruppe der erstoperierten Patienten hatten postoperativ 21 Patienten (4,2%) eine Meningitis entwickelt, in der Gruppe der Reoperierten waren es 2 Patienten (5%). Eine postoperative Liquorrhoe entwickelten 9 erstoperierte Patienten (1,8%) und 1 reoperierter Patient (2,5%). Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen waren statistische Tests betreffend die Inzidenz von Meningitiden und von postoperativen Liquorrhoen nicht anwendbar. Postoperativ war bei 28,5% der erstoperierten und bei 7,5% der reoperierten Patienten ein SIADH aufgetreten. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,003$). Die Inzidenz eines Diabetes insipidus hingegen unterschied sich bei erst- und reoperierten Patienten nicht signifikant (42%, bzw. 42,5%; $p=0,988$).

Betreffend die postoperative Aufenthaltsdauer lag zwischen den durchschnittlich 13,3 +/- 6,2 Tagen bei erstoperierten Patienten und 13,6 +/- 9 Tagen bei reoperierten Patienten kein signifikanter Unterschied vor ($p=0,784$).

Infolge der Erst-Operation sind 5 Patienten (1%) und infolge der Rezidivoperation kein Patient verstorben. Hier sind die Patientengruppen von zu unterschiedlicher Größe, um einen statistischen Test anzuwenden.

Komplikationen	Erst-OP n=495	Rezidiv-OP n=40	p
Komplikationen gesamt (n(%))	108 (21,8)	10 (25)	0,641
Chirurgisch (n(%))	80 (16,2)	8 (20)	0,529
Internistisch (n(%))	36 (7,3)	6 (15)	-
Sepsis (n(%))	6 (1,2)	1 (2,5)	-
Encephalitis (n(%))	1 (0,2)	0 (0)	-
Meningitis (n(%))	21 (4,2)	2 (5)	-
Sinusitis (n(%))	40 (8,1)	4 (10)	-
Pneumonie (n(%))	4 (0,8)	2 (5)	-
HWI (n(%))	25 (5,1)	4 (10)	-
Sellärer Abszess (n(%))	1 (0,2)	0 (0)	-
Wundheilungsstörungen (n(%))	11 (2,2)	0 (0)	-
ACI-Verletzung (n(%))	1 (0,2)	1 (2,5)	-
Nachblutung (n(%))	8 (1,6)	1 (2,5)	-
Sehverschlechterung (n(%))	3 (0,6)	0 (0)	-
Postop. Liquorrhoe (n(%))	9 (1,8)	1 (2,5)	-
DI (n(%))	208 (42)	17 (42,5)	0,988
SIADH (n(%))	141 (28,5)	3 (7,5)	0,003
Mortalität (n(%))	5 (1)	0 (0)	-

Tabelle 13: Häufigkeit einzelner Komplikationen bei erst- und reoperierten Patienten.

4. Diskussion

4.1. Hintergrund und Zielsetzungen der Studie

Selläre Tumore, insbesondere Hypophysenadenome, gehören zu den häufigen intracraniellen Tumoren. Wenn operationsbedürftig, wird die weit überwiegende Mehrzahl dieser Tumore über einen transphenoidalen Zugang behandelt. Eine der häufigsten Komplikationen dieser Behandlung sind intra- und postoperative Liquorrhöen (Ciric et al., 1997; Woollons et al., 2000; Kelly et al., 2001; Shiley et al., 2003; Kitano und Taneda, 2004; Sudhakar et al., 2004; Sade et al., 2006).

Bisher liegen zahlreiche retrospektive Studien vor, die verschiedene selläre Deckungstechniken nach Auftreten einer intraoperativen Liquorrhöe evaluieren (Seiler und Mariani, 2000; Kelly et al., 2001; Sade et al., 2006; Seda et al., 2006; Esposito et al., 2007). Allerdings gibt es sehr wenige Studien zur Effektivität der konsequenten Behandlung der intraoperativen Liquorrhöe mittels vorübergehender lumbaler Drainage (van Aken et al., 2004; Sade et al., 2006; Seda et al., 2006), da die Indikation zur Anlage der lumbalen Drainage, bei fehlender hoher wissenschaftlicher Evidenz ihrer Effektivität, in verschiedenen Zentren unterschiedlich gehandhabt wird (Seiler und Mariani, 2000; Cappabianca et al., 2002; Esposito et al., 2007). Die **erste Zielsetzung** dieser Studie ist die Vorstellung der Ergebnisse der systematischen Behandlung von intraoperativen Liquorrhöen bei transphenoidalen Adenomektomien mit vorübergehenden lumbalen Liquordrainagen.

Des Weiteren liegt unseres Wissens noch keine Studie vor, deren Ziel darin besteht, die Folgen der intraoperativen Liquorrhöe für den weiteren postoperativen Krankheitsverlauf zu beschreiben. Die **zweite Zielsetzung** dieser Studie ist die Untersuchung der Auswirkungen von intraoperativen Liquorrhöen während transphenoidalen Adenomektomien auf den weiteren perioperativen Krankheitsverlauf.

Diese retrospektive Studie erfolgt anhand von 495 Patienten, die in der neurochirurgischen Universitätsklinik Bonn im Zeitraum von März 1990 bis September 2006 zum ersten Mal transphenoidal an einem Hypophysenadenom operiert wurden.

4.2. Management der intraoperativen Liquorrhoe mittels lumbaler Drainage

Ziel der lumbalen Liquordrainage ist, zusammen mit der Sellabodenabdeckung, die Vermeidung der postoperativen Liquorrhoe. Die postoperative Liquorrhoe führt vermutlich eher als die intraoperative Liquorrhoe zur Meningitis (van Aken et al., 2004).

Im Allgemeinen wird der Rekonstruktion der Liquordichtigkeit der Sella mit unterschiedlichen autologen (Fettgewebe, Faszie, Knochen oder Knorpel) und künstlichen (Fibrinkleber, Gelatineschaum, Kollagenschwamm, Titannetz, Vicrylnetz) Materialien ein höherer Stellenwert beigemessen, als der lumbalen Liquordrainage (Seiler und Mariani, 2000; Jane et al., 2002; Cappabianca et al., 2002; Shiley et al., 2003; Esposito et al., 2007). Die in dieser Studie zur Anwendung gekommene Operationstechnik zur Sellabodenabdichtung mit autologer Muskelfaszie und Fibrinkleber ist weit verbreitet. Es existieren keine Studien, die die Effizienz der verschiedenen Sellaabdichtungstechniken vergleichen (Seda et al., 2006).

Der Einsatz der lumbalen Liquordrainage zur Vermeidung der postoperativen Liquorrhoe beruht auf der allgemeinen Erfahrung, wonach Liquorfisteln unter Liquordrainage besser abheilen (Açikbaş et al., 2002; Shapiro und Scully, 2002). Entsprechend dem klinikeigenen Behandlungsstandard, wird bei allen Patienten mit einer während einer transssphenoidalen Adenomektomie wahrgenommenen Liquorrhoe, unmittelbar nach Beendigung der OP, noch in derselben Narkose, eine lumbale Liquordrainage eingebracht, unabhängig vom Ausmaß (leicht oder kräftig) der Liquorrhoe. Im betrachteten Studienzeitraum wurde der Behandlungsstandard bei 97% (173/178) der Patienten mit einer intraoperativen Liquorrhoe gewahrt. Bei 5 Patienten ist aus nicht eruierbaren Gründen trotz intraoperativer Liquorrhoe keine lumbale Drainage eingebracht worden. Der oben genannte Behandlungsstandard sieht desweiteren vor, dass die Liquordrainagemenge ca. 100ml/Tag und die Drainagedauer 5 Tage betragen sollen. Tatsächlich wurden im Studienzeitraum durchschnittlich 95,5 +/- 51ml Liquor/Tag (Erst- und Rezidivoperationen zusammengefasst) drainiert und die lumbalen Drainagen verblieben für eine durchschnittliche Dauer von 5,4 +/- 2 Tagen (Erst- und Rezidivoperationen zusammengefasst). Diese Zahlen wiesen auf eine konsequente Umsetzung oben genannter Behandlungsstandards hin.

Die Handhabung der vorübergehenden lumbalen Liquordrainagen bei intraoperativer Liquorrhoe während transsphenoidalen Operationen wird in der Literatur heterogen gehandhabt. Während einige Autoren lumbale Liquordrainagen bei Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe immer anlegen (Sade et al., 2006; Seda et al., 2006), legen andere Autoren sie nur bei kräftiger intraoperativer Liquorrhoe (Esposito et al., 2007) oder ausnahmsweise, z.B. bei Undichtigkeit der Sellabodenrekonstruktion (Cappabianca et al., 2002; Jane et al., 2002) an. Die Liquordrainagemengen und die Liquordrainagedauer werden ebenfalls unterschiedlich gehandhabt. Die angewandten Drainagemengen liegen bei 5-10 ml/h für eine Dauer von 2-5 Tagen (Shapiro und Scully, 1992; van Aken et al., 2004; Sade et al., 2006; Seda et al., 2006; Esposito et al., 2007). Insgesamt entsprach somit sowohl die Indikationsstellung zur lumbalen Liquordrainage als auch die Drainagemenge und Drainagedauer des hier vorgestellten Patientengutes weitgehend den Angaben aus der Literatur.

Intraoperative Liquorrhoeen wurden in unserem Krankengut bei 34,9% der erstoperierten Patienten (57,5% bei Rezidiveingriffen) beobachtet. Passend dazu wird in der Literatur die entsprechende Inzidenz mit 9–54% (meist mit 25–35%) angegeben (Seiler und Mariani, 2000; Kelly et al., 2001; Shiley et al., 2003; van Aken et al., 2004; Sade et al., 2006; Seda et al., 2006; Esposito et al., 2007).

In der hier vorliegenden Studie betrug die Inzidenz der postoperativen Liquorrhoe nach Erstoperationen 1,8% (2,5% bei Rezidiveingriffen). In der Literatur wird die Inzidenz der postoperativen Liquorrhoe bei Einsatz einer lumbalen Drainage mit 1-1,8% (van Aken et al., 2004; Sade et al., 2006; Seda et al., 2006) und ohne lumbale Drainage mit 3–4,3% (ausnahmsweise 12%) (Woollons et al., 2000; Kelly et al., 2001; Sudhakar et al., 2004; Nishioka et al., 2005) angegeben. Somit ist es nicht klar, ob der Einsatz der Drainage die Inzidenz der postoperativen Liquorrhoe tatsächlich senkt. Es existiert eine einzige Studie (von Aken et al., 2004), welche retrospektiv zwei Patientengruppen vergleicht, die nach einer intraoperativen Liquorrhoe bei transsphenoidaler Adenomektomie mit, bzw. ohne lumbale Drainage behandelt wurden. Die Autoren geben nicht an, ob sich die Inzidenz der postoperativen Liquorrhoe (1% bei Patienten mit lumbaler Drainage, bzw. 3% bei Patienten ohne lumbale Drainage, jeweils bezogen auf das gesamte Patientengut) statistisch signifikant unterschied.

Da die lumbale Drainage bei Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe einer postoperativen Liquorrhoe vorbeugen soll, ist die Inzidenz der postoperativen Liquorrhoe bei dieser Patientengruppe von besonderem Interesse. In unserer Studie lag sie bei erstoperierten Patienten bei 4,1% (4,3% bei reoperierten Patienten). Dazu passend wird in der Literatur die Häufigkeit postoperativer Liquorrhoeen nach mit lumbaler Drainage behandelter intraoperativer Liquorrhoe mit 2,8–5,2% angegeben (van Aken et al., 2004; Sade et al., 2006; Seda et al., 2006). Diese postoperativen Liquorrhoeen sind im eigenen Krankengut sowohl bei Patienten mit kräftiger, als auch bei Patienten mit leichter intraoperativer Liquorrhoe aufgetreten. Im eigenen Krankengut fand sich bei 5 erstoperierten Patienten, die trotz stattgehabter intraoperativer Liquorrhoe keine lumbale Drainage erhielten, keine postoperative Liquorrhoe (ein statistischer Vergleich mit den mit lumbaler Liquordrainage versorgten Patienten war aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich).

In der Literatur wird die Inzidenz der postoperativen Liquorrhoe bei Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe und ohne Versorgung mit lumbaler Liquordrainage mit 3,7–16,6% (ausnahmsweise 30%) angegeben (Kelly et al., 2001; van Aken et al., 2004; Nishioka et al., 2005; Esposito et al., 2007). Dabei wurden postoperative Liquorrhoeen sowohl bei Patienten mit initial leichter als auch kräftiger intraoperativer Liquorrhoe beobachtet. Van Aken et al. beobachteten bei Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe und lumbaler Drainage postoperativ in 2,8% der Fälle postoperative Liquorrhoeen (keine klaren Angaben; möglicherweise 1,4% der Fälle, da 1 von 70 Patienten), (van Aken et al., 2004) und bei Patienten ohne lumbale Drainage in 30% der Fälle postoperative Liquorrhoeen (keine klare Angabe; mindestens 23%, da 3 von 13 Patienten) (van Aken et al., 1997) beobachtet. Eine statistische Aufarbeitung oder Diskussion dieser Beobachtung wird von den Autoren nicht durchgeführt. Somit ist nicht klar, ob die lumbale Liquordrainage bei Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe vor der postoperativen Liquorrhoe schützt.

Das mögliche Benefit der Vermeidung einer postoperativen Liquorrhoe durch Anlage einer lumbalen Liquordrainage bei Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe muss gegenüber den potentiellen Komplikationen durch die lumbale Liquordrainage abgewogen werden.

Während der lumbalen Liquordrainage treten bei 11-63% der Patienten orthostatische Kopfschmerzen auf, infolge des drainagebedingten intracraniellen Unterdruckes (Shapiro und Scully, 1992; Açıkbăș et al., 2002). Es entspricht auch unseren Erfahrungen, dass oben genannte Nebenwirkung häufig auftritt. Eine weitere Nebenwirkung der lumbalen Drainagen sind transiente lumbale Nervenwurzelirritationen in 8–14% der Patienten (Shapiro und Scully, 1992; Açıkbăș et al., 2002). Unserer Erfahrung nach sind sie wesentlich seltener und werden in der Regel durch eine Lageänderung des Katheters (Zurückziehen um wenige cm) zuverlässig behoben.

Meningitiden während der lumbalen Drainage werden bei 2-10% der Patienten beschrieben (Shapiro und Scully, 1992; Açıkbăș et al., 2002). Van Aken et al. haben bei Patienten, die nach intraoperativer Liquorrhoe eine lumbale Drainage erhielten, eine signifikant niedrigere postoperative Meningitisinzidenz beobachtet als bei Patienten ohne lumbale Drainage (1,4% vs. 13,6%) (van Aken et al., 2004).

Im eigenen Krankengut sind Meningitiden bei 9,2% der Patienten mit lumbaler Liquordrainage aufgetreten. Die vergleichsweise hohe Meningitisinzidenz im eigenen Krankengut erklärt sich durch die Tatsache, dass zur Diagnosestellung, entsprechend den CDC-Kriterien, der Bakteriennachweis im Liquor nicht zwingend notwendig war. Demgegenüber werden „bakterielle“ Meningitiden in der Literatur häufig nur bei Keimnachweis als gesichert angesehen. Meningitiden während lumbaler Liquordrainage können grundsätzlich auf eine operationsbedingte oder auf eine katheterbedingte Infektion zurückführbar sein. Wissenschaftliche Untersuchungen, die dieser Fragestellung nachgehen, gibt es in der Literatur nicht. Im eigenen Krankengut wurden 76,2 % (16 von 21 Patienten) der Patienten, die an einer Meningitis erkrankten, mittels lumbaler Liquordrainage behandelt. Bei 37,5 % (6 von 16 Patienten) der mittels lumbaler Drainage behandelten Patienten konnte ein Keimnachweis erfolgen : 66,7 % (4 von 6 Keimnachweisen) dieser Keime stammen eher aus dem oberen Respirationstrakt und waren vermutlich während der intraoperativen Liquorrhoe inooculiert worden; 33,3% (2 von 6 Keimnachweisen) der Keime stammen aus dem Verdauungstrakt und waren möglicherweise drainageassoziiert.

Weitere in der Literatur aufgeführte drainageassoziierte Komplikationen sind Überdrainagesyndrome mit transienten neurologischen Ausfällen (3-4,6%), Pneumocephali (bis 4,7%) und sehr selten chronische subdurale Hämatoome (Shapiro

und Scully, 1992; Açıkbaş et al., 2002; Sudhakar und Vafidis, 2003). Diese oder weitere Komplikationen der lumbalen Drainage wurden im eigenen Krankengut nicht beobachtet.

Zusammenfassung. Somit ist festzuhalten, dass die wissenschaftliche Evidenzlage für den Einsatz der lumbalen Liquordrainagen bei Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe zur Vermeidung postoperativer Liquorrhoe, zur Zeit lediglich Evidenzklasse 3 (retrospektive Fall-Kontroll-Studien und Fallserien) und 4 (Expertenmeinung) gemäß der Klassifikation des DNEbM (<http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/images/evidenzklassen.jpg/view>) entsprechen. Bis zur Klärung dieser Fragestellung im Rahmen prospektiver randomisierter kontrollierter Studien sind somit sowohl das routinemäßige Einbringen einer lumbalen Drainage bei intraoperativer Liquorrhoe (van Aken et al., 2004; Sade et al., 2006; Seda et al., 2006) als auch das Einbringen der lumbalen Liquordrainage in ausgewählten Fällen, z.B. bei kräftiger intraoperativer Liquorrhoe (Seiler und Mariani, 2000; Jane et al., 2002; Cappabianca et al., 2002; Esposito et al., 2007) und auch der initiale Verzicht auf die lumbale Drainage (van Aken et al., 2004; Woollons et al., 2000; Sudhakar et al., 2004; Kelly et al., 2001) möglich.

4.3. Klinische Relevanz der intraoperativen Liquorrhoe für den postoperativen klinischen Verlauf

Die intraoperative Liquorrhoe ist eine der häufigsten Komplikationen der transsphenoidalen Adenomektomie. Bisher wurde in der Literatur der Frage nach den Auswirkungen der intraoperativen Liquorrhoe auf den weiteren klinischen Verlauf nicht nachgegangen. Als Indikatoren für eine eventuelle Beeinflussung des weiteren postoperativen klinischen Verlaufes durch die intraoperative Liquorrhoe sind die postoperative Morbidität, Mortalität und die Dauer des postoperativen stationären Aufenthaltes geeignet.

4.3.1. Erstoperierte Patienten

Die Inzidenz der intraoperativen Liquorrhoe liegt im eigenen Krankengut bei 34,9%. Passend dazu wird in der Literatur von einer Inzidenz von 9-54% (meistens 25-35%) berichtet (Seiler und Mariani, 2000; Kelly et al., 2001; Shiley et al., 2003; van Aken et al., 2004; Sade et al., 2006; Seda et al., 2006; Esposito et al., 2007).

Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse erwiesen sich das Vorliegen eines hormoninaktiven Adenoms und die Rezidivoperation (im Gegensatz zur Erstoperation) als signifikant mit dem Auftreten einer intraoperativen Liquorrhoe assoziiert. Diesbezügliche Untersuchungen liegen in der Literatur nicht vor.

Postoperative Morbidität.

Betrachtet man die Inzidenz aller postoperativen Komplikationen (ohne Diabetes insipidus und SIADH), lässt sich zwischen der Gruppe der Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe mit konsekutiver Anlage einer lumbalen Drainage (24,3%) und der Gruppe der Patienten ohne stattgehabter intraoperativer Liquorrhoe (20,5%) kein signifikanter Unterschied feststellen. Somit hatten Patienten, die intraoperativ eine Liquorrhoe erlitten und anschließend mittels lumbaler Drainage behandelt wurden, im weiteren Verlauf nicht häufiger Komplikationen als Patienten, die keine intraoperative Liquorrhoe hatten. Auch bei Klassifizierung der Komplikationen in „minor/ major morbidity“ (für major: 1,2% bzw. 1,9%) und in reversibel/ irreversibel (für irreversibel 1,2% bzw. 2,2%), fiel zwischen den Patientengruppen mit und ohne intraoperativer Liquorrhoe und postoperativer Liquordrainage kein offensichtlicher Unterschied auf (aufgrund der zu geringen Fallzahl war ein Test auf statistische Signifikanz nicht bei allen durchführbar).

Bei Betrachtung einzelner Komplikationen fielen einige Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit und ohne intraoperativer Liquorrhoe und postoperativer Liquordrainage auf. In dieser Studie war bei 4,2% aller Patienten postoperativ eine Meningitis diagnostiziert worden. Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe und Anlage einer lumbalen Drainage erkrankten signifikant häufiger an einer Meningitis (9,2%) als Patienten ohne intraoperativer Liquorrhoe (1,6%).

In der Literatur wird angenommen, dass die postoperative Liquorrhoe ein höheres Risiko für das Auftreten einer Meningitis darstellt, als die intraoperative Liquorrhoe (van Aken et al., 2004; Woollons et al., 2000; Sudhakar et al., 2004; Esposito et al., 2007). Bei 52,4%

(11 von 21 Patienten) unserer Meningitispatienten hatte lediglich eine intraoperative Liquorrhoe, bei 23,8% (5 von 21 Patienten) hatte eine postoperative (und eventuell auch intraoperative) Liquorrhoe vorgelegen und bei weiteren 23,8% der Patienten hatte keine Liquorrhoe vorgelegen. Im Vergleich zu Patienten ohne Liquorrhoe, beträgt die Odds Ratio für eine Meningitis bei Patienten mit postoperativer Liquorrhoe (und eventuell auch intraoperativer Liquorrhoe) 36,6 (95%-Konfidenzintervall: 8,96 - 149,17) und bei Patienten mit lediglich inatoperativer Liquorrhoe 4,5 (95%-Konfidenzintervall: 1,5–13,1). Dies bestätigt die Annahmen der oben genannten Autoren.

Des Weiteren ist nicht klar, ob die lumbale Liquordrainage selbst einen Risikofaktor für das Auftreten einer Meningitis darstellt (Shapiro und Scully, 2002; Açıkbaş et al., 2002). Bei unseren mit lumbaler Drainage versorgten und an Meningitis erkrankten Patienten, konnte in 12,5% der Fälle (2 von 16 Patienten) ein mikrobiologischer Fäkalkeim nachgewiesen werden, was an eine ascendierende Infektion entlang der lumbalen Drainage denken lässt.

Allerdings konnten van Aken et al. (2004) in einer retrospektiven Studie zeigen, dass die Anlage einer lumbalen Drainage nach intraoperativer Liquorrhoe die Inzidenz der Meningitiden im postoperativen Verlauf signifikant senkt: in einer Patientengruppe, die bei intraoperativer Liquorrhoe mit einer lumbalen Drainage versorgt wurde, trat postoperativ bei 0,7% der Patienten (bzw. 1,4% bezogen auf Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe) eine Meningitis auf, während in der historischen Kontrollgruppe, die bei intraoperativer Liquorrhoe nicht mit lumbaler Drainage behandelt wurde, die Meningitisinzidenz 3,1% (bzw. 13,6% bezogen auf Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe) betrug.

Nachdem unter lumbaler Drainage Meningitiden auftreten können, stellt sich die Frage, ob die täglich drainierte Liquormenge und die Drainagedauer hierfür von Bedeutung sind. Im eigenen Krankengut unterschieden sich weder die Drainagemengen, noch die Drainagedauer der Patientengruppen mit und ohne Meningitis statistisch signifikant. Allerdings waren in unserer Studie, bei einer konsequenten Umsetzung der gewünschten Drainagemenge um 100 ml/d und der Entfernung der lumbalen Drainage um den 5. postoperativen Tag, die Standardabweichungen der mittleren Drainagemenge (+/- 51,1 ml/d) und der mittleren gesamten Drainagedauer (+/- 1,2 Tage) sehr gering. In der Literatur gilt als allgemeine Erfahrung, dass die Inzidenz der Meningitiden mit der

Dauer der lumbalen Drainage zunimmt (Shapiro und Scully, 1992; Açıkbaş et al., 2002; van Aken et al., 2004). Konkrete Zahlen bezüglich der lumbalen Liquordrainage nach transssphenoidalen Adenomektomien liegen jedoch nicht vor.

Aufgrund der signifikant höheren Inzidenz von Meningitiden waren erwartungsgemäß in der Gruppe der Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe und postoperativer lumbaler Drainage signifikant häufiger (meningitisassoziierte) mikrobiologische Untersuchungen und Antibiotikagaben notwendig als bei Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe.

Ein Diabetes insipidus (transient und/ oder permanent), nicht jedoch ein SIADH, trat bei Patienten mit kräftiger Liquorrhoe signifikant häufiger auf (66,7%) als bei Patienten mit nur leichter (46,3%) oder ohne intraoperative Liquorrhoe (40,1%). Eine mögliche Erklärung für diese Assoziation ist eine möglicherweise vermehrte operative Manipulation der Neurohypophyse in dieser Patientengruppe. Diesbezügliche Angaben liegen in der Literatur nicht vor.

Bei Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe zeigte sich mit 4,1% (7 von 173 Patienten) eine höhere Rate an postoperativen Liquorrhoeen als bei Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe mit 0,6% (2 von 322 Patienten). Die Testung dieses Unterschiedes auf statistische Signifikanz war aufgrund der zu geringen Patientenzahl technisch nicht möglich. Die intraoperative Liquorrhoe als Risikofaktor für die postoperative Liquorrhoe ist in der Literatur vorbeschrieben (Shiley et al., 2003; Nishioka et al., 2005; van Aken et al., 2004). Patienten mit postoperativer Liquorrhoe hatten zu 66,7% weitere Komplikationen, Patienten ohne postoperative Liquorrhoe wiesen nur zu 20,4% Komplikationen auf. Bei zu unterschiedlichen Gruppengrößen waren statistische Tests nicht durchführbar.

In der univariaten Analyse erwiesen sich das Alter als signifikant und die corticotrope Insuffizienz als mit Trend zur Signifikanz mit dem Auftreten von Komplikationen assoziiert. Diese beiden Variablen erwiesen sich in der multivariaten Analyse als signifikant mit dem Auftreten von Komplikationen assoziiert. Diesbezügliche Untersuchungen liegen in der Literatur nicht vor.

Postoperative Mortalität.

In unserer Patientenserie betrug die Mortalitätsrate 1%. Sie liegt im Bereich der Beobachtungen der Literatur, wo sie mit 0,2% - 1,2% angegeben wird (Ciric et al., 1997; Seiler und Mariani, 2000; Woollons et al., 2000; Sudhakar et al., 2004; Esposito et al., 2007).

In der Gruppe der Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe hat die perioperative Mortalität 0,9% und in der Gruppe der Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe und lumbaler Drainage 1,2% betragen. Die Testung dieses Unterschiedes auf statistische Signifikanz war aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht möglich. Diesbezügliche Untersuchungen liegen in der Literatur nicht vor. Von den drei Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe sind zwei Patienten an den Folgen einer Nachblutung und ein weiterer an einem ischämischen Schlaganfall verstorben. Zwei Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe sind an den Folgen einer Nachblutung verstorben. Die Todesursache stand nicht in ursächlichem Zusammenhang mit der stattgehabten intraoperativen Liquorrhoe oder der lumbalen Drainage. Diesbezügliche Untersuchungen liegen in der Literatur nicht vor.

Dauer des postoperativen Aufenthalts.

Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe und lumbaler Drainage blieben mit einem postoperativen Aufenthalt von durchschnittlich 14,4 +/- 6 Tagen signifikant länger stationär als Patienten ohne stattgehabte intraoperative Liquorrhoe mit einem postoperativen Aufenthalt von durchschnittlich 12,7 +/- 6,3 Tagen. Patienten mit postoperativer Liquorrhoe bleiben bei einer postoperativen Aufenthaltsdauer von durchschnittlich 26,4 +/- 9,5 Tagen signifikant länger stationär als Patienten ohne postoperative Liquorrhoe mit einer durchschnittlichen Liegedauer von 13 +/- 5,9 Tagen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Shiley et al. (2003) bei allerdings gesundheitssystembedingt insgesamt wesentlich kürzeren Aufenthaltsdauern (3,5 +/- 1,9 Tage bei Patienten ohne und 5,4 +/- 2,2 Tage bei Patienten mit postoperativer Liquorrhoe).

Die verlängerte postoperative Aufenthaltsdauer bei Patienten mit postoperativer Liquorrhoe lässt sich sowohl durch die häufiger durchgeführten Revisionsoperationen

als auch durch die häufigeren Komplikationen erklären. Während 1,2% der Patienten ohne postoperative Liquorrhoe sellär revidiert wurden, waren es unter den Patienten mit postoperativer Liquorrhoe 77,8%. Während die gesamte Komplikationsrate bei Patienten ohne postoperative Liquorrhoe 20,4% betrug, lag sie bei Patienten mit postoperativer Liquorrhoe bei 66,7% (aufgrund zu unterschiedlicher Gruppengröße waren statistische Tests nicht anwendbar). Die Meningitis stellte in dieser Gruppe die häufigste Komplikation dar. Kein Patient mit postoperativer Liquorrhoe ist verstorben.

Frauen zeigten signifikant längere postoperative Aufenthaltsdauern als Männer (13,8 +/- 6,7 vs. 12,7 +/- 5,6 Tage). Je höher die Klassifikation nach ASA, umso länger blieben die Patienten stationär (ASA 1: 11,88 +/- 3,8 Tage; ASA 2: 12,99 +/- 5,3 Tage; ASA 3: 14,34 +/- 8,1 Tage; ASA 4: 17,8 +/- 15,5 Tage). Patienten bei denen Hydrocortison substituiert werden musste, blieben 13,71 +/- 6,4 Tage, Patienten ohne Substitution blieben 12,21 +/- 5,3 Tage. Patienten ohne Komplikationen blieben mit durchschnittlich 12,1 +/- 3,8 Tagen signifikant kürzer postoperativ stationär als Patienten mit Komplikationen mit 17,3 +/- 10,2 Tagen. Patienten mit internistischen Komplikationen blieben signifikant länger postoperativ stationär als Patienten ohne internistische Komplikationen (19,8 +/- 13,5 vs. 12,8 +/- 4,9 Tage) und Patienten mit chirurgischen Komplikationen signifikant länger als Patienten ohne chirurgische Komplikationen (17,3 +/- 11 vs. 12,5 +/- 4,4 Tage). Patienten mit reversiblen Komplikationen blieben mit durchschnittlich 16,1 +/- 7,2 Tagen signifikant kürzer postoperativ stationär als Patienten mit irreversibler Komplikation mit 30,3 +/- 23,4 Tagen.

In der multivariaten Analyse zeigten die postoperative Liquorrhoe und die irreversiblen Komplikationen (im Gegensatz zu den reversiblen Komplikationen) einen signifikanten Einfluss auf die stationäre Aufenthaltsdauer. Die intraoperative Liquorrhoe zeigte lediglich einen Trend zur signifikanten Assoziation mit dem postoperativen Aufenthalt, ebenso wie das Alter, die Tumorart (hormonaktiv versus – inaktiv) und die internistischen Komplikationen. Das Alter zeigte in der multivariaten Analyse einen Trend zur signifikanten Assoziation mit der postoperativen Aufenthaltsdauer, in der univariaten Analyse eine signifikante, jedoch schwache Korrelation. Die Tumorart zeigte nur in der multivariaten Analyse einen Trend zur signifikanten Assoziation mit einem verlängerten Aufenthalt, jedoch nicht in der univariaten Analyse. Das Geschlecht, der

ASA-Status und die Substitution mit Hydrocortison, sowie das Auftreten einer chirurgischen Komplikation erwiesen sich in der multivariaten Analyse als nicht signifikant mit einem verlängerten Aufenthalt assoziiert.

Zusammenfassung.

Nach intraoperativer Liquorrhoe haben Patienten insgesamt nicht mehr oder schwerwiegendere Komplikationen als Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe gehabt. Allerdings hatten sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer postoperativen Meningitis und für einen verlängerten postoperativen Aufenthalt. Mit dem Auftreten einer postoperativen Liquorrhoe waren das Auftreten vermehrter Komplikationen und eines verlängerten stationären Aufenthaltes verbunden. Daher kommt der Vermeidung der postoperativen Liquorrhoe eine besondere Bedeutung zu.

4.3.2. Reoperierte Patienten

Postoperative Morbidität und Mortalität.

Hinsichtlich der Inzidenz von Komplikationen insgesamt, lag zwischen erstoperierten (21,8%) und reoperierten Patienten (25%) kein signifikanter Unterschied vor. Bei den einzelnen Komplikationen lag lediglich für das SIADH ein signifikanter Unterschied vor: es hatten 28,5% der erstoperierten und 7,5% der reoperierten Patienten ein SIADH. Die Ursache hierfür war nicht offensichtlich.

Bei reoperierten Patienten lag in der Gruppe der Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe und lumbaler Liquordrainage möglicherweise eine höhere Rate an Komplikationen (30,4%) vor, als bei Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe (17,6%). Bei zu geringen Gruppengrößen ließ sich der Unterschied statistisch nicht testen.

Sowohl in der Gruppe der reoperierten Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe und lumbaler Drainage als auch in der Gruppe der reoperierten Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe erkrankte jeweils ein Patient an einer Meningitis.

Ein Patient, der intraoperativ eine Liquorrhoe hatte, erfuhr eine postoperative Liquorrhoe. Außer diesem Patienten wurde kein weiterer Patient revidiert.

Keiner der reoperierten Patienten ist verstorben. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist ein statistischer Vergleich der Mortalitätsraten erst- und reoperierter Patienten nicht möglich.

Als Risikofaktoren für das Auftreten einer intraoperativen Liquorrhoe wurden in dieser Studie in der univariaten Analyse das Vorliegen einer bereits stattgehabten transssphenoidalen Hypophysenoperation und das Vorliegen eines hormoninaktiven Hypophysenadenoms (bei Erstoperationen) identifiziert. In der multivariaten Analyse erwies sich ebenfalls die Reoperation und das Vorliegen eines hormoninaktiven Adenoms als signifikant mit dem Auftreten einer intraoperativen Liquorrhoe assoziiert. Das Vorliegen einer bereits stattgehabten Voroperation, aber auch einer stattgehabten Vorbestrahlung werden als Risikofaktoren einer intraoperativen Liquorrhoe in der Literatur bestätigt (Shiley et al., 2003; Nishioka et al., 2005; Sade et al., 2006).

Intraoperative Liquorrhoeen traten in dieser Studie mit 57,5% bei Reoperation signifikant häufiger auf als mit 34,9% bei Erstoperation. Auch Shiley et al. (2003) hat mit 63,4% eine vermehrte Inzidenz intraoperativer Liquorrhoe bei Reoperationen als mit 25,6% bei Erstoperationen beschrieben, mit ebenfalls signifikantem Unterschied. Veränderte anatomische Verhältnisse, vermehrte vernarbungsbedingte Gewebeadhäsion, sowie ein möglicherweise aggressiveres Operieren bei Vorliegen eines Rest- oder Rezidivtumors können hierfür erklärend sein.

In dieser Studie hatten Patienten mit einer intraoperativen Liquorrhoe bei der Erstoperation, bei Reoperation nicht signifikant häufiger eine erneute intraoperative Liquorrhoe als Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe bei der Erstoperation (55,6% vs. 59,1%). Dieses Ergebnis war überraschend, da die allgemeine chirurgische Erfahrung bei Patienten mit Liquorrhoe während der Erstoperation eine erhöhte Liquorrhoeinzidenz bei der Rezidivoperation erwarten ließ. Weiterhin fiel auf, dass bei leichter Liquorrhoe während der Erstoperation es bei der Reoperation in 14% der Fälle zur erneuten intraoperativen Liquorrhoe gekommen war, während es bei Patienten mit kräftiger Liquorrhoe bei der Erstoperation in 80% der Fälle zu einer erneuten intraoperativen Liquorrhoe bei Reoperation gekommen war. Auch wenn eine statistische Testung aufgrund der zu kleinen Gruppengröße nicht anwendbar war, lässt sich vermuten, dass Patienten mit kräftiger Liquorrhoe bei Voroperation häufiger zu einer

erneuten Liquorrhoe bei Reoperation neigten. Studien, die die soeben besprochenen Aspekte bearbeiten, sind uns nicht bekannt.

Die in dieser Studie bei hormoninaktiven Hypophysenadenomen häufigere intraoperative Liquorrhoe erklärt sich möglicherweise dadurch, dass sie mit einem mittleren Durchmesser von $24,7 \pm 9,6$ mm signifikant größer waren als hormonproduzierende Adenome mit einem mittleren Durchmesser von $18,4 \pm 12,5$ mm. Der Tumordurchmesser war allerdings in dieser Studie in Übereinstimmung mit Nishioka et al. 2005 und im Gegensatz zu Sade et al. 2006 keine Variable, die mit dem Auftreten einer intraoperativen Liquorrhoe statistisch (univariate Analyse) signifikant verknüpft war.

Dauer des postoperativen Aufenthalts

Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe bei Reoperation blieben mit durchschnittlich $12,2 \pm 8,1$ Tagen nicht signifikant kürzer stationär als Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe mit durchschnittlich $14,6 \pm 9,6$ Tagen.

Erstoperierte Patienten blieben mit durchschnittlich $13,3 \pm 6,2$ Tagen postoperativ nicht signifikant kürzer stationär als reoperierte Patienten mit durchschnittlich $13,6 \pm 9$ Tagen.

Zusammenfassung.

Reoperierte Patienten hatten nicht häufiger Komplikationen als erstoperierte Patienten. Allerdings kam es bei reoperierten Patienten häufiger zu einer intraoperativen Liquorrhoe. Reoperierte Patienten hatten keinen längeren stationären Aufenthalt als erstoperierte Patienten.

5. Zusammenfassung

Zielsetzungen.

Diese Studie untersucht 1. die Effektivität und die Folgen einer systematischen Behandlung von intraoperativen Liquorrhoen während transspenoidalen Adenomektomien mittels lumbaler Liquordrainage und 2. die klinische Relevanz der intraoperativen Liquorrhoe für den postoperativen Verlauf.

Patienten und Methoden.

Die zur Beantwortung der Fragestellung notwendigen Daten wurden retrospektiv bei allen Patienten erhoben, die sich im Zeitraum zwischen März 1990 und September 2006 in der Neurochirurgischen Klinik des Uniklinikum Bonn zum ersten Mal einer transspenoidalen Adenomektomie unterzogen hatten. Entsprechend dem Standard der Klinik, wurden alle Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe mit einer lumbalen Liquordrainage versorgt.

Ergebnisse.

Die Studie schließt 495 Patienten ein (50,3% Männer, medianes Alter aller Patienten 54 (15-83) Jahre). 60,2% der Adenome waren hormoninaktiv. Der durchschnittliche maximale Durchmesser der Adenome lag bei 22 +/- 11,3mm, Sinus cavernosus-Infiltrationen lagen in 23,2% der Fälle vor.

Eine intraoperative Liquorrhoe ist bei 34,9% der erstoperierten Patienten aufgetreten ($p=0,004$). Eine intraoperative Liquorrhoe war bei hormoninaktiven Hypophysenadenomen häufiger als bei hormonproduzierenden (38,9% vs. 28,9%, $p=0,022$) und bei Reoperationen häufiger als bei Erstoperationen (57,5% vs. 34,9%, $p=0,004$).

Die lumbale Drainage hat durchschnittlich 95,5 +/- 51 ml Liquor/ Tag durchschnittlich 5,4 +/- 2 Tage lang drainiert (Erst- und Reoperationen). Die Inzidenz der postoperativen Liquorrhoe nach stattgehabter intraoperativer Liquorrhoe und lumbaler Liquordrainage hat 4,1% betragen. Patienten ohne intraoperativ festgestellte Liquorrhoe hatten zu 0,6% eine postoperative Liquorrhoe. Die Fallzahlen waren für eine statistische Analyse zu gering.

Insgesamt sind postoperative Komplikationen bei Patienten mit (24,3%) und ohne (20,5%) intraoperativer Liquorrhoe vergleichbar häufig aufgetreten. Allerdings traten

Meningitiden bei Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe signifikant häufiger auf als bei Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe (9,2% vs. 1,6%; $p \leq 0,001$). Bei niedrigen Standardabweichungen der gemessenen Werte waren weder die tägliche Liquordrainagemenge noch die Verweildauer der lumbalen Liquordrainage signifikant mit dem Auftreten einer Meningitis assoziiert.

Die Mortalitätsrate hat insgesamt 1% betragen. 0,9% der Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe und 1,2% der Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe sind verstorben. Statistische Analysen waren wegen der zu geringen Fallzahl nicht durchführbar.

Die postoperative Aufenthaltsdauer von Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe (14,4 +/- 6 Tage) ist signifikant länger ($p=0,003$) als bei Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe (12,7 +/- 6,3 Tage). Trat eine postoperative Liquorrhoe auf, blieben die betroffenen Patienten mit 26,4 +/- 9,5 Tagen signifikant länger ($p \leq 0,001$) als Patienten ohne postoperative Liquorrhoe mit 13 +/- 5,9 Tagen.

In der multivariaten Analyse erwies sich, wie in der univariaten Analyse auch, die postoperative Liquorrhoe und das Auftreten einer irreversiblen Komplikation als signifikant mit der Dauer des postoperativen Aufenthalts assoziiert.

Schlussfolgerung.

Intraoperative Liquorrhoeen traten bei Patienten mit hormoninaktiven Tumoren und bei bereits voroperierten Patienten gehäuft auf. Nach intraoperativer Liquorrhoe konnte die postoperative Liquorrhoe auch mit der lumbalen Liquordrainage nicht sicher vermieden werden.

Patienten mit intraoperativer Liquorrhoe hatten insgesamt keine höhere Morbidität als Patienten ohne intraoperative Liquorrhoe. Allerdings hatten sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Meningitis und für einen verlängerten postoperativen Aufenthalt. Der postoperative Aufenthalt wurde auch durch das Auftreten postoperativer Liquorrhoeen sowie internistischer und irreversibler Komplikationen verlängert.

6. Literaturverzeichnis

Açıkbaş SC, Akyüz M, Kazan S, Tuncer R. Complications of closed continuous lumbar drainage of cerebrospinal fluid. *Acta Neurochir* 2002; 144: 475-480

Apuzzo ML, Weinberg RA. Architecture and functional design of advanced neurosurgical operating environments. *Neurosurgery* 1993; 33: 663-675

Black PM, Zervas NT, Candia GL. Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1987; 20: 920-924

Bone HG. Intrakranielle Tumoren. In: Wappler F, Tonner PH, Bürkle H, HRSG. *Anästhesie und Begleiterkrankungen: Perioperatives Management des kranken Patienten*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2006: 296-303

Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F, Valente V, de Divitiis E. Sellar repair in endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: results of 170 cases. *Neurosurgery* 2002; 51: 1365-1371

Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997; 40: 225-236

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., 2007: Evidenzklassen.
<http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/images/evidenzklassen.jpg/view>
(Zugriffsdatum: 13.03.2010)

Dützmänn S. Selläre Tumoren. In: Dützmänn S, HRSG. *Basics Neurochirurgie*. München: Urban & Fischer Verlag, 2009: 46-49

Esposito F, Dusick JR, Fatemi N, Kelly DF. Graded repair of cranial base defects and cerebrospinal fluid leaks in transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 2007; 60 (4 Suppl 2): 295–303

Herold G. Hypophysentumoren. In: Herold G, HRSG. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2008: 731-734

Jane JA, Thapar K, Kaptain GJ, Maartens N, Laws ER. Pituitary surgery: transsphenoidal approach. *Neurosurgery* 2002; 51: 435-442

Kelly DF, Oskouiian RJ, Fineman I. Collagen sponge repair of small cerebrospinal fluid leaks obviates tissue grafts and cerebrospinal fluid diversion after pituitary surgery. *Neurosurgery* 2001; 49: 885-889

Kennedy DW, Cohn ES, Papel ID, Holliday MJ. Transsphenoidal approach to the sella: the Johns Hopkins experience. *Laryngoscope* 1984; 94: 1066– 1074

Kitano M, Taneda M. Subdural patch graft technique for watertight closure of large dural defects in extended transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 2004; 54: 653-660

Kovacs K, Horvath E. Pathology of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 529–551

Kristof RA, Schramm J, Redel L, Neuloh G, Wichers M, Klingmüller D. Endocrinological outcome following first time transsphenoidal surgery for GH-, ACTH- an PRL-secreting pituitary adenomas. *Acta Neurochir* 2002; 144: 555-561

Kristof RA, Wichers M, Haun D, Redel L, Klingmüller D, Schramm J. Peri-operative glucocorticoid replacement therapy in transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective controlled study. *Acta Neurochir* 2008; 150: 329-335

Nishioka H, Haraoka J, Ikeda Y. Risk factors of cerebrospinal fluid rhinorrhea following transsphenoidal surgery. *Acta Neurochir* 2005; 147: 1163-1166

Robert Koch-Institut. Meningitis oder Ventrikulitis. In: Robert Koch-Institut, HRSG. Definition nosokomialer Infektionen (CDC – Definitionen). Berlin: Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, 2008: 19-20

Robert Koch-Institut, 2008: Meningitis oder Ventrikulitis.

http://www.nrz-hygiene.de/dwnld/CDC-Definitionen_Stand04-2008_6Auflage2008.pdf
(Zugriffsdatum: 16.03.2010)

Sade B, Mohr G, Frenkiel S. Management of intra-operative cerebrospinal fluid leak in transnasal transsphenoidal pituitary microsurgery: use of post-operative lumbar drain and sellar reconstruction without fat packing. *Acta Neurochir* 2006; 148: 13-19

Schramm J, Kristof RA. Selläre und periselläre Tumoren. In: Schlegel U, Weller M, Westphal M, HRSG. Neuroonkologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003: 254-273

Seda L, Camara RB, Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP. Sellar floor reconstruction after transsphenoidal surgery using fibrin glue without grafting or implants: technical note. *Surg Neurol* 2006; 66: 46-49

Seiler RW, Mariani L. Sellar reconstruction with resorbable vicryl patches, gelatin foam, and fibrin glue in transsphenoidal surgery: a 10-year experience with 376 patients. *J Neurosurg* 2000; 93: 762-765

Shapiro SA, Scully T. Closed continuous drainage of cerebrospinal fluid via a lumbar subarachnoid catheter for treatment or prevention of cranial/ spinal cerebrospinal fluid fistula. *Neurosurgery* 1992; 30: 241–245

Shiley SG, Limonadi F, Delashaw JB, Barnwell SL, Andersen PE, Hwang PH, Wax MK. Incidence, etiology, and management of cerebrospinal fluid leaks following trans-sphenoidal surgery. *Laryngoscope* 2003; 113: 1283–1288

Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA. Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. *Br J Neurosurg* 2004; 18: 507-512

Sudhakar N, Vafidis JA. Subdural haematoma after trans-sphenoidal surgery. *Br J Neurosurg* 2003; 17: 253-255

Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1000 unselected autopsy specimens. *Radiology* 1994; 193: 161-164

van Aken MO, Feelders RA, de Marie S, van den Berge JH, Dallenga AH, Delwel EJ, Poublon RM, Romijn JA, van der Lely AJ, Lamberts SW, de Herder WW. Cerebrospinal fluid leakage during transsphenoidal surgery: postoperative external lumbar drainage reduces the risk for meningitis. *Pituitary* 2004; 7: 89–93

van Aken MO, de Marie S, van der Lely AJ, Singh R, van den Berge JH, Poublon RM, Fokkens WJ, Lamberts SW, de Herder WW. Risk factors for meningitis after transsphenoidal surgery. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 852-856

Wilson CB, Dempsey LC. Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1978; 48: 13-22

Woollons AC, Balakrishnan V, Hunn K, Rajapaske YR. Complications of trans-sphenoidal surgery: the Wellington experience. *Aust N Z J Surg* 2000; 70: 405–408

7. Danksagung

Folgenden Personen möchte ich für ihre Unterstützung danken:

Herrn Priv.– Doz. Dr. med. Rudolf Kristof, Klinik für Neurochirurgie des Uniklinikum Bonn, für die ausgezeichnete Betreuung der Arbeit

Frau Dr. rer. nat. Dorothee Haun, Klinik für Neurochirurgie des Uniklinikum Bonn, für die statistische Beratung

Frau Andrea Neufeind, Verwaltung, Uniklinikum Bonn, für die Datenrecherche

Herrn Schäfer, Klinik für Neurochirurgie des Uniklinikum Bonn, für die Unterstützung bei der Aktensuche im Archiv