

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Tatagiba

**Etablierung eines Wachstumsmodells und Analyse
pathobiologischer Einflussfaktoren zur Optimierung der
Versorgung von Patienten mit hormoninaktivem
Hypophysenadenom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Laura Sanna Zimmermann

aus

Bonn

2009

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. J. Honegger

2. Berichterstatter:

Professor Dr. R. Meyermann

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Kurze Einführung in die Thematik	4
1.2. Klassifikation von Hypophysenadenomen	5
1.2.1. Funktionelle Einteilung	5
1.2.2. Radiologische Einteilung	8
1.2.3. Histologische Einteilung	8
1.2.4. Die fünfstufige Klassifikation nach Kovacs et al. (1996)	8
1.2.5. Die Klassifikation der WHO aus dem Jahre 2000	9
1.3. Pathobiologie von Hypophysenadenomen	12
1.3.1. Das Wachstumsverhalten von Hypophysenadenomen	13
1.3.2. Das invasive Verhalten von Hypophysenadenomen	13
1.3.3. Hypophysenkarzinome	15
1.3.4. Inzidentalome	15
1.4. Präoperative Diagnostik	18
1.5. Therapie von Hypophysentumoren	20
1.5.1. Operative Therapie	20
1.5.2. Medikamentöse Therapie	21
1.5.3. Strahlentherapie	22
1.5.4. „Watchful waiting“	23
1.6. Postoperative Diagnostik auf zellulärer Ebene	24
1.6.1. Der Ploidiegrad in Tumorzellen	24
1.6.2. Bromodesoxyuridin (BrdU)	24
1.6.3. Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA)	25
1.6.4. Die Kinaseinhibitoren p53 und p27	26
1.6.5. Das Ki-67 Antigen	27
1.7. Postoperatives Management	31
1.7.1. Postoperative Residualtumoren	31
1.7.2. Postoperative Rezidive	32
1.7.3. Die Proliferationskinetik als wichtiger Faktor in der Nachsorge	33
1.8. Ziel der vorliegenden Dissertation	35

2. Material und Methoden	37
2.1. Mathematische Grundlagen	37
2.1.1. Wachstumsarten	37
2.2. Statistische Grundlagen	40
2.2.1. Die Regressionsanalyse	40
2.2.2. Der Bartlett Test	42
2.2.3. Die Korrelationsanalyse	42
2.2.4. Der Chi-Quadrat-Test	44
2.2.5. Der T-Test	45
2.2.6. Die Varianzanalyse	47
2.3. Das Patientenkollektiv	48
2.3.1. Das Patientenkollektiv des ersten Teils	49
2.3.2. Das Patientenkollektiv des zweiten Teils	49
2.4. Bildgebung	52
2.5. Bestimmung und Berechnung der Adenomvolumina	54
2.6. Neuropathologisches Material	56
2.7. Bestimmung des Ki-67 LI	57
2.8. Beurteilung der Invasivität in umliegende Strukturen	60
3. Ergebnisse	66
3.1. Statistische Analyse des ersten Teils	66
3.1.1. Analyse der Volumenverläufe	66
3.1.2. Unterschiede bei der Darstellung mittels CT und MRT	70
3.2. Statistische Analyse des zweiten Teils	72
3.2.1. Analyse des Ki-67 LI (%)	72
3.2.1.1. Korrelationsanalyse des Ki-67 LI	72
3.2.1.2. Vergleich des Ki-67 LI zwischen drei Altersgruppen	75
3.2.2. Analyse der TVDT (Jahre)	77
3.2.2.1. Korrelationsanalyse der TVDT	77
3.2.2.2. Regressionsanalyse der TVDT	78
3.2.2.3. Vergleich der TVDT zwischen drei Altersgruppen	82
3.2.2.4. Analyse der TVDT bei einer TVDT $< / \geq 5 \frac{1}{2}$ Jahre	84
3.2.3. Analyse von geschlechtsspezifischen Unterschieden (m/w)	86

3.2.4. Analyse von Unterschieden zwischen Primäradenom und Rezidiv (1.OP/REZ)	87
3.2.5. Analyse von Unterschieden zwischen invasiven und nicht invasiven Adenomen (kombiniert beurteilt)	88
3.2.5.1. Invasivität und Volumen bei Operation	88
3.2.5.2. Invasivität und Alter bei Operation, Volumen zu Beginn der Beobachtung, Ki-67 LI und TVDT	88
3.2.5.3. Invasivität und Primäradenom (1.OP)/ Rezidiv (REZ).....	90
4. Diskussion	91
4.1. Wachstumsmodell hormoninaktiver Hypophysenadenome	91
4.2. Analyse pathobiologischer Einflussfaktoren.....	100
4.3. Schlussfolgerung	109
5. Zusammenfassung	114
6. Anhang	121
6.1. Quellen	121
6.2. Danksagung.....	141
6.3. Lebenslauf	142

1. Einleitung

1.1. Kurze Einführung in die Thematik

Die Hypophyse ist eine Hormondrüse, der eine zentrale Rolle bei der Regulation des neuroendokrinen Systems zukommt. Die Hypophyse sitzt in der Sella turcica, einer knöchernen Vertiefung der Schädelbasis, auf Höhe der Nase.

In der Hypophyse können sich Adenome entwickeln, die meist von endokrinen Zellen der Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) ausgehen. Sie machen ca. 6-10% der Hirntumoren aus. Man unterscheidet zwischen hormonaktiven und hormoninaktiven Adenomen.

Inaktive Hypophysenadenome verursachen im Gegensatz zu aktiven Adenomen keine klinisch erkennbaren Symptome eines Hormonexzesses.

Obwohl Hypophysenadenome histologisch praktisch immer gutartig sind, neigen sie zu invasivem Wachstumsverhalten und zur Rezidivbildung.

Das Wachstumsverhalten und die Proliferationskinetik von Hypophysenadenomen sind bisher weitestgehend ungeklärt.

Ergebnisse über Faktoren und Marker, die die Proliferation, das invasive Verhalten oder die Rezidivneigung beeinflussen, sind in der Literatur sehr heterogen und werden zum Teil kontrovers diskutiert.

1.2. Klassifikation von Hypophysenadenomen

Die Klassifikation kann nach drei Gesichtspunkten erfolgen:

- funktionell
- radiologisch
- histologisch

Neue Klassifikationen vereinen klinische, funktionelle, radiologische, operative und histologische Kriterien.

1.2.1. Funktionelle Einteilung

Die Einteilung unterscheidet nach Funktion hormonaktive und hormoninaktive Adenome, welche in Subtypen aufgegliedert werden können.

Aktive Adenome verursachen ein klinisches Bild aufgrund von exzessiver Hormonproduktion. Nach absteigender Häufigkeit sind es:

- Prolaktinome (Prolaktin (PRL) produzierende Adenome)
- Somatotropinome (Wachstumshormon (GH) produzierende Adenome)
- Kortikotropinome (Adrenokortikotropin (ACTH) produzierende Adenome)
- Thyreotropinome (Thyreotropin (TSH) produzierende Adenome)
- Gonadotropinome (Gonadotropin (GnH) produzierende Adenome)
- LH-produzierende Adenome (LH=luteinisierendes Hormon)
- FSH- produzierende Adenome (FSH=follikelstimulierendes Hormon)

TSH reguliert die Funktion der Schilddrüse, ACTH die Funktion der Nebennierenrinde und LH und FSH bei der Frau die Ovarialfunktion und beim Mann die Funktion der Hoden. Prolaktin übt seine Wirkung vorwiegend während der Schwangerschaft und Stillzeit am Brustdrüsengewebe aus. GH besitzt neben seinen Effekten auf das Knochenwachstum im Kindes- und Jugendalter zahlreiche metabolische Effekte auch im Erwachsenenalter.

Ist immunhistochemisch in mindestens 10% der Zellen eine Hormonproduktion nachzuweisen, wird das Adenom als aktiv monohormonal, bihormonal oder plurihormonal bezeichnet. Plurihormonale Adenome produzieren mehr als ein Hormon. Monomorph plurihormonale Adenome bestehen aus einer Zellpopulation, die verschiedene Hormone bildet. Plurimorph plurihormonale Adenome bestehen aus mehr als einer Zellpopulation, die verschiedene Hormone bilden (Kovacs et al. (2001)).

Hormoninaktive Adenome stehen an zweithäufigster Stelle aller Hypophysenadenome mit einer Häufigkeit von ca. 23%.

Inaktiv bedeutet nicht, dass in den Tumorzellen keine Hormone gebildet werden. So genannte silente Adenome weisen positive Immunhistochemie in Bezug auf eines oder mehrerer Hormone auf. Wahrscheinlich beruht diese Inaktivität entweder darauf, dass die Hormone „biologisch nicht aktiv“ sind oder nicht regelrecht aus der Zelle sezerniert werden können.

Weiterhin gibt es Adenome die unwirksame Hormonvarianten, so genannte α -subunits (α -Untereinheiten), sezernieren.

Nullzelladenome und Onkozytome weisen keinerlei Hormonproduktion auf.

Tabelle 1: Die vom „International Pituitary Pathology Club“ (IPPC) (1990) vorgeschlagene Klassifikation von Hypophysenadenomen, Untergliederung in Subtypen.

1.	Monohormonale Adenome
1.1.	GH-Zelladenome
	1.1.1. dicht granuliert
	1.1.2. gering granuliert
1.2.	Prolaktin-Zelladenome
	1.2.1. dicht granuliert
	1.2.2. gering granuliert
1.3.	ACTH-Zelladenome
	1.3.1. dicht granuliert
	1.3.2. gering granuliert
	1.3.3. Crooke-Zelladenome
1.4.	β -FSH-/ β -LH-/ α -Untereinheit-Adenome
1.5.	B-TSH/ α -Untereinheit-Adenome
1.6.	α -Untereinheit-Adenome
1.7.	Pluri-Glykoprotein-hormonhaltige Adenome (β -FSH, β -LH, β -TSH)
2.	Plurihormonale Adenome
2.1.	GH-/Prolaktin-Zelladenome
	2.1.1. Gemischte GH-/ Prolaktin-Zelladenome
	2.1.2. Mammosomatotrophe Adenome
	2.1.3. Acidophile Stammzelladenome
2.2.	GH-/ Prolaktin-/ Glykoprotein-hormonhaltige Adenome
2.3.	Andere plurihormonale Adenome
3.	Nicht-hormon-immunreaktive-Adenome
3.1.	Null-Zelladenome
3.2.	Onkozytäre Adenome
4.	Unklassifizierbare Adenome

1.2.2. Radiologische Einteilung

Die Einteilung berücksichtigt Größe und Invasivität des Adenoms in umliegenden Strukturen und wird wie folgt charakterisiert

Grad 0: Kleiner Tumor innerhalb der Hypophyse

Grad 1: Geringe Ausbeulung bei intaktem knöchernen Boden der Sella turcica

Grad 2: Boden intakt, Sella mehr als 10mm vergrößert (nicht invasiv)

Grad 3: Teilweise Zerstörung des knöchernen Bodens mit Vordringen des Tumors in den Sinus sphenoidalis (invasiv)

Grad 4: Vollständige Zerstörung des Bodens mit diffuser Infiltration des Sinus.

1.2.3. Histologische Einteilung

Typisiert werden können die Adenomzellen auch nach ihrem histochemischem Färbeverhalten (azidophil, basophil, chromophob, onkozytär).

Diese Klassifikation bildete die Grundlage der WHO Klassifikation von 1980.

1.2.4. Die fünfstufige Klassifikation nach Kovacs et al. (1996)

Kovacs et al. (1996) stellten eine fünfstufige Klassifikation vor, die auf Ergebnissen von über 10.000 behandelten Patienten mit einem Hypophysenadenom basierte.

Tabelle 2: fünfstufige Klassifikation der Hypophysenadenome nach Kovacs et al. (1996).

Stufe 1	unterscheidet Hypophysenadenome nach Klinik und Bluthormonspiegeln
Stufe 2	begründet sich auf radiologischen und operativen Ergebnissen
Stufe 3	basiert auf lichtmikroskopischen Ergebnissen mittels Eosin-/Haematoxylin-Färbung und Unterscheidet zwischen Hyperplasie, Adenom und Karzinom
Stufe 4	basiert auf immunozytochemischen Untersuchungen und stellt den Grad der Hormonproduktion oder der Hormonspeicherung dar
Stufe 5	begründet sich auf elektronenmikroskopischen, ultrastrukturellen Ergebnissen

1.2.5. Die Klassifikation der WHO aus dem Jahre 2000

Im Jahre 2000 formulierte die WHO eine neue Klassifikation von Tumoren des Nervensystems, die so genannte „Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System“. Sie nahm die fünfstufige Klassifikation von Kovacs et al. (1996) als Grundlage für die Einteilung der Hypophysenadenome. Die Klassifikation spiegelt die neuesten Ergebnisse der Neuroonkologie wider und vereint klinische und biochemische Ergebnisse, radiologische Bildgebung, operative Ergebnisse, Pathohistologie, Immunocytochemie und elektronenmikroskopische Ergebnisse. Beispielsweise werden Hypophysenadenome mit einem Ki-67 LI von größer 3% und einer p53 Immunoreaktivität größer 3% neben erhöhter Mitoseaktivität und dem Vorhandensein dreier Invasivitätskriterien als atypische Adenome klassifiziert.

Diese neue Klassifikation liefert Wissen über biologisches Verhalten, Wachstumsrate, Aggressivität und Invasivität. So kann eine genaue Diagnosestellung erfolgen und die zukünftige Behandlung des Patienten bestimmt werden (Sajko et al. (2005)).

Im Gegensatz zur alten Klassifikation der WHO werden Transkriptionsfaktoren, die die Zelldifferenzierung steuern, in die Klassifikation mit aufgenommen. Es werden drei große Wege der Zelldifferenzierung unterschieden: die „Pit-1-Familie“, „ACTH-Familie“ und „Gonadotropin-Familie“ (Tabelle 3). In der Vergangenheit wurden inaktive Adenome in Nullzelladenom oder Onkozytom eingeteilt. Die neue Einteilung klassifiziert inaktive Adenome zugehörig zur „Gonadotropin-Familie“, da ein Grossteil der Adenome den Transkriptionsfaktor SF-1 exprimiert. Schon seit 20 Jahren ist aus in vitro Untersuchungen bekannt, dass Nullzelladenome und Onkozytome Gonadotropin produzieren (Asa et al. (1986), Asa et al. (1992), Yamada et al. (1988)).

Tabelle 3: „Pit-1-Familie“, „ACTH-Familie“ und „Gonadotropin-Familie“, aus „The 2004 World Health Organisation classification of pituitary tumours: What is new?“ (Al-Shraim et Asa (2006)). (ER=Östrogenrezeptor, GH=Wachstumshormon, PRL=Prolaktin, α -subunit=alpha-Untereinheit, “keratin whorls”=ultrastrukturelle Anordnung des Keratins, “fibrous bodies”=paranukleäre kugelige Aufhellungszonen, GATA-2=GATA bindendes Protein 2, TEF=thyreotropher embryonaler Faktor, TSH=Thyreotropin, ACTH=Adrenokortikotropin, FSH=follikelstimulierendes Hormon, LH=luteinisierendes Hormon,SF=die Steroidproduktion beeinflussender Faktor).

Tumortyp	Subtyp	Transkriptionsfaktoren	Hormone, andere
„Pit-1 Familie“	Somatotropinom: dicht granuliert	Pit-1	GH, α -subunit
	Somatotropinom: gering granuliert	Pit-1	GH, “keratin whorls” (“fibrous bodies”)
	Mammomatotrophe/ Adenome	gemischte Pit-1, ER	GH, PRL, α -subunit
	Prolaktinom: gering granuliert	Pit-1, ER, ?GH-Repressor	PRL, Golgi-Muster
	Prolaktinom: dicht granuliert	Pit-1, ER, ?GH-Repressor	PRL diffus
	Acidophile Stammzelladenome	Pit-1, ER	PRL (GH) “keratin whorls” (“fibrous bodies”)
	Thyreotropinome	Pit-1, TEF, GATA-2	B-TSH, α -subunit
	Plurihormonale Adenome	Pit-1, ER, TEF, GATA-2	GH, PRL, β -TSH, α -subunit
„ACTH-Familie“	Kortikotropinome	Tpit	ACTH, Keratin
„Gonadotropin-Familie“	Gonadotropinome	SF-1, ER, GATA-2	B-FSH, β -LH, α -subunit
	unklassifizierbare Adenome		
	Hormon-negative-/ Nullzelladenome	keine	keine
	seltene plurihormonale Adenome	multiple ?	multiple

Weiterhin sind Protoonkogene und Tumorsuppressorgene identifiziert worden, die in der Pathogenese der Adenome eine Rolle spielen und in die Klassifikation der WHO von 2000 aufgenommen wurden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Protoonkogene und Tumorsuppressorgene, aus „The 2004 World Health Organisation classification of pituitary tumours: What is new?“ (Al-Shraim et Asa (2006)). (EGF=epidermaler Wachstumsfaktor, EGF-R=EGF-Rezeptor, FGF=Fibroblasten-Wachstumsfaktor, TGF=transformierender Wachstumsfaktor, PTTG=den Hypophysentumor transformierendes Gen, ptd=abgeleitet vom Hypophysentumor).

Protoonkogene	Tumorsuppressorgene
Gsa	GADD45
Ras	Menin
CREB	p16/ CDKN2A
Cyclin D1	p18
EGF/ TGF- α / EGF-R	p27/ KIP1
FGF-2, FGF-4	Rb
PTTG	tp53
ptd-FGFR	

Al-Shraim et Asa (2006) stellten fest, dass zahlreiche Marker, wie PCNA, Bcl-2, Ki-67 LI/ Mib-1, DNA Topoisomerase II α , COX 2 (Cyclooxygenase 2), Telomerase, Galectin-3 oder die Angiogenese, die Tumorprogression oder die Metastasierung, das biologische Verhalten von Hypophysenadenomen nicht voraussagen können.

Die wichtigsten prognostischen und klinischen Marker sind immer noch das hormonelle Profil der Adenome und die Klassifikation in Subtypen.

1.3. Pathobiologie von Hypophysenadenomen

Hypophysenadenome gehen meist von Zellen des Hypophysenvorderlappens aus. Makroskopisch imponieren sie solide teils mit Nekrosen, Hämorrhagien und Fibrosierungen (Riede et Saeger (1995)).

Umgeben sind Adenome von einer Pseudokapsel aus komprimierten Zellen der Adenohypophyse und verdichtetem retikulärem Bindegewebe. Diese Pseudokapsel erklärt die histologisch meist deutliche Grenze zu „gesundem Gewebe“, obwohl eine echte Bindegewebskapsel fehlt (Scheithauer et al. (1986)).

Die Pathobiologie stellt einen mehrschrittigen Prozess dar, bei dem Hypophysenadenome ihren Ursprung in der unkontrollierten Proliferation einer einzigen transformierten Zelle, in der ein initiales Ereignis proliferative Aktivität ausgelöst hat, finden (Faglia et Spada (2001)).

Das initiale Ereignis der pathologischen Proliferation wird durch Promotorfaktoren, wie Hormone des Hypothalamus, lokale Wachstumsfaktoren und Unterschiede in Feedback-Mechanismen ausgelöst.

Genetische Unterschiede in Adenomzellen werden als eine Ursache unterschiedlichen Verhaltens von Adenomen angesehen (Lania et al (2003)).

Lloyd et al. (2001) brachten Veränderungen in Kinaseinhibitoren in Verbindung zur Tumorgenese. Diese Erkenntnisse sind jedoch nicht universell anwendbar.

Die aktuelle WHO Klassifikation „Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System“ nennt Tumorsuppressorgene, Protoonkogene und Transkriptionsfaktoren, die in der Pathobiologie von Hypophysenadenomen eine entscheidende Rolle spielen (*siehe Klassifikation von Hypophysenadenomen*).

1.3.1. Das Wachstumsverhalten von Hypophysenadenomen

Das Wachstumsverhalten von Hypophysenadenomen und Faktoren, die das Wachstum bestimmen, sind bisher weitestgehend nicht geklärt (Faglia et Spada (2001)).

Honegger et al. (2003) berichteten über ein lineares Wachstum bei Hypophysenadenomen. Ekramullah et al. (1996) und Tanaka et al. (2003) nahmen ohne statistischen Beweis eine exponentielle Wachstumskinetik an. Geht man von der soliden Natur der Hypophysenadenome mit geringen zystischen oder nekrotischen Veränderungen aus, würde dieses stabile biologische Verhalten auf ein konstantes Wachstumsmuster hindeuten.

1.3.2. Das invasive Verhalten von Hypophysenadenomen

Auch wenn Hypophysenadenome histologisch meist ein gutartiges Bild aufweisen, wachsen sie in 30% der Fälle invasiv in umliegende Strukturen (Riede et Saeger (1995)).

Invasivität bedeutet, dass histologisch Zellen oder makroskopisch ganze Ausläufer des Adenoms in umliegende Strukturen einwachsen. Es folgt ein Durchbruch durch die Hypophysenloge und das Adenom wächst in umliegende Strukturen. Umliegende Strukturen sind die Dura mater, Knochen, Nerven, Gefäße oder Sinūs, unter anderem parasellär rechts und links der Sinus cavernosus. Sogar bis zu 85% der Adenome zeigten eine mikroskopische Invasion bei exakter pathologischer Untersuchung (Gerdes et al. (1984), Selman et al. (1992), Shibuya et al. (1992), Thapar et Scheithauer et al. (1996)).

Die Häufigkeit der Adenome, die invasiv wuchsen, variierte in verschiedenen Studien von 10-85%, was die unterschiedliche Definition von Invasivität widerspiegelt.

Die Invasivität kann histologisch, intraoperativ und radiologisch beurteilt werden.

In ihrer Klassifikation stellten Knosp et al. (1993) eine einheitliche Definition vor, welche zahlreichen Publikationen als Grundlage diente (*siehe Teil Material und Methoden*).

Scheithauer et al. (1986) berichteten von einer Invasion in umliegende Strukturen in 35% der Fälle. Meij et al. (2002) berichteten in 41% der Fälle über eine Invasion der Dura mater.

Cottier et al. (2000) und Martins et al. (1965) zeigten, dass eine Invasion eine höhere Morbidität und Mortalität der Erkrankung bedingen.

Yokoyama et al. (2001) berichteten, dass die Invasion des Sinus cavernosus aufgrund anatomischer Gegebenheiten stattfindet. Die mediale Wand des sinus cavernosus zeigt sich in Autopsiestudien dünner als die laterale oder obere Begrenzung.

Kawamoto et al. (1995) sahen ursächlich für Invasion mögliche chemische Faktoren, die die Adenome selber produzieren.

Zahlreiche Studien untersuchten den Zusammenhang bezüglich der Invasivität und proliferativer Aktivität (*siehe Teil postoperative Diagnostik/Das Ki- 67 Antigen und Teil Diskussion*).

Welche Faktoren die Invasivität bedingen, ist bis dato weitgehend ungeklärt.

1.3.3. Hypophysenkarzinome

Ein geringer Prozentsatz der Adenome fällt durch kraniospinale oder systemische Metastasierung auf und lässt sich dadurch als Hypophysenkarzinom klassifizieren.

Eine Studie mit mehr als 3000 operierten Patienten an Hypophysenadenomen berichtete über eine Prävalenz des Hypophysenkarzinoms von 0,2% aller adenohypophysärer Neubildungen (Pernicone et al. (1997)).

Das durchschnittliche Überleben nach Diagnose eines Hypophysenkarzinoms beträgt weniger als ein Jahr (Pernicone et al. 1997). Umso wichtiger erscheint es, das Wachstumsverhalten von Hypophysenadenomen zu verstehen und aggressiv wachsende Tumoren frühzeitig zu erkennen.

Metastasen eines Hypophysenkarzinoms wiesen höhere Werte des Proliferationsmarkers Ki-67 als die ursprüngliche Läsion auf (Gaffrey et al. (2002)). Eine Studie von 15 Fällen eines Hypophysenkarzinoms zeigte bei der ursprünglichen Läsion einen mittleren Ki-67 LI von 2,6% und bei den Metastasen der Läsion einen mittlere Ki-67 LI von 11% (Pernicone et al. (1997)). Hypophysenkarzinome scheinen einen höheren Proliferationsindex mit Indices zwischen 0% und 21.9% aufzuweisen (Kaltsas et al. (2005), Thapar et al. (1996)).

1.3.4. Inzidentalome

Bei Untersuchungen des Schädels mittels CT oder MRT kommt es zur Darstellung von zufällig entdeckten Tumoren im Bereich der Hypophyse, den so genannte Inzidentalomen der Hypophyse.

Ezzat und al. (2004) berichteten in einer Metaanalyse aller vorhandenen englischsprachigen Studien, dass bei 14,4% der Autopsien und bei 22,5% der radiologischen kraniellen Untersuchungen Inzidentalome gefunden wurden.

Daly und al. (2006) führten eine Querschnittsstudie in der Provinz von Liège (Belgien) durch. Sie fanden bei 94 von 100.000 Fällen ein klinisch relevantes Hypophysenadenom. Bei 14,7% der Fälle handelte es sich um inaktive Hypophysenadenome.

Seit der schnellen und unkomplizierten Verfügbarkeit von radiologischen Verfahren beschäftigen sich einige Studien mit dem Wachstum von Inzidentalomen während der Nachsorge nach Diagnosestellung.

Einheitliche Kriterien zur Definition von Tumorwachstum lagen jedoch nicht vor. In der Mehrheit folgen Inzidentalome einem benignen Wachstumsverhalten (Oyama et al. (2005)). Reincke et al. (1990) beschrieben bei 14 von 18 Inzidentalomen in einem Beobachtungszeitraum von 22 Monaten kein Tumorwachstum. Bei der Mehrzahl der Tumoren handelte es sich bei Diagnosestellung um Makroadenome.

Donovan et Corenblum (1995) berichteten von einer Zunahme der Größe bei 4 von 16 Inzidentalomen mit einer Ausgangsgröße von mehr als 10 mm und von keiner Zunahme der Größe bei 15 Inzidentalomen mit einer Ausgangsgröße kleiner 10 mm während eines Beobachtungszeitraumes von 6,1 und 6,7 Jahren. Sie sahen bei Patienten mit Inzidentalom meist einen benignen Verlauf und empfahlen bei Inzidentalomen kleiner 10mm nur eine geregelte klinische Überwachung.

Feldkamp et al. (1999) berichteten, dass unter 67 Patienten 37,2% der Fälle Makroinzidentalome ($\geq 10\text{mm}$) aufwiesen, von denen im zeitlichen Verlauf 26,3% eine Volumenzunahme aufwiesen.

289 Fälle inaktiver Inzidentalome wurden in einer Studie von Oyama et al. (2005) im Mittel über 27,3 Monate (Spannweite 6-173 Monate) beobachtet. In 72,3% der Fälle trat kein Wachstum der Inzidentalome auf, 14,2% der Fälle zeigten sogar einen Rückgang des Tumolvolumens.

Arita et al. (2006) beobachteten das biologische Verhalten von 42 inaktiven Inzidentalomen, darunter 37 Makroadenome und 5 Mikroadenome. Sie fanden eine Zunahme der Tumorgröße um mindestens 10% der Anfangsgröße bei 40% der Fälle in einem Beobachtungszeit von 10,8 bis 168,2 Monaten (Spannweite 61,9 +/-38,2 Monate).

Inaktive Inzidentalome, die bei Entdeckung 10 mm überschreiten, müssen initial auf Zeichen der Kompression der Sehbahn und Zeichen des Hypopituitarismus untersucht werden (Bramnert (1998), Daly et al. (2007)).

Man kann feststellen, dass nur eine Minderheit der Inzidentalome bedeutendes Wachstum aufweist und klinisch relevant wird, während die Mehrheit stabil bleibt oder eine extrem langsame Wachstumsgeschwindigkeit während der Lebenszeit aufzeigt.

Augenmerk sollte auf Inzidentalome gelegt werden, die bei Entdeckung 10 mm überschreiten.

Kenntnisse über das zutreffende Wachstumsmodell und über prognostische Faktoren bei Hypophysenadenomen könnten zur Optimierung der Nachsorge und zur Reduktion der Frequenz bildgebender Kontroll-Untersuchungen führen.

1.4. Präoperative Diagnostik

Hypophysenadenome erfordern insbesondere die Betreuung durch die Disziplinen der Endokrinologie zur Klärung endokriner Ausfälle oder Überfunktionen, der Radiologie zur Größenfeststellung und Beurteilung der radiologischen Invasivität, der Ophthalmologie zur Klärung einer Sehbeeinträchtigung und nicht zuletzt der Neurochirurgie zur operativen Indikationsstellung und Operationsplanung in Abhängigkeit von den erhobenen Untersuchungsbefunden.

Eine komplette Diagnostik ist Voraussetzung für eine sinnvolle Therapieplanung, Verlaufskontrolle und Nachsorge des Patienten.

Klinische Untersuchung

Eine sorgfältige Anamnese und Ganzkörperuntersuchung ist erforderlich, um Zeichen hormoneller Ausfälle zu erkennen und im Falle eines aktiven Adenoms Zeichen einer Hormonüberproduktion zu dokumentieren.

Endokrinologische Untersuchung

Bei der endokrinologischen Untersuchung geht es um die Frage, ob ein hormonaktives oder hormoninaktives Adenom vorliegt. Hierzu werden die Basalwerte hypophysärer und peripherer Hormone bestimmt. Zum Nachweis einer Hormonaktivität sind oft Suppressionstests hilfreich, die bei hormonaktiven Adenomen pathologische Ergebnisse zeigen. Weiterhin kann es durch Kompression der Hypophyse oder des Hypophysenstiels zum Hypopituitarismus kommen. Hierbei können einzelne, im äußersten Falle alle Hormonachsen eine Insuffizienz aufweisen. Zum Aufschluss helfen Stimulationstests, die bei Vorliegen einer Insuffizienz eine eingeschränkte Stimulation zeigen. Eine hormonelle Insuffizienz erfordert eine hormonelle Substitutionstherapie. Im Falle einer Nebennierenrinden-Insuffizienz ist die adäquate Substitution von vitaler Bedeutung und auch perioperativ obligat.

Bildgebende Verfahren

Die Methode der ersten Wahl zur Darstellung von Hypophysentumoren ist heute die Magnetresonanztomographie (MRT). Die Computertomographie (CT) kann ergänzend eingesetzt werden und ist beispielsweise hilfreich zum Nachweis von Verkalkungen. Die MRT ist ohne Strahlenbelastung durchführbar.

Augenärztliche Untersuchung

Ca. 30% der Patienten mit einem Hypophysenadenom berichten über Gesichtsfeldausfälle, Sehschärfeverlust oder Doppelbilder. Das Chiasma opticum (Sehnervenkreuzung) und die Hypophyse sind benachbarte Strukturen. Bei einem Hypophysentumor mit kranialer Wachstumsrichtung kommt es zur Kompression des Chiasma opticum und somit zu Sehstörungen. Klassischer Gesichtsfeldausfall bei einem Hypophysentumor ist eine bitemporale Hemianopsie.

1.5. Therapie von Hypophysentumoren

Die klinische Symptomatik von Hypophysenadenomen kann durch Lokalsymptome wie die Kompression der optischen Bahn, Insuffizienzen der Hypophysenachsen (Hypopituitarismus) sowie durch die Überproduktion einzelner Hypophysenhormone gekennzeichnet sein (*siehe Teil Klassifikation von Hypophysenadenomen*). Sowohl Art und Ausmaß des Hormonexzesses, als auch Lokalsymptome bestimmen die Notwendigkeit und Art der Behandlung.

Die Behandlung der Hypophysentumoren erfolgt neurochirurgisch, medikamentös und/ oder radiotherapeutisch oder nach dem Prinzip „watchful waiting“ (beobachtende Haltung).

1.5.1. Operative Therapie

Therapie der Wahl bei hormoninaktiven Hypophysenadenomen, Somatotropinomen (Akromegalie) und Kortikotropinomen (Morbus Cushing) ist die operative Entfernung. Bei der operativen Entfernung wird, wenn möglich, eine selektive Adenomektomie durchgeführt, um die Hypophysenfunktion zu erhalten. Weiteres Ziel ist die Dekompression umliegender Strukturen. Dabei werden intra- und weit nach suprasellär reichende Tumoren auf transsphenoidalem Wege (über die Nase, durch die Keilbeinhöhle) entfernt.

Auf transsphenoidalem Wege werden 90-95% der Adenome entfernt. Große asymmetrische Tumoren, etwa 10% der Fälle, die suprasellär, retrosellär und subfrontal wachsen, müssen transkranial über eine Trepanation (neurochirurgisches Verfahren zur Eröffnung des Schädels) entfernt werden.

1.5.2. Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie greift an exprimierten Rezeptoren des Tumorgewebes an und inhibiert dadurch die Hormonproduktion. Dies führt zu einer Schrumpfung des Adenoms, die durch eine Zellverkleinerung (Atrophie) entsteht. Bei einer Langzeittherapie kann es durch fibrotischen Umbau zu einem permanenten Effekt der medikamentösen Therapie kommen.

Bei Prolaktinomen (Prolaktin sezernierend) wird primär eine medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten (z.B. Bromocriptin) angestrebt. Dopaminagonisten greifen über den Dopamin-D2-Rezeptor an, den über 90% der Prolaktinome exprimieren.

Neuste Studien zeigen, dass auch inaktive Adenome den D2-Rezeptor exprimieren und so auch Dopaminagonisten dort angreifen können um das Wachstum zu hemmen (de Herder et al. (2006), Florio et al. (2008)).

Die Ansprechrate ist gering und ein Therapieversuch mit Dopaminagonisten somit nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.

Somatotropinome (Wachstumshormon sezernierend) werden über Somatostatinanaloga kontrolliert, sofern eine operative Therapie unzureichenden Erfolg bringt oder kontraindiziert ist. Somatostatinanaloga binden an einen von 5 bekannten Somatostatin-rezeptorsubtypen (SSTR1 bis SSTR5), was die Wachstumshormonsekretion hemmt. Von besonderem Interesse ist dabei der Subtyp 2 (SSTR2). Bei Thyreotropinomen kann über diesen Subtyp ebenfalls eine Regulation erreicht werden und eine medikamentöse Therapie ergänzend zur operativen Therapie angeboten werden.

Selten reduzieren Somatostatinanaloga das Wachstum von inaktiven Hypophysenadenomen.

Die Funktion der Subtypen 1, 3, 4, 5 ist weitestgehend ungeklärt. Erste Untersuchungen zeigen, dass über den Subtyp 5 eine Regulation bei Kortikotropinomen (Adrenokortikotropin sezernierend) möglich ist.

Eine weitere medikamentöse Alternative bei Somatotropinomen ist der Einsatz einer chemisch modifizierten und inaktiven Form des Wachstumshormons, dem Wachstumshormonrezeptor-Antagonisten Pegvisomant (Somavert®). Pegvisomant wird bei Therapieversagern oder Unverträglichkeit der medikamentösen Therapie mit Somatostatinanaloga angewandt.

1.5.3. Strahlentherapie

Als Therapie der dritten Wahl gilt die Strahlentherapie. Sie wird bei unzureichendem Erfolg durch Operation (beispielsweise bei großen Resttumoren), unzureichendem Erfolg durch Medikamente, inoperablen Tumoren oder inoperablen Patienten angewandt.

Therapieversager sind des Weiteren Tumoren, die weiterhin Hormone exzessiv produzieren oder ein progressives Wachstum aufweisen.

Studien von Thoren et al. (2001) und Liscák et al. (2007) beschrieben den positiven Effekt der Radiochirurgie bei Hypophysenadenomen mit so genannten „gamma knives“ (Strahlenmesser).

Bei dem „gamma knife“ handelt es sich um ein Präzisionsbestrahlungsgerät. Die therapeutische Wirkung ist einem chirurgischen Messer ähnlich und Tumoren können mit höchster Präzision millimetergenau bestrahlt werden.

Liscák et al. (2007) zeigten, dass die Radiochirurgie eine antiproliferative Wirkung auf inaktive Adenome hat. 89% der bestrahlten Adenome wurde im Volumen reduziert, mit einer mittleren Volumenreduktion von 61% des Ausgangsvolumens.

Chang et al. (2008) konnten jedoch keine routinemäßige postoperative Bestrahlung inaktiver Adenome empfehlen, da das Mortalitätsrisiko dadurch stieg.

Langzeitstudien werden Langzeitnebenwirkungen und den Therapienutzen aufzeigen.

1.5.4. „Watchful waiting“

Bei Inzidentalomen, die weder durch Hormonexpression noch Kompression umliegender Strukturen auffällig sind, kommt der Überwachung des Tumorwachstums in regelmäßigen Abständen durch bildgebende radiologische Verfahren große Bedeutung zu („watchful waiting“).

Hierbei kann die Beschreibung von Wachstumsverläufen ein wirksames Hilfsmittel zur Beurteilung und Analyse von biologischen Prozessen und in der Therapieplanung darstellen.

1.6. Postoperative Diagnostik auf zellulärer Ebene

Die postoperative Diagnostik konzentriert sich auf die Untersuchung und Aufarbeitung von Adenomgewebe auf zellulärer Ebene. Hinsichtlich dem Wachstumsverhalten und der Invasivität von Hypophysenadenomen und der klinischen Prognose konnten in den vergangenen Jahren einige neue Erkenntnisse gewonnen werden. Jedoch zeigt sich in zahlreichen Publikationen eine Heterogenität der Ergebnisse.

1.6.1. Der Ploidiegrad in Tumorzellen

Der Ploidiegrad beschreibt die Anzahl der vollständigen Chromosomensätze in einer Zelle.

Bei zahlreichen Tumorentitäten, beispielsweise bei dem Magenkarzinom, Endometriumkarzinom, anaplastischen Astrozytom und Mammakarzinom konnte nachgewiesen werden, dass der Ploidiegrad einen geeigneten prognostischen Faktor darstellt (Esteban et al. (1999), Larson et al. (1999), Perry et al. (1999), Rudolph et al. (1999)).

Bei Hypophysenadenomen jedoch scheint der Ploidiegrad keine prognostische Relevanz zu besitzen (Chae et al. (1996), Gaffrey et al. (2005)).

1.6.2. Bromodesoxyuridin (BrdU)

Bromodesoxyuridin (BrdU) stellt ein Thymidinanalogon dar. Desoxythymidin (dT) ist ein Nukleosid aus der Pyrimidin-Nukleobase Thymin und der Pentose D-Desoxyribose. Thymidin ist Bestandteil der Desoxyribonukleinsäure (DNA), während in der Ribonukleinsäure (RNA) Uridin vorkommt.

Die Zellen des Operationspräparates werden mit BrdU markiert und die Aufnahme („uptake“) in das Gewebe immunhistochemisch bestimmt. So kann eine Aussage über die Proliferation des Gewebes getroffen werden. Turner et al. (1999) stellten fest, dass die Aufnahme von BrdU in das Gewebe mit dem „grading“ (Maß der Entdifferenzierung von Krebszellen) und dem Mitoseindex von Tumoren korrelierte. Die Bestimmung der BrdU Aufnahme kommt jedoch nicht zum routinemäßigen Einsatz.

1.6.3. Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA)

Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) wurde erstmalig von Miyachi et al. (1978) und Celis et Bravo (1980) beschrieben. PCNA befindet sich im Nukleolus (Bravo et al. (1981)). Die Expression von PCNA ist abhängig vom Zellzyklus. Die PCNA-Expression ist in der späten G1-Phase und frühen S-Phase des Zellzyklus erhöht nachzuweisen (Celis et Celis (1985), Kurki et al. (1986), Takasaki et al (1981)). Bei verminderter Zellproliferation wird eine verminderte Expression von PCNA nachgewiesen.

PCNA stellt ein Hilfsprotein der DNA-Polymerase Delta dar (Bravo et al. (1987), Prelich et al (1987)), unterstützt die Replikation der DNA (Bravo et Mac-Donald-Bravo (1987), Celis et al. (1987), Prelich et al (1987), Zuber et al. (1989)) und spielt eine Rolle bei der Reparatur beschädigter Nukleotide in der DNA.

Bei Rezidivadenomen der Hypophyse beschrieben Hsu et al. (1993) eine statistisch signifikant höhere prozentuale Rate an PCNA exprimierenden Zellen. Scheithauer et al. (2006) zeigten, dass sich bei nicht invasiven und invasiven Adenomen die Expression dieses Proteins statistisch nicht signifikant unterschied. Bei prämetastatischen und metastatischen Adenomen wurde eine höhere Expression von PCNA nachgewiesen.

PCNA kann als Marker für proliferierende Zellen eingesetzt werden. Studien zeigten, dass PCNA jedoch im Vergleich zu Ki-67 eine geringere Sensitivität aufwies (Hsu et al. (1993), Mizoue et al. (1997)).

1.6.4. Die Kinaseinhibitoren p53 und p27

P53 und p27 gehören zu der Genfamilie der „Cip/ Kip“, einer Gruppe von Cyclin-abhängigen Kinaseinhibitoren. Die Cyclin-abhängigen Proteinkinasen sind Katalysatoren der Zellzyklusprogression, die den Übergang von einer Phase zur nächsten regulieren. Kinaseinhibitoren sind Proteine, die mit den Cyclinen interagieren und die Proteinkinasen inhibieren.

In zahlreichen Tumorentitäten, wie Karzinomen der Lunge, des Ösophagus, des Magens, der Leber und der Harnblase wurde eine übermäßige Expression von p53 gezeigt (Bernardini et al. (1999), Igarashi et al. (1999), Natsugoe et al. (1999), Sugo et al. (1999), Wang et al. (1999)).

Thapar et al. (1996) wiesen einen positiven p53 LI (labelling index) in 0% nicht invasiver Hypophysenadenomen, in 15% invasiver Hypophysenadenome und in 100% der Metastasen von Hypophysenkarzinomen nach.

Dagegen sahen Scheithauer et al. (2006) keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des p53 LI bei invasiven und nicht invasiven Adenomen. Karzinome zeigten jedoch mit durchschnittlich 15% einen hohen p53 LI. Sie postulierten, dass der p53 LI Adenome identifizieren könnte, die zur Bildung von Metastasen neigen.

Scheithauer et al. (2006) fanden bei Prolaktinomen junger Frauen einen höheren p27 LI (labelling index) im Vergleich zu älteren Frauen oder Männern. Weiterhin zeigten sie, dass in inaktiven Adenomen ein höherer p27 LI im Vergleich zu aktiven Adenomen vorlag (59% vs. 38%). Invasive Adenome zeigten einen höheren p27 LI im Vergleich zu Karzinomen (41,7% vs. 22,8%).

Eine große Studie mit 123 Hypophysenadenomen sah jedoch keinen Unterschied des p27 LI zwischen invasiven und nicht invasiven Adenomen (Zhao et al. (1999)).

1.6.5. Das Ki-67 Antigen

Ki-67 stellt ein nukleäres Antigen dar, das in proliferierenden Zellen der Phasen S, G1, G2 und M des Zellzyklus exprimiert wird. In arretierten Zellen der Phase G0 wird Ki-67 nicht exprimiert (Gerdes et al. (1984), Knosp et al. (1989), Landolt et al. (1987), Saeger (2004)).

Aufgrund dieser Eigenschaft wird Ki-67 als wichtiger Marker von proliferierenden normalen, als auch neoplastischen Zellen genutzt.

Jedoch ist seine genaue Funktion bis heute weitestgehend ungeklärt (Scholzen et Gerdes (2000)).

Ursprünglich definiert wurde Ki-67 durch einen monoklonalen Antikörper, der bei Immunisierung von Mäusen mit Kernen der Hodgkin-Lymphomzelllinie L428 erzeugt wurde. Der Name Ki-67 setzt sich zusammen aus dem Entdeckungsort Kiel und der Nummer des Originalklones, der den Antikörper produzierte.

Gerdes et al. entwickelten die Methode des Antigen-Nachweises (Gerdes et al. (1983), Gerdes et al. (1984)).

Das Molekül kommt in zwei hochmolekularen Varianten von 320 kDa (Kilodalton) und 359 kDa vor. Kodiert wird das zuständige Gen auf dem Chromosom 10 (Fronatsch et al. (1991), Duchrow et al (1994), Turner et Wass (1999)).

Zum Nachweis von Ki-67 werden diverse Antikörper verwendet. Am häufigsten wird der monoklonale Antikörper MIB-1 (Molecular Immunology Borstel-1, Mikrobiologisches Institut Borstel) angewandt (Scholzen et Gerdes (2000)). Dieser 1992 erstmals beschriebene Antikörper erlaubt die Bearbeitung von formalinfixierten Paraffinschnitten.

Der Anteil Ki-67 positiv markierter Zellen an der Gesamtzellzahl ergibt den Ki-67 LI („labelling index“/Proliferationsindex) (Abe et al. (1997), Knosp et al. (1989), Landolt et al. (1987), Rock et al. (1993)).

Gerdes et al. (1984) postulierten, dass der Ki-67 LI als Prognosekriterium diverser Tumoren hilfreich sein kann, da er die proliferative Aktivität widerspiegelt. Zahlreiche Studien belegten diese Annahme.

Bei verschiedenen Weichteilsarkomen (Ueda et al. (1989)), beim Mammakarzinom (Jansen et al. (1998)) und beim Prostatakarzinom (Aaltomaa et al. (1997)) ist Ki-67 als prognostischer Faktor etabliert worden.

Bei der Untersuchung von Hypophysenadenomen stellt die Bestimmung des Ki-67 LI ebenfalls einen viel versprechenden Ansatz dar. Jedoch sind die Ergebnisse zahlreicher Publikationen bezüglich dieses Themas heterogen.

Zum ersten Mal wurde der Ki-67 LI bei Hypophysenadenomen 1986 durch Burger et al. (1986) mit einem Ki-67 LI von 0,2-1,5% beschrieben.

Die Spannweite des mittleren Ki-67 LI beträgt in der Literatur 0,2-4,6% (Kitz et al. (1991), Losa et al. (2000), Mastronardi et al. (1999), Zhao et al. (1999)).

Einige Studien berichteten über einzelne hohe Ki-67 LI Werte von 15,48%, 17,45%, 22%, 23%, 23,6% (Lath et al. (2001), Losa et al. (2000), Pizzaro et al. (2004), Prevedello et al. (2005), Wolfsberger et al. (2004)).

Der Ki-67 LI und das Alter zum Operationszeitpunkt

In der Literatur gibt es bezüglich des Ki-67 LI und des Alters statistische Analysen, die zeigen, dass bei jüngeren Patienten ein höherer Ki-67 LI zu finden war (Jaffrain-Rea et al. (2002), Losa et al. (2000), Wolfsberger et al. (2004), Yonezawa et al. (1997)).

Mastronardi et al. (2002) sahen jedoch bei älteren Patienten einen höheren Ki-67 LI.

Der Ki-67 LI und das Adenomvolumen zum Operationszeitpunkt

Bezüglich des Ki-67 LI und des Adenomvolumens hormoninaktiver Adenome zum Operationszeitpunkt gibt es homogene Ergebnisse, die keine statistisch signifikante Korrelation aufweisen konnten (Abe et al. (1997), Ferreira et al. (2005), Jaffrain-Rea et al. (2002), Kawamoto et al. (1995), Knosp et al. (1989), Mastronardi et al. (2001), Paek et al. (2005), Shibuya et al. (1992)).

Der Ki-67 LI bei Primäradenomen und Rezidiven

(siehe Teil Postoperatives Management)

Der Ki-67 LI bei hormonaktiven und hormoninaktiven Adenomen

Statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Ki-67 LI bei aktiven und inaktiven Hypophysenadenomen wurden von Jaffrain-Rea et al. (2002), Landolt et al. (1987), Mastronardi et al. (2000), Thapar et Kovacs et al. (1996) und Shibuya et al. (1992) dokumentiert.

Dagegen fanden Abe et al. (1997), Kawamoto et al. (1995) und Knosp et al. (1989) keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Expression des Proliferationsmarkers Ki-67 zwischen aktiven und inaktiven Hypophysenadenomen.

Der Ki-67 LI bei invasiven und nicht invasiven Adenomen

Vor 1993 lagen keine einheitlichen Kriterien der Definition von Invasivität vor. Studien bezogen sich entweder auf die intraoperativen Beurteilung von Invasivität und/ oder auf die radiologische Beurteilung der Invasivität anhand von CT oder MRT Bildern.

Nach der einheitlichen Klassifikation nach Knosp et al. (1993) (*siehe Kapitel Material und Methoden*) zeigten diverse Publikationen, dass invasive Läsionen einen höheren Ki-67 LI aufwiesen (Buchfelder et al. (1996), Iuchi S et al. (2000), Iuchi T et al. (2000), Jaffrain-Rea et al. (2002), Ma et al. (2002), Mastronardi et al. (1999), Mastronardi et al. (2001), Pan et al. (2005), Pizzaro et al. (2004), Schreiber et al. (1999), Thapar et Scheithauer et al. (1996), Thapar et Yamada et al. (1996), Wolfsberger et al. (2004), Zhao et al. (1999), Zornitzki et al. (2004)).

Zahlreiche Studien zeigten hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Ki-67 LI beim Vergleich invasiver und nicht invasiver Hypophysenadenome (Abe et al. (1997), Honegger et al. (2003), Jaffrain-Rea et al. (2002), Kawamoto et al. (1995), Lath et al. (2001), Losa et al. (2000), Tanaka et al. (2003), Trouillas et al. (2003), Yokoyama et al. (2001) und Yonezawa et al. (1997)).

Der Ki-67 LI und die Wachstumsrate von Adenomen

Einige wenige Studien haben sich bisher mit der Korrelation der Wachstumsrate und dem Ki-67 LI befasst (Ekramullah et al. (1996), Honegger et al. (2003), Saeger et al. (2008)).

Ekramullah et al. (1996) gingen von exponentiellem Wachstum aus und korrelierten bei Rezidiven die TVDT mit dem Ki-67 LI. Es zeigte sich eine statistisch signifikante negative Korrelation.

Honegger et al. (2003) fanden eine statistisch signifikante Korrelation des Ki-67 LI und der Wachstumsrate. Alle schnell wachsenden Adenome mit einem täglichen Volumenzuwachs von $> 0,07\%$ wiesen einen Ki-67 LI von $> 1,5\%$ auf. Langsam wachsende Adenome mit einem täglichen Volumenzuwachs $< 0,7\%$ zeigten einen Ki-67 LI $< 1,5\%$.

Saeger et al. (2008) bestimmten die Wachstumsgeschwindigkeit bei inaktiven Hypophysenadenomen mittels Zunahme des größten Tumordurchmessers pro Jahr. Die Ergebnisse bezüglich des Ki-67 LI und des Zuwachses waren jedoch statistisch nicht signifikant.

1.7. Postoperatives Management

Operative Serien zeigten, dass selbst nur eine Teilresektion klinische Symptome wie Kopfschmerz, visuelle Funktionseinschränkungen oder Hypopituitarismus bessern konnte.

In der Regel werden Hormonbestimmungen eine Woche postoperativ und erneut nach 3 Monaten durchgeführt, um einen Hypopituitarismus zu erkennen. Gegebenenfalls erfolgt eine adäquate Hormonsubstitutionstherapie, denn eine Insuffizienz geht mit einer schlechteren Lebensqualität und mit erhöhtem Mortalitätsrisiko einher (Erfurth et al. (2001)).

Zur Beurteilung der operativen Radikalität benötigt man eine adäquate postoperative neuroradiologische Bildgebung (Losa et al. (2001)).

Ein sinnvolles Zeitintervall bis zur postoperativen Kontrolle stellen 3-4 Monate dar. Frühere MRT Aufnahmen erlauben aufgrund von operationsbedingtem Blutresten, eingebrachtem Fremdmaterial und reaktiven Veränderungen keine zuverlässige Beurteilung.

1.7.1. Postoperative Residualtumoren

Heutzutage ermöglicht die postoperative Bildgebung mittels MRT eine zuverlässige Beurteilung des Resektionsergebnisses (Losa et al. (2001)). Ekramullah et al. (1996) postulierten, dass das Adenomvolumen auf postoperativen Aufnahmen kleiner $0,1 \text{ cm}^3$ beträgt, wenn auf den Aufnahmen kein Residuum zu sehen ist. Die Rate des Resttumors ist in starkem Maße abhängig von der Erfahrung des Operateurs. Die Rate von Resttumoren variierte in der Literatur erheblich (Marazuela et al. (1994), Colao et al (1998), Woollons et al. (2000), Losa et al. (2000) Lillehei et al. (1998)).

Während die vollständige Resektion hormonaktiver Adenomen durch die Untersuchung der entsprechenden Hormonparameter im Blut belegt werden kann, lässt sich die radikale Exstirpation inaktiver Adenome nur durch bildgebende Diagnostik verifizieren.

1.7.2. Postoperative Rezidive

In einem Beobachtungszeitraum von 4 bis 20 Jahren zeigten Hypophysenadenome eine Rezidivrate von 10 bis 35% (Ciric et al. (1983), Ebersold et al. (1986), Hsu et al (1993), Mizoue et al. (1997), Turner et Wass (1999), Zierhut et al. (1995)). Diese breit gestreuten Werte deuten darauf hin, dass bisher über die Rezidivrate keine genaue Aussage gemacht werden kann.

Zwei Studien zeigten, dass die Häufigkeit einer Rezidivfreiheit von 86% nach 5 Jahren auf 59% und auf 56% nach 10 Jahren sank (Gittoes et al. (1998), Turner et al. (1999)). Chang et al. (2008) berichteten bei einem Kollektiv von 663 Patienten, dass die Häufigkeit einer postoperativen Rezidivfreiheit nach 5 Jahren bei 93%, nach 10 Jahren bei 87% und nach 15 Jahren bei 81% lag. Die Rezidivfreiheit sinkt im Zeitverlauf, weswegen konsequente Nachsorge auf lange Sicht sinnvoll ist.

Faktoren zu identifizieren, die ein Rezidiv wahrscheinlich machen, wären bei der Therapieplanung wünschenswert.

Der stärkste Prädiktor eines Rezidivs ist die Invasion des Sinus cavernosus auf präoperativ angefertigten MRT Bildern, gefolgt von Voroperationen an der Hypophyse, junges Alter bei Operation und keine präoperative Bestrahlung (Losa et al. (2000)). Auch Chang et al. (2008) sahen die Invasion des Sinus cavernosus als wichtigen prognostischen Faktor.

Scheithauer et al. (2006) wiesen in einer Zusammenschau der Pathobiologie von Hypophysenadenomen nach, dass invasive Adenome nicht vollständig zu entfernen und deshalb auch nicht heilbar seien.

Einige Autoren stellten weiter fest, dass nach radiologisch eindeutiger Entfernung des gesamten Adenoms ein Rezidiv unüblich ist (Lillehei et al (1998), Woollons et al. (2000), Losa et al. (2000)).

Der Ki-67 LI bei Rezidiven

Zahlreiche Studien zeigten auf, dass die Rezidivneigung mit einem initial höheren Ki-67 LI zusammenhing (Abe et al. (1997), Miyagami et Nakamuro (1998), Mizoue et al. (1997), Shibuya et al. (1992)).

Nakabayashi et al. (2001) postulierten, dass ein hoher Ki-67 LI mit einer Verminderung der progressionsfreien Zeit vergesellschaftet sei.

Bei Primäradenomen wurde im Vergleich zu Rezidivadenomen ein niedrigerer Ki-67 LI gefunden (Abe et al. (1997), Shibuya et al. (1992)).

Hierzu diskordant fand sich in anderen Studien kein Zusammenhang zwischen dem Ki-67 LI und der Rezidivrate von Hypophysenadenomen (Baldeweg et al. (2005), Fukui et al. (2002), Hentschel et al. (2003), Jaffrain-Rea et al. (2002), Losa et al. (2000), Yonezawa et al. (1997)).

Ebenso gab es überlappende Werte des Ki-67 LI bei Primäradenomen versus Rezidive (Abe et al. (1997), Hsu et al. (1993), Turner et al. (1999)).

1.7.3. Die Proliferationskinetik als wichtiger Faktor in der Nachsorge

Die Proliferationskinetik von Hypophysenadenomen ist bisher unvollständig verstanden (Faglia et Spada (2001)).

Mathematisches Modellieren ist verwandt worden, um die Wachstumsdynamik in Tumorentitäten zu beschreiben. Zahlreiche *in vitro* und *in vivo* Studien lieferten Wissen über die Proliferationskinetik von Tumoren (*siehe Teil Diskussion*).

Bisher untersuchten einige wenige Gruppen das Wachstumsverhalten von Hypophysenadenomen (Ekramullah et al. (1996), Honegger et al. (2003), Saeger et al. (2008), Tanaka et al. (2003)).

Wissen über das Wachstumsverhalten und die Etablierung eines Wachstumsmodells von Hypophysenadenomen stellt eine entscheidende Komponente in einer geregelten postoperativen Nachsorge dar.

Bezüglich des postoperativen Nachsorgeregimes und dem Abstand radiologischer bildgebender Untersuchungen gibt es jedoch bisher keine etablierten einheitlichen Richtlinien. Einheitliche Richtlinien können immense Kosten durch unnötige Bildaufnahmen einsparen.

Geht man von der soliden Natur der Hypophysenadenome aus, würde dies auf ein stabiles biologisches Verhalten mit konstantem Tumorwachstum hindeuten. Hierfür gibt es jedoch bisher keinen statistischen Beweis.

1.8. Ziel der vorliegenden Dissertation

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, anhand einer „volumetrischen retrospektiven Langzeitstudie“, Volumenverläufe hormoninaktiver Hypophysenadenomen zu analysieren.

Aus der Beobachtung des Wachstumsverhaltens im Langzeitverlauf kann mit statistischen Methoden ein Wachstumsmodell für Hypophysenadenome etabliert werden.

In einem zweiten Teil sollen pathobiologischer Einflussfaktoren statistisch analysiert werden.

Analysen die Wachstumskinetik betreffend sollen klären, in welchem Zusammenhang das Patientenalter zum Operationszeitpunkt, das Adenomvolumen zum Operationszeitpunkt und der Ki-67 LI zur Wachstumskinetik stehen.

Gezeigt werden soll, welcher Faktor die Wachstumskinetik am vorrangigsten beeinflusst.

Es soll geklärt werden, wie stark der Proliferationsmarker Ki-67 im Verständnis um das biologische Verhalten von Hypophysenadenomen gewertet und in die Planung einer geregelten Nachsorge einbezogen werden kann.

Hierfür wird untersucht, in welchem Zusammenhang die Wachstumskinetik, das Tumolvolumen zum Zeitpunkt der Operation und das Patientenalter zum Operationszeitpunkt zum Ki-67 LI stehen.

Die Frage nach geschlechtsspezifischen Unterschieden und Unterschieden zwischen Primäradenomen und Rezidiven bezüglich der Variablen Alter zum Operationszeitpunkt, Volumen zum Operationszeitpunkt, Ki-67 LI und der Wachstumskinetik soll geklärt werden.

Weiterhin ist das invasive Verhalten von Adenomen nicht verstanden. Dazu muss die radiologische und intraoperative Invasivität der Adenome analysiert und ausgewertet werden. Es soll untersucht werden, ob Faktoren wie das Volumen des Adenoms zu Beginn der Beobachtungsperiode und bei Operation, das Alter des Patienten zum Operationszeitpunkt, die Proliferationskinetik, der Ki-67 LI oder die Tatsache eines Primär- oder Rezidivadenoms die Invasivität in umliegende Strukturen bestimmen.

2. Material und Methoden

2.1. Mathematische Grundlagen

2.1.1. Wachstumsarten

Bei der Beschreibung von Wachstumsvorgängen als Funktion der Zeit lassen sich verschiedene Wachstumsarten unterscheiden.

Lineares Wachstum

Das lineare Wachstumsmodell beschreibt eine konstante absolute Zunahme des Volumens innerhalb eines Zeitschrittes t (Salas (1994), Buchwald (2006)).

$$V(t) = V(0) + m \cdot t$$

$V(0)$: Anfangsvolumen

$V(t)$: Volumen zum Zeitpunkt t

m : Änderungsrate

t : Zeit

Exponentielles Wachstum

Das exponentielle Wachstumsmodell beschreibt mit einer konstanten Verdopplungszeit (DT= "doubling time") einen konstanten prozentualen Zuwachs innerhalb eines Zeitschrittes t (Salas (1994), Nirmala et al. (2001)).

$$V(t) = V(0) \cdot e^{k \cdot t}$$

V(0): Anfangsvolumen

V(t): Volumen zum Zeitpunkt t

k: Wachstumskonstante

t: Zeit

Berechnung der Verdopplungszeit, beispielsweise der des Tumorzvolumens (TVDT) (Chot et al. (1986), Ekramullah et al. (1996), Nakamura et al. (2003), Tanaka et al. (2003)):

$$\begin{aligned} TVDT &= \frac{\ln 2}{k} \\ &= \frac{\ln 2 \cdot t}{\ln V(t) - \ln V(0)} \end{aligned}$$

V(0): Anfangsvolumen

V(t): Volumen zum Zeitpunkt t

k: Konstante

t: Zeit

Logistisches Wachstum

Das logistische Wachstumsmodell, das durch Verhulst und Pearl beschrieben wurde, ist charakterisiert durch eine initiale exponentielle Phase, gefolgt von nahezu linearem Wachstum, gefolgt von einem konstanten Plateau (Verhulst (1838), Pearl (1924)).

Die Funktion nähert sich dem Plateau immer mehr an, ohne es aber überschreiten zu können. Die Wachstumsrate reduziert sich nahezu auf 0. (Arens et al. (2008, 2009), Honegger et al. (2008)).

$$V(t) = \frac{P}{1 + e^{-k \cdot t} \cdot \left(\frac{P}{V(0)} - 1\right)}$$

P: konstantes Plateau

V(t): Volumen zum Zeitpunkt t

V(0): Anfangsvolumen

k: Wachstumskonstante

Wachstumsmodell nach Gompertz

Das Wachstumsmodell nach Gompertz wurde 1825 durch Gompertz zur Berechnung von Sterbetafeln entwickelt (Gompertz (1825)). Das Modell kann zur Modellierung sigmoidaler Wachstumsprozesse verwendet werden (Olea et al. (1993)):

$$V(t) = V_0 \cdot e^b$$

mit $b = \frac{A}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t})$

V(0): Anfangsvolumen

V(t): Volumen zum Zeitpunkt t

α : Verlangsamungskonstante

A: initiale Wachstums- oder Regressionsrate

2.2. Statistische Grundlagen

Die statistische Analyse der vorliegenden Arbeit wurde mit dem Programmpaket SPSS 15.0 für das Betriebssystem Windows durchgeführt (SPSS/ Statistical Product and Service Solutions, gegründet an der Stanford Universität/ Kalifornien/ USA von Norman H. Nie, C. Hadlai (Tex) Hull und Dale Bent).

2.2.1. Die Regressionsanalyse

Die Regressionsanalyse ist ein statistisches Analyseverfahren mit dessen Hilfe Beziehungen zwischen einer abhängigen und einer oder mehreren unabhängigen Variablen festgestellt werden können. Das Ergebnis der Analyse ist eine Gleichung, mit der man aus den Werten der unabhängigen Variablen den bestmöglichen Schätzwert für die abhängige Variable berechnen kann.

Eine nichtlineare Methode der Regressionsanalyse, die Methode der kleinsten Quadrate („least squares method“) wurde angewandt, um die Volumenverläufe der Adenome zu analysieren und um zu beurteilen, welches Wachstumsmodell das Verhalten der Adenome am besten beschreibt. Nichtlineare Regression und der Begriff „curve fitting“ werden meist synonym gebraucht. Sie ermöglicht die Anpassung von Daten an jede Gleichung der Form $y=f(x)$. Die Methode der kleinsten Quadrate wurde von Carl Friedrich Gauss um 1794 beschrieben. Es sind Datenpunkten im Koordinatensystem gegeben (Messwerte). In diese Datenpunkte soll eine möglichst genau passende, parameterabhängige Modellkurve gelegt werden. Die berechneten Volumina der Adenome und die berechneten Volumina der Modelle werden dazu logarithmiert. Durch Logarithmieren lassen sich nichtlineare Probleme in lineare überführen. Man bestimmt die Parameter dieser Kurve numerisch, indem die Summe der quadratischen Abweichungen der Kurve von den beobachteten Punkten minimiert wird. Im einfachsten Fall hat eine Ausgleichsrechnung zum Ziel, eine größere Anzahl empirischer Daten durch eine glatte Kurve zu beschreiben und die Restfehler zu minimieren.

Eine lineare Methode der Regressionsanalyse, die so genannte lineare multiple Regressionsanalyse wurde angewandt, um zu untersuchen, ob eine abhängige Variable, in unserem Fall die TVDT, durch mehrere andere Variablen erklärt wird.

Der angenommene Zusammenhang wird anhand einer Regressionsgleichung der Form $Y = b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n$ dargestellt. Dabei stellt b_0 eine Konstante dar, die angenommen wird, wenn nicht alle die abhängige Variable erklärenden Variablen untersucht werden. Zunächst wird die Signifikanz des Gesamtmodells untersucht. Ist diese gegeben, wird untersucht, ob die einzelnen erklärenden Variablen tatsächlich einen Einfluss auf die abhängige Variable haben, indem für jede einzelne Variable ein Signifikanzwert angegeben wird. Der „Standardfehler des Schätzers“ drückt aus, wie sehr die durch die Regressionsgleichung berechneten Schätzwerte der abhängigen Variable von den tatsächlichen Werten abweichen.

In ein Streudiagramm, bei dem auf der y- Achse die Werte der abhängigen Variable und auf der x- Achse die durch die Regressionsgleichung geschätzten Werte (unstandardizes predicted value) aufgetragen werden, wird eine Regressionsgerade gelegt. Abweichungen der Punkte von der Regressionsgeraden zeigen Vorhersagefehler der Regressionsgleichung an.

Der Determinationskoeffizient R^2

Zur Bewertung der Güte der Regressionsanalyse zieht man das Bestimmtheitsmaß, den Determinationskoeffizient R^2 , zu Rate, der ein Maß der Modellanpassung darstellt. R^2 nimmt Werte zwischen 0 und 1 an und beschreibt „den fit“ (die Passform) des Modells auf die gegebenen Datenpunkte. R^2 entspricht dem Anteil der »Variation« der Modellvorhersagen, der so genannten erklärten Summe der Abweichungsquadrate an der Variation der beobachteten Werte der abhängigen Variablen, der so genannten Gesamtsumme der Abweichungsquadrate.

Je näher R^2 an 1 liegt, desto besser ist das Regressionsmodell geschätzt. Ein Wert von 1 weist auf eine perfekte Modellanpassung hin. Der Determinationskoeffizient R^2 ist ein Maß für die Abweichungen der Vorhersagen eines „Regressionsmodells“ von den empirischen Daten.

2.2.2. Der Bartlett Test

Der Bartlett Test ist ein statistisches Verfahren zur Überprüfung der Varianzhomogenität bei 3 oder mehr Stichproben. Die Varianzen müssen in den untersuchten Stichproben homogen sein. Das heißt, dass die Streuung innerhalb aller Stichproben ein bestimmtes Ausmaß nicht überschreitet. Zwischen den einzelnen Stichproben gibt es natürlich Abweichungen. Es gilt herauszufinden, ob die Abweichungen zwischen den Stichproben statistisch signifikant größer ausfallen, als innerhalb der Stichproben oder ob es sich um Zufallsschwankungen handelt.

Der Bartlett Test wurde angewandt, um die Messfehler zwischen der Volumetrie mittels CT oder MRT Serien zu vergleichen. Der Messfehler ist definiert als prozentuale Differenz zwischen bestimmtem und erwartetem Volumen auf der Basis der gefitteten Wachstumskurven.

2.2.3. Die Korrelationsanalyse

Die Korrelationsanalyse untersucht, ob zwischen zwei Variablen ein Zusammenhang besteht oder nicht. Korrelation ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einer Kausalität zwischen den Variablen. Um den Zusammenhang zu prüfen, berechnen Statistikprogramme den Korrelationskoeffizienten (beispielsweise den Korrelationskoeffizient nach Pearson „r“ für intervallskalierte Variablen).

Der Korrelationskoeffizient nimmt immer Werte zwischen -1 und +1 an. Das Vorzeichen beschreibt die Art des Zusammenhangs. Ein Minus bedeutet negative Korrelation (hohe Werte der einen Variablen treten bevorzugt mit niedrigen Werten der anderen Variablen auf), ein Plus bedeutet positive Korrelation (hohe Werte der einen Variablen treten bevorzugt mit hohen Werten der anderen Variablen auf). Besteht zwischen Variablen eine perfekte Korrelation von -1 oder +1, so kann mit Hilfe der einen Variablen die andere Variable berechnet werden. Je näher der Koeffizient an 0 liegt, desto schwächer ist die Korrelation. Bei einem Wert von 0 gibt es keine Korrelation zwischen den Variablen.

Durch den Korrelationskoeffizienten wird ein linearer Zusammenhang verdeutlicht. Bei einem Wert von 0 können sich die Variablen beeinflussen, jedoch in einer Weise, die keinem linearen Zusammenhang entspricht.

Die Korrelation kann mit Hilfe eines Streudiagramms optisch dargestellt werden. Dazu trägt man eine Variable auf der Ordinate (y-Achse) und eine Variable auf der Abszisse (x-Achse) auf.

Der Verlauf der Punktwolke verdeutlicht den Zusammenhang. Verläuft die Punktwolke von links unten nach rechts oben, dann besteht eine positive Korrelation. Verläuft die Punktwolke von links oben nach rechts unten, dann besteht eine negative Korrelation.

Weiterhin prüft das Statistikprogramm, ob man diesen Zusammenhang auf die Grundgesamtheit beziehen darf. Es wird die Signifikanz des Koeffizienten als „p-Wert“ ausgegeben. Der „p-Wert“ ist das Ergebnis eines Signifikanztests zur Prüfung einer vorab aufgestellten (Null)Hypothese. Die „Nullhypothese“ (H_0) ist zumeist die Formulierung der Gleichheit (kein Effekt), die „Alternativhypothese“ (H_1) die Formulierung eines Unterschieds (Effekts) bezüglich einer interessierenden Fragestellung. Man kann die Hypothesen zweiseitig (Gleichheit vs. Unterschied) oder einseitig (Gleichheit vs. positiver Effekt bzw. Gleichheit vs. negativer Effekt) formulieren. In der Regel werden zweiseitige Hypothesenformulierungen verwendet.

Vor der Datenerhebung wird eine maximale Irrtumswahrscheinlichkeit festgelegt (Signifikanzniveau α), die den Fehler 1. Art, die Nullhypothese abzulehnen, obwohl sie richtig ist, begrenzt. Häufig gewählte Niveaus sind $\alpha=0,05$ (5%) und $\alpha=0,01$ (1%). Ist der p-Wert kleiner als das gewählte Signifikanzniveau α , dann gilt das Ergebnis als statistisch signifikant.

Ein Signifikanzwert von $p=0,0$ (gerundet) besagt beispielsweise, dass die Variablen mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,0% in der Grundgesamtheit nicht miteinander korrelieren; sie korrelieren also in der Grundgesamtheit.

Das Programm SPSS gibt in einer deskriptiven Statistik die Anzahl der Fälle N an, die jeweils berücksichtigt werden, weiterhin die Mittelwerte der einzelnen Variablen und die Standardabweichung, die die Streuung der Werte der Variablen nach oben und unten angibt.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Ki-67 LI, die TVDT, das Volumen der Hypophysenadenome zum Operationszeitpunkt und das Patientenalter miteinander korreliert.

2.2.4. Der Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test untersucht den Zusammenhang zwischen kategorialen Variablen. Kategoriale Variablen stellen Variablen dar, die ein Kollektiv in Gruppen unterteilt, beispielsweise das Geschlecht.

Zunächst gibt eine Kreuztabelle aus, mit welcher Häufigkeit die Wertekombinationen im vorgegebenen Kollektiv vorkommen und gibt einen Eindruck, ob möglicherweise ein Zusammenhang zwischen den Variablen besteht. Wird ein Zusammenhang dargestellt, prüft der Chi-Quadrat-Test, ob dieser ebenfalls in der Grundgesamtheit besteht, indem die Signifikanz p berechnet wird.

Damit der Chi-Quadrat-Test zuverlässige Ergebnisse liefert, müssen einige Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Vorhandensein einer Zufallsstichprobe.
2. bei einer 2x 2 Kreuztabelle liefert der Test bei einer kleinen Stichprobe unzuverlässigere Ergebnisse.
3. die erwartete Häufigkeit soll in allen Feldern größer 5 betragen, je mehr Felder einen Wert kleiner 5 aufweisen, desto unzuverlässiger wird der Test.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt, um den Zusammenhang zwischen Invasivität und Primäraadenom/Rezidiv zu untersuchen.

2.2.5. Der T-Test

Mit Hilfe des T-Tests errechnet sich, in welchem Bereich der Mittelwert einer Variablen mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit in der Grundgesamtheit liegt. Weiterhin kann bei zwei unabhängigen Stichproben geprüft werden, ob unterschiedliche Mittelwerte zweier Gruppen auch für die Grundgesamtheit zutreffen.

Im ersten Schritt werden die Mittelwerte der verschiedenen Fallgruppen berechnet. Die Standardabweichung (SD) gibt die Streuung der Variablenwerte nach oben oder unten an. Werden für zwei Gruppen unterschiedliche Mittelwerte errechnet, so kann mittels T-Test für unabhängige Stichproben getestet werden, ob der Mittelwert ebenfalls in der Grundgesamtheit unterschiedlich ist.

Zunächst wird der „Levene-Test“ durchgeführt. Es wird geprüft, ob die Varianzen (die Varianz ist ein Maß, das beschreibt, wie sehr ein Sachverhalt „streut“) zweier oder mehrerer Gruppen gleich sind. Es wird also die Nullhypothese, dass alle Varianzen gleich sind, gegen die Alternativhypothese geprüft, dass mindestens eine der geprüften Varianzen sich von der oder den anderen unterscheidet.

Je nach Varianz der Testvariablen muss ein unterschiedliches Verfahren des T-Tests angewandt werden, um korrekte Ergebnisse zu erzielen.

Eine Signifikanz von 0,000 beispielsweise besagt, dass die Varianz mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,0% identisch ist. Somit ist die Varianzhomogenität der Variablen gegeben.

Die mittlere Differenz gibt den beobachteten Unterschied zwischen den Gruppen wieder. Ein negatives Vorzeichen bedeutet eine Abweichung des Mittelwerts nach unten, ein positives Vorzeichen eine Abweichung nach oben.

Ob man aus dieser Beobachtung auf die Grundgesamtheit schließen darf, gibt der Signifikanzwert an. Ein Signifikanzwert von 0,000 besagt, dass mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,0% ein Unterschied in den Gruppen vorliegt. In welchem Ausmaß sich die Gruppen unterscheiden, gibt das „95%ige Konfidenzintervall“ an. Angegeben wird für die Grundgesamtheit in welchem Wertebereich mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% die eine Gruppe zum Mittel der anderen Gruppe differiert.

In der vorliegenden Arbeit wurde der T-Test angewandt, um zu untersuchen, ob Unterschiede zwischen schnell und langsam wachsenden Adenomen bezüglich des Ki-67 LI und des Alters bestehen.

Es wurde geprüft, ob geschlechtsspezifische Unterschiede und Unterschiede zwischen Primäradenomen und Rezidiven bezüglich der Variablen Alter zum Operationszeitpunkt, TVDT, Volumen zum Operationszeitpunkt und Ki-67 LI vorliegen.

Weiterhin wurden invasive und nicht invasive Adenome bezüglich der Variablen Alter zum Operationszeitpunkt, TVDT, Volumen der Adenome zu Beginn der Beobachtung und zum Operationszeitpunkt und Ki-67 LI analysiert.

2.2.6. Die Varianzanalyse

Anhand der Varianzanalyse lassen sich mehr als 2 Fallgruppen miteinander vergleichen und es lässt sich untersuchen, ob sie sich in den Mittelwerten einzelner Variablen statistisch signifikant unterscheiden.

Zunächst werden die Anzahl der Fälle, die Mittelwerte der Variablen, die Standardabweichung und das 95%ige Konfidenzintervall angegeben (*siehe T-Test*).

Mittels „ONEWAY ANOVA“ (ANalysis Of VAriance between groups/ Varianzanalyse zwischen Gruppen) wird geprüft, ob die Gruppenunterschiede im vorliegenden Fall statistisch signifikant sind.

Man überprüft die Hypothese, dass sich die Gruppen im Mittelwert der untersuchten Variablen nicht unterscheiden. Ein Signifikanzwert von 0,0% widerlegt diese Hypothese. Die korrekte Schlussfolgerung der Varianzanalyse besagt, dass nicht alle Gruppen in der Grundgesamtheit einen gleich hohen Mittelwert aufweisen.

Welche Gruppenmittelwerte sich in der Grundgesamtheit statistisch signifikant unterscheiden, wird mittels „Post-hoc-Mehrfachvergleich“ geprüft, indem die unterschiedlichen Gruppen jeweils gegeneinander geprüft werden. Ein Signifikanzwert $p < 0,05$ bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gibt an, dass sich die Gruppenmittelwerte auch in der Grundgesamtheit statistisch signifikant unterscheiden.

Mittels Varianzanalyse wurde untersucht, ob Unterschiede bezüglich des Ki-67 LI und der TVDT in unterschiedlichen Altersgruppen vorliegen.

2.3. Das Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 1998 bis Februar 2006 wurden in den neurochirurgischen Zentren der Universität Freiburg und Universität Tübingen durch Professor Dr. med. J. Honegger 216 Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen operativ versorgt.

Ausgewählt wurden von den 216 Patienten jene, bei denen hochwertige Bildaufnahmen des Adenoms im Zeitverlauf vorlagen. Bei 52 Patienten waren 2 oder mehr CT-und/ oder MRT-Aufnahmen angefertigt worden.

Das Patientenkollektiv besteht aus 17 Frauen und 35 Männern im Durchschnittsalter von 58,9 Jahren bei Operation (Spannweite 30,4 bis 79,8 Jahre). 14 dieser Patienten begaben sich mit einem Primäradenom zum ersten Mal in neurochirurgische Behandlung. 38 Patienten waren voroperiert und es bestand ein Rezidivadenom, das aufgrund von neu aufgetretenen Symptomen oder Tumorprogression auffällig wurde.

Bei den Patienten mit einem Rezidivadenom wurden die Bildaufnahmen, die im Rahmen der Nachsorge entstanden, zwischen letzter und aktueller Operation ausgewertet. Patienten zur Erstversorgung waren im Vorfeld über einen bestimmten Zeitverlauf bildmorphologisch kontrolliert worden, sodass auch hier im Zeitverlauf eine Bildfolge vorlag. Keiner der 52 Personen wurde präoperativ strahlentherapeutisch behandelt. Eine endokrinologische Evaluation ergab bei allen Patienten die Diagnose eines inaktiven Hypophysenadenoms ohne klinische oder laborchemische Hinweise einer übermäßigen Hormonproduktion. Die 52 Tumoren wurden histopathologisch wie folgt klassifiziert:

44 Patienten wiesen ein Nullzelladenom auf.

Weitere histopathologische Diagnosen waren:

Patientennummer 26, 47: silentes gonadotrophes Adenom

Patientennummer 33: silentes thyreotrophes Adenom

Patientennummer 35, 39: silentes kortikotrophes Adenom

Patientennummer 51, 52, 53: Onkozytom

2.3.1. Das Patientenkollektiv des ersten Teils

Im ersten Teil wurde das Wachstumsverhalten hormoninaktiver Hypophysenadenome analysiert. Bei 18 Patienten lagen im Zeitverlauf 5 oder mehr präoperative Bildaufnahmen vor. Zwei Patienten wurden wegen qualitativ unzureichendem Bildmaterial ausgeschlossen, ein Patient aufgrund einer Schichtdicke der Bildaufnahmen, die 4 mm überschritt.

In den ersten Teil wurden somit 15 Patienten eingeschlossen (Tabelle 8). Das Patientenkollektiv bestand aus 4 Frauen und 11 Männern im Durchschnittsalter von 55,9 Jahren. 12 dieser 15 Patienten stellten sich mit einem Rezidivadenom vor, drei Patienten stellten sich zur Erstversorgung vor.

In 13 der Fälle wurde histopathologisch ein inaktives Adenom diagnostiziert. Ein Adenom wurde histopathologisch als silent gonadotroph, ein Adenom als silent kortikotroph eingestuft (Tabelle 8).

2.3.2. Das Patientenkollektiv des zweiten Teils

Der zweite Teil der Arbeit umfasste eine statistische Datenanalyse eines größeren Kollektivs von 48 Patienten über pathobiologische Einflussfaktoren (Tabelle 5). Von den ursprünglich 52 Patienten wurden die Patienten Nr. 10, 34, 37, 48 ausgeschlossen. Bei Nr. 10, 37 und 48 lag negatives Wachstum des Adenoms vor, bei Nr. 34 war das Gewebe entzündlich verändert und somit war die Aussage über den Ki-67 LI nicht zu treffen. Von den 48 Patienten waren 15 weiblich, 33 männlich. Das Durchschnittsalter bei Operation lag bei 58,4 Jahren (Spannweite 30,4 bis 79,8 Jahre). Zwölf der 48 Patienten unterzogen sich einer Erstoperation, 36 der 48 waren voroperiert und es trat ein Rezidivadenom auf.

Tabelle 5: Das gesamte Patientenkollektiv (erster und zweiter Teil)

(m=männlich, w=weiblich, 3 Altersgruppen in Jahren, Alter bei OP in Tagen, Volumen in ml, TVDT in Tagen, Ki-67 LI in %, j=ja, n=nein, Vol=Volumen, REZ=Rezidiv, 1.OP=Primäradenom, TVDT=Verdopplungszeit des Tumolvolumens, Ki-67 LI=Ki-67 „labelling index“, s.=silentes, thyreotroph.=thyreotropes, gonadotroph.=gonadotropes, kortikotroph.=kortikotropes, A.=Adenom).

Pat Nr.	m/w	3 Altersgruppen	Alter bei OP	Invasivität radiologisch	Invasivität OP	Invasivität kombiniert	1.OP/REZ	Vol zu Beginn	TVDT	Vol bei OP	Ki-67 LI	Histologie
2	m	< 40	11742	j	n		REZ	4,649	1347,13	20,908	2,100	Nullzelladenom
3	m	< 40	13039	n	n	n	REZ	4,647	1433,03	5,777	1,650	Nullzelladenom
4	w	> 60	23145	j	j		REZ	7,315	464,243	22,415	1,900	Nullzelladenom
5	m	> 60	24882	j	n		REZ	1,100	1299,72	6,172	1,450	Nullzelladenom
6	w	< 40	13801	j	n		1.OP	0,218	594,156	4,152	1,500	Nullzelladenom
7	w	< 40	11093	n	n	n	REZ	1,142	1061,17	5,308	1,050	Nullzelladenom
8	m	40 ≤ ≥ 60	15180	n	n	n	1.OP	3,255	1337,28	5,715	1,200	Nullzelladenom
9	w	< 40	12685	n	n	n	1.OP	1,609	1784,75	2,406	2,550	Nullzelladenom
12	m	< 40	12651	nicht sicher	n		REZ	0,670	495,753	2,202	3,200	Nullzelladenom
13	w	40 ≤ ≥ 60	16193	n	n	n	REZ	0,618	744,667	1,960	1,450	Nullzelladenom
14	m	40 ≤ ≥ 60	21827	j	n		REZ	2,430	2439,79	3,859	1,700	Nullzelladenom
15	m	> 60	23159	j	j	j	REZ	4,152	2308,05	9,629	0,600	Nullzelladenom
16	m	40 ≤ ≥ 60	20971	n	n	n	REZ	2,435	1455,77	3,500	2,900	Nullzelladenom
17	m	40 ≤ ≥ 60	19453	j	nicht sicher		REZ	1,471	504,971	3,121	2,650	Nullzelladenom
18	m	> 60	22183	j	nicht sicher		REZ	5,234	11311,5	5,881	1,050	Nullzelladenom
19	m	40 ≤ ≥ 60	21082	j	j	j	REZ	2,246	1758,38	3,326	1,980	Nullzelladenom
20	m	40 ≤ ≥ 60	19205	n	n	n	REZ	0,500	595,29	3,823	2,600	Nullzelladenom
21	w	> 60	25393	n	n	n	REZ	0,793	4938,82	1,460	0,800	Nullzelladenom
22	w	< 40	13128	j	j	j	REZ	3,127	431,425	9,102	2,700	Nullzelladenom
23	w	> 60	24793	j	nicht sicher		REZ	3,704	5185,33	4,572	1,250	Nullzelladenom
24	m	> 60	22266	nicht sicher	n		REZ	0,822	1503,13	3,274	0,950	Nullzelladenom
25	m	< 40	12397	n	nicht sicher		REZ	0,890	347,818	4,823	3,100	Nullzelladenom
26	w	40 ≤ ≥ 60	15295	j	j	j	REZ	3,665	3757,03	5,283	0,441	s.gonadotroph.A.
27	m	> 60	23687	n	n	n	REZ	3,177	4038,76	6,024	0,905	Nullzelladenom
28	m	> 60	27879	j	j	j	1.OP	1,537	467,408	3,516	6,888	Nullzelladenom

Pat Nr.	m/w	3 Altersgruppen	Alter bei OP	Invasivität radiologisch	Invasivität OP	Invasivität kombiniert	1.OP/ REZ	Vol zu Beginn	TVDT	Vol bei OP	Ki-67 LI	Histologie
29	m	40 ≤ ≤ 60	19597	nicht sicher	nicht sicher		1.OP	4,190	2369,26	11,984	0,780	Nullzelladenom
30	m	> 60	24496	j	j	j	REZ	2,514	3179,9	5,570	0,477	Nullzelladenom
31	w	40 ≤ ≤ 60	18991	nicht sicher	n		REZ	4,918	3975,25	5,325	1,013	Nullzelladenom
32	w	40 ≤ ≤ 60	17651	nicht sicher	j		1.OP	4,887	1930,19	12,145	0,928	Nullzelladenom
33	w	> 60	26025	n	j		REZ	2,753	2010,78	4,430	0,569	s. thyreotroph.A.
35	m	> 60	28106	j	nicht sicher		REZ	0,798	1260,73	7,557	0,553	s. korticotroph.A
36	m	> 60	28106	j	j	j	REZ	15,013	4634,11	17,511	0,187	Nullzelladenom
38	m	> 60	27550	n	n	n	REZ	4,556	2033,13	5,102	0,329	Nullzelladenom
39	m	> 60	24069	nicht sicher	n		REZ	8,364	4723,89	11,787	0,289	s. kortikotroph.A.
40	m	> 60	25248	j	nicht sicher		REZ	5,504	1547,06	10,283	0,532	Nullzelladenom
41	w	40 ≤ ≤ 60	15008	n	n	n	REZ	1,600	906,97	2,231	1,118	Nullzelladenom
42	w	> 60	26710	j	j	j	REZ	5,352	1288,46	14,209	0,887	Nullzelladenom
43	m	> 60	27715	n	j		REZ	12,681	3964,15	21,771	0,261	Nullzelladenom
44	w	> 60	26740	n	n	n	1.OP	2,592	10145,30	3,992	0,499	Nullzelladenom
45	m	> 60	22795	n	n	n	1.OP	1,686	1782,41	6,982	1,030	Nullzelladenom
46	m	40 ≤ ≤ 60	19065	j	nicht sicher		1.OP	3,403	682,91	4,131	0,561	Nullzelladenom
47	m	40 ≤ ≤ 60	20704	j	nicht sicher		REZ	5,346	1441,82	19,502	0,309	s.gonadotroph.A.
49	m	> 60	28258	j	j	j	REZ	6,511	2985,24	13,726	0,396	Nullzelladenom
50	m	> 60	25352	nicht sicher	n		1.OP	1,891	2827,84	2,574	0,186	Nullzelladenom
51	m	> 60	27588	nicht sicher	j		REZ	2,304	1648,76	8,898	0,907	Onkozytom
52	m	> 60	29121	n	n	n	1.OP	2,460	5013,71	2,966	0,192	Onkozytom
53	m	40 ≤ ≤ 60	21737	n	n	n	1.OP	1,402	4521,33	2,043	0,648	Onkozytom
54	m	> 60	23961	n	n	n	REZ	0,614	1053,5	3,335	0,250	Nullzelladenom

2.4. Bildgebung

Grundlage des ersten und zweiten Teils der Studie stellte gesammeltes Bildmaterial in Form von CT- und MRT-Aufnahmen dar. Die Erstellungsdaten der CT- und MRT-Aufnahmen reichten vom 11.08.1987 bis zum 23.01.2006. Die Bilder wurden in den Universitätskliniken Freiburg und Tübingen und in niedergelassenen radiologischen Praxen erstellt. Bei MRT-Aufnahmen wurden die koronaren Schnittbilder ausgewertet. Bei CT-Aufnahmen wurden die ursprünglich aquirierten axialen Schnittbilder zur Volumetrie herangezogen.

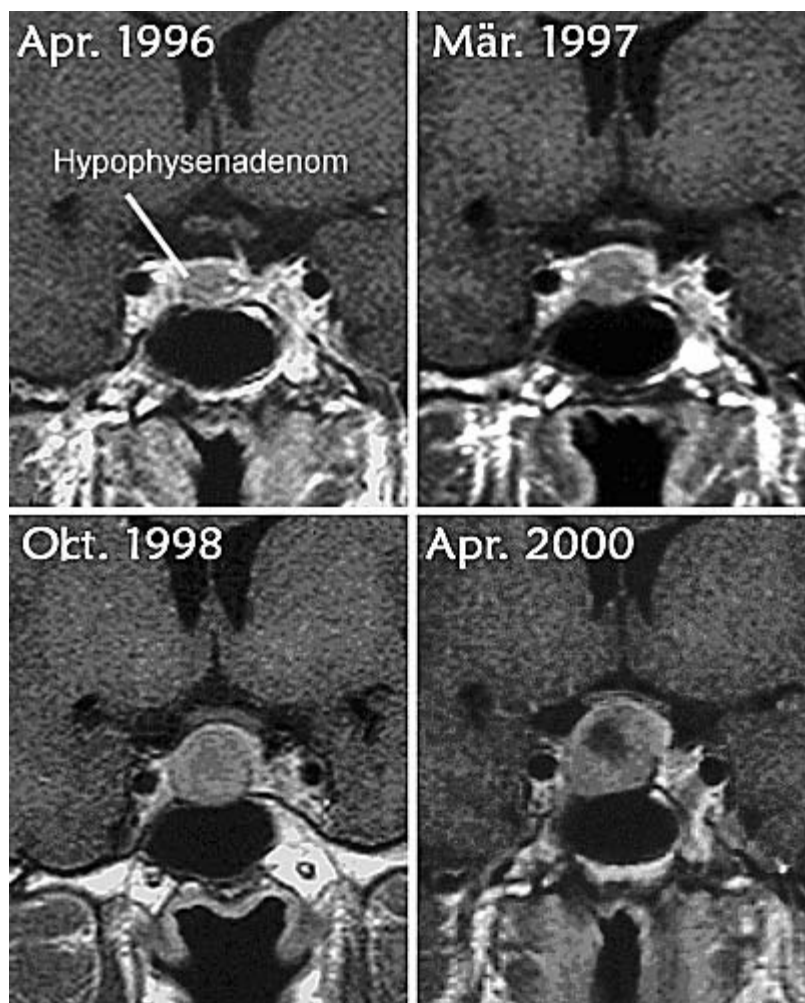


Abbildung 1: Darstellung von 4 koronaren MRT Aufnahmen eines in der Größe progredienten Hypophysenadenoms im Zeitverlauf von April 1996 bis April 2000.

Für den ersten Teil wurden volumetrische Verlaufstudien von 15 Patienten herangezogen. Im Zeitverlauf von im Durchschnitt 7,3 Jahren (Spannweite 2,3 bis 11,9 Jahre) wurden pro Patient 5 bis 9 CT- und/ oder MRT-Serien des Hypophysenadenoms angefertigt. Fünf oder mehr Aufnahmen und damit 5 oder mehr Volumina des Adenoms im Zeitverlauf wurden als nötig erachtet, um eine statistisch gerechtfertigte analytische Aussage über die Proliferationskinetik zu treffen. Das Wachstumsverhalten zwischen nur zwei radiologischen Untersuchungen im Zeitverlauf kann das zukünftige Verhalten des Adenoms nicht voraussagen. Bei 7 dieser Patienten wurden Bilderserien nur mittels MRT aufgenommen, bei 4 dieser Patienten wurden Bilderserien nur mittels CT aufgenommen.

In den zweiten Teil wurden 48 von 52 Patienten eingeschlossen. Im Zeitverlauf von im Durchschnitt 5,4 Jahren (Spannweite 0,5 bis 17,3 Jahre) wurden pro Patient 2 bis 9 hochwertige CT- und/ oder MRT-Serien des Hypophysenadenoms angefertigt.

Eingescannt wurden die Aufnahmen in einen PC mittels Durchsichtscanner der Marke „Hewlett Packard“ (ScanJet 6100/T; Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, USA). Gescannt wurde mit einer Auflösung von 150 dpi oder 200 dpi und die Grafik wurde im Format „.tiff-Bitmap“ (Tagged Image File Format) und der Komprimierung „Lempel-Ziv“ (LZW) als 24-bit „RGB“ (Red Green Blue) Farbbild gespeichert. Die gescannten Aufnahmen wurden mit dem Programm Adobe Reader 6.0 für Windows (Adobe Systems, San Jose, CA, USA) in Einzelbilder verarbeitet, im Format „.tiff-Bitmap“ gespeichert. Man speicherte diejenigen Einzelbilder, auf denen Adenom zu erkennen war. Mit dem Programm ImageJ (ImageJ, National Institutes of Health, Bethesda, MD) für Windows kann man zweidimensionale Einzelbilder („slice“) zu so genannten Stapeln („stack“), d.h. einer dreidimensionalen Bildfolge zusammenstellen. Dazu müssen die zusammengehörenden Einzelbildaufnahmen auf die gleiche Fläche angeglichen und durch eine spezielle Programmfunktion zu einem „stack“ zusammengefügt werden. Dieser „stack“ kann dann durchgemustert und bearbeitet werden (Scion Image: Online Manual).

Neben der dreidimensionalen Darstellung des Adenoms ermöglicht ImageJ eine einfache Bearbeitung der Bilder. Um die Bilder zu bearbeiten, müssen die einzelnen „stacks“ kalibriert werden. Dabei wird der gesamte „stack“ durch Kalibrierung eines einzelnen „slice“ kalibriert (Scion Image: online Manual). Dies gewährleistet eine Eichung der Bilder anhand der auf den Aufnahmen vorhandenen Maßskala, meist in mm oder cm.

2.5. Bestimmung und Berechnung der Adenomvolumina

Um das Volumen eines Adenoms zu einem bestimmten Zeitpunkt berechnen zu können, umrandete man manuell in einem ersten Schritt die Kontur des Adenoms in jedem „slice“ eines „stack“. Eine spezielle Softwarefunktion des Programms ImageJ berechnete die zweidimensionale Fläche des Adenoms in cm^2 eines jeden „slice“ (Umrechnung in mm^2).

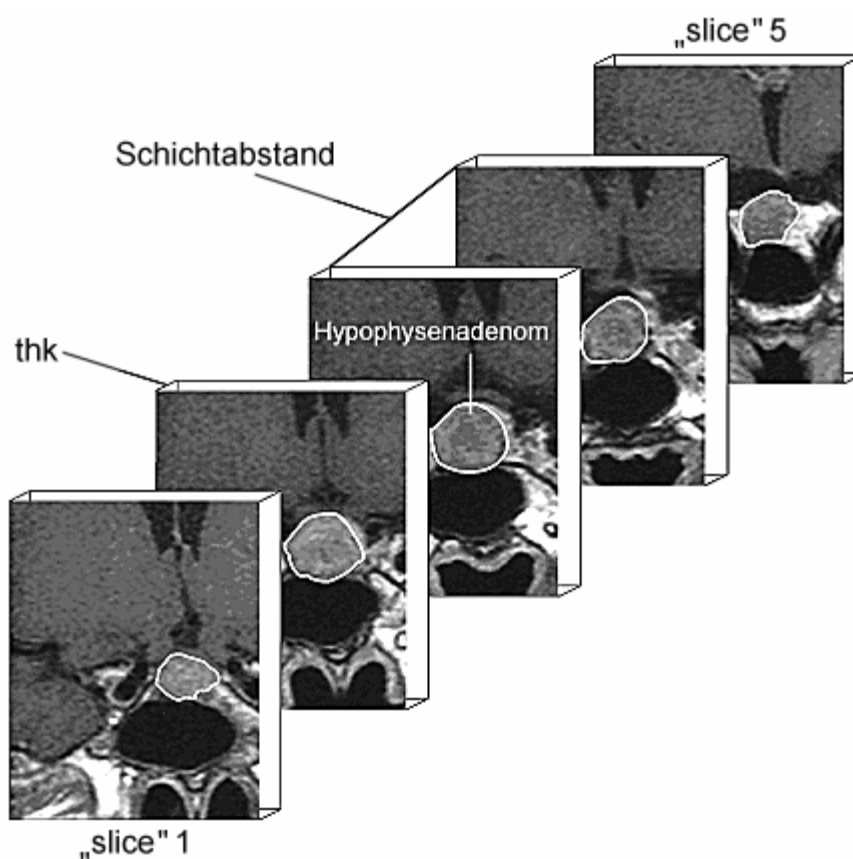


Abbildung 2: Hypophysenadenom (weiß umrandet) mit dreidimensionaler Darstellung eines „stack“ bestehend aus „slice“ 1-5. (thk: Dicke eines „slice“).

Anhand von Flächen das Volumen des Adenoms zu berechnen geht auf das Prinzip von Cavalieri zurück. Clatterbuck et Sipos (1997) sahen diese Methode als einfach, schnell und klinisch anwendbar an, um aus CT Bildern Volumenmessungen anzufertigen.

Bonaventura Francesco Cavalieri (* 1598, † 1647, italienischer Mönch, Mathematiker und Astronom). Das Cavalieri Prinzip besagt, dass man das Volumen eines Objektes berechnen kann, wenn man parallel geführte zweidimensionale Schnitte durch das Objekt hat und Kenntnis über Schichtdicke und Abstand der Schichten hat. Die Schnitte können willkürlich innerhalb des Objektes beginnen. Diese Prinzipien werden von den vorliegenden CT- und MRT-Aufnahmen erfüllt.

Das Volumen lässt sich mit folgender Formel berechnen:

$$V = d \cdot \sum F$$

V: Volumen des Adenoms in mm³

d: Schichtdicke (thk)+ Abstand der einzelnen Schichten in mm

Σ F: Summe der einzelnen Flächen in mm²

Umrechnung von mm³ in ml: $V \cdot 10^{-3}$

Tabelle 6: Beispiel Patientenummer 28, Berechnung des Volumens nach oben genannter Formel

„slice“	Fläche (mm ²)	Σ F (mm ²)	thk (mm)	Abstand der Schichten	d (mm)	V (mm ³)	V (ml)
1	18,646						
2	58,234						
3	194,755						
4	246,243						
5	293,514						
6	166,036						
7	87,984						
		1065,412	3,0	0,3	3,3	3515,86	3,516

2.6. Neuropathologisches Material

Die Neuropathologie der Universitäten Freiburg und Tübingen arbeitete das operativ entfernte Adenommaterial der Patienten auf.

Das Adenomgewebe wurde zur Fixierung 24 Stunden lang in 4%-iger Phosphat gepufferter Formaldehydlösung gelagert und dann in „Paraplast“ eingebettet. Hieraus entstanden Scheiben von 5 µm Dicke, die auf „Superfrost Plus-Schlitten“ (Gerhard Menzel Glasbearbeitungswerk GmbH & Co., Braunschweig) aufgebracht wurden. Zur Routinediagnostik wurde ein Teil der Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin (HE-Färbung) und ein Teil der Schnitte mit Retikulinfaserfärbung eingefärbt und eine immunhistochemische Hormonanalyse der Hypophysenhormone durchgeführt.

Für die Bestimmung des Ki-67 Antigens entparaffinierte man zunächst das Gewebe. In der Mikrowelle wurde das Gewebe in Citratpufferlösung 10 Minuten erwärmt und mit 0,3%-igem Wasserstoffperoxid versetzt. Mit hitzeinaktiviertem 5%-igem Ziegen Serum wurde die gewebeeigene Peroxidase deaktiviert. Nach Blockierung weiterer gewebeeigener Proteine wurde das Antigen Ki-67 markiert. Dazu trug man den Primärantikörper MIB-1 (monoklonaler anti-Ki-67 „MIB-1“, Dianova GmbH, Hamburg, Deutschland) unverdünnt auf. Nach 12 Stunden wurde ein biotinierter Sekundärantikörper und ein peroxidasekonjugierter Avidin-Biotin-Komplex („Vectastain“, Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA) aufgebracht, um den Primärantikörper MIB-1 dazustellen. Unter mikroskopischer Kontrolle wurde das Material mit Chromogensubstrat 3,3'-Diaminobenzidin angefärbt, mit Hämalaun gegengefärbt, gewaschen, getrocknet und mit Entellan (Merck, Darmstadt, Deutschland) eingedeckt. Tonsilläre Lymphknoten dienten der Positivkontrolle. Negativkontrollen entstanden nach oben genanntem Schema unter Weglassen des MIB-1 Antikörpers.

2.7. Bestimmung des Ki-67 LI

Mit immunhistologisch aufgearbeitetem Material ist es möglich, den Proliferationsindex, den Ki-67 LI („labelling index“) der Adenome zu bestimmen. Unter dem Mikroskop (Zeiss Routinemikroskop Axioskop 40, Firma Zeiss, Oberkochen, Deutschland) wurden die Schnitte der operativ entfernten aufgearbeiteten Adenome unter 20-facher Vergrößerung durchgemustert und ein repräsentativer Bereich positiv markierten Zellkerne herausgesucht und dann unter 40-facher Vergrößerung nebeneinander liegende Bereiche manuell ausgezählt. Mit Hilfe eines Zählrasters von 10x 10 mm zählte man dabei sowohl alle sichtbaren Adenomzellen pro Feld aus, als auch alle deutlich Ki-67 positiv gefärbten Zellkerne des Adenoms. Pro Präparat wurden in vier bis dreizehn Ausschnitten mehr als 1500 Adenomzellen ausgezählt. Der prozentuale Anteil der positiv markierten Zellen, der Ki-67 LI in % berechnete sich wie folgt:

$$Ki - 67 LI = \frac{pos.Zellen}{tot.Zellen} \cdot 100$$

pos. Zellen: Ki-67 Antigen positive Zellen

tot. Zellen: Anzahl der Adenomzellen insgesamt (inklusive die pos. Zellen)

Das Ki-67 Antigen ist homogen in Hypophysenadenomen verteilt, weswegen eine einzige Biopsiestelle als repräsentativ für das gesamte Adenom gelten kann. In einer Studie wurden im Mittel intraoperativ 4 Gewebeproben (Spannweite 2-8 Proben) von 26 Patienten endosellär, suprasellär, parasellär und basal sellär entnommen. Der Ort der Biopsie beeinflusste den Ki-67 LI nicht (Wolfsberger et al. (2004)).

Hopf et al. (1994) und Thapar et al. (1996) zeigten weiterhin, dass das manuelle Auszählen mit automatischem Auszählen zuverlässig korrelierte.

Patientennummer 15, der Ki-67 LI betrug 0,6%:

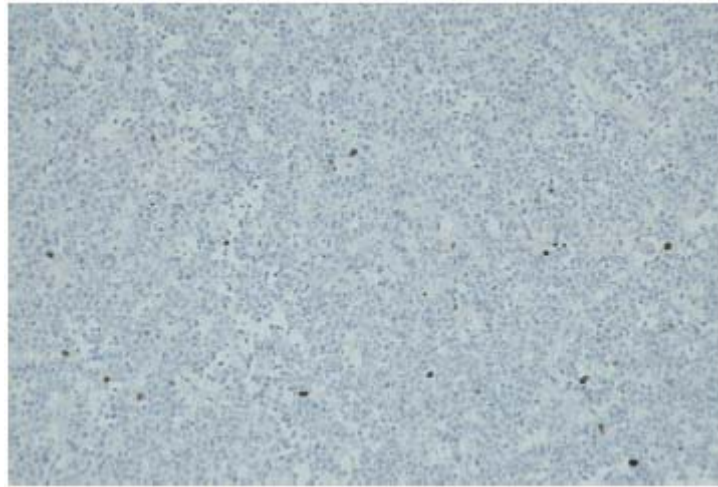


Abbildung 3: Mikroskopisches Präparat, Vergrößerung 20-fach, immunhistochemische Darstellung der Ki-67 Antigen positiven Zellen (braun)

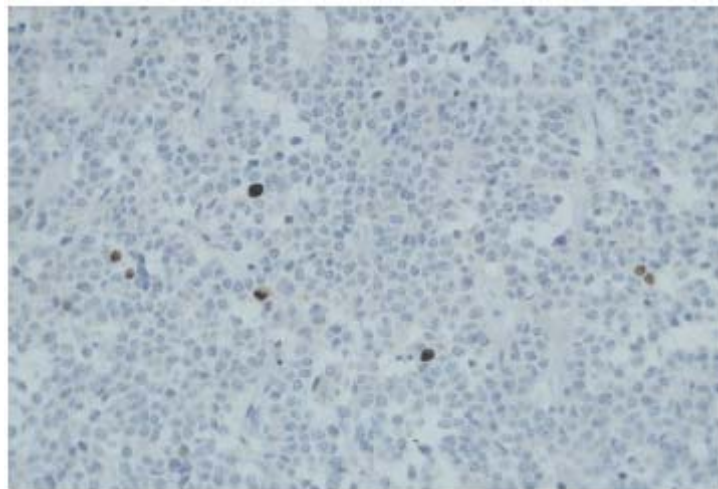


Abbildung 4: Mikroskopisches Präparat, Vergrößerung 40-fach, immunhistochemische Darstellung der Ki-67 Antigen positiven Zellen (braun)

Patientennummer 12, der Ki-67 LI betrug 3,2%:

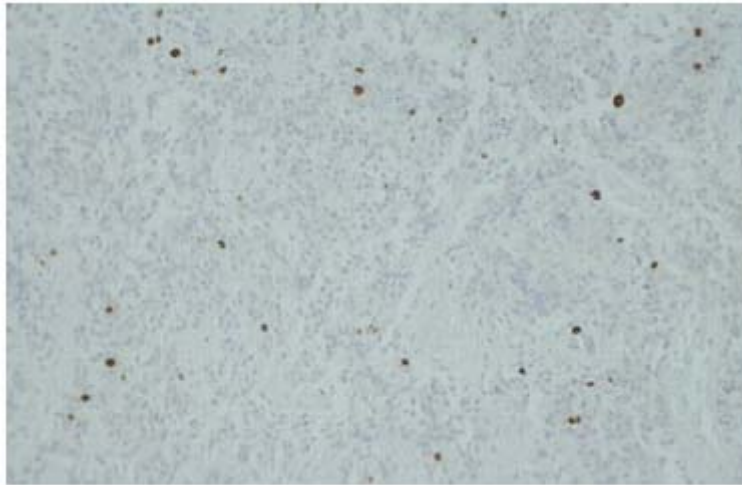


Abbildung 5: Mikroskopisches Präparat, Vergrößerung 20-fach, immunhistochemische Darstellung der Ki-67 Antigen positiven Zellen (braun)

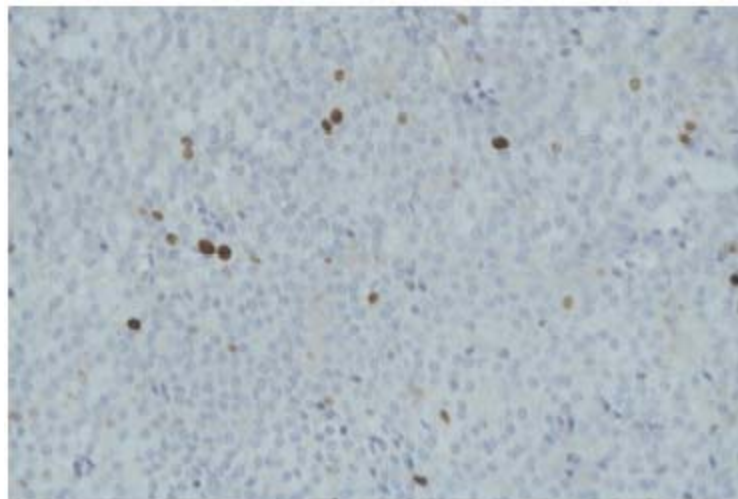


Abbildung 6: Mikroskopisches Präparat, Vergrößerung 40-fach, immunhistochemische Darstellung der Ki-67 Antigen positiven Zellen (braun)

2.8. Beurteilung der Invasivität in umliegende Strukturen

Die Hypophysenadenome wurden auf ihre Invasivität in umliegende Strukturen hin beurteilt. Es wurden hierzu sowohl die präoperativen CT- und MRT-Bilder herangezogen, als auch die Operationsberichte, die vom erfahrenen Operateur, Professor Dr. med. J. Honegger, verfasst worden waren.

Die Invasivität wurde unabhängig voneinander radiologisch als auch intraoperativ festgelegt und in einem dritten Schritt verglichen.

Die intraoperative Invasivität ergab sich aus den Operationsberichten. Es wurde festgelegt, ob das Adenom in den rechten Sinus cavernosus, den linken Sinus cavernosus, den Sinus sphenoidalis oder den Clivus eingewachsen war.

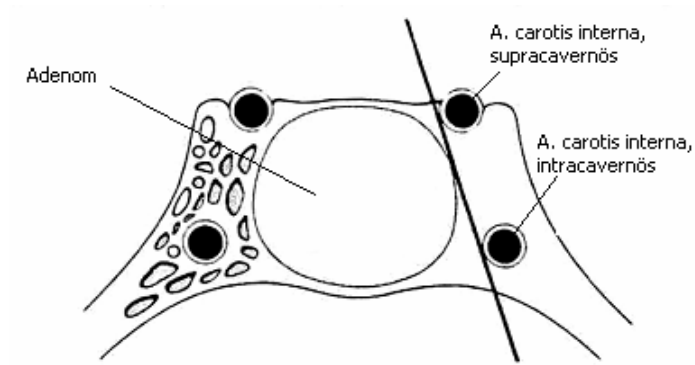
Teils zeigten sich unsichere Kriterien, wie z.B. manuell getastete raue paraselläre Strukturen, die auf eine eventuelle Invasion des sinus cavernosus hindeuteten.

Die radiologische Invasivität ergab sich aus der Begutachtung der präoperativen CT- und/ oder MRT-Bilder der Patienten. Ebenfalls wurde festgelegt, ob das Adenom in den rechten Sinus cavernosus, den linken Sinus cavernosus, den Sinus sphenoidalis oder den Clivus eingewachsen war.

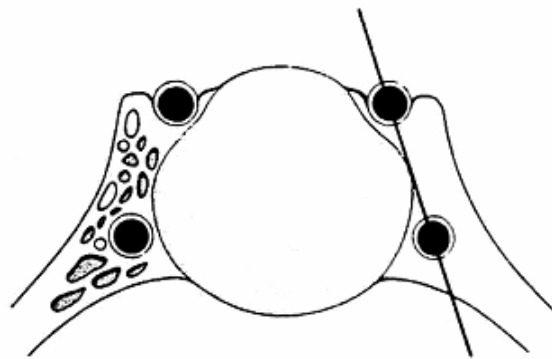
Zur Bestimmung der radiologischen Invasivität legten wir die Klassifikation nach E. Knosp et al. (1993) zugrunde. E. Knosp et al. verglichen intraoperativ sicher invasive Adenome mit radiologischen Befunden dieser Adenome. Paraselläres Wachstum, d.h. die Invasion in die beiden Sinus cavernosus, wurde in fünf Grade unterteilt. Hierbei diente die supra- und intracavernös verlaufende A. carotis interna als Landmarke.

E. Knosp et al. (1993) zeigten, dass bei den untersuchten Adenomen operativ invasive Adenome Grad 3 und 4 entsprachen, operativ nicht invasive Adenome Grad 0 und 1 entsprachen. Grad zwei entsprach außer in einem Fall operativ invasiven Adenomen.

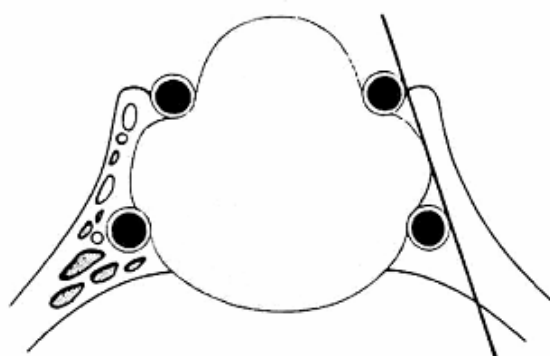
Somit ergibt sich als Landmarke einer fast sicheren Invasion das Überschreiten der „intercarotid line“ (mediale Verbindungslinie zwischen der supra- und intracavernös verlaufende A. carotis interna), das dem Grad 2 entspricht.



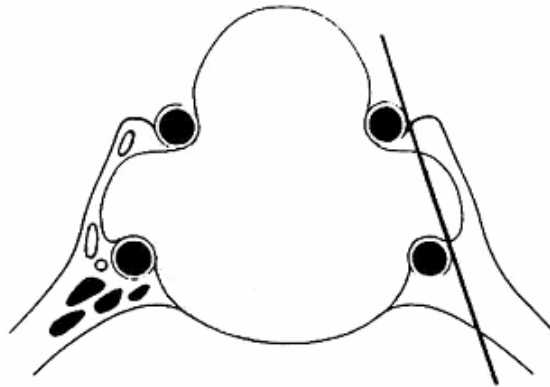
Grad 0: das Adenom überschreitet nicht den medialen Tangens der supra- und intracavernös verlaufende A. carotis interna.



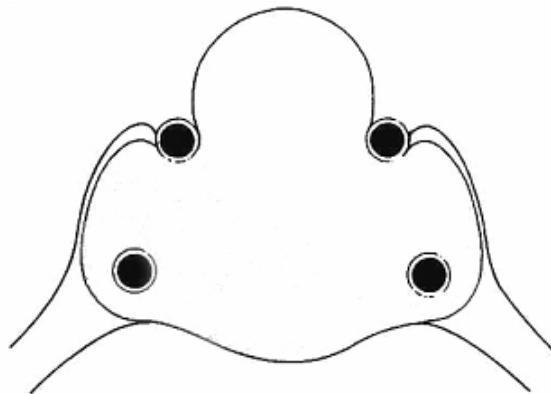
Grad 1: das Adenom überschreitet nicht die mediale Verbindungslinie zwischen der supra- und intracavernös verlaufende A. carotis interna („intercarotid line“).



Grad 2: das Adenom überschreitet die „intercarotid line“, aber nicht den lateralen Tangens der supra- und intracavernös verlaufende A. carotis interna.



Grad 3: das Adenom überschreitet den lateralen Tangens der supra- und intracavernös verlaufende A. carotis interna.



Grad 4: das Adenom ummauert den intracavernös verlaufenden Teil der A. carotis interna vollständig.

Abbildung 7:

Darstellung der Grade 0-4 nach Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C:

Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings.

Neurosurgery 33:610–618, 1993.

Nach den Ergebnissen von E. Knosp et al. wurden die radiologischen Bilder der Hypophysenadenome der vorliegenden Studie beurteilt und radiologisch als sicher invasiv (Grad 3 und 4) oder sicher nicht invasiv (Grad 0 und 1) oder Grad 2 eingestuft.

In einem dritten Schritt wurden intraoperative und radiologische Invasivität in die beiden Sinus cavernosus verglichen und auf einen Nenner gebracht, sodass eine klare Aussage über die Invasivität getroffen wurde.

Diejenigen Fälle, die radiologisch als Grad 2 beurteilt wurden, diejenigen Fälle, die intraoperativ nicht sicher zu beurteilen waren und diejenigen Fälle, die in ihrer intraoperativen und in ihrer radiologischen Beurteilung auseinander wichen, wurden aus der Studie die Invasivität (kombiniert beurteilt) betreffend herausgenommen (Tabelle 7).

Die Gesamtzahl der Patienten mit einem intraoperativ beurteilten sicher invasiven (N=14) oder nicht invasiven (N=25) Adenom betrug 39.

9 Fälle waren nicht sicher zu beurteilen.

Die Gesamtzahl der Patienten mit einem radiologisch beurteilten sicher invasiven (N=21) oder nicht invasiven (N=19) Adenom betrug 40.

8 Fälle waren nicht sicher zu beurteilen.

Die Gesamtzahl der Patienten, bei denen kombiniert beurteilt ein sicher invasives (N=9) oder sicher nicht invasives (N=16) Adenom vorlag betrug 25.

Tabelle 7: Beurteilung der Invasivität radiologisch, intraoperativ und kombiniert, Einteilung der radiologischen Invasivität nach Knosp et. al (1993) in die Grade 0-4. (PatNr.=Patientennummer, s.=sinus, li=links, re=rechts, bds.=beidseits, n=nein, j=ja).

PatNr.	m/ w	Invasivität radiologisch				Invasivität intraoperativ				Invasivität kombiniert
		S.cavernosus re	S.cavernosus li	S.sphenoidalis	Clivus	S.cavernosus re	S.cavernosus li	S.sphenoidalis	Clivus	
2	m	3	1	j	n	n	n	nicht sicher	n	
3	m	0	1	n	n	n	n	n	n	n
4	w	3	2	n	n	n	j	n	n	
5	m	4	0	n	n	n	n	n	n	
6	w	0	4	n	n	n	n	n	n	
7	w	1	1	n	n	n	n	n	n	n
8	m	1	0	n	n	n	n	n	n	n
9	w	1	0	n	n	n	n	n	n	n
12	m	2	0	n	n	n	n	n	n	
13	w	0	1	n	n	n	n	n	n	n
14	m	3	1	n	n	n	n	n	n	
15	m	3	3	n	j	j	j	n	j	j
16	m	1	1	n	n	n	n	n	n	n
17	m	4	0	n	n	nicht sicher	n	n	n	
18	m	2	4	j	n	n	nicht sicher	j	n	
19	m	0	4	n	n	n	j	n	n	j
20	m	0	0	n	n	n	n	n	n	n
21	w	0	0	n	n	n	n	n	n	n
22	w	4	0	n	n	j	n	n	n	j
23	w	0	3	n	n	n	nicht sicher	n	n	
24	m	0	2	n	n	n	n	n	n	
25	m	0	1	n	n	n	nicht sicher	n	n	
26	w	0	4	n	n	n	j	n	n	j

PatNr.	m/ w	Invasivität radiologisch				Invasivität intraoperativ				Invasivität kombiniert
		S.cavernosus re	S.cavernosus li	S.sphenoidalis	Clivus	S.cavernosus re	S.cavernosus li	S.sphenoidalis	Clivus	
27	m	1	0	n	N	n	n	n	n	n
28	m	3	0	n	n	j	n	n	n	j
29	m	2	2	n	n	nicht sicher	n	n	n	
30	m	0	4	n	n	n	j	n	n	j
31	w	0	2	n	n	n	n	n	n	
32	w	1	2	n	n	j	j	n	n	
33	w	1	0	n	n	j	j	n	n	
35	m	3	3	j	n	nicht sicher	nicht sicher	j	n	
36	m	4	4	n	n	j	j	n	n	j
38	m	1	0	n	n	n	n	n	n	n
39	m	0	0	j	j	n	n	n	j	
40	m	1	3	n	n	nicht sicher	n	n	n	
41	w	0	1	n	n	n	n	n	n	n
42	w	2	4	n	n	j	j	n	n	j
43	m	0	1	n	n	j	n	n	n	
44	w	1	0	n	n	n	n	n	n	n
45	m	0	1	n	n	n	n	n	n	n
46	m	4	1	n	n	nicht sicher	n	n	n	
47	m	0	4	n	n	n	nicht sicher	n	n	
49	m	4	2	j	j	j	n	j	j	j
50	m	2	0	n	n	n	n	n	n	
51	m	0	2	n	n	n	j	n	n	
52	m	1	0	n	n	n	n	n	n	n
53	m	0	0	n	n	n	n	n	n	n
54	m	1	0	n	n	n	n	n	n	n

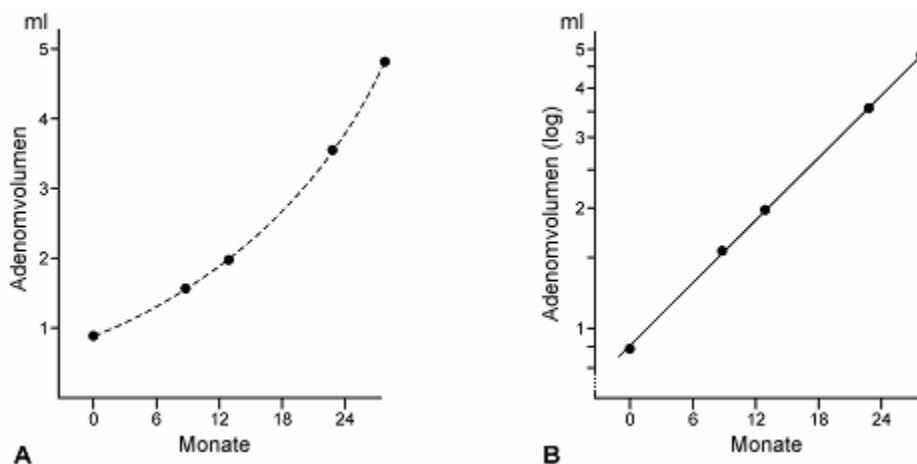
3. Ergebnisse

3.1. Statistische Analyse des ersten Teils

3.1.1. Analyse der Volumenverläufe

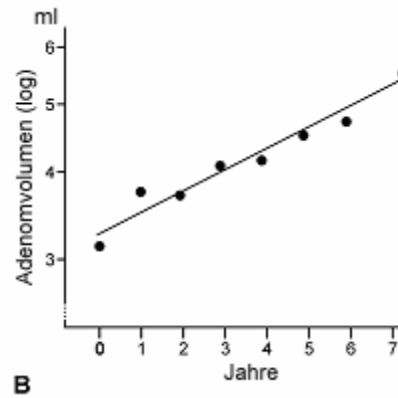
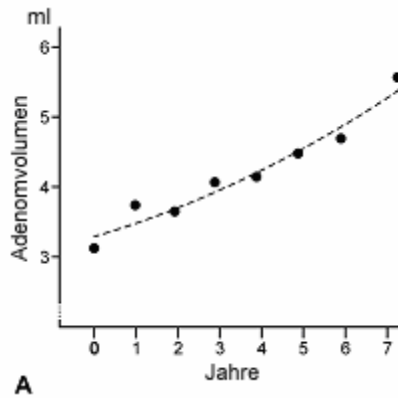
Mittels nicht-linearer Regressionsanalyse wurde geprüft, welches Wachstumsmodell das Verhalten der Adenome am besten beschreibt.

Exponentielles Wachstum wurde in 9 der 15 Fälle beobachtet.



Abbildungen 8 A/B: Volumenverlauf Fallnummer 25 (A: lineare Skala, B: logarithmische Skala) Abbildung 8A zeigt eine exponentielle Wachstumskurve bei einem 34-jährigen Mann, der sich mit einem Rezidiv eines inaktiven Hypophysenadenoms vorstellte (Tabelle 8, Fallnummer 25). Das Rezidivadenom war in 5 MRT Serien über eine Zeitdauer von 2,3 Jahren beobachtet worden. Das errechnete Tumolvolumen der 5 MRT Serien wurde mittels Regressionsanalyse auf einer linearen Skala dargestellt und der beste „fit“ beschreibt ein exponentielles Wachstumsmuster (Abbildung 8A). Das Übertragen auf eine logarithmische Skala zeigt eine Gerade, was mit einem exponentiellen Wachstum vereinbar ist (Abbildung 8B). Der Tumor wächst mit einer konstanten TVDT.

Der Patient litt unter einem schnell wachsenden Adenom mit einer TVDT von nur 349,79 Tagen.



Abbildungen 9 A/B: Volumenverlauf Fallnummer 30 (A: lineare Skala, B: logarithmische Skala) Abbildung 9A zeigt einen weiteren Fall mit exponentiellem Adenomwachstum bei einem 67-jährigen Patienten, der sich zur Operation vorstellte (Tabelle 8, Fallnummer 30). Vor 9 Jahren blieb postoperativ ein sich intrasellär und links parasellär befindender Resttumor bestehen. Es war eine Serie von 8 MRT Untersuchungen erfolgt, die die Adenomentwicklung während einer Beobachtungsperiode von 7,3 Jahren dokumentierte. Abbildung 9A zeigt die Wachstumskurve des Residualadenoms auf einer linearen Skala. Das Adenomwachstum wird am besten durch exponentielles Wachstum beschrieben, wie durch eine Gerade auf der logarithmischen Skala verdeutlicht wird (Abbildung 9B).

Logistisches Wachstum wurde bei 5 der 15 Fälle beobachtet.

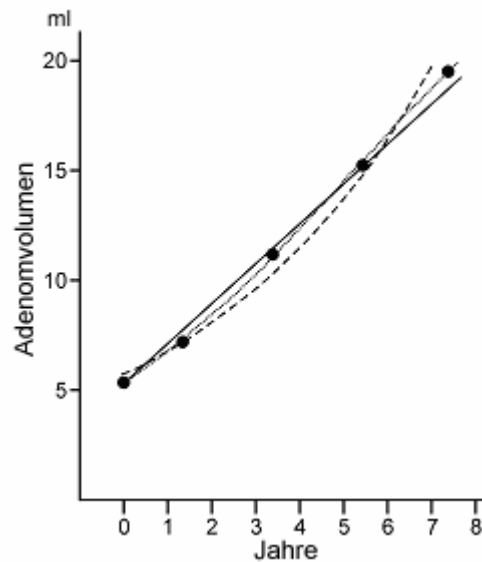


Abbildung 10: Regressionsanalyse Fallnummer 47 (schwarze Volllinie=lineares, schwarze gestrichelte Linie=exponentielles und gepunktete graue Linie=logistisches Tumorwachstum) Dargestellt ist der volumetrische Verlauf eines inaktiven Hypophysenadenoms bei einem 57-jährigen Mann (Tabelle 8, Fallnummer 47). Bei diesem Patienten wurde ein Residualadenom postoperativ über einen Zeitraum von 7,4 Jahren in 5 radiologischen Serien beobachtet. Die gefitteten Kurven der Regressionsanalyse für lineares, exponentielles und logistisches Tumorwachstum zeigen, dass das Adenomwachstum am besten durch das logistische Modell beschrieben wird (gepunktete graue Linie). Das bedeutet, exponentielles Wachstum wird von einer Phase der Geschwindigkeitsverminderung des Wachstums gefolgt.

In einem der 15 Fälle blieb das Tumolvolumen während des Beobachtungszeitraumes nahezu konstant (Tabelle 8, Fallnummer 44).

Die Güte der Regressionsanalyse

Für die 9 Fällen, deren Adenome exponentiellem Wachstum folgten, wurden hohe Werte für den Determinationskoeffizienten R^2 gefunden (Mittel $R^2=0,93$). Prüfte man die Fälle auf das lineare Modell, wurde ein geringeres R^2 von 0,88 gefunden. Der Unterschied zwischen exponentiellem und linearen Modell war statistisch signifikant ($p < 0,015$). In 4 Fällen mit einer geringen Wachstumsrate war der Unterschied zwischen den gefundenen R^2 bei den geprüften exponentiellen und linearen Wachstumsfunktionen klein.

Für die 5 Fälle, die durch ein logistisches Modell beschrieben wurden, wurde ein mittleres R^2 von 0.96 ausgegeben. In allen 5 Fällen war R^2 für das logistische Modell höher als für das lineare Modell, jedoch war hier der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Insgesamt war das lineare Wachstumsmodell nicht geeignet, das Wachstum von inaktiven Hypophysenadenomen zu beschreiben.

Wir zeigen, dass die Mehrzahl der untersuchten Hypophysenadenome einem exponentiellen Wachstumsmuster folgte.

Der statistische Beweis der exponentiellen Proliferationskinetik inaktiver Hypophysenadenome erlaubt die Berechnung der TVDT (Verdopplungszeit des Tumolvolumens).

Für die Fälle, die einem logistischen Wachstumsmuster folgten, wurde die TVDT für die exponentielle Wachstumsphase errechnet. Die mittlere TVDT der 14 Fälle des ersten Teils betrug 5,7 Jahre (Spannweite 0,8 bis 27,2 Jahre).

Weiterhin wurde die TVDT (*Formel siehe Teil Material und Methoden*) für die weiteren Fälle des zweiten Teils der vorliegenden Arbeit berechnet, sodass für ein Patientenkollektiv von 48 die TVDT, die im Mittel 6,7 Jahre (Spannweite 0,95- 31 Jahre) betrug, vorlag.

3.1.2. Unterschiede bei der Darstellung mittels CT und MRT

Wir bestimmten den Messfehler zwischen den auf Basis der CT oder MRT Serien errechneten Volumina. Hierzu wurde der Bartlett-Test angewandt. Die Messfehler sind durch den Unterschied zwischen den gemessenen und erwarteten Volumina auf Basis einer exponentiellen Kinetik definiert. Bei 7 der 15 Patienten wurden Bilderserien nur mittels MRT aufgenommen, bei 4 der 15 Patienten wurden Bilderserien nur mittels CT aufgenommen. Die Messfehler der Volumetrie, die nur anhand von CT Serien erstellt wurden, waren 2,4 Mal größer als die Messfehler der Volumetrie, die nur anhand von MRT Serien erstellt wurden. Der Unterschied bezüglich der Standardabweichung war statistisch hochsignifikant ($p < 0.0001$) (Abbildung 11).

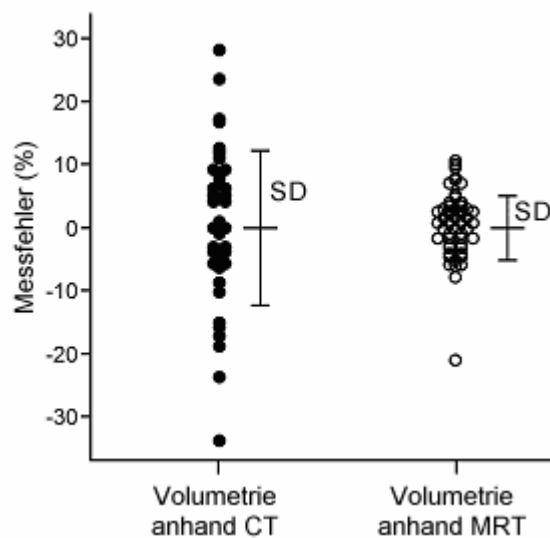


Abbildung 11: graphische Darstellung des Messfehlers zwischen gemessenem und erwartetem Adenomvolumen (SD=Standardabweichung).

Tabelle 8: Zusammenfassung der Fälle des ersten Teils. (1.OP=Primäradenom, REZ=Rezidiv, NZ-Adenom=Nullzelladenom, s.k.=silentes kortikotrophes, s.g.=silentes gonadotrophes, Vol=Volumen, TVDT=Verdopplungszeit des Tumolvolumens)

Fall-Nr.	Alter, m/ w	1.OP /REZ	Histologie	Beobachtungszeit (Jahre)	Serienanzahl	Anfangsvolumen (ml)	Vol bei OP (ml)	TVDT (Jahre)	Wachstum
2	33, m	REZ	NZ-Adenom	8	6	4,6	20,9	3,7	exponentiell
5	68, m	REZ	NZ-Adenom	7,3	8	1,1	6,2	2,2	logistisch
7	37, w	REZ	NZ-Adenom	5,8	5	1,1	4,5	2,8	exponentiell
9	34, w	1.OP	NZ-Adenom	2,8	5	1,6	2,4	0,8	logistisch
15	62, m	REZ	NZ-Adenom	7,7	9	4,2	9,6	2,0	logistisch
18	60, m	REZ	NZ-Adenom	5,2	6	5,2	5,9	27,2	exponentiell
20	52, m	REZ	NZ-Adenom	4,8	9	0,7	3,8	1,2	logistisch
21	70, w	REZ	NZ-Adenom	11,9	9	0,8	1,5	12,6	exponentiell
24	61, m	REZ	NZ-Adenom	8,2	8	0,8	3,3	4,3	exponentiell
25	34, m	REZ	NZ-Adenom	2,3	5	0,9	4,8	1,0	exponentiell
29	53, m	1.OP	NZ-Adenom	9,8	5	4,2	12	6,4	exponentiell
30	67, m	REZ	NZ-Adenom	7,3	8	3,1	5,6	10,1	exponentiell
35	77, m	REZ	s.k. Adenom	11,2	5	0,8	7,6	3,1	exponentiell
44	73, w	1.OP	NZ-Adenom	9,8	6	3,8	4,0	-	konstant
47	57, m	REZ	s.g. Adenom	7,4	5	5,3	19,5	2,4	logistisch

3.2. Statistische Analyse des zweiten Teils

3.2.1. Analyse des Ki-67 LI (%)

3.2.1.1. Korrelationsanalyse des Ki-67 LI

Der Mittelwert des Ki-67 LI unseres Kollektivs betrug 1,28% (Tabelle 9). Zwischen dem Ki-67 LI und der TVDT zeigte sich eine statistisch signifikante negative Korrelation. Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient lag bei $r=-0,38$. Das Ergebnis war auf dem Niveau von $\alpha=0,01$ (2-seitig) statistisch hochsignifikant ($p=0,007$) (Tabelle 10).

Das Streudiagramm mit Regressionsgerade verdeutlicht die Korrelation graphisch (Abbildung 12).

Zwischen dem Ki-67 LI und dem Patientenalter fand sich ein Pearson'scher Korrelationskoeffizient von $r=-0,32$. Die Korrelation war auf dem Niveau von $\alpha=0,05$ (2-seitig) statistisch signifikant ($p=0,028$) (Tabelle 10).

Das Streudiagramm mit Regressionsgerade verdeutlicht die Korrelation graphisch (Abbildung 13).

Einen höherer Ki-67 LI, der die Proliferation widerspiegelt, sah man somit tendenziell bei jüngeren Patienten, sowie bei schnell wachsenden Tumoren.

Tabelle 9: Mittelwerte

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Ki-67 LI (%)	48	0,186	6,88	1,28052	1,184336
Alter bei OP (Jahre)	48	30,39	79,78	58,32	14,69
Vol bei OP (ml)	48	1,46	22,415	7,21379	5,569323
TVDT (Jahre)	48	0,95	30	6,71	6,18

Tabelle 10: Korrelationsanalyse

Korrelationen

		Ki-67 LI (%)	Alter bei OP (Jahre)	Vol bei OP (ml)	TVDT (Jahre)
Ki-67 LI (%)	Korrelation nach Pearson	1	-,317*	-,208	-,383**
	Signifikanz (2-seitig)		,028	,156	,007
	N	48	48	48	48
Alter bei OP (Jahre)	Korrelation nach Pearson	-,317*	1	,157	,372**
	Signifikanz (2-seitig)	,028		,288	,009
	N	48	48	48	48
Vol bei OP (ml)	Korrelation nach Pearson	-,208	,157	1	-,029
	Signifikanz (2-seitig)	,156	,288		,847
	N	48	48	48	48
TVDT (Jahre)	Korrelation nach Pearson	-,383**	,372**	-,029	1
	Signifikanz (2-seitig)	,007	,009	,847	
	N	48	48	48	48

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

**.. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

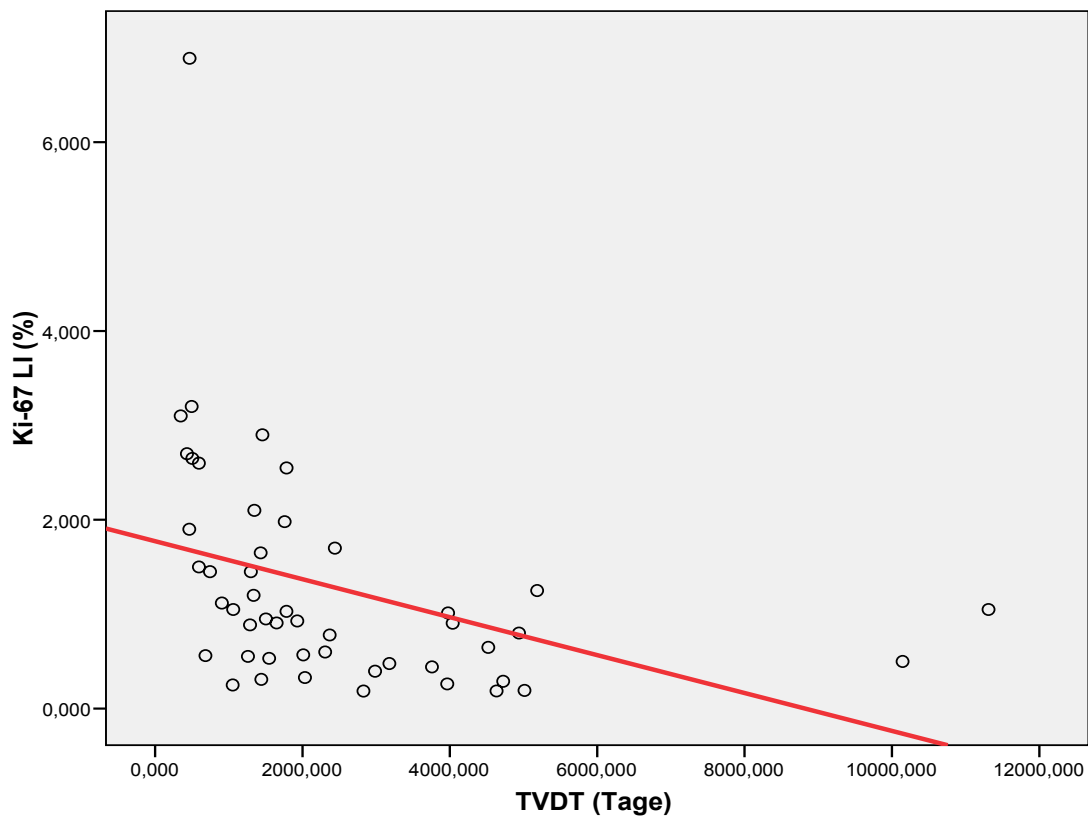


Abbildung 12: Streudiagramm der Korrelationsanalyse: Ki-67 LI und TVDT und Regressionsgerade

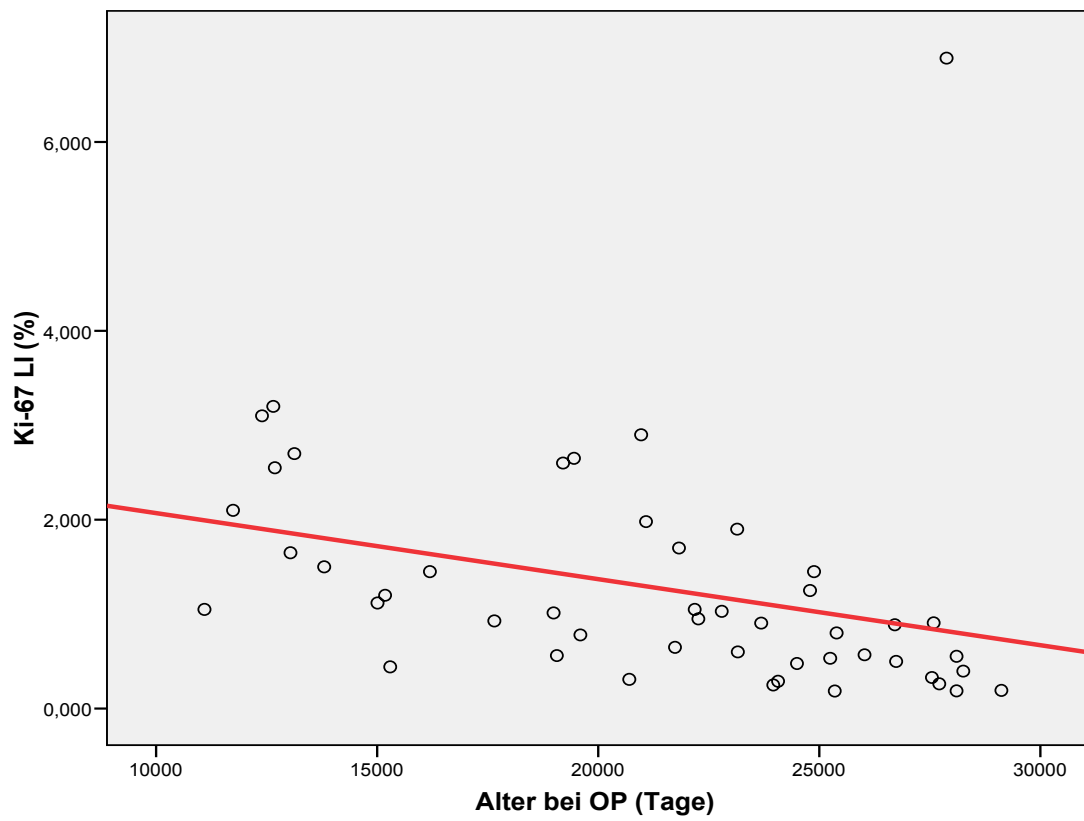


Abbildung 13: Streudiagramm der Korrelationsanalyse: Ki-67 LI und das Patientenalter (bei Operation) und Regressionsgerade

3.2.1.2. Vergleich des Ki-67 LI zwischen drei Altersgruppen

Um genauer zu beurteilen, wie sich der Ki-67 LI in unterschiedlichen Altersgruppen verhält, wurde das Patientenkollektiv in drei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 mit 8 Fällen war jünger als 40 Jahre, Gruppe 2 mit 15 Fällen zwischen 40 und 60 Jahren, Gruppe 3 mit 25 Fällen älter als 60 Jahre.

In Gruppe 1 fand sich ein mittlerer Ki-67 LI von 2,23% (SD +/- 0,784%), in Gruppe 2 ein Ki-67 LI von 1,35% (SD +/- 0,841%) und in Gruppe 3 ein Ki-67 LI von 0,93% (SD +/- 1,313%).

Abbildung 14 verdeutlicht die Unterschiede der Mittelwerte graphisch. Mit einem Signifikanzwert von $p=0,022$ waren die Gruppenunterschiede in unserem Kollektiv auf dem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ statistisch signifikant. Welche Gruppenmittelwerte sich in der Grundgesamtheit statistisch signifikant unterscheiden, zeigte ein Post-hoc-Mehrfachvergleich. Die mittlere Differenz von Gruppe 1 zu Gruppe 3 betrug +1,3%. Das Ergebnis war mit einem Signifikanzwert von $p=0,008$ auf dem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ statistisch signifikant. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% betrug der Ki-67 LI von Gruppe 1 0,31% bis 2,29% mehr als von Gruppe 3. Zwischen den Gruppen 1 und 2 und den Gruppen 2 und 3 fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte in der Grundgesamtheit.

Zusammenfassend zeigte das Ergebnis der Varianzanalyse, dass der Unterschied bezüglich des Ki-67 LI zwischen den Gruppen jünger als 40 Jahre und älter als 60 Jahre in der Grundgesamtheit statistisch signifikant war, wobei der Ki-67 LI bei Gruppe 1 im Durchschnitt 1,3% höher lag als bei Gruppe 3.

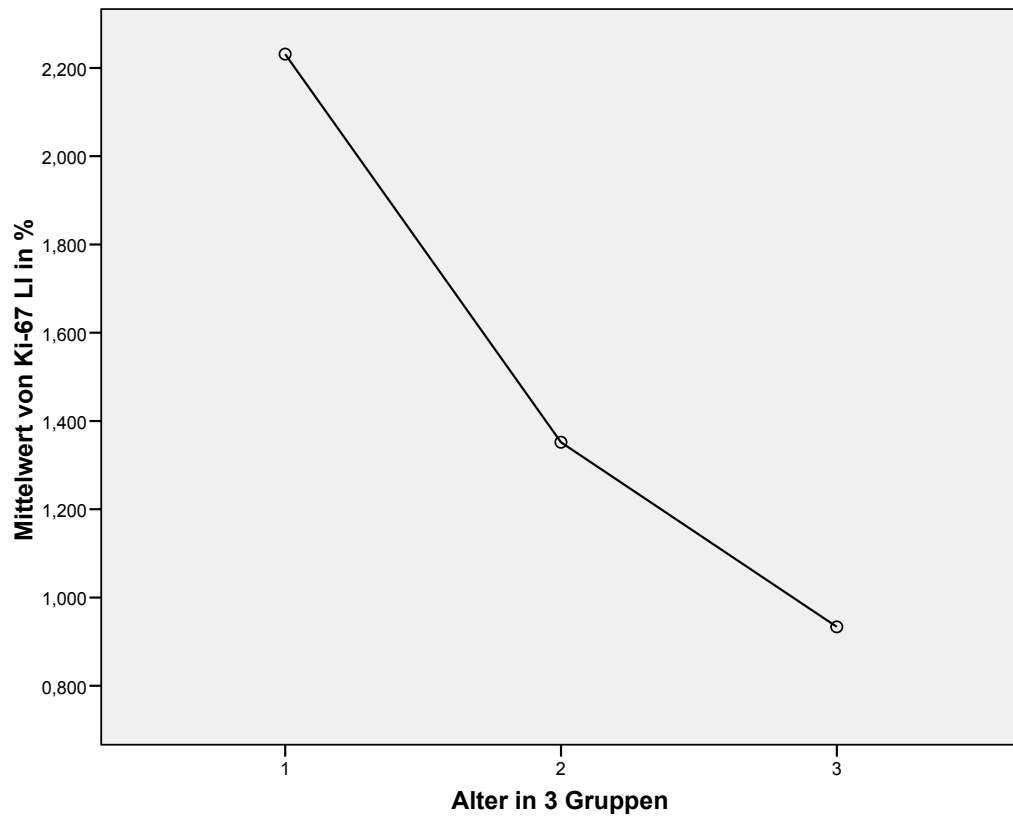


Abbildung 14: Mittelwertdiagramm mit Darstellung der unterschiedlichen Mittelwerte des Ki-67 LI in drei Altersgruppen (1: < 40 Jahre, 2 : 40 ≤ ≥ 60 Jahren, 3: > 60 Jahre).

3.2.2. Analyse der TVDT (Jahre)

3.2.2.1. Korrelationsanalyse der TVDT

Der Mittelwert der TVDT unseres Kollektivs betrug 6,71 Jahre (Tabelle 9). Zwischen der TVDT und dem Alter der Patienten wurde eine statistisch signifikante positive Korrelation gefunden. Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient lag bei $r=+0,37$ bei einer Signifikanz von $p=0,009$. Das Ergebnis war auf dem Niveau von $\alpha=0,01$ (2-seitig) statistisch hochsignifikant (Tabelle 10). Das Streudiagramm mit Regressionsgerade verdeutlicht die Korrelation graphisch (Abbildung 15). Tendenziell sah man einen im Wachstumsverhalten aggressiveren Tumor mit einer geringeren Verdopplungszeit des Tumolvolumens bei jüngeren Patienten, sowie oben gezeigt bei diesen Tumoren einen höheren Ki-67 LI.

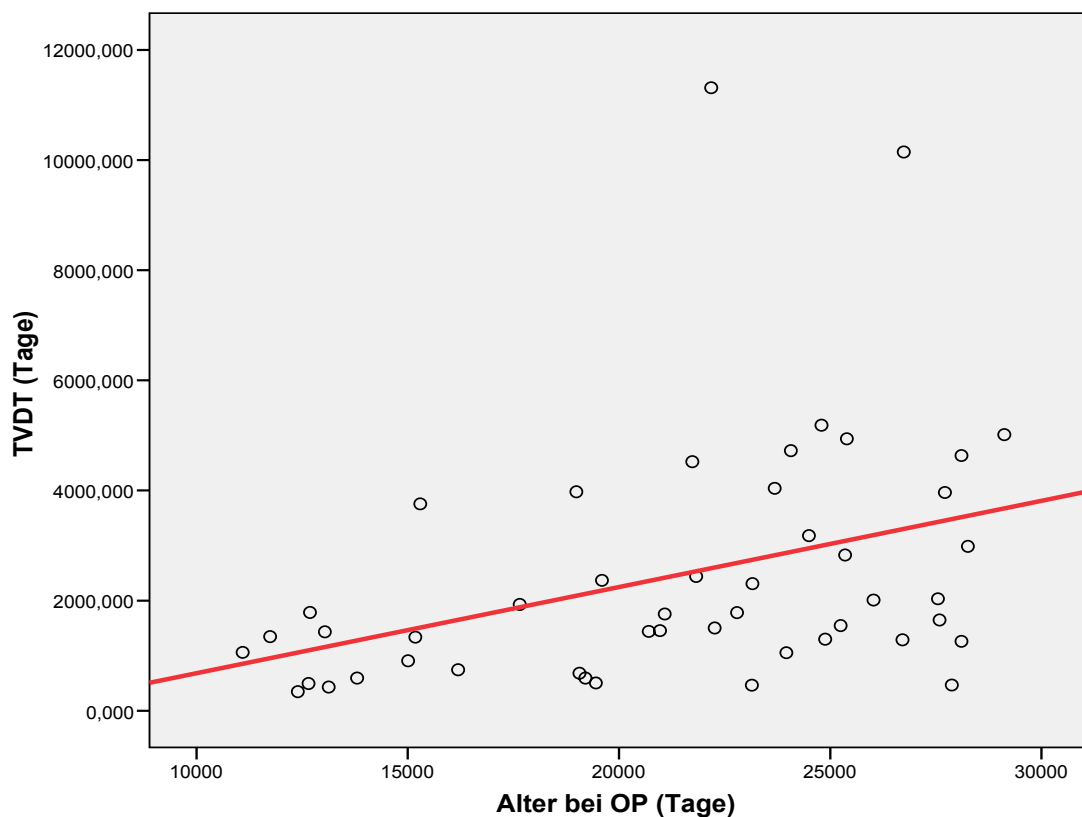


Abbildung 15: Streudiagramm der Korrelationsanalyse TVDT und Patientenalter (bei OP) und Regressionsgerade

3.2.2.2. Regressionsanalyse der TVDT

Es wurde untersucht, wie stark der Einfluss der Variablen Invasivität, Geschlecht, Ki-67 LI, Primäradenom/Rezidiv, Adenomvolumen bei Operation und das Patientenalter bei Operation auf die abhängige Variable TVDT ist (Tabelle 11). Alle Variablen wurden in die Analyse aufgenommen (Tabelle 12).

Tabelle 11: Variablen mit Skala und Ausprägung

Variablenname	Skala	Ausprägung
Invasivität	Nominalskala	0=Ø invasiv, 1=invasiv
Geschlecht	Nominalskala	0=w, 1=m
Ki- 67 LI	Absolutskala	in %
Primäradenom/Rezidiv	Nominalskala	0=Rezidiv, 1=Primäradenom
Adenomvolumen	Absolutskala	bei Operation in ml
Patientenalter	Absolutskala	bei Operation in Tagen

Das Bestimmtheitsmaß R^2 betrug 0,6, sodass ein Zusammenhang zwischen der TVDT und den unabhängigen Variablen anzunehmen ist. 3/5 der Varianz der Variable TVDT konnte durch die betrachteten Prädiktoren erklärt werden.

Der Standardfehler des Schätzers lag bei 4,3 Jahren, sodass die durch die Regressionsanalyse geschätzten Werte der abhängigen Variable TVDT um diesen Wert von den tatsächlichen Werten abwichen (Tabelle 13).

Die Signifikanz des Gesamtmodells betrug 0,004 ($\alpha=0,05$), womit ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen abhängiger und den erklärenden Variablen bestand (Tabelle 14).

Die Prüfung des Einflusses jeder einzelnen erklärenden Variablen auf die TVDT ergab, dass der Ki- 67 LI mit einer Signifikanz von $p=0,004$ ($\alpha=0,05$) den stärksten Einfluss auf die TVDT ausübt. Weiterhin leisteten die Variablen Patientenalter und Primäradenom/Rezidiv einen statistisch signifikanten Beitrag zur Vorhersage mit $p=0,012$ und $p=0,037$ ($\alpha=0,05$) (Tabelle 15).

Die Regressionsgleichung lautet wie folgt:

$$TVDT = 412,32 - 798,27 * Ki - 67 + 0,19 * Patientenalter + 1763,06 * 1.OP / REZ - 1273,65 * Geschlecht - 112,1 * Volumen(beiOP) + 551,21 * Invasivität$$

Es wird eine Konstante mit 412,32 angegeben, da nicht alle Variablen, die die TVDT beeinflussen, erfasst wurden (Tabelle 15).

Das Streudiagramm (Abbildung 16), bei dem auf der y- Achse die tatsächlichen Werte der TVDT und auf der x- Achse die durch die Regressionsgleichung geschätzten Werte („unstandardizes predicted value“) aufgetragen wurden, zeigt die Abweichungen der Punkte von der Regressionsgeraden und verdeutlicht somit graphisch die Vorhersagefehler der Regressionsgleichung.

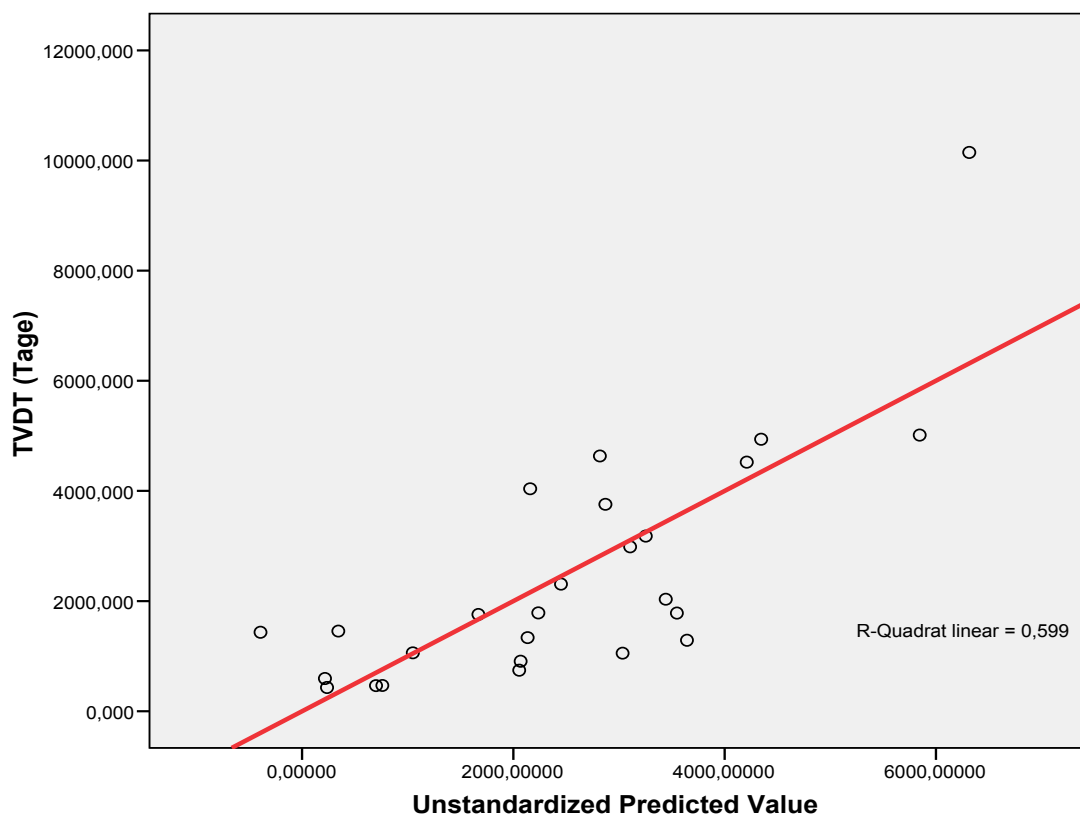


Abbildung 16: Streudiagramm mit den vorhergesagten („unstandardized predicted value“) und den tatsächlichen Werten der TVDT und Regressionsgerade

Tabelle 12: aufgenommene und entfernte Variablen der Regressionsanalyse.

Aufgenommene/Entfernte Variablen¹

aufgenommen ²	entfernt
Invasivität (kombiniert), Geschlecht, Ki-67 LI (%), 1.OP/ REZ, Vol bei OP (ml), Alter bei OP (Jahre)	∅

1: Abhängige Variable: TVDT (Jahre)

2: Alle gewünschten Variablen wurden aufgenommen.

Tabelle 13: Modellzusammenfassung mit R-Quadrat und Standardfehlers des Schätzers (SFS).

Modellzusammenfassung²

R	R-Quadrat	SFS
0,774 ¹	0,599	4,3

1: Einflußvariablen : (Konstante), Invasivität kombiniert, Geschlecht, Ki-67 LI (%), 1.OP/ REZ,
Vol bei OP (ml), Alter bei OP (Jahre)

2: Abhängige Variable: TVDT (Jahre)

Tabelle 14: Signifikanz des Gesamtmodells.

ANOVA²

	Quadrat- summe	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Regression	7E+007	6	11662246	4,730	0,004 ¹
Residuen	5E+007	19	2465477,6		
Gesamt	1E+008	25			

1: Einflußvariablen : (Konstante), Invasivität kombiniert, Geschlecht, Ki-67 LI (%), 1.OP/ REZ,
Vol bei OP (ml), Alter bei OP (Jahre)

2: Abhängige Variable: TVDT (Jahre)

Tabelle 15: Prüfung der Signifikanz der einzelnen Variablen und Ausgabe der Koeffizienten für die Regressionsgleichung (Spalte B).

Koeffizienten²

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	412,317	1337,627		,308	,761
Ki-67 LI (%)	-798,265	242,786	-,516	-3,288	,004
Alter bei OP (Jahre)	,187	,067	,489	2,786	,012
1.OP/ REZ	1763,062	785,391	,369	2,245	,037
Geschlecht	-1273,650	707,593	-,292	-1,800	,088
Vol bei OP (ml)	-112,106	70,852	-,269	-1,582	,130
Invasivität kombiniert	551,212	751,618	,124	,733	,472

2: Abhängige Variable: TVDT (Jahre)

3.2.2.3. Vergleich der TVDT zwischen drei Altersgruppen

Um zu beurteilen, ob sich die TVDT zwischen unterschiedlichen Altersgruppen unterscheidet, wurde das Patientenkollektiv in drei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 mit 8 Fällen jünger als 40 Jahre, Gruppe 2 mit 15 Fällen zwischen 40 und 60 Jahren, Gruppe 3 mit 25 Fällen älter als 60 Jahre.

In Gruppe 1 betrug die TVDT im Mittel 2,6 Jahre (SD +/- 1,49 Jahre), in Gruppe 2 im Mittel 5,2 Jahre (SD +/- 3,54 Jahre), und in Gruppe 3 im Mittel 8,9 Jahre (SD +/- 7,38 Jahre). Abbildung 17 verdeutlicht die Mittelwerte graphisch. Mit einem Signifikanzwert von $p=0,017$ waren die Gruppenunterschiede in unserem Kollektiv auf dem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ statistisch signifikant. Ein Post-hoc-Mehrfachvergleich zeigte, welche Gruppenmittelwerte sich in der Grundgesamtheit statistisch signifikant unterschieden. Die mittlere Differenz von Gruppe 1 zu Gruppe 3 betrug -6,4 Jahre. Das Ergebnis war mit einem Signifikanzwert von $p=0,001$ auf dem Niveau von $\alpha=0,05$ statistisch signifikant. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% betrug die TVDT von Gruppe 1 10,3 Jahre bis 2,4 Jahre weniger als bei Gruppe 3. Zwischen den Gruppen 1 und 2 und den Gruppen 2 und 3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte in der Grundgesamtheit.

Zusammenfassend zeigte das Ergebnis der Varianzanalyse, dass der Unterschied bezüglich der TVDT zwischen den Gruppen jünger als 40 Jahre und älter als 60 Jahre in der Grundgesamtheit statistisch signifikant war. Die TVDT bei Gruppe 1 war im Durchschnitt 6,4 Jahre geringer als bei Gruppe 3.

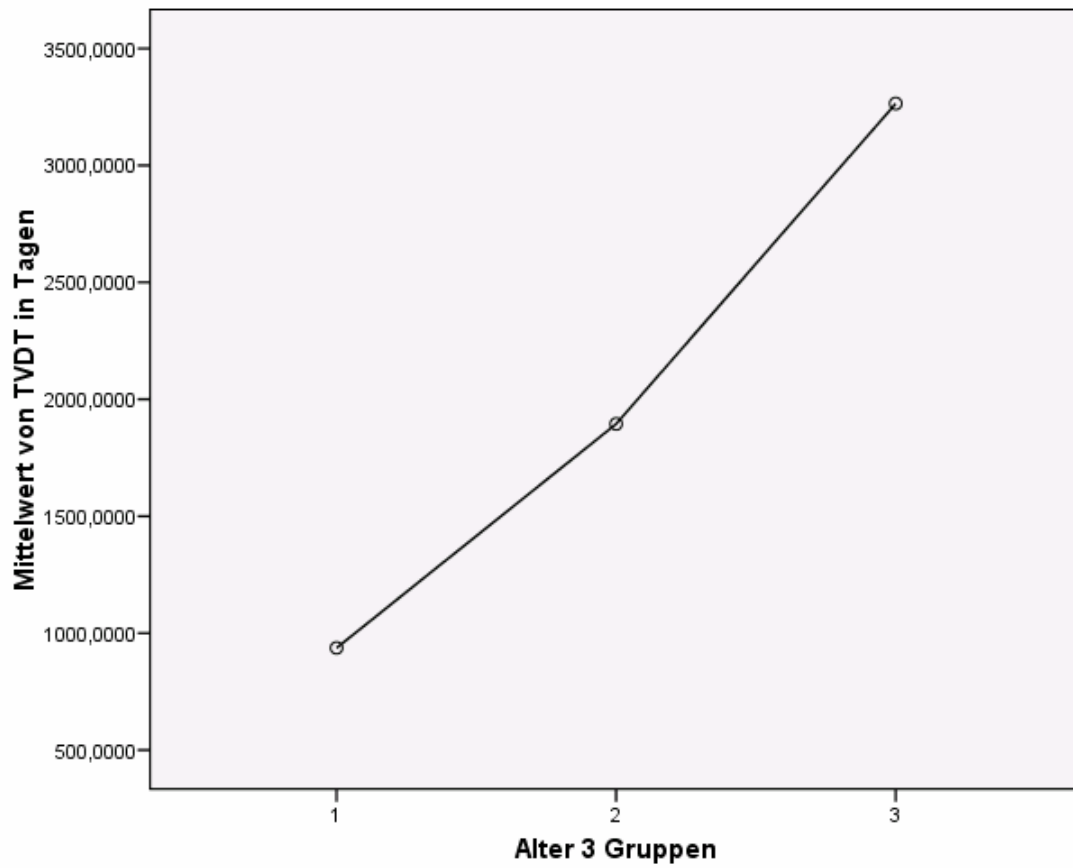


Abbildung 17: Mittelwertdiagramm mit Darstellung der unterschiedlichen Mittelwerte der TVDT in drei Altersgruppen (1: < 40 Jahre, 2: $40 \leq 60$ Jahren, 3: > 60 Jahre).

3.2.2.4. Analyse der TVDT bei einer TVDT $< / \geq 5 \frac{1}{2}$ Jahre

Die Patienten wurden in 2 Gruppen aufgeteilt, indem man unterschied, ob eine TVDT größer gleich (Gruppe 0) oder kleiner (Gruppe 1) $5 \frac{1}{2}$ Jahre vorlag ($< / > 5 \frac{1}{2}$ Jahre). Kleiner $5 \frac{1}{2}$ Jahre bedeutet, dass der Tumor eine geringere Verdopplungszeit seines Volumen aufweist, was für ein aggressiveres Verhalten des Tumors spricht.

Die Gesamtzahl der Patienten betrug 48 mit 28 Patienten in Gruppe 0 und 20 Patienten in Gruppe 1.

Die TVDT ($< / \geq 5 \frac{1}{2}$ Jahre) und das Alter bei OP

Die Patienten in Gruppe 0 waren im Mittel 52,6 Jahre (SD +/- 15,12 Jahre) und in Gruppe 1 im Mittel 66,5 Jahre (SD +/- 9,92 Jahre) alt. Es wurde geprüft, ob Altersunterschiede auch in der Grundgesamtheit zutreffen. Der Levene-Test bestätigte die Varianzhomogenität mit einem Signifikanzwert von $p=0,012$. Die Mittlere Differenz von Gruppe 0 zu Gruppe 1 betrug -13,9 Jahre. Mit einem $p=0,00$ (2-seitige Signifikanz) darf mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,0% davon ausgegangen werden dass sich Gruppe 0 und 1 im Alter unterscheiden. Das 95%-ige Konfidenzintervall der Differenz betrug 6,6 bis 21,17 Jahre. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% sind Patienten der Gruppe 0 6,6 bis 21,17 Jahre jünger, als Patienten der Gruppe 1.

Die TVDT ($< / \geq 5 \frac{1}{2}$ Jahre) und der Ki-67 LI

Patienten der Gruppe 0 wiesen im Mittel einen Ki-67 LI von 1,75% (SD +/- 1,337%) und Patienten der Gruppe 1 einen Ki-67 LI von 0,629% (SD +/- 0,4%) auf. Es wurde geprüft, ob Unterschiede bezüglich des Ki-67 LI auch in der Grundgesamtheit vorliegen. Der Levene-Test bestätigte die Varianzhomogenität mit einem Signifikanzwert von $p=0,04$. Die mittlere Differenz betrug +1,12% von Gruppe 0 zu Gruppe 1.

Somit wies Gruppe 0 im Durchschnitt einen um 1,12% höheren Ki-67 LI auf als Gruppe 1. Mit einem $p=0,00$ (2-seitige Signifikanz) darf mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,0% davon ausgegangen werden, dass sich Gruppe 0 und 1 im Ki-67 LI unterscheiden. Das 95%-ige Konfidenzintervall der Differenz betrug +0,57 bis +1,66%. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% liegt der Ki-67 LI in Gruppe 0 um 0,57 bis 1,66% höher als in Gruppe 1.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der Analyse statistisch signifikant, dass Patienten mit höherer Tumorstadiumrate (TVDT < 5 ½ Jahre) in der Grundgesamtheit mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% 6,6 bis 21,17 Jahre jünger sind, als Patienten mit geringerer Tumorstadiumrate (TVDT \geq 5 ½ Jahre). Des Weiteren wiesen Patienten aus der Gruppe mit einer TVDT < 5 ½ Jahre in der Grundgesamtheit mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% einen Ki-67 LI auf, der im Mittel um 0,57 bis 1,66% höher liegt, als bei der Vergleichsgruppe.

3.2.3. Analyse von geschlechtsspezifischen Unterschieden (m/w)

Es wurde analysiert, ob geschlechtsspezifische Unterschiede der Mittelwerte in der Grundgesamtheit bezüglich des Alters zum Operationszeitpunkt, des Volumens der Adenome zum Operationszeitpunkt, des Ki-67 LI und der TVDT vorliegen.

Die 33 männlichen Patienten waren im Durchschnitt 61,14 Jahre alt (SD +/- 13,71 Jahre), das Tumolvolumen betrug 7,49 ml (SD +/- 5,571 ml), der Ki-67 LI 1,297% (SD +/- 1,362%) und die TVDT 6,5 Jahre (SD +/- 5,75 Jahre). Die 15 weiblichen Patienten waren im Durchschnitt 52,36 Jahre alt (SD +/- 15,76 Jahre), das Tumolvolumen betrug 6,6 ml (SD +/- 5,79 ml), der Ki-67 LI 1,244% (SD +/- 0,684%) und die TVDT 7,16 Jahre (SD +/- 7,23 Jahre). Der Levene-Test ergab keine Varianzinhomogenität. Für die Variablen Alter zum Operationszeitpunkt, Volumen bei der Operation, Ki-67 LI und TVDT wurden weiterhin keine statistisch signifikanten geschlechtsbezogenen Unterschiede gefunden.

Zusammenfassend unterschieden sich im Einzelnen das Alter zum Operationszeitpunkt, das Tumolvolumen zum Operationszeitpunkt, der Ki-67 LI und die TVDT statistisch nicht signifikant zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

3.2.4. Analyse von Unterschieden zwischen Primäradenom und Rezidiv (1.OP/REZ)

Es wurde analysiert, ob Unterschiede der Mittelwerte in der Grundgesamtheit zwischen Primäradenomen und Rezidiven bezüglich des Alters zum Operationszeitpunkt, des Volumens der Adenome zum Operationszeitpunkt, des Ki-67 LI und der TVDT vorliegen.

Die 12 Patienten mit einem Primäradenom waren im Durchschnitt 57,44 Jahre alt (SD +/- 15,25 Jahre), das Tumolvolumen betrug 5,22 ml (SD +/- 3,49 ml), der Ki-67 LI 1,414% (SD +/- 1,84%) und die TVDT 7,64 Jahre (SD +/- 7,47 Jahre). Die 36 Patienten mit einem Rezidiv waren im Durchschnitt 58,71 Jahre alt (SD +/- 14,85 Jahre), das Tumolvolumen betrug 7,88 ml (SD +/- 6,0 ml), der Ki-67 LI 1,236% (SD +/- 0,9%) und die TVDT 6,4 Jahre (SD +/- 5,78 Jahre). Der Levene- Test ergab keine Varianzinhomogenität. Für die Variablen Alter zum Operationszeitpunkt, Volumen zum Operationszeitpunkt, Ki-67 LI und TVDT wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Primäradenom und Rezidiv gefunden.

Zusammenfassend unterschieden sich im Einzelnen das Alter zum Operationszeitpunkt, das Tumolvolumen bei der Operation, der Ki-67 LI und die TVDT statistisch nicht signifikant zwischen Primär- oder Rezidivadenomen.

3.2.5. Analyse von Unterschieden zwischen invasiven und nicht invasiven Adenomen (kombiniert beurteilt)

Die Gesamtzahl der Patienten, bei denen ein sicher invasives oder sicher nicht invasives Adenom vorlag betrug 25. Die Anzahl der Patienten mit einem invasiven Adenom betrug 9, ein nicht invasives Adenom lag bei 16 der Patienten vor.

3.2.5.1. Invasivität und Volumen bei Operation

Bei Patienten mit invasivem Adenom lag ein mittleres Tumolvolumen von 9,1 ml (SD +/- 5,124 ml), bei Patienten mit nicht invasivem Adenom ein Volumen von 3,91 ml (SD +/- 1,709 ml) vor.

Der Levene-Test bestätigte die Varianzinhomogenität ($p=0,001$). Die mittlere Differenz betrug + 5,18 ml bei invasiven im Vergleich zu nicht invasiven Adenomen. Die Ergebnisse wurden mit einem Signifikanzwert von $p=0,016$ auf dem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ als statistisch signifikant ausgegeben. Das 95%-ige Konfidenzintervall betrug + 1,2 ml bis + 9,17 ml, somit liegt zu 95% das Volumen der invasiven Adenome in diesem Bereich über dem der nicht invasiven Adenome.

3.2.5.2. Invasivität und Alter bei Operation, Volumen zu Beginn der Beobachtung, Ki-67 LI und TVDT

Es wurde analysiert, ob Unterschiede der Mittelwerte in der Grundgesamtheit zwischen invasiven und nicht invasiven Adenomen bezüglich dem Volumen der Adenome zu Beginn der Beobachtung, dem Alter zum Operationszeitpunkt, der TVDT und dem Ki-67 LI vorliegen.

Die Patienten mit einem invasiven Adenom waren im Durchschnitt 63,35 Jahre alt (SD +/- 15,43 Tage), das Tumolvolumen zu Beginn betrug 4,902 ml (SD +/- 4,098 ml), der Ki-67 LI 1,617% (SD +/- 2,147%) und die TVDT 6,36 Jahre (SD +/- 3,99 Jahre).

Die Patienten mit nicht invasivem Adenom waren im Durchschnitt 55,54 Jahre alt (SD +/- 15,8 Jahre), das Tumolvolumen zu Beginn betrug 2,068 ml (SD +/- 1,322 ml), der Ki- 67 LI 1,198% (SD +/- 0,845%) und die TVDT 7,34 Jahre (SD +/- 6,89 Jahre). Der Levene- Test ergab keine Varianzinhomogenität. Für die Variablen Alter bei Operation, Volumen zu Beginn der Beobachtung, Ki- 67 LI und TVDT wurden weiterhin keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen invasiven und nicht invasiven Adenomen gefunden.

Zusammenfassend zeigte das Ergebnis statistisch signifikant, dass invasive im Vergleich zu nicht invasiven Adenomen ein größeres Adenomvolumen bei Operation aufwiesen. Die mittlere Differenz betrug + 5,18 ml bei invasiven im Vergleich zu nicht invasiven Adenomen.

Eine Korrelationsanalyse zwischen dem Volumen bei Operation (ml) und dem Ki-67 LI (%), dem Volumen bei Operation (ml) und der TVDT (Tage) und dem Volumen bei Operation (ml) und dem Alter der Patienten (Tage) zeigte keine statistisch signifikante Korrelation (Tabelle 10).

3.2.5.3. Invasivität und Primäradenom (1.OP)/ Rezidiv (REZ)

Bei 9 invasiven Adenomen handelte es sich um 1 Primäradenom und 8 Rezidive. Bei 17 nicht invasiven Adenomen handelte es sich um 6 Primäradenome und 11 Rezidive. Mit einem Anteil von 57,9% aller Rezidive handelte es sich bei unserem Kollektiv um nicht invasive Adenome. Mit einem Anteil von 88,9% aller invasiven Adenome handelte es sich bei unserem Kollektiv um Rezidive (Tabelle 16 und Tabelle 17).

Tabellen 16 und 17: Kreuztabellen mit Angabe der Häufigkeiten der Wertekombinationen.

Invasivität kombiniert * 1.OP/ REZ Kreuztabelle

			1.OP/ REZ		Gesamt
			1.OP	REZ	
Invasivität kombiniert	j	Anzahl	1	8	9
		Erwartete Anzahl	2,4	6,6	9,0
		% von 1.OP/ REZ	14,3%	42,1%	34,6%
n		Anzahl	6	11	17
		Erwartete Anzahl	4,6	12,4	17,0
		% von 1.OP/ REZ	85,7%	57,9%	65,4%
Gesamt		Anzahl	7	19	26
		Erwartete Anzahl	7,0	19,0	26,0
		% von 1.OP/ REZ	100,0%	100,0%	100,0%

1.OP/ REZ * Invasivität kombiniert Kreuztabelle

			Invasivität kombiniert		Gesamt
			j	n	
1.OP/ REZ	1.OP	Anzahl	1	6	7
		Erwartete Anzahl	2,4	4,6	7,0
		% von Invasivität kombiniert	11,1%	35,3%	26,9%
	REZ	Anzahl	8	11	19
		Erwartete Anzahl	6,6	12,4	19,0
		% von Invasivität kombiniert	88,9%	64,7%	73,1%
Gesamt		Anzahl	9	17	26
		Erwartete Anzahl	9,0	17,0	26,0
		% von Invasivität kombiniert	100,0%	100,0%	100,0%

Der Chi-Quadrat-Test lieferte mit einem Signifikanzwert von $p=0,186$ ($\alpha=0,05$) keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Invasivität und dem Vorhandensein eines Primär- oder Rezidivadenoms die Grundgesamtheit betreffend.

4. Diskussion

4.1. Wachstumsmodell hormoninaktiver Hypophysenadenome

Die Wachstumskinetik von Hypophysenadenomen ist weitestgehend ungeklärt. Adenome können über einen sehr langen Zeitraum ein langsames Wachstum aufweisen oder aber auch schnell und invasiv wachsen, obwohl sie histopathologisch benigne sind (Scheithauer et al (2006)).

Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit der Pathobiologie von Primärtumoren, von Inzidentalomen sowie von Rezidivtumoren, wobei die Studien heterogene Ergebnisse aufwiesen.

Bislang ungeklärt ist die Frage, wie sich die Wachstumskinetik von Hypophysenadenomen im Zeitverlauf verhält und mit welchem Wachstumsmodell Hypophysenadenome beschrieben werden können.

Modellierung von in vitro und in vivo Tumorwachstum, experimentelle Studien und theoretische Studien zum mathematischen Modellieren sind verwandt worden, um die Wachstumsdynamik in Tumorentitäten zu beschreiben.

Hill (1928) setzte die Grundlage für zahlreiche weitere Studien, die sich mit Tumorwachstum beschäftigten. Er beschrieb, dass „ die Diffusion von gelösten Stoffen durch Zellen und Gewebe ein entscheidender Faktor in vielen lebenswichtigen Prozessen ist.“

Weitere Studien beschäftigten sich mit der Diffusion von Sauerstoff als Faktor, der in die Tumorentwicklung involviert ist (Chance (1957), Burton (1966), Stainsby et Otis (1961), Thomlinson et Gray (1955)).

Pescarmona et al. (1999) sahen als limitierende Faktoren für Tumorwachstum ein Ungleichgewicht zwischen Blutverbrauch und Blutversorgung des Tumors, weiterhin die anatomische Lage des Tumors zwischen sich nicht ausdehnenden Strukturen wie Knochen, Muskeln, Sehnen oder Haut und die Konkurrenz um Nährstoffe mit anderen Zellpopulationen.

Zur Tumorentstehung der Hypophyse wurde unter anderem gezeigt, „dass Neoplasien der Hypophyse aus der Reproduktion einer einzelnen veränderten Zelle entstehen, dessen Wachstumsvorteil sich entweder aus der Aktivierung von Protoonkogenen oder Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen ergibt.“ (Lania et al. 2003).

Dabei wächst nicht jeder Tumor auf dieselbe Art und Weise. Bei Hypophysentumoren beschrieben Lania et al. (2003) ursächlich für unterschiedliches Verhalten der Adenome genetische Unterschiede in Adenomzellen.

Modifizierte Proteine können drastische Veränderungen in der Zellmaschinerie verursachen, was zur pathologischen Zellvermehrung und Invasivität der Adenome führen kann. Lloyd (2001) beschrieb, dass „ es immer deutlicher werde, dass zelluläre und molekulare Veränderungen in Cyclinen und Cyclin-abhängigen Kinaseinhibitoren in Verbindung mit der Tumorgenese stehen.“

Doch die bisherigen Erkenntnisse über genetische Veränderung sind nicht universell für Hypophysenadenome und sind somit nicht für die klinische Routinediagnostik anwendbar (Boggild et al. (1994), Levy et al. (1994), Raghavan et al. (1994), Thapar et Scheithauer et al. (1996)).

Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit der Modellierung von in vitro und in vivo Tumorwachstum anhand von Sphäroiden (Rotationsellipsoiden) aus Tumorzellreihen (Araujo et al. (2004), Deisboek et al. (2001), Marusic et al. (1994), Swanson et al. (2003)). Aus der Erforschung von künstlich erzeugten Tumoren erhoffte man sich, Information über die Heterogenität von Tumorzellen, über die Auswirkung dieser Heterogenität auf die Behandlung und über die Dynamik von Tumorwachstum zu gewinnen (Nirmala et al. (2001)).

Folkman et Hochberger (1973) zeigten, dass „ Zellen, die gezwungen waren, dreidimensional in Sphäroiden oder Ellipsen zu wachsen, nicht über einen kritischen Durchmesser oder eine kritische Zellzahl hinaus wuchsen, unabhängig davon, wie oft neues Medium dazugegeben oder wie viel Raum zur Verfügung stand.“

„Wenn das gesamte Tumorgewebe wächst, erwartet man exponentielles Wachstum. Die Wachstumsrate nimmt jedoch ab, da sich die Region aktiven Wachstums auf das außen gelegene Gewebe, das in seiner Dicke immer dünner wird, reduziert. Das Wachstum geht in lineares Wachstum über.“ (Mayneord (1932)). Burton (1966) schloss sich der Meinung von Mayneord (1932) an.

In verschiedenen experimentellen Studien mit Tumorzellreihen folgte das Wachstum einem s-förmigen Verlauf mit drei eindeutigen Phasen: einer exponentiellen Phase, einer linearen Phase und einem Plateau (Marusic et al. (1994), Landry et al (1982), Greenspan (1972), McElwain et Ponzio (1977)), was mit logistischem Wachstum vereinbar ist.

„In der ersten Phase ist die Sauerstoffkonzentration überall über dem kritischen Wert, sodass alle Zellen Sauerstoff in einer einheitlichen Rate verbrauchen, was zu exponentiellem Wachstum führt. Die Wachstumsrate reduziert sich in der zweiten Phase, wenn die Sauerstoffkonzentration in der zentralen Region absinkt, was zu einer Minderung der effektiven Proliferationsrate und einer Verminderung im gesamten Wachstum führt. In der abschließenden Phase erreicht der Tumor eine Ruhephase mit einer äußeren proliferierenden Schicht, mit einer mittleren Schicht mit reduzierter Proliferation und einem inneren nekrotischen Kern“ (McElwain et Ponzio (1977)).

Sutherland et Durand (1973) berichteten, dass eine Ruhephase auch ohne nekrotischen Kern vorkommen kann. Please et al. (1998 und 1999) sahen vor allem mechanische Faktoren als Ursache von Nekrosen an.

Solche komplexen Wachstumsmodelle mit unterschiedlichen Wachstumsphasen setzen voraus, dass das Tumorstadium von der Entstehung bis zur endgültigen Ausdehnung beobachtet wird (Marusic et al. (1994)).

Auch das Gompertz Modell wurde angewandt um biologische Prozesse und Wachstumsverhalten von Tumoren theoretisch zu beschreiben (Gompertz (1825), Winsor (1932), Laird et al. (1964), Laird et al. (1965), Burton (1966)).

Erste Studien, die menschliches Tumorwachstum demonstrierten, begründeten sich auf herkömmliche Röntgenuntersuchungen (Collins et al. (1956), Steel et al. (1966)).

Der Einsatz von CT Aufnahmen und später MRT Aufnahmen stellt eine grundlegende Voraussetzung zur genaueren Darstellung von Tumoren und genaueren Berechnung von Volumenverläufen von Tumoren dar (Cho et al. (1986), Yamashita et al. (1983)).

Eine Vielzahl an theoretischen Studien beschäftigte sich seit den 90er Jahren mit der mathematischen Modellierung von Wachstum (Araujo et al. (2004)).

Gatenby et Gawlinski (2003) postulierten, dass „die komplexen Wachstumsprozesse von Systemen, wie die der Tumorgenese, die dominiert werden von nicht linearen Phänomenen, nicht durch Intuition und mündliche Beweisführung alleine bewiesen werden. Stattdessen müssen die dynamischen Prozesse durch interdisziplinäre, interaktive Forschung errechnet werden, bei der mathematische Modelle experimentelle Ausführungen und Interpretationen leiten.“

Dies verdeutlicht, dass bei Studien zur Proliferationskinetik von Tumoren die Verbindung von Theorie und Praxis unabdingbar ist.

Das Wachstumsverhalten zahlreicher intrakranieller Tumorentitäten ist untersucht worden. Jene Studien konnten Hinweise zum Wachstumsverhalten von Hypophysenadenomen liefern.

Bei den meisten Studien intrakranieller Tumoren wurde das Tumolvolumen durch Messung der größten Tumorausdehnung abgeschätzt (Madonnet et al. 2003, Smouha et al. 2005).

In einer Metaanalyse über das Wachstum von Akustikusneurinomen (Smouha et al. (2005)) wurden sieben Studien gefunden, die den größten Tumordurchmesser als Maß für die Bestimmung der Tumorgöße benutzten.

10 Studien errechneten die Tumorgöße aus der Messung zweier oder mehr Dimensionen.

Lundin et Pedersen (1992) bewiesen aber, dass der größte Tumordurchmesser nur als grobe Schätzung des Tumolvolumens verwendet werden kann.

Bei Gliomen machen es die Invasivität und die undeutliche Grenze zu gesundem Gewebe schwierig, die exakte Wachstumsrate anhand von Bildgebung zu bestimmen (Swanson et al. (2003)).

Madonnet et al. (2003) maßen den mittleren Tumordurchmesser von 27 Gliomen mittels einer Serie von MRT Bildern im Zeitverlauf. Das Wachstum entsprach am ehesten linearem Wachstum.

Blankenberg et al. (1995) bestimmten volumetrisch die TVDT in unterschiedlichen Arten von Gliomen anhand von kontrastierten CT und MRT Aufnahmen. Zwei oder mehr Bilderserien waren hier im Zeitverlauf pro Tumor vorhanden.

Eine finale Verlangsamung des Tumorwachstums wurde in einem experimentellen Milieu für Glioblastome, welche klassischerweise zentrale Nekrosen aufweisen, gezeigt (Deisboek et al. (2001)).

Basierend auf radiologischen Untersuchungen haben einige Gruppen die TVDT bei Meningeomen bestimmt (Cho et al. (1986), Nakamura et al. (2003)). Sie argumentierten, dass die Volumetrie und die Berechnung der TVDT für Meningeome möglich sei, da Meningeome gut abgegrenzt wachsen und auf kontrastierten Aufnahmen homogen zur Darstellung kommen.

Im Allgemeinen sind Hypophysenadenome ähnlich wie Meningeome homogen und solide, da Tumornekrosen oder zystische Tumoranteile selten sind.

Umgeben sind Hypophysenadenome von einer Pseudokapsel aus komprimierten Zellen der Adenohypophyse und verdichtetem retikulärem Bindegewebe. Diese Pseudokapsel erklärt die histologisch meist deutliche Grenze zu „gesundem Gewebe“ (Scheithauer et al. (1986)).

Geht man von der soliden Natur der Hypophysenadenome aus, deutet dieses stabile biologische Verhalten auf exponentielles Tumorwachstum hin.

Bei exponentiellem Wachstum wird die Proliferation durch die TVDT („tumour volume doubling time“, Verdopplungszeit des Tumolvolumens) beschrieben.

Bisher ist das Wachstumsverhalten von Hypophysenadenomen nur durch einige wenige Gruppen untersucht worden.

Tanaka et al. (2003) berichteten über 38 inaktive Residualtumoren, die relativ konstant nach einem exponentiellen Wachstumsmuster wuchsen.

Tanaka et al. (2003) sind die ersten, die zwischen dem Alter und der TVDT eine statistisch signifikante positive Korrelation aufwiesen. Zwischen Patienten jünger als 61 Jahre und älter als 61 Jahre zeigte die TVDT einen statistisch signifikant höheren Wert bei der älteren Gruppe mit 2566 \pm 1406 Tagen und 1106 \pm 477 Tagen bei den unter 61-jährigen. Tanaka et al. (2003) teilten ihr Kollektiv in eine schnell wachsende Gruppe mit einer TVDT < 1836 Tagen und eine langsam wachsende Gruppe mit einer TVDT > 1836 Tagen. Die Gruppe mit schnell wachsenden Tumoren war mit 50,8 \pm 15,3 Jahren statistisch signifikant jünger, als die Vergleichsgruppe mit 69,1 \pm 7,6 Jahren. Weiterhin ergab sich zwischen der log TVDT und dem Ki-67 LI eine negative Korrelation. Sie beschrieben weiterhin, dass ein Residualtumor von 10 mm Durchmesser, bei dem das Volumen, sofern der Tumor kugelförmig ist, ca. 0,5 cm³ beträgt, 20 Jahre benötigt, um bei einem Durchmesser von dann 2 cm (ca. 4 cm³) symptomatisch zu werden. Dies wäre bei einer TVDT von 2582 Tagen (ca. 7 Jahre) der Fall, was ca. der mittleren TVDT der über 61-jährigen entsprach.

Ein Residualtumor mit einem Durchmesser von 5mm (ca. $0,07 \text{ cm}^3$) benötigt somit 40 Jahre, ein Residualtumor mit einem Durchmesser von 1mm (ca. $0,0005 \text{ cm}^3$) 90 Jahre, um symptomatisch zu werden.

Dies zeigt, „dass bei älteren Patienten eine komplette Resektion nicht erzwungen werden muss“. Damit können postoperative Komplikationen wie cerebrospinale Rhinorrhoe (Liquorfluss aus der Nase) und Hypopituitarismus verringert werden. Weiterhin empfehlen Tanaka et al. (2003) nur alle 10 Jahre oder in einem noch längeren Zeitintervall während der Folgebehandlung eine Bildgebung anzufertigen.

Ekramullah et al. (1996) gingen von exponentiellem Wachstum aus und errechneten bei inaktiven Hypophysenadenomen eine TVDT von 980 Tagen (Spannweite 200- 2550 Tage). Sie errechneten die TVDT anhand des Ausgangsvolumens und Endvolumens. Sie nahmen an, dass das Adenomvolumen $0,1 \text{ cm}^3$ beträgt, wenn kein Resttumor auf postoperativen CT oder MRT Aufnahmen zu sehen ist und benutzten dies als Ausgangsvolumen einiger Fälle. In diese Studie wurden nur junge Patienten eingeschlossen, die im Mittel 48 Jahre waren. Die mittlere TVDT von 980 Tagen entspricht der Gruppe bei Tanaka et al. (2003) der unter 61-jährigen. Die Gruppe der älteren Patienten wurde in der Studie von Ekramullah et al. (1996) übergangen. Wie es zu dieser Selektion kam, ist zu hinterfragen.

Alle bisherigen Studien über Hypophysenadenome, die die TVDT bestimmten, basierten nur auf der Annahme einer exponentiellen Wachstumskinetik. Bisher ist jedoch kein statistischer Beweis gestellt worden, um diese Annahme zu bestätigen.

Wir führten die erste volumetrische Langzeitstudie durch, die den statistischen Beweis liefert, dass hormoninaktive Hypophysenadenome einem exponentiellen oder logistischen Wachstumsmuster folgen.

Unsere Fälle stammten aus einer neurochirurgischen Serie von Patienten mit hormoninaktiven Adenomen, wobei alle Adenome herausgesucht wurden, bei denen eine Verlaufsbeobachtung im Zeitverlauf vorlag. Da üblicherweise solche Adenome zum Neurochirurgen überwiesen werden, die in der Verlaufsbeobachtung an Größe zunehmen oder klinisch symptomatisch werden, konnten wachsende Adenome untersucht werden.

Anhand von Volumetrie und linearer Regressionsanalyse wurde die Proliferationskinetik hormoninaktiver Hypophysenadenome bestimmt.

Exponentielles Wachstum wurde in 9 der 15 Fälle beobachtet.

Ein exponentielles Wachstum stimmt mit der soliden Natur der Mehrheit der Hypophysenadenome überein. Dies weist auf ein konstantes Wachstum des gesamten Adenomgewebes und ein stabiles biologisches Verhalten hin. Natürlich können wir nicht voraussagen, ob und wann die Adenome einem logistischen Wachstumsmuster folgen werden.

In verschiedenen experimentellen Studien mit Tumorzellreihen folgte das Wachstum einem s-förmigen logistischen Verlauf mit drei eindeutigen Phasen: einer exponentiellen Phase, einer linearen Phase und einem Plateau (Marusic et al. (1994), Landry et al (1982), Greenspan (1972), McElwain et Ponzio (1977)).

Fünf unserer 15 Fälle, die anfänglich einem exponentiellen Wachstumsmuster folgten, zeigten während des Beobachtungszeitraumes eine Art verlangsamtes Wachstum. Das Wachstum ist so mit einem logistischen Wachstumsmuster vereinbar.

In einem der 15 Fälle blieb das Tumolvolumen während des Beobachtungszeitraumes nahezu konstant.

Das Resultat der vorliegenden Arbeit hat große klinische Relevanz, da man das biologische Verhalten von inaktiven Adenomen besser versteht und man davon ausgehen kann, dass Hypophysenadenome einem exponentiellen Wachstum mit einer konstanten Verdopplungszeit des Tumolvolumens folgen. Beschleunigte Wachstumsgeschwindigkeit ist in keinem der Fälle beobachtet worden. Dies bedeutet, dass inaktive Hypophysenadenome im Zeitverlauf normalerweise kein aggressiveres Wachstumsverhalten entwickeln, sondern eine konstante TVDT aufweisen oder in den Fällen, die einem logistischen Wachstumsmodell folgten, sogar eine Phase geringerer Wachstumsgeschwindigkeit folgt.

Wir bestimmten weiterhin den Messfehler zwischen den auf Basis von CT oder MRT Serien errechneten Volumina. Dabei zeigte sich statistisch signifikant, dass die Messfehler der Volumetrie, die nur anhand von CT Serien erstellt wurde, 2,4 Mal größer waren, als die Messfehler der Volumetrie, die nur anhand von MRT Serien erstellt wurde. Die Darstellung mittels MRT ist bezüglich der Berechnung von Volumenverläufen daher genauer. Dies bestätigt den Stellenwert der MRT als Untersuchungstechnik der ersten Wahl bei Hypophysentumoren.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage zur Wachstumsgeschwindigkeit von Hypophysenadenomen gibt es bis dato kein optimales Protokoll über Untersuchungsabstände von CT oder MRT Aufnahmen (Turner et al. (1999)). Unsere Studie schließt diese Informationslücke. Sobald die TVDT der neu diagnostizierten, nicht symptomatischen Adenome oder der postoperativen Resttumoren bestimmt worden ist, kann weiteres Tumorverhalten vorausgesagt werden.

4.2. Analyse pathobiologischer Einflussfaktoren

Die statistische Analyse der TVDT zeigte in der vorliegenden Arbeit zwischen der TVDT und dem Patientenalter zum Operationszeitpunkt eine statistisch hochsignifikante positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=+0,37$.

Weiterhin unterteilten wir unser Kollektiv in eine Gruppe mit einer TVDT $< 5 \frac{1}{2}$ Jahre (Gruppe 0) und in eine Gruppe mit einer TVDT $\geq 5 \frac{1}{2}$ Jahre (Gruppe 1). Tumoren, die eine TVDT $< 5 \frac{1}{2}$ Jahre aufweisen besitzen ein aggressiveres, schnelleres Wachstumsverhalten. Es zeigte sich statistisch signifikant, dass Gruppe 0 (im Mittel 52,6 Jahre) durchschnittlich 13,9 Jahre jünger war als Gruppe 1 (im Mittel 66,5 Jahre).

Dies bestätigt das Ergebnis von Tanaka et al. (2003). Die Patientengruppe mit schnell wachsenden Tumoren war bei Tanaka et al. (2003) mit $50,8 \pm 15,3$ Jahren statistisch signifikant jünger, als die Vergleichsgruppe mit $69,1 \pm 7,6$ Jahren.

Jüngere Patienten weisen somit statistisch signifikant ein aggressiveres Tumorverhalten auf.

Um weiter zu beurteilen, ob sich die TVDT zwischen verschiedenen Altersgruppen unterscheidet, teilten wir unsere Fälle in drei Gruppen mit 8 Fällen jünger als 40 Jahre, mit 15 Fällen zwischen 40 und 60 Jahren und mit 25 Fällen älter als 60 Jahre. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte hinsichtlich der TVDT zwischen den Altersgruppen unter 40 Jahren und über 60 Jahre. Die mittlere Differenz der TVDT betrug $-6,4$ Jahre bei den unter 40jährigen im Vergleich zu den über 60jährigen.

Folglich muss besonderes Augenmerk in der Patientenversorgung mit einer mittleren TVDT von 2,6 Jahre auf die Gruppe der Adenompatienten jünger als 40 Jahre gelegt werden. Angesichts des rascheren Adenomwachstums bei jungen Patienten ist die Operationsindikation in dieser Altersgruppe großzügiger zu stellen, aber auch in der Nachsorge sind engmaschigere Kontroll-Intervalle erforderlich.

Neben Experimenten künstlichen Tumorwachstums, der theoretischen mathematischen Modellierung von Tumorwachstum oder der Kombination dieser beiden haben sich zahlreiche Studien der vergangenen Jahre auf die Forschung um Faktoren und Marker konzentriert, die Tumorverhalten voraussagen könnten.

Wir untersuchten den Einfluss aller pathobiologischer Faktoren, die in dieser Arbeit aufgegriffen wurden, auf die abhängige Variable TVDT.

Es zeigte sich, dass 3/5 der Varianz der Variable TVDT durch die betrachteten Prädiktoren erklärt werden konnte. Wir zeigten statistisch signifikant, dass der Ki-67 LI als unabhängiger Faktor den stärksten Einfluss auf die TVDT ausübt ($p=0,004$). Weiterhin leisten die Faktoren Patientenalter und Erstoperation/Rezidiv einen statistisch signifikanten Beitrag zur Vorhersage.

Der Proliferationsmarker Ki-67 stellt einen prognostischen Faktor dar, bezüglich dessen Bedeutung für das Tumorverhalten heterogene Ergebnisse in der Literatur vorliegen. Ki-67 ist ein nukleäres Antigen, das in proliferierenden Zellen der Zellzyklusphasen S, G1, G2 und M exprimiert wird (Gerdes et al. (1984), Knosp et al. (1989), Landolt et al. (1987), Saeger et al. (2004)). Aufgrund dieser Eigenschaft wird Ki-67 als wichtiger Marker bei proliferierenden, sowohl normalen, als auch neoplastischen Zellen genutzt und ermöglicht die Bestimmung der Wachstumsrate, des Ki-67 LI.

Einige Studien legten das Augenmerk auf den Ki-67 LI und das Wachstumsverhalten von Tumoren. Saeger et al. (2008) bestimmten die Wachstumsgeschwindigkeit bei inaktiven Hypophysenadenomen mittels Zunahme des größten Tumordurchmesser pro Jahr und teilte das Patientenkollektiv von 32 in drei Gruppen mit einer Zunahme des Durchmessers von kleiner 1,5 mm, mit einer Zunahme zwischen 1,5 mm und 3 mm und in eine Gruppe mit einer Zunahme des Durchmessers größer 3mm. Bezüglich des Ki-67 LI in den verschiedenen Gruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Ekramullah et al. (1996) untersuchten das Wachstumsverhalten von 33 inaktiven Hypophysenadenomen. 5 Jahre postoperativ zeigten 19 der Fälle kein Rezidivadenom. Mittels automatischer Bildanalyse wurde der Ki-67 LI an pathologischen Präparaten bestimmt und die TVDT aus einer postoperativen Serie von CT und MRT Bildern berechnet. In den Fällen der 14 Rezidive zeigte der Ki-67 LI eine statistisch signifikante negative Korrelation mit der TVDT.

Honegger et al. (2003) fanden eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Proliferationsindex und der Wachstumsrate bei inaktiven Hypophysenadenomen. Schnell wachsende Adenome mit einem Volumenzuwachs von mehr als 0,07% pro Tag wiesen einen Ki-67 LI von über 1,5% auf. Langsam wachsende Adenome mit einem Volumenzuwachs von weniger als 0,02% pro Tag wiesen einen Ki-67 LI kleiner 1,5% auf.

Die statistische Analyse des Ki-67 LI zeigte in der vorliegenden Arbeit zwischen dem Ki-67 LI und der TVDT eine statistisch hochsignifikante negative Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=-0,38$.

Ein schnell wachsender Tumor mit einer niedrigen TVDT weist tendenziell höhere Ki-67 LI Werte als ein langsam wachsender Tumor auf.

Weiterhin unterteilten wir unser Kollektiv in eine Gruppe mit einer TVDT $< 5 \frac{1}{2}$ Jahre (Gruppe 0) und in eine Gruppe mit einer TVDT $\geq 5 \frac{1}{2}$ Jahre (Gruppe 1). Die Analyse zeigte statistisch signifikant, dass Patienten aus Gruppe 0 (Ki-67 LI im Mittel 1,75%) mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% einen Ki-67 LI aufwiesen, der im Mittel um 0,57% bis 1,66% höher lag, als in Gruppe 1 (Ki-67 LI im Mittel 0,629%).

Wir bestätigen somit die Aussage von Ekramullah et al. (1996), dass schnell wachsende Tumoren tendenziell einen höheren Ki-67 LI aufweisen.

Der Ki-67 LI spiegelt das proliferative Potential wider und korrelierte negativ mit der Wachstumsgeschwindigkeit (TVDT), auf die er den stärksten Einfluss aller untersuchten unabhängigen Variablen ausübte.

Zahlreiche Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Ki-67 LI und dem Patientenalter zum Operationszeitpunkt.

Yonezawa et al. (1997) sahen in einer Serie von 85 inaktiven Hypophysenadenomen statistisch signifikant höhere Ki-67 LI Werte bei Patienten unter 30 Jahren im Vergleich zu Patienten über 40 Jahre. Jaffrain-Rea et al. (2002) berichteten ebenfalls über einen höheren Ki-67 LI bei Patienten jünger als 30 Jahre. Losa et al. (2000) sahen eine negative Korrelation zwischen Alter und dem Ki-67 LI bei inaktiven Adenomen. Wolfsberger et al. (2004) berichteten in ihrer Publikation von einem statistisch signifikant höheren Ki-67 LI in der Altersgruppe von 21-40 Jahren. Im Gegensatz dazu betrug der mittlere Ki-67 LI 4,06+/-6,73% bei über 65jährigen versus 2,35 +/-2,54% bei jüngeren Patienten in einer Studie von Mastronardi et al. (2002). In einer vorangegangenen Studie hatten Mastronardi et al. (1999) keinen statistisch signifikanten Unterschied des Ki-67 LI zwischen drei Altersgruppen zeigen können (< 25 Jahre, 25-50 Jahre, > 50 Jahre).

Die statistische Analyse des Ki- 67 LI in der vorliegenden Arbeit zeigte bezüglich des Ki-67 LI und dem Patientenalter eine statistisch signifikante negative Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=-0,32$.

Jüngere Patienten wiesen im Mittel einen höheren Ki-67 LI auf.

Weiterhin wurde beurteilt, ob sich der Ki-67 LI zwischen drei verschiedenen Altersgruppen unterscheidet. Gruppe 1 mit 8 Fällen war jünger als 40 Jahre, Gruppe 2 mit 15 Fällen zwischen 40 und 60 Jahren, Gruppe 3 mit 25 Fällen älter als 60 Jahre. Der Unterschied bezüglich des Ki-67 LI zwischen Gruppe 1 mit einem Ki-67 LI von im Mittel 2,23% und Gruppe 3 mit einem Ki-67 LI von im Mittel 0,93% war statistisch signifikant. Die mittlere Differenz des Ki-67 LI betrug + 1,3% bei den unter 40jährigen im Vergleich zu den über 60jährigen.

Wir bestätigen somit die Ergebnisse der oben genannten Publikationen von Losa et al. (2000), Jaffrain-Rea et al. (2002), Yonezawa et al. (1997) und Wolfsberger et al. (2004), dass Patienten jüngeren Alters einen höheren Ki-67 LI aufweisen als ältere Patienten. Besonders deutlich wurde dies in unserer statistischen Analyse mit dem Vergleich der Gruppen jünger als 40 Jahre und älter als 60 Jahre. Ein höherer Ki-67 LI spiegelt höhere proliferative Aktivität wider, sodass auf die Gruppe jünger als 40 Jahre auch hier besonderes Augenmerk gelegt werden muss.

Zahlreiche Publikationen beschäftigten sich mit dem Ki-67 LI und der Rezidivrate von Tumoren. In einem Beobachtungszeitraum von 4 bis 20 Jahren zeigten Hypophysenadenome eine Rezidivrate von 10% bis 35% (Ciric et al. (1983), Ebersold et al. (1986), Hsu et al (1993), Mizoue et al. (1997), Zierhut et al. (1995), Turner et Wass (1999)).

Mizoue et al. (1997) wiesen in 8 Fällen rascher Rezidivierung 2 Jahre nach erfolgter subtotaler Resektion einen initialen Ki-67 LI von $1,27 \pm 0,31\%$ versus $0,19 \pm 0,06\%$ bei 40 Adenomen, die keine Anzeichen eines Rezidives zeigten, nach. Sie postulierten, dass ein Ki-67 LI größer 1% als Prädiktor rascher Rezidivierung dienen kann. Die Rezidivhäufigkeit stieg bei Patienten mit einem Ki-67 LI, der über 1,5% lag.

Miyagami et Nakamuro (1998) zeigten, dass nach einer Beobachtungsphase von 5 Jahren nach Operation Rezidivadenome einen initialen Ki-67 LI von im Mittel 2,5% versus 1% bei nicht rezidivierenden Adenomen aufwiesen.

Nakabayashi et al. (2001) legten dar, dass ein hoher Ki-67 LI mit einer Verminderung der progressionsfreien Zeit nach Operation vergesellschaftet ist.

Shibuya et al. (1992) berichteten über einen statistisch signifikant niedrigeren Ki-67 LI im Mittel von $0,8 \pm 0,1\%$ bei Primäradenomen versus $3,36 \pm 1,48\%$ bei Rezidivadenomen. Auch Abe et al. (1997) bestimmten bei Rezidiven einen höheren Ki-67 LI von $2,34 \pm 0,58\%$ versus $1,14 \pm 0,16\%$ bei Erstadenomen.

Andererseits konnte in zahlreichen Studien kein Zusammenhang zwischen dem Ki-67 LI und dem Vorhandensein eines Primär- oder Rezidivadenoms der Hypophyse gefunden werden (Baldeweg et al. (2005), Fukui et al. (2002), Hentschel et al. (2003), Jaffrain-Rea et al. (2002), Losa et al. (2000), Yonezawa et al. (1997)). Ebenso wurden überlappende Werte des Ki-67 LI beschrieben (Abe et al. (1997), Hsu et al. (1993), Turner et al. (1999)).

Laut Thapar et Scheithauer et al. (1996) und Hsu et al. (1993) hängt die Rezidivwahrscheinlichkeit von der Tumorgröße, der extrasellären Ausbreitung und der Möglichkeit kompletter operativer Entfernung ab. Losa et al. (2000) sahen das Ausmaß der Invasivität als stärksten Prädiktor eines Rezidives an. Oruçkaptan et al. (2000) stellten dagegen fest, dass die Invasion der Dura mater kein Prädiktor für Rezidivadenome ist.

Der Ki-67 LI als prognostischer Faktor in Bezug auf die Rezidivrate von Adenomen ist demnach umstritten.

In der vorliegenden Arbeit ergab die statistische Analyse zwischen Primär- oder Rezidivadenomen keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Variablen Ki-67 LI und der Variablen Alter zum Operationszeitpunkt, Tumolvolumen zum Operationszeitpunkt und TVDT. Wir nehmen an, dass die Rezidivwahrscheinlichkeit am ehesten mit der Tatsache einer inkompletten Resektion im Zusammenhang steht.

Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass unsere Gruppe von Patienten mit Primäradenom relativ klein war.

Der Ki-67 LI wurde in einigen Studien mit dem Volumen der Adenome bei Operation korreliert.

Eine Reihe von Studien aktiver Adenome zeigte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Volumen und Ki-67 LI (Losa et al. (2000), Delgrange et al. (1997), Ma et al. (2002), Jaffrain-Rea et al. (2002)).

Zwischen dem Volumen hormoninaktiver Hypophysenadenome und dem Ki-67 LI wurde in Studien von Abe et al. (1997), Ferreira et al. (2005), Jaffrain-Rea et al. (2002), Kawamoto et al. (1995), Knosp et al. (1989), Mastronardi et al. (2001), Paek et al. (2005), Shibuya et al. (1992) keine statistisch signifikante Korrelation gefunden.

Mastronardi et al. (2001) schlussfolgerten, dass das Tumolvolumen eher mit der Wachstumszeit als mit dem Proliferationsindex korreliert. Für Mikroadenome fanden sie einen Ki-67 LI von $2,59 \pm 1,81\%$ vs. $2,63 \pm 3,45\%$ bei intrasellären Makroadenomen und $1,91 \pm 2,11\%$ bei intra-/ suprasellären Makroadenomen.

Kawamoto et al. (1995) berichteten, dass die Tumorgroße nicht mit der Wachstumsrate korrelierte, sondern mit der klinischen Symptomatik.

Unsere Untersuchungen unterstreichen die oben genannten Ergebnisse bezüglich inaktiver Hypophysenadenome. Zwischen dem Ki-67 LI und dem Volumen der Adenome zum Operationszeitpunkt wurde keine statistisch signifikante Korrelation gefunden.

Ob der Ki-67 LI und die Invasivität in Zusammenhang stehen, beschrieben diverse Publikationen.

Viele frühe Publikationen zeigten, dass höhere Ki-67 LI Werte mit einer Invasion der Dura mater vergesellschaftet waren (Kitz et al. (1991), Knosp et al. (1989), Landolt et al. (1987)).

Landolt et al. (1987) verglichen mikroskopisch invasive und mikroskopisch nicht invasive Adenome und fanden einen statistisch signifikant höheren Ki-67 LI bei mikroskopisch invasiven Adenomen. Wurde anhand von intraoperativen Kriterien die Invasivität mit dem Ki-67 LI korreliert, wurde jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden.

Vor 1993 lagen keine einheitlichen Kriterien der Definition von Invasivität vor. Studien bezogen sich entweder auf die histologische Beurteilung von Invasivität, intraoperative Kriterien von Invasivität und/ oder auf die radiologische Beurteilung von Invasivität anhand von CT oder MRT Bildern.

Anhand der einheitlichen Klassifikation der Invasivität von Hypophysenadenomen in 5 Grade nach Knosp et al. (1993) zeigten einige Publikationen, dass invasive Läsionen versus nicht invasive Läsionen einen höheren Ki-67 LI aufwiesen (Buchfelder et al. (1996), Iuchi S et al. (2000), Iuchi T et al. (2000), Mastronardi et al. (1999), Schreiber et al. (1999), Thapar et al. (1996), Thapar et Yamada et al. (1996), Zhao et al. (1999)).

Thapar et al. (1996) publizierten statistisch signifikante Ergebnisse, die einen Unterschied des Ki-67 LI bei nicht invasiven Hypophysenadenomen (Ki-67 LI 1,37+/-0,15%), bei invasiven Hypophysenadenomen mit Dura mater- oder Knocheninvasion (Ki-67 LI 4,66+/-0,57%) und bei Hypophysenkarzinomen (Ki-67 LI 11,91+/-3,41%) zeigten. Ein Ki-67 LI von 3% wurde von Thapar et al. (1996) als Grenze festgelegt, um nicht invasive von invasiven Adenomen zu unterscheiden (97% Spezifität und 73% Sensitivität).

Multiple Studien konnten die positive Korrelation zwischen dem Ki-67 LI und der Invasivität weiter bestätigen (Jaffrain-Rea et al. (2002), Ma et al. (2002), Mastronardi et al. (2001), Pan et al. (2005), Pizarro et al. (2004), Wolfsberger et al. (2004), Zornitzki et al. (2004)).

Andererseits argumentierten zahlreiche Autoren gegen die Zuverlässigkeit des Ki-67 LI, das invasive Verhalten von Hypophysenadenomen vorherzusagen (Abe et al. (1997), Honegger et al. (2003), Jaffrain-Rea et al. (2002), Kawamoto et al. (1995), Lath et al. (2001), Losa et al. (2000), Tanaka et al. (2003), Trouillas et al. (2003), Yokoyama et al. (2001), Yonezawa et al. (1997)).

Yokoyama et al. (2001) stellten fest, dass die Invasivität benigner Adenome nicht durch aggressives Wachstumsverhalten bedingt war. Autopsiestudien zeigten, dass die mediale Wand des Sinus cavernosus zur Hypophyse hin statistisch signifikant dünner als die laterale und obere Wand war. Somit sei Invasivität aufgrund dieser anatomischen Gegebenheit wahrscheinlich sei.

„Die Invasion des Sinus cavernosus und die Wachstumsrate sind unabhängige biologische Faktoren. Tumoren können mit beliebiger Wachstumsrate wachsen (sofern sie keine klinischen Symptome verursachen) und die Dura mater des Sinus cavernosus zerstören. Ein weiterer Grund könnte sein, dass die Invasion des Sinus cavernosus durch die Dura mater eventuell aufgrund chemischer Faktoren stattfindet, die der Tumor selber produziert “ (Kawamoto et al. (1995). Die zweite Aussage von Kawamoto et al. (1995) begründete sich jedoch auf Spekulationen.

In der vorliegenden Arbeit wies lediglich ein Patient (Patientennummer 28) einen Ki-67 LI von 6,888% und ein radiologisch und intraoperativ beurteiltes sicher invasives Adenom auf, die übrigen invasiven Fälle wiesen einen Ki-67 LI kleiner 2,9% auf.

Ob die Grenze von 3% als Prädiktor invasiven Verhaltens dienen kann, wie Thapar et al (1996) es postulierten, kann daher aufgrund der geringen Fallzahl von Ki-67 LI Werten über 3% aus unseren Daten nicht ersehen werden.

Unsere Analysen zeigten jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang des Ki-67 LI und der Invasivität. Deswegen argumentieren wir gegen die Zuverlässigkeit des Ki-67 LI, um daraus invasives Verhalten von Hypophysenadenomen vorherzusagen. Der Ki-67 LI spiegelt also nicht das biologische Merkmal der Invasivität wider. Ebenso wenig korrelierte die TVDT mit der Invasivität.

Weiterhin sahen wir keinen statistisch signifikanten Zusammenhang bei der Analyse der Invasivität zwischen Primäradenomen und Rezidivadenomen.

In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch statistisch signifikant gezeigt werden, dass invasive Adenome ein größeres Adenomvolumen bei Operation aufwiesen. Das mittlere Tumolvolumen bei Patienten mit invasiven Adenomen betrug 9,1 ml, bei Patienten mit nicht invasiven Adenomen dagegen nur 3,91 ml.

4.3. Schlussfolgerung

Das Verständnis über das biologische Verhalten von Tumoren ist wichtig, um die Versorgung und Behandlung von Patienten zu optimieren, Behandlungsalgorithmen zu entwickeln und Pläne für Folgeuntersuchungen zu erstellen.

Es wurde gezeigt, dass die Proliferationskinetik inaktiver Hypophysenadenome einem exponentiellen oder logistischen Wachstumsmodell folgte. Beschleunigte Wachstumsgeschwindigkeit wurde in keinem der Fälle beobachtet. Dies bedeutet für Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom, dass ein in der Größe konstanter oder langsam wachsender Tumor sein Wachstumsverhalten wahrscheinlich nicht nachhaltig ändert und allenfalls eine Verlangsamung des Wachstums im langfristigen Verlauf auftreten kann.

Durch die Berechnung der Verdopplungszeit des Tumolvolumens (TVDT) kann weiteres Tumorverhalten vorausgesagt werden und jeder Patient kann individuell betreut werden. Wenn man davon ausgeht, dass Adenome bei einem Durchmesser von 2 cm, was einem Volumen von 4 cm³ entspricht, symptomatisch werden (Tanaka et al. (2003)), kann man anhand der individuell bestimmten TVDT vorhersagen, wie lange es dauern kann, bis das Adenom im Sinne einer Kompression der optischen Bahn symptomatisch wird.

Bis dato gab es kein optimales Protokoll über Untersuchungsabstände mittels CT oder MRT bei der Diagnose eines Hypophysenadenoms (Donovan et al. 1995). Dadurch ist das Gesundheitssystem mit immensen Kosten durch „überflüssige“ radiologische Untersuchungen konfrontiert.

Dies trifft vor allem für Inzidentalome zu. Die Diagnose eines zufällig diagnostizierten Adenoms in der Hypophyse fordert natürlich Folgeuntersuchungen.

Die Mehrheit der Inzidentalome bleibt jedoch, wie zahlreiche Studien belegten, stabil oder zeigt eine extrem langsame Wachstumsgeschwindigkeit.

Wissen über die Proliferationskinetik hilft hier, Ausgaben für teure Diagnostik durch geregelte Abstände für Folgeuntersuchungen zu verringern.

Bei nicht symptomatischen inaktiven Adenomen (Inzidentalomen) empfehlen wir eine bildgebende Kontrolluntersuchungen nach einem Jahr. Wenn die Tumorgroße unverändert bleibt, sind weitere Kontrolluntersuchungen in Abständen von 3 Jahren ausreichend.

Bei operierten Hypophysenadenomen wird die erste bildgebende Untersuchung drei bis vier Monate postoperativ durchgeführt. Eine weitere Aufnahme sollte ein Jahr später und weiter in zweijährigen Abständen durchgeführt werden (Therapieleitfaden Hypophysenerkrankungen, Professor Dr. Günter Stalla, Kapitel 18).

Auf Basis unserer Ergebnisse können die Zeitintervalle von Nachsorgeuntersuchungen an den Patienten angepasst werden.

Zwei Studien zeigten, dass die Häufigkeit einer Rezidivfreiheit von 86% 5 Jahre nach Operation auf 59% und auf 56% 10 Jahre nach Operation gesunken war (Gittoes et al. (1998), Turner et al. (1999)). Es handelte sich hier womöglich nicht um komplett entfernte Adenome, denn in der Literatur findet man weiterhin, dass nach radiologisch eindeutiger Entfernung des gesamten Adenoms ein Rezidiv unüblich ist (Lillehei et al (2000), Losa et al. (2000), Woollons et al (2000)).

Im Falle eines Residualadenoms mit stabiler Resttumorgroße im ersten postoperativen Jahr sind weitere Kontrollen in 2-3 jährigen Abständen ausreichend, da von einer konstanten TVDT ausgegangen werden kann.

Unklar ist, mit welchen Kontrollintervallen die Überwachung bei Fehlen eines Residualtumors auf postoperativen neuroradiologischen Bildern fortgesetzt werden soll. Ist die TVDT aufgrund einer präoperativen Verlaufsperiode bekannt, kann auch dieses Ergebnis für die Gestaltung der individuellen Kontrollintervalle nach der Operation herangezogen werden.

Bei Tumoren mit langer TVDT sind Kontrolluntersuchungen in größeren Intervallen ausreichend. Die Patienten können des Weiteren über das sehr geringe Rezidiv-Risiko informiert werden.

Die Kernspintomographie erwies sich im Vergleich zur Computertomographie für die Beurteilung der Tumorgröße und der Tumorumfänge als überlegen. Somit empfehlen wir kernspintomographische Verlaufsbeobachtungen.

Die Kernspintomographie ist die bessere Alternative, da der Patient im Gegensatz zur computertomographischen Untersuchung keiner Strahlenbelastung ausgesetzt wird.

Wir zeigten statistisch signifikant, dass Patienten mit aggressiverem Tumorwachstumsverhalten jünger sind. Unter 40jährige wiesen im Vergleich zu über 60jährigen niedrigere Werte der Verdopplungszeit des Tumorumfanges auf. Weiterhin zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass Adenome jüngerer Patienten einen höheren Ki-67 LI aufwiesen. Auch hier zeigten sich höhere Werte des Ki-67 LI insbesondere bei den unter 40jährigen im Vergleich zu den über 60jährigen.

Der Ki-67 LI hatte den stärksten Einfluss auf die unabhängige Variable TVDT.

Schlussfolgernd muss bei Patienten unter 40 Jahren eine straffere Nachsorge mit kürzeren Abständen von neuroradiologischen Kontrolluntersuchungen erfolgen. Patienten über 60 Jahre können mit längeren Zeitintervallen neuroradiologisch nachuntersucht werden.

Die Bedeutung des Proliferationsmarkers Ki-67 wird bei Hypophysenadenomen in der Literatur kontrovers diskutiert.

Bei einem hohen Ki-67 LI empfehlen wir aufgrund unserer Ergebnisse engmaschigere Kontrollintervalle.

Wir sahen nach eingehender Analyse operativer und radiologischer Invasivität keinen Zusammenhang zwischen dem Ki-67 LI und der Invasivität von Hypophysenadenomen.

Diese Beobachtung bestätigte an einer größeren Fallzahl die früheren Ergebnisse von Honegger et al. (2003), dass der Ki-67 LI das Invasionsverhalten von Hypophysenadenomen nicht widerspiegelt. Ebenfalls unabhängig von der Invasivität erwies sich die TVDT.

Tumoren können mit jeder beliebigen Wachstumsrate wachsen und sofern sie keine klinischen Symptome verursachen so die Dura mater des Sinus cavernosus zerstören und invadieren (Kawamoto et al. (1995).

Weitere Faktoren, die das invasive Verhalten von Hypophysenadenomen beeinflussen könnten, werden ebenfalls kontrovers diskutiert.

Zwischen Invasivität und dem Vorhandensein eines Primäradenoms oder Rezidives sahen wir keinen Zusammenhang.

Ob die Rezidive unseres Patientenkollektivs bereits bei der 1. Operation invasiv wuchsen wäre Bestandteil weiterer retrospektiver Studien.

Diejenigen Adenome, die nun Invasivität aufwiesen, auf spätere Rezidivierung hin zu beobachten, wäre Bestandteil weiterer prospektiver Studien.

Die vorliegende Arbeit zeigte jedoch bei invasiven Adenomen ein statistisch signifikant größeres Adenomvolumen zum Zeitpunkt der Operation als bei nicht invasiven Adenomen (9,1 ml vs. 3,9 ml).

Scheithauer et al. (2006) stellten fest, dass „invasive Adenome nicht vollständig zu entfernen und deshalb auch nicht heilbar sind“.

Diese Tatsache wirkt sich wiederum auf das Nachsorgeregime und die Betreuung der Patienten aus.

Schlussfolgernd können wir mit unseren Analysen zur Wachstumskinetik hormoninaktiver Hypophysenadenome und deren pathobiologischer Einflussfaktoren einen wichtigen Beitrag zur Optimierung der Versorgung von Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom leisten.

5. Zusammenfassung

Im Zeitraum von Januar 1998 bis Februar 2006 wurden in den neurochirurgischen Zentren der Universität Freiburg und Universität Tübingen 216 Patienten mit inaktivem Hypophysenadenom durch Professor Dr. med. J. Honegger operativ versorgt.

Ein Patientenkollektiv von 52 diente als Grundlage der vorliegenden statistischen Analysen, bei dem hochwertige CT und/ oder MRT Aufnahmen eines inaktiven Hypophysenadenoms im Zeitverlauf vorlag.

Mittels Bildverarbeitungsprogramm ImageJ (ImageJ, National Institutes of Health, Bethesda, MD) wurden die einzelnen Schichtaufnahmen des Hypophysenadenoms bearbeitet. Nach Umrandung und Bestimmung der einzelnen Flächen in cm^2 wurde mittels Cavalieri Prinzip das Volumen der Adenome in ml berechnet.

In den ersten Teil der Arbeit über die Etablierung eines Wachstumsmodells hormoninaktiver Hypophysenadenome wurden 15 Patienten eingeschlossen. Im Zeitverlauf von im Durchschnitt 7,3 Jahren (Spannweite 2,3 bis 11,9 Jahre) wurden pro Patient 5 bis 9 CT- und/ oder MRT-Serien des Hypophysenadenoms angefertigt. Fünf oder mehr Volumina im Zeitverlauf sind nötig, um eine statistisch gerechtfertigte analytische Aussage über die Proliferationskinetik von inaktiven Hypophysenadenomen zu treffen.

Mittels Regressionsanalyse und Bestimmung des Determinationskoeffizienten R^2 wurde geprüft, welche Wachstumsformel das Verhalten des Volumenzuwachses der Adenome am besten beschreibt.

Exponentielles Wachstum wurde in 9 der 15 Fälle beobachtet und hohe Werte für den Determinationskoeffizienten R^2 gefunden (Mittel $R^2=0,93$).

Prüfte man die Fälle auf das lineare Modell, wurde ein geringeres R^2 von 0,88 gefunden. Der Unterschied zwischen exponentiellem und linearem Modell war statistisch signifikant ($p < 0,015$)

Logistisches Wachstum wurde bei 5 der 15 Fälle beobachtet. In einem der 15 Fälle blieb das Tumolvolumen während des Beobachtungszeitraumes nahezu konstant. Beschleunigte Wachstumsgeschwindigkeit wurde in keinem der Fälle beobachtet.

Wir führten in der vorliegenden Arbeit die erste volumetrische Langzeitstudie durch, die den statistischen Nachweis liefert, dass hormoninaktive Hypophysenadenome einem exponentiellen Wachstumsmuster folgen. Einer Phase der exponentiellen Kinetik kann eine verlangsamte Wachstumsphase folgen. In Kenntnis des zutreffenden Wachstumsmodells können Therapie- und Nachsorge-Algorithmen entwickelt werden.

Die Messfehler der Volumetrie, die nur anhand von CT Serien erstellt wurde, waren 2,4 Mal größer als die Messfehler der Volumetrie, die nur anhand von MRT Serien erstellt wurde. Der Unterschied bezüglich der Standardabweichung war statistisch signifikant ($p < 0.0001$). Wir empfehlen daher die Darstellung mittels MRT.

Im zweiten Teil der Arbeit über pathobiologische Einflussfaktoren erlaubte der statistische Nachweis der exponentiellen Wachstumskinetik die Berechnung der TVDT (Verdopplungszeit des Tumolvolumens), einem konstanten Volumenzuwachs pro Zeiteinheit. Die TVDT wurde für 48 Patienten nach der

Formel $TVDT = \frac{\ln 2 \cdot t}{\ln V(t) - \ln V(0)}$ berechnet. Dabei stellt $V(0)$ das Volumen des

Adenoms zu Beginn der Beobachtungsperiode dar und $V(t)$ das Volumen des Adenoms zum Operationszeitpunkt dar.

Die Neuropathologie der Universität Freiburg und Universität Tübingen arbeitete das operativ entfernte Adenommaterial der Patienten immunhistologisch auf und markierte die Ki-67 Antigen positiven Zellen mittels MIB-1-Antikörper.

Unter dem Mikroskop (Zeiss Routinemikroskop Axioskop 40, Firma Zeiss, Oberkochen, Deutschland) wurde ein repräsentativer Bereich positiv markierter Zellen herausgesucht und unter 40-facher Vergrößerung nebeneinander liegende Bereiche manuell ausgezählt.

Der prozentuale Anteil der positiv markierten Zellen ergab den Ki-67 LI („labelling index“, Proliferationsindex) und berechnete sich aus dem Verhältnis der positiv markierten Zellen zur Gesamtzellzahl.

In zahlreichen Tumorentitäten wird der Ki-67 LI als Proliferationsmarker genutzt.

Bei dem Kollektiv von 48 Patienten waren 2 oder mehr CT- und/ oder MRT-Serien im Zeitverlauf von im Durchschnitt 5,4 Jahren (Spannweite 0,5 bis 17,3 Jahre) angefertigt worden. Von den 48 Patienten waren 15 weiblich, 33 männlich. Das Durchschnittsalter bei Operation lag bei 58,4 Jahren (Spannweite 30,4-79,8 Jahre). Zwölf der 48 Patienten unterzogen sich einer Erstoperation, 36 der 48 waren voroperiert und es trat ein Rezidivadenom auf.

Die statistische Analyse des Ki-67 LI zeigte zwischen dem Ki-67 LI und der TVDT eine statistisch hochsignifikante negative Korrelation mit einem Korrelationskoeffizient von $r=-0,38$. Das Ergebnis war auf dem Niveau von $\alpha=0,01$ statistisch signifikant ($p=0,007$). Zwischen dem Ki-67 LI und dem Patientenalter fand sich eine statistisch signifikante negative Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=-0,32$. Die Korrelation war auf dem Niveau von $\alpha=0,05$ statistisch signifikant ($p=0,028$). Einen höherer Ki-67 LI, der die Proliferation widerspiegelt, sieht man somit bei jüngeren Patienten, sowie bei schnell wachsenden Adenomen.

Um zu beurteilen, wie sich der Ki-67 LI in unterschiedlichen Altersgruppen verhält, wurde das Patientenkollektiv in drei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 mit 8 Fällen war jünger als 40 Jahre, Gruppe 2 mit 15 Fällen zwischen 40 und 60 Jahren, Gruppe 3 mit 25 Fällen älter als 60 Jahre.

Die mittlere Differenz von Gruppe 1 zu Gruppe 3 betrug + 1,3%. Das Ergebnis war mit einem Signifikanzwert von $p=0,008$ auf dem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ statistisch signifikant. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% betrug der Ki-67 LI von Gruppe 1 0,31% bis 2,29% mehr als von Gruppe 3.

Die statistische Analyse der TVDT zeigte zwischen der TVDT und dem Alter der Patienten eine statistisch hochsignifikante positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizient von $r=+0,37$. Das Ergebnis war bei einer Signifikanz von $p=0,009$ auf dem Niveau von $\alpha=0,01$ statistisch signifikant.

Es wurde untersucht, wie stark der Einfluss der Variablen Invasivität, Geschlecht, Ki-67 LI, Primäradenom/ Rezidiv, Adenomvolumen bei Operation und das Patientenalter zum Operationszeitpunkt auf die abhängige Variable TVDT ist. 3/5 der Varianz der Variable TVDT kann durch die betrachteten Prädiktoren erklärt werden. Die Signifikanz des Gesamtmodells betrug 0,004 ($\alpha=0,05$), womit ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen abhängiger Variable und den erklärenden Variablen besteht.

Die Prüfung des Einflusses jeder einzelnen erklärenden Variablen auf die TVDT ergab, dass der Ki-67 LI mit einer Signifikanz von $p=0,004$ ($\alpha=0,05$) den stärksten Einfluss auf die TVDT ausübt. Weiterhin leisten die Variablen Patientenalter und Primäradenom/Rezidiv einen statistisch signifikanten Beitrag zur Vorhersage mit $p=0,012$ und $p=0,037$ ($\alpha=0,05$).

Die Regressionsgleichung kann wie folgt beschrieben werden:

$$TVDT = 412,32 - 798,27 * Ki - 67 + 0,19 * Patientenalter + 1763,06 * 1.OP / REZ - 1273,65 * Geschlecht - 112,1 * Volumen(beiOP) + 551,21 * Invasivität$$

Um zu beurteilen, ob sich die TVDT zwischen unterschiedlichen Altersgruppen unterscheidet, wurde das Patientenkollektiv in drei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 mit 8 Fällen war jünger als 40 Jahre, Gruppe 2 mit 15 Fällen zwischen 40 und 60 Jahren, Gruppe 3 mit 25 Fällen älter als 60 Jahre. Die mittlere Differenz von Gruppe 1 zu Gruppe 3 betrug -6,4 Jahre.

Das Ergebnis war mit einem Signifikanzwert von $p=0,001$ auf dem Niveau von $\alpha=0,05$ statistisch signifikant. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% betrug die TVDT von Gruppe 1 10,3 Jahre bis 2,4 Jahre weniger als bei Gruppe 3.

Die Patienten wurden weiterhin in 2 Gruppen aufgeteilt, indem man unterschied, ob eine TVDT größer gleich (Gruppe 0) oder kleiner (Gruppe 1) $5\frac{1}{2}$ Jahre vorlag ($< / \geq 5\frac{1}{2}$ Jahre). Kleiner $5\frac{1}{2}$ Jahre bedeutet, dass der Tumor eine geringere Verdopplungszeit seines Volumen aufweist, was für ein aggressiveres Verhalten des Tumors spricht.

Die Ergebnisse zeigten statistisch signifikant, dass Patienten mit schnellerer Tumorstadiumsrate (TVDT $< 5\frac{1}{2}$ Jahre) mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% 6,6 bis 21,17 Jahre jünger waren, als Patienten mit geringerer Wachstumsrate (TVDT $\geq 5\frac{1}{2}$ Jahre). Des Weiteren wiesen Patienten aus der Gruppe mit einer TVDT $< 5\frac{1}{2}$ Jahre mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% einen Ki-67 LI auf, der im Mittel um 0,57 bis 1,66% höher lag, als bei der Vergleichsgruppe.

Wir zeigten, dass Patienten mit aggressiverem Tumorstadiumsverhalten jünger sind. Weiterhin zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass Adenome jüngerer Patienten einen höheren Ki-67 LI aufwiesen. Schlussfolgernd muss bei Patienten unter 40 Jahren eine straffere Nachsorge mit kürzeren Abständen der MRT Kontrolluntersuchungen erfolgen, wobei individuelles Tumorverhalten berücksichtigt werden muss.

Bei der statistischen Analyse von geschlechtsspezifischen Unterschieden unterschieden sich im Einzelnen das Alter zum Operationszeitpunkt, das Tumorstadium zum Operationszeitpunkt, der Ki-67 LI und die TVDT statistisch nicht signifikant zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

Bei der statistischen Analyse von Unterschieden zwischen Primäradenom und Rezidiv unterschieden sich im Einzelnen das Alter zum Operationszeitpunkt, das Tumolvolumen zum Operationszeitpunkt, der Ki-67 LI und die TVDT statistisch nicht signifikant zwischen Primär- oder Rezidivadenomen.

Weiterhin gab es keinen Zusammenhang bezüglich Invasivität und dem Vorhandensein eines Primäradenoms oder Rezidivs.

Die Hypophysenadenome wurden auf Ihre Invasivität in umliegende Strukturen hin untersucht. Es wurden die vorliegenden präoperativen CT- und MRT-Bilder zur radiologischen Beurteilung herangezogen. Hierzu legten wir eine Studie von E. Knosp et al. (1993) mit fünf Graden zugrunde. Invasive Adenome entsprechen Grad drei und vier, nicht invasive Adenome Grad null und eins. Grad zwei ist fast sicher invasiv.

Zur intraoperativen Beurteilung wurden die Operationsberichte hinzugezogen. In einem dritten Schritt wurden radiologische und intraoperative Invasivität verglichen, sodass eine klare Aussage über die Invasivität (kombiniert radiologisch und intraoperativ beurteilt) getroffen wurde. Unterschieden sich radiologische und intraoperative Beurteilung, wurden diese Adenome bezüglich der Analyse die Invasivität betreffend ausgeschlossen.

Die Gesamtzahl der Patienten, bei denen ein sicher invasives oder sicher nicht invasives Adenom vorlag betrug 25. Die Anzahl der Patienten mit einem invasiven Adenom betrug 9, die Anzahl der Patienten mit einem nicht invasiven Adenom 16.

Die statistische Analyse ergab für die Variablen Volumen zu Beginn der Beobachtung, Alter zum Operationszeitpunkt, TVDT und Ki-67 LI keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen invasiven und nicht invasiven Adenomen.

Es wurde jedoch statistisch signifikant gezeigt, dass invasive Adenome zum Operationszeitpunkt ein größeres Volumen aufwiesen, als nicht invasive Adenome. Bei Patienten mit invasivem Adenom betrug das mittlere Tumolvolumen 9,1 ml und bei Patienten mit nicht invasivem Adenom 3,91 ml. Die mittlere Differenz betrug + 5,18 ml bei invasiven im Vergleich zu nicht invasiven Adenomen (Signifikanz $p=0,016$, Signifikanzniveau $\alpha=0,05$). Das Adenomvolumen zum Operationszeitpunkt ergab bezüglich des Ki-67 LI, der TVDT und dem Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Das proliferative Potential scheint den Charakter der Invasivität nicht zu bestimmen. Zwischen der Invasivität und der TVDT oder dem Ki-67 LI wurde in der vorliegenden Arbeit kein statistischer Zusammenhang gesehen.

Das Verständnis über das biologische Verhalten von Tumoren ist wichtig, um die Versorgung und Behandlung von Patienten zu optimieren, Behandlungsalgorithmen zu entwickeln und geregelte Pläne für Folgeuntersuchungen zu erstellen. Wissen über die Wachstumskinetik hilft, immense Kosten, verursacht durch teure neuroradiologische Diagnostik, einzusparen. Die Berechnung des Wachstums jedes einzelnen Adenoms basierend auf exponentieller Wachstumskinetik ermöglicht individuelles Tumorstadiumsverhalten vorauszusagen. Bei langsamem Wachstum, das durch eine höhere TVDT gekennzeichnet ist, sind auch größere Intervalle von neuroradiologischen Untersuchungen ausreichend.

Unsere Analyse pathobiologischer Einflussfaktoren leistet ebenfalls einen wichtigen Beitrag zur Optimierung der Versorgung von Patienten mit inaktivem Hypophysenadenom. Bei einem hohen Ki-67 LI empfehlen wir Kontrolluntersuchungen in strafferen Abständen. Besonderes Augenmerk muss auf die Patientengruppe jünger 40 Jahre gelegt werden, da wir hier ein aggressiveres Tumorstadiumsverhalten beobachteten.

6. Anhang

6.1. Quellen

Aaltomaa S, Lipponen P, Vesalainen S, Ala-Opas M, Eskelinen M, Syrjänen K:
Value of Ki-67 immunolabelling as a prognostic factor in prostate cancer.
Eur Urol.32(4):410-5, 1997

Abe T, Sanno N, Osamura YR, Matsumoto K :
Proliferative potential in pituitary adenomas: measurement by monoclonal
antibody MIB-1.
Acta Neurochir (Wien) 139:613–618, 1997.

Al-Shraim M, Asa SL:
The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is
new?
Acta Neuropathol.111(1):1-7, 2006.

Araujo RP, McElwain DLS:
A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical
modeling.
Bull Math Biol 66: 1039-1091, 2004.

Arens T, Hettlich F, Karpfinger CH, Kockelkorn U, Lichtenegger K, Stachel H:
Mathematik, 1. korrigierter Nachdruck,
Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg 2008, 2009.
ISBN 978-3-8274-1758-9

Arita K, Tominaga A, Sugiyama K, Eguchi K, Iida K, Sumida M, Migita K,
Kurusu K:
Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with
special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination.
J Neurosurg. 104(6):884-91, 2006.

Asa SL, Gerrie BM, Singer W, Horvath E, Kovacs K, Smyth HS:
Gonadotropin secretion in vitro by human pituitary null cell adenomas and
oncocytomas.
J Clin Endocrinol Metab 62:1011–1019, 1986.

Asa SL, Cheng Z, Ramyar L, Singer W, Kovacs K, Smyth HS, Muller P:
Human pituitary null cell adenomas and oncocytomas in vitro: effects of
adenohypophysiotropic hormones and gonadal steroids on hormone secretion
and tumor cell morphology.
J Clin Endocrinol Metab 74:1128–1134, 1992.

- Baldeweg SE, Pollock JR, Powell M, Ahlquist J:
A spectrum of behavior in silent corticotroph pituitary adenomas.
Br J Neurosurg 19:38–42, 2005.
- Bernardini S, Adessi GL, Billerey C, Chezy E, Carbillet JP, Bittard H:
Immunohistochemical detection of p53 protein overexpression versus gene
sequencing in urinary bladder carcinomas.
J Urol.162(4):1496-501, 1999.
- Blankenberg FG, Teplitz RL, Ellis W, Salamat MS, Min BH, Hall L et al.:
The influence of volumetric tumor doubling time, DNA ploidy, and histologic
grade on the survival of patients with intracranial astrocytomas.
AJNR Am J Neuroradiol 16: 1001-1012, 1995.
- Boggild MD, Jenkinson S, Pistorello M, Boscaro M, Scanarini M, McTernan P,
Perrett CW, Thakker RV, Clayton RN:
Molecular genetic studies of sporadic pituitary tumors.
J Clin Endocrinol Metab. 78(2):387-92, 1994.
- Bramnert M:
[Hypophyseal incidentaloma is a common finding requiring investigation. The
question is: surgery, medication or wait-and-see?]
Lakartidningen. 95(30-31):3300-3, 1998.
- Bravo R, Fey SJ, Bellatin J, Larsen PM, Arevalo J, Celis JE:
Identification of a nuclear and a cytoplasmatic polypeptide whose relative
proportions are sensitive to changes in the rate of cell proliferation.
Exp Cell Res 136: 311-319, 1981.
- Bravo R, Frank R, Blundell PA, MacDonald-Bravo H:
Cyclin/ PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerase-Delta.
Nature 326: 515-517, 1987.
- Buchfelder M, Fahlbusch R, Adams EF, Kiesewetter F, Thierauf P:
Proliferation parameters for pituitary adenomas.
Acta Neurochir Suppl. 65:18-21. Review, 1996.
- Burger PC, Shibata T, Kleihues P:
The use of the monoclonal antibody Ki-67 in the identification of proliferating
cells: application to surgical neuropathology.
Am J Surg Pathol. 10(9):611-7, 1986.
- Burton AC:
Rate of growth of solid tumours as a problem of diffusion.
Growth 30, 157–176, 1966.

- Celis JE, Bravo R:
A search for differential polypeptide synthesis throughout the cell cycle of HeLa cells.
J. Cell Biology. 84: 795-802, 1980.
- Celis JE, Celis A:
Cell cycle-dependent variations in the distribution of the nuclear protein cyclin proliferating cell nuclear antigen in cultured cells: subdivision of S phase.
Proc. Natl. Acad. Sci. UA 82: 3262-3266, 1985.
- Chae YS, Flotte T, Hsu DW, Preffer F, Hedley-Whyte ET:
Flow cytometric DNA ploidy and cell phase fractions in recurrent human pituitary adenomas: A correlative study of flow cytometric analysis and the expression of proliferating cell nuclear antigen.
Gen Diagn Pathol 142:89-95, 1996.
- Chang EF, Zada G, Kim S, Lamborn KR, Quinones-Hinojosa A, Tyrrell JB, Wilson CB, Kunwar S:
Long-term recurrence and mortality after surgery and adjuvant radiotherapy for nonfunctional pituitary adenomas.
J Neurosurg.108(4):736-45, 2008
- Chance B:
Cellular oxygen requirements.
Fed. Proc. 16, 671–680, 1957.
- Cho KG, Hoshino T, Nagashima T, Murovic JA, Wilson CB:
Prediction of tumor doubling time in recurrent meningiomas.
J Neurosurg 65: 790-794, 1986.
- Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R:
Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results.
J Neurosurg. 59(3):395-401, 1983.
- Clatterbuck RE, Sipos EP:
The efficient calculation of neurosurgically relevant volumes from computed tomographic scans using Cavalieri's Direct Estimator.
Neurosurgery. 40(2):339-42; discussion 343, 1997.
- Colao A, Cerbone G, Cappabianca P, Ferone D, Afieri A, Di Salle F, Faggiano A, Merola B, de Divitiis E, Lombardi G:
Effect of surgery and radiotherapy on visual and endocrine function in nonfunctioning pituitary adenomas.
J Clin Endocrinol Metab 84: 3696-3700, 1999.

Colao A, Cerbone G, Cappabianca P, Ferone D, Alfieri A, Di Salle F, Faggiano A, Merola B, de Divitiis E, Lombardi G:
Effect of surgery and radiotherapy on visual and endocrine function in nonfunctioning pituitary adenomas.
J Endocrinol Invest.21(5):284-90, 1998.

Collins VP, Loeffler RK, Tivey H:
Observation on growth rates of human tumors.
AJR Am J Roentgenol 76: 988-1000, 1956.

Comtois R, Beauregard H, Soma M, Serri O, Aris-Jilwan N, Hardy J:
The clinical and endocrine outcome to trans-sphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas.
Cancer 68: 860-866, 1991.

Cottier JP, Destrieux C, Vinikoff-Sonier C, Jan M, Herbreteau D:
[MRI diagnosis of cavernous sinus invasion by pituitary adenomas]
Ann Endocrinol (Paris). 61(3):269-74, 2000.

Deisboeck TS, Berens ME, Kansal AR, Torquato S, Stemmer-Rachamimov AO, Chiocca EA:
Pattern of self-organization in tumour systems: complex growth dynamics in a novel brain tumour spheroid model.
Cell Prolif 34: 115-134, 2001.

Daly AF, Burlacu MC, Livadariu E, Beckers A:
The epidemiology and management of pituitary incidentalomas.
Horm Res. 68 Suppl 5:195-8, 2007.

Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A:
High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liège, Belgium.
J Clin Endocrinol Metab 91: 4769-4775, 2006.

de Herder WW, Reijs AE, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP, Tanghe HL, van der Lely AJ, Kwekkeboom DJ:
Dopamine agonist therapy of clinically non-functioning pituitary macroadenomas. Is there a role for 123I-epidepride dopamine D2 receptor imaging?
Eur J Endocrinol.155(5):717-23, 2006.

Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J :
Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study.
J Clin Endocrinol Metab 82:2102–2107, 1997.

DeRellis RA, Lloyd RV, Heitz PU:
Pathology and genetics of endocrine tumours. 1st edition.
Lyon: International Agency for Research and Cancer (IARC), 9-48, 2004.

Donovan LE, Corenblum B:
The natural history of the pituitary incidentaloma.
Arch Intern Med. 155(2):181-3, 1995.

Duchrow M, Gerdes J, Schlüter C:
The proliferation-associated Ki-67 protein: definition in molecular terms.
Cell Prolif. 27(5):235-42. Review, 1994.

Ebersold MJ, Quast LM, Laws ER Jr, Scheithauer B, Randall RV:
Long-term results in transsphenoidal removal of non-functioning pituitary adenomas.
J Neurosurg 64: 713-719, 1986.

Ekramullah SM, Saitoh Y, Arita N, Ohnishi T, Hayakawa T:
The correlation of KI-67 staining indices with tumour doubling times in regrowing non-functioning pituitary adenomas.
Acta Neurochir (Wien) 138: 1449-1455, 1996.

Erfurth EM, Bengtsson BA, Christiansen JS, Bülow B, Hagmar L:
Premature mortality and hypopituitarism.
Lancet 357: 425-431, 2001.

Esteban F, de Vegas DS, Garcia R, Rodriguez R, Manzanares J, Almeida A, Tamames S:
DNA content by flow cytometry in gastric carcinomas: Pathology, ploidy and prognosis.
Hepatogastroenterology 46: 2039-2043, 1999.

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

Faglia G, Spada A:
Genesis of pituitary adenomas: state of the art.
J Neurooncol. 54(2):95-110. Review, 2001.

Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Mödder U, Scherbaum WA:
Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas-results of a prospective study.
Clin Endocrinol (Oxf). 51(1):109-13, 1999.

Ferreira JE, de Mello PA, de Magalhães AV, Botelho CH, Naves LA, Nosé V, Schmitt F:

[Non-functioning pituitary adenomas: clinical features and immunohistochemistry]

Arq Neuropsiquiatr. 63(4):1070-8, 2005.

Florio T, Barbieri F, Spaziante R, Zona G, Hofland LJ, van Koetsveld PM, Feelders RA, Stalla GK, Theodoropoulou M, Culler MD, Dong J, Taylor JE, Moreau JP, Saveanu A, Gunz G, Dufour H, Jaquet P:

Efficacy of a dopamine-somatostatin chimeric molecule, BIM-23A760, in the control of cell growth from primary cultures of human non-functioning pituitary adenomas: a multi-center study.

Endocr Relat Cancer. 15(2):583-596, 2008.

Folkman J et Hochberg M:

Self-regulation of growth in three dimensions.

J. Exp. Med. 138, 745–753, 1973.

Fronatsch C, Duchrow M, Rieder H, Schlueter C, Gerdes J:

Assignment of the human Ki-67 gene (MKI67) to 10q25-qter.

Genomics 11: 476-477, 1991.

Fukui S, Otani N, Nawashiro H, Yano A, Nomura N, Miyazawa T, Ohnuki A, Tsuzuki N, Katoh H, Ishihara S, Shima K :

Subcellular localization of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor 1 in pituitary adenomas.

Brain Tumor Pathol 19: 23–29, 2002.

Gaffrey TA, Scheithauer BW, Leech RW, Blick K, Kovacs K, Horvath E, Weaver AL, Lloyd RV, Ebersold M, Las ER Jr, DeBault LE: Pituitary Adenoma:

A DNA flow cytometric study of 192 clinicopathologically characterized tumors.

Clin Neuropathol 24:56-63, 2005.

Gaffrey TA, Scheithauer BW, Lloyd RV, Burger PC, Robbins P, Fereidooni F, Horvath E, Kovacs K, Kuroki T, Young WF Jr, Sebo TJ, Riehle DL, Belzberg AJ:

Corticotroph carcinoma of the pituitary: a clinicopathological study. Report of four cases.

J Neurosurg 96:352–360, 2002.

Gatenby RA et Gawlinski ET:

The glycolytic phenotype in carcinogenesis and tumor invasion: insights through mathematical models.

Cancer Res. 63, 3847–3854, 2003.

Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H:
Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67.
J Immunol.133(4):1710-5, 1984.

Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H:
Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation.
Int J Cancer. 31(1):13-20, 1983.

Gittoes NJL, Bates AS, Tse W, Sullivan B, Sheppard MC, Clayton RN, Stewart PM:
Radiotherapy for non-functioning pituitary tumours.
Clin Endocrinol (Oxf) 48: 331-337, 1998.

Gompertz G:
On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on the new mode of determining the value of life contingencies.
Philos. Trans. R. Soc. London 115, 513–585, 1825.

Greenspan HP:
Models for the growth of a solid tumor by diffusion.
Stud. Appl. Math. 52, 317–340, 1972.

Hentschel SJ, McCutcheon E, Moore W, Durity FA :
p53 and MIB-1 immunohistochemistry as predictors of the clinical behavior of nonfunctioning pituitary adenomas.
Can J Neurol Sci 30: 215–219, 2003.

Hill AV:
The diffusion of oxygen and lactic acid through tissues.
R. Soc. Proc. B 104, 39–96, 1928.

Honegger J, Prettin C, Feuerhake F, Petrick M, Schulte-Mönting J, Reincke M:
Expression of Ki-67 antigen in nonfunctioning pituitary adenomas: correlation with growth velocity and invasiveness.
J Neurosurg 99: 674–679, 2003.

Honegger J, Zimmermann S, Psaras T, Petrick M, Mittelbronn M, Ernemann U, Reincke M, Dietz K:
Growth modelling of non-functioning pituitary adenomas in patients referred for surgery.
Eur J Endocrinol.: 58(3):287-94, 2008.

Hsu DW, Hakim F, Biller BMK, de la Monte S, Zervas NT, Klibanski A, Hedley-White ET:

Significance of proliferating cell nuclear antigen index predicting pituitary adenoma recurrence.

J Neurosurg 78: 753-761, 1993.

Igarashi N, Takahashi M, Ohkubo H, Omata K, Iida R, Fujimoto S:

Predictive value of Ki-67, p53 protein and DNA content in the diagnosis of gastric carcinoma.

Cancer. 86(8):1449-54, 1999.

Iuchi S, Saeki N, Uchino Y, Higuchi Y, Tatsuno I, Nakamura S, Yasuda T, Yamaura A :

Cavernous sinus invasion and tumor proliferative potential of growth hormone-producing pituitary tumors.

Endocr J 47 (Suppl):S77–S79, 2000.

Iuchi T, Saeki N, Osato K, Yamaura A:

Proliferation, vascular endothelial growth factor expression and cavernous sinus invasion in growth hormone secreting pituitary adenomas.

Acta Neurochir (Wien) 142:1345–1351, 2000.

Jaffrain-Rea ML, Di Stefano D, Minniti G, Esposito V, Bultrini A, Ferretti E, Santoro A, Faticanti Scucchi L, Gulino A, Cantore G:

A critical reappraisal of MIB-1 labelling index significance in a large series of pituitary tumours: secreting versus non-secreting adenomas.

Endocr Relat Cancer 9:103–113, 2002.

Jansen RL, Hupperets PS, Arends JW, Joosten-Achjanie SR, Volovics A, Schouten HC, Hillen HF:

MIB-1 labelling index is an independent prognostic marker in primary breast cancer.

Br J Cancer. 78(4):460-5, 1998.

Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB:

Clinical review: diagnosis and management of pituitary carcinomas.

J Clin Endocrinol Metab 90:3089–3099, 2005.

Kawamoto H, Uozumi T, Kawamoto K, Arita K, Yano T, Hirohata T:

Analysis of the growth rate and cavernous sinus invasion of pituitary adenomas.

Acta Neurochir (Wien) 136:37–43, 1995.

Kawamoto H, Uozumi T, Kawamoto K, Arita K, Yano T, Hirohata T:

Type IV collagenase activity and cavernous sinus invasion in human pituitary adenomas.

Acta Neurochir (Wien)138: 390-395, 1996.

Kitz K, Knosp E, Koos WT, Korn A :
Proliferation in pituitary adenomas: measurement by MAb KI 67.
Acta Neurochir Suppl (Wien) 53:60–64, 1991.

Knosp E, Kitz K, Perneczky A:
Proliferation activity in pituitary adenomas: measurement by monoclonal antibody Ki-67.
Neurosurgery 25:927–930, 1989.

Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C:
Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings.
Neurosurgery 33:610–618, 1993.

Kovacs K, Horvath E, Vidal S:
Classification of pituitary adenomas.
J Neurooncol. 54(2):121-7. Review, 2001.
Kovacs K, Scheithauer BW, Horvath E, Lloyd RV:
The World Health Organization classification of adenohypophysial neoplasms. A proposed five-tier scheme.
Cancer. 78(3):502-10, 1996.

Kurki P, Vanderlaan M, Dolbeare F, Gray J, Tan EM:
Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA)/Cyclin during cell cycle.
Exp Cell Res 166: 209-219, 1986.

Laird AK:
Dynamics of tumor growth.
Br. J. Cancer 18, 490–502, 1964.

Laird AK:
Dynamics of relative growth.
Growth 29, 249–263, 1965.

Landolt AM, Shibata T, Kleihues P:
Growth rate of human pituitary adenomas.
J Neurosurg 67:803–806, 1987.

Landry J, Freyer JP, Sutherland RM:
A model for the growth of multicellular spheroids.
Cell Tissue Kinet 15: 585-594, 1982.

Lania A, Mantovani G, Spada A:
Genetics of pituitary tumors: Focus on G-protein mutations.
Exp Biol Med (Maywood). 228(9):1004-17, 2003.

- Larson DM, Berg R, Shaw G, Krawisz BR:
Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer.
Gynecol Oncol. 74(3):356-60, 1999.
- Lath R, Chacko G, Chandy MJ:
Determination of Ki-67 labeling index in pituitary adenomas using MIB-1 monoclonal antibody.
Neurol India. 49(2):144-7, 2001.
- Levy A, Hall L, Yeudall WA, Lightman SL:
p53 gene mutations in pituitary adenomas: rare events.
Clin Endocrinol (Oxf). 41(6):809-14, 1994.
- Lillehei KO, Kirschmann DL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Ridgway EC:
Reassessment of the role of radiation therapy in the treatment of endocrine-inactive pituitary microadenomas.
Neurosurgery 43: 432-439, 1998.
- Liscák R, Vladyka V, Marek J, Simonová G, Vymazal J:
Gamma knife radiosurgery for endocrine-inactive pituitary adenomas.
Acta Neurochir (Wien).149(10):999-1006, 2007.
- Lloyd RV:
Molecular pathology of pituitary adenomas.
J Neurooncol. 54(2):111-9, 2001.
- Losa M, Barzaghi RL, Mortini P, Franzin A, Mangili F, Terreni MR, Giovanelli M:
Determination of the proliferation and apoptotic index in adrenocorticotropin-secreting pituitary tumors: comparison between micro-and macroadenomas.
Am J Pathol 156:245–251, 2000.
- Losa M, Franzin A, Mangili F, Terreni MR, Barzaghi R, Veglia F, Mortini P, Giovanelli M :
Proliferation index of nonfunctioning pituitary adenomas: correlations with clinical characteristics and long-term follow-up results.
Neurosurgery. 47(6):1313-8, 2000.
- Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Franzin A, Giovanelli M:
Endocrine inactive and gonadotroph adenomas: diagnosis and management.
J of Neuro-Oncology 54: 167-177, 2001.
- Lundin P, Pedersen F:
Volume of pituitary macroadenomas: assessment by MRI.
J Comput Assist Tomogr.16(4):519-28, 1992.

Ma W, Ikeda H, Yoshimoto T:
Clinicopathologic study of 123 cases of prolactin-secreting pituitary adenomas with special reference to multihormone production and clonality of the adenomas.
Cancer 95:258–266, 2002.

Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, et al.:
Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas.
Ann Neurol 53: 524-528, 2003.

Marazuela M, Astigarraga B, Vicente A, Estrada J, Cuerda C, García-Uría J, Lucas T:
Recovery of visual and endocrine function following transsphenoidal surgery of large nonfunctioning pituitary adenomas.
J Endocrinol Invest.17(9):703-7, 1994.

Martins AN, Hayes GJ, Kempe LG:
Invasive pituitary adenomas.
J Neurosurg. 22:268-76, 1965.
Marusic M, Bajzer Z, Freyer JP, Vuk-Pavlovic S:
Analysis of growth of multicellular tumour spheroids by mathematical models.
Cell Prolif 27: 73-94, 1994.

Mastronardi L, Guiducci A, Puzzilli F:
Lack of correlation between Ki-67 labelling index and tumor size of anterior pituitary adenomas.
BMC Cancer 1:12, 2001.

Mastronardi L, Guiducci A, Spera C, Puzzilli F, Liberati F, Maira G:
Ki-67 labelling index and invasiveness among anterior pituitary adenomas: analysis of 103 cases using the MIB-1 monoclonal antibody.
J Clin Pathol. 52(2):107-11, 1999.

Mastronardi L, Guiducci A, Puzzilli F, Maira G:
Anterior pituitary adenomas in patients aged more than 65 years: analysis of growth fraction (using the MIB-1 monoclonal antibody) and of clinical features in comparison to younger patients.
Clin Neurol Neurosurg 104:44–48, 2002.

Mayneord W V:
On a law of growth of Jensen's rat sarcoma.
Am. J. Cancer 16, 841–846, 1932.

McElwain DLS et Ponzio PJ:
A model for the growth of a solid tumor with non-uniform oxygen consumption.
Math. Biosci. 35, 267–279, 1977.

Meij BP, Lopes MB, Ellegala DB, Alden TD, Laws ER Jr:
The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery.
J Neurosurg. 96(2):195-208, 2002.

Miyachi K, Fritzler MJ, Tan EM:
Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells.
J Immunol. 121(6):2228-34. No abstract available, 1978.

Miyagami M, Nakamura S:
[Significance of p53 protein expression and proliferative potential with MIB-1 on tumor recurrence of pituitary adenomas.]
No To Shinkei 50:27–32, 1998 (Jpn).

Mizoue T, Kawamoto H, Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Uozumi T:
MIB1 immunopositivity is associated with rapid regrowth of pituitary adenomas.
Acta Neurochir (Wien) 139:426–432, 1997.

Nakabayashi H, Sunada I, Hara M:
Immunohistochemical analyses of cell cycle-related proteins, apoptosis, and proliferation in pituitary adenomas.
J Histochem Cytochem 49:1193–1194, 2001.

Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M:
The natural history of incidental meningiomas.
Neurosurgery 53(1):62-70; discussion 70-1, 2003.

Natsugoe S, Nakashima S, Matsumoto M, Xiangming C, Okumura H, Kijima F, Ishigami S, Takebayashi Y, Baba M, Takao S, Aikou T:
Expression of p21WAF1/Cip1 in the p53-dependent pathway is related to prognosis in patients with advanced esophageal carcinoma.
Clin Cancer Res. 5(9):2445-9, 1999.

Nirmala C, Rao JS, Ruifrok AC, Langford LA, Obeyesekere M:
Growth characteristics of glioblastoma spheroids.
Int J Oncol. 19(6):1109-15, 2001.

Olea N, Villalobos M, Nuñez MI, Elvira J, Ruiz de Almodóvar JM, Pedraza V.:
Evaluation of the growth rate of MCF-7 breast cancer multicellular spheroids using three mathematical models.
Cell Prolif. 27(4):213-23, 1994.

Oruçkaptan HH, Senmevsim O, Ozcan OE, Ozgen T:
Pituitary adenomas: results of 684 surgically treated patients and review of the literature.
Surg Neurol. 53(3):211-9. Review, 2000.

Oyama K, Sanno N, Tahara S, Teramoto A:
Management of pituitary incidentalomas: according to a survey of pituitary incidentalomas in Japan.
Semin Ultrasound CT MR. 26(1):47-50, 2005.

Paek KI, Kim SH, Song SH, Choi SW, Koh HS, Youm JY, Kim Y:
Clinical significance of Ki-67 labeling index in pituitary macroadenoma.
J Korean Med Sci 20:489–494, 2005.

Pan LX, Chen ZP, Liu YS, Zhao JH:
Magnetic resonance imaging and biological markers in pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space.
J Neurooncol 74:71–76, 2005.

Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Young WF Jr, Lloyd RV, Davis DH, Guthrie BL, Schoene WC:
Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases.
Cancer 79:804–812, 1997.

Pearl R:
Studies in Human Biology,
Baltimore: Williams & Wilkins Company, Pp. 653, 1924

Perry A, Jenkins RB, O'Fallon JR, Schaefer PL, Kimmel DW, Mahoney MR, Scheithauer BW, Smith SM, Hill EM, Sebo TJ, Levitt R, Krook J, Tschetter LK, Morton RF, Buckner JC:
Clinicopathologic study of 85 similarly treated patients with anaplastic astrocytic tumors. An analysis of DNA content (ploidy), cellular proliferation, and p53 expression.
Cancer. 86(4):672-83, 1999.

Pescarmona GP, Scalerandi M, Delsanto PP, Condat CA:
Non-linear model of cancer growth and metastasis: a limiting nutrient as a major determinant of tumor shape and diffusion.
Med Hypotheses. 53(6): 497-503, 1999.

Pizarro CB, Oliveira MC, Coutinho LB, Ferreira NP.:
Measurement of Ki-67 antigen in 159 pituitary adenomas using the MIB-1 monoclonal antibody.
Braz J Med Biol Res. 37(2):235-43, 2004.

Please CP, Pettet GJ et McElwain DLS:
A new approach to modelling the formation of necrotic regions in tumours.
Appl. Math. Lett. 11, 89–94, 1998.

Please CP, Pettet GJ et McElwain DLS:
Avascular tumour dynamics and necrosis.
Math. Models Methods Appl. Sci 9, 569–579, 1999.

Prelich G, Kostura M, Marshak DR, Mathews MB, Stillman B.:
The cell-cycle regulated proliferating cell nuclear antigen is required for SV40
DNA replication in vitro.
Nature 326: 471-475, 1987.

Prevedello DM, Jagannathan J, Jane JA Jr, Lopes MB, Laws ER Jr:
Relevance of high Ki-67 in pituitary adenomas. Case report and review of the
literature.
Neurosurg Focus. 19(5):E11. Review, 2005.

Raghavan R, Harrison D, Ince PG, James RA, Daniels M, Birch P, Caldwell GI,
Kendall-Taylor P:
Oncoprotein immunoreactivity in human pituitary tumours.
Clin Endocrinol (Oxf). 40(1):117-26, 1994.

Rajaraman V, Schulder M:
Postoperative MRI appearance after transsphenoidal pituitary tumor resection.
Surg Neurol 52: 592-599, 1999.

Reincke M, Allolio B, Saeger W, Menzel J, Winkelmann W:
The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required?
JAMA. 263(20):2772-6, 1990.

Riede UN, Saeger W:
Adenohypophyse
aus Riede UN, Schaefer HE:
Allgemeine und spezielle Pathologie,
4. Auflage
Stuttgart/ New York, Thieme 1995; pp 969-970

Rock JP, Babu VR, Drumheller T, Chason J:
Cytogenetic findings in pituitary adenoma: results of a pilot study.
Surg Neurol. 40(3):224-9, 1993.

Rudolph P, Olsson H, Bonatz G, Ratjen V, Bolte H, Baldetorp B, Fernö M,
Parwaresch R, Alm P:
Correlation between p53, c-erbB-2, and topoisomerase II alpha expression,
DNA ploidy, hormonal receptor status and proliferation in 356 node-negative
breast carcinomas: prognostic implications.
J Pathol. 187(2):207-16, 1999.

Saeger W:
Proliferation markers and cell cycle inhibitors in pituitary adenomas.
Front Horm Res.32:110-26. Review, 2004.

Saeger W, Lüdecke B, Lüdecke DK:
Clinical tumor growth and comparison with proliferation markers in non-functioning (inactive) pituitary adenomas.
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 116(2):80-5, 2008.

Saeger W, Sautner D:
[Classification of hypophyseal adenomas. Considerations on development by the international experts' commission]
Pathologe. 12(4):187-90, 1991.

Sajko T, Gnjidić I, Talan-Hranilović J:
[The importance of the team work in diagnosis of pituitary adenomas: the five-tier World Health Organization classification]
Lijec Vjesn. 127(5-6):134-9, 2005.

Salas SL, Hille E:
Calculus, Einführung in die Differential- und Integralrechnung, aus dem amerikanischen von Michael Basler:
Spektrum, Akad. Verl., 1994
ISBN 3-86025-130-9

Sanno N, Oyama K, Tahara S, Teramoto A:
[Clinical aspects of pituitary incidentalomas]
Nippon Rinsho. 62(5):946-50, 2004.

Sassolas G, Trouillas J, Treluyer C, Perrin G:
management of non-functioning pituitary adenomas.
Acta Endocrinol (Copenh) 129 (Suppl 1): 21-26, 1993.

Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Yapicier O, Young WF Jr, Meyer FB, Kuroki T, Riehle DL, Laws ER Jr :
Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification.
J Neurosurg 65:733–744, 1986.

Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Yapicier O, Young WF Jr, Meyer FB, Kuroki T, Riehle DL, Laws ER Jr.:
Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas.
Neurosurgery. 59(2): 341-53, 2006.

Scheithauer BW, Horvath E, Kovasc K, Lloyd RV:
Tumours of the adenohipopysis.
Aus: Solcia E, Klöppel G, Sobin LH (eds):
Histological typing of endocrine tumours. 2nd edn. World Health Organization
international histological classification of tumours.
Springer, Berlin, pp 15-29, 2000.

Scholzen T, Gerdes J:
The Ki-67 protein: from the known and the unknown.
J Cell Physiol.182(3):311-22. Review, 2000.

Schreiber S, Saeger W, Lüdecke DK:
Proliferation markers in different types of clinically non-secreting pituitary
adenomas.
Pituitary.1(3-4):213-20, 1999.

Scion Image:
Online Manual for Scion Image for Windows/ NIH-Image
www.scioncorp.com/pages/scion_image_windows.htm

Selman WR, Laws ER Jr., Scheithauer BW, Carpenter SM:
The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas.
J Neurosurg. 64(3):402-7, 1986.

Shibuya M, Saito F, Miwa T, Davis RL, Wilson CB, Hoshino T:
Histochemical study of pituitary adenomas with Ki-67 and anti-DNA polymerase
alpha monoclonal antibodies, bromodeoxyuridine labeling, and nucleolar
organizer region counts.
Acta Neuropathol 84:178–183, 1992.

Smouha EE, Yoo M, Mohr K, Davis RP:
Conservative management of acoustic neuroma: a meta-analysis and proposed
treatment algorithm.
Laryngoscope 115: 450-454, 2005.

Stainsby WN et Otis AB:
Blood flow, blood oxygen tension, oxygen uptake and oxygen transport in
skeletal muscle.
Am. J. Physiol. 201, 117–122, 1961.

Stalla (Prof. Dr.) G:
Therapieleitfaden Hypophysenerkrankungen, Kapitel 18
UNI-MED Science, 2., neubearb. Auflage 2006

Steel GG, Lamerton LF:
The growth rate of human tumours.
Br J Cancer 20: 74-86, 1966.

Sugo H, Takamori S, Kojima K, Beppu T, Futagawa S:
The significance of p53 mutations as an indicator of the biological behavior of recurrent hepatocellular carcinomas.
Surg Today. 29(9):849-55, 1999.

Sutherland RM et Durand RE:
Hypoxic cells in an in vitro tumour model.
Int. J. Radiat. Biol. 23, 235–246, 1973.

Suzuki M, Minematsu T, Oyama K, Tahara S, Miyai S, Sanno N, Osamura RY, Teramoto A:
Expression of proliferation markers in human pituitary incidentalomas.
Endocr Pathol.17(3):263-75, 2006.

Swanson KR, Bridge C, Murray JD, Alvord EC:
Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion.
J Neurol Sci 216: 1-10, 2003.

Takasaki Y, Deng JS, Tan EM:
A nuclear antigen associated with cell proliferation and blast transformation.
J Exp Med 154: 1899-1909, 1981.

Tanaka Y, Hongo K, Tada T, Sakai K, Kakizawa Y, Kobayashi S:
Growth pattern and rate in residual nonfunctioning pituitary adenomas: correlations among tumor volume doubling time, patient age, and MIB-1 index.
J Neurosurg. 98(2):359-65, 2003.

Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Stefanescu L, Horvath E, Pernicone PJ, Murray D, Laws ER Jr.:
Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody.
Neurosurgery 38: 99–107, 1996.

Thapar K, Scheithauer BW, Kovacs K, Pernicone PJ, Laws ER Jr.:
p53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions.
Neurosurgery 38:765–771, 1996.

Thapar K, Yamada Y, Scheithauer B, Kovacs K, Yamada S, Stefanescu L:
Assessment of mitotic activity in pituitary adenomas and carcinomas.
Endocr Pathol 7:215–221, 1996.

Thomlinson RH et Gray LH:
The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy.
Br. J. Cancer 9, 539–549, 1955.

Thorén M, Höybye C, Grenbäck E, Degerblad M, Rähn T, Hulting AL:
The role of gamma knife radiosurgery in the management of pituitary adenomas.

J Neurooncol. 54(2):197-203. Review, 2001

Trouillas J, Daniel L, Guigard MP, Tong S, Gouvernet J, Jouanneau E, Jan M, Perrin G, Fischer G, Tabarin A, Rougon G, Figarella-Branger D:

Polysialylated neural cell adhesion molecules expressed in human pituitary tumours and related to extrasellar invasion.

J Neurosurg 98:1084–1093, 2003.

Turner HE, Stratton IM, Byrne JV, Adams CBT, Wass JAH:

Audit of selected patients with non-functioning pituitary adenomas treated without irradiation-a follow-up study.

Clin Endocrinol (oxf) 51: 281-284, 1999.

Turner HE, Wass JA:

Are markers of proliferation valuable in the histological assessment of pituitary tumours?

Pituitary.1(3-4):147-51. Review, 1999.

Ueda T, Aozasa K, Tsujimoto M, Ohsawa M, Uchida A, Aoki Y, Ono K, Matsumoto K:

Prognostic significance of Ki-67 reactivity in soft tissue sarcomas.

Cancer.63(8):1607-11, 1989.

Verhulst PF (1838):

Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement.

Corr. Math. Phys. 10, 113-121.

Von Werder K, Eversmann T, Rjosk HK, Fahlbusch R:

Treatment of hyperprolactinemia.

Front Neuroendocrinol 7:123-159, 1982.

Wang YC, Lee HS, Chen SK, Chang YY, Chen CY:

Prognostic significance of p53 codon 72 polymorphism in lung carcinomas.

Eur J Cancer. 35(2):226-30, 1999.

WHO Classification of Tumours,

Pathology and Genetics of Tumours of Nervous System,

edited by P. Kleihues & W.K. Cavenee

Publication date: February 2000.

Winsor CP:

The Gompertz curve as a growth curve.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1–7, 1932.

Wolfsberger S, Kitz K, Wunderer J, Czech T, Boecher-Schwarz HG, Hainfellner JA, Knosp E.:

Multiregional sampling reveals a homogenous distribution of Ki-67 proliferation rate in pituitary adenomas.

Acta Neurochir (Wien). 146(12):1323-7, 2004.

Wolfsberger S, Wunderer J, Zachenhofer I, Czech T, Böcher-Schwarz HG, Hainfellner J, Knosp E.:

Expression of cell proliferation markers in pituitary adenomas-correlation and clinical relevance of MIB-1 and anti-topoisomerase-IIalpha.

Acta Neurochir. (Wien). 146(8):831-9, 2004.

Woollons AC, Hunn MK, Rajapakse YR, Toomath R, Hamilton DA, Conaglen JV, Balakrishnan V:

Nonfunctioning pituitary adenomas: indication for postoperative radiotherapy.

Clin Endocrinol (Oxf) 53: 713-717, 2000.

Yamada S, Asa SL, Kovacs K:

Oncocytomas and null cell adenomas of the human pituitary: morphometric and in vitro functional comparison.

Virchows Arch [A] 413:333–339, 1988.

Yamashita T, Kuwabara T:

Estimation of rate of growth of malignant brain tumors by computed tomography scanning. Surg Neurol 20: 464-470, 1983.

Yokoyama S, Hirano H, Moroki K, Goto M, Imamura S, Kuratsu JI :

Are non-functioning pituitary adenomas extending into the cavernous sinus aggressive and/ or invasive?

Neurosurgery 49:857–863, 2001.

Yonezawa K, Tamaki N, Kokunai T:

Clinical features and growth fractions of pituitary adenomas.

Surg Neurol. 48(5):494-500, 1997.

Zhao D, Tomono Y, Nose T. :

Expression of P27kip1 and Ki-67 in pituitary adenomas: an investigation of marker of adenoma invasiveness.

Acta Neurochir (Wien). 41(2):187-92, 1999.

Zierhut D, Flentje M, Adolph J, Erdmann J, Raue F, Wannemacher M:

External radiotherapy of pituitary adenomas.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 33(2):307-14, 1995.

Zornitzki T, Knobler H, Nass D, Hadani M, Shimon I:
Increased MIB-1/ Ki-67 labeling index as a predictor of an aggressive course in
a case of prolactinoma.
Horm Res 61:111–116, 2004.

6.2. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Ihnen, Herr Prof. Dr. J. Honegger, Doktorvater und gleichzeitig Betreuer dieser Arbeit. Sie haben das Vorantreiben und erfolgreiche Gelingen der Arbeit überaus unterstützt. Ich danke Ihnen für die sehr sympathische Zusammenarbeit. Es ist nicht selbstverständlich, dass der Doktorvater selbst als Ansprechpartner fungiert und sich Zeit für Hilfestellungen, Anregungen und Verbesserungsvorschläge nimmt.

Es war mir eine Freude, mit Ihnen gemeinsam einen wissenschaftlichen Beitrag zur Forschung um inaktive Hypophysenadenome zu leisten. Besten Dank!

Mein weiterer Dank gilt Dr. Feuerhake aus Freiburg, Dr. Mittelbronn aus Tübingen und Prof. Dr. Dietz aus Tübingen. Mit Unterstützung von Herrn Prof. Dr. Dietz betreffend die statistische Analyse der Wachstumskinetik inaktiver Hypophysenadenome konnten wir im März 2008 im European Journal of Endocrinology eine Publikation aus Teilen der Arbeit veröffentlichen (Growth modelling of non-functioning pituitary adenomas in patients referred for surgery (Honegger et al. (2008))).

Danke nicht zuletzt meinen Eltern Dr. R. Sarantaus-Zimmermann und Dr. W. Zimmermann, meinem Zwillingenbruder Markus und meinem Freund Philippe Komma.

Mit Eurer Unterstützung habe ich nicht nur das Medizinstudium und meine Promotionsarbeit erfolgreich beendet und meine Arbeit als Assistenzärztin aufgenommen, sondern Ihr habt mir gezeigt und mich gelehrt, worauf es im Leben ankommt.

Von Herzen Danke!

6.3. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Laura Sanna Zimmermann
Geburtsdatum: 20.10.1980 in Bonn
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch - finnisch

Schulbildung

1987 – 1991 Besuch der Grundschule Winkelwiese /
Waldhäuser-Ost / Tübingen
1991 – 2000 Besuch der Geschwister-Scholl-Schule / Tübingen
Erlangen der Hochschulreife am 30.07.2000

Studium

2000 - 2008 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-
Universität Tübingen
28.03.2003 Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung
20.05.2008 Bestehen der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

16.02.2004 - 16.03.2004 In einer Allgemeinarztpraxis in Tübingen
13.08.2004 - 27.08.2004 In der Kinderklinik Esslingen
09.09.2004 - 08.10.2004 In einer dermatologischen Praxis in Tübingen
01.09.2005 - 16.10.2005 an der Universitätsklinik Helsinki / Finnland, Lehrstuhl
für Innere Medizin, Abteilung für Gastroenterologie

Praktisches Jahr

28.08.2006 - 29.07.2007 an der Universitätsklinik Tübingen
28.08.2006 - 17.12.2006 am Lehrstuhl für Innere Medizin II und IV,
Abteilung für Nephrologie/ Rheumatologie und
Abteilung für Endokrinologie
18.12.2006 - 08.04.2007 am Lehrstuhl für Dermatologie
09.04.2007 - 29.07.2007 am Lehrstuhl für Chirurgie, Abteilung für Abdominal-
chirurgie und Abteilung für Neurochirurgie

Praktische Tätigkeiten

01.09.2005 - 30.11.2005 Ärztliche Assistentin an der Universitätsklinik Helsinki/
Finnland, Lehrstuhl für Innere Medizin, in den
Abteilungen für Gastroenterologie, Pulmologie,
Kardiologie und Physiologie
21.10.2007 - 31.01.2008 Wissenschaftliche Hilfskraft der Abteilung für klinische
Pharmakologie/ Universitätsklinik Tübingen, Betreuung
klinischer Studien
01.02.2008 - 29.02.2008 Wissenschaftliche Hilfskraft der Abteilung für
Neurologie/ Universitätsklinik Tübingen, Betreuung
klinischer Studien
01.10.2008 - heute Assistenzärztin am Klinikum am Steinenberg/
Reutlingen, Medizinische Klinik I