Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni

Modality ovlivňující radikalitu výkonu při endoskopické endonazální transsfenoidální resekci adenomu hypofýzy

Intraoperační magnetická rezonance v konvenční vyšetřovně při endonazálních resekcích adenomů hypofýzy

MUDr. Petr Vacek

Školitel: Doc. MUDr. Vladimír Přibáň, Ph.D.

Studijní program: Chirurgie

Plzeň 2019

Abstrakt:

Cíl: Primárním cílem práce bylo vyhodnotit naše zkušenosti s prováděním intraoperační magnetické rezonance v konvenční vyšetřovně při endoskopických endonazálních resekcích adenomů hypofýzy.

Soubor a metodika: Od března 2008 do února 2013 jsme na našem pracovišti operovali endoskopicky endonazálně celkem 50 pacientů s adenomem hypofýzy. První skupinu 25 pacientů bez a druhou skupinu 25 pacientů s využitím intraoperačního vyšetření magnetickou rezonancí v konvenční vyšetřovně. Hodnotili jsme nejen četnost radikálních resekcí v obou skupinách, ale i prodloužení výkonu ve druhé skupině, vývoj očních a endokrinologických příznaků v obou skupinách a samozřejmě výskyt komplikací.

Výsledky: Intraoperační vyšetření magnetickou rezonancí v konvenční vyšetřovně bylo úspěšně provedeno u všech pacientů ze druhé skupiny bez komplikací spojených s transportem pacienta nebo provedením vyšetření. Průměrná délka výkonu se prodloužila z 205 na 238 minut (hraničně statisticky nevýznamné). Radikální resekci adenomu jsme dosáhli u sedmi pacientů (28 %) z první skupiny a u 16 pacientů (64 %) ze druhé skupiny (statisticky významný rozdíl). Mezi oběma skupinami jsme nezaznamenali statisticky významné rozdíly ve výskytu diabetu insipidu, ve zlepšení perimetru po operaci, ani ve výskytu intraoperační a pooperační likvorey.

Závěry: Studie potvrdila přínos intraoperační magnetické rezonance ke zvýšení rozsahu resekce adenomů hypofýzy při endonazálním přístupu bez zvýšení počtu pooperačních komplikací. Navíc ukázala, že při příznivé stavební konfiguraci je provádění tohoto vyšetření u endonazálních výkonů bezpečné i v konvenční vyšetřovně.

Klíčová slova: endonazální endoskopická resekce - intraoperační magnetická rezonance - adenom hypofýzy - radikální resekce

Abstract:

Objective: Our primary goal was to evaluate our experience with performing intraoperative magnetic resonance imaging (iMRI) in a traditional MRI suite during endoscopic endonasal pituitary adenoma resection.

Methods: From March 2008 to February 2013 a single department performed endoscopic endonasal pituitary adenoma resection on 50 patients. Surgical outcomes were compared between the first 25 patients (no iMRI) and the second 25 patients with whom iMRI was used. We evaluated not only the number of total resections in both groups, but also the prolongation of the time of the surgery in the second group. We also evaluated the progression of ophthalmic and endocrinological symptoms in both groups and the rate of complications.

Results: The average length of the surgery was prolonged from 205 to 238 minutes (marginally statistically insignificant). We achieved total adenoma resection in seven cases (28%) in the first group and in 16 cases (64%) in the second group (a statistically significant difference). iMRI was successfully performed on all the patients in the second group without any complications related to patient transport or the execution of the imaging. There were no statistically significant differences in diabetes insipidus occurrence, postoperative visual field improvement, or intraoperative or postoperative cerebrospinal fluid leak associated with iMRI use.

Conclusions: The possibility of monitoring the extent of the pituitary adenoma resection during endonasal approach with iMRI significantly improves the results of the surgery. When building layout is conducive, performing iMRI in a traditional MRI suite is safe.

Key words:

endonasal endoscopic resection - intraoperative magnetic resonance imaging - pituitary adenoma - total resection

Prohlašuji, že jsem disertační práci na téma "Modality ovlivňující radikalitu výkonu při endoskopické endonazální transsfenoidální resekci adenomu hypofýzy: Intraoperační magnetická rezonance v konvenční vyšetřovně při endonazálních resekcích adenomů hypofýzy" vypracoval pod vedením školitele samostatně za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Dále prohlašuji, že tato disertační práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Plzni, 7.7.2019

…….

podpis

Rád bych touto cestou vyjádřil poděkování svému školiteli doc. MUDr. Vladimíru Přibáňovi, Ph.D. za jeho cenné rady a trpělivost při vedení mé disertační práce a za pomoc s přípravou k publikaci.

…….

podpis

Obsah

Univerzita Karlova v Praze 1

Lékařská fakulta v Plzni 1

Modality ovlivňující radikalitu výkonu při endoskopické endonazální transsfenoidální resekci adenomu hypofýzy 1

1. Úvod 11

2. Adenomy hypofýzy - teoretický úvod 12

2.1. Anatomie hypofýzy 12

2.2. Anatomie hypofýzy v MRI obraze 13

2.3. Fyziologie hypofýzy 14

2.4. Adenomy hypofýzy 14

2.4.1. Topografickoanatomická klasifikace adenomů hypofýzy 15

2.4.2. Klinická klasifikace adenomů hypofýzy 17

2.5. Chirurgická léčba adenomů hypofýzy 19

2.5.1. Historie a vývoj operačních přístupů k hypofýze 19

2.5.3. Intraoperační navigace 24

2.5.4. Intraoperační zobrazovací metody 28

2.6. Pooperační endokrinologické komplikace 30

2.6.1. Diabetes insipidus (DI) 30

2.6.2. Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) a syndrom cerebrálně podmíněné ztráty soli (CSWS) 31

2.7. Poruchy zraku způsobené adenomem hypofýzy 31

3. Hypotéza 33

4. Soubor a metodika 34

4.1. Charakteristika souboru 34

4.2. Předoperační vyšetření 34

4.3. Operační výkon 34

4.4. Intraoperační magnetická rezonance 38

4.5. Pooperační péče a sledování 40

4.6. Hodnocení 40

5. Výsledky 42

5.1. Předoperační charakteristika souboru 42

5.1.1. Věk, pohlaví 42

5.1.2. Velikost a typ adenomu 42

5.1.3. Hypopituitarismus 43

5.1.4. Perimetr 43

5.2. Intraoperační charakteristika souboru 44

5.2.1. Délka výkonu 44

5.2.2. Intraoperační likvorea 44

5.2.3. Intraoperační MRI 46

5.3. Pooperační charakteristika souboru 46

5.3.1. Radikalita resekce 47

5.3.2. Další postup u reziduí adenomů 48

5.3.3. Pooperační likvorea 48

5.3.4. Pooperační diabetes insipidus 49

5.3.5. Pooperační perimetr 49

5.3.6. Pooperační hypopituitarismus 50

5.3.7. Pooperační chirurgické a nechirurgické komplikace 50

6. Diskuze 52

7. Závěry 55

8. Literatura 56

Použité zkratky

ACTH - adrenokortikotropní hormon

ADH - antidiuretický hormon

CSWS - syndrom cerebrálně podmíněné ztráty soli

CT - výpočetní tomografie

DI - diabetes insipidus

FN - fakultní nemocnice

FSH - folikuly stimulující hormon

GE - gradient-echo

GH - růstový hormon

iMRI - intraoperační magnetická rezonance

LH - luteinizační hormon

MR - magnetická rezonance

MRI - zobrazení magnetickou rezonancí

NaCl - chlorid sodný

ORL - otorhinolaryngologie

SIADH - syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu

TSH - tyreotropní hormon

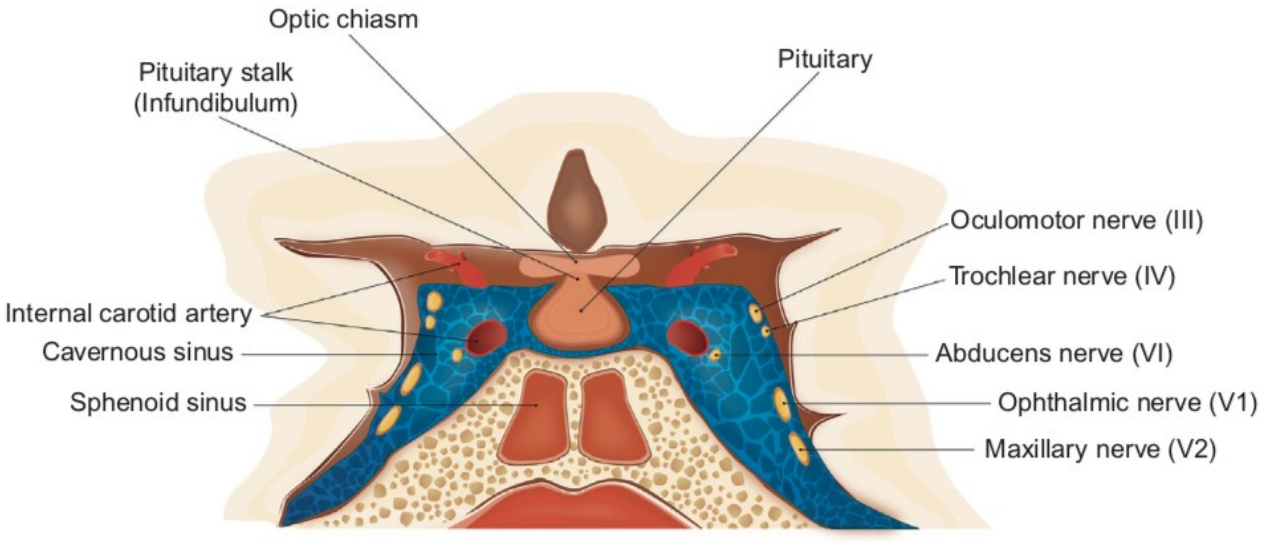
1. Úvod

V současné době je endonazální přístup využíván jako metoda volby u více než 90% resekcí hypofyzárních adenomů a stále více i při operativě dalších nejrůznějších patologií báze lební. Ačkoliv použití endoskopu výrazně vylepšilo pohled do operačního pole, stále nejsme schopni při nerozšířeném transsfenoidálním přístupu dokonale vizualizovat suprasellární a parasellární prostory. To přispívá k vyšší četnosti subtotálních resekcí, často s nutností další léčby adenomu (reoperace, stereotaktická radiochirurgie). Naopak u některých invazivních adenomů je někdy těžké zvažovat, jak moc radikální má resekce být po dekompresi zrakové dráhy; zejména s ohledem na jiné metody další léčby. Větší radikalita vždy zvyšuje riziko případných komplikací. Neuronavigace nám umožňuje přesný přístup k tureckému sedlu a lokalizaci adenomu, limitem ale zůstává práce pouze s předoperačními daty, což neumožňuje dobře hodnotit rozsah resekce. Z těchto důvodů začala být používána i u transsfenoidálních přístupů intraoperační magnetická rezonance (iMRI). Nejvýznamnějším přínosem této techniky je možnost zhodnocení velikosti resekce v reálném čase před uzávěrem operačního přístupu. Reziduum adenomu může být skryto za arachnoidálními septy, pokleslým diafragmatem, pseudokapsulou tumoru nebo za fibrozními septy uvnitř adenomu imitujícími diafragma. Tato místa zůstávají skryta i jinak dokonalému zobrazení operačního pole endoskopem.

2. Adenomy hypofýzy - teoretický úvod

2.1. Anatomie hypofýzy

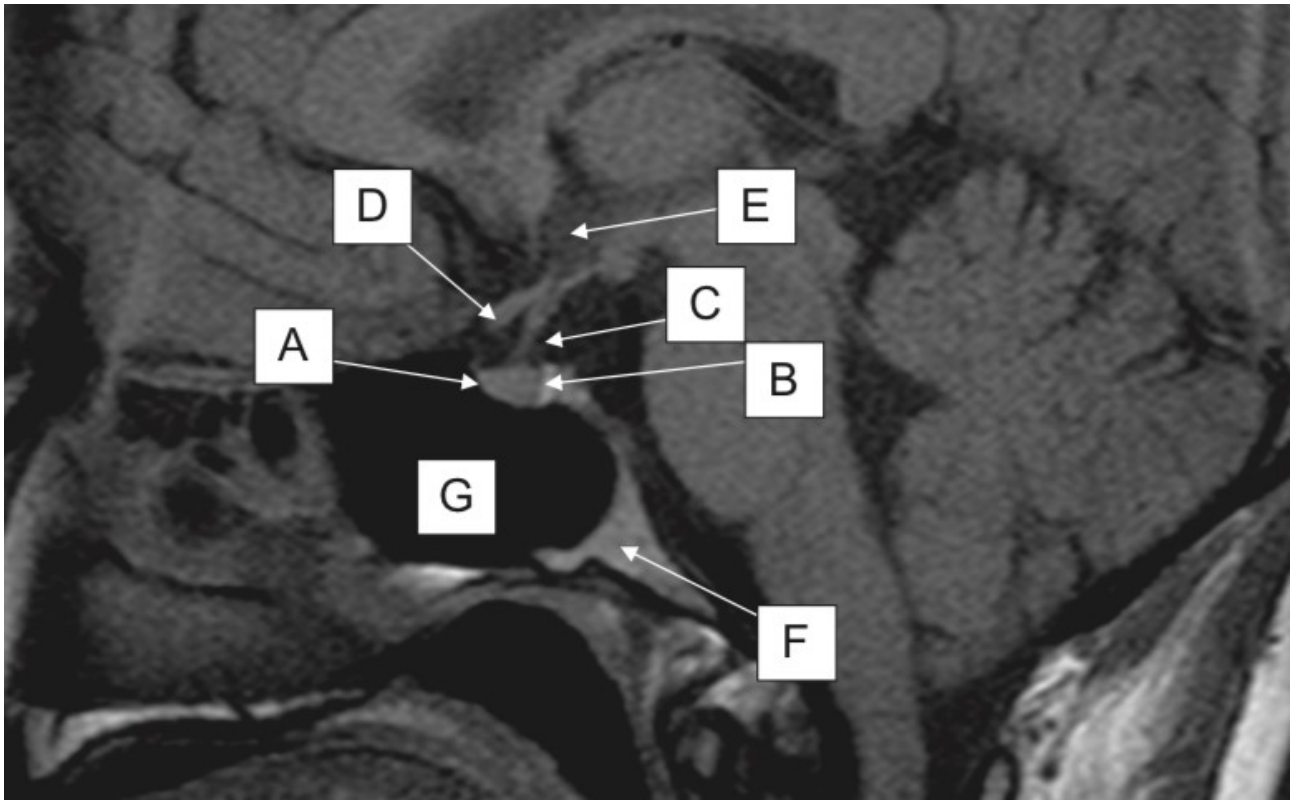
Hypofýza je anatomicky uložena v kostěnném tureckém sedle báze lební, je funkčně spojena s hypothalamem skrze stopku hypofýzy - infundibulum) (Pantalone et al. 2015). Shora je zakryta tvrdou plenou (diaphragma sellae), nad kterou jsou likvorové prostory (cisterna suprasellaris) ve kterých je rozepjato křížení zrakových nervů (chiasma opticum). Z obou stran je turecké sedlo ohraničeno kavernozním splavem (sinus cavernosus), který obsahuje vntřní krkavici (a. carotis interna) a kraniální nervy (n. oculomotorius, n. trochlearis, n. abducens a dvě větve n. trigeminus: n. ophtalmicus a n. maxillaris) (Obr. 1). Hypofýza obsahuje přední (adenohypofýza) a zadní (neurohypofýza) lalok, mezi nimi je tzv. pars intermedia, u člověka rudimentální.



Obr. 1 - Schéma normální anatomie hypofýzy (Zdroj: MRI Atlas of Pituitary Pathology - Pantalone, KM., Jones, SE, Weil, RJ., Hamrahian, AH. 2015)

2.2. Anatomie hypofýzy v MRI obraze

Stopka hypofýzy je normálně méně než 4 mm široká, užší než chiasma opticum (Pantalone et al. 2015). Může být lokalizována uprostřed nebo mírně vychýlena (až u 50% vyšetřovaných bez patologického nálezu). Velikost hypofýzy se liší v závislosti na věku a pohlaví. V průměru její rozměry na výšku kolísají mezi 3-8 mm a obecně je větší u mužů, než u žen. Velikost hypofýzy roste v období dospívání v důsledku fyziologické hypertrofie, která se objevuje v období puberty. K největším změnám ve velikosti hypofýzy dochází během těhotenství, kdy může výška žlázy dosáhnout až 12 mm (Obr. 2).



Obr. 2 - normální anatomie hypofýzy a okolních struktur v MRI obraze - T1 vážený sagitální řez bez kontrastní látky (Zdroj: MRI Atlas of Pituitary Pathology - Pantalone, KM, Jones, SE, Weil, RJ., Hamrahian, AH. 2015)
A - adenohypofýza, B - neurohypofýza, C - stopka hypofýzy, D - chiasma opticum, E - III. komora, F - clivus, G - sinus sphenoidalis

2.3. Fyziologie hypofýzy

Hypofýza je klíčovou součástí tzv. hypothalamo-hypofyzární osy, kdy hypothalamus ovlivňuje produkci hypofyzárních hormonů (adenohypofýza) nebo uvolňování hypothalamických hormonů do systémové cirkulace (neurohypofýza) (Casaneuva and Ghio 2018).

Adenohypofýza produkuje tyto hormony:

ACTH (adrenokortikotropní hormon) - stimuluje sekreci glukokortikoidů nadledvinami jako odpověď na stres

FSH (folikuly stimulující hormon) - vyvolává sekreci estrogenu z pohlavních žláz u žen a stimuluje tvorbu spermií u mužů

LH (luteinizační hormon) - stimuluje sekreci estrogenu a progesteronu u žen a testosteronu u mužů

GH (růstový hormon) - klíčový hormon podílející se na vývoji a udržování zdravého složení a funkce těla, působí hlavně v játrech, svalech a kostech, kde reguluje růst, proteosyntézu a metabolismus

prolaktin - působí v mléčné žláze, je stěžejní pro těhotenství a laktaci

TSH (tyreotropní hormon) - stimuluje štítnou žlázu k produkci jejích hormonů

Neurohypofýza uvolňuje tyto hormony:

ADH (antidiuretický hormon) - podněcuje v ledvinách zvýšení absorbci vody do krve, tedy zahušťování moči

oxytocin - podněcuje kontrakce dělohy během porodu a stimuluje prsní žlázy k tvorbě mléka

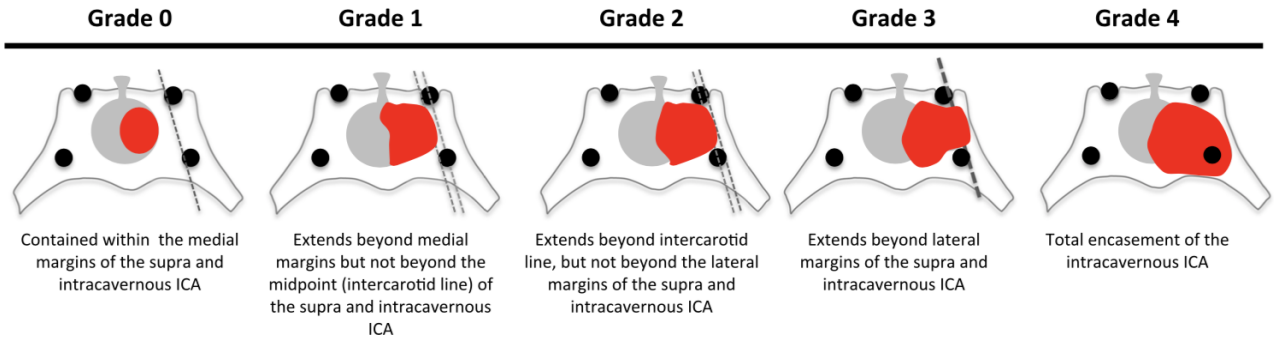
2.4. Adenomy hypofýzy

Adenomy hypofýzy představují asi 10 % všech intrakraniálních tumorů (Asa 2009). Z endokrinologického pohledu je rozdělujeme na afunkční (asekreční) a funkční (sekreční) adenomy.

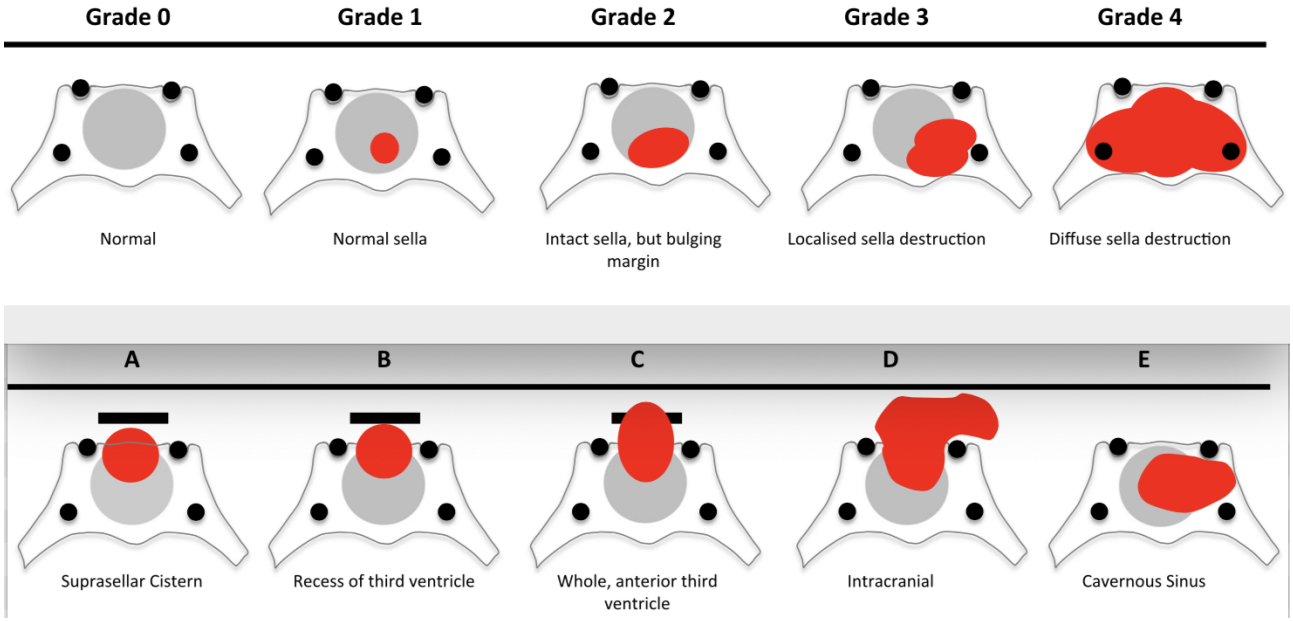
Podle velikosti je dělíme na makroadenomy (nad 1 cm) a mikroadenomy (pod 1 cm). Adenomy větší než 4 cm se označují jako gigantické, menší než 5 mm jako pikoadenomy. Celková prevalence adenomů hypofýzy je udávána z postmortem studií 14,4 %, z radiologických studií 22,5 %, což dává dohromady očekávanou celkovou prevalenci adenomů hypofýzy v populaci 16,7 % (Ezzat 2004).

2.4.1. Topografickoanatomická klasifikace adenomů hypofýzy

Nejznámější klasifikace adenomů hypofýzy z pohledu jejich velikosti a topografie jsou dělení podle Hardyho (Hardy 1979) a Knospa (Knosp 1993) (Obr. 3 a 4). V klinické praxi jsou však používány zřídka a uplatňují se spíše ve výzkumných publikacích. Jejich přínosem je kromě informace o velikosti adenomu i možnost hodnocení stupně komprese chiasmatu a invaze do kavernozního splavu. Pro hodnocení samotné velikosti nádoru se nejčastěji používá rovnice pro výpočet objemu elipsoidu: "(4/3)πabc", kde abc jsou základní rozměry adenomu (výška, šířka, délka). Tento způsob se ukazuje jako dostatečný pro předoperační hodnocení i pro stanovení radikality resekce a event. odpovědi na další léčbu (Davies 2016).



Obr. 3 - klasifikace dle Knospa, hodnotí stupeň parasellárního šíření nádoru do kavernozního splavu ve vztahu k vnitřní krkavici (Zdroj: Assessing size of pituitary adenomas: a comparison of qualitative and quantitative methods on MR - Davies, BM, Carr, E, Soh, C, Gnanalingham, KK. 2016)



Obr. 4 - klasifikace dle Hardyho, číslo udává stupeň narušení tureckého sedla, písmeno pak stupeň suprasellárního šíření (Zdroj: Assessing size of pituitary adenomas: a comparison of qualitative and quantitative methods on MR - Davies, BM, Carr, E, Soh, C, Gnanalingham, KK. 2016)

2.4.2. Klinická klasifikace adenomů hypofýzy

Adenom hypofýzy se klinicky projeví buď některým z hypersekrečních syndromů nebo syndromem z útlaku struktur masou tumoru nebo se může jednat i o adenom náhodně zjištěný, tzv. incidentalom.

Afunkční adenom hypofýzy

Je adenom, který neprodukuje žádný z hormonů hypofýzy a klinicky se projeví až svojí velikostí. Nedávné studie ale ukazují, že vysoký podíl klinicky afunkčních adenomů produkuje nízké hladiny FSH a LH (Dahlqvist 2010). Jako nejčastější příznaky způsobené tlakem rostoucího adenomu jsou uváděny bolesti hlavy, poruchy perimetru z komprese chiasmatu (nejčastěji bitemporální hemianopsie), parézy hlavových nervů III., IV. a VI. a hypopituitarismus (Ntali 2015). Snížení sekrece hormonů adenohypofýzy většinou jako první postihne růstový hormon a gonadotropiny, následuje snížení sekrece tyreotropního a adrenokortikotropního hormonu (Nomikos 2004). Komprese stopky hypofýzy může také vést k mírné nadprodukci prolaktinu, kterou je třeba odlišit od výrazné nadprodukce u prolaktinomu (Brochier 2010). Základní metodou léčby afunkčních adenomů hypofýzy je chirurgická resekce transsfenoidálním přístupem, následovaná event. stereotaktickou redioterapií u některých reziduálních nebo progredujících adenomů (Murad 2010).

Akromegalie

Akromegalie je onemocnění způsobené nadprodukcí růstového hormonu adenomem hypofýzy po dokončení růstu jedince vedoucí zhrubnutí rysů v obličeji a růstu akrálních partií těla. Pacienti mají dále zvýšený výskyt diabetu, arteriální hypertenze, srdečních nemocí, osteoartritidy, syndromu spánkové apnoe a psychosociálních potíží. Není-li onemocnění léčeno, vede ke zkrácení doby života v průměru až o 10 let. Proto je široce akceptován poměrně agresivní terapeutický přístup (Laws 2013). První metodou léčby je chirurgická resekce adenomu, při jejím neúspěchu následuje léčba farmakologická. Nejčastěji jsou používány somatostatinová analoga (octreotid, lanreotid), novější

antagonisté růstových receptorů (pegvisomant) a agonisté soamtostatinových receptorů (pasireotid). Jako třetí linie léčby je indikována stereotaktická radioterapie (Chanson 2009).

Cushingův syndrom

Je v 80 % případů způsoben nadměrnou sekrecí ACTH kortikotrofním adenomem hypofýzy a je devětkrát častější u žen než u mužů. Typickým příznakem je rozvoj obezity s hromaděním tuku především v obličeji a na trupu, ztenčení kůže a fialové abdominální strie, otoky dolních končetin, arteriální hypertenze, hirsutismus, psychické poruchy (úzkost, deprese) a poruchy spánku. Nejlepší metodou léčby je chirurgické odstranění adenomu s co největším zachováním funkce adenohypofýzy. Neresekabilní rezidua jsou indikována ke stereotaktické radioterapii (Nieman 2008).

Prolaktinom

Jde o nádor vyrůstající z laktotrofních buněk a produkující nadměrné množství prolaktinu. U žen způsobuje až úplně vymizení menstruačního cyklu a galaktoreu, u mužů pak gynekomastii a oligospermii. Většinu prolaktinomů lze léčit farmakologicky agonisty dopaminu, nejčastěji se používá bromocriptine a cabergolin. Chirurgická léčba je alternativou pro pacienty, kteří netolerují léčbu agonisty dopaminu, případná rezidua po resekci jsou indikována ke stereotaktické radioterapii (Colao 2009).

TSH secernující adenom

Tento adenom bývá vzácnou příčinou centrální hypertyreozy, tvoří pouze 0,9-2,8 % všech adenomů hypofýzy. V léčbě je metodou první volby resekce adenomu, event. následovaná stereotaktickou radioterapií (Jha 2009).

Incidentalom

Jedná se o nádor hypofýzy zjištěný při CT nebo MRI vyšetření mozku prováděném z důvodů nesouvisejících s onemocněním hypofýzy (Galland 2015). Většinou se jedná o afunkční adenomy menší než 1 cm v průměru (Ezzat 2004). Ačkoliv přirozený vývoj incidentalomů hypofýzy není příliš znám, předpokládá se, že mikroadenomy velmi zřídka dosáhnou velikosti makroadenomů (Karavitaki 2007). Vždy je nutné vyloučit, že se nejedná o funkční adenom a že nezpůsobuje příznaky z útlaku masou tumoru, které pacient subjektivně zatím nepozoroval (Serhal 2008). Když je vyloučena event. hypersekrece, hypopituitarismus nebo útlak chiasmatu, lze incidentalom observovat pomocí pravidelných MRI kontrol (Molitch 2009).

Pituitární apoplexie

Vzniká jako prokrvácení nebo nekróza hypofýzy, většinou na podkladě dříve nediagnostikovaného adenomu hypofýzu. Klinicky se projeví náhlou bolestí hlavy, často s nauzeou, závratěmi, může se rozvinout i porucha vědomí. Dále vznikají poruchy visu a okohybné poruchy, hypopituitarismus a diabetes insipidus. Prvním krokem v léčbě je urgentní hormonální substituce, v první řadě hydrokortizonu. Následuje akutní chirurgická léčba (Verrees 2004).

2.5. Chirurgická léčba adenomů hypofýzy

2.5.1. Historie a vývoj operačních přístupů k hypofýze

Jako první přístup k adenomu hypofýzy začal být zkoušen přístup transkraniální - subfrontální nebo subtemporální, první kraniotomii pro tuto patologii provedl sir Victor Horsley a publikoval zprávu o

Obr. 5 - Halsteadův sublabiální přístup, tracheostomie sloužila k vedení inhalační anestézie (Zdroj: Endoscopic Pituitary Surgery, Endocrine, Neuro-Ophthalmologic, and Surgical Management - Schwartz, TH, Anand VK. 2012)

prvních 10 pacientech takto léčených v r. 1906, výsledky však nebyly příliš povzbudivé (Kanter 2005).

Již v r. 1907 ale Hermann Schloffer popsal první úspěšné odstranění adenomu hypofýzy transnasálním transsfenoidálním přístupem. Incizi vedl paranasálně vlevo a nos odklopil doprava, což vedlo k významnému zjizvení obličeje (Schloffer 1907). V roce 1910 popsal Oskar Hirsch (vídeňský otorinolaryngolog) endonazální transseptální transsfenoidální přístup, při kterém, jako Schloffer, používal pouze lokální anestezii (kokain) (Hirsch 1910). Souběžně Albert E. Halstead vypracoval sublabiální submukozní přístup (obr. 5), oba tyto přístupy vedly k lepším kosmetickým výsledkům (Halstead 1910).

Harvey Cushing provedl první transsfenoidální odstranění adenomu hypofýzy u pacienta s akromegalií v roce 1909 s využitím Schlofferovy techniky (Cushing 1909). Později modifikoval

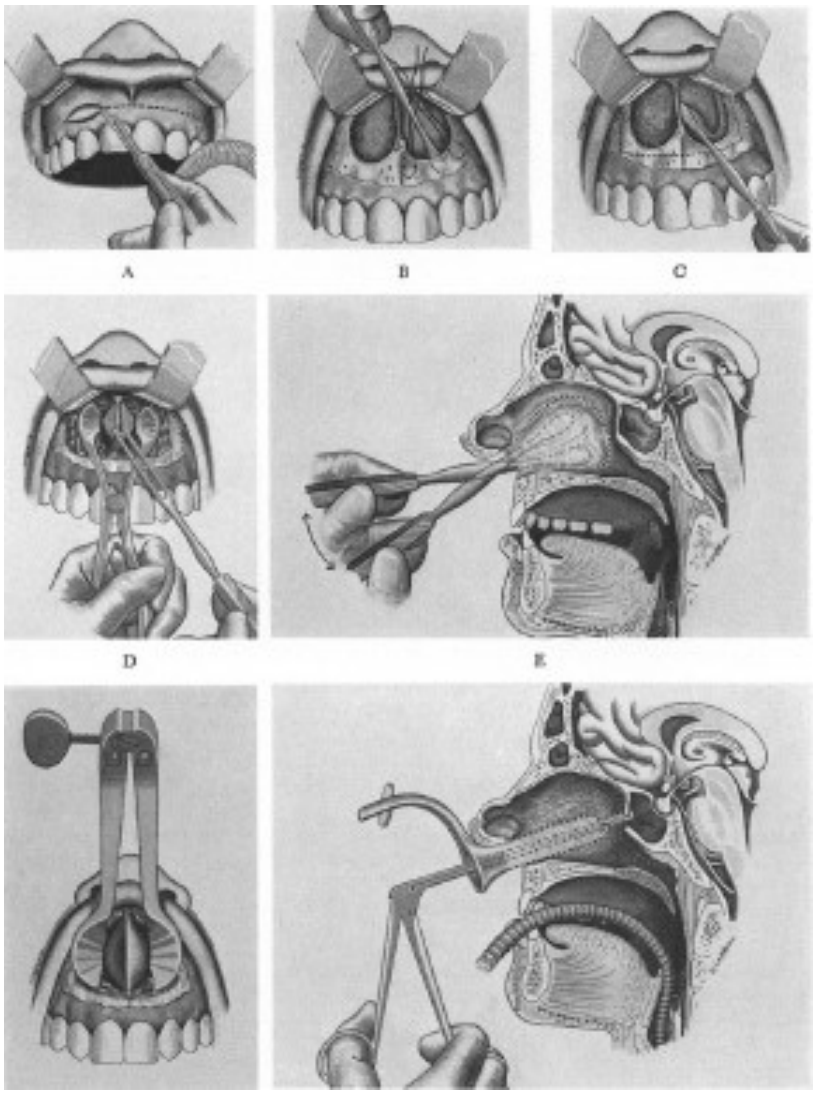
Hirschův endonasální přístup a nakonec začal používat Halsteadovu sublabiální incizi, celkovou

Obr. 6 - H. Cushing s čelním světlem při operaci, anesteziologická rourka je zavedena intraorálně speciálním roubíkem, který navrhl sám Cushing (Zdroj: Endoscopic Pituitary Surgery, Endocrine, Neuro-Ophthalmologic, and Surgical Management - Schwartz, TH, Anand VK. 2012)

anestezii a čelní světlo (obr. 6). Ani tyto, na tehdejší dobu pokrokové, změny však nezabránily četným komplikacím (především nazální likvorea a obtížná kontrola krvácení), proto Cushing okolo roku 1925 tento přístup opustil a vrátil se k přístupu transkraniálnímu a vzhledem k jeho dominantnímu postavení v neurochirurgické společnosti jej většina ostatních následovala (Couldwell 2004).

Jediný, kdo pokračoval v transsfenoidálním přístupu, byl od roku 1925 Norman Dott, používal rovněž sublabiální incizi - pro tuto operaci dokonce navrhl nazální spekulum s osvětlením na konci lopatek (Dott 1925). Jeho žák, Girard Guiot v roce 1965 při transsfenoidálním přístupu poprvé použil endoskop k lepšímu přehlédnutí obsahu tureckého sedla (Guiot 1959). Přístup dále zdokonalil zavedením intraoperační fluoroskopie a začal jej používat i při resekcích kraniofaryngeomů,

chordomů klivu a parasellárních tumorů. Guiotovu techniku následoval Jules Hardy, který v roce 1967 poprvé použil při transsfenoidálním přístupu operační mikroskop, začal selektivně odstraňovat



Obr. 7 - sublabiální submukozní transsfenoidální přístup (Zdroj: Endoscopic Pituitary Surgery, Endocrine, Neuro-Ophthalmologic, and Surgical Management - Schwartz, TH, Anand VK. 2012)

mikroadenomy hypofýzy a navrhl vlastní sadu mikrochirurgických nástrojů (obr. 7).

V roce 1971 publikoval výsledky těchto operací u 300 pacientů, u kterých morbidita i mortalita byla lepší než u transkraniálních přístupů. Transsfenoidální přístup se tak (nejen) díky Hardyho modifikacím stal na dalších 30 let u adenomů hypofýzy metodou volby s mortalitou pod 1% (Hardy 1971).

Dalším technologickým pokrokem této doby bylo zdokonalení optiky a osvětlení rigidního endoskopu, což umožnilo jeho reálné použití v úzkém chirurgickém koridoru. Jako první toho využili

v osmdesátých letech minulého století otorinolaryngologové a začali endoskopicky endonasálně diagnostikovat a léčit patologie vedlejších nosních dutin a jejich blízkého okolí - hlavním průkopníkem byl Heinz Stammberger. Endoskopická endonasální technika nabízela panoramatický 360 st. pohled a eliminovala nutnost použití rigidního transsfenoidálního rozvěrače (Stammberger 1990).

Tyto výhody a desetiletou zkušenost otorinolaryngologů využila dvojice Hae-Dong Jho (neurochirurg) a Ricardo L. Carrau (otorinolaryngolog) z University v Pittsburgu a začali experimentovat s čistě endoskopickým endonasálním transsfenoidálním přístupem k tumorům hypofýzy (Carrau 1996). V roce 1997 publikovali své zkušenosti z operací prvních 50 pacientů, jejich tvrzení o kratší době hospitalizace, menší traumatizaci nosu a větší spokojenosti pacientů se stala výzvou pro ostatní kolegy. Kritizována byla obtížná kontrola krvácení při mononostrálním přístupu, který otorinolaryngologům do té doby stačil, absence stereoskopického pohledu a významné problémy s uzávěrem defektů tvrdé pleny (Jho 1997).

To ale neodradilo další neurochirurgy, kteří tuto techniku dále rozvíjeli a začali ji využívat i pro přístupy k dalším patologiím na bazi lební - byla to hlavně skupina z Neapole v Itálii: Enrico de Divitiis a Paolo Cappabianca (Cappabianca 1998, de Divitiis 2002), kteří mimo jiné vyvinuli speciální instrumentárium a pečlivě novou techniku vyhodnocovali včetně komplikací (Cappabianca 2002). Souběžně v té době pracovala v Pittsburgu další dvojice: Carl H. Snyderman (otorinolaryngolog) a Amin Kassam (neurochirurg), kteří postupně s využitím neuronavigace položili základy tzv. „rozšířeného endonasálního přístupu“, který umožňuje, již binostrálně, operovat patologie baze lební od crista galli po C2 (Kassam 2004). Další dvojice, která endonazální přístup začala využívat i pro parasellární léze, hlavně v kavernozním splavu, byla z Bologně v Itálii: Giorgio Frank (neurochirurg) a Ernesto Pasquini (otorinolaryngolog) (Frank 2003).

V současné době jsou využívány při chirurgii hypofýzy a baze lební dva přístupy - endoskopický endonasální a mikrochirurgický transsfenoidální (Powel 2009), ale většina autorů již dnes zdůrazňuje výhody přístupu endoskopického. Endoskopická endonasální chirurgie je tak nyní

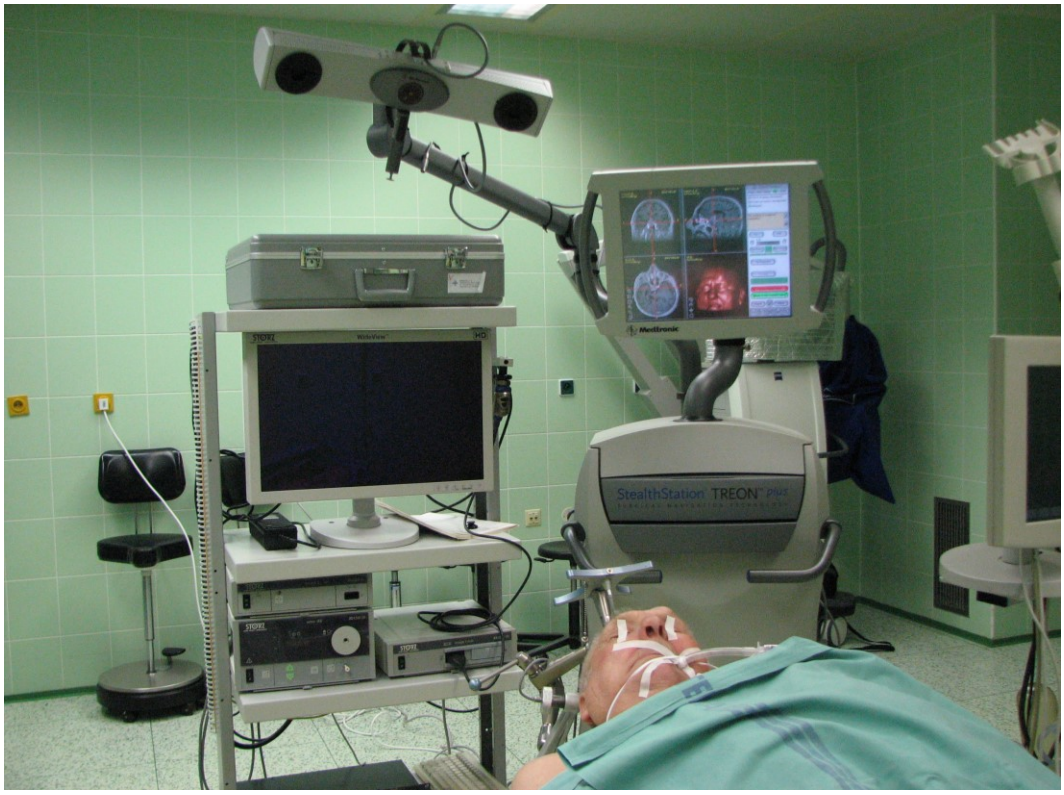
multidisciplinárním oborem, ve kterém neurochirurgové a otorinolaryngologové sdílejí a využívají své zkušenosti, což jeho úroveň posouvá stále výše. Souběžně se zdokonaluje technické vybavení - např. intraoperační navigační a zobrazovací metody, robotická technika a další, což umožňuje další rozvoj oboru.

V Československu již v roce 1928 A. Přecechtěl operoval 10 pacientů Cushingovo sublabiálním transsfenoidálním přístupem, poté se ve shodě s Cushingem operovalo transkraniálně. Od konce šedesátých let 20. století začali znovu používat techniku transsfenoidálního přístupu původní sublabiální incizí Ivo Fusek v Ústřední vojenské nemocnici v Praze a Rudolf Petr v Hradci Králové (Fusek 1986). Se zavedením mikrochirurgie v neurochirurgii se i v Československu začalo operovat mikrochirurgicky transsfenoidálně (sublabiálním transseptálním přístupem) v podstatě na všech univerzitních pracovištích, postupně v modifikaci přímého transnazálního mikrochirurgického přístupu, na některých pracovištích se tento přístup používá dodnes (Sameš 2005). Když ve světě došlo ve spolupráci s otorinolaryngology k rozvoji endoskopického endonazálního přístupu, i v Čechách se po roce 2000 na několika pracovištích začaly adenomy hypofýzy operovat endoskopicky endonazálně, většinou ve spolupráci s ORL - FN Brno, FN Ostrava (Matoušek 2010), FN Plzeň nebo bez ní - ÚVN Praha (Masopust 2008).

2.5.3. Intraoperační navigace

„Navigování“ transnasálního přístupu k hypofýze se vyvíjelo stejně dlouho, jako přístup samotný. Již H. Schloffer si v r. 1907 sahal prstem do operačního koridoru a snažil se tak orientovat o hloubce přístupu (Schloffer 1907). První „obrazové“ navigování operačního přístupu použil v r. 1965 G.Guiot zavedením intraoperační fluoroskopie (Guiot 1958), tuto techniku pak dále zdokonalil J. Hardy aplikací vzduchu lumbálně intratekálně, což umožnilo získat určitou „intraoperační“ představu o poklesu suprasellární porce tumoru do operačního pole (Hardy 1965). Nevýhodou fluoroskopie byla absence přehledu o střední čáře, „neviditelnost“ měkkých tkání a samozřejmě radiační zátěž personálu i pacienta.

Proto ihned jak byla uvedena do neurochirurgie bezrámová neuronavigace, začala být s úspěchem využívána při transsfenoidálních přístupech (obr. 8) (Sandeman 1998). Zvýšila jistotu operatéra při



Obr. 8 - sestava endoskopická věž a bezrámová neuronavigace před transnazálním výkonem (Zdroj: autor)

orientaci, hlavně o poloze střední čáry při přístupu k sedlu v těch případech, kdy přirozené kostní orientační body nejsou zcela vyjádřeny nebo úplně chybí. Při transsfenoidálním přístupu musí mít operatér přesnou informaci o poloze především karotických tepen, protože jakákoliv i malá chyba při orientaci v této oblasti může být letální. Naproti tomu při hodnocení stupně resekce nádoru při operaci je využití navigace minimální, protože pracuje s předoperačními daty, což je jejím hlavním limitem. Nemůžeme jí tak použít ke hledání reziduí tumoru při operaci ani k detekci event. komplikací. Tyto skutečnosti vedly k rozvoji intraoperačních zobrazovacích metod.

V současné době se v neurochirurgii používají dva typy navigace: optická a elektromagnetická a stejně tak je tomu i při endonazálních výkonech.

Optická navigace, původní a tedy „starší“ typ neuronavigace, je používána jako navigace pointru (ukazovátka) - po upnutí hlavy do tříbodového upínače a kalibraci si jím při operaci ověřujeme svoji

aktuální polohu v operačním poli. Tento typ navigace má některé technické nevýhody. Navigovaný pointer musí být při ukazování neustále „viděn“ kamerou navigace a může tak být stíněn např. kamerou endoskopu v druhém nosním průduchu (obr. 9). Elektromagnetická navigace, „novější“ typ neuronavigace se v neurochirurgii používá především při operacích malých dětí. Komunikace mezi vlastním přístrojem a kalibrovanými nástroji probíhá na principu elektromagnetických vln a její hlavní výhoda proti navigaci optické je ta, že hlava nemusí být pevně fixována v tříbodovém upínači - z toho plyne její využití u malých dětí. Při endonazálních přístupech je ale důležitější výhoda druhá - kalibrovaný nástroj nemusí být viděn vlastní navigací a nenastává tedy stínění dalším nástroji nebo kamerou endoskopu. Elektromagnetické navigace mohou být upraveny přímo pro endonasální výkony a jejich součástí jsou pak kalibrované endonasální nástroje (savky, shaver atd.) (obr. 10).

Obr. 9 - ukazovátko optické navigace při výkonu, jsou dobře patrné registrační kuličky, které musí kamera navigace stále „vidět“ (Zdroj: autor)

Obr. 10 - elektromagneticky navigovaná savka při endonasálním výkonu, nehrozí vizuální konflikt s endoskopem (Zdroj: autor)

2.5.4. Intraoperační zobrazovací metody

Historie intraoperačních obrazovacích metod v neurochirurgii začala v r. 1919, kdy W. Dandy zavedl intraoperační pneumoencefalografii jako metodu k lokalizaci expanze, která byla anatomicky v

těsném vztahu s mozkovými komorami (Dandy 1919). V šedesátých letech minulého století začala být využívána intraoperační angiografie, především v cévní neurochirurgii. V r. 1982 poprvé L.D. Lunsford podal zprávu o intraoperačním CT vyšetření mozku (Lunsford 1982) a v polovině devadesátých let několik neurochirurgických pracovišť zavedlo MRI vyšetřování na operačním sále. Jako „konkurence“ se ve stejné době začala vyvíjet intraoperační navigace, jejíž nevýhodou ovšem vždycky bude práce s pouze předoperačním zobrazením, jak již bylo uvedeno. Další skutečností, která vedla ke snaze o intraoperační zobrazení poměrů při transsnasálních výkonech, je možnost hodnocení případného rezidua tumoru po těchto výkonech na grafickém vyšetření až za cca 3 měsíce po operaci, po vymizení pooperačních artefaktů.

První intraoperační zobrazovací metodou, která umožňovala detekovat reziduum adenomu hypofýzy, bylo intraoperační CT vyšetření, které však nedosáhlo v této indikaci většího rozšíření (Okudera 1993). Hlavními důvody jsou jednak radiační expozice a dále ne příliš kvalitní zobrazení selární krajiny na CT. Následovala intraoperační ultrasonografie, zpočátku využívaná hlavně k zobrazení mikroadenomů při Cushingově nemoci, později i k zobrazení rozsahu resekce u makroadenomů (Ram 1995, Watson 1998). Ukázala se jako užitečná při detekci velkých cév a reziduí tumoru, záporem je nutnost dokonalé čistoty operačního pole při vyšetření bez event. koagul a hemostatického materiálu (Arita 1998). V poslední době se využití ultrasonografie při endonasálních výkonech rozšiřuje s rozvojem nových mikrosond s průměrem kolem 9 mm a s možností flexibility v průběhu sondy, což umožňuje vyšetření intraselární, někteří autoři dokonce při detekci mikroadenomů hodnotí intraoperační ultrasonografii jako přínosnější než MRI (Solheim 2010).

Jakmile byla v neurochirurgii zavedena intraoperační magnetická rezonance (iMRI), detekce reziduí tumoru při transnazálních přístupech byla vedle chirurgie gliomů jedna z prvních indikací jejího využití (Black 1997, Tronnier 1997). iMRI zobrazí ve třech rovinách reziduum adenomu nepřístupné přímému pohledu endoskopem nebo mikroskopem, typicky schované ve výchlipkách arachnoidey, ve spojení s neuronavigací s novými daty je pak možné reziduum lokalizovat a odstranit. Často je rovněž možné na iMRI již identifikovat „normální“ hypofýzu, která zvláště u větších tumorů nemusí

být na předoperačních vyšetřeních patrná. Dnes již můžeme říci, že tato metoda zvyšuje radikalitu resekce tumoru „v jedné době“ a snižuje perioperační morbiditu a mortalitu, hlavně u gigantických adenomů (Bohinski 2001, Fahlbusch 2001) a to včetně morbidity endokrinologické (Berkmann 2012).

Systémy umožňující provedení iMRI můžeme rozdělit na dvě skupiny. První skupina jsou tzv. „low-field“ přístroje síly pod 0,5T. Jsou levnější, mohou být integrovány přímo do stávajícího operačního sálu, nevýhodou zůstává nižší kvalita zobrazení (Steinmeier 1998, Gerlach 2008). Druhou skupinu tvoří potom tzv. „high-field“ přístroje síly 1,5T nebo 3,0T (ty jsou někdy označovány jako „ultrahigh-field“). Vyžadují speciální stavební úpravy v operačním traktu nebo přímo konstrukci nového operačního sálu, poskytují ale daleko lepší zobrazení než low-field přístroje (Nimsky 2006, Beneš 2011). Nevýhodou zůstává vysoká pořizovací cena, na druhou stranu tyto přístroje lze využít i v ambulantním provozu.

V České Republice je k dispozici přístroj k iMRI na dvou pracovištích - ÚVN Praha (3T) a v Nemocnici Na Homolce (1,5T). Na pracovišti autora je iMRI u endonasálních výkonů prováděna v konvenční MRI vyšetřovně (1,5T). Umožňuje to charakter výkonu - pacient nemá kraniotomii, endonasální přístup je primárně nesterilní. Pacient tedy odjíždí v narkoze na MRI vyšetřovnu pouze s přední nosní tamponádou a je u něj provedeno vyšetření v konvenční MRI vyšetřovně, která je standartně vybavena pro vyšetřování ventilovaných pacientů. Po návratu na operační sál (průměrná délka přerušení výkonu je 50 min.) je možné po kalibraci pokračovat ve výkonu s novými navigačními daty.

2.6. Pooperační endokrinologické komplikace

2.6.1. Diabetes insipidus (DI)

Je definován jako hypotonická polyurie v důsledku neadekvátní sekrece ADH. Před operací adenomu hypofýzy je jeho přítomnost neobvyklá, protože ADH je secernován v hypothalamu. V tomto případě

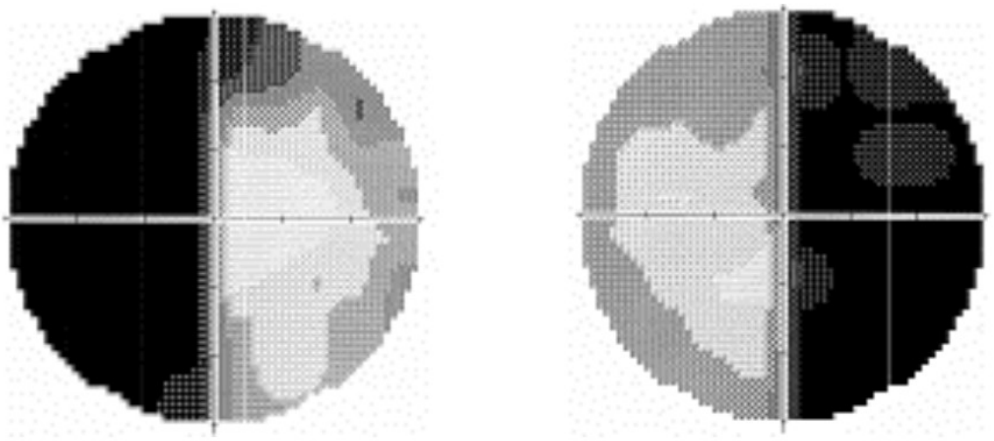
je nutné vždy zvažovat i jinou diagnozu než adenom hypofýzy (např. kraniofaryngeom nebo meningiom), kde je více pravděpodobné přímé ovlivnění hypothalamu. Centrální etiologii DI lze po operaci u hypernatremického pacienta prokázat odpovědí na desmopressin (syntetický analog antidiuretického hormonu). Zvýšení osmolality moči se současným snížením natrémie po podání desmopressinu prokazuje nedostatečnou endogenní sekreci antidiuretického hormonu a tím centrální etiologii DI. Žádná reakce na podání desmporessinu naopak ukazuje na nefrogenní příčinu DI. Při léčbě pooperačního DI používáme desmopressin, který lze podávat parenterálně, intranasálně nebo sublingválně. Pacienti po resekci adenomu hypofýzy rovněž musí užívat hydrokortizon, který může způsobit poměrně akutní hyperglykémii vedoucí rovněž k polyurii (Verbalis 2002, Rabinstein 2003, Dumont 2005).

2.6.2. Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) a syndrom cerebrálně podmíněné ztráty soli (CSWS)

SIADH je nejčastější příčina hypervolemické hypoosmolality. CSWS známe jako ztráty sodíku ledvinami po intrakraniální operaci vedoucí k hypovolemické hyponatrémii. Nejdůležitějším faktorem pro rozlišení obou syndromů je stav pacientova objemu tekutin. Pacient s CSWS váhu ztrácí, pacient s SIADH váhu naopak přibírá. Při léčbě SIADH většinou vystačíme s restrikcí tekutin a substitucí natria. U CSWS se naopak snažíme o doplnění tekutin při udržení stabilní natrémie izotonickými a hypertonickými roztoky NaCl (Cusick 1984, Harrigan 2001).

2.7. Poruchy zraku způsobené adenomem hypofýzy

Makroadenom hypofýzy nejčastěji komprimuje centrální část chiasma opticum a způsobuje tak postupně až kompletní bitemporální hemianopsii s možným postižením i centrálních partií zorného pole (obr. 11). Při kompresi chiasmatu více zepředu dochází k výpadům v horních temporálních kvadrantech (horní kvandrantopsie). Při laterální kompresi chiasmatu vzniká kontralaterální homonymní kvadrantopsie, stejně jako při kompresi jednoho z optických traktů. Pacienti s adenomem hypofýzy mohou mít rovněž diplopii při kompresi okohybných nervů v kavernózním splavu, nejčastěji je postižen n. oculomotorius, méně často n. abducens (Miller 2008).



Obr. 11 - vyšetření perimetru znázorňující bitemporální hemianopsii (Zdroj: Pituitary Adenomas - Rahimi-Movaghar, V. 2012)

3. Hypotéza

Benefit iMRI byl již dostatečně prokázán mnoha publikacemi i u endonazálních resekcí adenomů hypofýzy.

Limitem iMRI nicméně zůstává pořizovací cena zahrnující i většinou nutné stavební úpravy.

Naše studie zkoumala, zda je u endonazálních výkonů technicky možné při příznivé stavební konfiguraci iMRI provádět v konvenční vyšetřovně. Hodnotili jsme, zda při tomto způsobu provedení budou potvrzeny benefity plynoucí z možnosti provést MRI během operace - tzn. zda dojde ve skupině pacientů s iMRI ke zvýšení počtu pacientů s radikální resekcí adenomu a tím ke snížení počtu nutných reoperací reziduí nebo jejich ozáření GAMA nožem. Sledovali jsme vývoj očních a endokrinologických příznaků po výkonu. Zároveň jsme hodnotili výskyt komplikací jednak z pohledu chirurgického, ale i endokrinologického a samozřejmě i komplikace vztahující se k transportu pacienta na iMRI mimo operační sál do konvenční vyšetřovny.

4. Soubor a metodika

4.1. Charakteristika souboru

Retrospektivně studovaný soubor tvoří dvě skupiny pacientů operovaných endoskopicky endonazálně pro adenom hypofýzy. Jednalo se pouze o primooperace, do souboru nebyli zahrnuti pacienti operovaní pro reziduum nebo recidivu adenomu hypofýzy. První skupinu tvoří pacienti operovaní před zavedením iMRI (III/2008 - VI/2010). Druhou skupinu potom pacienti operovaní již s využitím iMRI (VIII/2010 - II/2013). Všichni pacienti podepsali předoperační souhlas, ve kterém je od VIII/2010 uvedena skutečnost, že během operace bude provedena iMRI a způsob jejího provedení. Každá skupina obsahovala 25 pacientů, v obou skupinách bylo shodně 14 mužů a 11 žen. V první skupině byl průměrný věk 57,9 let (směrodatná odchylka 16,2), ve druhé skupině 59,4 let (směrodatná odchylka 9,4), bez statistické významnosti rozdílu ($p = 0,862$). Outcome pacientů byl sledován a hodnocen pro studii minimálně 36 měsíců po operaci (36 - 63 měsíců).

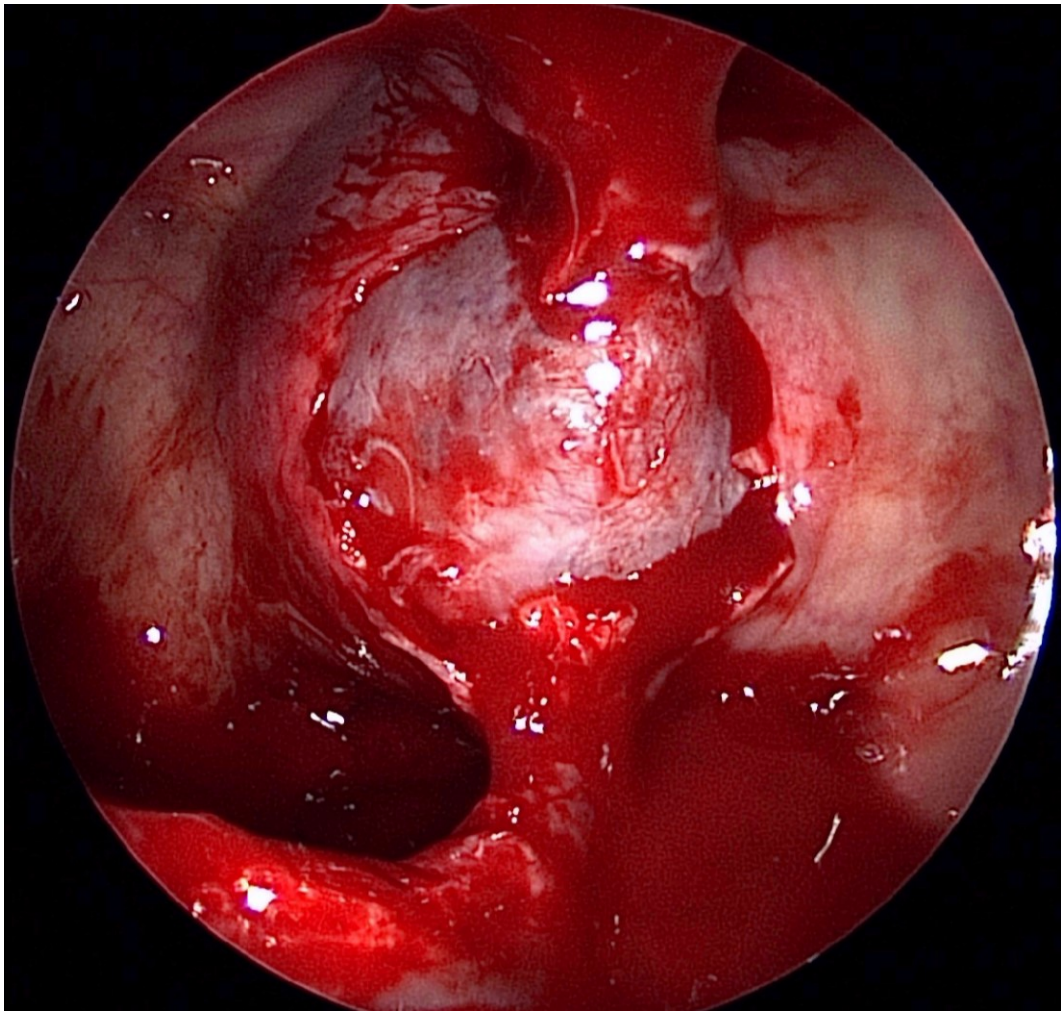
4.2. Předoperační vyšetření

Kromě běžného předoperačního vyšetření před podáním celkové anestezie byli všichni pacienti z obou skupin před operací vyšetřeni endokrinologem, který zhodnotil sekreční aktivitu adenomu a zároveň pacientovi rozepsal předoperační hormonální substituci, považoval-li jí za nutnou. Dále každý pacient před operací absolvoval oční vyšetření, včetně vyšetření perimetru. Součástí předoperačního vyšetření bylo u všech pacientů i ambulantní ORL vyšetření jedním z lékařů podílejících se na vlastním operačním výkonu. Graficky byli pacienti vyšetřeni magnetickou rezonancí, včetně sekvencí pro navigaci.

4.3. Operační výkon

Operační výkon byl prováděn v supinační poloze s hlavou mírně ukloněnou doleva, byl vždy zahájen kalibrací neuronavigace (Medtronic StealthStation) (obr. 8). Následně otorinolaryngolog provedl

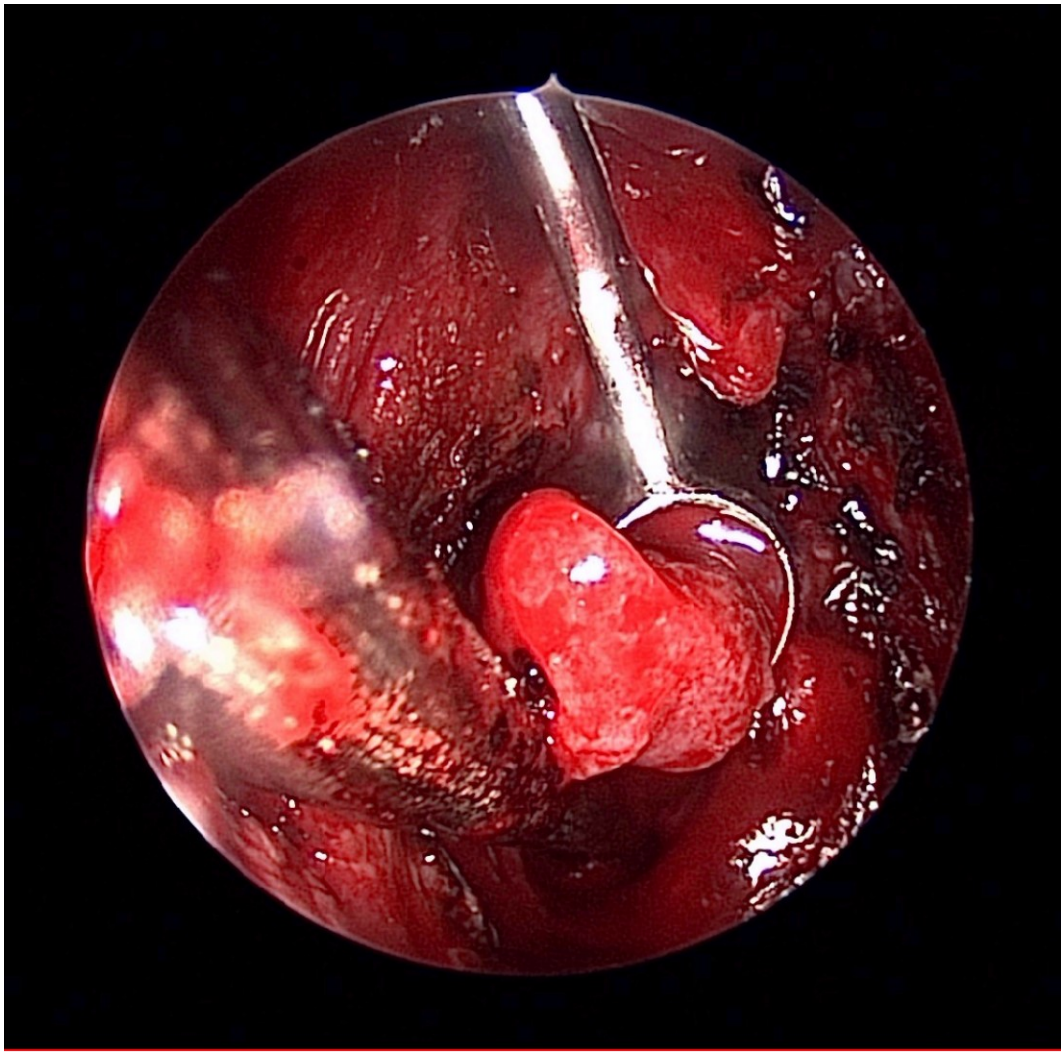
endoskopicky binostrálním přístupem přední sfenoidotomii a umožnil tak přístup k vlastní patologii. Neurochirurg byl této fázi vždy přítomen a domlouval se s otorinolaryngologem na rozsahu přístupu, tak aby byl dostatečný pro vlastní výkon. Po dokončení přístupu do sfenoidu pak pokračoval neurochirurg otevřením přední stěny tureckého sedla. Přední stěnu sedla u větších adenomů lze snadno prolomit pátradlem, u menších adenomů jí bylo nutno odvrtat vysokoobrátkovou frézou (highspeed drillem) (obr. 12). Poté již následovalo otevření pouzdra adenomu diamantovým nožem



Obr. 12 - endoskopický pohled na zadní stěnu sfenoidu s již otevřenou přední stěnou sedla, je patrné vyklenující se pouzdro adenomu (Zdroj: autor)

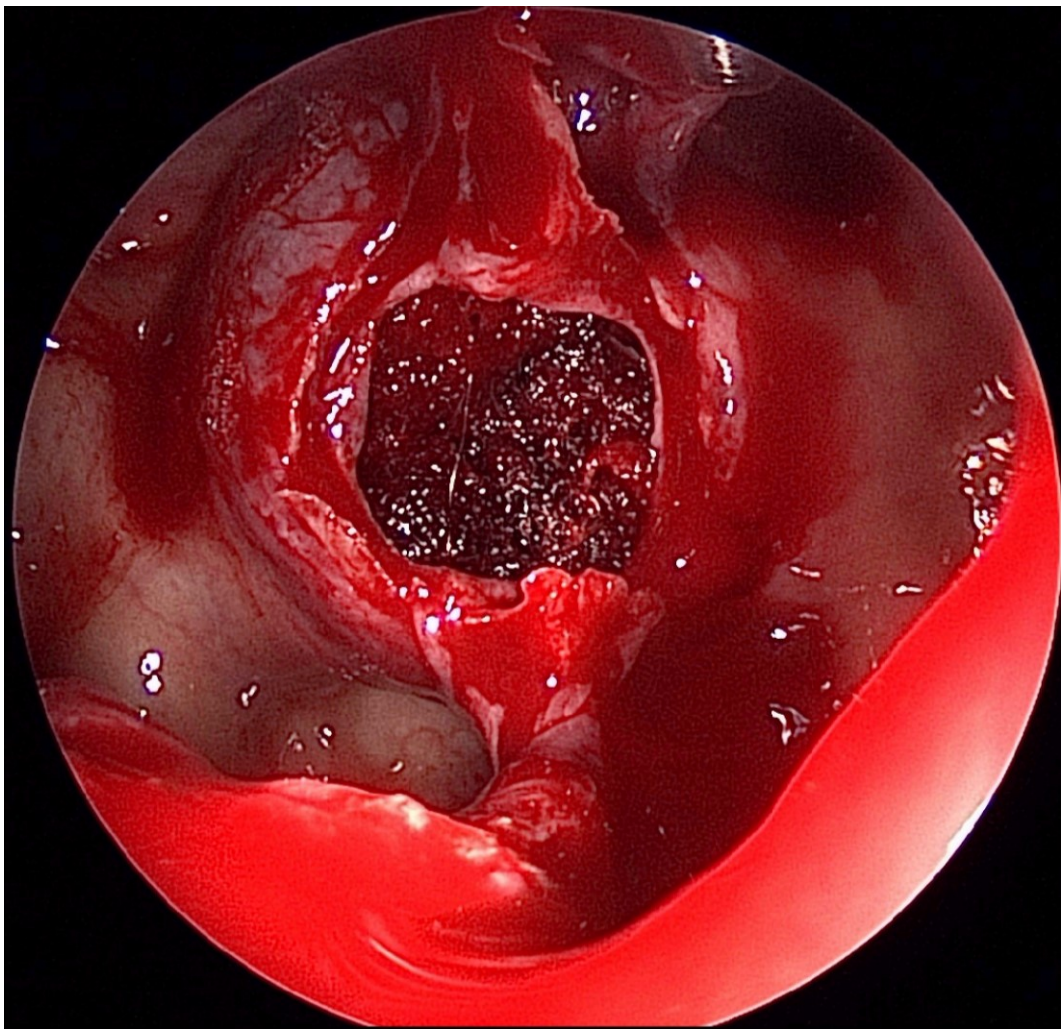
a vlastní resekce prováděná nejčastěji kyretami a pátradly (obr. 13). Před zavedením iMRI byla

resekce ukončena, když jí operatér považoval za radikální nebo za maximálně možnou vzhledem k předoperačnímu grafickému vyšetření a aktuální situaci v operačním poli.



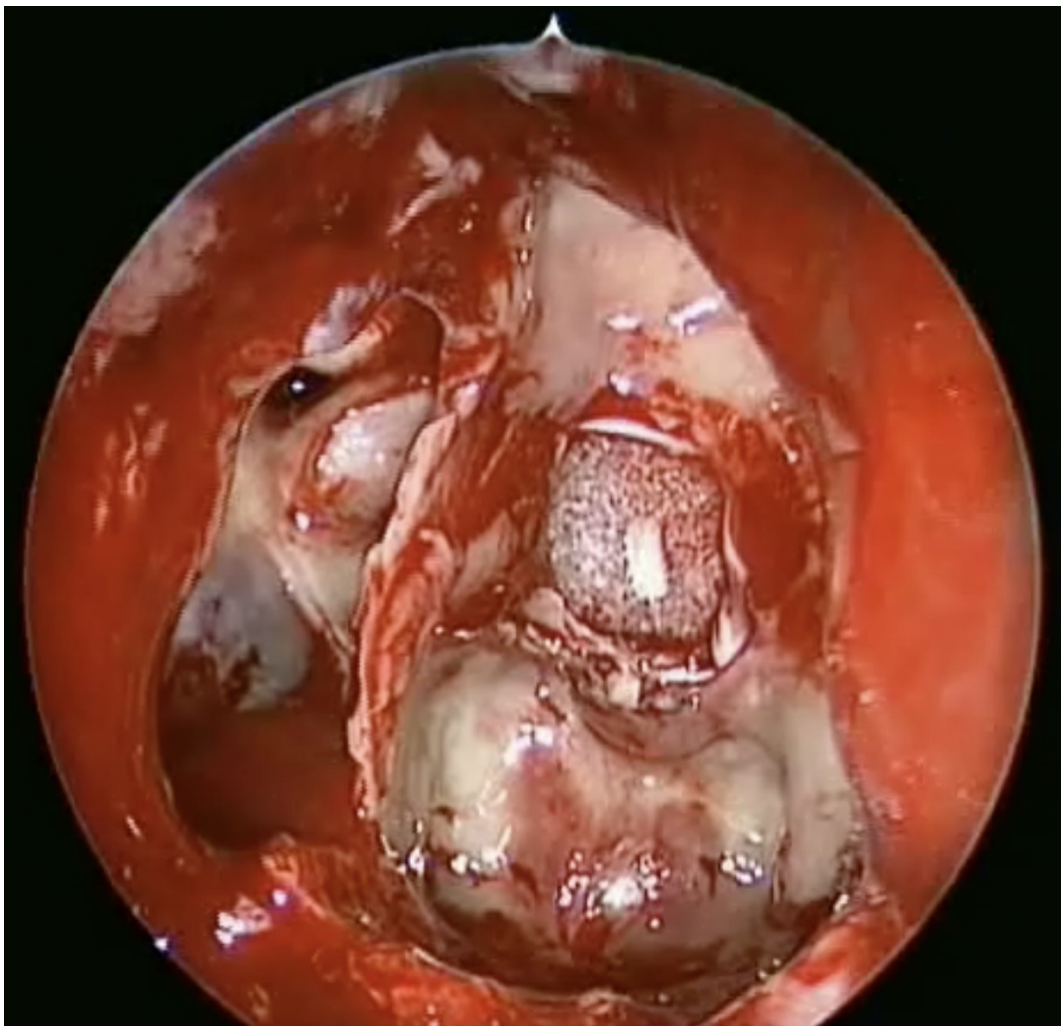
Obr. 13 - resekce hmot adenomu kyretou a savkou (Zdroj: autor)

Způsob ukončení výkonu se lišil podle toho, zda vznikla při operaci likvorea nebo ne. V případě bez intraoperační likvorey operatér pouze vložil do dutiny po tumoru malé množství hemostatického materiálu (Surgicel Fibrillar) a dle velikosti přístupu v přední stěně sedla jej buď ponechal otevřený nebo jej uzavřel polyethylenovou dlahou (Medpor) (obr. 14). V případě nevelké (tzv. low-flow) intraoperační likvorey bylo místo defektu diafragmatu přelepeno tkáňovým lepidlem (TachoSil), sedlo opět vyplněno hemostatikem a otvor v přední stěně byl vždy uzavřen dlahou. V případě masivní



Obr. 14 - turecké sedlo po resekci adenomu - vyplněné hemostatickým materiálem, ponecháno otevřené bez uzávěru dlahou (Zdroj: autor)

(tzv. high-flow) likvorey byl proveden odběr svalověfasciálního štěpu z břišní stěny a byla provedena sendvičová plastika defektu dury, sedlo bylo opět vždy uzavřeno dlahou (obr. 15). U pacientů s intraoperační likvoreou byla po výkonu vždy zavedena zevní lumbální drenáž na čtyři až devět dní.



Obr. 15 - turecké sedlo po resekci adenomu - vstup uzavřený dlahou (Zdroj: autor)

4.4. Intraoperační magnetická rezonance

Pacient byl vždy převezen na iMRI vyšetření poté, co operatér rozhodl vzhledem k průběhu výkonu o jejím provedení. Před odjezdem z operačního sálu byla po kontrole hemostázy provedena pouze přední nosní tamponáda oboustranně, turecké sedlo zůstalo bez arteficiálního materiálu. Pacient byl odvezen na operačním stole k překladišti pacientů na centrálních operačních sálech, kde byl přeložen na MR kompatibilní stůl. Na něm byl pak převezen po 100 metrové trase do konvenční MR vyšetřovny a tam byl přeložen již do vlastní gantry MR.

MR vyšetřovna je vybavena anesteziologickými MR kompatibilními přístroji, neboť se v ní rutinně provádí vyšetření v celkové anestezii, hlavně dětských pacientů. Všechna vyšetření byla provedena

na přístroji síly 1,5T (Siemens) v hlavové cívce, po podání kontrastní látky, krátkým protokolem s GE sekvencemi T1w FLASH 3D sagitálně a koronárně, šíře vrstvy 2 mm, délka trvání á 1:11 min, dle potřeby doplněným navigačním protokolem T1w GE FLASH iso, délka trvání 6:11 min. Celková doba přerušení výkonu včetně transportu pacienta byla v rozmezí 45-60 minut (obr. 16).

Obr. 16 - pacient při iMRI, vpravo MR kompatibilní anesteziologický přístroj (Zdroj: autor)

Vyšetření bylo vždy hodnoceno ve spolupráci operatéra a radiologa a snímky byly dle potřeby přeneseny do navigační stanice. Po návratu na operační sál byl pacient znovu zarouškován a po kalibraci navigace s intraoperačním vyšetřením bylo buď dále pokračováno v resekci adenomu nebo byl výkon ukončen a přístup byl uzavřen již výše uvedeným způsobem podle přítomnosti nebo nepřítomnosti likvorey. Druhé iMRI vyšetření během jednoho výkonu nebylo provedeno u žádného pacienta v hodnoceném souboru.

4.5. Pooperační péče a sledování

Po výkonu byli všichni pacienti observováni na oborové JIP, kde jim byla monitorována kromě bazálních životních funkcí tekutinová bilance a iontogram. Kromě zvyklé pooperační péče byla nutná zvýšená péče o dutinu ústní (vzhledem k nosní tamponádě) a event. i pečlivá monitorace odvodu likvoru zevní lumbální drenáží, měl-li jí pacient zavedenu. Při dobrém průběhu byli pacienti první pooperační den překládáni na standartní oddělení, druhý pooperační den byla odstraněna nosní tamponáda. Od pobytu na standartním oddělení již byli pacienti pod dohledem endokrinologa, který ordinoval potřebnou hormonální substituci a event. korigoval vnitřní prostředí. Bez zavedené zevní lumbální drenáže byli mezi 3. až 5. pooperačním dnem pacienti překládáni na Interní kliniku. V případě zavedené drenáže byli překládáni po jejím zrušení.

Po propuštění z Interní kliniky byli pacienti dále sledováni endokrinologem ambulatně podle jejich klinického stavu. Měsíc po operaci následovala ambulantní kontrola otorinolaryngologem a dva měsíce po operaci kontrola neurochirurgem, kdy byla naplánováno první pooperační MRI vyšetření za čtyři měsíce po operaci. Při negativním nálezu byla další grafická kontrola naplánována za jeden rok, poté za dva, za tři a dále ve stejném schématu vždy + jeden rok. Při nálezu rezidua nebo přetrvávání hormonální naprodukce u funkčních adenomů byli vždy zvažovány všechny možné léčebné modality: reresekce, stereotaktické ozáření GAMA nožem nebo observace. Další postup byl pak zvolen individuálně dle velikosti a lokalizace rezidua, věku a klinického stavu pacienta, u funkčních adenomů pak po konzultaci s endokrinologem.

4.6. Hodnocení

Statistická analýza získaných dat pacientů z obou souborů byla provedena s užitím software SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Na porovnání distribucí jednotlivých parametrů v různých skupinách a podskupinách, vzhledem k distribucím těchto proměnných, byl použit neparametrický

Wilcoxonův test. Rozdíl kategorických proměnných byl testován pomocí Chi-kvadrát testu a Fisherova Exaktního testu. Statistická významnost byla stanovena na hranici alpha = 5 %.

5. Výsledky

5.1. Předoperační charakteristika souboru

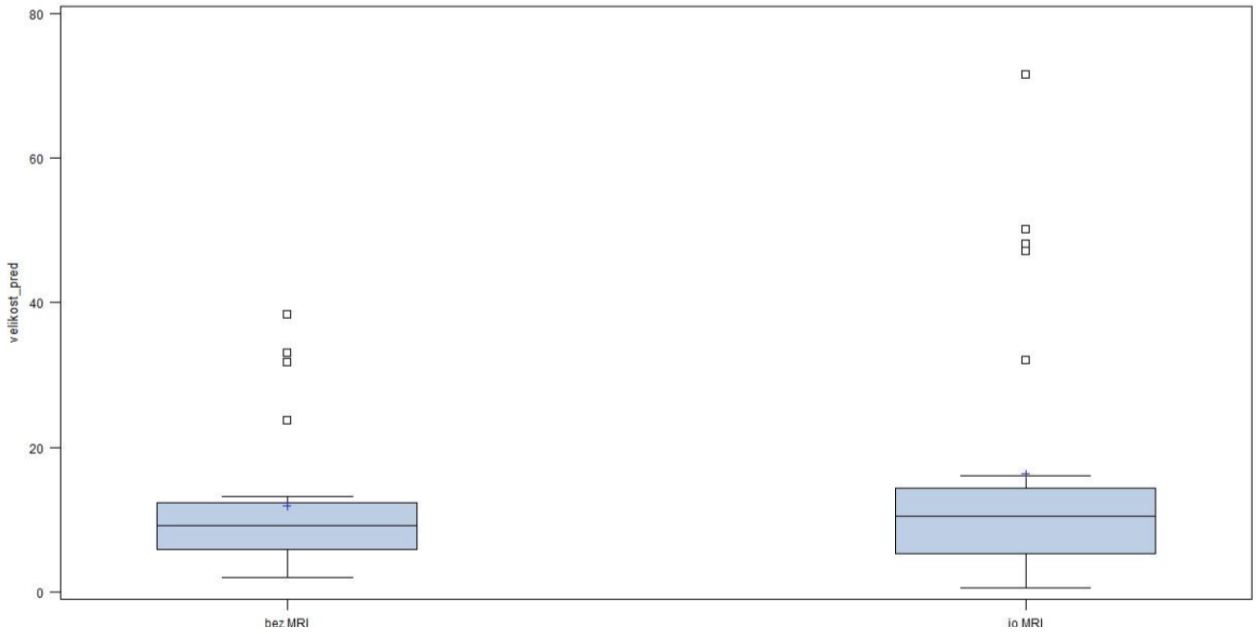
5.1.1. Věk, pohlaví

Soubor tvoří dvě skupiny pacientů - bez iMRI (první skupina) a s iMRI (druhá skupina). Každá skupina obsahuje 25 pacientů, v obou skupinách je shodně 14 mužů a 11 žen. V první skupině byl průměrný věk 57,9 let (směrodatná odchylka 16,2), ve druhé skupině 59,4 let (směrodatná odchylka 9,4), bez statistické významnosti rozdílu (p = 0,8620).

5.1.2. Velikost a typ adenomu

Pro stanovení velikosti nádoru byla použita rovnice pro výpočet objemu elipsoidu: "(4/3)πabc", kde abc jsou základní rozměry adenomu (výška, šířka, délka). Tento způsob se ukazuje jako dostatečný pro předoperační hodnocení i pro stanovení radikality resekce a event. odpovědi na další léčbu (Davies 2016). Průměrná velikost adenomu v první skupině byla 11,9 cm^3 (směrodatná odchylka 9,6), ve druhé 16,4 cm^3 (směrodatná odchylka 18,5), bez statistické významnosti rozdílu (p = 0,6713) (graf 1).

Ve skupině bez iMRI bylo 22 (88 %) afunkčních adenomů, ve skupině s iMRI 20 (80 %) - bez statistické významnosti rozdílu (p = 0,7019). V první skupině byly tedy tři funkční adenomy (jeden prolaktinom, jeden somatotropní a jeden mamosomatotropní adenom), ve druhé skupině bylo pět funkčních adenomů (dva prolaktinomy, dva somatotropní a jeden mamosomatotropní adenom).



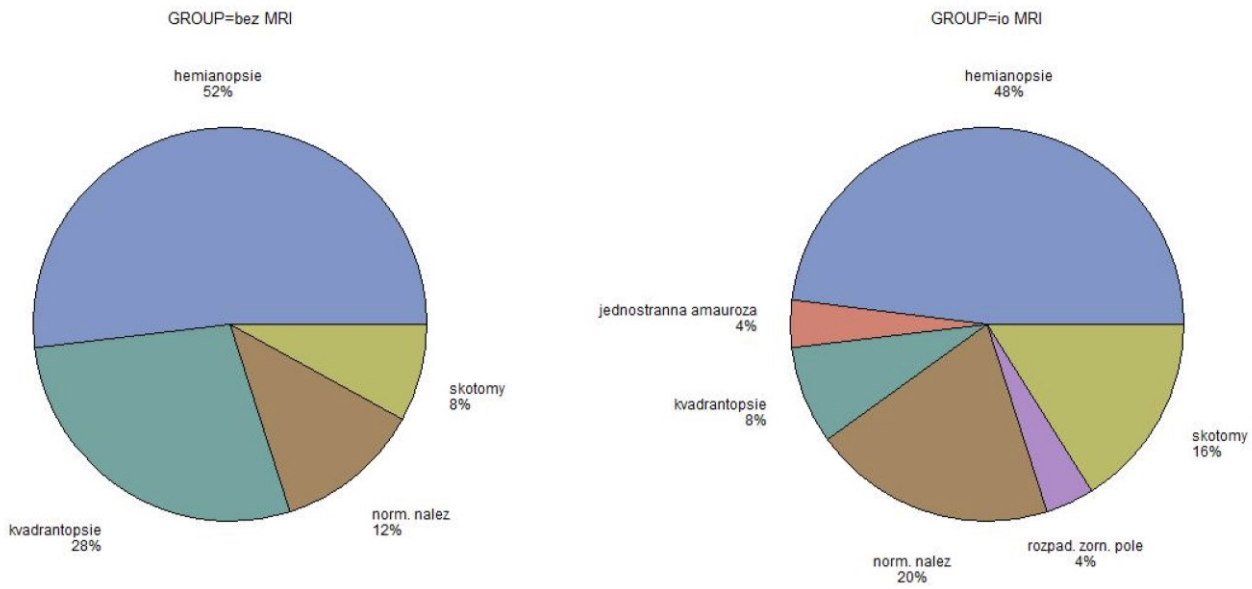
Graf 1 - srovnání velikosti adenomů před operací u obou skupin pacientů

5.1.3. Hypopituitarismus

V první skupině pacientů byl hypopituitarismus před operací přítomen u 11 (44 %) pacientů, ve druhé skupině u 10 (40 %) pacientů - bez statistické významnosti rozdílu (p = 1,0000).

5.1.4. Perimetr

Předoperačně byla přítomna porucha perimetru v první skupině u 22 pacientů (88 %), ve druhé u 20 pacientů (80 %) - bez statistické významnosti rozdílu (p = 0,3077). Detailní popis poruch zraku u obou skupin je znázorněn graficky (graf 2).



Graf 2 - rozložení poruch perimetru před operací u obou skupin pacientů

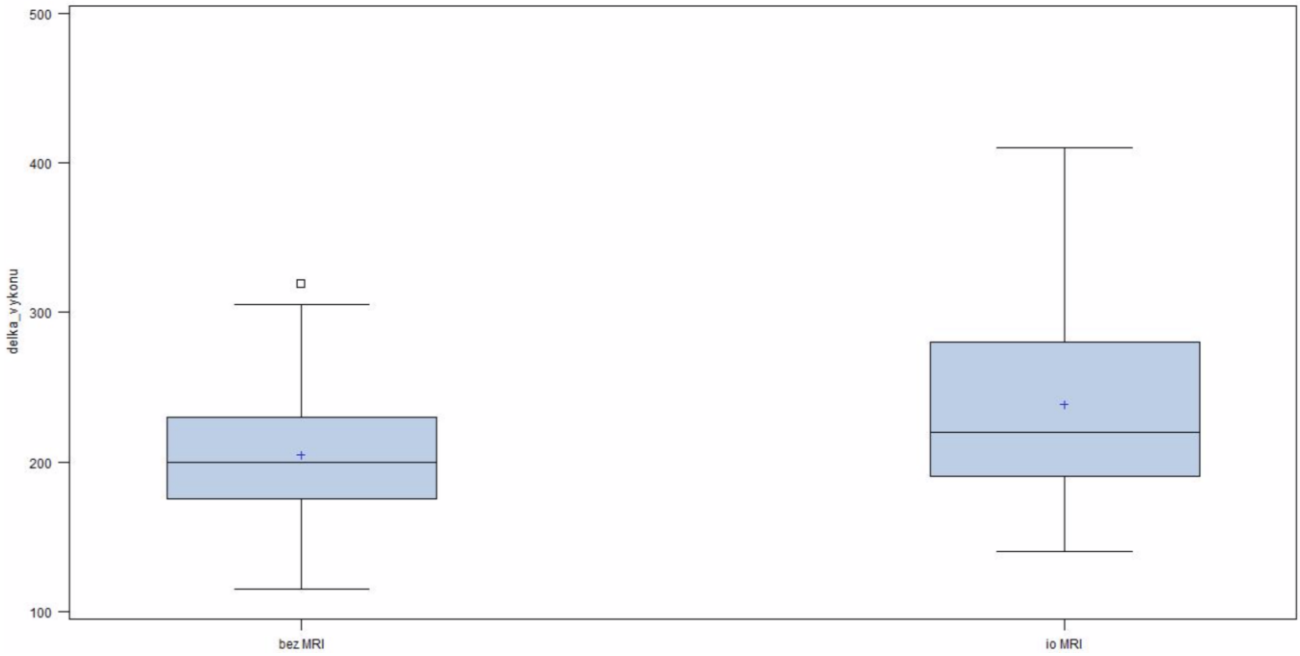
5.2. Intraoperační charakteristika souboru

5.2.1. Délka výkonu

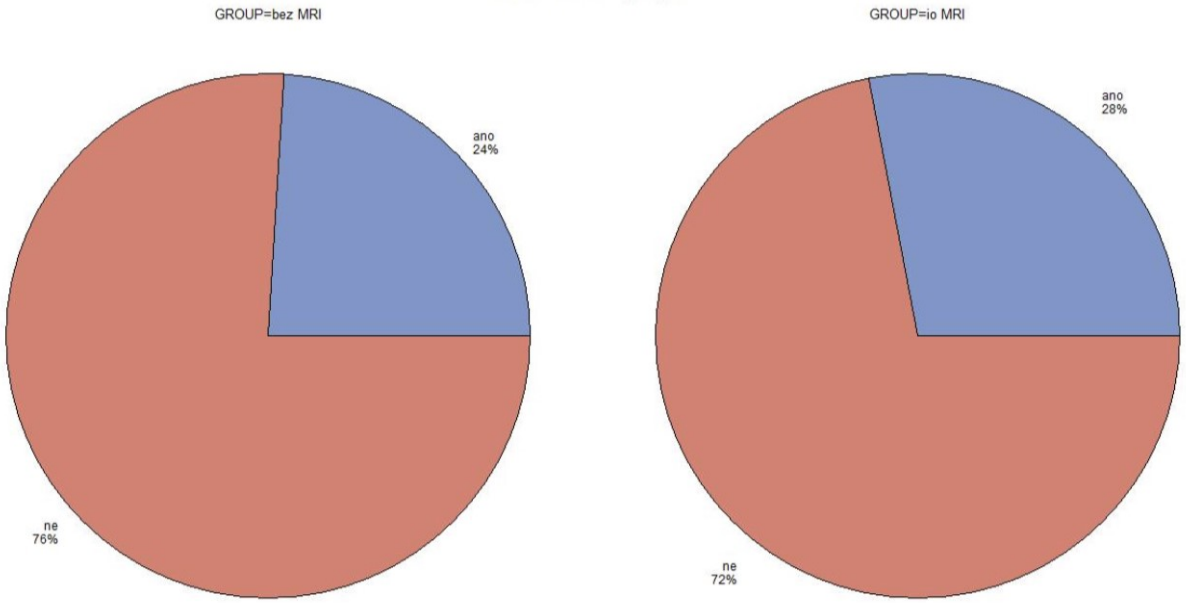
Průměrná délka výkonu se prodloužila z 205 min. (směrodatná odchylka 52,4) v první skupině na 238 min. (směrodatná odchylka 64,8) ve druhé skupině - hraničně statisticky nevýznamný rozdíl (p = 0,0770) (graf 3). Nezaznamenali jsme žádné komplikace spojené s transportem pacienta a provedením vyšetření.

5.2.2. Intraoperační likvorea

Intraoperační likvoreu jsme měli u šesti pacientů (24 %) ve skupině bez iMRI, ve skupině s iMRI vznikla před provedením iMRI u pěti pacientů (20 %), po provedení iMRI ještě u dalších dvou pacientů (8 %), celkově tedy u sedmi pacientů (28 %) - bez statistické významnosti rozdílu (p = 1,0000) (graf 4).



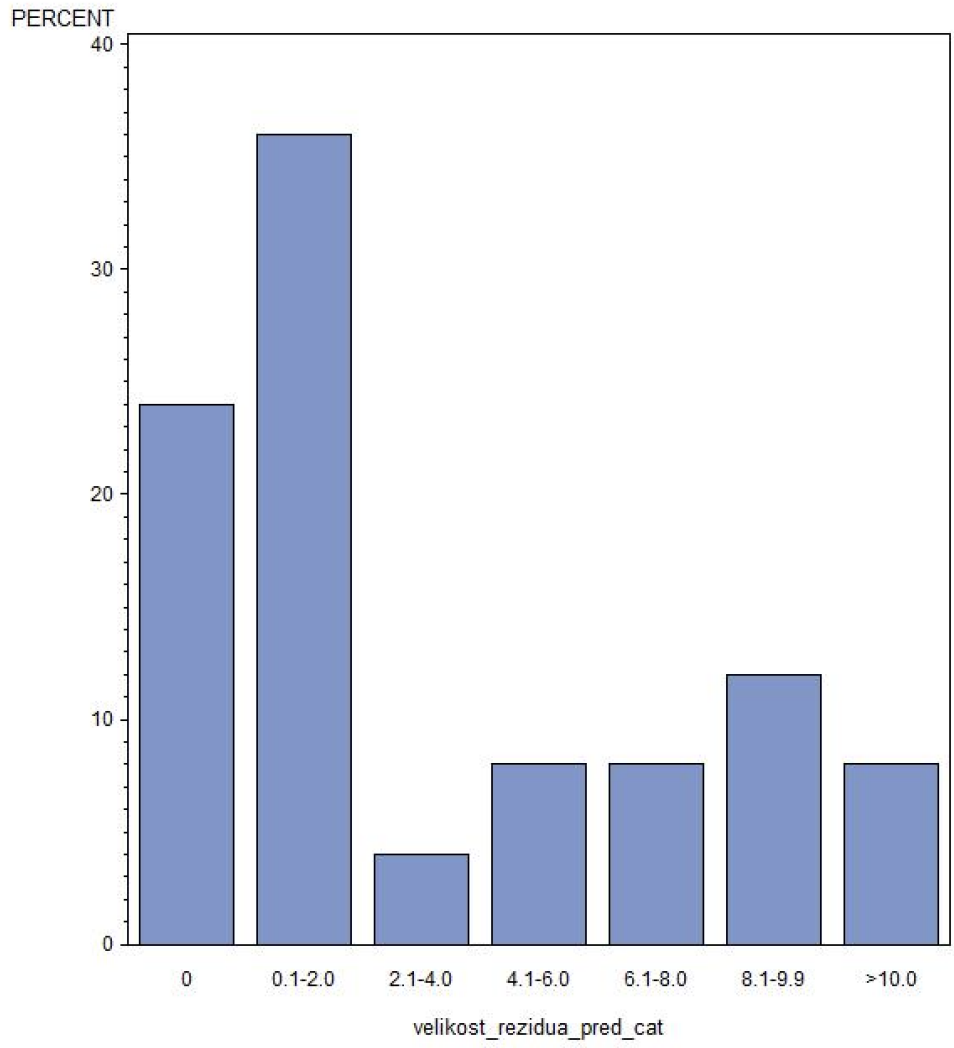
Graf 3 - porovnání délky výkonu u obou skupin pacientů



Graf 4 - porovnání výskytu intraoperační likvorey u obou skupin pacientů

5.2.3. Intraoperační MRI

Při iMRI jsme reziduum adenomu prokázali u 19 pacientů (76 %), u 17 pacientů jsme pokračovali v další resekci. Průměrná velikost rezidua na iMRI byla 4,9 cm^3 (směrodatná odchylka 9,5) (graf 5). U šesti pacientů (24 %) jsme tedy již při iMRI prokázali radikální resekci umožňující uzavření přístupu a ukončení výkonu. Tento nález byl ve všech případech potvrzen na kontrolní MRI za čtyři měsíce po výkonu (100 % senzitivita i specificita).

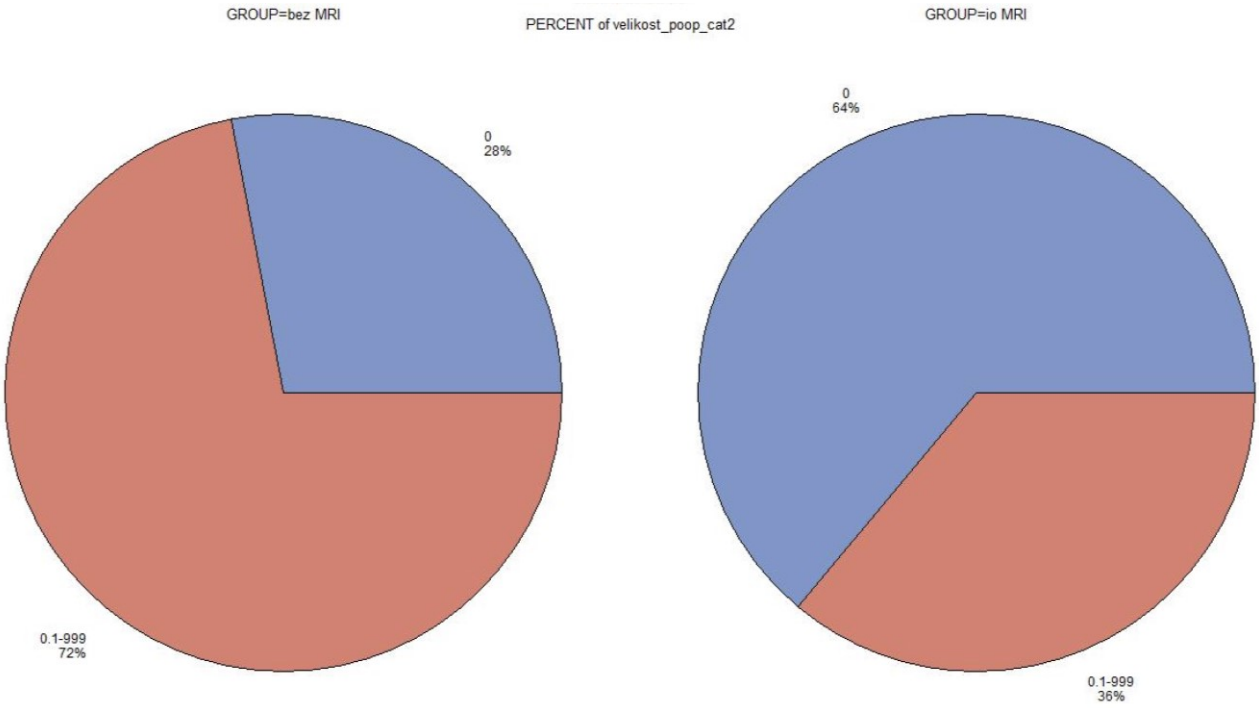


Graf 5 - rozložení velikosti reziduí adenomu na iMRI u druhé skupiny pacientů

5.3. Pooperační charakteristika souboru

5.3.1. Radikalita resekce

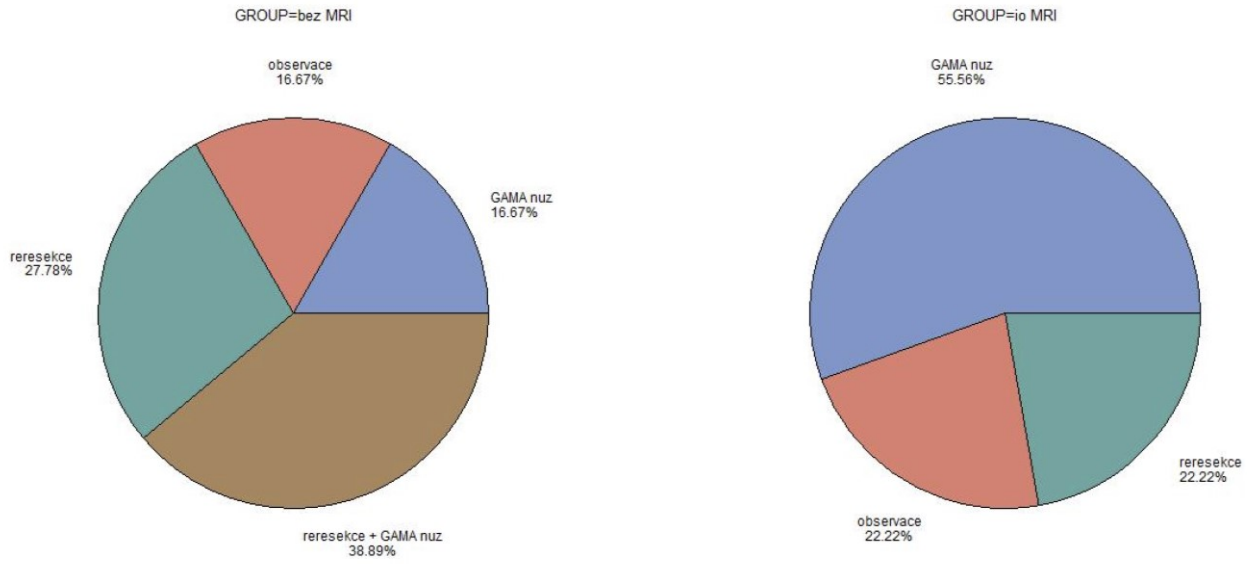
Na prvním pooperačním MRI vyšetření za 4 měsíce po výkonu byla prokázána přítomnost rezidua u 18 pacientů (72 %) z první skupiny a u devíti pacientů (36%) ze druhé skupiny. Ze 17 pacientů ze druhé skupiny, u kterých jsme po iMRI ještě pokračovali v resekci, jsme reziduum prokázali u sedmi pacientů (41 %). Průměrná velikost rezidua v první skupině pacientů byla 4,1 cm^3 (směrodatná odchylka 4,9), ve druhé skupině 1,9 cm^3 (směrodatná odchylka 3,8). Celkově jsme tedy dosáhli radikální resekci u sedmi pacientů (28 %) v první skupině pacientů a u 16 pacientů (64 %) ve skupině druhé - statisticky významný rozdíl (p = 0,0222) (graf 6).



Graf 6 - srovnání četnosti radikálních resekcí (velikost rezidua 0) u obou skupin pacientů

5.3.2. Další postup u reziduí adenomů

Resekci rezidua adenomu jsme indikovali u 12 pacientů (66,7 % z prokázaných reziduí) z první skupiny pacientů a u dvou pacientů (22,2 % z prokázaných reziduí) ze druhé skupiny - statisticky významný rozdíl (p = 0,0450). Přehled všech postupů u reziduí adenomů v obou skupinách pacientů je uveden v grafu 7.



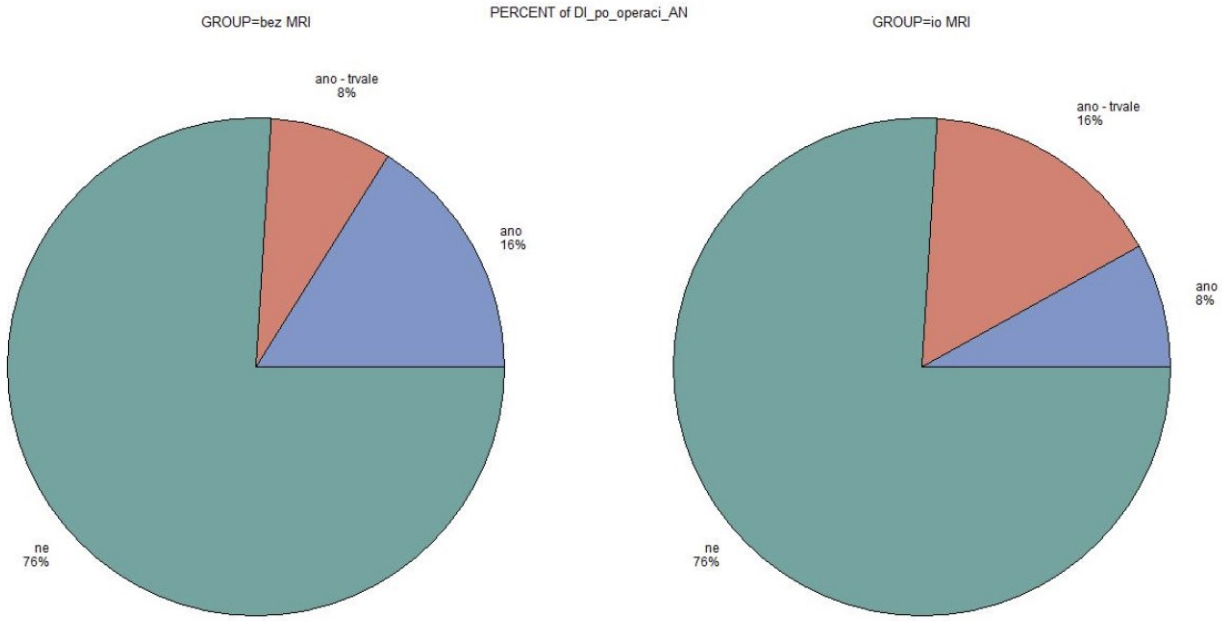
Graf 7 - přehled všech postupů u reziduí adenomů u obou skupin pacientů

5.3.3. Pooperační likvorea

Pooperační likvorea se v první skupině pacientů nevyskytla, ve druhé skupině pacientů se vyskytla u jednoho pacienta (4 %) a vyžádala si endonazální plastiku - bez statistické významnosti rozdílu (p = 1,0000).

5.3.4. Pooperační diabetes insipidus

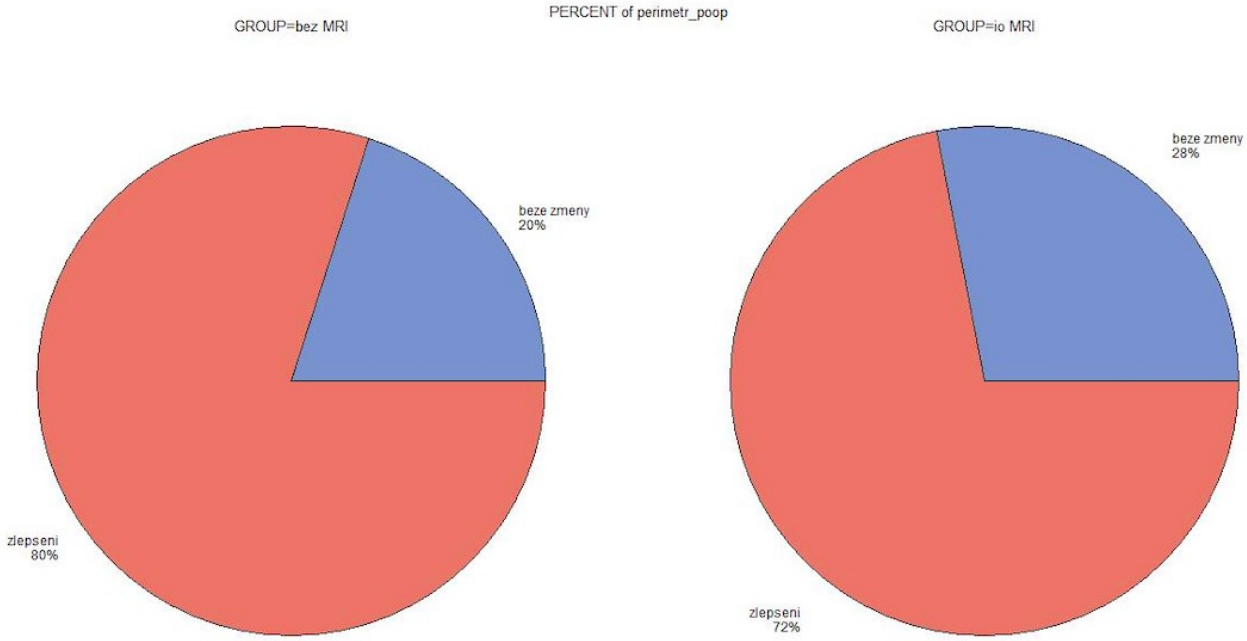
Diabetes insipidus bylo nutno farmakologicky substituovat u šesti pacientů (24 %) z první skupiny, u dvou (8 %) trvale, oproti šesti pacientům (24 %) z druhé skupiny, u čtyř (16 %) trvale - bez statistické významnosti rozdílu (p = 0,5134) (graf 8).



Graf 8 - přehled výskytu pooperačního diabetu insipidu v obou skupinách pacientů

5.3.5. Pooperační perimetr

Po operaci se perimetr nezhoršil u žádného pacienta. V první skupině pacientů se perimetr zlepšil u 20 pacientů (80 %), ve druhé u 18 pacientů (72 %), u ostatních zůstal beze změny - bez statistické významnosti rozdílu (p = 0,7416) (graf 9).



Graf 9 - porovnání změn na pooperačním perimetru u obou skupin pacientů

5.3.6. Pooperační hypopituitarismus

Ve sledovaném období (tzn. minimálně 36 měsíců) bylo nutné substituovat hypopituitarismus v první skupině u 22 pacientů (88 %), ve druhé pak u 18 pacientů (72 %) - bez statistické významnosti rozdílu (p = 0,2890). Endokrinologickou radikalitu u funkčních adenomů v obou skupinách pacientů nebylo možné statisticky porovnat pro jejich malý počet.

5.3.7. Pooperační chirurgické a nechirurgické komplikace

V první skupině pacientů se po operaci nevyskytly chirurgické komplikace, ve druhé skupině se vyskytly dvě (významná epistaxe šestý den po výkonu - vyřešena bez nutnosti anestezie a symptomatický pneumocefalus s přechodnou kvalitativní poruchou vědomí léčený konzervativně) - bez statistické významnosti rozdílu (p = 0,4898).

Nechirurgické pooperační komplikace se v první skupině pacientů objevily tři (SIADH, TIA, plicní embolie), ve druhé potom dvě (SIADH, colitis s pozitivitou Clostridium difficile) - bez statistické významnosti rozdílu ($p = 1,0000$).

6. Diskuze

V polovině 90. let minulého století pokročil vývoj MRI přístrojů natolik, že bylo možné MRI implementovat do vybavení operačních sálů. Ihned se objevily první pionýrské práce o využití iMRI v neurochirurgii (Black 1997). Následovali zkušenosti s využitím iMRI při transsfenoidálních výkonech v kombinaci s navigačním systémem (Martin 1999, Fahlbusch 2001, Pergolizzi 2001, Anand 2006).

Zpočátku využívané tzv. "low-field" přístroje jsou sice levnější, ale většina autorů se v literatuře shodla, že špatně zobrazují parasellární krajinu a menší rezidua (Gerlach 2008, Bellut 2010). "High-field" přístroje jsou samozřejmě výrazně dražší a náročnější na stavební úpravy, ale umožňují rozeznat drobná rezidua, mikroadenomy, rozsah extenze tumoru do kavernozních splavů a komprimovanou nebo dislokovanou normální žlázu (Pinker 2005). Na našem pracovišti máme zkušenosti pouze s "high-field" přístrojem, všichni pacienti ze druhé skupiny byli vyšetření přístrojem o síle magnetu 1,5T.

Po zahájení endonazální operativy na našem pracovišti v roce 2007 logicky vznikla touha provádět iMRI vzhledem k jejímu velkému přínosu v neurochirurgii obecně, ale obzvláště při endonazálních resekcích adenomů hypofýzy, což je již bohatě literálně dokumentováno (Nimsky 2006, Schwartz 2006, Netuka 2011, Ramm-Pettersen 2011). Myšlenka provádět iMRI v konvenční vyšetřovně vyšla ze skutečnosti, že endonazální výkon není primárně sterilní - dutinu nosní technicky nelze před operací natolik dezinfikovat, aby mohla být prohlášena za sterilní. Navíc vlastní "intrakraniální" přístup je minimální a přístup k němu je v podstatě uzavřen přední nosní tamponádou, se kterou pacient na iMRI odjíždí. Teoreticky tedy nic nebrání převozu pacienta v narkoze do MRI vyšetřovny, pokud je v jedné budově. Podobně jsou v narkoze převáženi pacienti po jiných operačních výkonech na časné kontrolní CT nebo MRI vyšetření. Týká se to hlavně dětských pacientů po resekcích intrakraniálních tumorů, kde by časná kontrolní MRI druhý den znamenala zbytečnou zátěž další narkozou, proto na naší klinice toto vyšetření děláme v jedné narkoze ihned po skončení výkonu. Z

toho vyplývá, že technické vybavení MR vyšetřovny je připraveno a anesteziologové a radiologičtí laboranti jsou schopni MR vyšetření pacienta v narkoze bezpečně provést. Potvrdila to i naše studie, kdy ve skupině pacientů s provedeným iMRI nebyla zaznamenána žádná komplikace, související s převozem pacienta ze sálu do MR vyšetřovny a provedením iMRI.

Maximálně možná bezpečná resekce zůstává metodou volby při léčbě afunkčních adenomů hypofýzy (Murad 2010) a je prvním krokem i při kombinované léčbě funkčních adenomů s vyjímkou prolaktinomů. I u prolaktinomů je ale někdy resekce nezbytná, jedná se o tzv. cabergolinrezistentní, většinou cystické makroadenomy (Colao 2009). Přínos iMRI při léčbě adenomů hypofýzy je tedy logický a značný (Nimsky 2004), což nakonec bylo znovu potvrzeno i v naší studii.

Výtěžnost iMRI při endonazální resekci adenomu hypofýzy závisí na schopnosti získat kvalitní zobrazení hodnotitelné během operace. Měli bychom být ze snímků schopni odlišit reziduum adenomu od přilehlých anatomických struktur (chiasma, stopka hypofýzy a normální žláza) a čerstvých operačních změn (krev, vzduch). V našem souboru s iMRI se podařilo u všech 25 pacientů získat technicky zdařilé zobrazení a u žádného z pacientů, u kterých na iMRI nebylo zobrazeno reziduum adenomu a přístup byl tedy pouze uzavřen bez další resekce, se nezobrazilo reziduum ani na MRI kontrole po 4 měsících. Naproti tomu u všech pacientů, u kterých jsme pro reziduum na iMRI pokračovali v resekci, jsme vždy nalezli a resekovali ještě další hmoty adenomu. V některých případech jsme tak dosáhli radikální resekce a výsledné zhodnocení obou skupin pacientů pak prokázalo statisticky významně vyšší počet radikálních resekcí ve skupině pacientů s iMRI.

Falešně pozitivní nález na iMRI může vést ke zbytečné exploraci sellární a suprasellární krajiny a tím ke zvýšení rizika vzniku intraoperační likvorey, pooperačního hypopituitarismu a v nejhorším případě i poranění zrakových nebo cévních struktur. Výše specificity a sensitivity iMRI k detekci reziduí adenomu je přes její mnhokrát prokázaný benefit stále předmětem diskuzí (Buchfelder 2012). Četnost chirurgických a nechirurgických komplikací se u našich pacientů ze skupiny s iMRI statisticky významně nezměnila. Rovněž tak procento výskytu intraoperační a pooperační likvorey se u obou skupin pacientů statisticky neliší. Neliší se ani četnost pooperačního hypopituitarismu a ani

procento zlepšení perimetru (ke zhoršení nedošlo u žádného pacienta z celého souboru) v obou skupinách pacientů.

Dalším benefitem použití iMRI je detekce případných intraoperačních komplikací, na které lze tedy ihned reagovat, např. hematomu s možným provalením do III. nebo i postranních komor (Bohinski 2001, Netuka 2013). V naší skupině pacientů s iMRI jsme takovou situaci nezaznamenali.

Asi nejvýznamnější nevýhodou provedení iMRI je prodloužení délky operačního výkonu o čas potřebný k provedení a interpretaci vyšetření iMRI. V našem souboru došlo k průměrnému prodloužení operace po zavedení iMRI o 33 min - nárůst hraničně statisticky nevýznamný. Čas, o který se prodloužila celková doba operačního výkonu s iMRI je kratší v porovnání s časem nutným k provedení vlastní iMRI. Vysvětlení vidíme v tom, že operatér počítal s provedením iMRI a věnoval tak kratší dobu exploraci sellární krajiny po odstranění primárně dostupných partií adenomu u pacientů ve druhé skupině.

Použití endoskopu při transsfenoidální resekci adenomu hypofýzy už samo o sobě zvyšuje přehled v operačním poli a tím radikalitu výkonu, ale i podle dalších autorů kombinace endoskopu s využitím iMRI ještě dále zvyšuje procento radikálních resekcí (Schwartz 2006, Zaidi 2016).

7. Závěry

Rozsah resekce adenomu hypofýzy výrazně určuje potřebu případné další léčby a procento recidiv onemocnění. Přínos iMRI ke zvýšení četnosti radikálních resekcí adenomů byl potvrzen i v naší studii, když procento radikálních resekcí stouplo statisticky významně ze 28 % u skupiny pacientů bez iMRI na 63 % u skupiny pacientů s iMRI.

Zároveň ale ve druhé skupině pacientů nedošlo ke zvýšení četnosti pooperační likvorey a jiných chirurgických komplikací, nedošlo ke zvýšení frekvence výskytu pooperačního DI a hypopituitarismu a u žádného pacienta nedošlo k pooperačnímu zhoršení perimetru.

Studie tedy potvrdila, že se jedná o metodu bezpečnou a při příznivé stavební konfiguraci, kdy je MRI vyšetřovna blízko operačního traktu, lze u endonazálních operací provést toto vyšetření i v konvenční vyšetřovně. Během provádění iMRI tímto způsobem u druhé skupiny našich pacientů jsme nezaznamenali žádnou komplikaci související s transportem pacienta a provedením vyšetření.

8. Literatura

Anand, VK, Schwartz, TH, Hiltzik, DH, et al. 2006. *Endoscopic transphenoidal pituitary surgery with real-time intraoperative magnetic resonance imaging.* Am J Rhinol 20:401-405.

Arita, K, Kurisu, K, Tominaga, A et al. 1998. *Trans-sellar color Doppler ultrasonography during transsphenoidal surgery.* Neurosurgery 42:81-85.

Asa, SL, Ezzat, S. 2009. *The pathogenesis of pituitary tumors.* Annu Rev Pathol Vol. 4:97-126.

Bellut, D, Hlavica, M, Schmid, C, Bernays, RL. 2010. *Intraoperative magnetic resonance imaging-assisted transsphenoidal pituitary surgery in patients with acromegaly.* Neurosurg Focus 29(4):E9.

Benes, V, Netuka, D, Kramar, F, Ostry, S, Belsan, T. 2011. *Multifunctional surgical suite (MFSS) with 3.0 T iMRI: 17 months of experience.* Acta Neurochir Suppl 109:145-149.

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

Black, PM, Moriarty, T, Alexander, E III, et al. 1997. *Development and implementation of intraoperative magnetic resonance imaging and its neurosurgical applications.* Neurosurgery 41:831–845.

Bohinski, RJ, Warnick, RE, Gaskill-Shipley, MF, Zuccarello, M, van Loveren, HR, Kormos, DW, Tew, JM Jr. 2001. *Intraoperative magnetic resonance imaging to determine the extent of resection of pituitary macroadenomas during transsphenoidal microsurgery.* Neurosurgery 49:1133–1143.

Brochier, S, Galland, F, Kujas, M, Parker, F, Gaillard, S, Raftopoulos, C, Chanson, P. 2010. *Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients.* Eur J Endocrinol 163(2):193–200. https://doi.org/10.1530/EJE-10- 0255.

Buchfelder, M, Schlaffer, SM. 2012. *Intraoperative magnetic resonance imaging during surgery for pituitary adenomas: pros and cons.* Endocrine 42(3):483–495.

Cappabianca, P, Alfieri, A, de Divitiis, E. 1998. *Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPS).* Minim Invasive Neurosurg 41:66-73.

Cappabianca, P, Cavallo, LM, Colao, A, de Divitiis, E. 2002. *Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas.* J Neurosurg 97:293-298.

Carrau, RL, Jho, HD, Ko, Y. 1996. *Transnasal-transsphenoidal endoscopic surgery of the pituitary gland.* Laryngoscope 106:914-918.

Casanueva, FF, Ghio, E. 2018. *Hypothalamic-Pituitary Diseases.* 1st printing. Springer. ISBN 978-3-319-44445-1.

Chanson, P, Salenave, S, Kamenicky, P, Cazabat, L, Young, J. 2009. *Acromegaly*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 23:555-574. DOI 10.1016/j.beem.2009.05.010)

Colao, A. 2009. *Pituitary tumours: the prolactinoma.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 23(5):575-96.

Couldwell, WT. 2004. *Transsphenoidal and transcranial surgery for pituitary adenomas.* J Neurooncol 69:237-256.

Cushing, H. 1909. *Partial hypophysectomy for acromegaly. With remarks on the function of the hypophysis.* Ann Surg 50:1002-1017.

Cusick, JF, Hagen, TC, Findling, JW. 1984. *Inappropriate secretion of antidiuretic hormone after transsphenoidal surgery for pituitary tumors.* N Engl J Med 311:36–38.

Dahlqvist, P, Koskinen, L-O, Brännström, T, Hägg, E. 2010. *Testicular enlargement in a patient with a FSH-secreting pituitary adenoma.* Endocrine 37(2):289-93.

Dandy, WE. 1919. *Ventriculography following the injection of air into the cerebral ventricles.* AJR Am J Roentgenol 6:26-36.

Davies, BM, Carr, E, Soh, C, Gnanalingham, KK. 2016. *Assessing size of pituitary adenomas: a comparison of qualitative and quantitative methods on MR.* Acta Neurochir 158:677-683. DOI 10.1007/s00701-015-2699-7.

de Divitiis, E, Cappabianca, P, Cavallo, LM. 2002. *Endoscopic transsphenoidal approach: adaptability of the procedure to different sellar lesions.* Neurosurgery 51:699-707.

Dott, NM, Bailey P. 1925. *A consideration of the hypophyseal adenomata.* Br J Surg 13:314-366.

Dumont, AS, Nemergut, EC II, Jane, JA Jr, Laws, ER Jr. 2005. *Postoperative care following pituitary surgery.* J Intensive Care Med 20:127–140.

Ezzat, S, Asa, SL, Couldwell, WT, Barr, CE, Dodge, WE, Vance, ML, McCutcheon IE. 2004. *The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review.* Cancer 101(3):613-9.

Fahlbusch, R, Ganslandt, O, Buchfelder, M, Schott, W, Nimsky, C. 2001. *Intraoperative magnetic resonance imaging during transsphenoidal surgery.* J Neurosurg 95:381-390.

Fernandez, A, Karavitaki, N, Wass, JA. 2009. *Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross- sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK).* Clin Endocrinol (Oxf) 72:377-382.

Frank, G, Pasquini, E. 2003. *Approach to the cavernous sinus.* In de Divitiis, E, Cappabianca, P (eds). *Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery.* Springer-Verlag. Wien:159-175.

Fusek, I. 1986. *Chirurgické léčení nádorů tureckého sedla transsfenoidálním přístupem.* 1. vydání. Avicenum.

Galland, F, Vantyghem, MC, Cazabat, L, Boulin, A, Cotton, F, Bonneville, JF, Chanson, P. 2015. *Management of nonfunctioning pituitary incidentaloma.* Ann Endocrinol (Paris) 76(3):191-200. https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.04.004.

Gerlach, R, Mesnil de Rochemont du R, Gasser, T, Marquardt, G, Reusch, J, Imoehl, L, Seifert, V. 2008. *Feasibility of Polestar N20, an ultra-low-field intraoperative magnetic resonance imaging system in resection control of pituitary macroadenomas: lessons learned from the first 40 cases.* Neurosurgery 63(2):272-284.

Guiot, G, Rougerie, J, Brion, Set al. 1958. *L'utilisation des amplificateurs de brillance en neuro-radiologie et dans la chirurgie stereotaxique.* Ann Chir 12:689.

Guiot, G, Thibaut, B. 1959. *L'extirpation des adenomas hypophysaires par voie transsphenoidale.* Neurochirurga 1:133-149.

Hardy, J. 1971. *Transsphenoidal hypophysectomy.* J Neurosurg 34:582-594.

Hardy, J, Somma, M. 1979. *Surgical treatment by transsphenoidal microsurgical removal of the pituitary adenoma.* In: Colins, W, Tindall, G (eds). *Clinical management of pituitary disorders.* Raven. New York:209-217.

Hardy, J, Wigsner, SM. 1965. *Transsphenoidal surgery of pituitary fossa tumors with televised radiofluoroscopic control.* J Neurosurg 23:612-619.

Harrigan, MR. 2001. *Cerebral salt wasting syndrome*. Crit Care Clin 17:125-138.

Hirsch, O. 1910. *Endonasal method of removal of hypophyseal tumors. With a report of two successful cases.* JAMA 55:772-774.

Jha, S, Kumar, S. 2009. *TSH secreting pituitary adenoma.* J Assoc Physicians India 57:537-9.

Jho, HD, Carrau, RL. 1997. *Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients.* J Neurosurg 87:44-51.

Kanter, AS, Dumont, AS, Asthagiri, AR, Oskouian, RJ, Jane, JA Jr, Laws, ER Jr. 2005. *The transsphenoidal approach. A historical perspective.* Neurosurg Focus 18:e6.

Karavitaki, N, Collison, K, Halliday, J, et al. 2007. *What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas?* Clin Endocrinol (Oxf) 67:938-943.

Kassam, A, Snyderman, C, Carrau, R. 2004. *Expanded endonasal approach: an evolving paradigm to the ventral skull base.* Skull Base 14 (Suppl 1):23.

Knosp, E, Steiner, E, Kitz, K, Matula, C. 1993. *Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings.* Neurosurgery 33(4):610-617.

Laws, ER, Jr., Ezzat, S, Asa, SL, Rio, LM, Michel, L, Knutzen, R. 2013. *Pituitary Disorders.* 1st printing. A John Wiley & Sons, Ltd. ISBN 978-0-470-67201-3.

Lunsford, LD. 1982. *A dedicated CT system for the stereotactic operating room.* Appl Neurophysiol 45:374-8.

Martin, CH, Schwartz, R, Jolesz, F, et al. 1999. *Transsphenoidal resection of pituitary adenomas in an intraoperative MRI unit.* Pituitary 2:155-162.

Masopust, V, Netuka, D, Beneš, V. 2008. *Endonazální endoskopická transsfenoidální resekce selárních lézí.* Cesk Slov Neurol N 71/104(6):704-710.

Matoušek, P, Lipina, R, Paleček, T, Hrbáč, T, Komínek, P. 2010. *Endoskopická transnazální chirurgie hypofýzy – výhody spolupráce otorinolaryngologa a neurochirurga.* Cesk Slov Neurol N 73/106(5):542-545.

Miller, NR, Newmann, NJ, Biousse, V, Kerrison, JB. 2008. *Walsh and Hoyt`s Clinical Neuro-Ophthalmology: the essentials.* 2 nd edition. Lippincott Williams & Wilkins. ISBN-13: 978-0-7817-6379-0.

Molitch, ME. 2009. *Pituitary tumours: pituitary incidentalomas.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 23:667-675.

Murad, MH, Fernandez-Balsells, MM, Barwise, A, et al. 2010. *Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta analysis.* Clin Endocrinol (Oxf) 73:777-791.

Netuka, D, Masopust, V, Belšán, T, et al. 2013. *Endoskopické endonazální operace meningeomů baze lební.* Cesk Slov Neurol N 76/109(4):446-452.

Netuka, D, Masopust, V, Belšán, T, et al. 2011. *One year experience with 3.0 T intraoperative MRI in pituitary surgery.* Acta Neurochir Suppl 109:157-159.

Nieman, LK, Biller, BMK, Findling, JW, Newell-Price, J, Savage, MO, Stewart, PM, et al. 2008. *The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 93(5):1526-1540.

Nimsky, C, Ganslandt, O, Von Keller, B, et al. 2004. *Intraoperative high-field-strength MR imaging: Implementation and experience in 200 patients.* Radiology 233:67-78.

Nimsky, C, Keller, von B, Ganslandt, O, Fahlbusch, R. 2006. *Intraoperative high-field magnetic resonance imaging in transsphenoidal surgery of hormonally inactive pituitary macroadenomas.* Neurosurgery 59(1):105-114.

Nomikos, P, Ladar, C, Fahlbusch, R, Buchfelder, M. 2004. *Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas – a study on 721 patients.* Acta Neurochir (Wien) 146(1):27-35.

Ntali, G, Capatina, C, Fazal-Sanderson, V, Byrne, JV, Cudlip, S, Grossman, AB, Karavitaki, N. 2015. *Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up.* Eur J Endocrinol 174(2):137-145. https://doi.org/10.1530/ EJE-15-0967.

Okudera, H, Takemae, T, Kobayashi, S. 1993. *Intraoperative computed tomographic scanning during transsphenoidal surgery: technical note.* Neurosurgery 32:1041-1043.

Olsson, DS, Nilsson, AG, Bryngelsson, IL, Trimpou, P, Johannsson, G, Andersson, E. 2015. *Excess mortality in women and young adults with nonfunctioning pituitary adenoma: a Swedish nationwide study.* J Clin Endocrinol Metab 100(7):2651-2658. https://doi.org/10.1210/ jc.2015-1475.

Pantalone, KM, Jones, SE, Weil, RJ, Hamrahian, AH. 2015. *MRI Atlas of Pituitary Pathology.* 1st printing. Elsevier. ISBN 978-0-12-802577-2.

Pergolizzi, RS Jr, Nabavi, A, Schwartz, RB, et al. 2001. *Intra-operative MR guidance during trans-sphenoidal pituitary resection: Preliminary results.* J Magn Reson Imaging 13:136-141.

Pinker, K, Ba-Ssalamah, A, Wolfsberger, S, Mlynarik, V, Knosp, E, Trattnig, S. 2005. *The value of high-field MRI (3T) in the assessment of sellar lesions.* Eur J Radiol 54:327-334.

Powell, M. 2009. *Microscope and endoscopic pituitary surgery.* Acta Neurochir (Wien) 151:723-728.

Rabinstein, AA, Wijdicks, EFM. 2003. *Hyponatremia in critically ill neurological patients.* Neurologist 9:290-300.

Ram, Z, Shawker, TH, Bradford, MH, et al. 1995. *Intraoperative ultrasound directed resection of pituitary tumors.* J Neurosurg 83:225-230.

Ramm-Pettersen, J, Berg-Johnsen, J, Hol, PK, et al. 2011. *Intraoperative MRI facilitates tumour resection during transsphenoidal surgery for pituitary adenomas.* Acta Neurochir (Wien) 153:1367-1373.

Sameš, M, Vachata, P, Saur, K, Budíková, M. 2005. *Přímý transnazální miniinvazivní přístup pro mikrochirurgickou resekci adenomů hypofýzy.* Cesk Slov Neurol N 68/101(5):337-341.

Sandeman, D, Moufid, A. 1998. *Interactive image-guided pituitary surgery. An experience of 101 procedures.* Neurochirurgie 44:331-338.

Serhal, D, Weil, RJ, Hamrahian, AH. 2008. *Evaluation and management of pituitary incidentalomas.* Cleveland Clinic Journal of Medicine 75(11):793-801.

Schloffer, H. 1907. *Erfolgreiche Operationen eines Hypophysentumors auf nasalem Wege*. Wien Klin Wochenschr 20:621-624.

Schwartz, TH, Stieg, PE, Anand, VK. 2006. *Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery with intraoperative magnetic resonance imaging.* Neurosurgery 58(1 Suppl):ONS44-ONS51.

Solheim, O, Selbekk, T, Lovstakken, L, et al. 2010. *Intrasellar Ultrasound in Transsphenoidal Surgery: A Novel Technique.* Neurosurgery 1(66):173-186.

Stammberger, H, Posawetz W. 1990. *Functional endoscopic sinus surgery. Concepts, indications and results of the Messerklinger technique.* Eur Arch Otorhinolaryngol 247:63-76.

Steinmeier, R, Fahlbusch, R, Ganslandt, O, Nimsky, C, Buchfelder, M, Kaus, M, Heigl, T, Lenz, G, Kuth, R, Huk, W. 1998. *Intraoperative magnetic resonance imaging with the magnetom open scanner: concepts, neurosurgical indications, and procedures: a preliminary report.* Neurosurgery 43(4):739-747.

Tronnier, VM, Wirtz, CR, Knauth, M, et al. 1997. *Intraoperative diagnostic and interventional magnetic resonance imaging in neurosurgery.* Neurosurgery 40:891-902.

Verbalis, JG. 2002. *Management of disorders of water metabolism in patients with pituitary tumors.* Pituitary 5:119-132.

Verrees, M, Arafah, BM, Selman, WR. 2004. *Pituitary tumor apoplexy: characteristics, treatment, and outcomes.* Neurosurg Focus 16(4):E6.

Watson, JC, Shawker, TH, Nieman, LK, et al. 1998. *Localization of pituitary adenomas by using intraoperative ultrasound in patiens with Cushing's disease and no demonstrable pituitary tumor on magnetic resonance imaging.* J Neurosurg 89:927-932.

Zaidi, HA, De Los Reyes, K, Barkhoudarian, G, et al. 2016. *The utility of high-resolution intraoperative MRI in endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary macroadenomas: early experience in the Advanced Multimodality Image Guided Operating suite.* Neurosurg Focus 40(3):E18. doi: 10.3171/2016.1.FOCUS15515.