

CIRURGIA DA HIPÓFISE POR VIA TRANS-ESFENOIDAL SOB CONTRÔLE RADIOFLUOROSCÓPICO E MICRODISSECÇÃO

NOVO TRATAMENTO DA RETINOPATIA DIABÉTICA, TUMORES
SELARES E NEOPLASIAS ENDOCRINODEPENDENTES

JULES HARDY
RAUL MARINO JR.

O grande número de técnicas empregadas para provocar insuficiência hipofisária funcional, extirpar tumores selares e modificar a evolução de cânceres hormonodependentes é o melhor testemunho de que a maioria dessas variações técnicas não fornece resultados que satisfaçam a todos os neurocirurgiões. O presente trabalho tem por fim estabelecer um paralelo entre as diferentes técnicas de ataque cirúrgico à região selar e a técnica presentemente em uso no Departamento de Neurocirurgia do Hôpital Notre Dame.

Histórico — Os ataques cirúrgicos iniciais à região selar visaram remover neoplasias da glândula pituitária e heróicas operações foram tentadas por Horsley^{14, 15}, em 1889, através da fossa média e por Krause²¹, em 1905, através da fossa anterior, ambos sem sucesso. O primeiro tumor hipofisário removido com sucesso foi operado por via extracraniana, por Schloffer²⁴, em 1907, sendo feita incisão acima e à esquerda do nariz para a obtenção de acesso através do seio esfenoidal. Esta técnica foi recebida com entusiasmo por outros cirurgiões, como von Eiselberg²⁵, Hochenegg¹³, Kocher²⁰ e Cushing², que introduziram variações.

Kanavel¹⁸, em 1909, introduziu nova via de acesso infranasal, utilizando uma incisão em U sob as asas do nariz que, depois, era elevado. Esta técnica foi modificada por Halstead⁸, que a transformou numa via de acesso oro-nasal, utilizando uma incisão ao nível do lábio superior. Em 1909, Mixer e Quackenbass²² praticaram a ressecção sub-mucosa do septo nasal, o que diminuiu bastante a possibilidade de infecção. Em 1910 Cushing³ combinou a incisão oral sub-labial de Halstead e a ressecção sub-mucosa de Mixer e Quackenbass. Muitas outras variações foram sendo descritas, mas, onde quer que fôsse efetuada a incisão facial, o alvo de tôdas essas técnicas era o acesso à sela túrcica através do seio esfenoidal.

Trabalho do Departamento de Neurocirurgia do Hôpital Notre Dame e Université de Montreal, Montreal (Canadá).

Com o desenvolvimento da anestesia e dos cuidados pós-operatórios, a cirurgia por via intracraniana tornou-se mais segura e as técnicas de acesso à hipófise por essa via, aperfeiçoadas por Frazier⁶, Olivecrona¹⁷, Bronson Ray²³ e outros, tornaram-se de uso corrente, relegando quase que ao abandono a via trans-esfenoidal.

Entretanto, será oportuno salientar o fato de que na série de 338 tumores hipofisários de Cushing, 231 casos (74%) foram operados por via trans-esfenoidal com unicamente 4 óbitos (mortalidade menor que 2%). Esse resultado ainda não foi superado e continua sendo um ideal a ser atingido pelos neurocirurgiões interessados nesse setor da Neurocirurgia.

A razão para a maior utilização da via de acesso intracraniana, como se vê, não foi baseada nos melhores resultados operatórios (que são sem dúvida melhores pela via trans-esfenoidal) mas, como salienta Henderson¹², "em razão de considerações relacionadas às indicações", pois, achados esporádicos de outros tipos de lesões expansivas ao nível da região selar, como por exemplo, meningiomas e aneurismas, foram tão temidos que o acesso intracraniano passou a ser adotado. Daí por diante, independentemente de os tumores selares terem crescimento a montante ou a jusante, com sela alargada ou não, essa via passou a ser mais utilizada.

Entretanto, Dott⁴ e Guiot⁷ continuaram a utilizar a via trans-esfenoidal, introduzindo novas modificações e adaptando-a às modernas condições de técnica neurocirúrgica. Guiot teve o mérito de introduzir o controle radiofluoroscópico da intervenção, utilizando intensificador de imagens. Excelentes resultados foram também publicados por Norlén⁹ com a cirurgia trans-esfenoidal.

A partir de 1962 mais de 140 intervenções hipofisárias foram efetuadas no Serviço de Neurocirurgia do Hôpital Notre Dame (Montreal) e nossas modificações técnicas e resultados passarão a ser descritos.

TÉCNICA

Após longa experiência utilizando a implantação de ítrio⁹⁰ para a destruição hipofisária¹⁰, a via de acesso trans-esfenoidal à sela túrcica sob visão direta nos pareceu ser a mais prática e eficaz para tal tipo de intervenção.

O paciente é colocado em posição supina e sob anestesia endotraqueal. Um intensificador de imagens tipo Siemens é utilizado para o controle rádiofluoroscópico (B) e controle televisado, tendo o raio central da ampola de raios-X (A) centrado na sela túrcica. A imagem selar televisada (C) é colocada à frente do cirurgião, possibilitando-lhe completo controle dos instrumentos ao trabalhar ao redor dessa região (Fig. 1).

Face, boca e cavidade nasal são preparadas antissépticamente com solução de Zephiran, seguida por infiltração da mucosa nasal e gengiva superior com novocaína adrenalizada. O campo cirúrgico irá expor somente o lábio superior e um campo oftálmico é preferido. A gengiva superior é incisada e afastada por meio de rugina. A via de acesso oronasorrinosseptal é então exposta segundo um plano de dissecação estritamente médio-sagital. O septo nasal (vomer) é removido com osteótomo e guardado para o tempo final da intervenção. Um espéculo nasal é colocado, proporcionando boa visibilização da quilha da parede anterior do seio esfenoidal que é aberta com formão (Fig. 2). O assoalho da sela é trefinado. A



Fig. 1 — Disposição da aparelhagem para a realização da hipofisectomia trans-esfenoidal, segundo a técnica indicada neste trabalho: em A, ampola de raios X; em B, intensificador de imagens; em C, imagem televisada; em D, microscópio.

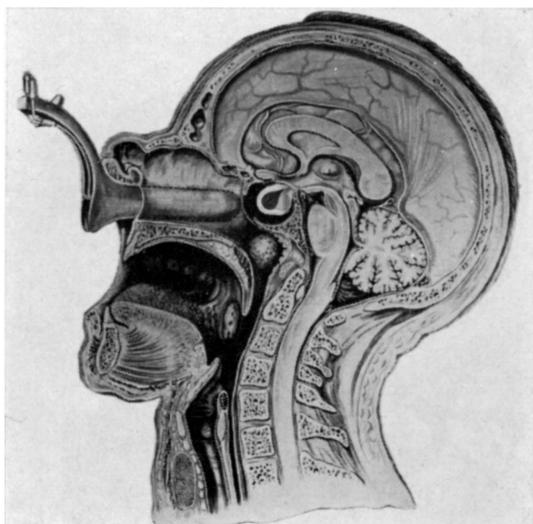


Fig. 2 — Diagrama mostrando a via de acesso oronasossinusal para a abordagem trans-esfenoidal da hipófise.

duramater selar é cauterizada e aberta em cruz, expondo a superfície anterior da hipófise. Dêste tempo cirúrgico em diante a intervenção é efetuada mediante microscópio binocular otológico, para melhor identificação dos diversos planos e estruturas (Fig. 1). Por intermédio de afastadores delicados a glândula é dissecada extracapsularmente de suas adesões à sela; no caso de tumor procede-se à aspiração ou curetagem. Excursões perigosas dos instrumentos além do diafragma selar são evitadas pelo controle radiofluoroscópico trans-operatório, sendo o televisor operado por um pedal manejado pelo próprio neurocirurgião (Figs. 3 e 4). Após ter sido a glândula completamente exposta e liberada, a haste hipofisária é identificada e cortada abaixo do diafragma, o que assegura um pós-operatório geralmente livre de diabetes insípido (Fig. 3). Nos casos de retinopatia diabética faz-se a ablação seletiva do lóbo anterior da hipófise (Fig. 5), que é imediatamente reconhecido ao microscópio após abertura da delicada cápsula peri-hipofisária, pois há nítida diferença de coloração entre a adeno e a neurohipófise, sendo esta última esbranquiçada e menos vascularizada. Nestes casos a haste é deixada intacta e somente a adenohipófise é excisada, deixando-se intacto o lóbo posterior.

A cavidade é então selada com músculo previamente retirado de uma das coxas. Um enxerto cartilaginoso (vomer) é então superposto, protegido por uma camada adicional de fascía lata (Fig. 3, F). Esta manobra tem praticamente resolvido a incidência de fistulas liquóricas neste tipo de intervenção; nenhum caso de rinorréia ocorreu desde que passamos a utilizá-la.

A mucosa nasal é então reaproximada por intermédio de

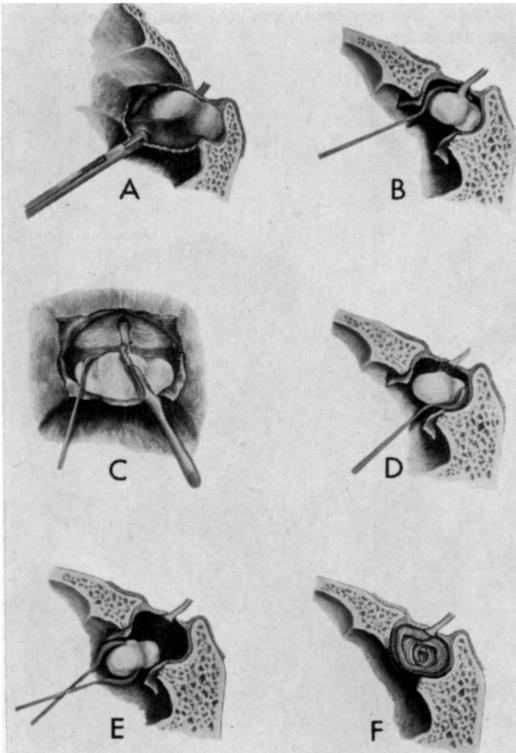


Fig. 3 — Fases sucessivas para a ablação trans-esfenoidal da hipófise: em A, abertura do assoalho selar e da dura-mater; em B, liberação glandular; em C, secção da haste hipofisária; em D, dissecação final; em E, exérese; em F, tamponamento da sela túrcica com músculo, cartilagem e fascía lata.

um curto tubo de plástico maleável que comunica a nasofaringe com as narinas, possibilitando, assim, uma respiração nasal já no pós-operatório imediato. A incisão gengival é suturada com categute. A operação não deixa qualquer cicatriz. Geralmente o pós-operatório é livre de complicações. O paciente deverá ser mantido, rotineiramente, sob controle endocrinológico e terapêutica hormonal de substituição com cortisona.

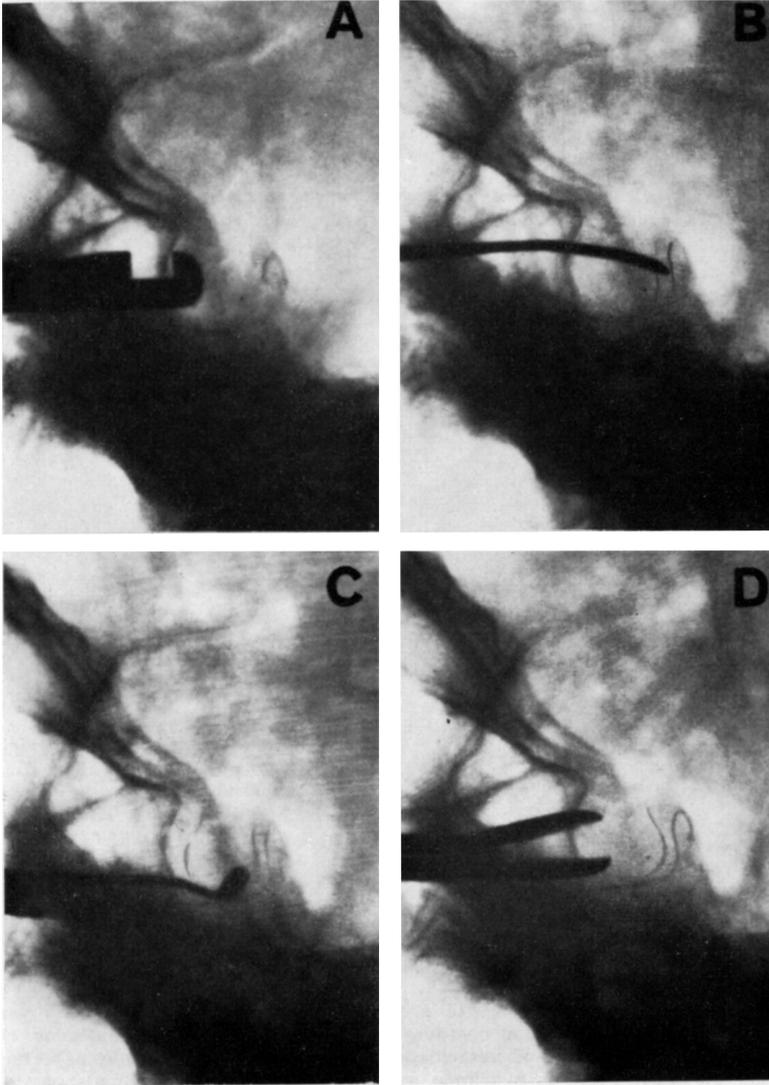


Fig. 4 — Vistas radiofluoroscópicas televisadas das manobras instrumentais na sela túrcica: em A, abertura do assoalho selar; em B, liberação da glândula; em C, dissecação final; em D, exérese da hipófise.

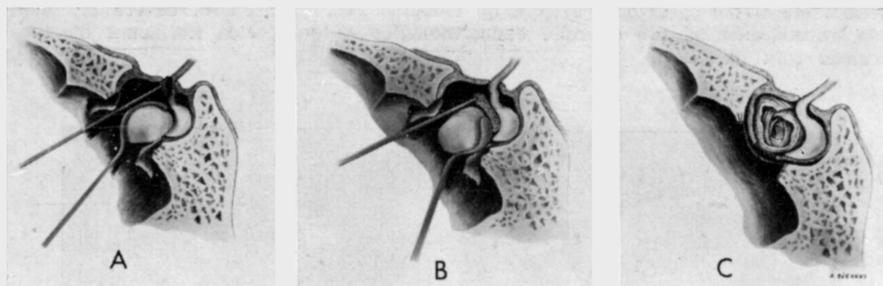


Fig. 5 — Modificação técnica empregada nos casos de retinopatia diabética. Observe-se a exérese seletiva do lobo anterior (A), sendo conservados o lobo posterior e a haste hipofisária (B e C).

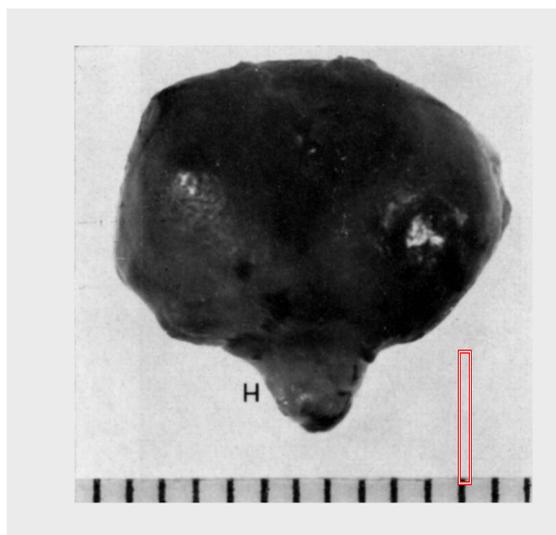


Fig. 6 — Espécime hipofisário extirpado "in totum": em H, haste hipofisária. Observe-se a cápsula peri-glandular perfeitamente íntegra. Escala em centímetros.

RESULTADOS

1) *Retinopatia diabética* — Até o presente, 17 pacientes com graus variados de retinopatia diabética foram operados por esta técnica. Os resultados obtidos comprovam, uma vez mais, a veracidade do fenômeno demonstrado experimentalmente por Houssay¹⁶, isto é, a grande melhoria do diabete em animais pancreactomizados após extirpação da hipófise. Estudos ulteriores têm demonstrado a influência anti-insulínica do hormônio de crescimento em relação ao metabolismo dos hidratos de carbono, mostrando que, no homem, a ablação da hipófise constitui o tratamento mais fisiológico dos problemas visuais dos diabéticos⁵.

A técnica de ablação seletiva do lóbo anterior da hipófise utilizando microdissecção e controle radiofluoroscópico, constitui um refinamento das técnicas neurocirúrgicas até o presente empregadas para tal fim, com o mínimo de conseqüências metabólicas colaterais.

Estudos exaustivos têm demonstrado que a simples interrupção da haste hipofisária, ainda empregada em vários centros para o tratamento da retinopatia diabética, proporciona apenas um enfarte parcial do lobo anterior¹, continuando a funcionar considerável porção do tecido glandular, suficiente para perpetuar o quadro oftalmológico do paciente. O mesmo ocorre com as técnicas de implantação de isótopos, destruição estereotáxica ou utilizando um feixe de prótons (técnica de Kjellberg¹⁹). Atualmente a maioria dos neurocirurgiões recomenda a extirpação total da hipófise para assegurar a cura ou melhoria satisfatória da retinopatia^{5,23}. As várias técnicas para tal fim já foram analisadas e a mortalidade operatória conseqüente às operações por via intracraniana é também conhecida.

Dos 17 casos operados nesta série por via trans-esfenoidal, 8 eram do sexo feminino e 9 do sexo masculino, com idades oscilando entre 22 e 61 anos. Onze casos eram de diabetes juvenil típico. Nove pacientes apresentavam retinopatia grau III e oito retinopatia grau IV. Oito apresentavam catarata precoce em um ou ambos os olhos. Nefropatia e neuropatia foram assinaladas em apenas dois casos.

Nos pacientes que estavam em tratamento insulínico antes da intervenção pôde ser consideravelmente reduzida, após a operação cirúrgica, a dosagem de manutenção (de 35 a 100%). Seis pacientes apresentaram, após a operação, diabetes insípido temporário que foi controlado com doses adequadas de pitressina. Não ocorreu óbito algum em conseqüência da operação nem foi registrada qualquer infecção após a intervenção cirúrgica. Devido a razões técnicas, a ablação seletiva do lobo anterior foi conseguida unicamente em 11 pacientes; nos 6 outros casos foram excisados ambos os lobos.

Exames oftalmoscópicos periódicos mostram a rápida melhora dos fundos oculares em todos os pacientes. Contamos atualmente com um seguimento de 8 meses a 2 anos. Quatro pacientes tiveram uma melhora espetacular do quadro visual, recuperando visão normal. Onze pacientes readquiriram visão utilizável. Um dos pacientes, sem qualquer dificuldade visual, teve rápida melhora dos fundos oculares que eram progressivamente hemorrágicos. Somente um caso teve melhora temporária da visão, com recidiva de hemorragia no fundo ocular de um olho 3 meses após a cirurgia, seguida de episódios de hipoglicemia.

Verificação histológica dos espécimes em todos os casos comprovou a ablação cirúrgica total do tecido glandular. Este estudo fornece maior apoio para a hipótese de um mecanismo hormonal em contraposição a um mecanismo neural na gênese da retinopatia diabética.

2) *Tumores selares* — Nesta exposição discutiremos apenas os resultados obtidos nos nossos primeiros 20 casos já estudados com detalhes em outra publicação¹¹ na qual foram relatados a avaliação endocrinológica, os estudos neurooftalmológicos (campos visuais, acuidade visual, musculatura extra-ocular) e exames eletronefalográficos; a morfologia da sela túrcica foi estudada mediante radiografias simples de crânio e tomografias; pneumencefalografias fracionadas e angiografias cerebrais forneceram os restantes detalhes sobre a natureza, a forma e disposição das massas selares. O exame histopatológico mostrou que em nossos primeiros 20 casos tratava-se de adenoma cromóforo (11), adenoma misto (4), adenoma eosinófilo (1), craniofaringeoma (2), reticulossarcoma (1), e condrossarcoma (1).

A técnica cirúrgica foi a mesma descrita anteriormente, com pequenas variações para cada caso em particular, de acordo com as condições topográficas das lesões expansivas. Não houve mortalidade operatória. O paciente com craniofaringeoma apresentou uma reação meningítica asséptica pós-operatória, com remissão total após 6 dias. De 4 pacientes com paralisia ocular pré-operatória, em

três houve remissão total. De 15 pacientes com comprometimento dos campos visuais, em 10 houve recuperação completa após a intervenção; em três pacientes houve melhora parcial da visão. Três pacientes haviam sofrido previamente extirpação por via intracraniana de seus adenomas cromóforos; a re- evacuação trans-esfenoidal não foi seguida de complicações.

De interesse nestes 20 casos de tumores é que nenhum dos pacientes apresentou rinorréia, meningite ou anosmia, fatos tão temidos pelos cirurgiões que não utilizam a via trans-esfenoidal. Atribuímos esse fato à cuidadosa técnica de tamponamento, utilizando músculo-cartilagem-fascia lata, embebidos em antibiótico pulverizado.

A evacuação intra-capsular dos adenomas da hipófise foi geralmente seguida de radioterapia dirigida à região selar, a fim de proporcionar maior proteção em relação à recidiva tumoral.

3) *Neoplasias endocrinodependentes* — Até maio de 1966 contávamos com uma série de 53 hipofisectomias para o tratamento de câncer mamário metastático³⁰. Numerosos casos foram desde então adicionados à nossa casuística. Nesta série inicial, 36 casos foram tratados por implantação de ítrio⁹⁰ e 17 foram operados pelo método acima descrito. Dois casos sofreram hipofisectomia para tratamento de metástases prostáticas (um pelo implante de ítrio⁹⁰ e um por ablação cirúrgica). Atualmente abandonamos completamente a técnica de implante radiativo, utilizando exclusivamente a via de acesso trans-esfenoidal. O quadro 1 resume as complicações operatórias observadas em nossa série de 53 casos de câncer mamário.

	<i>Ítrio⁹⁰</i> <i>(36 casos)</i>	<i>Ablação cirúrgica</i> <i>(17 casos)</i>
Rinorréia precoce	2	4
Rinorréia tardia	4	—
Meningite	5	1
Paralisia do III par	2	—
Quadrantanopsia	1	—
Parada cardíaca trans-operatória	1	—

Quadro 1 — Complicações operatórias em 53 casos de câncer mamário.

A mortalidade nos 17 casos operados por via trans-esfenoidal foi nula. Quatro pacientes apresentaram rinorréias precoces e transitórias que cessaram espontaneamente em três casos; o quarto caso necessitou tamponamento adicional com tecido muscular. Nenhum déficit visual ou oculomotor foi observado. Sete pacientes necessitaram tratamento de diabete insípido iatrogênico mediante administração de pitressina. De 13 pacientes que apresentavam dores ósseas intoleráveis, em 8 (61%) houve remissão completa dos fenômenos dolorosos. Em três casos ocorreu calcificação das metástases ósseas num prazo de 3 meses, em média.

A sobrevida média dos pacientes operados para este tipo de afecção cancerígena tem sido ao redor de 7 meses. Alguns casos têm sobrevivido por 2 ou 3 anos. Esta estatística é, entretanto, pouco significativa, desde que não possuímos uma série comparativa de pacientes com o mesmo estado de evolução cancerosa e que não tenham sido submetidos à hipofisectomia.

COMENTÁRIOS

Baseados numa casuística de mais de 140 ablações cirúrgicas da hipófise realizadas por via trans-esfenoidal e, comparando essa técnica com outras presentemente em uso, como por exemplo a implantação de isótopos radiativos — a qual já foi por nós completamente abandonada após prolongado uso (44 casos tratados com Y^{90}) — consideramos a técnica de hiposectomia descrita neste trabalho como a que pode oferecer resultados mais satisfatórios na obtenção de insuficiência hipofisária anterior total. Além disso, o método de destruição da hipófise por implantação de isótopos radiativos não permite ao neurocirurgião avaliar se houve, ou não, dissolução total do tecido glandular, a não ser por intermédio de complicados métodos endocrinológicos. A grande variação da morfologia da sela túrcica e da própria hipófise não permite destruição total pela implantação de isótopos, a não ser correndo o risco de comprometer importantes estruturas vizinhas. Estes fatos, unidos à impossibilidade de conseguir uma dosagem constante em cada caso pelas sementes radiativas, levaram-nos a renunciar a esta última técnica.

A técnica aqui apresentada permite a ablação da hipófise sob visão direta usando microdissecção, o que diminui muito o risco de lesar estruturas circunjacentes. O controle radiofluoroscópico contribui na localização e colocação exata dos instrumentos cirúrgicos, prevenindo o perigo de ultrapassar os limites das estruturas em foco. Este tipo de exérese da glândula hipofisária, sendo extra-capsular, permite uma ablação total da glândula que é verificada imediatamente no trans-operatório (Fig. 6), deixando intactas as membranas peri-glandulares, o que diminui a incidência pós-operatória de fistulas rino-liquóricas, bem como o risco de infecções meningéas.

As aplicações desta nova técnica no tratamento da retinopatia diabética tem contribuído sobremaneira para a diminuição da mortalidade em pacientes metabólicamente delicados. O risco neurocirúrgico nestes casos é sobejamente conhecido, geralmente contraindicando uma exposição ampla do tecido cerebral suscetível a complicações trans e pós-operatórias, tais como hemorragias e edema cerebral irreversível. A via trans-esfenoidal permite ao neurocirurgião trabalhar abaixo do nível do diafragma selar, diminuindo todos esses riscos. Além disso, a possibilidade de extirpar, sob controle microscópico, apenas a parte anterior da hipófise, deixando intacta a haste hipofisária e a parte posterior da glândula diminui consideravelmente a incidência de diabete insípido pós-operatório. Com essa técnica o neurocirurgião pode efetuar uma operação muito mais elegante e dentro de mais sólidas bases fisiológicas que as demais intervenções empregadas para tal fim.

A utilização da via trans-esfenoidal no tratamento dos processos expansivos selares permite uma exposição adequada da fossa pituitária, com boa visibilização das estruturas topograficamente vizinhas. A exérese desses tumores por esta técnica permite realizar uma operação relativamente atraumática, o que tem incontestável valor no prognóstico dos tumores da área

peri-hipotalâmica e para-quiásmática. A radioterapia pós-operatória permite melhor manutenção dos resultados obtidos pela cirurgia, devendo ser utilizada nos tumores em que sua ação é indicada.

A erradicação extra-capsular da hipófise nos casos de cânceres endócrinodpendentes já se tornou intervenção neurocirúrgica de rotina. Nestes casos a via trans-esfenoidal também contribui para a redução de complicações pós-operatórias imediatas e tardias. Outrossim, a possibilidade de uma excisão total constitui um critério anatômico imediatamente constatável, fornecendo a condição terapêutica indispensável para determinar o mais rapidamente possível, e com segurança, completa e definitiva insuficiência hipofisária, capaz de garantir o efeito sobre a involução das metástases cancerosas.

RESUMO

É apresentada nova técnica para a ablação total ou seletiva da hipófise utilizando via de acesso trans-esfenoidal, controle radiofluoroscópico e microdissecção, com traumatismo desprezível às estruturas circunvizinhas. Os autores comentam as aplicações do método à prática neurocirúrgica, relatando parte de uma série de mais 140 casos já operados. São discutidos os resultados obtidos no tratamento de 17 casos de retinopatia diabética, em 11 dos quais apenas o lóbo anterior da hipófise foi removido, assim como aqueles obtidos na exérese de 20 casos de tumores selares. As indicações da hipofisectomia por via trans-esfenoidal no controle da sintomatologia das neoplasias endócrinodpendentes é estudada à luz dos resultados obtidos em 17 casos, sendo os resultados comparados com casos nos quais foi feita a implantação selar de ítrio⁹⁰. As complicações operatórias em relação às três entidades nosológicas acima estudadas são também analisadas.

Os autores salientam que a técnica descrita constitui, no presente estado das técnicas neurocirúrgicas utilizadas para a produção de uma insuficiência hipofisária duradoura, a intervenção de escolha.

SUMMARY

The surgery of the pituitary gland using a transphenoidal approach under radiofluoroscopic control and microdissection: a new treatment for diabetic retinopathy, pituitary tumors and endocrinodpendent growths.

A new neurosurgical technique for the partial or total exeresis of the pituitary gland, using a transphenoidal approach under radiofluoroscopic control and microdissection is described. Part of a series of more than 140 cases operated upon by this method is reported. Results obtained in the treatment of diabetic retinopathy in 17 cases, 11 of which had only the pars anterior removed, are discussed. The applications of the transphenoidal route in 20 cases of pituitary fossa tumors are analysed. The indications of this type of operation in the management of endocrinodpendent

cancer is studied in 17 cases and compared with the results of 36 cases submitted to implant of Yttrium⁹⁰ in the sella turcica. The operative complications following transphenoidal exeresis of the pituitary gland in the treatment of diabetic retinopathy, sellar tumors and endocrinodependent growths are presented. The authors emphasize the fact that the described technique constitutes the procedure of choice for the production of a long lasting pituitary insufficiency, in comparison to the other techniques presently in use.

REFERÊNCIAS

1. ADAMS, J. H.; DANIEL, D. M. & PRICHARD, M. M. L. — Transection of the pituitary stalk in man: anatomical changes in the pituitary glands of 21 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 29:545-555, 1966.
2. CUSHING, H. — Partial hypophysectomy for acromegaly. With remarks on the function of the hypophysis. *Ann. Surg.* 50:1002-1017, 1909.
3. CUSHING, H. — The Pituitary Body and its Disorders: Clinical States Produced by Disorders of the Hypophysis Cerebri. *J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1912.*
4. DOTT, N. M. & BAILEY, P. — A consideration of the hypophysial adenomata. *Brit. J. Surg.* 13:314-366, 1925.
5. FAGER, C. A.; REES, S. B. & BRADLEY, R. F. — Surgical ablation of the pituitary in the treatment of diabetic retinopathy. *J. Neurosurg.* 24:727-733, 1966.
6. FRAZIER, C. H. — An approach to the hypophysis through the anterior cranial fossa. *Ann. Surg.* 57:145-150, 1913.
7. GUIOT, G. & THIBAUT, B. — L'extirpation des adenomes hypophysaires par voie trans-esphenoidale. *Neurochirurgie* 1:133-150, 1959.
8. HALSTEAD, A. E. — Remarks of the operative treatment of tumors of hypophysis. With the report of two cases operated on by an oronasal method. *Tr. Am. S. A.* 28:73-93, 1910.
9. HAMBURGER, C. A.; HAMMER, G.; NORLÉN, G. & SPOGREN, B. — Transphenoidal hypophysectomy. *Arch. Oto-laryngol.* 74:2-8, 1961.
10. HARDY, J. — Hypophysectomie trans-esphenoidale par deux modalités techniques (destruction par implantation d'Yttrium⁹⁰ et ablation extra-capsulaire). *Colloque International de Lyon, France (Mai, 1966), pgs. 1-7.*
11. HARDY, J. & WIGSER, S. M. — Trans-sphenoidal surgery of pituitary fossa tumors with televized radiofluoroscopic control. *J. Neurosurg.* 23:612-619, 1965.
12. HERDERSON, W. R. — The pituitary adenomata. A follow-up study of the surgical results in 338 cases (Harvey Cushing's series). *Brit. J. Surg.* 26: 811-921, 1939.
13. HOCHENEGG, J. — Zur Therapie von Hypophysentumoren. *Deutsche Ztsch. f. Chir.* 100:317-326, 1909.
14. HORSLEY, V. — Diseases of the pituitary gland. *Brit. M. J.* 1:323, 1906.

15. HORSLEY, V. — On the technique of operations on the central nervous system. Brit. M. J. 2:513-517, 1906.
16. HOUSSAY, B. A. & BIASSOTI, A. — The hypophysis, carbohydrate metabolism and diabetes. Endocrinology 15:511-523, 1931.
17. IKKOS, D.; LUFT, R. & OLIVECRONA, H. — Hypophysectomy in man: effect on water secretion during the two first postoperative months. J. Clin. Endocrin. Metabolism 15:553, 1955.
18. KANAVAL, A. B. — The removal of tumors of the pituitary body by an infra-nasal route. J.A.M.A. 52:1704-1707, 1909.
19. KJELLBERG, R. N.; KOEHLER, A. M.; PRESTON, W. M. & SWEET, W. H. — Stereotaxic instrument for the use with the Bragg peak of a proton beam. Confin. Neurol. 22:183-189, 1962.
20. KOCHER, T. — Ein Fall von Hypophysentumor mit operatives Keilung. Deutsche Ztschr. f. Chir. 100:13-17, 1909.
21. KRAUSE, F. — Hirnchirurgie. Die Deutsche Klinik am Eingange des Zwanzigsten Jahrhunderts in akademischen Vorlesungen. 8:953-1024, 1905.
22. MIXTER, S. J. & QUACKENBASS, A. — Tumor of the hypophysis with infantilism. Ann. Surg. 52:15-22, 1910.
23. RAY, B. S. — The neurosurgeon's new interest in pituitary. J. Neurosurg. 17:1-21, 1960.
24. SCHLOFFER, H. — Erfolgreiche operation eines Hypophysentumors auf nasalem Wege. Wien. Klin. Wchnschr. 20:621-624, 1907.
25. VON EISELBERG, A. F. — My experience about operation upon the hypophysis. Tr. Am. S. A. 28:55-72, 1910.

Department of Neurosurgery — Hôpital Notre Dame — Montreal — Canada.