

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Tatagiba

In Kooperation mit der Abteilung für Diagnostische und
Interventionelle Neuroradiologie der Universitätsklinik Tübingen

**CT-basierte Quantifizierung plani- und volumetrischer
Veränderungen des Schädelskeletts bei akromegalien
Patienten
Implikationen für den transsphenoidalen Zugangsweg
zur Hypophyse**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

Vorgelegt von
Hannah Verena Schultheiß, geb. Kürschner
aus
Motootua, Samoa

2011

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Honegger

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Nägele

Meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX

1. Einleitung **1**

1.1	Das Krankheitsbild Akromegalie.....	2
1.2	Die Rolle der transssphenoidalen Hypophysenchirurgie für die Therapie der Akromegalie.....	4
1.2.1	Der transssphenoidale Zugang.....	5
1.2.2	Aktueller Stellenwert: Chancen und Risiken	7
1.3	Zielsetzung der Arbeit: Mehr Sicherheit bei der transssphenoidalen Hypophysenchirurgie	9

2. Patienten und Methoden **10**

2.1	Patienten.....	10
2.1.1	Verteilung von Alter und Geschlecht.....	10
2.1.2	Auswahl der Patienten: Ein- und Ausschlusskriterien	10
2.2	Messungen an CT-Aufnahmen	11
2.2.1	Allgemeine Vorgehensweise.....	11
2.2.1.1	Hardware und Software	11
2.2.1.2	Festlegung der Zielgrößen.....	12
2.2.1.3	Allgemeines Vorgehen bei der Bestimmung der Zielgrößen....	13
2.2.2	Vermessung der Schädelkalotte	14
2.2.3	Vermessung der Nasennebenhöhlen.....	16
2.2.3.1	Zweidimensionale Messungen.....	16
2.2.3.2	Volumenmessungen	16
2.2.4	Vermessung der Aa. carotides internae.....	19

2.3	Datengewinnung aus den Patientenakten	20
2.3.1	Anamnestische und klinische Daten	20
2.3.2	Laborchemische Parameter	21
2.3.3	Kernspintomografische Charakterisierung des Tumors	22
2.3.4	Histopathologischer Befund	23
2.4	Statistische Analyse	24
2.5	Ethik	24

3. Ergebnisse 25

3.1	Patientenkollektiv	26
3.1.1	Verteilung von Alter und Geschlecht	26
3.1.2	Charakterisierung der akromegalen Patienten anhand klinischer Daten	26
3.1.2.1	Klinische Präsentation	26
3.1.2.2	Endokrinologische Aspekte	28
3.1.2.3	Tumorgröße und -lokalisierung	28
3.1.2.4	Aspekte der Histopathologie	28
3.2	Vermessung der Schädelkalotte	30
3.3	Vermessung der Nasennebenhöhlen	32
3.3.1	Zweidimensionale Messungen	32
3.3.2	Volumenmessungen	33
3.3.2.1	Ergebnisse der Volumenbestimmung	34
3.3.2.2	Sinus frontalis: Korrelation mit den Einflussgrößen	36
3.3.2.3	Sinus maxillaris: Korrelation mit den Einflussgrößen	37
3.4	Aa. carotides internae	38
3.4.1	Vermessung der Aa. carotides internae	38
3.4.2	Korrelation mit den Einflussgrößen	39
3.5	Bonferroni-Holm-Adjustierung	42

4. Diskussion **43**

4.1	Patienten und Methoden.....	43
4.1.1	Patientenkollektiv	43
4.1.1.1	Verteilung von Alter und Geschlecht.....	44
4.1.1.2	Klinische Präsentation	44
4.1.1.3	Endokrinologische Aspekte.....	46
4.1.1.4	Tumorgröße und -lokalisation	46
4.1.1.5	Aspekte der Histopathologie	46
4.1.2	Methoden.....	47
4.1.2.1	Wahl der Zielgrößen und Fehlerquellen bei der Vermessung..	47
4.1.2.2	Wahl der Einflussgrößen.....	48
4.1.2.2.1	Problematik der Anamnesedauer.....	49
4.1.2.2.2	Laborparameter	49
4.2	Knöcherne Veränderungen der Schädelkalotte	50
4.3	Knöcherne Veränderungen der Nasennebenhöhlen.....	51
4.3.1	Zweidimensionale Messungen.....	52
4.3.2	Volumenmessungen	52
4.4	Vermessung der Aa. carotides internae.....	53
4.5	Bonferroni-Holm-Adjustierung.....	57
4.6	Schlussfolgerung	57

5. Zusammenfassung **58**

Literaturverzeichnis	61
Anhang I: Anamnese- und Befundbogen Hypophysentumoren.....	66
Anhang II: Patienteninformation und Einverständnis.....	68
Danksagung	69
Lebenslauf.....	70

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Transversales Schnittbild (CT) des Sinus sphenoidalis	5
Abb. 2: Der transsphenoidale Zugang zur Hypophyse	6
Abb. 3: CT-Schnittbild zur Demonstration eines Sinus sphenoidalis mit unsicherer Abgrenzung der Konturen	13
Abb. 4: Vermessungsschema der frontalen und der okzipitalen Kalottendicke	15
Abb. 5: Vermessungsschema der Sinus maxillares	15
Abb. 6: Volumenbestimmung der Sinus maxillares in BrainLAB	17
Abb. 7: Volumenbestimmung des Sinus frontalis in BrainLAB	18
Abb. 8: Dreidimensionale Darstellung der Sinus maxillares und frontalis nach der Volumenbestimmung in BrainLAB	18
Abb. 9: Vermessungsschema der Innen- und Außenabstände der Aa. carotides internae	19
Abb. 10: Schematische Darstellung zur Vermessung von Außen- und Innenabständen der Aa. carotides internae und zur Berechnung des Gefäßdurchmessers	19
Abb. 11: Frontale und okzipitale Kalottendicke von Akromegaliepatienten und Patienten der Kontrollgruppe	31
Abb. 12: Schematische Darstellung der Veränderungen am Schädeldurch- messer	32
Abb. 13: Längsdurchmesser des Sinus sphenoidalis von Akromegaliepatienten und Patienten der Kontrollgruppe	33
Abb. 14: Volumen des Sinus maxillaris von Akromegaliepatienten und Patienten der Kontrollgruppe	34
Abb. 15: Volumen des Sinus frontalis von Akromegaliepatienten und Patienten der Kontrollgruppe	35
Abb. 16: Schematische Darstellung des durchschnittlichen Kiefernhöhlen- Volumens und Stirnhöhlen-Volumens von Akromegaliepatienten und Kontrollpatienten	35

Abb. 17: Dreidimensionale Darstellung der Sinus maxillares und frontalis bei der Volumenbestimmung in BrainLAB	36
Abb. 18: Volumen des Sinus maxillaris in Abhängigkeit vom Alter der Patienten bei Akromegaliepatienten und Patienten der Kontrollgruppe	38
Abb. 19: Innenabstand der Aa. carotides internae von Akromegaliepatienten und Patienten der Kontrollgruppe	39
Abb. 20: Innenabstand der Aa. carotides internae von Akromegaliepatienten mit und ohne arterieller Hypertonie	41

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Zielgrößen	12
Tab. 2: Einflussgrößen	20
Tab. 3: IGF-1-Referenzbereiche des Zentrallabors der Universitätsklinik Tübingen laut Angaben des Herstellers	22
Tab. 4: Histopathologische WHO-Klassifikation für GH-sezernierende Hypophysenadenome	23
Tab. 5: Symptome der untersuchten Akromegaliepatienten zum Zeitpunkt des präoperativen Aufnahmegesprächs	27
Tab. 6: Tabellarische Darstellung des histopathologischen Befunds	30

Abkürzungsverzeichnis

ACTH: Adrenocorticotropes Hormon

ASU: *Alpha-Subunit*; Alpha-Untereinheit

BMI: *Body-Mass-Index*

(C)CT: (craniale) Computertomografie

FSH: Follikel-stimulierendes Hormon

GH: *Growth Hormone*; Wachstumshormon

GHRH: *Growth Hormone Releasing Hormone*

HVL: Hypophysenvorderlappen

IGF-1: *Insulin-like Growth Factor-1*

LH: Luteinisierendes Hormon

MRT: Magnetresonanztomographie

oGTT: oraler Glukose-Toleranz-Test

STH: Somatotropes Hormon

TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon

WHO: *World Health Organization*; Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

- 1.1 Das Krankheitsbild Akromegalie
- 1.2 Die Rolle der transssphenoidalen Hypophysenchirurgie für die Therapie der Akromegalie
 - 1.2.1 Der transssphenoidale Zugang
 - 1.2.2 Aktueller Stellenwert: Chancen und Risiken
- 1.3 Zielsetzung der Arbeit: Mehr Sicherheit bei der transssphenoidalen Hypophysenchirurgie

Akromegalie¹ ist ein komplexes endokrinologisches Krankheitsbild, dem eine vermehrte Bildung von Wachstumshormon (GH)² und eine daraus folgende hepatische Überproduktion von *Insuline-like Growth Factor-1* (IGF-1)³ zugrunde liegt. Diese GH-Mehrsekretion wird in der Regel durch ein somatotropes Adenom des Hypophysenvorderlappens (HVL) verursacht⁴. Marie, auf den die Bezeichnung „Akromegalie“ zurückgeht, beschrieb 1886 erstmals eine Vergrößerung der Hypophyse in akromegalen Patienten. Allerdings ging er fälschlicherweise von einer Auswirkung – und nicht einer Ursache – des GH-Exzesses aus [14]. Seltener Ursachen für einen GH-Überschuss sind eine autonome Mehrsekretion von GHRH (*Growth Hormone Releasing Hormone*) aus dem Hypothalamus, ein ektopischer GH- oder GHRH-sezernierender Tumor, maligne Hypophysenläsionen oder eine iatrogene Induktion.

Hypophysenadenome repräsentieren etwa 15% aller intrakraniellen Neoplasien, ca. 20% davon stellen GH-sezernierende Adenome dar [41]. Mit einer Inzidenz von drei bis vier Neuerkrankungen pro einer Million Einwohner pro Jahr und einer Prävalenz von ca. 50-70 Fällen pro einer Million Einwohner ist Akromegalie eine sehr seltene Erkrankung [36].

¹ Akromegalie bedeutet wörtlich die Vergrößerung der Körperspitzen (Akren); gr. *ákros* „äußerst, oberst; spitz“; gr. *mégas* „groß“ [17].

² Synonyme und gängige Abkürzungen für das menschliche Wachstumshormon: (*human*) *Growth Hormone* (GH bzw. hGH), Somatotropin, somatotropes Hormon (STH) [55].

³ IGF-1 ist auch unter dem Namen Somatomedin C bekannt [63].

⁴ Bei über 95% aller Patienten mit Akromegalie findet sich ursächlich ein Hypophysenadenom [37, 54].

Daher soll in diesem Kapitel zunächst eine kurze Einführung in das Krankheitsbild der Akromegalie folgen, bevor anschließend auf die transssphenoidale Hypophysenchirurgie und die Zielsetzung dieser Arbeit eingegangen wird.

1.1 Das Krankheitsbild Akromegalie

Ein massiver GH-Überschuss führt im Erwachsenenalter zum eindrucksvollen Krankheitsbild der Akromegalie. Im Krankheitsverlauf kommt es zu charakteristischen klinischen und radiologischen Zeichen. Das Symptomenbild fügt sich zusammen aus:

1. GH-Wirkungen auf Bewegungsapparat, Organe und Stoffwechsel,
2. Komorbiditäten, die gehäuft bei akromegalen Patienten auftreten, und
3. lokalen Auswirkungen des Tumors durch Kompression vitalen Gewebes.

Vor Beendigung des Längenwachstums führt ein GH-Exzess zu Riesenwuchs (hypophysärer Gigantismus) [44]. Nach Schluss der Epiphysenfugen findet am Skelett nur noch ein Wachstum der Akren statt. Die daraus folgende „Akromegalie“ beinhaltet die Größenzunahme von Händen und Füßen („Zunahme der Schuhgröße“, „Ringe passen nicht mehr“), sowie die pathognomonische Vergrößerung der Gesichtszüge. Morphometrische Veränderungen des Viszerokraniums und zephalometrische Veränderungen sind vielfach dokumentiert worden [16, 19, 28].

Das abnorme Wachstum der Akren bringt der Akromegalie zwar ihren Namen und den Patienten ihr typisches Aussehen, doch ist es nur eine Facette dieses komplexen Krankheitsbilds. Der GH-Exzess bewirkt ein übermäßiges Wachstum von knöchernen⁵, knorpeligen und bindegewebigen Strukturen im ganzen Körper mit allen daraus folgenden Konsequenzen und Beschwerden, wie z.B. schweren Arthropathien, kyphotischen Veränderungen an der Wirbelsäule und der Entwicklung eines Karpaltunnelsyndroms.

Zusätzlich sind eine Größenzunahme verschiedener Organe (Viszeromegalie, z.B. von Herz, Leber, Milz, Schilddrüse), ein vermehrtes Auftreten und Entarten kolorektaler Polypen [36, 40] sowie metabolische Effekte des GH zu

⁵ GH führt zu einem vermehrten periostalen und appositionellen (Hände, Füße, Gesicht) sowie enchondralen (Rippen, Bandscheiben) Knochenwachstum [54].

beobachten. Bezüglich des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels entfaltet GH insulinantagonistische Wirkungen. So leidet über die Hälfte der Patienten mit einer aktiven Akromegalie an einer gestörten Glukosetoleranz [15]. Insbesondere bei zusätzlicher Adipositas besteht oft eine Fettstoffwechselstörung. Im Rahmen der Kardiomegalie kann es in Kombination mit der gehäuft auftretenden arteriellen Hypertonie (30-45%) [62] zu einer schweren, spezifischen Kardiomyopathie kommen [12, 13]. Auch eine koronare Herzerkrankung tritt gehäuft auf. Hält die Vaskularisierung bei Zunahme der Herzgröße nicht Schritt, droht eine Mangel durchblutung des Herzmuskelgewebes (Angina pectoris). Zusammen mit respiratorischen Begleiterkrankungen wie dem obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom sind die kardiovaskulären Erkrankungen hauptverantwortlich für die mindestens zweifach erhöhte Mortalität akromegaler Patienten [62].

Neben den Wirkungen von GH auf den Organismus, kann die räumliche Ausdehnung des Hypophysenadenoms in der sellären Region gesunde Strukturen einengen und zu lokalen Beschwerden führen. Hierzu zählen die Beeinträchtigung des Sehvermögens durch Kompression des N. opticus, andere Hirnnervenausfälle, Kopfschmerzen und in Extremfällen das Auftreten einer Hirndrucksymptomatik. Zudem kann eine Kompression des gesunden Hypophysengewebes Ausfälle anderer Hormonachsen hervorrufen. Besonders häufig ist ein hypogonadotroper Hypogonadismus, der sich bei Frauen durch Zyklusstörungen und bei Männern durch Abnahme von Libido und Potenz äußert [54].

Da sich die Veränderungen schleichend über Jahre entwickeln, werden sie von dem Patienten selbst und seinem unmittelbaren Umfeld oft nicht bemerkt. Daher besteht eine gewisse Latenz zwischen dem Auftreten erster typischer Symptome und der Diagnosestellung einer Akromegalie. Bei Männern beträgt diese Latenz im Mittel etwa acht Jahre, bei Frauen (wegen auftretender Zyklusstörungen) nur ca. vier Jahre [54]. Die häufigsten Symptome akromegaler Patienten sind Kopfschmerzen, Weichteilschwellungen an Händen und Füßen, vermehrtes Schwitzen („feuchte Hände“), Schnarchen sowie Zyklusstörungen und Impotenz.

Derzeit stehen drei verschiedene Therapiemodalitäten zur Verfügung, die jeweils unterschiedliche Vor- und Nachteile haben:

1. Die operative Therapie, insbesondere die transssphenoidale Chirurgie, auf die im folgenden Kapitel näher eingegangen wird.
2. Die medikamentöse Behandlung mit Somatostatin-Antagonisten, Dopamin-Agonisten oder GH-Rezeptor-Antagonisten.
3. Die Strahlentherapie, wobei konventionelle Verfahren neueren, stereotaktischen Verfahren (z.B. *Gamma knife*) gegenüberstehen.

Welche Therapie für den jeweiligen Patienten geeignet ist, entscheidet sich vor allem nach Art, Größe und Lage des Tumors. Außerdem spielen Faktoren wie Alter, Allgemeinzustand und Wunsch des Patienten eine maßgebliche Rolle.

1.2 Die Rolle der transssphenoidalen Hypophysenchirurgie für die Therapie der Akromegalie

Seit der Einführung des transssphenoidalen Zugangswegs zur Hypophyse im Jahre 1907 durch Hermann Schloffer sind viele Jahre vergangen und zahlreiche Entwicklungen haben sich in dieser Zeit vollzogen [14]. Insbesondere die Einführung des Operationsmikroskops Ende der 1960er Jahre und die Entwicklung eines speziellen Instrumentariums leisteten einen entscheidenden Beitrag zur optimalen Ausleuchtung des Operationsgebiets und zu präzisen Arbeiten. Heute ermöglicht der transnasale Zugang ein minimalinvasives Vorgehen (s. 1.2.1).

Inzwischen wird die selektive transssphenoidale Adenomektomie als sicheres und effektives Standardverfahren in der Hypophysenchirurgie geschätzt. Sie stellt heute im Falle einer Akromegalie die Therapiemodalität der ersten Wahl dar und bietet sehr gute Chancen im Hinblick auf Erfüllung der gesteckten Therapieziele, birgt jedoch auch Risiken im Hinblick auf die mit der Operation assoziierten Komplikationen (s. 1.2.2).

1.2.1 Der transsphenoidale Zugang

Der transsphenoidale Zugang hat sich als die Standardmethode in der Hypophysenchirurgie etabliert, da er einen direkten und sicheren Weg zu Läsionen der Sellaregion darstellt. Die Patienten der vorliegenden Studie wurden auf transnasalem Weg operiert, wobei die Nase als Korridor zur Keilbeinhöhle dient. Dabei erfolgt die Schleimhautinzision heute üblicherweise über dem Nasenseptum unmittelbar vor der Keilbeinhöhle. Nach Lösen des Septums vom Rostrum der Keilbeinhöhle wird es mit dem Spekulum zur Gegenseite verlegt (Septum *pushover* Technik). Dann erfolgt die Eröffnung der Keilbeinhöhle und des Türkensattels.

Während der Operateur sich der Sellaregion nähert, befinden sich die Aa. carotides internae in ihren knöchernen Kanälen beidseits der Keilbeinhöhle (s. Abb. 1). Nach Eröffnung des Sellabodens kann das Adenom mithilfe verschiedener Instrumente (Küretten, Eukleatoren) schrittweise abgetragen werden (s. Abb. 2). Auch hierbei befinden sich die Aa. carotides internae in unmittelbarer Nähe: Zu beiden Seiten der Sella turcica erstrecken sich die venösen Sinus cavernosi, durch welche die Aa. carotides internae weiter nach



Abb. 1: Transversales Schnittbild (CT) des Sinus sphenoidalis. Lateral der Keilbeinhöhle erkennt man die Canales carotici (Pfeile).

kranial ziehen. Eine Verletzung der Blutleiter kann fatale Folgen haben und sollte unbedingt vermieden werden.

In Abhängigkeit von den örtlichen Gegebenheiten, den Präferenzen und der Erfahrung des Operateurs kommen intraoperatives Röntgen, computergestützte Neuronavigation, Endoskopie, intraoperative Resektionskontrolle mittels MRT und intraoperative Schnellschnittanalysen zum Einsatz [14, 38, 39].

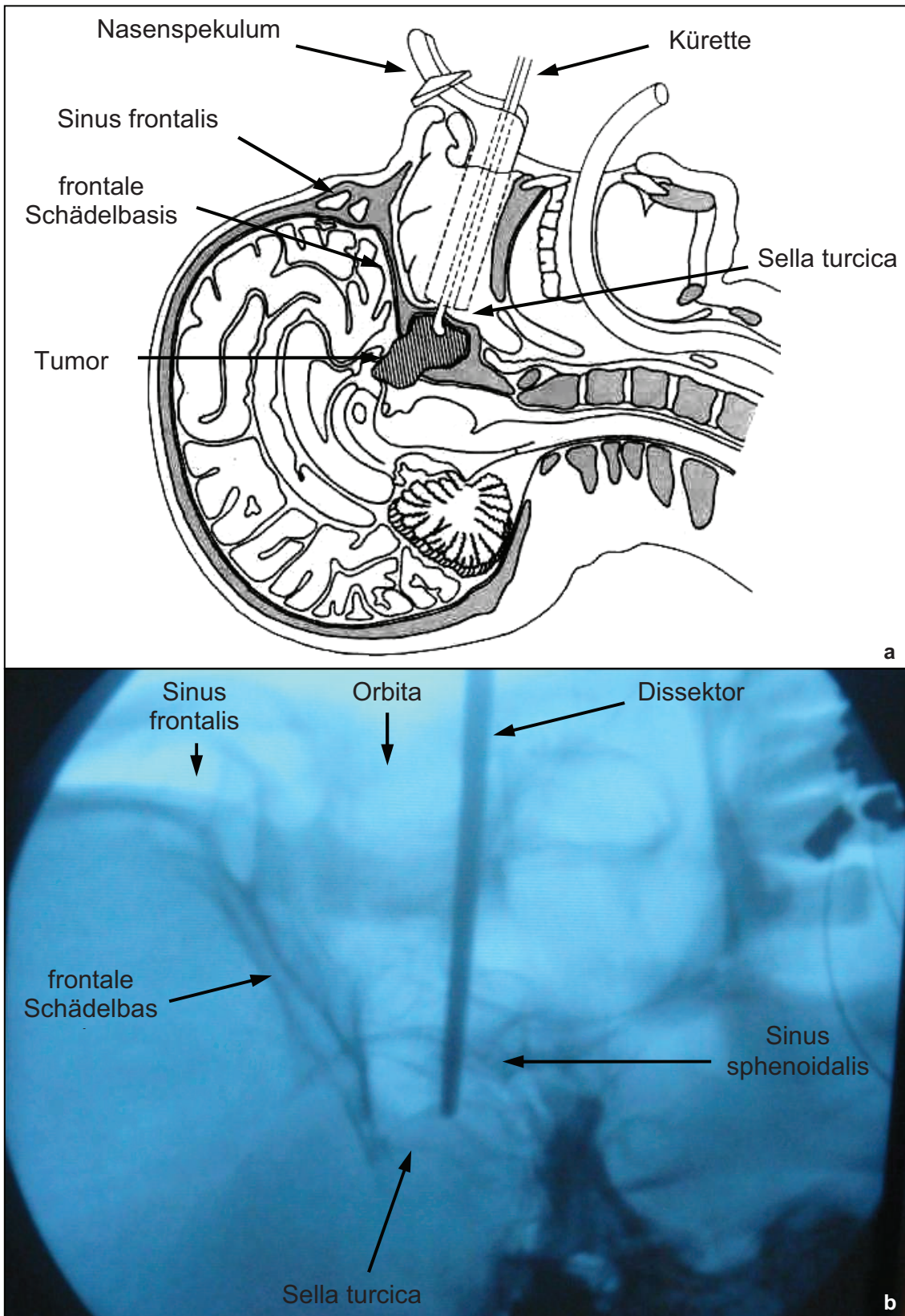


Abb. 2: Der transsphenoidale Zugang zur Hypophyse. Schematische Darstellung **a** und intraoperatives Röntgenbild **b**; die Sella turcica wurde vor der Durchleuchtung mit einem Dissektor markiert. Ich danke Herrn PD Dr. med. B. Fischer, Oberarzt der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Münster, für die Überlassung der Abbildungen.

1.2.2 Aktueller Stellenwert: Chancen und Risiken

Im Falle einer Akromegalie ist die selektive transssphenoidale Adenomektomie, die entweder mikrochirurgisch oder endoskopisch durchgeführt werden kann, die Primärtherapie der ersten Wahl [38]. Mit dieser Therapieform ist eine Heilung⁶ der endokrinen Störung möglich. Zudem ist die transssphenoidale Hypophysenchirurgie eine sehr sichere Methode: In erfahrenen Händen liegt die Mortalitätsrate deutlich unter 1% [5, 11]. Bei der Behandlung einer Akromegalie können folgende Therapieziele definiert werden:

1. Komplette Entfernung der Tumormasse,
2. Normalisierung der GH- und IGF-1-Serumspiegel,
3. Erhaltung einer physiologischen Hypophysenfunktion,
4. Vermeidung von Rezidiven.

Der Hauptvorteil, den eine operative Therapie gegenüber anderen Therapieformen bietet, ist die Möglichkeit der gezielten Entfernung pathologischen Gewebes, während das restliche, gesunde Hypophysengewebe erhalten bleibt. Die vollständige chirurgische Entfernung eines GH-sezernierenden Tumors führt zu einer sofortigen Senkung der GH- und IGF-1-Serumspiegel [14]. In etwa 50% der Fälle kann sogar eine Normalisierung der GH-Sekretion erreicht werden [36]. Insbesondere bei Vorliegen eines Mikroadenoms⁷ ist eine Operation sehr effizient: Bei 75-95% der Patienten ist eine komplette Remission der Akromegalie zu erwarten. Doch auch Patienten mit nicht-invasiven⁸ Makroadenomen (Normalisierung des IGF-1 bei 40-68% der Patienten) oder Tumoren mit ausgeprägter raumfordernder Wirkung profitieren von einer chirurgischen Entlastung [38]. Kann durch die Operation keine ausreichende Senkung der GH- und IGF-1-Serumspiegel erzielt werden, so sind weitere therapeutische Maßnahmen erforderlich. Ob hierbei auf medikamentöse oder radiotherapeutische Behandlungsschemata zurückgegriffen wird, muss jeweils fallspezifisch diskutiert werden.

⁶ Heilungskriterien: normales basales IGF-1 nach Alter und Geschlecht (s. 2.3.3), basales GH < 0,4 µg/l bzw. GH-Suppression im oGTT auf Werte < 1 µg/l [22].

⁷ Klassifikation nach Hardy: Tumore mit einem Durchmesser < 10 mm werden als Mikroadenome bezeichnet, Tumore ≥ 10 mm als Makroadenome [41].

⁸ Die Invasivität von Hypophysenadenomen richtet sich vor allem nach der Infiltration in den Sinus cavernosus oder in knöcherne Strukturen. Sie trifft keine Aussage über die Tumordignität.

Obwohl die transssphenoidale Hypophysenchirurgie als sicheres und effektives Verfahren geschätzt wird, besteht das Risiko ernsthafter Komplikationen. Typische Komplikationen wie Meningitis, Liquorfistel und Nachblutung werden jeweils in weniger als 1% der Fälle beobachtet [9]. Vor allem vaskuläre Komplikationen gehen mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate im postoperativen Verlauf einher [32]. Unter diesen wird insbesondere die Verletzung der Aa. carotides internae (Risiko 0-3,8%) als lebensgefährliche Situation gefürchtet [10, 11, 29, 32, 42, 43]. Frühere transssphenoidale Operationen und das Vorliegen anatomischer Varianten stellen die Hauptrisikofaktoren für eine Verletzung der Aa. carotides internae dar. In manchen Fällen zeigt der intrakavernöse Abschnitt der Karotiden einen stark gewundenen Verlauf, selten können sich die Gefäße sogar in der Mitte der Sella turcica berühren (*kissing carotid arteries*) [49]. Um das Risiko von Verletzungen zu minimieren, ist daher die detaillierte Kenntnis der anatomischen Verhältnisse von entscheidender Bedeutung. Sowohl bei der präoperativen Abklärung als auch während des transssphenoidalen Eingriffs sollte das Augenmerk auf Lage und Verlauf der Aa. carotides internae gerichtet sein. Bei der Planung eines transssphenoidalen Eingriffs an Patienten mit Akromegalie, muss stets beachtet werden, dass die Anatomie durch übermäßiges Wachstum der nasalen Knochen- und Knorpelstrukturen deformiert sein kann. Die Verfügbarkeit einer bestimmten Auswahl an längeren Instrumenten wird empfohlen [47].

1.3 Zielsetzung der Arbeit: Mehr Sicherheit bei der transssphenoidalen Hypophysenchirurgie

Der GH-Exzess im Rahmen einer Akromegalie bewirkt zahlreiche anatomische Veränderungen, die in der Literatur vielfach beschrieben wurden. Um mehr Sicherheit bei transssphenoidalen Eingriffen an akromegalen Patienten garantieren zu können, müssen solche Abweichungen von der Norm erkannt und ihre Konsequenzen verstanden werden. Ein Ziel dieser Arbeit war daher die Dokumentation von morphometrischen Veränderungen im Bereich der Kalotte, der Nasennebenhöhlen, sowie der Schädelbasis in Patienten mit Akromegalie im Vergleich zu nicht-akromegalen Patienten. Wir beobachteten zudem bei Akromegaliepatienten eine merkliche Einengung des Abstands der beiden Aa. carotides internae auf Höhe des Sulcus caroticus. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die prospektive Bewertung dieser Beobachtung. Die Pathophysiologie und die Auswirkungen auf transssphenoidale Eingriffe werden diskutiert.

2. Patienten und Methoden

- 2.1 Patienten
 - 2.1.1 Verteilung von Alter und Geschlecht
 - 2.1.2 Auswahl der Patienten: Ein- und Ausschlusskriterien
- 2.2 Messungen an CT-Aufnahmen
 - 2.2.1 Allgemeine Vorgehensweise
 - 2.2.2 Vermessung der Schädelkalotte
 - 2.2.3 Vermessung der Nasennebenhöhlen
 - 2.2.4 Vermessung der Aa. carotides internae
- 2.3 Datengewinnung aus den Patientenakten
 - 2.3.1 Anamnestische und klinische Daten
 - 2.3.2 Laborchemische Parameter
 - 2.3.3 Kernspintomografische Charakterisierung des Tumors
 - 2.3.4 Histopathologischer Befund
- 2.4 Statistische Analyse
- 2.5 Ethik

2.1 Patienten

2.1.1 Verteilung von Alter und Geschlecht

Bei der vorliegenden Studie wurden 45 Akromegaliepatienten (Gruppe A: 21 Männer, 24 Frauen) und 45 Kontrollpatienten (Gruppe K: 25 Männer, 20 Frauen) prospektiv untersucht. Zum Zeitpunkt der computertomografischen Aufnahmen lag das mittlere Alter der Patienten bei 48 Jahren (Gruppe A: 9 bis 80 Jahre) bzw. 51 Jahren (Gruppe K: 9 bis 83 Jahre).

2.1.2 Auswahl der Patienten: Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien für die Gruppe A (Akromegaliepatienten) wurden das Bestehen einer floriden Akromegalie, eine geplante Operation und die Einwilligungsfähigkeit des Patienten festgelegt. Der Verdacht auf das Vorliegen einer Akromegalie wurde jeweils klinisch durch Vorhandensein typischer Stigmata

gestellt und gemäß aktueller Leitlinien endokrinologisch bestätigt. Kernspintomografische Aufnahmen zeigten in allen Fällen das Vorhandensein eines Adenoms. Alle Patienten wurden zwischen Februar 2005 und Mai 2008 auf transnasal-transsphenoidalem Weg operiert. Die zur Datenerhebung verwendeten CT-Schnittbilder entstammen der präoperativen Routinediagnostik. Histopathologisch bestätigte sich die Diagnose eines GH-produzierenden Adenoms. Bis auf eine Ausnahme waren alle Patienten volljährig und hatten ihr Wachstum abgeschlossen.

Die Ausschlusskriterien für Patienten der Gruppe K (Kontrollpatienten) waren ein Hypophysenadenom in der Vorgeschichte oder ein auffälliger parasellärer CT-Befund. Da für die durchgeführten Messungen eine komplette computertomografische Darstellung von Kalotte und Sinus nasales notwendig war, konnten nur diejenigen Patienten in die Studie aufgenommen werden, die dieses Kriterium erfüllten.

Die meisten Patienten der Gruppe A wurden innerhalb der ersten Monate nach Erstdiagnose der Akromegalie an ihrem Hypophysenadenom operiert. Zwei Patienten hatten sich bereits im Vorfeld einer Operation unterzogen und kamen zur Resektion eines Rezidivs. Falls im Vorfeld eine medikamentöse Therapie erfolgt war, wurde diese mindestens vier Wochen vor der Operation abgesetzt. An den Patienten der Gruppe K wurden zwischen Juli 2006 und Mai 2008 aus unterschiedlichen Gründen (z.B. Trauma, ischämischer Insult) CT-Untersuchungen des Schädels durchgeführt. Die Patienten wurden per *Matched-pairs*-Technik so ausgewählt, dass sie Altersgruppe und Geschlecht der Vergleichsgruppe entsprachen.

2.2 Messungen an CT-Aufnahmen

2.2.1 Allgemeine Vorgehensweise

2.2.1.1 Hardware und Software

Die Schnittbildaufnahmen wurden zwischen Februar 2005 und Mai 2008 an einer SOMATOM Sensation 16 (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) angefertigt. Die Dünnschichtrekonstruktionen erfolgten im Kernel H70h. Mithilfe der

Software SIENET Sky – VA50B (Siemens AG) wurden die CT-Daten in gewünschter Weise (s. 2.2.1.3) bearbeitet. Zweidimensionale Messungen wurden ebenfalls in SIENET Sky durchgeführt. An der BrainLAB-Workstation (BrainLAB AG, Feldkirchen, Deutschland) konnten anhand eines dreidimensionalen Spiral-CT-Datensatzes auch Volumenmessungen erfolgen (s. 2.2.3.2).

2.2.1.2 Festlegung der Zielgrößen

Problemnahe Messwerte wurden als Zielgrößen⁹ festgelegt (s. Tab. 1). Geeignete Bestimmungsmethoden wurden generiert (s. 2.2.2, 2.2.3, 2.2.4). Probeerhebungen an beliebigen CT-Schnittbildern bestätigten die Anwendbarkeit der Untersuchungstechnik.

Zielgröße [Einheit]
Schädelkalotte Kalottendicke frontal (links und rechts) [cm] Kalottendicke okzipital (links und rechts) [cm] Außendurchmesser längs [cm] Innendurchmesser längs [cm] Außendurchmesser quer [cm] Innendurchmesser quer [cm]
Sinus maxillares sinister et dexter Längsdurchmesser [cm] Querdurchmesser [cm] Volumen* [cm ³]
Sinus sphenoidalis Längsdurchmesser [cm] Querdurchmesser [cm]
Sinus frontalis Volumen* [cm ³]
Aa. carotides internae Innenabstand* [cm] Außenabstand* [cm] Durchmesser* [cm]

Tab. 1: Zielgrößen

⁹ Aufgrund des neurochirurgischen Schwerpunkts dieser Studie, wurden nur die mit (*) gekennzeichneten Parameter mit den unter 2.3 genannten Einflussgrößen korreliert.

2.2.1.3 Allgemeines Vorgehen bei der Bestimmung der Zielgrößen

Zur Sicherung der Ergebnisse wurden die Messwerte sowohl in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel, Version 2007) dokumentiert, als auch mittels *Screenshot* festgehalten. Die Messwerte basierten auf einer Verhältnisskala (Einheit: cm bzw. cm³) und wurden auf die erste Dezimalstelle gerundet. Handelte es sich um paarige Messungen (z.B. Längsdurchmesser der Sinus maxillares), so wurden für die Analyse die jeweiligen Werte der rechten und linken Körperseite zu einem Mittelwert verrechnet.

Die zweidimensionalen Messungen wurden an axialen Schnittbildern in orbitomeataler Kippung durchgeführt, d.h. parallel zu einer Ebene durch Orbitaboden und Meatus acusticus. Von 32 Patienten jeder Gruppe lag ein dreidimensionaler Spiral-CT-Datensatz vor. An diesen Probanden konnten Volumenmessungen der Sinus maxillares und frontalis durchgeführt werden. In diesen Fällen wurden die Bilder für die zweidimensionalen Messungen in axiale Schnitte der passenden Schichtführung umgewandelt, um einen Vergleich mit den restlichen Patienten zu ermöglichen.

Bei manchen Patienten konnten einzelne Messungen nicht erfolgen. War z.B.



Abb. 3: CT-Schnittbild zur Demonstration eines Sinus sphenoidalis mit unsicherer Abgrenzung der Konturen.

der Sinus sphenoidalis aufgrund von Schleimhautschwellungen nur unsicher abzugrenzen, konnte dessen Durchmesser nicht bestimmt werden (s. Abb. 3). In diesen Fällen wird die Abweichung von der regulären Stichprobengröße angegeben. Um eine einheitliche Anwendung des Vermessungsschemas zu garantieren, wurden die Messungen stets von der Promovendin selbst an demselben Arbeitsplatz durchgeführt. Die Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten war zum Zeitpunkt der Messung bekannt.

2.2.2 Vermessung der Schädelkalotte

Die Knochendicke der Kalotte wurde auf der höchsten Schnittebene gemessen, bei der die Keilbeinsporne noch eindeutig zu sehen waren. Die vier Messpunkte befanden sich jeweils frontal und okzipital auf beiden Seiten (s. Abb. 4). Man verband die Keilbeinsporne in der Waagrechten durch eine Hilfslinie, eine weitere wurde in der Mitte dieser Strecke orthogonal zu ihr gesetzt. Das nun entstandene Kreuz unterteilte man nach frontal hin beidseitig im 45°-Winkel durch eine Winkelhalbierende. An den jeweiligen Schnittstellen wurde die Dicke der Kalotte gemessen. Dabei lag die Messlinie auf der jeweiligen Winkelhalbierenden.

Okzipital wurde folgendermaßen verfahren: Durch den Punkt am inneren, okzipitalen Schädelpol, den die senkrechte Hilfslinie traf, wurde eine waagrechte Hilfslinie gezogen. Diese wiederum schnitt links und rechts die Innenseite der Kalotte an der jeweiligen Messstelle. Dabei wurden die beiden Messlinien so angelegt, dass sie an diesem Punkt zu einer Tangente an der Innenseite des Schädels orthogonal waren (s. Abb. 4).

Um die Schädelgröße der Akromegaliepatienten im Vergleich zu nicht-akromegalischen Menschen zu bestimmen, wurden zudem die maximalen Längs- und Querdurchmesser (jeweils innen und außen) des Schädels gemessen.

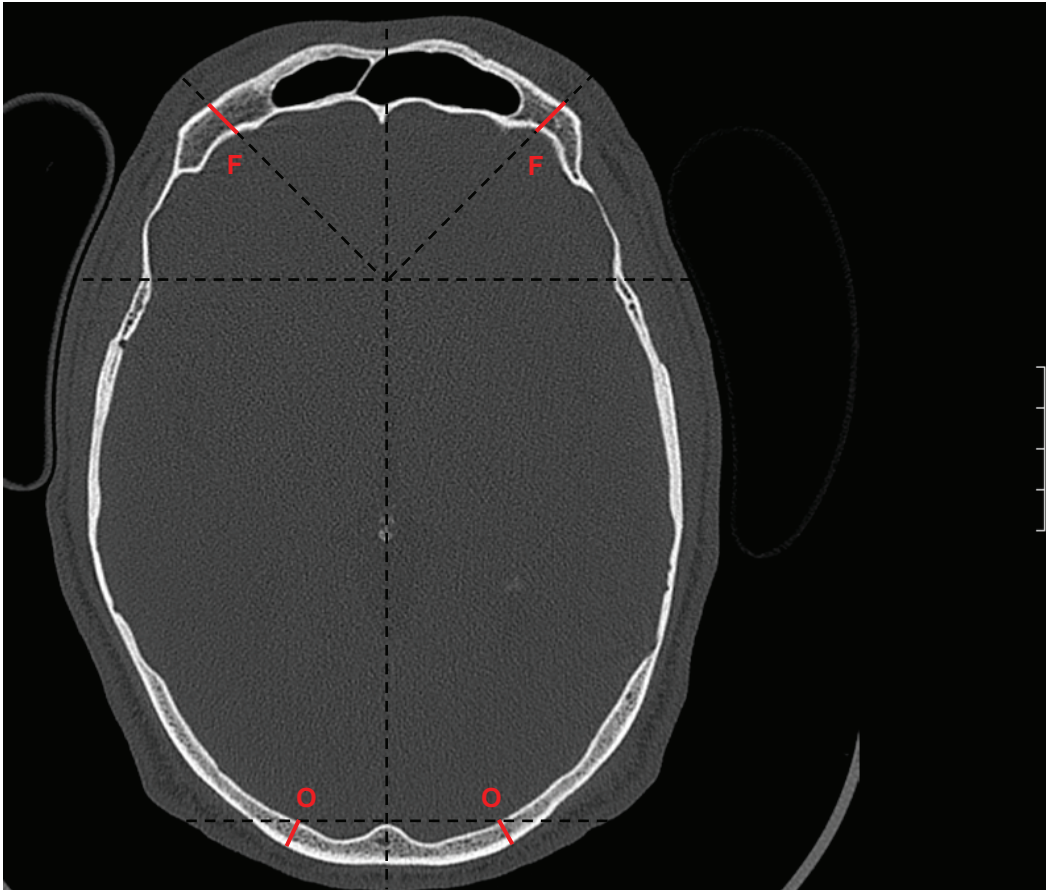


Abb. 4: Vermessungsschema der frontalen (F) und der okzipitalen Kalottendicke (O). Die durchgezogenen roten Linien entsprechen den Messlinien; Hilfslinien sind gestrichelt dargestellt. Am rechten Bildrand befindet sich eine Zentimeter-Anzeige (ein Strich = 1 cm).

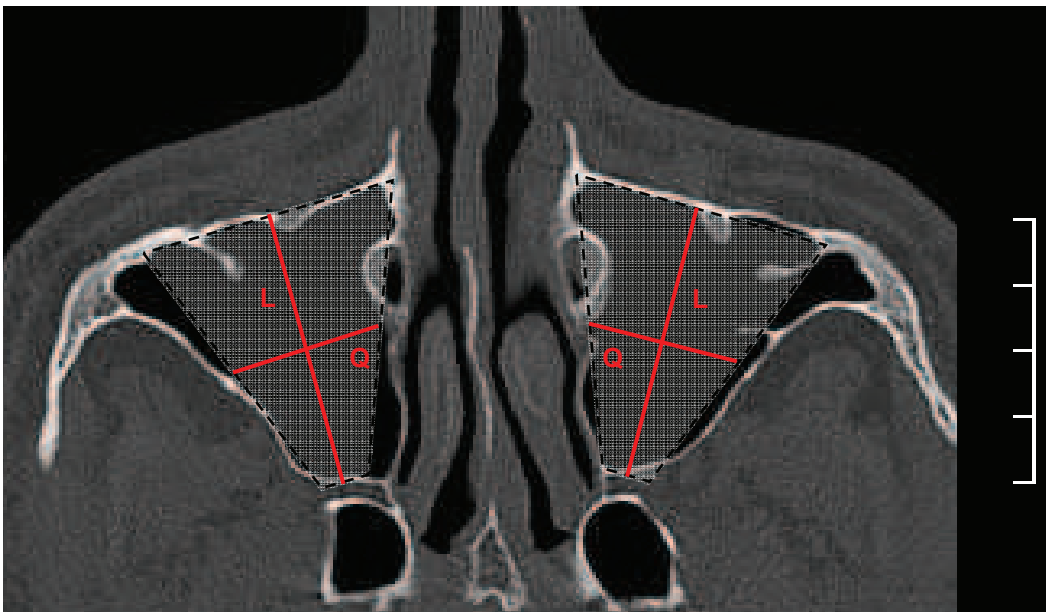


Abb. 5: Vermessungsschema der Sinus maxillares. Die durchgezogenen roten Linien entsprechen den Messlinien für Längs- (L) bzw. Querdurchmesser (Q); das gestrichelte, transparente Trapez stellt die vereinfachte Form der Kiefernhöhle dar. Am rechten Bildrand befindet sich eine Zentimeter-Anzeige (ein Strich = 1 cm).

2.2.3 Vermessung der Nasennebenhöhlen

2.2.3.1 Zweidimensionale Messungen

Die Sinus maxillares sah man in der Messebene jeweils geometrisch vereinfacht als Trapez an. Der Längsdurchmesser stellte die Höhe dieses Trapezes dar (s. Abb. 5). Der Querdurchmesser wurde in der Mitte des Längsdurchmessers orthogonal zu diesem bestimmt. Beide Größen wurden in der Schnittebene bestimmt, in der die Längsausdehnung des rechten Sinus maximal war. Der Längsdurchmesser des Sinus sphenoidalis wurde in der Medianebene ermittelt. Der Querdurchmesser schnitt den Längsdurchmesser in dessen Mitte in einem 90°-Winkel. Man betrachtete den Sinus sphenoidalis immer als eine einzige Kavität, auch wenn Septierungen vorhanden waren.

2.2.3.2 Volumenmessungen

Bei einigen Patienten fällt eine Abgrenzung des Sinus sphenoidalis schwer. Insbesondere wenn Schleimhautschwellungen vorliegen, wie sie bei Akromegaliepatienten gehäuft vorkommen [51, 52], können die Konturen der Keilbeinhöhle nicht eindeutig bestimmt werden (s. Abb. 3). Daher wurden die Volumenmessungen lediglich an den Sinus maxillares und frontalis durchgeführt.

Dies geschah mithilfe des Programms BrainLAB 7.0 (BrainLAB AG) unter Verwendung eines dreidimensionalen Spiral-CT-Datensatzes von 32 Patienten jeder Gruppe. Hierzu umfuhr man Schicht für Schicht die knöchernen Konturen des jeweiligen Sinus. Aus den sich daraus ergebenden Flächen berechnete das Programm das entsprechende Sinusvolumen. Zur Vereinfachung wurde eine Funktion des Programms genutzt, die eine Interpolation über mehrere Schichten möglich machte: Wenn man die Sinuskonturen der ersten und der letzten abgebildeten Schicht nachzeichnete (in der Ansicht „8 Slices“ also Schichten eins und acht), konnte man mithilfe der Interpolationsfunktion die Sinuskonturen der dazwischenliegenden Schichten rekonstruieren (s. Abb. 6). Schlug die Interpolation fehl bzw. deckten sich die interpolierten Konturen nicht ausreichend mit der echten knöchernen Begrenzung, so wurden manuelle Ausbesserungen durchgeführt (s. Abb. 7).

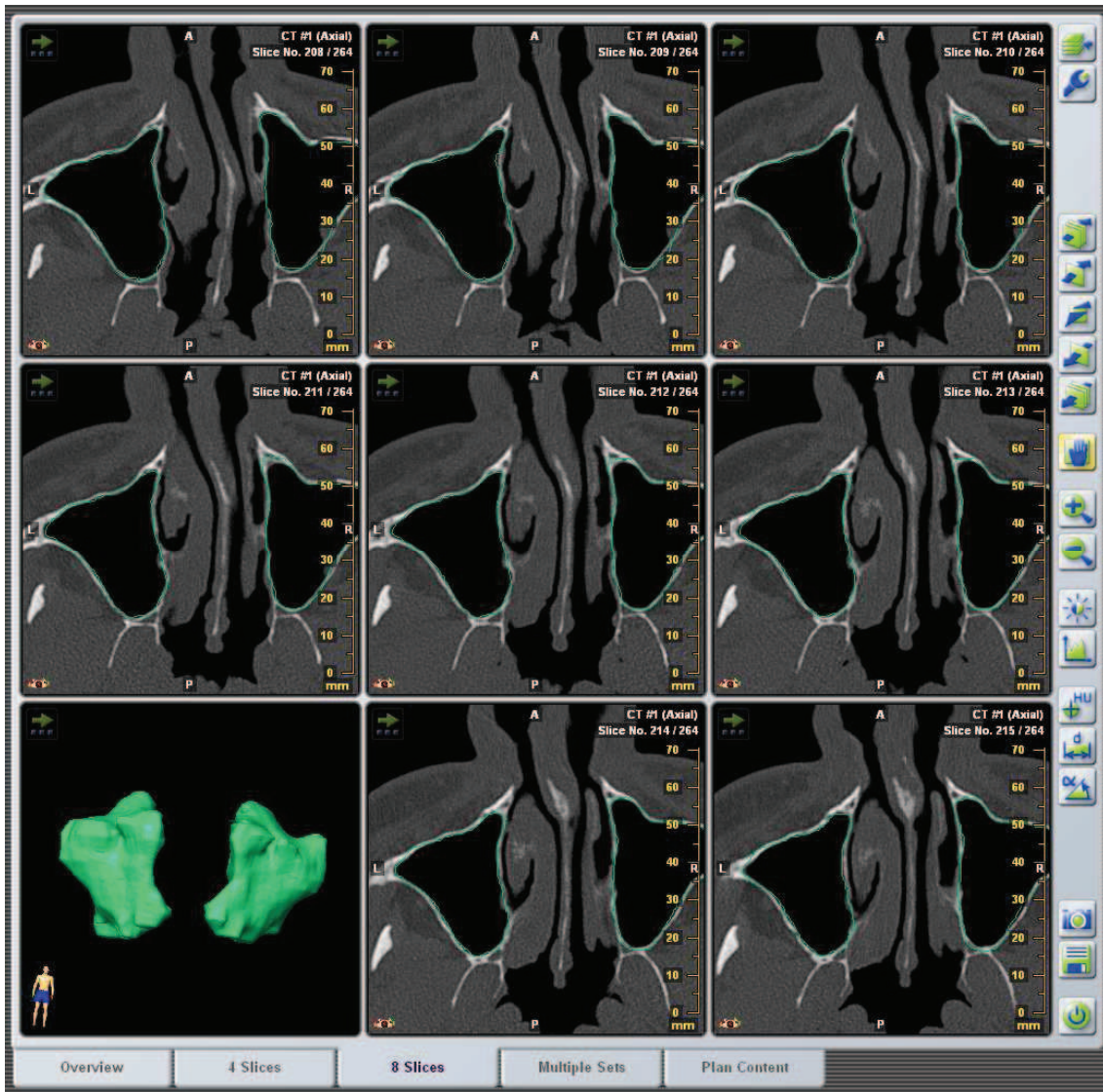


Abb. 6: Volumenbestimmung der Sinus maxillares in BrainLAB. Ansicht „8 Slices“ mit erfolgter Interpolation zwischen der ersten und letzten dargestellten Schicht. Das Feld links unten zeigt eine 3D-Rekonstruktion der Sinus maxillares.

Der Sinus frontalis kann der vorderen Gruppe der Siebbeinzellen zugerechnet werden und weist wie diese eine mehrfach gekammerte Struktur auf [30]. Bei einigen Patienten verschwimmen die Grenzen zwischen Sinus frontalis und darunterliegenden Hohlräumen (Nasenhaupthöhle, Siebbeinzellen). In diesen Fällen legte man die Ausdehnung des Sinus frontalis bis zur Nasenwurzel fest.

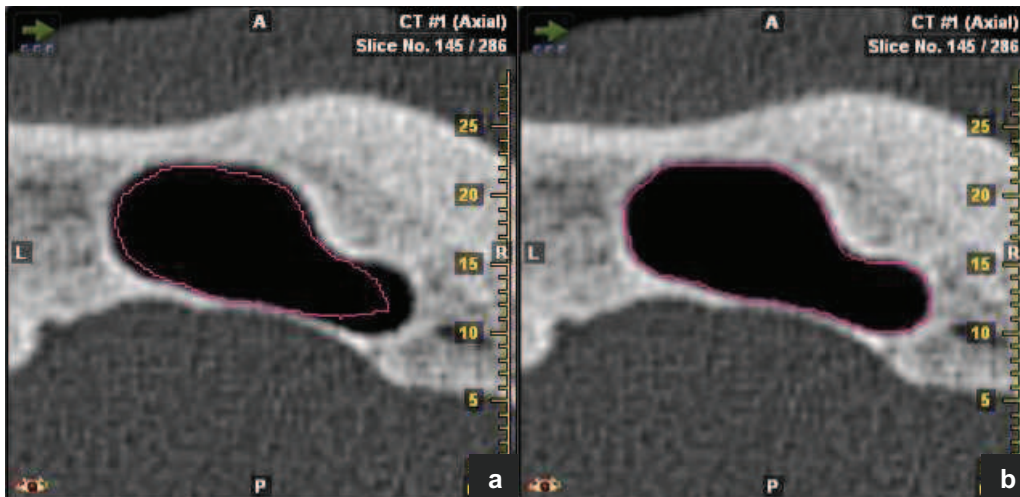


Abb. 7: Volumenbestimmung des Sinus frontalis in BrainLAB. Transversales CT-Schnittbild. Die pinkfarbene Linie zeigt den Verlauf der Sinuskontur an. Dargestellt ist dieselbe Schicht **a** nach Interpolation und **b** nach manueller Korrektur der Interpolation.

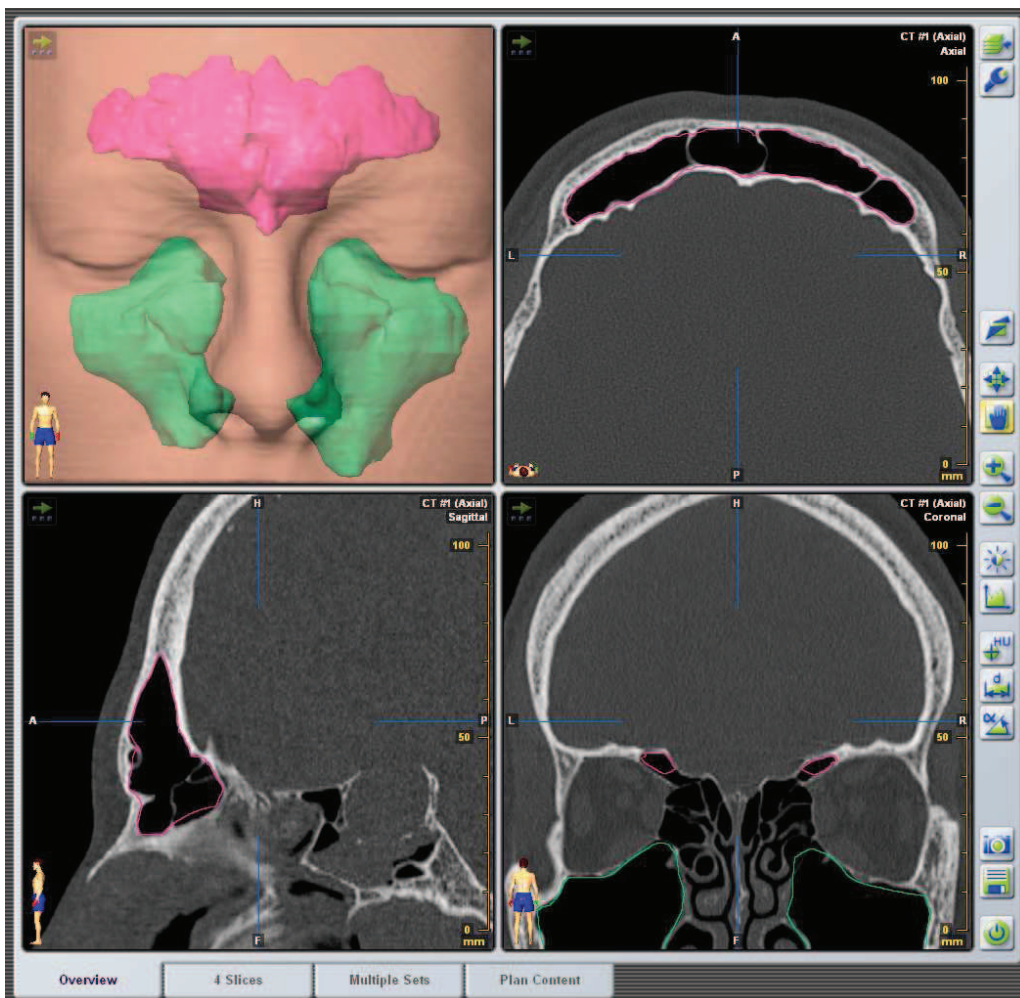


Abb. 8: Dreidimensionale Darstellung der Sinus maxillares (grün) und frontalis (pink) nach der Volumenbestimmung in BrainLAB. Ansicht „Overview“.

2.2.4 Vermessung der Aa. carotides internae

Man maß die minimalen Innen- und Außenabstände (i bzw. a) der beiden Aa. carotides internae zu Seiten der Keilbeinhöhle auf Höhe des Sulcus caroticus (Carotiskanal) (s. Abb. 9). Dabei orientierte man sich an der knöchernen Begrenzung des Sulcus caroticus. Aus diesen Abständen wurde der Gefäßdurchmesser (d) berechnet (s. Abb. 10).

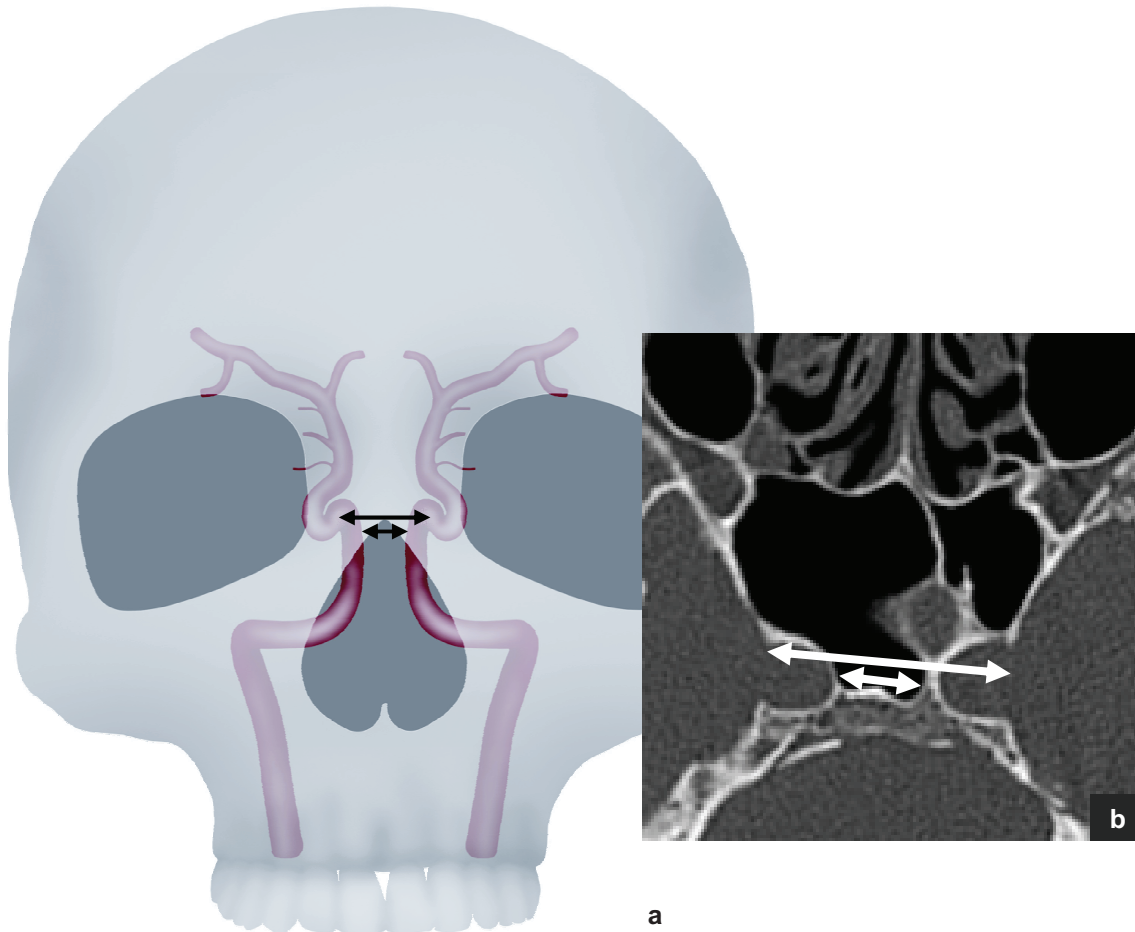


Abb. 9: Vermessungsschema der Innen- und Außenabstände der Aa. carotides internae. Auf **a** ist die Höhe der Messebene dargestellt, **b** zeigt ein axiales CT-Schnittbild der Messebene. Ich danke Herrn H. Schramm, Foto-Repro-Grafik CRONA, Eberhard Karls Universität Tübingen, für die Erstellung der Abbildung.

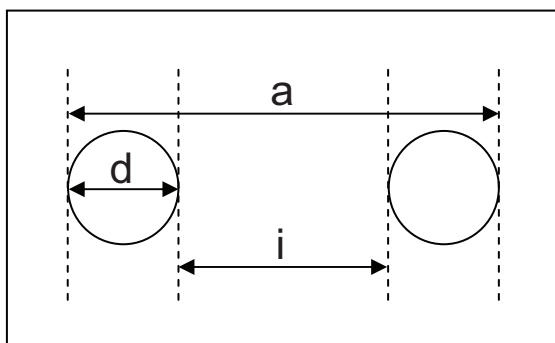


Abb. 10: Schematische Darstellung zur Vermessung von (a) Außen- und (i) Innenabständen der Aa. carotides internae und zur Berechnung des Gefäßdurchmessers (d). $d = (a - i) / 2$.

2.3 Datengewinnung aus den Patientenakten

Gezielte anamnestische, klinische und laborchemische Daten wurden aus den Krankenakten der akromegalen Patienten erhoben (s. Tab. 2). Diese wurden bei der statistischen Auswertung als Einflussgrößen auf einige der im CT ermittelten Zielgrößen herangezogen. Da die Akte eines Patienten nicht vorlag, beträgt die Stichprobengröße bei der Korrelation der Einflussgrößen auf die Zielgrößen maximal $n = 44$. Zwei Ausnahmen bilden Alter (berechnet aus Geburts- und CT-Datum) und maximaler Tumordurchmesser (gesonderte Erhebung, s. 2.3.3); sie waren von allen Patienten vorhanden.

Einflussgröße [Einheit]
Alter [Jahre]
Anamnesedauer [Jahre]
<i>Body-Mass-Index</i> [kg/m ²]
GH präoperativ [µg/l]
IGF-1 präoperativ [ng/ml]
Maximaldurchmesser des Tumors [mm]
Diagnostizierter Diabetes mellitus [Nominalskala]
Diagnostizierte arterielle Hypertonie [Nominalskala]

Tab. 2: Einflussgrößen

2.3.1 Anamnestische und klinische Daten

Die anamnestischen Angaben zu Art und Beginn der Symptomatik wurden ab Oktober 2004 mithilfe eines speziellen Anamnesebogens für Patienten mit Hypophysenerkrankungen erhoben (s. Anhang I). Zusätzlich entnahm man die gesuchten Angaben früheren Arztbriefen oder den Notizen aus dem Anamnese-gespräch. Hier konnten beispielsweise Fragen nach einer Zunahme von Hut-, Handschuh-, Ring- oder Schuhgröße, in manchen Fällen auch das Auftreten eines Karpaltunnelsyndroms, hilfreiche Anhaltspunkte geben. Da die Datenerhebung retrospektiv erfolgte, kann kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben werden. Etwaige Abweichungen von der Stichprobengröße werden in den jeweiligen Fällen angegeben. Aufgrund der langsamen Progredienz der Erkrankung war die Anamnesedauer naturgemäß nicht immer zuverlässig zu erfragen. Der *Body-Mass-Index* (BMI) wurde als Maß für die Fettmasse aus den

Körpergewichts- (KG in kg) und Körperlängenangaben (KL in m) im Prämedikationsbogen der Anästhesie berechnet: $BMI = KG / KL^2$. Laut Klassifikation der WHO liegt der ideale BMI zwischen 18,50 und 24,99 kg/m^2 [61]. Weitere Angaben, wie z.B. erstes Symptom, führende Symptome und Zeitpunkt der Erstdiagnose, halfen dabei, die Patienten nach klinischen Aspekten zu charakterisieren.

2.3.2 Laborchemische Parameter

Im Falle einer Akromegalie werden die krankheitstypischen Veränderungen indirekt durch das als GH-Antwort in der Leber produzierte IGF-1 hervorgerufen. Sowohl die Höhe des Wachstumshormon- als auch des IGF-1-Spiegels, geben Hinweise auf die klinische Ausprägung der Akromegalie und die Schwere der Erkrankung. Aus diesem Grund wurden diese zwei weiteren objektiven Parameter (basale Serumspiegel) als Einflussgrößen in die Untersuchung aufgenommen¹⁰.

Man verwendete die unmittelbar präoperativ im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen erhobenen Werte. Die Bestimmung erfolgte jeweils mittels *Sandwich*-Festphasen-Immunoassay (Chemilumineszenz) im IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn). Die im hauseigenen Zentrallabor gebräuchlichen Referenzwerte für GH liegen im Erwachsenenalter bei 0-8 $\mu g/l$, präpubertär bei 3-5 $\mu g/l$ [58]. Laut Engström et al. unterscheiden sich die basalen Spiegel bei Frauen (0,08-15,73 $\mu g/l$) und Männern (0,03-4,81 $\mu g/l$); die vorliegende Studie beschränkt sich auf die hauseigenen Referenzwerte. Für IGF-1 sind alters- und geschlechtsadaptierte Referenzbereiche zu beachten [59]. Die folgende Tabelle bezieht sich auf Angaben des Herstellers des verwendeten IMMULITE-Systems und umfasst ausschließlich die für die vorliegende Studie relevanten Altersgruppen.

¹⁰ GH auf die erste Dezimalstelle gerundet, IGF-1 auf die ganze Zahl.

Alter [Jahre]	Referenzbereich [ng/ml]	
	Weiblich	Männlich
9	81 - 389	67 - 373
18	162 - 541	170 - 640
19	138 - 442	147 - 527
20	122 - 384	132 - 457
21 - 25	116 - 341	
26 - 30	117 - 321	
31 - 35	113 - 297	
36 - 40	106 - 277	
41 - 45	98 - 261	
46 - 50	91 - 246	
51 - 55	84 - 233	
56 - 60	78 - 220	
61 - 65	72 - 207	
66 - 70	67 - 195	
71 - 75	62 - 184	
76 - 80	57 - 172	
81 - 85	53 - 162	

Tab. 3: IGF-1-Referenzbereiche des Zentrallabors der Universitätsklinik Tübingen laut Angaben des Herstellers. Dargestellt sind ausschließlich die für die Studie relevanten Altersgruppen.

2.3.3 Kernspintomografische Charakterisierung des Tumors

Eine detaillierte Befundung von präoperativen Kernspin-Aufnahmen hinsichtlich Tumorgröße, -lokalisierung und -invasivität sind entscheidende Maßnahmen in der präoperativen Diagnostik. Da Daten zur Anamnesedauer nicht immer zuverlässig zu ermitteln sind, lassen eventuell Tumorgröße und -ausbreitung objektive Schätzungen von Dauer und Ausprägung des Geschehens zu. Aus diesem Grund wurde die Tumorgröße (Maximaldurchmesser, unabhängig von der Ebene) als Einflussgröße in die Untersuchung aufgenommen. Diese Daten wurden freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. Jürgen Honegger, Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Tübingen, zur Verfügung gestellt.

2.3.4 Histopathologischer Befund

Die neuropathologische Begutachtung erfolgte im Institut für Hirnforschung der Universitätsklinik Tübingen. Die immunhistochemische Diagnostik umfasste die Hormone der Adenohypophyse (GH, Prolaktin, ACTH, TSH, FSH, LH) sowie die Alpha-Untereinheit (ASU), den Proliferationsindex MIB-1 und den Tumorsuppressor p53. Nach aktueller WHO-Klassifikation [34] werden GH-sezernierende Hypophysenadenome in verschiedene Typen eingeteilt, wie sie in Tabelle 4 aufgeführt sind. Azidophile Adenome exprimieren GH (wenn überhaupt) nur schwach und finden sich daher selten in Akromegaliepatienten, wo das Wachstumshormon den größten Anteil am Zustandekommen des klinischen Erscheinungsbilds hat. Mammosomatotrope Adenome treten insbesondere bei jüngeren Patienten auf, wo sie einen hypophysären Gigantismus verursachen [27]. Da in unserem Patientenkollektiv nur ein eingeschränktes Spektrum an Adenomtypen zu erwarten war, beschränkt sich die histopathologische Auswertung im Ergebnisteil auf die Darstellung des Hormonprofils (n = 42).

Adenomtyp	%	Hormonprofil
Spärlich granuliertes GH-Zelladenom	36	GH, ASU, Prolaktin
Dicht granuliertes GH-Zelladenom	34	GH, ASU, Prolaktin, TSH, (LH, FSH)
Gemischtzelliges GH- und Prolaktin-Zelladenom	17	GH, Prolaktin, ASU, TSH
Mammosomatotropes Adenom	6	GH, Prolaktin, ASU, TSH
Azidophiles Stammzelladenom	8	Prolaktin, GH

Tab. 4: Histopathologische WHO-Klassifikation für GH-sezernierende Hypophysenadenome. Angegeben sind Hormonexpression und Anteil des jeweiligen Adenomtyps an allen GH-produzierenden Hypophysenadenomen.

2.4 Statistische Analyse

Sowohl die statistische Auswertung als auch die grafische Darstellung dieser Studie wurden mit Unterstützung des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel (Version 2007) und des Statistikprogramms JMP (Version 7.0.2, SAS, Cary, USA) durchgeführt und angefertigt. Ebe die Daten analysiert werden konnten, fand aus Datenschutzgründen eine Verblindung statt. Hierzu wurden den Patienten innerhalb ihrer Gruppen fortlaufende Nummern zugeteilt (A01-A45 und K01-K45). Die Mittelwerte der stetigen Variablen beider Gruppen wurden mithilfe des Zwei-Stichproben-t-Tests verglichen, falls die Varianzen nicht signifikant voneinander abwichen ($p < 0,05$). Für signifikant verschiedene Varianzen (Bartlett-Test signifikant) wurde der Welch-Test verwendet. Das Datenmaterial wurde im Falle der Normalverteilung über Mittelwerte und Standardabweichungen zusammengefasst. Für nicht normalverteilte Variablen werden Median und Spannweite angegeben. Zur Analyse wurden Laborparameter (präoperative GH- und IGF1-Werte), Tumordurchmesser und Anamnese-dauer logarithmiert, um eine bivariate Normalverteilung zu erzielen. Zur Abschätzung von Assoziationen zwischen stetigen Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson errechnet. Zusätzlich wurde eine Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit nach Bonferroni-Holm vorgenommen.

2.5 Ethik

Für eine bestmögliche Aufklärung der Patienten über die Studie, die Datenauswertung und den Datenschutz, wurde ein Informations- und Einwilligungsbogen für die „Wissenschaftliche Auswertung der präoperativen Computertomographie des Schädels“ erstellt (s. Anhang II). Ein positives Ethikvotum wurde eingeholt.

3. Ergebnisse

- 3.1 Patientenkollektiv
 - 3.1.1 Verteilung von Alter und Geschlecht
 - 3.1.2 Charakterisierung der akromegalen Patienten anhand klinischer Daten
- 3.2 Vermessung der Schädelkalotte
- 3.3 Vermessung der Nasennebenhöhlen
 - 3.3.1 Zweidimensionale Messungen
 - 3.3.2 Volumenmessungen
- 3.4 Aa. carotides internae
 - 3.4.1 Vermessung der Aa. carotides internae
 - 3.4.2 Korrelation mit den Einflussgrößen
- 3.5 Bonferroni-Holm-Adjustierung

Der vorliegende Ergebnisteil ist in vier Unterkapitel gegliedert. Zunächst werden die untersuchten akromegalen Patienten anhand relevanter Eigenschaften und klinischer Daten genauer charakterisiert. In den darauffolgenden Kapiteln werden die in den computertomografischen Schnittbildern gemessenen Werte näher betrachtet. Die Ergebnisse der akromegalen Patienten werden denen der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Dabei stehen insbesondere die neurochirurgisch bedeutsamen Ergebnisse im Vordergrund (s. 3.3, 3.4). Daneben soll aber auch auf anatomisch deskriptive, rein neuroradiologische Aspekte (s. 3.2) eingegangen werden.

Die Ergebnisse der Zielgrößen sind auf die zweite Dezimalstelle gerundet, BMI und GH auf die erste Dezimalstelle, IGF-1 und Prozentangaben auf die ganze Zahl. Die Ergebnisse sind tabellarisch aufgelistet und grafisch dargestellt. Hierbei entspricht jeder Punkt einem Individuum. Mögliche Abweichungen sind durch Rundung bedingt. Signifikante Unterschiede sind in den Grafiken mit dem Symbol ☼ gekennzeichnet.

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Verteilung von Alter und Geschlecht

Bei dieser prospektiven Studie wurden 45 Akromegaliepatienten (Gruppe A: 21 Männer, 24 Frauen) und 45 nicht-akromegale Kontrollpatienten (Gruppe K: 25 Männer, 20 Frauen) miteinander verglichen. Aus dem vorliegenden Kollektiv akromegaler Patienten ergibt sich ein Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen von 1 : 1,14. Zum Zeitpunkt der computertomografischen Aufnahmen lag das mittlere Alter der Patienten bei 48 ± 16 Jahren (Gruppe A: 9 bis 80 Jahre) bzw. 51 ± 18 Jahren (Gruppe K: 9 bis 83 Jahre). Wie unter 2.2.1.3 bereits vermerkt, lag nicht von allen Patienten ein dreidimensionaler CT-Datensatz vor. Daher beträgt die Stichprobengröße für die Volumenbestimmung der Sinus maxillares und frontalis $n = 32$ je Gruppe. Diese Gruppen setzten sich folgendermaßen zusammen: In der Gruppe der Akromegaliepatienten mit Spiral-CT-Datensatz befanden sich 18 Männer und 14 Frauen mit einem mittleren Alter von 49 ± 14 Jahren (Gruppe A: 20 bis 71 Jahre). Die entsprechende Kontrollgruppe enthielt 17 Männer und 15 Frauen, die ein mittleres Alter von 52 ± 17 Jahren hatten (Gruppe K: 20 bis 78 Jahre).

3.1.2 Charakterisierung der akromegalen Patienten anhand klinischer Daten

Da die Akte eines Patienten nicht vorlag, beträgt die Stichprobengröße in diesem Kapitel maximal $n = 44$.

3.1.2.1 Klinische Präsentation

Retrospektiv war bei den untersuchten akromegalen Patienten eine Anamnesedauer zwischen 0,3 und 20 Jahren zu ermitteln (Median 5 Jahre, $n = 34$). Für das Erkrankungsalter ergibt sich daraus ein Mittelwert von 42 ± 15 Jahren ($n = 34$). Die meisten dieser Patienten wurden innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose der Akromegalie an ihrem Hypophysenadenom operiert (Median 3 Monate, Spannweite 1-48 Monate, $n = 34$).

Symptome	%	Patienten absolut
Lokale Tumorsymptome		
Kopfschmerzen	25	11 von 44
Gesichtsfelddefekte	7	3 von 44
Körperliche Veränderungen		
Vergrößerung der Akren	86	38 von 44
Übergewicht	76	32 von 42
Arthropathie, Karpaltunnelsyndrom	66	29 von 44
Hyperhidrosis	32	14 von 44
Kieferschmerzen	7	3 von 44
Organische Veränderungen		
Arterielle Hypertonie	53	23 von 43
Schlafapnoe	9	4 von 44
Obstruktion der oberen Luftwege (Makroglossie, behinderte Nasenatmung)	16	7 von 44
Endokrine Störungen		
HVL-Insuffizienz	30	13 von 44
Diabetes mellitus	17	7 von 42
Allgemeinsymptome		
Müdigkeit, Abgeschlagenheit, allgemeines Unwohlsein	34	15 von 44

Tab. 5: Symptome der untersuchten Akromegaliepatienten zum Zeitpunkt des präoperativen Aufnahmegesprächs.

Die Mehrheit der untersuchten akromegalen Patienten (86%) wies pathognomonische Zeichen einer Akromegalie in Form einer Vergrößerung der Gesichtszüge und einer Größenzunahme von Händen und Füßen auf (s. Tab. 5). Ein Patient hatte sein Wachstum noch nicht abgeschlossen und zeigte demzufolge einen hypophysären Gigantismus. Bei 59% der untersuchten Patienten waren die krankheitsspezifischen Stigmata so ausgeprägt, dass sie als führendes Symptom angegeben wurden. Andere Patienten fühlten sich besonders durch Kopfschmerzen (insgesamt 25%), Schmerzen am Bewegungsapparat wie Karpaltunnelsyndrom und Arthropathien (insgesamt 66%) oder Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Unwohlsein (insgesamt 34%) beeinträchtigt. Eine präoperative HVL-Insuffizienz war bei knapp einem Drittel der Patienten zu diagnostizieren. Respiratorische Beschwerden, z.B. ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom oder eine behinderte Nasenatmung lagen bei

24% der Patienten vor. Etwa 32% der Patienten gaben übermäßiges Schwitzen an (Hyperhidrosis). Lediglich 7% der Patienten berichteten über Sehstörungen, weitere 7% gaben Kieferschmerzen an. Etwa 76% der untersuchten Frauen und Männer der Gruppe A litten an Übergewicht (BMI: Mittelwert $28,1 \pm 5,0 \text{ kg/m}^2$, $n = 42$)¹¹. Bei 17% der Patienten war im Vorfeld ein Diabetes mellitus diagnostiziert worden ($n = 42$). Über die Hälfte der Patienten hatte eine arterielle Hypertonie (53%, $n = 43$).

3.1.2.2 Endokrinologische Aspekte

Erwartungsgemäß wiesen alle Patienten im Labor entsprechende endokrinologische Veränderungen auf. Dabei war IGF-1 bei allen untersuchten Patienten erhöht und bei über 60% gegenüber dem Referenzwert¹² mindestens verdoppelt (Median 683 ng/ml, Spannweite 290-1454 ng/ml, $n = 44$). Eine GH-Erhöhung fand sich bei über der Hälfte der Patienten (57%). In 32% der Patienten erreichte der basale GH-Spiegel mindestens den doppelten Höchstwert des Referenzbereichs¹³ (Median 8,4 µg/l, Spannweite 1,6-75,5 µg/l, $n = 44$). Auch der präpubertäre 9-jährige Patient zeigte mit 16,3 µg/l eine deutliche Erhöhung des Wachstumshormons.

3.1.2.3 Tumorgröße und -lokalisierung

Der maximale Tumordurchmesser unterlag großen interindividuellen Schwankungen und maß zwischen 4,9 und 48,1 mm (Median 16,8 mm). Nach der Einteilung von Hardy hatte die Mehrheit der Akromegaliepatienten (76%) ein Makroadenom (Durchmesser $\geq 10 \text{ mm}$). Lediglich 11 Patienten wiesen ein Mikroadenom auf (Durchmesser $< 10 \text{ mm}$). Bei 27 Patienten (61%) zeigte der Tumor eine rein intraselläre Lokalisation, bei 17 Patienten (39%) war darüber hinaus ein para- oder supraselläres Wachstum festzustellen ($n = 44$).

¹¹ Idealer BMI laut Weltgesundheitsorganisation: 18,50-24,99 kg/m^2 [61].

¹² Referenzwerte für IGF-1 am Universitätsklinikum Tübingen: s. Tab. 3 unter 2.3.3.

¹³ Referenzwerte für GH am Universitätsklinikum Tübingen: 0-8 µg/l (bzw. 3-5 µg/l für präpubertäre Patienten).

3.1.2.4 Aspekte der Histopathologie

Im histopathologischen Befund (n = 42) zeigte sich eine gewisse Variabilität zwischen den einzelnen Patienten (s. Tab. 6). Bei allen Patienten konnten GH-produzierende Adenomzellen identifiziert werden. Im eingesendeten Gewebe von 28 Patienten (67%) fand sich die Alpha-Untereinheit, wobei in zehn Patienten (24%) eine Expression von über 20% festgestellt wurde. Die Mehrheit der Patienten (79%) hatte Prolaktin im Adenomgewebe. Dabei wurde in 15 Patienten (36%) nur wenig Prolaktin nachgewiesen, bei sieben Patienten (17%) in über 10% der Zellen.

Weitere HVL-Hormone konnten vereinzelt bei 16 Patienten (38%) im Adenomgewebe identifiziert werden. Darunter fand sich stets eine Expression von ACTH, die jedoch bei 14 Patienten (33 %) gering ausfiel. Andere Hormone (TSH, LH, FSH) waren nur bei einzelnen Patienten und in unterschiedlichem Verhältnis nachweisbar. Lediglich bei zwei Patienten (5%) fand sich eine ausgeprägte TSH-Expression von 10-20%. Insgesamt konnte bei 18 Patienten (43%) eine deutliche Expression anderer HVL-Hormone in mindestens 5% der Adenomzellen diagnostiziert werden.

Immunhistochemisch zeigte sich bei 37 Patienten (88%) eine MIB-1-Positivität in bis zu 3% der Adenomzellen. Bei zwei Patienten exprimierten 5-10% der Zellen den Proliferationsparameter. Der Tumorsuppressor p53 fand sich bei der Mehrheit der Patienten (69%) in unter 5% der Zellen. Bei neun Patienten (21%) wurde p53 in 5-10% der Zellen nachgewiesen, bei drei Patienten (7%) kam der Tumorsuppressor in 15-46% der Kerne zur Darstellung.

Hormon	%	Patienten absolut
Wachstumshormon (GH)	100	42 von 42
Alpha-Untereinheit (ASU = Alpha-Subunit)	67	28 von 42
> 20%	24	10 von 42
Prolaktin	79	33 von 42
Wenig	36	15 von 42
5-10%	26	11 von 42
> 10%	17	7 von 42
Andere Hormone (ACTH und in variablem Verhältnis TSH, LH, FSH)	38	16 von 42
Wenig	33	14 von 42
10-20% TSH	5	2 von 42
MIB-1	100	42 von 42
≤ 3%	88	37 von 42
4-10%	12	5 von 42
p53	100	42 von 42
< 5%	69	29 von 42
5-10%	21	10 von 42
15-46%	7	3 von 42

Tab. 6: Tabellarische Darstellung des histopathologischen Befunds.

3.2 Vermessung der Schädelkalotte

Beim Vergleich der frontal gemessenen Kalottendicke (s. Abb. 11) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$ im Zwei-Stichproben-t-Test) zwischen den akromegalen Patienten (Gruppe A: $1,12 \pm 0,43$ cm) und den Patienten der Kontrollgruppe (Gruppe K: $0,67 \pm 0,27$ cm). Auch okzipital konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$ im Zwei-Stichproben-t-Test) bei der Dicke des Schädelknochens gezeigt werden (Gruppe A: $0,75 \pm 0,28$ cm; Gruppe K: $0,55 \pm 0,14$ cm), s. Abb. 12.

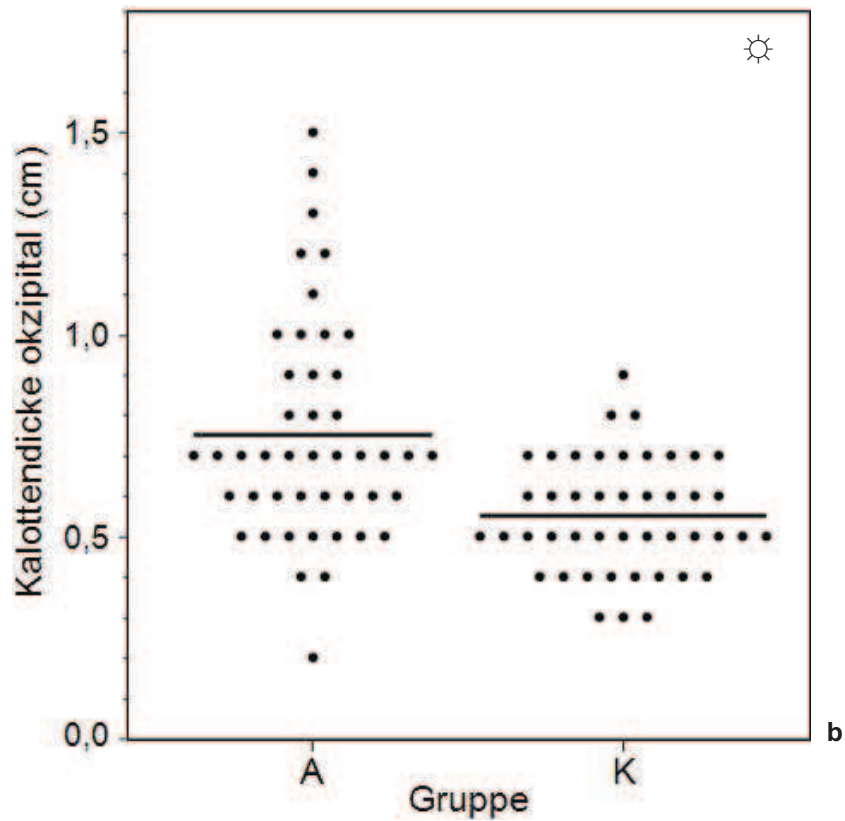
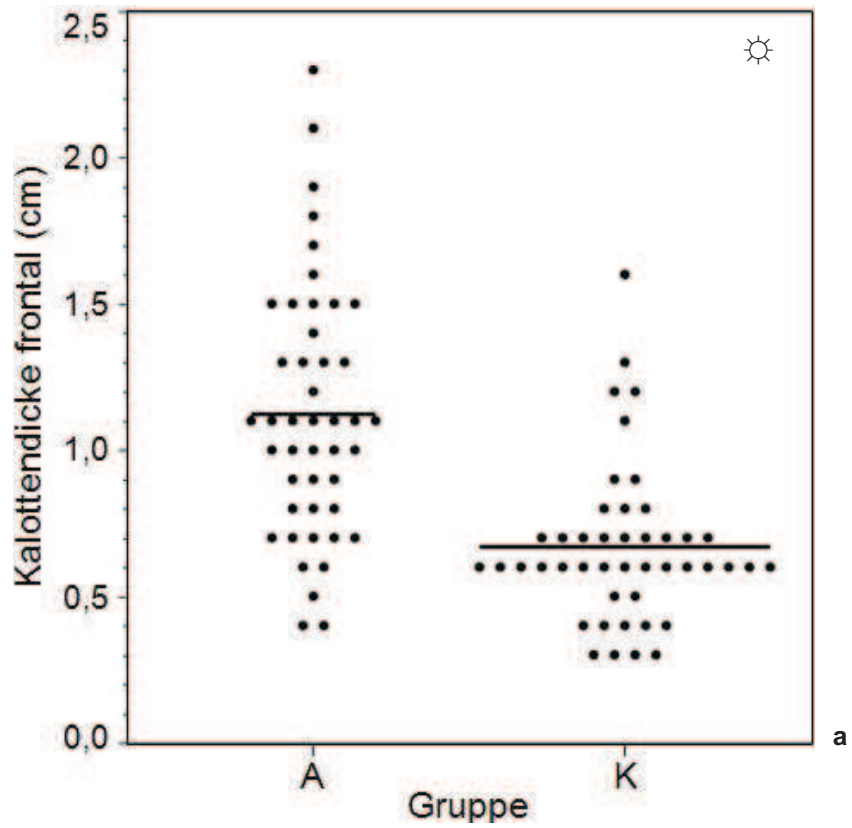


Abb. 11: a Frontale und b okzipitale Kalottendicke von Akromegaliepatienten (A) und Patienten der Kontrollgruppe (K). Jeder Punkt entspricht einem Individuum (n = 45 pro Gruppe). Die durchgezogene Linie zeigt den Mittelwert an.

Bei der Gegenüberstellung der Parameter, die die Schädelgröße beschreiben, zeigte sich eine gewisse Tendenz, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (s. Abb. 12). So war beim Vergleich des äußeren Schädel-Längsdurchmessers (Gruppe A: $18,47 \pm 0,94$ cm; Gruppe K: $17,98 \pm 0,93$ cm) kein signifikanter Unterschied feststellbar ($p = 0,0146$ im Zwei-Stichproben-t-Test). Der längsverlaufende Innendurchmesser unterschied sich in Gruppe A ($15,80 \pm 0,82$ cm) und Gruppe K ($15,97 \pm 0,95$ cm) ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,3759$ im Zwei-Stichproben-t-Test). Auch beim Vergleich der

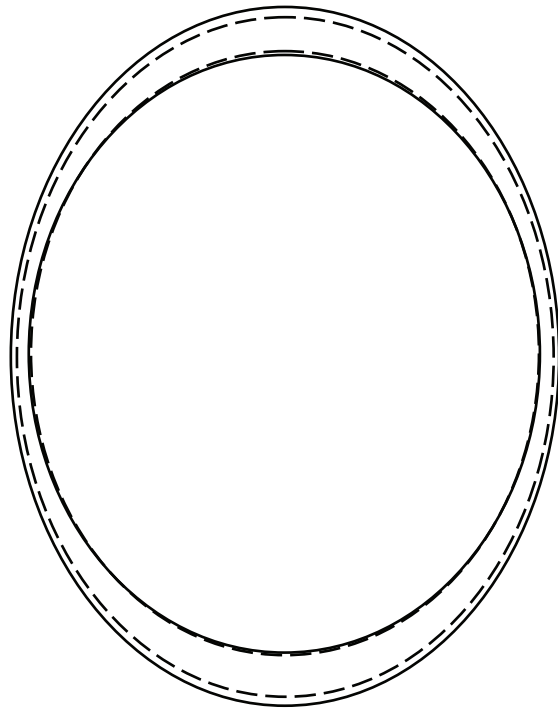


Abb. 12: Schematische Darstellung der Veränderungen am Schäfeldurchmesser. Gruppe A: durchgezogene Linie; Gruppe K: gestrichelte Linie.

Querdurchmesser (Gruppe A: $n = 44$; Gruppe K: $n = 43$) blieben statistisch signifikante Unterschiede aus (Außendurchmesser Gruppe A: $14,49 \pm 0,66$ cm; Gruppe K: $14,20 \pm 0,66$ cm; $p = 0,0411$; Innendurchmesser Gruppe A: $13,52 \pm 0,83$ cm; Gruppe K: $13,43 \pm 0,66$ cm; $p = 0,6057$).

3.3 Vermessung der Nasennebenhöhlen

3.3.1 Zweidimensionale Messungen

Die Gegenüberstellung der zweidimensionalen Parameter zur Vermessung der Sinus maxillares und sphenoidalis erbrachte in den Gruppen A und K folgende Resultate. Bei der Betrachtung der Querdurchmesser ließen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen; weder für den Sinus sphenoidalis (Gruppe A: $3,53 \pm 1,03$ cm; Gruppe K: $3,30 \pm 0,63$ cm; $p = 0,2199$; $n = 43$), noch für den Sinus maxillaris (Gruppe A: $2,33 \pm 0,27$ cm; Gruppe K: $2,40 \pm 0,24$ cm; $p = 0,1766$).

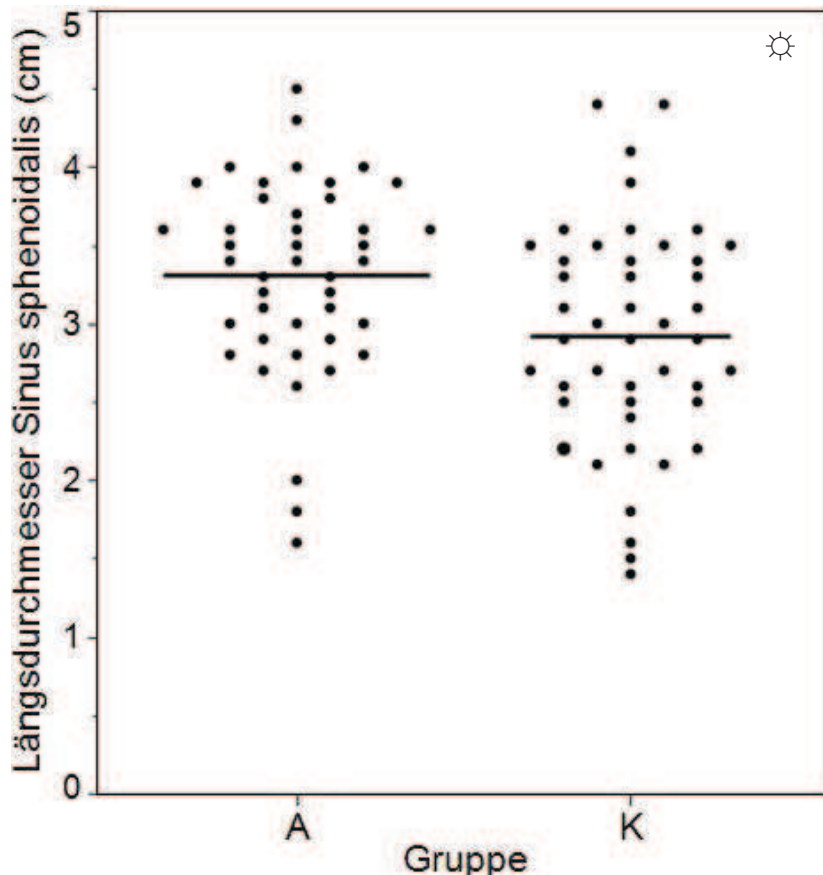


Abb. 13: Längsdurchmesser des Sinus sphenoidalis von Akromegaliepatienten (A) und Patienten der Kontrollgruppe (K). Jeder Punkt entspricht einem Individuum (n = 43 pro Gruppe). Die durchgezogene Linie zeigt den Mittelwert an.

Jedoch wich die longitudinale Ausdehnung beider Sinus in Gruppe A und Gruppe K signifikant voneinander ab: Während der Längsdurchmesser des Sinus sphenoidalis (s. Abb. 13) bei den akromegalen Patienten $3,31 \pm 0,62$ cm erreichte, maß er in den Kontrollpatienten lediglich $2,92 \pm 0,71$ cm ($p = 0,0074$; $n = 43$). Der Längsdurchmesser eines Sinus maxillaris hatte bei akromegalen Patienten eine Ausdehnung von $4,22 \pm 0,30$ cm, bei Patienten der Kontrollgruppe nur $4,06 \pm 0,24$ cm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0042$ im Zwei-Stichproben-t-Test).

3.3.2 Volumenmessungen

Wie im Methodenteil und unter 3.1.1 bereits beschrieben, beträgt die Stichprobengröße für die in diesem Kapitel ausgewertete Volumenbestimmung der Sinus maxillares und frontalis 32 je Gruppe anstatt der üblichen 45.

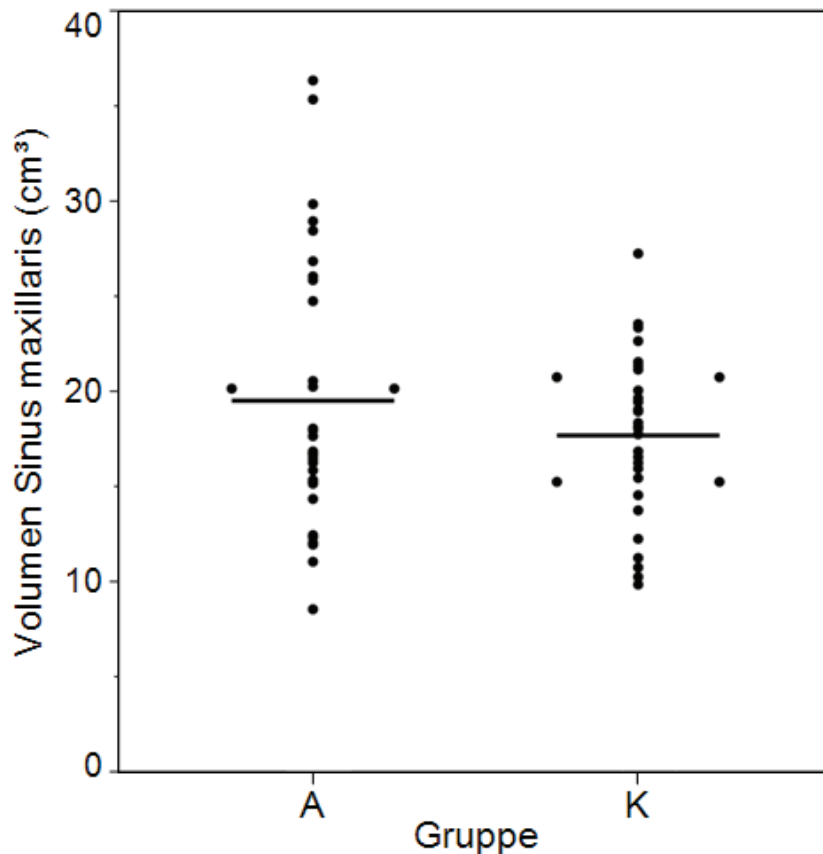


Abb. 14: Volumen des Sinus maxillaris von Akromegaliepatienten (A) und Patienten der Kontrollgruppe (K). Jeder Punkt entspricht einem Individuum (n = 32 pro Gruppe). Die durchgezogene Linie zeigt den Mittelwert an.

Bei der Korrelation der gemessenen Daten mit den Einflussgrößen können Abweichungen von dieser Stichprobengröße vorkommen. In diesen Fällen ist die tatsächliche Stichprobengröße in Klammern vermerkt.

3.3.2.1 Ergebnisse der Volumenbestimmung

Das errechnete mittlere Volumen eines Sinus maxillaris betrug in der Gruppe A $19,47 \pm 7,02 \text{ cm}^3$, in der Gruppe K lediglich $17,64 \pm 4,19 \text{ cm}^3$ (s. Abb. 14). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,2117$). Bei der Gegenüberstellung des Stirnhöhlen-Volumens ergab sich eine deutlichere Abweichung ($p = 0,0382$): Während der Sinus frontalis bei nicht-akromegalen Patienten ein durchschnittliches Volumen von $10,06 \pm 6,93 \text{ cm}^3$ hatte, maß das durchschnittliche Sinus-frontalis-Volumen eines Akromegaliepatienten $14,89 \pm 10,85 \text{ cm}^3$ (s. Abb. 15). Die Abbildungen 16 und 17 sollen die Ergebnisse bildhaft vor Augen führen; dargestellt ist das Größenverhältnis.

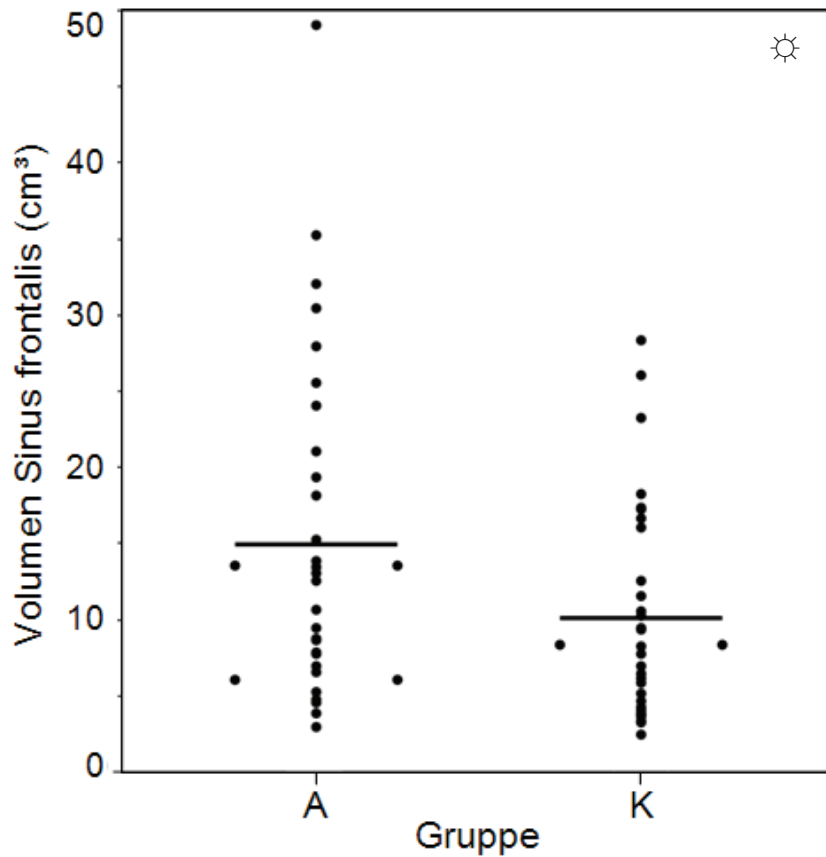


Abb. 15: Volumen des Sinus frontalis von Akromegaliepatienten (A) und Patienten der Kontrollgruppe (K). Jeder Punkt entspricht einem Individuum (n = 32 pro Gruppe). Die durchgezogene Linie zeigt den Mittelwert an.

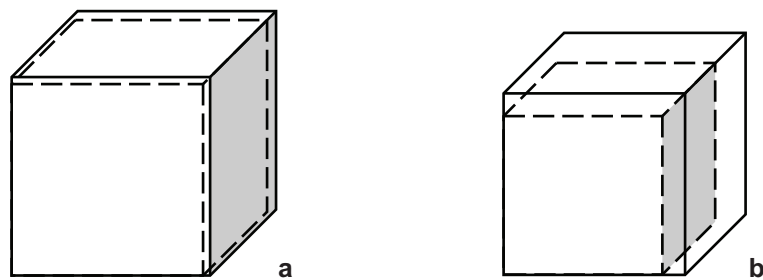


Abb. 16: Schematische Darstellung des durchschnittlichen a Kiefernhöhlen-Volumens und b Stirnhöhlen-Volumens von Akromegaliepatienten (durchgezogene Linie) und Kontrollpatienten (gestrichelte Linie). Sinus maxillaris: Gruppe A 19,47 cm³, Gruppe K 17,64 cm³. Sinus frontalis: Gruppe A 14,89 cm³, Gruppe K 10,06 cm³. Angegeben und dargestellt sind die berechneten Mittelwerte.

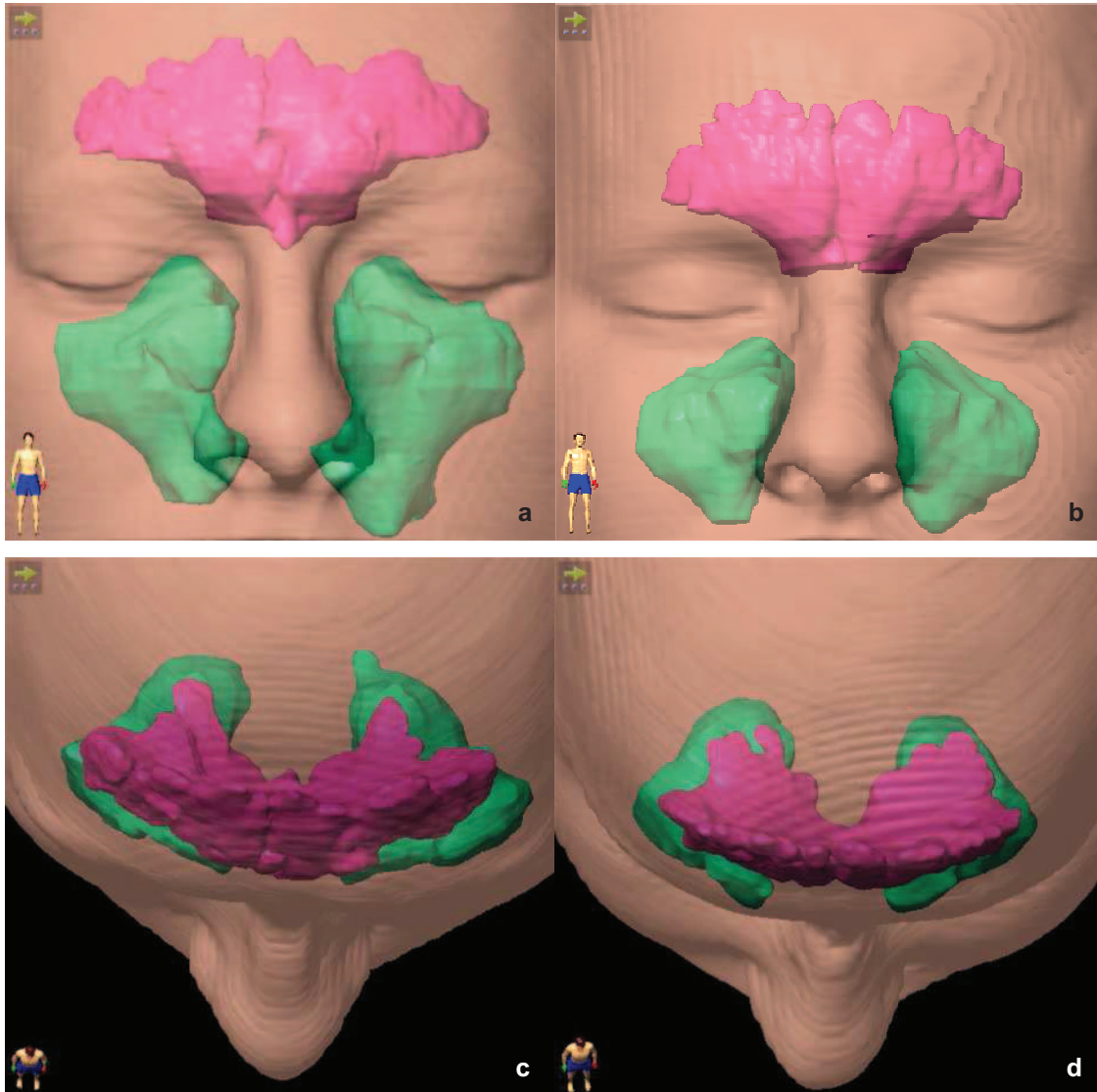


Abb. 17: Dreidimensionale Darstellung der Sinus maxillares (grün) und frontalis (pink) bei der Volumenbestimmung in BrainLAB. a und c zeigen eine 28-jährige Akromegalie-Patientin (A) von frontal bzw. kranial, b und d eine 24-jährige Patientin der Kontrollgruppe (K) von frontal bzw. kranial. Rauminhalte: Sinus maxillaris 37,3 cm³ (A) bzw. 18,1 cm³ (K); Sinus frontalis 30,8 cm³ (A) bzw. 16,7 cm³ (K). Angegeben und dargestellt sind die berechneten Mittelwerte.

3.3.2.2 Sinus frontalis: Korrelation mit den Einflussgrößen

Das Volumen des Sinus frontalis stand mit keiner der gewählten Einflussgrößen in statistisch signifikantem Zusammenhang. Es bestand weder eine Assoziation mit arterieller Hypertonie (16,19 ± 12,21 cm³ für Hypertoniker; 13,60 ± 9,53 cm³ für Normotoniker; p = 0,5090), noch mit Diabetes mellitus (15,35 ± 16,74 cm³ für Patienten mit Diabetes mellitus; 15,26 ± 9,36 cm³ für Patienten ohne Diabetes mellitus; p = 0,4932; n = 31). Desweiteren korrelierte das Stirnhöhlen-Volumen

in seiner Größe nicht messbar mit dem Alter ($r = 0,005$, $p = 0,9793$), dem BMI ($r = -0,082$, $p = 0,6595$; $n = 31$), der Anamnesedauer ($r = 0,028$, $p = 0,8899$; $n = 27$) oder dem Tumordurchmesser ($r = 0,266$, $p = 0,1418$). Am stärksten korrelierte das Volumen des Sinus frontalis mit den präoperativen Hormonwerten (für GH: $r = 0,289$, $p = 0,1089$; für IGF-1: $r = 0,342$, $p = 0,0554$).

3.3.2.3 Sinus maxillaris: Korrelation mit den Einflussgrößen

Zwischen dem Volumen eines Sinus maxillaris und der Anamnesedauer der Akromegalie bestand kein messbarer Zusammenhang ($r = -0,131$, $p = 0,5134$; $n = 27$). Auch die präoperativen GH- und IGF-1-Serumspiegel schienen keine relevanten Auswirkungen auf das Volumen der Sinus maxillares zu haben ($r = 0,058$, $p = 0,7521$ bzw. $r = 0,127$, $p = 0,4897$). Desweiteren ergab die Korrelation des Kiefernhöhlen-Volumens mit dem BMI kein statistisch signifikantes Ergebnis ($r = -0,047$, $p = 0,8007$; $n = 31$). Akromegale Patienten mit Diabetes mellitus unterschieden sich im Volumen eines Sinus maxillaris nicht signifikant von Patienten ohne Diabetes mellitus ($17,12 \pm 3,42 \text{ cm}^3$ für Patienten mit Diabetes mellitus; $19,67 \pm 7,52 \text{ cm}^3$ für Patienten ohne Diabetes mellitus; $p = 0,2137$; $n = 31$). Deutlichere Unterschiede fanden sich beim Vergleich akromegaler Patienten mit und ohne arterieller Hypertonie: Während das Kiefernhöhlen-Volumen bei normotonen Patienten $21,78 \pm 7,90 \text{ cm}^3$ maß, betrug es bei hypertensiven Patienten lediglich $17,16 \pm 5,30 \text{ cm}^3$ ($p = 0,0616$). Der maximale Durchmesser des Hypophysenadenoms zeigte eine positive Korrelation zu der Größenzunahme der Sinus maxillares ($r = 0,374$, $p = 0,0348$). Die Größe des Kiefernhöhlen-Volumens korrelierte in statistisch signifikanter Weise mit dem Alter der akromegalen Patienten ($r = -0,474$, $p = 0,0061$), s. Abb. 18. Aufgrund dieses Ergebnisses wurde zusätzlich der entsprechende Pearson-Korrelationsindex für die Kontrollgruppe berechnet: Hieraus ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Sinus-maxillaris-Volumen und Alter der Kontrollpatienten ($r = -0,130$, $p = 0,4786$).

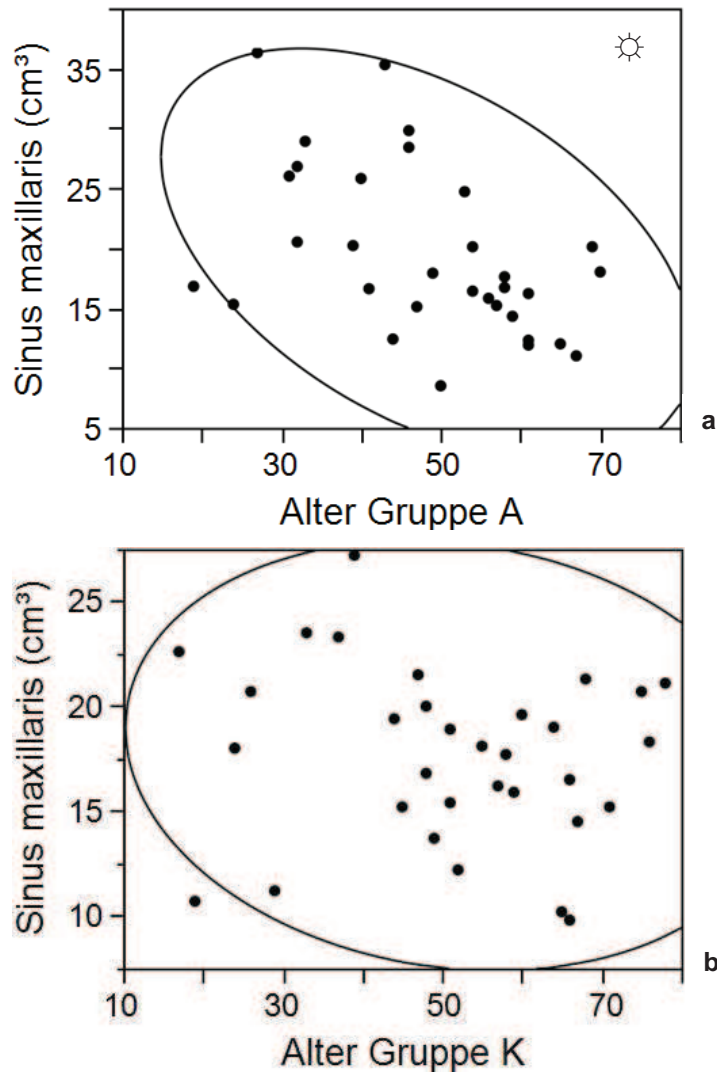


Abb. 18: Volumen des Sinus maxillaris in Abhängigkeit vom Alter der Patienten bei **a** Akromegaliepatienten (A) und **b** Patienten der Kontrollgruppe (K). Jeder Punkt entspricht einem Individuum (n = 32 pro Gruppe).

3.4 Aa. carotides internae

3.4.1 Vermessung der Aa. carotides internae

Beim Vergleich der Innenabstände des Sulcus caroticus ergab sich eine hohe statistische Signifikanz (Gruppe A: $1,64 \pm 0,40$ cm; Gruppe K: $1,90 \pm 0,26$ cm; $p = 0,0005$ gemäß Welch-Test), s. Abb. 19. Der Außenabstand der knöchernen Carotis-Interna-Kanäle maß $3,01 \text{ cm} \pm 0,39 \text{ cm}$ bei den akromegalen Patienten und $2,97 \pm 0,33 \text{ cm}$ in der Kontrollgruppe ($p = 0,6230$ gemäß Zwei-Stichproben-t-Test).

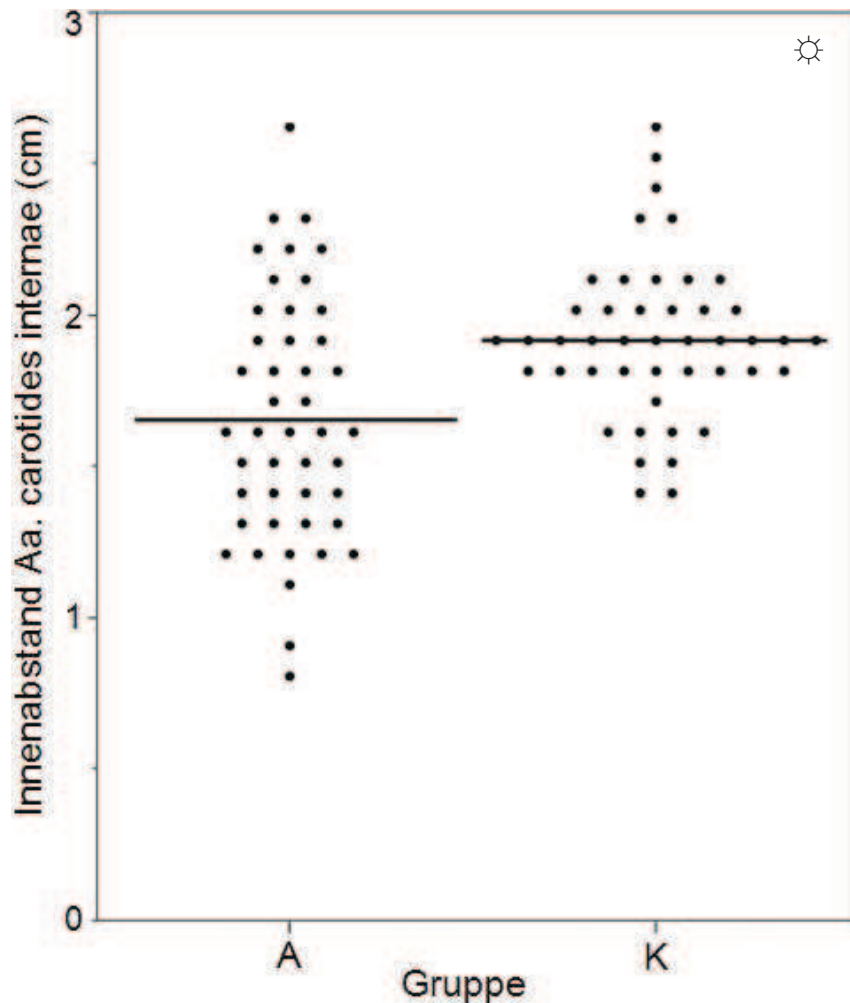


Abb. 19: Innenabstand der Aa. carotides internae von Akromegaliepatienten (A) und Patienten der Kontrollgruppe (K). Jeder Punkt entspricht einem Individuum (n = 32 pro Gruppe). Die durchgezogene Linie zeigt den Mittelwert an.

Der Durchmesser der A. carotis interna unterschied sich ebenfalls in statistisch hoch signifikanter Weise ($p < 0,0001$ gemäß Zwei-Stichproben-t-Test) in Gruppe A ($0,71 \pm 0,14$ cm) und Gruppe K ($0,56 \pm 0,13$ cm).

3.4.2 Korrelation mit den Einflussgrößen

Bei der Korrelation des Gefäßdurchmessers mit den gewählten Einflussparametern ergaben sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge. Die Außen- und Innenabstände der Aa. carotides internae wiesen eine negative Korrelation mit dem BMI der Patienten auf. Desweiteren ergaben sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Innenabstand der Aa. carotides internae und dem Alter der Patienten bzw. dem Bestehen einer arteriellen Hypertonie.

In den folgenden Abschnitten sind die Ergebnisse aufgeführt.

Der maximale Tumordurchmesser hatte keine relevanten Auswirkungen auf die knöchernen Veränderungen des Sulcus caroticus (Außenabstand: $r = 0,141$, $p = 0,3543$; Innenabstand: $r = 0,140$, $p = 0,3601$; Gefäßdurchmesser: $r = -0,016$, $p = 0,9188$). Desgleichen stand die Anamnesedauer ($n = 34$) in keinem messbaren Zusammenhang mit Außenabstand ($r = -0,057$, $p = 0,7480$), Innenabstand ($r = -0,163$, $p = 0,3566$) und Durchmesser der Aa. carotides internae ($r = 0,224$, $p = 0,2039$). Auch die präoperativen GH- und IGF-1-Werte ($n = 44$) korrelierten nicht mit den Umbauprozessen des Sulcus caroticus (*Remodeling*): Statistisch signifikante Werte ergaben sich weder für den Außenabstand ($r = 0,149$, $p = 0,3356$ bzw. $r = 0,011$, $p = 0,9419$), noch für den Innenabstand ($r = 0,154$, $p = 0,3193$ bzw. $r = -0,076$, $p = 0,6219$) oder den Durchmesser der Aa. carotides internae ($r = -0,095$, $p = 0,5386$ bzw. $r = 0,073$, $p = 0,6362$).

Während das Alter der Patienten mit Gefäßdurchmesser und Außenabstand nicht in relevantem Maße korrelierte ($r = 0,251$, $p = 0,0966$ bzw. $r = -0,198$, $p = 0,1924$), fand sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Alter und Innenabstand der Arterien ($r = -0,350$, $p = 0,0185$). Der BMI ($n = 42$) stand mit Außen- und Innenabständen, nicht jedoch mit dem Gefäßdurchmesser in statistisch signifikantem Zusammenhang (Außenabstand: $r = -0,379$, $p = 0,0134$; Innenabstand: $r = -0,393$, $p = 0,0101$; Durchmesser: $r = 0,054$, $p = 0,7327$).

Ein bestehender Diabetes mellitus wirkte sich nicht merklich auf das Sulcus-caroticus-*Remodeling* aus ($n = 42$): Weder für den Außenabstand ($3,16 \pm 0,40$ cm für Patienten mit Diabetes mellitus; $2,99 \pm 0,39$ cm für Patienten ohne Diabetes mellitus; $p = 0,1477$), noch für den Innenabstand ($1,73 \pm 0,51$ cm für Patienten mit Diabetes mellitus; $1,61 \pm 0,39$ cm für Patienten ohne Diabetes mellitus; $p = 0,2525$) oder den Durchmesser der Aa. carotides internae ($0,74 \pm 0,13$ cm für Patienten mit Diabetes mellitus; $0,71 \pm 0,15$ cm für Patienten ohne Diabetes mellitus; $p = 0,2668$) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne manifestem Diabetes mellitus.

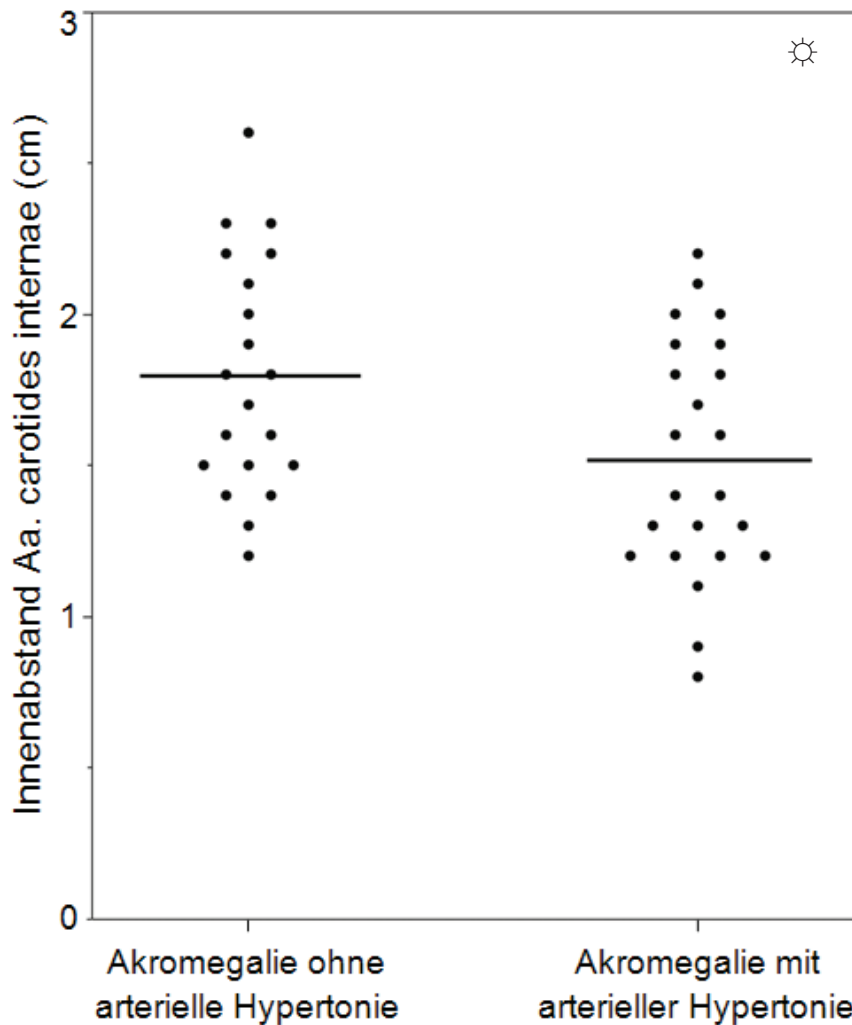


Abb. 20: Innenabstand der Aa. carotides internae von Akromegaliepatienten mit (n = 20) und ohne arterieller Hypertonie (n = 23). Jeder Punkt entspricht einem Individuum. Die durchgezogene Linie zeigt den Mittelwert an.

Innerhalb der Akromegalie-Gruppe fanden sich in der Untergruppe von Patienten mit arterieller Hypertonie signifikant kleinere Innenabstände der Aa. carotides internae ($1,52 \pm 0,39$ cm für Hypertoniker; $1,80 \pm 0,39$ cm für Normotoniker; $p = 0,0256$ gemäß Zwei-Stichproben-t-Test; $n = 43$), s. Abb. 20. Die Außenabstände der Aa. carotides internae von hyper- und normotonen Akromegaliepatienten wichen nicht signifikant voneinander ab ($2,92 \pm 0,37$ cm für Hypertoniker; $3,15 \pm 0,39$ cm für Normotoniker; $p = 0,0626$ gemäß Zwei-Stichproben-t-Test; $n = 43$). Desgleichen war beim Vergleich der Gefäßdurchmesser kein signifikanter Unterschied festzustellen ($0,72 \pm 0,12$ cm für Hypertoniker; $0,70 \pm 0,16$ cm für Normotoniker; $p = 0,6176$; $n = 43$).

3.5 Bonferroni-Holm-Adjustierung

Das Ende unserer Untersuchung bildete eine Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit nach Bonferroni-Holm. Die gefundenen signifikanten Zusammenhänge bei der Korrelation nach Pearson halten einer solchen Kontrolle nicht stand.

4. Diskussion

- 4.1 Patienten und Methoden
 - 4.1.1 Patientenkollektiv
 - 4.1.2 Methoden
- 4.2 Knöcherne Veränderungen der Schädelkalotte
- 4.3 Knöcherne Veränderungen der Nasennebenhöhlen
 - 4.3.1 Zweidimensionale Messungen
 - 4.3.2 Volumenmessungen
- 4.4 Vermessung der Aa. carotides internae
- 4.5 Bonferroni-Holm-Adjustierung
- 4.6 Schlussfolgerung

4.1 Patienten und Methoden

Die zentralen Fragen dieses Abschnittes sollen sich mit Validität und Repräsentativität der vorliegenden Studie beschäftigen:

- Wie repräsentativ sind unsere Patienten?
- Wie geeignet sind die verwendeten Methoden und Messwerte?
- Wie gut lassen sich demzufolge unsere Ergebnisse auf andere Akromegaliepatienten übertragen?

Daher soll unser Patientengut zunächst in seinen Eigenschaften mit dem Patientenkollektiv großer Studien (z.B. Grisoli et al. mit 100 Patienten; Bourdelot et al. mit 125 Patienten) verglichen werden (s. 4.1.1). Es folgt eine Analyse der Methoden mit Fokus auf mögliche Fehlerquellen bei der Datenerhebung (s. 4.1.2).

4.1.1 Patientenkollektiv

Bei der näheren Betrachtung der akromegalen Patienten unserer Studie lag uns ein repräsentatives, mit den Daten der Literatur vergleichbares Patientenkollektiv vor. Bewertet wurden Aspekte der Epidemiologie (s. 4.1.1.1), der

Symptomatologie (s. 4.1.1.2), der Endokrinologie (s. 4.1.1.3), der Radiologie (s. 4.1.1.4) und der Histopathologie (s. 4.1.1.5).

4.1.1.1 Verteilung von Alter und Geschlecht

Die Akromegaliepatienten dieser Studie wurden im Zeitraum vom 07.02.2005 bis zum 04.04.2008 an der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Tübingen mikrochirurgisch behandelt. Aus dem vorliegenden Patientenkollektiv kann man für die Erkrankung an Akromegalie auf ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis schließen (Männer : Frauen = 1 : 1,14). Dieses Ergebnis bestätigt bereits bekannte Zahlen [23, 36]. Bourdelot et al. beschreiben in ihrem Patientenkollektiv ein Geschlechterverhältnis, das deutlicher zugunsten der Frauen verschoben ist (Männer : Frauen = 1 : 1,5). Das mittlere Alter der akromegalen Patienten lag bei 48 ± 16 Jahren. Retrospektiv war eine breit gefächerte Anamnesedauer zwischen 0,3 und 20 Jahren zu erheben (Median 5 Jahre, $n = 34$). Für den Erkrankungsbeginn ergibt sich daraus ein Mittelwert von 42 ± 15 Jahren. In der Regel geht man von einem mittleren Erkrankungsalter von 40 Jahren bei Männern bzw. 45 Jahren bei Frauen aus [6, 36]. Bei mindestens 19 Patienten (42%) der vorliegenden Studie ist eine Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr anzunehmen, da entweder die Anamnesedauer soweit zurückreichte oder das Alter zum Untersuchungszeitpunkt das 40. Lebensjahr nicht überschritt. In einer Studie von Grisoli et al. waren 70 der 100 Akromegaliepatienten vor dem 40. Lebensjahr erkrankt; für die Anamnesedauer ergab sich ein Mittelwert von $8,3 \pm 0,6$ Jahren (in unserer Studie $6,1 \pm 5,3$ Jahre, $n = 34$); bei 50% der Patienten wurde die Diagnose jedoch erst 10 Jahre nach Beginn der Erkrankung gestellt.

4.1.1.2 Klinische Präsentation

In der vorliegenden Studie fand sich bei 86% der akromegalen Patienten eine Vergrößerung der Akren. Schopohl nennt im „Therapieleitfaden Hypophysenerkrankungen“ hierfür eine Häufigkeit von 75%. Zwei Drittel unserer akromegalen Patienten gaben Schmerzen am Bewegungsapparat an (Arthropathie, Karpaltunnelsyndrom). Im „Therapieleitfaden Hypophysenerkrankungen“ sind

Arthropathien ebenfalls unter den häufigsten Beschwerden aufgeführt (75%). Schlafapnoe oder Obstruktion der oberen Atemwege sind laut Schopohl bei 50-60% der akromegalen Patienten zu erwarten. In unserer Studie traten solche Beschwerden nur bei 25% der Patienten auf. Mit 34% gehörten in unserem Patientenkollektiv Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsabfall zu häufig genannten Beeinträchtigungen. Laut Schopohl leidet durchschnittlich jeder zweite Akromegaliepatient an „verminderter Vitalität und Lethargie“.

In einer Studie mit 100 Akromegaliepatienten von Grisoli et al. waren Kopfschmerzen mit 72% das absolut häufigste Symptom. Schopohl nennt hierfür eine ähnliche Häufigkeit (75%). In unserem Patientenkollektiv machten Kopfschmerzen nur einem Viertel der Patienten Beschwerden. Darüber hinaus waren bei Grisoli et al. Gesichtsfelddefekte oder Visusverlust mit 33% weitaus häufiger als in unserer Studie (7%). Laut Schopohl liegt die Rate solcher Symptome zwischen diesen Werten (20%). Möglicherweise besteht zwischen Kopfschmerzen und visuellen Beeinträchtigungen ein Zusammenhang, da beide Beschwerdeguppen lokale Auswirkungen des Adenoms darstellen und daher bei großen Makroadenomen häufiger zu erwarten sind. Wie bereits erwähnt waren bei Grisoli et al. 70% der Patienten bereits vor dem 40. Lebensjahr erkrankt. Im Zusammenhang mit einem jungen Erkrankungsalter wurden große, schnell wachsende Makroadenome häufiger beschrieben [36]. Auf lokale Auswirkungen wie Kopfschmerzen ist insbesondere bei Akromegaliepatienten zu achten, weil diese im Vergleich zu anderen Patienten mit hormonaktiven Hypophysenadenomen häufiger ein Makroadenom aufweisen [26].

Grisoli et al. diagnostizierten bei 24% ihrer Patienten eine arterielle Hypertonie, die akromegalen Patienten der vorliegenden Studie hatten zu 53% einen Bluthochdruck. Bei der Studie von Grisoli et al. hatte fast die Hälfte der Patienten eine gestörte Glukosetoleranz, bei 14% der Patienten war ein manifester Diabetes mellitus zu verzeichnen. Bei unserer Studie bewegte sich die Rate für Diabetes mellitus in ähnlichem Rahmen (17%), und auch Schopohl gibt hierfür eine vergleichbare Häufigkeit an (5-15%).

Zudem waren über drei Viertel unserer Patienten übergewichtig (76%). Laut Schopohl klagt jeder zweite Akromegaliepatient über eine Gewichtszunahme.

4.1.1.3 Endokrinologische Aspekte

Bei unseren Akromegaliepatienten zeigte sich endokrinologisch ein typisches Bild mit erhöhten basalen Hormonspiegeln (GH: Median 8,4 µg/l, Spannweite 1,6-75,5 µg/l; IGF-1: Median 683 ng/ml, Spannweite 290-1454 ng/ml; n = 44). Um den Vergleich mit Werten aus anderen Studien zu ermöglichen, seien außerdem die Mittelwerte und Standardabweichungen erwähnt: GH: 16,9 ± 17,9 µg/l; IGF-1: 714 ± 288 ng/ml. Brevetti et al. erheben aus ihrem Kollektiv von Akromegaliepatienten vergleichbare Werte (GH: 15,4 ± 12,2 µg/l, IGF-1: 643 ± 154 ng/ml, n = 18). Grisoli et al. geben deutlich höhere GH-Spiegel von 39,3 ± 4,7 µg/l an. Möglicherweise sind die dargestellten Differenzen auf die Verwendung unterschiedlicher Bestimmungsmethoden oder Test-Kits zurückzuführen. Eine andere Erklärung wäre das jüngere Erkrankungsalter der Patienten und das somit aggressivere Verhalten des Adenoms.

4.1.1.4 Tumorgröße und -lokalisierung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen in der Regel etwa 60-70% der Patienten ein Makroadenom auf [54]. In unserer Studie stellten sich 76% der Patienten mit einem Makroadenom vor, durchschnittlich mit einem maximalen Tumordurchmesser von 17,89 ± 9,79 mm. Bourdelot et al. beschreiben in ihrem Patientenkollektiv einen maximalen Tumordurchmesser von 16,0 ± 8,59 mm. Bei 61% unserer Patienten war das Tumorwachstum intrasellär begrenzt. Grisoli et al. fanden bei 82 von 100 Patienten ein auf die Sella begrenztes Wachstum.

4.1.1.5 Aspekte der Histopathologie

Man kann verschiedene Typen von somatotropen Hypophysenadenomen unterscheiden [34]. Etwa 50% der Adenome akromegaler Patienten bestehen ausschließlich aus GH-bildenden und -sezernierenden Zellen, bei 30% der Patienten findet sich zudem eine Prolaktin-Expression. Gelegentlich bilden die

Adenome auch andere Hypophysenhormone, wie z.B. TSH, ACTH oder FSH [50]. In der vorliegenden Studie wiesen 24 Patienten (57%) nur von GH eine deutliche Expression auf; die restlichen Hormone fanden sich jeweils in unter 5% der Adenomzellen. Zusätzlich zeigten 33% der Patienten eine deutliche Expression von Prolaktin ($\geq 5\%$ der Zellen). Andere HVL-Hormone fanden sich bei 33% der Patienten, jedoch nur zu einem geringen Grad. Bei 5% der Patienten zeigte sich eine ausgeprägte Expression von TSH ($\geq 10\%$ der Zellen).

GH-sezernierende Adenome entwickeln sich aus der azidophilen Zelllinie, die physiologischerweise somatotrope, laktotrope und thyreotrope Zellen hervorbringt. Dies erklärt die häufig auftretende plurihormonelle Eigenschaft solcher Adenome [27]. Somit besteht histopathologisch bei der Diagnose einer Akromegalie eine gewisse Heterogenität, die sich auch in unserem Patientenkollektiv widerspiegelt.

Hypophysenadenome zeichnen sich im Allgemeinen durch ein langsames Wachstum aus. Bei einer MIB-1-Positivität in über 3% der Adenomzellen wird ein aggressiveres biologisches Verhalten angenommen [27]. So fand sich bei einem Patienten unserer Studie mit einem MIB-1-Proliferationsindex von 10% eine supraselläre, ausgedehnt paraselläre und sogar intrakranielle Tumorausbreitung mit Tumorzapfen in die Keilbeinhöhle.

4.1.2 Methoden

In verschiedenen Schritten der Datenerhebung konnten mögliche Fehlerquellen identifiziert werden. Zum einen können Fehler bei der Bilderzeugung und bei der Vermessung der Schnittbilder auftreten (s. 4.1.2.1). Zum anderen ist die retrospektive Erfragung der Anamnesedauer durch das langsame Fortschreiten der krankheitstypischen Veränderungen erschwert (s. 4.1.2.2.1).

4.1.2.1 Wahl der Zielgrößen und Fehlerquellen bei der Vermessung

Ziel dieser Arbeit war die Dokumentation von morphometrischen Veränderungen im Bereich von Kalotte, Nasennebenhöhlen sowie Schädelbasis in Patienten mit Akromegalie im Vergleich zu nicht-akromegalen Patienten. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die Untersuchung des Abstands

zwischen den Aa. carotides internae auf Höhe des Sulcus caroticus. Die Zielgrößen wurden problemnah gewählt, ein entsprechendes Vermessungsschema wurde entwickelt.

Im Hinblick auf die neurochirurgische Fragestellung dieser Arbeit wäre das Volumen des Sinus sphenoidalis ein interessanter Untersuchungsgegenstand gewesen. Bei vielen Akromegaliepatienten ist eine eindeutige Abgrenzung des Sinus sphenoidalis jedoch erschwert: Schleimhautschwellungen treten gehäuft auf [51, 52] und laut Lang ist mit ausgedünnten knöchernen Konturen der Keilbeinhöhle zu rechnen [31]. Aus diesem Grund wurden stellvertretend für die Sinus paranasales Volumenmessungen der Sinus maxillares und frontalis durchgeführt.

Bei der Bilderzeugung im Computertomografen können Ungenauigkeiten durch den Patienten (z.B. Stillhalten), den Bediener (z.B. Einstellung der Geräte) oder das Gerät selbst entstehen. Außerdem können Fehler bei der Vermessung der Schnittbilder auftreten. Die Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten war dem Vermesser zum Zeitpunkt der Messung bekannt. Aufgrund des aufgestellten Vermessungsschemas ist dieser Einflussfaktor jedoch als gering einzustufen. Um eine einheitliche Anwendung des Vermessungsschemas zu garantieren, wurden die Messungen stets von derselben Person und an demselben Arbeitsplatz durchgeführt.

4.1.2.2 Wahl der Einflussgrößen

Alter, BMI und Tumordurchmesser sind objektive Größen, die nicht von außen beeinflussbar und daher als fix anzusehen sind. Auf sie wird im folgenden Kapitel nicht näher eingegangen. Das Bestehen eines Diabetes mellitus oder einer arteriellen Hypertonie ist ebenfalls eindeutig zuordenbar, dennoch besteht natürlich stets die Möglichkeit einer falsch positiven oder falsch negativen Diagnose. Dies soll jedoch nicht Gegenstand der Diskussion sein. Schwieriger zu erheben ist die exakte Anamnesedauer (s. 4.1.2.2.1). Obwohl Laborparameter objektive Werte sind, gibt es einige Einflüsse, die das Ergebnis verfälschen können (s. 4.1.2.2.2).

4.1.2.2.1 Problematik der Anamnesedauer

Die knöchernen Veränderungen des Schädels im Rahmen einer Akromegalie entstehen über einen langen Zeitraum und sind abhängig von der Dauer der Erkrankung [16]. In der vorliegenden Studie fand sich eine solche Abhängigkeit nicht. Vermutlich ist eine individuell verschiedene GH-Sensitivität der Schlüssel zur Erklärung dieses Phänomens [57]. Möglicherweise haben sogar die unterschiedlichen Gewebe des Körpers eine eigene Empfindlichkeit, mit der sie auf Wachstumshormon reagieren [16]. Generelle Rückschlüsse von sezernierter GH-Menge oder Dauer der Erkrankung auf das Ausmaß der Veränderungen scheint daher unzulässig. Zudem ist es sehr schwierig abzuschätzen, wie lange eine Akromegalie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits besteht, da die morphologischen Veränderungen sich nur langsam vollziehen. Aus diesem Grund sind anamnestisch erhobene Daten oft wenig verlässlich, wenn man den Beginn der Krankheit festlegen möchte. Dennoch ist die Anamnesedauer für den einzelnen Patienten unbedingt zu erheben; beispielsweise spielt sie im Hinblick auf die prognostische Einschätzung eine wichtige Rolle [13].

4.1.2.2.2 Laborparameter

Seit der Einführung von IGF-1 hat sich dessen Bestimmung als der zuverlässigste biochemische Indikator für Akromegalie bewährt [51]. Da der GH-Spiegel einer gewissen zirkadianen Rhythmik folgt und somit pulsatilen Schwankungen ausgesetzt ist, müssen stets Abnahmebedingungen eingehalten werden [60]. Der Referenzbereich gilt streng genommen nur für die nüchterne Blutabnahme um 8.00 Uhr morgens. Im Krankenhausalltag ist ein exaktes Einhalten dieser Zeitvorgabe jedoch nicht immer möglich. Da zudem paradoxe Reaktionen vorkommen, sind Analysen dieses Wertes relativ schwierig und fehleranfällig [6]. Normalerweise befinden sich mindestens 50 % der gemessenen GH-Werte im Tagesverlauf unter der Nachweisgrenze [3, 24]. Doch selbst bei gesunden Erwachsenen können physische oder psychische Stimuli einen GH-Serumspiegel von 30 µg/l bewirken [55]. Um einen GH-Anstieg durch Stress bei der Blutentnahme zu vermeiden, „sind die Proben aus einer Venenverweilkanüle, die etwa eine Stunde zuvor gelegt und durch eine

Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung offen gehalten wurde, zu entnehmen“ [48]. Andererseits kann ein Diabetes mellitus, der bei Akromegaliepatienten gehäuft besteht, falsch niedrige GH-Werte bedingen, insbesondere, wenn er schlecht eingestellt ist [60]. Stützt sich eine Diagnose nur auf von der Norm abweichende GH-Werte, so sind sowohl falsch positive als auch falsch negative Resultate zu erwarten. Erhöhte IGF-1-Werte hingegen, deuten fast immer auf eine Akromegalie hin [55]. Letzteres wird als Antwort auf die GH-Ausschüttung aus der Leber freigesetzt und unterliegt aufgrund einer langen Plasmahalbwertszeit den oben genannten Schwankungen zu einem weit geringeren Ausmaß. Dennoch bleibt die GH-Bestimmung unter Glukosesuppression wichtiger Bestandteil der Diagnostik [54]. Bei Akromegaliepatienten lässt sich der GH-Wert im oGTT (oraler Glucose-Toleranz-Test) nicht unter 2 µg/l senken [37]. Ergänzend kann ein GH-Tagesprofil erstellt werden, um ein dynamischeres und vollständigeres Bild des Hormonspiegels im Tagesverlauf zu erhalten.

In der vorliegenden Studie beschränkten wir uns auf die basalen Hormonspiegel, da diese von allen Patienten verfügbar waren: GH als direkt vom Adenom beeinflusster Wert, IGF-1 als zuverlässiger und stabiler Parameter mit längerer Halbwertszeit. Bei der Berechnung des Pearson-Korrelationsindex stellte sich kein wesentlicher Zusammenhang zwischen basalen Hormonwerten und Zielgrößen heraus. Eine Erklärung hierfür könnte die bereits erwähnte individuell unterschiedliche GH-Sensitivität sein [57], da weder GH noch IGF-1 einen einheitlichen Einfluss auf die gemessenen Veränderungen zu haben scheinen.

4.2 Knöcherner Veränderungen der Schädelkalotte

Bei allen Menschen verändert sich die Form des Schädels im Laufe des Lebens, denn auch im Erwachsenenalter können Knochen durch appositionelles Wachstum an Größe zunehmen [21]. Doch diese Veränderungen sind in der Regel minimal [16]. Laut einer zephalo- und kranio-metrischen Studie von Macho et al. vergrößerten sich die gemessenen Abstände in Gesicht und

Viszerokranium bis zur vierten Dekade, danach findet eine Verkleinerung statt. Beim Neurokranium sei stets eine abfallende Tendenz zu beobachten.

Will man Veränderungen des knöchernen Schädels bei akromegalien Patienten untersuchen, so stehen folgende Fragen zur Diskussion:

1. Findet Wachstum an der Schädelkalotte statt?
2. Ist dieses Wachstum nach außen und/oder nach innen gerichtet?
3. Wenn GH und IGF-1 das Wachstum in allen Körpergeweben bewirken, wächst dann auch das Gehirn?
4. Wird das Gehirn durch die Veränderungen am Schädel und/oder durch sein eigenes Wachstum eingeengt?

In der vorliegenden Studie wurden insbesondere die Veränderungen des Neurokraniums näher beleuchtet. Die Kalotte war – sowohl frontal als auch okzipital gemessen – bei Akromegaliepatienten in signifikantem Maße dicker. Somit lässt sich die erste Frage mit „ja“ beantworten. Die Beantwortung der zweiten Frage fällt weniger eindeutig aus: Bei der Gegenüberstellung der Parameter, die die Schädelgröße beschreiben, zeigte sich eine gewisse Tendenz, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Sowohl beim Längs- als auch beim Querdurchmesser wurde ein Wachstum nach außen beobachtet. Ein Wachstum in Richtung Schädelinneres stellten wir jedoch nur beim Längsdurchmesser fest. Die letzten beiden Fragen bleiben in nachfolgenden Studien zu beantworten.

4.3 Knöcherne Veränderungen der Nasennebenhöhlen

Der transssphenoidale Zugangsweg zur Hypophyse stellt im Falle einer Akromegalie das operative Verfahren der ersten Wahl dar. Da Veränderungen des Viszero- und Neurokraniums, sowie der Schädelbasis zum charakteristischen Bild einer Akromegalie gehören, sind Veränderungen der Nasennebenhöhlen ebenfalls anzunehmen. Dies wiederum bringt eine Veränderung des Operationskanals mit sich. Dennoch wurden diese Aspekte noch nicht ausreichend aus neurochirurgischer Sicht bewertet.

4.3.1 Zweidimensionale Messungen

Die Nasennebenhöhlen entwickeln sich erst im Laufe des Lebens und bleiben in ihrer Form und Ausdehnung individuell verschieden [30]. Laut Lang ist bei Akromegaliepatienten ein gut ausgebildeter Sinus sphenoidalis zu erwarten [31]. Zunächst wäre dies für den Operateur bei transsphenoidalen Eingriffen von Vorteil. Tatsächlich konnten wir eine Zunahme der Längsdurchmesser, nicht jedoch der Querdurchmesser von Sinus sphenoidalis und maxillares bei Akromegaliepatienten feststellen. Daraus ergibt sich ein tieferes und relativ schmäleres Operationsgebiet, was wiederum das operative Vorgehen erschwert. Dies deckt sich mit früheren Erkenntnissen über krankheitstypische Veränderungen in akromegalen Patienten [51, 52]. Zudem zeigt der Sinus sphenoidalis eine breite Variabilität an Septierungen, die sich in Form und Größe unterscheiden und die den Sinus nur selten symmetrisch unterteilen. Häufig bestehen zusätzlich zum medianen Hauptseptum vielgestaltige kleinere Septen, die verschiedene Verlaufsrichtungen zeigen [46].

Um präoperativ gewisse Vorhersagen über die vorliegende Anatomie der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen zu machen, ist die Anfertigung eines Knochenfenster-CT daher sinnvoll. Das Wissen über Abweichungen von der physiologischen Anatomie kann dem Chirurgen bei der Wahl des operativen Zugangs, der intraoperativen Vorgehensweise und der chirurgischen Instrumente von entscheidender Bedeutung sein. Insbesondere bei Patienten mit einem schmalen Operationsfeld kann die Entscheidung, ob knöchernen Strukturen entfernt werden müssen, erleichtert werden. Es bleibt jedoch zu beachten, dass die Eigenschaften des Operationsfelds auch von Weichteilstrukturen (z.B. Schleimhaut, Oberlippendicke) abhängig sind [52]. Für ein ergonomisches operatives Vorgehen empfiehlt es sich, längere Spektula zu verwenden [51].

4.3.2 Volumenmessungen

Lediglich der Sinus frontalis, nicht jedoch der Sinus maxillaris unterschied sich in seinem Volumen zwischen Akromegaliepatienten und der nicht-akromegalen Kontrollgruppe. Somit durchlaufen die Nasennebenhöhlen keine einheitliche Veränderung.

Dostálová et al. fanden ein Wachstum aller Teile des Neurokraniums und des Viszerokraniums mit Ausnahme der Maxilla. Schlüsse auf mögliche Veränderungen anderer Sinus, z.B. des Sinus sphenoidalis, sind daher nicht ohne Weiteres zulässig. Zudem hat die Größenzunahme eines Sinus nicht automatisch einen positiven Effekt auf das Operationsgebiet (s. 4.3.1). Bisher sind uns keine vergleichbaren Untersuchungen des Nasennebenhöhlen-Volumens bekannt.

Das Stirnhöhlen-Volumen scheint mit keinem unserer gewählten Einflussgrößen in nennenswertem Zusammenhang zu stehen. Am stärksten korrelierte es mit den präoperativen Hormonwerten (für GH: $r = 0,289$, $p = 0,1089$; für IGF-1: $r = 0,342$, $p = 0,0554$), jedoch nicht statistisch signifikant. Die einzige Einflussgröße, die in statistisch signifikantem Maße mit dem Kiefernhöhlen-Volumen korrelierte, war das Alter der Patienten ($r = -0,474$, $p = 0,0061$). Erstaunlicherweise bestand dieser Zusammenhang in der Kontrollgruppe nicht ($r = -0,130$, $p = 0,4786$). Aus diesem Grund ist ein noch nicht identifizierter *Confound*-Faktor in Betracht zu ziehen, der als Bindeglied zwischen Zielgröße und Einflussgröße steht. Dafür kommt z.B. die Anamnesedauer in Betracht, wenn man annimmt, dass sie indirekt vom Lebensalter abhängt.

4.4 Vermessung der Aa. carotides internae

Verschiedenartige Komplikationen die A. carotis interna betreffend, die sich während transsphenoidaler Eingriffe ereignen können, sind in der Literatur beschrieben worden. Darunter finden sich Perforation und Lazeration, iatrogene Pseudoaneurysmen [11, 42, 45], karotiko-kavernöse Fisteln [43], ausgedehnte postoperative Blutungen [29] und Vasospasmus, der zu zerebraler Ischämie führen kann [10]. Bildgebende Verfahren im Vorfeld der Operation sind auch deshalb von entscheidender Bedeutung, da die zu entfernende Hypophysenläsion die A. carotis interna unter Umständen ummauern oder invasiv in den Sinus cavernosus einwachsen kann [32].

Dennoch ist eine Verletzung der A. carotis interna während eines transsphenoidalen Eingriffs durch einen erfahrenen Operateur sehr selten.

Umfangreiche Studien nennen Inzidenzraten zwischen 0,2 und 0,4% [20, 32]. Nichts desto trotz können die Folgen einer solchen Komplikation schwerwiegend sein [10, 29]. Während des transsphenoidalen Weges zu sellären Läsionen befindet sich die A. carotis interna zu zwei Zeitpunkten in gefährlicher Nähe zum Operationsgebiet:

1. Zunächst verläuft der knöcherne Kanal der A. carotis interna (C5-Segment) beidseits des Sinus sphenoidalis.
2. Im späteren Verlauf, während der Eröffnung der Sella turcica und der Tumorresektion, wird die intrakavernöse A. carotis interna (C4-Segment) seitlich durch die Grenzen des Sinus cavernosus abgeschirmt, vorausgesetzt es fand keine Invasion des Tumors in den Sinus cavernosus statt.

Lang berichtet bei Akromegaliepatienten von ausgedünnten knöchernen Strukturen des Sinus sphenoidalis. Renn und Rhoton weisen in diesem Zusammenhang 1975 in ihrem Bericht über anatomische Varianten auf eine Vorwölbung der Aa. carotides internae an der superolateralen Hinterwand des Sinus sphenoidalis hin. Nur in 30% der untersuchten Fälle war die Arterie von einer Knochendecke geschützt, die dicker war als 1 mm. In 10% der Fälle besteht diese knöcherne Trennwand überhaupt nicht [47]. Saeki et al. berichten von dem gehäuften Auftreten einer solchen Erhebung der Aa. carotides internae bei Akromegaliepatienten [51].

Elongation, Tortuosität und insbesondere Dilatation der Aa. carotides internae sind bei Patienten mit Akromegalie mithilfe der Angiografie dokumentiert worden [25]. In einer kapillaroskopischen Untersuchung des Nagelfalzes zeigte sich bei akromegalen Patienten im Gegensatz zu gesunden Probanden eine ausgeprägte Tortuosität der Gefäße [53]. Acqui et al. beobachteten einen veränderten Kollagen-Metabolismus in akromegalen Patienten [2]. GH stimuliert außerdem das Wachstum von Mediazellen der arteriellen Gefäßwand [33]. Es kommt gehäuft zum Auftreten intrakranieller Aneurysmen [1, 56, 57]. Die Dilatation des Arterienlumens ist eine systemische Erscheinung, die wahrscheinlich aufgrund der arteriellen Hypertonie und des Verlusts der Gewebelastizität zutage tritt [25].

In unserem Patientengut war der Durchmesser der A. carotis interna bei akromegalen Patienten ($0,71 \pm 0,14$ cm) signifikant größer als bei Patienten der Kontrollgruppe ($0,56 \pm 0,13$ cm). Es fand sich jedoch keine relevante Assoziation mit dem Bestehen einer arteriellen Hypertonie.

Gefäßerweiterungen der intrakavernösen A. carotis interna im Sinne einer Medialisierung ist beschrieben worden [7, 25, 46]. Der Ausdruck der *kissing carotid arteries* beschreibt dieses Phänomen der intrasellären Karotiden, die die Sella turcica ausfüllen und einander berühren [49]. Normalerweise liegen die Aa. carotides internae auf Höhe des Siphon 1,4 bis 2,3 cm voneinander entfernt [4]; auf Höhe der Sella sind es im Durchschnitt 1,2 cm [46].

In der vorliegenden Studie bewegte sich der Innenabstand des Sulcus caroticus in dessen infrasellärem Segment zwischen 0,8 und 2,6 cm. Im Durchschnitt war die Verringerung des Abstands zwischen den Arterien im Vergleich zur Kontrollgruppe hochsignifikant. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist das Zusammenwirken der oben bereits erwähnten systemischen Veränderungen der Gefäßmorphologie mit dem chronisch erhöhten arteriellen Blutdruck, dem hämodynamischen Faktor bezüglich der Form der infra- und parasellären Karotiden und der dünnen Knochenlage, die den Sulcus caroticus nach medial begrenzt. Der enger werdende Abstand zwischen den Aa. carotides internae war signifikant verschieden zwischen akromegalen Patienten mit und ohne arterieller Hypertonie. Außerdem korrelierte der Innenabstand der Aa. carotides internae in signifikantem Maße negativ mit Alter und BMI der Patienten. Möglicherweise besteht dabei ein Zusammenhang zum Bestehen einer arteriellen Hypertonie, die bei älteren und fettleibigen Patienten häufiger anzutreffen ist.

Die periostale Knochenneubildung und das ossäre *Remodeling* als Antwort auf die erhöhten GH- und IGF-1-Spiegel scheinen nicht primär bei der Verschmälerung der medialen Grenzen des Sulcus caroticus beteiligt zu sein. In der Gruppe der Akromegaliepatienten konnte kein Zusammenhang zwischen GH- und IGF-1-Werten und dem Innenabstand der Aa. carotides internae festgestellt werden. Ein Zusammenhang mit der Anamnesedauer stellte sich ebenfalls nicht heraus.

Die ausgeprägte zentrale Annäherung der Aa. carotides internae in Patienten mit Akromegalie engt den gewohnten mikrochirurgischen Arbeitsraum ein. Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Abstand zwischen den Aa. carotides internae bei Patienten mit einem GH-sezernierenden Adenom statistisch signifikant kleiner ist als bei der Kontrollgruppe. Während der Eröffnung und Freilegung des Sinus sphenoidalis, während der Eröffnung der Sella turcica und Inzision der basalen Dura und ebenso während der Entfernung des Tumors und parasellären Präparation, ist das Risiko einer Gefäßverletzung bei akromegalischen Patienten erhöht. Unseres Wissens existiert keine vergleichbare Risikoevaluation für die transsphenoidale Chirurgie bei Patienten mit Akromegalie.

Ein gewundener Gefäßverlauf, anatomische Varianten, Voroperationen oder krankheitsbedingte Veränderungen der Anatomie des Sinus sphenoidalis und der Schädelbasis, wie in dieser Arbeit beschrieben, erhöhen das Risiko einer intraoperativen Verletzung der A. carotis interna. Ein detailliertes Wissen über die topografische Anatomie in Kombination mit präziser neuroradiologischer Abklärung ist entscheidend für die Vermeidung von Verletzungen der Karotiden. In den Behandlungsleitlinien der Universitätsklinik Tübingen zur operativen Therapie von Patienten mit Hypophysenerkrankungen wird daher neben einem MRT der Hypophysenregion an neuroradiologischer Diagnostik gefordert:

„Bei Rezidiven, bei Akromegalie oder bei Hinweis auf andere Artdiagnosen als Adenome, zusätzlich Knochenfenster-CT der Tumorregion“. Im Falle einer transsphenoidalen Reoperation wird zudem routinemäßig eine digitale Subtraktionsangiografie durchgeführt. Mit diesen Vorkehrungen liegt die Verletzungsrate der A. carotis interna in der persönlichen Operationsreihe von Herrn Prof. Dr. J. Honegger bei 0% von 867 transsphenoidalen Operationen an Hypophysenadenomen und 166 Operationen an akromegalischen Patienten.

In schwierigen Fällen mit abnormen anatomischen Verhältnissen oder schlecht belüftetem Sinus sphenoidalis kann Neuronavigation neben detaillierter Kenntnis der typischen anatomischen Anhaltspunkte hilfreich sein, um eine Abweichung von der Mittellinie und potentielle Gefäßverletzungen zu vermeiden.

4.5 Bonferroni-Holm-Adjustierung

Aufgrund der großen Anzahl an durchgeführten Tests während der statistischen Analyse, wurden die Ergebnisse durch die Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit nach Bonferroni-Holm teilweise relativiert und in Frage gestellt. Um die gefundenen Zusammenhänge zu überprüfen, wären größere Stichproben wünschenswert.

4.6 Schlussfolgerung

Neben den kranio-metrischen Merkmalen [16, 19, 28] und den Veränderungen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen [46, 51, 52], ist die Verschmälerung des Abstands zwischen den Innengrenzen der Sulci carotici beider Seiten ein weiterer statistisch signifikanter Parameter für Patienten mit Akromegalie. Das Bestehen einer chronischen arteriellen Hypertonie scheint ein Hauptfaktor für dieses Phänomen zu sein. Dieses Merkmal ist nicht nur von rein deskriptivem Interesse, sondern auch von großer Bedeutung für die transsphenoidale Chirurgie. Vor der transsphenoidalen mikrochirurgischen Entfernung eines GH-sezernierenden Adenoms, sollte der Operateur den potentiell veränderten Gefäßverlauf der Aa. carotides internae stets bildgebend abklären.

Die Anfertigung eines MRT ist das diagnostische Mittel der Wahl bei Verdacht auf ein Hypophysenadenom, da es eine fein abgestufte Darstellung von Weichteilen und Blutgefäßen ermöglicht. Eine präoperative CT-Untersuchung der Schädelbasis kann dem Chirurgen zusätzlich wichtige anatomische Informationen bezüglich der knöchernen Verhältnisse und der Konfiguration sowie des Verlaufs des Carotiskanals liefern. Dadurch kann das Risiko vaskulärer Katastrophen weiter reduziert werden. Deshalb wird in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Tübingen routinemäßig bei allen akromegalischen Patienten präoperativ neben dem MRT eine CT-Untersuchung der Schädelbasis im Knochenfenster durchgeführt. Da die knöchernen Veränderungen im Rahmen einer Akromegalie wahrscheinlich nicht in relevantem Maße reversibel sind, müssen die beschriebenen anatomischen Verhältnisse auch bei erfolgreich behandelten Patienten angenommen werden [28].

5. Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung. Die selektive transsphenoidale Adenomektomie stellt im Falle einer Akromegalie die Therapiemodalität der ersten Wahl dar. Obwohl es sich dabei um einen Routineeingriff handelt, besteht das Risiko ernsthafter Komplikationen. Insbesondere die Verletzung der A. carotis interna geht mit hohen postoperativen Morbiditäts- und Mortalitätsraten einher. Um das Risiko von Verletzungen zu minimieren, ist die detaillierte Kenntnis der anatomischen Verhältnisse von entscheidender Bedeutung. Ein Ziel dieser Arbeit war die Dokumentation von morphometrischen Veränderungen im Bereich der Kalotte, der Nasennebenhöhlen, sowie der Schädelbasis in Patienten mit Akromegalie im Vergleich zu nicht-akromegalen Patienten. Wir beobachteten zudem bei Akromegaliepatienten eine merkliche Einengung des Abstands zwischen den beiden Aa. carotides internae im zugangsrelevanten Segment. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die prospektive Bewertung dieser Beobachtung.

Methodik. Bei der vorliegenden Studie wurden 45 Akromegaliepatienten (Gruppe A: 21 Männer, 24 Frauen, 48 ± 16 Jahre) und 45 Kontrollpatienten (Gruppe K: 25 Männer, 20 Frauen, 51 ± 18 Jahre) prospektiv untersucht. Hierfür wurden an computertomografischen Schnittbildern (Kernel H70h, orbitomeatale Kippung) folgende Messungen auf der Basis selbst entwickelter Vermessungsschemata durchgeführt: frontale und okzipitale Kalottendicke, längs- und quer verlaufende Innen- und Außendurchmesser des Schädels, Längs- und Querdurchmesser der Sinus maxillares und sphenoidalis, Durchmesser und minimale Innen- und Außenabstände der Aa. carotides internae auf Höhe des Sulcus caroticus (C5-Segment). Von 32 Patienten jeder Gruppe wurden an Spiral-CT-Datensätzen Volumenmessungen der Sinus maxillares und frontalis vorgenommen. Die gemessenen Volumina und die Parameter die A. carotis interna betreffend wurden mit folgenden Einflussgrößen nach Pearson korreliert: Alter, Anamnesedauer, BMI, präoperatives GH und IGF-1 (basal), maximaler Tumordurchmesser; zudem wurde die Assoziation mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie überprüft. Mithilfe der Krankenakten wurde das Patientenkollektiv nach klinischen Gesichtspunkten charakterisiert.

Bewertet wurden Aspekte der Epidemiologie, Symptomatologie, Endokrinologie, Radiologie und Histopathologie.

Ergebnisse. Akromegaliepatienten hatten sowohl frontal als auch okzipital eine signifikant dickere Kalotte als die Patienten der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Beim Vergleich der verschiedenen Schädeldurchmesser zeigte sich nur eine gewisse Tendenz. Während sich die Querdurchmesser der Sinus maxillares und sphenoidalis nicht merklich unterschieden, differierten die Längsdurchmesser in signifikantem Maße (Sinus maxillaris: Gruppe A $4,22 \pm 0,30$ cm, Gruppe K $4,06 \pm 0,24$ cm, $p = 0,0042$; Sinus sphenoidalis: Gruppe A $3,31 \pm 0,62$ cm, Gruppe K $2,92 \pm 0,71$ cm, $p = 0,0074$). Beim Vergleich der Rauminhalte unterschied sich das Volumen des Sinus frontalis signifikant zwischen Gruppe A ($14,89 \pm 10,85$ cm³) und Gruppe K ($10,06 \pm 6,93$ cm³, $p = 0,0382$). Die Größe des Sinus maxillaris korrelierte negativ mit dem Lebensalter ($r = -0,474$, $p = 0,0061$). Dieser Zusammenhang fand sich in der Kontrollgruppe nicht ($r = -0,130$, $p = 0,4786$).

Der Innenabstand des Sulcus caroticus, nicht jedoch sein Außenabstand, war bei Akromegaliepatienten signifikant verringert (Gruppe A $1,64 \pm 0,40$ cm, Gruppe K $1,90 \pm 0,26$ cm, $p = 0,0005$). Daraus ergab sich eine Vergrößerung des Arterien durchmessers (Gruppe A $0,71 \pm 0,14$ cm, Gruppe K $0,56 \pm 0,13$ cm, $p < 0,0001$). Innerhalb der Gruppe A war der Innenabstand der Aa. carotides internae bei Patienten mit arterieller Hypertonie signifikant vermindert ($p = 0,0256$). Der Innenabstand korrelierte außerdem negativ mit Alter ($r = -0,350$, $p = 0,0185$) und BMI ($r = -0,393$, $p = 0,0101$); der Außenabstand mit dem BMI ($r = -0,379$, $p = 0,0134$). Zwischen Ziel- und Einflussgrößen fanden sich keine weiteren statistisch signifikanten Zusammenhänge.

Diskussion. Bei Akromegaliepatienten lassen Länge und Breite des Sinus sphenoidalis auf ein tieferes und relativ schmäleres Operationsgebiet schließen. Die Nasennebenhöhlen durchlaufen keine einheitliche Veränderung. So war der Rauminhalt des Sinus frontalis bei Akromegaliepatienten vergrößert, während die Sinus maxillares sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen unterschieden. Das Volumen der Sinus maxillares korrelierte negativ mit dem Lebensalter der Akromegaliepatienten.

Da sich diese Beziehung in der Kontrollgruppe nicht herausstellte, ist ein nicht identifizierter *Confound*-Faktor anzunehmen, der als Bindeglied zwischen Zielgröße und Einflussgröße steht (z.B. die Anamnesedauer, wenn man annimmt, dass sie indirekt vom Lebensalter abhängt). Vaskuläre Veränderungen in Patienten mit Akromegalie wurden vielfach beschrieben. Die ausgeprägte zentrale Annäherung der Aa. carotides internae, wie in dieser Arbeit beschrieben, engt den gewohnten mikrochirurgischen Handlungsraum ein. Das Bestehen einer chronischen arteriellen Hypertonie scheint ein Hauptfaktor für dieses Phänomen zu sein.

Schlussfolgerung. Zusätzlich zum MRT kann eine präoperative CT-Untersuchung der Schädelbasis dem Chirurgen wichtige anatomische Informationen liefern und das Risiko vaskulärer Katastrophen reduzieren. Unseres Wissens existiert keine vergleichbare Risikoevaluation für die transspheoidale Chirurgie bei Patienten mit Akromegalie.

Literaturverzeichnis

- [1] Acqui M, Ferrante L, Fraioli B, Cosentino F, Fortuna A, Mastronardi L. Association between intracranial aneurysms and pituitary adenomas. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1987, 30(6):177-181.
- [2] Acqui M, Ferrante L, Mastronardi L, Addetta R d'. Alteration of the collagen type III/type I ratio and intracranial saccular aneurysms in GH-secreting hypophyseal adenomas. *Ital J Neurol Sci* 1988, 9(4):365-368.
- [3] Barkan AL, Stred SE, Reno K, Markovs M, Hopwood NJ, Kelch RP, Beitins IZ. Increased growth hormone pulse frequency in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 69(6):1225-1233.
- [4] Bergland RM, Ray BS, Torack RM. Anatomical variations in the pituitary gland and adjacent structures in 225 human autopsy cases. *J Neurosurg* 1968, 28(2):93-99.
- [5] Black PM, Zervas NT, Candia GL. Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1987, 20(6):920-924.
- [6] Bourdelot A, Coste J, Hazebroucq V, Gaillard S, Cazabat L, Bertagna X, Bertherat J. Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004, 150(6):763-771.
- [7] Boyce DW, Huckman MS. Contiguous internal carotid arteries in empty sella syndrome. *Radiology* 1976, 120(1):120.
- [8] Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, Di Somma C, Lombardi G, Colao A. Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(7):3174-3179.
- [9] Buchfelder M, Nomikos P. Operative Therapie von Hypophysentumoren. In: Stalla GK, ed. *Therapieleitfaden Hypophysenerkrankungen*. UNI-MED Verlag, Bremen 2004:178-185.
- [10] Camp PE, Paxton HD, Buchan GC, Gahbauer H. Vasospasm after transsphenoidal hypophysectomy. *Neurosurgery* 1980, 7(4):382-386.
- [11] Cappabianca P, Briganti F, Cavallo LM, de Divitiis E. Pseudoaneurysm of the intracavernous carotid artery following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery, treated by endovascular approach. *Acta Neurochir (Wien)* 2001, 143(1):95-96.
- [12] Cittadini A, Longobardi S, Fazio S, Saccà L. Growth hormone and the heart. *Miner Electrolyte Metab* 1999, 25(1-2):51-55.

- [13] Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G. Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82(9):2777-2781.
- [14] Couldwell WT. Transsphenoidal and transcranial surgery for pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2004, 69(1-3):237-256.
- [15] Davidson MB. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Endocr Rev* 1987, 8(2):115-131.
- [16] Dostálová S, Šonka K, Šmahel Z, Weiss V, Marek J. Cephalometric assessment of cranial abnormalities in patients with acromegaly. *J Craniomaxillofac Surg* 2003, 31(2):80-87.
- [17] Dudenredaktion. Duden Band 5: Fremdwörterbuch. Bibliographisches Institut & F. A. Brockhaus AG, Mannheim 2005:42,645.
- [18] Engström BE, Karlsson FA, Wide L. Marked gender differences in ambulatory morning growth hormone values in young adults. *Clin Chem* 1998, 44(6):1289-1295.
- [19] Farmand M, Künzler A, De Giacomo B. The effects of pituitary adenoma on the facial skeleton in cases of acromegaly. In: Samii M, ed. *Surgery of the sella region and the paranasal sinuses*. Springer Verlag, Berlin 1991:341-345.
- [20] Fukushima T, Maroon JC. Repair of carotid artery perforations during transsphenoidal surgery. *Surg Neurol* 1998, 50(2):174-177.
- [21] Garn SM. Calcium Requirements for Bone Building and Skeletal Maintenance. *Am J Clin Nutr* 1970, 23(9):1149-1150.
- [22] Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85(2): 526-529.
- [23] Grisoli F, Leclercq T, Jaquet P, Guibout M, Winteler JP, Hassoun J, Vincentelli F. Transsphenoidal surgery for acromegaly – Long-term results in 100 patients. *Surg Neurol* 1985, 23(5):513-519.
- [24] Hartman ML, Veldhuis JD, Vance ML, Faria AC, Furlanetto RW, Thorner MO. Somatotropin pulse frequency and basal concentrations are increased in acromegaly and are reduced by successful therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 70(5):1375-1384.
- [25] Hatam A, Greitz T. Ectasia of cerebral arteries in acromegaly. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1972, 12(4):410-418.
- [26] Jadresic A, Banks LM, Child DF, Diamant L, Doyle FH, Fraser TR, Joplin GF. The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth

hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *Q J Med* 1982, 51(202):189-204.

- [27] Kontogeorgos G, Watson RE Jr, Lindell EP, Barkan AL, Farrell WE, Lloyd RV. Growth hormone producing adenoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, ed. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of tumours of endocrine organs*. IARC Press, Lyon 2004:14-19.
- [28] Künzler A, Farmand M. Typical changes in the viscerocranium in acromegaly. *J Craniomaxillofac Surg* 1991, 19(8):332-340.
- [29] Kurschel S, Leber KA, Scarpatetti M, Roll P. Rare fatal vascular complication of transsphenoidal surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2005, 147(3):321-325.
- [30] Lang J. *Klinische Anatomie des Kopfes: Neurokranium, Orbita, kraniozervikaler Übergang*. Springer Verlag, Berlin 1981:20,72,148-160.
- [31] Lang J. *Clinical anatomy of the head*. Springer Verlag, Berlin 1992:154.
- [32] Laws ER Jr. Vascular complications of transsphenoidal surgery. *Pituitary* 1999, 2(2):163-170.
- [33] Ledet T. Growth hormone stimulating the growth of arterial medial cells in vitro. Absence of effect of insulin. *Diabetes* 1976, 25(11):1011-1017.
- [34] Lloyd RV, Kovacs K, Young WF Jr, Farrell WE, Asa SL, Trouillas J, Kontogeorgos G, Sano T, Scheithauer BW, Horvath E. Pituitary tumours: Introduction. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, ed. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of tumours of endocrine organs*. IARC Press, Lyon 2004:10-13.
- [35] Macho GA. Cephalometric and craniometric age changes in adult humans. *Ann Hum Biol* 1986, 13(1):49-61.
- [36] Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 1990, 322(14):966-977.
- [37] Melmed S. Acromegaly. In: Melmed S, ed. *The pituitary*. Blackwell Science, Cambridge 1995:413-442.
- [38] Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(5):1509-1517.
- [39] Onizuka M, Tokunaga Y, Shibayama A, Miyazaki H. Computer-assisted neurosurgical navigational system for transsphenoidal surgery – Technical note. *Neurol Med Chir* 2001, 41(11):565-569.

- [40] Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83(8):2730-2734.
- [41] Pagotto U, Theodoropoulou M, Renner U. Epidemiologie, Klassifikation und Pathogenese von Hypophysenadenomen. In: Stalla GK, ed. *Therapieleitfaden Hypophysenerkrankungen*. UNI-MED Verlag, Bremen 2004:28-41.
- [42] Paullus WS, Norwood CW, Morgan HW. False aneurysm of the cavernous carotid artery and progressive external ophthalmoplegia after transsphenoidal hypophysectomy. Case report. *J Neurosurg* 1979, 51(5):707-709.
- [43] Pigott TJ, Holland IM, Punt JA. Carotico-cavernous fistula after transsphenoidal hypophysectomy. *Br J Neurosurg* 1989, 3(5):613-616.
- [44] Rabl W. Spezielle Aspekte im Kindesalter. In: Stalla GK, ed. *Therapieleitfaden Hypophysenerkrankungen*. UNI-MED Verlag, Bremen 2004:166-177.
- [45] Reddy K, Lesiuk H, West M, Fewer D. False aneurysm of the cavernous carotid artery: a complication of transsphenoidal surgery. *Surg Neurol* 1990, 33(2):142-145.
- [46] Renn WH, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the sellar region. *J Neurosurg* 1975, 43(3):288-298.
- [47] Rhoton AL Jr. The sellar region. *Neurosurgery* 2002, 51(4 Suppl):S335-S374.
- [48] Rick W. *Klinische Chemie und Mikroskopie*. Springer Verlag, Berlin 1990:389.
- [49] Sacher M, Som PM, Shugar JM, Leeds NE. Kissing intrasellar carotid arteries in acromegaly: CT demonstration. *J Comput Assist Tomogr* 1986, 10(6):1033-1035.
- [50] Saeger W. Current pathological classification of pituitary adenomas. *Acta Neurochir* 1996, 65(Suppl):S1-S3.
- [51] Saeki N, Iuchi T, Higuchi Y, Uchino Y, Murai H, Isono S, Yasuda T, Minagawa M, Yamaura A, Sunami K. Bone CT evaluation of nasal cavity of acromegalics – its morphological and surgical implication in comparison to non-acromegalics. *Endocr J* 2000, 47(Suppl):S65-S68.
- [52] Saeki N, Yamaura A, Numata T, Hoshi S. Bone window CT evaluation of the nasal cavity for the transsphenoidal approach. *Br J Neurosurg* 1999, 13(3):285-289.

- [53] Schiavon F, Maffei P, Martini C, Carlo E de, Fais C, Todesco S, Sicolo N. Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84(9):3151-3155.
- [54] Schopohl J. Akromegalie. In: Stalla GK, ed. *Therapieleitfaden Hypophysenerkrankungen*. UNI-MED Verlag, Bremen 2004:49-56.
- [55] Schopohl J, Strasburger CJ, Reincke M. Hypothalamus und Hypophyse. In: Siegenthaler W, Blum HE, ed. *Klinische Pathophysiologie*. Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart 2006:241-269.
- [56] Seda L, Cukiert A, Nogueira KC, Huayllas MKP, Liberman B. Intracellular internal carotid aneurysm coexisting with GH-secreting pituitary adenoma in an acromegalic patient. *Arq Neuropsiquiatr* 2008, 66(1):99-100.
- [57] Skinner DW, Richards SH. Acromegaly – the mucosal changes within the nose and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 1988, 102(12):1107-1110.
- [58] Soldin SJ, Brugnara C, Wong EC, ed. *Pediatric reference ranges*. AACC Press, Washington DC 2003:104-105.
- [59] Spilcke-Liss E, Friedrich N, Wallaschofski H. IGF-1: Analytik und Referenzbereiche. *J Lab Med* 2008, 32(1):11–15.
- [60] Thomas L. Wachstumshormon (hGH)-IGF-I-System. In: Thomas L, ed. *Labor und Diagnose*. TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 2008:1461-1471.
- [61] WHO Consultation on Obesity. The problem of overweight and obesity. In: *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. WHO Technical Report Series 2000, 894:5-37.
- [62] Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med* 1970, 39(1):1-16.
- [63] Ziegler R, Nawroth PP. Calcium- und Knochenstoffwechsel. In: Siegenthaler W, Blum HE, ed. *Klinische Pathophysiologie*. Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart 2006:292-325.

Anhang I: Anamnese- und Befundbogen Hypophysentumoren

Patientenname, Geburtsdatum

Aufnehmender:

Datum:

1. Anamnese

klinisches Leitsymptom _____

Größe _____ cm

Gewicht _____ kg

 Gewichtszunahme/-abnahme _____ kg; seit _____

Kopfschmerzen nein ___ ja ___

Kinderwunsch nein ___ ja ___

Medikamenteneinnahme

 Kortikosteroide nein ___ ja ___

 Schilddrüsen-Medikamente nein ___ ja ___

 Sexualhormone nein ___ ja ___

 Dopamin-Agonisten nein ___ ja ___

 andere Medikamente: _____

2. Hypophysäre Insuffizienz

Hypophysenhinterlappen-Funktion

 tägliche Trinkmenge _____ ml

 Nykturie _____ x

 Änderung der Trinkgewohnheiten nein ___ ja ___; seit _____

Gonaden-Funktion

 Libido-/Potenzminderung nein ___ ja ___; seit _____

 reduzierte Sekundärbehaarung nein ___ ja ___; seit _____

 Frauen: Periodenstörung nein ___ ja ___; Welche? _____

Nebennierenrinden-Funktion

 vermehrte Müdigkeit nein ___ ja ___; seit _____

 reduzierte Leistungsfähigkeit nein ___ ja ___; seit _____

 fahles Hautkolorit nein ___ ja ___

Schilddrüsen-Anamnese

 trockene Haut nein ___ ja ___

 Struma nein ___ ja ___

 Schilddrüsen-Operation nein ___ ja ___; Welche? _____

3. Hormonexzess

Hinweis auf Akromegalie? nein ___ ja ___; falls ja:

 Zunahme der Hand-/Fußgröße nein ___ ja ___; seit _____

 Vergrößerung der Gesichtszüge nein ___ ja ___; seit _____

 Progenie nein ___ ja ___

Makroglossie	nein ___	ja ___
Karpaltunnelsyndrom	nein ___	ja ___; Operation? _____
Gelenkbeschwerden	nein ___	ja ___
Hypertonus	nein ___	ja ___; seit _____
Diabetes mellitus	nein ___	ja ___; seit _____
Hinweis auf Cushing-Syndrom?	nein ___	ja ___; falls ja:
Striae rubrae distensae	nein ___	ja ___; Wo? _____
Facies lunata	nein ___	ja ___
Rubeosis faciei	nein ___	ja ___
Stammfettsucht	nein ___	ja ___
Büffelnacken	nein ___	ja ___
Hämatomneigung	nein ___	ja ___
Hirsutismus	nein ___	ja ___
Hypertonus	nein ___	ja ___; seit _____
Diabetes mellitus	nein ___	ja ___; seit _____
Osteoporose	nein ___	ja ___
Myopathie	nein ___	ja ___
Depression	nein ___	ja ___
Hinweis auf Prolaktinom?	nein ___	ja ___; falls ja:
Galaktorrhö	nein ___	ja ___; spontan – auf Druck?

4. Sehvermögen

Sehverschlechterung	nein ___	ja ___; seit _____
in letzter Zeit progredient	nein ___	ja ___

5. Sinus cavernosus

Doppelbilder	nein ___	ja ___; seit _____
Hypästhesie N. trigeminus	nein ___	ja ___; seit _____
klinischer Befund der Augenmuskelnerven	_____	

6. Sonstige neurologische Störungen

7. Sonstige medizinische Anamnese / medizinischer Befund

Herz
Lunge
Operationen
Allergien

8. Nasenanamnese

Trauma
HNO-ärztliche Operationen
Inspektion

Nasenseptum-Defekt
Nasenseptum-Deviation
Schleimhäute gerötet

Anhang II: Patienteninformation und Einverständnis

(Ausdruck auf Klinikpapier der Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen)

Patientenname, Geburtsdatum

Patienteninformation und Einverständnis

Wissenschaftliche Auswertung der präoperativen Computertomographie des Schädels

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen ist die Operation eines Hypophysenadenoms (= gutartige Geschwulst der Hirnanhangsdrüse) geplant. Das Hypophysenadenom schüttet vermehrt Wachstumshormon aus und führt dadurch zu dem Krankheitsbild der Akromegalie. Bei der Akromegalie kommt es unter anderem auch zu vermehrtem Wachstum der Gesichts- und Schädelknochen sowie der Weichteile.

Um schon vor der Operation ein möglichst genaues Bild des operativen Zugangsweges und des Operationsgebiets zu bekommen und somit das Risiko von ungewollten Verletzungen wichtiger Strukturen während der Operation zu verringern, ist bei Ihnen eine Computertomografie (CT) des Schädels vorgesehen. Das CT ist ein spezielles Röntgenverfahren, das im Rahmen der präoperativen Vorbereitung bei Patienten mit Akromegalie in unserer Klinik routinemäßig durchgeführt wird. Es dient insbesondere der Darstellung von knöchernen Strukturen. Die Durchführung der Untersuchung bringt eine genauere Kenntnis der durch die Akromegalie verursachten knöchernen Veränderungen im Zugangsbereich und erhöht somit die Sicherheit des Eingriffs.

Heute wollen wir Sie bitten, die bei der CT-Untersuchung gewonnenen Daten über Veränderungen der knöchernen Strukturen bei der Akromegalie wissenschaftlich auswerten zu dürfen. Zur Bewertungen der Informationen werden auch klinische Daten herangezogen. Es werden nur Daten verwendet, die ohnehin im Rahmen Ihrer Behandlung routinemäßig erhoben und erfasst werden.

Durch die wissenschaftliche Auswertung entstehen für Sie weder Vor- noch Nachteile.

Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden ausschließlich in verschlüsselter, pseudonymisierter Form (ohne Namensnennung) in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen.

Einwilligungserklärung: Über die wissenschaftliche Auswertung der erhobenen Daten hat mich Frau / Herr Dr. _____ am _____ in einem Aufklärungsgespräch ausführlich informiert. Ich habe keine weiteren Fragen und fühle mich ausreichend aufgeklärt. Hiermit willige ich nach ausreichender Bedenkzeit in die pseudonymisierte Auswertung der erhobenen Daten ein.

Datum, Unterschrift Patient/in

Unterschrift aufklärende/r Ärztin/Arzt

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Tatagiba bedanken, dem Ärztlichen Direktor der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Tübingen, der mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Honegger danke ich für die Überlassung des Themas, seine freundliche Unterstützung und die fachliche Bewertung meiner Arbeit.

Ich danke Frau Dr. Bültmann und Herrn Prof. Dr. Dipl.-Phys. Nägele für die anfängliche Betreuung der Arbeit, sowie der gesamten Abteilung für Neuro-radiologie der Universitätsklinik Tübingen für die Bereitstellung von Daten und Gerätschaften.

Der meiste Dank gilt Herrn Dr. Ebner, der mit seiner Betreuung und seinem Engagement großen Anteil am Zustandekommen dieser Dissertation hat. Vielen Dank für die wertvollen Ratschläge und Anregungen!

Für die statistische Betreuung bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Dietz aus dem Institut für Medizinische Biometrie in Tübingen.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern Marie-Luise und Ekkehard Kürschner, ohne die weder Studium noch Doktorarbeit so einfach möglich gewesen wären.

Abschließend bedanke ich mich bei meinem Ehemann Jan Schultheiß, der mir in den letzten Jahren während beschwerlicher Zeiten immer wieder half, meine Motivation wiederzufinden.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Schultheiß, geborene Kürschner
Vorname Hannah Verena
geboren am 04.11.1984 in Motootua, Samoa
Eltern Ekkehard M. Kürschner
Marie-Luise Kürschner, geborene Martin

Schulbildung

1990 - 1991 International School Los Baños, Philippinen
1991 - 1995 Stöckachschule Winnenden
1995 - 2004 Georg-Büchner-Gymnasium Winnenden
07 / 2004 Abitur

Studium

10 / 2004 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der
Eberhard Karls Universität Tübingen
26.09.2006 1. Ärztliche Prüfung
26.11.2010 2. Ärztliche Prüfung

Famulaturen

02-03 / 2007 Innere Medizin, Klinikum am Steinberg, Reutlingen
08-09 / 2007 MedCen Private Hospital, Samoa
07-08 / 2008 Universitäts-Hautklinik, Tübingen
08-09 / 2008 Universitätsklinik für Neurochirurgie, Tübingen

Praktisches Jahr

08-12 / 2009 Universitäts-Hautklinik, Tübingen
12 / 2009 - 04 / 2010 Chirurgie, Klinikum am Steinberg, Reutlingen
04-07 / 2010 Innere Medizin, Klinikum am Steinberg, Reutlingen

Publikation

Ebner FH, Kuerschner V, Bueltmann E, Dietz K, Naegele T, Honegger J.
Reduced intercarotid artery distance in acromegaly: pathophysiologic
considerations and implications for transsphenoidal surgery. Surg Neurol 2009,
72(5):456-460.

Ebner FH, Kürschner V, Bültmann E, Dietz K, Nägele T, Honegger J.
Craniometric changes in acromegalic patients from a surgical point of view.
Neurosurg Focus Oktober 2010.