

Aus der Abteilung Neuroradiologie
(Prof. Dr. med. M. Knauth)
im Zentrum Radiologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**MR-tomografisches Langzeit-Follow-up
GH-produzierender Hypophysenadenome
unter Pegvisomant-Therapie.**

Eine prospektive Studie.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Sabine Albrecht, geb. Jung
aus Berlin

Göttingen 2010

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Knauth

II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. V. Rohde

III. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. med. J. Weishaupt

Tag der mündlichen Prüfung: 02.02.2011

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	<i>Zielsetzung.....</i>	<i>1</i>
1.2	<i>Anatomie und Physiologie der Hypophyse.....</i>	<i>2</i>
1.3	<i>Akromegalie.....</i>	<i>5</i>
1.3.1	<i>Epidemiologie und Mortalität.....</i>	<i>5</i>
1.3.2	<i>Die Pathogenese.....</i>	<i>5</i>
1.3.3	<i>Symptomatik</i>	<i>5</i>
1.4	<i>Therapie.....</i>	<i>6</i>
1.5	<i>Pegvisomant.....</i>	<i>7</i>
1.6	<i>Darstellung der Hypophyse im MRT.....</i>	<i>9</i>
1.6.1	<i>T1-gewichtete Darstellung.....</i>	<i>9</i>
1.6.2	<i>T2-gewichtete Darstellung.....</i>	<i>9</i>
1.6.3	<i>Normwerte.....</i>	<i>10</i>
1.7	<i>Darstellung von Hypophysenadenomen im MRT.....</i>	<i>10</i>
1.7.1	<i>Präoperative Darstellung</i>	<i>10</i>
1.7.2	<i>Postoperative Darstellung.....</i>	<i>13</i>
2	Material und Methoden	15
2.1	<i>Patientenauswahl</i>	<i>15</i>
2.2	<i>Patientengut.....</i>	<i>16</i>
2.3	<i>Methoden.....</i>	<i>19</i>
2.3.1	<i>MRT-Protokoll.....</i>	<i>20</i>
2.3.2	<i>Volumetrie</i>	<i>21</i>
2.3.3	<i>Statistische Methoden</i>	<i>25</i>
3	Ergebnisse	27
3.1	<i>Studiengruppe.....</i>	<i>27</i>
3.1.1	<i>Datenauswertung</i>	<i>27</i>
3.1.2	<i>Absolute Volumina</i>	<i>29</i>
3.1.3	<i>Relative Volumina</i>	<i>33</i>
3.1.4	<i>Betrachtung der absoluten und prozentualen Volumenänderung.....</i>	<i>34</i>

3.2	<i>Kontrollgruppe</i>	36
3.2.1	Datenauswertung	36
3.2.2	Absolute Volumina	37
3.2.3	Relative Volumina	38
3.3	<i>Volumetrie in den GRE- und SE-Sequenzen</i>	39
3.4	<i>Bildbeispiele aus dem Patientengut</i>	41
4	Diskussion	44
4.1	<i>Methodendiskussion</i>	44
4.1.1	Verfahrensinterne Fehler	44
4.1.2	Volumetrie in den GRE- und SE-Sequenzen	45
4.2	<i>Ergebnisdiskussion</i>	47
4.2.1	Studiengruppe	47
4.2.2	Kontrollgruppe	51
4.2.3	Detektion erschwert	51
4.3	<i>Vergleich mit vorherigen Studien</i>	53
4.4	<i>Vergleich der Therapien hinsichtlich der Rezidivrate</i>	56
5	Zusammenfassung	57
6	Anhang	59
6.1	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	59
6.2	<i>Tabellenverzeichnis</i>	61
7	Literaturverzeichnis	62

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adenocorticotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
FOV	Field of View
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GH	Growth-Hormone (Wachstumshormon)
GHRH	Growth-Hormone-Releasing-Hormone
GRE-Sequenz	Gradient-Related-Echo-Sequenz
IGF-1	Insulin-like Growth-Factor 1
k.A.	keine Angaben
KM	Kontrastmittel
LTH	Luteinisierendes Hormon
MRT	MagnetResonanzTomographie
SE-Sequenz	Spin-Echo-Sequenz
ROI	Region Of Interest
SPGR	Spoiled-Gradient-Recalled
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
T2	T2-Relaxationszeit
T1	T1-Relaxationszeit
VOI	Volume Of Interest
VRT	Volume-rendering-Technik
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung

Gegenstand dieser Arbeit ist die volumetrische Langzeit-Beobachtung der Tumorgroße von Wachstumshormon-produzierenden Hypophysenadenomen unter der Therapie mit dem Wachstumshormon-Rezeptorantagonisten Pegvisomant.

Die Tumorummetrie ist aufgrund des Rückkopplungsmechanismus zwischen den Erfolgsorganen, der Peripherie und dem Wachstumshormon-produzierenden Gewebe von besonderer Bedeutung. Eine eindeutige Volumenzunahme soll ausgeschlossen werden. In den bisher publizierten Studien wurde keine Volumenzunahme nachgewiesen (Jimenez et al. 2008, Strasburger et al. 2007, Colao et al. 2006, Drake et al. 2001, Van der Lely et al. 2001a, Trainer et al. 2000).

Erforderlich für eine sichere Aussage über die Volumenänderung sind eine einheitliche Datenerhebung, ein repräsentatives Patientengut und eine Beobachtung über einen hinreichend langen Zeitraum. Die verwendeten Daten wurden mittels eines einheitlichen MRT-Protokolls von insgesamt 61 Patienten in 5 Zentren über bis zu 24 Monate erhoben. Mit Ausnahme der 2007 von Strasburger et al. veröffentlichten Studie untersuchten die bisher publizierten Studien entweder ein kleineres Patientengut oder erhoben die Daten über einen kürzeren Zeitraum.

Diese prospektive Studie stand unter der Leitung der Herren Prof. Dr. Knauth und Prof. Dr. Buchfelder und wurde von den Sponsoren Pfizer und Pharmacia unterstützt. Die klinischen Daten waren über das German Pegvisomant Observational Study (GPOS) und das Acrostudy (Pfizer) zugänglich.

1.2 Anatomie und Physiologie der Hypophyse

1.2.1 Lage der Hypophyse und der angrenzenden Strukturen

Die Hypophyse liegt zentral in der Schädelbasis und hat enge nachbarschaftliche Beziehungen zum Sinus cavernosus, Chiasma opticum und Hypothalamus (Rhoton 2002, Kubik 1995). Die Hypophyse ist in die Sella turcica eingebettet. Diese wird von einer feinen Knochenlamelle gebildet und setzt sich in das Dorsum sellae nach dorsal fort. Lateral bildet eine Duraduplikatur die Grenze zum Sinus cavernosus (Rhoton 2002, Kubik 1995).

Der Sinus cavernosus gehört zum venösen Abflusssystem des Gehirns und ist mehrfach gekammert. In ihm verläuft die Siphonschlinge der Arteria carotis interna. Durch die laterale Wand ziehen die Hirnnerven III (oculomotorius), IV (trochlearis) und VI (abducens) (Rhoton 2002, Kubik 1995).

Das Chiasma opticum, der Bereich in dem sich temporale und nasale Anteile der Sehbahn überkreuzen, grenzt kranial an die Hypophyse. Es umschließt den Stiel der Hypophyse von ventral (Rhoton 2002).

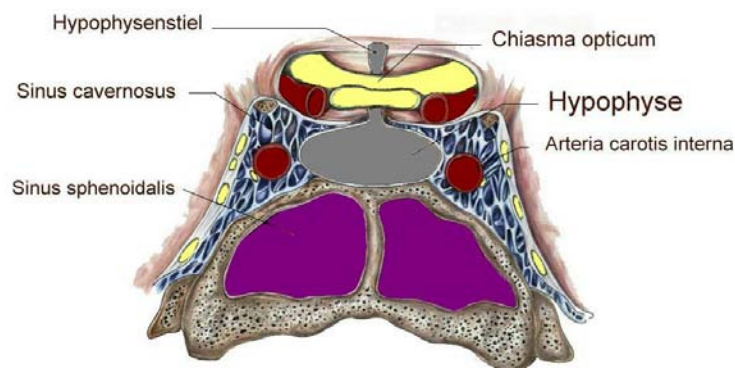


Abb.1: Schematische Darstellung der Hypophyse und der angrenzenden Strukturen
modifiziert nach http://neurosurgery.ucla.edu/images/PituitarySkullbase_04.jpg

1.2.2 Physiologie der Hypophyse

Das Drüsengewebe der Hypophyse besteht aus dem Vorderlappen, der Adenohypophyse, und dem Hinterlappen, der Neurohypophyse. Zwischen Neuro- und Adenohypophyse ist die Pars intermedia gelegen. Der Hypophysenstiel, das Infundibulum, enthält neurosekretorische Fasern aus dem Hypothalamus. Ein Teil dieser Fasern führt über die Zona interna in die Neurohypophyse. Die Neurohypophyse ist Speicher für die in den Nuclei supraoptici und paraventricularis gebildeten Hormone Oxytocin und ADH (Boron und Boulpaep 2005, Junqueira und Carneiro 1996).

Der andere Teil endet in der Eminentia mediana und sezerniert dort die hypothalamischen „releasing factors“ in ein Venengeflecht (Kubik 1995). Über dieses Venengeflecht gelangen sie in das Pfortadersystem des Vorderlappens. Über diese „releasing factors“ wird die Hormonproduktion von ACTH, TSH, FSH, LTH und GH geregelt (Boron und Boulpaep 2005).

Das Hypophysengewebe wird über drei verschiedene Wege versorgt (Kubik 1995, Tien 1992, Fumagalli 1942, Xuereb et al. 1954):

- a) der inferoposteriore Teil, die Neurohypophyse, über die aus der Arteria carotis interna abgehende Arteria hypophysealis inferior,
- b) der Hypophysenstamm über die, die A. carotis interna etwas weiter kranial verlassende, Arteria hypophysealis superior,
- c) der Hypophysenvorderlappen hingegen über das portale System.

GH-Synthese und dessen Wirkung

Die Produktion des Wachstumshormons (GH, Growth-Hormone) im Hypophysenvorderlappen wird über das im Hypothalamus synthetisierte „releasing hormone“ GHRH geregelt. Eine Hemmung der GH-Produktion erfolgt über Somatostatinrezeptoren (Fodor et al. 2006). Zusätzlich hemmt der periphere IGF-1- Spiegel über einen Rückkopplungsmechanismus die Produktion. Das Wachstumshormon wirkt direkt an GH-Rezeptoren der Hepatozyten und indirekt über die Stimulation der Synthese von IGF-1 (Brown et al. 2005) und dessen Wirkung an den peripheren Rezeptoren (Melmed 2006,

O'Reilly et al. 2006, Le Roith et al. 2001). Über die GH-Rezeptoren der Hepatozyten werden die Glukoneogenese und die Glukagonsekretion gesteigert. Dies kann zu einer gestörten Glukosetoleranz bis hin zu einem Diabetes Mellitus führen. Darüber hinaus steigert GH die Produktion von IGF-1. IGF-1 ist der eigentliche Wachstumsfaktor. Es bewirkt ein Wachstum des Skelettes (Melmed 2006) durch die Stimulation der Chondrozyten und die konsekutive Bildung extrazellulärer Matrix (Löffler 2001). IGF-1 weist eine 50%-ige Homologie zu Proinsulin auf und hat daher in sehr hoher Konzentration Insulin-ähnliche Effekte. Es stimuliert die Glucoseaufnahme und die Lipogenese im Fettgewebe (Löffler 2001) und führt so zu einem Wachstum der Weichteile (Melmed 2006). Abbildung 2 zeigt den Regelkreislauf in einer schematischen Übersicht.

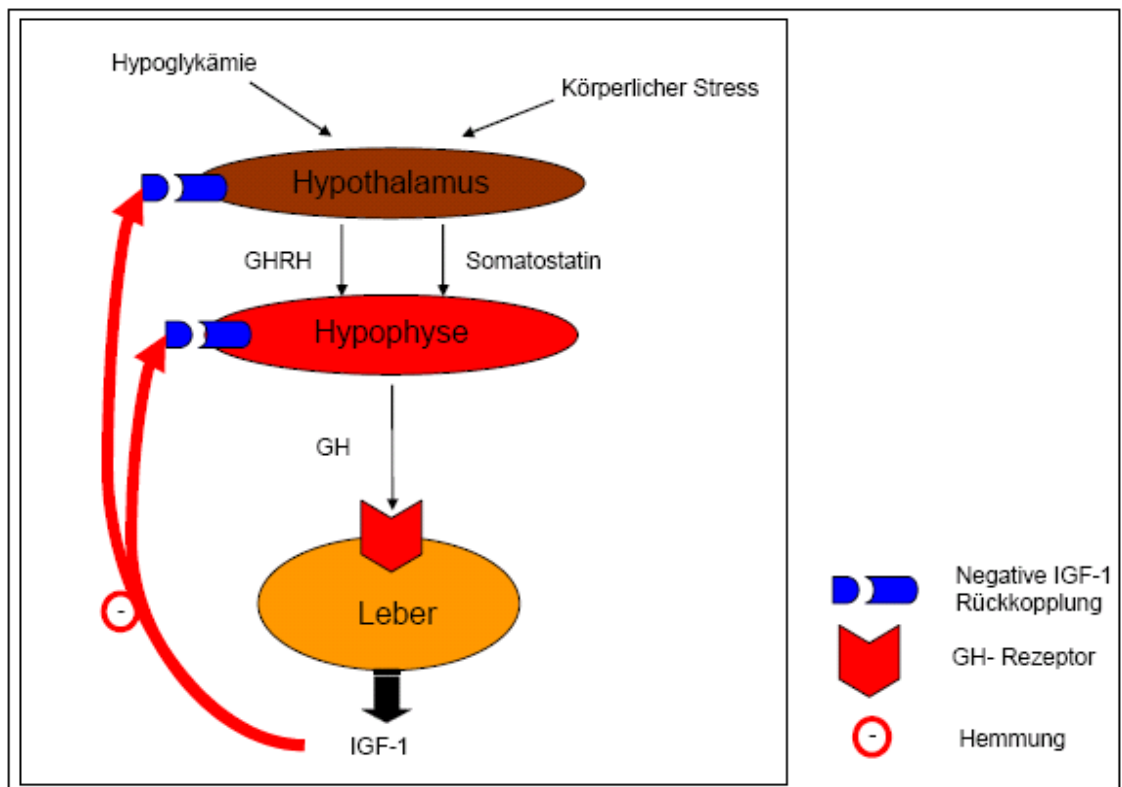


Abb.2: Schematische Übersicht des Regelkreislaufs der Wachstumshormone.

GHRH: Growth-Hormone-Releasing-Hormone;

GH: Growth-Hormone;

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

1.3 Akromegalie

1.3.1 Epidemiologie und Mortalität

Die Inzidenz der Akromegalie in Deutschland liegt bei jährlich circa 3 bis 4 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner. Die Prävalenz liegt bei 40 bis 70 Erkrankungen pro 1 Million. Es werden ca. 300 Neuerkrankungen pro Jahr gemeldet (Reincke et al. 2006). Die Mortalitätsrate beträgt von 1,48/1000 an Akromegalie erkrankten Patienten (Melmed 2006)¹.

1.3.2 Die Pathogenese

Die Akromegalie ist ein Symptomenkomplex, der als Folge eines chronischen Überangebots an Wachstumshormon entsteht. Die häufigste Ursache für dieses Überangebot ist die autonome Produktion des Wachstumshormons in Hypophysenvorderlappenadenomen. Der negative Rückkopplungsmechanismus wird dadurch, trotz erhöhtem IGF-1- Spiegel, außer Kraft gesetzt. Andere Ursachen können die Mehrproduktion des GH-Releasinghormons im Hypothalamus oder in neuroendokrinen Tumoren sein (Melmed 2006). Wie bereits beschrieben, hemmt Somatostatin die Produktion des Wachstumshormons. Eine ungenügende Sekretion von Somatostatin kann daher ebenfalls zu einer vermehrten Produktion von Wachstumshormon führen.

1.3.3 Symptomatik

Vor dem Verschluss der Epiphysenfuge führt das Überangebot an IGF-1 zu einem hypophysären Riesenwuchs (Melmed 2006). Danach werden die Beschwerden durch die endokrine Aktivität des Tumors und das verdrängende Wachstum hervorgerufen. Die erhöhten GH-Hormonspiegel können zu einem Wachstum der Akren, einer Entwicklung von Orbitalwülsten, einer Kieferprognathie, Zahnfehlstellungen und durch die Schwellung der Weichteile zu Arthritiden und der Entwicklung eines Schlaf-Apnoe-Syndroms führen

¹ Melmed verglich eine neuseeländische und eine finnische epidemiologische Studie von Holdaway und Rajasoorya 1999, Kaupinnen-Mäkelin et al. 2005.

(Melmed 2006). Des Weiteren wurden ein erhöhtes Risiko einer frühzeitigeren Erkrankung an Diabetes Mellitus und arteriellem Hypertonus sowie respiratorische und kardiale Symptome beschrieben (Melmed 2006, Clayton 2003, Colao et al. 2004).

Das raumfordernde Wachstum des Tumors kann zur Kompression und somit zur Schädigung angrenzender Gewebe führen. Ist der N. opticus betroffen, so treten Gesichtsfeldeinschränkungen auf. Wird die Adenohypophyse verdrängt, kann dies zu Menstruationsstörungen und Unfruchtbarkeit führen (Melmed 2006). Bei Hemmung der ADH-Sekretion über den Hypophysenhinterlappen resultiert ein gestörter Wasserhaushalt (Löffler 2001).

Aufgrund des langsamen Wachstums der Adenome wird die Diagnose oft erst 7 bis 10 Jahre nach Beginn der Erkrankung gestellt (Melmed 2006, Rajasoorya et al. 1994). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung leiden bis zu 60 % der Patienten bereits unter einem arteriellen Hypertonus oder Arrhythmien, die, wenn unbehandelt, in einer konzentrischen hypertrophen Kardiomyopathie und somit in einem diastolischen Pumpversagen münden können (Melmed 2006, Giustina et al. 1995).

1.4 Therapie

Die Therapie der Wahl ist möglichst die kurative transphenoidale Resektion des Tumors (Melmed 2006). Dabei sind Patienten ausgenommen, bei denen eine totale Entfernung des Tumors unwahrscheinlich ist, und Patienten, bei denen eine Kontraindikation für den chirurgischen Eingriff besteht. Wenn der Tumor nur partiell reseziert werden kann oder die GH-Spiegel weiterhin erhöht bleiben, bieten die postoperative Bestrahlung oder die Behandlung mit Somatostatinanaloga weitere Behandlungsmöglichkeiten. Die Behandlung mit Somatostatinanaloga kann auch Therapie erster Wahl bei geringer Erfolgschance einer chirurgischen Intervention sein. Im Falle einer Resistenz oder Verschlechterung unter der Therapie mit Somatostatinanaloga, bietet der Einsatz von Pegvisomant, einem GH-Rezeptorantagonisten, eine neue Alternative (Melmed 2006, Roelfsema et al. 2005).

Die transphenoidale Adenektomie ist ein potenziell kurativer Eingriff, der die GH-Spiegel innerhalb von Stunden senkt und eine Heilungswahrscheinlichkeit von ca. 60 % hat (Roelfsema et al. 2005). Eine deutlich langsamere Senkung des GH-Spiegels (1-10 Jahre) zeigt die Behandlung mittels Protonenbestrahlung (Melmed 2006). Die Therapie mit Somatostatinanaloga (Octreotide, Lanreotide) ist zu 50 bis 60 % erfolgreich in der Senkung der IGF-1-Spiegel (Roelfsema et al. 2005). Sie begünstigt jedoch die Bildung von Gallensteinen (Melmed 2006, Sheppard 2003). GH-Rezeptorantagonisten senkten in den bisherigen Studien bei 97 % der Patienten die IGF-1-Spiegel auf normale Werte (Freda 2006, Scacchi und Cavagnini 2006, Van der Lely et al. 2001a). Sie haben eine gute Verträglichkeit, führen aber bei einigen Patienten zu einer Erhöhung der Transaminasenwerte (Melmed 2006, Van der Lely et al. 2001a). Es werden außerdem Dopaminanaloga (Cabergolin, Bromocriptin) verwendet. Diese verringern die Ausschüttung des Wachstumshormons. Sie können dadurch den GH-Spiegel um bis zu 30 % senken. Wegen der Gefahr der Einblutung in den Tumor kommen sie jedoch nur selten zum Einsatz.

1.5 Pegvisomant

Pegvisomant (Somavert[®]) ist ein genetisch hergestelltes Analogon des humanen Wachstumshormons mit kompetitiv antagonistischer Wirkung. Die Blockade des Rezeptors verhindert eine regelrechte Dimerisierung des Rezeptors (Van der Lely und Kopchick 2006) und unterbricht somit die Signaltransduktion im Hepatozyten und die darauf folgende Bildung von IGF-1 (Melmed 2006, Kopchick et al. 2002, Trainer et al. 2000).

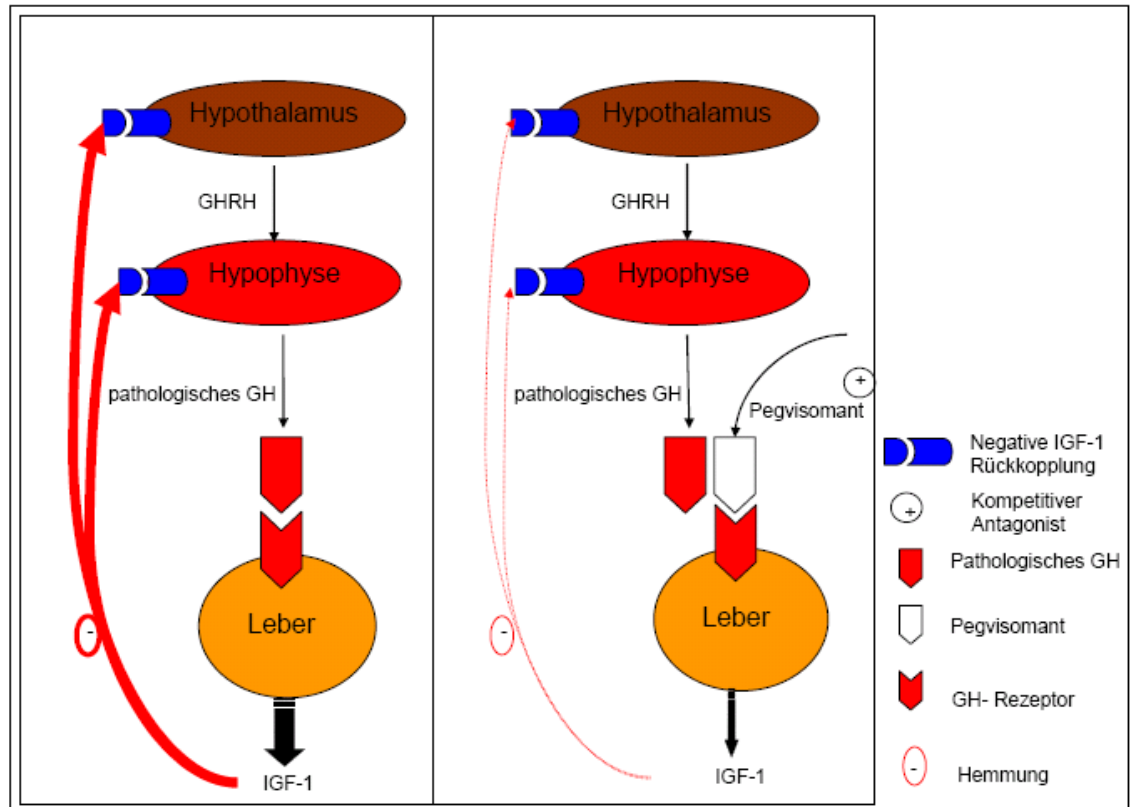


Abb.3: links: autonome Produktion des Wachstumshormons; rechts: Blockade der Signaltransduktion an den GH-Rezeptoren durch Pegvisomant

Der in Abbildung 3 gezeigte Wirkungsmechanismus der Pegvisomant-Therapie verdeutlicht, dass eine fehlende negative Rückkopplung durch niedrige IGF-1-Spiegel zu einer gesteigerten GHRH-Synthese führen kann. Der physiologische Effekt wäre eine gesteigerte Wachstumshormonproduktion mit einer konsekutiven Volumenzunahme der Adenohypophyse. In sechs Studien wurde bisher untersucht, ob der Tumor auf die fehlende negative Rückkopplung durch IGF-1 mit einer Steigerung der Synthese von Wachstumshormon reagiert und an Volumen zunimmt:

-
- 1) Trainer et al., 2000: 112 Patienten; 12 Wochen.
 - 2) Van der Lely et al., 2001a: 131 Patienten; 18 Monate.
 - 3) Drake et al., 2001: 7 Patienten; 24 Monate.
 - 4) Colao et al., 2006: 16 Patienten; 12 Monate.
 - 5) Strasburger et al., 2007: 263 Patienten; 24 Monate
 - 6) Jimenez et al., 2008: 43 Patienten; 65 Monate

In allen 6 Studien wurde keine Volumenzunahme nachgewiesen.

1.6 Darstellung der Hypophyse im MRT

1.6.1 T1-gewichtete Darstellung

Der Hypophysenvorderlappen zeigt nativ die gleiche Signalintensität wie der Pons und nach Kontrastmittelgabe eine mäßige homogene Signalanhebung (Schopohl et al. 1993, Sakamoto et al. 1991). Nativ ist die Neurohypophyse im Vergleich zur Adenohypophyse hyperintens in Form eines „bright spot“ (Elster 1993, Sato et al. 1991), der sich in 60 bis 90 % der Routineuntersuchungen zeigt (Colombo et al. 1987).

Nach der Kontrastmittelinjektion zeigt sich, aufgrund der unterschiedlichen Blutversorgung, eine dreizeitige Kontrastmittelaufnahme. Zuerst reichert der hintere Hypophysenlappen Kontrastmittel an, dann das Infundibulum und zum Schluss der vordere Hypophysenlappen (Yuh et al. 1994, Tien 1992, Sakamoto et al. 1991). Die Kontrastmittelgabe verbessert die Detektion und Erfassung der Grenzen der Hypophyse nicht in besonderem Maße (Nakasu et al. 1998).

1.6.2 T2-gewichtete Darstellung

Gesundes Hypophysengewebe stellt sich isointens zur weißen Substanz des Gehirns dar (Nakasu et al. 1998, Kucharczyk et al. 1986).

1.6.3 Normwerte

Tsunoda et al. beschrieb 1997 die mittlere Höhe (in mm) der normalen Hypophyse im MRT, in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht:

Alter in Jahren	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Mittelwert
Höhe (mm)/ weiblich	6.05	6.48	5.68	5.19	5.44	4.88	4.87	5.35
Höhe (mm)/ männlich	5.10	5.63	5.40	4.89	4.80	4.78	4.78	4.93

Tab.1: Mittlere Hypophysenhöhe im MRT, in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht

1.7 Darstellung von Hypophysenadenomen im MRT

1.7.1 Präoperative Darstellung

Im Allgemeinen sind Hypophysenadenome vom intakten Hypophysengewebe² gut abgrenzbar (Atlas 2002). Sie werden nach ihrer Größe in Makro- (> 10 mm Durchmesser), Mikro- (< 10 mm) und Picoadenome (< 3 mm) unterteilt (Bonneville et al.2005). Das Wissen über die unterschiedliche Darstellung der Adenome vor der Resektion hilft bei der späteren Erkennung und Demarkation der Resttumore.

Der größte Teil der GH-produzierenden Hypophysenadenome zählt mit einem Durchmesser von über 10 mm zu den Makroadenomen (Scacchi und Cavagnini 2006, Marro et al. 1997, Steiner et al. 1989a). Diese Makroadenome dehnen sich kranial, lateral und kaudal auch extrasellär aus. Bei der kranialen Ausdehnung können das Chiasma opticum und die supraselläre Zisterne durch das verdrängende Wachstum komprimiert werden. Des Weiteren infiltriert der Tumor lateral häufig den Sinus cavernosus (Bonneville et al. 2005). Dabei ummauert er die A. carotis interna. Eine Kompression des Lumens wurde hingegen nicht beschrieben (Cottier et al. 2000).

² Da sie eine Pseudokapsel aus kondensiertem Retikulum umgibt.

T1-gewichtete Nativ-Darstellung

Gemäß Bonneville et al. (2005) erscheinen mindestens 75 % der Adenome als hypointenses Areal inmitten der ansonsten homogenen Adenohypophyse³. Das spontane Signal der Makroadenome ist dabei häufig höher, als das der Mikroadenome. Der Kontrast zwischen Adenom und Adenohypophyse ist dann in etwa gleich wie der zwischen der weißen (intaktes Hypophysengewebe) Substanz und der grauen (Adenom) Substanz des Gehirns (Atlas 2002). Viele Adenome sind anhand der Signalintensität allein nicht abgrenzbar. In der Regel sind Hypophysenadenome lateral lokalisiert (Bonneville et al. 2005).⁴ Die laterale Abweichung des Hypophysenstiels wurde als unsicherer Anhaltspunkt für das Vorliegen eines Mikroadenoms auf der gegenüberliegenden Seite herangezogen (Ahmadi et al. 1990).

Selten erstrecken sich einzelne Nester des adenomatösen Gewebes bis in die gesunde Hypophyse (Atlas 2002). Im Gegensatz hierzu erstreckt sich adenomatöses Gewebe vielfach bis in den angrenzenden Sinus cavernosus und ummauert die Arteria carotis interna (Bonneville et al. 2005). Das langsam fließende, venöse Blut im Sinus cavernosus hat eine annähernd gleiche Signalintensität wie adenomatöses Gewebe. Dies erschwert die Unterscheidung zwischen den beiden Geweben und die Beurteilung der Ausbreitung des Adenoms (Steiner et al. 1989b). Zeichen der Infiltration⁵ des Sinus cavernosus sind die Ummauerung der Arteria carotis interna und die Vorwölbung der lateralen Durawand (Cottier et al. 2000).

³ Elster 1994 und Kucharczyk et al. 1986 kommen zu ähnlichen Ergebnissen.

⁴ Die seitliche Lage des adenomatösen Gewebes erklärt sich durch die, in der gesunden Hypophyse ursprünglich lateral gelegenen, Wachstumshormon produzierenden Zellen (Marro et al. 1997).

⁵ Adenome, die den Sinus cavernosus infiltrieren, zeigen häufig eine hohe Wachstumsrate und sind einer operativen Therapie schwerer zugänglich (Knosp et al. 1991).

T1-gewichtete Darstellung nach Kontrastmittelapplikation

Das Adenom reichert das Kontrastmittel verzögert an. So stellt sich das gesunde Hypophysengewebe 2 bis 3 Minuten nach Kontrastmittelgabe hyperintens dar und bildet einen scharfen Kontrast zum Adenom. Nach 4 bis 5 Minuten dreht sich dieser Effekt um. Das Kontrastmittel wird aus der intakten Hypophyse ausgeschwemmt und reichert sich nun im Adenom an. Die Signalintensitäten sind dann entgegengesetzt. (Kaiser et al. 1993, Stadnik et al. 1992, Miki et al. 1990, Newton et al. 1989, Nakamura et al. 1988, Davis et al. 1994). Hierbei zeigen sich keine Unterschiede zwischen dem Anreicherungsverhalten der Mikro- und Makroadenome (Sakamoto et al. 1991).⁶ Bei Mikroadenomen ist der unmittelbare Beginn des Scans nach Kontrastmittelinjektion von besonderer Bedeutung (Stadnik et al. 1992, Doppman et al. 1988, Newton et al. 1989). Auch die rasche Injektion des Kontrastmittels ist wichtig. Eine Untersuchung, in der die Sequenz mehr als 30 Minuten nach Kontrastmittelinjektion akquiriert wurde, bietet daher gegenüber der nativen Untersuchung keinen entscheidenden Vorteil (Stadnik et al. 1992, Newton et al. 1989).

Bei Makroadenomen dient die Kontrastmittelgabe der besseren Darstellung des gesunden Gewebes. Dieses ist meistens unilateral zwischen dem Tumor und dem Sinus cavernosus gelegen (Bonneville et al. 2005). Außerdem können die, in den Makroadenomen häufiger beobachteten, zystischen und nekrotischen Areale innerhalb der Adenome klarer abgegrenzt werden (Steiner et al. 1989b).

⁶ In Ausnahmefällen reichte das Adenom schon vor dem Hypophysenhinterlappen Kontrastmittel an (Sakamoto et al. 1991, Yuh et al. 1994).

T2-gewichtete Darstellung

GH-produzierende Adenome bilden eine Ausnahme unter den Hypophysenadenomen hinsichtlich ihrer Darstellung in T2-gewichteten Sequenzen. Im Gegensatz zu Hypophysenadenomen anderer Genese zeigen sie eine niedrige Signalintensität und stellen sich zu 2/3 iso- oder hypointens zum gesunden Hypophysengewebe dar (Bonneville et al. 2005).⁷

Die T2-Wichtung ist insbesondere für die Darstellung von Zysten oder hämorrhagischen Veränderungen die Darstellungsmethode der Wahl.⁸ Zystisch und nekrotisch veränderte Adenome stellen sich inhomogen dar. Die zystischen Anteile sind glatt begrenzt und homogen hyperintens (Bonneville et al. 2005).

1.7.2 Postoperative Darstellung

Für die Behandlung mit Pegvisomant werden Patienten ausgewählt bei denen trotz operativer Therapie endokrin aktive Resttumore oder Rezidive nachweisbar sind. In diesen Fällen ist das Erkennen des Tumors erschwert. Vor allem intraoperativ eingebrachtes Füllmaterial ist oft nicht eindeutig abgrenzbar. Das Operationsareal enthält Sekrete und Füllmaterial mit sehr unterschiedlicher spontaner, sowie nach Kontrastmittelinjektion zu beobachtender Signalintensität. Blut, Gelfoam und Sekrete sind nach 2 bis 3 Monaten resorbiert. Fett und Muskeln werden bei Verletzung des Sellabodens als Stützmaterial eingelegt, um Liquorfisteln zu verhindern, und verbleiben dort (Bonneville et al. 2005).

T1-gewichtete Darstellung

Der Tumorrest bzw. das Rezidiv stellt sich flächenhaft homogen, bei zystischen und nekrotischen Veränderungen inhomogen dar. Das Implantatmaterial hingegen lässt sich anhand seiner speziellen Kontur unterscheiden. Die Implantate zeigen ein sandwichartiges, ring- oder linienförmiges Anreicherungs-

⁷ Dies erklärt sich durch den, im Vergleich zu anderen hormonproduzierenden Geweben, relativ geringen Wassergehalt der GH-produzierenden Zellen (Lundin und Pedersen 1992).

⁸ Für die Darstellung des Adenoms sind T1-gewichtete Sequenzen zuverlässiger.

muster und sind zumeist hyperintens. Fett hingegen ist schon in der Nativaufnahme hyperintens (Kaiser et al. 1993).

Sekrete stellen sich häufig isointens zur gesunden Hypophyse dar. Tumore, die sich sehr weit nach kranial ausdehnen, lassen sich nach Kontrastmittelgabe besser vom angrenzenden Hypothalamus abgrenzen (Nakasu et al. 1998).

Die Unterscheidung zwischen Resttumor und Füllmaterial in der T1-Wichtung bleibt daher schwierig.

T2-gewichtete Darstellung

Das Implantationsmaterial lässt sich in der T2-Wichtung differenzierter darstellen. Zystische und nekrotische Areale stellen sich hyperintens dar (Bonneville et al. 2005). Granulationsgewebe lässt sich als hypo- bis isointenses Gewebe vom umgebenden Gewebe abgrenzen.⁹ Implantiertes Fettgewebe zeigt keine einheitliche Signalintensität. Verantwortlich dafür sind die Blut- bzw. Hämosiderinreste, die es bedecken können (Nakasu et al. 1998).¹⁰ Obwohl die einzelnen Substanzen gut voneinander abgrenzbar sind, variiert die Darstellung der Adenome stark. Sie können die gleiche Signalintensität wie das Gehirn zeigen, sich dagegen bspw. auch isointens zu Sekreten darstellen (Nakasu et al. 1998).

Die Diagnostik sollte immer T1- und T2-gewichtete Sequenzen enthalten um Sekret, Füllmaterial und Adenom voneinander abgrenzen und die Adenome anschließend in den KM-gestützten Bildern anhand des Kontrastmittelanreicherungsverhaltens beweisen zu können (Nakasu et al. 1998).

⁹ Dieses Granulationsgewebe nimmt noch Jahre nach der Operation an Volumen ab (Nakasu et al. 1998)

¹⁰ Bei der Darstellung des postoperativen Areals wenige Wochen bis Monate nach der Resektion. (Nakasu et al. 1998)

2 Material und Methoden

Um in die Studie aufgenommen zu werden mussten verschiedene Einschlusskriterien erfüllt sein. Nach Aufnahme in die Studie wurden die Patienten anhand eines standardisierten MRT-Protokoll in einem Abstand von 6, 12 und 24 Monaten zur Eingangsuntersuchung untersucht.

2.1 Patientenauswahl

Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden 2003 erstmalig formuliert. Demnach war ein wichtiges Kriterium für die Teilnahme an der Volumetrie-Studie die gesicherte Diagnose einer Akromegalie und die Erfüllung der Behandlungskriterien für Somavert[®], also fehlender Behandlungserfolg der Operation und/oder Bestrahlung des GH-sezernierenden Hypophysentumors. Ein weiteres Aufnahmekriterium war die fehlende Normalisierung der IGF-1-Spiegel unter der medikamentösen Therapie mit Somatostatin- und Dopaminanaloga sowie die Unverträglichkeit der Behandlung. Die Patienten müssen außerdem das 18. Lebensjahr vollendet und eine unterschriebene Patienteneinverständniserklärung vorgelegt haben. Zudem sollte der Start der Somavert[®]-Therapie nicht länger als 3 Wochen zurückliegen.

2004 wurde folgendes Kriterium hinzugefügt: Die Teilnahme ist noch möglich, wenn der Patient während der Studienzeit bis zu 3 Monate nicht mit Pegvisomant behandelt wurde.

Ausschlusskriterien

Die Teilnahme ist ausgeschlossen, wenn nicht zugelassene Medikamente zur Behandlung der Akromegalie eingenommen wurden. Eine schwere Symptomatik, wie eine Gesichtsfeldeinschränkung, Lähmung von Gehirnnerven und eine Hirndruckerhöhung, die eine Operation zur Druckentlastung erfordern, verhindert ebenfalls die Studienteilnahme. Ein Hypophysenadenom, das einen Abstand zum Chiasma opticum von weniger als 3 mm aufweist, ist nicht für die

Therapie mit Pegvisomant geeignet. Weiterhin wurden schwangere oder stillende Frauen ausgeschlossen. Zu den Ausschlusskriterien gehören auch bekannte Allergien auf Somavert® bzw. dessen Inhaltsstoffe. Zudem schließen die allgemeinen Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung, wie zum Beispiel Herzschrittmacher oder Metallimplantate, eine Studienteilnahme aus.

2.2 Patientengut

Insgesamt erhielten 79 Patienten die Eingangsuntersuchung. 67 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Studiengruppe aufgenommen. Die verbleibenden 12 Patienten hatten inaktive Hypophysentumore anderer Genese. Diese wurden in die Kontrollgruppe aufgenommen.

Studiengruppe

Zum 07.12.2007 hatten 61 Patienten der Studiengruppe die erste MR-Bildgebung (Baseline) erhalten. Die 6-Monatskontrollen lagen von 57 Patienten vor. 50 Patienten erhielten die 12-Monatskontrolluntersuchung. 45 Patienten erhielten die abschließende 24-Monatskontrolluntersuchung.

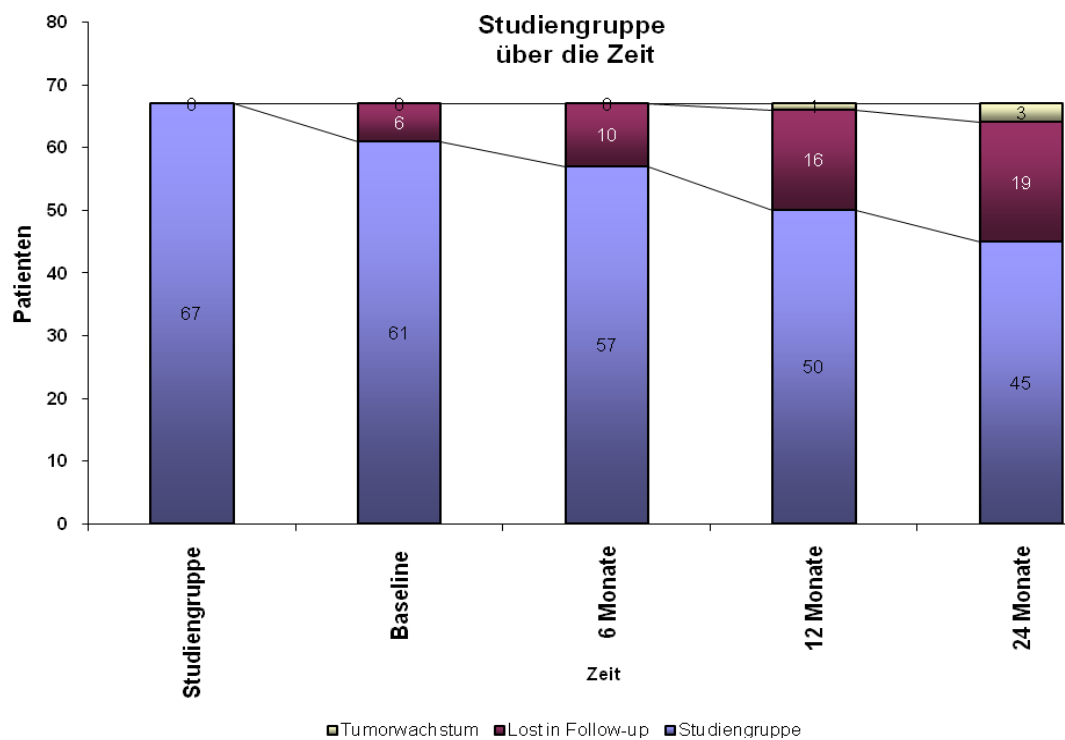


Abb.4: Studiengruppe über die Zeit; Stand 07.12.2007

Studiengruppe: Untersuchungen der in der Studiengruppe verbleibenden Patienten, einschließlich der akzeptierten Protokollabweichungen. 3

Lost in Follow-up: Studienausschluss (bspw. Reoperation, Nebenwirkungen, klinisches Rezidiv), nicht akzeptierte Protokollabweichungen, Einverständniserklärung zurückgezogen, kein Volumenvergleich möglich durch drop out nach Baseline, nicht zur Untersuchung erschienen.

Volumenzunahme: Stopp der Somavert[®]-Therapie

Studiengruppe über die Zeit	Baseline	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Einschlusskriterien erfüllt	67			
Lost in Follow-up	6	4	6	3
Volumenzunahme	0	0	1	2
In Studiengruppe verbleibende Patienten	61	57	50	45

Tab.2: Studiengruppe über die Zeit; Stand 07.12.2007

Bei 3 Patienten (B08, B20, E05) wurde eine Volumenzunahme beobachtet. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der 19 Patienten die im Verlauf der Follow-up-

Untersuchungen die Kriterien des Studienprotokolls nicht mehr erfüllten (Lost in Follow-up).

	Baseline	6 Monate	12 Monate	24 Monate	Gesamt
Lost in Follow-up	6	4	6	3	19
davon Einverständniserklärung zurückgezogen	5	2	1	0	8
von Studie ausgeschlossen	0	1	0	0	1
Termin nicht wahrgenommen	0	0	1	2	3
Reoperation	0	0	1	1	2
keine Medikation für mehr als 3 Monate	0	1	2	0	3
Klaustrophobie	1	0	0	0	1
fehlende KM-Sequenz	0	0	1	0	1

Tab.3: Lost in Follow-up

Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe umfasst Patienten, die nicht unter der Therapie mit Pegvisomant stehen. Sie haben nachweislich inaktive Hypophysenadenome anderer Genese und erhielten postoperativ folgende, dem Studienprotokoll entsprechenden, Kontrolluntersuchungen: 10 Patienten erhielten die erste MR-Bildgebung (Baseline), sowie die 6-Monatskontrolle. Von 9 Patienten lag die 12-Monatskontrolle vor. 7 Patienten haben die 24-Monatskontrolle erhalten. 5 Patienten erfüllten im Verlauf die Kriterien des Studienprotokolls nicht mehr (Lost in Follow-up).

Kontrollgruppe über die Zeit	Eingangs- unter- suchung	Baseline	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Eingangsuntersuchung	12				
Lost in Follow-up		2	0	1	4
Volumenzunahme		0	0	0	0
In Kontrollgruppe verbleibende Patienten		10	10	9	5

Tab.4: Kontrollgruppe über die Zeit; Stand 07.12.2007

Pseudonymisierung der Patienten

Um den Datenschutz zu gewährleisten, wird im Vorfeld jedem Patienten ein Code zugeordnet. Dieser setzt sich aus dem Kürzel des untersuchenden Zentrums und der Fallnummer zusammen.

2.3 Methoden

Gemäß dem MRT-Protokoll wurden die Untersuchungen zum Einschlusszeitpunkt (=Baseline) sowie in einem Abstand von 6, 12 und 24 Monaten vorgenommen.

Die 5 teilnehmenden Zentren sind die Unikliniken Essen, Berlin, Erlangen, München sowie Göttingen. Die MRT-Untersuchungen wurden auf DICOM-CD archiviert und an das Referenzzentrum Göttingen versandt. In Göttingen erfolgte die Volumetrie im Rahmen der vorliegenden Arbeit. Die Terminvergabe und die Abrechnung der Untersuchungen wurde von der Firma Clin Support (Erlangen) durchgeführt.

2.3.1 MRT-Protokoll

Das MRT-Protokoll beinhaltet folgende Vorgaben:

1. Scans in den SE-Sequenzen:
 - a. koronare Ebene, T2-gewichtet, 2 bis 3 mm Schichtdicke
 - b. koronare Ebene, T1-gewichtet, 2 mm Schichtdicke, nativ
 - c. sagittale Ebene, T1-gewichtet, 2 mm Schichtdicke, nativ
 - d. koronare Ebene, T1-gewichtet, 2 mm Schichtdicke, nach Kontrastmittelgabe
 - e. sagittale Ebene, T1-gewichtet, 2 mm Schichtdicke, nach Kontrastmittelgabe
2. GRE-3D-Datensatz¹¹ in der koronaren Ebene, T1-gewichtet, 1 mm Schichtdicke, nach Kontrastmittelgabe

Bei großen Tumoren konnte die Schichtdicke der T1-gewichteten Sequenzen auf 3 mm erhöht werden (laut Amendment Nr.2).

Im Verlauf der Studie wurden ebenfalls alternative sagittale oder axiale GRE-Sequenzen durch die Studienleitung¹² akzeptiert und nicht als Abweichung gewertet.

Als Kontrastmittel wurde Gadolinium intravenös in halber Standarddosis gegeben (0.05 mmol/kg). Die Untersuchung wurde sofort nach der Kontrastmittelgabe fortgeführt.

¹¹ dreidimensionale Gradienten-Echo-Sequenzen

¹² Prof. Dr. Knauth und Prof. Dr. Buchfelder

2.3.2 Volumetrie

Die Volumetrie fand geblendet und zentral im Referenzzentrum statt. Die Vermessung der Hypophysenvolumen erfolgte mit der Workstation Vitrea 2[®] ¹³. Die Darstellung der Daten erfolgte im 3D-/MPR-Modus, um die Volumetrie durchzuführen.

Zunächst wurde der Tumor in den KM-gestützten, T1-gewichteten Sequenzen anhand seines Anreicherungsverhaltens identifiziert. Ferner wurde der Tumor in den T2-gewichteten Sequenzen von zystischen oder hämorrhagischen Veränderungen unterschieden. Die kraniale und kaudale Ausdehnung des Tumors wurde in der sagittalen T1-Wichtung ermittelt. Die genauere Differenzierung zwischen Tumor und intaktem Hypophysengewebe erfolgte dann in der T1-gewichteten, nach Kontrastmittelapplikation erstellten, koronaren Schichtung.

Schließlich wurde der Tumor in den einzelnen KM-gestützten, koronaren, T1-gewichteten Schichten manuell umfahren (Abb.5). Diese markierte Fläche ist als „region of interest“ (ROI) definiert. Die Software Vitrea 2[®] errechnete das „volume of interest“ (VOI) aus der Schichtdicke, dem Abstand der Schichten zueinander und der Fläche der ROI. Wie in Abbildung 6 gezeigt, kann mittels der Volume-rendering-Technik (VRT) ein 3-dimensionales Bild der VOIs kreiert und farbig kodiert werden.¹⁴ Die VOIs können beliebig zu anderen VOIs addiert oder von diesen subtrahiert werden (Eberhardt et al. 2003). Somit konnte das VOI separat abgebildet werden (Abb.7).

¹³ Vital Systems

¹⁴ Diese Visualisierung erfolgt in Abhängigkeit der Grauwerte und ist nicht Grenzflächen-sensibel.

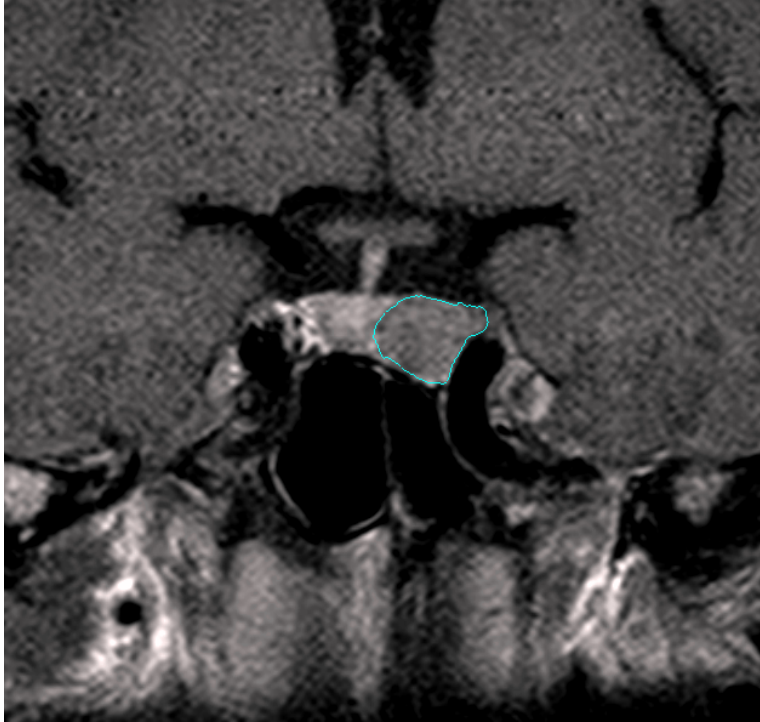


Abb.5: umfahrene ROI; Tumor links intra- und parasellär gelegen, hypointenses Areal mit homogenem Anreicherungsmuster

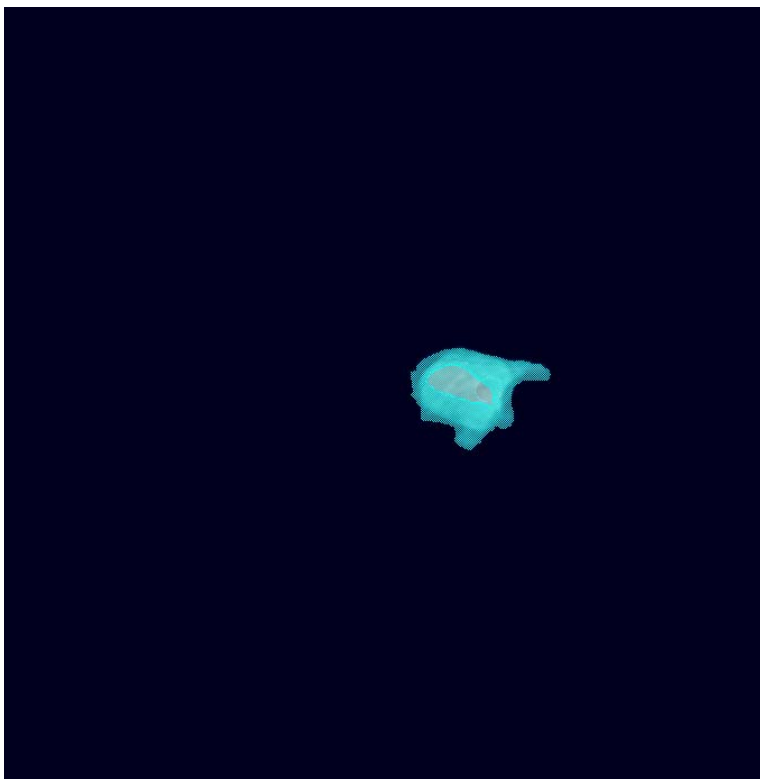


Abb.6: separate Darstellung des VOI; VOI vom umliegenden Gewebe subtrahiert und farbig kodiert

Vermessungsbeispiele und Besonderheiten

Die in den Abbildungen 8 bis 10 dargestellten Tumore zeigen an unterschiedlichen Tumorgrößen die bereits beschriebenen Vermessungsschritte.

Reihenfolge der Abbildungen von links nach rechts: repräsentative Schicht mit markierter ROI, VRT-Darstellung des VOI, subtrahiertes VOI.

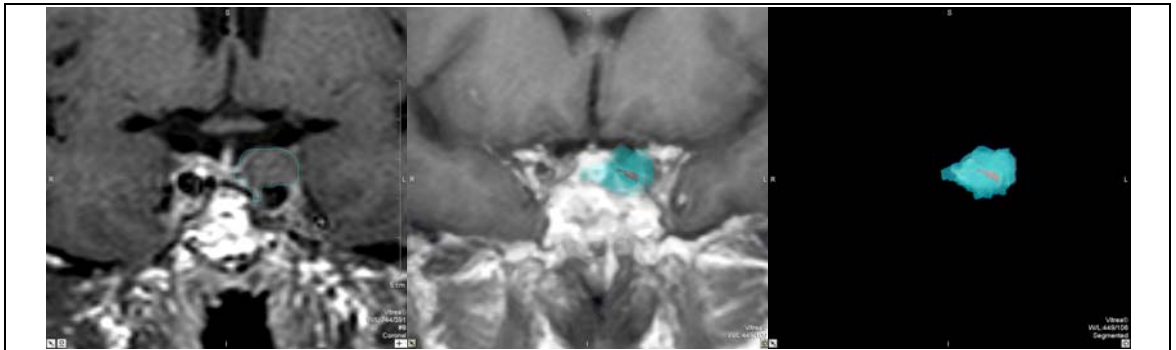


Abb.7 Tumor links intra- und parasellär gelegen; die linke A. carotis interna ummauernd

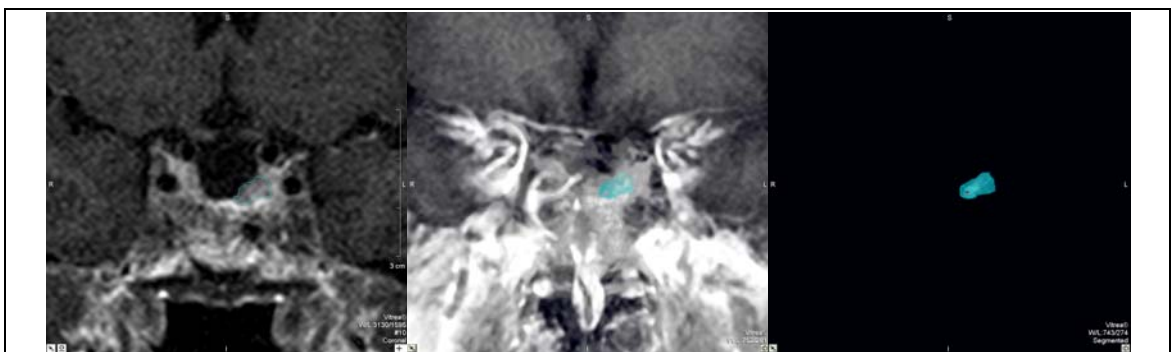


Abb.8 Tumor links intrasellär gelegen

Stellte sich der Tumor in zwei, nicht zusammenhängenden Teilen dar, so wurden die Volumina in zwei Schritten vermessen (Abb.10).

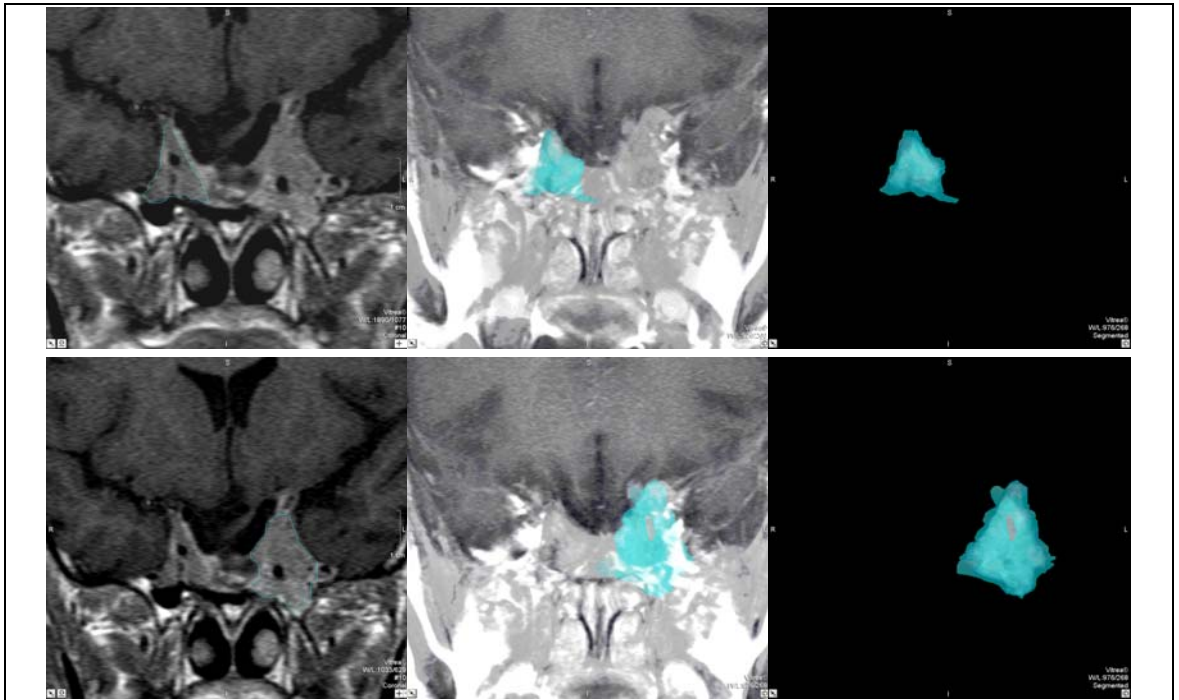


Abb.9 Tumor erstreckt sich beidseitig von intra- nach parasellär und ummauert beide A. carotis internae

War der Tumor in der koronaren Schicht nicht vollständig abgebildet, wurde das Volumen in den sagittalen, Kontrastmittel-gestützten, T1-gewichteten Schichten (Abb.11) vermessen.

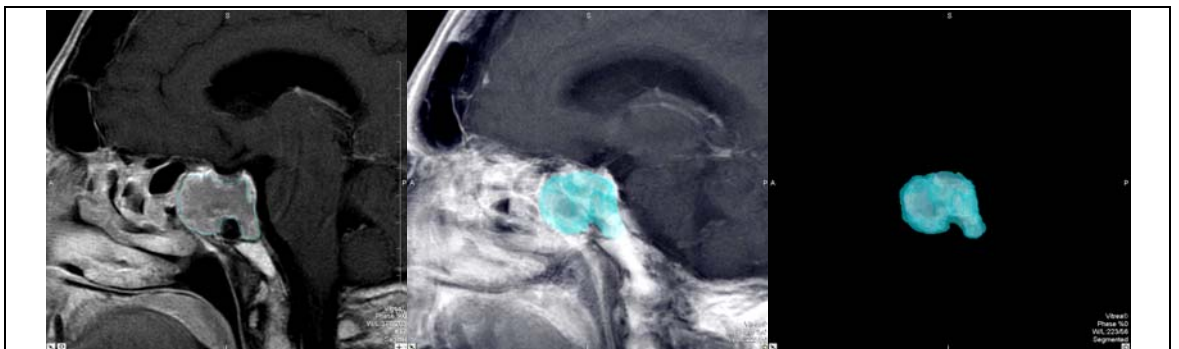


Abb.10 Tumor in der sagittalen Schnittebene dargestellt; intrasellär gelegen

2.3.3 Statistische Methoden

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mit dem Programm STATISTICA 6.0 (StatSoftInc, Hamburg). Alle Patienten, die an mindestens zwei Untersuchungen teilnahmen, wurden in die Analyse einbezogen.

Berechnung der relativen Volumina

Die relativen Volumina berechnen sich wie folgt:

$$rv_i = \frac{v_i}{v_{Baseline}};$$

$$rv_i \quad = \text{relatives Volumen zum Zeitpunkt } i; \quad rv_{Baseline} = 1,00 ;$$

$$v_i \quad = \text{absolutes Volumen zum Zeitpunkt } i;$$

$$v_{Baseline} \quad = \text{absolutes Volumen zum Zeitpunkt Baseline};$$

$$i \quad = \text{Zeitpunkt Baseline, 6, 12 und 24 Monate.}$$

Die relativen Volumina zum Zeitpunkt i berechnen sich aus dem Quotienten der absoluten Volumina zum Zeitpunkt i und der absoluten Volumina zum Zeitpunkt der Baseline.

Analyse der absoluten und relativen Volumina

Die **AnalysesOfVariance** (Anova) testet mittels F-Test die Nullhypothese, ob sich die Erwartungswerte der Volumina im Zeitverlauf signifikant unterscheiden. Die Entscheidung wird anhand des p -Wertes getroffen. Für $p \leq 0,05$ wird die Nullhypothese abgelehnt (Fahrmeier 1996a). Zusätzlich wurde der Median ermittelt¹⁵.

Subgruppenanalyse

Für die Subgruppenanalyse der Studiengruppe wurden die Volumina relativ zur Baseline betrachtet (relative Volumina). Die prozentuale Volumenänderung berechnet sich aus:

$$\Delta v_i = (rv_{Baseline} - rv_i) * 100 = (1 - rv_i) * 100 ;$$

¹⁵ Der Median ist die Zahl, die in der Mitte einer Zahlenreihe der Volumina liegt und robuster gegen Ausreißer ist als der Mittelwert.

Δv_i	= prozentuale Volumenänderung zum Zeitpunkt i ;
rv_i	= relatives Volumen zum Zeitpunkt i ;
$rv_{Baseline}$	= relatives Volumen zum Zeitpunkt Baseline; $rv_{Baseline} = 1,00$;
i	= Zeitpunkt Baseline, 6, 12 und 24 Monate.

Für die Subgruppenanalyse der Studiengruppe wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der relativen Volumina im Zeitverlauf berechnet:

$$\mu_i = \sum \frac{rv_i}{n};$$

$$\sigma_i = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \mu_i)^2}{n}};$$

μ_i	= Mittelwert zum Zeitpunkt i ;
σ_i	= Standardabweichung zum Zeitpunkt i ;
rv_i	= relatives Volumen zum Zeitpunkt i ;
n	= Anzahl der Tumore der Subgruppe;
i	= Zeitpunkt Baseline, 6, 12 und 24 Monate.

Um eine Abhängigkeit zwischen der vermessenen Tumorgröße und der prozentualen Volumenänderung zu untersuchen wurden die Patienten anhand der Volumina zur Baseline in 4 möglichst gleich große Gruppen eingeteilt.

Analyse der SE-und GRE-Sequenzen

Die in den 2-dimensionalen SE-und 3-dimensionalen GRE-Sequenzen unabhängig voneinander vermessenen absoluten Volumina wurden mittels Pearsonschen Koeffizienten korreliert. Dieser Koeffizient ist ein dimensionsloser Index mit dem Wertebereich $-1,0 \leq r \leq 1,0$. Für $r = 0$ besteht keine, für $r = -1$ eine stark negative und für $r = 1$ eine stark positive lineare Abhängigkeit. Es wird die Nullhypothese getestet, ob $r = 0$ ist. Für $p \leq 0,05$ wird die Nullhypothese abgelehnt (Fahrmeier 1996b).

3 Ergebnisse

3.1 Studiengruppe

3.1.1 Datenauswertung

Untersuchungen mit Volumetrie

Von den in der Studiengruppe verbleibenden Patienten wurden nicht alle Untersuchungen zur Volumetrie herangezogen. Dies war der Fall, wenn keine 6-Monatsuntersuchung zum Vergleich vorlag, weder gesundes noch adenomatöses Hypophysengewebe demarkierbar war, die Daten nicht vollständig im Referenzzentrum vorlagen, oder der/die Patient/in nicht zum Untersuchungstermin erschien. 55 Untersuchungen wurden zur Baseline volumetriert. Zur 6-Monatskontrolle wurden 54 Untersuchungen vermessen. Nach 12 Monaten konnten noch 47 Untersuchungen zur Volumetrie herangezogen werden. Die volumetrierte 24-Monatskontrolle liegt von 43 Patienten vor.

Untersuchungen mit Volumetrie	Baseline	6 Monate	12 Monate	24 Monate
In Studiengruppe verbleibende Patienten	61	57	50	45
Nicht vermessen, weil keine 6-Monatsuntersuchung zum Vergleich vorliegend	3	0	0	0
Volumen nicht volumetrierbar	3	2	2	2
Datenverlust	0	1	1	0
Vermessene Untersuchungen	55	54	47	43

Tab.5: Studiengruppe; Untersuchungen mit Volumetrie

Bei 3 Patienten (G28, M05, M12) konnte keine vergleichende Volumetrie stattfinden, da keine 6-Monatskontrolluntersuchung vorlag. 3 Patienten (B18, B19, M09) wurden aus der Auswertung der Vermessungen herausgenommen. In diesen Fällen war weder gesundes Hypophysengewebe, noch Adenomgewebe detektierbar. Die Untersuchungsdaten von 2 Patienten (G33, G19) lagen nicht vollständig zur Volumetrie vor (Datenverlust).

Protokollabweichungen

Vom Studienprotokoll abweichende Sequenzen wurden, sofern sie den folgenden Kriterien entsprachen, in die Volumetrie mit einbezogen. Akzeptierte Protokollabweichungen beinhalteten SE-Sequenzen über 3 mm Schichtdicke und GRE-Sequenzen bei einer von 1 mm abweichenden Schichtdicke. Außerdem wurden Untersuchungen in denen einzelne Sequenzen nicht erstellt wurden mit einbezogen, sofern in den verbleibenden Sequenzen eine Volumetrie des Tumors möglich war. In Einzelfällen wurden auch Untersuchungen mit einer Verspätung von mehr als 3 Monaten akzeptiert.

Wurde jedoch kein Kontrastmittel appliziert, galt dies als nicht akzeptable Protokollabweichung. Bei einem Patienten (B15) lag weder in der 12-Monats- noch in der 24-Monatskontrolle eine T1-gewichtete KM-gestützte Untersuchung vor. Dies führte zu einem rückwirkenden Studienausschluss des Patienten ab der 6-Monatskontrolle.

Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der vom Studienprotokoll abweichenden akzeptierten und nicht akzeptierten Untersuchungen.

Protokollabweichungen	Baseline	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Akzeptierte Protokollabweichungen	6	7	4	1
Nicht akzeptierte Protokollabweichungen (von Studie ausgeschlossen)	0	0	1	0

Tab.6: Studiengruppe; Protokollabweichungen

Besonderheiten bei der Vermessung

Bei 4 Patienten (G17, G20, G24, G26) wurde die gesamte Hypophyse vermessen. In diesen Untersuchungen konnte ein mögliches Rest-Tumorgewebe nicht nachgewiesen und auch nicht von gesundem Drüsengewebe unterschieden werden. In der Annahme, dass eine Volumenzunahme des Tumors durch den Masseneffekt auch zu einer Vergrößerung der gesamten Hypophyse führt, wurde die gesamte Hypophyse vermessen.

3.1.2 Absolute Volumina

Der Median der absoluten Volumina zum Zeitpunkt der Baseline liegt bei $0,54 \text{ cm}^3$. Nach 6 Monaten hat der Median einen Wert von $0,56 \text{ cm}^3$. Im Verlauf sinkt er auf $0,55 \text{ cm}^3$ (12 Monate), um dann nach 24 Monaten wieder bei $0,54 \text{ cm}^3$ zu liegen. Die Spannweite der absoluten Volumina reicht von $0,04 \text{ cm}^3$ (M01; 6 Monate) bis $29,5 \text{ cm}^3$ (M02; Baseline). Die Streuung der Werte nimmt zunächst zur 6-Monatskontrolle zu und danach mit zunehmender Zeit ab. Die Anova der Varianzen der Volumina zwischen Baseline und 24-Monatsuntersuchung ergibt einen p-Wert von 0,54. Demnach lässt sich kein signifikanter Unterschied der Varianzen der absoluten Volumina nachweisen.

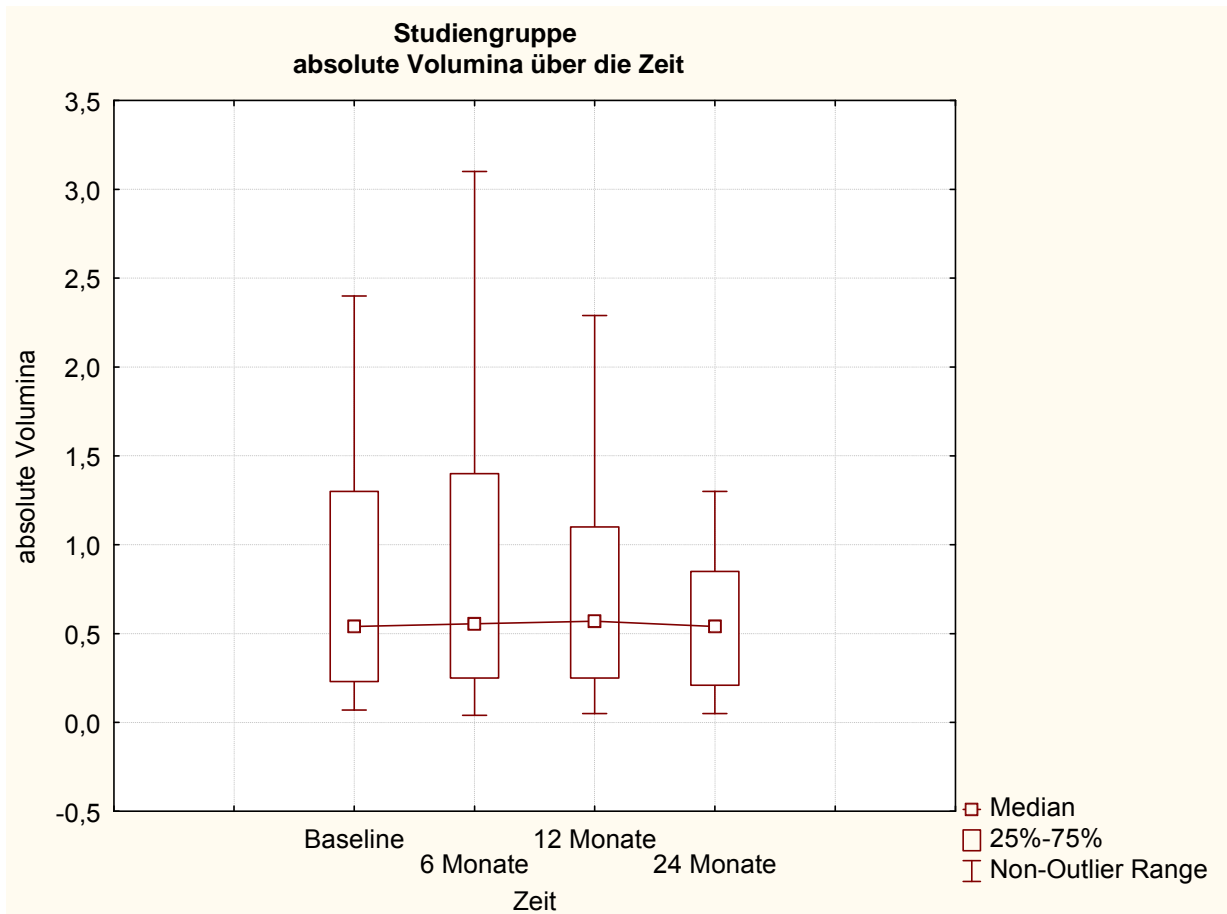


Abb.11: Studiengruppe; absolute Volumina über die Zeit

Median: Baseline $0,54 \text{ cm}^3$, 6 Monate $0,56 \text{ cm}^3$, 12 Monate $0,55 \text{ cm}^3$, 24 Monate $0,54 \text{ cm}^3$.

25 %-75 %: Die Hälfte der Volumina liegt in diesem Größenbereich.

Non-Outlier Range: Spannweite der maximalen und minimalen Volumina ohne die Ausreißer.

Tabelle 7 zeigt die absoluten Volumina der Studiengruppe in cm³ nach Größe zum Zeitpunkt der Baseline-MRT sortiert.

Code	Baseline	6 Monate	12 Monate	24 Monate
M 01	0,07	0,04	0,05	0,06
M 04	0,08	0,08	0,08	-
M 13	0,08	0,07	-	-
B 11	0,09	0,08	0,08	0,09
B 20	0,09	0,26	1,8	-
B 03	0,11	0,08	0,06	0,05
B 17	0,12	0,09	0,09	0,11
B 14	0,14	0,13	0,14	0,13
E 01	0,15	0,21	0,19	0,20
E 08	0,18	0,14	-	-
M 11	0,18	0,24	0,11	0,12
B 15	0,19	0,16	-	-
E 04	0,22	0,30	0,29	0,26
B 13	0,23	0,30	0,25	0,37
B 12	0,24	0,22	0,24	0,19
E 02	0,24	0,25	0,24	0,32
G 29	0,28	0,26	0,24	0,17
E 06	0,29	0,51	0,55	0,45
G 02	0,31	0,17	0,25	0,20
Er 02	0,33	0,30	0,31	0,31
M 07	0,35	0,38	0,34	0,37
G 04	0,38	0,44	0,43	0,21
B 02	0,44	0,64	0,45	0,56
G 25	0,44	0,32	0,36	0,38
G 18	0,45	0,31	0,28	0,21
B 07	0,51	0,59	0,54	0,52
M 10	0,51	0,49	0,38	0,32
B 16	0,54	0,56	0,54	0,54
B 05	0,59	0,55	0,59	0,58
G 34	0,61	0,52	-	-
M 08	0,62	0,66	0,72	0,55
G 33	0,63	-	0,66	0,61
G 03	0,66	0,69	0,76	0,57
B 04	0,69	0,69	0,66	0,61
B 10	0,76	0,70	0,64	0,70
G 20	0,81	0,75	0,87	0,70
G 17	0,83	1,10	0,94	0,73
G 26	0,84	0,58	0,71	0,70
B 06	0,97	1,00	1,00	0,90
G 06	0,97	1,00	-	-
M 14	0,99	0,96	0,78	-
G 23	1,30	1,40	1,10	1,00
B 08	1,40	1,80	2,00	-
G 19	1,40	1,70	-	1,30
M 06	1,40	1,60	1,30	1,30
G 24	1,70	1,40	1,10	0,85
M 03	2,24	2,28	2,29	2,21
G 32	2,30	2,20	1,90	1,90
G 01	2,40	2,10	2,5	2,40
B 01	3,00	3,10	2,90	3,00
E 03	3,3	3,7	3,7	-
B 21	5,23	4,69	-	-
E 05	6,70	10,20	-	-
E 07	23,10	22,50	26,50	26,10
M 02	29,50	25,60	27,00	24,20

Tab.7: Studiengruppe; absolute Volumina im Zeitverlauf

- keine Daten vorhanden (vgl. 3.1.1)

Im Folgenden wird das Wachstumsverhalten der Tumore anhand der Darstellung in Gruppen ähnlicher Größe visualisiert. Der Ausreißer B20 aus Gruppe I (20-fache Volumenzunahme zur 12-Monatskontrolle) wurde in die Betrachtung nicht einbezogen, da andernfalls eine Relations-gerechte Darstellung nicht möglich wäre.

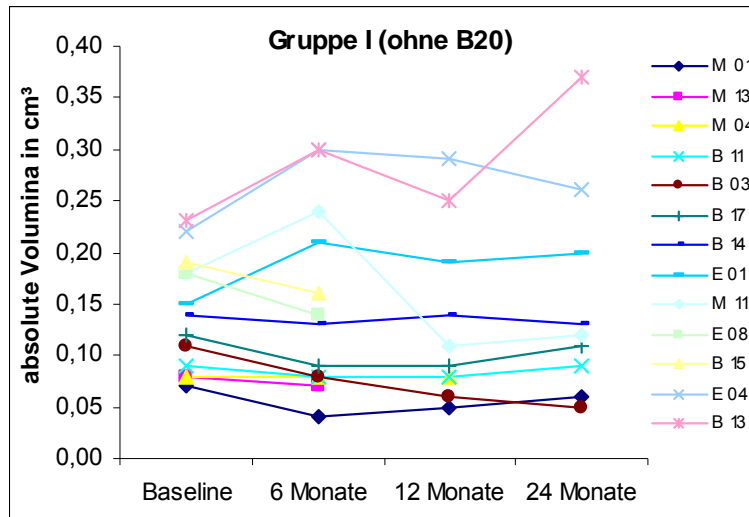


Abb.12: Gruppe I; Tumore mit Volumen von 0,07bis 0,23 cm³

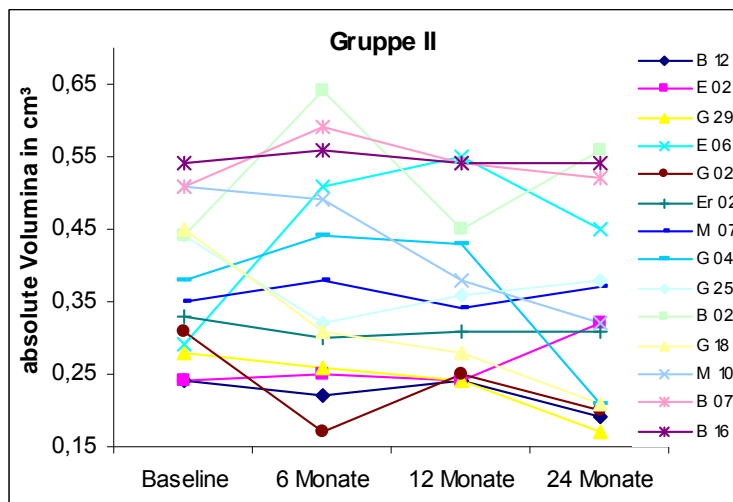


Abb.13: Gruppe II; Tumore mit Volumen von 0,24 bis 0,54 cm³

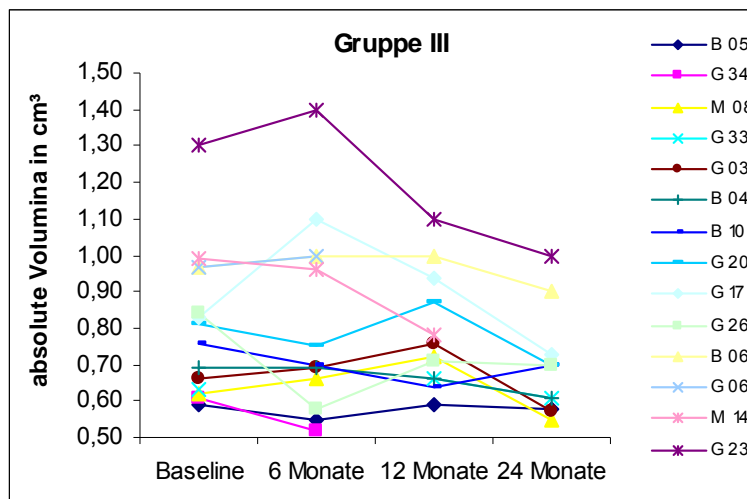


Abb.14: Gruppe III; Tumore mit Volumen von 0,55 bis 1,30 cm³

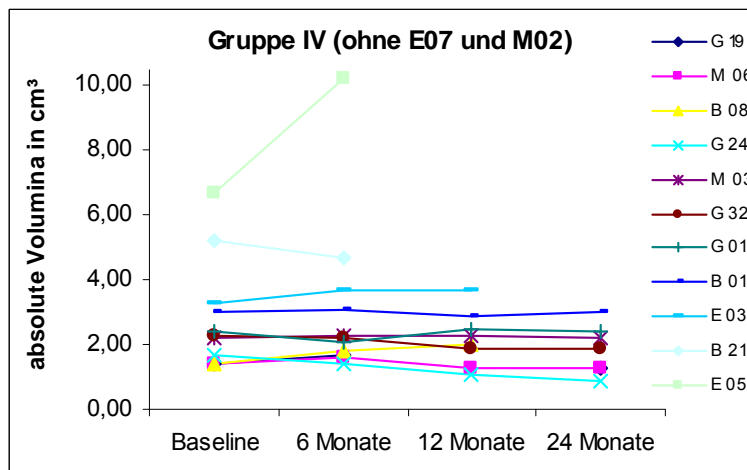


Abb.15: Gruppe IV; Tumore mit Volumen von über 1,31 cm³

Die Patienten E07 und M02 wurden aus der Gruppe IV ausgegliedert. Die Volumina der Tumore waren größer als 20 cm³ und hätten die anderen Tumorgößen in der Gruppe IV verzerrt dargestellt.

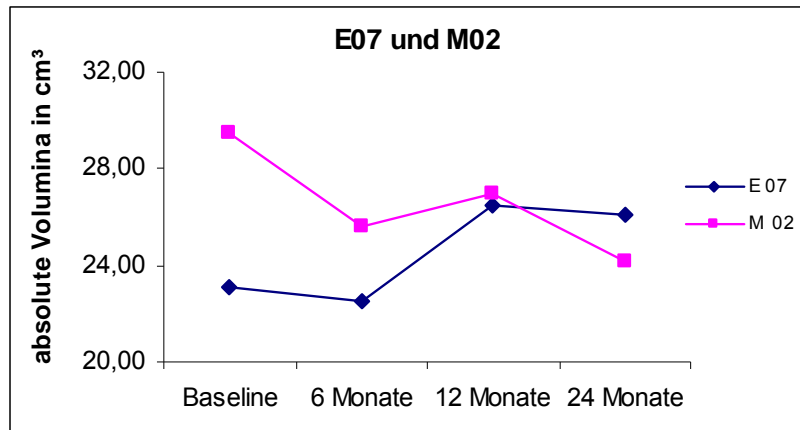


Abb.16: Ausgegliederte Patienten E07 und M02

3.1.3 Relative Volumina

Der Median der relativen Volumina zum Zeitpunkt der 6-Monatskontrollen liegt bei 0,99. Es zeigt sich eine Änderung des Medians zu den 12-Monatskontrollen auf 1,00. Zum Zeitpunkt der 24-Monatskontrollen liegt er bei 0,92. Die Spannweite der Änderung der relativen Volumina reicht von -55 % (B03; 24 Monate) bis +1900 % (B20; 12 Monate). Zu den 24-Monatskontrollen sinkt der Median der relativen Volumina. Auch sinkt die Streuung der relativen Volumina. Die Anova gibt einen p-Wert von 0,02 an.

Somit lässt sich ein signifikanter Unterschied der Varianzen von der Baseline zur 24-Monatskontrolle nachweisen.



Abb.17: Studiengruppe; relative Volumina über die Zeit

Median: Baseline 1,00; 6 Monate 0,99; 12 Monate 1,00; 24 Monate 0,93.

25 %-75 %: Die Hälfte der Volumina liegen in diesem Größenbereich.

Non-Outlier Range: Spannweite der maximalen und minimalen Volumina ohne die Ausreißer.

3.1.4 Betrachtung der absoluten und prozentualen Volumenänderung

Die 55 Tumore wurden nachfolgend anhand der absoluten und relativen Volumenänderung in Gruppen unterteilt. Dazu wird eine eindeutige Volumen-zunahme definiert als relative Zunahme von 25 % (Colao et al. 2006) und absolute Zunahme von 0,5 cm³ im Vergleich zum Ausgangsvolumen. Umgekehrt wird die eindeutige Volumenabnahme definiert als relative Abnahme von 25 % und absolute Annahme von 0,5 cm³ im Vergleich zum Ausgangsvolumen.

Die Tabelle 8 listet die absoluten Volumina der Tumore mit eindeutiger Volumenänderung auf.

Studiengruppe	Absolute Volumina in cm ³				Änderung in cm ³	Änderung in %
	Code	Baseline	6 Monate	12 Monate		
E 05	6,7	10,2	-	-	3,5	44
B 20	0,09	0,26	1,8	-	1,7	1900
B 08	1,4	1,8	2	-	0,6	43
G 24	1,7	1,4	1,1	0,85	- 0,85	-50

Tab.8: Studiengruppe; eindeutige Volumenänderung;

3 von 61 Patienten wiesen eine eindeutige Volumenzunahme auf (4,9 %). Bei 1 Tumor (1,6 %) zeigte sich eine eindeutige Volumenabnahme. Bei 57 Tumoren (93,4 %) konnte weder eine eindeutige Zu- noch eine eindeutige Abnahme des Tumors gezeigt werden.

Die Pegvisomant-Therapie der Patienten mit eindeutiger Volumenzunahme wurde beendet. Es folgte eine Re-Operation. B20 zog seine Einverständniserklärung nachfolgend aus ungeklärten Gründen zurück. Die Volumenzunahme wurde in der ACROSTUDY und GPOS dokumentiert.

Die Tabelle 9 listet die absoluten Werte der Tumore mit rein prozentual ermittelter Volumenänderung (über 25 % von der Baseline zur 24-Monatskontrolle) auf. Diese hatten ein Ausgangsvolumen von unter 0,51 cm³. In diesen Fällen lag die absolute Volumenzunahme unter 0,5 cm³.

Volumenzunahme über 25 % des Ausgangsvolumen						
	Baseline	6 Monate	12 Monate	24 Monate	Änderung in cm ³	Änderung in %
E 01	0,15	0,21	0,19	0,20	0,05	33
B 13	0,23	0,30	0,25	0,37	0,14	61
E 02	0,24	0,25	0,24	0,32	0,08	33
E 06	0,29	0,51	0,55	0,45	0,16	55
B 02	0,44	0,64	0,45	0,56	0,12	27
Volumenabnahme über 25 % des Ausgangsvolumen						
	Baseline	6 Monate	12 Monate	24 Monate	Änderung in cm ³	Änderung in %
B 03	0,11	0,08	0,06	0,05	-0,06	-55
M 11	0,18	0,24	0,11	0,12	-0,06	-33
G 29	0,28	0,26	0,24	0,17	-0,11	-39
G 02	0,31	0,17	0,25	0,20	-0,11	-35
G 04	0,38	0,44	0,43	0,21	-0,17	-45
G 18	0,45	0,31	0,28	0,21	-0,24	-53
M 10	0,51	0,49	0,38	0,32	-0,19	-37

Tab.9: Studiengruppe; Volumenzu- und -abnahme über 25 % des Ausgangsvolumens (Colao et al. 2006); absolute Volumina

3.2 Kontrollgruppe

3.2.1 Datenauswertung

Untersuchungen mit Volumetrie

Von den in der Kontrollgruppe verbleibenden Patienten konnten nicht alle Untersuchungen zur Volumetrie herangezogen werden. Dies war der Fall, wenn keine 6-Monatsuntersuchung zum Vergleich vorlag, weder gesundes noch adenomatöses Hypophysengewebe demarkierbar war, die Daten nicht vollständig im Referenzzentrum vorlagen, oder der/die Patient/in nicht zum Untersuchungstermin erschien. 8 Untersuchungen wurden zur Baseline volumetriert. Zur 6-Monatskontrolle wurden 6 Untersuchungen vermessen. Nach 12 Monaten konnten 8 Untersuchungen zur Volumetrie herangezogen werden. Die volumetrierte 24-Monatskontrolle liegt von 4 Patienten vor.

Untersuchungen mit Volumetrie	Baseline	6 Monate	12 Monate	24 Monate
in Kontrollgruppe verbleibende Patienten	10	10	9	5
nicht vermessen, weil keine 6-Monatsuntersuchung zum Vergleich vorliegend	1	0	0	0
nicht akzeptierte Protokollabweichung	0	1	0	0
Datenverlust	0	1	0	0
nicht erschienen	0	1	0	0
nicht volumetrierbar	1	1	1	1
vermessene US	8	6	8	4

Tab.10: Kontrollgruppe; Untersuchungen mit Volumetrie

Protokollabweichungen

Bei einem Patienten (G08k) lag keine 6-Monatskontrolle zum Vergleich vor.

Die Untersuchung eines Patienten (G22k) wurde nicht akzeptiert da die Untersuchung nicht Protokoll-gemäß durchgeführt wurde. Die Untersuchungsdaten von einem Patienten (G08k) lagen nicht vollständig vor. Ein Patient (G15k) erschien nicht zum vorgesehenen Untersuchungstermin. Bei einem Patienten (G30k) war weder gesundes noch adenomatöses Hypophysengewebe abgrenzbar.

3.2.2 Absolute Volumina

Der Median der absoluten Volumina zum Zeitpunkt der Baseline liegt bei $0,56 \text{ cm}^3$. Nach 6 Monaten hat der Median einen Wert von $0,52 \text{ cm}^3$. Im Verlauf sinkt er von $0,53 \text{ cm}^3$ nach 12 Monaten auf $0,45 \text{ cm}^3$ nach 24 Monaten. Die Spannweite der absoluten Volumina reicht von $0,04 \text{ cm}^3$ (G14k; 6 Monate und G31k; 24 Monate) bis $2,80 \text{ cm}^3$ (G22k; Baseline). Die Streuung der Werte hat zur Baseline ihr Maximum, nimmt zur 12-Monatskontrolle ab um dann nach 24 Monaten wieder zum Ausgangswert zurückzukehren. Die Anova wurde aufgrund der geringen Datenmenge nicht durchgeführt.

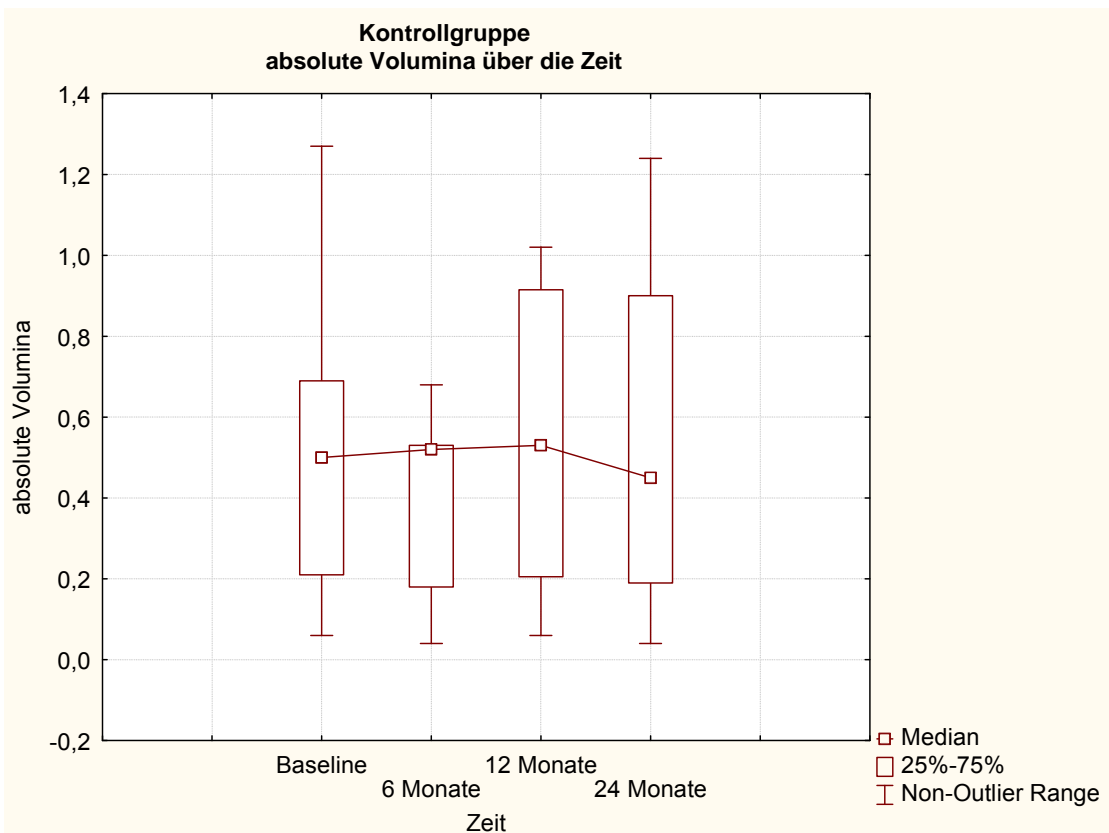


Abb.18: Kontrollgruppe; absolute Volumina über die Zeit

Median: Baseline $0,56 \text{ cm}^3$, 6 Monate $0,52 \text{ cm}^3$, 12 Monate $0,53 \text{ cm}^3$, 24 Monate $0,45 \text{ cm}^3$.

25 %-75 %: Die Hälfte der Volumina liegen in diesem Größenbereich.

Non-Outlier Range: Spannweite maximalen und minimalen Volumina ohne die Ausreißer.

Kontrollgruppe						
Code	Absolute Volumina in cm ³				Änderung in cm ³	Änderung in %
	Baseline	6 Monate	12 Monate	24 Monate		
G 14 k	0,06	0,04	0,06	-	0,00	0
G 31 k	0,18	0,18	0,08	0,04	-0,14	-78
G 11 k	0,49	0,52	0,81	-	0,32	65
G 07 k	0,50	0,53	0,33	-	-0,17	-34
G 16 k	0,61	0,68	0,41	0,34	-0,27	-44
G 13 k	0,69	0,52	0,65	0,56	-0,13	-19
G 15 k	1,27	-	1,02	1,24	-0,03	-2
G 22 k	2,80	-	2,70	-	-0,10	-4

Tab.11: Kontrollgruppe; absolute Volumina über die Zeit

- keine Daten vorhanden (vgl. 3.2.1)

3.2.3 Relative Volumina

Der Median der relativen Volumina zum Zeitpunkt der 6-Monatskontrollen liegt bei 1,03. Es zeigt sich eine Verkleinerung des Medians zu den 12-Monatskontrollen (0,87) und 24-Monatskontrollen (0,68). Die Spannweite der Änderung der relativen Volumina reicht von – 78 % (G31k; 24 Monate) bis + 65 % (G11k; 12 Monate). Zu den 24-Monatskontrollen nimmt die Streuung zu. Die Anova wurde aufgrund der geringen Datenmenge nicht durchgeführt.

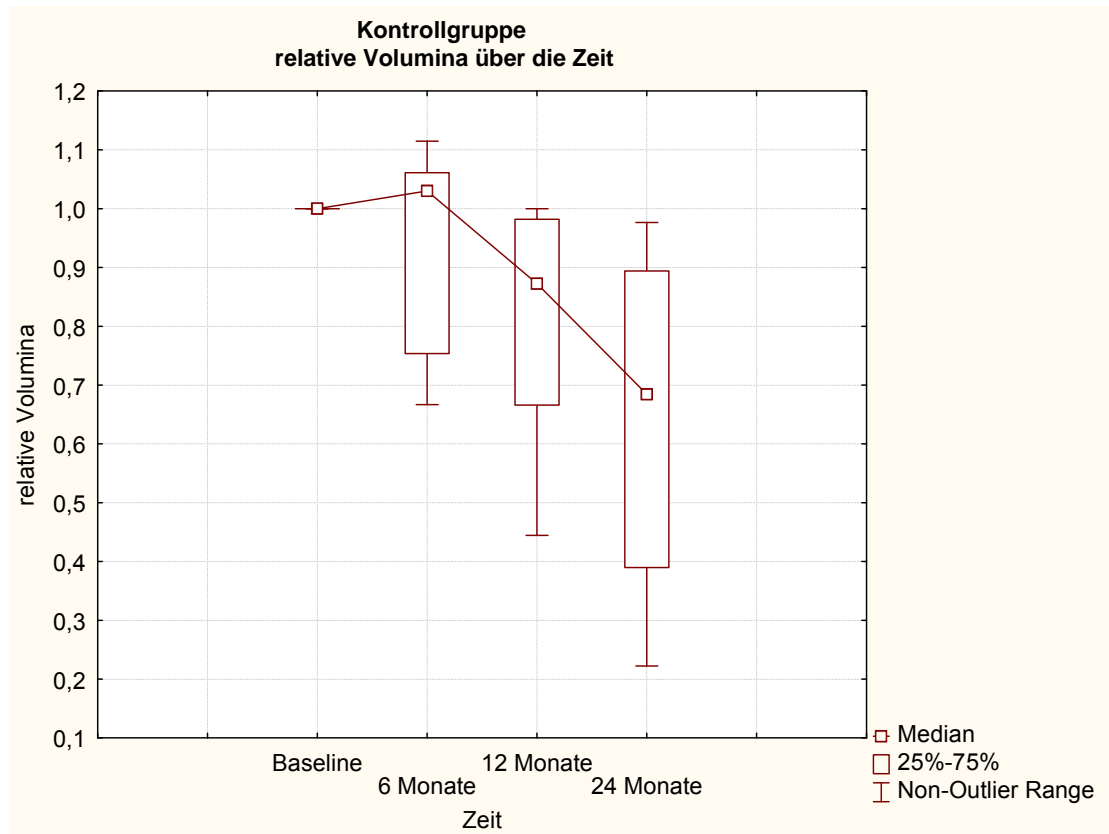


Abb.19: Kontrollgruppe; relative Volumina über die Zeit

Median: Baseline 1,00; 6 Monate 1,03; 12 Monate 0,87; 24 Monate 0,68.

25 %-75 %: Die Hälfte der Volumina liegen in diesem Größenbereich.

Min-Max: Spannweite der minimalen und maximalen relativen Volumina.

3.3 Volumetrie in den GRE- und SE-Sequenzen

Die mittels GRE-Technik erstellten Untersuchungen weisen häufig Suszeptibilitätsartefakte (Magnaldi et al. 1997, Sakamoto et al. 1991, Reuther et al. 1991) auf. Zusätzlich können, durch die lange Akquisitionszeit, häufiger Bewegungsartefakte entstehen (Stadnik et al. 1994). Aufgrund der Artefaktanfälligkeit konnten nicht alle GRE-Sequenzen zur Auswertung herangezogen werden. Bei hinreichender Qualität hingegen führt die niedrige Schichtdicke zu einer erhöhten räumlichen Auflösung, einem höheren Weichteilkontrast und senkt den Partialvolumenfehler (Patronas et al. 2003, Magnaldi et al. 1997).

Weiterhin sind Verschiebungsartefakte wie die zwischen Wasser und Fett seltener.

Folgende Volumina wurden im Vergleich ermittelt (Tab.12):

Absolute Volumina in den GRE- und SE-Sequenzen								
Code	Baseline		6 Monate		12 Monate		24 Monate	
	GRE	SE	GRE	SE	GRE	SE	GRE	SE
G 01	1,30	2,40	1,70	2,10	1,80	2,50	1,80	2,40
G 02	0,08	0,31	0,08	0,17	0,07	0,25	0,09	0,20
G 03	0,39	0,66	0,37	0,69	0,50	0,76	0,42	0,57
G 24	1,00	1,70	0,85	1,40	0,63	1,10	0,60	0,85
G 25	0,22	0,44	0,21	0,32	0,22	0,36	0,21	0,38
G 32	1,60	2,30	1,70	2,20	1,70	1,90	1,60	1,90
M 03	3,60	2,24	4,40	2,28	5,00	2,29	5,00	2,21
M 06	1,40	1,40	1,60	1,60	1,20	1,30	1,30	1,30
M 08	0,92	0,62	1,20	0,66	0,87	0,72	0,58	0,55
M 11	0,14	0,18	0,12	0,24	0,19	0,11	0,14	0,12
B 03	0,11	0,11	0,10	0,08	0,10	0,06	0,09	0,05
B 10	0,61	0,76	0,64	0,70	0,66	0,64	0,56	0,70
B 11	0,03	0,09	0,02	0,08	0,01	0,08	0,02	0,09
B 13	0,45	0,23	0,47	0,30	0,41	0,25	0,43	0,37

Tab.12: Absolute Volumina in den GRE- und SE-Sequenzen

Die Vermessungen in den GRE- und SE-Sequenzen weisen einen Pearsonschen Korrelationskoeffizienten von $0,81 < r < 0,84$ auf (Tab.13). Der p-Wert $< 0,05$ zeigt eine hohe Korrelation.

	r-Wert	p-Wert
Baseline	0,81	0,0005
6 Monate	0,84	0,0002
12 Monate	0,81	0,0005
24 Monate	0,82	0,0004
Alle	0,81	$< 0,0001$

Tab.: 13 Korrelationsergebnisse

r: Pearsonscher Korrelationskoeffizient.

p-Wert: Ergebnis des F-Tests.

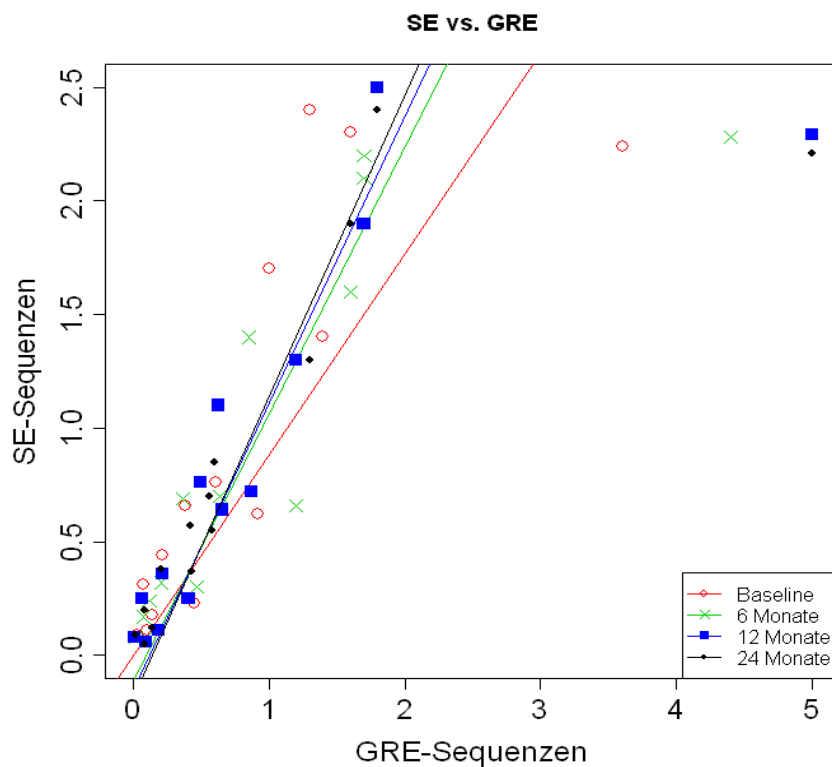


Abb.20: GRE- vs. SE-Sequenzen; Korrelation der absoluten Volumina zu den verschiedenen Zeitpunkten

SE-Sequenzen: Spin-Echo-Sequenzen.

GRE-Sequenzen: Gradient-Related-Echo-Sequenzen.

Die Werte der absoluten Volumina in den SE- und GRE-Sequenzen differierten jedoch voneinander. Die Analyse der in den GRE-Sequenzen vermessenen Volumina ergab, dass bei nahezu allen Tumoren ein niedrigeres Volumen als in den SE-Sequenzen ermittelt wurde.

3.4 Bildbeispiele aus dem Patientengut

Im Folgenden werden die Veränderungen der Volumina anhand von Bildbeispielen demonstriert.

Zunächst werden zwei in den SE-Sequenzen volumetrierte Tumore im Verlauf dargestellt.

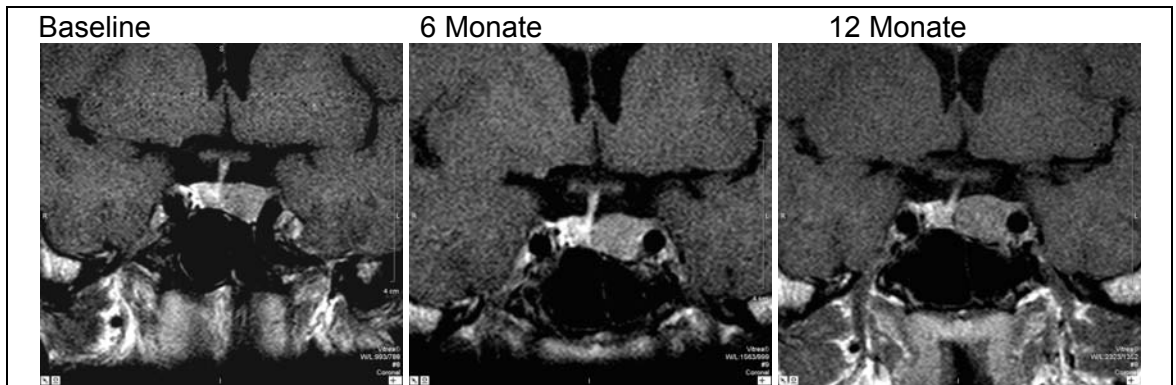


Abb.21: B 08. Eindeutige Größenzunahme

Der Tumor, links intra- und parasellär gelegen, ummauert im Verlauf die linke Arteria carotis interna. Es zeigt sich eine eindeutige Größenzunahme von Baseline zur 12-Monatskontrolle (Drop out nach 12 Monaten).

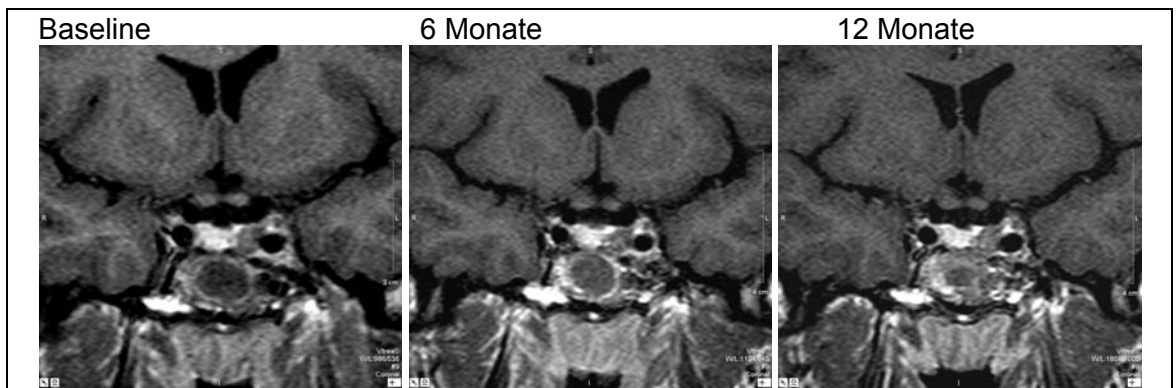


Abb.22: ER 02. Konstantes Volumen

Der Tumor, links intrasellär gelegen, hat über den gesamten Zeitverlauf ein konstantes Volumen.

Es folgen 2 Bildbeispiele der sowohl in den GRE- als auch in den SE-Sequenzen vermessenen Tumore.

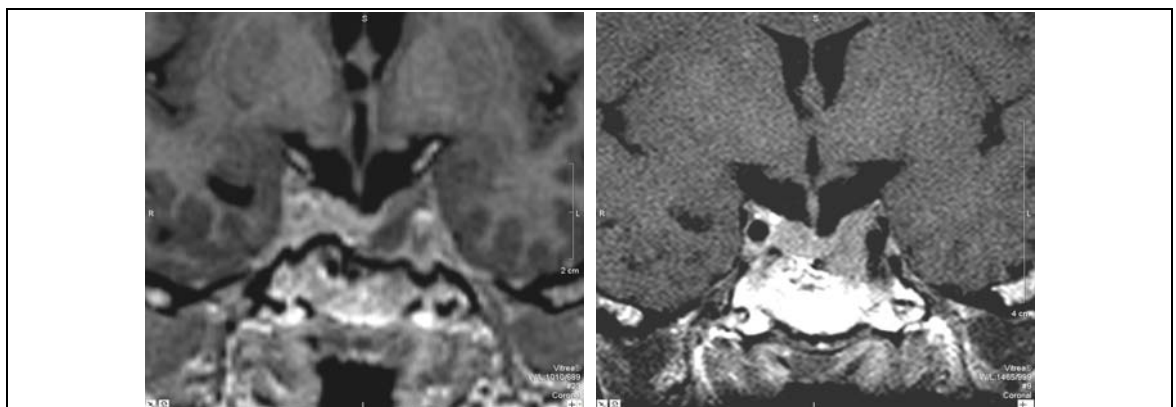


Abb.23: B 13. GRE- links vs. SE-Sequenz rechts.

Der Tumor liegt links intra- und parasellär.

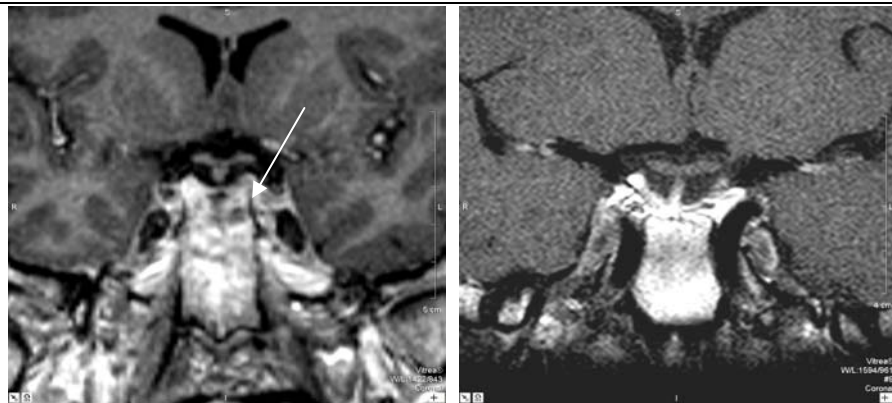


Abb.24: GRE- links vs. SE-Sequenz rechts.

In der GRE-Sequenz lässt sich eine Tumor-verdächtige hypodense Struktur innerhalb des Operationsareals, links des Infundibulums, in Höhe der A. carotis interna erkennen. In der SE-Sequenz lässt sich kein Tumor-suspektes Areal abgrenzen.

Der Vergleich zwischen den beiden dargestellten Sequenzen zeigt (Abb.24-25), dass sich die intra- und parasellären Strukturen schärfer in den SE-Sequenzen darstellen lassen. In den GRE-Abbildungen hingegen lassen sich, durch den höheren Weichteilkontrast, gesundes Hypophysengewebe oder intraoperativ eingebrachtes Gewebe besser voneinander unterscheiden (Abb.25)

In dem nachstehenden Bildbeispiel ist gesundes von adenomatösem Gewebe nicht zu unterscheiden.

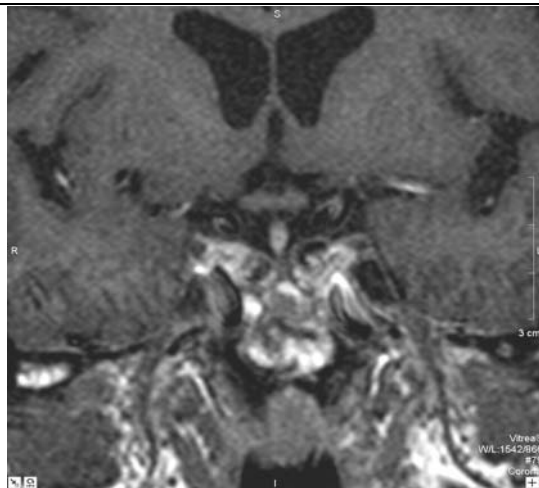


Abb.25: M09. Tumordetektion nicht möglich

Im postoperativen Areal ist eine Demarkierung von Drüsengewebe nicht möglich.

4 Diskussion

4.1 Methodendiskussion

4.1.1 Verfahrensinterne Fehler

Die Tumorummetrie unterliegt folgenden Einflussfaktoren.

Unterschiedliche KM-Anreicherung

Der Start der Untersuchung erfolgte nicht zu dem exakt gleichen Zeitpunkt, so dass sich die Kontraste zwischen früh und spät KM-anreicherndem Gewebe von einer Untersuchung zu der Nächsten voneinander unterscheiden.

Unterschiedliche Bildakquisition

Das FOV (Field of View) sowie die Auflösung sind Akquisitions-Parameter. Sie wurde von Untersucher zu Untersucher unterschiedlich erstellt.

Unterschiedliche Fensterung

Es gibt kein einheitliches „Standardfenster“. Je nach Tumormorphologie und KM-Anreicherungsverhalten wurden die Parameter Helligkeit und Kontrast neu gewählt. Ein festgelegter Normbereich kann nicht beschrieben werden.

Unterschiedliche Bildqualität

Bei der Erstellung der Bilder wurde nicht immer die gleiche Bildqualität erzielt. Durch z.B. Bewegungsartefakte, Pulsationsartefakte oder durch leicht unterschiedliche Angulierung der Sequenzen differierte die Darstellung der Tumore voneinander.

Partialvolumen und Schichtdicke

Abhängig von der Schichtdicke werden Teile des Tumors nicht erfasst. Wird beispielsweise der Tumor in der ersten Schicht großflächig dargestellt und der nächsten nicht mehr abgebildet, muss dies bei der Vermessung beachtet werden. Um das tatsächliche Volumen möglichst genau zu schätzen, vermisst man in der ersten Schicht nur einen Teil des Volumens (Partialvolumen). Demnach steigt bei kleineren Tumoren der Einfluss der Schichtdicke auf das vermessene Volumen und damit sinken die volumetrische Genauigkeit und die Aussagekraft bzgl. der Volumenänderungen kleiner Tumore.

Als Folge der Bildqualität, des Partialvolumens und der Schichtdicke erhält die Positionierung der Schichten Einfluss auf das vermessene Volumen. Dies zeigt sich bei Tumoren mit kleinen Volumina. Alternativ lässt sich der Tumor in den dreidimensionalen GRE-Sequenzen vermessen.

Ummauerung der A. carotis interna

Ummauerte der Tumor die Arteria carotis interna so wurde diese mit in die Vermessung einbezogen. Der dadurch entstehende systematische Fehler wurde zugunsten der Praktikabilität des Verfahrens akzeptiert und im Verlauf jeweils gleich durchgeführt.

4.1.2 Volumetrie in den GRE- und SE-Sequenzen

Im Studienprotokoll waren neben den SE-Sequenzen auch dreidimensionale GRE-Sequenzen enthalten. Diese Sequenzen waren im prospektiven Studiendesign ebenso für die Vermessung der Tumore vorgesehen. Die Tumorform kann in den GRE-Sequenzen durch die häufig vorkommenden Artefakte verfremdet dargestellt werden (Lundin und Pedersen 1992).

Beide Sequenzen wurden bereits hinsichtlich ihrer Sensitivität und Falsch-Positiv-Rate untersucht. Die Detektionsraten von ACTH- und Prolaktinproduzierenden Adenomen in den 2-dimensionalen SE-Sequenzen wurde mit der Anzahl der chirurgischen Funde verglichen. (Lienhardt et al. 2001, Tabarin et al. 1998, Booth et al. 1998, Peck et al. 1989, Dwyer et al. 1987). Die SE-Sequenzen hatten eine mittlere Sensitivität von 59 % und eine mittlere Falsch-Positiv-Rate von 4 %. Die Detektionsraten von 3-dimensionalen GRE-Sequenzen wurden von Stadnik et al. (1994) und Girard et al. (1994) untersucht. Girard et al. (1994) ermittelten eine Sensitivität von 75 % und eine Falsch-Positiv-Rate von 1,3 %. Stadnik et al. (1994) ermittelten eine Sensitivität für die GRE-Sequenzen von 68 % und für die SE-Sequenzen von 54 %.

Zusätzlich zeigten Sie, dass bei einer Kombination beider Sequenzen die Sensitivität 90 % und die Falsch-Positiv-Rate 5 % beträgt¹⁶.

Die inkongruenten Detektionsraten der genannten Studien entstehen durch unterschiedlichen Untersuchungsparameter. Diese sind im Wesentlichen das „Field of View“ (FOV), die gewählte Schichtdicke und die Stärke des Magnetfeldes (Patronas et al. 2003).

Die hohe Sensitivität und niedrige Falsch-Positiv-Rate der GRE-Sequenzen werden folgendermaßen erklärt. Die niedrige Schichtdicke führt zu einer erhöhten räumlichen Auflösung und höheren Weichteilkontrast und senkt den Partialvolumenfehler (Patronas et al. 2003, Magnaldi et al. 1997). Daneben sind Chemical-Shift-Artefakte wie die zwischen Wasser und Fett seltener. Durch das niedrige Signal-Rausch-Verhältnis, die lange Untersuchungszeit (Magnaldi et al. 1997, Reuther et al. 1991)¹⁷, die häufigen Suszeptibilitätsartefakte (Magnaldi et al. 1997, Sakamoto et al. 1991, Reuther et al. 1991) sind hingegen nur wenige GRE-Sequenzen auswertbar.

Die Korrelation der vermessenen Daten in dieser Arbeit gibt keine Aussage über die Sensitivität der GRE-Sequenzen. Sie zeigt jedoch, dass die Wachstumstendenz bei hinreichender Qualität der GRE-Sequenzen durch beide Sequenzen ermittelt werden kann (Abb.7). Widersprüchliche Wachstumstendenzen wurden vor allem in den SE-Sequenzen gemessen. Durch den niedrigeren Partialvolumenfehler der GRE-Sequenzen nimmt diese Schwankungsbreite der vermessenen Volumina ab und die Genauigkeit der Volumetrie zu.

¹⁶ Reuther stellte 1991 keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Sensitivität beider Methoden fest.

¹⁷ Wenn die 3D-Sequenzen mit der Turbo-SE (Magnaldi et al. 1997) oder SPGR-Technik (Patronas et al. 2003, Stadnik et al. 1994, Girard et al. 1994) erstellt werden, kann die Akquisitionszeit verkürzt werden.

4.2 Ergebnisdiskussion

4.2.1 Studiengruppe

Absolute Volumina

Die absoluten Volumina der Studiengruppe zeigten keinen signifikanten Unterschied über die Zeit. Folglich wird eine eindeutige Erhöhung des Tumolvolumens unter der Therapie mit Pegvisomant ausgeschlossen.

Dennoch wurde bei einigen Patienten eine Volumenzunahme beobachtet. Dies wurde als Rezidiv gewertet und führte zum Drop out des Patienten und Stopp der Somavert[®]-Therapie.

- E05 wurde unverzüglich operiert nachdem eine Volumenzunahme von 1,7 cm³ zur Baseline auf 10,2 cm³ zur 6 Monats-Kontrolle ermittelt wurde. Der Vergleich mit den MR-Voraufnahmen von 1999 (vor Beginn der Octreotide-Therapie) mit den Aufnahmen zum Zeitpunkt der 6 Monats-Kontrolle zeigt eine zwischenzeitliche Volumenabnahme des Tumors unter der Octreotide-Therapie. Nach Beginn der Pegvisomant-Therapie stieg das Volumen wieder. Die Ausdehnung und Konfiguration des Tumors zu der 6 Monats-Kontrolle entspricht in etwa dem Tumolvolumen vor Beginn der Octreotide-Therapie. E05 ist ebenfalls im Patientenkollektiv der 2007 von Strasburger et al. publizierten Studie enthalten (auf der Basis der ACROSTUDY/GPOS).
- B08: Der jüngste Patient mit der kürzesten Krankheitsgeschichte zeigte eine langsamere aber kontinuierliche Volumenzunahme von 1,4 cm³ zur Baseline auf 2,0 cm³ zur 12 Monats-Kontrolle. Dieser unterzog sich einer sofortigen Re-Operation.
- B20: Der dritte Patient mit einer Zunahme des Volumens von 0,1 cm³ auf 1,8 cm³ nach 12 Monaten widerrief seine Einverständniserklärung aus ungeklärten Gründen. Daher ist momentan keine Verlaufskontrolle möglich. Es liegen jedoch Befunde vor, in denen eine Größenkonstanz des Tumors über mehrere Jahre (1996-2004) beschrieben wurde.

Eine mögliche Ursache für die Volumenzunahme in den ersten 12 Monaten kann eine Überlappung der Depot-Somatostatinanaloga-, (bspw. Octreotide) und Pegvisomant-Therapie sein („Rebound-Phänomen“). Wie bereits in

früheren Studien beschrieben (Hodish und Barkan 2008, Frohman und Bonert 2007, Van der Lely et al. 2001b) kann ein unter der Octreotide-Therapie geschrumpfter Tumor nach Beginn der Pegvisomant-Therapie wieder auf sein Ausgangsvolumen anwachsen.

Desweiteren kann der Volumenzunahme eine sich fortsetzende unter der Octreotide-Therapie vorbestehende Wachstumstendenz zugrunde liegen (Besser et al. 2005, Bevan 2005, Freda 2002, Suliman et al. 1999, Giusti et al. 1997).

Eine weitere Ursache kann eine sowohl von der Octreotide-, als auch von der Pegvisomant-Therapie unabhängige Wachstumstendenz sein. Prädisponiert für diese Art der Volumenzunahme sind junge Patienten mit einem großen Tumolvolumen bei Diagnosestellung (Besser et al. 2005).

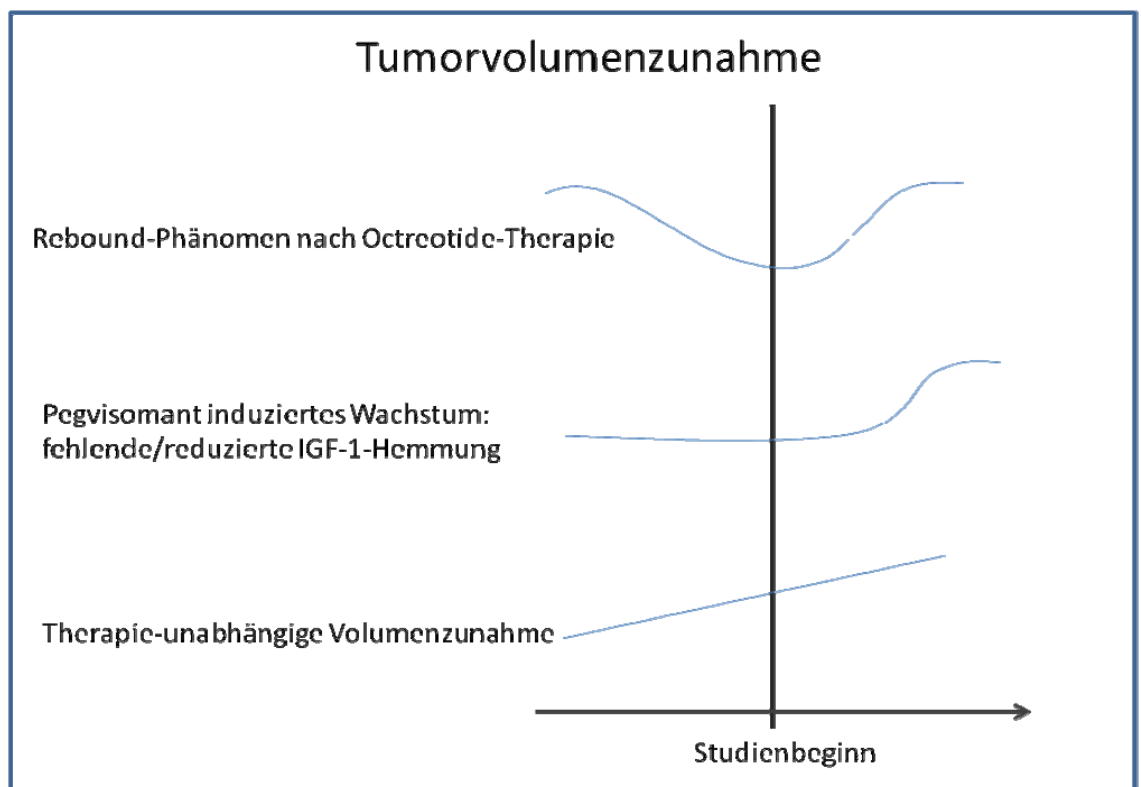


Abb.26: Ursachenbetrachtung Tumorvolumenzunahme

Sämtliche Volumenzunahmen wurden in den ersten 12 Monaten nach Therapiebeginn beobachtet. Das Alter der Patienten (E05, B08 und B20) zum Zeitpunkt der Baseline lag bei 72, 40 und 75 Jahren. Die Krankheitsdauer vor dem Beginn der Pegvisomant-Therapie liegt bei 5,5; 1,3 und 10,8 Jahren.

Keiner der 3 Patienten erhielt vor Beginn der Pegvisomant-Studie eine Radiotherapie. Alle 3 Patienten wurden vor dem Start der Somavert®-Studie mit dem Langzeit-Depot-Somatostatinanalogon Octreotide therapiert. Die Behandlungsdauer lag bei 5, 1 und 3 Jahren. B08 und B20 unterzogen sich vor Beginn der Octreotide-Therapie einer transsphenoidalen Tumorsektion.

- E05: Die Voraufnahmen zeigen ein Schrumpfen des Tumors unter der Octreotide-Therapie. Die spätere Zunahme des Volumens auf das Ausgangsvolumen ist wahrscheinlich durch das beschriebene Rebound-Phänomen verursacht.
- B20: Die Befunde vor dem Beginn der Somavert®-Studie zeigen eine Größenkonstanz des Tumors über mehrere Jahre. Es ist sowohl ein Rebound als auch eine Pegvisomant-induzierte Volumenzunahme möglich.
- B08: Da der Therapieverlauf mangels Voraufnahmen nicht skizzierbar ist, kommt in diesem Fall sowohl ein Rebound als auch aufgrund des jungen Alters des Patienten und des relativ großen postoperativen Tumorresiduums eine Therapie-unabhängige Volumenzunahme in Betracht. Eine Pegvisomant-induzierte Zunahme des Volumens kann nicht sicher ausgeschlossen werden.

Somit kann bei 2 Patienten, 3,2% des Patientenkollektivs, eine Pegvisomant-induzierte Volumenzunahme nicht sicher ausgeschlossen werden.

Relative Volumina

Im Gegensatz zu den absoluten Volumina wiesen die relativen Volumina einen eindeutigen Unterschied über die Zeit auf. Erklärt wird dies durch die Messergebnisse kleiner Tumore. Wie in Tab.9 (3.1.4) aufgeführt, betreffen rein prozentuale Volumenänderungen über 25 % ausschließlich Tumore unter einem Volumen von $0,51 \text{ cm}^3$. Eine Änderung des vermessenen Volumens von $0,10 \text{ cm}^3$ führt beispielsweise bei einem Baseline-Volumen von $0,40 \text{ cm}^3$ zu einer relativen Änderung von 25 %.

In der Tabelle 9 ist weiterhin eine diskontinuierliche Volumenänderung (bspw. B02, M11) erkennbar. Diese Schwankungen sollen nachfolgend anhand der

Standardabweichungen der relativen Volumina in 4 Gruppen etwa gleicher Größen demonstriert werden.

- Gruppe I: bis $0,23 \text{ cm}^3$ (14 Tumore)
- Gruppe III: $0,24$ bis $0,54 \text{ cm}^3$ (14 Tumore)
- Gruppe III: $0,55$ bis $1,30 \text{ cm}^3$ (14 Tumore)
- Gruppe IV: über $1,31 \text{ cm}^3$ (13 Tumore)

Abbildung 27 visualisiert diese Unterschiede. Der Ausreißer B20 aus Gruppe I (20-fache Volumenzunahme zur 12-Monatskontrolle) wurde in die Betrachtung nicht einbezogen, da andernfalls eine Relations-gerechte Darstellung nicht möglich wäre. Die Standardabweichung der relativen Volumina der Gruppen sinkt mit zunehmender Tumorgöße. Die mittleren relativen Volumina verhalten sich für die Gruppe I (steigend) über die Zeit abweichend zu den mittleren relativen Volumina der Gruppen II bis IV (fallend).

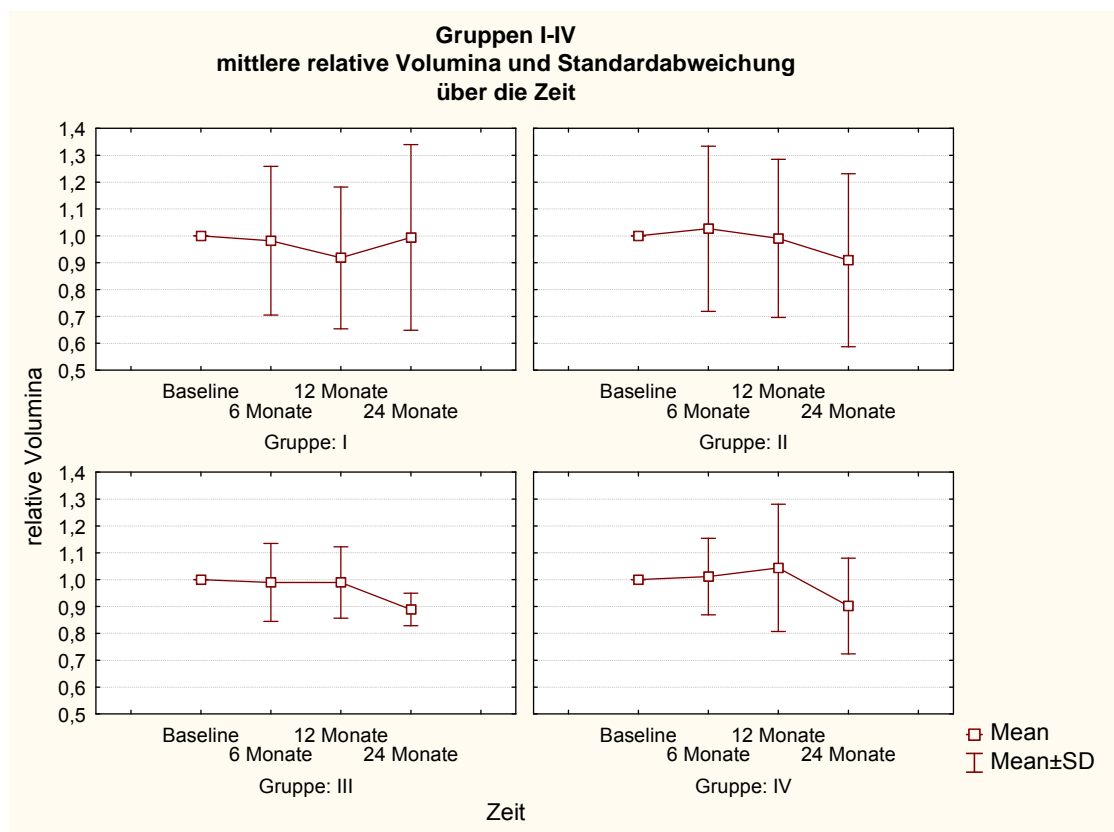


Abb.27: Gruppe I-IV; Mittlere relative Volumina (Mean) und Standardabweichung (SD) über die Zeit. Gruppe I ohne B20.

Mögliche Ursachen dafür sind:

- Die prozentuale Volumenzunahme kleiner Tumore kann bei der Befundung nicht erfasst werden. Ohne Computer-gestützte Volumetrie ist keine Änderung des Volumens erkennbar.
- Die Vermessungstechnik hat einen limitierten Toleranzbereich.

Der limitierte Toleranzbereich bezieht sich auf die in 4.1.1 bereits beschriebene besondere Abhängigkeit der kleinen Tumore von dem Partialvolumen und der Schichtdicke. Infolgedessen erscheint ein tatsächlich größenkonstanter Tumor durch den Partialvolumeneffekt größer oder kleiner. Dies erklärt ebenfalls die in der Abbildung 27 verdeutlichte hohe Standardabweichung der Volumetriedaten kleiner Tumore.

4.2.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe ist nicht randomisiert. Die darin eingeschlossenen Patienten weisen inaktive Hypophysenadenome anderer Genese auf. Für diese Arbeit dient die Kontrollgruppe daher nicht als Vergleichsgruppe, sie wird jedoch für die Analyse des Vermessungsverfahrens herangezogen.

Analog zur Studiengruppe wird ein Zusammenhang zwischen Tumorgroße und gemessener Volumenänderung offensichtlich. Hier werden 75 % der Tumore mit eindeutiger Volumenänderung von den Gruppen I und II gebildet. Aufgrund der geringen Stichprobe der Kontrollgruppe kann die Annahme eines limitierten Toleranzbereiches der Vermessungstechnik weder bestätigt noch widerlegt werden.

4.2.3 Detektion erschwert

Ist das Erkennen und die Demarkierung des adenomatösen Gewebes erschwert, so kann dies unterschiedliche Gründe haben. Ursachen können das geringe Volumen der Tumore oder die zu niedrige Gadoliniumdosis sein. Weiterhin kann ein zu groß gewähltes FOV zu einer schlechteren Auflösung führen (Bonneville et al. 2005). Zudem wird angenommen, dass es nach der Kontrastmittelapplikation eine Phase gibt, in der die Mikroadenome genauso viel Kontrastmittel anreichern wie normales Hypophysengewebe (Davis et al. 1994). Der höchste Kontrast zwischen Adenom und gesunder Hypophyse ist

ca. 2 bis 3 Minuten nach Applikation des Kontrastmittels erreicht (vgl. 1.7.1). Bei den besonders kleinen Tumoren erlangt die Erhöhung der Signal-Rausch-Verhältnisse, der räumlichen Auflösung (Reduzierung der Schichtdicke), die Reduzierung der Artefakte und die Verkürzung der Akquisitionszeit besondere Bedeutung (Miki et al. 1990).

In 4 Fällen (G17, G20, G24, G26) ließ sich innerhalb des verbliebenen Hypophysengewebes kein Adenom abgrenzen. In der Annahme, dass eine Volumenzunahme durch den verdrängenden Masseneffekt auch zu einer Vergrößerung der ihn umgebenden Hypophyse führen muss, wurde bei Tumoren mit zu geringem Volumen oder inadäquater Kontrastmittelanreicherung die gesamte Hypophyse vermessen.

Bei 3 Patienten (B18, B19, M09) ließ sich weder gesundes Hypophysengewebe noch adenomatöses Gewebe identifizieren. Durch die vorangegangene Operation erschweren Implantate und knöcherne Läsionen die eindeutige Demarkierung der einzelnen Gewebe (Bonnevillie et al. 2005). Diese Patienten mussten aus der Auswertung der Messungen herausgenommen werden.

4.3 Vergleich mit vorherigen Studien

Tabelle 14 zeigt einen Vergleich dieser Arbeit mit vorhergehenden Studien. Verglichen wurden die Anzahl der Patienten, der Studienzeitraum, das Spektrum, die mittlere Größe und die Volumenänderung.

Studie	Volumetrierte Patienten	Studienzeitraum	Spektrum*	Mittlere Größe*	Tumorvolumenzunahme
Trainer et al. (2000)	112	12 Wochen	1,9-6,1	k.A.	0 (0%)
Van der Lely et al. (2001a)	131	18 Monate	k.A.	2,39	2 (2%)
Drake et al. (2001)	7	24 Monate	k.A.	k.A.	0 (0%)
Colao et al. (2006)	16	12 Monate	0,05-4,2	1,2	2 (13%)
Strasburger et al. (2007)	263	24 Monate	k. A	k. A	7 (2,7%) 3 ** 2 Rebound
Jimenez et al. (2008)	43	65 Monate	0,0-19,7	1,6	9 (21%) 6 ** 2 Rebound
Eigene Daten	61	24 Monate	0,04–29,5	1,7	3 (4,9%) 0 ** 1 Rebound

Tab.14: Vergleich vorheriger Studien mit eigenen Daten

* zur Baseline, in cm³; k.A. keine Angabe; ** Therapie-unabhängige Volumenzunahme

Patientenkollektiv und Zeitraum

In allen Studien wurde ein konstantes Volumen bzw. keine Volumenänderung gezeigt. Dennoch unterscheiden sich die Studien deutlich. Weniger Patienten untersuchten Drake (7), Jimenez (43) und Colao (16)¹⁸, somit ist die Stichprobe vergleichsweise klein. Über einen kürzeren Zeitraum liefen die Studien von Trainer (12 Wochen), Colao (12 Monate) und van der Lely (18 Monate).

¹⁸ Trainer und van der Lely und Strasburger bezogen 112, 131 und 263 Patienten ein.

MRT-Protokoll

Trainer et al. (2000) und Van der Lely et al. (2001a) verwendeten zur Tumor-Volumetrie Protonen-gewichtete native koronare SE-Sequenzen von 5 mm Schichtdicke und einem Millimeter Abstand zwischen den Schichten.¹⁹

Colao et al. (2006) und Jimenez et al. (2008) zogen zur Tumorummetrie T1-gewichtete, koronare und sagittale GRE-Sequenzen von 2 bis 3 mm Schichtdicke heran. Diese wurden nativ und nach Kontrastmittelgabe akquiriert. In der Publikation von Drake et al. (2001) und Strasburger et al. (2007) sind hierzu keine genaueren Informationen erhältlich.

Volumetrie

Zum Ausschluss einer Zunahme des Tumorummens verwendeten Trainer et al. 2000, Van der Lely et al. 2001a und Colao et al. 2006²⁰ eine standardisierte Bildgebung. Das Tumorummen wurde mit der Volumenformel eines Ellipsoids²¹ berechnet. Diese ist daher nur bedingt auf operierte Tumore anwendbar (Lundin und Pedersen 1992). Einzig Jimenez et al. 2008 verwendete eine manuelle ROI-basierte Volumetrie.

Ergebnisse

Wie unter 4.2.1 beschrieben kann eine Volumenzunahme unter der Pegvisomant-Therapie unabhängig vom Einfluss des GH-Rezeptorantagonisten sein.

Bei Strasburger et al. 2007 und Jimenez et al. 2008 wurde im Vergleich mit den Voraufnahmen in 3 und 6 Fällen eine kontinuierliche, von der Pegvisomant-Therapie unabhängige, Volumenzunahme ermittelt. Ebenso konnten jeweils 2 Fälle auf das Rebound-Phänomen nach Beendigung der Octreotide-Therapie zurückgeführt werden. Im Vergleich mit der Studie von Jimenez et al. 2008 wird ein Zusammenhang mit der Radiotherapie deutlich. Alle Patienten mit einer

¹⁹ Diese Methode wird in der Publikation von Lundin und Pedersen 1992 als Gold-Standard zur Volumetrie von Makroadenomen bezeichnet.

²⁰ In der Veröffentlichung von Drake et al. (2001) wurden hierzu keine genaueren Angaben gemacht.

²¹ Vgl. Di Chiro und Nelson (1962).

Tumorvolumenzunahme hatten sich analog zu den in dieser Arbeit beobachteten Volumenzunahmen keiner Radiotherapie unterzogen.

4.4 Vergleich der Therapien hinsichtlich der Rezidivrate

Vorbehaltlich der vermutlich falsch positiven Volumetriedaten beträgt die in dieser Arbeit ermittelte Rezidivrate unter der Therapie mit Pegvisomant 3,2 %.

In den 2005 von Besser et al. analysierten Studien wurden die Tumorzunahmen der etablierten Therapien wie folgt angegeben. Die Rezidivrate nach transphenoidaler Resektion beträgt bis zu 10 %. Eine weitaus bessere Prognose besteht nach der Radiotherapie. Hier werden nur in bis zu 1 % Volumenzunahmen beobachtet. Dazwischen ordnen sich die Somatostatinanaloga-Therapie (< 2,2 %) und die 2005 von Besser et al. angegebenen 1,6 bis 2,9 % unter der Pegvisomant-Therapie²² ein. Die 2006 von Colao et al. publizierten Daten sind in dieser Analyse nicht enthalten. In einem relativ kleinen Patientenkollektiv (16) wurde bei 2 Patienten (13 %) eine Volumenzunahme ermittelt. Nach Abzug der Volumenzunahmen anderer Genese liegt der Prozentsatz der Volumenzunahmen von Strasburger et al. 2007 bei 0,7 %, von Jimenez et al. 2008 bei 2,3 % und in dieser Arbeit bei 3,2 %.

Therapie	Rezidivrate
transphenoidale Resektion	<10 %
Somatostatinanaloga	2,2 %
Radiotherapie	1 %
Pegvisomant (vorhergehende Studien) ²³	0,7-13 %
Pegvisomant (eigene Daten)	3,2 %

Tab.15: Vergleich der Therapien hinsichtlich der Rezidivrate

²² Es wurden die Studien von Trainer et al. 2000 und van der Lely et al. 2001a und b miteinbezogen.

²³ Umfasst die 2005 von Besser et al. analysierten Studien und die von Jimenez et al. 2008 publizierten Daten.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Volumenänderung von GH-produzierenden Hypophysenadenomen unter der Therapie mit Pegvisomant in einer Multi-Center-Studie mittels eines standardisierten MR-Protokolls untersucht.

61 Patienten wurden untersucht. Von 45 Patienten lagen 24 Monatskontrollen vor. Bei 95,1 % der Patienten konnte eine Zunahme des Tumorumens ausgeschlossen werden. In drei Fällen wurde eine eindeutige Volumenzunahme beobachtet. Diese erfolgte während der ersten 12 Monate und ausschließlich bei Patienten, die vor Studienbeginn mit Octreotide behandelt wurden. Dies ist möglicherweise eine Folge eines Rebound-Phänomens. Bei einem Patienten konnte die Volumenzunahme auf einen Rebound zurückgeführt werden. Da die Voraufnahmen der zwei weiteren Patienten nicht vorliegen, kann eine Pegvisomant-induzierte Volumenzunahme bei 3,2 % der Patienten nicht sicher ausgeschlossen werden.

Die in dieser Arbeit beobachtete Volumenzunahme von 3,2 % ist vergleichbar mit den Ergebnissen der bisher publizierten Pegvisomant-Studien²⁴. Weiterhin ist die beobachtete Volumenzunahme vergleichbar mit den Ergebnissen unter der Somatostatin-Therapie²⁵.

Die teilnehmenden Patienten erhielten bereits eine transssphenoidale Resektion, Bestrahlung und/oder Somatostatinanalog-Therapie. Das Patientengut besteht demnach aus den Rezidiven der vorangegangenen Therapien und/oder für andere Therapien nicht geeigneten Patienten.

²⁴ Jimenez et al. 2008, Strasburger et al. 2007, Colao et al. 2006, Drake et al. 2001, Van der Lely et al. 2001a, Trainer et al. 2000

²⁵ Besser et al. 2005

Die Korrelation der in den SE- und GRE-Sequenzen volumetrierten Tumore zeigte keinen signifikanten Unterschied der Vermessungsergebnisse (4.1.2). Jedoch wird durch die Artefaktanfälligkeit der GRE-Sequenzen nur selten eine für die Volumetrie hinreichende Qualität der Untersuchung erzielt. Daher können diese nicht zuverlässig zur Vermessung der Tumore herangezogen werden.

Die Analyse des Volumenverhaltens der kleinen Tumore ($< 0,54 \text{ cm}^3$) zeigte, dass die Ungenauigkeit in der Vermessung zu einer irrtümlichen Volumenänderung von über 25 % führen kann. Dies weist auf einen limitierten Toleranzbereich der Vermessungstechnik hin. Dennoch ist die Computergestützte Volumetrie, in Zusammenschau mit der klinischen Befundkontrolle, ein sinnvolles Kontrollwerkzeug in der Therapie der Akromegalie.

Ein Rebound-Phänomen stellt entsprechend den Ergebnissen der bisher veröffentlichten Studien eine mögliche Ursache der Volumenzunahme dar. Daher ist eine Kontroll-Volumetrie vor allem während der ersten 12 Monate nach Beendigung der Somatostatinanalogo-Therapie sinnvoll.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb.1: Schematische Darstellung der Hypophyse und der angrenzenden Strukturen	2
Abb.2: Schematische Übersicht des Regelkreislaufs der Wachstumshormone	4
Abb.3: links: autonome Produktion des Wachstumshormons; rechts: Blockade der Signaltransduktion an den GH-Rezeptoren durch Pegvisomant	8
Abb.4: Studiengruppe über die Zeit; Stand 07.12.07	17
Abb.5: Umfahrene ROI; Tumor links intra- und parasellär gelegen, hypointenses Areal mit homogenem Anreicherungsmuster	22
Abb.6: Separate Darstellung des VOI; VOI vom umliegenden Gewebe subtrahiert und farbig kodiert	22
Abb.7: Tumor links intra- und parasellär gelegen; die linke A. carotis interna ummauernd	23
Abb.8: Tumor links intrasellär gelegen	23
Abb.9: Tumor erstreckt sich beidseitig von intra- nach parasellär und ummauert beide A. carotis internae	24
Abb.10: Tumor in der sagittalen Schnittebene dargestellt; intrasellär gelegen	24
Abb.11: Studiengruppe; absolute Volumina über die Zeit	29
Abb.12: Gruppe I; Tumore mit Volumen von 0,07 bis 0,23 cm ³	31
Abb.13: Gruppe II; Tumore mit Volumen von 0,24 bis 0,54 cm ³	31
Abb.14: Gruppe III; Tumore mit Volumen von 0,55 bis 1,30 cm ³	32
Abb.15: Gruppe IV; Tumore mit Volumen von über 1,31 cm ³	32
Abb.16: Ausgegliederte Patienten E07 und M02	33
Abb.17: Studiengruppe; relative Volumina über die Zeit	34
Abb.18: Kontrollgruppe; absolute Volumina über die Zeit	37

Abb.19:	Kontrollgruppe; relative Volumina über die Zeit	39
Abb.20:	GRE- vs. SE-Sequenzen; Korrelation der absoluten Volumina zu den verschiedenen Zeitpunkten	41
Abb.21:	B 08. Eindeutige Größenzunahme.	42
Abb.22:	ER 02. Konstantes Volumen.	42
Abb.23:	B 13. GRE- links vs. SE-Sequenz rechts.	42
Abb.24:	GRE- links vs. SE-Sequenz rechts.	43
Abb.25:	M 09. Tumordetektion nicht möglich	43
Abb.26:	Ursachenbetrachtung Tumorumfangzunahme	48
Abb.27:	Gruppe I-IV; Mittlere relative Volumina (Mean) und Standardabweichung (SD) über die Zeit. Gruppe I ohne B20.	50

6.2 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab.1: Mittlere Hypophysenhöhe im MRT, in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht (Tsunoda et al.1997)	10
Tab.2: Studiengruppe über die Zeit; Stand 07.12.2007	17
Tab.3: Lost in Follow-up	18
Tab.4: Kontrollgruppe über die Zeit; Stand 07.12.2007	19
Tab.5: Studiengruppe; Untersuchungen mit Volumetrie	27
Tab.6: Studiengruppe; Protokollabweichungen	28
Tab.7: Studiengruppe; absolute Volumina im Zeitverlauf	30
Tab.8: Studiengruppe; eindeutige Volumenänderung	35
Tab.9: Studiengruppe; Volumenzu- und -abnahme über 25 % des Ausgangsvolumens (Colao et al. 2006); absolute Volumina	35
Tab.10: Kontrollgruppe; Untersuchungen mit Volumetrie	36
Tab.11: Kontrollgruppe; absolute Volumina über die Zeit	38
Tab.12: Absolute Volumina in den GRE- und SE-Sequenzen	40
Tab.13: Korrelationsergebnisse	40
Tab.14: Vergleich vorheriger Studien mit eigenen Daten	53
Tab.15: Vergleich der Therapien hinsichtlich der Rezidivrate	55

7 Literaturverzeichnis

Ahmadi H, Larsson EM, Jinkins JR (1990):

Normal pituitary gland: coronal MR imaging of infundibular tilt.
Radiology 177, II, 389-392

Atlas SW

Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine; Third Edition, Vol 2;
Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002, 1296-1313

Besser GM, Burman P, Daly AF (2005):

Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly.
Eur J Endocrinol 153, 187-193

Bevan JS (2005):

Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 90, III, 1856-1863

Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F (2005):

Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas.
Eur Radiol 15, 3, 543-548

Booth GL, Redelmeier DA, Grosman H, Kovacs K, Smyth HS, Ezzat S (1998):

Improved diagnostic accuracy of inferior petrosal sinus sampling over imaging for localizing pituitary pathology in patients with Cushing's disease.
J Clin Endocrinol Metab 83, VII, 2291-2295

Boron WF, Boulpaep EL

Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach;
Elsevier Saunders, Philadelphia 2005, 1009-1013

Brown RJ, Adams JJ, Pelekanos RA, Wan Y, McKinstry WJ, Palethorpe K, Seeber RM, Monks TA, Eidne KA, Parker MW (2005):

Model for growth hormone receptor activation based on subunit rotation within a receptor dimer.
Nat Struct Mol Biol 12, IX, 814-821

Clayton RN (2003):

Cardiovascular function in acromegaly.

Endocr Rev 24, III, 272-277

Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G (2004):

Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management.

Endocr Rev 25, I, 102-152

Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, De Martino MC, Bidlingmaier M, Briganti F, Tortora F, Burman P, Kourides IA, Strasburger CJ (2006):

Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance.

Eur J Endocrinol 154, III, 467-477

Colombo N, Berry I, Kucharczyk J, Kucharczyk W, de Groot J, Larson T, Norman D, Newton TH (1987):

Posterior pituitary gland: appearance on MR images in normal and pathologic states.

Radiology 165, II, 481-485

Cottier JP, Destrieux C, Brunereau L, Bertrand P, Moreau L, Jan M, Herbreteau D (2000):

Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging.

Radiology 215, II, 463-469

Davis WL, Lee JN, King BD, Harnsberger HR (1994):

Dynamic contrast-enhanced MR imaging of the pituitary gland with fast spin-echo technique.

J Magn Reson Imaging 4, III, 509-511

Di Chiro G, Nelson KB (1962):

The volume of the sella turcica.

AJR 87, 989-1008

Doppman JL, Frank JA, Dwyer AJ, Oldfield EH, Miller DL, Nieman LK, Chrousos GP, Cutler GB Jr, Loriaux DL (1988):

Gadolinium DTPA enhanced MR imaging of ACTH-secreting microadenomas of the pituitary gland.

J Comput Assist Tomogr 12, V, 728-735

Drake WM, Parkinson C, Akker SA, Monson JP, Besser GM, Trainer PJ (2001):

Successful treatment of resistant acromegaly with a growth hormone receptor antagonist.

Eur J Endocrinol 145, IV, 451-456

Dwyer AJ, Frank JA, Doppman JL, Oldfield EH, Hickey AM, Cutler GB, Loriaux DL, Schiabel TF (1987):

Pituitary adenomas in patients with Cushing disease: initial experience with Gd-DTPA-enhanced MR imaging.

Radiology 163, II, 421-426

Eberhardt KEW, Rezk-Salama C, Tomandl B, Deimling M, Scola A, Schindler R, Dütsch M, Fellner FA (2003):

Möglichkeiten der Visualisierung anatomiegerechte Darstellung von Zielvolumina am Beispiel von 3D-CISS-Datensätzen.

Electromedica 71, I, 50-57

Elster AD (1993):

Modern imaging of the pituitary

Radiology 187, I, 1-14

Elster AD (1994):

High-resolution, dynamic pituitary MR imaging: standard of care or academic pastime?

AJR Am J Roentgenol 163, III, 680-682

Fahrmeier L

Varianz und Kovarianzanalyse; in: Multivariate statistische Verfahren, hrsg. von Fahrmeier L, Hamerle A und Tutz G u.a.; 2 überarb. Aufl.;

De Gruyter, Berlin 1996a, 225-228

Fahrmeier L

Zusammenhangsanalysen in mehrdimensionalen Kontingenztabellen - das loglineare Modell; in: Multivariate statistische Verfahren; hrsg. von Fahrmeier L, Hamerle A und Tutz G u.a.; 2 überarb. Aufl.; De Gruyter, Berlin 1996b, 591

Fodor M, Kordon C, Epelbaum J (2006):

Anatomy of the hypophysiotropic somatostatinergic and growth hormone Releasing hormone system minireview.
Neurochem Res 31, II, 137-143

Freda PU (2002):

Somatostatin analogs in acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 87, VII, 3013-3018

Freda PU (2006):

Pegvisomant therapy for acromegaly.
Expert Rev Endocrinol & Metabol 1, IV, 489-498

Frohman LA, Bonert V (2007):

Pituitary tumor enlargement in two patients with acromegaly during pegvisomant therapy.
Pituitary 10, III, 283-289

Fumagalli Z (1942):

La vascolarizzazione dell'ipofisi umana.
Anat and Embryology 111, I, 266-306

Girard N, Brue T, Chabert-Orsini V, Raybaud C, Jaquet P, Poncet M, Grisoli F, Cahen S (1994):

3D-FT thin sections MRI of prolactin-secreting pituitary microadenomas.
Neuroradiology 36, IV, 376-379

Giusti M, Ciccarelli E, Dallabonzana D, Delitala G, Faglia G, Liuzzi A, Gussoni G, Giordano Disem G (1997):

Clinical results of long-term slow-release lanreotide treatment of acromegaly.
Eur J Clin Invest 27, IV, 277-284

Giustina A, Boni E, Romanelli G, Grassi V, Giustina G (1995):
Cardiopulmonary performance during exercise in acromegaly, and the effects of acute suppression of growth hormone hypersecretion with octreotide.
Am J Cardiol 75, XV, 1042-1047

Hodish I, Barkan A (2008):
Long-term effects of pegvisomant in patients with acromegaly.
Nat Clin Pract Endocrinol Metab 4, VI, 324-332

Holdaway IM, Rajasoorya C. (1999):
Epidemiology of acromegaly.
Pituitary 2, I, 29-41

Jimenez C, Burman P, Abs R, Clemmons DR, Drake WM, Hutson KR, Messig M, Thorner MO, Trainer PJ, Gagel RF (2008):
Follow-up of pituitary tumor volume in patients with acromegaly treated with pegvisomant in clinical trials.
Eur J Endocrinol 159, V, 517-23

Junqueira LC, Carneiro J
Endokrine Organe, Hypothalamus-Hypophysen-System; in: Histologie: Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen; Übers., überarb. und erg. von Theodor H. Schiebler; 4. Aufl.;
Springer, Berlin 1996, 373-389

Kaiser WA, Steckelbroeck V, Siewert B, Layer G, Hochstetter A, Reiser M (1993):
MRT in differentiation between tumour and implant material in the postoperative sella.
Röfo 158, VI, 555-564

Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Löyttyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H (2005):
A nationwide survey of mortality in acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 90, VII, 4081-6

Knosp E, Kitz K, Steiner E, Matula C (1991):
Pituitary adenomas with parasellar invasion.
Acta Neurochir Suppl (Wien) 53, 65-71

Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ (2002):

Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly.

Endocr Rev 23, V, 623-646

Kubik S (1995):

Topography of the hypophysis and its neighboring structures.

Schweiz Rundsch Med Prax 84, XXV-XXVI, 750-769

Kucharczyk W, Davis DO, Kelly WM, Sze G, Norman D, Newton TH (1986):

Pituitary adenomas: high-resolution MR imaging at 1.5 T

Radiology 161, III, 761-765

Le Roith D, Scavo L, Butler A (2001):

What is the role of circulating IGF-I?

Trends Endocrinol Metab 12, II, 48-52

Lienhardt A, Grossman AB, Dacie JE, Evanson J, Huebner A, Afshar F, Plowman PN, Besser GM, Savage MO (2001):

Relative contributions of inferior petrosal sinus sampling and pituitary imaging in the investigation of children and adolescents with ACTH-dependent Cushing's syndrome.

J Clin Endocrinol Metab 86, XII, 5711-5714

Löffler G

Biochemie und Pathobiochemie des endokrinen Systems; in: Basiswissen Biochemie; 4. Auflage;

Springer Verlag, Berlin 2001, 465-467

Lundin P, Pedersen F (1992):

Volume of pituitary macroadenomas: assessment by MRI.

J Comput Assist Tomogr 16, IV, 519-528

Magnaldi S, Frezza F, Longo R, Ukmar M, Razavi IS, Pozzi-Mucelli RS (1997):

Assessment of pituitary microadenomas: comparison between 2D and 3D MR sequences.

Magn Reson Imaging 15, I, 21-27

Marro B, Zouaoui A, Sahel M, Crozat N, Gerber S, Sourour N, Sag K, Marsault C (1997):

MRI of pituitary adenomas in acromegaly.

Neuroradiology 39, VI, 394-399

Melmed S (2006):

Medical progress: Acromegaly.

N Engl J Med 355, XXIV, 2558-2573

Miki Y, Matsuo M, Nishizawa S, Kufroda Y, Keyaki A, Makita Y, Kawamura J (1990):

Pituitary adenomas and normal pituitary tissue: enhancement patterns on gadopentetate-enhanced MR imaging.

Radiology 177, I, 35-38

Nakamura T, Schorner W, Bittner RC, Felix R (1988):

The value of paramagnetic contrast agent gadolinium-DTPA in the diagnosis of pituitary adenomas.

Neuroradiology 30, VI, 481-486

Nakasu Y, Itoh R, Nakasu S, Nioka H, Kidooka M, Handa J (1998):

Postoperative sella: evaluation with fast spin echo T2-weighted high-resolution imaging.

Neurosurgery 43, III, 440-446

Newton DR, Dillon WP, Norman D, Newton TH, Wilson CB (1989):

Gd-DTPA-enhanced MR imaging of pituitary adenomas.

AJNR Am J Neuroradiol 10, V, 949-954

O'Reilly KE, Rojo F, She QB, Solit D, Mills GB, Smith D, Lane H, Hofmann F, Hicklin DJ, Ludwig DL (2006):

mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt.

Cancer Res 66, III, 1500-1508

Patronas N, Bulakbasi N, Stratakis CA, Lafferty A, Oldfield EH, Doppman J, Nieman LK (2003):

Spoiled gradient recalled acquisition in the steady state technique is superior to conventional postcontrast spin echo technique for magnetic resonance imaging detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary tumors

J Clin Endocrinol Metab 88, IV, 1565-1569

-
- Peck WW, Dillon WP, Norman D, Newton TH, Wilson CB (1989):**
High-resolution MR imaging of pituitary microadenomas at 1.5 T: experience with Cushing disease
AJR Am J Roentgenol 152, I, 145-151
- Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK (1994):**
Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly.
Clin Endocrinol (Oxf) 41, I, 95-102
- Reincke M, Petersenn S, Buchfelder M, Gerbert B, Skrobek-Engel G, Franz H, Lohmann R, Quabbe HJ (2006):**
The German Acromegaly Registry: description of the database and initial results.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 114, IX, 498-505
- Reuther G, Bongartz G, Fahrendorf G, Peters PE (1991):**
MRT of the hypophysis: spin echo 2D or gradient echo 3D?
Röfo 154, III, 281-285
- Rhoton AL Jr (2002):**
The sellar region.
Neurosurgery 51, IV Suppl, 335-374
- Roelfsema F, Biermasz NR, Romijn JA, Pereira AM (2005):**
Treatment strategies for acromegaly.
Expert Opin Emerg Drugs 10, IV, 875-890
- Sakamoto Y, Takahashi M, Korogi Y, Bussaka H, Ushio Y (1991):**
Normal and abnormal pituitary glands: gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging.
Radiology 178, II, 441-445
- Sato N, Ishizaka H, Matsumoto M, Matsubara K, Tsushima Y, Tomioka K (1991):**
MR detectability of posterior pituitary high signal and direction of frequency encoding gradient.
J Comput Assist Tomogr 15, III, 355-358

Scacchi M, Cavagnini F (2006):

Acromegaly.

Pituitary 9, IV, 297-303

Schopohl J, Vogl T, Strasburger CJ (1993):

Imaging procedures in hypothalamic-hypophyseal diseases.

Internist (Berl) 34, VIII, 733-740

Sheppard MC (2003):

Primary medical therapy for acromegaly.

Clin Endocrinol (Oxf) 58, IV, 387-399

Stadnik T, Stevenaert A, Beckers A, Van Herzele D, Luypaert R, Buisseret T, Osteaux M (1992):

Contrast behavior between microadenoma and normal pituitary gland after gadolinium injection as a function of time at 1.5 T.

Neuroradiology 34, III, 184-189

Stadnik T, D'Haens J, Luypaert R, Osteaux M (1994):

The value of three-dimensional turbo-FLASH and spin-echo sequences in the detection of pituitary microadenomas following gadolinium administration.

Neuroradiology 36, VIII, 598-601

Steiner E, Imhof H, Knosp E (1989a):

Gd-DTPA enhanced high resolution MR imaging of pituitary adenomas.

Radiographics 9, IV, 587-598

Steiner E, Wimberger D, Imhof H, Knosp E, Hajek P (1989b):

Gd-DTPA in the MR diagnosis of pituitary adenomas.

Röfo 150, III, 323-327

Strasburger CJ, Buchfelder M, Droste M, Mann K, Stalla GK, Saller B (2007)

Experience from the German pegvisomant observational study.

Horm Res 68, V Suppl, 70-3

Suliman M, Jenkins R, Ross R, Powell T, Battersby R, Cullen DR (1999):

Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SR-lanreotide.

J Endocrinol Invest 22, VI, 409-418

Tabarin A, Laurent F, Catargi B, Olivier-Puel F, Lescene R, Berge J, Galli FS, Drouillard J, Roger P, Guerin J (1998):

Comparative evaluation of conventional and dynamic magnetic resonance imaging of the pituitary gland for the diagnosis of Cushing's disease
Clin Endocrinol (Oxf) 49, III, 293-300

Tien RD (1992):

Sequence of enhancement of various portions of the pituitary gland on gadolinium enhanced MR images: correlation with regional blood supply.
AJR Am J Roentgenol 158, III, 651-654

Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, Dimaraki EV, Stewart PM, Friend KE, Vance ML (2000):

Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant.
N Engl J Med 342, XVI, 1171-1177

Tsunoda A, Okuda O, Sato K (1997):

MR height of the pituitary gland as a function of age and sex: especially physiological hypertrophy in adolescence and in climacterium.
AJNR Am J Neuroradiol 18, III, 551-554

van der Lely AJ, Kopchick JJ (2006):

Growth hormone receptor antagonists.
Neuroendocrinology 83, III-IV, 264-268

van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, Klibanski A, Herman-Bonert V, Melmed S, Vance ML (2001a):

Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist.
Lancet 358, 1754-1759

van der Lely AJ, Muller A, Janssen JA, Davis RJ, Zib KA, Scarlett JA, Lamberts SW (2001b):

Control of tumor size and disease activity during cotreatment with octreotide and the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in an acromegalic patient.
J Clin Endocrinol Metab 86, II, 478-481

Xuereb GP, Prichard ML, Daniel PM (1954):
The hypophysial portal system of vessels in man.
Q J Exp Physiol Cogn Med Sci 39, III, 219-230

Yuh WT, Fisher DJ, Nguyen HD, Tali ET, Gao F, Simonson TM, Schlechte JA (1994):
Sequential MR enhancement pattern in normal pituitary gland and in pituitary adenoma.
AJNR Am J Neuroradiol 15, I, 101-108

Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. M. Knauth möchte ich mich herzlichst für die Überlassung des Themas und seine fortwährende Unterstützung meiner Arbeit bedanken.

Herrn Dr. med. Jan-Hendrik Buhk danke ich in besonderem Maße für die stetige persönliche wie fachliche Betreuung meiner Arbeit.

Für die freundliche Zusammenarbeit möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der neuroradiologischen Abteilung bedanken.

Lebenslauf

Am 17.02.1980 wurde ich als Tochter von Kristine und Hermann Jung in Berlin geboren.

Meine Schulbildung erfolgte 1986 – 1999 in Berlin. 1999 erlangte ich an der Leonard-Bernstein-Oberschule (Gymnasium) die allgemeine Hochschulreife.

Im Wintersemester 1999/2000 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen auf. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Frühjahr 2003. Famulaturen leistete ich im Bereich der Inneren Medizin, Orthopädie und Rehabilitationsmedizin, Anästhesie, Radiologie und Neuroradiologie ab. Das Praktische Jahr erfolgte 10/2005 bis 02/2006 in der Radiologie (Universität Göttingen), 02/2006 bis 05/2006 in der Inneren Medizin (Sertürner Krankenhaus, Einbeck), 05/2006 bis 09/2006 in der Chirurgie (Royal Lancaster Infirmary, Lancaster, Großbritannien).

Die ärztliche Approbation erhielt ich am 22.12.2006.

Von 05/2007 bis 06/2010 war ich als Assistenzärztin in der Radiologie im Städtischen Klinikum Karlsruhe tätig. Ab 10/2010 setzte ich die Ausbildung zum Facharzt für Radiologie in der Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. med. Duda in Berlin fort.