

Vergleichende Darstellung der Hypophysengröße
brachy- und normozephaler Katzen mittels
Magnetresonanztomographie als Grundlage
zur Etablierung der transspenoidalen
Kryohypophysektomie bei der Katze

Thomas Christian Häußler



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2016

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2016

© 2016 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klink für Kleintiere, Chirurgie
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: PD Dr. Martin J. Schmidt

Vergleichende Darstellung der Hypophysengröße brachy- und normozephaler Katzen mittels Magnetresonanztomographie als Grundlage zur Etablierung der transsphenoidalen Kryohypophysektomie bei der Katze

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Thomas Christian Häußler
Tierarzt aus Ludwigsburg

Gießen 2016

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

1. Gutachter: PD Dr. Martin J. Schmidt

2. Gutachter: Prof. Dr. Carsten Staszky

Tag der Disputation: 06.07.2016

Für Nena

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	1
2 LITERATURÜBERSICHT.....	4
2.1 Die Hypophyse	4
2.2 Anatomische und embryologische Grundlagen der Hypophyse	4
2.2.1 Allgemeine Grundlagen.....	4
2.2.2 Die Blutversorgung der Hypophyse bei der Katze.....	9
2.2.3 Bestimmung der Hypophysengröße bei Katzen	10
2.2.4 Allometrisches Wachstum von Gehirn und Schädel	12
2.2.5 Andere Einflussfaktoren auf die Hypophysengröße.....	12
2.3 Histologischer Aufbau der Hypophyse	13
2.4 Physiologische Grundlagen der Hypophyse.....	18
2.4.1 Das Hypothalamus-Hypophysen-System	18
2.4.2 Regulation der Hormonfreisetzung	20
2.4.3 Wirkung hypophysärer Hormone	23
2.5 Pathologie der Hypophyse.....	24
2.5.1 Angeborene Erkrankungen der Hypophyse.....	24
2.5.2 Erworbene Erkrankungen der Hypophyse.....	25
2.5.3 Hypophysentumore und deren Einteilung	31
2.6 Therapie der Hypophysenpathologien.....	38
2.6.1 Diagnosestellung bei Hypophysenpathologien	38

Inhaltsverzeichnis

2.6.2	Therapiemöglichkeiten	40
2.6.3	Planung des chirurgischen Eingriffs.....	42
2.6.4	Chirurgische Zugänge	43
2.6.5	Komplikationen	47
2.7	Kryochirurgie	48
2.7.1	Kryobiologische und -physikalische Grundlagen	48
2.7.2	Mechanismen der kryogenen Schädigung auf zellulärer Ebene.....	52
2.7.3	Auswirkungen der Anwendung kryochirurgischer Eingriffe auf das Gewebe	55
2.7.4	Prinzipien und Grundlagen für einen erfolgreichen kryochirurgischen Eingriff	58
2.7.5	Methoden zur Kontrolle der Ausdehnung der Kryoläsion	63
2.7.6	Indikation für einen (kryo-)chirurgischen Eingriff.....	70
2.7.7	Durchführung der Kryohypophysektomie.....	70
2.7.8	Vorteile der Kryohypophysektomie im Vergleich zur konventionellen Hypophysektomie.....	72
2.8	Darstellung der Hypophyse mittels Magnetresonanztomographie.....	72
2.8.1	Die Grundlagen der Magnetresonanztomographie.....	72
2.8.2	Die Relaxation	75
2.8.3	Bildkontrast	78
2.8.4	Schicht- und Ortskodierung.....	80
2.8.5	Sequenzen.....	81
2.8.6	Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR)	82
2.8.7	Darstellung und Größenbestimmung der Hypophyse bei Katzen mittels Magnetresonanztomographie	83
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....	84
3.1	Material und Methoden	85
3.1.1	Patientenakquirierung.....	85

3.1.2	Gerätebeschreibung	85
3.1.3	Verwendete Sequenzen	85
3.1.4	Auswertung und Dokumentation der Bilder.....	87
3.1.5	Ausschlusskriterien für die Studie.....	87
3.1.6	Studiengruppen.....	87
3.1.7	Lagerung des Patienten.....	88
3.1.8	Anästhesie.....	90
3.1.9	Vermessung der Hypophysen im sagittalen und transversalen Schnittbild mittels OsiriX Imaging Software	90
3.2	Wiederholbarkeitsstudie	94
3.3	Statistische Auswertung	94
4	ERGEBNISSE.....	95
4.1	Ergebnisse der retrospektiven Untersuchung im Überblick.....	95
4.1.1	Geschlecht	96
4.1.2	Alter.....	97
4.1.3	Körpermasse	98
4.1.4	Hypophysenmaße	99
4.1.5	Messergebnisse Gehirnmaße	100
4.1.6	Brachy- oder normozephal: Einfluss der Kopfform auf die Hypophysengröße.....	102
4.1.7	Einfluss des Geschlechts auf die Hypophysengröße	104
4.1.8	Einfluss des Kastrationsstatus auf die Hypophysengröße	109
4.1.9	Einfluss der Kovariablen	110
4.1.10	Einfluss der Kopfform, Alter und Körpermasse auf die Gehirnmaße.....	115
4.1.11	Zusammenfassung der Ergebnisse	118
5	DISKUSSION	120

Inhaltsverzeichnis

5.1	Ziel der Studie	120
5.2	Auswahl der Katzen	122
5.3	Art der Messung und Datenerhebung.....	124
5.4	Technische Umsetzung und Messgenauigkeit.....	126
5.5	Vergleich der Studienergebnisse mit der vorliegenden Literatur.....	128
5.6	Einfluss der Kopfform und der Gehirngröße.....	131
5.7	Einfluss des Geschlechts	136
5.8	Einfluss des Kastrationsstatus	137
5.9	Einfluss der Kovariablen (Alter, Körpermasse).....	138
5.10	Mögliche Probleme bei der statistischen Auswertung der vorliegenden Daten.....	142
5.11	Bedeutung für die Kryohypophysektomie.....	144
5.12	Ein Ausblick für die Zukunft.....	146
6	ZUSAMMENFASSUNG	147
7	SUMMARY	149
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	190
10	TABELLENVERZEICHNIS	193
11	ANHANG.....	195
11.1	Messergebnisse.....	197
	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG.....	201
	DANKSAGUNG.....	202

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

α -MSH	Alpha-Melanozyten-stomulierendes Hormon
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon (Vasopressin)
B	Breite
ca.	circa
°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CT	Computertomograph
FFE	„Fast field echo“
FOV	„Field of view“
For.	Foramen
Forr.	Foramina
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
Gd	Godapentetat-Dimeglumin
GE	Gradientenecho
ggf.	Gegebenenfalls

Abkürzungsverzeichnis

GH	Growth hormone
GHIH	Growth hormone inhibiting hormone
GHRH	Growth hormone releasing hormone
gp	Glandula pituitaria
Gy	Gray
H	Höhe
HDL	„High-density lipoprotein“
hPa	Hektopascal
IGF-I	„Insulin-like growth factor – I“
K	Kelvin
kg	Kilogramm
KM	Körpermasse
L	Länge
LH	Luteinisierendes Hormon
LDL	„Low-density lipoprotein“
LPH	Lipotropin
M.	Musculus
MHz	Megahertz
min	Minute
mm	Millimeter
mp	Mucoperiosteum

Abkürzungsverzeichnis

MPa	Megapascal
MRT	Magnetresonanztomograph
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
n	Anzahl
N.	Nervus
Nn.	Nervi
Nr.	Nummer
ob	Os basisphenoidale
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PAS	Periodic Acid Schiff
PDH	Pituitary-dependent Hyperadrenocorticism
PIH	Prolactin-inhibiting hormone
pnp	Pars nasalis pharyngis
POMC	Proopiomelanocortin
PRL	Prolaktin
PrRP	Prolactin-releasing peptide
s	Sekunde
sce	Substantia corticalis externa
sci	Substantia corticalis interna
SD	Standardabweichung
SE	Spin-Echo
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis

Abkürzungsverzeichnis

STH	Somatotropes Hormon, Somatotropin
T	Tesla
T1	T1-Relaxation
T1w	T1-Wichtung
T2	T2-Relaxation
T2w	T2-Wichtung
T4	Thyroxin
Tab.	Tabelle
TE	„Time of echo“ (Echozeit)
TR	„Time of repetition“ (Repetitionszeit)
Tr.	Truncus
TRH	Thyrotropin-releasing hormone, Thyreoliberin
TSE	Turbo-Spin-Echo
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon, Thyreotropin
UCC	„Urinary Cortisol Creatinine“ = Cortisol-Kreatinin- Quotient aus Harn
V.	Vena
Vv.	Venae
vtc	Ventriculus tertius cerebri
\bar{x}	Arithmetischer Mittelwert
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

Bereits 1939 wird in den Niederlanden zum ersten Mal der Hyperadrenokortizismus (Morbus Cushing) beim Hund beschrieben. Seither hat sich in Utrecht ein Zentrum zur Erforschung der Pathophysiologie kaniner Hypophysentumoren, endokriner Konsequenzen und deren Therapiemöglichkeiten etabliert (NIEBAUER 2003). Die Hypophysektomie beim Hund wird erstmalig 1912 beschrieben und dient der Erforschung der Funktion der Hypophyse (ASCHNER 1912). Erst viel später folgen Berichte über experimentelle transspheoidale Hypophysektomien beim Hund aus humanmedizinischen Studien zur Neurochirurgie (MARKOWITZ 1937; MARKOWITZ und ARCHIBALD 1956; MARKOWITZ et al. 1959). Seit 1968 setzt man sich mit der Entfernung der Hypophyse zur Behandlung des kaninen Hyperadrenokortizismus auseinander. Erste Ergebnisse sind vielversprechend (RIJNBERK et al. 1968; RIJNBERK et al. 1969) und so entwickelt sich die Hypophysektomie über die Jahre zu einer sicheren Methode (NIEBAUER 2003) für die Behandlung des hypophysären Hyperadrenokortizismus des Hundes (MEIJ 1998) und der Katze (MEIJ et al. 2001). Bei Katzen sind Hypophysentumore typische sekundäre Neoplasien des Gehirns (TROXEL et al. 2003). Der zentrale Hyperadrenokortizismus ist bei Katzen selten (NELSON et al. 1988; FURUZAWA et al. 1992; IMMINK et al. 1992; WATSON und HERRTAGE 1998; RIJNBERK et al. 2010). Aktiv wachstumshormonsezernierende Hypophysenadenome verursachen das Krankheitsbild der felines Akromegalie (PETERSON et al. 1990). Typische Symptome sind hierbei unter anderem Heißhunger, ausgeprägte Gesichtszüge, stumpfes Haarkleid und ein insulinresistenter Diabetes mellitus (MEIJ et al. 2010a). Obwohl Akromegalie bei der Katze zunehmend beobachtet wird, gibt es bisher nur wenige Erfahrungsberichte über Behandlungsmöglichkeiten. In der Regel wird durch ein Insulinprotokoll versucht, die Blutglukose auf einem normalen Level zu halten. Das Problem jedoch ist, dass die eigentliche Krankheitsursache unbehandelt bleibt. Als Folge werden die eingesetzten Insulindosen schrittweise immer höher, ohne die Blutglukosekonzentration signifikant senken zu können (NIESSEN et al. 2007). Meij et al. (2010a) können zeigen, dass bei einer Katze mit insulinresistentem Diabetes mellitus, hervorgerufen durch Akromegalie aufgrund eines somatotrophen Adenoms, nach transspheoidaler Hypophysektomie, normale Somatotropinkonzentrationen im Blut erreicht werden können und sich die Insulinresistenz reversibel, der Diabetes mellitus sogar remissiv zeigt. Alternative Behandlungsverfahren sind bisher wenig erfolgsversprechend. So sind die Therapieergebnisse nach Bestrahlungstherapie bei Hypophysenadenomen

sehr unterschiedlich, was an der oft unvollständigen oder zeitlich verzögerten Gewebsnekrose liegt (PETERSON et al. 1990; GOOSSENS et al. 1998; LITTLER et al. 2006; MAYER et al. 2006). Auch die medikamentelle Therapie ist sowohl bei Akromegalie mit Somatostatin-Analoga oder Dopamin-Antagonisten (PETERSON et al. 1990; ABRAHAM et al. 2002; COLAO et al. 2008; MEIJ et al. 2010b) als auch bei Hyperadrenokortizismus mit Mitotane (SCHWEDES 1997; CULMSEE 2004), Metyrapone oder Ketokonazol (WILLARD et al. 1986a; DALEY et al. 1993) selten überzeugend. Dies beweist, dass die chirurgische Entfernung der Hypophyse Mittel der Wahl bei deren neoplastischer Entartung ist. Da der konventionelle chirurgische Eingriff viele Risiken birgt (ASCHNER 1912; MARKOWITZ und ARCHIBALD 1956, NIEBAUER 2003) und dessen Erfolg hochgradig von der Erfahrung des Operateurs abhängt (NIEBAUER 2003), muss nach sichereren Alternativtherapiemöglichkeiten gesucht werden. Das Operationsfeld ist klein und schlecht einsehbar, was die Schwierigkeit des Eingriffs zusätzlich erhöht (MAMELAK et al. 2014). Über die transsphenoidale Kryohypophysektomie gibt es derzeit nur wenige veterinärmedizinische Fallberichte. In der Humanmedizin wird die konventionelle mikrochirurgische Hypophysektomie bevorzugt (TEASDALE 1982), was aber vor allem an der deutlich größeren Hypophyse im Vergleich zur Katze und der damit verbundenen Erschwerung des kryochirurgischen Eingriffs, aber auch mangelnder Erfahrung mit der Kryochirurgie auf diesem Gebiet liegt. Dennoch wird sie sowohl von den human- als auch tiermedizinischen Autoren als erfolgreiche und sichere Methode zur kurativen Behandlung hypophysealer Tumore bezeichnet (CROSS et al. 1972; BLOIS und HOLMBERG 2008). Dies liegt an den zahlreichen Vorzügen, die die Kryochirurgie mit sich bringt. Durch die Kryoabriegelung besteht beispielsweise keine Gefahr der chirurgischen Transplantation entarteter Zellen. Das Infektionsrisiko ist deutlich geringer und der Eingriff geht schnell und ist kostengünstig (SIEBERT 2013). Ein weiterer wichtiger Punkt ist die hämostatische Wirkung, wodurch es zu weniger unkontrollierbaren Blutungen kommt (MERYMAN 1956; FARRANT und WALTER 1977; MAZUR 1984; ZACARIAN 1985a; KUFLIK und GAGE 1990; SIEBERT 2013). Aufgrund der unterschiedlichen Kryosensitivität wird neoplastisch entartetes Gewebe zerstört, wohingegen funktionelles Gewebe geschont wird. Außerdem kann kryochirurgisch auch Tumorgewebe, das außerhalb des Türkensattels sitzt, zerstört werden, das bei konventioneller Kurretage oft in situ verbleibt (ABRAMS-OGG et al. 1993). Der mikrochirurgische Zugang (MEIJ et al. 1997b) und die daraus resultierende schlechte Einsehbarkeit und Zugänglichkeit (MAMELAK et al. 2014) zur Hypophyse, macht die visuelle Kontrolle der Kryoläsion, beziehungsweise die Anwendung von Ultraschall,

unmöglich. Das Einbringen von Thermomessfühlern ist invasiv und kann umliegendes Gewebe schädigen (LAUGIER und BERGER 1993). Auch bei der Impedanzmessung müssen Elektroden eingestochen werden, was invasiv ist und aufgrund der lokal begrenzten Temperaturmessung ist auch hier der Erkenntniswert beschränkt (RUBINSKY 2000). Schnittbildverfahren sind teuer und nicht überall verfügbar. Zudem bietet die Computertomographie den Nachteil der Strahlenbelastung. Für die Kontrolle mittels Magnetresonanztomographie muss spezielles kryochirurgisches Equipment erworben werden (PEASE et al. 1995b). Deutlich einfacher und weniger kostenintensiv ist eine zeitliche Vorgabe für den kryochirurgischen Eingriff an der Hypophyse, nach deren Ablauf von einer möglichst weitreichenden Zerstörung der Hypophyse auszugehen ist, ohne dabei angrenzendes Hirngewebe zu beschädigen. Versuchsweise wird dies bereits durchgeführt. Zwei Fallberichte zeigen bei zwei Katzen nach Kryohypophysektomie keine Besserung der IGF-I Konzentration im Plasma der Patienten und auch keine Verbesserung der Insulinresistenz (ABRAMS-OGG et al. 1993; BLOIS und HOLMBERG 2008). Dies kann an der Anwendungsweise des kryochirurgischen Eingriffs liegen, da zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitliches Protokoll für dessen Durchführung vorliegt. ABRAMS-OGG et al. (1993) berichten beispielsweise von Kollateralschäden nach einer Kryohypophysektomie am Nervengewebe, das der Hypophyse anliegt. Aus diesem Grund ist es essentiell, die Dauer der Kryoanwendung und somit auch den Zeitpunkt zu bestimmen, bei dem nach dem Eingriff möglichst wenig vitales Hypophysengewebe übrig ist, ohne dabei angrenzende Gehirnstrukturen zu verletzen. Eine wichtige Grundlage ist hierfür die Kenntnis über die Ausmaße der Hypophyse bei Katzen. Vor allem die Hypophysenhöhe spielt eine entscheidende Rolle, da dorsal davon direkt der Hypothalamus mit seinen lebenserhaltenden Funktionen ansetzt. Eine zu weitreichende Vereisung und Zerstörung der angrenzenden Strukturen hätte damit fatale Folgen für den Patienten. Da es Arbeiten gibt, die eine nahezu konstante Hypophysengröße bei Katzen postulieren (WALLACK et al. 2003; TYSON et al. 2005), soll dies überprüft und vor allem vergleichend bei brachy- und normozephalen Katzen untersucht werden, ob signifikante Unterschiede bei der Hypophysengröße bestehen.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Die Hypophyse

Die Hypophyse bildet als endokrines Organ gemeinsam mit dem Hypothalamus eine morphologische und funktionelle Einheit (SALOMON 2008b) und wird dem Zwischenhirn (Diencephalon) zugeordnet. Der Hypothalamus ist das Zentrum des vegetativen Nervensystems und fungiert in Abstimmung mit der Hypophyse als neuro-hormonales Steuerungszentrum (BÖCK und LIEBICH 2004). Hier werden wichtige vegetativ-endokrine Prozesse, wie die Temperaturregulation, Nahrungsaufnahme, Wasserhaushalt, Herz-Kreislauffunktionen und die Atmung geregelt (SALOMON 2008b).

2.2 Anatomische und embryologische Grundlagen der Hypophyse

2.2.1 Allgemeine Grundlagen

Bei der Katze wird die Hypophysengröße mit ca. 5,0 (Breite) x 3,4 (Höhe) x 5,4 (Länge) mm angegeben (WALLACK et al. 2003; TYSON et al. 2005). Ein einzelner Fallbericht über eine Katze mit Akromegalie beschreibt die Hypophysengröße einer gesunden Katze anhand einer Fallzahl von $n = 1$ mit 4,0 (Breite) x 3,0 (Höhe) x 3,0 (Länge) mm (ABRAMS-OGG et al. 1993). Bei männlich-kastrierten Katzen präsentiert sich die Hypophyse etwas größer als bei weiblich-kastrierten Katzen, was in der Studie von TYSON et al. (2005) aber von keiner statistischen Signifikanz ist. Diese Studien erwecken den Anschein, dass geschlechtsunabhängig von einer vergleichbar konstanten Größe der Hypophyse bei ausgewachsenen Katzen ausgegangen werden kann.

Die Hypophyse besteht aus zwei Anteilen, der *Pars neuralis* und der *Pars glandularis*. Die *Pars neuralis*, auch Hypophysenhinterlappen oder Neurohypophyse genannt, zählt zum Hypothalamus und wird als Verdickung des Hypophysenstiels (*Infundibulum*) angesehen (BRAHMS 1932; YEUNG et al. 2006; ČERNÝ und GILLE 2008). Sie ist im Vergleich zum Hund bei der Katze geringgradig stärker ausgebildet als die Adenohypophyse (BÖCK und LIEBICH 2004). Im *Infundibulum* befindet sich der *Recessus infundibuli* (*Recessus neurohypophysialis*), eine Aussackung des dritten Ventrikels (*Ventriculus tertius*) (SALOMON 2008b). Die *Pars glandularis*, auch Hypophysenvorderlappen oder Adenohypophyse genannt,

liegt der Neurohypophyse auf (ČERNÝ und GILLE 2008). Beide Anteile sind nicht nur funktionell verschieden, sondern entstehen in der Embryogenese auch aus zwei völlig unterschiedlichen Anlagen. Die Adenohypophyse geht aus einer ektodermalen Ausstülpung der Mundbucht, der sogenannten Rathkeschen Tasche hervor. Diese ist eine epitheliale Vertiefung, die während der Bildung des harten Gaumens entsteht (BRAHMS 1932; SHENG und WESTPHAL 1999; SCHNORR und KRESSIN 2001; YEUNG et al. 2006; ZHU et al. 2007). In der weiteren Entwicklung wächst die Rathkesche Tasche dem *Infundibulum* entgegen und schnürt sich schließlich als Hypophysensäckchen vom Mundhöhlenepithel ab. Die Neurohypophyse entsteht hingegen aus dem Hypophysenstiel, der eine Erweiterung des Zwischenhirns darstellt und sich etwas später als die Rathkesche Tasche bildet. Beide Anteile wachsen einander entgegen. An der Kontaktzone bildet das Hypophysensäckchen den Zwischenlappen, dessen Hohlraum bei der Katze als Hypophysenhöhle (*Cavum hypophysis*) lebenslang bestehen bleibt. Als Vorderlappen bildet die Adenohypophyse sekundär den Trichterlappen (*Pars tuberalis*) aus, der als dünne Schicht den Hypophysenstiel umgibt.

Die *Pars intermedia* liegt zwischen der *Pars distalis* der Adenohypophyse und der Neurohypophyse. Beim Fleischfresser wird diese auch vollständig von der *Pars intermedia* bedeckt. Die *Pars distalis* ist der Hauptteil des Hypophysenvorderlappens (BRAHMS 1932; SHENG und WESTPHAL 1999; YEUNG et al. 2006; ZHU et al. 2007; ČERNÝ und GILLE 2008). Die Hypophyse liegt in der *Fossa hypophysialis*, die eine zentrale Eindellung des Türkensattels (*Sella turcica*) an der dorsalen Oberfläche des hinteren Keilbeins (*Os basisphenoidale*) darstellt. Mit seinen Flügeln formt der Körper des hinteren Keilbeins die mittlere Schädelgrube (*Fossa cranii media*), die an das Gehirn angrenzt. Mit der Außenfläche wird beim Fleischfresser die Schläfengrube (*Fossa temporalis*) mitgebildet (NIEBAUER 2003; NICKEL et al. 2004; SALOMON 2008a).

Weiterhin entspringt rostral aus dem *Os basisphenoidale* der *Processus pterygoideus* (*Hamulus pterygoideus*), der in seinem Verlauf Verbindungen zum Gaumen- und Flügelbein aufweist und an dessen rostraler Spitze an der Ausbildung der *Choanen* beteiligt ist. Das *Os presphenoidale*, das vordere Keilbein, bildet einen Anteil der vorderen Schädelgrube (*Fossa cranii rostralis*).

Die Flügel des vorderen Keilbeins bilden die Augenhöhle (*Orbita*) mit. Die Außenfläche des vorderen und hinteren Keilbeins wird beidseits von den *Canales pterygoidei*, die durch die mediale Pterygoidplatte gebildet werden, in caudorostraler Richtung flankiert. An deren

kaudalen Ende treten die *A. sphenopalatina* und der *N. canalis pterygoideus* hervor und können beim chirurgischen Eingriff zur Hypophysektomie beschädigt werden.

Der *N. canalis pterygoideus* führt präganglionäre parasympathische Fasern des *N. facialis* zum *Ganglion pterygopalatinum*, das in der *Fossa pterygopalatina* nahe des *For. sphenopalatinum* liegt. Von dort werden die postganglionären parasympathischen Fasern über den *N. zygomaticus* zu den Tränendrüsen geleitet (NIEBAUER 2003; SALOMON 2008b).

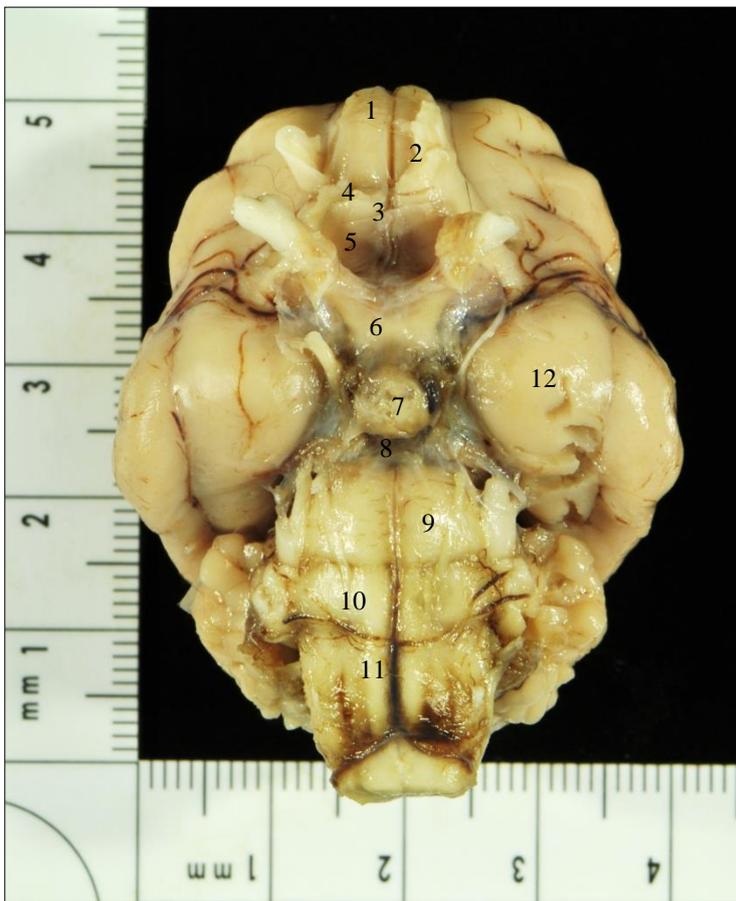


Abb. 1: Ventralansicht eines Gehirns einer normozephalen Katze.

- 1 Bulbus olfactorius**
- 2 Pedunculus olfactorius**
- 3 Tractus olfactorius medialis**
- 4 Tractus olfactorius lateralis**
- 5 Tuberculum olfactorium**
- 6 Chiasma opticum**
- 7 Hypophyse**
- 8 Corpus mamillare**
- 9 Pons**
- 10 Corpus trapezoideum**
- 11 Medulla oblongata**
- 12 Lobus temporalis**

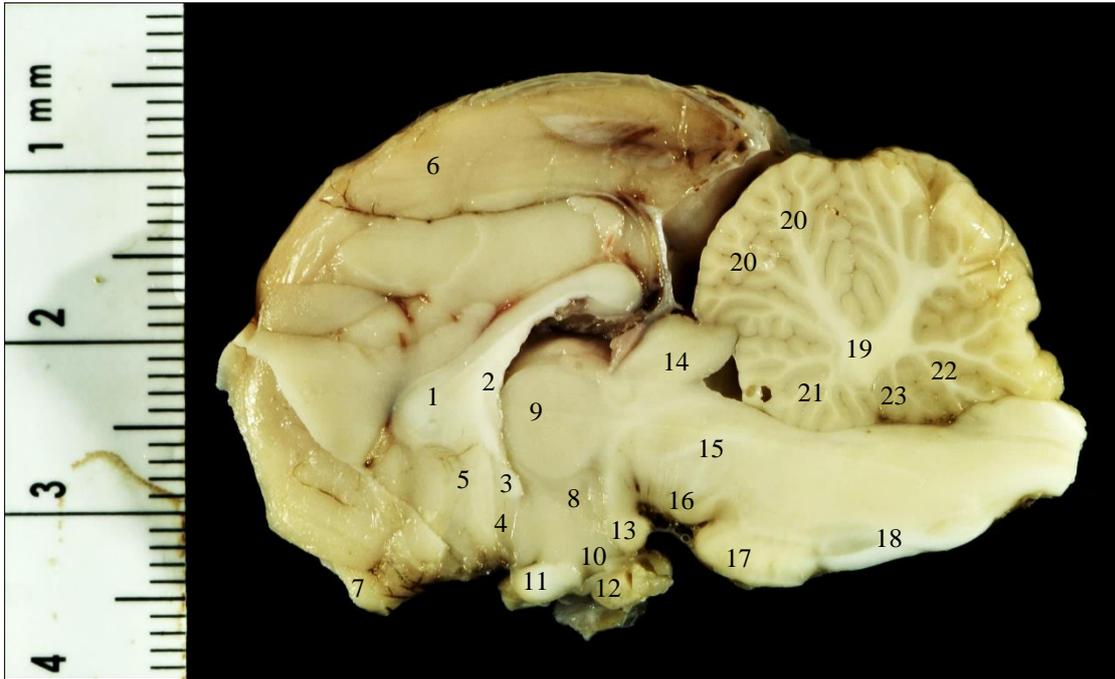


Abb. 2: Sagittalschnitt durch das Gehirn einer normozephalen Katze.

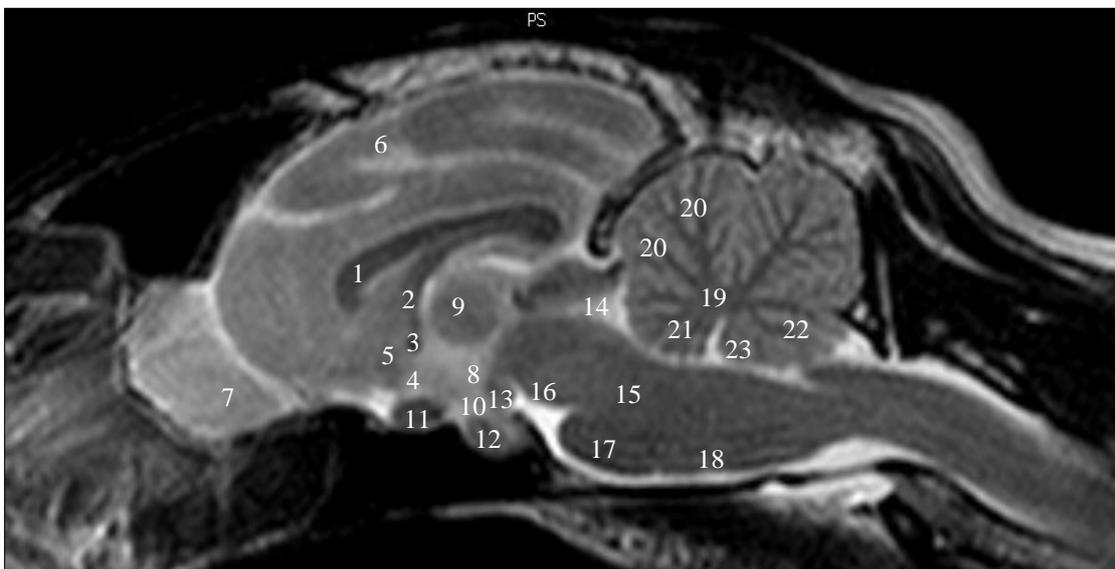


Abb. 3: Midsagittales T2-gewichtetes MRT Bild einer normozephalen Katze.

1 Corpus callosum; 2 Fornix; 3 Commissura rostralis; 4 Lamina terminalis; 5 Area subcallosa; 6 Cortex; 7 (Reste des) Bulbus olfactorius; 8 III. Ventrikel; 9 Adhesio interthalamica; 10 Hypothalamus; 11 Chiasma opticum; 12 Hypophyse; 13 Corpus mamillare; 14 Tectum; 15 Tegmentum; 16 Crus cerebri; 17 Pons; 18 Pyramis; 19 Abor vitae; 20 Culmen; 21 Lingula; 22 Uvula; 23 Nodulus.

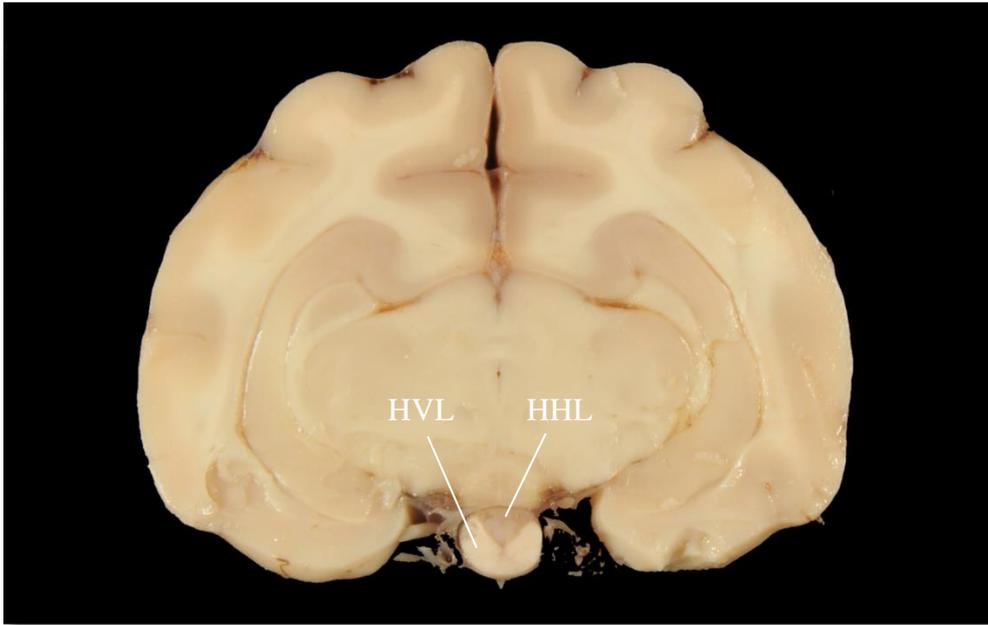


Abb. 4: Transversaler Schnitt durch das Gehirn einer normozephalen Katze auf Höhe der Hypophyse. HVL = Hypophysenvorderlappen, syn. Adenohypophyse, HHL = Hypophysenhinterlappen, syn. Neurohypophyse.

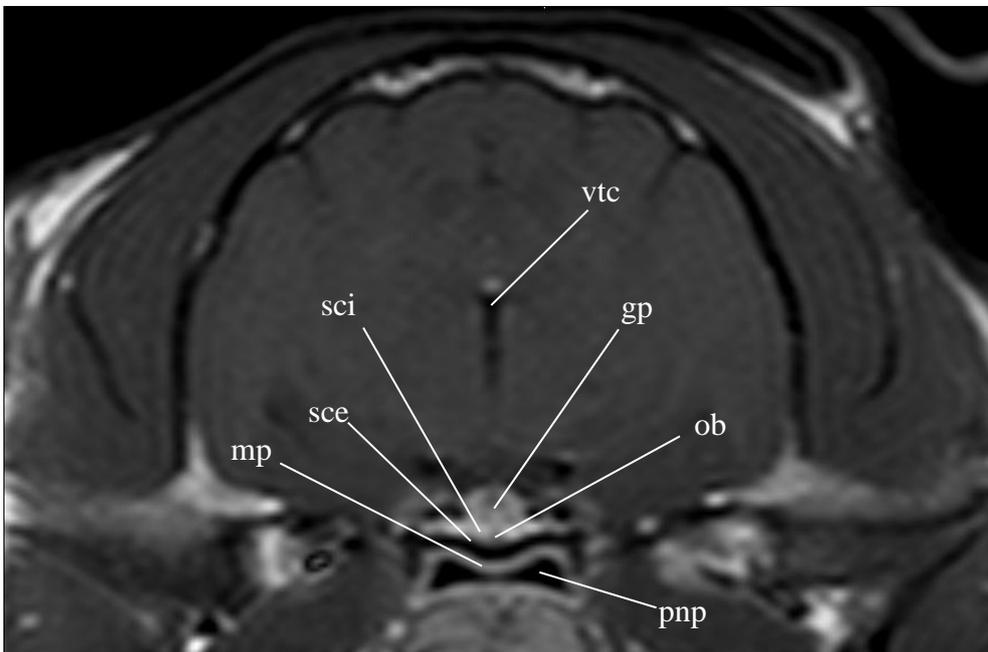


Abb. 5: Transversale T1-gewichtete MRT-Aufnahme nach Kontrastmittelapplikation einer gesunden, achtjährigen Europäisch Kurzhaar Katze.

gp = Glandula pituitaria, mp = Mucoperiosteum, ob = Os basisphenoidale, pnp = Pars nasalis pharyngis, sce = Substantia corticalis externa, sci = Substantia corticalis interna, vtc = Ventriculus tertius cerebri.

2.2.2 Die Blutversorgung der Hypophyse bei der Katze

Die Hypophyse wird ringförmig von parasellären arteriellen Gefäßen umgeben. Dieser Gefäßring wird als *Circulus arteriosus cerebri* beziehungsweise *Circulus willisi* bezeichnet (DE LA TORRE et al. 1959). Die Hauptblutversorgung zum *Circulus arteriosus cerebri* verläuft nicht wie bei anderen Tierarten über die *A. carotis interna*. Diese obliteriert im proximalen Segment und wird bei der adulten Katze funktionslos (CROUCH 1969; GILLILAN 1976). Infolgedessen wird das Gehirn nicht mehr durch Blut aus der *A. carotis communis*, sondern über die *A. basilaris* und *A. maxillaris* versorgt, die das *Rete mirabile externa* speisen (SALOMON 2008b). So besteht ein großer anastomotischer Plexus zwischen der *A. maxillaris* und dem *Circulus arteriosus cerebri*. Aus kleinen Seitenästen der *A. maxillaris* bildet sich im Bereich des *For. ovale* das *Rete mirabile arteriae maxillaris* (*Rete mirabile externa*) von dem ausgehend *Rami retis* beziehungsweise ein großer *Ramus anastomoticus* durch die *Fossa orbitalis* ziehen (GILLILAN und MARKESBERY 1963; WAIBL und WILKENS 2005) und intrakraniell ein *Rete mirabile interna*, einen weiteren arteriellen Plexus bilden, über den schließlich der *Circulus arteriosus cerebri* gespeist wird (GILLILAN und MARKESBERY 1963; WAIBL und WILKENS 2005).

Die *A. maxillaris* ist die direkte Verlängerung der *A. carotis externa* (WAIBL und WILKENS 2005; GILLE 2008), die dorsal des Kehlkopfes beidseits aus den *Aa. carotis communis sinistra et dextra* hervorgeht, die wiederum dem *Truncus brachiocephalicus* entspringen, welcher arterielles Blut aus dem *Arcus aorticus* erhält (GILLE 2008).

Weiterhin existiert ein Zustrom arteriellen Blutes über einen Ast der aufsteigenden *A. pharyngea ascendens*, die mit der persistierenden intrakraniellen *A. carotis interna* anastomosiert (GILLILAN 1976) und so eine Verbindung zum *Circulus willisi* aufweist (CROUCH 1969). Sie entspringt bei der Katze direkt aus der *A. carotis externa* (WAIBL und WILKENS 2005). Auch kleine Äste der *A. basilaris* vereinen sich im *Circulus willisi* (CROUCH 1969).

Die *A. basilaris* ist die direkte Fortsetzung der *A. spinalis ventralis*, bekommt aber ihre Hauptblutzufuhr über die paarigen *Aa. vertebrales* (SALOMON 2008b). Diese entspringen beidseitig den *Aa. subclaviae* und ziehen ab dem sechsten bis zum ersten Halswirbel durch deren *Forr. transversaria*. Der Endast gelangt über das *For. transversarium* des Atlas zu dessen Flügelgrube und über die *Incisura alaris* und das *For. vertebrale* in den Wirbelkanal. Die Äste beider Seiten vereinigen sich hier zur *A. spinalis ventralis* (GILLE 2008).

Die *A. subclavia sinistra* entspringt direkt dem *Arcus aorticus*, wohingegen die *A. subclavia dextra* mit den *Aa. carotis sinistra et dextra* aus dem *Truncus brachiocephalis* entspringt, der wiederum aus dem *Arcus aorticus* hervorgeht (GILLE 2008). Die arterielle Versorgung der Neuro- und Adenohypophyse ist getrennt. Die Neurohypophyse wird über die hintere Hypophysenarterie (*A. hypophysialis caudalis*), die Adenohypophyse wird über die vordere Hypophysenarterie (*A. hypophysialis rostralis*) versorgt (GILLILAN 1976). Beide entspringen aus dem *Circulus arteriosus cerebri*.

Die Axone der kleinzelligen Hypothalamuskernere werden über ein Kapillarnetz versorgt, das im Hypophysenstiel aus den Ästen der *A. hypophysialis rostralis* gebildet wird. An dieser Stelle werden die Liberine und Statine vom Blut aufgenommen und über eine efferente Vene, die sich in der Adenohypophyse zu einem venösen Kapillargeflecht verzweigt, an die Zielzellen transportiert. Diese Vene stellt somit eine Pfortader dar (*V. portae hypophysis*), wodurch die Hormone ohne Umwege über den Körperkreislauf an ihr Zielgebiet gelangen. Sie übernimmt zusätzlich die Blutversorgung der Adenohypophyse (ČERNÝ und GILLE 2008). Der Abfluss des venösen Kapillargeflechts der Adenohypophyse und des venösen Blutes aus dem Kapillargebiet der Neurohypophyse wird über *Vv. hypophysiales* gewährleistet, die in den *Sinus cavernosus* drainieren (GILLILAN 1976).

Der *Sinus cavernosus* liegt lateral der Hypophyse und umschließt das *Rete mirabile*. Er setzt sich kaudal in den *Sinus petrosus ventralis* fort, der bei der Katze im *Canalis petrooccipitalis* verläuft. Danach fließt das venöse Blut in den *Sinus basilaris*, der durch das *For. magnum* in den *Plexus vertebralis internus ventralis* am Boden des *Canalis vertebralis* übergeht. Dieser Venenplexus läuft entlang der gesamten Wirbelsäule und entlässt segmental *Vv. intervertebralia* zu den Hauptvenen *Vv. cava cranialis, azygos et cava caudalis* (SALOMON 2008b).

2.2.3 Bestimmung der Hypophysengröße bei Katzen

Zur bildgebenden Darstellung und Größenbestimmung der Hypophyse des Hundes sind eine beträchtliche Anzahl an Studien veröffentlicht worden (VOORHOUT 1990; MEIJ et al. 1997b; KOOISTRA et al. 1997; MEIJ et al. 1998; MEIJ 1998; KIPPENES et al. 2001; VAN DER VLUGT-MEIJER et al. 2002; MEIJ et al. 2002a; VAN DER VLUGT-MEIJER et al. 2003). Bei Katzen finden sich hierzu deutlich weniger Daten (ABRAMS-OGG et al. 1993; MEIJ et al. 2001; WALLACK et al. 2003; TYSON et al. 2005).

Einige Studien beschreiben Hypophysentumore bei Katzen, die mittels CT oder MRT dargestellt werden (PETERSON et al. 1990; ABRAMS-OGG et al. 1993; GOOSSENS et al. 1998; NORMAN und MOONEY 2000). Bezüglich der Größenbestimmung der Hypophyse bei gesunden Katzen mittels bildgebener Diagnostik ist das zur Verfügung stehende Material deutlich begrenzt.

Zwei Studien setzen sich mit dieser Thematik auseinander. Eine Studie mit einer Population von $n = 17$ Katzen nutzt als bildgebendes Mittel die Magnetresonanztomographie und ermittelt bei gesunden Katzen, basierend auf kontrastverstärkten T1-gewichteten MRT-Bildern eine durchschnittliche Hypophysengröße von 0,54 cm ($\pm 0,06$ cm) (Länge, sagittal) x 0,50 cm ($\pm 0,08$ cm) (Breite, transversal) x 0,34cm ($\pm 0,05$ cm) (Höhe, sagittal) beziehungsweise 0,32 cm ($\pm 0,04$ cm) (Höhe, transversal). Das Volumen der Hypophysen wird mittels Formel für Ellipsoide geschätzt und beträgt $0,05 \text{ cm}^3 (\pm 0,01 \text{ cm}^3)$.

$$V (\text{mm}^3) = \frac{l \times b \times h \times \pi}{6} \quad (2.1)$$

Formel 2.1: Wobei l der Länge entspricht, b der Breite und h der gemessenen Höhe der Hypophyse (WALLACK et al. 2003).

Eine signifikante Korrelation zwischen Körpermasse (in kg) oder Alter der Katzen zum berechneten Hypophysenvolumen kann in dieser Studie nicht ermittelt werden. Die Hypophysengröße wird hierbei als relativ konstant beschrieben (WALLACK et al. 2003). TYSON et al. (2005) bestimmen die Hypophysengröße bei $n = 8$ Katzen mittels dynamischer Computertomographie unter Gabe von Kontrastmittel. Die durchschnittliche Hypophysengröße beträgt 5,2 mm ($\pm 0,4$ mm) (Breite, transversal) x 3,1 mm ($\pm 0,3$ mm) (Höhe, transversal).

Diese Daten bestätigen die Studie von WALLACK et al. (2003). Die Hypophyse zeigt sich bei männlich-kastrierten Katzen größer als bei weiblich-kastrierten, was aber von keiner statistischen Signifikanz ist. Die Länge der Hypophyse wird in dieser Studie nicht bestimmt.

2.2.4 Allometrisches Wachstum von Gehirn und Schädel

Es gibt eine generelle Proportionalität zwischen Gehirn- und Körpergröße, was zeigt, dass bei größeren Individuen mehr Neuronen nötig sind, um die Sensorik und Motorik zu gewährleisten (JERISON 1979). Gehirn-Körpergrößen-Allometrien sind gerade bei Fleischfressern genau untersucht worden (RADINSKY 1978; WAYNE 1986). Nimmt das Gehirnvolumen relativ zum Körpergewicht zu, wird von einer zunehmenden Enzephalisierung gesprochen, was wiederum vor allem bei Fleischfressern mit einer Zunahme der Intelligenz in Verbindung gebracht wird (RADINSKY 1978; WAYNE 1986; KRUSKA 2005).

Bei brachyzephalen Rassen und beispielsweise Toy-Rassen muss man diesbezüglich vorsichtig sein. Sie zeigen ein überproportional großes Gehirnvolumen im Vergleich zur Körpergröße. Das Gehirnvolumen nimmt bei allen Hunderassen bei zunehmendem Körpergewicht zu, aber die Schädelhöhle bei brachyzephalen Rassen zeigt dieses Phänomen nicht. Vor allem bei Cavalier King Charles Spaniels nimmt das Gehirnvolumen bei zunehmendem Körpergewicht zu, ohne dass die Schädelhöhle in dem Ausmaß mitwächst, wie bei mesozeptalen Rassen zu erwarten wäre (SCHMIDT et al. 2014).

Ob dieser Zusammenhang auch bei brachyzephalen Katzen zutrifft, ist bisher nicht untersucht. Zudem ist unklar, ob die Hypophysengröße eine Abhängigkeit von der Gehirngröße beziehungsweise vom Körpergewicht bei Katzen aufweist.

2.2.5 Andere Einflussfaktoren auf die Hypophysengröße

Ob bei Katzen die Rasse und damit die Schädelform beziehungsweise Schädelgröße und Körpergröße einen Einfluss auf die Größe der Hypophyse hat, ist bisher nicht untersucht. Bei ausgewachsenen Säugetieren zeigt sich üblicherweise ein Größenunterschied der Hypophyse unter den Geschlechtern, sodass die weibliche Hypophyse im Vergleich zur männlichen zunehmend größer wird (WOODHEAD 1971; ELSTER 1993). WOODHEAD (1971) beschreibt, dass beim Kabeljau (*Gadus morhua*) die Trockenmasse der Hypophyse proportional zum Körpergewicht und mit zunehmendem Alter ansteigt.

Weiterhin gibt es einen saisonalen Zusammenhang zwischen Hypophysengröße und dem Geschlecht. Im Herbst ist vor allem bei männlichen Fischen die Hypophyse signifikant größer als im Winter. Dieser Unterschied zeigt sich bei weiblichen Fischen weniger ausgeprägt. Er sieht hierbei einen Zusammenhang mit der zyklischen Ausreifung der Gonaden bei diesen

Tieren, was im Herbst beginnt, um das Abbläuen im Frühjahr zu ermöglichen. Bei männlichen Individuen ist dieser Vorgang deutlich schneller abgeschlossen als bei weiblichen, was den Größenunterschied erklären könnte (WOODHEAD 1971).

Mit zunehmendem Alter nimmt die Hypophysengröße beim Menschen ab und Frauen, die Kontrazeptiva über einen längeren Zeitraum einnehmen, weisen im Vergleich kleinere Hypophysenvolumina auf. Zyklus und Anzahl der Geburten zeigen keinen Einfluss auf die Größe der Hypophyse (GRAMS et al. 2010). Wohingegen ELSTER (1993) beim Menschen deutliche Unterschiede der Hypophysengröße feststellen kann und die „Elster’s rule“ 6, 8, 10, 12 beschreibt. Diese Regel bezieht sich auf die Hypophysenhöhe mit 6 mm bei Kleinkindern und Kindern, 8 mm bei Männern und Frauen nach der Menopause, 10 mm für Frauen im gebärfähigen Alter und 12 mm für Frauen am Ende der Schwangerschaft beziehungsweise nach der Geburt (ELSTER 1993).

Bei Ratten kann gezeigt werden, dass die Hypophysengröße des Fetus deutlich abnimmt, wenn er im letzten Drittel der Trächtigkeit einer erhöhten Konzentration von Dexamethason ausgesetzt ist. Das fetale Wachstum wird jedoch in toto herabgesetzt, sodass auch der Fetus ein deutlich reduziertes Körpergewicht aufweist (RISTIĆ et al. 2014).

2.3 Histologischer Aufbau der Hypophyse

Die Neurohypophyse (*Lobus posterior*) ist über markfreie Axonbündel dem Hypothalamus verbunden. Diese bilden den *Tractus hypothalamohypophysialis*. Ursprungskerne sind der *Nucleus supraopticus* und der *Nucleus paraventricularis* (HAIR 1938; MOSIMANN und KOHLER 1990; BANKS 1993; BÖCK und LIEBICH 2004; ČERNÝ und GILLE 2008).

Die Hormone der Neurohypophyse werden in den Perikarien der Ursprungskerne synthetisiert und in neurosekretorischen Granula gespeichert, die in den terminalen Axonaufreibungen in der Neurohypophyse zu finden sind. Diese Granula sind sehr klein und können durch Chromalaun-Hämatoxylin tiefblau angefärbt werden. Gruppen dieser Granula nennt man Herring-Körper (BODIAN 1965; BÖCK und LIEBICH 2004). Die Axonaufreibungen werden durch Pituizyten (Gliazellen) umhüllt. Diese schließen die Endigungen nur unvollständig ab, sodass diese Kontakt zu Blutgefäßen haben (BARGMANN 1953; BÖCK und LIEBICH 2004).

In der Adenohypophyse (*Lobus anterior*) mit ihrem größten Anteil, der *Pars distalis*, können histologisch entsprechend ihres Färbeverhaltens bei Routinefärbungen (Hämatoxylin-Eosin und Trichromfärbung) zwei Hauptzelltypen unterschieden werden. Hierbei handelt es sich um chromophile und chromophobe Zellen. Diese sind in Strängen und Gruppen angeordnet und werden von einem weitlumigen Netz aus Kapillaren durchzogen (TILNEY 1911; BRAHMS 1932; BANKS 1993; BÖCK und LIEBICH 2004; ČERNÝ und GILLE 2008). Das Endothel der Kapillaren ist fenestriert und wird von retikulärem Bindegewebe und Makrophagen des mononukleären Phagozytosesystems umgeben (MOSIMANN und KOHLER 1990; BÖCK und LIEBICH 2004).

Chromophobe Zellen, auch γ -Zellen genannt, zeigen lichtmikroskopisch keine Sekretgranula, auch wenn diese vorhanden sind und elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden können. Sie besitzen wenig helles und homogenes Zytoplasma und einen relativ großen Zellkern. Zytologisch werden diese Zellen als Reservezellen, im englischen Sprachgebrauch auch als „chief cells“, bezeichnet und somit als undifferenzierte, nicht sezernierende Stammzellen angesehen (MOSIMANN und KOHLER 1990; BANKS 1993; BÖCK und LIEBICH 2004). Lichtmikroskopisch lassen sich bei chromophoben Zellen keine Sekretgranula darstellen. Aufgrund der Tatsache, dass elektronenmikroskopisch aber kaum eine Zelle ohne Sekretgranula zu finden ist, geht man von einer zyklischen sekretorischen Aktivität der Zellen aus. Es wird angenommen, dass chromophobe Zellen eigentlich chromophilen Zellen in einem teilweise degranulierten Zustand entsprechen (BANKS 1993).

Chromophile Zellen lassen sich entsprechend ihrer Azidophilie beziehungsweise Basophilie einteilen. Azidophile Zellen sind PAS-negativ, ihre Sekretgranula lassen sich jedoch mittels Eosin, Säurefuchsin, Orange G und Azokarmin anfärben (TILNEY 1911; BANKS 1993). Zu den azidophilen Zellen gehören die somatotropen und luteotropen Zellen, welche sich anhand der Sekretgranulagröße und Färbeverhalten zusätzlich in α - und ε -Zellen einteilen lassen (BANKS 1993).

Somatotrope Zellen (STH-Zelle) gehören zu den α -Zellen und speichern in großen, dicht gelagerten Granula Somatotropin (STH, Growth hormone, GH). Ebenfalls zu den azidophilen Zellen gehören die Prolaktin-Zellen (luteotrope Zelle), deren Granula deutlich größer sind, als bei der STH-Zelle. Zudem zeigen sie sich von stark heterogener Größe. Daher gehören sie auch den ε -Zellen zugeordnet. Hier wird PRL (Prolaktin) bzw. LTH (luteo-/lactotropes Hormon) gebildet. Basophile Zellen zeigen eine sehr hohe Affinität zu Anilinblau und sind

PAS-positiv synthetisiert (MOSIMANN und KOHLER 1990; BANKS 1993; BÖCK und LIEBICH 2004). Dies liegt unter anderem an der starken Glykosylierung der glandotropen Hormone, die in diesen Zellen gespeichert werden. Insgesamt sind basophile Zellen größer als azidophile. Ihre Sekretgranula sind aber meist kleiner. Aufgrund spezifischer Färbetechniken lassen sich basophile Zellen zudem in β - und δ -Zellen subtypisieren. β -Zellen sind zusätzlich alzianophil und Aldehyd-Fuchsin-positiv. δ -Zellen sind hingegen Aldehyd-Fuchsin-negativ, alzianophil und Fast Green positiv (BANKS 1993).

Zu den basophilen Zellen gehören unter anderem die gonadotropen Zellen. Diese sind relativ klein, rundlich und weisen basophile, PAS-positive Granula auf. Hier werden die Gonadotropine FSH (follikelstimulierendes Hormon) und LH (luteinisierendes Hormon) gespeichert. Es ist noch nicht ganz klar, ob diese beiden Hormone unterschiedlichen Zellpopulationen zuzuordnen sind oder ob sie im Verlauf eines sekretorischen Zyklus abwechselnd gebildet werden. Weiterhin lassen sich die Granula thyreotroper Zellen (TSH-Zellen) basophil anfärben. Diese Zellpopulation zeigt die kleinsten Granula. Hier wird TSH (Thyrotropin, Thyroidea stimulierendes Hormon) gespeichert. Der dritte, sich basophil anfärbende Zelltyp, ist die kortikotrope Zelle (ACTH-Zelle). Diese speichert ACTH (adrenokortikotropes Hormon) und β -LPH (β -Lipotropin).

Auch Zellen, die das melanozyten-stimulierende Hormon produzieren, färben sich schwach PAS-positiv an und zählen somit zu den basophilen Zellen (MOSIMANN und KOHLER 1990; BANKS 1993; BÖCK und LIEBICH 2004; ČERNÝ und GILLE 2008).

Die Verteilung der sekretorisch aktiven Zellen ist beim Menschen am besten untersucht, kann aber auf die Katze übertragen werden. So beinhaltet der Hypophysenvorderlappen einen zentralen mukoiden Anteil, wo vor allem thyrotrope und kortikotrope Zellen zu finden sind. In lateralen Flügeln finden sich überwiegend somatotrope und laktotrope Zellpopulationen. Die gonadotropen Zellen sind diffus im Hypophysenvorderlappen verteilt. Anteilmäßig sind durchschnittlich 15% kortikotrope, 10% thyreotrope, 50% somatotrope, 15% laktotrope und 10% gonadotrope Zellen vorhanden (YEUNG et al. 2006) und alters-, art- und geschlechtsabhängig 50% chromophobe, 40% azidophile und 10% basophile Zellen (MOSIMANN und KOHLER 1990; BANKS 1993).

Die *Pars tuberalis* der Adenohypophyse ist eine dünne Schicht, die das Infundibulum umgibt. Hier befinden sich vor allem Kapillarknäuel und die venösen Schenkel des Portalsystems, aber auch chromophobe Zellen, die geringe Mengen an gonadotropen und thyreotropen

Hormonen enthalten können. Diese Zellen sind in Strängen und Gruppen oder Follikel angeordnet. Es finden sich schwach basophile kubische Zellen (MOSIMANN und KOHLER 1990; BANKS 1993; BÖCK und LIEBICH 2004; ČERNÝ und GILLE 2008).

In der *Pars intermedia*, dem Zwischenlappen, bilden chromophil-basophile und chromophobe Zellen unregelmäßige Follikel oder sind teilweise strangartig angeordnet. Diese Zellen synthetisieren MSH (Melanotropin, Melanozytenstimulierendes Hormon).

Weiterhin wird das Prohormon Proopiomelanokortin synthetisiert, aus dem nach Spaltung β -Endorphin, α -MSH und β -MSH hervorgehen. Zum Teil wandern Zellen des Zwischen- oder Mittellappens in die Neurohypophyse ein. Dieses Phänomen nennt man Basophileninvasion (MOSIMANN und KOHLER 1990; BANKS 1993; BÖCK und LIEBICH 2004; ČERNÝ und GILLE 2008).

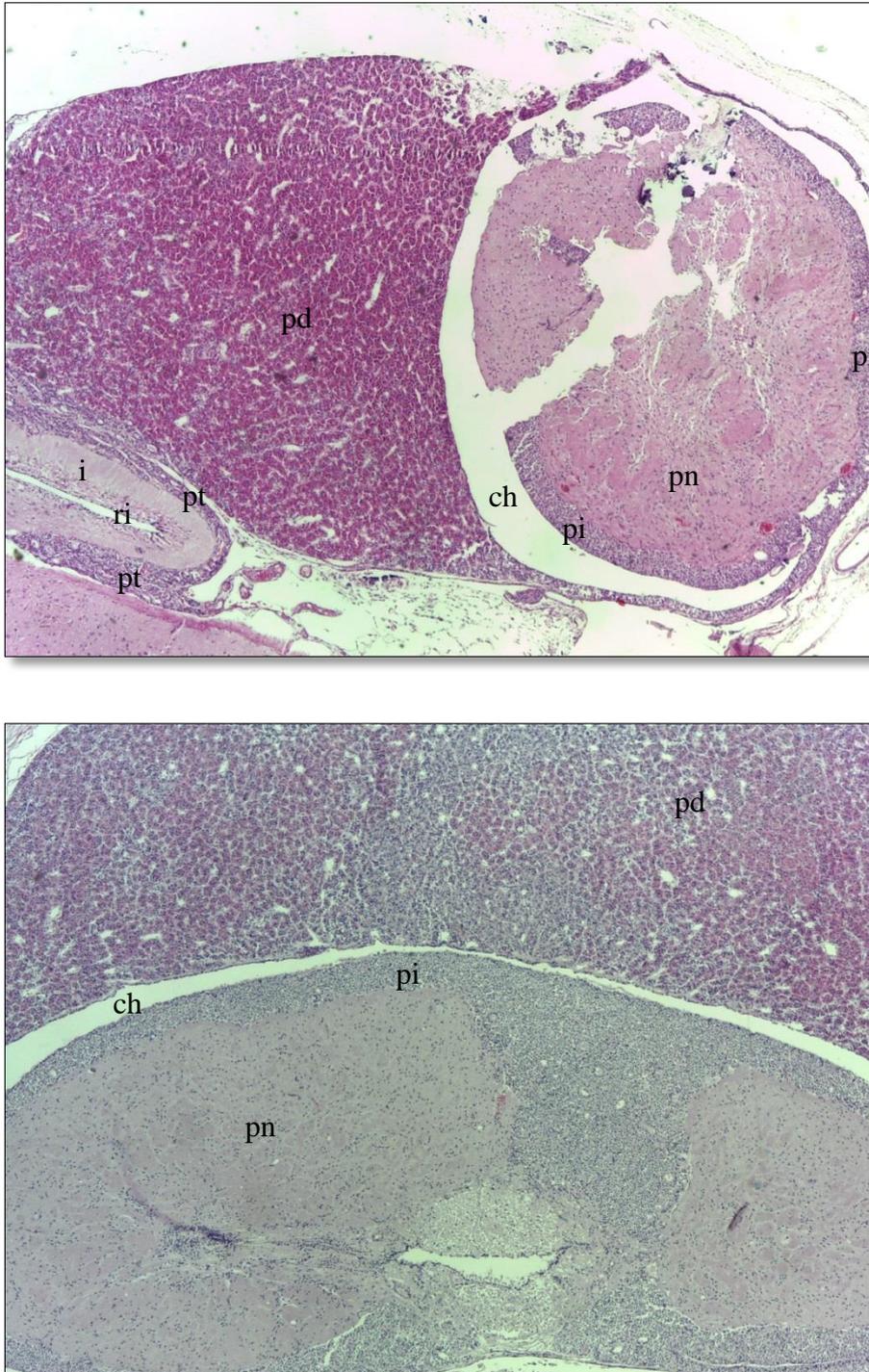


Abb. 6: Lichtmikroskopische Darstellung der Hypophyse sagittal (oben) und transversal (unten) von zwei Europäisch Kurzhaar Katzen mit HE-Färbung. pd = Pars distalis; pn = Pars neuralis; pi = Pars intermedia; pt = Pars tuberalis; i = Infundibulum; ri = Recessus infundibuli; ch = Cavum hypophysis. (Die histologischen Präparate wurden mit freundlicher Unterstützung des Instituts für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen angefertigt. Vergrößerung: 4fach)

2.4 Physiologische Grundlagen der Hypophyse

2.4.1 Das Hypothalamus-Hypophysen-System

Der Hypothalamus ist der basale Teil des Zwischenhirns. Typisch ist hier das Vorkommen von neurosekretorischen Zellen, die Hormone und hormonähnliche Verbindungen bilden, welche über Fortsätze dieser Zellen und eingelagerte Granula aus Transportproteinen, sogenannte Neurophysine, in die Hypophyse transportiert werden (MOSIMANN und KOHLER 1990; SALOMON 2008b; MÖSTL 2010). Man kann drei wichtige Systeme der Hypothalamisch-Hypophysären Achse unterscheiden. Das Portalsystem besteht aus neuroendokrinen Zellformationen, die vor allem in den vorderen und mittleren Anteilen des ventralen Hypothalamus vorkommen und Peptide und Monoamine sezernieren. Hierbei handelt es sich um sogenannte Releasing- und Inhibiting-Hormone, die über Axone in die *Eminentia mediana* transportiert werden. Dies ist ein Neurohämalorgan im Bereich des Hypophysenstiels an der hypothalamischen Basis. Über neurovaskuläre Verbindungen werden die Hormone an das Pfortadersystem der Hypophyse abgegeben und gelangen über das Blut in den Hypophysenvorderlappen, um dort die Hormonbildung und –sekretion zu kontrollieren. Über einen neurosekretorischen Weg werden weitere Hormone, die in Perikarien hypothalamischer Neurone synthetisiert werden, mittels axonalen Transports in die Neurohypophyse geleitet (MOSIMANN und KOHLER 1990; BANKS 1993; MEIJ et al. 2010b). Bis zu ihrer Freisetzung werden sie in neurosekretorischen Granula in terminalen Axonaufreibungen, im Bereich der Hypophyse in der Nähe fenestrierter Kapillaren eingelagert und erst nach entsprechender Stimulation freigesetzt (BÖCK und LIEBICH 2004; MEIJ et al. 2010b).

Die Pars intermedia wird hingegen direkt durch den Hypothalamus innerviert und hat einen vorwiegend hemmenden Einfluss auf dieses Gebiet. Der Hypothalamus bildet gemeinsam mit der Hypophyse ein komplexes funktionelles System, das die traditionellen Grenzen zwischen der Neurologie und Endokrinologie überschreitet (MEIJ et al. 2010b). Zu den neurohypophysären Hormonen zählen Vasopressin und Oxytocin, die beide im Hypothalamus gebildet werden und in der Neurohypophyse, dem Hypophysenhinterlappen, zwischengespeichert werden (SALOMON 2008b; MÖSTL 2010). Die Hormone des Drüsenteils der Hypophyse lassen sich in drei Hauptkategorien einteilen. Zu den Somatomammotropinen gehören das Wachstumshormon Somatotropin und Prolaktin. Das Thyroidea-stimulierende Hormon, Follikel-stimulierende Hormon und das Luteinisierende Hormon zählen zu den Glykoprotein-hormonen. Die dritte Gruppe sind die Kortikomelanotropine, zu denen das Melanozyten-

stimulierende Hormon, Adrenokortikotropes Hormon, das β -Endorphin und das β -Lipotropin gehören (MEIJ et al. 2010b). Prolaktin ist ein weiteres Hypophysenhormon und induziert das Milchdrüsenwachstum während der Gravidität und *post partum* die Laktation (JÖCHLE 1997; MEIJ et al. 2010b). FSH und LH werden ebenfalls in der Hypophyse synthetisiert.

Es ist noch nicht ganz klar, ob diese beiden Hormone zwei unterschiedlichen Zellpopulationen zuzuordnen sind oder ob sie im Verlauf eines sekretorischen Zyklus abwechselnd gebildet werden. Außerdem wird in speziellen Zellen Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH) gebildet, das die Bildung und Ausschüttung der Schilddrüsenhormone reguliert. Im Hypophysenmittellappen wird vor allem das melanozytenstimulierende Hormon (Melanotropin, MSH) synthetisiert. Über α -MSH wird beim Säugetier die Melaninsynthese vorangetrieben. Zudem fördert es den Energieverbrauch und hemmt die Nahrungsaufnahme und reguliert somit auch das Körpergewicht. In Zellen des Hypophysenvorderlappens werden adrenokortikotropes Hormon (ACTH) und β -Lipotropin (β -LPH) gebildet (FELDMAN und NELSON 2003; BÖCK und LIEBICH 2004; MEIJ et al. 2010b).

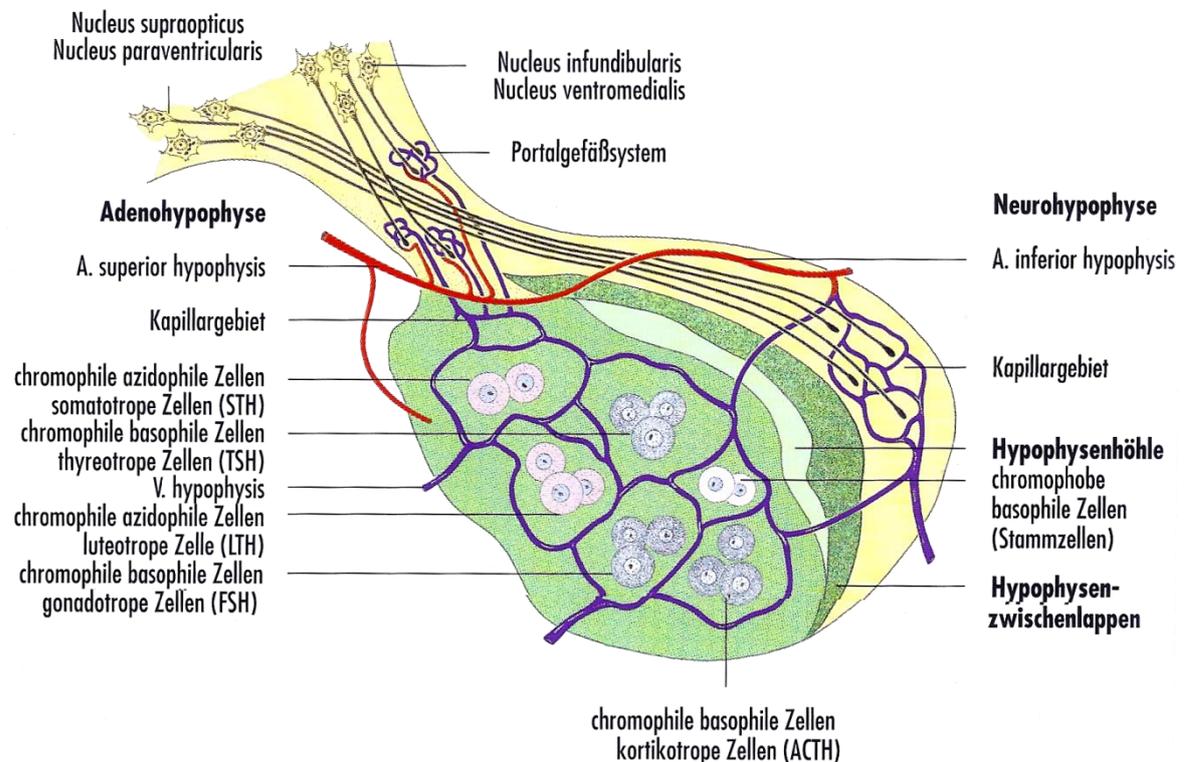


Abb. 7: Schematische Darstellung der Hypophyse in Verbindung mit den Ursprungskernen des hypothalamisch-hypophysären Systems (BÖCK und LIEBICH 2004).

2.4.2 Regulation der Hormonfreisetzung

Die Freisetzung der Hormone der Hypothalamisch-hypophysären Achse wird über ein Feedback-System reguliert. Die Produkte der endokrinen Zielgewebe hemmen sowohl die Freisetzung der Tropine als auch auf höherer Ebene die Freisetzung der Releasing-Hormone. STH wird pulsatil in Abhängigkeit zur ebenfalls pulsatilen Freisetzung von „Growth hormone releasing hormone“ (GHRH) im Hypothalamus freigesetzt. Zwischen den einzelnen Pulsen stehen die STH-Plasmalevel vor allem unter dem Einfluss von Somatostatin (Growth hormone inhibiting hormone, GHIH) (FELDMAN und NELSON 2003; MEIJ et al. 2010b).

Es gibt eine Vielzahl an Molekülen, die die Somatotropinsekretion anregen. So ist beispielsweise Ghrelin, das vor allem in endokrinen Zellen des Magenfundus synthetisiert wird, ein potentes STH-Liberin (KOJIMA et al. 1999). Bei Junghunden wirkt Ghrelin sogar stärker STH-freisetzend als GHRH (BHATTI et al. 2006). Eigentlich fördert Ghrelin die Nahrungsaufnahme, erhöht auf diese Weise das Körpergewicht und reduziert die Fettmobilisation. Zudem führt es zur schnelleren Entleerung des Magen-Darm-Trakts (TRUDEL et al. 2003; VAN DER LELY et al. 2004; TÜMER et al. 2008). Zusätzlich bewirken Hypoglykämie, eigene Aminosäuren, Stressoren und Muskelarbeit einen Anstieg des Wachstumshormons im Blut. Hyperglykämie und IGF-I (Insulin-like Growth Factor I) bewirken ein Absinken der STH-Konzentration im Blut (MEIJ et al. 2010b; MÖSTL 2010).

Eine weitere Ausnahme stellt das Prolaktin dar, dessen Freisetzung ebenfalls pulsatil erfolgt. Der Neurotransmitter Dopamin gilt als Prolactin-Inhibiting-Hormone. Die Existenz eines PRL-Releasing-Hormons war lange Zeit eine Streitfrage. So soll die Prolaktinfreisetzung durch die Balance zwischen Dopamin als hemmender Faktor und Serotonin, TRH und Prolaktin-Releasing-Peptide reguliert werden. Keiner dieser Faktoren ist bisher als Hauptfaktor für die PRL-Freisetzung identifiziert (JÖCHLE 1997; BEN-JONATHAN und HNASKO 2001). PrRP erhöht zwar die PRL-Plasmakonzentration, aber lange nicht so stark wie TRH. Jedoch kann PrRP wiederum die PRL-Antwort auf TRH drastisch verstärken (SPUCH et al. 2007). Progesteron und dessen synthetische Derivate (Progestine) modulieren auch die PRL-Sekretion. Während der Gelbkörperphase steigt bei Hündinnen beispielsweise die PRL-Plasmakonzentration an (KOOISTRA und OKKENS 2002). Somit sinkt die PRL-Konzentration, wenn die Progesteronspiegel im Plasma ansteigen, was bei trächtigen Hündinnen mittel Progesteron-Rezeptor-Antagonisten und Ovariectomie bestätigt werden kann (GALAC et al. 2000; LEE et al. 2006).

Fast alle hypophysären Hormone werden über hypothalamische Releasing- und Inhibiting-Hormone reguliert, bei denen es sich aus chemischer Sicht um kurzkettige Peptide handelt. Die einzige Ausnahme stellt das Prolaktin-Inhibiting-Hormon (PIH) dar, welches ein biogenes Amin ist und dem Neurotransmitter Dopamin entspricht. Für FSH, LH, ACTH und TSH sind nur Releasing-Hormone bekannt und für STH, PRL und MSH gibt es sowohl Releasing- als auch Inhibiting-Hormone (FELDMAN und NELSON 2003; MEIJ et al. 2010b).

Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) und β -Lipotropin (β -LPH) entstehen durch Aufspaltung von Proopiomelanocortin (POMC), was durch „Corticotropin-releasing Hormone“ (CRH) und synergistisch durch ADH reguliert wird. ACTH bewirkt in der Nebennierenrinde die Bildung von Mineralokortikoiden, Glukokortikoiden und Androgenen (BÖCK und LIEBICH 2004; PAPADIMITRIOU und PRIFTIS 2009; MEIJ et al. 2010b).

β -LPH wird in β -MSH und β -Endorphin gespalten. Somit erklärt sich auch der gleichzeitige Anstieg von ACTH und Endorphin im Blut bei einem Stressgeschehen (MÖSTL 2010). α -MSH wird wiederum durch weitere Aufspaltung von ACTH gebildet. ACTH wird pulsatil und mit einem zirkadianen Rhythmus freigesetzt, welcher im *Nucleus paraventricularis* durch entsprechende CRH-Freisetzung generiert wird.

ACTH und Glukokortikoide haben einen hemmenden Einfluss auf die CRH-Freisetzung aus dem Hypothalamus und die ACTH-Sekretion der Hypophyse (PAPADIMITRIOU und PRIFTIS 2009).

Vasopressin (ADH) und Oxytocin werden aus der Neurohypophyse durch neurogene Stimuli freigesetzt. Hierzu zählen Barorezeptoren im Bereich des Herzens und Arterien, zwei zirkumventrikuläre Organe der Gehirnventrikel, das Subfornikalorgan am Dach des III. Hirnventrikels und das *Organum vasculosum der Lamina terminalis*.

All diese Organe liegen außerhalb der Blut-Hirn-Schranke und erhalten Stimuli humoraler Hormone wie zum Beispiel Angiotensin II. Insgesamt sind aber Veränderungen der Plasmaosmolarität und des Blutvolumens die wichtigsten Kontrollfaktoren für die ADH-Sekretion (FELDMAN und NELSON 2003). Hohe Geschlechtshormonkonzentrationen im Blut unterdrücken die Aktivität der gonadotropen Zellen. Kastrierte Tiere haben daher eine hypertrophierte gonadotrope Zellpopulation (BÖCK und LIEBICH 2004).

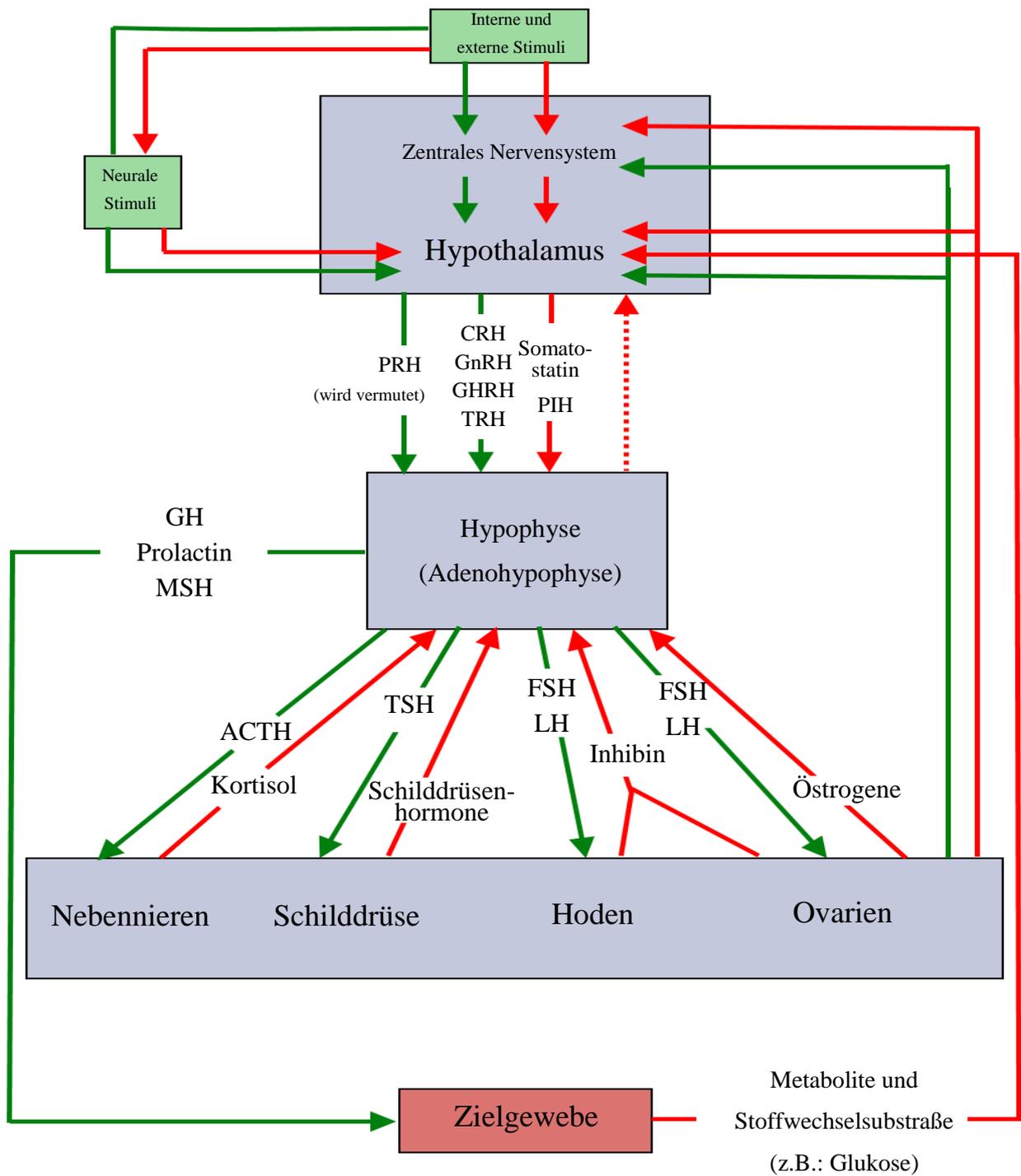


Abb. 8: Schematische Darstellung der stimulierenden und hemmenden Einflüsse auf das Hypothalamus-Hypophysen-System mit entsprechenden Zielorganen. Grüne Pfeile entsprechen stimulierenden und rote Pfeile entsprechen hemmenden Einflüssen (Modifiziert nach (KÖHRLE et al. 2014)).

2.4.3 Wirkung hypophysärer Hormone

Somatotropin hat viele verschiedene Wirkmechanismen. Zur schnellen katabolischen Wirkung zählt die direkte Interaktion von STH mit den Zielzellen. Dort bewirkt es über einen Insulinantagonismus eine vermehrte Lipolyse und einen verminderten Glukosetransport durch die Zellmembran (MEIJ et al. 2010b). Weiterhin führt STH zur Stimulation der Proteinbiosynthese, was indirekt über IGF-I mediert wird (DAUGHADAY 1985). IGF-I wird in der Leber synthetisiert und gleicht zu 50% dem Insulinmolekül, ist aber im Gegensatz zu Insulin an Transportproteine im Plasma gebunden, was dessen Halbwertszeit im Plasma deutlich verlängert. STH führt zu gesteigertem Knorpel-, Knochen- und folglich zum Größenwachstum. Für Wachstumsvorgänge beim erwachsenen Hund scheinen die Plasma IGF-I Konzentrationen bedeutsamer zu sein als die STH-Konzentrationen. Diese ist nämlich bei Rassen unterschiedlicher Größe weitestgehend identisch (EIGENMANN et al. 1984; MÖSTL 2010; MEIJ et al. 2010b).

Beim wachsenden Junghund hingegen finden sich bei unterschiedlich großen Rassen ähnliche IGF-I Plasmakonzentrationen, aber signifikant unterschiedlich lange hohe STH-Plasmakonzentrationen. So sank in einer Studie bei Beaglewelpen der STH-Level deutlich früher ab als bei Doggenwelpen, was darauf hinweist, dass STH beim Jungtier der wachstumsdeterminierende Faktor ist (FAVIER et al. 2001). Prolaktin ist bei Hund und Katze ein wichtiger Faktor zur Aufrechterhaltung der Progesteronsekretion während der Gelbkörperphase. So wird beispielsweise durch eine Hypophysektomie oder mit Dopaminagonisten die Lutealphase verkürzt (OKKENS et al. 1986; OKKENS et al. 1990; JÖCHLE 1997; ONCLIN und VERSTEGEN 1997). Prolaktin bewirkt zudem die Mammogenese, Laktogenese und Galaktopoiese (JÖCHLE 1997).

ACTH stimuliert die Freisetzung von Glukokortikoiden, Mineralokortikoiden und Androgenen (BÖCK und LIEBICH 2004; PAPADIMITRIOU und PRIFTIS 2009; MEIJ et al. 2010b). Zudem bewirkt ACTH eine erhöhte Syntheserate aller steroidinduzierten Cytochrom-P-Enzyme und einen Anstieg der LDL und HDL-Rezeptoren. Weiterhin führt ACTH zur Hyperplasie und Hypertrophie der Nebennieren (PAPADIMITRIOU und PRIFTIS 2009).

Vasopressin (ADH) hat einen antidiuretischen Effekt. Es bewirkt eine Erhöhung der Wasserpermeabilität der luminalen Membran von Zellen terminaler Nephronen und des Sammelgangs durch einen verstärkten Einbau von Aquaporinen (FELDMAN und NELSON 2003). Zudem wirkt es kontrahierend auf die glatte Muskulatur der Arteriolen und kleinen Arterien in den

Nieren. Vasopressin reguliert auf diese Weise die Harnkonzentration, die intravasale Blutmenge und den osmotischen Druck.

Oxytozin hat Einfluss auf die Uterusmuskulatur und stimuliert die Myoepithelien der Milchdrüse zur Kontraktion. Hierbei handelt es sich um neurohomonale Reflexbögen über Rezeptoren an der Milchdrüse, beziehungsweise Zervix und Vagina (MÖSTL 2010). Beide Hormone werden zunächst als Prohormone im Hypothalamus synthetisiert. Während des axonalen Transports werden Neurophysine abgespalten, deren Funktion bis heute unbekannt ist (BÖCK und LIEBICH 2004).

FSH stimuliert bei weiblichen Organismen die zyklische Reifung der Follikel bis zur Ovulation. Die Ovulation wird durch einen Abfall der LH-Serumlevel ausgelöst. Zudem führt LH zur Entwicklung des Gelbkörpers. Bei männlichen Organismen initiiert FSH die Spermiogenese beim Einsetzen der Geschlechtsreife. Später wirkt es auf die Sertoli-Zellen und fördert die Bildung des androgenbindenden Proteins. LH stimuliert hier die Aktivität der interstitiellen Zellen im Hoden (FELDMAN und NELSON 2003; BÖCK und LIEBICH 2004).

2.5 Pathologie der Hypophyse

2.5.1 Angeborene Erkrankungen der Hypophyse

2.5.1.1 Somatotropinmangel

Eine erblich bedingte verminderte STH-Produktion ist z.B. beim Deutschen Schäferhund, Karelischen Bärenhund, Spitz und Zwergpinscher beschrieben und ist die Ursache für den hypophysären Zwergenwuchs (ANDRESEN und WILLEBERG 1976, 1977; LA PERLE und CAPEN 2012). Er entsteht durch eine unzureichende Differenzierung des oropharyngealen Ektoderms der Rathke-Tasche zu hormonsezernierenden Zellen der *Pars distalis* der Hypophyse (FELDMAN und NELSON 2003; LA PERLE und CAPEN 2012). Dies führt zunehmend zu einer Vergrößerung der Hypophyse, multilokulären Zysten und einer fehlerhaften Entwicklung der Adenohypophyse (LA PERLE und CAPEN 2012). Bei Deutschen Schäferhunden tritt der hypophysäre Zwergenwuchs als einfache autosomal rezessiv vererbte Krankheit oft gemeinsam mit einem Mangel an STH, TSH und PRL auf (HAMANN et al. 1999; KOOISTRA et al. 2000). Histologisch zeigen sich hierbei zystische Veränderungen und

eine Hypoplasie des Gewebes der Adenohypophyse (HAMANN et al. 1999). Betroffene Hunde werden meist im Alter von zwei bis fünf Monaten aufgrund retardierten Wachstums und abnormal weich-wolligem Fell vorgestellt. Werden sie erst zu einem späteren Zeitpunkt vorgestellt, präsentieren sie sich zum Teil auch mit Alopezie und dünner, grau-braun pigmentierter Haut. Rüden zeigen oft einen ein- oder beidseitigen Kryptorchismus und Hündinnen entsprechend einen anovulatorischen Östrus. Bleiben erkrankte Tiere unbehandelt, werden sie spätestens nach zwei bis drei Jahren lethargisch, zeigen Inappetenz, Kachexie und eine generalisierte Alopezie. Dies ist die Folge einer hochgradigen sekundären Hypothyreose und einer gestörten Nierenfunktion, da aufgrund des STH-Mangels die Glomeruli der Nieren nicht korrekt ausgebildet sind (MEIJ et al. 2010b). Der hypophysäre Zwergwuchs kann mit Medroxyprogesteron-Azetat oder Proligestone behandelt werden (KOOISTRA et al. 1998; KNOTTENBELT und HERRTAGE 2002). Zudem kann bei Hunden porzines STH verwendet werden, das dem Aminosäuremuster des caninen STH entspricht. Hierbei muss jedoch aufgepasst werden, durch einen Überschuss an STH keinen Diabetes mellitus zu verursachen (MEIJ et al. 2010b).

2.5.2 Erworbene Erkrankungen der Hypophyse

Erworbene Störungen der hypophysären Funktion werden vor allem durch Hypophysenadenome ausgelöst. Sie können alle, aber auch nur einzelne Zellgruppen betreffen (ČERNÝ und GILLE 2008).

2.5.2.1 Hyperadrenokortizismus

Zu den autonomen Tumoren zählen beispielsweise auch Hypophysenvorderlappenadenome. Diese endokrin aktiven, benignen Veränderungen bewirken bei vermehrter ACTH Produktion das Krankheitsbild des Hypothalamisch-hypophysären Morbus Cushing mit bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie (FELDMAN und NELSON 2000; SAEGER 2008; CORGOZINHO et al. 2010). Katzen, die an hypophysärem Cushing erkranken, sind meistens mittleren Alters oder älter (FELDMAN und NELSON 2003).

ACTH-bildende Hypophysenadenome werden wahrscheinlich durch „Corticotropin-releasing Hormone“ des Hypothalamus mitbedingt. Das vermehrt sezernierte ACTH stimuliert in der *Zona fasciculata* und *Zona reticularis* der Nebennierenrinden die Glukokortikoidsynthese und

bewirkt eine diffuse oder noduläre Hyperplasie der Nebennieren. Bei ca. 80% der Katzen mit Cushing-Syndrom ist die Ursache ein „Pituitary-dependent Hyperadrenocorticism“ (PDH). Nur bei ca. 20 % der Katzen ist der Hyperadrenokortizismus durch einen adrenalen Tumor bedingt. Insgesamt tritt Morbus Cushing bei Katzen, ähnlich wie beim Menschen, deutlich seltener auf als beim Hund (FELDMAN und NELSON 2000; NEIGER et al. 2004; KEITH et al. 2013). In der Regel zeigen die Katzen ein mittleres Alter von 10 bis 11 Jahren und ca. 70% sind weiblich. Klinisch auffällig ist die Polyphagie, Polydispie und Polyurie.

Die meisten Katzen leiden zusätzlich an Diabetes mellitus und werden aufgrund der schlechten Ansprechbarkeit auf Insulin vorgestellt. Die Haut ist normalerweise sehr dünn, verletzlich, vermehrt pigmentiert und weist häufig Infektionen auf. Dieses Erscheinungsbild wird auch als felines fragiles Hautsyndrom bezeichnet. Oft zeigen betroffene Katzen Alopezie, Muskelatrophie und ein umfangsvermehrtes, rundliches Abdomen (FURUZAWA et al. 1992; FELDMAN und NELSON 2000; MEIJ et al. 2001; RIJNBEEK et al. 2010).

2.5.2.2 Hypoadrenokortizismus

Bei Hund und Katze können auch nichtfunktionelle Neoplasien der Hypophyse vorkommen. Diese produzieren und sezernieren keine Hormone, können aber trotzdem zu Störungen mit weitreichenden Konsequenzen führen, da endokrin aktives Gewebe verdrängt wird. So kommt es beispielsweise bei einer mangelnden Sekretion von ACTH zur Unterfunktion der Nebennierenrinde. Typischerweise zeigen erkrankte Tiere eine reduzierte Aktivität, Schwäche und zum Teil Kollaps nach körperlicher Belastung. Da bei großen Neoplasien zusätzlich ein Masseneffekt auf das umliegende Hirngewebe ausgeübt werden kann, sind Ataxien, Blindheit und andere neurologische Symptome keine Seltenheit (FELDMAN und NELSON 2003; LA PERLE und CAPEN 2012).

Insgesamt sind aber Abnormalitäten der Hypothalamisch-hypophysären Achse selten die Ursache für einen Hypoadrenokortizismus (FELDMAN und NELSON 2003). Am häufigsten kommt es in der veterinärmedizinischen Praxis iatrogen zu einer verminderten ACTH-Sekretion aus der Hypophyse, aufgrund von Langzeitadministration von Glukokortikoiden.

Nicht nur Injektionen oder orale Gaben von Glukokortikoiden, sondern auch topisch angewendete dermatologische und ophthalmologische Präparate oder Medikamente für die Ohren können zur Unterdrückung der ACTH-Freisetzung aus der Hypophyse führen (ROBERTS et al. 1984; MORIELLO et al. 1988).

Katzen reagieren sogar mit einer Atrophie der Nebennierenrinde nach Gabe des Progesteronderivats Megestrol (CHASTAIN et al. 1981).

2.5.2.3 Somatotropinüberschuss

Wird vermehrt das Wachstumshormon Somatotropin (STH, GH) sezerniert, führt dies bei ausgewachsenen Tieren zu übermäßigem Wachstum des Bindegewebes, Knochens und der inneren Organe. Pierre Marie benannte dieses Krankheitsbild 1886 als Akromegalie, abgeleitet aus dem Griechischen „akron“ für Extremität und „megas“ für groß (MEIJ et al. 2010b). Die Ursache für das ungebremste Freisetzen von Wachstumshormonen ist bei der Katze in der Regel ein Hypophysenadenom (FELDMAN und NELSON 2000; HURTY und FLATLAND 2005). Nur beim Menschen ist eine übermäßige hypothalamische GHRH-Sekretion beschrieben, die zu einer Hypophysenhyperplasie der somatotrophen Zellen und somit zu einer sekundären Akromegalie führt (FELDMAN und NELSON 2000). STH bewirkt in der Leber die Produktion von IGF-I.

Die meisten wachstumsinduzierenden Effekte von Somatotropin werden durch IGF-I bewirkt. Dieses Molekül weist eine 50% homologe Struktur zu Proinsulin und Insulin auf und der IGF-I Rezeptor in Zellmembranen ähnelt stark dem Insulinrezeptor. IGF-I kann folglich an Insulinrezeptoren binden und somit die Glucoseaufnahme steigern und den Blutglukosespiegel senken (YAKAR et al. 1999; STYNE 2011).

Weiterhin bewirkt STH in der Leber die Synthese von Glucose, induziert die Lipolyse und den oxidativen Abbau von Fettsäuren (O'SULLIVAN et al. 1994). Da STH zudem ein Gegenspieler des Insulins ist, verwundert es nicht, dass Akromegalie eine wichtige Ursache des insulinresistenten Diabetes mellitus bei Katzen ist (NORMAN und MOONEY 2000; BRUYETTE 2001; ABRAHAM et al. 2002; FELDMAN und NELSON 2003).

Bei Hunden scheint dieses Syndrom weitaus seltener vorzukommen (FRACASSI et al. 2007), zeigt sich dann aber mit verdickter Haut am Kopf und Hals, Zungenwachstum und respiratorischem Stridor. Die Zahnzwischenräume weiten sich, der Gang und der Hals werden steifer und der Hund hat Probleme aufzustehen. Weiterhin kommt es zu Gelenksknorpelproliferation, periostalen Reaktionen und massiver Spondylosenbildung. Außerdem zeigen betroffene Tiere Polyphagie, Polydipsie und Polyurie (MEIJ et al. 2010b).

Bei der Katze tritt Akromegalie typischerweise bei mittelalten bis alten männlichen Katzen auf. Das mittlere Alter beim Auftreten erster Symptome ist 10 Jahre. Meistens werden die

Tiere vorgestellt, da der bereits bekannte Diabetes mellitus nicht mehr kontrollierbar ist, ganz gleich wie hoch die Insulindosis gewählt wird (MIDDLETON et al. 1985; LICHTENSTEIGER et al. 1986; ABRAMS-OGG et al. 1993; GOOSSENS et al. 1998; NORMAN und MOONEY 2000; FELDMAN und NELSON 2000; ELLIOTT et al. 2000). Nach einiger Zeit können die Katzen eine Prognathia inferior, degenerative Gelenkserkrankungen, Kardiomegalie, Renomegalie, Hepatomegalie und eine vergrößerte Zunge entwickeln.

Übt der Hypophysentumor einen Masseneffekt auf das umliegende Hirngewebe aus, zeigen die Katzen Somnolenz, Anorexie, Hypothermie, Anfälle oder Verhaltensänderungen, nicht zu vergessen die typischen Symptome des unkontrollierbaren Diabetes mellitus wie Polyurie, Polydipsie, Schwäche, Ataxie und plantigrade Fußung (FELDMAN und NELSON 2000).

Die Insulinresistenz ist wohl die Folge einer wachstumshormoninduzierten Schädigung der den Insulinrezeptoren nachgeschalteten intrazellulären Vorgängen zur Glukoseaufnahme in die Zielgewebe (ROSENFELD et al. 1982; FELDMAN und NELSON 2000). Folglich kommt es zur Hyperglykämie und Hyperinsulinämie, die wiederum die Anzahl der Insulinrezeptoren in den Zellmembranen senkt und so zu einem insulinresistenten Diabetes mellitus führt (MUGGEO et al. 1979; HANSEN et al. 1986; ELLIOTT et al. 2000).

2.5.2.4 Somatotropinmangel

Iatrogen kann ein STH-Mangel durch die chirurgische Entfernung der Hypophyse ausgelöst werden. Nach der Hypophysektomie reagieren die Wachstumshormonspiegel im Plasma auch nicht mehr auf Stimulation (MEIJ et al. 1997a). Trotz Supplementation mit Kortison und Thyroxin post OP, kommt es zu keiner Normalisierung der Muskelmasse oder des Haarkleides, auch wenn die Hypophysektomie den Hyperkortisolismus kuriert hat. Nachdem ein Rezidiv ausgeschlossen und der Mangel an Wachstumshormon durch Ausbleiben eines STH-Anstiegs nach Stimulation bewiesen wurde, kann eine Behandlung mit porzinem STH oder Progestinen in Erwägung gezogen werden.

Es gibt Berichte über spontan auftretende isolierte STH-Mangel bei Hunden (MEIJ et al. 2010b). Dieser Mangel muss mit Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse einhergehen (RIJNBEEK et al. 1993). Eine ausschließlich primäre Schwäche der hypophysären Funktion ist selten und nur beim Menschen in Form einer Autoimmunerkrankung beschrieben (KIKUCHI et al. 2000). Es wurde postuliert, dass verschiedene Formen der Alopezie, die

beispielsweise bei Rassen wie dem Deutschen Zwergspitz, Miniaturpudel, Chow Chow oder Keeshound vorkommen, einen Mangel an STH als Ursache haben.

Da andere endokrine Erkrankungen wie Hypothyreose, Hyperkortisolismus und Hyperöstrogenismus als nicht ursächlich betrachtet werden und obwohl Behandlungsversuche mit heterologem STH schlechte oder mäßige Ergebnisse erbringen, werden dem Krankheitsbild Bezeichnungen wie „adult onset growth hormone deficiency“, „growth-hormone responsive dermatosis“ oder „alopecia x“ gegeben (FRANK 2005). Da bei diesen Hunden jedoch niedrige STH-Plasmalevel gemessen werden können, ist eine hypophysäre Ursache für das STH-Defizit unwahrscheinlich.

Ein Mangel an GHRH-sezernierenden Zellen im Hypothalamus ist ebenso unwahrscheinlich, da eine GHRH-Gabe bei Miniaturpudeln keine Besserung bewirkt. Daher ist von einer erhöhten Somatostatinsekretion auszugehen, welche die STH-Freisetzung hemmt (RIJNBEEK et al. 1993). Eine weitere Theorie ist, dass die STH-Freisetzung bei Hunden mit PDH durch den Hyperkortisolismus gestört wird. Dies liegt zumindest zum Teil an der vermehrten Freisetzung von Somatostatin aus dem Hypothalamus unter dem Einfluss von Kortison (LIMA 1993; WAJCHENBERG et al. 1996). Dieser Gedanke wird unterstützt durch Studien an Ratten, bei denen unter Langzeitdexamethasonadministration erhöhte Level an immunoreaktivem Somatostatin und hypothalamischer Somatostatin-mRNA gefunden wurden (NAKAGAWA et al. 1987; NAKAGAWA et al. 1992).

Auch bei nichtfunktionellen chromophoben Adenomen und anderen Neoplasien, wie auch bei entzündlicher, traumatischer oder vaskulärer Schädigung der Hypophyse, kann es durch Verdrängung STH-sezernierender Zellen durch endokrin inaktives Gewebe, zu einem Somatotropinmangel kommen (EIGENMANN et al. 1983; LA PERLE und CAPEN 2012). Wachstumsprobleme werden hierbei jedoch kaum beobachtet, da Tiere mit Hypophysentumoren meist ausgewachsen sind. Symptome wie Atrophien der Haut oder Muskulatur können aber teilweise auf den fehlenden anabolen Effekt des Somatotropins zurückgeführt werden (LA PERLE und CAPEN 2012).

2.5.2.5 Prolaktinüberschuss

Prolaktinsezernierende Tumore bewirken Zyklusunregelmäßigkeiten, Galaktorrhoe, Pseudoträchtigkeit oder Sterilität. Bei männlichen Individuen kann ein dauerhaft zu hoher Prolaktinserumspiegel zu Hypogonadismus führen (SAEGER 2008). Bisher gibt es noch

keine Fallberichte von Hunden oder Katzen, die an einem prolaktinsezernierenden Hypophysentumor, sogenannte Prolaktinome, erkrankt sind (MEIJ et al. 2010b).

2.5.2.6 Hyperthyreose

Schilddrüsenüberfunktionen hervorgerufen durch TSH-sezernierende Hypophysenadenome sind bei der Katze bisher nicht beschrieben. Feliner Hyperthyreoidismus ist somit fast immer ein primär autonomes Problem der Schilddrüse. (FELDMAN und NELSON 2003). Nur beim Menschen ist in seltenen Fällen ein TSH-produzierender Hypophysentumor die Ursache einer sekundären Hyperthyreose (BRUCKER-DAVIS et al. 1999).

2.5.2.7 Hypothyreose

Eine Hypothyreose kann aufgrund eines endokrin inaktiven chromophoben Adenoms auftreten, wenn TSH-sezernierende Zellen durch funktionsloses Gewebe verdrängt werden (LA PERLE und CAPEN 2012). Hierbei handelt es sich dann um eine sekundäre Hypothyreose, die bei Hunden sehr selten und bei Katzen bisher noch nicht dokumentiert ist.

Weitere mögliche Ursachen für eine hypophysär bedingte Hypothyreose sind kongenitale Missbildungen, Zysten oder Hypoplasien der Hypophyse. Die Suppression thyreotroper Zellen der Hypophyse ist der häufigste Grund für eine Hypothyreose beim Hund. Dies kann aufgrund einer Krankheit, Medikamente, Hormone oder mangelnde beziehungsweise falsche Ernährung auftreten. Vor allem Glukokortikoide, egal ob iatrogen oder endogen zugeführt, können eine Hypothyreose hervorrufen (FELDMAN und NELSON 2003). Auch durch die Hypophysektomie kann iatrogen eine sekundäre Hypothyreose verursacht werden (LANTZ et al. 1988; MEIJ et al. 1998)

2.5.2.8 Diabetes insipidus

Hypophysentumore der Pars distalis können zur Kompression der Neurohypophyse und des Infundibulums führen, was einen Diabetes insipidus zur Folge haben kann (JONES et al. 1997). Zu den primären intrakraniellen Neoplasien, die einen Diabetes insipidus bei Hund und Katze auslösen können, zählen Kraniopharyngiome, Chromophobe Adenome und chromophobe Adenokarzinome der Hypophyse (HIETT und BARTON 1990; GOOSSENS et al. 1995b; HARB et al. 1996).

Andere Ursachen für einen zentralen Diabetes insipidus sind Schädigungen der hypothalamischen Ursprungskerne, beziehungsweise der Axone, die das ADH in die Neurohypophyse leiten. Wird der *Tractus hypothalamicohypophysialis* unterhalb der *Eminentia mediana* durchtrennt oder die Neurohypophyse entfernt, führt dies in der Regel zu einem transienten Diabetes insipidus. Solange aber der Hypothalamus nicht geschädigt wird, sollte kein dauerhafter zentraler Diabetes insipidus auftreten (FELDMAN und NELSON 2003).

2.5.3 Hypophysentumore und deren Einteilung

Bei den meisten neoplastischen Veränderungen der Hypophyse handelt es sich um Adenome, die als gutartig klassifiziert werden. Trotzdem infiltrieren beim Menschen bis zu 45% die angrenzende *Dura mater* und des *Sinus cavernosus* (MEIJ et al. 2002b). Aus diesem Grund haben derartige Tumore auch eine hohe Neigung zu Rezidiven nach chirurgischer Exzision. Der Begriff des hypophysären Karzinoms beschreibt Hypophysentumore, die nachweislich Metastasen gebildet haben (KALTSAS et al. 2005). Der Begriff des "invasiven Adenoms" ist in sich widersprüchlich, kann aber für invasiv wachsende, nicht metastasierende Tumore verwendet werden. Karzinome sind meistens endokrin inaktiv beziehungsweise bewirken eine verminderte Hormonfreisetzung der Hypophyse (SATO et al. 2001; PUENTE 2003).

Bei Katzen und bei Hunden kommen sowohl hypersekretorische als auch endokrin inaktive Tumore vor. Relevant sind hierbei nur die ACTH- und STH-produzierenden Neoplasien. Hypophysentumore, die einen Masseneffekt ausüben, können durch Kompression und Schädigung des umliegenden Gewebes zu Hormonmangel führen. Als Folge entstehen Hormonmangelkrankungen wie die Hypothyreose, der Hypoadrenokortizismus, Atrophie der Geschlechtsorgane, Diabetes insipidus oder ein Panhypopituitarismus (REUSCH 2013). Die Größe hypophysealer Neoplasien ist sehr variabel und reicht von wenigen Millimetern bis zu einer Größe von mehreren Zentimetern. Die Größe steht jedoch keinesfalls im Zusammenhang mit der endokrinen Aktivität und der funktionellen Beeinträchtigung des betroffenen Organismus (CAPEN et al. 1967a).

Hypophysentumore werden traditionell nach ihrem histologischen Färbeverhalten eingeteilt. Demnach gibt es chromophobe, azidophile und basophile Neoplasien. Diese Art und Weise der Klassifizierung vernachlässigt jedoch die Funktion endokrin aktiver Tumore. Daher sollten stets immunhistochemische Untersuchungen eingeleitet werden, um zu bestimmen,

welche Hormone in den Zellen des hypophysären Tumors enthalten sind. Zudem empfiehlt es sich, gleichzeitig entsprechende Serumlevel der entsprechenden Hormone einzuleiten (JONES et al. 1997).

2.5.3.1 Kortikotrope Adenome

Diese Tumore produzieren ACTH und gehören zu den häufigsten hypophysären Neoplasien bei Tieren. Sie treten vor allem bei Hunden auf. Prädisponiert sind hierbei Boxer, Boston Terrier und Dackel. Am häufigsten treten kortikotrope *Pars distalis*-Adenome auf. Es lassen sich sowohl chromophobe als auch deutlich seltenere basophile Adenome unterscheiden lassen. Sie üben sehr oft einen Masseneffekt auf die übrige Hypophyse und den Hypothalamus aus. Zellen stellen sich chromophob dar und färben sich immunzytochemisch spezifisch für ACTH, MSH und β -Lipoprotein an (PETERSON et al. 1982).

Vor allem bei Menschen färben sich die Granula der kortikotropen Tumorzellen häufig basophil an. Bei Hunden findet man mikroskopisch zwei Zellpopulationen. Vorherrschend sind große polyedrische Zellen mit großen Zellkernen, die ein bis zwei Nukleoli enthalten können. Des Weiteren kann man kleine Zellen finden, die einen dunkel gefärbten Zellkern mit unklar begrenztem Nukleolus aufweisen. Man kann mikroskopisch zudem zwei unterschiedliche Anordnungen der Tumorzellen unterscheiden. Beim diffusen Typ sind die Zellen in dicken Schichten angeordnet, die von wenigen Kapillaren durchzogen werden.

Ganz anders sind die Zellen beim sinusoidalen Typ angeordnet. Hier formen sie palisadenartige Gebilde mit dazwischenliegenden und mit Endothel ausgekleideten Sinusoiden. Durch kleine Kapillaren wird der Tumor in Läppchen geteilt. Es kann sogar vorkommen, dass die Tumorzellen kleine Azini ausbilden, deren Inhalt kolloidales Material enthält (JONES et al. 1997). Kortikotrope Adenome der *Pars intermedia* sind beim Hund die zweithäufigste Form neoplastischer Veränderungen der Hypophyse. Bei Katzen ist sie etwas seltener. Diese Tumore sind bei Hunden entweder endokrin inaktiv und führen somit zu Hypopituitarismus und Diabetes insipidus oder sie sezernieren ACTH und führen dadurch zu einer bilateralen Nebennierenrindenhyperplasie und Morbus Cushing. Die *Pars distalis* ist nach wie vor gut abgrenzbar. Insgesamt sind *Pars intermedia*-Adenome kleiner als *Pars distalis*-Adenome (HALMI et al. 1981).

In der *Pars intermedia* des Hundes finden sich histologisch A- und B-Zellen. Beide weisen ein eosinophiles Zytoplasma mit vereinzelt Folliken auf. A-Zellen enthalten vor allem α -

MSH, wohingegen B-Zellen überwiegend intrazytoplasmatisches ACTH zeigen. Das Wachstum dieser Neoplasien ist mittelgradig und die Tumore sind zumeist mit einer bindegewebigen Kapsel gut abgegrenzt. Dennoch wachsen sie expansiv und können angrenzendes Hypophysengewebe infiltrieren. Die *Pars distalis* ist hierbei jedoch nicht betroffen.

Pars intermedia-Adenome zeigen beim Hund Nester chromophober Zellen, zwischen denen man viele große kolloidgefüllte Follikel mit einem zilienbesetzten einschichtigen iso- bis hochprismatischen Epithel finden kann. Die chromophoben Zellen haben ein azidophiles Zytoplasma, aber keine basophilen Granula (JONES et al. 1997; LA PERLE und CAPEN 2012).

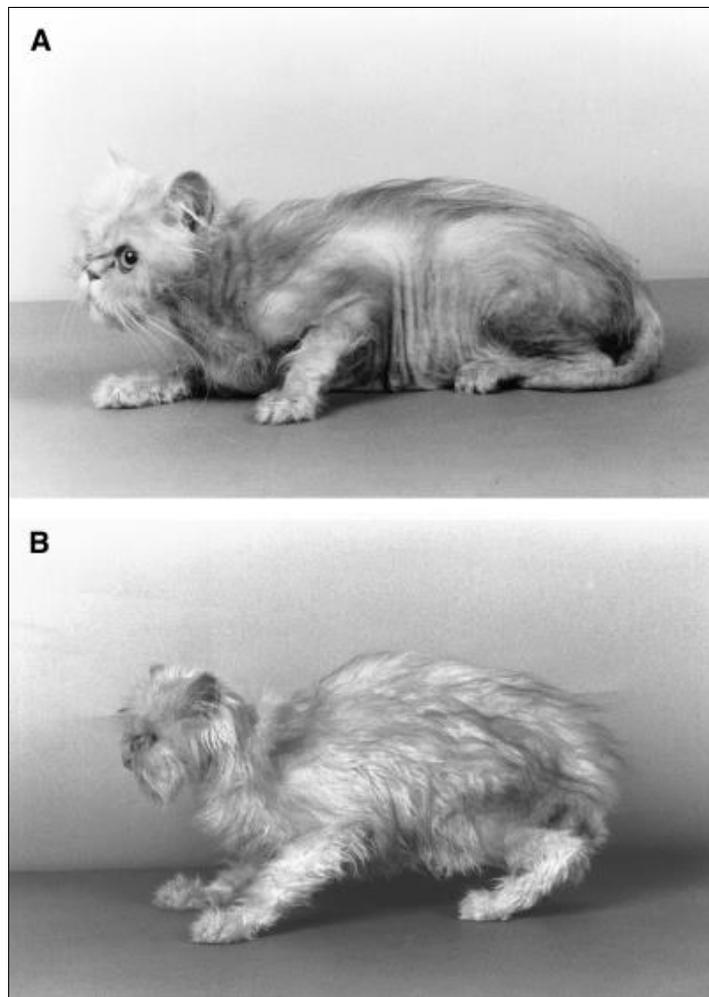


Abb. 9: Sechsjährige Perserkatze mit PDH vor (A) und 4 Monate nach transspenoidaler Hypophysectomie (B). Die alopeziischen Areale an den Flanken gingen in Remission (nach MEIJ et al. 2001)

2.5.3.2 Somatotrope Adenome

Somatotrope Adenome treten vor allem bei Katzen auf. Es handelt sich um azidophile Hypophysenadenomen in der *Pars distalis*. Sind gleichzeitig Plasma STH- und IGF-I-Level erhöht, spricht man von Akromegalie (LICHTENSTEIGER et al. 1986; HEINRICHS et al. 1989).

Auch bei Hunden treten azidophile Adenome der Hypophyse im Zusammenhang mit Akromegalie und deren Folgen auf (VAN KEULEN et al. 1996; FRACASSI et al. 2007). Typische Symptome sind bei Hunden Verdickung der Haut mit Hautfaltenbildung, Vergrößerung der Zunge, Gewichtszunahme, Polyurie und Polydipsie (FRACASSI et al. 2007). Insgesamt sind azidophile Adenome bei Hunden aber sehr selten und es gibt bis jetzt nur wenige Fallberichte (HOTTENDORF et al. 1966; CAPEN et al. 1967b).

Katzen zeigen ebenfalls Symptome wie Polyurie, Polydipsie und Polyphagie. Zudem leiden sie häufig an einem therapieresistenten Diabetes mellitus (PETERSON et al. 1990). Bei somatotropen Adenomen sind Zellen schicht- oder säulenartig, manchmal auch in Azini angeordnet. Die azidophilen Granula sind deutlich sichtbar (JONES et al. 1997).



Abb. 10: Elfjährige, männlich-kastrierte Europäisch Kurzhaar Katze mit Diabetes mellitus und Akromegalie. Der Kater fiel durch ein zunehmend erhöhtes Körpergewicht und stumpfes Fell auf (A). Ein Jahr nach Hypophysektomie (B) aufgrund eines somatotropen Adenoms benötigte der Kater kein Insulin mehr und entwickelte ein dichtes und gesundes Haarkleid (nach MEIJ et al. 2010).

2.5.3.3 Laktotrope, gonadotrope und thyreotrope Adenome

Prolaktinome oder laktotrope Hypophysentumore sind, genauso wie gonadotrope und thyreotrope Adenome, bei Haustieren sehr selten. Prolaktinome sind bei Hund, Katze und Schaf beschrieben (GONZALEZ et al. 1994; BABA und CÄTOI 2007). Histologisch zeigt das azidophile Adenom beim Schaf, gefärbt mit PAS-Orange G, wenige chromophobe und viele azidophile Zellen. Nach Immunperoxidasefärbung sind die meisten Zellen immunreaktiv für Prolaktin. Der Tumor weist keine Malignitätskriterien auf und wird so als Adenom, genauer gesagt Prolaktinom, klassifiziert (GONZALEZ et al. 1994). Ansonsten zeigen sich Prolaktinome häufig chromophob (JONES et al. 1997).

Beim Menschen zählen laktotrope Adenome zu den häufigsten Hypophysentumoren und führen bei der Frau zu Amenorrhoe und Galaktorrhoe. Thyreotrope Adenome sind beim Menschen mitunter basophil, in der Tiermedizin jedoch bisher nicht beschrieben. Sie führen bei Menschen zu Hyperthyreoidismus. Selten sind sie euthyreot. Es handelt sich vor allem um große Adenome, wobei auch Mikroadenome beobachtet werden konnten.

Als thyreotrope Adenome gelten neoplastische Veränderungen der Hypophyse, bei denen sich immunzytochemisch TSH-haltige Zellen nachweisen lassen und zusätzlich erhöhte TSH-Plasmalevel gemessen werden. Bei einigen Tumoren sind die Zellen zudem positiv für STH, PRL, FSH und ACTH. Histologisch findet man gitterartig angeordnete Granula mit leicht basophilem Zytoplasma (GIROD et al. 1986). Basophile Adenome zählen insgesamt zu den seltensten Hypophysentumoren bei Tieren (DÄMMRICH 1967).

2.5.3.4 Hormonell inaktive Adenome

Es gibt endokrin inaktive chromophobe Adenome der *Pars distalis*, die jedoch durch ihr Größenwachstum das umliegende Gewebe komprimieren können und so durch Verdängung endokrin aktiver Zellen klinische Symptome hervorrufen (CAPEN et al. 1967a). Mangelnde Sekretion von Hypophysenhormonen führt zur Unterfunktion der Zielorgane. Weiterhin können Ausfallserscheinungen des ZNS auftreten. Bei betroffenen Tieren sind verminderte Aktivität, zum Teil Ataxie und Schwäche nach körperlicher Belastung, ja sogar Hyperästhesien, Tremor und Anfälle beschrieben. Bei Kompression des *N. opticus* kann es zu Blindheit mit Mydriasis kommen (CAPEN et al. 1967a; JONES et al. 1997).

Insgesamt sind die klinischen Erscheinungen jedoch recht unspezifisch und können schnell mit anderen Krankheitskomplexen, wie Enzephalitiden, Gehirnneoplasien oder Nierenerkran-

kungen verwechselt werden (JONES et al. 1997; LA PERLE und CAPEN 2012). Durch verminderte Freisetzung von STH, TSH oder ACTH kann es zu Atrophie der Zielorgane kommen. Atrophien der Haut und Muskulatur lassen sich auf den anabolen Effekt des STH zurückführen. Weiterhin können die Nebennierenrinden atrophieren und es kann zu Hypoglykämie kommen. Betroffene Tiere zeigen sich abgemagert und insofern sie nicht bereits kastriert sind, atrophieren die Gonaden und Hündinnen zeigen einen Zyklusstillstand (CAPEN et al. 1967a).

2.5.3.5 Karzinome

Karzinome der Hypophyse treten deutlich seltener auf als Adenome und sind bei Hunden beschrieben. Durch Zerstörung der *Pars distalis* und der Neurohypophyse verursachen sie einen Panhypopituitarismus und folglich Hypothyreoidismus und Diabetes insipidus. Hormonell sind sie in der Regel inaktiv. Durch ihr schnelles und invasives Wachstum führen sie unter anderem zu Knochenlyse und können in Lymphknoten, Milz und Leber metastasieren. Hypophysenkarzinome sind häufig sehr zellreich. Sie zeigen nicht selten ausgeprägte Blutungen und Nekrosen. Zudem findet man deutlich mehr Malignitätskriterien, wie Riesenzellen, Kernpleomorphien und Mitosefiguren (JONES et al. 1997; JUBB et al. 2007; LA PERLE und CAPEN 2012).

2.5.3.6 Kraniopharyngiome (Intrakranielle Keimzelltumoren)

Kraniopharyngiome sind gutartige Neoplasien der epithelialen Überreste des oropharyngealen Ektoderms der Rathkeschen Taschen und treten als raumfordernde Prozesse in wesentlich jüngerem Alter auf als hypophysäre Neoplasien. Man findet sie supra- oder infrasellär. Häufig sind sie sehr groß und wachsen entlang der Hirnbasis. Dort können sie Einfluss auf die Funktion mehrerer Hirnnerven nehmen oder in den Hypothalamus oder Thalamus expandieren (JUBB et al. 2007). Zudem können sie einen hypophysären Zwergenwuchs mit oder ohne Diabetes insipidus verursachen (JENSEN 1959), wenn sie bei Junghunden vor dem Schluss der Epiphysenfugen auftreten.

Histologisch findet man in Kraniopharyngiomen abwechselnd solide und zystische Areale. In den soliden Arealen herrschen iso- bis hochprismatische Zellen vor. Zum Teil findet sich auch Plattenepithel und Mineralisationen. Zysten sind von Plattenepithel oder isoprismatischen Zellen ausgekleidet und enthalten häufig Kolloid oder Keratin. Die pleomorphen Neoplasien

in der suprasellären Region werden bei Junghunden auch als Keimzelltumor bezeichnet, wenn in der Neoplasie unterschiedliche Zelltypen vorkommen, diese suprasellär und median lokalisiert ist und α -Fetoprotein nachgewiesen werden kann. (LA PERLE und CAPEN 2012).

2.5.3.7 Sekundäre Neoplasien der Hypophyse

Metastasierungen in die Hypophyse sind nicht häufig, werden aber immer wieder beschrieben. Unter anderem gibt es Fallberichte über ein Lymphosarkom bei Hunden, malignes Melanom bei Hund und Katze, Adenokarzinom der Mammaleiste bei Hunden, Osteosarkom und Ependymom bei Hunden. Die destruktiven Effekte auf das gesunde Hypophysengewebe führen zu vergleichbaren Symptomen wie nichtfunktionelle Hypophysenadenome, die einen Masseneffekt auf das umliegende Gewebe ausüben (JONES et al. 1997).

2.6 Therapie der Hypophysenpathologien

2.6.1 Diagnosestellung bei Hypophysenpathologien

Beim PDH, dem hypophysären Hyperadrenokortizismus, sind typische klinische Symptome Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Hautatrophie, umfangsvermehrtes und hängendes Abdomen, Muskelatrophien, Lethargie und Alopezie (RIJNBEEK et al. 2010; VALENTIN et al. 2014). Gleichzeitig zeigen erkrankte Katzen zusätzlich häufig Diabetes mellitus, Pankreatitis, chronische Nierenerkrankungen, bakterielle Infektionen vor allem der Haut und des Harntrakts und Herzerkrankungen (VALENTIN et al. 2014). In der blutchemischen Untersuchung fallen eine Hyperglykämie mit erhöhten Fruktosaminen (NEIGER et al. 2004), eine Hypochlorämie und häufig eine Hypertriglyzeridämie auf (VALENTIN et al. 2014). Weiterhin zeigt sich nicht selten die totale Serumkonzentration an Thyroxin erhöht. Zur Bestimmung eines primären oder sekundären Hyperadrenokortizismus wird ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt (MEIJ et al. 2001; NEIGER et al. 2004; MEIJ et al. 2010a; VALENTIN et al. 2014). Zum Ausschluss eines Cushing-Syndroms können sensitive Tests wie der „low dose dexamethason suppression test“ (LDDST) oder die „urinary cortisol creatinine ratio“ (UCCR) aus zwei aufeinanderfolgenden Morgenurinproben bestimmt werden. Der LDDST mit 0,01 mg/kg Dexamethason intravenös ist bisher der am häufigsten genutzte Test bei Katzen, um einen Hyperadrenokortizismus zu diagnostizieren (STOLP et al. 1983; GOOSSENS et al.

1995a; MEIJ et al. 2001; RIJNBERK und KOOISTRA 2010). Bei einem negativen Wert kann Morbus Cushing ausgeschlossen werden. Erhält man ein positives Ergebnis, wird ein „high dose dexamethasone stimulation test“ (HDSST) durchgeführt, um zusammen mit der passenden Klinik die Diagnose Morbus Cushing beziehungsweise primärer oder sekundärer Hyperadrenokortizismus stellen zu können (MEIJ et al. 2001; RIJNBERK und KOOISTRA 2010). Nach zweimaliger Gabe von 0,1 mg/kg Dexamethason per os bei der Katze wird am darauffolgenden Tag nochmals die UCC aus Morgenurin bestimmt. Liegt der UCC-Wert dieser Probe unterhalb der Hälfte des mittleren UCC-Wertes aus den zuvor gesammelten Morgenurinproben, so ist der Test positiv (MEIJ et al. 2001; MEIJ und MOL 2008). Alternativ wird Dexamethason mit einer Dosierung von 0,1 mg/kg intravenös verabreicht und zuvor der Basalwert und anschließend nach 4 und 8 Stunden die Kortisolwerte im Plasma bestimmt (NEIGER et al. 2004). Es wird zudem berichtet, dass mittels HDDST zwischen hypophysärem und adrenalem Hyperadrenokortizismus unterschieden werden kann (NELSON et al. 1988; VALENTIN et al. 2014). Liegt das Ergebnis des stimulierten UCC-Werts nicht sicher unterhalb der 50% des mittleren UCC-Werts der vorangegangenen zwei Morgenurinproben, spricht dies für einen Nebennierentumor oder eine dexamethasonresistenten PDH (MEIJ und MOL 2008). Dann wird der basale ACTH-Wert im Plasma bestimmt und so die Diagnose gestellt (MEIJ et al. 2001; VALENTIN et al. 2014). Sprechen die Ergebnisse für einen Nebennierentumor, kann die Diagnose mittels Ultraschall des Bauchraums gesichert werden, wobei meist nur einseitig eine vergrößerte Nebenniere auffällt. Bei einem PDH sind die Nebennieren beidseits symmetrisch von normaler Größe oder vergrößert (VALENTIN et al. 2014). Zur Darstellung einer hypophysären Masse und deren Ausmaße eignet sich vor allem die Computertomographie (MEIJ et al. 2001). MEIJ et al. (2001) lagern die Katzen hierfür in Brust-Bauch-Lage und fertigen transverse Schnittbilder des Schädels im rechten Winkel zur Schädelbasis an. Genutzt wird eine 9 Sekunden Scan-Zeit mit 120 kV, 220 mA und einer Schichtdicke von 2 mm oder 1 mm mit überlappenden Schnitten. Die Höhe und Breite der Hypophyse lässt sich anhand der Bilder einfach messen. Die Länge wird anhand der Anzahl der Schnittbilder bestimmt, die Teile der Hypophyse abbilden (MEIJ et al. 2001). Die Größenbestimmung der Hypophyse als Diagnostikum eines hypophysären Tumors ist jedoch fraglich, da diese sehr häufig eine normale Größe aufweist, obwohl ein PDH beziehungsweise „ACTH-dependent hyperadrenocorticism“ ADHAC vorliegt. Mittels Verhältnis aus dem maximalen Durchmesser beider Nebennieren lässt sich zwischen einem „ACTH-independent hyperadrenocorticism“ AIHAC und ADHAC unterscheiden (PINEIRO et al. 2011).

2.6.2 Therapiemöglichkeiten

Bei Hypophysentumoren der Katze gibt es derzeit einige unterschiedliche therapeutische Ansätze, abhängig von der Art des Tumors und vor allem inwiefern dieser endokrin aktiv ist. Bei kortikotropen Hypophysenadenomen führen einige Chirurgen die Adrenalectomie durch (DUESBERG et al. 1995). Bei somatotropen Adenomen mit dem Krankheitsbild der Akromegalie oder kortikotropen Adenomen greifen andere Autoren wiederum lieber auf eine pharmakologische Therapie zurück (SCHWEDES 1997; ABRAHAM et al. 2002). Auch die Bestrahlungstherapie lässt sich bei Hypophysentumoren therapeutisch nutzen (GOOSSENS et al. 1998; KASER-HOTZ et al. 2002; MAYER et al. 2006; LITTLER et al. 2006). Dennoch wird von den meisten die Hypophysektomie als Methode der Wahl angesehen, da hierbei die Grundursache für das Leiden entfernt wird (RAND 1966a; RAND 1968; TEASDALE 1982; MEIJ et al. 1997b; MEIJ 1998; MEIJ et al. 2001; MEIJ et al. 2002a; METZNER et al. 2006; MEIJ et al. 2010a). Pharmakologisch werden in der Humanmedizin sowohl Dopaminagonisten, Somatostatinanaloga oder Wachstumshormonrezeptorantagonisten eingesetzt (FREDA 2003; METZNER et al. 2006). ABRAHAM et al. (2002) setzen den Dopamin-Agonisten L-Deprenyl ein, da dieser eine große therapeutische Breite und kaum dokumentierte Nebenwirkungen aufweist. L-Deprenyl hemmt die Monooxidase B und verstärkt dadurch die Dopaminwirkung, ohne dabei akut die Dopaminaktivität zu erhöhen (KNOLL 1983). In dieser Studie zeigt die Katze jedoch keine Verbesserung der Insulinresistenz und IGF-1 Level sind nicht gemessen worden, sodass hierzu keine Aussage bezüglich der Wirksamkeit getroffen werden kann (ABRAHAM et al. 2002). Somatostatinanaloga werden in der Humanmedizin mit größerem Erfolg eingesetzt, um die GH-Konzentration zu senken, als mit Bromocriptin, einem anderen Dopamin-Agonisten. Octreotid kann in einigen Fällen sogar die Tumormasse reduzieren (CHIODINI et al. 1987; FLOGSTAD et al. 1994). Dennoch sprechen Patienten sehr unterschiedlich auf Octreotid an, was an fünf verschiedenen Somatostatinrezeptoren liegt, die in Hypophysenadenomen in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden sind. Die Affinität von Octreotid zu diesen Rezeptorsubtypen ist variabel (SHIMON und MELMED 1997). Die Expression von Subtypen der Somatostatinrezeptoren bei Katzen ist bisher nicht bekannt, kann aber der Grund für das schlechte Ansprechen auf Octreotid sein (MORRISON et al. 1989; PETERSON et al. 1990). Beim PDH, welcher bei Katzen insgesamt sehr selten auftritt (NELSON et al. 1988; RIJNBERK et al. 2010), wird pharmakologisch versucht, mit Metapyron und Ketokonazol eine klinische Besserung zu erreichen (WILLARD et al. 1986b; DALEY et al. 1993). Metapyrone hemmt die Bildung von Kortisol und reduziert somit die

klinischen Symptome des Morbus Cushing (DALEY et al. 1993). Ketokonazol ist ein Imidazolderivat, das eigentlich bei der Pilzbekämpfung zum Einsatz kommt und die Steroidgenese hemmt. Bei der Katze zeigt sich aber kein Abfall der Kortisonkonzentration im Blut (WILLARD et al. 1986b). Die Mitotane-(o,p'-DDD)-Therapie soll eine Zerstörung aller drei Zonen der Nebennierenrinde verursachen und somit sowohl die Glukokortikoid als auch Mineralokortikoidproduktion unterbinden. Da eine Mineralokortikoiddefizienz lebensbedrohlich sein kann, wird initial sowohl Fludrokortison als auch Prednisolon verabreicht. Zudem müssen klinische und blutchemische Kontrollen stattfinden (SCHWEDES 1997). Weniger Nebenwirkungen als Mitotane soll Trilostan haben (ARENAS et al. 2014). Trilostan ist ein kompetitiver 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Inhibitor, welcher eine verminderte Synthese von Kortison und anderen Steroiden bewirkt. In Studien zeigt sich eine deutliche Besserung der Cushing-Symptomatik bei Katzen. Dennoch muss man berücksichtigen, dass bisher noch wenig über die Pharmakokinetik von Trilostan bekannt ist und einige Katzen während der Therapie eine chronische Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen entwickelt haben. Ob dies jedoch kausal einen Zusammenhang mit der Trilostantherapie hat, ist nicht zu sagen (NEIGER et al. 2004; KEITH et al. 2013). KEITH et al. (2013) erreichen mit Trilostan bei keiner Katze in ihrer Studie eine Remission des Diabetes mellitus. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass pharmakologisch zwar die klinische Symptomatik ausgehend von der Hormonbürde, die durch den Hypophysentumor entsteht, palliativ therapiert werden kann, das Grundproblem, nämlich der Hypophysentumor selbst bei allen pharmakologischen Möglichkeiten nicht beseitigt wird. Sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin ist die Strahlentherapie indiziert, wenn die Hypophysentumore sehr groß, invasiv und chirurgisch nicht resezierbar sind (WASS 1997). Insgesamt gibt es in der veterinärmedizinischen Literatur nur wenige Berichte über Katzen mit Hypophysentumoren, die mittels Bestrahlung behandelt werden (GOOSSENS et al. 1998; FELDMAN und NELSON 2000; KASER-HOTZ et al. 2002; LITTLER et al. 2006; MAYER et al. 2006). Ein großer Nachteil jedoch ist, dass bei der Bestrahlung die gewünschten Effekte erst nach Monaten auftreten. Eine kombinierte medikamentelle Therapie zur Überbrückung dieses Intervalls ist sinnvoll. Es gibt Berichte über vorübergehende oder vollständige erfolgreiche Behandlungen der Insulinresistenz bei Katzen mittels Kobalt-60-Bestrahlung (PETERSON et al. 1990; GOOSSENS et al. 1998). Mögliche Nebenwirkungen sind jedoch vorübergehende oder dauerhafte Beeinträchtigung des Seh- oder des Hörvermögens, Nekrosen im Bereich des Gehirns, Hautirritationen, Haarverlust und Depigmentierung. Der Gebrauch von 3D-

geplanten Bestrahlungen, die multiple Strahlen aus verschiedenen Winkeln ermöglichen, um so die Strahlendosis zu verkleinern, die beispielsweise auf das Innenohr oder andere Teile des Gehirns trifft, reduziert diese Risiken (MAYER et al. 2006). Eingesetzt werden beispielsweise Elektronenbeschleuniger wie die Betatron-Einheit oder Photonen mittels Linearbeschleunigern. Typische Dosierungen sind liegen zwischen 2,7 und 4,0 Gy pro Sitzung bei einer Gesamtdosis bis zu 5400 Gy (KASER-HOTZ et al. 2002; MAYER et al. 2006). Die Adrenalectomie führt zwar zur Remission des Diabetes mellitus und zum Absinken der Serum-Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Konzentrationen, ist aber mit sehr hohen postoperativen Komplikationen verbunden. Vor allem Elektrolytverschiebungen wie Hyperkaliämie und Hyponatriämie treten aufgrund des Mineralokortikoidmangels auf. Weitere Komplikationen sind Sepsis, Pankreatitis und Venenthrombosen, die vermutlich aufgrund des langen präoperativen Hyperkortisolismus auftreten. Zudem ist ein stark limitierender Faktor die Besitzer-Compliance bei den medikamentellen Kontrollen der adrenokortikalen Insuffizienz aufgrund der fehlenden Nebennieren (DUESBERG et al. 1995).

2.6.3 Planung des chirurgischen Eingriffs

Um die intraoperative Sterblichkeit so gering wie möglich zu halten, sollte die Katze vor dem Eingriff gründlich auf mögliche Begleiterkrankungen untersucht werden (MEIJ et al. 2002a), da es aufgrund der sekundären Akromegalie oder des Hyperadrenokortizismus häufig zu Herz- und Hautproblemen kommt (ADAMS et al. 1968; DUESBERG et al. 1995; METZNER et al. 2006; DEKKERS et al. 2008; VALENTIN et al. 2014). Weiterhin muss beachtet werden, dass für eine mikrochirurgische transsphenoidale Hypophysektomie eine gute Zusammenarbeit zwischen Neurochirurgen, Endokrinologen und Bildgebern nötig ist, was oft nur in größeren veterinärmedizinischen Zentren gewährleistet ist. Eine Computertomographie ist bei chirurgischer Exzision von großer Bedeutung, um die genaue Lage und das Ausmaß des Hypophysentumors zu bestimmen. Zudem muss der Neurochirurg einige Erfahrung mitbringen, da die Lernkurve für die Hypophysektomie sehr flach ist (MEIJ et al. 2002a). Zur Planung eines chirurgischen Eingriffes ist beim Hund eine detaillierte Bildgebung im Sinne einer CT unabdingbar, um die Größe und das Ausmaß des Hypophysentumors zu bestimmen. Weiterhin kann man dynamische kontrastverstärkte CT-Aufnahmen anfertigen, welche Serien enthalten, bei denen mehrere Aufnahmen ein und derselben Schicht während Kontrastmittelapplikation angefertigt werden (VAN DER VLUGT-MEIJER et al. 2003; TYSON et al. 2005). In der Humanmedizin werden dynamische CT-Studien der Hypophyse genutzt, um die

sinusoidalen Gefäße und das Kapillarbett der Adenohypophyse darzustellen. Zeigt sich dieses verdrängt oder zusammengepresst (das sogenannte „tuft-sign“), hilft das dem Bildgeber sogar kleinste intrahypophysäre Läsionen zu erkennen (BONNEVILLE et al. 1983). Nach Kontrastmittelapplikation zeigt sich die Neurohypophyse hypodens im Vergleich zur Adenohypophyse. Dieser sogenannte „pituitary flush“ erlaubt es, ein Hypophysenadenom (mit verschobenem „pituitary flush“) oder eine diffus veränderte Hypophyse (kein „pituitary flush“) zu erkennen (VAN DER VLUGT-MEIJER et al. 2003). Zur Korrelation der Hypophysenposition mit den chirurgischen Orientierungspunkten wurden die Abstände zwischen dem CT-Bild durch das Zentrum der Hypophyse zum CT-Bild durch den rostralen Anteil des *Dorsum sellae* und der Position des CT-Bildes mit der kaudalen Grenze der *Hamuli pterygoidei* und dem CT-Bild durch die Position, wo die äußere Kortikalis des *Os sphenoidalis* wieder flach wird, bestimmt (MEIJ et al. 1997b).

2.6.4 Chirurgische Zugänge

Der heutige Standardzugang zur Hypophyse ist sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin bei Hund und Katze der transsphenoidale Zugang über die Nase beziehungsweise Maulhöhle des Patienten (RAND 1966a; ADAMS et al. 1968; CROSS et al. 1972; MEIJ et al. 1997b; MEIJ et al. 2001; MEIJ et al. 2002a). In der Experimentalchirurgie des frühen 20. Jahrhunderts werden verschiedene Zugänge zur Hypophyse ausprobiert. Der transtemporale Zugang wird von CROWE et al. (1910) beschrieben. Hierzu entfernt er beidseits die laterale Schädelkalotte, um von der linken Seite an die Hypophyse zuzugehen und gleichzeitig auf der Gegenseite eine Druckentlastung des Gehirns zu schaffen. Gelagert wird der Hund in Brust-Bauch-Lage mit dem Kopf in erhöhter Position. Um bis nach basal an die Hypophyse heranzukommen, ist es nötig, den *Arcus zygomaticus* auf der Operationsseite zu entfernen. Teilweise wird der Schädel trepaniert und das *Os temporale* und *Os parietale* unter Bildung eines Knochendeckels entfernt, um so eine Kraniotomie von mindestens 3 x 3 cm zu schaffen. Die *Dura mater* wird inzidiert und der Temporallappen mit einem Hirnspatel angehoben. Zwischen dem III. Hirnnerven und der *A. carotis interna* kann die Hypophyse identifiziert und exziiert werden. Später geht man dazu über, nur noch unilateral transtemporal an die Hypophyse zuzugehen (CUSHING 1914; DANDY und REICHERT 1925; MARKOWITZ 1937; MARKOWITZ et al. 1959; HOERLEIN et al. 1963; OLIVER 1968; HOERLEIN und OLIVER 1978). Damit man die Hirnmasse weniger manipulieren muss, um die Hypophyse darstellen zu können, wird der Kopf intra OP um 100° bis 135° nach lateral

gekippt, wodurch der basale Zugang erleichtert wird (DANDY und REICHERT 1925). Einige Chirurgen machen einen frontalen Zugang zur Hypophyse über eine dorsale Kraniotomie über das *Os frontale* und *Os parietale* oder eher lateral über das *Os temporale* und *Os sphenoidale* (HOERLEIN et al. 1963; OLIVER 1968; HOERLEIN und OLIVER 1978). DANDY und REICHERT (1925) sehen den transtemporalen Zugang dem transoralen Zugang überlegen, da hier ein aseptisches Vorgehen möglich ist. Dennoch setzt sich der transorale, transbuccale bzw. transsphenoidale Zugang durch, wofür sowohl eine Lagerung des Hundes in Rückenlage als auch in Brust-Bauch-Lage beschrieben wird (OLIVER 1968; SNYCKERS 1975; LANTZ et al. 1988; MEIJ et al. 1997b). Für das mikrochirurgische Training humanmedizinischer Neurochirurgen ist zudem ein transsphenoidaler Zugang bei Katzen in Rücklage parapharyngeal über den Hals beschrieben. Hierzu wird eine submentale Inzision bis zur Mitte des Halses durchgeführt und der *M. sternomastoideus* in der Mitte entlang der Inzision durchtrennt. Die *V. transversa faciei* wird durchtrennt und der *M. stylohyoideus* sowie *M. stylopharyngeus* geteilt. Der *M. longus capitis* wird von seinem Ansatz am *Tuberculum musculare* entfernt. Der gesamte Pharynx wird abgehoben und nach kranial geschoben, bis die Basis der *Hamuli pterygoidei* einsehbar ist. In der Mitte zwischen den Hamuli und den *Bullae tympanicae* wird ein ca 4 x 4 mm großes Bohrloch gesetzt (SNYCKERS 1975). Beim Hund beschreibt OLIVER (1968) als Erster die Brust-Bauch-Lage zur Hypophysektomie, wodurch die Hypophyse aufgrund der Schwerkraft nach unten fällt, was die Exzision erleichtert. Zudem sinkt bei leicht angehobenem Kopf der intrakranielle Druck, was die Blutungsgefahr reduziert. Ausführlich beschreibt MEIJ et al. (1997b) den transsphenoidalen Zugang beim Hund in Brust-Bauch-Lage. Das gleiche Prinzip wendet er auch bei Katzen an (MEIJ et al. 2001). Das Tier wird in Brust-Bauch-Lage gelagert und der Oberkiefer an einer Metalstange fixiert, die seitlich am Operationstisch befestigt wird. Kopf und Hals werden gepolstert. Der Unterkiefer wird mit Mullbinden nach unten ausgebunden und der geblockte Tracheotubus unterhalb der Zunge mit Klebenband an dem Unterkiefer befestigt. Der OP-Tisch wird mit einem 40° Winkel nach hinten geneigt. Kompressen werden im Oropharynx platziert, damit Blut und sonstige Flüssigkeiten nicht in den Larynx abfließen können. Der Chirurg orientiert sich an den *Hamuli pterygoidei* und schneidet den weichen Gaumen in der Mitte ein. Hierzu verwendet der Autor Elektrochirurgie. Die palatinale Mukosa wird mittels Gelpi-Spreizer auseinandergehalten und Haltezügel angebracht. So können die *Ossa pterygoidei* und ihre kaudoventralen Winkel, die *Hamuli pterygoidei*, dargestellt werden. Diese können mit einem Haken palpirt werden.

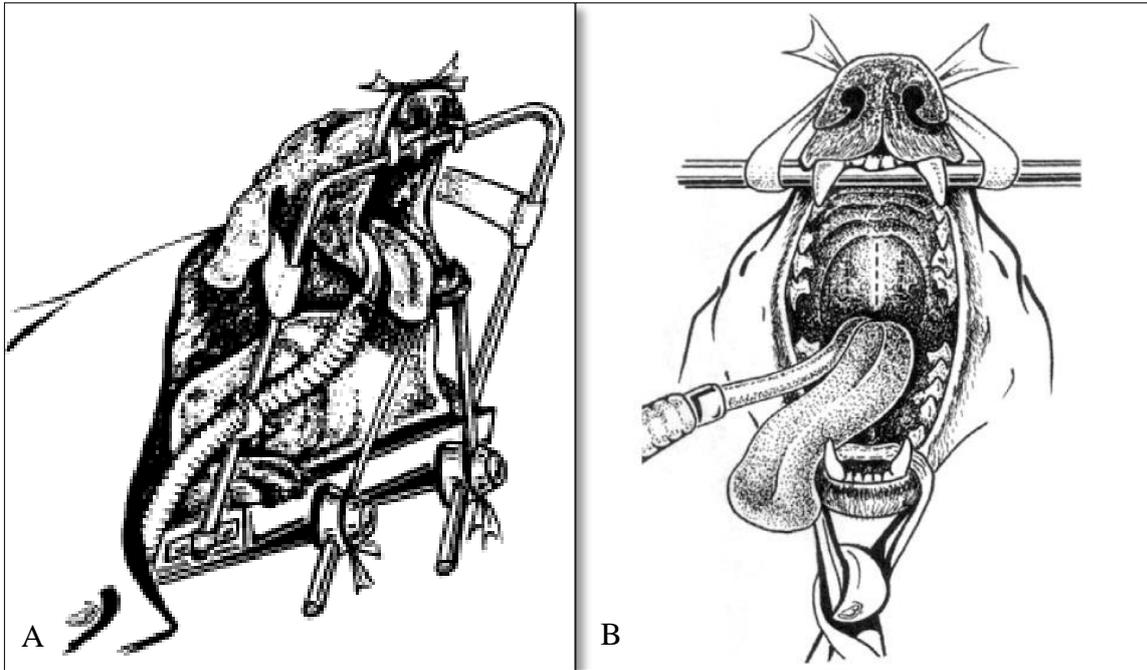


Abb. 11: Lagerung des Patienten für die transsphenoidale Hypophysektomie am Beispiel eines Hundes (A). Als intraorale Orientierung für den Zugang dienen die Hamuli pterygoidei. Der weiche Gaumen wird entlang der gestrichelten Linie inzidiert (B) (MEIJ et al. 1997).

An der Basis des *Os pterygoideum* wird beidseits die schlitzartige Öffnung der Eustachi'schen Röhre (*Ostium pharyngeum tubae auditivae*) aufgesucht. Diese liegen im Bereich der *Hamuli pterygoidei*. Das Mukoperiost wird eingeschnitten und mit einem Raspatorium zur Seite geschoben. Auf diese Weise wird die äußere Kortikalis des *Os sphenoidale* dargestellt und man kann das *Os presphenoidale* und *Os basisphenoidale* einsehen.

Für die korrekte Positionierung des Bohrlochs, das mit einer Diamantfräse gesetzt wird, wird die Lokalisation der *Fossa hypophysialis* mit der Hypophyse und die Lokalisation der kaudalen Enden der *Hamuli pterygoidei* mithilfe der präoperativ angefertigten CT-Aufnahmen in Korrelation gesetzt. Weiterhin ist die Kontur des *Os sphenoidale* hilfreich. Denn von rostral nach kaudal ist auf transversen CT-Aufnahmen der Bereich der Mittellinie zunächst kammartig erhaben (*Os presphenoidale*) und flacht dann ab (*Os basisphenoidale*), bis hin zu einer kleinen Furche (*Synchondrosis occipitophenoidalis*). Es wird so lange gefräst, bis die innere Kortikalis erreicht wird. Sobald diese so dünn ist, dass die Hypophyse rosa-weißlich hindurchscheint, stoppt man mit dem Fräsen. Man sieht den bläulich schimmernden *Sinus cavernosus*, der die Hypophyse lateral umgibt. Mit einem kleinen Haken wird die dünne

Schicht der restlichen inneren Kortikalis durchstoßen und mit 1 mm und 3 mm Knochenstanzen wird die Öffnung vergrößert. Nach Inzision der *Dura mater* kann die Hypophyse abgesetzt werden. Da sich die Enden der eingeschnittenen *Dura mater* für gewöhnlich ringartig zurückziehen, werden diese nicht verschlossen. Nach Untersuchung der *Fossa hypophysialis* auf etwaige Hypophysenreste mit einem Nervenhook wird die Öffnung mit einem absorbierbaren Gelatineschwamm verschlossen. Das Bohrloch im *Os sphenoidale* wird mit Knochenwachs gefüllt und das Mukoperiost darüber verschlossen (MEIJ et al. 1997b).

Eine weitere Möglichkeit ist der ventrale paramediane Zugang. Hierbei erfolgt die Inzision zwischen Larynx und Unterkieferast paramedian. *M. digastricus* und *M. myohyoideus* werden dargestellt und durchtrennt, um sich die mediale Oberfläche der Mandelfalte darzustellen und anschließend einzuschneiden. Daraufhin wird die Gaumenmandel entfernt, die Zunge zurückgezogen und eine Inzision in den weichen Gaumen gemacht (AXLUND et al. 2005). Die weitere Vorgehensweise entspricht dem transssphenoidalen Zugang nach MEIJ et al. (1997b). Jahre zuvor beschreibt VERDURA et al. (1963) einen ähnlichen ventralen paramedianen Zugang mit aseptischer Technik. Hierbei erfolgt der Hautschnitt Paramedian auf Höhe des kaudalen Unterkieferwinkels bis kaudal des Larynx. Die Muskulatur, *N. hypoglossus*, *N. vagus*, *N. sympathicus*, *A. carotis*, *V. jugularis interna* werden stumpf freipräpariert und gemeinsam mit Ösophagus und Trachea mittels Retraktoren zur Seite verlagert. Das Zungenbein (*Os hyoideum*) wird zwischen Epihyoid und Stylohyoid exartikuliert. Die paravertebralen Muskeln werden retrahiert und so die *Bulla tympanica* und die kraniale Kante des *Foramen magnum* dargestellt. Mit einem Raspatorium wird der Pharynx vom Schädelknochen abgehoben. Zwischen den *Bullae tympanicae* setzt am Schädel der *M. capitis longus* an, der stumpf abpräpariert wird. Das Mukoperiost wird vom Knochen abgehoben und so die *Sutura intersphenoidale* und *Sutura occipitophenoidale* dargestellt. Der Schädel wird, wie bereits von den anderen Autoren beschrieben, mit einer Fräse eröffnet (VERDURA et al. 1963).

Eine weitere Modifikation des transoralen Zugangs publizieren HENRY et al. (1982). Sie führen vor der eigentlichen Hypophysektomie eine mandibuläre Symphysiotomie durch, um sich nach Retraktion der Zunge nach ventrokaudal ein übersichtlicheres und größeres Operationsfeld zu schaffen (HENRY et al. 1982). Aufgrund der Komplexität der Zugänge von VERDURA et al. (1963) und HENRY et al. (1982) setzen sich diese in der veterinärmedizinischen Chirurgie nicht durch (AXLUND et al. 2005) und bereiten so dem transssphenoidalen Zugang nach MEIJ et al. (1997b) den Weg.

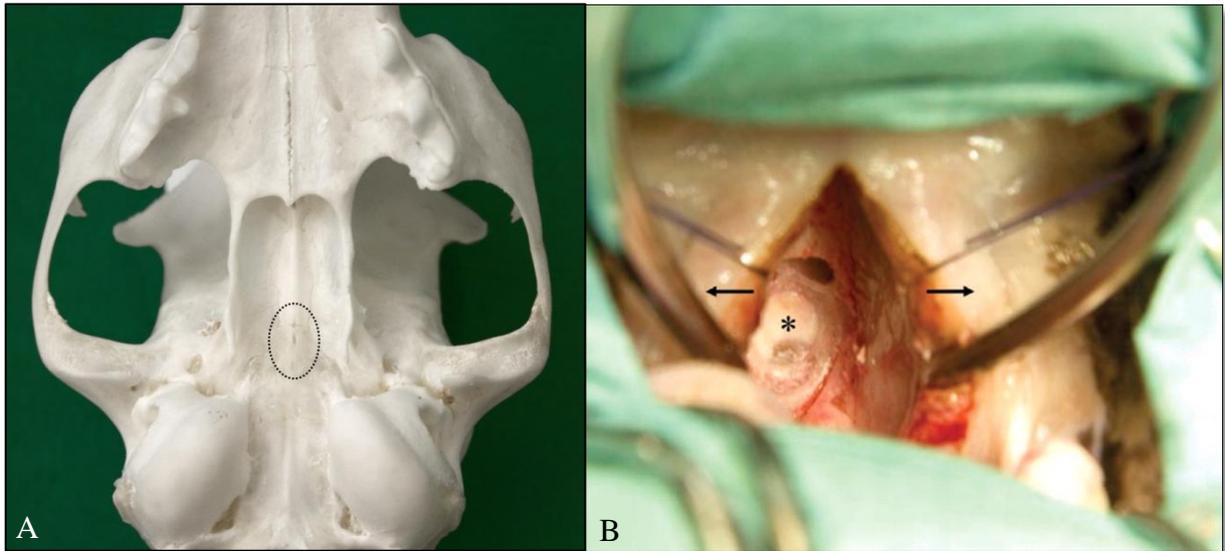


Abb. 12: Ventrale Ansicht auf das *Os sphenoidale* eines Katzenschädels mit Einzeichnung des Bereichs für den transsphenoidalen Zugang (Oval). Die Pfeile markieren die *Hamuli pterygoidei* (A) (modifiziert nach MEIJ et al. 2010). Intraoperativer Blick auf die Hypophyse (B). Der weiche Gaumen ist inzidiert und wird mit Haltezügeln zur Seite gehalten. Durch den transsphenoidalen Zugang wird der Blick auf den Hypophysentumor gewährt (*) (MEIJ et al. 2010).

MAMELAK et al. (2014) verfeinern die Methode von MEIJ et al. (1997b), indem sie zwar den gleichen Zugang wählen, sich aber mittels HD Video-Teleskop (VITOM®, Karl Storz Endoskopie, Tuttingen, Deutschland) einen deutlich besseren Einblick in und auf das kleine Operationsgebiet verschaffen. Das Video-Teleskop kann wie ein Operationsmikroskop genutzt werden. Durch den langen Fokusabstand hat man aber genug Platz, um mit Operationsbesteck vor der Linse zu arbeiten (MAMELAK et al. 2014).

2.6.5 Komplikationen

Beim transtemporalen Zugang nach CROWE et al. (1910) gibt es eine Vielzahl von Komplikationen. Vor allem bei älteren Tieren kommt es häufig zu unkontrollierbaren Blutungen bei Verletzung des Sinus cavernosus, die immer tödlich für das Tier enden. Zudem wird fast immer der III. Hirnnerv und nicht selten die Pyramidalbahnen im Lobus temporalis geschädigt. Bei Schädigung der Hypothalamusregion kommt es bei den meisten Patienten nach dem Erwachen aus der Narkose zu einer progressiv stärker werdenden Schwächesymptomatik. Diese Tiere können weder die innere Körpertemperatur noch den Blutdruck aufrechterhalten, fallen ins Koma und sterben schlussendlich. Dieses Krankheitsbild wird als „Cachexia

hypophyseopriva“ bezeichnet. Der einzige Vorteil ist das geringere Infektionsrisiko (CROWE et al. 1910; ASCHNER 1912) im Vergleich zum transbukkalen bzw. transsphenoidalen Zugang, da die bakterielle Mundflora ein größeres Kontaminationsrisiko birgt (MARKOWITZ und ARCHIBALD 1956; NIEBAUER und EVANS 1988; LANTZ et al. 1988; MEIJ et al. 1997b). Ein kaum kontrollierbares Risiko während der Operation ist die Verletzung des *Sinus cavernosus* (MEIJ et al. 1997b). Ein perforierter *Sinus cavernosus* führt dazu, dass das OP-Feld schlecht einsehbar ist und so die Gefahr steigt, den Hypothalamus zu verletzen. Der Blutverlust während der OP ist hierbei fatal (MARKOWITZ et al. 1959; NIEBAUER und EVANS 1988; MEIJ et al. 1997b), auch wenn versucht werden kann, die Blutung mittels Tamponade mit Kompressen, Knochenwachs oder Gelschwämmchen, Absaugen oder Verschluss mit einem Muskelflap zu schließen (MCLEAN 1928; VERDURA et al. 1963). Weitere Komplikationen nach der transsphenoidalen Hypophysektomie sind Hypernatriämie und Diabetes insipidus, ein sekundärer Hypothyreoidismus und eine Keratokonjunktivitis sicca. Die Komplikationen sind, außer dem Diabetes insipidus und dem sekundären Hypothyreoidismus, mild und vorübergehend. Der Diabetes insipidus entsteht aufgrund der Entfernung der Neurohypophyse. Bei der Mehrzahl an Hunden reicht die Sekretion von ADH über die Axone im Hypophysenstiel postoperativ aus, um einen suffizienten Plasmalevel zu erreichen. Jedoch kann es nach Hypophysektomie zur aufsteigenden Schädigung der Axone und somit neuronalen Degeneration kommen, was ein Sistieren der ADH-Sekretion zur Folge hat (MEIJ 1998).

2.7 Kryochirurgie

2.7.1 Kryobiologische und -physikalische Grundlagen

Beim Mechanismus der Kryoschädigung ist eine Vielzahl an physiko- und biochemischen Prozessen beteiligt, die beim Gefrieren und Auftauen von Zellen beziehungsweise Organismen ablaufen. Diese Komplexität erschwert die Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Kryobiologie (TOURSEL 1989). Auch verschiedene Zellarten zeigen aufgrund ihres spezifisch differenzierten Zellaufbaus vollkommen unterschiedliche kryobiologische Eigenschaften. Daher können die bisher an der vereinfachten Modellzelle „Human-Erythrocyte“ gesammelten kryobiologischen Erkenntnisse keinesfalls auf andere Zellen, Gewebe oder gar Organe übertragen werden (LOVELOCK 1953, 1954, 1955; MERYMAN 1964; TOURSEL 1989). Kryogene Schäden entstehen vor allem während eines Gefrier-

Auftau-Vorganges, dem Kryozyklus. Aber auch oberhalb des Gefrierpunktes kann es allein durch Abkühlung zu Schädigungen kommen. Dies wird bei verschiedenen Zellarten näher untersucht (TAKAHASHI und WILLIAMS 1983). Die hierbei wirksamen Mechanismen werden als „thermischer Schock“ oder „Kälteschock“ bezeichnet (LOVELOCK 1954, 1955), der ein Hauptfaktor der allgemeinen Kryoschädigung sein soll. Dieser führt zu strukturellen Membranveränderungen und Permeabilitäts erhöhungen (FARRANT und MORRIS 1973). Dennoch gibt es auch Gegner der Kälteschocktheorie (FAHY 1985). Ein wichtiger Faktor der Zell- und Gewebeschädigung oberhalb des Gefrierpunktes sind temperaturabhängige Aktivitäten von Enzymen und Enzymreaktionen. Diese sind aber auch unterhalb des Gefrierpunktes wirksam (DOUZOU 1977). Beim Gefrieren biologischer Systeme ist der entscheidende Reaktionspartner das Wasser, welches der Hauptbestandteil vitaler Gewebe ist und als Lösungsmittel vieler Substanzen dient. Reines Wasser und dessen Gefrier- bzw. Auftaueigenschaften sind nicht mit denen von Zellflüssigkeiten vergleichbar. Dennoch bilden die physikalische Eigenschaften von reinem Wasser die Grundlagen, anhand derer im Anschluss die Abläufe beim Gefrieren und Auftauen von Zellflüssigkeiten besser erklärt werden können (DUCK 2012).

Physikalische Eigenschaften von reinem Wasser

Wasser kann in gasförmiger, flüssiger und fester bzw. kristalliner Form vorkommen (FRANKS 1982; LUDWIG und PASCHEK 2005). Der Zustand der Phase oder der Übergang in eine andere Phase wird durch einen bestimmten Temperaturbereich und Druck bestimmt und ist nach der Thermodynamik ein Phasenübergang erster Ordnung (FRANKS 1982). Allgemein gilt, dass sich im dynamischen Gleichgewichtszustand zwischen einer Flüssigkeit und deren Dampf über der Flüssigkeit ein Sättigungsdampfdruck einstellt. Dieser ist allein von der Art der Flüssigkeit und deren Temperatur abhängig. Mit zunehmender Temperatur steigt dieser an. Sind noch andere Dämpfe oder Gase im entsprechenden Dampfraum vorhanden, stellt sich der Sättigungsdampfdruck als Partialdruck der jeweiligen Flüssigkeit ein. Ähnlich sind die physikalischen Verhältnisse beim Übergang vom flüssigen in den festen Aggregatzustand. Der Schmelz- bzw. Erstarrungsvorgang ist mit einer Änderung der Ordnung und somit auch der potentiellen Energie der Teilchen im System sowie einer Volumen- und daher auch Dichteänderung verbunden (HAAS 2002; MORTIMER und MÜLLER 2003). Dennoch zeigt Wasser im Vergleich zu anderen Stoffen einige Besonderheiten. Die Schmelztemperatur ist wie die Siedetemperatur druckabhängig, auch wenn der

Einfluss des Druckes hierbei etwas geringer ist. Bei konstantem Druck steigt die Dichte von Wasser bei Temperaturabsenkung auf 277 K an, wo sie ihr Maximum erreicht. Wird die Temperatur weiterhin gesenkt, sinkt die Dichte wieder ab. Weiterhin weist Wasser ein negatives Schmelzvolumen auf. Das heißt, dass ein definiertes Wasservolumen beim Gefriervorgang zunimmt (LUDWIG und PASCHEK 2005). Die thermale Leitfähigkeit von Wasser ist deutlich geringer als die von Eis. Flüssiges Wasser wirkt demnach als thermaler Isolator. Während des Gefriervorgangs steigt die thermale Leitfähigkeit im bereits gefrorenen Gewebe an und umliegende flüssige Phasen isolieren zum angrenzenden Gewebe (FRANKS 1982; HAAS 2002). Bei atmosphärischem Luftdruck von ca. 1013 hPa liegt der Schmelz- bzw. Gefrierpunkt von Wasser definitionsgemäß bei 0°C (273,15 K) (LUDWIG und PASCHEK 2005). Zur Eisbildung kommt es in der Regel erst bei Temperaturen unterhalb der 0°C Grenze. Unter gewissen Umständen kann diese Grenze weiter herabgesetzt werden. Es entsteht hierbei eine unterkühlte, metastabile Flüssigkeit, sogenanntes „supercooled water“ (ANGELL 1982). Damit ein Stoff von der flüssigen in die feste Phase übergehen kann, muss es zunächst zur sogenannten Nukleation kommen, wofür Kristallisationskeime benötigt werden (LUDWIG und PASCHEK 2005). Während des Gefriervorgangs bildet sich eine fest/flüssig-Grenzfläche aus und Moleküle aus der flüssigen Phase werden der festen Phase hinzugefügt. Diese Grenzfläche kann durch einen Fremdpartikel, der als Nukleationskeim wirkt, realisiert werden. Aber auch reines Wasser kann gefrieren. Dies bedeutet, dass sich hier Moleküle spontan gruppieren und somit eine Grenzfläche zur übrigen flüssigen Phase schaffen (FRANKS 1982). Diese sogenannte homogene Nukleation vollzieht sich bei reinem Wasser im Temperaturbereich von – 36 °C bis – 41 °C (KUHNS und MASON 1968; KUHNS 1968; MAZUR 1977; HOBBS 2010; MOORE und MOLINERO 2011). Die intrazelluläre homogene Nukleation findet bei noch tieferen Temperaturen statt (FARRANT 1977).

Der Gefriervorgang von wässrigen Lösungen sowohl intra- als auch extrazellulär

Bei Zellsuspensionen erfolgt beim langsamen Abkühlen die Temperaturabsenkung bis unter 0°C, was durch die Gefrierpunktserniedrigung zustande kommt. Diese kolligative Eigenschaft hängt ähnlich wie der osmotische Druck nicht von der Art, sondern von der Anzahl der extrazellulär gelösten Substanzen ab. Dieses „Supercooling“ bzw. die Unterkühlung entsteht durch die Hemmung der homogenen und heterogenen Nukleation (Eiskristallbildung aus der gleichen Substanz bzw. an geeigneten fremden Kristallisationskeimen). Das thermodynamische Gleichgewicht wird somit gestört und erst wieder stabilisiert, wenn bei noch tieferer

Temperatur an mehreren heterogenen oder homogenen Nukleationszentren die Freisetzung der Kristallisationswärme erfolgt (MACKENZIE 1977; SØMME 1982; TOURSEL 1989). Bei langsamer Temperaturabsenkung verursacht die extrazelluläre Eisbildung eine relative Konzentrationserhöhung an Soluten im Extrazellularraum. Hierdurch kommt es zu einer weiteren Gefrierpunkterniedrigung. Gleichzeitig wird das osmotische Gleichgewicht zwischen intra- und extrazellulärem Raum verschoben. Intrazelluläres Wasser diffundiert entlang dem Konzentrationsgradienten aus der Zelle. Dies kann so weit gehen, dass Wassermoleküle aus der Tertiär- und Quartärstruktur der Zellproteine entfernt werden. Als Folge trocknet die Zelle aus und schrumpft (MAZUR 1963; WEISER 1970; MAZUR 1977). Insgesamt besteht bei langsamer Abkühlung nur eine geringe Tendenz zur Entstehung von Kristallisationskeimen aus Wasser (homogene Nukleation) oder geeigneten Fremdsubstanzen (heterogene Nukleation) (MAZUR 1965). Je mehr die Oberfläche eines Nukleationskeims jener von Eis ähnelt, desto eher kommt es zur heterogenen Nukleation. Auch wenn die Temperaturabsenkung nicht zu stark ist, kann eine lange Kälteeinwirkung zur Nukleation führen (SØMME 1982). Bei schnellerer Temperaturabsenkung kommt es zusätzlich zur intrazellulären Eisbildung, was eine Austrocknung der Zelle verhindert. Bis zu einer Temperatur von -5 °C gefrieren Zellen und das sie umgebende Medium nicht, was durch das „Supercooling“ und die Erniedrigung des Gefrierpunktes durch gelöste Substanzen bewirkt wird. Zwischen -5 °C und -15 °C (258 K bis 268 K) verhindert die Zellmembran das Eindringen extrazellulären Eises und somit auch die intrazelluläre Eisbildung (MAZUR 1965, 1984). Unterhalb -10 °C wachsen kleine Eiskristalle in die Membranporen der Zellen ein und leiten dadurch die Kristallisation im bereits unterkühlten Intrazellularraum ein (MAZUR 1977). In Tumorzellen wird die heterogene Nukleation ab -27 °C nachgewiesen, kann aber bei tierischen Zellen in Anwesenheit extrazellulären Eises schon bei -10 °C bis -15 °C auftreten. Andere Autoren geben hierfür auch Temperaturbereiche von -5 °C bis -30 °C an (MAZUR 1965; RALL et al. 1983). Intrazellulär bildet sich Eis vor allem in vorgeschädigten Zellen. Hierbei kommt es zu Membranschäden und anschließend zur vollständigen Zytolyse (LITVAN 1972; SHIMADA und ASAHINA 1975; FARRANT 1977). Allgemein hat unterkühltes intrazelluläres Wasser ein höheres chemisches Potential als teilweise gefrorene extrazelluläre Lösungen. Aus diesem Grund diffundiert Wasser aus der Zelle heraus, wenn die Abkühlrate niedrig genug ist. Als Folge dehydriert die Zelle. Bei schnellen Kühlraten kann die Zelle das Wasser nicht schnell genug verlieren. Es unterkühlt und als Folge kommt es zur intrazellulären Eisbildung (MAZUR 1984). So liegt beispielsweise die kritische Kühlrate für

Hefezellen zwischen 10 °C und 100 °C / min (MAZUR 1970). Da große Zellen im Vergleich zu kleinen Zellen eine relativ kleinere Oberfläche haben und somit in der gleichen Zeit weniger Wasser verlieren können, reduziert dies die Kühlrate, die benötigt wird, um intrazelluläres Gefrieren zu verursachen (MAZUR 1984).

2.7.2 Mechanismen der kryogenen Schädigung auf zellulärer Ebene

Gefrierprozess

Die meisten Erkenntnisse über das Verhalten von Zellen während des Gefriervorgangs stammen aus den Forschungsarbeiten zur Kältekonservierung von Zellen. So zeigt sich der Zelltod bei ND-1 Prostatakarzinomzellen im zunehmenden Ausmaß, je höher der Temperaturabfall pro Minute ist. Zwischen 1°C/min und 5°C/min zeigt sich bis – 40°C eine lineare Zunahme und bei höheren Gefrierarten von 25°C/min sogar eine sprunghafter Anstieg des Zelltods (TATSUTANI et al. 1996). Sinkt die Temperatur langsam, kommt es zunächst zur extrazellulären Eisbildung. Das noch flüssige Wasser wird dadurch hyperosmolar, wodurch es zu einem osmotischen Wasseraustritt aus den Zellen kommt. Folglich trocknen die Zellen aus (MAZUR 1963; WEISER 1970; MAZUR 1977). Zwischen – 5 °C und – 15°C (258 K bis 268 K) wird durch die Zellmembran, als natürliche Barriere, noch verhindert, dass extrazelluläres Eis eindringen kann (MAZUR 1965, 1984). Bei tieferen Temperaturen wachsen schließlich kleine Eiskristalle in die Membranporen der Zellen ein. Hierdurch wird die Kristallisation im mittlereilen unterkühlten Intrazellularraum eingeleitet (MAZUR 1977). Bei schnellerer Temperaturabsenkung und Temperaturen unter – 40°C kommt es außerdem zur intrazellulären homogenen Nukleation (FARRANT 1977). Vor allem in vorgeschädigten Zellen kann sich intrazellulär Eis bilden. Hierbei kommt es zu Membranschäden und anschließend zur vollständigen Zytolyse (LITVAN 1972; SHIMADA und ASAHINA 1975; FARRANT 1977). Eine Studie, welche den Gefriervorgang von Lebergewebe mit dem von Leberzellen in Suspension vergleicht, zeigt, dass Leberzellen in beiden Fällen austrocknen und, dass die Wahrscheinlichkeit intrazellulärer Eisbildung ähnlich hoch ist (RUBINSKY und PEGG 1988). Daher kann man vermuten, dass Zellen im Gewebeverband qualitativ und quantitativ einen ähnlichen osmotischen Schaden und Schädigung durch intrazelluläre Eisbildung erfahren wie suspendierte Zellen (RUBINSKY 2000).

Auftauprozess

In den Anfängen der Kryochirurgie konzentrierte man sich zunächst auf den Gefrierprozess. Die Bedeutung des Auftauvorganges wurde jahrzehntelang unterschätzt. Dieser hat aber einen maßgeblichen Einfluss auf das Ausmaß der kryodestruktiven Effekte (GAGE et al. 1985b), auch wenn die Vorgänge während des Auftauprozesses keinesfalls als Umkehr der Prozesse während des Gefrierens verstanden werden dürfen (LITVAN 1972). Beim Auftauen nähert sich die Extrazellulärraumtemperatur relativ schnell dem Gefrierpunkt an, was an der deutlich besseren Wärmeleitfähigkeit der Eisphase im Vergleich zu flüssigem Wasser liegt. Nahe der Wandlungstemperatur, also dem theoretisch zu erwartenden Gefrierpunkt, stagniert der Auftauvorgang. Dies liegt an der hohen Schmelzwärme des Eises. Aus diesem Grund wird für den Phasenwechsel beim spontanen Auftauprozess mehr Energie pro Zeit benötigt als für die Erwärmung bis zum Gefrierpunkt und die Temperaturerhöhung vollzieht sich wesentlich langsamer. Dennoch sind gerade in diesem Bereich die zelldestruktiven Vorgänge am stärksten. Schnelle Abkühlung bewirkt intrazelluläre Eisbildung. Diese Eiskristalle sind jedoch meist sehr klein (SHIMADA 1977; NEI 1978). Diese kleinen Eiskristalle sind thermodynamisch instabil, wodurch diese bei Erwärmung dazu tendieren, größere, energetisch stabilere Eiskristalle zu bilden (MAZUR 1984). Dieser Vorgang wird als „wandernde Rekristallisation“ bezeichnet, was zur mechanischen Schädigung der Zellmembranen führt. Zur wandernden Rekristallisation kommt es aber nur bei langsamen Auftauraten zwischen 1 K/min und 100 K/min, während es bei schnellerer Erwärmung zum Schmelzen der Eiskristalle ohne wesentliche Rekristallisation kommt (LUYET und GEHENIO 1955; MERYMAN 1957; RAPATZ und LUYET 1961). Dieser Zusammenhang zwischen der Rekristallisation und dem nachfolgenden Zelltod wurde in verschiedenen Zellarten nachgewiesen. Hierzu zählen Hefezellen, Aszites-Tumorzellen und Hamstergewebe-Kulturzellen (SAKAI und OTSUKA 1967; SHIMADA und ASAHINA 1975; FARRANT et al. 1977). Wobei entweder die neugebildete Eiskristallgröße (SHIMADA und ASAHINA 1975) oder die Gesamtmenge an intrazellulärem Eis (FARRANT et al. 1977) als letaler Faktor angesehen wird.

Andere Theorien der kryogenen Schädigung auf zellulärer Ebene

Die Menge an ungefrorenem Lösungsmittel, das die Zellen umgibt, soll auch Einfluss auf deren Überleben haben. In einer Studie zeigen glatte Muskelzellen eine vierfache Überlebensrate in einer ungefrorenen Lösung im Vergleich zu den gleichen Zellen in einer teilweise

gefrorenen Lösung bei jeweils $-21\text{ }^{\circ}\text{C}$ (TAYLOR und PEGG 1983). Ähnliche Ergebnisse können in weiteren Studien bestätigt werden (MAZUR 1984). MAZUR (1984) nennt den Anteil des ungefrorenen Lösungsmittels U, die ungefrorene Wasserfraktion („unfrozen water fraction“). Während des Gefriervorgangs werden Zellen so angeordnet, dass zwischen ihnen und entstehenden Eisplatten enge Kanäle ungefrorenen Lösungsmittels existieren. Je mehr die Temperatur absinkt, desto enger werden diese Kanäle. Ab einer kritischen Weite kommt es zur Zellschädigung (RAPATZ et al. 1966). Zudem kommt es bei Temperaturabsenkung zu einem Anstieg der extrazellulär gelösten Substanzen, was zu einem osmotischen Gradienten und zu einem Austreten von Wasser aus der Zelle führt. Folglich schrumpft die Zelle. Dies gelingt jedoch nicht in dem Ausmaß, welches benötigt würde, um das osmotische Gleichgewicht aufrecht zu erhalten (MERYMAN 1968, 1970, 1974).

Kryosensitivität verschiedener Zellarten

Verschiedene Zellarten reagieren ganz unterschiedlich auf kryogene Reize. So zeigen sich bei Anwendung von flüssigem Stickstoff auf der Haut nach zwei aufeinanderfolgenden Kryozyklen von 30 Sekunden stark geschädigte Epidermiszellen. Die Degenerationen reichen bis tief in die Haarfollikel. Fibroblasten hingegen werden nicht geschädigt. Kollagenfibrillen behalten sogar ihre ursprüngliche Ultrastruktur mit den typischen Querverbindungen bei (SHEPHERD und DAWBER 1984). Haarfollikel und Hautdrüsen sind insgesamt anfälliger gegen Kälte und degenerieren bereits bei moderaten Gefriertemperaturen (NATIELLA et al. 1986; BURGE und DAWBER 1990). Epithelzellen von Hund und Meerschweinchen degenerieren bei -20°C (LENZ et al. 1975; GAGE et al. 1979). Auch Melanozyten sind sehr kryosensibel. Bereits bei -3°C bis -14°C kommt es zum Verlust der Pigmentierung, ohne dabei Epithelzellen zu schädigen. Nach ca. zwei Monaten kehrt die Pigmentierung des behandelten Areals zurück (LYNE und HOLLIS 1968; GAGE 1978). Bei peripheren Nerven kommt es zwar zur Schädigung der Axone und Schwannschen Zellen, die Nervenscheide bleibt jedoch erhalten und dient als Verbindungskanal für das Nervenwachstum. In der Regel kommt es zur Regeneration geschädigter Nerven (WHITTAKER 1974a; MILES und HRIBAR 1981). Die Funktion von Blutgefäßen bleibt nach einem kryochirurgischen Eingriff üblicherweise erhalten, obwohl das Endothel geschädigt wird. Kollagene und elastische Fasern verhindern, dass die Struktur geschädigt wird und die Funktion verloren geht (GAGE et al. 1967; MIKAT et al. 1977; IIDA et al. 1989). Osteozyten erleiden den Zelltod bereits ab -10°C (GAGE 1966). Die Knochenstruktur bleibt aber erhalten und dient als Gerüst für das Einwachsen neuer Osteozyten. Es

kommt zu Resorption, Umbau und Knochenneubildung. Voraussetzung ist der Erhalt der Blutversorgung (GAGE 1966; BRADLEY und FISHER 1975). Zellen von Leber, Niere und Prostata sterben bereits bei Temperaturen zwischen -15°C bis -20°C (SMITH und FRASER 1974; SMITH et al. 1978; SHEPHERD und DAWBER 1984; RIVOIRE et al. 1996; RUPP et al. 2002; SEIFERT et al. 2003).

Da Fibroblasten und Kollagenfasern sehr kälteresistent sind, bleibt der strukturelle Aufbau von Organen auch nach dem kryochirurgischen Eingriff erhalten, was die Heilung erleichtert (SMITLI et al. 1980; GAGE et al. 1982; SHEPHERD und DAWBER 1984; NATIELLA et al. 1986), auch wenn es hierbei oft zur Narbenbildung durch bindegewebigen Ersatz im Bereich der Kryoläsion kommt (GAGE 2004). Zellen mit hohem Wassergehalt, hoher Mitoserate und einem hohem Sauerstoffbedarf sind im Allgemeinen kryosensibler. Melanome und Adenome sprechen sehr gut auf Kryochirurgie an, wohingegen Osteosarkome und Fibrosarkome schwer zu therapieren sind. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass tumorös entartete Zellen eine höhere kryogene Vulnerabilität gegenüber gesunden Zellen aufweisen (SIEBERT et al. 1996).

Die Hypophyse betreffend, scheinen gonadotrope Zellen am kryosensitivsten zu sein. Wachstumshormonsezernierende Zellen folgen den gonadotropen Zellen bei der Kälteempfindlichkeit. Adrenokortikotrope Zellen sind wohl am widerstandsfähigsten gegenüber Kälte (SAGLAM et al. 1972).

2.7.3 Auswirkungen der Anwendung kryochirurgischer Eingriffe auf das Gewebe

Die Schädigungen, die Zellen, Gewebe oder Organe durch die Anwendung starker Kälte erleiden, sind so vielfältig und komplex, dass es sehr schwierig ist, den Pathomechanismus der Kryonekrose vollständig zu beschreiben. Daher ist dieser noch immer Gegenstand der aktuellen Forschung. Sobald ein Gewebe hypotherm wird, also unterhalb die normale Körpertemperatur fällt, wird es geschädigt, da die normalen Zellfunktionen und -strukturen durch einen zunehmenden Ausfall des Metabolismus gestresst werden (TAKAHASHI und WILLIAMS 1983; TOURSEL 1989).

Liegen Zellen dicht aneinander, können Scherkräfte während der Eisbildung eine Schädigung der Gewebestruktur bewirken. Zudem bleibt das Gewebe nach dem Gefriervorgang für einige Minuten hypotherm, was zu einer lokalen Stoffwechselstörung führt (GAGE und BAUST

1998). Der Verlust der Blutzirkulation und die damit verbundene Anoxie wird üblicherweise als Hauptmechanismus der Gewebeschädigung angesehen (QUINTANILLA et al. 1947; ZACARIAN et al. 1970; GAGE und BAUST 1998).

Unter Mikrozirkulation versteht man den Blutstrom durch die terminale Strombahn. Hierzu zählen die Arteriolen, Kapillaren, Venolen sowie die im Gewebe blind endenden Lymphkapillaren (ENGELHARDT 2010). Im Vergleich zu anderen Geweben sind arterioläre Gefäße relativ resistent gegenüber Kälte, was ihrem histologischen Aufbau geschuldet ist. Neben spannungstragenden Schichten, zirkulär und schraubenförmig verlaufenden glatten Muskelzellen, finden sich elastisches Bindegewebe und kollagene Fasern, die helfen, den Gefäßtonus aufrechtzuerhalten. Die kapillären Endothelzellen sind zudem über Kittsubstanzen verbunden. Auch die Perizyten, die der endothelialen Basalmembran aufgelagert sind, sollen eine kryoprotektive Funktion haben (LANG 1965; ERNST 1989).

Allgemein lassen sich kryogene Gewebeschäden in zwei Hauptgruppen einteilen. Sofort auftretende Schäden und Läsionen, die mit zeitlicher Verzögerung eintreten. Der fortschreitende Ausfall der Mikrozirkulation mit resultierendem Stillstand des Blutflusses gehört zu den verzögert eintretenden Gewebeläsionen (GAGE und BAUST 1998). Bereits bei einem Wärmeentzug auf 20°C (293 K) kommt es zu einer starken Vasokonstriktion, die beinahe das komplette Lumen der Kapillaren verlegt. Das übrig gebliebene Kapillarlumen ist lediglich mit Plasmaanteilen gefüllt und gefriert nicht mehr. Alle korpuskulären Blutbestandteile werden in den angrenzenden venolären Gefäßschenkel verlagert (ERNST 1989). Kommt es trotzdem zur Eisbildung in den Gefäßlumina, dienen diese als vaskuläre Kanäle. Der Grund hierfür besteht darin, dass sie dem Gefriervorgang einen geringeren Widerstand entgegensetzen (RUBINSKY et al. 1990; BISCHOF et al. 1993).

Während des Gefriervorgangs kommt es initial zu einer Vasokonstriktion und einem Stillstand der Blutzirkulation. Nach dem Auftauvorgang entwickelt sich eine Vasodilatation mit anfänglicher Hyperämie. Dennoch kommt es zu einer vollständigen Stase der Mikrozirkulation. Das Austreten von Plasma in das Interstitium durch Endothelläsionen der Arteriolen und Venolen führt zu einer relativen Hämatokrieterhöhung und so zur Verlangsamung des Blutflusses. An den Gefäßläsionen bilden sich Abscheidungsthromben, die teilweise auch als Emboli mit dem Blutstrom weiterfließen. Diese Veränderungen sind bereits bei Temperaturen um – 20°C zu beobachten (QUINTANILLA et al. 1947; BELLMAN und ADAMS-RAY 1956; ZACARIAN et al. 1970; ROTHENBORG 1970; GILL et al. 1970; BOWERS et al. 1973; RABB et al. 1974; LEFEBVRE und FOLKE 1975; WHITTAKER 1977, 1978;

GIAMPAPA et al. 1981; WHITTAKER 1984). Durch die erhöhte vaskuläre Permeabilität kommt es zu einem Ödem im Interstitium. Dieses tritt bereits wenige Minuten nach dem Kälteinsult auf und hält einige Stunden an. Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen kann gezeigt werden, dass die Kälteeinwirkung Veränderungen an den kapillären Endothelzellen verursacht. Zirka zwei Stunden nach dem Auftauvorgang kommt es zu Schäden an den Verbindungen zwischen den einzelnen Endothelzellen (WHITTAKER 1977, 1978, 1984).

Durch die Bildung von Mikrothromben resultiert eine Stase des Blutflusses innerhalb von 30 – 45 min. Kleine Blutgefäße sind innerhalb ca. 4 h nach dem Auftauen komplett durch Mikrothromben verschlossen (BELLMAN und ADAMS-RAY 1956). Die fehlende Blutversorgung führt in den entsprechenden Geweben zur Nekrose, mit Ausnahme der Peripherie des zuvor gefrorenen Areals (ZACARIAN et al. 1970). Aus diesen Gründen ist davon auszugehen, dass ein ganz wesentlicher Aspekt der Kryonekrose die verzögert einsetzende Ischämie ist (GAGE und BAUST 1998).

Bei der Kryohypophysektomie des Menschen zeigt sich in der pathohistologischen Untersuchung post mortem immer, dass die Kapsel der Hypophyse nekrotisches, entzündliches Gewebe und Granulationsgewebe in unterschiedlichem Ausmaß enthält. Bereits 4-7 Tage nach dem Eingriff sind die Zugänge im Bereich des Bodens der *Sella turcica* und der Kapsel wieder mit fibrösem Bindegewebe aufgefüllt. Der Hypophysenhinterlappen (Neurohypophyse) wird beim Eingriff, selbst wenn die Kryosonde im Hypophysenvorderlappen platziert wird, immer vollständig zerstört, was an einer geringeren Durchblutung und damit höheren Kryosensitivität liegen kann. In der Adenohypophyse zeigen sich Höhlen mit hyalinisierten Geisterzellen, die vermutlich funktionslos sind und bei denen es sich um einstige Drüsenzellen des Hypophysenvorderlappens handelt. Zirka eine Woche nach dem Eingriff findet man zudem Leukozyten und Makrophagen, wohingegen nach sechs Monaten sogar Kalzifizierungen innerhalb des ehemaligen Hypophysengewebes zu finden sind. In 4 von 16 Proben können post OP noch residuale Adenohypophysenzellen gefunden werden, wobei sich die meisten geschädigt, mit hyalinisiertem Plasma, unregelmäßigen Kernmembranen und verschiedenen Pyknosegraden darstellen. Mitosen oder Hyperplasien können nicht dokumentiert werden (CONWAY und GARCIA 1970).

2.7.4 Prinzipien und Grundlagen für einen erfolgreichen kryochirurgischen Eingriff

Aufgrund der Inhomogenität der Gewebe variiert die Temperaturentwicklung und –verteilung dramatisch an unterschiedlichen Punkten. Daher ist es unter klinischen Bedingungen nahezu unmöglich die Effekte der Temperaturverteilung im Gewebe zu quantifizieren. Die Ergebnisse aus Arbeiten unter Laborbedingungen spiegeln natürlich nicht reale Verhältnisse wider, helfen aber zu verstehen, welche kryobiologischen Gewebereaktionen von Bedeutung sind (HOFFMANN und BISCHOF 2002).

Der Gefrier-Auftau-Zyklus

Es ist wichtig, die Kryoläsion als Folge eines kompletten Gefrier-Auftau-Zyklus anzusehen. Der Gefriervorgang alleine bewirkt nur einen Anteil der resultierenden Läsion im Gewebe. Verschiedene Studien zeigen sogar, dass langsames Auftauen des gefrorenen Areals ein wichtigerer Mechanismus ist, um zum Zelltod zu führen, als schnelles Gefrieren (NEEL et al. 1971a; WHITTAKER 1974b, 1984; GAGE et al. 1985b). Bereits die ersten klinischen kryochirurgischen Veröffentlichungen betonen die Wichtigkeit einer Wiederholung des Gefrier-Auftau-Zyklus. Die Wiederholung verursacht eine weitreichendere Gewebeerstörung aufgrund der zusätzlichen zerstörerisch einwirkenden Temperaturbedingungen (COOPER 1965; GAGE et al. 1965; CAHAN 1965).

Eine erhöhte Wärmeleitfähigkeit im zweiten Gefrier-Auftau-Zyklus entsteht vermutlich durch die Zerstörung der zellulären Bestandteile (POPPENDIEK et al. 1967). Durch einen zweiten Zyklus kann das Nekroseareal bis auf 80% des zuvor gefrorenen Volumens erhöht werden (DILLEY et al. 1993). Bei nicht so tiefen Gefriertemperaturen von -20°C bis -30°C sind die zusätzlichen kryodestruktiven Effekte eines zweiten Zyklus besonders gut sichtbar.

Bei Temperaturen um -50°C ist das Zerstörungsausmaß nach einem einzigen Zyklus bereits so groß, dass ein zusätzlicher Nutzen eines zweiten Zyklus nicht klar erkennbar ist (NATIELLA et al. 1974, GAGE 1978). Dennoch bildet sich das zerstörerische intrazelluläre Eis vor allem bei zwei aufeinanderfolgenden Zyklen (WHITTAKER 1974b). Verschiedene in vivo Studien, in denen Mäuse oder Ratten mit unterschiedlichen Neoplasien kryochirurgisch behandelt wurden, zeigen wiederholte Gefrier-Auftau-Zyklen deutlich bessere Ergebnisse (NEEL et al. 1971b, 1971a; NEEL und DESANTO 1973; RAND et al. 1987; RAVIKUMAR

et al. 1991). Bei gesunden tierischen Geweben können durch weitere Gefrier-Auftau-Zyklen zum einen größere Gefriervolumina und zum anderen eine weitreichendere und stärkere Gewebeerstörung erreicht werden. Weiterhin kann gezeigt werden, dass die Kryonekrosezone bei wiederholtem Zyklus weiter an die Peripherie der Gefrierzone rückt (GILL et al. 1968; GILL et al. 1970; FRAUNFELDER et al. 1977; FARRANT und WALTER 1977; GAGE 1978; GAGE et al. 1982; GAGE et al. 1985a; DILLEY et al. 1993).

In zahlreichen klinischen humanmedizinischen Studien werden ebenfalls mehrere Zyklen angewendet und die Vorteile gegenüber einem einfachen Gefrier-Auftau-Zyklus betont. Dies gilt sowohl bei Basalzellkarzinomen sowie Lebermetastasen als auch Prostatakarzinomen (RUBINSKY et al. 1990; STEWART et al. 1995; MALLON und DAWBER 1996; WONG et al. 1997). Nutzt man multiple Zyklen, lassen sich höhere Gefriereraten bei niedrigerer Gefriertiefe und gleichzeitig niedrigerer Abtaurrate erreichen (NEEL et al. 1971a; BAUST und GAGE 2004; BAUST et al. 2004).

In einem Versuch am Schweinmodell werden intrahepatische Kryoläsionen untersucht und ein einfacher fünfzehnminütiger Zyklus mit einem doppelten Zyklus mit jeweils siebeneinhalb Minuten verglichen. Das Volumen der Kryoläsion ist vergleichbar, aber die Läsionen mit doppeltem Kryozyklus zeigen eine stärkere Zerstörung der Hepatozytenzellkernmorphologie (KOLLMAR et al. 2004).

Auf eine genaue Anzahl der Zyklen lassen sich die Autoren nicht festlegen. Bei einem einfachen Zyklus ist das Ausmaß der Kryonekrose jedoch nicht so groß wie erwartet und die Gefahr, dass einzelne Tumorzellen überleben, ist sehr hoch (GAGE 1978). Drei aufeinanderfolgende Zyklen führen bei einem Mammaadenokarzinom, das in eine Maus transplantiert wird, zu einem dreifachen Absinken der Rezidivrate (RAND et al. 1985), wohingegen bei der kryochirurgischen Therapie von Lebermetastasen colorektaler Tumore kein Unterschied zwischen zwei oder drei aufeinanderfolgenden Zyklen festgestellt werden kann (RAVIKUMAR et al. 1991).

Im Lebergewebe kann durch wiederholte Zyklen der Durchmesser der Kryonekrose bis zu einem Maximum nach fünf Zyklen gesteigert werden (DILLEY et al. 1993). Bei der kryochirurgischen Behandlung von Knochentumoren zeigt sich ein doppelter Gefrierzyklus deutlich überlegen, wohingegen ein dritter Zyklus vergleichbare Ergebnisse wie nach dem zweiten Zyklus liefert (ROBINSON et al. 2001; ROBINSON et al. 2004).

Allgemein wird mittlerweile ein doppelter Gefrier-Auftau-Zyklus als Standard angesehen. Ein dritter Zyklus wird nicht benötigt, da dieser keine Steigerung der Effektivität der Kryoablation bewirkt (XU und NIU 2012).

Als einzige Ausnahme sind Lungentumore anzusehen. Da Lungen Luft enthalten und somit eine niedrige Wärmeleitfähigkeit haben und das Parenchym zudem wenig Wasser enthält, sind hier drei aufeinanderfolgende Gefrier-Auftau-Zyklen nötig (KAWAMURA et al. 2006).

Die Gefrier- und Auftaurate

Die Gefrierate, also der Temperaturabfall pro Zeiteinheit, sollte so hoch wie möglich sein (HONG und RUBINSKY 1994; GAGE und BAUST 1998). Eine Studie mit unterschiedlichen Mammakarzinomzelllinien und gesunden Mammazellen beschreibt beispielsweise, dass bei einer Gefrierate von 5°C/min bei progressiv abnehmender Endtemperatur zunehmend Zellen absterben. Dies kann bis – 40°C, der Gewebeerdeutemperatur beobachtet werden. Dennoch werden nicht alle Zellen zerstört.

Bei einer Gefrierate von 25°C/min verfünffacht sich der Zellschaden in allen Zelllinien. Bei – 40°C zeigt sich hier am Ende ein deutlich höherer Anteil destrukturierter Zellen. Die höchste Zelltodrate kann bei einer Gefrierate von 50°C/min erzielt werden. Noch höhere Gefrieraten werden hierbei aber nicht untersucht (RUI et al. 1999; RUBINSKY 2000).

Bei hohen Gefrieraten entsteht ein hoher Temperaturgradient im Gewebe und es kommt zu einem schnellen Eiswachstum. Je schneller sich die Eisfront ausbreitet, desto kleiner ist der Bereich zwischen der äußeren Grenze des gefrorenen Areal und dem innenliegenden Bereich, in dem es zur Zellnekrose kommt (YANG et al. 2004).

Einige Autoren sind der Ansicht, dass die Auftaurate einen noch größeren Beitrag zur kryogenen Zellschädigung leistet als der Gefriervorgang an sich (NEEL et al. 1971a; WHITTAKER 1974b, 1984; GAGE et al. 2009). Eine niedrige Auftaurate, also eine langsame Auftaugeschwindigkeit, soll die destruktiven Effekte eines Kryozyklus noch intensivieren (GAGE und BAUST 1998; HOFFMANN und BISCHOF 2002) und zu einer stärkeren osmotischen Zellschädigung und größeren intrazellulären Eiskristallen führen, auch wenn die Ursachen hierfür noch nicht ganz geklärt sind (MERYMAN 1956; WHITTAKER 1984).

Zudem ist kaum definiert, was unter einer langsamen Auftaugeschwindigkeit zu verstehen ist (GAGE et al. 1985b). Nichtsdestotrotz wird die Wichtigkeit einer hinausgezögerten Auftauzeit in experimentellen Studien betont (NEEL et al. 1971a), vor allem da bekannt ist, dass eine beschleunigte Auftauzeit die Überlebensrate von Zellen erhöht, selbst wenn es zuvor zur intrazellulären Eisbildung gekommen ist (MILLER und MAZUR 1976).

Als schnelle Auftaurate sind 15 – 30°C/min anzusehen und als eine langsame Auftaurate definiert Gage 5°C/min (GAGE et al. 1985b). Siebert empfiehlt eine Auftaurate von 10°C/min (SIEBERT et al. 1996).

Die Gewebetemperatur und die Gefrierdauer

Um die nötige Gewebetemperatur zu ermitteln, die für die Kryonekrose ausreicht, gibt es eine beträchtliche Anzahl an Studien. Vergleicht man deren Ergebnisse, zeigt sich, dass es sich hierbei um einen stark gewebeabhängigen Faktor handelt (GAGE 1966; NEEL et al. 1971b; SMITH und FRASER 1974; LEFEBVRE und FOLKE 1975; YAMADA und TSUBOUCHI 1976; GAGE 1978; GAGE et al. 1979; GAGE et al. 1982; RIVOIRE et al. 1996; RUPP et al. 2002; SEIFERT et al. 2003). GAGE et al. (2009) fassen in Tabelle 1 die Ergebnisse verschiedener Autoren zusammen. Diese zeigt die starken Temperaturunterschiede, die in verschiedenen Geweben zu Nekrosen führen.

Vor allem die Angaben im höheren Temperaturbereich sind vorsichtig zu werten. So können NEEL et al. (1971) zeigen, dass für den sicheren Zelltod maligner Tumorzellen eine Temperatur von – 60°C nötig ist. Zudem wird es für sinnvoll erachtet, mindestens 2 Kryozyklen durchzuführen (NEEL et al. 1971b). Zellen, die mit einer Temperatur von unter – 40°C behandelt werden, erleiden sehr wahrscheinlich einen direkten Zellschaden.

Im wärmeren Temperaturbereichen entstehen weitreichende sekundäre Schäden durch die vaskuläre Stase. Den idealen Temperaturbereich gilt es aber noch zu bestimmen (GAGE et al. 2009). Der Zeitraum, in dem das Gewebe im gefrorenen Zustand verweilen muss, ist in bisherigen Arbeiten von untergeordneter Rolle. Es kann aber gezeigt werden, dass eine zeitliche Verlängerung des Gefrierzustands zu weitreichenderen kryodestruktiven Effekten führt (LEFEBVRE und FOLKE 1975; BURGE et al. 1984; GAGE et al. 1985b).

Führt man beispielsweise einen zweiten Kryozyklus durch, verlängert sich die Auftauzeit. WHITTAKER (1975) sieht dies als Grund für größere intrazelluläre Eiskristalle an, die

folglich zu stärkeren Zellschäden führen. Dass es nach dem ersten Gefrierdurchgang zu einer gesteigerten Konduktivität des Gewebes kommt, hält er für fraglich, da es dadurch schließlich zur schnelleren Abkühlung und zur Bildung kleinerer Eiskristalle kommen müsste.

Möglich ist aber, dass es infolge der Hyperämie zur Gegenregulierung der Temperatur kommt und das Gewebe aufgrund dessen langsamer abkühlt (WHITTAKER 1984).

Tab. 1: Letale Temperaturen in vivo für verschiedene Zellarten oder Gewebe bei einem einfachen Gefrier-Auftau-Zyklus. (Modifiziert nach GAGE et al. 2009)

Autor	Jahrgang	Zellart/Gewebe	Letale Temperatur	Art des Gefrier-Auftau-Zyklus
Gage	1966	Osteozyten, Knochengewebe (Hund)	- 2°C	5 min, niedrige Gefrier- und Auftau-Rate
Gage et al.	1979	Melanozyten, Haut (Hund)	- 4°C	4 min, niedrige Gefrier- und Auftau-Rate
Smith und Fraser	1974	Leber (Ratte)	- 15°C	3 min, hohe Gefrier- und Auftau-Rate
Rivoire et al.	1996	Leber (Ratte)	- 15°C	5 min, niedrige Gefrier- und Auftau-Rate
Rupp et al.	2002	Niere (Schwein)	- 15°C	15 min, niedrige Gefrier- und Auftau-Rate
Seifert et al.	2003	Leber (Schwein)	- 15°C	20 min, niedrige Gefrier- und Auftau-Rate
LeFebvre und Folke	1975	Backentasche (Hamster)	- 18°C	1 min, hohe Gefrier- und Auftau-Rate
Gage et al.	1982	Haut (Hund)	- 40°C	3 min, niedrige Gefrier- und Auftau-Rate
Yamada und Tsubouchi	1976	Haut (Maus)	- 40°C	1 min, hohe Gefrier- und Auftau-Rate
Gage	1978	Gaumen (Hund)	- 40°C	3 min, niedrige Gefrier- und Auftau-Rate
Neel et al.	1971	Sarkom (Maus)	- 60°C	6 min, niedrige Gefrier- und Auftau-Rate

2.7.5 Methoden zur Kontrolle der Ausdehnung der Kryoläsion

Eine direkte Kontrolle des destruktiven Effekts eines kryochirurgischen Eingriffs ist nicht möglich. Daher muss indirekt sichergestellt werden, dass es zu keiner exzessiven Kryonekrose kommt, aber dennoch ausreichend tiefe Temperaturen erreicht werden, um entartetes Gewebe zu zerstören (SIEBERT et al. 1996). Durch die Schwierigkeit der Kontrolle des Kryonekroseausmaßes, hat sich die Kryochirurgie bisher nur eingeschränkt etablieren können (RIVOIRE et al. 1996). Da die Temperatur und somit auch die Art des Phasenwechsels stark mit zunehmendem Abstand zur Kryosondenspitze variiert, ist es schwierig, ausschließlich mit bildgebender Darstellung der Gefrierzone zu bestimmen, ob ein Gewebe eine Kryonekrose entwickelt hat (EDD und RUBINSKY 2006). Zudem wird die Kryochirurgie meist minimal invasiv eingesetzt, wodurch der Kryochirurg das Ausmaß der gesetzten Läsion nicht einsehen kann (EDD et al. 2008). Dies trifft bei der Kryohypophysektomie ebenfalls zu, da das OP-Feld klein und schlecht einsehbar ist (MAMELAK et al. 2014). In den meisten Fällen sind die bisher angewandten Techniken zur Kryoläsionskontrolle für die veterinärmedizinische Kryohypophysektomie weder praktikabel noch rentabel, sodass hier nach Alternativen gesucht werden muss.

Visuelle Kontrolle

Die visuelle Kontrolle der Eisballformation ist einfach durchführbar. Man erhält jedoch nur eine Information über das Ausmaß der Gefrierzone. Da diese Methode jedoch preiswert, schnell und zuverlässig ist, geben SIEBERT et al. (1996) ihr den Vorzug. Dennoch wird eine gewisse Erfahrung vorausgesetzt, um hierdurch eine ausreichende Steuerung des Eingriffs gewährleisten zu können (SIEBERT et al. 1996). Ein großer Nachteil ist, dass die visuelle Kontrolle nur bei oberflächlichen Kryoläsionen möglich ist (RIVOIRE et al. 1996). Zudem wird die laterale Ausdehnung des gefrorenen Areals meist überschätzt, was das Risiko erhöht, dass Tumorzellen überleben. Die maximale Fehlerquote bei der visuellen Kontrolle von Kryoläsionen im Zentimeterbereich liegt zwischen 5,5 mm und 12,5 mm (FERRIS et al. 1993). Zudem lässt sich dieses Verfahren nur zweidimensional anwenden. Die Tiefe des Eisballes muss anhand des Radius des gefrorenen Areals geschätzt werden (ZACARIAN 1978). Da die Hypophyse während des chirurgischen Eingriffs weder vollständig einsehbar noch palpierbar ist, lässt sich die visuelle Kontrolle hierbei nicht anwenden.

Thermocouples / Thermomessfühler

Viele Autoren halten Thermomessfühler beziehungsweise Thermoelemente für die einzige Methode, bei der eine korrekte quantitative Bestimmung des gefrorenen Volumens erfolgen kann (GILL et al. 1970; FARRIS und FRAUNFELDER 1976; WITHROW 1980; PODKONJAK 1982). Die Thermomessfühler sollen hierbei so platziert werden, dass die sich ausbreitende Eisfront detektiert wird, sobald diese die Messfühler erreicht. Wichtig ist zu beachten, dass es durch Wärmeleitung entlang des Thermomessfühlerschaftes zu Messfehlern kommen kann. (GILL et al. 1970). Ein großer Nachteil dieser Methode liegt in der Invasivität, da die Messnadeln in das Gewebe eingestochen werden müssen (LAUGIER und BERGER 1993). Dem physikalischen Prinzip, nach dem dieses Messverfahren funktioniert, liegt der Seebeck-Effekt zu Grunde. Dieser beschreibt das Phänomen, dass bei einem Stromkreis, der aus zwei verschiedenen metallischen Leitern besteht, an deren Verbindungsstelle bei bestehendem Temperaturgradienten eine elektrische Spannung vorherrscht. In der Kryochirurgie werden häufig Kupfer und Konstantan, eine Kupfer-Nickel-Legierung, eingesetzt, da diese Kombination eine hohe Sensitivität im Temperaturbereich von -200°C bis 40°C besitzt (HEBER 1989). Die Platzierung der Messnadeln ist für die Temperatúrauswertung essentiell. Dies gilt natürlich sowohl für die Genauigkeit des absoluten Temperaturwerts als auch für die Reproduzierbarkeit und damit Vergleichbarkeit der Messergebnisse. Es gibt daher unterschiedliche Hilfsmittel, um die Messnadeln im Gewebe in der gewünschten Tiefe und im richtigen Winkel anzuordnen. Hierbei handelt es sich um Acryl-Ringe, die Bohrungen aufweisen, durch welche die Messnadeln und entsprechend die Kryosonde appliziert werden sollen. Dieses Prinzip weist selbstverständlich Limitationen für den klinischen Gebrauch auf und ist vor allem für Laborbedingungen geeignet (TORRE 1983; ZACARIAN 1985a).

Impedanzmessung

Eine weitere Möglichkeit, die Ausbreitung der Eisgrenze zu untersuchen, liegt in niederfrequenten Impedanzmessungen im Gewebe. Hierbei werden Elektroden an den Grenzflächen des zu behandelnden Areals platziert und der plötzlich auftretende erhöhte Widerstand des Gewebes beim Gefriervorgang gemessen (LE PIVERT et al. 1977). Durch die kryogenen destruktiven Effekte kommt es zu mehr oder weniger drastischen Veränderungen der Zellparameter, die das passiv elektrische Verhalten der biologischen Gewebe bestimmen. Egal, ob es zur Zerstörung der Zellmembran oder nur zu Veränderungen der Transporteigen-

schaften der Membranen kommt, es wird die intra- und extrazelluläre Leitfähigkeit beeinflusst und folglich führt dies zur Änderung der passiv elektrischen Parameter (PLIQUETT 1989; DAVALOS und RUBINSKY 2004; EDD et al. 2008). Der Vorteil dieser Methode liegt in der Gewissheit, dass es zur Phasenänderung des Mediums von flüssig nach fest gekommen ist. Dieser Effekt tritt im Gegensatz zur Temperaturmessung sofort und ohne Zeitverzögerung beim Durchgang der Gefrierfront durch die Messnadel ein (LE PIVERT et al. 1977; PLIQUETT 1989). Zudem zeigt sich in Versuchen an Lebergewebe, dass es nur bei Gefriervorgängen mit anschließender Zellnekrose zu Impedanzveränderungen kommt und Lebergewebe, das beim Gefriervorgang nicht zerstört wird, keinen Abfall des elektrischen Widerstands aufweist (DAVALOS und RUBINSKY 2004). GAGE (1985b) kann mit seinen Mitarbeitern zwar nachweisen, dass es beim Gefriervorgang von Hundehaut zu einem plötzlichen Impedanzanstieg vom Kiloohm- zum Megaohmbereich kommt, aber bei gleichzeitiger Temperaturmessung zeigen sich hierbei deutliche Schwankungen und auch eine nachfolgende histopathologische Untersuchung zeigt nicht in allen Proben die gewünschte Nekrose. Aus diesem Grund sehen GAGE et al. (1985a) die Temperaturmessmethode mit Thermomessfühlern als Mittel der Wahl zur Kontrolle der Kryoläsion an. Zudem ist die Impedanzmessung, wie auch die Temperaturmessung, eine invasive Methode, bei welcher Elektroden in beziehungsweise Temperaturmessnadeln in das Gewebe eingestochen werden müssen. Weiterhin handelt es sich bei beiden Methoden um lokale Messverfahren und sind somit in ihrem Erkenntniswert beschränkt, was zu insuffizientem Gefrieren führen kann (RUBINSKY 2000). Ein neues Verfahren, das auf der einfachen Impedanzmessung mittels Einstichelektroden aufbaut, ist die EIT (Elektrische Impedanz Tomographie) (OTTEN und RUBINSKY 2000; HARTOV et al. 2002; GERGEL et al. 2005). Hierbei werden mehrere Oberflächenelektroden auf der Haut befestigt und zwischen zwei benachbarten Elektroden höherfrequente Wechselströme mit niedriger Amplitude im Milliampèrebereich angelegt. Die anderen Messelektroden detektieren die resultierenden Potentiale und ermitteln so die Transferimpedanzen, die vom elektrischen Widerstand der Gewebe abhängig sind (BROWN 2003; BAYFORD 2006). Diese Messwerte liefern ein räumliches Bild, welches ausgewertet und interpretiert werden muss (EDD et al. 2008). Bisher gibt es vor allem Modellversuche unter Laborbedingungen. Es zeigte sich beispielsweise im Versuch mit Rattenlebern in vivo bei der Darstellung der Gefrierfront eine schlechtere Genauigkeit und Auflösung im Vergleich zu Ultraschall oder MRT, auch wenn sich das Verfahren zum Nachweis der Gewebeschädigung als brauchbar erweist (EDD et al. 2008).

Ultraschall

Der Gefriervorgang kann mittels Ultraschall visualisiert werden (ONIK et al. 1985; RAVIKUMAR et al. 1987; LAUGIER und BERGER 1993). Die Größe des sich formenden Eisballs kann nur geschätzt werden, wenn die Ultraschallgeschwindigkeit im gefrorenen Gewebe bekannt ist. Dass diese temperaturabhängig ist, ist weitläufig bekannt. Im Bezug auf Wasser erhöht sich diese um 5 m/s pro 1°C im Temperaturbereich von 0°C. Im Bereich von 30°C erhöht sie sich nur noch um 3 m/s pro 1°C (DEL GROSSO und MADER 1972). Mittels Ultraschall lassen sich Gefrier- und Auftauzyklen in Echtzeit darstellen und die Lokalisation der Kryosonden lässt sich nötigenfalls korrigieren (EDMUNDS et al. 2000; PFLEIDERER et al. 2002). An der Grenzfläche zwischen gefrorenem und ungefrorenem Gewebe entsteht ein akustischer Impedanzunterschied. Dieser führt zu einer verstärkten Signalreflektion (XU und LI 2012). Direkt nach Beginn des Gefriervorgangs bildet sich um die Kryosondenspitze ein sich ausbreitender, halbkugelörmiger Kranz mit einer kompletten späteren Schallauslöschung. Dieser hyperechogene Kranz wächst im Durchmesser mit dem Fortschreiten der Gefrierfront. Die hyperechogene sichelförmige Oberfläche des Eisballs kann mittels Ultraschall deutlich und einfach dargestellt werden. Beim Auftauvorgang geht der hyperechogene Kranz langsam zurück, bis er vollständig verschwindet. In dem Gebiet der Kryoläsion bleibt jedoch ein hypoechogenes, halbkreisförmiges Areal sichtbar (EDMUNDS et al. 2000; SIMON und DUPUY 2005; EXACOUSTOS et al. 2005; VAN ESSER et al. 2007). Im Lebergewebe kann eine hervorragende Korrelation zwischen den sonographischen Befunden während der Operation und anschließenden histopathologischen Ergebnissen nachgewiesen werden. Die Eisballgröße, die mittels Ultraschall detektiert wird, stimmt mit dem Ausmaß der Kryonekrose überein (KRUSKAL und KANE 1995; WEBER et al. 1998). Insgesamt wird durch die Ultraschallkontrolle von Erfolgsraten bei der Kryoablation von 100% (SABEL et al. 2004) oder 83% (PFLEIDERER et al. 2005) berichtet. Aus diesem Grund hat sich die Methode auch für die Therapie von Neoplasien der Leber (KERKAR et al. 2004), Prostata (HAN und BELLDEGRUN 2004) und Niere (JANG et al. 2005) etabliert. Nachteilig ist, dass am Ende der Eisball meist nicht komplett eingesehen werden kann. Zudem ist die Neoplasie im hypoechogenen Areal nicht einsehbar und es kann nicht bestimmt werden, ob die erreichte Temperatur niedrig genug ist, um zur Kryonekrose zu führen (ONIK et al. 1984; KRUSKAL und KANE 1995; PFLEIDERER et al. 2005).

Computertomographie

Auch mittels Computertomographie kann der kryochirurgische Eingriff überwacht werden. Der sich bildende Eisball zeigt sich hypoattenuierend im Vergleich zum übrigen Gewebe (ATWELL et al. 2007) und im Gegensatz zum Ultraschall kann er vollständig abgegrenzt werden (LEE et al. 1999; GUPTA et al. 2006). Im Versuch mit Schweinelebern entspricht die Ausdehnung des Eisballes sehr genau dem histopathologisch bestimmten Nekroseareal der Kryoläsion (LEE et al. 1999).

Um die Temperaturzonen innerhalb des Eisballes darzustellen, werden die Hounsfieldeinheiten mit einer Temperaturskala in Relation gesetzt. Die Abschwächung der Röntgenstrahlung im Energiebereich, der bei der Computertomographie genutzt wird, ist vor allem bestimmt durch den Compton-Effekt. Sofern molekulare Wechselwirkungen ignoriert werden, ist der Energieverlust proportional zur Elektronendichte, die wiederum von der physikalischen Dichte eines Stoffes abhängig ist.

Bei zunehmender Temperatur nimmt die Dichte eines Stoffes ab, was wiederum zu einer Abschwächung einer berechenbaren Anzahl von Hounsfieldeinheiten führt (BYDDER und KREEL 1979; FALLONE et al. 1982; SANDISON et al. 1998; BRUNERS et al. 2010; MAHNKEN und BRUNERS 2011). Nach MAHNKEN und BRUNERS (2011) sollte CT-Thermometrie für den intraoperativen Gebrauch eine Präzision von 5°C/mm bei der Visualisierung von Isothermen aufweisen.

Bildartefakte, wie sie bei chirurgischem Material aus Metall entstehen, müssen ausreichend korrigiert und auch die Strahlenbelastung während der CT-Thermometrie müsste deutlich reduziert werden. Die „Real-time CT Fluoroskopie“ ermöglicht eine kontinuierliche Bildgebung während des chirurgischen Eingriffes (DALY und TEMPLETON 1999) und moderne Computertomographen mit schneller Datenverarbeitung werden bereits zur intraoperativen Navigation in der Neurochirurgie eingesetzt (GRUNERT et al. 1998).

Magnetresonanztomographie

Seit wenigen Dekaden wird vermehrt versucht, die Magnetresonanztomographie als bildgebendes Medium für die Kryochirurgie zu etablieren. In Versuchen zeigt sich, dass zwischen gefrorenem und ungefrorenem Gewebe ein starker Kontrast im MRT-Bild erkennbar ist (ISODA 1989). Dieser Kontrast ist sowohl in Aufnahmen, die mittels Gradient-

Echo-Sequenz (GRE) mit einem 0,1T MRT gewonnen wurden, als auch in T1-gewichteten „rapid acquisition relaxation-enhanced (RARE) Aufnahmen eines 1,5T MRT darstellbar (MATSUMOTO et al. 1992). Am Hasenlebermodell kann gezeigt werden, dass die Grenzen der hypointensen Regionen im MRT Schnittbild nach Kryoablation ungefähr dem Gebiet entsprechen, in dem das Gewebe die gefrierinduzierten histologischen Veränderungen aufweist (MATSUMOTO et al. 1993). Ähnliche Ergebnisse bestätigen sich bei in vivo Versuchen an Schweinenieren (SHINGLETON et al. 2001).

Nach dem kryochirurgischen Eingriff und dem Wiederauftauen des Gewebes, zeigt sich dieses Areal isointens zum umliegenden Gewebe und damit kaum abgrenzbar auf T1-gewichteten Bildern. Auf T2-gewichteten Bildern stellt sich die Kryoläsion von heterogener, relativ hypointenser Signalintensität mit einem hypointensen Randsaum dar. Kontrastaufnahmen mit Gadolinium ergeben die deutlichste Abgrenzung zum umliegenden Nierenparenchym (REMER et al. 2000).

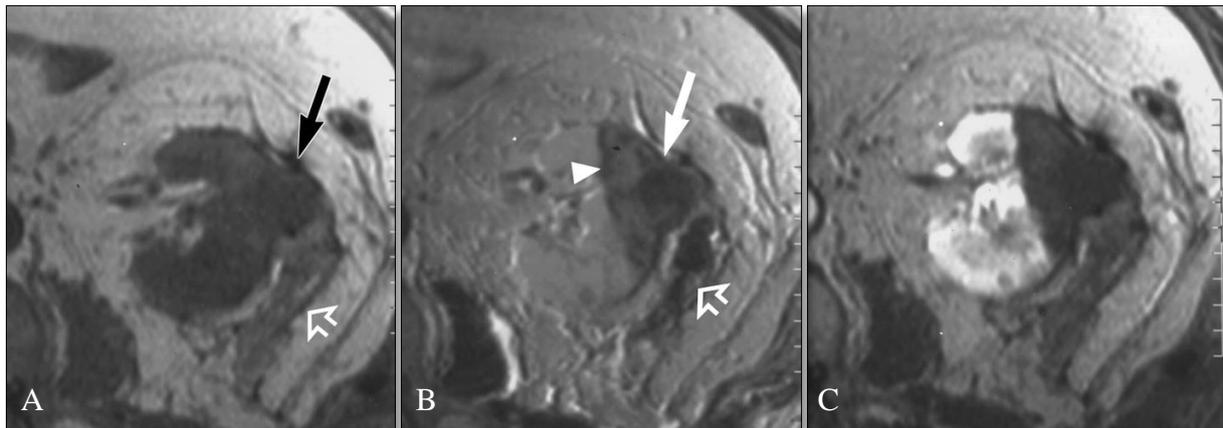


Abb. 13: 69-jähriger männlicher Patient nach kryochirurgischem Eingriff aufgrund eines Nierenzellkarzinoms (Modifiziert nach REMER et al. 2000).

A: Transversale T1-gewichtete Aufnahme ohne Kontrast. Ein Tag nach Kryoablation präsentiert sich die Kryoläsion (schwarzer Pfeil) isointens zum Nierenparenchym. Der offene weiße Pfeil markiert oxidierte Zellulose (SURGICEL®), die zur Hämostase eingebracht wurde.

B: Transversale T2-gewichtete Aufnahme (Turbo Spin-Echo). Hier ist ein teilweise hypointenser Rand (weiße Pfeilspitze) zwischen der Kryoläsion und dem Nierenparenchym erkennbar. Innerhalb der Kryoläsion zeigt sich eine heterogene Signalintensität (weißer Pfeil).

C: Transversale T1-gewichtete Aufnahme nach Kontrastmittelapplikation. Hier ist deutlich erkennbar, dass die Kryoläsion keinerlei Kontrastmittel anreichert.

Leider kann der Tumor innerhalb des gefrorenen Gebiets nicht visualisiert werden, was die Kryoablation erschwert, da man bis 5 – 10 mm über die peripheren Grenzen der Neoplasie vereisen will. Zudem kann mittels konventioneller MRT die Temperaturentwicklung in der Kryoläsion nicht verfolgt werden (MALA et al. 2004; MORRISON et al. 2008), da hier nur ein extrem schwaches Signal entsteht. Daher werden Algorithmen entwickelt, um die Temperaturverteilung auf einem Standard-MRT-Bild zu berechnen und darzustellen (HONG et al. 1994). Hierbei wird ein Temperaturverteilungsdiagramm mathematisch auf Grundlage der Temperatur an der Kryosondenspitze und dem Rand der Kryoläsion, wo eine Temperatur von 0°C angenommen wird, berechnet (HONG et al. 1994; PEASE et al. 1995b).

Durch eine direkte Bildverarbeitung und Kopplung an das Kryochirurgiegerät über eine Kontrolleinheit, können automatisch Eiskugeln vom gewünschten Radius erreicht werden mit weniger als 0,2mm Überschreitung (PEASE et al. 1995b). Ein weiterer Versuch, die Temperaturverteilung innerhalb des Eisballes mittels MRT darzustellen, basiert auf der Tatsache, dass gefrorenes Gewebe immer einen geringen Anteil ungefrorenen Wassers enthält. Durch extrem kurze Echozeiten können Signale von der äußeren Grenze des Eisballes detektiert und so Temperaturen bis zu – 35°C bestimmt werden (DANIEL et al. 1999). Echtzeit-Magnetresonanztomographie zur Führung und Orientierung während des kryochirurgischen Eingriffs gibt präzise Informationen über das Ausmaß der Kryoläsion (MORIN et al. 2004).

Wirkliche Echtzeitaufnahmen sind mittels MRT nicht erreichbar. Dennoch kann mit speziellen Sequenzen, die bis zu 25 Bilder pro Sekunde erlauben, eine annähernd Echtzeit-ähnliche Kontrolle der Kryoläsion erreicht werden (TACKE et al. 2001). Magnetresonanztomographie für die Kryochirurgie ist dem Ultraschall überlegen, da es dem Chirurgen ein dreidimensionales Bild in näherungsweise Echtzeit, ohne Schallschatten, liefern kann. Dennoch muss man bedenken, dass dieses Verfahren deutlich teurer ist (RUBINSKY 2000). Man benötigt ein spezielles chirurgisches Equipment. Zum Beispiel führt eine spezielle Kryosonde mit integrierter MRT-Spule zu einem deutlich reduzierten Signal-Rausch-Verhältnis (PEASE et al. 1995a). Zudem müssen Kryosonde und Kryo-Einheit aus einem Material bestehen, das die Bildqualität nicht beeinflusst (PEASE et al. 1995b).

2.7.6 Indikation für einen (kryo-)chirurgischen Eingriff

In der Humanmedizin wird die Hypophysektomie oder Kryohypophysektomie als Methode der Wahl angesehen, da gerade bei Akromegaliepatienten ein schnelles Absenken der Wachstumshormonkonzentration im Blut gewünscht ist (LEVIN et al. 1974; METZNER et al. 2006). Denn unbehandelt führt Akromegalie beim Menschen zu einer deutlich verkürzten Lebenserwartung.

Probleme, die bei Akromegalie im Zusammenhang mit Hypophysentumoren auftreten, sind die intrakranielle Ausbreitung des Tumors und Verdrängung gesunden Hirngewebes, Diabetes mellitus und ein Hypermetabolismus, der schlussendlich zum Herzversagen führt (ADAMS et al. 1968; METZNER et al. 2006; DEKKERS et al. 2008).

Auch bei Morbus Cushing gilt die Transssphenoidale Adenomektomie als Primärtherapie (MELBY 1988). Bei Hunden und Katzen gibt es, wie bereits beschrieben, viele Ansätze, um einen PDH zu therapieren. Dennoch sind viele von ihnen unbefriedigend, mit zahlreichen Komplikationen verbunden und das ursprüngliche Problem eines Hypophysentumors bleibt weiterhin bestehen (RIJNBERK und BELSHAW 1988; KINTZER und PETERSON 1991; DUESBERG et al. 1995).

2.7.7 Durchführung der Kryohypophysektomie

Die transssphenoidale Kryohypophysektomie wird Anfang der 60er Jahre des 20. Jahrhunderts in der Humanmedizin etabliert und zur sicheren Methode für die Ablation der Hypophyse entwickelt (RAND et al. 1964; WILSON et al. 1966). Mittels Kryohypophysektomie können erfolgreich funktionelle Hypophysentumore im Bereich der *Sella turcica* zerstört werden (RAND 1966a).

Beim Menschen erfolgt der transssphenoidale Zugang durch den *Sinus sphenoidalis* in die *Sella turcica*. 24 Stunden vor der Operation wird ein antibiotisches Nasenspray verabreicht, um die bakterielle Konzentration im Nasenrachenraum zu senken. Direkt unterhalb des rechten Nasenknochens wird eine Inzision angebracht, um einen Trokar mit innenliegender Kanüle einzuführen. Unter röntgenologischer oder fluroskopischer Kontrolle wird der Trokar bis in den *Sinus sphenoidalis* vorgeschoben. Dabei versucht der Chirurg möglichst mittig auf das *Dorsum sellae* zu stoßen. Der Trokar wird durch einen Handbohrer ersetzt und so die *Fossa pituitaria* eröffnet. Danach wird die Kryosonde eingeführt. In der Regel werden drei

Kryoläsionen mit einer jeweiligen Gefrierzeit von 10 - 15 Minuten bei -120°C bis -180°C im Bereich von 4 – 6 mm auf jeder Seite ausgehend von der Hypophysenmedianen gesetzt, die sich gegenseitig überlappen (ADAMS et al. 1968; LEVIN 1972; DITULLIO und RAND 1977; GYE et al. 1979). Für einen minimalinvasiven Zugang mit endoskopischer Sichtkontrolle identifiziert man zunächst die obere, mittlere und untere Nasenmuschel und schiebt das Endoskop in die Choane vor, lateral begrenzt durch die untere Nasenmuschel, medial durch das *Vomer* und dorsal durch den Boden des *Sinus sphenoidalis*. Die *Ostia sphenoidales* werden dargestellt und die Schleimhaut in deren Bereich mittels Elektrokauter entfernt. Das Ostium wird mit einem Rongeur vergrößert, ohne die *A. sphenopalatina* zu verletzen. Nach submuköser Resektion des gesamten Nasenseptums wird das hintere Drittel des Nasenseptums im Bereich des *Vomers* und *Maxilla* reseziert, was einen guten Blick auf den *Sinus sphenoidalis* und die beiden Ostia erlaubt. Mit einer Diamantfräse wird im Bereich des *Tuberculum sellae* eine Öffnung geschaffen und vorsichtig erweitert (SCHWARTZ und ANAND 2007).

Für die Kryohypophysektomie bei der Katze wird ein transsphenoidaler Zugang (NIEBAUER und EVANS 1988; MEIJ et al. 1997b), wie er beim Hund beschrieben ist, verwendet (ABRAMS-OGG et al. 1993). Nach Inzision der *Dura mater* wird eine mit flüssigen Stickstoff gekühlte Kryosonde in die Hypophyse eingestochen und zwei (ABRAMS-OGG et al. 1993) bis drei Gefrier-Auftau-Zyklen mit einer Gefrierzeit von 30 Sekunden durchgeführt (BLOIS und HOLMBERG 2008). Die Kryohypophysektomie wird aus endokrinologischer Sicht als erfolgreich angesehen, wenn weniger als 10% vitales Adenohypophysengewebe übrig bleibt (GANONG und HUME 1956; VAN BUREN und BERGENSTAL 1960). Dieses Ergebnis wird ab -150°C erreicht, was durch eine Messung der Gonadotropin-, Wachstumshormon- und Kortisonspiegel im Blut bestätigt wird (SAGLAM et al. 1972). Dass die Hypophyse vom *Sinus cavernosus*, der *A. carotis interna* und subarachnoidalen Zisternen umgeben wird, kann bewirken, dass die Kerntemperatur beim kryochirurgischen Eingriff etwas variiert. Gleichzeitig werden aufgrund der enormen Wärmekapazität der blutgefüllten Gefäße die umliegenden Strukturen geschützt (GILL et al. 1970; SAGLAM et al. 1972). Zum gleichen Ergebnis kommen CONWAY und GARCIA (1970), wo nach Kryohypophysektomie beim Menschen bei keiner pathologischen Untersuchung eine Schädigung der parasellären Region oder *A. carotis* festgestellt werden konnte. Aus diesem Grund kann Adenohypophysengewebe nahe des *Sinus cavernosus* trotz kryochirurgischen Eingriffs vital bleiben (SAGLAM et al. 1972).

2.7.8 Vorteile der Kryohypophysektomie im Vergleich zur konventionellen Hypophysektomie

Im Gegensatz zur chirurgischen Exzision, wird das behandelte und zerstörte Gewebe in situ belassen und resorbiert. Da die Blutgefäßanatomie bewahrt wird, kommt es nur zu minimalen Blutungen und zudem wird das umliegende Gewebe geschont und durch die Kälteanwendung ein lokaler anästhetischer Effekt erzielt (GYE et al. 1979; ONIK 1996). Die Kryochirurgie ist zudem kostengünstig, zum Teil wird lediglich eine Lokalanästhesie benötigt und man erzielt hervorragende kosmetische Ergebnisse (ZACARIAN 1985b).

Es ist in Betracht zu ziehen, dass, da sowohl in der humanmedizinischen als auch tiermedizinischen Literatur erfolgreiche Kryohypophysektomien beschrieben sind (DASHE 1966; RAND 1966b; ADAMS et al. 1968; CONWAY und GARCIA 1970; CROSS et al. 1972; DITULLIO und RAND 1977; ABRAMS-OGG et al. 1993; FREDA et al. 1998; BLOIS und HOLMBERG 2008) und es bei kryochirurgischen Eingriffen zu weniger Blutungen kommt, was eine intraoperative Komplikation bei konventionell chirurgischer Exzision der Hypophyse ist und unkontrolliert zum Tod des Tieres führt (CROWE et al. 1910; ASCHNER 1912; MARKOWITZ und ARCHIBALD 1956), die Kryochirurgie der konventionellen Chirurgie überlegen sein kann. Mittels Kryochirurgie können gegebenenfalls auch Tumorzellen an schlecht erreichbaren Stellen im Bereich der *Sella turcica* zerstört werden, da vor allem verbliebene kortikotrope Zellen nach Hypophysektomie dazu neigen, weiterhin endokrin aktiv zu sein (MEIJ et al. 2002a).

2.8 Darstellung der Hypophyse mittels Magnetresonanztomographie

2.8.1 Die Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Das Grundprinzip der Magnetresonanztomographie beruht auf der Detektion von Atomkernen mit ungerader Anzahl an Protonen wie beispielsweise H^+ , da diese einen mechanischen Eigendrehimpuls, den sogenannten Kernspin aufweisen und ein magnetisches Moment erzeugen (RABI et al. 1934; WESTBROOK et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014). Aufgrund der hohen Wasserstoffionenkonzentration in Wasser und Körperfett, spielen diese die größte Rolle bei der Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (EDELMAN et al. 2006; MCROBBIE et al. 2007; WEISHAUPT et al. 2014).

Das Wasserstoffproton des Wasserstoffmoleküllkerns dreht sich um seine eigene Achse und erzeugt somit den Spin. Da sich die positive Ladung des Protons mitdreht, wird ein magnetisches Feld erzeugt, das wie ein Stabmagnet einen negativen und positiven Pol aufweist und dessen Magnetvektor rechtwinklig zur Rotationsachse liegt (WESTBROOK et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014). Wirkt kein Magnetfeld auf die Protonen ein, orientieren sich deren Vektoren in Abhängigkeit von Temperaturveränderungen zufällig im Raum. Die Magnetisierung (M) ist die Summe der magnetischen Momente der Protonen beziehungsweise deren Magnetvektoren (B).

Die Magnetisierung beträgt bei zufälliger Anordnung der Vektoren null, da sie aufgehoben wird (EDELMAN et al. 2006; WESTBROOK et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014). Bringt man die Protonen in ein starkes homogenes äußeres Magnetfeld B_0 , richten sich diese wie Kompassnadeln parallel und antiparallel aus (EDELMAN et al. 2006; MCROBBIE et al. 2007; WESTBROOK et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014). Eine parallele Ausrichtung der Protonen ist energetisch günstiger (EDELMAN et al. 2006).

Eine vollständige Ausrichtung der Magnetvektoren in Richtung des Magnetfelds B_0 findet jedoch nicht statt. Vergleichbar mit einem sich drehenden Kreisel, bewegen sich die rotierenden Protonen nicht nur um ihre eigene Achse (Spin), sondern zusätzlich in einer Ebene senkrecht zum Magnetfeld. Diese Ausweichbewegung wird Präzessionsbewegung genannt und erfolgt mit einer spezifischen Frequenz, der sogenannten Larmorfrequenz.

Sie ist proportional zur Magnetfeldstärke (MCROBBIE et al. 2007; WESTBROOK et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014). Die Larmorfrequenz wird in MHz gemessen. Sie kann aus einer spezifischen Konstante für jedes Element, der Stärke des Magnetfeldes und dem gyromagnetischen Verhältnis in Tesla berechnet werden.

Die Ausrichtung der Protonenachse kann mittels elektromagnetischer Energie, die mit einer der Larmorfrequenz entsprechenden Frequenz von außen zugeführt wird, verändert werden. Zur einfacheren Orientierung wird das Magnetfeld in drei Koordinaten eingeteilt (x , y und z). Das Magnetfeld mit B_0 -Orientierung wird hierbei auch M_z genannt (EDELMAN et al. 2006; LAUBENBERGER und LAUBENBERGER 2009).

Je nach Impuls können unterschiedliche Änderungen der Spinachsenausrichtung stattfinden. Klappen die Spins um 90° um, wird eine longitudinale Magnetisierung in eine transversale überführt (EDELMAN et al. 2006).

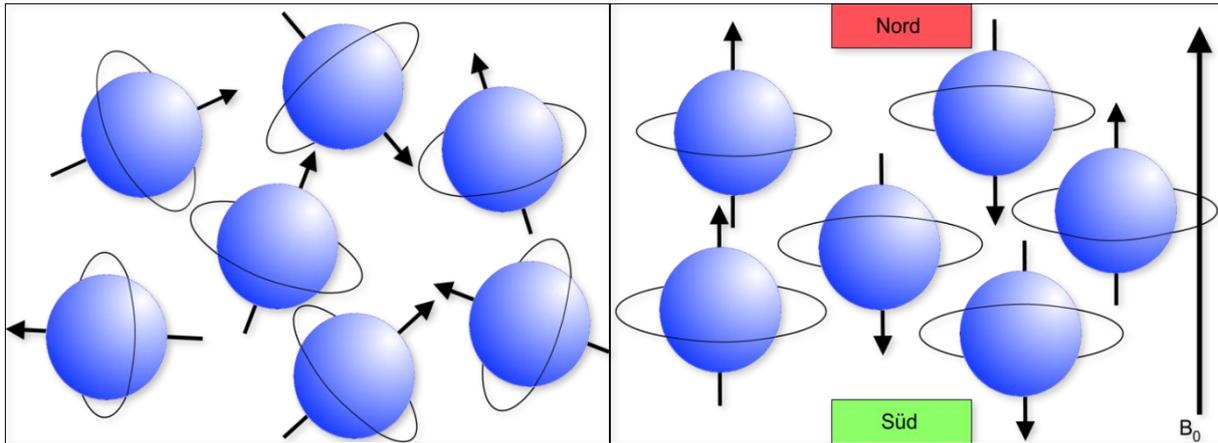


Abb. 14: Darstellung der Protonen, wenn kein magnetisches Feld vorhanden ist (links) und die Ausrichtung der Protonen mit externem Magnetfeld B_0 (rechts). Die Protonen richten sich im angelegten magnetischen Feld parallel und antiparallel aus (Modifiziert nach WEISHAUP T et al. 2014).

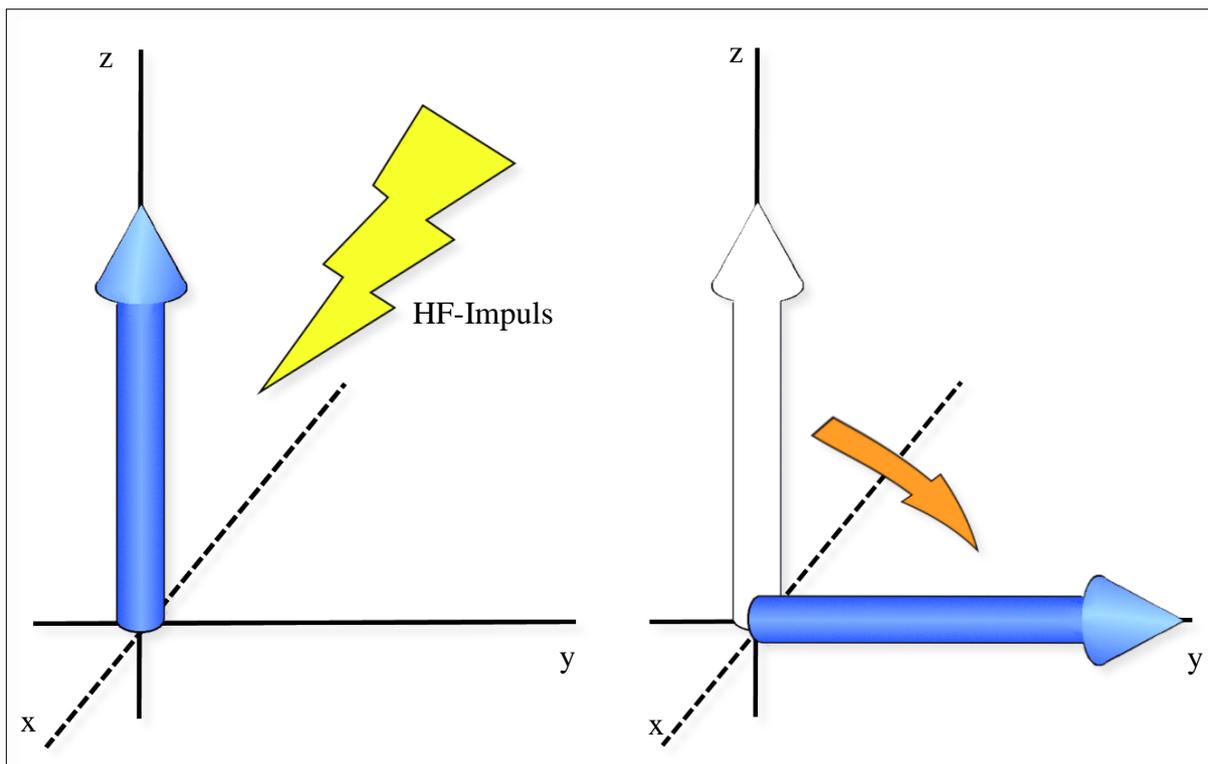


Abb. 15: Darstellung der Auswirkung eines 90° -Hochfrequenzimpulses. Die longitudinale Spinachsausrichtung (blauer Pfeil, links) wird durch den Impuls vollständig in eine transversale Ausrichtung gekippt. Somit entsteht eine Transversalmagnetisierung (blauer Pfeil, rechts)

(Modifiziert nach WEISHAUP T et al. 2014).

Bei einem 180° -Impuls kehren sich parallel und antiparallel ausgerichtete Spins um. Man spricht von einer Spinkonversion. Die Bewegung wird mit einer Empfangsspule detektiert und führt dort zu einer Spannungsinduktion (EDELMAN et al. 2006; LAUBENBERGER und LAUBENBERGER 2009). Durch den Hochfrequenzimpuls wird zudem die Synchronisation der Präzession bewirkt (MCROBBIE et al. 2007).

2.8.2 Die Relaxation

Die durch den Hochfrequenzimpuls in Larmorfrequenz ausgelenkten Protonen klappen nach dessen Ende wieder in ihre Ausgangslage zurück, wodurch ein elektromagnetisches Induktionsfeld erzeugt wird, welches wiederum detektiert und ausgewertet werden kann (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER 2009; WEISHAUPT et al. 2014).

Dieses Signal ist deutlich schwächer, als der ursprünglich eingesetzte Hochfrequenzimpuls, da ein Großteil der Energie in Form von Wärme verloren geht (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER 2009).

Die longitudinale Relaxation (T1-Zeit) beschreibt den Übergang der Spins aus der transversalen in die longitudinale Magnetisierung. Bei der transversalen Magnetisierung M_{xy} kreist diese in der xy-Ebene. Nach Ende des HF-Signals nimmt die Magnetisierung in der xy-Ebene langsam ab und M_z baut sich wieder auf. Bei der Relaxation wird Energie an das umliegende Gewebe abgegeben. Es wird die Zeit gemessen, bis sich M_z wieder eingestellt hat.

Hierbei handelt es sich um die T1-Zeit, die abhängig vom äußeren Magnetfeld B_0 und der Bewegung der Moleküle im Gewebe ist (KREISLER und TRÜMMLER 2003; WESTBROOK et al. 2011; NITZ et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014).

Die T2-Zeit wird durch den Verlust der transversalen Magnetisierung durch ein sogenanntes Außer-Phase-geraten (Dephasierung) der Spins bestimmt. Hierbei wird keine Energie an die Umgebung abgegeben. Direkt nach Anregung der Protonen mittels HF-Impuls, kommt es zu einem synchronen Präzedieren der Spins in der transversalen Magnetisierungsebene M_{xy} .

Das heißt, dass alle im gleichen Winkel präzedieren. Die Spins sind sozusagen „in Phase“, beziehungsweise phasenkohärent. Wird die Phasenkohärenz, auch Phasengleichheit genannt, gestört, bezeichnet man dies als „außer Phase“ (EDELMAN et al. 2006; WESTBROOK et al. 2011; NITZ et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014).

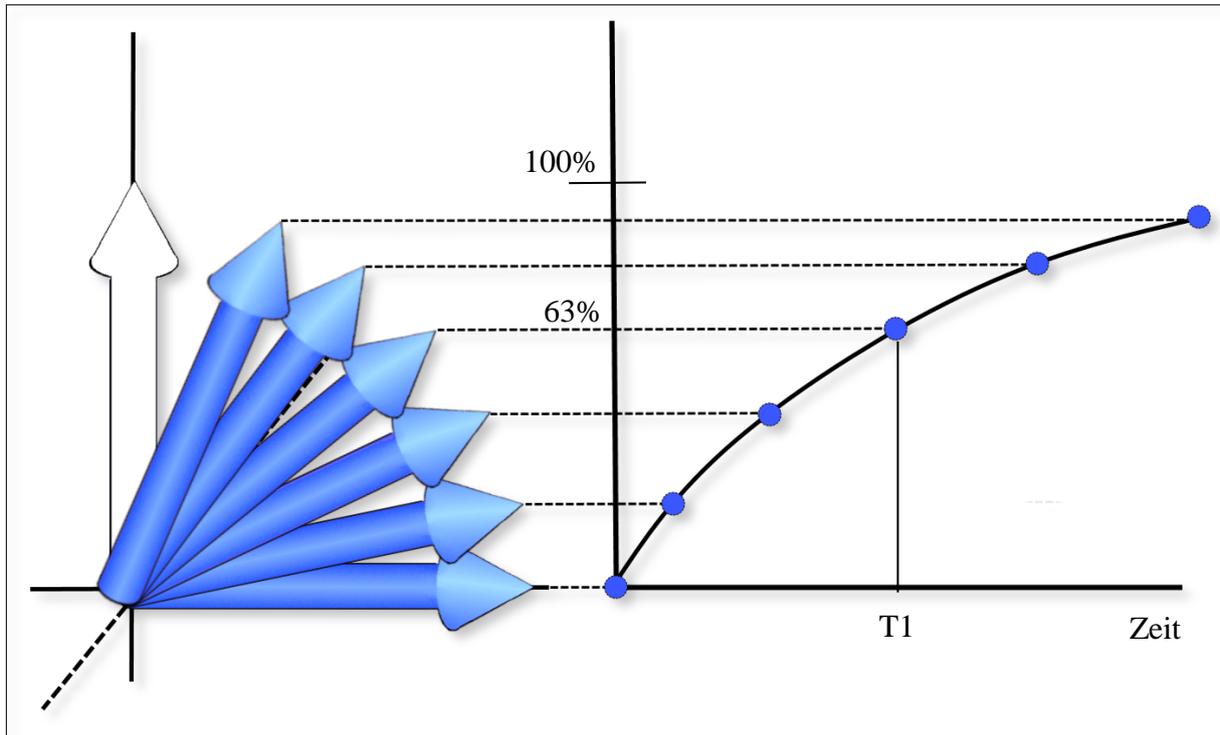


Abb. 16: Darstellung der T1-Relaxationszeit als Kurve (Modifiziert nach WESTBROOK et al. 2011).

Wenn sich Spins in Phasenkohärenz befinden, interagieren sie miteinander. Jeder Spin besitzt aufgrund der Eigenrotation sein eigenes kleines Magnetfeld, wodurch sich die Spins in ihrer Präzessionsbewegung gegenseitig stören. Dies führt dazu, dass jeder Spin zeitweise langsamer, beziehungsweise schneller präzediert, was zu einem Zerfall der Phasenkohärenz, der sogenannten Dephasierung führt. Die einzelnen Magnetvektoren der Spins heben sich durch die unterschiedlichen Präzessionsgeschwindigkeiten nach einer bestimmten Zeit (T2-Zeit) gegeneinander auf. Die transversale Magnetisierung verschwindet somit und es ist auch kein MRT-Signal mehr detektierbar (KREISLER und TRÜMMLER 2003; NITZ et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014).

Diese transversale Relaxation wird auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet. Die T2-Relaxationszeit ist stark gewebeabhängig. Je nach Gewebe beeinflussen sich die Protonen gegenseitig stärker oder schwächer, entsprechend ist die T2-Zeit kürzer beziehungsweise länger (KREISLER und TRÜMMLER 2003; NITZ et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014).

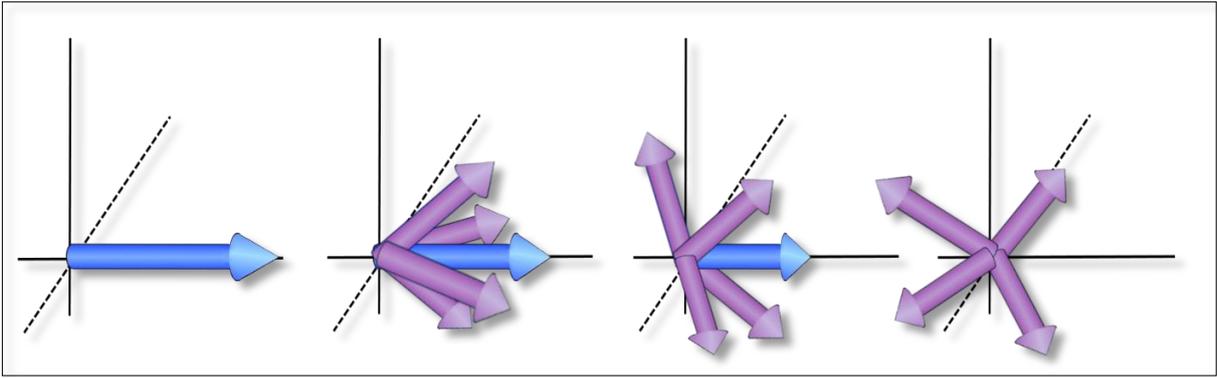


Abb. 17: Ablauf der T2- und T2*-Relaxation. Es kommt zur Dephasierung der Spins, bis der Summenvektor in der xy-Ebene vollkommen verschwindet. Dies geschieht ohne Abgabe von Energie an die Umgebung (Modifiziert nach WEISHAUP T et al. 2014).

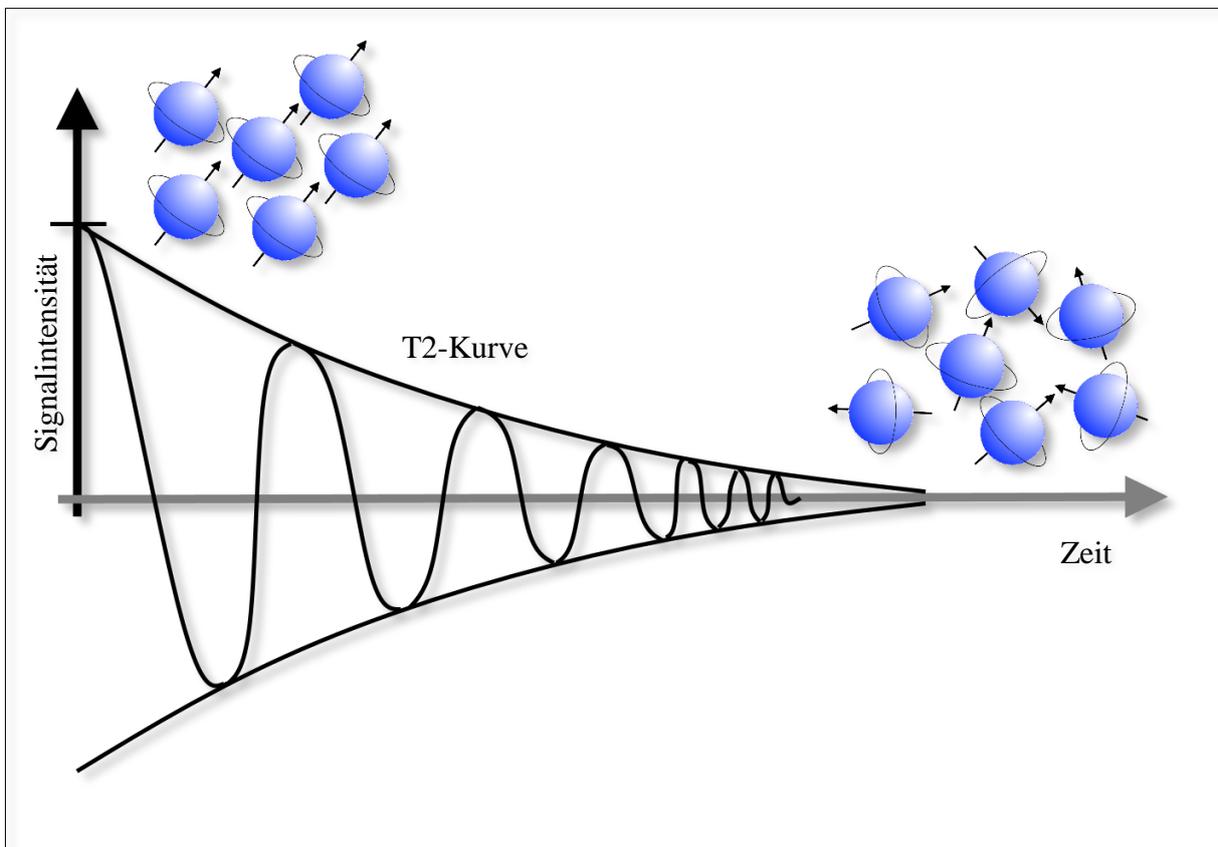


Abb. 18: Schematische Darstellung des Abfalls der Signalintensität der T2-Kurve bei der T2-Relaxation. Nachdem die Energie, die über den Hochfrequenzimpuls eingebracht wurde, abgegeben ist (T1-Relaxation), erfolgt mit der T2-Relaxation die Wiederherstellung der ungeordneten Protonenausrichtung durch die Dephasierung der Spins (Modifiziert nach WEISHAUP T et al. 2014 und WESTBROOK et al. 2011).

Zusätzliche Dephasierungen entstehen durch Feldinhomogenitäten durch den Magnetresonanztomographen und den Körper, der untersucht werden soll. Da diese Dephasierung schneller abläuft, ist hierfür die Zeitkonstante $T2^*$ beschrieben. Diese Effekte können mittels Spinecho-Sequenzen (SE) eliminiert werden (EDELMAN et al. 2006; WEISHAUPT et al. 2014).

Die Kompensation der Feldinhomogenitäten ist möglich, da diese zeitlich konstant sind. SE-Sequenzen weisen einen anschließenden HF-Impuls auf, dessen Intensität nicht von Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes beeinflusst werden kann. Sequenzen, die diesen Rephasierungsimpuls nicht aufweisen, werden Gradienten-Echo-Sequenzen genannt (KREISLER und TRÜMMLER 2003).

2.8.3 Bildkontrast

Helligkeit und Bildkontrast eines MR-Bildes werden durch unterschiedliche Signalintensitäten bestimmt, welche in Graustufen umgerechnet werden. Die Signalintensität wird wiederum maßgeblich durch drei Faktoren beeinflusst. Die Protonendichte, die $T1$ -Relaxationszeit und die $T2$ -Relaxationszeit. (WEISHAUPT et al. 2014).

Je höher die Protonendichte, desto mehr anregbare Spins finden sich pro Volumeneinheit und desto mehr Signal kann ein Gewebe wieder abgeben. Gewebe mit hoher Wasserstoffdichte haben daher eine hohe Intensität (EDELMAN et al. 2006; NITZ et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014). Soll der Bildkontrast möglichst wenig durch die $T1$ - und $T2$ -Relaxation beeinflusst werden, spricht man von protonengewichteten MR-Bildern („proton density weighted“) (WEISHAUPT et al. 2014).

Die $T1$ -Relaxationszeit eines Gewebes gibt den zeitlichen Abstand von einer Spinanregung bis zur Wiedererregbarkeit an. Gewebe sind dichter als wässrige Lösungen, somit ist dort die Beweglichkeit der Protonen verringert und folglich die Relaxationszeit verlängert. Läuft die $T1$ -Relaxation schnell ab, wird mehr Energie vom Gewebe abgegeben. Das MR-Bild wird heller. Wenn der Kontrast vor allem durch die $T1$ -Relaxationszeit bestimmt wird, spricht man von $T1$ -gewichteten Bildern ($T1w$) (WEISHAUPT et al. 2014).

Die Phasenkohärenz bestimmt die $T2$ -Relaxationszeit. Diese ist ein Maß für das Verschwinden des MR-Signals nach Anregung, was durch den Phasenkohärenzverlust bestimmt wird. Die Geschwindigkeit des Phasenkohärenzverlusts ist gewebespezifisch. Zu unterschiedlichen

Messzeitpunkten ergeben sich so in T2-gewichteten Bildern (T2w) unterschiedliche Signalintensitäten, was den Gewebekontrast bestimmt (WEISHAUPT et al. 2014).

Weiterhin kann die Kontrasteigenschaft eines Bildes durch die Repetitionszeit (TR) und Echozeit (TE) modifiziert werden (NITZ et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014). Für die Bilddatenerhebung eines MR-Bildes muss bei einem Probenvolumen jede einzelne Schicht mehrere Male aufeinanderfolgend angeregt werden. Die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen nennt man Repetitionszeit (TR). Je länger die TR ist, desto mehr haben die Spins Zeit sich nach Anregung wieder entlang M_z auszurichten und Energie an das umliegende Gewebe abzugeben (EDELMAN et al. 2006; NITZ et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014). Liegt eine lange TR vor (> 2500 ms) kommt es zu einer vollständigen Relaxation aller Spins und es sind im Bild keine T1-Kontraste mehr sichtbar. Ist die TR hingegen kurz, kommt es zu einer unvollständigen T1-Relaxation, was zu einer Sättigung führt.

Die T1-Zeit bestimmt dann maßgeblich die Helligkeit des Gewebes. Gewebe mit einer langen T1 stellen sich im MR-Bild dunkel und Gewebe mit kurzer T1 dementsprechend hell dar, weil sie weniger gesättigt sind (EDELMAN et al. 2006).

Durch die Auswahl einer kurzen TR kann konsequenterweise eine T1-Gewichtung erfolgen (NITZ et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014). Üblicherweise wählt man die TR zwischen 400 und 800 ms. Hier stellt sich Wasser, das die längste T1-Zeit aufweist, dunkel dar und Fett mit einer entsprechend kurzen T1-Zeit hell (KREISLER und TRÜMMLER 2003). Die Zeitspanne zwischen der Anregung und der Aufnahme des Echos nennt man Echozeit (TE).

Die Echozeit bestimmt wiederum den T2-Einfluss auf den Bildkontrast (EDELMAN et al. 2006; WEISHAUPT et al. 2014). Ist die TE kurz (< 30 ms), haben Protonen kaum Zeit zu dephasieren. Der T2-Einfluss auf das Bild ist folglich gering, da die Dephasierung gerade erst begonnen hat. Der Bildkontrast und die T2-Gewichtung sind gering.

Wird die Echozeit verlängert (> 60 ms), kommt es zur Dephasierung der Protonen, was in verschiedenen Geweben stärker oder schwächer ausgeprägt ist. Somit wird die Signalintensitätsdifferenz zwischen verschiedenen Geweben deutlicher. Das heißt bei schneller Dephasierung im Gewebe und kurzer T2-Zeit ist beim Messzeitpunkt die meiste Signalintensität bereits verloren und das MR-Bild ist dunkel, wohingegen Gewebe mit langer T2-Zeit im Bild noch hell erscheint. (KREISLER und TRÜMMLER 2003; NITZ et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014).

Wird die TE kurz und die TR lang gehalten, ist sowohl der Einfluss der T1-Gewichtung als auch der T2-Gewichtung gering. Der Kontrast wird dann hauptsächlich durch den unterschiedlichen Protonengehalt im Gewebe bestimmt. (NITZ et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014). Dies ist vor allem für die hochauflösende Bildgebung und die Darstellung des Gehirns geeignet (WEISHAUPT et al. 2014).

2.8.4 Schicht- und Ortskodierung

Bei der Magnetresonanztomographie werden tomographische Schnittbilder (Schichtbilder) des zu untersuchenden Körpers angefertigt. Dies sind keine Summationsbilder, wie es beim Röntgen der Fall ist. Die Ortskodierung ermöglicht ein empfangenes MR-Signal einer bestimmten Lokalisation im dreidimensionalen Körper zuzuordnen. Ein zu untersuchender Körper im Tomographen erfährt gleichmäßig eine Längsmagnetisierung. Zusätzlich bedient man sich zur exakten Orientierung inhomogener Magnetfelder, die als Gradientensystem bezeichnet werden. Diese überlagern das Hauptmagnetfeld und bestehen aus dem Schichtgradienten, dem Frequenzkodierungsgradienten und dem Phasenkodierungsgradienten (WEISHAUPT et al. 2014).

Zur Ortskodierung wird senkrecht zu einer ausgewählten Schicht ein magnetischer Feldgradient angelegt. Ein magnetischer Gradient ist ein Magnetfeld, das an einem Ende stärker ist als an dem anderen. Mit drei Gradientenspulen werden linear ansteigende Magnetfelder in die drei Raumrichtungen x , y und z geschaltet. Diese überlagern kurzzeitig das Hauptmagnetfeld. Die Gradientenspulen lassen sich einzeln oder gleichzeitig an- oder abschalten. Somit kann ein Gradientenfeld entlang der drei Achsen aufgebaut werden, das dann zur Orientierung im Raum genutzt wird (KREISLER und TRÜMMLER 2003).

Legt man also an ein homogenes äußeres Magnetfeld eine zusätzliche Spule an, die das Magnetfeld an einem Ende verstärkt und am anderen Ende abschwächt (in z -Richtung), kommt es zu einem Anstieg des Magnetfeldes in z -Richtung, was man Längsmagnetisierung nennt. Die Larmorfrequenz der einzelnen Protonen nimmt dann kontinuierlich in z -Richtung ab. Aus diesem Grund präzedieren die Protonen jeder einzelnen Schicht entlang des Gradienten mit ihrer eigenen Frequenz. Ein spezifischer HF-Impuls ist somit in der Lage mit der entsprechenden Frequenz ausschließlich eine Schicht entlang des Gradienten anzuregen, ohne die benachbarten Schichten zu beeinflussen (WEISHAUPT et al. 2014).

In der y-Achse, dem y-Gradienten, wird die Phasenkodierung festgelegt. Die Frequenzkodierung wird durch den x-Gradienten bestimmt. Über Phase und Frequenz werden die einzelnen Volumenelemente (Voxel) charakterisiert. Jede einzelne Schicht wird in Raumelemente aufgeteilt. Jedes Voxel entspricht einem Bildpunkt auf dem MR-Bild (NITZ et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014).

Wird ein starker Gradient angelegt, erhält man dünnere Schichten und bei schwächeren Gradienten entsprechend dickere Schichten. Ändert man die Frequenz des HF-Impulses, wechselt die angeregte Schichtposition (WEISHAUPT et al. 2014). Bei der Phasenkodierung wird ein Gradient in y-Richtung angelegt, was zu einer höheren Larmorfrequenz im oberen Bereich mit zunehmender Abnahme in Abwärtsrichtung führt. Da sich die Spins nach Anregung bereits in Phase befinden, kommt es zu einer Phasenverschiebung der Spins gegeneinander, da die oberen etwas schneller als die unteren präzedieren. (WEISHAUPT et al. 2014). Nach Abschalten des Gradienten präzedieren die Spins zwar nach kurzer Zeit wieder mit der gleichen Geschwindigkeit, die Phasenveränderung bleibt in den Ebenen jedoch erhalten. Auf diese Weise kann durch die Phase jede Zeile in einer Schicht eindeutig identifiziert werden (BRIX 2002; WEISHAUPT et al. 2014).

Zur Frequenzkodierung wird ein ähnliches Prinzip verwendet, nur dass der Gradient in x-Richtung angelegt wird und die Protonen somit linksseitig schneller präzedieren als rechtsseitig. Das auszuwertende MR-Signal besteht aus verschiedenen Frequenzen. Der linken Seite werden die höheren Frequenzen und der rechten Seite die niedrigeren Frequenzen zugeordnet. Anhand der Frequenz kann jede einzelne Spalte identifiziert werden (BRIX 2002; WEISHAUPT et al. 2014).

2.8.5 Sequenzen

Unterschieden werden Spin-Echo-Sequenzen (SE) und Gradienten-Echo-Sequenzen (GE) (BRIX 2002; MIHALJEVIĆ et al. 2009; WEISHAUPT et al. 2014). Bei Spin-Echo-Sequenzen erfolgt die Anregung über einen 90° -Hochfrequenz (HF)-Impuls. Nach Verstreichen der Hälfte der gewählten Echozeit ($TE/2$) wird ein 180° -Refokussierungsimpuls gesendet. Dadurch werden die Spins in die gegensätzliche Richtung umgedreht. Nach Verstreichen der zweiten Echozeithälfte sind alle Spins wieder in Phase. So wird ein Echo erzeugt, das wiederum von lokalen Magnetfeldinhomogenitäten unabhängig ist (MIHALJEVIĆ et al. 2009; WEISHAUPT et al. 2014).

Die Gradienten-Echo-Sequenz wird auch Fast-Field-Echo (FFE) genannt. Hierbei wird kein Hochfrequenzimpuls, sondern lediglich die Gradientenspulen verwendet, um ein Echo zu erzeugen (WEISHAUPT et al. 2014). Zuerst wird ein Frequenzkodierungsgradient mit negativer Polarität eingeschaltet, worauf das Umschalten auf positive Polarität folgt. Die zuvor verursachte Dephasierung der Spins wird rückgängig gemacht und man spricht auch hierbei von einer Rephasierung. Dadurch wird ein Echo kreiert (BRIX 2002; MIHALJEVIĆ et al. 2009; WEISHAUPT et al. 2014). Da der 180° -Impuls wegfällt, sind die Untersuchungszeiten bei Gradienten-Echo-Sequenzen deutlich kürzer und es können hiermit kürzere TR erreicht werden. Die Bildaufnahme ist wesentlich schneller, was Bewegungsartefakten entgegenwirkt (WESTBROOK et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014).

Ohne den 180° -HF-Impuls werden statische Feldinhomogenitäten nicht ausgeglichen. Das Signal zerfällt folglich mit $T2^*$. Der Bildkontrast resultiert aus den Differenzen des $T2^*$ -Zerfalls in verschiedenen Geweben und wird bei GE-Sequenzen maßgeblich durch TE bestimmt. Das heißt, dass man, um eine gute T1-Gewichtung zu erhalten, TE so kurz wie möglich wählen sollte. Wünscht man einen $T2^*$ -Kontrast, wird TE erhöht und um den T1-Einfluss niedrig zu halten zudem eine lange TR eingestellt (WESTBROOK et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014).

Da GE-Sequenzen sehr schnell und die TR oft sehr kurz sind, besteht die Gefahr, dass Signale von der vorherigen Anregung noch vorhanden sind. Diese müssen folglich gestört und die Spins dephasiert werden, was durch den Schichtwahlgradienten der nächsten Anregung, aber auch durch spezielle Gradienten- und Hochfrequenzimpulse geschieht. Dieser Vorgang wird „Spoiling“ genannt (WEISHAUPT et al. 2014).

Bei gespoilten GE-Sequenzen lässt sich außerdem zwischen 2D und 3D-Sequenzen unterscheiden. Mit 3D-gespoilten Sequenzen lassen sich volumetrische Dünnschicht-Datensätze ohne Zwischenschichtabstand aufnehmen. Auf diese Weise kann der Datensatz in alle Richtungen reformiert werden (WEISHAUPT et al. 2014).

2.8.6 Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR)

Das Signal-Rausch-Verhältnis gibt den Quotienten aus der Amplitude des empfangenen Signals und der Amplitude des Rauschens an (WESTBROOK et al. 2011).

Das Rauschen drückt die Standardabweichung der Signalintensität einer Region des im MRT abgebildeten Bereichs aus, also den Bereich, wo kein Gewebesignal ausgesandt wird

(WEISHAUPT et al. 2014). Zu den Faktoren, die das SNR beeinflussen, zählen: Feldstärke, Protonendichte des untersuchten Bereichs, Voxelgröße, Bildparameter (TE, TR, Flip-Winkel), Sende-/Empfangsspule, Anzahl der Messungen, Field of View (FOV), Matrix und Schichtdicke/Bandbreite (WESTBROOK et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014).

Für eine gute Bildauflösung muss eine möglichst dünne Schichtdicke gewählt werden. Dünne Schichtdicken sind aber wiederum anfällig für Bildrauschen (WEISHAUPT et al. 2014). FOV, Matrix und SNR sind eng verknüpft. FOV und Matrix bestimmen die Pixelgröße und in Verbindung mit der Schichtdicke ergibt sich das Voxelvolumen (MCROBBIE et al. 2007; WESTBROOK et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014).

Je kleiner FOV bei größerer Matrix, desto feiner werden die Pixel. Bei gleichzeitig dünner Schichtdicke ergeben sich kleine Voxel, was eine hohe Ortsauflösung ermöglicht. Aber je kleiner ein Voxel, desto geringer auch die SNR und umso schlechter ist somit die Bildqualität (MCROBBIE et al. 2007; WESTBROOK et al. 2011; WEISHAUPT et al. 2014).

2.8.7 Darstellung und Größenbestimmung der Hypophyse bei Katzen mittels Magnetresonanztomographie

In der Literatur gibt es bisher nur eine Studie, die die Ausmaße der Hypophyse bei der Katze anhand des MR-Bildes beschreibt. Hierbei werden $n = 17$ Katzen untersucht, im Alter von 0,83 bis 15 Jahren und einem Körpergewicht von 2,0 – 6,0 kg. Darunter befinden sich 11 Europäisch Kurzhaarkatzen, 4 Europäisch Mittellanghaarkatzen („domestic mediumhair“), eine Manx und eine Maine Coon Katze. Brachycephale Rassen werden nicht untersucht (WALLACK et al. 2003). Voraussetzung war, dass keine der Katzen den klinischen Verdacht auf eine hypophysäre Erkrankung aufweist. Ausschlusskriterien sind Anzeichen eines Hyperadrenokortizismus, Hypersomatotropismus oder Diabetes mellitus. Konkret heißt das, dass Katzen mit vorberichtlicher, wenn auch nur transienter Pulyurie/Pulydipsie, Glucosurie, Alopezie, Hautveränderungen, respiratorischen Symptomen, vergrößertem Herzen oder erhöhten Plasmaproteinlevel (Akromegalie), Langzeitkortisontherapie oder intrakraniellen Läsionen von der Studie ausgeschlossen werden (WALLACK et al. 2003).

WALLACK et al. (2003) verwenden ein 0,4 Tesla MRT mit einer 25-cm transmit:receive Körperspule. Es werden T1w prä- und post-Kontrast Sequenzen gefahren und das Scan-Protokol lautet wie folgt: 500 – 600/30 TR/TE, 2 Anregungen, 2,7 – 4,2 mm Schichtdicke und 10% Stufe mit einer 256 x 256 Matrix. Als Kontrastmittel wird Gadapentetat-

Dimeglumin in einer Dosierung von 0,1 mmol Gd/kg KM verwendet. Die Höhe der Hypophyse wird auf midsagittalen und transversalen Bildern gemessen. Die Hypophysenbreite auf transversalen und die Länge auf midsagittalen Bildern. Die Messungen erfolgen alle im rechten Winkel zueinander und auf Bildern, wo die Hypophyse die größten Ausmaße zeigt. Die durchschnittlichen Maße und Standardabweichungen werden ebenfalls bestimmt (WALLACK et al. 2003).

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Hypophysektomie stellt eine sehr gute Behandlungsmethode zur Behandlung der felines Akromegalie dar. Die Operation wird aber gegenwärtig aufgrund einer relativ hohen Komplikationsrate und assoziierter Mortalität an sehr wenigen tiermedizinischen Bildungstätten durchgeführt. Eine relativ flache Lernkurve beim Erlernen der operativen Technik und eine intensive postoperative Versorgung verhindern zurzeit den weitreichenden Einsatz der chirurgischen Therapie bei betroffenen Katzen. Daher ist eine standardisierte, gewebeschonende und weitgehend komplikationslose Technik wünschenswert, die durch die Kryotechnologie etabliert werden könnte. Die Herausforderung dabei besteht in der Berechnung der Kältetransduktion. Denn die Erhaltung der umliegenden Gefäße und die Schonung des Hypothalamus sind unerlässlich.

Der erste Schritt in der Standardisierung der kryochirurgischen Technik besteht in der Bestimmung der morphologischen Variabilität der Hirnanhangsdrüse bei verschiedenen Katzenrassen, die die Notwendigkeit einer Adaption der Technik an unterschiedliche morphologische Grundvoraussetzungen aufzeigt.

Die Untersuchungen sollen zeigen, ob bei Katzen von einer relativ konstanten Hypophysengröße auszugehen ist oder ob es signifikante Unterschiede bezüglich der Hypophysengröße, auch im Vergleich zu Gehirngröße, Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Schädelform gibt. Im Folgenden werden zwei Populationen verglichen, nämlich brachyzephe und normoze-phale Katzen. Die brachyzephe Katzenpopulation wird ausschließlich durch Perserkatzen und die normoze-phale vorrangig durch Europäisch Kurzhaar Katzen vertreten.

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Patientenakquirierung

Sämtliche MRT-Bilder dieser Studie werden retrospektiv ausgewertet. Die MRT Untersuchungen der normozephalen Gruppe sind aus verschiedenen medizinischen Indikationen angefertigt worden. Diejenigen der brachyzephalen Gruppe sind zur Auswertung der Prävalenz und Ausprägung des Hydrocephalus internus bei brachyzephalen Katzen nach Genehmigung des Tierversuchs (Genehmigungsnummer: GI 18/17-Nr.A20/2013) angefertigt und ebenfalls retrospektiv ausgewertet worden.

3.1.2 Gerätebeschreibung

Alle magnetresonanztomographischen Untersuchungen erfolgen mit dem MRT Gyroscan NT von Philips Medical Systems. Die Magnetfeldstärke beträgt 1.0 Tesla.

Die verwendete Software heißt NT-Intera 1.0T Standard R11 (MR Systems intera Release 11.1.4.6 2006-03-10). Für die Untersuchung des Kopfes wird eine Oberflächenspule C4 der Firma Philips verwendet, die ausschließlich darauf ausgelegt ist, Signale zu empfangen.

3.1.3 Verwendete Sequenzen

Bei der brachyzephalen Untersuchungsgruppe werden sagittale T2 TSE („Turbo Spin Echo“)-gewichtete Sequenzen und transversale T1 FFE („Fast Field Echo“)-gewichtete Sequenzen (T2*) ausgewertet. Bei der normozephalen Gruppe werden, aufgrund der klaren Abgrenzbarkeit der Hypophyse nach Kontrastmittelgabe, für die Ausmessung des transversalen Schnittbildes die T1 SE („Spin Echo“)-Sequenzen nach Kontrastmittelapplikation gewählt.

Verabreicht wird ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel, *Dotarem*® (0,5 mmol/ml) in einer Dosierung von 0,4 ml/kg KM unmittelbar vor Anfertigung der Sequenz. Im sagittalen Schnitt liegen hierzu keine Bilder vor, sodass auf T2 TSE-gewichtete Sequenzen zurückgegriffen wird. Bei zwei normozephalen Katzen werden die transversalen Schnittbilder einer T1 FFE-Sequenz (T2*) ausgewertet.

Bei der Planung der Sequenzen der brachyzephalen Gruppe ist zu Beginn darauf geachtet worden, möglichst midsagittale Bilder zu erzeugen und die transversale Ebene durch das größte dorsoventrale Ausmaß der Hypophyse zu legen. Bei der normozephalen Gruppe werden retrospektiv diejenigen ausgewählt, die eine entsprechende Planung der MRT-Sequenzen aufweisen.

Katzen mit parasagittal gefahrenen Aufnahmen beziehungsweise Transversalschnitten rostral oder kaudal der Hypophyse werden aus der Studie ausgeschlossen.

Verwendete Sequenzparameter in tabellarischer Form:

Tab. 2: MRT-Sequenzparameter der brachyzephalen Gruppe.

	Schichtdicke (mm)	Field of view (FOV, mm)	Matrix (mm ²)
T2w sagittal	3.0/0.3	180	672
T1w 3D FFE transversal	2.0/-1.0	140	320

Tab. 3: MRT-Sequenzparameter der normozephalen Gruppe. Die Inhomogenität der Sequenzparametern resultiert aus der retrospektiven Auswertung der MRT-Daten.

	Schichtdicke (mm)	Field of view (FOV, mm)	Matrix (mm ²)
T2w sagittal	2.5-3.0/0.1-0.5	152-180	432-864
T1w SE post Kontrast transversal	2.0-3.0/-1.0-0.5	140-200	320-960

3.1.4 Auswertung und Dokumentation der Bilder

Die Ausmessung der Hypophysen erfolgt an MRT-Bildern im DICOM-Format (Digital Imaging and Communication in Medicine). Diese werden in einem PACS (Picture Archiving and Communication System) digital archiviert und mit dem Bildbetrachtungsprogramm „OsiriX Imaging Software, Advanced Open- Source PACS Workstation, DICOM Viewer“ ausgewertet.

3.1.5 Ausschlusskriterien für die Studie

Alle Katzen durchlaufen vor der MRT-Untersuchung eine allgemeine Untersuchung. Zudem werden keine Katzen zur Studie zugelassen, die klinisch beziehungsweise auf Nachfrage beim Besitzer eines der Symptome zeigen oder folgende Diagnosen aufweisen:

1. Polyurie/Polydipsie
2. Diabetes mellitus
3. Alopezie oder andere dermatologische Erkrankungen
4. Steroid- oder Insulintherapie
5. Intrakranielle Neoplasien
6. Bekannte Kardiomegalie
7. Vollständiges Fehlen einer der geforderten MRT-Sequenzen

3.1.6 Studiengruppen

Im Rahmen der Studie werden Hypophysen zweier Untersuchungsgruppen vermessen. Gruppe 1 besteht aus 32 brachycephalen Katzen (n = 32 Perser). Gruppe 2 werden 27 normozepale Katzen zugeordnet. Hierunter finden sich vorwiegend Europäisch Kurzhaar Katzen (n = 24), eine Siamkatze, eine Bengale und eine Norwegische Waldkatze. Die MRT-Bilder der Gruppe 1 sind zwischen dem 08.08.2012 und dem 18.09.2015 und die der Gruppe 2 im Zeitraum vom 05.08.2010 bis zum 19.09.2015 akquiriert worden. Zur Auswertung liegen MRT-Bilder von 40 brachycephalen und 79 normozepalen Katzen vor.

Von der Studie ausgeschlossen werden zwei brachycephale Katzen aufgrund eines hochgradigen Hydrozephalus internus. Eine dieser Katzen weist zudem einen Hyperparathyreoidismus als Endokrinopathie auf. Bei zwei brachycephalen Katzen liegen keine transversalen T1w 3D FFE Sequenzen vor. Drei weitere brachycephale Katzen scheidet aufgrund des Alters von

vier Monaten aus. Bei einer Perserkatze werden die Sequenzen nicht midsagittal geplant, sodass eine Messung nicht möglich ist. Bei der normozephalen Population werden 50 Katzen bei der weiteren Auswertung der MRT-Bilder nicht berücksichtigt. Bei 48 Katzen sind die MRT-Sequenzen so geplant, dass entweder keine midsagittalen Bilder zur Verfügung stehen oder die transversale Ebene nicht durch die Hypophyse verläuft. Ein anderes Ausschlusskriterium ist hierbei das vollständige Fehlen einer der geforderten MRT-Sequenzen.

23 Katzen weisen intrakranielle Neoplasien auf. Sechs Katzen werden über einen längeren Zeitraum mit Kortikosteroiden behandelt. Zwei Katzen haben eine Endokrinopathie (Hyperthyreose, Diabetes mellitus), wobei eine davon zudem eine intrakranielle Neoplasie aufweist. Eine Katze zeigt im MRT eine zerebelläre Herniation. Nach Ausschluss entsprechend den Selektionskriterien sind der Gruppe 1 schlussendlich 31 brachyzephale Katzen zugeordnet. Es handelt sich hierbei ausschließlich um Perserkatzen.

Gruppe 2 repräsentiert die normozephalen Katzen. Darunter finden sich 24 Europäisch Kurzhaar Katzen, 1 Norwegische Waldkatze, 1 Siamkatze und 1 Bengale, welche auswertbare MRT-Bilder ausweisen. Das Alter der Tiere aus Gruppe 1 liegt zwischen 7 und 161 Monaten mit einem arithmetischen Mittelwert von 49,33 Monaten. Die Geschlechtsverteilung in Gruppe 1 weist 14 männliche, darunter 8 kastrierte und 17 weibliche, darunter 8 kastrierte Katzen auf.

Bei Gruppe 2 liegt das Alter der Katzen zwischen 18 und 190 Monaten mit einem arithmetischen Mittelwert von 107,25 Monaten. Gruppe 2 beinhaltet 15 männliche, darunter 14 kastrierte und 12 weibliche, darunter 10 kastrierte Katzen. Die mittlere Körpermasse der brachyzephalen Katzen aus Gruppe 1 liegt bei 2,93 kg KM und bei Gruppe 2 bei 4,69 kg KM. Eine Übersicht über die 59 untersuchten Katzen ist dem Anhang 11.1 zu entnehmen.

3.1.7 Lagerung des Patienten

Die Katzen werden in Brust-Bauch-Lage gelagert und die C3-Spule am Kopf angelegt. Das Tier und die Spule werden mit Schaumstofflagerungshilfen fixiert.



Abb. 19: Die Durchführung der magnetresonanztomographischen Untersuchung bei einer Katze.

1. Magnetresonanztomograph *Gyrosan 1.0 Tesla, Philips*
2. Oberflächenspule C3
3. Katze
4. Lagerungshilfen aus Schaumstoff
5. Vollelektrolytlösung
6. Beatmungsschlauchsystem



Abb. 20: Oberflächenspule C3 der Firma *Philips*.

3.1.8 Anästhesie

Die magnetresonanztomographische Untersuchung erfolgt in Vollnarkose. Die Katzen erhalten einen Venenkatheter in die *V. saphena medialis*. Die Prämedikation erfolgt mit Diazepam (0,5 mg/kg KM i.v., Diazepam-ratiopharm®, ratiopharm GmbH, Ulm.), worauf die Narkoseeinleitung mit Propofol (2 – 4 mg/kg KM i.v., Vetofol, Bayer Vital GmbH, Leverkusen) anschließt.

Darauffolgend werden die Katzen intubiert und die Narkose mittels Isofluran (1,5 – 2,0 %, Isofluran CP®, cp-pharma, Burgdorf) in einem Luft-Sauerstoffgemisch aufrechterhalten. Während der gesamten Narkosedauer erhalten die Katzen eine Dauertropfinfusion mit 6 ml/kg KM/h.

3.1.9 Vermessung der Hypophysen im sagittalen und transversalen Schnittbild mittels OsiriX Imaging Software

Für die Ausmessung mittels „OsiriX Imaging Software, Advanced Open- Source PACS Workstation, DICOM Viewer“ werden midsagittale T2 TSE-gewichtete MRT-Bilder und je nach Gruppe transversale T1 3D FFE-gewichtete oder T1 SE post Kontrast Aufnahmen verwendet.

Die transversalen Bilder werden so gewählt, dass die Schnittebene sicher durch die Hypophyse verläuft. Bei mehreren transversalen Schnittbildern einer Hypophyse wird jenes ausgewählt, welches das midsagittal höchste Ausmaß der Hypophyse abbildet.

Die Messungen werden immer von derselben Person (T.C.H.) durchgeführt. Sie erfolgen durch das in jeder Achse jeweils größte Ausmaß der Hypophyse rechtwinklig zueinander. Die Länge (midsagittal) und Breite (transversal) der Hypophyse wird immer parallel zum *Os presphenoidale* und *Os basisphenoidale* des Schädels gemessen. Als vergleichende Größe wird bei jeder Katze zudem das Gehirn ausgemessen. Die Länge wird an midsagittalen und die Höhe und Breite an transversalen Aufnahmen bestimmt. Vermessen wird jeweils die maximale Dimension in der jeweiligen Ebene.

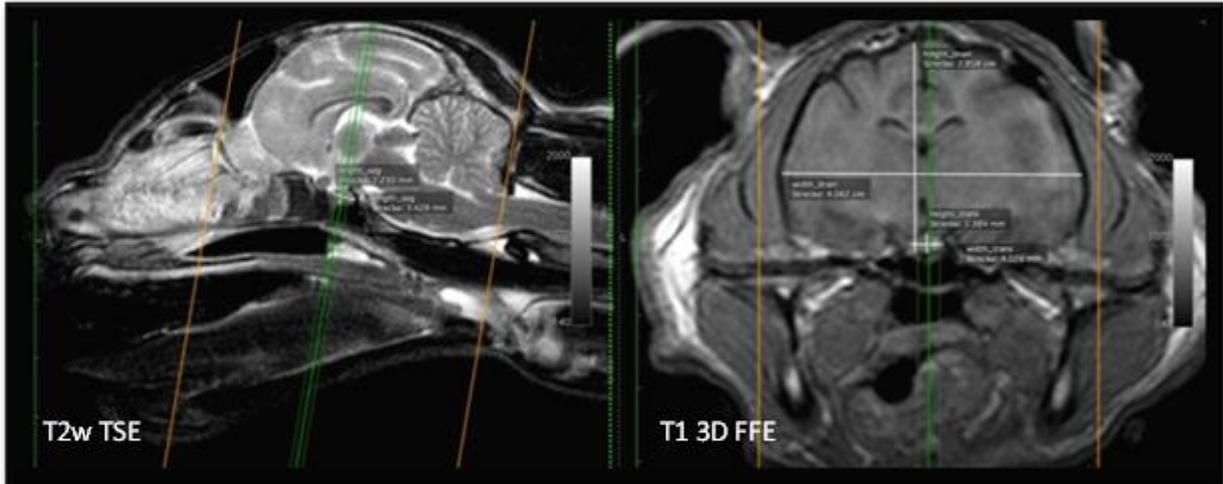


Abb. 21: Vermessung von Gehirn und Hypophyse bei einer brachycephalen Katze. Midsagittales T2 TSE gewichtetes MRT Bild (links) und transversales T1 3D FFE gewichtetes MRT Bild (rechts) mit Vermessung der Hypophyse midsagittal in Höhe und Länge, transversal in Höhe und Breite.

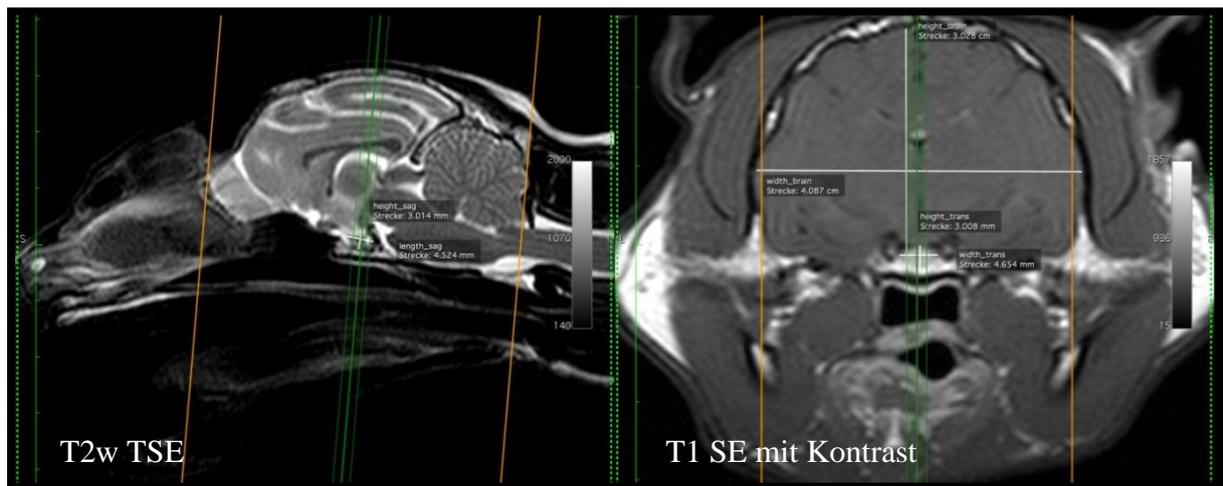


Abb. 22: Vermessung von Gehirn und Hypophyse bei einer normocephalen Katze. Midsagittales T2 TSE gewichtetes MRT Bild (links) und transversales T1 SE gewichtetes MRT Bild nach Kontrastmittelapplikation (rechts) mit Vermessung der Hypophyse midsagittal in Höhe und Länge, transversal in Höhe und Breite.

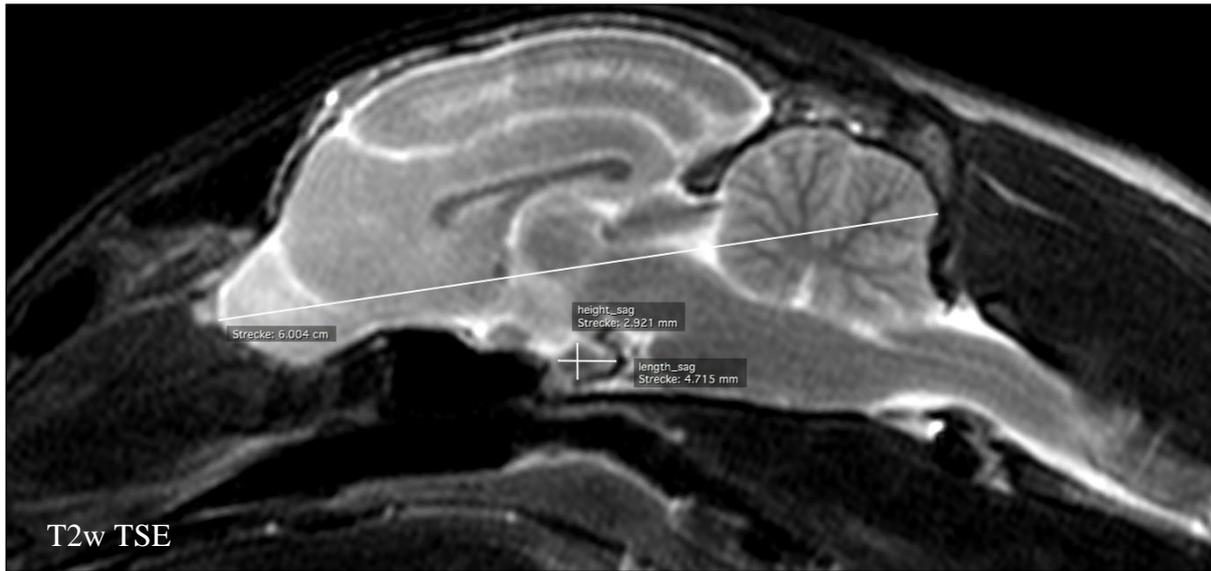


Abb. 23: Midsagittale T2-gewichtete Aufnahme zur Vermessung der maximalen Ausdehnung des Gehirns einer normozephalen Katze. Rostral der *Lobus olfactorius* mit dem *Bulbus olfactorius* und kaudal das *Cerebellum*.

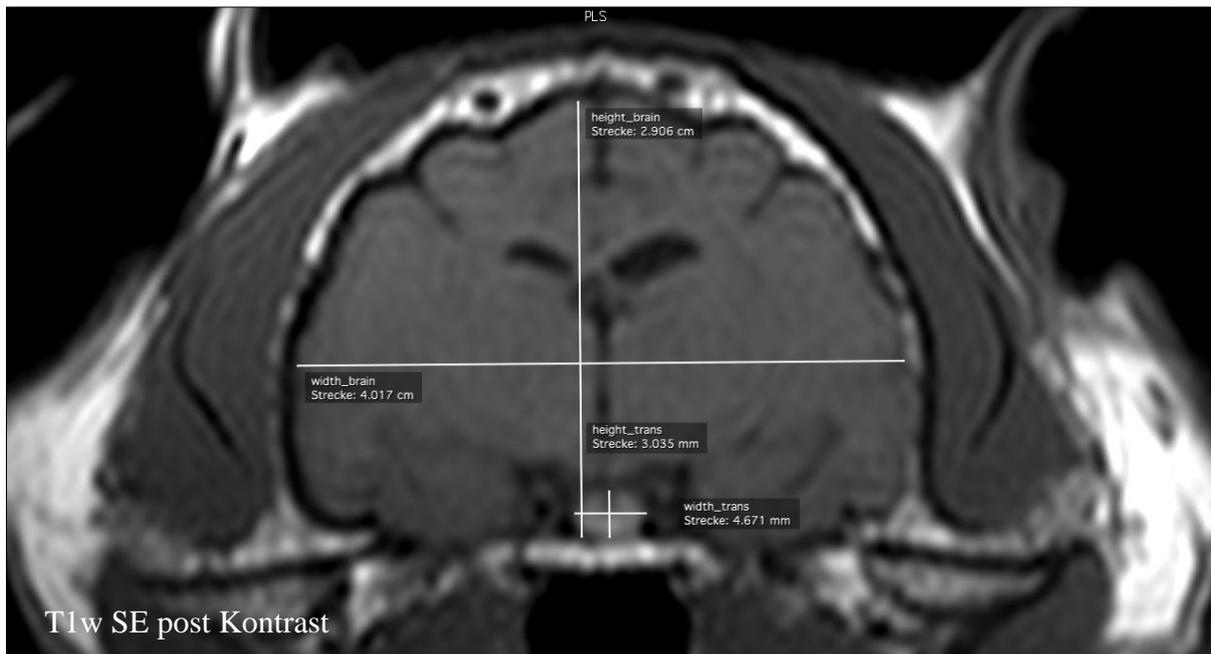


Abb. 24: Transversale T1-gewichtete Aufnahme nach Kontrastmittelapplikation einer normozephalen Katze. Die Vermessung des Gehirns erfolgt über die maximalen Dimensionen horizontal und vertikal. Bei der vertikalen Messung gilt die ventrale Hypophysenausdehnung als Begrenzung.

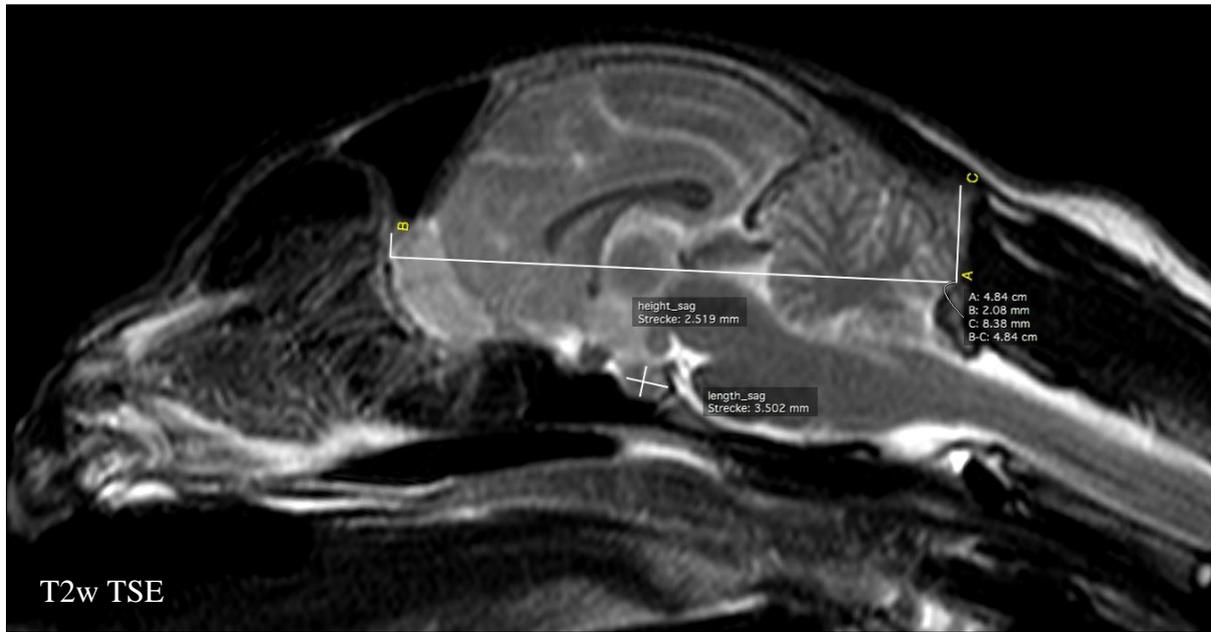


Abb. 25: Midsagittale T2-gewichtete Aufnahme zur Vermessung der maximalen Ausdehnung des Gehirns einer brachyzephalen Katze.

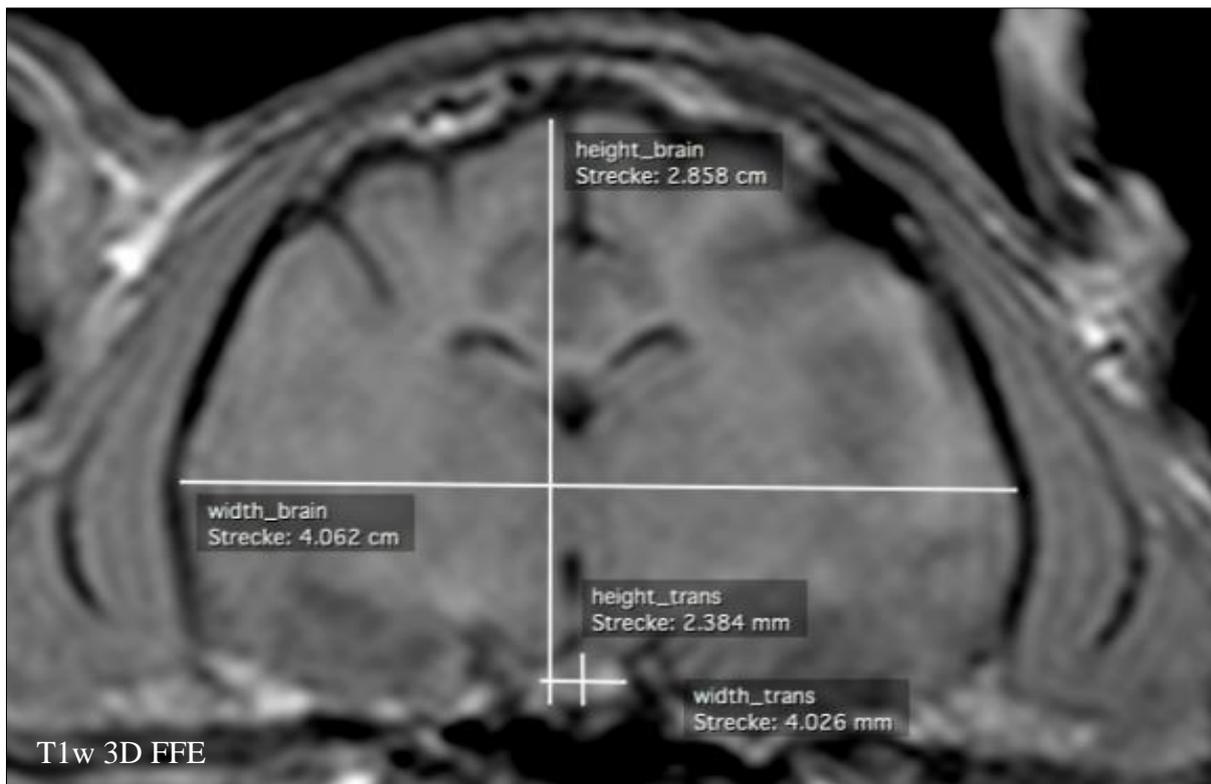


Abb. 26: Transversale T1-gewichtete 3D FFE Aufnahme einer brachyzephalen Katze.

3.2 Wiederholbarkeitsstudie

Die Messungen der Hypophysenmaße wurden mit einem Interobserver-Vergleich auf Wiederholbarkeit überprüft. Die Messung wurde durch einen zweiten Untersucher durchgeführt. Dieser kannte die Messergebnisse des ersten Untersuchers nicht. Die generierten Bland-Altman-Diagramme (Abb. 44 – 47; S. 195 - 196) zeigen eine hohe Übereinstimmung der Messergebnisse.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgt in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Zur statistischen Analyse wird das Programmpaket BMDP/Dynamic, Release 8.1 (DIXON 1993) verwendet. Die Diagramme werden mittels Microsoft Excel (Microsoft Office 2010, © 2010 Microsoft Corporation) erstellt.

Zur Auswertung werden die beiden Gruppen (brachyzephe Katzen und normozephe Katzen) zunächst gemeinsam betrachtet und auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Hypophysengröße und Kopfform, Geschlecht, Alter, Körpermasse und Gehirnmaße untersucht. Dies erfolgt unter Verwendung einfaktorierlicher und zweifaktorierlicher Kovarianzanalysen (ANCOVA) mit dem Programm BMDP2V. Zuvor werden mithilfe des Programms BMDP1R die Modellresiduen berechnet und mithilfe des Wahrscheinlichkeitsplots (= Q-Q-Plot) auf Normalverteilung überprüft. Bei den annähernd normalverteilten Merkmalen wird aufgrund der inhomogenen Geschlechtsverteilung zunächst eine einfaktorierliche Kovarianzanalyse unter Vernachlässigung des Geschlechts zur statistischen Auswertung des Einflusses des Haupteffekts Kopfform und der Störgrößen Alter und Körpermasse auf die Hypophysenmaße durchgeführt. Bei einer nachfolgenden einfaktorierlichen ANCOVA wird die Kovariable „Körpermasse“ durch das dem Hypophysenmaß entsprechende Gehirnmaß ersetzt und dessen Einfluss auf die Hypophysengröße bestimmt.

Da bis auf drei Tiere alle Katzen kastriert waren, folgt eine zweifaktorierliche Kovarianzanalyse unter Einbezug der kastrierten brachy- und normozephalen Katzen, die den Einfluss der Kopfform und des Geschlechts mit deren Wechselwirkung und den Kovariablen Alter und Körpermasse auf die Hypophysenmaße untersucht. Um den Geschlechtseinfluss zu determinieren, werden alle unkastrierten Katzen ausgeschlossen und sowohl bei brachy- als auch bei

normozephalen Katzen nur die männlich-kastrierten und weiblich-kastrierten Tiere untersucht. Dies begründet sich aus der Tatsache, dass bei der normozephalen Katzenpopulation für männlich $n = 1$ und für weiblich $n = 2$ gilt. Analog zu den einfaktoriellen Kovarianzanalysen wird auch hier die Kovariable „Körpermasse“ in einer weiteren ANCOVA durch das „Gehirnmaß“ ersetzt.

Des Weiteren wird besonders die brachyzephe Population genauer untersucht. Hier liegt eine homogene Geschlechterverteilung vor, die die Analyse des Geschlechts und Einflusses des Kastrationsstatus auf die Hypophysenmaße ermöglicht. Mit einer zweifaktoriellen ANCOVA wird der Einfluss der Haupteffekte Geschlecht und Kastrationsstatus bzw. deren Wechselwirkung und den Störgrößen Alter und Körpermasse auf die Hypophysengröße untersucht. Durch Ersetzen der Kovariablen Körpermasse durch die entsprechenden Gehirnmaße wird im Anschluss deren Einflussnahme auf die Hypophysengröße bei sonst gleichbleibender Form der zweifaktoriellen ANCOVA untersucht.

Zur Bewertung der statistischen Untersuchungen wird das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ zugrunde gelegt. Damit werden Ergebnisse mit $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant und Ergebnisse mit $p \leq 0,001$ als statistisch hochsignifikant angesehen.

4 ERGEBNISSE

4.1 Ergebnisse der retrospektiven Untersuchung im Überblick

Im Anhang 11.1 sind alle Studientiere mit Angabe von Rasse, Körpergewicht, Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung zuzüglich der Messergebnisse aufgeführt.

Insgesamt wurden 59 Katzen mittels Magnetresonanztomographie untersucht. Die am häufigsten vertretene Katzenrasse sind Perserkatzen ($n = 32$), gefolgt von Europäisch Kurzhaar Katzen ($n = 24$). Weitere Katzenrassen sind Siam ($n = 1$), Norwegische Waldkatze ($n = 1$) und Bengale ($n = 1$).

4.1.1 Geschlecht

Insgesamt werden 8 männliche, 22 männlich-kastrierte, 11 weibliche und 18 weiblich-kastrierte Katzen ausgewertet. Die Darstellung der Geschlechterverteilung der beiden Populationen ist Abbildung 27 und Tabelle 4 zu entnehmen.

Tab. 4: Geschlechterverteilung

Gruppe	m	mk	w	wk
Gesamtpopulation	8	22	11	18
Brachyzephale	7	8	9	8
Normozephale	1	14	2	10

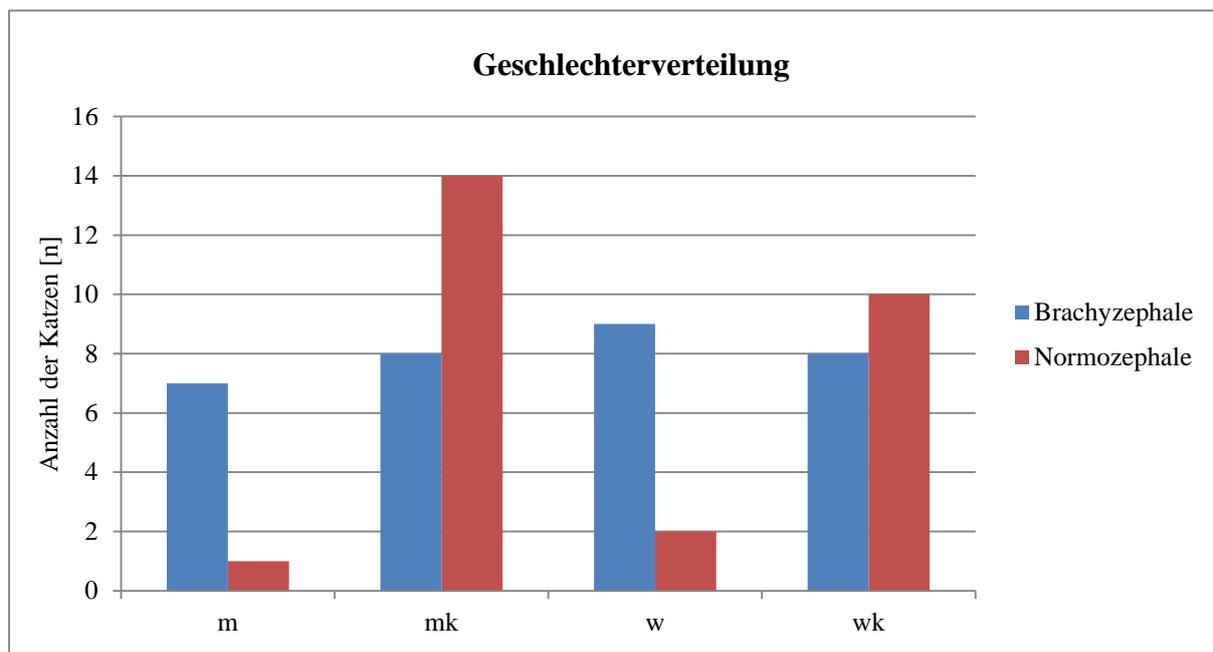


Abb. 27: Darstellung der Patientenzahlen und Geschlechterverteilung der brachy- und normozephalen Katzen. (m: männlich; mk: männlich-kastriert; w: weiblich; wk: weiblich-kastriert).

4.1.2 Alter

Zum Zeitpunkt der Untersuchung ist die jüngste Katze 7 Monate und die älteste 190 Monate alt. Das mittlere Alter aller untersuchter Katzen liegt bei 75,84 Monaten mit einer Standardabweichung von $\pm 56,52$ Monaten. Bei der brachyzephalen Gruppe liegt das mittlere Alter bei $49,33 \pm 45,70$ Monaten und bei den normozephalen Katzen bei $107,25 \pm 52,42$ Monaten. Eine Zusammenfassung der Altersverteilung kann Tabelle 5 entnommen werden.

Tab. 5: Altersverteilung in Monaten (in Jahren) mit Standardabweichung. Zudem ist das minimale und maximale Alter der Tiere insgesamt und in den beiden Gruppen angegeben.

Gruppe	Gesamtpopulation	Brachyzephale	Normozephale
Mittelwert (Alter)	75,84 (6,3)	49,33 (4,1)	107,25 (8,9)
SD	$\pm 56,52$ (4,7)	$\pm 45,70$ (3,8)	$\pm 52,42$ (4,4)
Minimum	7,66 (0,6)	7,66 (0,6)	18,54 (1,5)
Maximum	190,76 (15,9)	161,90 (13,5)	190,76 (15,9)

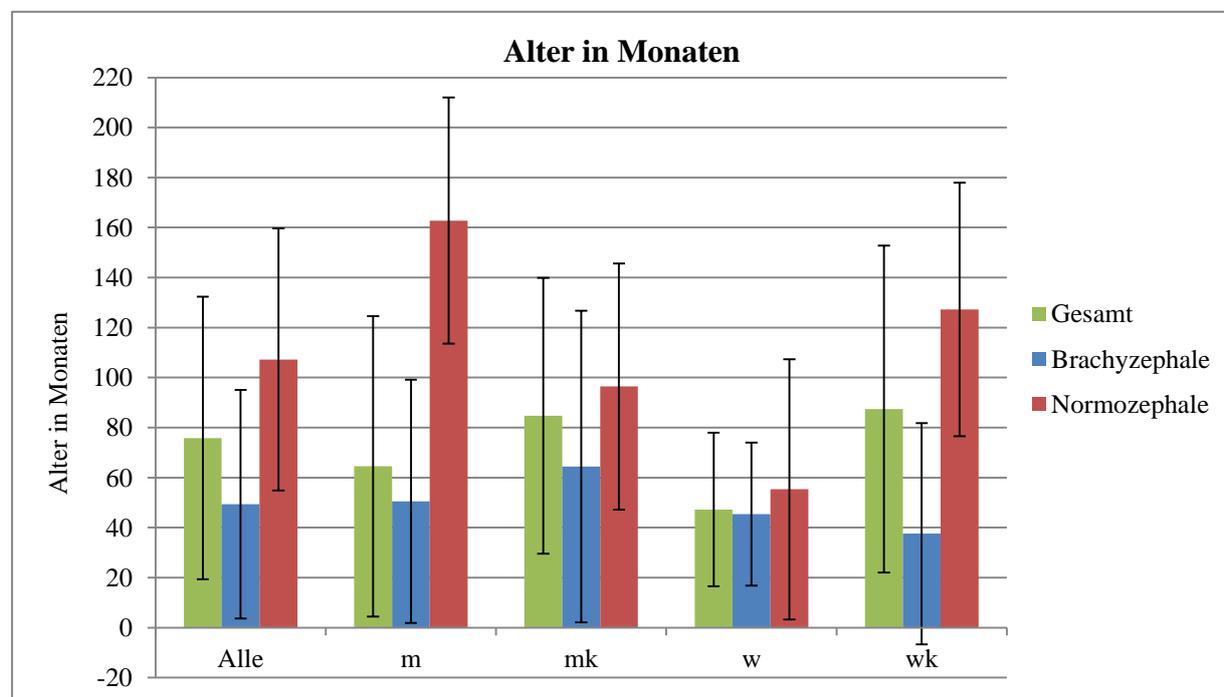


Abb. 28: Darstellung der Altersverteilung (mittleres Alter in Monaten) der Gesamtpopulation sowie bei brachy- und normozephalen Katzen im Vergleich und in Abhängigkeit vom Geschlecht, inklusive Kastrationsstatus und Angabe der Standardabweichungen.

4.1.3 Körpermasse

Die Körpermasse liegt insgesamt zwischen 1,84 und 6,60kg (Mittelwert $3,74 \pm 1,23$ kg KM). Die brachyzepale Gruppe zeigt eine mittlere Körpermasse von $2,93 \pm 0,72$ kg KM und die normozepale Gruppe von $4,69 \pm 1,02$ kg KM.

Tab. 6: Körpermasse in kg KM mit Standardabweichung und Angabe der Mimima und Maxima bei der Gesamtpopulation und bei den beiden Gruppen.

Gruppe	Gesamtpopulation	Brachyzepale	Normozepale
Mittelwert	3,74	2,93	4,69
SD	$\pm 1,23$	$\pm 0,72$	$\pm 1,02$
Minimum	1,84	1,84	3,0
Maximum	6,60	4,30	6,60

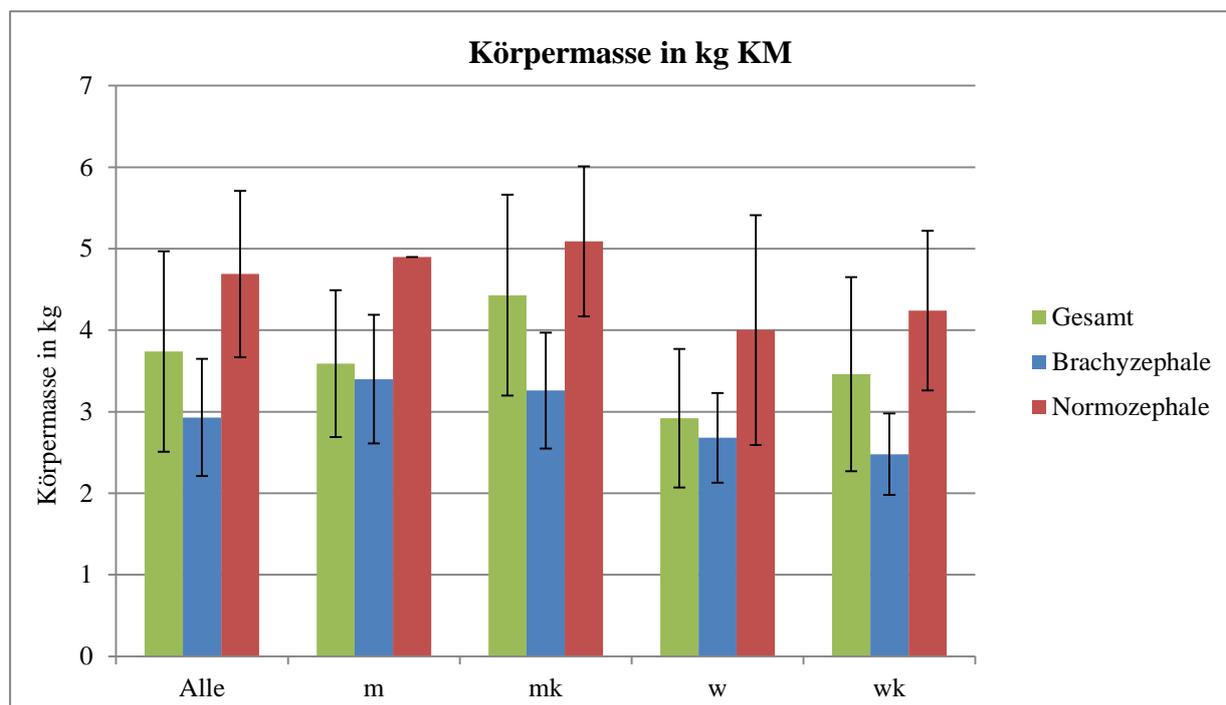


Abb. 29: Mittlere Körpermasse in kg KM der Gesamtpopulation und bei brachy- und normozephalen Katzen im Vergleich, in Abhängigkeit vom Geschlecht, inklusive Kastrationsstatus und Angabe der Standardabweichungen. (m: männlich; mk: männlich-kastriert; w: weiblich; wk: weiblich-kastriert).

4.1.4 Hypophysenmaße

Die Hypophysenmaße gemessen in sagittalen und transversalen MRT-Bildern mit der sagittalen Hypophysenhöhe HypHs, der sagittalen Hypophysenlänge HypLs, der transversalen Hypophysenhöhe HypHt und der transversalen Hypophysenbreite HypBt. Im Mittel liegt HypHs bei allen Katzen bei $2,52 \pm 0,43$ mm, HypLs bei $3,94 \pm 0,92$ mm, HypHt bei $2,73 \pm 0,41$ mm und HypBt bei $4,57 \pm 0,32$ mm. Die brachyzephalen Katzen weisen eine mittlere sagittale Hypophysenhöhe von $2,15 \pm 0,15$ mm auf. HypLs liegt hier bei $3,14 \pm 0,30$ mm, die HypHt bei $2,42 \pm 0,21$ mm und die transversale Hypophysenbreite bei $4,44 \pm 0,27$ mm. Normozephalen Katzen weisen hingegen eine HypHs von $2,94 \pm 0,16$ mm, eine HypLs von $4,88 \pm 0,30$ mm, eine HypHt von $3,09 \pm 0,26$ mm und eine HypBt von $4,73 \pm 0,31$ mm auf. Die Minima und Maxima mit einer Übersicht der jeweiligen Messungen sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Tab. 7: Messergebnisse der Hypophysengrößen brachy- und normozephaler Katzen unter Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen (in mm). Die Minima und Maxima sind als Spannbreite in Klammern angegeben (in mm).

	HypHs	HypLs	HypHt	HypBt
Gruppe	$\bar{X} \pm SD$ in mm (Spannbreite)			
Gesamt	$2,52 \pm 0,43$ (1,9 – 3,5)	$3,94 \pm 0,92$ (2,5 – 5,5)	$2,73 \pm 0,41$ (2,0 – 3,5)	$4,57 \pm 0,32$ (4,0 – 5,4)
Brachyzephal	$2,15 \pm 0,15$ (1,9 – 2,5)	$3,14 \pm 0,30$ (2,5 – 3,8)	$2,42 \pm 0,21$ (2,0 – 3,0)	$4,44 \pm 0,27$ (4,0 – 4,9)
Normozephal	$2,94 \pm 0,16$ (2,8 – 3,5)	$4,88 \pm 0,30$ (4,3 – 5,5)	$3,09 \pm 0,26$ (2,7 – 3,5)	$4,73 \pm 0,31$ (4,3 – 5,4)

HypHs = Sagittale Hypophysenhöhe

HypLs = Sagittale Hypophysenlänge

HypHt = Transversale Hypophysenhöhe

HypBt = Transversale Hypophysenbreite

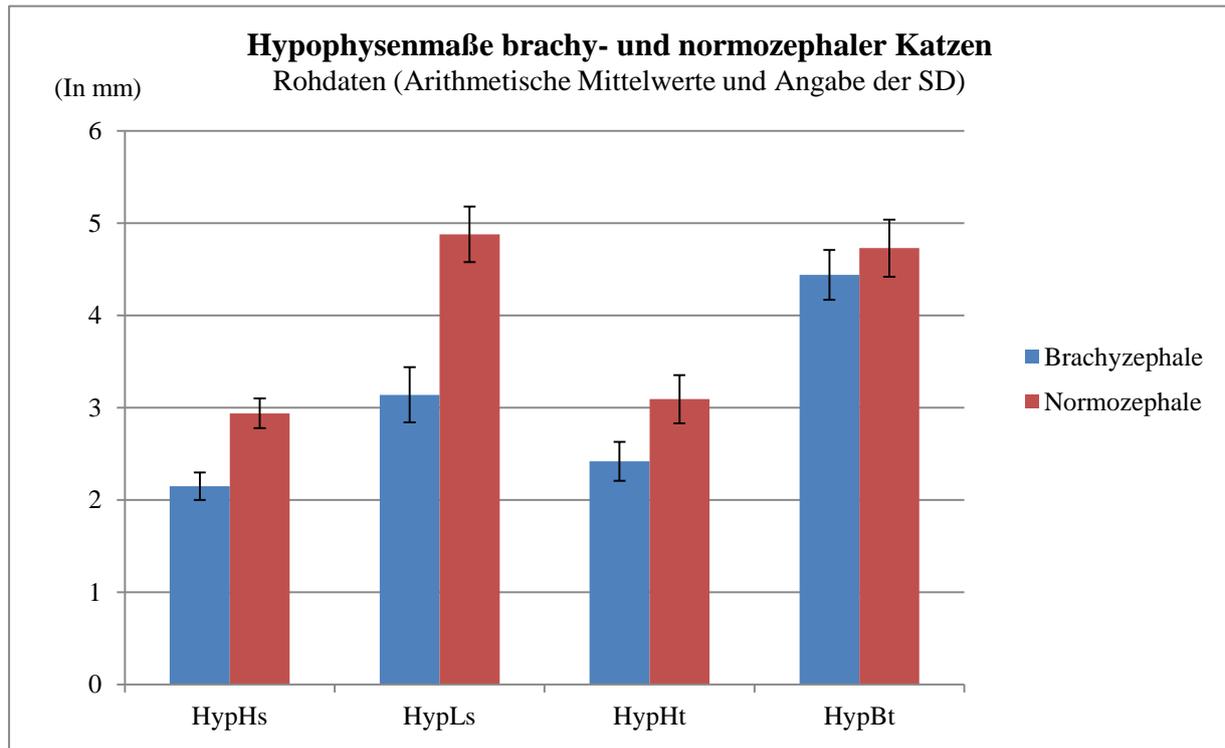


Abb. 30: Angabe der Hypophysenmaße brachy- und normozephaler Katzen. Dies ist eine Darstellung der Rohdaten, unbereinigt von den Störgrößen Geschlecht und Alter oder Gehirnmaß.

HypHs = Sagittale Hypophysenhöhe

HypLs = Sagittale Hypophysenlänge

HypHt = Transversale Hypophysenhöhe

HypBt = Transversale Hypophysenbreite

4.1.5 Messergebnisse Gehirnmaße

Die mittleren Gehirnmaße der Gesamtpopulation und bei brachy- und normozephalen Katzen mit Angabe der Standardabweichungen in cm sind der Tabelle 8 zu entnehmen. Bei allen Katzen liegt die mittlere Gehirnlänge (GLs) bei $5,19 \pm 0,71$ cm, GHt bei $3,06 \pm 0,20$ cm und GBt bei $4,20 \pm 0,29$ cm. Brachyzephale Katzen zeigen eine mittlere Gehirnlänge von $4,59 \pm 0,26$ cm, die GHt liegt hier bei $3,12 \pm 0,24$ cm und die GBt bei $4,34 \pm 0,33$ cm. Die normoze-phale Katzenpopulation weist folgende mittlere Gehirnmaße auf: Die GLs liegt bei $5,90 \pm 0,24$ cm, die GHt bei $2,99 \pm 0,12$ cm und die GBt bei $4,04 \pm 0,12$ cm. Die Spannbreiten mit den jeweiligen Minima und Maxima sind in Tabelle 8 angegeben.

Tab. 8: Messergebnisse der Gehirnmaße brachy- und normozephaler Katzen unter Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen (in cm).

In Klammern sind die Minima und Maxima angegeben (in cm).

	GLs	GHt	GBt
Gruppe	$\bar{X} \pm SD$ in cm (Spannbreite)	$\bar{X} \pm SD$ in cm (Spannbreite)	$\bar{X} \pm SD$ in cm (Spannbreite)
Gesamt	5,19 ± 0,71 (4,14 – 6,45)	3,06 ± 0,20 (2,76 – 3,70)	4,20 ± 0,29 (3,85 – 5,17)
Brachyzephalie	4,59 ± 0,26 (4,14 – 5,08)	3,12 ± 0,24 (2,78 – 3,70)	4,34 ± 0,33 (3,85 – 5,17)
Normozephalie	5,90 ± 0,24 (5,46 – 6,45)	2,99 ± 0,12 (2,76 – 3,40)	4,04 ± 0,12 (3,89 – 4,35)

GLs = Sagittale Gehirnlänge

GHt = Transversale Gehirnhöhe

GBt = Transversale Gehirnbreite

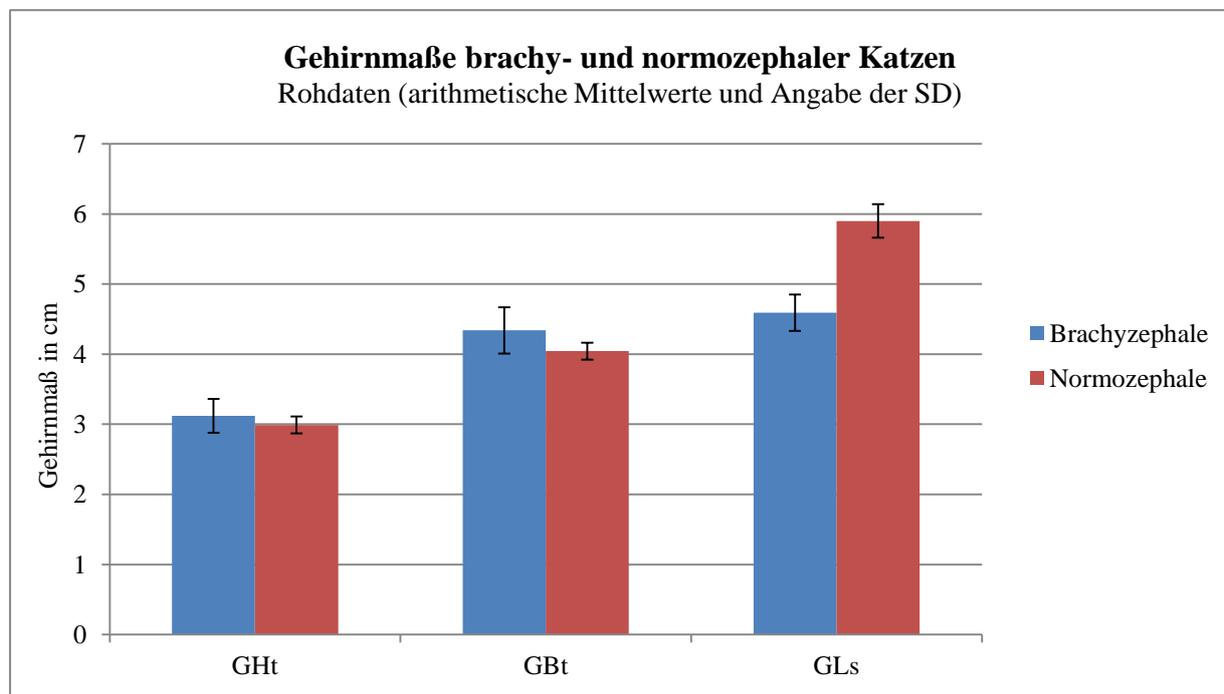


Abb. 31: Angabe der Gehirnmaße brachy- und normozephaler Katzen. Dies ist eine Darstellung der Rohdaten, unbereinigt von den Störgrößen Geschlecht und Alter. (GHt: transversale Gehirnhöhe; GBt: transversale Gehirnbreite; GLs: sagittale Gehirnlänge).

4.1.6 Brachy- oder normozephal: Einfluss der Kopfform auf die Hypophysengröße

Um den Einfluss des Haupteffektes „Kopfform“ auf die Hypophysengröße zu bestimmen, wurde eine einfaktorielle Kovarianzanalyse durchgeführt. Als Störgrößen und damit Kovariablen wurden hierbei das Alter und die Körpermasse herangezogen.

In der eingebundenen Regressionsanalyse werden die abhängigen Variablen HypHs, HypHt, HypBt und HypLs um den ermittelten Einfluss der Kovariablen korrigiert. Es kann ein hochsignifikanter Einfluss der Kopfform auf die Hypophysenhöhen (HypHs, HypHt) und die Hypophysenlänge (HypLs) ($p < 0,0001$) nachgewiesen werden. Die Kopfform zeigt keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Hypophysenbreite (HypBt) ($p = 0,70$).

Wird bei der einfaktoriellen Kovarianzanalyse die Kovariable „Körpermasse“ durch das dem Hypophysenmaß entsprechende Gehirnmaß ausgetauscht, bestätigt sich der statistisch hochsignifikante Einfluss der Kopfform auf HypHs, HypLs und HypHt. Zudem ergibt sich ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Hypophysenbreite HypBt ($p = 0,014$).

Die Regressionskoeffizienten und p-Werte der entsprechenden Kovariablen sind zum besseren Verständnis in Kapitel 4.1.9 gesondert aufgeführt.

Um das Geschlecht als zusätzlichen Haupteffekt betrachten zu können, wurde eine zweifaktorielle Kovarianzanalyse durchgeführt. In der normozephalen Population liegt eine inhomogene Verteilung der Geschlechtergruppen m, mk, w und wk vor.

Es gibt lediglich $n = 1$ männliche und $n = 2$ weibliche unkastrierte Tiere. Aus diesem Grund werden ausschließlich die kastrierten brachy- und normozephalen Tiere in die Auswertung einbezogen. Hierbei zeigt sich ebenfalls ein hochsignifikanter Einfluss der Kopfform auf HypHs, HypHt und HypLs ($p < 0,0001$). Wird die Kovariable Körpermasse durch das entsprechende Gehirnmaß ausgetauscht, zeigt sich weiterhin ein hochsignifikanter Einfluss der Kopfform auf HypHs, HypHt und HypLs. Der Einfluss der Kopfform auf HypBt zeigt einen statistisch auffälligen p-Wert ($p = 0,083$), der jedoch statistisch nicht signifikant ist. Die Regressionskoeffizienten und p-Werte der entsprechenden Kovariablen sind in den Tabellen 18 und 21 angegeben. Eine nähere Betrachtung folgt ebenfalls in Kapitel 4.1.9.

Tab. 9: Einfluss der Kopfform auf die Hypophysenmaße unter Berücksichtigung aller Katzen (n = 59) mit den Kovariablen Alter und Körpermasse. (HypHs: sagittale Hypophysenhöhe; HypHt: transversale Hypophysenhöhe; HypLs: sagittale Hypophysenlänge; HypBt: transversale Hypophysenbreite).

Abhängige Variable	p-Wert (Kopfform)	Statistische Signifikanz
HypHs	< 0,0001	hochsignifikant
HypHt	< 0,0001	hochsignifikant
HypLs	< 0,0001	hochsignifikant
HypBt	0,70	nicht signifikant

Tab. 10: Einfluss der Kopfform auf die Hypophysenmaße unter Berücksichtigung aller Katzen (n = 59) mit den Kovariablen Alter und dem Hypophysenmaß entsprechenden Gehirnmaß.

Abhängige Variable	p-Wert (Kopfform)	Statistische Signifikanz
HypHs	< 0,0001	hochsignifikant
HypHt	< 0,0001	hochsignifikant
HypLs	< 0,0001	hochsignifikant
HypBt	0,014	signifikant

Tab. 11: Einfluss der Kopfform auf die Hypophysenmaße unter Berücksichtigung aller kastrierten brachy- und normozephalen Katzen (n = 40) mit den Kovariablen Alter und Körpermasse (erster p-Wert) und den Kovariablen Alter und dem Hypophysenmaß entsprechenden Gehirnmaß (zweiter p-Wert).

Abhängige Variable	p-Wert (Kopfform)	Statistische Signifikanz
HypHs	< 0,0001 / < 0,0001	hochsignifikant
HypLs	< 0,0001 / < 0,0001	hochsignifikant
HypHt	< 0,0001 / < 0,0001	hochsignifikant
HypBt	0,24 / 0,083	nicht signifikant / auffällig

4.1.7 Einfluss des Geschlechts auf die Hypophysengröße

Um die Katzen beider Kopfformen zu betrachten, werden ausschließlich die kastrierten Tiere ($n = 40$) in einer zweifaktoriellen Kovarianzanalyse untersucht. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass bei der normozephalen Katzenpopulation nur $n = 1$ männliche unkastrierte und $n = 2$ weibliche unkastrierte Katzen zur Verfügung stehen. In Bezug auf die Hypophysenlänge resultiert eine statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen Kopfform und Geschlecht ($p = 0,032$).

Das heißt, dass der Einfluss des Geschlechtes auf HypLs von der Kopfform abhängig ist, was bedeutet, dass auf Grundlage der vorliegenden Daten der Unterschied zwischen den Kopfformen geschlechtsabhängig ist. Umgerechnet auf die gleiche Körpermasse, das heißt nach statistischer Bereinigung um den Einfluss unterschiedlicher Körpermassen, ist der Unterschied der Hypophysenlänge zwischen männlich- und weiblich-kastrierten brachy- und normozephalen Katzen eher gering. In der statistischen Analyse ergibt sich die signifikante Wechselwirkung zwischen dem Einfluss der Kopfform und des Geschlechts, da die Geschlechtsunterschiede zwischen brachy- und normozephalen Katzen geringgradig gegenläufig sind, wie in Abbildung 32 zu erkennen ist.

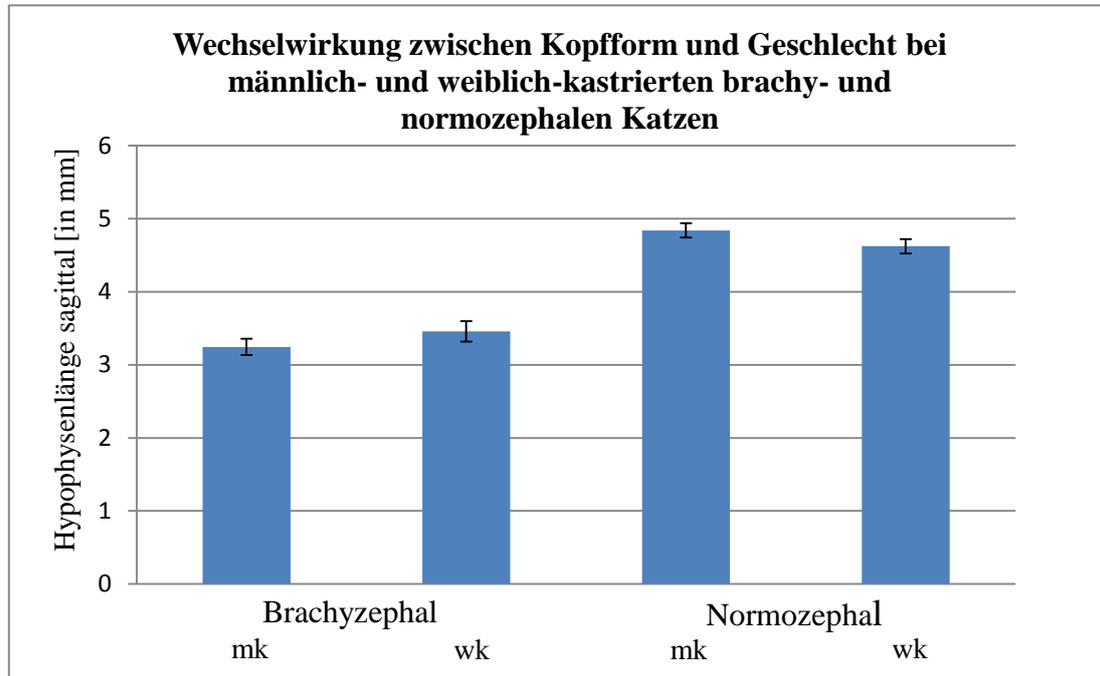


Abb. 32: Darstellung der Wechselwirkung zwischen Kopfform und Geschlecht bei kastrierten brachy- und normozephalen Katzen in Bezug auf die sagittale Hypophysenlänge mit um den Einfluss von Alter und Körpermasse bereinigten Mittelwerten der Hypophysenlänge und Angabe der Standardabweichungen (in mm). (mk: männlich-kastriert; wk: weiblich-kastriert).

In Bezug auf die Hypophysenbreite stellt sich ein statistisch auffälliger Einfluss des Geschlechts dar ($p = 0,066$) (Vgl. Tabelle 13).

Bei Austausch der Kovariablen „Körpermasse“ durch das „Gehirnmaß“, wird der Einfluss des Geschlechts auf die Hypophysenbreite statistisch signifikant ($p = 0,015$) (Vgl. Tabelle 14).

Tab. 12: Angabe der mittleren sagittalen Hypophysenlängen und Standardabweichungen (in mm) bei den kastrierten brachy- und normozephalen Katzen. Die arithmetischen Mittelwerte sind um die Störgrößen Alter und Körpermasse bereinigt. (mk: männlich-kastriert; wk: weiblich-kastriert).

Gruppe	mk	wk
Brachyzephalie	$3,25 \pm 0,11$	$3,46 \pm 0,14$
Normozephalie	$4,84 \pm 0,10$	$4,62 \pm 0,10$

Tab. 13: Einfluss des Geschlechts auf die Hypophysenmaße bei allen kastrierten brachy- und normozephalen Katzen ($n = 40$) mit den Kovariablen Alter und Körpermasse. (HypHs: sagittale Hypophysenhöhe; HypHt: transversale Hypophysenhöhe; HypLs: sagittale Hypophysenlänge; HypBt: transversale Hypophysenbreite).

Abhängige Variable	p-Wert (Kopfform)	p-Wert (Geschlecht)	p-Wert (Wechselwirkung)
HypHs	$< 0,0001$	0,94	0,60
HypLs	$< 0,0001$	0,99	0,032
HypHt	$< 0,0001$	0,29	0,21
HypBt	0,24	0,066	0,81

Tab. 14: Einfluss des Geschlechts auf die Hypophysenmaße bei allen kastrierten brachy- und normoze- phalen Katzen (n = 40) mit den Kovariablen Alter und dem Hypophysenmaß entsprechenden Gehirnmaß. (HypHs: sagittale Hypophysenhöhe; HypHt: transversale Hypophysenhöhe; HypLs: sagittale Hypophy- senlänge; HypBt: transversale Hypophysenbreite).

Abhängige Variable	p-Wert (Kopfform)	p-Wert (Geschlecht)	p-Wert (Wechselwirkung)
HypHs	< 0,0001	0,93	0,63
HypLs	< 0,0001	0,33	0,057
HypHt	< 0,0001	0,32	0,21
HypBt	0,083	0,015	0,81

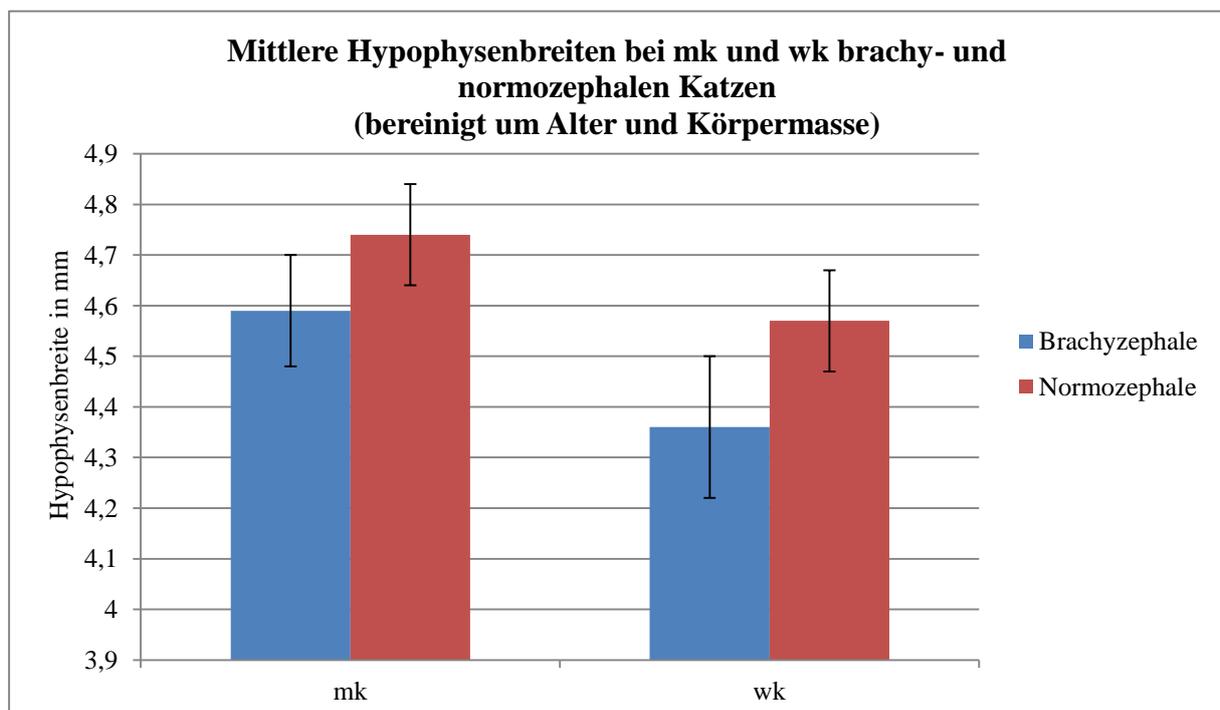


Abb. 33: Darstellung der mittleren Hypophysenbreiten (in mm), bereinigt um Störgrößen Alter und Körpermasse und mit Angabe der Standardabweichungen bei kastrierten brachy- und normoze- phalen Katzen. (mk: männlich-kastriert; wk: weiblich-kastriert).

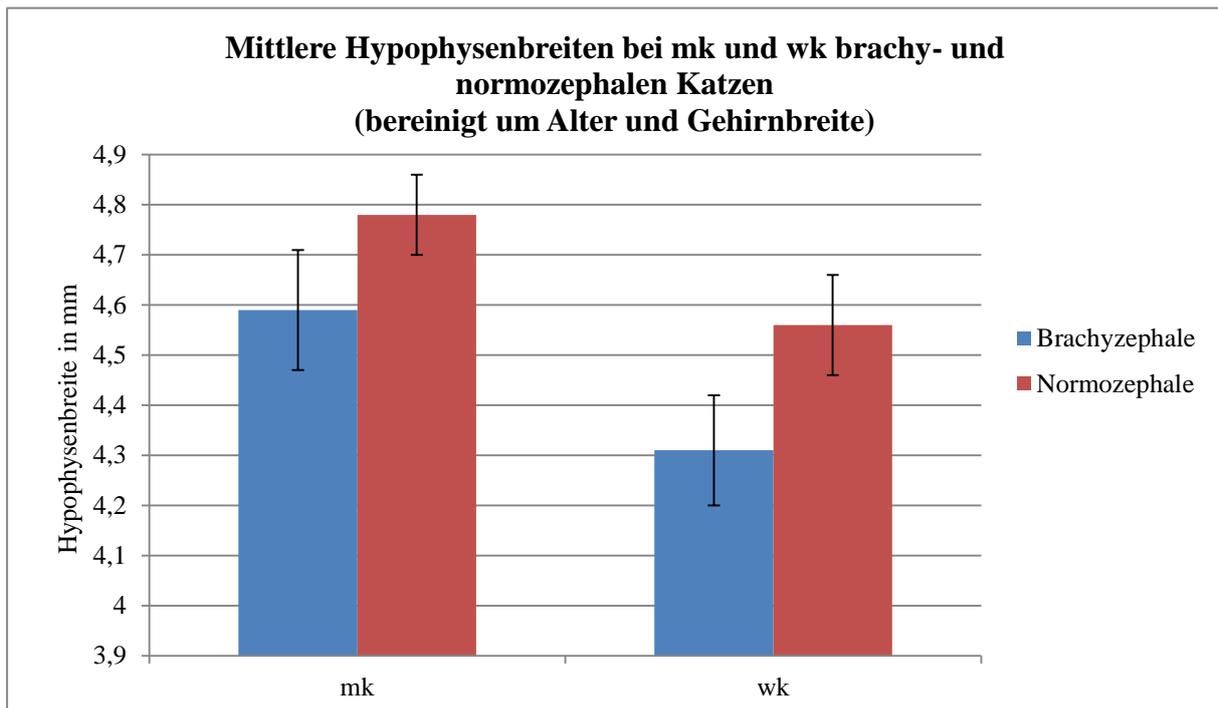


Abb. 34: Darstellung der mittleren Hypophysenbreiten (in mm), bereinigt um Störgrößen Alter und Gehirnbreite und mit Angabe der Standardabweichungen bei kastrierten brachy- und normozephalen Katzen. (mk: männlich-kastriert; wk: weiblich-kastriert).

In einer zweifaktoriellen Kovarianzanalyse wird der Geschlechtereinfluss der diesbezüglich homogenen brachyzephalen Gruppe ($n = 32$) untersucht mit m ($n = 7$), mk ($n = 8$), w ($n = 9$) und wk ($n = 8$).

Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Hypophysenbreite ($p = 0,022$). Wird die Kovariable Körpermasse durch das Gehirnmaß ausgetauscht, bestätigt sich der statistisch signifikante Zusammenhang ($p = 0,012$).

Tab. 15: Einfluss des Geschlechts auf die Hypophysenmaße bei der brachyzephalen Katzenpopulation (n = 32) mit den Kovariablen Alter und Körpermasse (1. p-Wert) und den Kovariablen Alter und dem Hypophysenmaß entsprechenden Gehirnmaß (2. p-Wert). (HypHs: sagittale Hypophysenhöhe; HypHt: transversale Hypophysenhöhe; HypLs: sagittale Hypophysenlänge; HypBt: transversale Hypophysenbreite).

Abhängige Variable	p-Wert (Geschlecht)	p-Wert (Kastrationsstatus)	p-Wert (Wechselwirkung)
HypHs	0,84 / 0,71	0,20 / 0,22	0,62 / 0,60
HypLs	0,51 / 0,31	0,99 / 0,96	0,72 / 0,73
HypHt	0,91 / 0,91	0,57 / 0,77	0,57 / 0,64
HypBt	0,022 / 0,012	0,20 / 0,21	0,91 / 0,93

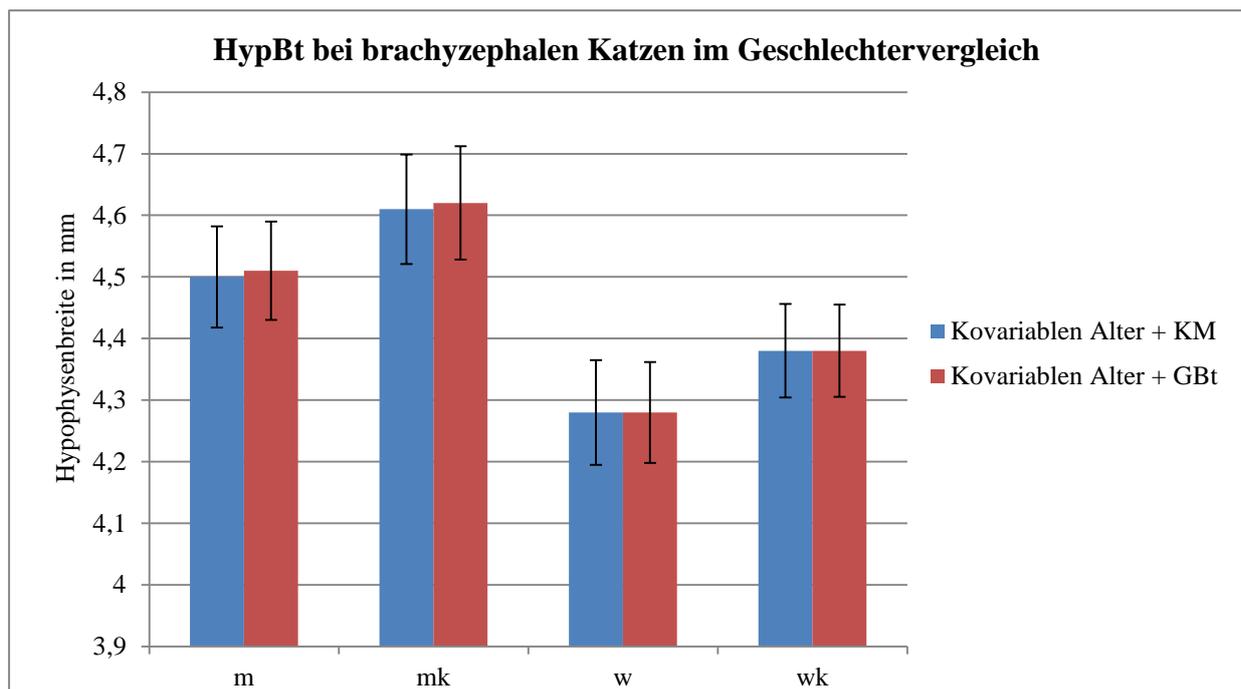


Abb. 35: Hypophysenbreiten bei brachyzephalen Katzen und Angabe der Standardabweichungen in mm im Geschlechtervergleich und Vergleich des Austausches der Kovariable KM durch GBt. (m: männlich; mk: männlich-kastriert; w: weiblich; wk: weiblich-kastriert; KM: Körpermasse; HypBt: transversale Hypophysenbreite; GBt: transversale Gehirnbreite).

4.1.8 Einfluss des Kastrationsstatus auf die Hypophysengröße

Dieser Zusammenhang lässt sich ausschließlich in der brachycephalen Population untersuchen, da nur hier eine homogene Verteilung von m (n = 7), mk (n = 8), w (n = 9) und wk (n = 8) vorhanden ist. Sowohl die zweifaktorielle Kovarianzanalyse mit den Kovariablen „Alter“ und „Körpermasse“ als auch mit den Kovariablen „Alter“ und „Gehirnmaß“ zeigen keinen statistisch signifikanten Einfluss der Kastration auf die Hypophysengröße.

Tab. 16: Einfluss des Kastrationsstatus auf die Hypophysenmaße bei brachycephalen Katzen mit den Kovariablen Alter und Körpermasse (1. p-Wert) bzw. Alter und Gehirnmaß (2. p-Wert).

Abhängige Variable	p-Wert (Kastrationsstatus)	Statistische Signifikanz
HypHs	0,20 / 0,22	nicht signifikant
HypLs	0,99 / 0,96	nicht signifikant
HypHt	0,57 / 0,77	nicht signifikant
HypBt	0,20 / 0,21	nicht signifikant

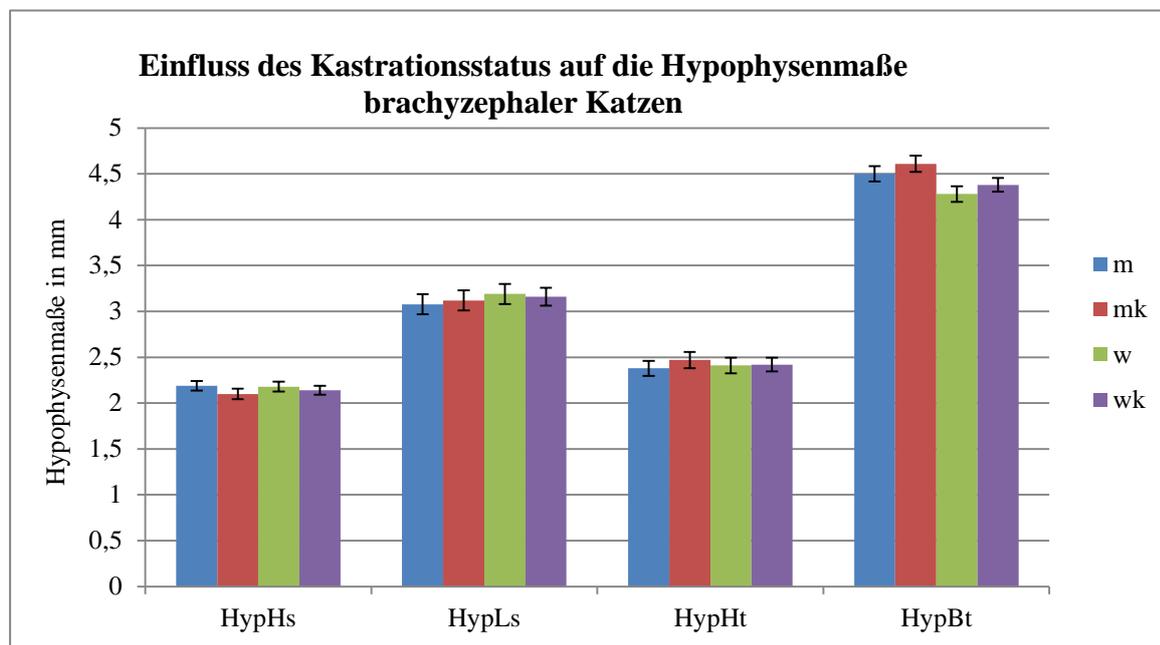


Abb. 36: Darstellung der mittleren Hypophysenmaße mit Angabe der Standardabweichungen (in mm) der brachycephalen Katzen, aufgeteilt nach Geschlecht und Kastrationsstatus. (HypHs: sagittale Hypophysenhöhe; HypHt: transversale Hypophysenhöhe; HypLs: sagittale Hypophysenlänge; HypBt: transversale Hypophysenbreite).

4.1.9 Einfluss der Kovariablen

4.1.9.1 Alter und Körpermasse

Die Kovariablen Alter und Körpermasse zeigen in der einfaktoriellen Kovarianzanalyse gemeinsam einen statistisch hochsignifikanten Einfluss auf die Hypophysenbreite ($p < 0,0001$). Genauer betrachtet zeigt sich, dass dies durch den Einfluss der Körpermasse ($p = 0,014$) bestimmt wird. Alter und Körpermasse gemeinsam zeigen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Hypophysenlänge ($p = 0,94$).

Bei Zerlegung der gemeinsam betrachteten Kovariablen wird der Einfluss von Alter ($p = 0,063$) und Körpermasse ($p = 0,088$) jedoch statistisch auffällig, ohne aber die vereinbarte statistische Signifikanzgrenze zu unterschreiten. Betrachtet man die Regressionskoeffizienten der Kovariablen, ist vor allem derjenige der Körpermasse in Bezug auf die Hypophysenbreite mit 0,11 auffällig. Das bedeutet, dass im Durchschnitt pro 1 kg Zunahme der Körpermasse, die Hypophysenbreite um 0,11 mm zunimmt. Bei der Hypophysenlänge sind das analog 0,077 mm / kg KM Zunahme. Die Regressionskoeffizienten des Alters sind 0,0012 für HypBt und 0,0015 für HypLs (in mm pro Monat Alterszunahme). Dies bedeutet Zunahme der jeweiligen Maße um 0,01 mm / Jahr respektive 0,02 mm / Jahr. Die Regressionskoeffizienten für HypHs und HypHt sind in Tabelle 17 angegeben.

Tab. 17: Analyse der Kovariablen Alter und Körpermasse in der einfaktoriellen Kovarianzanalyse ohne Beachtung des Geschlechts. (HypHs: sagittale Hypophysenhöhe; HypHt: transversale Hypophysenhöhe; HypLs: sagittale Hypophysenlänge; HypBt: transversale Hypophysenbreite).

Abhängige Variable	p-Wert (Alter)	p-Wert (Körpermasse)	p-Wert (alle Kovar.)	Regressionskoeffizient (Alter)	Regressionskoeffizient (Körpermasse)
HypLs	0,063	0,088	0,94	0,0015	0,077
HypBt	0,12	0,014	< 0,0001	0,0012	0,11
HypHs	0,19	0,75	0,35	0,0006	0,0079
HypHt	0,59	0,50	1,0	0,0004	0,025

Wird zudem das Geschlecht in einer zweifaktoriellen Kovarianzanalyse unter Einbezug aller männlich- und weiblich-kastrierten brachy- und normozephalen Katzen berücksichtigt, zeigt sich ein statistisch signifikanter Einfluss der gemeinsam betrachteten Kovariablen auf die Hypophysenlänge. Genauer sind an diesem Einfluss sowohl Alter ($p = 0,029$) als auch Körpermasse ($p = 0,044$) beteiligt.

Anhand des Regressionskoeffizienten der Körpermasse lässt sich ableiten, dass die Hypophysenlänge um 0,12 mm pro 1 kg Zunahme der Körpermasse größer wird. Weiterhin zeigt die Hypophysenlänge einen Zuwachs von 0,0021 mm pro Monat Alterszunahme. Dies entspricht 0,025 mm / Jahr. Mit den vorliegenden Daten konnte kein statistisch signifikanter Einfluss der Kovariablen auf die restlichen Hypophysenmaße nachgewiesen werden.

Tab. 18: Analyse der Kovariablen Alter und Körpermasse in der zweifaktoriellen Kovarianzanalyse unter Einbezug der kastrierten brachy- und normozephalen Katzen. (HypHs: sagittale Hypophysenhöhe; HypHt: transversale Hypophysenhöhe; HypLs: sagittale Hypophysenlänge; HypBt: transversale Hypophysenbreite).

Abhängige Variable	p-Wert (Alter)	p-Wert (Körpermasse)	p-Wert (alle Kovar.)	Regressionskoeffizient (Alter)	Regressionskoeffizient (Körpermasse)
HypLs	0,029	0,044	0,0081	0,0021	0,12
HypBt	0,27	0,50	1,0	0,0011	0,041
HypHs	0,51	0,64	0,68	0,0004	0,017
HypHt	0,35	0,78	0,99	0,0008	- 0,015

Darüber hinaus wurde ausschließlich die brachyzephale Population untersucht. Auch hier wurde das Geschlecht in einer zweifaktoriellen Kovarianzanalyse als zusätzlicher Haupteffekt berücksichtigt. Diese Gruppe weist eine deutlich homogenere Geschlechterverteilung inklusive Kastrationsstatus auf. Die zweifaktorielle Kovarianzanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Einfluss der Kovariablen Alter und Körpermasse auf HypHs ($p = 0,036$) und HypLs ($p = 0,038$), wobei sich hierbei das Alter (jeweils $p = 0,012$) als die auffällige Kovariable darstellt.

Aufgrund der Datenstruktur ist der p-Wert des Einflusses der gemeinsam betrachteten Kovariablen auf HypBt nicht angebar. Trotzdem zeigt sich auch hier ein statistisch signifi-

kanter Einfluss des Alters ($p = 0,044$). Da hier in allen Fällen das Alter die relevante Kovariable ist, sind die entsprechenden Regressionskoeffizienten zu beurteilen. Bei der sagittalen Hypophysenhöhe ist dieser mit 0,0006 mm Zunahme pro Monat Alter, bei der Hypophysenlänge mit 0,0032 mm Zunahme der HypLs / Monat und bei der Hypophysenbreite mit 0,0019 mm Zunahme der HypBt / Monat angegeben, was eine Zunahme von HypHs um 0,007mm / Jahr, von HypLs um 0,038 mm / Jahr und von HypBt um 0,038 mm / Jahr bedingt. Die Regressionskoeffizienten bezüglich der Körpermasse sind Tabelle 19 zu entnehmen.

Tab. 19: Analyse der Kovariablen Alter und Körpermasse in der zweifaktoriellen Kovarianzanalyse unter Beachtung des Geschlechts und Kastrationsstatus bei brachyzephalen Katzen. (HypHs: sagittale Hypophysenhöhe; HypHt: transversale Hypophysenhöhe; HypLs: sagittale Hypophysenlänge; HypBt: transversale Hypophysenbreite).

Abhängige Variable	p-Wert (Alter)	p-Wert (Körpermasse)	p-Wert (alle Kovar.)	Regressionskoeffizient (Alter)	Regressionskoeffizient (Körpermasse)
HypLs	0,012	0,065	0,038	0,0032	-0,04
HypBt	0,044	0,72	n.a.*	0,0019	0,024
HypHs	0,012	0,88	0,036	0,0016	- 0,0066
HypHt	0,15	0,98	0,97	0,0013	- 0,0018

* nicht angebar

4.1.9.2 Alter und Gehirnmaß

Wird bei der einfaktoriellen Kovarianzanalyse (Einbezug aller Kopfformen, ohne das Geschlecht als zusätzlichen Haupteffekt) die Kovariable Körpermasse durch das dem Hypophysenmaß entsprechende Gehirnmaß ausgetauscht, zeigt sich der gemeinsame Einfluss der Kovariablen Alter und Gehirnlänge auf die Hypophysenlänge statistisch signifikant ($p = 0,021$). Der Einfluss von GLs ist statistisch auffällig ($p = 0,074$), aber nicht signifikant. Trotz fehlender Signifikanz scheint die Gehirnlänge der maßgebliche Faktor bei der Einflussnahme zu sein.

Weiterhin zeigt sich der Einfluss des Alters auf die Hypophysenbreite statistisch zwar nicht signifikant, aber dennoch auffällig ($p = 0,076$).

Betrachtet man die Regressionskoeffizienten, heißt das für die Hypophysenlänge, dass diese pro cm Zunahme der Gehirnlänge um 0,29 mm zunimmt. Die Hypophysenbreite nimmt pro cm Gehirnbreitezunahme um 0,13 mm zu. Dennoch ist der Einfluss von GBt auf HypBt statistisch nicht signifikant, was bedeutet, dass der Einfluss dieser Kovariablen auf das Hypophysenmaß statistisch nicht gesichert werden konnte.

Die Zunahme der Hypophysenbreite um 0,0014 mm / Monat Alterszunahme ist sehr gering, obwohl das Alter in der Analyse einen statistisch auffälligen Einfluss aufweist.

Tab. 20: Analyse der Kovariablen Alter und Gehirnmaß in der einfaktoriellen Kovarianzanalyse unter Einbezug aller brachy- und normozephalen Katzen. (HypHs: sagittale Hypophysenhöhe; HypHt: transversale Hypophysenhöhe; HypLs: sagittale Hypophysenlänge; HypBt: transversale Hypophysenbreite).

Abhängige Variable	p-Wert (Alter)	p-Wert (Gehirnmaß)	p-Wert (alle Kovar.)	Regressionskoeffizient (Alter)	Regressionskoeffizient
HypLs	0,12	0,074 (GLs)	0,021	0,0013	0,29 (GLs)
HypBt	0,076	0,38 (GBt)	0,11	0,0014	0,13 (GBt)
HypHt	0,58	0,37 (GHt)	0,54	0,0004	0,15 (GHt)
HypHs	0,16	0,85 (GHt)	0,37	0,0006	- 0,02 (GHt)

Wird das Geschlecht als zusätzlicher Haupteffekt berücksichtigt und werden aus bereits beschriebenen Gründen nur die männlich- und weiblich-kastrierten Katzen (n = 40) der Gesamtpopulation (n = 59) einbezogen, zeigt sich ein statistisch signifikanter Einfluss der gemeinsam betrachteten Kovariablen Alter und Gehirnlänge (p = 0,043) auf HypLs, wobei das Alter (p = 0,046) die entscheidende Kovariable darstellt.

Pro Monat Alterszunahme nimmt die Hypophysenlänge um 0,0021 mm zu. Dies entspricht 0,025 mm Längenzunahme pro Jahr Alterszunahme. In Bezug auf die Gehirnlänge ist die Zunahme der Hypophysenlänge 0,17 mm / cm Gehirnlängenzunahme, was sich statistisch jedoch nicht absichern lässt.

Tab. 21: Analyse der Kovariablen Alter und Gehirnmaß in der zweifaktoriellen Kovarianzanalyse unter Einbezug aller kastrierten brachy- und normozephalen Katzen. (HypHs: sagittale Hypophysenhöhe; HypHt: transversale Hypophysenhöhe; HypLs: sagittale Hypophysenlänge; HypBt: transversale Hypophysenbreite).

Abhängige Variable	p-Wert (Alter)	p-Wert (Gehirnmaß)	p-Wert (alle Kovar.)	Regressionskoeffizient (Alter)	Regressionskoeffizient
HypLs	0,046	0,38 (GLs)	0,043	0,0021	0,17 (GLs)
HypBt	0,24	0,53 (GBt)	0,40	0,0011	- 0,13 (GBt)
HypHt	0,37	0,91 (GHt)	0,66	0,0008	0,28 (GHt)
HypHs	0,47	0,84 (GHt)	0,75	0,0004	0,035 (GHt)

Wird ausschließlich die brachycephale Population betrachtet, ergibt sich ein statistisch signifikanter gemeinsamer Einfluss von Alter und GHt auf die sagittale Hypophysenhöhe ($p = 0,036$) und von Alter und GLs auf die Hypophysenlänge ($p = 0,043$). Auch hier ist das Alter ($p = 0,011$ bzw. $p = 0,022$) der maßgebliche Faktor.

In Bezug auf die Hypophysenbreite zeigen die Kovariablen GBt und Alter gemeinsam eine geringgradige statistische Auffälligkeit ($p = 0,095$) ohne statistische Signifikanz. Das Alter zeigt hierbei aber wieder einen statistisch signifikanten Einfluss auf HypBt ($p = 0,034$). Entsprechend der Regressionskoeffizienten nimmt die sagittale Hypophysenhöhe um 0,0015 mm pro Monat Alterszunahme zu (entspricht 0,018 mm / Jahr).

Die Hypophysenbreite nimmt hingegen 0,002 mm / Monat (0,024 mm / Jahr) und die Hypophysenlänge um 0,0031 mm / Monat (0,037 mm / Jahr) zu.

Tab. 22: Analyse der Kovariablen Alter und Gehirnmaß in der zweifaktoriellen Kovarianzanalyse unter Einbezug ausschließlich der brachycephalen Katzen. (HypHs: sagittale Hypophysenhöhe; HypHt: transversale Hypophysenhöhe; HypLs: sagittale Hypophysenlänge; HypBt: transversale Hypophysenbreite).

Abhängige Variable	p-Wert (Alter)	p-Wert (Gehirnmaß)	p-Wert (alle Kovar.)	Regressionskoeffizient (Alter)	Regressionskoeffizient (Gehirnmaß)
HypLs	0,022	0,98 (GLs)	0,043	0,0031	0,0065 (GLs)
HypBt	0,034	0,88 (GBt)	0,095	0,0020	0,021 (GBt)
HypHt	0,15	0,65 (GHt)	0,30	0,0013	0,096 (GHt)
HypHs	0,011	0,86 (GHt)	0,036	0,0015	0,023 (GHt)

4.1.10 Einfluss der Kopfform, Alter und Körpermasse auf die Gehirnmaße

In der einfaktoriellen Kovarianzanalyse zeigt die Kopfform einen hochsignifikanten Einfluss auf die Gehirnmaße GHt ($p = 0,0004$), GBt ($p = 0,0001$) und GLs ($p < 0,0001$).

Zudem stellt sich ein hochsignifikanter Einfluss der gemeinsam betrachteten Kovariablen Alter und Körpermasse auf die Gehirnmaße dar ($p < 0,0001$). Bezüglich der Gehirnhöhe wird dieser Einfluss durch die Körpermasse bestimmt ($p = 0,0095$).

Bei der Gehirnbreite ist durch Zerlegung der Kovariablen nicht zu ermitteln, ob das Alter oder die Körpermasse maßgebend ist. Bei der Gehirnlänge zeigt sich das Alter ($p = 0,031$) als bestimmende Größe.

Tab. 23: Einfluss der Kopfform (brachy- oder normozephal) auf die Gehirnmaße. (GHt: transversale Gehirnhöhe; GBt: transversale Gehirnbreite; GLs: sagittale Gehirnlänge).

Abhängige Variable	p-Wert (Kopfform)
GHt	0,0004
GBt	0,0001
GLs	< 0,0001

Tab. 24: Übersicht über die Einflussnahme von Alter und Körpermasse auf die Gehirnmaße. (GHt: transversale Gehirnhöhe; GBt: transversale Gehirnbreite; GLs: sagittale Gehirnlänge).

Abhängige Variable	p-Wert (Alter)	p-Wert (Körpermasse)	p-Wert (alle Kovar.)	Regressionskoeffizient (Alter)	Regressionskoeffizient (Körpermasse)
GHt	0,66	0,0095	< 0,0001	0,00022	0,077
GBt	0,48	0,17	< 0,0001	0,0005	0,054
GLs	0,031	0,28	< 0,0001	0,0015	0,041

Die Gehirnhöhe nimmt entsprechend dem ermittelten Regressionskoeffizienten pro kg Zunahme des Körpergewichts um 0,077 cm zu. Bei der Gehirnbreite sind es 0,054 cm / kg KM und bei der Gehirnlänge 0,041 cm / kg KM Zunahme. Bei der Gehirnlänge ist das Alter die entscheidende Kovariable.

Der Regressionskoeffizient von 0,0015 legt eine Zunahme der Gehirnlänge in cm um diesen Wert pro Monat Alterszunahme dar, was einer mittleren Zunahme von 0,018 cm / Jahr entspricht.

Unter Einbezug des Geschlechts als zusätzlicher Haupteffekt in der zweifaktoriellen Kovarianzanalyse (alle kastrierten brachy- und normozephalen Katzen), gibt es deutliche Veränderungen der Einflüsse auf die Gehirnmaße. Lediglich die Gehirnlänge ist statistisch hochsignifikant durch die Kopfform beeinflusst ($p < 0,0001$). In Bezug auf Gehirnhöhe und Gehirnbreite zeigt sich hierbei keine statistische Signifikanz. Alter und Körpermasse zeigen gemeinsam einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Gehirnhöhe ($p = 0,0042$) und einen hochsignifikanten Einfluss auf die Gehirnbreite ($p < 0,0001$), wobei in keinem der Fälle durch Zerlegung beurteilt werden kann, welche Kovariable der maßgebliche Faktor ist. Beide sind somit am Einfluss beteiligt. Das Alter zeigt einen statistisch auffälligen Einfluss auf die Gehirnlänge, ohne dabei signifikant zu sein ($p = 0,086$). Bei Betrachtung der Regressionskoeffizienten zeigt sich für die Gehirnhöhe eine Zunahme von 0,00008 cm pro Monat und 0,024 cm / kg KM.

Für die Gehirnbreite ergeben sich negative Regressionskoeffizienten mit $- 0,0001$ cm Gehirnbreitenabnahme pro Monat Alterszunahme und $- 0,017$ cm Abnahme pro kg KM Zunahme.

Tab. 25: Einfluss der Kopfform (brachy- oder normozephal) auf die Gehirnmaße unter Einbezug aller kastrierten brachy- und normozephalen Katzen. (GHt: transversale Gehirnhöhe; GBt: transversale Gehirnbreite; GLs: sagittale Gehirnlänge).

Abhängige Variable	p-Wert (Kopfform)
GHt	0,35
GBt	0,12
GLs	< 0,0001

Tab. 26: Übersicht über die Einflussnahme von Alter und Körpermasse auf die Gehirnmaße bei allen kastrierten brachy- und normozephalen Katzen. (GHt: transversale Gehirnhöhe; GBt: transversale Gehirnbreite; GLs: sagittale Gehirnlänge).

Abhängige Variable	p-Wert (Alter)	p-Wert (Körpermasse)	p-Wert (alle Kovar.)	Regressionskoeffizient (Alter)	Regressionskoeffizient (Körpermasse)
GHt	0,88	0,50	0,0042	0,00008	0,024
GBt	0,90	0,72	< 0,0001	-0,0001	-0,017
GLs	0,086	0,18	1,0	0,0015	0,070

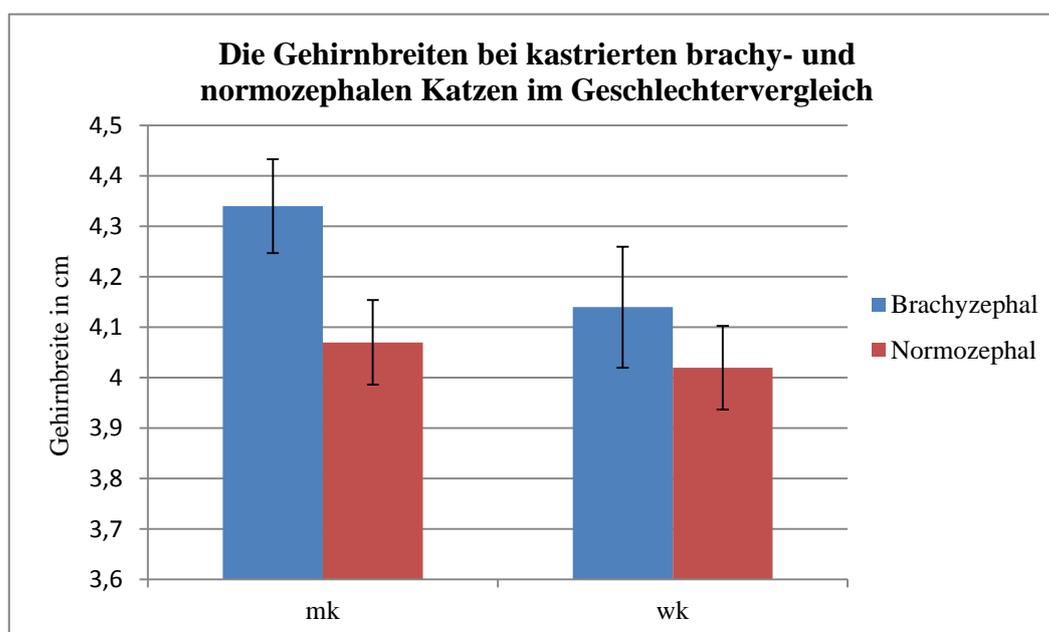


Abb. 37: Darstellung der Gehirnbreiten bei kastrierten brachy- und normozephalen Katzen im Geschlechtervergleich. (mk: männlich-kastriert; wk: weiblich-kastriert).

4.1.11 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Hypophysengröße wird bei Katzen durch die Kopfform beeinflusst. Das heißt, dass die Maße der Hirnanhangsdrüse bei brachycephalen Rassen zum Teil statistisch hochsignifikant kleiner sind als bei normozephalen Katzen. Dieser Einfluss manifestiert sich vor allem in Bezug auf die Höhe und Länge der Hypophyse, wobei die Kopfform auch auf die Breite einen statistisch signifikanten beziehungsweise auffälligen Einfluss nimmt. Sämtliche Hypophysenmaße sind bei normozephalen Katzen größer als bei brachycephalen Katzen.

Die Untersuchung, ob die Hypophysengröße geschlechtsabhängige Unterschiede aufweist, ist in ihrer Datenstruktur limitiert, da ausschließlich die kastrierten Tiere betrachtet werden konnten. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass die Studienpopulation lediglich $n = 1$ männlich unkastrierte und $n = 2$ weiblich unkastrierte Katzen aufwies. Aus diesem Grund wurde zudem die brachycephale Katzenpopulation getrennt betrachtet, da sie diesbezüglich homogener aufgestellt war. Es zeigt sich in beiden Fällen, dass die Hypophysenbreite durch das Geschlecht beeinflusst wird. Kater zeigen in dieser Studie breitere Hypophysen als Kätzinnen.

Der Kastrationsstatus zeigt keinen Einfluss auf die Hypophysengröße.

Die Kovariablen Alter, Körpermasse und Gehirnmaß zeigen je nach Konstellation in der statistischen Auswertung unterschiedliche Einflüsse auf die Hypophysenmaße.

Die Hypophysenbreite wird statistisch hochsignifikant durch Alter und Körpermasse beeinflusst. Dieser Einfluss wird vor allem durch die Körpermasse bestimmt. Der Einfluss von Alter und Körpermasse auf die Hypophysenlänge zeigt sich nur signifikant, wenn ausschließlich alle kastrierten Tiere betrachtet werden, wobei jedoch nicht eindeutig ist, ob das Alter oder die Körpermasse der bestimmende Faktor ist. Betrachtet man die brachycephale Population zeigt sich, dass sowohl die Hypophysenhöhe als auch die Hypophysenlänge und -breite durch Alter und Körpermasse beeinflusst werden. Hierbei zeigt sich das Alter als maßgeblicher Einflussfaktor.

Wird das Alter mit dem Gehirnmaß als Kovariable kombiniert, ergibt sich, dass die Hypophysenlänge durch die Gehirnlänge und die Hypophysenbreite durch das Alter beeinflusst werden. Bei Betrachtung der kastrierten Katzen zeigt sich die Hypophysenlänge durch das Alter beeinflusst. In der brachycephalen Population ist immer das Alter der relevante Einflussfaktor auf die Hypophysenlänge, -breite und -höhe.

Auch die Gehirnmaße werden durch die Kopfform beeinflusst, sofern alle Katzen in der statistischen Analyse berücksichtigt werden. Dies gilt sowohl für die Gehirnhöhe als auch Gehirnbreite und –länge.

Bei ausschließlicher Betrachtung der kastrierten Tiere kann dieser Einfluss nur in Bezug auf die Gehirnlänge nachvollzogen werden. Das Gehirn zeigt sich in dieser Studie bei normoze-phalen Katzen im Vergleich zu brachyzephalen Katzen länger.

Brachyzephele Katzen zeigen hingegen ein höheres und breiteres Gehirn. Alter und Körper-masse zeigen ebenfalls einen Einfluss auf die Gehirnmaße.

5 DISKUSSION

5.1 Ziel der Studie

Hypophysentumore verursachen bei Katzen beispielsweise die Krankheitsbilder des Hyperadrenokortizismus (Morbus Cushing) (PETERSON et al. 1990; FELDMAN und NELSON 2000; NEIGER et al. 2004; KEITH et al. 2013) und Hypersomatotropismus (Akromegalie) (FELDMAN und NELSON 2000; HURTY und FLATLAND 2005). Aufgrund dieser Krankheitsbilder zeigen Tiere Symptome wie therapieresistenten Diabetes mellitus (MEIJ et al. 2010a), Polyurie, Polydipsie, Polyphagie oder dermatologische Probleme, Herz- und Nierenerkrankungen (RIJNBERK et al. 2010; VALENTIN et al. 2014). Es gibt mittlerweile eine Vielzahl an Therapieoptionen wie die Adrenaektomie (DUESBERG et al. 1995), pharmakologische Therapie (SCHWEDES 1997; ABRAHAM et al. 2002), oder die Bestrahlungstherapie (GOOSSENS et al. 1998; KASER-HOTZ et al. 2002; MAYER et al. 2006; LITTLER et al. 2006). Die Grundursache der Erkrankung und Folgeerkrankungen, nämlich der Hypophysentumor an sich, wird hierbei jedoch nicht therapiert. Daher gilt die Hypophysektomie bei Hypophysentumoren in den Augen vieler Autoren als Methode der Wahl (TEASDALE 1982; MEIJ et al. 1997b; MEIJ 1998; MEIJ et al. 2001; MEIJ et al. 2002a; METZNER et al. 2006; MEIJ et al. 2010a).

Die Hypophysektomie birgt jedoch das Risiko kaum kontrollierbarer Blutungen, sollte der Sinus cavernosus verletzt werden (MARKOWITZ et al. 1959; NIEBAUER und EVANS 1988; MEIJ et al. 1997b). Diese Komplikation birgt das bloße Einbringen einer Kryochirurgiesonde unter Verzicht der exzisionellen Hypophysektomie nicht. Limitierend ist die fehlende Kontrolle der Ausdehnung der Kryoläsion während der Operation. Aufgrund des mikrochirurgischen Zuganges ist das OP-Feld nicht einsehbar. Thermomessfühler führen beim Einbringen zu Gewebeschäden (LAUGIER und BERGER 1993). Auch bei der Impedanzmessung werden Elektroden in das Gewebe eingestochen (RUBINSKY 2000). Die Kontrolle mittels Ultraschall ist zwar beschrieben (ONIK et al. 1985; RAVIKUMAR et al. 1987; LAUGIER und BERGER 1993), die Praktikabilität im Bereich der Schädeldecke und des mikrochirurgischen Zuganges ist aber begrenzt. Schnittbildverfahren wie die Computertomographie (LEE et al. 1999; GUPTA et al. 2006) und Magnetresonanztomographie (ISODA 1989; MATSUMOTO et al. 1992; MATSUMOTO et al. 1993; SHINGLETON et al. 2001) bringen vielversprechende Ergebnisse. Die Strahlenbelastung durch den Computertomogra-

phen und entstehende Artefakte durch Materialien aus Metall sind limitierende Faktoren in der Anwendung (MAHNKEN und BRUNERS 2011). Die Magnetresonanztomographie ist teuer und man benötigt spezielles chirurgisches Equipment, zumal sich ein MRT im Operationssaal befinden müsste (PEASE et al. 1995a; RUBINSKY 2000). Da man offenkundlich keine Kontrollmöglichkeit der Kryoläsion hat und folglich „blind“ agiert, liegt der Gedanke in der Tiermedizin nahe, den kryochirurgischen Eingriff anhand einer Zeitangabe bis zur vollständigen Vereisung der Hypophyse zu planen.

Beim kryochirurgischen Eingriff wird die Gefäßanatomie geschont (GYE et al. 1979; ONIK 1996), was ein großer Vorteil im Angesicht des, die Hypophyse umgebenden Sinus cavernosus, ist. Bis -40°C zeigt sich bei höheren Gefrierdaten ein sprunghafter Anstieg des Zelltods (TATSUTANI et al. 1996). Unter -40°C bildet sich zudem die intrazelluläre homogene Nukleation, welche zu Membranschäden und vollständigen Zytolyse führt (LITVAN 1972; SHIMADA und ASAHINA 1975; FARRANT 1977). Aus diesem Grund sind -40°C mit Sicherheit anzustreben.

Genauere Studien, ab welchen Temperaturen es zur Nekrose der Hypophysenzellen kommt, fehlen bisweilen. Es ist jedoch bekannt, dass die Neurohypophyse deutlich kryosensitiver ist als die Adenohypophyse (SAGLAM et al. 1972). Ab wann es zum sicheren Zelltod der Hypophysenzellen kommt, muss in weiteren Studien noch untersucht werden. Nimmt man nun an, dass die Katzenhypophyse bei unterschiedlichen Katzen eine relativ konstante Größe aufweist (WALLACK et al. 2003; TYSON et al. 2005), würde das die Problematik deutlich vereinfachen, da man sehr leicht für alle Katzen Zeiten bestimmen könnte, bei denen die Hypophyse eine Kryonekrose erfährt, aber das umliegende Gewebe keinen Schaden erleidet.

Da brachycephale Rassen ein überproportional großes Gehirnvolumen im Vergleich zur Körpergröße zeigen (SCHMIDT 2014), ist fraglich, ob auch die Hypophyse bei brachycephalen und normozephalen Rassen ähnlich groß ist.

Daher soll in dieser Studie retrospektiv mittels Magnetresonanztomographie ausgewertet werden, ob hier Unterschiede vorliegen und auch in den einzelnen Populationen (brachycephal oder normozephal) Größenunterschiede der Hypophyse in Bezug auf Körpergewicht, Geschlecht, Alter oder Gehirnmaße zu erkennen sind. Sollte dies der Fall sein, muss in Betracht gezogen werden, vor einem eventuellen kryochirurgischen Einsatz bei jedem Patienten eine magnetresonanztomographische Größenbestimmung der Hypophyse durchzuführen. Diese wird nicht routinemäßig gemacht, da die Diagnose eines endokrin aktiven

Hypophysentumors nicht selten über endokrinologische Tests erfolgt (NORMAN und MOONEY 2000) und sicherlich nicht immer ein MRT zur Verfügung steht.

Die Ausmaße der Hypophyse des Menschen gelten als stark variabel. Vor allem die Hypophysenhöhe verändert sich dramatisch im Verlauf eines Lebens. „Elster“s rule“ mit 6, 8, 10, 12 gibt einem hierzu einen guten Überblick: 6 mm für Kleinkinder und Kinder, 8 mm für Männer und Frauen nach der Menopause, 10 mm für Frauen im gebärfähigen Alter und 12 mm für Frauen am Ende der Schwangerschaft beziehungsweise postpartum (ELSTER 1993). Bei Katzen sind hierzu bislang keine Studien bekannt. Als Grundlage für die weitere Etablierung der Kryohypophysektomie bei der Katze, soll in dieser Studie als erster Schritt überprüft werden, ob es signifikante Größenunterschiede der Hypophysen bei brachy- und normozephalen Katzen und auch diesbezüglich zwischen verschiedenen Altersgruppen oder Geschlechtern gibt.

5.2 Auswahl der Katzen

Die MRT Aufnahmen der Studienkatzen wurden retrospektiv ausgewertet. Orientierend an der Studie von WALLACK et al. (2003) wurden Katzen ausgeschlossen, die vorberichtlich Polyurie/Polydipsie oder eine Endokrinopathie wie Diabetes mellitus oder Hyperthyreoidismus/Hyperparathyreoidismus aufwiesen. Andere Endokrinopathien wie Morbus Cushing oder Morbus Addison kamen bei den ausgewerteten Katzen vorberichtlich nicht vor.

Katzen, die zuvor über einen längeren Zeitraum Kortikosteroide erhielten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Das Gleiche galt für Katzen, die in der allgemeinen Untersuchung dermatologische Auffälligkeiten (z.B. Alopezie) aufwiesen. Harn- oder Blutuntersuchungen lagen bei den meisten Katzen nicht vor. Somit kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass sich nicht doch eine Katze mit einer bisher klinisch unauffälligen und daher unerkannten Endokrinopathie hypophysären Ursprungs unter der Studienpopulation befindet. In blutchemischen Untersuchungen wären eine Hyperglykämie und erhöhte Fruktosamine hinweisend für einen Diabetes mellitus oder Morbus Cushing (NEIGER et al. 2004). Ebenso eine Hypochlorämie und nicht selten eine Hypertriglyzeridämie (VALENTIN et al. 2014). Weiterhin könnte T4 und TSH bestimmt werden, um die Schilddrüsenfunktion abzuklären (FELDMAN und NELSON 2003). Ein ACTH-Stimulationstest hätte zur Bestimmung eines primären beziehungsweise sekundären Hyperadrenokortizismus durchgeführt werden können (MEIJ et al. 2001; NEIGER et al. 2004; MEIJ et al. 2010a; VALENTIN et al. 2014). Um Morbus Cushing

auszuschließen hätte sich ein LDDST oder die UCC aus zwei aufeinanderfolgenden Morgenurinproben geeignet (STOLP et al. 1983; GOOSSENS et al. 1995a; MEIJ et al. 2001; RIJNBERK und KOOISTRA 2010).

Anhand von Röntgenaufnahmen und Ultraschalluntersuchungen hätte eruiert werden können, ob die Katzen eine Hepato- oder Renomegalie aufweisen, was wie eine Kardiomegalie hinweisend für das Krankheitsbild der felines Akromegalie ist (FELDMAN und NELSON 2000). Auch eine Herzultraschalluntersuchung (Herzecho) wurde bei den Studienkatzen nicht durchgeführt. Aus diesen Gründen wird offensichtlich, dass keinesfalls postuliert werden kann, dass nur physiologische Hypophysen ausgemessen wurden. Da aber Mikroadenome die Ausmaße der Hypophyse nicht beeinflussen (MEIJ et al. 1998; VAN DER VLUGT-MEIJER et al. 2003) und es in dieser Studie nur um eine Größenmessung der Hypophyse im physiologischen Zustand, beziehungsweise ohne Vorliegen eines Makroadenoms ging, sind diese Limitationen zu vernachlässigen.

Bei der normozephalen Katzenpopulation gibt es nur $n = 1$ männliches Individuum. Eine Analyse der Hypophysengröße in Bezug auf das Geschlecht ist somit in diesem Fall nicht möglich. Es wurden zwei Gruppen zur Auswertung der Hypophysengröße gebildet. Eine mit brachyzephalen und eine mit normozephalen Katzen. Bei Cavalier King Charles Spaniels ist bekannt, dass das Gehirnvolumen bei zunehmendem Körpergewicht (Körpergröße) zunimmt. Die Schädelhöhle wächst aber nicht im gleichen Ausmaß mit (SCHMIDT 2014). Bei brachyzephalen Katzen ist dies bisher nicht weiter untersucht. Ebenso ist unbekannt, ob es einen allometrischen Zusammenhang zwischen Gehirngröße und Hypophyse gibt und ob entsprechend Hypophysen bei brachyzephalen Rassen kleiner sind als bei normozephalen Rassen.

Bei der retrospektiven Auswahl der MRT Bilder wurden etliche ausgeschlossen, da sie beispielsweise intrakranielle Neoplasien ($n = 23$) oder andere Pathologien wie zerebelläre Herniation ($n = 1$), hochgradiger Hydrocephalus internus ($n = 1$), fehlende Sequenzen oder nicht midsagittal geplante oder transversal die Hypophyse nicht getroffene MRT Aufnahmen vorwiesen ($n = 51$). Pathologien, die nicht hypophysär bedingt waren und die Hypophyse nicht beeinträchtigten, wurden bei 16 der brachyzephalen Katzen akzeptiert. Darunter zeigte $n = 1$ Katze nebenbefundlich eine Füllung des Innenohrs, $n = 1$ Katze zeigte eitrigen Nasenausfluss. Insgesamt wiesen $n = 6$ Katzen einen geringgradigen und $n = 7$ Katzen einen mittelgradigen Hydrozephalus internus auf, welcher aber in keinem der Fälle einen Einfluss auf die Hypophysen ausübte. Bei $n = 1$ Katze wurde der magnetresonanztomographische Verdacht

auf einen Infarkt der *A. cerebellaris caudalis* geäußert. Idealerweise hätte man nur MRT-Bilder von unauffälligen Gehirnen auswerten sollen, was aber die Fallzahl drastisch gesenkt und zu statistisch weniger signifikanten Ergebnissen geführt hätte. Da die beschriebenen Pathologien keinen Einfluss auf die Gehirngröße (limitiert durch die knöcherne Schädelgröße) und die Hypophysengröße ausübten, wurden diese in der Studie toleriert. Bei den normoze-phalen Katzen wurden fast alle MRT-Untersuchungen zur Abklärung von Krampfanfällen durchgeführt. Ohne Vorliegen einer intrakraniellen Neoplasie und nach Ausschluss anderer internistischer Ursachen, wurde bei diesen Tieren die Diagnose „idiopathische Epilepsie“ gestellt. Es gibt derzeit keinen beschriebenen Zusammenhang zwischen der Hypophysengröße und der idiopathischen Epilepsie bei der Katze.

Bei der brachycephalen Katzenpopulation sind $n = 7$ Katzen unter 12 Monate alt. Bei Hunden ist jedoch bekannt, dass das adulte Gehirngewicht mit 6 Monaten erreicht ist und kleinere Rassen zeigen tendenziell sogar einen noch früheren Abschluss des Gehirnwachstums (SCHMIDT 2015). Weiterhin wurde gezeigt, dass bei Katzen das neokortikale Volumen bis zum 45. Tag postpartum zwar sehr schnell an Größe zunimmt, aber bis dahin bereits adulte Ausmaße erreicht (RATHJEN et al. 2003). Immunhistochemisch wurde die Ausreifung der weißen Substanz bei Katzen auf ein Alter von 16 Wochen bestimmt (VILLABLANCA et al. 2000). Das niedrigste Alter innerhalb der Studienpopulation liegt bei 7,66 Monaten (Tab. 28). Aus diesem Grund sollte die Tatsache, dass $n = 7$ Katzen unter 12 Monate alt sind, keinen Einfluss auf die Daten der ausgemessenen Gehirngrößen haben.

5.3 Art der Messung und Datenerhebung

Es wurde absichtlich keine volumetrische Größenbestimmung der Hypophyse angefertigt, da die eigentlich gesuchte Größe die Hypophysenhöhe ist. Analog den Messungen dieser Studie und den Untersuchungen von WALLACK et al. (2003) und TYSON et al. (2005) gilt in Bezug auf die Hypophyse zusammenfassend: Höhe < Breite < Länge. Daher ist die Hypophysenhöhe beim kryochirurgischen Eingriff der limitierende Faktor. Sollte die zytoletale Eisfront darüber hinausgehen und Gewebe dorsal der Hypophyse schädigen, werden lebensnotwendige Zentren des Hypothalamus geschädigt, was unter allen Umständen vermieden werden muss. Weiterhin könnte eine volumetrische Bestimmung der Hypophyse auch nicht routinemäßig erfolgen, da hierfür eine spezielle Software notwendig ist.

In dieser Studie wurden die Ausmaße physiologischer, unveränderter Hypophysen bestimmt. Es flossen keine Daten von Tieren mit intrakraniellen Neoplasien ein. Es wäre zwar naheliegend in dieser Studie Katzen mit Hypophysenadenomen zu verwenden, was die Fallzahl in der vorliegenden Arbeit jedoch stark begrenzt hätte. Zudem sind Mikroadenome nicht immer leicht zu diagnostizieren (VAN DER VLUGT-MEIJER et al. 2006). Die Einteilung in Mikro- und Makroadenome stammt aus der Humanmedizin. Eine eindeutige Klassifikation für die Tiermedizin fehlt. Sie werden vielmehr entsprechend ihrer Lage beschrieben (SCHMIDT und HENRICH 2015). Mikroadenome sind meist nur wenige Millimeter groß und ändern nicht die Ausmaße der Hypophyse (MEIJ et al. 1998; VAN DER VLUGT-MEIJER et al. 2003). Da bei einem kryochirurgischen Eingriff trotz Mikroadenom die Vereisung der gesamten Hypophyse angestrebt wird, ist es für die Größemessung in dieser Studie irrelevant, ob ein Mikroadenom vorliegt oder ob eine physiologische Hypophyse ausgemessen wurde. Die einzige Limitierung in diesem Fall stellt die unterschiedliche Kryosensitivität von Tumorzellen im Vergleich zu normalen Zellen dar (ABRAMS-OGG et al. 1993). Dies müsste bei der Hypophyse noch genauer untersucht werden.

Zum allometrischen Vergleich der Hypophyse zur Körpergröße wurde zwar auch das Körpergewicht der Tiere herangezogen, aber zusätzlich das Gehirn in Höhe, Breite und Länge vermessen. Das Körpergewicht ist zwar direkt abhängig von der Körpergröße, berücksichtigt jedoch nicht die Tatsache, dass es auch übergewichtige Katzen gibt. Ein hohes Körpergewicht impliziert also nicht automatisch, dass es sich um eine große Katze handelt. Es wurde zudem gezeigt, dass bei Säugetieren das Körperfett nicht in dem Ausmaß mit der Masse des Zentralnervensystems korreliert, wie es für das fettfreie Körpergewicht, die Muskel- und Herzmasse oder das Knochengewicht zutrifft (SCHOENEMANN 2004).

Ob dieser Zusammenhang auch für die Hypophyse zutrifft, ist nicht bekannt. Gerade bei brachycephalen Tieren muss bei diesen Vergleichen Vorsicht geboten sein. Da hier bereits das Gehirnvolumen im Vergleich zur Körpergröße (und damit auch zur Körpermasse) überproportional groß ist (SCHMIDT 2014), bleibt die Frage, an welchem Maß sich die Hypophyse orientiert. Daher wird beides, Gehirnausmessung und Körpermasse, zum Vergleich herangezogen.

5.4 Technische Umsetzung und Messgenauigkeit

Die Hypophyse wurde auf midsagittalen MRT Bildern in ihrer Höhe und Länge ausgemessen. Bei der Längenmessung wurde darauf geachtet, parallel zum Basisphenoid zu messen und die Höhenmessung im rechten Winkel dazu auszurichten, um vergleichbare Daten zu akquirieren. Die Gehirnlänge wurde als maximale Länge bestimmt, sodass die Längenmessungsachse bei den verschiedenen Messungen variiert. Auf den transversalen MRT Bildern wurde nochmals die Höhe der Hypophyse im rechten Winkel zum Basisphenoid gemessen. Rechtwinklig zu dieser Messlinie erfolgte die Breitenmessung der Hypophyse.

Die Gehirnhöhenmessung erfolgte von dorsal nach ventral bis zur ventralen Messgrenze der Hypophyse. Die Breite des Gehirns wurde im rechten Winkel dazu im Bereich der größten Ausdehnung gemessen. Die Art der Hypophysenmessung entspricht der von WALLACK et al. (2003). Die Gehirnhöhenmessung endet ventral der Hypophyse. Teilweise erstreckt sich laterales Kortexgewebe jedoch noch weiter über die Begrenzung der Hypophyse hinaus, sodass diese nicht immer den ventralen Punkt darstellt. Da es aber sonst unmöglich geworden wäre, die Messungen zu vereinheitlichen, wurde diese Tatsache vernachlässigt. Messtechnisch genauer wäre eine Flächenmessung von Gehirn und Hypophyse, vergleichbar mit der von KOOISTRA et al. (1997), gewesen.

KOOISTRA et al. (1997) bestimmten die „pituitary height/brain area ratio“, kurz „P/B ratio“. Die Hypophysenhöhe stellt sich hierbei als sensitivster Indikator einer Vergrößerung dar und das P/B Verhältnis erlaubt eine Korrektur in Bezug auf die Größe des Hundes (KOOISTRA et al. 1997).

Bei der brachyzephalen Gruppe werden zur Auswertung T2-gewichtete midsagittale Bilder und T1-gewichtete (3D FFE) transversale Bilder verwendet. Nur bei n = 1 Katze ist die transversale Aufnahme T1-gewichtet nach Kontrastmittelapplikation. In der normozephalen Gruppe sind die midsagittalen Bilder alle T2-gewichtet und die transversalen Aufnahmen alle T1-gewichtet nach Kontrastmittelgabe, mit Ausnahme n = 1 Katze, bei der die transversale Aufnahme T2-gewichtet ist. Die Aufnahmen werden verwendet, insofern eine klare Abgrenzbarkeit der Hypophyse vom umliegenden Gewebe möglich ist. Die Inhomogenität der ausgewerteten MRT-Sequenzen kann zu Schwierigkeiten bei der Vergleichbarkeit und Auswertung führen. Zur exakten Darstellung kleinster Strukturen wie beispielsweise Hypophysenmikroadenome empfehlen VAN DER VLUGT-MEIJER et al. (2006) dünn-schichtige dreidimensionale Gradientenechosequenzen mit Schichtdicken von 2,0 mm oder

dünnere. Ab 3,0 mm oder mehr Schichtdicke können Veränderungen der Hypophyse und Läsionen übersehen werden (VAN DER VLUGT-MEIJER et al. 2003). Die räumliche Auflösung, also die Möglichkeit zwei separate Punkte ansprechen zu können, wird durch die Schichtdicke, FOV und die Matrix beeinflusst. Kleine Voxel resultieren in einer guten Ortsauflösung. Das heißt wiederum, dass das FOV möglichst klein, die Matrix möglichst groß und die Schichtdicke möglichst dünn gewählt werden sollte, wobei jedes Mal die Gefahr besteht, die SNR zu reduzieren, was eine schlechte Bildqualität zur Folge hat (WESTBROOK et al. 2011). Die transversalen Bilder der brachyzephalen Gruppe sind entsprechend mit einer Schichtdicke von 2,0 mm geplant. Die Matrix von 320 und das FOV von 140 mm ermöglicht eine exakte Messung bis 0,4 mm. Die midsagittalen Bilder sind T2-gewichtet mit einer Schichtdicke von 3,0 mm geplant.

Da es in dieser Studie lediglich um eine Größenmessung und nicht um die Darstellung von Mikroläsionen in der Hypophyse geht, ist die midsagittale Planung mit 3,0 mm für diesen Zweck ausreichend. Deutlich genauer wäre auch hier eine Gradientenechosequenz mit einer Schichtdicke von 2,0 mm. Die hier genutzte Matrix von 672 und FOV von 180 mm erlaubt eine Messgenauigkeit bis 0,3 mm. Bei der normozephalen Gruppe werden transversale T1-gewichtete MRT-Bilder nach Kontrastmittelapplikation verwendet. WALLACK et al. (2003) beschreibt bei diesen Aufnahmen die beste Abgrenzbarkeit der Hypophyse zum umliegenden Gewebe. Aufgrund der retrospektiven Datenauswertung schwanken hier die Angaben der Matrix von 432 bis 880 und das FOV von 152 bis 180 bei den midsagittalen Aufnahmen. Das erlaubt eine Messgenauigkeit von 0,2 bis 0,4 mm.

Die transversalen Aufnahmen weisen eine Matrix von 320 bis 960 auf bei einem FOV von 140 bis 200 mm, was auch hier eine Messgenauigkeit von 0,2 bis 0,4 mm zulässt. Die genutzten Schichtdicken von 2,0 bis 3,0 mm sind zur Größenbestimmung der Hypophyse bei guter Planung der Sequenzen ausreichend, wie zwei Studien mit genutzten Schichtdicken von 3,0 mm und 5,0 mm zeigen (GRAHAM et al. 2000; KIPPENES et al. 2001). Auch WALLACK et al. (2003) nutzt bei Katzen zur Vermessung der Hypophyse Schichtdicken von 2,7 mm bis 4,2 mm. Angaben zur Matrix oder FOV werden nicht gemacht.

5.5 Vergleich der Studienergebnisse mit der vorliegenden Literatur

Die Studienanzahl zur Größenbestimmung der Hypophyse bei Katzen mittels Schnittbilddiagnostik ist begrenzt. Zwei Studien geben hierzu mittlere Werte von Hypophysenmaßen bei gesunden Katzen an (WALLACK et al. 2003; TYSON et al. 2005) und nur eine Studie untersucht diese auf Grundlage der Magnetresonanztomographie als Schnittbilddiagnostikum (WALLACK et al. 2003).

Keine dieser Studien schließt brachycephale Katzen ein. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit ist dem Autor zudem keine Studie bekannt, welche die Hypophysengröße bei brachycephalen Katzen mittels Magnetresonanztomographie untersucht und weiterhin mit den Hypophysengrößen bei normozephalen Katzen vergleicht. TYSON et al. (2005) untersuchen 8 „normale“ Katzen mittels Computertomographie. Sie bestimmen die Hypophysenbreite und -höhe in transversalen Schnittbildern. Die Messungen ergeben eine mittlere Hypophysenbreite von $5,2 \pm 0,4$ mm und eine mittlere Hypophysenhöhe von $3,1 \pm 0,3$ mm. Eine Längenmessung erfolgt nicht, da lediglich die transversalen Schnittbilder ausgewertet wurden (TYSON et al. 2005).

WALLACK et al. (2003) untersuchten 17 normozephaler Katzen mittels Magnetresonanztomographie und bestimmten eine mittlere Hypophysenbreite von $0,50 \pm 0,08$ cm, eine mittlere sagittale Hypophysenhöhe von $0,34 \pm 0,04$ cm, eine mittlere transversale Hypophysenhöhe von $0,32 \pm 0,04$ cm und eine mittlere Hypophysenlänge von $0,54 \pm 0,06$ cm.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten werden die Hypophysenmaße von WALLACK et al. (2003) in Tabelle 27 von cm in mm umgerechnet. Die eigenen Messungen bestätigen nur teilweise die vorliegenden Messergebnisse. Vergleichbare Werte ergeben sich bei der transversalen Hypophysenhöhe. Bei der Hypophysenlänge hingegen zeigen sich bei den mittleren Werten Abweichungen bis zu 0,5 mm und bei der Hypophysenbreite zwischen 0,3 bis 0,5 mm und bei der sagittalen Hypophysenhöhe ebenfalls bis 0,5 mm (Tab. 27).

Tab. 27: Messergebnisse der Hypophysenmaße bei normozephalen Katzen verschiedener Studien im Vergleich. Zur besseren Vergleichbarkeit sind die Ergebnisse auf eine Dezimalstelle gerundet (in mm). (HypHs: sagittale Hypophysenhöhe; HypHt: transversale Hypophysenhöhe; HypLs: sagittale Hypophysenlänge; HypBt: transversale Hypophysenbreite).

Studie	TYSON et al. (2005)	WALLACK et al. (2003)	Eigene Studie (2016)
	CT	MRT (0,4 Tesla)	MRT (1,5 Tesla)
HypHs		3,4 ± 0,5 (3,0 – 4,0)	2,9 ± 0,2 (2,8 – 3,5)
HypHt	3,1 ± 0,3 (2,8 – 3,6)	3,2 ± 0,4 (3,0 – 4,0)	3,1 ± 0,3 (2,7 – 3,5)
HypBt	5,2 ± 0,4 (4,1 – 6,0)	5,0 ± 0,8 (4,0 – 6,0)	4,7 ± 0,3 (4,3 – 5,4)
HypLs		5,4 ± 0,6 (4,0 – 6,0)	4,9 ± 0,3 (4,3 – 5,5)

Die Messdifferenzen liegen im Bereich von < 1 mm. Mit den vorliegenden Einstellungen der MRT Sequenzen bei den normozephalen Katzen liegt die mögliche Messgenauigkeit zwischen 0,2 und 0,4 mm. Allein diese Tatsache ist ausreichend, um die Unterschiede zu erklären. Zudem machen WALLACK et al. (2003) keine Angaben zur Matrix und FOV, was die Beurteilung der Messgenauigkeit in dieser Studie erschwert. Beispielsweise wurde die Spannbreite bei WALLACK et al. (2003) für die Hypophysenlänge mit 0,4 bis 0,6 cm angegeben, was 4,0 bis 6,0 mm entspricht. Es ist nicht bekannt, ob die Messungen in mm mit Angabe einer Dezimalstelle oder lediglich im Zentimeterbereich und einer Dezimalstelle erfolgt sind. Die Spannbreite in der vorliegenden Arbeit beträgt für die Hypophysenlänge bei normozephalen Katzen 4,3 bis 5,5 mm. Wäre diese in cm mit nur einer Dezimalstelle angegeben, würde dies dem Ergebnis von WALLACK et al. (2003) mit 0,4 – 0,6 cm entsprechen. Auch diese Messungenauigkeit kann einen Einfluss auf die vorliegenden Differenzen haben. Es wurden sowohl sagittal als auch transversal die Hypophysenhöhen bestimmt. Bei der nomozephalen Population ist hierbei nahezu kein Unterschied erkennbar. Mit HypHs von $2,94 \pm 0,16$ mm (2,8 – 3,5) und HypHt von $3,09 \pm 0,26$ mm (2,7 – 3,5).

Bei den brachycephalen Katzen ergibt sich ein Unterschied der mittleren Hypophysenhöhen von 0,27 mm zwischen HypHs mit $2,15 \pm 0,15$ mm (1,9 – 2,5) und HypHt mit $2,42 \pm 0,21$ mm (2,0 – 3,0). Dieser Unterschied kann dadurch erklärt werden, dass die transversale

Messung der Hypophysenhöhe im rechten Winkel zum *Os sphenoidale* angelegt wird und die transversale Ebene der Katzenschädel im MRT teilweise geringgradig davon abweicht. Eine schematische Darstellung dieser Problematik ist in Abbildung 38 gezeigt.

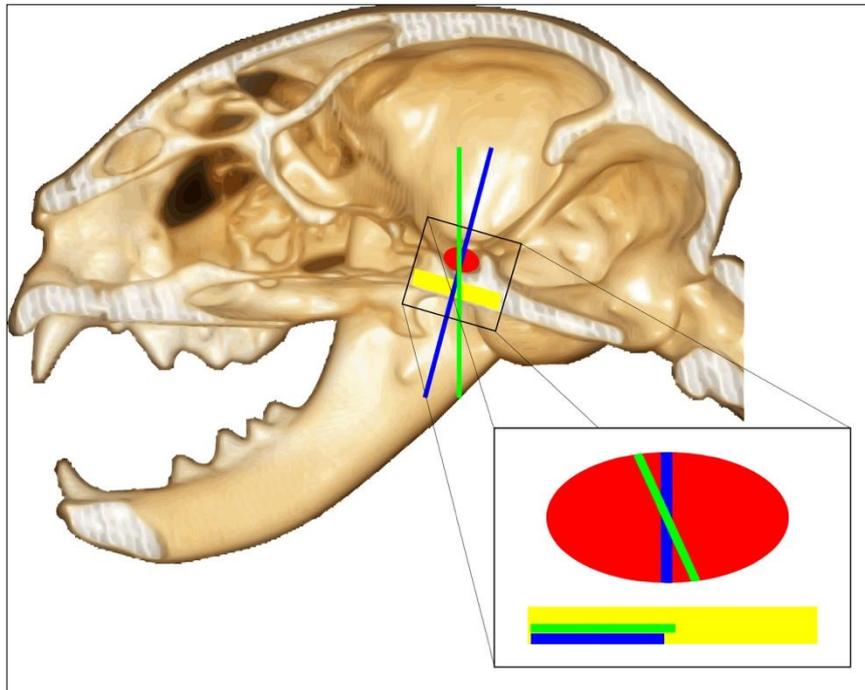


Abb. 38: Schematischer sagittaler Schnitt durch Schädel und Hypophyse (rot). Die blaue Linie zeigt die rechtwinklig zum *Os sphenoidale* (gelb) ausgerichtete Messung HypHs (sagittale Hypophysenhöhe) durch die Hypophyse. Die grüne Linie zeigt etwas überspitzt die Problematik bei der transversalen Messung der Hypophysenhöhe (HypHt). Wird die Planung der transversalen Sequenz nicht senkrecht zum *Os sphenoidale* (gelb) durchgeführt, kann $HypHt > HypHs$ sein, da die grüne Linie der Hypophysenhöhe transversal entspricht.

Eine mögliche Limitation der Messung ist das Fehlen einer anschließenden Sektion der verwendeten Katzen. Durch Präparation der Hypophyse hätte möglicherweise eine exakte Ausmessung erfolgen können. Diese Limitation ist der Tatsache geschuldet, dass es sich bei allen Studienkatzen nicht um primäre Versuchstiere handelt, sondern die normozephele Population aus vorhandenen Klinikpatienten und die brachyzephele Population aus akquirierten Studienkatzen besteht. Weiterhin würde es im Rahmen der Sektion sicherlich zu Schäden und Artefakten im Bereich der Hypophyse kommen, wie beispielsweise die fixierungsbedingte Schrumpfung des Gewebes (FOX et al. 1985). Daher ist fraglich, ob auf diesem Weg genauere Daten akquirierbar gewesen wären.

5.6 Einfluss der Kopfform und der Gehirngröße

Kopfform und Gehirngröße können gemeinsam betrachtet werden, da bei kleineren Säugetieren die Gehirnparenchymgröße und Schädelgröße nahezu äquivalent sind. Erst bei größeren Säugetieren nimmt der intrakranielle Raum zu, der nicht mit Gehirnparenchym gefüllt ist (RÖHRS 1986).

Bei der vergleichenden Betrachtung von brachy- und normozephalen Individuen einer Spezies muss man, was Allometrien angeht, sehr vorsichtig sein. Aufgrund des gestörten Skelettwachstums bei brachycephalen Tieren zeigen vor allem kanine Toy-Rassen ein überproportional großes Gehirnvolumen im Vergleich zur künstlich kleingezüchteten Körpermasse (SCHMIDT 2014).

In dieser Studie zeigt sich ein hochsignifikanter Einfluss der Kopfform (brachycephal versus normozephal) auf die Hypophysenhöhe und die Hypophysenlänge. Dies zeigt sich sowohl nach der Bereinigung der Messdaten durch die Störgröße Körpermasse als auch das dem Hypophysenmaß entsprechende Gehirnmaß. Wird die Kovariable Körpermasse durch das dem Hypophysenmaß entsprechende Gehirnmaß ausgetauscht, zeigt sich alternativ ein statistisch signifikanter Einfluss der Kopfform auf die Hypophysenbreite. Dies kann andeuten, dass das Gehirnmaß, als dem Schädelmaß äquivalenter Wert (RÖHRS 1986), ein präziseres Maß darstellt. Die Körpermasse ist sicherlich im Wachstum auch ein Indikator für die Körpergröße eines Tieres. Bei ausgewachsenen Tieren ist sie jedoch vielmehr ein Maß für den Ernährungszustand. Demnach ist die Körpergröße keinesfalls gleichbedeutend mit der Körpermasse des Tieres, da schwerere Hauskatzen meist nicht größere, sondern häufig dickere Katzen sind (LUTZ et al. 2015).

Ein statistisch gesicherter Einfluss eines Gehirnmaßes auf die Hypophyse zeigt sich nur bei der Gehirnlänge (Alter und GLs gemeinsam $p = 0,021$ und für GLs $p = 0,074$). Damit ist der Einfluss von GLs zwar nicht statistisch signifikant, aber dennoch auffällig. Dies würde eine geschätzte durchschnittliche Zunahme der Hypophysenlänge von 0,29 mm pro cm Gehirnlängenzunahme bedeuten. Dieses Ergebnis muss sehr vorsichtig interpretiert werden, da hierbei die Daten von sowohl brachy- als auch normozephalen Katzen ausgewertet wurden.

Vergleicht man die ermittelten Hypophysen- und Gehirnlängen von brachy- und normozephalen Katzen, so fällt auf, dass beide Maße bei brachycephalen Katzen im Mittel kleiner sind (Abb. 30 und 31). Das heißt zwar, dass die Hypophysenlänge bei längerem Gehirn ebenfalls länger ist, was sich aber vor allem auf den Unterschied zwischen brachy- und normozephal

bezieht. Innerhalb der brachyzephalen Gruppe konnte dieser Einfluss nämlich nicht nachgewiesen werden. Insgesamt zeigt sich also ein deutlicher Einfluss der Kopfform auf die Hypophysengröße, welcher sich statistisch vor allem in Bezug auf die Hypophysenhöhe und Hypophysenlänge manifestiert. Der Einfluss auf die Hypophysenbreite ist statistisch ebenfalls nachvollziehbar, wenn auch nicht so deutlich wie bei den anderen beiden Maßen. Es konnte gezeigt werden, dass brachyzephale Hunde im Vergleich zu normozephalen ein relativ zur Körpermasse betrachtetes größeres Gesamtgehirnvolumen aufweisen (SCHMIDT et al. 2014). Mit zunehmendem Körpergewicht nimmt das Volumen des Gehirnparenchyms zu. Dies gilt sowohl für brachy- als auch für normozephale Hunde. Die Schädelhöhle wächst aber bei brachyzephalen Rassen nicht äquivalent mit, was vor allem die longitudinale Schädelachse betrifft (SCHMIDT et al. 2014).

Katzen mit hohem Brachyzephaliegrad weisen einen niedrigen Längen-Höhen-Index des Hirnschädels auf. Die rundliche Form des Schädels dieser Rassen wird unter anderem einer Verkürzung der Hirnschädellänge zugeschrieben. Vor allem aber ist die Kopfform durch eine Zunahme der Hirnschädelhöhe charakterisiert. Bei kürzer werdendem Hirnschädel kann regelmäßig eine Zunahme der Hirnschädelbreite und -höhe beobachtet werden (KÜNZEL et al. 2003). Auch in dieser Studie bestätigen sich die Ergebnisse von KÜNZEL et al. (2003). Die mittlere Gehirnlänge bei der brachyzephalen Population zeigt sich im Vergleich zu den normozephalen Katzen deutlich verkürzt. Gehirnhöhe und Gehirnbreite sind im Mittel bei den brachyzephalen Katzen größer als bei den normozephalen (Tab. 8 und Abb. 31).

Vergleichend zeigt die Abbildung 39 sowohl eine Gegenüberstellung feliner brachy- und normozepahler Schädelformen als auch eine Darstellung der Schädelhöhlen. Auch wenn die Hirnschädelausmessungen und deren Vergleich zwischen normo- und brachyzephalen Katzen nicht das Ziel der Studie sind, ist die Verkürzung und Höhenzunahme des Hirnschädels auf den Abbildungen leicht zu erkennen.

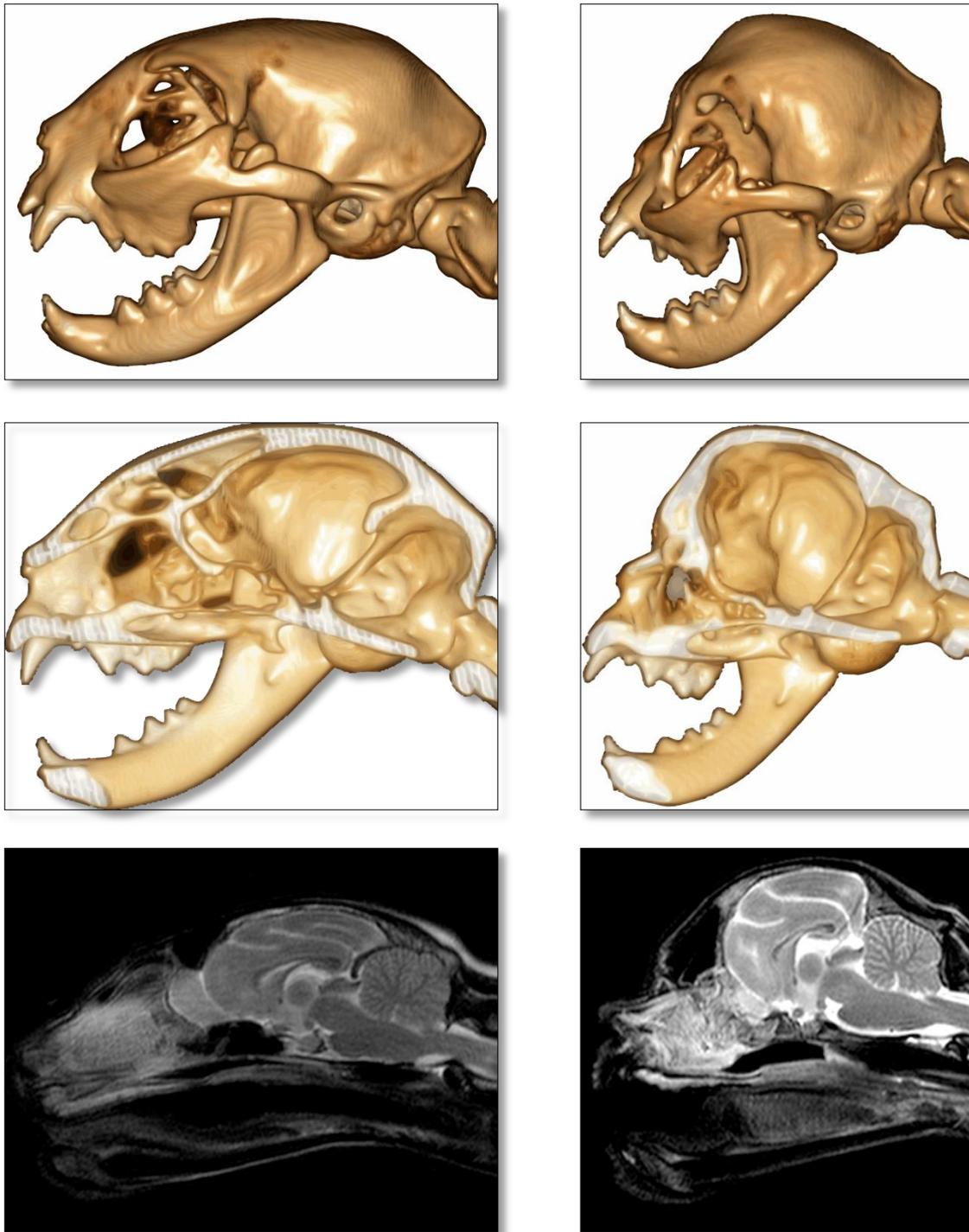


Abb. 39: Vergleichende Darstellung der Kopfformen bei normozephalen (links) und brachycephalen (rechts) Katzen. In den sagittalen T2-gewichteten MRT Bildern ist die unterschiedliche Gehirnform gut zu erkennen.

Bei Untersuchung der Ausmaße von Hypophysen bei 96 Hunden, konnte keine Korrelation zwischen Gehirngröße und Körpermasse festgestellt werden (KIPPENES et al. 2001).

In dieser Studie zeigen die brachyzephalen Katzen, obwohl deren mittleres Körpergewicht mit $2,93 \pm 0,72$ kg KM deutlich geringer ist als das der normozephalen Katzen mit $4,69 \pm 1,02$ kg KM und obwohl sie mit einem mittleren Alter von $49,33 \pm 45,70$ Monaten deutlich jünger sind als die normozephalen Katzen mit $107,25 \pm 52,42$ Monaten, größere mittlere Gehirnhöhen und Gehirnbreiten, wie der Tabelle 8 zu entnehmen ist.

Unter diesem Gesichtspunkt wird der Einfluss der Kopfform auf die Hypophysengröße überdeutlich, da trotz Brachyzehalie von keiner kleineren Gehirngröße bzw. Schädelhöhlengröße mit Ausnahme der Länge ausgegangen werden kann. In der vorliegenden Arbeit zeigt die Kopfform, untersucht per einfaktorieller Kovarianzanalyse, einen hochsignifikanten Einfluss auf die Gehirnmaße und weiterhin ergibt sich ein hochsignifikanter Einfluss der gemeinsam betrachteten Kovariablen Alter und Körpermasse auf die Gehirnmaße.

Bezüglich der Gehirnhöhe scheint statistisch gesehen die Körpermasse der bestimmende Faktor zu sein. Bei der Gehirnbreite ist nicht klar, ob Alter oder Körpermasse den Haupteinfluss nehmen und bei der Gehirnlänge zeigt sich das Alter als bestimmende Größe. Die Regressionskoeffizienten sind sowohl beim Alter als auch bei der Körpermasse für alle drei Gehirnmaße positiv, was eine Zunahme der Gehirnmaße und folglich auch dem Gehirnvolumen bzw. der Gehirnmasse bei Zunahme von Alter und Körpermasse bedeutet. Wird in der zweifaktoriellen Kovarianzanalyse das Geschlecht als zusätzliche Störgröße berücksichtigt und folglich nur die kastrierten brachy- und normozephalen Katzen betrachtet, ergeben sich für die Gehirnbreite negative Regressionskoeffizienten.

Warum sollte die Gehirnbreite aber bei kastrierten brachy- und normozephalen Katzen mit zunehmendem Alter und Körpermasse abnehmen? Betrachtet man im Vergleich die Gehirnbreiten bei brachy- und normozephalen Katzen, ist aus dem Säulendiagramm (Abb. 31) erkennbar, dass in der vorliegenden Analyse die brachyzephalen Katzen eine größere Gehirnbreite aufweisen als normozephaler Katzen. In Kombination mit dem Korrelationsdiagramm (Abb. 43), aus dem abzulesen ist, dass die normozephaler Katzenpopulation in toto schwerer und älter ist, kann hieraus statistisch leicht eine falsche Korrelation zwischen Alter, Körpermasse und Gehirnbreite abgeleitet werden.

Insgesamt muss bei der Interpretation der Regressionskoeffizienten beachtet werden, dass der Einfluss der Kovariablen auf Basis der vorliegenden Datenstruktur statistisch nicht immer

gesichert werden kann. Auf diese Problematik wird im Kapitel 5.9 noch genauer eingegangen. Das Auftreten negativer Regressionskoeffizienten kann bei geringen Einflüssen zudem reiner Zufall sein. Bei Berechnung können sich so sowohl positive als auch negative Regressionskoeffizienten ergeben, wenn auch nur mit niedrigem Betrag.

Es ist bekannt, dass bei brachycephalen Hunden das Skelettwachstum auch aufgrund hormoneller Defizite beeinträchtigt ist (GREER et al. 2011). Möglicherweise trifft dies ebenfalls auf brachycephale Katzen zu. Ob die Hypophyse aufgrund einer reduzierten Synthese von Wachstumshormonen bei brachycephalen Katzenrassen kleiner ist, wurde bisher nicht untersucht. Weitere Studien, die Serum IGF-I, STH-Level, Körpergröße und Körpermasse bei brachycephalen Katzen im Vergleich zu normozephalen Katzen vergleichen, sind hierzu erforderlich. In der Humanmedizin ist hingegen bekannt, dass kleinwüchsige Kinder und Jugendliche mit isoliertem Mangel an Wachstumshormonen deutlich geringere Hypophysenvolumina aufweisen als gesunde Vergleichsgruppen (DEEB et al. 2015). Ausschließlich die brachycephale Population betrachtet, kann kein statistisch signifikanter Einfluss der Gehirnmaße auf die Hypophysenmaße nachgewiesen werden. Betrachtet man nun die Gehirnmaße als innere Schädelmaße, kann folglich statistisch auch nicht ermittelt werden, ob die Hypophysengröße von der Schädelgröße brachycephaler Katzen unbeeinflusst bleibt und sich somit ähnlich groß darstellt, egal wie die Schädelmaße bei brachycephalen Katzen variieren. Das Alter scheint auf Grundlage der statistischen Datenauswertung einen größeren Einfluss auf die Hypophysenmaße zu haben, sofern die brachycephalen Katzen betrachtet werden.

Limitierend ist sicherlich die Tatsache, dass der Faktor Brachyzeephalie als absolut verwendet und nicht auf verschiedene Brachyzeephaliegrade eingegangen wurde. Auf Grundlage der Ausrichtung der Oberkiefer-Canini, Ausprägung der Gesichtsknochen, aber auch der Form des Neurocraniums können vier Brachyzeephaliegrade unterschieden werden (SCHLUETER et al. 2009). Mit zunehmendem Brachyzeephaliegrad wird das Neurocranium immer rundlicher (SCHLUETER et al. 2009), was automatisch eine Abnahme der Hirnschädellänge (KÜNZEL et al. 2003) bedeutet. Ob im gleichen Ausmaß Hirnschädelbreite und – höhe entsprechend der Zuordnung eines Brachyzeephaliegrades proportional zunehmen, muss in nachfolgenden Studien untersucht werden. Die Untersuchung von KÜNZEL et al. (2003) deutet diesen Sachverhalt zumindest an.

Des Weiteren sind in der brachycephalen Population ausschließlich Perserkatzen vorhanden, wodurch der Rassefaktor zwangsläufig einen großen Einfluss hat. Eine heterogenere

brachycephale Population mit beispielsweise Britisch Kurzhaar Katzen oder Exotic Shorthair Katzen hätte den Rassefaktor reduzieren können. Weiterhin hätte mit Hypophysen- und Gehirnvolumina gerechnet werden können. Denn die angewandte Auswertung der Daten untersucht zwar beispielsweise den Einfluss der Gehirnlänge auf die Hypophysenlänge, aber nicht den Einfluss der Gehirnbreite auf die Hypophysenlänge. Die Art der Auswertung wurde aber so gewählt, da die primäre Fragestellung ist, ob die Hypophysenhöhe als limitierender Faktor beim kryochirurgischen Eingriff durch die Kopfform beeinflusst wird. Die Untersuchung der Volumina hätte diesbezüglich keine hilfreiche Erkenntnis erbracht.

5.7 Einfluss des Geschlechts

TYSON et al. (2005) konnten keinen statistisch signifikanten Einfluss des Geschlechts bei kastrierten männlichen und weiblichen Tieren ermitteln. Dennoch zeigen sich die Maße der mittleren Hypophysenbreite und – höhe bei männlich-kastrierten Katzen mit $5,4 \pm 0,6$ mm bzw. $3,4 \pm 0,3$ mm größer als bei weiblich-kastrierten Katzen mit $4,9 \pm 0,6$ mm bzw. $3,0 \pm 0,3$ mm (TYSON et al. 2005). In der vorliegenden Arbeit werden zur Untersuchung des Geschlechtseinflusses auf die Hypophysengröße ausschließlich die kastrierten Katzen beider Kopfformen betrachtet. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass in der normozephalen Katzensgruppe lediglich $n = 1$ männliche und $n = 2$ weibliche nicht kastrierte Katzen vorhanden sind und somit keine homogene Geschlechterverteilung vorliegt.

Ein statistisch signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Hypophysengröße konnte nicht nachgewiesen werden, jedoch eine statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen der Kopfform und dem Geschlecht. Der Unterschied der Hypophysenlängen zwischen den Geschlechtern in der brachycephalen und normozephalen Gruppe ist eher gering.

Die statistisch signifikante Wechselwirkung ergibt sich vielmehr aus der geringgradigen Gegenläufigkeit der Geschlechtsunterschiede zwischen den zwei Populationen. Männlich-kastrierte brachycephale Katzen zeigen demnach, nach statistischer Bereinigung um die Störgröße Körpermasse, eine geringgradig kürzere Hypophysenlänge als weiblich-kastrierte brachycephale Katzen, wohingegen die männlich-kastrierten normozephalen Katzen eine geringgradig längere Hypophysenlänge als die weiblich-kastrierten normozephalen Katzen aufweisen (Tab. 12).

Anhand des Alters und der Körpermasse ist dieser Umstand nicht zu erklären, da die männlich-kastrierten brachycephalen Katzen im Mittel älter sind als die weiblich-kastrierten

und die männlich-kastrierten normozephalen jünger als die weiblich-kastrierten Katzen. Gleichzeitig ist die mittlere Körpermasse bei den männlich-kastrierten brachy- und normozephalen Katzen höher als bei den weiblich-kastrierten. Die männlichen Katzen weisen höhere mittlere Körpermassen auf, was mit anderen Studien korreliert (DANE und TAN 1991; TAN und KUTLU 1993). Dieser Umstand kann auch eine größere Hypophysenlänge erklären, da bei männlichen Katzen auch die Gehirnmassen höher sind als bei weiblichen (TAN und KUTLU 1993). Warum dies bei den brachycephalen Katzen nicht zutrifft, kann in der vorliegenden Studie nicht ermittelt werden.

Weiterhin zeigt sich ein statistisch auffälliger Einfluss des Geschlechts auf die Hypophysenbreite. Dies kann ebenfalls durch die Tatsache erklärt werden, dass Kater im Allgemeinen größer und schwerer sind als Katzen und auch größere Gehirnmassen aufweisen (DANE und TAN 1991; TAN und KUTLU 1993). Folglich muss auch die Schädelhöhle größer sein (RÖHRS 1986), was aus allometrischer Sicht auch die größere Hypophyse erklären kann.

Auch bei Untersuchung der brachycephalen Gruppe unter Berücksichtigung aller männlichen ($n = 7$), männlich-kastrierten ($n = 8$), weiblichen ($n = 9$) und weiblich-kastrierten ($n = 8$) Tiere bestätigt sich statistisch der signifikante Einfluss des Geschlechts auf die Hypophysenbreite (Tab. 15). Männliche Katzen zeigen hierbei eine deutlich breitere Hypophyse als weibliche, was in Abbildung 33 dargestellt ist. Ein interessanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Hypophysengröße zeigt der Kabeljau. Hier sind die Hypophysen im Herbst bei männlichen Tieren deutlich größer als im Winter, was bei weiblichen Individuen nicht so stark ausgeprägt ist. Ein Erklärungsversuch ist die frühere zyklische Ausreifung der männlichen Gonaden beim Kabeljau im Vergleich zu weiblichen Fischen (WOODHEAD 1971). Um den Einfluss des Geschlechts auf die Hypophysengröße genauer zu untersuchen sollte in Folgestudien eine Katzenpopulation mit deutlich mehr Katzen und homogener Verteilung der Geschlechter gewählt werden.

5.8 Einfluss des Kastrationsstatus

Es konnte kein Einfluss des Kastrationsstatus auf die Hypophysengröße ermittelt werden. Dennoch weisen kastrierte Tiere eine hypertrophierte gonadotrope Zellpopulation der Hypophyse auf, da der negative Rückkopplungsmechanismus der Geschlechtshormone fehlt (BÖCK und LIEBICH 2004). Die Hypertrophie der gonadotropen Zellen scheint in dieser Studie zumindest keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Hypophysengröße zu

bedingen. Es muss aber beachtet werden, dass nur die brachyzephalen Katzen ($n = 32$) untersucht werden konnten, da in der normozephalen Population nur $n = 1$ männliche und $n = 2$ weibliche Katzen vorhanden sind. Eine größere Fallzahl hätte möglicherweise andere Ergebnisse gebracht.

5.9 Einfluss der Kovariablen (Alter, Körpermasse)

In der vorliegenden Studie ist die mittlere Körpermasse bei der brachyzephalen Population mit $2,93 \pm 0,72$ kg deutlich niedriger als bei den normozephalen Katzen mit einer mittleren Körpermasse von $4,69 \pm 1,02$ kg KM. Dies kann dem Umstand geschuldet sein, dass in der brachyzephalen Gruppe $n = 8$ Katzen (25% der brachyzephalen Katzen) ein Alter unter 15 Monate aufweisen und somit nicht als ausgewachsen gelten (BAUMGARTNER und AURICH 2014). In Tabelle 28 sind die brachyzephalen Katzen unter Angabe von Alter (in Monaten) und Körpermasse (in kg KM) aufgeführt, die mit einem Alter von unter 15 Monaten als noch nicht ausgewachsen gelten.

Tab. 28: Alter (in Monaten) und Körpermasse (in kg KM) der brachyzephalen Katzen mit einem Alter von unter 15 Monaten.

Alter (in Monaten)	Körpermasse (in kg KM)
7,66	1,84
7,66	2,30
7,69	2,60
7,69	2,00
9,07	2,10
9,53	3,00
9,89	2,00
10,95	3,70

Tab. 29: Mittleres Alter (in Monaten) und mittlere Körpermasse (in kg KM) der brachycephalen Katzen mit einem Alter von unter 15 Monaten (n = 8) im Vergleich zu den ausgewachsenen brachycephalen Katzen (n = 24), allen brachycephalen Katzen (n = 32) und den normozephalen Katzen (n = 24).

Gruppe	Mittleres Alter (in Monaten) mit Angabe der Standardabweichung	Mittlere Körpermasse (in kg KM) mit Angabe der Standardabweichung
Brachycephale mit Alter < 15 Monate (n = 8)	$8,77 \pm 1,28$	$2,47 \pm 0,62$
Brachycephale mit Alter > 15 Monate (n = 24)	$62,85 \pm 45,28$	$3,09 \pm 0,69$
Brachycephale (n = 32)	$49,33 \pm 45,70$	$2,93 \pm 0,72$
Normozephale (n= 24)	$107,25 \pm 52,42$	$4,69 \pm 1,02$

Es ist zu sehen, dass die nicht ausgewachsenen brachycephalen Katzen ein niedrigeres mittleres Körpergewicht aufweisen als die ausgewachsenen Katzen, beide Gruppen aber wiederum ein deutlich geringeres mittleres Körpergewicht haben als die normozephalen Katzen. Das deutlich niedrigere mittlere Körpergewicht wird folglich nicht allein durch die Tatsache bestimmt, dass n = 8 nicht-adulte brachycephale Katzen in die Studie mit aufgenommen wurden.

In der einfaktoriellen Kovarianzanalyse zeigen die Kovariablen Alter und Körpermasse gemeinsam einen hochsignifikanten Einfluss auf die Hypophysenbreite. Dies wird durch die Körpermasse bestimmt. Der Einfluss der Körpermasse auf die Hypophysenlänge ist statistisch auffällig, ebenso der Einfluss des Alters.

Werden die kastrierten normo- und brachycephalen Katzen in der zweifaktoriellen Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung des Geschlechts untersucht, ergibt sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Alters und der Körpermasse auf die Hypophysenlänge. Die Regressionskoeffizienten sind in diesen Beispielen positiv. Am deutlichsten zeigt sich der Zuwachs bei der Hypophysenbreite mit 0,11 mm / kg KM (einfaktorielle Kovarianzanalyse) und bei der Hypophysenlänge mit 0,12 mm / kg KM (zweifaktorielle Kovarianzanalyse).

Die Regressionskoeffizienten des Alters sind ebenfalls positiv, auch wenn hierbei die Größenzunahme pro Maßeinheit deutlich geringer ausfällt. Bei Betrachtung ausschließlich der

brachycephalen Katzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Alters auf alle drei Hypophysenmaße. Die Zunahmen pro Jahr sind mit 0,007 mm / Jahr bei HypHs, 0,038 mm / Jahr bei HypLs und HypBt aber ebenfalls sehr klein. Weiterhin zeigt sich bei den brachycephalen Katzen kaum Größenzunahme der Hypophyse pro kg KM Zunahme der Körpermasse. Dieses Ergebnis ist realistischer als das, wenn sowohl brachy- als auch normozepale Katzen berücksichtigt werden. Da die normozepalen Katzen im Mittel älter und schwerer und deren Hypophysenmaße im Mittel größer sind, ist der allometrische Einfluss von Körpermasse und Alter auf die Hypophyse anhand dieser Datenstruktur nicht zu ermitteln.

Zur besseren Vergleichbarkeit hätte zudem eine Untersuchung der Hypophysenvolumina erfolgen müssen. Beispielsweise zeigt sich bei einer Untersuchung von 204 Säugetierspezies eine negative Allometrie bezüglich der Hypophysen-Körpervolumen Beziehung von 0,745 innerhalb einer Spezies, was darlegt, dass die Hypophyse nicht im gleichen Maße wächst, wie der restliche Körper, aber trotzdem eine Größenzunahme aufweist.

Der Hypophysenvorderlappen korreliert besonders stark mit der Körpermasse (BAUCHOT und LEGAIT 1978). Auch bei Schafen zeigt sich ein deutliches Größenwachstum der Hypophyse mit zunehmendem Alter. In der Dissertation von LANGEN (2014) wurde die Größenzunahme einer Funktionserhöhung des Organs mit voranschreitendem Alter und Erreichen des pubertären Lebensabschnittes zugeschrieben. Dies liegt daran, dass es sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Schafen zu einer Zunahme der Produktion an Sexualhormonen kommt. Diese werden bis zum Eintritt der Pubertät im Hypophysenvorderlappen gespeichert (POLKOWSKA et al. 2008).

Eine Größenzunahme bzw. –abnahme im circannualen Rhythmus wird durch die Anordnung der umliegenden Knochen, insbesondere der *Fossa hypophysialis* unwahrscheinlich (LANGEN 2014).

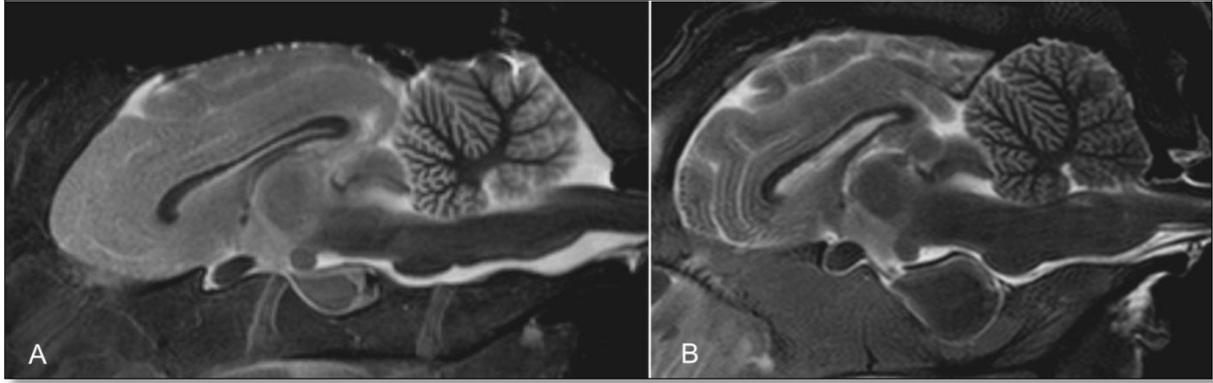


Abb. 40: Midsagittale MRT-Bilder zweier Schafgehirne. Bild A (links) zeigt noch altersbedingt offene Wachstumsfugen im Bereich der Schädelbasis. In Bild B (rechts) erhebt sich die Hypophyse sogar über die *Fossa hypophysialis* mit Anhebung des *Diaphragma sellae*. Schaf A weist ein Alter von < 1 Jahr und eine Körpermasse von 68 kg KM auf und Schaf B ein Alter von > 3 Jahren und eine Körpermasse von 94 kg KM. Das Alter ist aufgrund einer Zahnuntersuchung geschätzt (LANGEN 2014).

Weiterhin werden beim Kabeljau (WOODHEAD 1971) und Menschen (ELSTER 1993) Größenzunahmen der Hypophysen mit voranschreitendem Alter beschrieben. Bezüglich des Faktors Körpermasse ist nicht berücksichtigt worden, ob die Tiere adipös sind.

Idealerweise hätte man mit der fettfreien Körpermasse rechnen müssen, um einen exakten Zusammenhang zwischen Körpermasse und Hypophysengröße herstellen zu können. Das Ziel dieser Arbeit war jedoch nicht die Ermittlung einer Formel, die die Abhängigkeit der Hypophysengröße von der Körpermasse errechnen lässt. Es soll hiermit lediglich auf mögliche Abhängigkeiten hingewiesen werden.

5.10 Mögliche Probleme bei der statistischen Auswertung der vorliegenden Daten

Die Kopfform zeigt einen statistisch hochsignifikanten Einfluss auf die Hypophysenmaße. Sie zeigt aber zusätzlich, ohne Einbezug des Geschlechts, einen hochsignifikanten Einfluss auf alle Gehirnmaße, was sich unter Berücksichtigung des Geschlechts zwar relativiert, der hochsignifikante Einfluss auf die Gehirnlänge jedoch bestehen bleibt.

Nutzt man diese abhängige Variable (Gehirnmaße) nun in einer Kovarianzanalyse als Kovariable mit Haupteffekt Kopfform, ist eine eindeutige Trennung der Effekte der Kovariablen auf die abhängige Variable aufgrund des Zusammenhangs zwischen Kopfform und Gehirnmaß nicht möglich, da die Kopfform sowohl einen Einfluss auf das Hypophysenmaß als auch das Gehirnmaß hat. Dieser Umstand erschwert deutlich die Interpretation der statistischen Analyse.

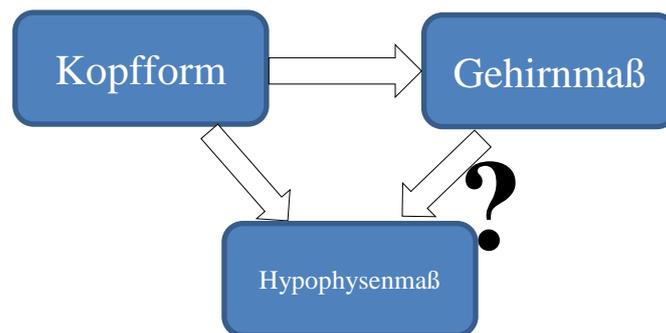


Abb. 41: Problematik der Interpretation der statistischen Analyse (Pfeil = hat Einfluss auf)

Ein ähnliches Problem existiert bei der Interpretation des Einflusses von Alter bzw. Körpermasse auf die Hypophysenmaße. Die Kopfform wird durch brachyzephe bzw. normozephe Katzen repräsentiert. Beide Gruppen zeigen jedoch eine inhomogene Verteilung von Alter und Körpermasse. Das mittlere Alter beträgt bei den brachyzephalen Katzen $49,44 \pm 45,69$ Monaten, bei den normozephalen Katzen hingegen $107,25 \pm 52,42$ Monaten.

Die brachyzephe Population zeigt ein mittleres Körpergewicht von $2,93 \pm 0,72$ kg KM und die normozephalen Katzen von $4,69 \pm 1,02$ kg KM. Der daraus resultierende scheinbare statistische Einfluss der Kopfform auf Körpergewicht und Alter ist leicht erkennbar.

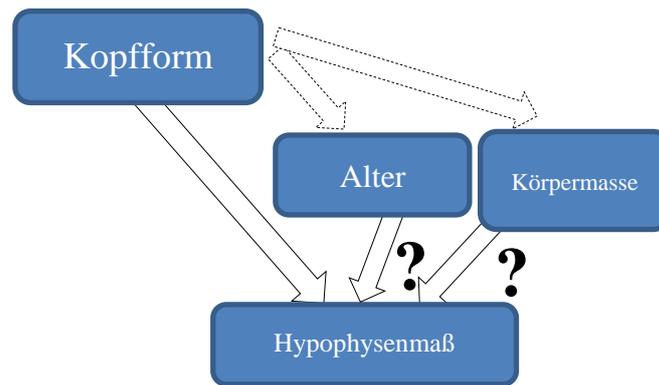


Abb. 42: Schematische Darstellung des durch die Populationsstruktur bedingten Einflusses der Kopfform auf Alter und Körpermasse.

Um diesen Einfluss genauer zu untersuchen, werden zusätzlich Korrelationsdiagramme erstellt und Korrelationskoeffizienten sowie Regressionsgeraden für verschiedene Zusammenhänge berechnet. Für die Gesamtpopulation ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,47. Aufgrund der Inhomogenität der Gruppen ist die Berechnung in dieser Form unzulässig, verdeutlicht aber die Problematik bei der statistischen Auswertung und Interpretation der Ergebnisse. Bei Betrachtung der brachyzephalen Katzen kann ein Korrelationskoeffizient von 0,29 und bei den normozephalen Katzen von 0,084 errechnet werden.

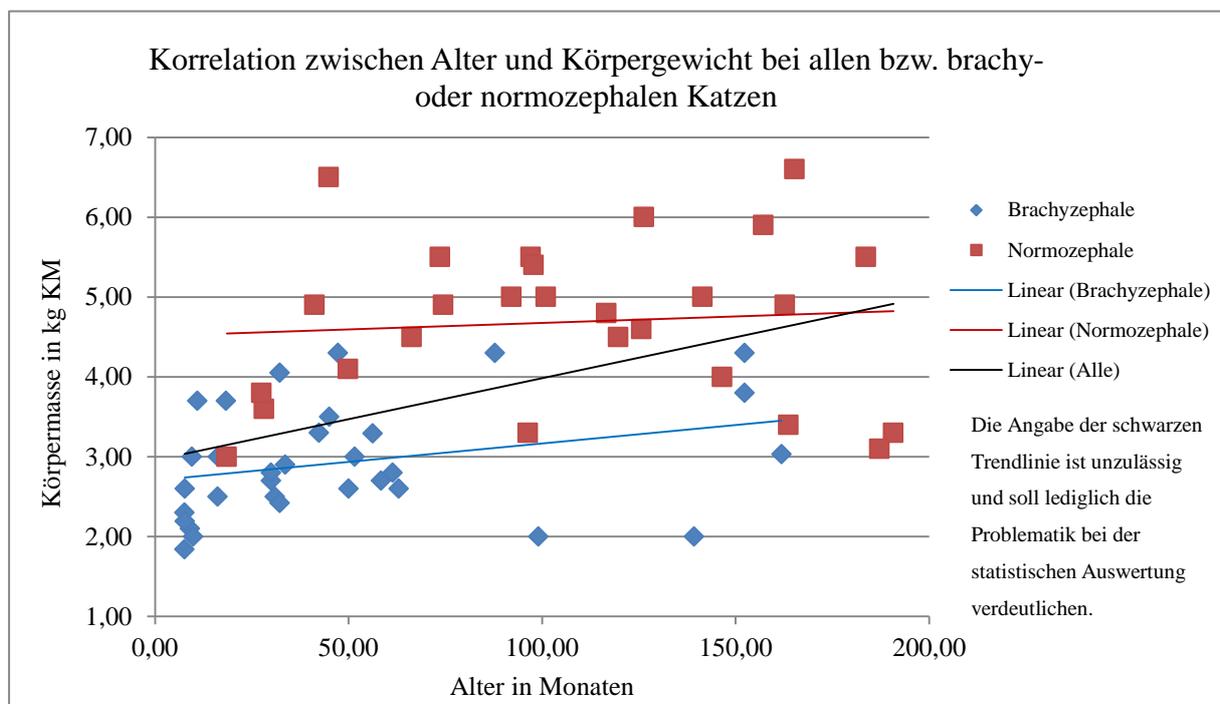


Abb. 43: Scheinbare Korrelation zwischen Alter und Körpermasse bei der Gesamtpopulation (schwarze Trendlinie) sowie die Korrelationen getrennt bei brachy- (blau) bzw. normozephalen Katzen (rot).

Das heißt, dass der gemeinsame Korrelationskoeffizient von 0,47 nur scheinbar hoch ist. Betrachtet man die zwei Populationen getrennt, bleiben die Korrelationskoeffizienten zwar positiv, sind aber deutlich niedriger. Der der brachyzephalen Katzen ist mit 0,29 noch relativ hoch, was an der deutlich jüngeren Population liegt. $n = 8$ Katzen sind jünger als 12 Monate. Daher ist die Größenzunahme der Hypophyse mit zunehmendem Alter analog zu LANGEN (2014) aufgrund der Pubertät der Tiere möglich.

Der scheinbar hohe Korrelationskoeffizient von 0,47 der Gesamtpopulation ergibt sich aufgrund der Tatsache, dass die brachyzephalen Tiere eine geringere mittlere Körpermasse aufweisen und zudem kleinere Hypophysenmaße nachgewiesen wurden. Die normozephalen Katzen sind im Mittel schwerer und die Hypophysenmaße größer, wie in Abbildung 43 deutlich erkennbar ist.

5.11 Bedeutung für die Kryohypophysektomie

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass keinesfalls von einer annähernd konstanten Hypophysengröße (WALLACK et al. 2003) ausgegangen werden kann. Auch wenn ausschließlich die normozephal Katzenpopulation betrachtet wird, zeigen sich vor allem bei der sagittal gemessenen Hypophysenhöhe und der Hypophysenbreite, sowie –länge geringgradige Abweichungen der Messwerte. Diese Abweichungen liegen im Bereich $< 1,0$ mm, was auch durch Messungenauigkeiten durch den Messer, aber auch durch die limitierte Auflösungsfähigkeit des MRT erklärt werden kann. Die Standardabweichungen sind sogar noch niedriger als bei WALLACK et al. (2013), was innerhalb der Population sicherlich eine relative Konstanz ausdrückt.

Nichtsdestotrotz gibt es hochgradige Unterschiede, wenn die Hypophysenmaße von normozephalen mit denen von brachyzephalen Katzen verglichen werden. Aus diesem Grund darf ein kryochirurgischer Eingriff keinesfalls ohne vorherige Planung erfolgen. Eine computer- oder magnetresonanztomographische Untersuchung vor der Operation ist demnach unabdingbar, da man sonst hohe Risiken mit der Gefahr der kryogenen Schädigung angrenzender essentieller Strukturen wie beispielsweise dem Hypothalamus eingeht. Das limitierende Hypophysenmaß ist hierbei die Hypophysenhöhe, da sowohl bei brachy- als auch bei normozephalen Katzen $HypH < HypB$ und $HypH < HypL$ gilt.

Weiterhin muss in nachfolgenden Studien untersucht werden, wie sich Hypophysengewebe gegenüber Kälte verhält. Die Adenohypophyse besteht aus vielen endokrin aktive Zellen

(BÖCK und LIEBICH 2004). Zellen mit hohem Wassergehalt sind im Allgemeinen kryosensitiver. Bei Entartung, also bei Adenomen mit erhöhter Mitoserate und einem hohem Sauerstoffbedarf, sprechen die Zellen sehr gut auf Kryochirurgie an (SIEBERT 1991). Die gonadotropen Zellen scheinen am kryosensitivsten zu sein, gefolgt von somatotropen Zellen. Die adrenokortikotropen Zellen zeigen sich wohl widerstandsfähiger gegenüber Kälteeinwirkung (SAGLAM et al. 1972). Wie gut die Wärmeleitfähigkeit der Hypophyse bzw. wie hoch deren Wärmekapazität ist, muss noch ermittelt werden. Ebenso wichtig sind Vergleichsstudien, da sich gesundes Hypophysengewebe anders verhalten wird, als ein Hypophysenadenom (SAGLAM et al. 1972; SIEBERT 1991). Es müssen Temperaturen ermittelt werden, bei denen die Hypophysenzellen bzw. Hypophysenadenomzellen auch sicher eine bleibende Kryoläsion erfahren.

Der nahezu kugel- bis ellipsenförmige Temperaturgradient, der von einer Kryochirurgiesonde ausgeht, ist hierbei kritisch zu betrachten. Dass bei einer definierten Temperatur die Zellen der Hypophyse auch sicher nekrotisch werden, ist in weiteren Versuchen bestimmbar. Es muss aber bedacht werden, dass die Temperatur entlang des sich ausbreitenden Eisballes in Richtung Peripherie zwar rasch abfällt, in den Randbereichen möglicherweise aber immer noch ein kryodestruktives Potential aufweist. Die Gefahr der Schädigung angrenzender Strukturen ist daher nicht zu unterschätzen.

Problematisch wird sicherlich die Kontrolle der Kälteausbreitung, da eine Wärmemessung mit Einstichelektroden invasiv ist und das umliegende Gewebe schädigen kann (LAUGIER und BERGER 1993). Eine Impedanzmessung eignet sich nicht, da lediglich ausgesagt werden kann, dass es zur Phasenänderung des Mediums gekommen ist, nicht aber, welche Temperatur erreicht wird (LE PIVERT et al. 1977; PLIQUETT 1989). Die elektrische Impedanztomographie ist noch in der Erprobung, weist aber im Vergleich zu Ultraschall und MRT eine schlechtere Genauigkeit und Auflösung auf (EDD et al. 2008). Der Gefriervorgang kann mittels Ultraschall zwar visualisiert werden (ONIK et al. 1985; RAVIKUMAR et al. 1987; LAUGIER und BERGER 1993), was aber im Bereich der Schädelbasis nicht praktikabel ist. Mittels CT bzw. „Real-time CT Fluoroskopie“ kann die Ausbreitung der Eisfront beobachtet werden (LEE et al. 1999; DALY und TEMPLETON 1999; GUPTA et al. 2006). Sie bringt aber eine hohe Strahlenbelastung mit sich. Das konventionelle MRT ermöglicht zwar die Darstellung der Kryoläsion, nicht aber der Neoplasie innerhalb des gefrorenen Gebietes. Eine sichere Kontrolle der Ausdehnung ist hiermit also auch nicht möglich (MALA et al. 2004; MORRISON et al. 2008).

Solange also keine verbindlichen Zeiten für die Wärmeausbreitung einer definierten Hypophysenmasse bzw. –strecke vorliegen, ist ein kryochirurgischer Eingriff an der Hypophyse riskant, da bisher keine sicheren Kontrollmöglichkeiten existieren. Der Vorteil der Kryohypophysektomie ist die Bewahrung der Blutgefäßanatomie (GYE et al. 1979; ONIK et al. 1985). Der konventionell chirurgische Eingriff birgt die Gefahr unkontrollierbarer Blutungen (CROWE et al. 1910; ASCHNER 1912; MARKOWITZ und ARCHIBALD 1956). Mit der Bestimmung präziser Zeitvorgaben für die Kryohypophysektomie oder der Weiterentwicklung von Möglichkeiten zur Darstellung und Messung der Kryoläsion mittels MRT, sollte die Kryohypophysektomie in Zukunft zweifelsohne als alternatives Verfahren zum konventionellen chirurgischen Eingriff bedacht werden.

5.12 Ein Ausblick für die Zukunft

Es wird an Techniken gearbeitet, die es ermöglichen, mittels MRT und einer direkten Kopplung des Kryochirurgiegerätes über eine Kontrolleinheit automatisch Eiskugeln von gewünschter Größe mit Überschreitungen von weniger als 0,2 mm zu erzeugen (PEASE et al. 1995a). Spezielle MRT-Sequenzen mit bis zu 25 Bildern pro Sekunde erlauben beispielsweise eine annähernd Echtzeit-ähnliche Überwachung (TACKE et al. 2001). Diese Form der kryogenen Kontrolle ist aufgrund der hohen Kosten mit Sicherheit nur größeren Kliniken oder Universitäten vorbehalten. Man benötigt nämlich nicht nur einen Magnetresonanztomographen, sondern auch das passende kryochirurgische Equipment, das aus MRT-kompatiblen Material besteht und mit einer in der Kryosonde integrierten MRT-Spule ausgestattet ist, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu reduzieren (PEASE et al. 1995a). Um einen möglichst geringen Schaden beim Einbringen der Kryosonde zu verursachen, wäre es hilfreich, dünnere Kryosonden zu entwickeln. Bei abnehmendem Sondendurchmesser steigt die an der Sondenspitze erreichbare Temperatur an (BAUST et al. 1997). Eine gewissen Dicke werden die Sonden folglich nicht unterschreiten können, da sie immer aus mehreren ineinanderliegenden Röhrchen bestehen, zwischen denen ein Vakuum herrscht (XU und ZUO 2012). Logischerweise kann je dünner der Röhrchendurchmesser ist, zunehmend weniger Kühlmittel pro Zeiteinheit an die Sondenspitze transportiert werden, was die Kühlleistung sukzessive verschlechtert. Ob sich die Kryochirurgie im Bereich der Hypophysektomie durchsetzen wird, muss sich noch zeigen. Weitere Studien sind nötig, um das kryogene Verhalten der Hypophyse und deren Neoplasien zu untersuchen. Mit diesbezüglich gesicherten Ergebnissen birgt die Kryohypophysektomie in Zukunft sicherlich großes Potential.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Neoplasien der Hypophyse verursachen bei Katzen verschiedene Krankheitsbilder. Unter anderem Akromegalie oder Morbus Cushing. Eine Folge ist nicht selten ein therapieresistenter Diabetes mellitus. Sowohl die medikamentelle Therapie als auch die Bestrahlungstherapie sind nicht immer überzeugend, sodass die chirurgische Entfernung der Hypophyse das Mittel der Wahl ist, um Neoplasien der Hypophyse zu behandeln. Die Hypophysektomie birgt viele Risiken. So kann es beispielsweise zu lebensbedrohlichen Blutungen kommen, die nicht immer kontrolliert werden können. Mit der Kryohypophysektomie könnte neoplastisch entartetes Hypophysengewebe zerstört werden, ohne die Risiken der konventionellen Hypophysektomie einzugehen. Problematisch ist jedoch die Kontrolle der Kryoläsion. Wenn nicht exorbitant teure Methoden wie beispielsweise eine MRT-kontrollierte kryochirurgische Einheit zu Verfügung steht, bleibt als einziges Mittel die Zeitmessung, um die Kryoläsion zu definieren. Zwei Studien berichten von annähernd konstanten Hypophysengrößen bei Katzen. Ob dies jedoch für alle Katzenrassen gilt, ist bisher nicht untersucht. So soll in dieser Studie die Hypophysengröße von normozephalen und brachycephalen Katzen untersucht und verglichen werden. Weiterhin soll der allometrische Zusammenhang zwischen Alter, Körpermasse und Gehirnmaßen mit den Hypophysenmaßen untersucht werden und ein möglicher Einfluss des Geschlechts- und Kastrationsstatus ermittelt werden.

Die Vermessung der Hypophysen erfolgt an sagittalen und transversalen MRT Bildern. Die MRT Bilder werden retrospektiv ausgewertet und wurden alle im Klinikum Veterinärmedizin der Klinik für Kleintiere (Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität in Gießen angefertigt. Die Vermessung der Hypophysen erfolgt mit dem Programm OsiriX Imaging Software, Advanced open- Source PACS Workstation, DICOM Viewer. Es werden insgesamt $n = 32$ brachycephale Katzen und $n = 27$ normozephal Katzen ausgewertet. Anhand der transversalen Bilder wird die Hypophysenhöhe und -breite sowie die Gehirnhöhe und -breite bestimmt. Die Hypophysenlänge und -höhe sowie die Gehirnlänge wird mit Hilfe der sagittalen Aufnahmen ermittelt.

Die mittleren Hypophysenmaße bei den brachycephalen Katzen lauten für HypHs $2,15 \pm 0,15$ mm, HypHt $2,42 \pm 0,21$ mm, HypBt $4,44 \pm 0,27$ mm und HypLs $3,14 \pm 0,30$ mm. Bei den normozephalen Katzen lauten die mittleren Hypophysenmaße für HypHs $2,94 \pm 0,16$ mm, HypHt $3,09 \pm 0,26$ mm, HypBt $4,73 \pm 0,31$ mm und HypLs $4,88 \pm 0,30$ mm. Es zeigt sich ein statistisch hochsignifikanter Einfluss der Kopfform (brachy- versus normozephal) auf die

Hypophysenhöhe und –länge ($p < 0,0001$). In Bezug auf die Hypophysenbreite wird nur unter bestimmten Konstellationen der Kovariablen ein statistisch signifikanter oder auffälliger Einfluss der Kopfform ermittelt. In jedem Fall kann der Einfluss statistisch jedoch nicht gesichert werden. Das Geschlecht zeigt in der brachycephalen Gruppe einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Hypophysenbreite ($p = 0,022$ bzw. $p = 0,012$, abhängig von den Kovariablen) und bei den normozephalen und brachycephalen Katzen gemeinsam betrachtet einen statistisch signifikanten bzw. auffälligen Einfluss auf die Hypophysenbreite ($p = 0,015$ bzw. $p = 0,066$, abhängig von den Kovariablen). Männliche Tiere zeigen eine breitere Hypophyse als weibliche. Der Kastrationsstatus zeigt statistisch keinen Einfluss auf die Hypophysengröße. Aufgrund der vorliegenden Datenstruktur kann der allometrische Zusammenhang zwischen Alter, Körpermasse und Hypophysengröße nicht gesichert werden. In der homogener aufgestellten brachycephalen Population zeigt sich aber ein statistisch signifikanter Einfluss des Alters auf alle drei Hypophysenmaße (HypHs: $p = 0,011$; HypBt: $p = 0,034$; HypLs: $p = 0,022$), was einen allometrischen Zusammenhang zwischen Alter und Hypophysengröße nahelegt.

Insgesamt kann bei brachycephalen im Vergleich zu normozephalen Katzen von einer kleineren Hypophyse ausgegangen werden. Dieser Umstand muss bei einem kryochirurgischen Eingriff unter allen Umständen berücksichtigt werden. Da die Hypophysenmaße auch bei normozephalen Katzen Schwankungen aufweisen, ist vor einer Operation eine genaue Vermessung der Hypophyse mittels MRT Untersuchung unabdingbar. Es müssen noch weitere Untersuchungen zum Kälteverhalten der Hypophyse bzw. Neoplasien der Hypophyse erfolgen, bevor an eine Etablierung der Kryohypophysektomie bei der Katze gedacht werden kann. Dennoch birgt diese Behandlungsmethode aufgrund zahlreicher Vorteile gegenüber der konventionellen chirurgischen Methode großes Potential.

7 SUMMARY

Pituitary neoplasias produce various disorders in cats including Acromegaly and Cushing's syndrome. As a consequence these cats frequently suffer from therapy-resistant diabetes mellitus. Medication and radiation therapy are not satisfying with the result that hypophysectomy is considered treatment of choice for pituitary neoplasias. Nevertheless hypophysectomy bares many risks as uncontrollable hemorrhage. With the help of cryosurgery neoplastic tissue could be destroyed without taking risks of surgical hypophysectomy. However the most important problem is to control the expansion of the cryolesion. There are methods like MRI-controlled cryosurgical units with exorbitant costs. It seems more reasonable to determine the transduction time of the temperature to predict the extent of the cryolesion. There are two studies claiming almost constant pituitary sizes but considering different cat breeds these results should be questioned because brachycephalic cats evidently show a smaller cranial cavity. In this study the hypophyseal size range of brachycephalic and normocephalic cat breeds are investigated using magnetic resonance imaging and compared to each other. A further objective of this study was to investigate a possible allometric correlation between age, body weight, brain size and the size of the pituitary gland and if sex and neutering-status show an influence on hypophyseal measurements.

The pituitary gland is measured from sagittal and transverse MRI images. All images are evaluated retrospectively and are acquired in the Department of Veterinary Clinical Sciences, Clinic for Small Animals, Surgery, Justis-Liebig-University Giessen. Measurements are performed using Osirix Imaging Software, Advanced open-Source PACS Workstation, DICOM Viewer. $n = 32$ brachycephalic and $n = 27$ normocephalic cats are included in this study. pituitary gland height and width as well as brain height and width are measured in transverse images and pituitary gland length and height as well as brain length are measured in sagittal images. Mean pituitary gland measurements in brachycephalic cats are for HypHs $2,15 \pm 0,15$ mm, HypHt $2,42 \pm 0,21$ mm, HypBt $4,44 \pm 0,27$ mm and HypLs $3,14 \pm 0,30$ mm. In normocephalic cats pituitary gland measurements are as followed: HypHs $2,94 \pm 0,16$ mm, HypHt $3,09 \pm 0,26$ mm, HypBt $4,73 \pm 0,31$ mm und HypLs $4,88 \pm 0,30$ mm. There is a high significant correlation between cranial shape (brachycephalic vs. normocephalic) and pituitary gland height and length ($p < 0,0001$). Only with specific set-up of the covariates there is a significant or remarkable correlation between cranial shape and pituitary gland width. Though

in each instance this correlation could not be verified. Sex has a significant influence on pituitary gland width in brachycephalic cats ($p = 0,022$ resp. $p = 0,012$, depending on covariates) and considering normo- and brachycephalic cats there is a significant or remarkable correlation between sex and pituitary gland width ($p = 0,015$ resp. $p = 0,066$, depending on covariates). Male cats show a greater pituitary gland width than female cats. Neutering-status shows no significant influence on hypophyseal measurements. Due to available data an allometric correlation between age, body weight and pituitary gland size cannot be determined. Nevertheless age shows a significant influence on pituitary gland height, width and length in the more homogenous brachycephalic group which indicates an allometric correlation between age and pituitary gland size.

Alltogether in this study brachycephalic cats show smaller pituitary glands than normocephalic cats. This circumstance has to be considered if cryohypophysectomy comes into question. Because there are ranges in pituitary gland sizes even in the normocephalic cat population exact measuring of the pituitary gland is crucial before a cryosurgical intervention. There is still lack of studies about cryosurgical properties of pituitary gland tissue and neoplasias of the pituitary gland. Even so this treatment option bearing considerable advantages compared to the conventional surgical method has great potential.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- ABRAHAM, L. A.; HELMOND, S. E.; MITTEN, R. W.; CHARLES, J. A.; HOLLOWAY, S. A. (2002): Treatment of an acromegalic cat with the dopamine agonist L-deprenyl. *Australian Veterinary Journal* 80 (8), 479–483.
- ABRAMS-OGG, A. C.; HOLMBERG, D. L.; STEWART, W. A.; CLAFFEY, F. P. (1993): Acromegaly in a cat: Diagnosis by magnetic resonance imaging and treatment by cryohypophysectomy. *The Canadian Veterinary Journal* 34 (11), 682–685.
- ADAMS, J. E.; SEYMOUR, R. J.; EARLL, J. M.; TUCK, M.; SPARKS, L. L.; FORSHAM, P. H. (1968): Transsphenoidal Cryohypophysectomy in Acromegaly Clinical and Endocrinological Evaluation. *Journal of Neurosurgery* 28 (2), 100–104.
- ANDRESEN, E.; WILLEBERG, P. (1976): Pituitary dwarfism in German shepherd dogs: additional evidence of simple, autosomal recessive inheritance. *Nordisk Veterinaermedicin* 28 (10), 481–486.
- ANDRESEN, E.; WILLEBERG, P. (1977): Pituitary dwarfism in Carelian bear-dogs: evidence of simple, autosomal recessive inheritance. *Hereditas* 84 (2), 232–234.
- ANGELL, C. A. (1982): Supercooled Water. In: Felix Franks (Hg.): Water a Comprehensive Treatise. Volume 7 - Water and Aqueous Solutions at Subzero Temperatures. Springer US, Boston, MA, 1–81.
- ARENAS, C.; MELIÁN, C.; PÉREZ-ALENZA, M. D. (2014): Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28 (2), 473–480.
- ASCHNER, B. (1912): Über die Funktion der Hypophyse. *Pflügers Archiv, European Journal of Physiology* 146 (1-3), 1–146.
- ATWELL, T. D.; FARRELL, M. A.; CALLSTROM, M. R.; CHARBONEAU, J. W.; LEIBOVICH, B. C.; PATTERSON, D. E. et al. (2007): Percutaneous cryoablation of 40 solid renal tumors with US guidance and CT monitoring: initial experience. *Radiology* 243 (1), 276–283.
- AXLUND, T. W.; BEHREND, E. N.; SORJONEN, D. C.; SIMPSON, S. T.; KEMPPAINEN, R. J. (2005): Canine hypophysectomy using a ventral paramedian approach. *Veterinary Surgery* 34 (3), 179–189.

-
- BABA, A. I.; CĂTOI, C. (2007): Comparative oncology. The Publishing House of the Romanian Academy, Bucharest.
- BANKS, W. J. (1993): Applied veterinary histology. 3. Auflage. Mosby-Year Book, St. Louis.
- BARGMANN, W. (1953): Über das Zwischenhirn-Hypophysensystem von Fischen. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie* 38 (3), 275–298.
- BAUCHOT, R.; LEGAIT, H. (1978): Le volume de l'hypophyse et des lobes hypophysaires chez les Mammifères. Corrélations et allométries. *Mammalia* 42 (2), 235–254.
- BAUMGARTNER, W.; AURICH, C. (Hg.) (2014): Klinische Propädeutik der Haus- und Heimtiere. 8., überarb. Aufl. Enke, Stuttgart.
- BAUST, J.; GAGE, A. A.; MA, H.; ZHANG, C. M. (1997): Minimally invasive cryosurgery-technological advances. *Cryobiology* 34 (4), 373–384.
- BAUST, J. G.; GAGE, A. A. (2004): Progress toward optimization of cryosurgery. *Technology in Cancer Research & Treatment* 3 (2), 95–101.
- BAUST, J. G.; GAGE, A. A.; CLARKE, D.; BAUST, J. M.; VAN BUSKIRK, R. (2004): Cryosurgery - a putative approach to molecular-based optimization. *Cryobiology* 48 (2), 190–204.
- BAYFORD, R. H. (2006): Bioimpedance tomography (electrical impedance tomography). *Annual Review of Biomedical Engineering* 8 (1), 63–91.
- BELLMAN, S.; ADAMS-RAY, J. (1956): Vascular Reactions After Experimental Cold Injury: A Microangiographic Study on Rabbit Ears. *Angiology* 7 (4), 339–367.
- BEN-JONATHAN, N.; HNASKO, R. (2001): Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocrine Reviews* 22 (6), 724–763.
- BHATTI, S. F. M.; DUCHATEAU, L.; VAN HAM, L. M. L.; DE VLIEGHER, S. P.; MOL, J. A.; RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H. S. (2006): Effects of growth hormone secretagogues on the release of adenohipophyseal hormones in young and old healthy dogs. *The Veterinary Journal* 172 (3), 515–525.
- BISCHOF, J.; CHRISTOV, K.; RUBINSKY, B. (1993): A morphological study of cooling rate response in normal and neoplastic human liver tissue: cryosurgical implications. *Cryobiology* 30 (5), 482–492.

-
- BLOIS, S. L.; HOLMBERG, D. L. (2008): Cryohypophysectomy used in the treatment of a case of feline acromegaly. *The Journal of Small Animal Practice*, 596–600.
- BÖCK, P.; LIEBICH, H.-G. (2004): Endokrines System, Systema endocrinum. In: Hans-Georg Liebich (Hg.): Funktionelle Histologie der Haussäugetiere. Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis. 4., völlig überarb. und erw. Aufl. Schattauer, Stuttgart, 169–174.
- BODIAN, D. (1965): Herring Bodies. A Mechanism of neuro-apocrine secretion. *The Anatomical Record* 151 (3), 326.
- BONNEVILLE, J. F.; CATTIN, F.; MOUSSA-BACHA, K.; PORTHA, C. (1983): Dynamic computed tomography of the pituitary gland: the "tuft sign". *Radiology* 149 (1), 145–148.
- BOWERS, W. D.; HUBBARD, R. W.; DAUM, R. C.; ASHBAUGH, P.; NILSON, E. (1973): Ultrastructural studies of muscle cells and vascular endothelium immediately after freeze-thaw injury. *Cryobiology* 10 (1), 9–21.
- BRADLEY, P. F.; FISHER, A. D. (1975): The cryosurgery of bone. An experimental and clinical assessment. *The British Journal of Oral Surgery* 13 (2), 111–127.
- BRAHMS, S. (1932): The development of the hypophysis of the cat (*felis domestica*). *The American Journal of Anatomy* 50 (2), 251–281.
- BRIX, G. (2002): Physikalische Grundlagen. Abbildungsverfahren. In: M. Reiser und W. Semmler (Hg.): Magnetresonanztomographie. 3., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Springer, Berlin.
- BROWN, B. H. (2003): Electrical impedance tomography (EIT): a review. *Journal of Medical Engineering & Technology* 27 (3), 97–108.
- BRUCKER-DAVIS, F.; OLDFIELD, E. H.; SKARULIS, M. C.; DOPPMAN, J. L.; WEINTRAUB, B. D. (1999): Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84 (2), 476–486.
- BRUNERS, P.; LEVIT, E.; PENZKOFER, T.; ISFORT, P.; OCKLENBURG, C.; SCHMIDT, B. et al. (2010): Multi-slice computed tomography: A tool for non-invasive temperature measurement? *International Journal of Hyperthermia* 26 (4), 359–365.
- BRUYETTE, D. S. (2001): Feline endocrinology update. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 31 (5), 1063–1081.

-
- BURGE, S. M.; DAWBER, R. (1990): Hair follicle destruction and regeneration in guinea pig skin after cutaneous freeze injury. *Cryobiology* 27 (2), 153–163.
- BURGE, S. M.; SHEPHERD, J. P.; DAWBER, R. P. (1984): Effect of freezing the helix and the rim or edge of the human and pig ear. *The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology* 10 (10), 816–819.
- BYDDER, G. M.; KREEL, L. (1979): The temperature dependence of computed tomography attenuation values. *Journal of Computer Assisted Tomography* 3 (4), 506–510.
- CAHAN, W. G. (1965): Cryosurgery of malignant and benign tumors. *Federation Proceedings* 24, 241–248.
- CAPEN, C. C.; MARTIN, S. L.; KOESTNER, A. (1967a): Neoplasms in the Adenohypophysis of dogs. A clinical and pathological study. *Veterinary Pathology* 4 (4), 301–325.
- CAPEN, C. C.; MARTIN, S. L.; KOESTNER, A. (1967b): The Ultrastructure and Histopathology of an Acidophil Adenoma of the Canine Adenohypophysis. *Veterinary Pathology* 4 (4), 348–365.
- ČERNÝ, H.; GILLE, U. (2008): Endokrine Drüsen, Glandulae endocrinae. Hirnanhangsdrüse, Hypophysis s. Glandula pituitaria. In: Franz-Viktor Salomon, Hans Geyer und Uwe Gille (Hg.): Anatomie für die Tiermedizin. 2., aktualisierte und erweiterte Aufl. Enke, Stuttgart, 622–626.
- CHASTAIN, C. B.; GRAHAM, C. L.; NICHOLS, C. E. (1981): Adrenocortical suppression in cats given megestrol acetate. *American Journal of Veterinary Research* 42 (12), 2029–2035.
- CHIODINI, P. G.; COZZI, R.; DALLABONZANA, D.; OPPIZZI, G.; VERDE, G.; PETRONCINI, M. et al. (1987): Medical treatment of acromegaly with SMS 201-995, a somatostatin analog: a comparison with bromocriptine. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 64 (3), 447–453.
- COLAO, A.; PIVONELLO, R.; AURIEMMA, R. S.; GALDIERO, M.; SAVASTANO, S.; Grasso, Ludovica F. S.; LOMBARDI, G. (2008): Growth Hormone-Secreting Tumor Shrinkage after 3 Months of Octreotide-Long-Acting Release Therapy Predicts the Response at 12 Months. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93 (9), 3436–3442.

-
- CONWAY, L. W.; GARCIA, J. H. (1970): Cryohypophysectomy: postmortem findings in 16 cases. *Journal of Neurosurgery* 32 (4), 435–442.
- COOPER, I. S. (1965): Cryogenic surgery for cancer. *Federation Proceedings* 24, 237–240.
- CORGOZINHO, K. B.; BELCHIOR, C.; SOUZA, R. C. de; LEITE, J. S.; FERREIRA, A. M. R. (2010): Pituitary adenoma in a cat with hyperadrenocorticism. *Acta Scientiae Veterinariae* 38 (2), 205–208.
- CROSS, J. N.; GROSSART, K.; KELLETT, R. J.; THOMSON, J. A.; GLYNNE, A.; JENNETT, W. B. et al. (1972): Treatment of Acromegaly by Cryosurgery. *The Lancet* 299 (7744), 215–217.
- CROUCH, J. E. (1969): Text-atlas of cat anatomy. Lea & Febiger, Philadelphia, 212-126.
- CROWE, S. J.; CUSHING, H.; HOMANS, J. (1910): Experimental Hypophysectomy. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 21 (230), 127–169.
- CULMSEE, K. (2004): Tumoren endokriner Organe bei Hund und Katze; Therapie und Prognose. *Tierärztliche Praxis Kleintiere* 32 (4), 225–231.
- CUSHING, H. (1914): The weir mitchell lecture - Surgical experiences with pituitary disorders. *Journal of the American Medical Association* 63 (18), 1515–1525.
- DALEY, C. A.; ZERBE, C. A.; SCHICK, R. O.; POWERS, R. D. (1993): Use of metyrapone to treat pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a cat with large cutaneous wounds. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 202 (6), 956–960.
- DALY, B.; TEMPLETON, P. A. (1999): Real-time CT fluoroscopy: evolution of an interventional tool. *Radiology* 211 (2), 309–315.
- DÄMMRICH, K. (1967): Die morphologische und funktionelle Pathologie der Geschwülste der Adenohypophyse bei Hunden. *Zentralblatt für Veterinärmedizin* 14 (2), 137–154.
- DANDY, W. E.; REICHERT, F. L. (1925): Studies on experimental hypophysectomy. Effect on maintenance of life. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 37, 11–13.
- DANE, S.; TAN, Ü. (1991): Relation of Brain Weight to Body Weight in Cats to Sex and Paw Preferences. Anomalous Results in Left-Preferent Cats. *International Journal of Neuroscience* 62 (1-2), 75–80.

-
- DANIEL, B. L.; BUTTS, K.; BLOCK, W. F. (1999): Magnetic resonance imaging of frozen tissues: temperature-dependent MR signal characteristics and relevance for MR monitoring of cryosurgery. *Magnetic Resonance in Medicine* 41 (3), 627–630.
- DASHE, A. M. (1966): Stereotaxic hypophyseal cryosurgery in acromegaly and other disorders. *Journal of the American Medical Association* 198 (6), 591–596.
- DAUGHADAY, W. H. (1985): The anterior pituitary. In: Robert Hardin Williams, Jean D. Wilson und Daniel W. Foster (Hg.): *Williams Textbook of endocrinology*. 7. ed. Saunders, Philadelphia, 568.
- DAVALOS, R.; RUBINSKY, B. (2004): Electrical impedance tomography of cell viability in tissue with application to cryosurgery. *Journal of Biomechanical Engineering* 126 (2), 305–309.
- DE LA TORRE, E.; NETSKY, M. G.; MESCHAN, I. (1959): Intracranial and extracranial circulations in the dog: anatomic and angiographic studies. *The American Journal of Anatomy* 105, 343–381.
- DEEB, A.; ATTIA, S.; ELHAG, G.; EL FATIH, A.; REDDY, J.; NAGELKERKE, N. (2015): Pituitary gland size is a useful marker in diagnosing isolated growth hormone deficiency in short children. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 28 (9-10), 981–984.
- DEKKERS, O. M.; BIERMASZ, N. R.; PEREIRA, A. M.; ROMIJN, J. A.; VANDENBROUCKE, J. P. (2008): Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 (1), 61–67.
- DEL GROSSO, V. A.; MADER, W. (1972): Speed of Sound in Pure Water. *The Journal of the Acoustical Society of America* 52 (5B), 1442.
- DILLEY, A. V.; DY, D. Y.; WARLTERS, A.; COPELAND, S.; GILLIES, A. E.; MORRIS, R. W. et al. (1993): Laboratory and animal model evaluation of the Cryotech LCS 2000 in hepatic cryotherapy. *Cryobiology* 30 (1), 74–85.
- DITULLIO, M. V. Jr.; RAND, R. W. (1977): Efficacy of cryohypophysectomy in the treatment of acromegaly. Evaluation of 54 cases. *Journal of Neurosurgery* 46 (1), 1–11.
- DIXON, W. J. (1993): *BMDP Statistical Software Manual*, Volume 1 and 2. University of California Press, Berkeley, Los Angeles, London.
- DOUZOU, P. (1977): *Cryobiochemistry. An introduction*. Acad. Press, London.

DUCK, F. A. (2012): Physical properties of tissue. A comprehensive reference book. Institute of Physics and Engineering in Medicine, York, UK.

DUESBERG, C. A.; NELSON, R. W.; FELDMAN, E. C.; VADEN, S. L.; SCOTT-MONCRIEFF, C. R. (1995): Adrenalectomy for treatment of hyperadrenocorticism in cats: 10 cases (1988-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 207 (8), 1066–1070.

EDD, J. F.; IVORRA, A.; HOROWITZ, L.; RUBINSKY, B. (2008): Imaging cryosurgery with EIT: tracking the ice front and post-thaw tissue viability. *Physiological Measurement* 29 (8), 899–912.

EDD, J. F.; RUBINSKY, B. (2006): Detecting cryoablation with EIT and the benefit of including ice front imaging data. *Physiological Measurement* 27 (5), 175–185.

EDELMAN, R. R.; CRUES, J. V.; HESSELINK, J. R.; ZLATKIN, M. B. (2006): Clinical Magnetic Resonance Imaging. 3. Auflage. Elsevier Saunders, Philadelphia, Pa.

EDMUNDS, T. B. Jr.; SCHULSINGER, D. A.; DURAND, D. B.; WALTZER, W. C. (2000): Acute histologic changes in human renal tumors after cryoablation. *The Journal of Endourology* 14 (2), 139–143.

EIGENMANN, J. E.; LUEBBERINK, A.; KOEMANN, J. P. (1983): Panhypopituitarism caused by a suprasellar tumor in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 19 (3), 377–381.

EIGENMANN, J. E.; PATTERSON, D. F.; ZAPF, J.; FROESCH, E. R. (1984): Insulin-like growth factor I in the dog: a study in different dog breeds and in dogs with growth hormone elevation. *Acta Endocrinologica* 105 (3), 294–301.

ELLIOTT, D. A.; FELDMAN, E. C.; KOBLIK, P. D.; SAMII, V. F.; NELSON, R. W. (2000): Prevalence of pituitary tumors among diabetic cats with insulin resistance. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216 (11), 1765–1768.

ELSTER, A. D. (1993): Imaging of the sella: anatomy and pathology. *Seminars in Ultrasound, CT, and MR* 14 (3), 182–194.

ENGELHARDT, W. v. (2010): Kreislauf. In: Wolfgang von Engelhardt, Gerhard Breves und Christine Aurich (Hg.): Physiologie der Haustiere. 3., vollst. überarb. Aufl. Enke, Stuttgart, 171–192.

-
- ERNST, F.-D. (1989): Verhalten des peripheren Kreislaufs bei Kryotherapie. In: Wolfgang Matthäus (Hg.): Kryotherapie in Ophthalmologie und Dermatologie und Grundlagen der therapeutischen Kälteanwendung. Fischer, Stuttgart, 79–91.
- EXACOUSTOS, C.; ZUPI, E.; MARCONI, D.; ROMANINI, M. E.; SZABOLCS, B.; PIREDDA, A.; ARDUINI, D. (2005): Ultrasound-assisted laparoscopic cryomyolysis: two- and three-dimensional findings before, during and after treatment. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 25 (4), 393–400.
- FAHY, G. M. (1985): Cold shock injury is a significant factor in freezing injury: A position against. *Cryobiology* 22 (6), 628.
- FALLONE, B. G.; MORAN, P. R.; PODGORSK, E. B. (1982): Noninvasive thermometry with a clinical x-ray CT scanner. *Medical Physics* 9 (5), 715–721.
- FARRANT, J. (1977): Water transport and cell survival in cryobiological procedures. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 278 (959), 191–205.
- FARRANT, J.; MORRIS, G. J. (1973): Thermal shock and dilution shock as the causes of freezing injury. *Cryobiology* 10 (2), 134–140.
- FARRANT, J.; WALTER, C. A. (1977): The Cryobiological Basis for Cryosurgery. *The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology* 3 (4), 403–407.
- FARRANT, J.; WALTER, C. A.; LEE, H.; MCGANN, L. E. (1977): Use of two-step cooling procedures to examine factors influencing cell survival following freezing and thawing. *Cryobiology* 14 (3), 273–286.
- FARRIS, H. E.; FRAUNFELDER, F. T. (1976): Cryosurgical treatment of ocular squamous cell carcinoma of cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 168 (3), 213–216.
- FAVIER, R. P.; MOL, J. A.; KOOISTRA, H. S.; RIJNBERK, A. (2001): Large body size in the dog is associated with transient GH excess at a young age. *The Journal of Endocrinology* 170 (2), 479–484.
- FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. (2000): Acromegaly and hyperadrenocorticism in cats: a clinical perspective. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2 (3), 153–158.
- FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. (2003): Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 3. Auflage. Elsevier Health Sciences, London, 339–391.

-
- FERRIS, D. G.; CRAWLEY, G. R.; BAXLEY, E. G.; LINE, R.; ELLIS, K.; WAGNER, P. (1993): Cryotherapy precision. Clinician's estimate of cryosurgical iceball lateral spread of freeze. *Archives of Family Medicine* 2 (3), 269–275.
- FLOGSTAD, A. K.; HALSE, J.; GRASS, P.; ABISCH, E.; DJOSELAND, O.; KUTZ, K. et al. (1994): A comparison of octreotide, bromocriptine, or a combination of both drugs in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 79 (2), 461–465.
- FOX, C. H.; JOHNSON, F. B.; WHITING, J.; ROLLER, P. P. (1985): Formaldehyde fixation. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 33 (8), 845–853.
- FRACASSI, F.; GANDINI, G.; DIANA, A.; PREZIOSI, R.; VAN DEN INGH, T. S.; FAMIGLI-BERGAMINI, P.; KOOISTRA, H. S. (2007): Acromegaly due to a somatroph adenoma in a dog. *Domestic Animal Endocrinology* 32 (1), 43–54.
- FRANK, L. A. (2005): Growth hormone-responsive alopecia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226 (9), 1494–1497.
- FRANKS, F. (1982): The Properties of Aqueous Solutions at Subzero Temperatures. In: Felix Franks (Hg.): *Water a Comprehensive Treatise. Volume 7 - Water and Aqueous Solutions at Subzero Temperatures.* Springer US, Boston, MA, 215–338.
- FRAUNFELDER, F. T.; FARRIS, H. E.; WALLACE, T. R. (1977): Cryosurgery for ocular and periocular lesions. *The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology* 3 (4), 422–427.
- FREDA, P. U. (2003): How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Hormone & IGF Research*, 144–151.
- FREDA, P. U.; WARDLAW, S. L.; POST, K. D. (1998): Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *Journal of Neurosurgery* 89 (3), 353–358.
- FURUZAWA, Y.; UNE, Y.; NOMURA, Y. (1992): Pituitary dependent Hyperadrenocorticism in a cat. *The Journal of Veterinary Medical Science* 54 (6), 1201–1203.
- GAGE, A. A. (1966): Freezing Bone Without Excision. *Journal of the American Medical Association* 196 (9), 770.
- GAGE, A. A. (1978): Experimental cryogenic injury of the palate: Observations pertinent to cryosurgical destruction of tumors. *Cryobiology* 15 (4), 415–425.
- GAGE, A. A. (2004): Selective Cryotherapy. *Cell Preservation Technology* 2 (1), 3–14.

-
- GAGE, A. A.; AUGUSTYNOWICZ, S.; MONTES, M.; CARUANA, J. A.; WHALEN, D. A. Jr. (1985a): Tissue impedance and temperature measurements in relation to necrosis in experimental cryosurgery. *Cryobiology* 22 (3), 282–288.
- GAGE, A. A.; BAUST, J. (1998): Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 37 (3), 171–186.
- GAGE, A. A.; BAUST, J. M.; BAUST, J. G. (2009): Experimental cryosurgery investigations in vivo. *Cryobiology* 59 (3), 229–243.
- GAGE, A. A.; CARUANA, J. A.; MONTES, M. (1982): Critical temperature for skin necrosis in experimental cryosurgery. *Cryobiology* 19 (3), 273–282.
- GAGE, A. A.; FAZEKAS, G.; RILEY, E. E. Jr. (1967): Freezing injury to large blood vessels in dogs. With comments on the effect of experimental freezing of bile ducts. *Surgery* 61 (5), 748–754.
- GAGE, A. A.; GUEST, K.; MONTES, M.; CARUANA, J. A.; WHALEN, D. A. Jr. (1985b): Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology* 22 (2), 175–182.
- GAGE, A. A.; KOEPF, S.; WEHRLE, D.; EMMINGS, F. (1965): Cryotherapy for cancer of the lip and oral cavity. *Cancer* 18 (12), 1646–1651.
- GAGE, A. A.; MEENAGHAN, M. A.; NATIELLA, J. R.; GREENE, G. W. (1979): Sensitivity of pigmented mucosa and skin to freezing injury. *Cryobiology* 16 (4), 348–361.
- GALAC, S.; KOOISTRA, H. S.; BUTINAR, J.; BEVERS, M. M.; DIELEMAN, S. J.; VOORHOUT, G.; OKKENS, A. C. (2000): Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist. *Theriogenology* 53 (4), 941–950.
- GANONG, W. F.; HUME, D. M. (1956): The effect of graded hypophysectomy on thyroid, gonadal, and adrenocortical function in the dog. *Endocrinology* 59 (3), 293–301.
- GERGEL, A.; ZLOCHIVER, S.; ROSENFELD, M.; ABOUD, S. (2005): Induced current bio-impedance technique for monitoring cryosurgery procedure in a two-dimensional head model using generalized coordinate systems. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering* 52 (7), 1361–1365.

-
- GIAMPAPA, V. C.; OH, C.; AUFSES, A. H. (1981): The vascular effect of cold injury. *Cryobiology* 18 (1), 49–54.
- GILL, W.; DA COSTA, J.; FRASER, J. (1970): The control and predictability of a cryolesion. *Cryobiology* 6 (4), 347–353.
- GILL, W.; FRASER, J.; CARTER, D. C. (1968): Repeated Freeze–Thaw Cycles in Cryosurgery. *Nature* 219 (5152), 410–413.
- GILLE, U. (2008): Herz-Kreislauf- und Abwehrsystem, Angiologia. In: Franz-Viktor Salomon, Hans Geyer und Uwe Gille (Hg.): Anatomie für die Tiermedizin. 2., aktualisierte und erweiterte Aufl. Enke, Stuttgart.
- GILLILAN, L. A. (1976): Extra- and intra-cranial blood supply to brains of dog and cat. *The American Journal of Anatomy* 146 (3), 237–253.
- GILLILAN, L. A.; MARKESBERY, W. R. (1963): Arteriovenous shunts in the blood supply to the brains of some common laboratory animals with special attention to the rete mirabile conjugatum in the cat. *The Journal of Comparative Neurology* 121 (3), 305–311.
- GIROD, C.; TROUILLAS, J.; CLAUSTRAT, B. (1986): The human thyrotropic adenoma: pathologic diagnosis in five cases and critical review of the literature. *Seminars in Diagnostic Pathology* 3 (1), 58–68.
- GONZALEZ, L.; BALAGUER, L.; ROMANO, J.; IDIGORAS, I.; CUERVO, L. (1994): Prolactinoma in a sheep. *Journal of Comparative Pathology* 111 (3), 321–326.
- GOOSSENS, M. M.; FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; THEON, A. P.; KOBLIK, P. D.; ELLIOTT, D. A.; RUTTEMAN, G. R. (1998): Cobalt 60 irradiation of pituitary gland tumors in three cats with acromegaly. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213 (3), 374–376.
- GOOSSENS, M. M.; MEYER, H. P.; VOORHOUT, G.; SPRANG, E. P. (1995a): Urinary excretion of glucocorticoids in the diagnosis of hyperadrenocorticism in cats. *Domestic Animal Endocrinology* 12 (4), 355–362.
- GOOSSENS, M. M.; RIJNBERK, A.; MOL, J. A.; WOLFSWINKEL, J.; VOORHOUT, G. (1995b): Central diabetes insipidus in a dog with a pro-opiomelanocortin-producing pituitary tumor not causing hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9 (5), 361–365.

-
- GRAHAM, J. P.; ROBERTS, G. D.; NEWELL, S. M. (2000): Dynamic magnetic resonance imaging of the normal canine pituitary gland. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 41 (1), 35–40.
- GRAMS, A. E.; GEMPT, J.; STAHL, A.; FÖRSCHLER, A. (2010): Female pituitary size in relation to age and hormonal factors. *Journal of Neuroendocrinology* 92 (2), 128–132.
- GREER, K. A.; HUGHES, L. M.; MASTERNAK, M. M. (2011): Connecting serum IGF-1, body size, and age in the domestic dog. *Age* 33 (3), 475–483.
- GRUNERT, P.; MULLER-FORELL, W.; DARABI, K.; REISCH, R.; BUSERT, C.; HOPF, N.; PERNECZKY, A. (1998): Basic principles and clinical applications of neuronavigation and intraoperative computed tomography. *Computer Aided Surgery* 3 (4), 166–173.
- GUPTA, A.; ALLAF, M. E.; KAVOUSSI, L. R.; JARRETT, T. W.; CHAN, D. Y.; SU, L.-M.; SOLOMON, S. B. (2006): Computerized Tomography Guided Percutaneous Renal Cryoablation With the Patient Under Conscious Sedation: Initial Clinical Experience. *The Journal of Urology* 175 (2), 447–453.
- GYE, R. S.; STANWORTH, P. A.; STEWART, J. A.; ADAMS, C. B. (1979): Cryohypophysectomy for bone pain of metastatic breast cancer. *Pain* 6 (2), 201–206.
- HAAS, U. (2002): Physik für Pharmazeuten und Mediziner. Ein Lehrbuch für alle Studierenden mit Physik als Nebenfach. 6. Auflage. Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, 157-261.
- HAIR, G. W. (1938): The nerve supply of the hypophysis of the cat. *The Anatomical Record* 71 (2), 141–160.
- HALMI, N. S.; PETERSON, M. E.; COLURSO, G. J.; LIOTTA, A. S.; KRIEGER, D. T. (1981): Pituitary intermediate lobe in dog: two cell types and high bioactive adrenocorticotropin content. *Science* 211 (4477), 72–74.
- HAMANN, F.; KOOISTRA, H. S.; MOL, J. A.; GOTTSCHALK, S.; BARTELS, T.; RIJNBERK, A. (1999): Pituitary function and morphology in two German shepherd dogs with congenital dwarfism. *The Veterinary Record* 144 (23), 644–646.
- HAN, K.-R.; BELLDEGRUN, A. S. (2004): Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. *BJU International* 93 (1), 14–18.

-
- HANSEN, I.; TSALIKIAN, E.; BEAUFRERE, B.; GERICH, J.; HAYMOND, M.; RIZZA, R. (1986): Insulin Resistance in Acromegaly: Defects in both Hepatic and Extrahepatic Insulin Action. *The American Journal of Physiology* 250, 269–273.
- HARB, M. F.; NELSON, R. W.; FELDMAN, E. C.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; GRIFFEY, S. M. (1996): Central diabetes insipidus in dogs: 20 cases (1986-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209 (11), 1884–1888.
- HARTOV, A.; LEPIVERT, P.; SONI, N.; PAULSEN, K. (2002): Using multiple-electrode impedance measurements to monitor cryosurgery. *Medical Physics* 29 (12), 2806–2814.
- HEBER, G. (1989): Methoden zur Objektivierung kryotherapeutischer Effekte im Gewebe. Temperaturmessung. In: Wolfgang Matthäus (Hg.): *Kryotherapie in Ophthalmologie und Dermatologie und Grundlagen der therapeutischen Kälteanwendung*. Fischer, Stuttgart.
- HEINRICHS, M.; BAUMGARTNER, W.; KRUG-MANNTZ, S. (1989): Immunocytochemical Demonstration of Growth Hormone in an Acidophilic Adenoma of the Adenohypophysis in a Cat. *Veterinary Pathology* 26 (2), 179–180.
- HENRY, R. W.; HULSE, D. A.; ARCHBALD, L. F.; BARTA, M. (1982): Transoral hypophysectomy with mandibular symphysiotomy in the dog. *American Journal of Veterinary Research* 43 (10), 1825–1829.
- HIETT, A. K.; BARTON, J. R. (1990): Diabetes insipidus associated with craniopharyngioma in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 76 (5), 982–984.
- HOBBS, P. V. (2010): *Ice Physics. 7. Nucleation of Ice*. Oxford University Press, Oxford, 461-523.
- HOERLEIN, B. F.; FEW, A. B.; PETTY, M. F. (1963): Brain surgery in the dog - preliminary studies. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 143, 21–29.
- HOERLEIN, B. F.; OLIVER, J. E. (1978): Brain surgery. In: Benjamin Franklin Hoerlein (Hg.): *Canine neurology. 3. Auflage*, Philadelphia, PA, 539–551.
- HOFFMANN, N. E.; BISCHOF, J. C. (2002): The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology* 60 (2), 40–49.
- HONG, J. S.; RUBINSKY, B. (1994): Patterns of ice formation in normal and malignant breast tissue. *Cryobiology* 31 (2), 109–120.

-
- HONG, J.-S.; WONG, S.; PEASE, G.; RUBINSKY, B. (1994): MR imaging assisted temperature calculations during cryosurgery. *Magnetic Resonance Imaging* 12 (7), 1021–1031.
- HOTTENDORF, G. H.; NIELSEN, S. W.; LIEBERMAN, L. L. (1966): Acidophil adenoma of the pituitary gland and other neoplasms in a boxer. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 148 (9), 1046–1050.
- HURTY, C. A.; FLATLAND, B. (2005): Feline Acromegaly: A Review of the Syndrome. *Journal of the American Animal Hospital Association* 41 (5), 292–297.
- IIDA, S.; MISAKI, T.; IWA, T. (1989): The histological effects of cryocoagulation on the myocardium and coronary arteries. *The Japanese Journal of Surgery* 19 (3), 319–325.
- IMMINK, W. F.; TOOR, A. J. van; VOS, J. H.; LINDE-SIPMAN, J. S. van der; LUBBERINK, A. A. (1992): Hyperadrenocorticism in four cats. *Veterinary Quarterly* 14 (3), 81–85.
- ISODA, H. (1989): Sequential MRI and CT monitoring in cryosurgery - an experimental study in rats. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 49 (12), 1499–1508.
- JANG, T. L.; WANG, R.; KIM, S. C.; TROE, T.; PINS, M. R.; NADLER, R. B. (2005): Histopathology of human renal tumors after laparoscopic renal cryosurgery. *The Journal of Urology* 173 (3), 720–724.
- JENSEN, E. C. (1959): Hypopituitarism associated with cystic Rathke's cleft in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 135, 572–575.
- JERISON, H. J. (1979): The evolution of diversity in brain size. In: Martin E. Hahn, Craig Jensen und Bruce C. Dudek (Hg.): *Development and Evolution of brain size. Behavioral Implications*. Academic Press New York, 29–57.
- JÖCHLE, W. (1997): Prolactin in Canine and Feline Reproduction. *Reproduction in Domestic Animals* 32 (4), 183–193.
- JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. (1997): *Veterinary pathology*. 6th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, MdS. 1223-1232.
- JUBB, K.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. (2007): The endocrine glands. In: M. Grant Maxie (Hg.): *Pathology of Domestic Animals*. 5. Auflage. Acad. Press, San Diego. Online verfügbar unter 325-351.

KALTSAS, G. A.; NOMIKOS, P.; KONTOGEORGOS, G.; BUCHFELDER, M.; GROSSMAN, A. B. (2005): Clinical review: Diagnosis and management of pituitary carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 (5), 3089–3099.

KASER-HOTZ, B.; ROHRER, C. R.; STANKEOVA, S.; WERGIN, M.; FIDEL, J.; REUSCH, C. (2002): Radiotherapy of pituitary tumours in five cats. *The Journal of Small Animal Practice* 43 (7), 303–307.

KAWAMURA, M.; IZUMI, Y.; TSUKADA, N.; ASAKURA, K.; SUGIURA, H.; YASHIRO, H. et al. (2006): Percutaneous cryoablation of small pulmonary malignant tumors under computed tomographic guidance with local anesthesia for nonsurgical candidates. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 131 (5), 1007–1013.

KEITH, A. M. M.; BRUYETTE, D.; STANLEY, S. (2013): Trilostane therapy for treatment of spontaneous hyperadrenocorticism in cats: 15 cases (2004-2012). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27 (6), 1471–1477.

KERKAR, S.; CARLIN, A. M.; SOHN, R. L.; STEFFES, C.; TYBURSKI, J.; LITTRUP, P.; WEAVER, D. (2004): Long-term follow up and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors. *Surgery* 136 (4), 770–779.

KIKUCHI, T.; YABE, S.; KANDA, T.; KOBAYASHI, I. (2000): Antipituitary Antibodies as Pathogenetic Factors in Patients with Pituitary Disorders. *Endocrine Journal* 47 (4), 407–416.

KINTZER, P. P.; PETERSON, M. E. (1991): Mitotane (o,p'-DDD) treatment of 200 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 5 (3), 182–190.

KIPPENES, H.; GAVIN, P. R.; KRAFT, S. L.; SANDE, R. D.; TUCKER, R. L. (2001): Mensuration of the normal pituitary gland from magnetic resonance images in 96 dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 42 (2), 130–133.

KLOSSNER, D. P.; BAUST, J. M.; Van Buskirk, Robert G.; GAGE, A. A.; BAUST, J. G. (2008): Cryoablative response of prostate cancer cells is influenced by androgen receptor expression. *BJU International* 101 (10), 1310–1316.

KNOLL, J. (1983): Deprenyl (selegiline): the history of its development and pharmacological action. *Acta Neurologica Scandinavica* 68 (Supplement s95), 57–80.

KNOTTENBELT, C. M.; HERRTAGE, M. E. (2002): Use of proligestone in the management of three German shepherd dogs with pituitary dwarfism. *The Journal of Small Animal Practice* 43 (4), 164–170.

KÖHRLE, J.; SCHUMBURG, L.; SCHWEIZER, U. (2014): Hormone des Hypothalamus und der Hypophyse. In: Peter C. Heinrich, Matthias Müller, Lutz Graeve, Georg Löffler, Petro E. Petrides, Löffler-Petrides und Heinrich-Müller-Graeve (Hg.): *Biochemie und Pathobiochemie*. 9. Auflage. Springer, Berlin, 483–494.

KOJIMA, M.; HOSODA, H.; DATE, Y.; NAKAZATO, M.; MATSUO, H.; KANGAWA, K. (1999): Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402 (6762), 656–660.

KOLLMAR, O.; RICHTER, S.; SCHILLING, M. K.; MENGER, M. D.; PISTORIUS, G. A. (2004): Advanced hepatic tissue destruction in ablative cryosurgery: potentials of intermittent freezing and selective vascular inflow occlusion. *Cryobiology* 48 (3), 263–272.

KOOISTRA, H. S.; OKKENS, A. C. (2002): Secretion of growth hormone and prolactin during progression of the luteal phase in healthy dogs: a review. *Molecular and Cellular Endocrinology* 197 (1-2), 167–172.

KOOISTRA, H. S.; VOORHOUT, G.; MOL, J. A.; RIJNBERK, A. (1997): Correlation between impairment of glucocorticoid feedback and the size of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Journal of Endocrinology* 152 (3), 387–394.

KOOISTRA, H. S.; VOORHOUT, G.; MOL, J. A.; RIJNBERK, A. (2000): Combined pituitary hormone deficiency in german shepherd dogs with dwarfism. *Domestic Animal Endocrinology* 19 (3), 177–190.

KOOISTRA, H. S.; VOORHOUT, G.; SELMAN, P. J.; RIJNBERK, A. (1998): Progestin-induced growth hormone (GH) production in the treatment of dogs with congenital GH deficiency. *Domestic Animal Endocrinology* 15 (2), 93–102.

KREISLER, P.; TRÜMMLER, K.-H. (2003): Magnetresonanztomographie. In: Klaus Ewen und J. Borchers (Hg.): *Moderne Bildgebung*. Kartonierte Weiterbildungs-Ausg. Thieme, Stuttgart, 171–196.

-
- KRUSKA, D. C. T. (2005): On the evolutionary significance of encephalization in some eutherian mammals: effects of adaptive radiation, domestication, and feralization. *Brain, Behavior and Evolution* 65 (2), 73–108.
- KRUSKAL, J. B.; KANE, R. A. (1995): Intraoperative ultrasonography of the liver. *Critical Reviews in Diagnostic Imaging* 36 (3), 175–226.
- KUFLIK, E. G.; GAGE, A. A. (Hg.) (1990): Cryosurgical treatment for skin cancer. Igaku-Shoin, New York.
- KUHNS, I. E. (1968): The Nucleation of Water Droplets at Deep Supercooling in Different Gaseous Environments. *Journal of the Atmospheric Sciences* 25 (5), 878–880.
- KUHNS, I. E.; MASON, B. J. (1968): The Supercooling and Freezing of Small Water Droplets Falling in Air and Other Gases. *Proceedings of the Royal Society. Series A, Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 302 (1471), 437–452.
- KÜNZEL, W.; BREIT, S.; OPPEL, M. (2003): Morphometric investigations of breed-specific features in feline skulls and considerations on their functional implications. *Anatomia, Histologia, Embryologia* 32 (4), 218–223.
- LA PERLE, K. M.; CAPEN, C. C. (2012): Endocrine system. In: James F. Zachary und M. Donald MacGavin (Hg.): Pathologic basis of veterinary disease. 5. Auflage. Elsevier Mosby, St. Louis, Mo, 693–741.
- LANG, J. (1965): Mikroskopische Anatomie der Arterien. *Angiologica* 2 (4), 225–284.
- LANGEN, N. (2014): Darstellung der Morphologie des Zentralnervensystems beim Schaf (*Ovis aries*) mit der Magnet-Resonanz-Tomographie. Inaugural-Dissertation. Justus-Liebig-Universität, Gießen. Fachbereich Veterinärmedizin.
- LANTZ, G. C.; IHLE, S. L.; NELSON, R. W.; CARLTON, W. W.; FELDMAN, E. C.; LOTHROP, C. D. Jr; BOTTOMS, G. D. (1988): Transsphenoidal hypophysectomy in the clinically normal dog. *American Journal of Veterinary Research* 49 (7), 1134–1142.
- LAUBENBERGER, T.; LAUBENBERGER, J. (2009): Technik der medizinischen Radiologie. 7. Auflage. Dt. Ärzte-Verl, Köln, 255-370.
- LAUGIER, P.; BERGER, G. (1993): Assessment of echography as a monitoring technique for cryosurgery. *Ultrasonic Imaging* 15 (1), 14–24.

-
- LE PIVERT, P. J.; BINDER, P.; OUGIER, T. (1977): Measurement of intratissue bioelectrical low frequency impedance: A new method to predict per-operatively the destructive effect of cryosurgery. *Cryobiology* 14 (2), 245–250.
- LEE, F. T.; CHOSY, S. G.; LITTRUP, P. J.; WARNER, T. F.; KUHLMAN, J. E.; MAHVI, D. M. (1999): CT-monitored percutaneous cryoablation in a pig liver model: pilot study. *Radiology* 211 (3), 687–692.
- LEE, W. M.; KOOISTRA, H. S.; MOL, J. A.; DIELEMAN, S. J.; SCHAEFERS-OKKENS, A. C. (2006): Ovariectomy during the luteal phase influences secretion of prolactin, growth hormone, and insulin-like growth factor-I in the bitch. *Theriogenology* 66 (2), 484–490.
- LEFEBVRE, J. H.; FOLKE, L. E. (1975): Effects of subzero temperatures on the microcirculation in the oral mucous membrane. *Microvascular Research* 10 (3), 360–372.
- LENZ, H.; GOERTZ, G.; PREUSSLER, H. (1975): The minimal freezing temperature for a necrosis of the epidermis and the influence of cryoprotective agents. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 209 (3), 217–221.
- LEVIN, S. R. (1972): Manifestations and Treatment of Acromegaly. *California Medicine* 116 (3), 57–64.
- LEVIN, S. R.; HOFELDT, F. D.; SCHNEIDER, V.; BECKER, N.; KARAM, J. H.; SEYMOUR, R. J. et al. (1974): Cryohypophysectomy for acromegaly. Factors associated with altered endocrine function and carbohydrate metabolism. *The American Journal of Medicine* 57 (4), 526–535.
- LICHTENSTEIGER, C. A.; WORTMAN, J. A.; EIGENMANN, J. E. (1986): Functional Pituitary Acidophil Adenoma in a Cat with Diabetes Mellitus and Acromegalic Features. *Veterinary Pathology* 23 (4), 518–521.
- LIMA, L. (1993): Glucocorticoids may inhibit growth hormone release by enhancing beta-adrenergic responsiveness in hypothalamic somatostatin neurons. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 76 (2), 439–444.
- LITTLER, R. M.; POLTON, G. A.; BREARLEY, M. J. (2006): Resolution of diabetes mellitus but not acromegaly in a cat with a pituitary macroadenoma treated with hypofractionated radiation. *The Journal of Small Animal Practice* 47 (7), 392–395.

-
- LITVAN, G. G. (1972): Mechanism of cryoinjury in biological systems. *Cryobiology* 9 (3), 182–191.
- LOVELOCK, J. E. (1953): The haemolysis of human red blood-cells by freezing and thawing. *Biochimica et Biophysica Acta* 10 (3), 414–426.
- LOVELOCK, J. E. (1954): Physical instability and thermal shock in red cells. *Nature* 173 (4406), 659–661.
- LOVELOCK, J. E. (1955): Haemolysis by thermal shock. *British Journal of Haematology* 1 (1), 117–129.
- LUDWIG, R.; PASCHEK, D. (2005): Wasser: Anomalien und Rätsel. *Chemie in unserer Zeit* 39 (3), 164–175.
- LUTZ, H.; KOHN, B.; FORTERRE, F. (Hg.) (2015): Krankheiten der Katze. 5. Auflage. Enke, Stuttgart.
- LUYET, B. J.; GEHENIO, P. M. (1955): Effect of the rewarming velocity on the preservation of rapidly frozen blood. *Biodynamica* 7 (149-152), 273–280.
- LYNE, A. G.; HOLLIS, D. E. (1968): Effects of freezing the skin and plucking the fibres in sheep, with special reference to pigmentation. *Australian Journal of Biological Sciences* 21 (5), 981–1000.
- MACKENZIE, A. P. (1977): Non-equilibrium freezing behaviour of aqueous systems. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 278 (959), 167–189.
- MAHNKEN, A. H.; BRUNERS, P. (2011): CT thermometry: will it ever become ready for use? *International Journal of Clinical Practice Supplement* (171), 1–2.
- MALA, T.; EDWIN, B.; MATHISEN, O.; TILLUNG, T.; FOSSE, E.; BERGAN, A. et al. (2004): Cryoablation of colorectal liver metastases: minimally invasive tumour control. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 39 (6), 571–578.
- MALLON, E.; DAWBER, R. (1996): Cryosurgery in the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Dermatologic Surgery* 22 (10), 854–858.
- MAMELAK, A. N.; OWEN, T. J.; BRUYETTE, D. (2014): Transsphenoidal surgery using a high definition video telescope for pituitary adenomas in dogs with pituitary dependent hypercortisolism: Methods and results. *Veterinary Surgery* 43 (4), 369–379.

-
- MARKOWITZ, J. (1937): Several standard intracranial operations, hypophysectomy in dogs. In: J. Markowitz (Hg.): Textbook of experimental surgery. William Wood & Company, Baltimore, Md, 317–332.
- MARKOWITZ, J.; ARCHIBALD, J. (1956): Transbuccal Hypophysectomy in the dog. *Biochemistry and Cell Biology* 34 (3), 422–428.
- MARKOWITZ, J.; ARCHIBALD, J.; DOWNIE, H. G. (1959): Hypophysectomy in dogs. In: J. Markowitz (Hg.): Experimental surgery. The Williams & Williams Company, Baltimore, Md, 494–514.
- MATSUMOTO, R.; OSHIO, K.; JOLESZ, F. A. (1992): Monitoring of laser and freezing-induced ablation in the liver with T1-weighted MR imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2 (5), 555–562.
- MATSUMOTO, R.; SELIG, A. M.; COLUCCI, V. M.; JOLESZ, F. A. (1993): MR monitoring during cryotherapy in the liver: predictability of histologic outcome. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 3 (5), 770–776.
- MAYER, M. N.; GRECO, D. S.; LARUE, S. M. (2006): Outcomes of Pituitary Tumor Irradiation in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20 (5), 1151–1154.
- MAZUR, P. (1963): Kinetics of water loss from cells at subzero temperatures and the likelihood of intracellular freezing. *The Journal of General Physiology* 47 (2), 347–369.
- MAZUR, P. (1965): The Role of Cell Membranes in the Freezing of Yeast and other single Cells. *Annals of the New York Academy of Sciences* 125 (2), 658–676.
- MAZUR, P. (1970): Cryobiology: The Freezing of Biological Systems. *Science* 168 (3934), 939–949.
- MAZUR, P. (1977): The role of intracellular freezing in the death of cells cooled at supraoptimal rates. *Cryobiology* 14 (3), 251–272.
- MAZUR, P. (1984): Freezing of living cells: mechanisms and implications. *The American Journal of Physiology* 247 (3), 125–142.
- MCLEAN, A. J. (1928): Transbuccal approach to the encephalon: In experimental operations upon carnivoral pituitary, pons, and ventral medulla. *Annals of Surgery* 88 (6), 985–993.
- MCRORBIE, D. W.; MOORE, E. A.; GRAVES, M. J.; PRINCE, M. J. (2007): MRI from picture to proton. 1. Auflage. Cambridge University Press, Cambridge, UK.

-
- MEIJ, B.; VOORHOUT, G.; RIJNBERK, A. (2002a): Progress in transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs and cats. *Molecular and Cellular Endocrinology* 197 (1-2), 89–96.
- MEIJ, B. P. (1998): Transsphenoidal Hypophysectomy for the Treatment of Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in Dogs. *Veterinary Quarterly* 20 (Supplement 1), 98–100.
- MEIJ, B. P.; AURIEMMA, E.; GRINWIS, G.; BUIJTELS, J. J.; KOOISTRA, H. S. (2010a): Successful treatment of acromegaly in a diabetic cat with transsphenoidal hypophysectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12 (5), 406–410.
- MEIJ, B. P.; KOOISTRA, H. S.; RIJNBERK, A. (2010b): Hypothalamus-Pituitary system. In: Ad Rijnberk und Hans S. Kooistra (Hg.): *Clinical endocrinology of dogs and cats*. 2. Auflage. Schlüter, Hannover, 13–54.
- MEIJ, B. P.; LOPES, M.-B. S.; ELLEGALA, D. B.; ALDEN, T. D.; LAWS, E. R. Jr (2002b): The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *Journal of Neurosurgery* 96 (2), 195–208.
- MEIJ, B. P.; MOL, J. A. (2008): Adrenocortical function. In: Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey und Michael L. Bruss (Hg.): *Clinical biochemistry of domestic animals*. 6. ed. Academic Press/Elsevier, Amsterdam, Boston, 605–622.
- MEIJ, B. P.; MOL, J. A.; BEVERS, M. M.; RIJNBERK, A. (1997a): Residual pituitary function after transsphenoidal hypophysectomy in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Journal of Endocrinology* 155 (3), 531–539.
- MEIJ, B. P.; VOORHOUT, G.; VAN DEN INGH, T. S.; HAZEWINKEL, H. A.; TESKE, E.; RIJNBERK, A. (1998): Results of transsphenoidal hypophysectomy in 52 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Veterinary Surgery* 27 (3), 246–261.
- MEIJ, B. P.; VOORHOUT, G.; VAN DEN INGH, T. S.; HAZEWINKEL, H. A.; VANT VERLAAT, J. W. (1997b): Transsphenoidal hypophysectomy in beagle dogs: evaluation of a microsurgical technique. *Veterinary Surgery* 26 (4), 295–309.
- MEIJ, B. P.; VOORHOUT, G.; VAN DEN INGH, T. S.; RIJNBERK, A. (2001): Transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in 7 cats. *Veterinary Surgery* 30 (1), 72–86.

-
- MELBY, J. C. (1988): Therapy of Cushing disease: a consensus for pituitary microsurgery. *Annals of Internal Medicine* 109 (6), 445–446.
- MERYMAN, H. T. (1956): Mechanics of Freezing in Living Cells and Tissues. *Science* 124 (3221), 515–521.
- MERYMAN, H. T. (1957): Physical Limitations of the Rapid Freezing Method. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 147 (929), 452–459.
- MERYMAN, H. T. (1964): Preservation of blood by freezing: A review. *Cryobiology* 1 (1), 52–56.
- MERYMAN, H. T. (1968): Modified Model for the Mechanism of Freezing Injury in Erythrocytes. *Nature* 218 (5139), 333–336.
- MERYMAN, H. T. (1970): The Exceeding of a Minimum Tolerable Cell Volume in Hypertonic Suspension as a Cause of Freezing Injury. In: G. E. W. Wolstenholme und Maevae O'Connor (Hg.): Ciba Foundation Symposium - The Frozen Cell. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 51–67.
- MERYMAN, H. T. (1974): Freezing injury and its prevention in living cells. *Annual Review of Biophysics and Bioengineering* 3 (0), 341–363.
- METZNER, C.; HADZISELIMOVIC, S.; GRAFE, I.; NAWROTH, P.; KASPERK, C. (2006): Therapeutisches Management bei der Akromegalie. *Medizinische Klinik* 101 (1), 15–23.
- MIDDLETON, D. J.; CULVENOR, J. A.; VASAK, E.; MINTOHADI, K. (1985): Growth Hormone-producing Pituitary Adenoma, Elevated Serum Somatomedin C Concentration and Diabetes Mellitus in a Cat. *The Canadian Veterinary Journal* 26 (5), 169–171.
- MIHALJEVIĆ, M.; GOMERČIĆ, H.; KRAMER, M. (Hg.) (2009): CT- und MRT-Atlas. Transversalanatomie des Hundes. Parey, Stuttgart.
- MIKAT, E. M.; HACKEL, D. B.; HARRISON, L.; GALLAGHER, J. J.; WALLACE, A. G. (1977): Reaction of the myocardium and coronary arteries to cryosurgery. *Laboratory Investigation* 37 (6), 632–641.
- MILES, T. S.; HRIBAR, D. (1981): Recovery of function after cryosurgical lesions of peripheral nerves in rats. *Neuroscience Letters* 24 (3), 285–288.

-
- MILLER, R. H.; MAZUR, P. (1976): Survival of frozen-thawed human red cells as a function of cooling and warming velocities. *Cryobiology* 13 (4), 404–414.
- MOORE, E. B.; MOLINERO, V. (2011): Structural transformation in supercooled water controls the crystallization rate of ice. *Nature* 479 (7374), 506–508.
- MORIELLO, K. A.; FEHRER-SAWYER, S. L.; MEYER, D. J.; FEDER, B. (1988): Adrenocortical suppression associated with topical otic administration of glucocorticoids in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 193 (3), 329–331.
- MORIN, J.; TRAORE, A.; DIONNE, G.; DUMONT, M.; FOUQUETTE, B.; DUFOUR, M. et al. (2004): Magnetic resonance-guided percutaneous cryosurgery of breast carcinoma: technique and early clinical results. *Canadian Journal of Surgery* 47 (5), 347–351.
- MORRISON, P. R.; SILVERMAN, S. G.; TUNCALI, K.; TATLI, S. (2008): MRI-guided cryotherapy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 27 (2), 410–420.
- MORRISON, S. A.; RANDOLPH, J.; LOTHROP, C. D. Jr (1989): Hypersomatotropism and insulin-resistant diabetes mellitus in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 194 (1), 91–94.
- MORTIMER, C. E.; MÜLLER, U. (2003): Chemie. Das Basiswissen der Chemie. 8. Auflage. Thieme, Stuttgart, 143-190.
- MOSIMANN, W.; KOHLER, T. (1990): Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere. Parey, Berlin.
- MÖSTL, E. (2010): Spezielle Endokrinologie. Hypothalamus-Hypophysen-System. In: Wolfgang von Engelhardt, Gerhard Breves und Christine Aurich (Hg.): Physiologie der Haustiere. 3., vollst. überarb. Aufl. Enke, Stuttgart, 477–480.
- MUGGEO, M.; BAR, R. S.; ROTH, J.; KAHN, C. R.; GORDEN, P. (1979): The insulin resistance of acromegaly: evidence for two alterations in the insulin receptor on circulating monocytes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 48 (1), 17–25.
- NAKAGAWA, K.; ISHIZUKA, T.; OBARA, T.; MATSUBARA, M.; AKIKAWA, K. (1987): Dichotomic action of glucocorticoids on growth hormone secretion. *European Journal of Endocrinology* 116 (2), 165–171.

-
- NAKAGAWA, K.; ISHIZUKA, T.; SHIMIZU, C.; ITO, Y.; WAKABAYASHI, I. (1992): Increased hypothalamic somatostatin mRNA following dexamethasone administration in rats. *European Journal of Endocrinology* 127 (5), 416–419.
- NATIELLA, J. R.; CARTER, J. M.; GAGE, A. A.; NATIELLA, R. R.; JOHNSON, R. R. (1986): Cryosurgery of rhesus monkey skin-evaluation of epidermal thickening and effect on elastic component. *Clinical and Experimental Dermatology* 11 (5), 486–497.
- NATIELLA, J. R.; GAGE, A. A.; ARMITAGE, J. E.; Greene, G W Jr (1974): Tissue response to cryosurgery of oral cavity in rhesus monkeys. *Archives of Pathology* 98 (3), 183–188.
- NEEL, H. B.; DESANTO, L. W. (1973): Cryosurgical control of cancer: effects of freeze rates, tumor temperatures, and ischemia. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology* 82 (5), 716–723.
- NEEL, H. B.; KETCHAM, A. S.; HAMMOND, W. G. (1971a): Cryonecrosis of normal and tumor-bearing rat liver potentiated by inflow occlusion. *Cancer* 28 (5), 1211–1218.
- NEEL, H. B.; KETCHAM, A. S.; HAMMOND, W. G. (1971b): Requisites for Successful Cryogenic Surgery of Cancer. *Archives of Surgery* 102 (1), 45.
- NEI, T. (1978): Structure and function of frozen cells: freezing patterns and post-thaw survival. *Journal of Microscopy* 112 (2), 197–204.
- NEIGER, R.; WITT, A. L.; NOBLE, A.; GERMAN, A. J. (2004): Trilostane Therapy for Treatment of Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in 5 Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18 (2), 160–164.
- NELSON, R. W.; FELDMANN, E. C.; SMITH, M. C. (1988): Hyperadrenocorticism in cats: seven cases (1978-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 193 (2), 245–250.
- NICKEL, R.; SCHUMMER, A.; WILLE, K.-H.; WILKENS, H. (2004): Passiver Bewegungsapparat, Skelettsystem. Kopfskelett. In: Richard Nickel, Eugen Seiferle und Josef Frewein (Hg.): Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Bewegungsapparat. 8. Auflage. Parey, Stuttgart, 128–211.
- NIEBAUER, G. W. (2003): Hypophysectomy. In: Douglas H. Slatter (Hg.): Textbook of small animal surgery. 3. Aufl. Saunders, Philadelphia, Pa, 1677–1694.

-
- NIEBAUER, G. W.; EVANS, S. M. (1988): Transsphenoidal hypophysectomy in the dog. A new technique. *Veterinary Surgery* 17 (6), 296–303.
- NIESSEN, S. J. M.; PETRIE, G.; GAUDIANO, F.; KHALID, M.; SMYTH, J. B.; MAHONEY, P.; CHURCH, D. B. (2007): Feline acromegaly: an underdiagnosed endocrinopathy? *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21 (5), 899–905.
- NITZ, W. R.; RUNGE, V. M.; SCHMEETS, S. H. (Hg.) (2011): Praxiskurs MRT. Anleitung zur MRT-Physik über klinische Beispiele. 2., überarb. und erw. Aufl. Thieme, Stuttgart.
- NORMAN, E. J.; MOONEY, C. T. (2000): Diagnosis and management of diabetes mellitus in five cats with somatotrophic abnormalities. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2 (4), 183–190.
- OKKENS, A. C.; BEVERS, M. M.; DIELEMAN, S. J.; WILLEMSE, A. H. (1990): Evidence for prolactin as the main luteotrophic factor in the cyclic dog. *Veterinary Quarterly* 12 (4), 193–201.
- OKKENS, A. C.; DIELEMAN, S. J.; BEVERS, M. M.; LUBBERINK, A. A.; WILLEMSE, A. H. (1986): Influence of hypophysectomy on the lifespan of the corpus luteum in the cyclic dog. *Journal of Reproduction and Fertility* 77 (1), 187–192.
- OLIVER, J. E. (1968): Surgical approach to the canine brain. *American Journal of Veterinary Research* 29, 353–378.
- ONCLIN, K.; VERSTEGEN, J. P. (1997): In vivo investigation of luteal function in dogs: effects of cabergoline, a dopamine agonist, and prolactin on progesterone secretion during mid-pregnancy and -diestrus. *Domestic Animal Endocrinology* 14 (1), 25–38.
- ONIK, G. (1996): Cryosurgery. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 23 (1), 1–24.
- ONIK, G.; COOPER, C.; GOLDBERG, H. I.; MOSS, A. A.; RUBINSKY, B.; CHRISTIANSON, M. (1984): Ultrasonic characteristics of frozen liver. *Cryobiology* 21 (3), 321–328.
- ONIK, G.; GILBERT, J.; HODDICK, W.; FILLY, R.; CALLEN, P.; RUBINSKY, B.; FARREL, L. (1985): Sonographic monitoring of hepatic cryosurgery in an experimental animal model. *American Journal of Roentgenology* 144 (5), 1043–1047.

-
- O'SULLIVAN, A. J.; KELLY, J. J.; HOFFMAN, D. M.; FREUND, J.; HO, K. K. (1994): Body composition and energy expenditure in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 78 (2), 381–386.
- OTTEN, D. M.; RUBINSKY, B. (2000): Cryosurgical monitoring using bioimpedance measurements - A feasibility study for electrical impedance tomography. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering* 47 (10), 1376–1381.
- PAPADIMITRIOU, A.; PRIFTIS, K. N. (2009): Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroimmunomodulation* 16 (5), 265–271.
- PEASE, G. R.; RUBINSKY, B.; WONG, S. T.; ROOS, M. S.; GILBERT, J. C.; ARAV, A. (1995a): An integrated probe for magnetic resonance imaging monitored skin cryosurgery. *Journal of Biomechanical Engineering* 117 (1), 59–63.
- PEASE, G. R.; WONG, S. T.; ROOS, M. S.; RUBINSKY, B. (1995b): MR image-guided control of cryosurgery. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 5 (6), 753–760.
- PETERSON, M. E.; KRIEGER, D. T.; DRUCKER, W. D.; HALMI, N. S. (1982): Immunocytochemical study of the hypophysis in 25 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Acta Endocrinologica* 101 (1), 15–24.
- PETERSON, M. E.; TAYLOR, R. S.; GRECO, D. S.; NELSON, R. W.; RANDOLPH, J. F.; FOODMAN, M. S. et al. (1990): Acromegaly in 14 Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 4 (4), 192–201.
- PFLEIDERER, S. O. R.; FREESMEYER, M. G.; MARX, C.; KÜHNE-HEID, R.; SCHNEIDER, A.; KAISER, W. A. (2002): Cryotherapy of breast cancer under ultrasound guidance: initial results and limitations. *European Radiology* 12 (12), 3009–3014.
- PFLEIDERER, S. O. R.; MARX, C.; CAMARA, O.; GAJDA, M.; KAISER, W. A. (2005): Ultrasound-guided, percutaneous cryotherapy of small (< or = 15 mm) breast cancers. *Investigative Radiology* 40 (7), 472–477.
- PINEIRO, R. M. I.; FORNEL-THIBAUD, P. de; BENCHEKROUN, G.; GARNIER, F.; MAUREY-GUENEC, C.; DELISLE, F.; ROSENBERG, D. (2011): Use of computed tomography adrenal gland measurement for differentiating ACTH dependence from ACTH independence in 64 dogs with hyperadenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25 (5), 1066–1074.

-
- PLIQUETT, F. (1989): Methoden zur Objektivierung kryotherapeutischer Effekte im Gewebe. Passiv elektrische Verhalten. In: Wolfgang Matthäus (Hg.): *Kryotherapie in Ophthalmologie und Dermatologie und Grundlagen der therapeutischen Kälteanwendung*. Fischer, Stuttgart, 107–116.
- PODKONJAK, K. R. (1982): Veterinary cryotherapy 2. A comprehensive look at uses, principles, and successes. *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician* 77 (2), 183–192.
- POLKOWSKA, J.; WAŃKOWSKA, M.; RIDDESTRAÅLE, Y.; WÓJCIK-GLADYSZ, A.; MADEJ, A.; TILLET, Y. (2008): Prepubertal changes in the synthesis, storage and release of growth hormone and luteinising hormone and in the immunoreactivity of oestrogen receptor-alpha in lamb pituitary cells. A morphofunctional study. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 35 (3), 257–267.
- POPPENDIEK, H. F.; RANDALL, R.; BREEDEN, J. A.; CHAMBERS, J. E.; MURPHY, J. R. (1967): Thermal conductivity measurements and predictions for biological fluids and tissues. *Cryobiology* 3 (4), 318–327.
- PUENTE, S. (2003): Pituitary carcinoma in an Airedale terrier. *The Canadian Veterinary Journal* 44 (3), 240–242.
- QUINTANILLA, R.; KRUSEN, F. H.; ESSEX, H. E. (1947): Studies on frostbite with special reference to treatment and the effect on minute blood vessels. *The American Journal of Physiology* 149 (1), 149–161.
- RABB, J. M.; RENAUD, M. L.; BRANDT, P. A.; WITT, C. W. (1974): Effect of freezing and thawing on the microcirculation and capillary endothelium of the hamster cheek pouch. *Cryobiology* 11 (6), 508–518.
- RABI, I. I.; KELLOGG, J. M. B.; ZACHARIAS, J. R. (1934): The Magnetic Moment of the Proton. *Physical Review* 46 (3), 157–163.
- RADINSKY, L. (1978): Evolution of Brain Size in Carnivores and Ungulates. *The American Naturalist* 112 (987), 815–831.
- RALL, W. F.; MAZUR, P.; MCGRATH, J. J. (1983): Depression of the ice-nucleation temperature of rapidly cooled mouse embryos by glycerol and dimethyl sulfoxide. *Biophysical Journal* 41 (1), 1–12.

-
- RAND, R. W. (1966a): Cryosurgery of the Pituitary in Acromegaly. *Annals of Surgery* 164 (4), 587–592.
- RAND, R. W. (1966b): Cryosurgery of the pituitary in acromegaly: reduced growth hormone levels following hypophysectomy in 13 cases. *Annals of Surgery* 164 (4), 587–592.
- RAND, R. W. (1968): Cryogenic technics in stereotaxic neurosurgery. Cryohypophysectomy and cryothalamectomy. *International Surgery* 49 (3), 212–216.
- RAND, R. W.; DASHE, A. M.; PAGLIA, D. E.; CONWAY, L. W.; SOLOMON, D. H. (1964): Stereotactic Cryohypophysectomy. *Journal of the American Medical Association* 189 (4), 255–259.
- RAND, R. W.; RAND, R. P.; EGGERDING, F. A.; DENBESTEN, L.; KING, W. (1987): Cryolumpectomy for carcinoma of the breast. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 165 (5), 392–396.
- RAND, R. W.; RAND, R. P.; EGGERDING, F. A.; FIELD, M.; DENBESTEN, L.; KING, W.; CAMICI, S. (1985): Cryolumpectomy for breast cancer: An experimental study. *Cryobiology* 22 (4), 307–318.
- RAPATZ, G. L.; LUYET, B. (1961): Electron microscope study of erythrocytes in rapidly frozen frog's blood. *Biodynamica* 8, 295–315.
- RAPATZ, G. L.; MENZ, L. J.; LUYET, B. J. (1966): Anatomy of the freezing process in biological materials. In: Harold T. Meryman (Hg.): *Cryobiology*. Acad. Press, New York, 139–162.
- RATHJEN, S.; ENGELMANN, R.; STRUIF, S.; KAULISCH, T.; STILLER, D.; LOWEL, S. (2003): The growth of cat cerebral cortex in postnatal life: a magnetic resonance imaging study. *European Journal of Neuroscience* 18 (7), 1797–1806.
- RAVIKUMAR, T. S.; KANE, R.; CADY, B.; JENKINS, R. L.; MCDERMOTT, W.; ONIK, G. et al. (1987): Hepatic cryosurgery with intraoperative ultrasound monitoring for metastatic colon carcinoma. *Archives of Surgery* 122 (4), 403–409.
- RAVIKUMAR, T. S.; STEELE, G., JR; KANE, R.; KING, V. (1991): Experimental and clinical observations on hepatic cryosurgery for colorectal metastases. *Cancer research* 51 (23), 6323–6327.

-
- REMER, E. M.; WEINBERG, E. J.; OTO, A.; MALLEY, C. M. O.; GILL, I. S. (2000): MR Imaging of the Kidneys After Laparoscopic Cryoablation. *American Journal of Roentgenology* 174 (3), 635–640.
- REUSCH, C. E. (2013): Tumoren der Hypophyse. In: Martin Kessler (Hg.): Kleintieronkologie. 3. Auflage. Enke, Stuttgart, 432–437.
- RIJNBERK, A.; BELSHAW, B. E. (1988): An alternative protocol for the medical management of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Veterinary Record* 122 (20), 486–488.
- RIJNBERK, A.; DER KINDEREN, P. J.; THIJSEN, J. H. H. (1968): Spontaneous Hyperadrenocorticism in the dog. *The Journal of Endocrinology* 41 (3), 397-NP.
- RIJNBERK, A.; GALAC, S.; REUSCH, C. E.; KOOISTRA, H. S. (2010): Pituitary-dependent hypercortisolism. In: Ad Rijnberk und Hans S. Kooistra (Hg.): Clinical endocrinology of dogs and cats. 2. Auflage. Schlüter, Hannover, 116–124.
- RIJNBERK, A.; KINDEREN, P. J.; THIJSEN, J. H. H. (1969): Canine Cushing's Syndrome. *Zentralblatt für Veterinärmedizin* 16 (1), 13–28.
- RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H. S. (2010): Protocols for Function Tests. In: Ad Rijnberk und Hans S. Kooistra (Hg.): Clinical endocrinology of dogs and cats. 2. Auflage. Schlüter, Hannover, 305–314.
- RIJNBERK, A.; VAN HERPEN, H.; MOL, J. A.; RUTTEMAN, G. R. (1993): Disturbed release of growth hormone in mature dogs: a comparison with congenital growth hormone deficiency. *The Veterinary Record* 133 (22), 542–545.
- RISTIĆ, N.; NESTOROVIĆ, N.; MANOJLOVIĆ-STOJANOSKI, M.; MEDIGOVIĆ, I.; TRIFUNOVIĆ, S.; SOŠIĆ-JURJEVIĆ, B.; MILOŠEVIĆ, V. (2014): Exposure to dexamethasone reduces pituitary volume and gonadotropic cell number in rat fetuses. *Acta Histochemica* 116 (5), 973–980.
- RIVOIRE, M. L.; VOIGLIO, E. J.; KAEMMERLEN, P.; MOLINA, G.; TREILLEUX, I.; FINZY, J. et al. (1996): Hepatic cryosurgery precision: evaluation of ultrasonography, thermometry, and impedancemetry in a pig model. *Journal of Surgical Oncology* 61 (4), 242–248.

-
- ROBERTS, S. M.; LAVACH, J. D.; MACY, D. W.; SEVERIN, G. A. (1984): Effect of ophthalmic prednisolone acetate on the canine adrenal gland and hepatic function. *American Journal of Veterinary Research* 45 (9), 1711–1714.
- ROBINSON, D.; HALPERIN, N.; NEVO, Z. (2001): Two freezing cycles ensure interface sterilization by cryosurgery during bone tumor resection. *Cryobiology* 43 (1), 4–10.
- ROBINSON, D.; YASSIN, M.; NEVO, Z. (2004): Cryotherapy of musculoskeletal tumors--from basic science to clinical results. *Technology in Cancer Research & Treatment* 3 (4), 371–375.
- RÖHRS, V. M. (1986): Cephalisation bei Caniden. *Journal of Zoological Systematics and Evolutionary Research* 24 (4), 300–307.
- ROSENFELD, R. G.; WILSON, D. M.; DOLLAR, L. A.; BENNETT, A.; HINTZ, R. L. (1982): Both human pituitary growth hormone and recombinant DNA-derived human growth hormone cause insulin resistance at a postreceptor site. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 54 (5), 1033–1038.
- ROTHENBORG, H. W. (1970): Cutaneous circulation in rabbits and humans before, during, and after cryosurgical procedures measured by xenon-133 clearance. *Cryobiology* 6 (6), 507–514.
- RUBINSKY, B. (2000): Cryosurgery. *Annual Review of Biomedical Engineering* 2, 157–187.
- RUBINSKY, B.; LEE, C. Y.; BASTACKY, J.; ONIK, G. (1990): The process of freezing and the mechanism of damage during hepatic cryosurgery. *Cryobiology* 27 (1), 85–97.
- RUBINSKY, B.; PEGG, D. E. (1988): A mathematical model for the freezing process in biological tissue. *Proceedings of the Royal Society of London* 234 (1276), 343–358.
- RUI, J.; TATSUTANI, K. N.; DAHIYA, R.; RUBINSKY, B. (1999): Effect of thermal variables on human breast cancer in cryosurgery. *Breast Cancer Research and Treatment* 53 (2), 185–192.
- RUPP, C. C.; HOFFMANN, N. E.; SCHMIDLIN, F. R.; SWANLUND, D. J.; BISCHOF, J. C.; COAD, J. E. (2002): Cryosurgical changes in the porcine kidney: histologic analysis with thermal history correlation. *Cryobiology* 45 (2), 167–182.

-
- SABEL, M. S.; KAUFMAN, C. S.; WHITWORTH, P.; CHANG, H.; STOCKS, L. H.; SIMMONS, R.; SCHULTZ, M. (2004): Cryoablation of early-stage breast cancer: work-in-progress report of a multi-institutional trial. *Annals of Surgical Oncology* 11 (5), 542–549.
- SAEGER, W. (2008): Endokrinium. In: Ekkehard Grundmann, Albert Roessner, Rainer M. Bohle, Frank Dombrowski, Wolfgang Feiden, Ludger Fink et al. (Hg.): *Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie*. 11. Auflage. Elsevier Urban & Fischer, München, 459–470.
- SAGLAM, S.; KRAGT, C. L.; WILSON, C. B.; KAPLAN, S. L.; BARKER, M. (1972): Graded cryohypophysectomy in the rhesus monkey. Histopathology and endocrine function. *Journal of Neurosurgery* 36 (2), 169–177.
- SAKAI, A.; OTSUKA, K. (1967): Survival of Plant Tissue at Super-Low Temperatures V. An Electron Microscope Study of Ice in Cortical Cells Coole. *Plant Physiology* 42 (12), 1680–1694.
- SALOMON, F.-V. (2008a): Bewegungsapparat. Knöchernes Skelett. In: Franz-Viktor Salomon, Hans Geyer und Uwe Gille (Hg.): *Anatomie für die Tiermedizin*. 2., aktualisierte und erweiterte Aufl. Enke, Stuttgart, 84–87.
- SALOMON, F.-V. (2008b): Nervensystem, Systema nervosum. Anatomie des Gehirns. In: Franz-Viktor Salomon, Hans Geyer und Uwe Gille (Hg.): *Anatomie für die Tiermedizin*. 2., aktualisierte und erweiterte Aufl. Enke, Stuttgart, 499–523.
- SANDISON, G. A.; LOYE, M. P.; REWCASTLE, J. C.; HAHN, L. J.; SALIKEN, J. C.; MCKINNON, J. G.; DONNELLY, B. J. (1998): X-ray CT monitoring of iceball growth and thermal distribution during cryosurgery. *Physics in Medicine and Biology* 43 (11), 3309–3324.
- SATO, J.; SATO, R.; KINAI, M.; TOMIZAWA, N.; OSAWA, T.; NAKADA, K. et al. (2001): Pituitary chromophobe carcinoma with a low level of serum gonadotropin and an aspermatogenesis in a dog. *The Journal of Veterinary Medical Science* 63 (2), 183–185.
- SCHLUETER, C.; BUDRAS, K. D.; LUDEWIG, E.; MAYRHOFER, E.; KOENIG, H. E.; WALTER, A.; OECHTERING, G. U. (2009): Brachycephalic feline noses: CT and anatomical study of the relationship between head conformation and the nasolacrimal drainage system. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11 (11), 891–900.

-
- SCHMIDT, M. J. (2014): Morphometric analysis of the skull and central nervous system of Cavalier King Charles Spaniels. A review of the pathogenesis of the Chiari-like malformation. VVB Laufersweiler Verlag, Gießen.
- SCHMIDT, M. J. (2015): Anatomie des Zentralnervensystems. In: Martin Jürgen Schmidt, Martin Kramer und Ruth Dennis (Hg.): MRT-Atlas ZNS-Befunde bei Hund und Katze. Enke, Stuttgart.
- SCHMIDT, M. J.; AMORT, K. H.; FAILING, K.; KLINGLER, M.; KRAMER, M.; ONDREKA, N. (2014): Comparison of the endocranial- and brain volumes in brachycephalic dogs, mesaticephalic dogs and Cavalier King Charles spaniels in relation to their body weight. *Acta Veterinaria Scandinavica* 56 (1), 30–38.
- SCHMIDT, M. J.; HENRICH, M. (2015): Neoplasien des Zentralnervensystems. In: Martin Jürgen Schmidt, Martin Kramer und Ruth Dennis (Hg.): MRT-Atlas ZNS-Befunde bei Hund und Katze. Enke, Stuttgart.
- SCHNORR, B.; KRESSIN, M. (Hg.) (2001): Embryologie der Haustiere. 5. Auflage. Enke, Stuttgart.
- SCHOENEMANN, P. T. (2004): Brain size scaling and body composition in mammals. *Brain, Behavior and Evolution* 63 (1), 47–60.
- SCHWARTZ, T. H.; ANAND, V. K. (2007): The endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the suprasellar cistern. *Clinical Neurosurgery* 54, 226–235.
- SCHWEDES, C. S. (1997): Mitotane (o, p'-DDD) treatment in a cat with hyperadrenocorticism. *The Journal of Small Animal Practice* 38 (11), 520–524.
- SEIFERT, J. K.; GERHARZ, C. D.; MATTES, F.; NASSIR, F.; FACHINGER, K.; BEIL, C.; JUNGINGER, T. (2003): A pig model of hepatic cryotherapy. In vivo temperature distribution during freezing and histopathological changes. *Cryobiology* 47 (3), 214–226.
- SHENG, H. Z.; WESTPHAL, H. (1999): Early steps in pituitary organogenesis. *Trends in Genetics* 15 (6), 236–240.
- SHEPHERD, J. P.; DAWBER, R. (1984): Wound healing and scarring after cryosurgery. *Cryobiology* 21 (2), 157–169.

-
- SHIMADA, K. (1977): Effects of cryoprotective additives on intracellular ice formation and survival in very rapidly cooled HeLa Cel. *Contributions from the Institute of Low Temperature Science*, 49–69.
- SHIMADA, K.; ASAHINA, E. (1975): Visualization of intracellular ice crystals formed in very rapidly frozen cells at -27°C . *Cryobiology* 12 (3), 209–218.
- SHIMON, I.; MELMED, S. (1997): Structure and function of somatostatin receptors in growth hormone control. *The Journal of Endocrinology* 155 Suppl 1, 3–8.
- SHINGLETON, W. B.; FARABAUGH, P.; HUGHSON, M.; SEWELL, P. E. (2001): Percutaneous cryoablation of porcine kidneys with magnetic resonance imaging monitoring. *The Journal of Urology* 166 (1), 289–291.
- SIEBERT, J. (1991): Klinische Untersuchungen zur therapeutischen Anwendung der Kryonekrose in der Veterinärmedizin. Vet.-Med. Dissertation. Humboldt-Universität, Berlin.
- SIEBERT, J. (2013): Kryochirurgie. In: Martin Kessler (Hg.): Kleintieronkologie. 3. Auflage. Enke, Stuttgart, 163–167.
- SIEBERT, J.; BEHRENS, A.; GRÄNITZ, U. (1996): Kryochirurgie in der Tiermedizin. Enke, Stuttgart.
- SIMON, C. J.; DUPUY, D. E. (2005): Current role of image-guided ablative therapies in lung cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 5 (4), 657–666.
- SMITH, J. J.; FRASER, J. (1974): An estimation of tissue damage and thermal history in the cryolesion. *Cryobiology* 11 (2), 139–147.
- SMITH, J. J.; FRASER, J.; MACIVER, A. G. (1978): Ultrastructure after cryosurgery of rat liver. *Cryobiology* 15 (4), 426–432.
- SMITLI, A. K.; EHRLICH, H. P.; TRELSTAD, R. L.; KOROLY, M. J.; SCHATTKERK, M. E.; MALT, R. A. (1980): Differences in healing of skin wounds caused by burn and freeze injuries. *Annals of Surgery* 191 (2), 244–248.
- SNYCKERS, F. D. (1975): Transsphenoidal selective anterior hypophysectomy in cats for microsurgical training. Technical note. *Journal of Neurosurgery* 43 (6), 774–777.
- SØMME, L. (1982): Supercooling and winter survival in terrestrial arthropods. *Comparative Biochemistry and Physiology* 73 (4), 519–543.

-
- SPUCH, C.; DIZ-CHAVES, Y.; PEREZ-TILVE, D.; ALVAREZ-CRESPO, M.; MALLO, F. (2007): Prolactin-releasing Peptide (PrRP) increases prolactin responses to TRH in vitro and in vivo. *Endocrine* 31 (2), 119–124.
- STEWART, G. J.; PREKETES, A.; HORTON, M.; ROSS, W. B.; MORRIS, D. L. (1995): Hepatic cryotherapy: double-freeze cycles achieve greater hepatocellular injury in man. *Cryobiology* 32 (3), 215–219.
- STOLP, R.; RIJNBERK, A.; MEIJER, J. C.; CROUGHS, R. J. (1983): Urinary corticoids in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science* 34 (2), 141–144.
- STYNE, D. (2011): Growth. In: David G. Gardner und Francis S. Greenspan (Hg.): Greenspan's basic & clinical endocrinology. 9. ed. McGraw Hill Medical, New York, 163.
- TACKE, J.; SPEETZEN, R.; ADAM, G.; SELLHAUS, B.; GLOWINSKI, A.; HESCHEL, I. et al. (2001): Experimental MR imaging-guided interstitial cryotherapy of the brain. *American Journal of Neuroradiology* 22 (3), 431–440.
- TAKAHASHI, T.; WILLIAMS, R. J. (1983): Thermal shock hemolysis in human red cells. *Cryobiology* 20 (5), 507–520.
- TAN, U.; KUTLU, N. (1993): Sexual Dimorphism in Body and Brain Weight and Its Association with Paw Preference in Cats. *International Journal of Neuroscience* 73 (1-2), 23–36.
- TATSUTANI, K.; RUBINSKY, B.; ONIK, G.; DAHIYA, R. (1996): Effect of thermal variables on frozen human primary prostatic adenocarcinoma cells. *Urology* 48 (3), 441–447.
- TAYLOR, M. J.; PEGG, D. E. (1983): The effect of ice formation on the function of smooth muscle tissue stored at -21 or -60 degrees C. *Cryobiology* 20 (1), 36–40.
- TEASDALE, G. M. (1982): Cryosurgery or microsurgery in the management of acromegaly. *Journal of the American Medical Association* 247 (9), 1289–1291.
- TILNEY, F. (1911): Contribution to the study of the hypophysis cerebri with especial reference to its comparative histology. Waverly Press, Baltimore, Md (Philadelphia, PA.).
- TORRE, D. (1983): Depth dose in cryosurgery. *The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology* 9 (3), 219–225.

-
- TOURSEL, W. (1989): Kryobiologische Grundzüge. In: Wolfgang Matthäus (Hg.): Kryotherapie in Ophthalmologie und Dermatologie und Grundlagen der therapeutischen Kälteanwendung. Fischer, Stuttgart, 21–29.
- TROXEL, M. T.; VITE, C. H.; WINKLE, T. J.; NEWTON, A. L.; TICHES, D.; DAYRELL-HART, B. et al. (2003): Feline Intracranial Neoplasia: Retrospective Review of 160 Cases (1985-2001). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17 (6), 850–859.
- TRUDEL, L.; BOUIN, M.; TOMASETTO, C.; EBERLING, P.; ST-PIERRE, S.; BANNON, P. et al. (2003): Two new peptides to improve post-operative gastric ileus in dog. *Peptides* 24 (4), 531–534.
- TÜMER, C.; OFLAZOGLU, H. D.; OBAY, B. D.; KELLE, M.; TASDEMIR, E. (2008): Effect of ghrelin on gastric myoelectric activity and gastric emptying in rats. *Regulatory Peptides* 146 (1-3), 26–32.
- TYSON, R.; GRAHAM, J. P.; BERMINGHAM, E.; RANDALL, S.; BERRY, C. R. (2005): Dynamic computed tomography of the normal feline hypophysis cerebri (Glandula pituitaria). *Veterinary Radiology & Ultrasound* 46 (1), 33–38.
- VALENTIN, S. Y.; CORTRIGHT, C. C.; NELSON, R. W.; PRESSLER, B. M.; ROSENBERG, D.; MOORE, G. E.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C. (2014): Clinical findings, diagnostic test results, and treatment outcome in cats with spontaneous hyperadrenocorticism: 30 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28 (2), 481–487.
- VAN BUREN, J. M.; BERGENSTAL, D. M. (1960): An evaluation of graded hypophysectomy in man. A quantitative functional and anatomical study. *Cancer* 13 (1), 155–171.
- VAN DER LELY, A. J.; TSCHOP, M.; HEIMAN, M. L.; GHIGO, E. (2004): Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Reviews* 25 (3), 426–457.
- VAN DER VLUGT-MEIJER, R. H.; MEIJ, B. P.; VAN DEN INGH, T. S.; RIJNBEEK, A.; VOORHOUT, G. (2003): Dynamic computed tomography of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17 (6), 773–780.

-
- VAN DER VLUGT-MEIJER, R. H.; MEIJ, B. P.; VOORHOUT, G. (2006): Thin-slice three-dimensional gradient-echo magnetic resonance imaging of the pituitary gland in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 67 (11), 1865–1872.
- VAN DER VLUGT-MEIJER, R. H.; VOORHOUT, G.; MEIJ, B. P. (2002): Imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Molecular and Cellular Endocrinology* 197 (1-2), 81–87.
- VAN ESSER, S.; VAN DEN BOSCH, M. A. A. J.; VAN DIEST, P. J.; MALI, W. T. M.; BOREL RINKES, I. H. M.; VAN HILLEGERSBERG, R. (2007): Minimally invasive ablative therapies for invasive breast carcinomas: an overview of current literature. *World Journal of Surgery* 31 (12), 2284–2292.
- VAN KEULEN, L. J.; WESDORP, J. L.; KOOISTRA, H. S. (1996): Diabetes Mellitus in a Dog with a Growth Hormone-producing Acidophilic Adenoma of the Adenohypophysis. *Veterinary Pathology* 33 (4), 451–453.
- VERDURA, J.; WHITE, R. J.; ALBIN, M. (1963): A new technique for aseptic hypophysectomy in the dog. *Journal of Surgical Research* 3 (3), 174–175.
- VILLABLANCA, J. R.; SCHMANKE, T. D.; LEKHT, V.; CRUTCHER, H. A. (2000): The growth of the feline brain from late fetal into adult life. I. A morphometric study of the neocortex and white matter. *Brain Research. Developmental Brain Research* 122 (1), 11–20.
- VOORHOUT, G. (1990): Cisternography combined with linear tomography for visualization of the pituitary gland in healthy dogs: A comparison with computed tomography. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 31 (2), 68–73.
- WAIBL, H.; WILKENS, H. (2005): Arterien, Arteriae und Venen, Venae. In: Richard Nickel, August Schummer, Eugen Seiferle und Karl-Heinz Habermehl (Hg.): *Kreislaufsystem, Haut und Hautorgane*. 4. Auflage. Parey, Stuttgart, 74–275.
- WAJCHENBERG, B. L.; LIBERMAN, B.; NETO, D. G.; MOROZIMATO, M. Y.; SEMER, M.; BRACCO, L. O. et al. (1996): Growth Hormone Axis in Cushing's Syndrome. *Hormone Research in Paediatrics* 45 (1-2), 99–107.
- WALLACK, S. T.; WISNER, E. R.; FELDMAN, E. C. (2003): Mensuration of the pituitary gland from magnetic resonance images in 17 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 44 (3), 278–282.

-
- WASS, J. A. (1997): Evidence for the effectiveness of radiotherapy in the treatment of acromegaly. *The Journal of Endocrinology* 155 Suppl 1, 57-58 und 67-71.
- WATSON, P. J.; HERRTAGE, M. E. (1998): Hyperadrenocorticism in six cats. *The Journal of Small Animal Practice* 39 (4), 175–184.
- WAYNE, R. K. (1986): Cranial Morphology of Domestic and Wild Canids: The Influence of Development on Morphological Change. *Evolution* 40 (2), 243.
- WEBER, S. M.; LEE, F. T.; WARNER, T. F.; CHOSY, S. G.; MAHVI, D. M. (1998): Hepatic cryoablation: US monitoring of extent of necrosis in normal pig liver. *Radiology* 207 (1), 73–77.
- WEISER, C. J. (1970): Cold Resistance and Injury in Woody Plants: Knowledge of hardy plant adaptations to freezing stress may help us to reduce winter damage. *Science* 169 (3952), 1269–1278.
- WEISHAUPT, D.; KÖCHLI, V. D.; MARINCEK, B.; FRÖHLICH, J. M. (2014): Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 7., überarb. und erg. Aufl. Springer, Berlin.
- WESTBROOK, C.; ROTH, C. K.; TALBOT, J. (2011): MRI in Practice. 4. Auflage. John Wiley & Sons, Chicester.
- WHITTAKER, D. K. (1974a): Degeneration and regeneration of nerves following cryosurgery. *British Journal of Experimental Pathology* 55 (6), 595–600.
- WHITTAKER, D. K. (1974b): Ice crystals formed in tissue during cryosurgery. *Cryobiology* 11 (3), 202–217.
- WHITTAKER, D. K. (1977): Vascular responses in the oral mucosa following cryosurgery. *Journal of Periodontal Research* 12 (1), 55–63.
- WHITTAKER, D. K. (1978): Electron microscopy of the ice crystals formed during cryosurgery: Relationship to duration of freeze. *Cryobiology* 15 (5), 603–607.
- WHITTAKER, D. K. (1984): Mechanisms of tissue destruction following cryosurgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 66 (5), 313–318.
- WILLARD, M. D.; NACHREINER, R. F.; HOWARD, V. C.; FOOSHEE, S. K. (1986a): Effect of long-term administration of ketoconazole in cats. *American Journal of Veterinary Research* 47 (12), 2510–2513.

-
- WILLARD, M. D.; NACHREINER, R. F.; HOWARD, V. C.; FOOSHEE, S. K. (1986b): Effect of long-term administration of ketoconazole in cats. *American Journal of Veterinary Research* 47 (12), 2510–2513.
- WILSON, C. B.; WINTERNITZ, W. W.; BERTAN, V.; SIZEMORE, G. (1966): Stereotaxic cryosurgery of the pituitary gland in carcinoma of the breast and other disorders. *Journal of the American Medical Association* 198 (6), 587–590.
- WITHROW, S. J. (1980): General principles of cryosurgical technique. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 10 (4), 779–786.
- WONG, W. S.; CHINN, D. O.; CHINN, M.; CHINN, J.; TOM, W. L. (1997): Cryosurgery as a treatment for prostate carcinoma: results and complications. *Cancer* 79 (5), 963–974.
- WOODHEAD, P. (1971): Relationship of pituitary size to body weight in cod, *Gadus morhua*. *General and Comparative Endocrinology* 16 (1), 160–162.
- XU, K.; LI, R. (2012): Imaging Technology in Cryosurgery. In: Kecheng Xu, Nikolai N. Korpan und Lizhi Niu (Hg.): *Modern Cryosurgery for Cancer*. World Scientific, Singapore, 249–266.
- XU, K.; NIU, L. (2012): Consideration of Cryosurgical Technology. In: Kecheng Xu, Nikolai N. Korpan und Lizhi Niu (Hg.): *Modern Cryosurgery for Cancer*. World Scientific, Singapore, 187–210.
- XU, K.; ZUO, J. (2012): Cryosurgical Apparatus. In: Kecheng Xu, Nikolai N. Korpan und Lizhi Niu (Hg.): *Modern Cryosurgery for Cancer*. World Scientific, Singapore, 171–185.
- YAKAR, S.; LIU, J. L.; STANNARD, B.; BUTLER, A.; ACCILI, D.; SAUER, B.; LEROITH, D. (1999): Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (13), 7324–7329.
- YAMADA, S.; TSUBOUCHI, S. (1976): Rapid cell death and cell population recovery in mouse skin epidermis after freezing. *Cryobiology* 13 (3), 317–327.
- YANG, W.-H.; LIAO, S.-T.; SHEN, S.-Y.; CHANG, H.-C. (2004): The speed of ice growth as an important indicator in cryosurgery. *The Journal of Urology* 172 (1), 345–348.

YEUNG, C.-M.; CHAN, C.-B.; LEUNG, P.-S.; CHENG, C. H. K. (2006): Cells of the anterior pituitary. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 38 (9), 1441–1449.

ZACARIAN, S. A. (1978): Cryo Corner: Is Lateral Spread of Freeze a Valid Guide to Depth of Freeze? *The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology* 4 (8), 561–563.

ZACARIAN, S. A. (1985a): Cryogenics: the cryolesion and the pathogenesis of cryonecrosis. In: Setrag A. Zacarian (Hg.): *Cryosurgery for skin cancer and cutaneous disorders*. Mosby, St. Louis, 1–30.

ZACARIAN, S. A. (Hg.) (1985b): *Cryosurgery for skin cancer and cutaneous disorders*. Mosby, St. Louis.

ZACARIAN, S. A.; STONE, D.; CLATER, M. (1970): Effects of cryogenic temperatures on microcirculation in the golden hamster cheek pouch. *Cryobiology* 7 (1), 27–39.

ZHU, X.; GLEIBERMAN, A. S.; ROSENFELD, M. G. (2007): Molecular physiology of pituitary development: signaling and transcriptional networks. *Physiological Reviews* 87 (3), 933–963.

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

1	Ventralansicht eines Gehirns einer normozephalen Katze.....	6
2	Sagittalschnitt durch das Gehirn einer normozephalen Katze.....	7
3	Midsagittales T2-gewichtetes MRT Bild einer normozephalen Katze.....	7
4	Transversaler Schnitt durch das Gehirn einer normozephalen Katze auf Höhe der Hypophyse.....	8
5	Transversale T1-gewichtete MRT-Aufnahme nach Kontrastmittelapplikation einer gesunden, achtjährigen Europäisch Kurzhaar Katze.....	8
6	Lichtmikroskopische Darstellung der Hypophyse sagittal (oben) und transversal (unten) von zwei Europäisch Kurzhaar Katzen mit HE-Färbung.....	17
7	Schematische Darstellung der Hypophyse in Verbindung mit den Ursprungskernen des hypothalamisch-hypophysären Systems.....	19
8	Schematische Darstellung der stimulierenden und hemmenden Einflüsse auf das Hypothalamus-Hypophysen-System mit entsprechenden Zielorganen.....	22
9	Sechsjährige Perserkatze mit PDH vor (A) und 4 Monate nach transspheoidaler Hypophysektomie (B).....	33
10	Elfjährige, männlich-kastrierte Europäisch Kurzhaar Katze mit Diabetes mellitus und Akromegalie.....	35
11	Lagerung des Patienten für die transspheoidale Hypophysektomie am Beispiel eines Hundes.....	45
12	Ventrale Ansicht auf das Os sphenoidale eines Katzenschädels mit Einzeichnung des Bereichs für den transspheoidalen Zugang (A). Intraoperativer Blick auf die Hypophyse (B).....	47
13	69-jähriger männlicher Patient nach kryochirurgischem Eingriff aufgrund eines Nierenzellkarzinoms.....	68
14	Darstellung der Protonen, wenn kein magnetisches Feld vorhanden ist (links) und die Ausrichtung der Protonen mit externem Magnetfeld B_0 (rechts).....	74
15	Darstellung der Auswirkung eines 90°-Hochfrequenzimpulses.....	74
16	Darstellung der T1-Relaxationszeit als Kurve.....	76
17	Ablauf der T2- und T2*-Relaxation.....	77
18	Schematische Darstellung des Abfalls der Signalintensität der T2-Kurve bei der T2-Relaxation.....	77

19	Die Durchführung der magnetresonanztomographischen Untersuchung bei einer Katze.....	89
20	Oberflächenspule C3 der Firma <i>Philips</i>	89
21	Vermessung von Gehirn und Hypophyse bei einer brachyzephalen Katze.....	91
22	Vermessung von Gehirn und Hypophyse bei einer normozephalen Katze.....	91
23	Midsagittale T2-gewichtete Aufnahme zur Vermessung der maximalen Ausdehnung des Gehirns einer normozephalen Katze.....	92
24	Transversale T1-gewichtete Aufnahme nach Kontrastmittelapplikation einer normozephalen Katze.....	92
25	Midsagittale T2-gewichtete Aufnahme zur Vermessung der maximalen Ausdehnung des Gehirns einer brachyzephalen Katze.....	93
26	Transversale T1-gewichtete 3D FFE Aufnahme einer brachyzephalen Katze.....	93
27	Darstellung der Patientenzahlen und Geschlechterverteilung der brachy- und normozephalen Katzen.....	96
28	Darstellung der Altersverteilung der Gesamtpopulation sowie bei brachy- und normozephalen Katzen.....	97
29	Mittlere Körpermasse in kg KM der Gesamtpopulation und bei brachy- und normozephalen Katzen.....	98
30	Angabe der Hypophysenmaße brachy- und normozephaler Katzen.....	100
31	Angabe der Gehirnmaße brachy- und normozephaler Katzen.....	101
32	Darstellung der Wechselwirkung zwischen Kopfform und Geschlecht bei kastrierten brachy- und normozephalen Katzen.....	104
33	Darstellung der mittleren Hypophysenbreiten in mm, bereinigt um Störgrößen Alter und Körpermasse und mit Angabe der Standardabweichungen bei kastrierten brachy- und normozephalen Katzen.....	106
34	Darstellung der mittleren Hypophysenbreiten (in mm), bereinigt um Störgrößen Alter und Gehirnbreite und mit Angabe der Standardabweichungen bei kastrierten brachy- und normozephalen Katzen.....	107
35	Hypophysenbreiten bei brachyzephalen Katzen und Angabe der Standardabweichungen in mm im Geschlechtervergleich und Vergleich des Austausches der Kovariable KM durch GBt.....	108

36	Darstellung der mittleren Hypophysenmaße mit Angabe der Standardabweichungen (in mm) der brachyzephalen Katzen, aufgeteilt nach Geschlecht und Kastrationsstatus.....	109
37	Darstellung der Gehirnbreiten bei kastrierten brachy- und normozephalen Katzen im Geschlechtervergleich.....	117
38	Schematischer sagittaler Schnitt durch Schädel und Hypophyse.....	130
39	Vergleichende Darstellung der Kopfformen bei normozephalen (links) und brachyzephalen (rechts) Katzen.....	133
40	Midsagittale MRT-Bilder zweier Schafgehirne.....	141
41	Problematik der Interpretation der statistischen Analyse.....	142
42	Schematische Darstellung des durch die Populationsstruktur bedingten Einflusses der Kopfform auf Alter und Körpermasse.....	143
43	Scheinbare Korrelation zwischen Alter und Körpermasse bei der Gesamtpopulation sowie die Korrelation getrennt bei brachy- und normozephalen Katzen.....	143
44	Bland-Altman Diagramm des Interobserververgleichs zur Vermessung der sagittalen Hypophysenhöhe.....	205
45	Bland-Altman Diagramm des Interobserververgleichs zur Vermessung der transversalen Hypophysenhöhe.....	205
46	Bland-Altman Diagramm des Interobserververgleichs zur Vermessung der transversalen Hypophysenbreite.....	206
47	Bland-Altman Diagramm des Interobserververgleichs zur Vermessung der sagittalen Hypophysenlänge.....	206

10 TABELLENVERZEICHNIS

1	Letale Temperaturen in vivo für verschiedene Zellarten oder Gewebe bei einem einfachen Gefrier-Auftau-Zyklus.....	62
2	MRT-Sequenzparameter der brachyzephalen Gruppe.....	86
3	MRT-Sequenzparameter der normozephalen Gruppe.....	86
4	Geschlechterverteilung.....	96
5	Altersverteilung in Monaten (in Jahren) mit Standardabweichung.....	97
6	Körpermasse in kg KM mit Standardabweichung.....	98
7	Messergebnisse der Hypophysengrößen brachy- und normozephaler Katzen unter Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen.....	99
8	Angabe der Gehirnmaße brachy- und normozephaler Katzen unter Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen.....	101
9	Einfluss der Kopfform auf die Hypophysenmaße unter Berücksichtigung aller Katzen mit den Kovariablen Alter und Körpermasse.....	103
10	Einfluss der Kopfform auf die Hypophysenmaße unter Berücksichtigung aller Katzen mit den Kovariablen Alter und dem Hypophysenmaß entsprechenden Gehirnmaß.....	103
11	Einfluss der Kopfform auf die Hypophysenmaße unter Berücksichtigung aller kastrierten brachy- und normozephalen Katzen.....	103
12	Angabe der mittleren sagittalen Hypophysenlänge und Standardabweichungen bei den kastrierten brachy- und normozephalen Katzen.....	105
13	Einfluss des Geschlechts auf die Hypophysenmaße bei allen kastrierten brachy- und normozephalen Katzen mit den Kovariablen Alter und Körpermasse.....	105
14	Einfluss des Geschlechts auf die Hypophysenmaße bei allen kastrierten brachy- und normozephalen Katzen mit den Kovariablen Alter und dem Hypophysenmaß entsprechenden Gehirnmaß.....	106
15	Einfluss des Geschlechts auf die Hypophysenmaße bei der brachyzephalen Katzenpopulation mit den Kovariablen Alter und Körpermasse und den Kovariablen Alter und dem Hypophysenmaß entsprechenden Gehirnmaß.....	108

16	Einfluss des Kastrationsstatus auf die Hypophysenmaße bei brachyzephalen Katzen mit den Kovariablen Alter und Körpermasse bzw. Alter und Gehirnmaß.....	109
17	Analyse der Kovariablen Alter und Körpermasse in der einfaktoriellen Kovarianzanalyse ohne Beachtung des Geschlechts.....	110
18	Analyse der Kovariablen Alter und Körpermasse in der zweifaktoriellen Kovarianzanalyse unter Einbezug der kastrierten brachy- und normozephalen Katzen.....	111
19	Analyse der Kovariablen Alter und Körpermasse in der zweifaktoriellen Kovarianzanalyse unter Beachtung des Geschlechts und Kastrationsstatus bei brachyzephalen Katzen.....	112
20	Analyse der Kovariablen Alter und Gehirnmaß in der einfaktoriellen Kovarianzanalyse unter Einbezug aller brachy- und normozephalen Katzen....	113
21	Analyse der Kovariablen Alter und Gehirnmaß in der zweifaktoriellen Kovarianzanalyse unter Einbezug aller kastrierten brachy- und normozephalen Katzen.....	114
22	Analyse der Kovariablen Alter und Gehirnmaß in der zweifaktoriellen Kovarianzanalyse unter Einbezug ausschließlich der brachyzephalen Katzen...	115
23	Einfluss der Kopfform (brachy- oder normozephal) auf die Gehirnmaße.....	115
24	Übersicht über die Einflussnahme von Alter und Körpermasse auf die Gehirnmaße.....	116
25	Einfluss der Kopfform (brachy- oder normozephal) auf die Gehirnmaße unter Einbezug aller kastrierten brachy- und normozephalen Katzen.....	117
26	Übersicht über die Einflussnahme von Alter und Körpermasse auf die Gehirnmaße bei allen kastrierten brachy- und normozephalen Katzen.....	117
27	Messergebnisse der Hypophysenmaße bei normozephalen Katzen verschiedener Studien im Vergleich.....	129
28	Alter in Monaten und Körpermasse in kg KM der brachyzephalen Katzen mit einem Alter von unter 15 Monaten.....	138
29	Mittleres Alter in Monaten und mittlere Körpermasse in kg KM der Brachyzephalen Katzen mit einem Alter von unter 15 Monaten im Vergleich Zu den ausgewachsenen brachyzephalen Katzen, allen brachyzephalen Katzen und den normozephalen Katzen.....	139

11 ANHANG

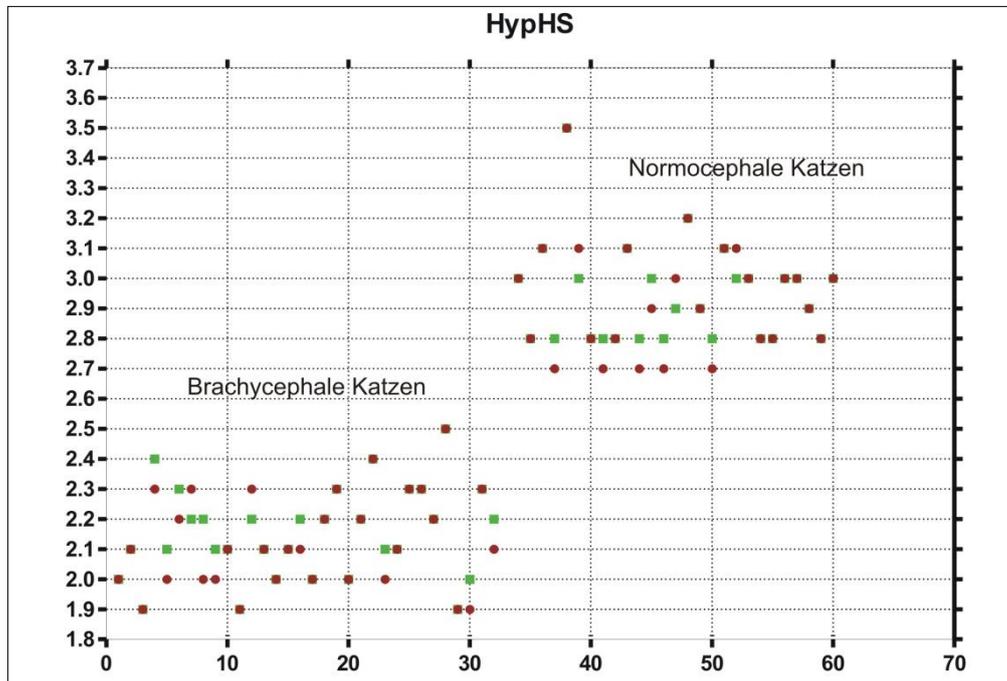


Abb. 44: Bland-Altman Diagramm des Interobserververgleichs zur Vermessung der sagittalen Hypophysenhöhe.

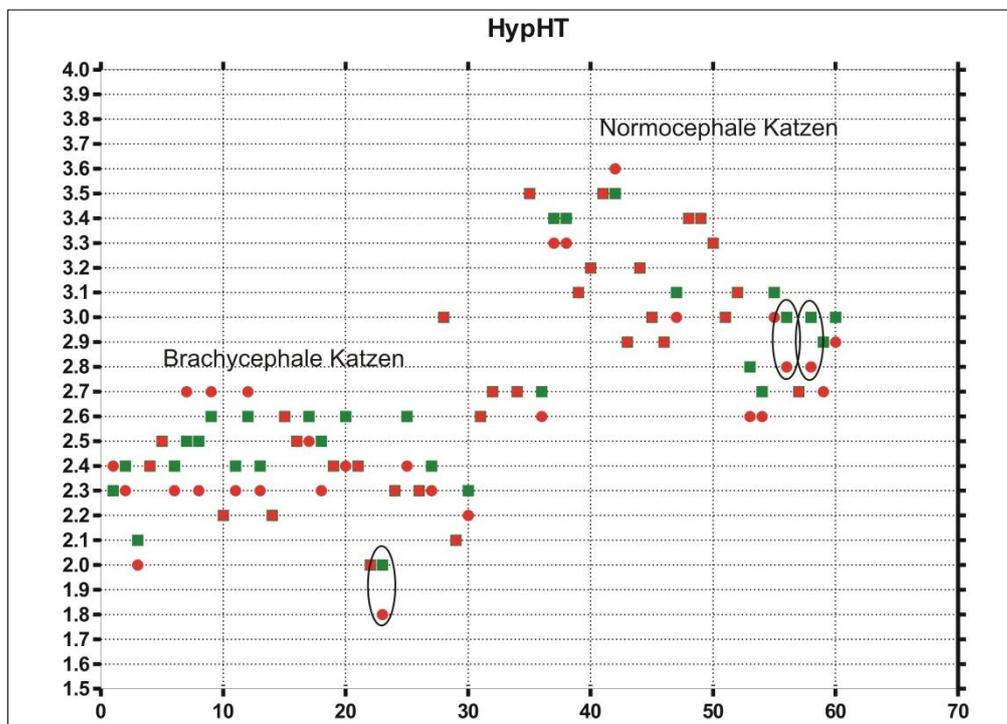


Abb. 45: Bland-Altman Diagramm des Interobserververgleichs zur Vermessung der transversalen Hypophysenhöhe.

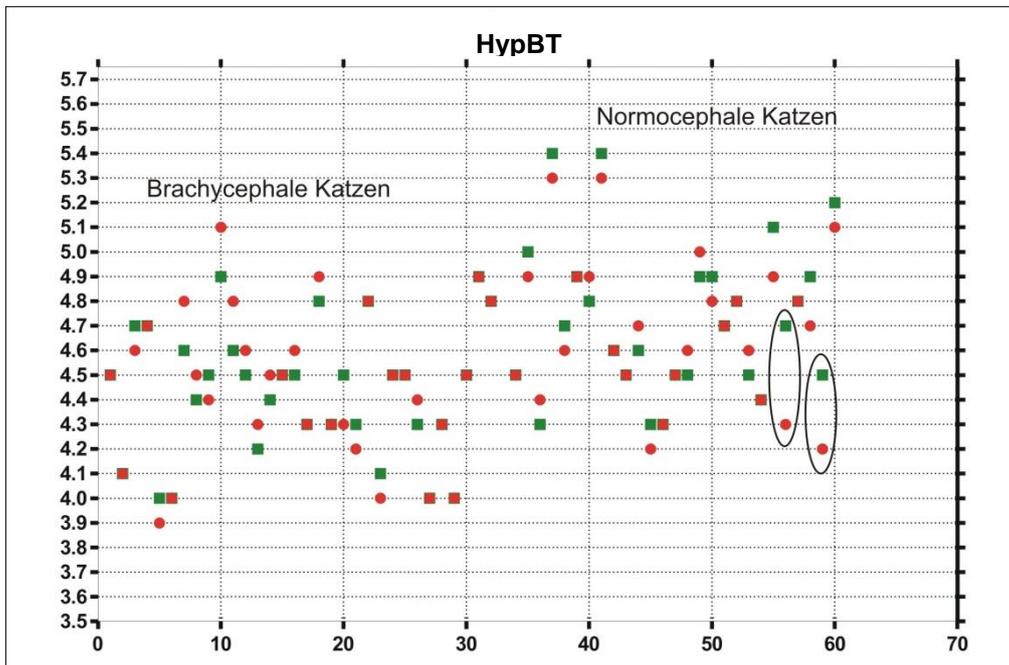


Abb. 46: Bland-Altman Diagramm des Interobserververgleichs zur Vermessung der transversalen Hypophysenbreite.

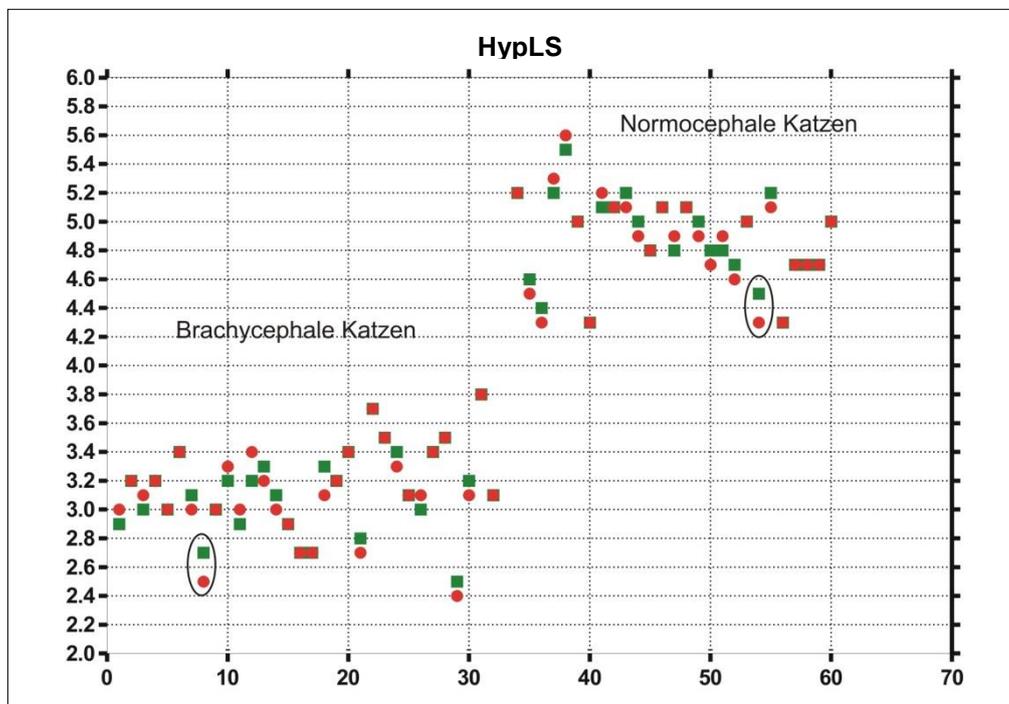


Abb. 47: Bland-Altman Diagramm des Interobserververgleichs zur Vermessung der sagittalen Hypophysenhöhe.

11.1 Messergebnisse

Nr.	Rasse	Sex	Alter *	KM	HypHs	HypLs	HypHt	HypBt	GLs	GHt	GBt
1	Perser	mk	87,84	4,30	2,0	2,9	2,3	4,5	2,82	4,04	4,88
2	Perser	w	7,66	1,84	2,1	3,2	2,4	4,1	3,04	4,18	4,52
3	Perser	mk	7,66	2,30	1,9	3,0	2,1	4,7	3,13	4,77	4,60
4	Perser	mk	161,90	3,03	2,4	3,2	2,4	4,7	2,91	4,20	5,08
5	Perser	wk	9,07	2,10	2,1	3,0	2,5	4,0	3,29	4,51	4,71
6	Perser	w	61,41	2,80	2,3	3,4	2,4	4,0	3,08	4,17	4,83
7	Perser	m	10,95	3,70	2,2	3,1	2,5	4,6	3,39	4,55	4,40
8	Perser	mk	33,63	2,90	2,2	2,7	2,5	4,4	3,60	5,12	4,84
9	Perser	m	50,00	2,60	2,1	3,0	2,6	4,5	3,20	4,71	4,96
10	Perser	m	47,30	4,30	2,1	3,2	2,2	4,9	3,53	4,63	4,50
11	Perser	m	58,42	2,70	1,9	2,9	2,4	4,6	3,31	4,59	4,56
12	Perser	m	18,34	3,70	2,2	3,2	2,6	4,5	3,33	4,18	4,32
13	Perser	w	31,00	2,50	2,1	3,3	2,4	4,2	3,16	4,48	4,32
14	Perser	w	45,04	3,50	2,0	3,1	2,2	4,4	3,17	4,49	4,45
15	Perser	w	51,64	3,00	2,1	2,9	2,6	4,5	3,06	4,23	4,72

Nr. = Patientnummer
 * = Alter in Monaten
 KM = Körpermasse in Kilogramm
 HypHs = Hypophysenhöhe sagittal in Millimetern
 HypLs = Hypophysenlänge sagittal in Millimetern
 HypHt = Hypophysenhöhe transversal in Millimetern
 HypBt = Hypophysenbreite transversal in Millimetern
 GLs = Gehirnlänge sagittal in Zentimetern
 GHt = Gehirnhöhe transversal in Zentimetern
 GBt = Gehirnbreite transversal in Zentimetern
 EKH = Europäisch Kurzhaar
 NW = Norwegische Waldkatze
 m = männlich
 mk = männlich-kastriert
 w = weiblich
 wk = weiblich-kastriert

16	Perser	w	42,41	3,30	2,2	2,7	2,5	4,5	3,39	4,52	4,16
17	Perser	w	7,69	2,60	2,0	2,7	2,6	4,3	3,06	4,16	4,14
18	Perser	wk	7,69	2,19	2,2	3,3	2,5	4,8	2,93	4,29	4,21
19	Perser	mk	9,53	3,00	2,3	3,2	2,4	4,3	3,13	3,85	4,31
20	Perser	w	63,02	2,60	2,0	3,4	2,6	4,5	2,90	3,92	4,65
21	Perser	wk	16,31	3,00	2,2	2,8	2,4	4,3	2,93	3,94	4,95
22	Perser	w	99,05	2,00	2,4	3,7	2,0	4,8	2,96	4,11	4,61
23	Perser	wk	56,28	3,29	2,1	3,5	2,0	4,1	3,10	4,28	4,79
24	Perser	wk	32,28	2,42	2,1	3,4	2,3	4,5	2,92	3,86	4,91
25	Perser	mk	32,28	4,05	2,3	3,1	2,6	4,5	2,87	3,94	4,49
26	Perser	mk	30,05	2,70	2,3	3,0	2,3	4,3	2,93	4,37	4,41
27	Perser	wk	30,05	2,80	2,2	3,4	2,4	4,0	2,86	4,06	4,88
28	Perser	wk	139,28	2,00	2,5	3,5	3,0	4,3	2,84	4,18	4,84
29	Perser	wk	9,89	2,00	1,9	2,5	2,1	4,0	2,78	4,28	4,18
30	Perser	m	16,17	2,50	2,0	3,2	2,3	4,5	3,09	4,42	4,56
31	Perser	mk	152,37	3,80	2,3	3,8	2,6	4,9	3,35	4,55	4,38

Nr. = Patientennummer
 * = Alter in Monaten
 KM = Körpermasse in Kilogramm
 HypHs = Hypophysenhöhe sagittal in Millimetern
 HypLs = Hypophysenlänge sagittal in Millimetern
 HypHt = Hypophysenhöhe transversal in Millimetern

HypBt = Hypophysenbreite transversal in Millimetern
 GLs = Gehirnlänge sagittal in Zentimetern
 GHT = Gehirnhöhe transversal in Zentimetern
 GBt = Gehirnbreite transversal in Zentimetern
 EKH = Europäisch Kurzhaar
 NW = Norwegische Waldkatze

m = männlich
 mk = männlich-kastriert
 w = weiblich
 wk = weiblich-kastriert

32	Perser	M	152,37	4,30	2,2	3,1	2,7	4,8	3,70	5,17	4,59
33	EKH	mk	165,25	6,60	3,0	5,2	2,7	4,5	3,40	4,28	6,41
34	EKH	wk	157,17	5,90	2,8	4,6	3,5	5,0	2,97	4,17	5,73
35	EKH	wk	146,52	4,00	3,1	4,4	2,7	4,3	2,94	4,01	5,83
36	EKH	mk	126,33	6,00	2,8	5,2	3,4	5,4	3,01	4,02	5,94
37	EKH	mk	44,90	6,50	3,5	5,5	3,4	4,7	3,11	4,10	5,84
38	EKH	mk	119,69	4,50	3,0	5,0	3,1	4,9	3,10	4,13	5,85
39	EKH	mk	28,17	3,60	2,8	4,3	3,2	4,8	2,94	4,09	5,66
40	EKH	mk	141,45	5,00	2,8	5,1	3,5	5,4	2,99	3,89	6,08
41	EKH	mk	74,49	4,90	2,8	5,1	3,5	4,6	3,10	4,32	6,45
42	EKH	wk	125,64	4,60	3,1	5,2	2,9	4,5	2,96	4,07	6,03
43	EKH	mk	183,73	5,50	2,8	5,0	3,2	4,6	3,00	4,00	5,65
44	EKH	wk	66,31	4,50	3,0	4,8	3,0	4,3	3,03	4,06	5,80
45	EKH	wk	163,64	3,40	2,8	5,1	2,9	4,3	2,98	4,02	5,90
46	EKH	w	18,54	3,00	2,9	4,8	3,1	4,5	3,02	4,00	5,59
47	EKH	mk	49,90	4,10	3,2	5,1	3,4	4,5	3,03	3,95	5,96

Nr. = Patientennummer
 * = Alter in Monaten
 KM = Körpermasse in Kilogramm
 HypHs = Hypophysenhöhe sagittal in Millimetern
 HypLs = Hypophysenlänge sagittal in Millimetern
 HypHt = Hypophysenhöhe transversal in Millimetern

HypBt = Hypophysenbreite transversal in Millimetern
 Gils = Gehirnlänge sagittal in Zentimetern
 GHt = Gehirnhöhe transversal in Zentimetern
 GBt = Gehirnbreite transversal in Zentimetern
 EKH = Europäisch Kurzhaar
 NW = Norwegische Waldkatze

m = männlich
 mk = männlich-kastriert
 w = weiblich
 wk = weiblich-kastriert

48	EKH	m	162,79	4,90	2,9	5,0	3,4	4,9	3,14	4,35	6,03
49	EKH	mk	27,55	3,80	2,8	4,8	3,3	4,9	2,82	3,92	5,69
50	EKH	wk	190,76	3,30	3,1	4,8	3,0	4,7	2,91	4,02	5,83
51	EKH	wk	187,15	3,10	3,0	4,7	3,1	4,8	3,00	3,90	6,05
52	EKH	mk	101,02	5,00	3,0	5,0	2,8	4,5	2,87	4,05	5,89
53	EKH	wk	41,26	4,90	2,8	4,5	2,7	4,4	3,04	4,09	5,62
54	EKH	w	92,11	5,00	2,9	4,7	3,0	4,9	2,83	3,98	6,00
55	EKH	wk	97,80	5,40	3,0	5,0	3,0	5,2	2,92	3,91	6,19
56	EKH	mk	116,63	4,8	2,8	4,7	2,9	4,5	3,04	4,04	5,86
57	Siam	mk	97,11	5,50	2,8	5,2	3,1	5,1	2,97	3,95	5,74
58	Bengale	wk	96,35	3,30	3,0	4,3	3,0	4,7	2,94	3,89	5,46
59	NW	mk	73,60	5,50	3,0	4,7	2,7	4,8	2,76	3,98	6,25

Nr. = Patientennummer
 * = Alter in Monaten
 KM = Körpermasse in Kilogramm
 HypHs = Hypophysenhöhe sagittal in Millimetern
 HypLs = Hypophysenlänge sagittal in Millimetern
 HypHt = Hypophysenhöhe transversal in Millimetern

HypBt = Hypophysenbreite transversal in Millimetern
 GLs = Gehirnlänge sagittal in Zentimetern
 GHt = Gehirnhöhe transversal in Zentimetern
 GBt = Gehirnbreite transversal in Zentimetern
 EKH = Europäisch Kurzhaar
 NW = Norwegische Waldkatze

m = männlich
 mk = männlich-kastriert
 w = weiblich
 wk = weiblich-kastriert

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Thomas C. Häußler

DANKSAGUNG

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Martin Schmidt für die Betreuung meiner Dissertation, die schnellen Korrekturen und die zahlreichen Anregungen und Ideen bei der Themenfindung und Ausarbeitung bedanken.

Des Weiteren gilt ein ganz herzliches Dankeschön Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer für die Ermöglichung dieser Arbeit und Unterstützung in jeglicher Hinsicht an der Klinik für Kleintiere (Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Auch bei Frau Dr. Sylke Gralla möchte ich mich ganz herzlich bedanken, da sie maßgeblich an der Akquirierung der Studienpatienten beteiligt war und mich bei der graphischen Gestaltung des Covers unterstützte.

Zudem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der radiologischen Abteilung, insbesondere Frau Dr. Kerstin von Pückler, für die Hilfsbereitschaft bei der Anfertigung der magnetresonanztomographischen Aufnahmen und der anschließenden Vermessung der Bilder bedanken.

Weiterhin danke ich Frau Prof. Dr. Christiane Herden und Frau Sabrina Becker vom Institut für Veterinär-Pathologie für die Unterstützung bei der Anfertigung der histologischen Präparate.

Ein großes Dankeschön an alle Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Kleintiere (Chirurgie) für das schöne und angenehme Arbeitsumfeld und die sehr gute und wertvolle chirurgische Ausbildung. Ganz besonders möchte ich Frau Dr. Christine Pepler für den fachlichen Austausch und die Hilfe bei der Themenfindung danken.

Vielen Dank an Dr. Klaus Failing und Marion Sparenberg von der AG Biomathematik und Datenverarbeitung für die Hilfe und Betreuung bei der Auswertung und die ausführlichen Gespräche über die statistischen Berechnungen.

Für die Hilfe und Ermutigung während des Verfassens dieser Arbeit und Unterstützung bei meinem beruflichen Weg möchte ich mich bei meiner gesamten Familie, insbesondere meinen Eltern und meiner Schwester bedanken. Auch bei all meinen Freunden, die ich während der Schulzeit, dem Studium und meiner Arbeitszeit kennenlernen durfte, möchte ich mich bedanken.

Meiner Frau Magdalena danke ich von ganzem Herzen für die so selbstverständlich erscheinende bedingungslose Unterstützung und Hilfe, die die Ausarbeitung und Fertigstellung dieser Arbeit erst ermöglicht haben.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6475-4



9 783835 196475 4