

Diplomarbeit

**Radiochirurgische Bestrahlung von
Hypophysenadenomen und Kraniopharyngeomen
Gamma-Knife vs. LINAC**

eingereicht von

Vitus KÖRBLER

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Neurochirurgie in Graz

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Mokry Michael

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Gellner Verena

Graz, am 14. April 2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 14. April 2023

Vitus Körbler e. h.

Erläuterungen

Gender Erklärung

In dieser wissenschaftlichen Abschlussarbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit auf eine geschlechtsneutrale Formulierung verzichtet. Sämtliche Personen und Bezeichnungen beziehen sich dabei gleichermaßen auf alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

Erläuterungen	3
Abkürzungen und deren Erklärung	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract	9
Einleitung	10
1 Hintergrund	12
1.1 Anatomie der Hypophysenregion	12
1.2 Hypophysenadenome	16
1.3 Kraniopharyngeome	25
1.4 Stereotaktische Strahlentherapie von sellären Tumoren und ihr Einfluss auf die Prognose	29
1.4.1 Stereotaktisch fraktionierte Radiotherapie	31
1.4.2 Stereotaktische Radiochirurgie	32
1.4.3 Vergleich der stereotaktischen Bestrahlungsformen	33
1.5 Techniken der stereotaktischen Radiochirurgie	34
1.5.1 Leksell Gamma-Knife	35
1.5.2 Medizinischer Elektronenlinearbeschleuniger (LINAC)	37
1.5.3 Vergleich der radiochirurgischen Bestrahlungstechniken	39
1.5.4 Radiochirurgie am Universitätsklinikum in Graz	41
2 Methodik	42
2.1 Wahl der Methode	42
2.2 Datensammlung	42
2.2.1 Patientenkollektiv	43
2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	43
2.3 Datenauswertung	45
2.3.1 Nachverfolgungsdauer (Follow-up)	45
2.3.2 Ausgewertete Parameter	45
2.3.3 Hauptzielgrößen	46
2.3.4 Statistische Datenanalyse	47
3 Auswertungsergebnisse	48
3.1 Deskriptive Datenauswertung (Gruppe Leksell Gamma-Knife)	48
3.1.1 Lokale und endokrinologische Tumorkontrolle	51
3.1.2 Hypophyseninsuffizienz	53
3.1.3 Radiogene Optikusneuropathie	56
3.2 Deskriptive Datenauswertung (Gruppe LINAC)	57
3.2.1 Lokale und endokrinologische Tumorkontrolle	60
3.2.2 Hypophyseninsuffizienz	61
3.2.3 Radiogene Optikusneuropathie	63
4 Diskussion	64
Schlusswort	68
Literaturverzeichnis	69

Abkürzungen und deren Erklärung

LINAC:	Linearbeschleuniger
GK:	Leksell Gamma-Knife
MRT:	Magnetresonanztomographie
CT:	Computertomographie
GH:	Somatotropin
IGF-1:	Somatomedin-C
PRL:	Prolaktin
ACTH:	Adrenocorticotropin
FSH:	Follikel-stimulierendes Hormon
LH:	Luteinisierendes Hormon
TSH:	Thyreotropin
GnRH:	Gonadoliberin
ADH:	Antidiuretisches Hormon
SRL:	Somatostatin-Rezeptor-Liganden
IFN- α :	Interferon- α
PTV:	Planungszielvolumen
RON:	Radiogene Optikusneuropathie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hypophysenregion. (Waldeyer et al., 2012, S. 996) (4)	12
Abbildung 2: Hypophyse und ihre Gliederung. (Junqueira und Carneiro, 2005, S. 377) (7).....	14
Abbildung 3: Einteilung von Hypophysenadenomen. (mod. nach der WHO-Klassifikation, 2017) (19).....	17
Abbildung 4: Akromegalie. (Honegger, Nasi-Kordhishti und Giese, 2019, S. 2) (31)	20
Abbildung 5: Morbus Cushing. (Honegger, Nasi-Kordhishti und Giese, 2019, S. 2) (31)	21
Abbildung 6: Präoperatives Hypophysenadenom (a), intraoperative Resektionskontrolle (b), postoperative Bildgebung (c) im sagittalen MRT-Schnittbild. (Honegger, Nasi-Kordhishti und Giese, 2019, S. 5) (31)	23
Abbildung 7: Lichteinfall und visuelle Übersicht mit einem Mikroskop (a) und bei Verwendung eines Endoskops (b), endoskopisch assistierte, endonasal-transsphenoidale Hypophysenchirurgie (c). (Koechlin et al., 2014, S. 4) (47)	24
Abbildung 8: Subtypen der Kraniopharyngeome. (Müller et al., 2019, S. 2-3) (2).....	26
Abbildung 9: MRT-Bildaufnahmen eines Kraniopharyngeoms in (a) sagittaler Schnittebene und T1- Gewichtung (b) koronarer Schnittebene und T2-Gewichtung; (c) Axiale CT-Aufnahme zeigt Kalzifikationen als Hinweis auf ein Kraniopharyngeom. (Müller et al., 2019, S. 7) (2).....	27
Abbildung 10: Patientenpositionierung mit thermoplastischer Maske. (Bachert, 2018, S. 516) (77).....	31
Abbildung 11: Patientenpositionierung mit einem stereotaktischen Rahmen. (Bachert, 2018, S. 516) (77) ...	32
Abbildung 12: Gamma-Knife B-Modell. (Ganz, 2011, S. 60) (79).....	35
Abbildung 13: Helmformige Bestrahlungseinheit aus Gusseisen (a, b); Kollimatordurchmesser (c). (Ganz, 2011, S. 62) (79)	36
Abbildung 14: Aufbau eines Linearbeschleunigers. (Margulies, Fellingner, Gaisser, Kroner 1997, S. 117) (95)	38
Abbildung 15: Strahlungseintritt der radiochirurgischen Bestrahlungstechniken. (Becker 1996, S. 3) (105) .	40
Abbildung 16: LINAC Novalis Tx™ an der Universitätsklinik für Radioonkologie-Strahlentherapie in Graz. (Sommer 2015, S. 22) (109).....	41
Abbildung 17: Arbeitsschritte zur Datensammlung.	44
Abbildung 18: Grafische Darstellung der hypophysären Funktion nach der Bestrahlung (Gruppe Leksell Gamma-Knife).	55
Abbildung 19: Grafische Darstellung der hypophysären Funktion nach der Bestrahlung (Gruppe LINAC) .	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Funktionelle Zuordnung chromophiler Zellen der Adenohypophyse.....	15
Tabelle 2: Vergleich der stereotaktischen Bestrahlungsformen.	34
Tabelle 3: Auswertung der Befundberichte in Abhängigkeit der gestellten Diagnose.....	46
Tabelle 4: Patienteneigenschaften (Gruppe Leksell Gamma-Knife), SD = Standardabweichung	48
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der gestellten Diagnosen (Gruppe Leksell Gamma-Knife).	49
Tabelle 6: Nachverfolgungsdauer (Follow-up) zur Beurteilung der Hauptzielgrößen (Gruppe Leksell Gamma-Knife).	51
Tabelle 7: Tumorkontrolle (Gruppe Leksell Gamma-Knife).....	53
Tabelle 8: Hormonelle Substitutionspflichtigkeit vor der Bestrahlung (Gruppe Leksell Gamma-Knife).....	53
Tabelle 9: Hormonelle Substitutionspflichtigkeit nach der Bestrahlung (Gruppe Leksell Gamma-Knife).	55
Tabelle 10: Radiogene Optikusneuropathie RON (Gruppe Leksell Gamma-Knife).	56
Tabelle 11: Patienteneigenschaften (Gruppe LINAC), SD = Standardabweichung.	57
Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der gestellten Diagnosen (Gruppe LINAC).	58
Tabelle 13: Nachverfolgungsdauer (Follow-up) zur Beurteilung der Hauptzielgrößen (Gruppe LINAC).	59
Tabelle 14: Tumorkontrolle (Gruppe LINAC).	61
Tabelle 15: Hormonelle Substitutionspflichtigkeit vor der Bestrahlung (Gruppe LINAC).	61
Tabelle 16: Hormonelle Substitutionspflichtigkeit nach der Bestrahlung (Gruppe LINAC).	62
Tabelle 17: Radiogene Optikusneuropathie RON (Gruppe LINAC).	64

Zusammenfassung

Die stereotaktische Radiochirurgie hat sich in Form einer adjuvanten Behandlungsmethode als wesentlicher Bestandteil im multimodalen Therapiekonzept von Tumoren in der Sellaregion etabliert. Bis dato gibt es eine Vielzahl von Bestrahlungstechniken, die für eine Bestrahlung von Hypophysenadenomen und Kraniopharyngeomen zur Verfügung stehen. Das Ziel dieser Studie ist es, die klinischen Ergebnisse von 191 Patienten zu vergleichen, die zwischen 1997 und 2016 am Landeskrankenhaus Graz mit einem Leksell Gamma-Knife oder modifizierten Linearbeschleuniger (LINAC) postoperativ radiochirurgisch behandelt wurden. Zu diesem Zweck präsentiert die Arbeit eine retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse hinsichtlich der lokalen und endokrinologischen Tumorkontrolle, hormoneller Nebenwirkungen und der strahleninduzierten Optikusneuropathie (RON) mit einer Nachverfolgungsdauer von über fünf Jahren nach der Bestrahlung. Im Zuge der Datenauswertung zeigte sich eine signifikante Diskrepanz in Bezug auf die Größe und das Bestrahlungsschema beider Behandlungsgruppen, weshalb in weiterer Folge auf einen direkten Vergleich der Bestrahlungsmodalitäten verzichtet werden musste. Stattdessen wurden die Behandlungsergebnisse beider Gruppen deskriptiv ausgewertet und anschließend diskutiert.

Die große Anzahl an Patienten in der Gruppe Leksell Gamma Knife ($n = 174$) zeigte, dass 59% der bestrahlten Hypophysenadenome hormoninaktiv sind und die Tumorkontrolle bei hormoninaktiven Adenomen häufiger erzielt werden kann als bei hormonaktiven Adenomen (88,9 vs. 70,3%). Die lokale Tumorkontrolle bei Patienten mit der Diagnose eines Kraniopharyngeoms konnte in 88,9% der Fälle erreicht werden. Darüber hinaus weisen die Raten neu aufgetretener Hypophyseninsuffizienzen auf eine besondere Strahlensensibilität der thyreotropen Achse hin, welche im Laufe des Follow-ups entsprechend häufiger eine Substitution erforderte (24%) als die gonadotrope Achse (18,1%), die kortikotrope Achse (15,9%) und die somatotrope Achse (6,3%). Die Daten zeigen auch, dass die radiogene Optikusneuropathie eine seltene, jedoch ernstzunehmende Komplikation der radiochirurgischen Bestrahlung mit einer Komplikationsrate von 2% darstellt. Schließlich bestätigen die Ergebnisse, dass die postoperative Bestrahlung sellärer Tumoren sowohl mit dem Leksell Gamma-Knife als auch mit LINAC-basierten Systemen hervorragende Ergebnisse liefert und die weiterführende Prognose der Patienten signifikant verbessert.

Abstract

Stereotactic radiosurgery has become a popular adjuvant treatment modality for pituitary adenomas and craniopharyngiomas. Today, a variety of irradiation techniques are on the forefront of sellar tumor therapy concepts. This paper's primary objective is to critically compare the clinical results of 191 patients who underwent stereotactic radiosurgery with the Leksell Gamma-Knife and the modified linear accelerator (LINAC) at Graz state hospital between 1997 and 2016. To meet this objective, the paper presents a retrospective analysis of treatment plans and the past medical history over five years after radiation has been performed and includes the examination of tumor control, pituitary insufficiency and radiation-induced optic neuropathy (RON). In the course of data evaluation, the patient collectives of both radiation modalities showed a significant disparity in regard to group size and radiation regimen, which is why a clinical comparison of the treatment results had to be omitted. A descriptive evaluation of both groups' results is provided and discussed instead.

The substantial number of patients in the Leksell Gamma Knife group (n = 174) showed that 59% of pituitary adenomas with an indication for irradiation are hormone-inactive and that tumor control in hormone-inactive adenomas succeeds more frequently than in hormone-active adenomas (88.9 vs. 70.3%). In patients with craniopharyngioma, local tumor control was achieved in 88.9% of cases. The rates for endocrinological side effects indicate a particular sensitivity of the thyrotropic axis which, followed by the gonadotropic axis, accordingly required substitution more frequently (24% and 18.1%) than the corticotropic (15.9%) and somatotropic axis (6.3%). The data also reveals that radiogenic optic neuropathy is a rare but serious complication of radiosurgical irradiation with a complication rate of 2%. Overall, the results confirm that radiation for sellar tumor therapy yields excellent results with both the Leksell Gamma-Knife and LINAC-based systems and significantly improves patients' prognoses.

Einleitung

Hypophysenadenome und Kraniopharyngeome gehören zu den häufigsten Neoplasien in der Sellaregion und machen intrakraniell 15-18% aller primär wachsenden Tumoren aus (1,2). Ungeachtet ihres gutartigen Wachstumsverhaltens bedarf es je nach Ausprägung der klinischen Symptomatik eines multimodalen Therapiekonzepts, welches sich hauptsächlich aus der medikamentösen, der primär chirurgischen und der strahlentherapeutischen Behandlung zusammensetzt (3).

Das erste Leksell Gamma-Knife (Elekta) im mitteleuropäischen Raum wurde im April 1992 an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz unter der damaligen Leitung von Univ.-Prof. Dr. Gerhard Pendl in Betrieb genommen. In Form einer Einzeitbestrahlung wurden daraufhin über 17 Jahre lang Hypophysenadenome und Kraniopharyngeome im Vergleich zur internationalen Literatur optimal bestrahlt. Seit Jänner 2011 steht das Leksell Gamma-Knife in Graz nicht mehr zur Verfügung und die postoperative Nachbehandlung dieser Tumoren wird seither ausschließlich an der Grazer Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie unter Verwendung eines modifizierten Linearbeschleunigers vorgenommen.

Zumal der bisherige Forschungsstand aufgrund eines Mangels an Evidenz keine eindeutigen Aussagen über die klinische Gleichwertigkeit beider Bestrahlungstechniken zulässt, hat die vorliegende Studie das Ziel, die Behandlungsergebnisse von insgesamt 191 Patienten, die im Zeitraum von 1997 bis 2016 in Graz postoperativ bestrahlt wurden, in Form einer retrospektiven Datenauswertung zu vergleichen. Damit soll einerseits gezeigt werden, dass der adjuvante Einsatz beider Technologien die Prognose der Patienten wesentlich verbessert und andererseits Forschungsargumente bekräftigen, welche die Anwendung LINAC-basierter Systeme als eine gleichwertige Alternative zum Leksell Gamma-Knife in der Bestrahlung sellärer Tumoren beschreiben.

Beginnend mit der wesentlichen Anatomie werden im ersten Kapitel neben den einzelnen Pathologien noch die stereotaktische Strahlentherapie und ihr Stellenwert in der Therapie sellärer Tumoren näher ausgeführt. Das zweite Kapitel umfasst eine Beschreibung der wissenschaftlichen Methodik, welche für die Sammlung und Auswertung der erforderlichen Daten herangezogen wurde. Die Darstellung der Auswertungsergebnisse folgt im dritten Kapitel und beleuchtet in einer Nachverfolgungsdauer von 5 Jahren die Hauptzielgrößen Tumorkontrolle, endokrinologische Nebenwirkungen und die radiogene Optikusneuropathie (RON), welche

als seltene, jedoch schwerwiegende Komplikation nach der Bestrahlung in der sellären Region gilt. Abschließend befasst sich das vierte Kapitel mit der Interpretation der Studienergebnisse und endet mit einer kritischen Reflexion zu Inhalt und Methode. Für diese Arbeit wurde die Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingeholt (EK-Nmr.: 33-493 ex 20/21).

1 Hintergrund

Um der zuvor genannten Forschungsfrage nach den Unterschieden in den Behandlungsergebnissen der unterschiedlichen Bestrahlungsmodalitäten nachzugehen, erweist sich eine Kontextualisierung der wesentlichen Anatomie und Pathologien als sinnvoll.

1.1 Anatomie der Hypophysenregion

Die Komplexität der Hypophysenregion resultiert aus der Zusammenkunft vieler wichtiger Strukturen, sodass sich Erkrankungen der Hirnanhangsdrüse häufig nicht isoliert bemerkbar machen. Die Hypophyse befindet sich in der *Fossa hypophysialis*, welche durch die *Sella turcica* des *Os sphenoidale* gebildet wird. Von vorne wird die Sella vom *Tuberculum sellae* begrenzt, während sie hinten im *Dorsum sellae* endet. Der selläre Boden stellt zugleich das Dach des *Sinus sphenoidalis* dar, ein pneumatisierter und in zwei Kammern geteilter Hohlraum, welcher insbesondere bei neurochirurgischen Eingriffen als operativer Zugangsweg einen besonderen Stellenwert hat. Die Hypophyse ist über dem trichterförmigen *Infundibulum hypophysialis* mit dem Hypothalamus verbunden. Rund um den Hypophysenstiel spannt sich das von der harten Hirnhaut gebildete *Diaphragma sellae* und führt zu einer räumlichen Trennung zwischen der Hypophyse und dem Zwischenhirn. Kranial des *Diaphragma sellae* verläuft die Sehnervenbahn, wo die medial gelegenen Fasern der Sehnerven im *Chiasma opticum* zur Gegenseite kreuzen.

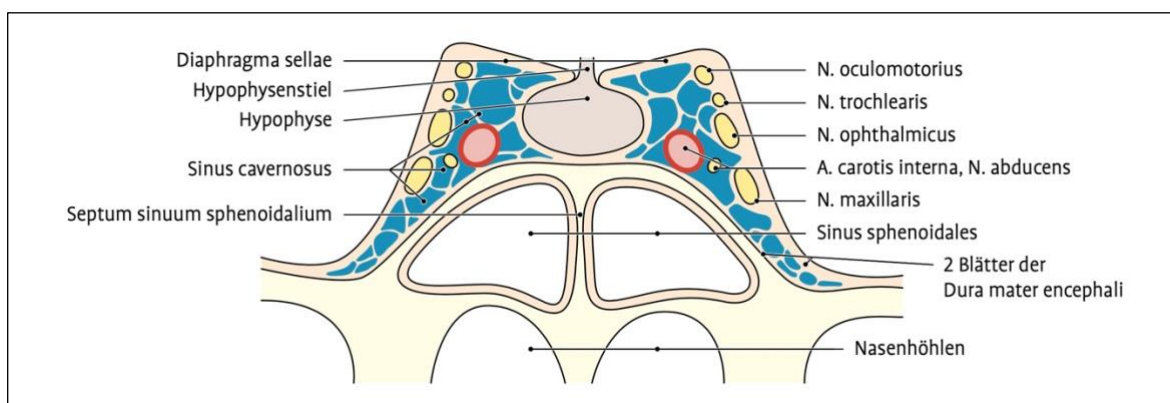


Abbildung 1: Hypophysenregion. (Waldeyer et al., 2012, S. 996) (4)

Beidseits der Hypophyse schließt sich der *Sinus cavernosus* an, ein zu den Hirnblutleitern zählendes Venengeflecht, das neben der inneren Karotisarterie (*Pars cavernosa*) noch die Hirnnerven für die äußeren Augenmuskeln und zwei Äste des Trigeminusnervs beinhaltet.

(4)

Hypophyse

Die bohnenförmige Hirnanhangsdrüse wiegt ungefähr 0,6 Gramm und gliedert sich in einen Hypophysenhinterlappen (Neurohypophyse) und einen Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse).

Die Neurohypophyse, auch *Lobus nervosus* genannt, fungiert als Speicherort für die Neuropeptide Oxytocin und Vasopressin, die in Kerngebieten des Hypothalamus gebildet werden und in Form neurosekretorischer Granula axonal über den *Tractus hypothalamohypophysialis* des Infundibulums in den Hinterlappen der Hypophyse transportiert werden. An den Nervenfasernenden werden diese bei Bedarf in den Körperkreislauf abgegeben. In der Embryonalzeit geht die Neurohypophyse aus dem *Diencephalon* hervor und ist daher entwicklungs geschichtlich ein Teil des Gehirns.

Im Unterschied dazu entstammt der Hypophysenvorderlappen einer Ausstülpung des primitiven Rachendachs, der sog. *Rathke*-Tasche. Als eigenständige endokrine Drüse stellt sie den größeren Teil der Hypophyse dar und wird selbst in einen Trichterlappen (*Pars tuberalis*), Zwischenlappen (*Pars intermedia*) und Vorderlappen (*Pars distalis*) unterteilt. Der trichterförmige Anteil der Adenohypophyse, dessen Funktion bis dato (2022) nicht geklärt ist, umgreift kranial den Hypophysenstiel, während der rudimentär entwickelte Zwischenlappen eine dünne Zone ausbildet und an den *Lobus nervosus* angrenzt. Die stark vaskularisierte *Pars distalis* zeichnet sich durch die Anzahl und Anordnung ihrer Drüsenzellen aus, die eine Schlüsselrolle in der Regulation des menschlichen Hormonhaushaltes einnehmen. Mit der Sekretion glandotroper und gonadotroper Hormone ist die Adenohypophyse anderen endokrinen Organen übergeordnet. So steuert sie mit dem Adrenocorticotropin (ACTH) die Synthese der Nebennierenrindenhormone, während die Stimulation der Schilddrüse über die Sekretion des thyreotropen Hormons (TSH) erfolgt. Schließlich werden mit der pulsatilen Freisetzung der Gonadotropine luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH) die geschlechterspezifischen Keimdrüsen reguliert. Über die nicht-glandotropen Effektorhormonen, wie das Wachstumshormon (GH) und Prolaktin (PRL), beeinflusst die Adenohypophyse überdies

das Körperwachstum, die Differenzierung der Brustdrüse in der Schwangerschaft und die Induktion der Milchproduktion über eine direkte Wirkung am jeweiligen Zielorgan (4–7).

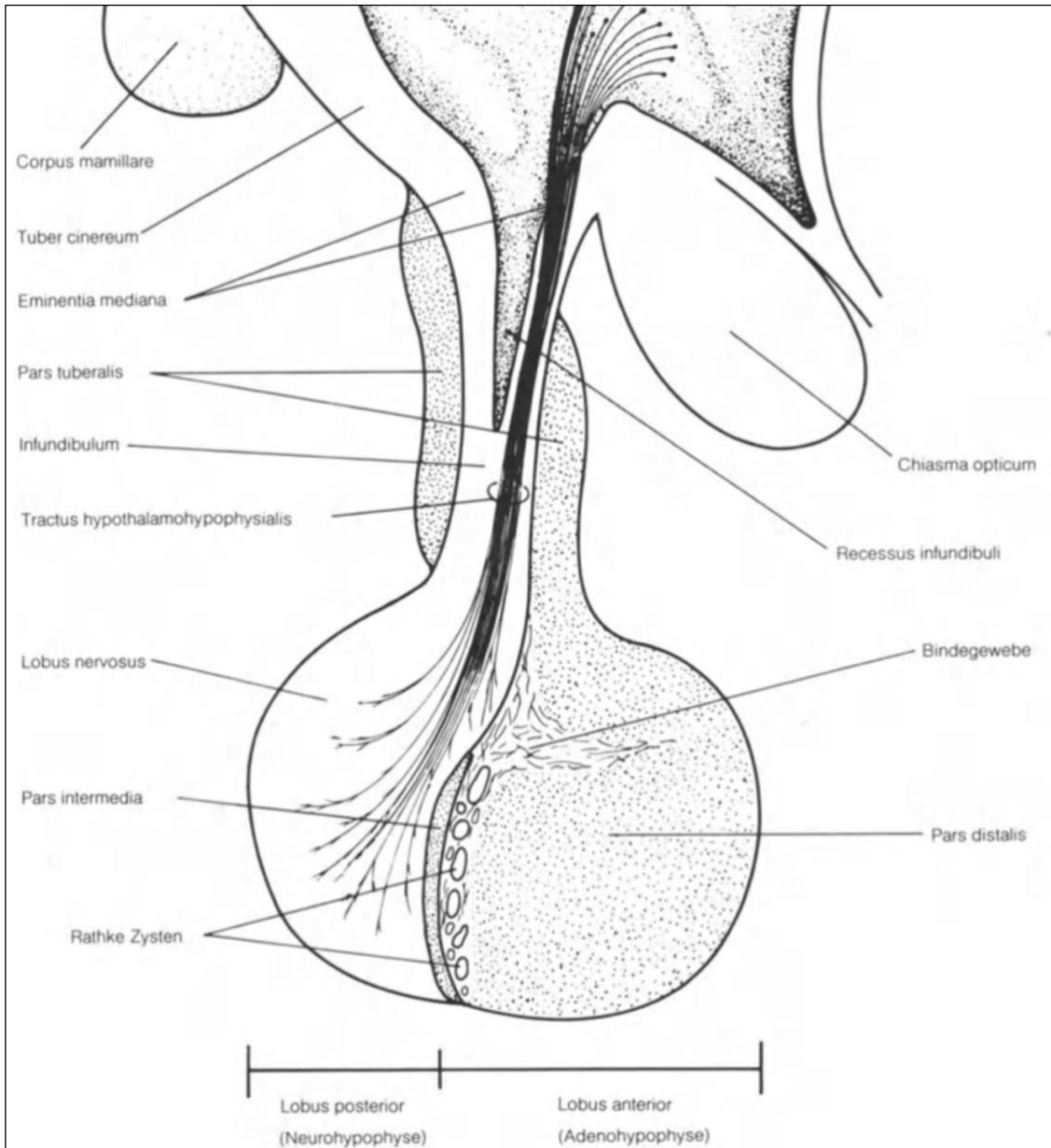


Abbildung 2: Hypophyse und ihre Gliederung. (Junqueira und Carneiro, 2005, S. 377) (7)

Histologisch lassen sich in der *Pars distalis* der Adenohypophyse chromophile von chromophoben Zellen abgrenzen. Abhängig von der Affinität ihrer Granula zu basischen oder sauren Farbstoffen werden die chromophilen Zellen in basophile bzw. azidophile Zellen unterteilt. Mit weiteren Spezialfärbungen ist eine funktionelle Zuordnung dieser Zellen möglich (siehe dazu *Tabelle 1*) (7).

Versorgt wird die Hypophyse beidseits von zwei Ästen der inneren Karotisarterie, der *Arteria hypophysialis superior* und *Arteria hypophysialis inferior*. In ihrem Verlauf kommt es zur Bildung zweier ausgeprägter Gefäßkonvolute, die als Primär- und Sekundärplexus bezeichnet werden. Auf diese Weise reihen sich in der Blutbahn zwei Kapillarnetze aneinander und bilden das sog. „*Portalsystem der Hypophyse*“. Dieses ist funktionell für den Transport hypothalamischer Hormone von Bedeutung und dient der endokrinen Steuerung des Hypophysenvorderlappens (7).

Tabelle 1: Funktionelle Zuordnung chromophiler Zellen der Adenohypophyse.

Färbung	Zelltyp	Hormon
Azidophil	Somatotrop	GH
	Laktotrop	PRL
Basophil	Kortikotrop	ACTH
	FSH-gonadotrop	FSH
	LH-gonadotrop	LH
	Thyreotrop	TSH

(In Anlehnung an Junqueira und Carneiro, 2005, S. 383) (7)

Die Hypophysenregion ist neben ihrer vielschichtigen Anatomie und besonderen Lage auch wegen des breiten Spektrums an den dort auftretenden Läsionsentitäten von klinischer Wichtigkeit. Osborn et al. (2017) benennen in ihrem Lehrbuch über 20 unterschiedliche Erkrankungen, deren Ursprung auf die Hypophyse selbst oder ihre umgebenden Strukturen zurückzuführen sind und beschreiben das Hypophysenadenom, Kraniopharyngeom, Meningeom, Aneurysma, und Astrozytom als die „Big Five“, zumal sie mit 75-80% die große Mehrheit der Pathologien in der Hypophysenregion ausmachen (8). Die folgenden Kapitel dieser Arbeit beziehen sich explizit auf das Hypophysenadenom und das Kraniopharyngeom, weshalb diese zwei Pathologien anschließend näher erläutert werden.

1.2 Hypophysenadenome

Als Hypophysenadenome werden Tumoren mit einem gutartigen Wachstumsverhalten definiert, die aus den parenchymatischen Zellen der Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) entstehen (9). Laut Poeck und Hacke (2006) machen sie bis zu 15% aller intrakraniellen Neoplasien aus und betreffen Frauen häufiger als Männer (3:2) (1). Fernandez et al. (2010) untersuchten die Häufigkeit symptomatischer Hypophysenadenome in der englischen Bevölkerung und berichteten in ihrer Querschnittsstudie mit 81149 Studienteilnehmern eine Prävalenz von 78 auf 100.000 Einwohner (3). Diese Zahlen werden von weiteren populationsbasierten Fallstudien bestätigt (11–13). Hypophysenadenome weisen eine Inzidenz von vier Patienten auf 100.000 Einwohner auf, die mit zunehmendem Alter stark ansteigt (11,14). Ebenso steigt mit der höheren Lebenserwartung in der Bevölkerung sowie der zunehmenden Verfügbarkeit und Entwicklung der Bildgebungsdiagnostik die Anzahl inzidentell entdeckter Hypophysenadenome, die zumindest bis zum Detektionszeitpunkt asymptomatisch waren (14). Im Rahmen von nicht selektierten Autopsien wurden bei etwa 10% aller untersuchten Hypophysen tumoröse Veränderungen nachgewiesen. In nahezu allen dieser Fälle geht man davon aus, dass es sich um endokrin inaktive Hypophysenadenome ohne signifikante klinische Manifestation zu Lebzeiten handelte (15). Diese Erkenntnis legt die Vermutung nahe, dass asymptomatische Hypophysenadenome in der Bevölkerung grundsätzlich häufiger sind als bisher angenommen.

Die Einteilung von Adenomen der Hypophyse erfolgt zum einen anhand ihrer Größe. Dabei unterscheidet man Mikro- (<10 mm) von Makroadenomen (≥ 10 mm), wobei Mikroadenome mit 57-61% häufiger vorkommen als Makroadenome (12,16). Zum anderen differenziert man immunhistochemisch nach azidophilen, basophilen oder chromophoben Eigenschaften auf (13). Die Klassifikation von Hypophysenadenomen ist auch von ihrer endokrinen Aktivität abhängig. Bei endokrin-inaktiven Hypophysenadenomen liegen keine erhöhten Hormonkonzentrationen mit klinischer Relevanz im Blut vor. Diese Untergruppe macht je nach Studie 15-54% aller klinisch manifesten Adenome der Hypophyse aus (12,17). Ebenso bei den endokrin-aktiven Hypophysenadenomen können die relativen Häufigkeiten abhängig von den jeweiligen Publikationen stark auseinandergehen. Unumstritten treten aber Prolaktinome am häufigsten auf (32-66%). Daran schließen sich Wachstumshormon sezernierende Adenome

mit 9-13% und kortikotrope Tumoren mit 4-6% an. In seltenen Fällen (1-2%) kommen auch thyreotrope oder gonadotrope Adenome vor (12,16–18). Es gilt zu berücksichtigen, dass ein hormonaktives Adenom grundsätzlich zur erhöhten Sekretion verschiedener Hypophysenhormone führen kann (sog. Misch tumor) (1). Die klinische Manifestation des Patienten kann bereits erste Hinweise darüber liefern, um welchen Adenomtyp es sich handelt.

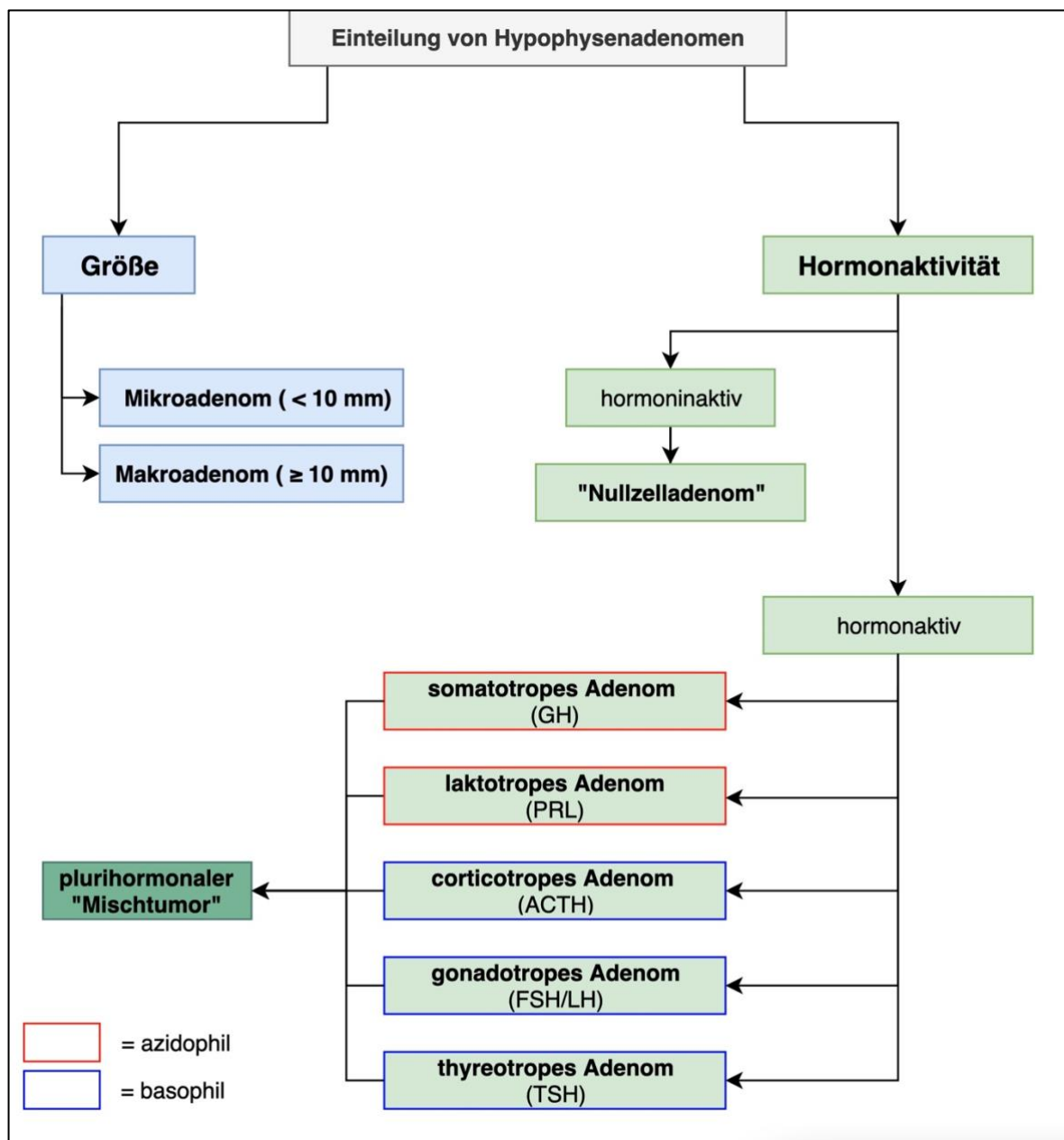


Abbildung 3: Einteilung von Hypophysenadenomen. (mod. nach der WHO-Klassifikation, 2017) (19)

Hypophysenadenome können auf unterschiedlichen Wegen symptomatisch werden. Im Allgemeinen besteht abhängig von der Tumorgröße die Gefahr lokaler Effekte durch Kompression benachbarter Hirnregionen mit entsprechenden neurologischen Ausfällen. Wegen der topographischen Nähe zum Chiasma opticum machen sich insbesondere hormoninaktive Adenome erstmals durch Gesichtsfeldausfälle bemerkbar (20). Charakteristisch ist hierfür die Entwicklung einer sogenannten Scheuklappenblindheit (bitemporale Hemianopsie). Sind die zugehörigen Sehnerven mitbetroffen, so führt der mechanische Druck längerfristig zu einer Optikusatrophie und folglich zum Verlust der zentralen Sehschärfe bis hin zur Blindheit (20). Doppelbilder können entstehen, wenn sich die Raumforderung nach lateral in den Sinus cavernosus ausbreitet und die darin verlaufenden Augenmuskelnerven komprimiert (3).

Kreitschmann-Andermahr et al. (2013) berichteten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit überdies, dass je nach Studie 37,5-70% der Patienten Kopfschmerzen als Begleitsymptom angeben. Ein wichtiger Auslöser für akute und heftige Kopfschmerzen ist dabei der Hypophysenapoplex. Dieser ist definiert durch eine akute Minderperfusion der Hypophyse bei einem vorbestehenden Hypophysenadenom und stellt einen neurochirurgischen Notfall dar (3,21). Obwohl die Assoziation zwischen Hypophysenadenomen und chronischen Kopfschmerzen wegen der hohen Prävalenzen beider Erkrankungen kontroversiell betrachtet wird, scheint es laut Gravidahl et al. (2016) jedoch auch hier eine signifikante Korrelation zu geben (22).

Auf endokrinologischer Ebene differenziert man im Allgemeinen zwischen Symptome einer hormonellen Überfunktion und Zeichen einer kompressionsbedingten Hypophyseninsuffizienz. Hormonelle Überfunktionen zeichnen sich in ihrer Reinform durch klinische Bilder aus, die man zu Syndromen zusammenfasst (3):

Prolaktinome

Prolaktinome zeichnen sich durch eine autonome Sekretion von Prolaktin aus. Prolaktin stimuliert die Milchproduktion im Verlauf der Stillzeit, hat jedoch auch wesentlichen Einfluss auf die gonadalen Funktionen (23). Eine Hyperprolaktinämie kann bei Frauen über Suppression des Gonadoliberins (GnRH) im Hypothalamus zu Zyklusstörungen, Galaktorrhö und sekundärer Amenorrhö führen. Demgegenüber leiden Männer häufig unter Hypogonadismus, Gynäkomastie oder Libido- bzw. Potenzverlust (24). Laut Wong et al. (2015) betreffen Prolaktinome häufiger Frauen und sind bei ihnen zum Zeitpunkt der Diagnose meist kleine, intraselläre und langsam wachsende Tumoren. Bei Männern

hingegen sind wegen der für gewöhnlich geringen Schwere der Beschwerden rund 80% der Prolaktinome bereits Makroadenome und äußern sich vorwiegend über die oben beschriebenen kompressionsbedingten Symptome (23).

Akromegalie

Eine erhöhte Konzentration des Wachstumshormons (GH) im Blut kann die Entwicklung einer Akromegalie zur Folge haben. Das Spektrum der Symptome ist breit und reicht von Vergrößerungen der Akren, mandibulärer Prognathie und verdickter Gesichts- und Kopfhaut mit Vergrößerung der Gesichtszüge bis hin zu Arthropathien, arterieller Hypertonie, Myalgien, Hyperhidrosis, Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz (24–26). Laut Masuhr et al. (2013) liegt dem pathophysiologisch ein disproportioniertes Wachstum von Weichteilen und Skelettpartien zugrunde (24). In jungen Patienten, bei denen die Wachstumsfugen zum Zeitpunkt der hormonellen Überproduktion noch nicht verknöchert sind, kann es zum hypophysären Riesenwuchs (Gigantismus) kommen (25).

Die Akromegalie betrifft Männer und Frauen gleich häufig und wird im Schnitt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr diagnostiziert (24,25). Trotz der charakteristischen Symptomatik entwickelt sie sich oft schleichend und bleibt deshalb von den Betroffenen und ihrem familiären Umfeld lange unbemerkt (27,28). Die zeitliche Verzögerung von durchschnittlich 8 Jahren bis zur Diagnose (29) erklärt auch die Ergebnisse von Mestrón et al. (2004), im Rahmen derer Arbeit sich 73% der GH-produzierenden Adenome als Makroadenome präsentierten (30). Die jeweilige Größenzunahme kann grundsätzlich zu einer Kompression des Hypophysenstiels und konsekutiver Hyperprolaktinämie führen (Stalk-Effekt) (23). Bei einem Drittel der Akromegaliepatienten kann eine Hyperprolaktinämie nachgewiesen werden. Auch wenn die Prolaktinspiegel für gewöhnlich 100 ng/mL nicht überschreiten, können sie in seltenen Fällen stark erhöht sein und die Kernsymptomatik verkomplizieren (25).

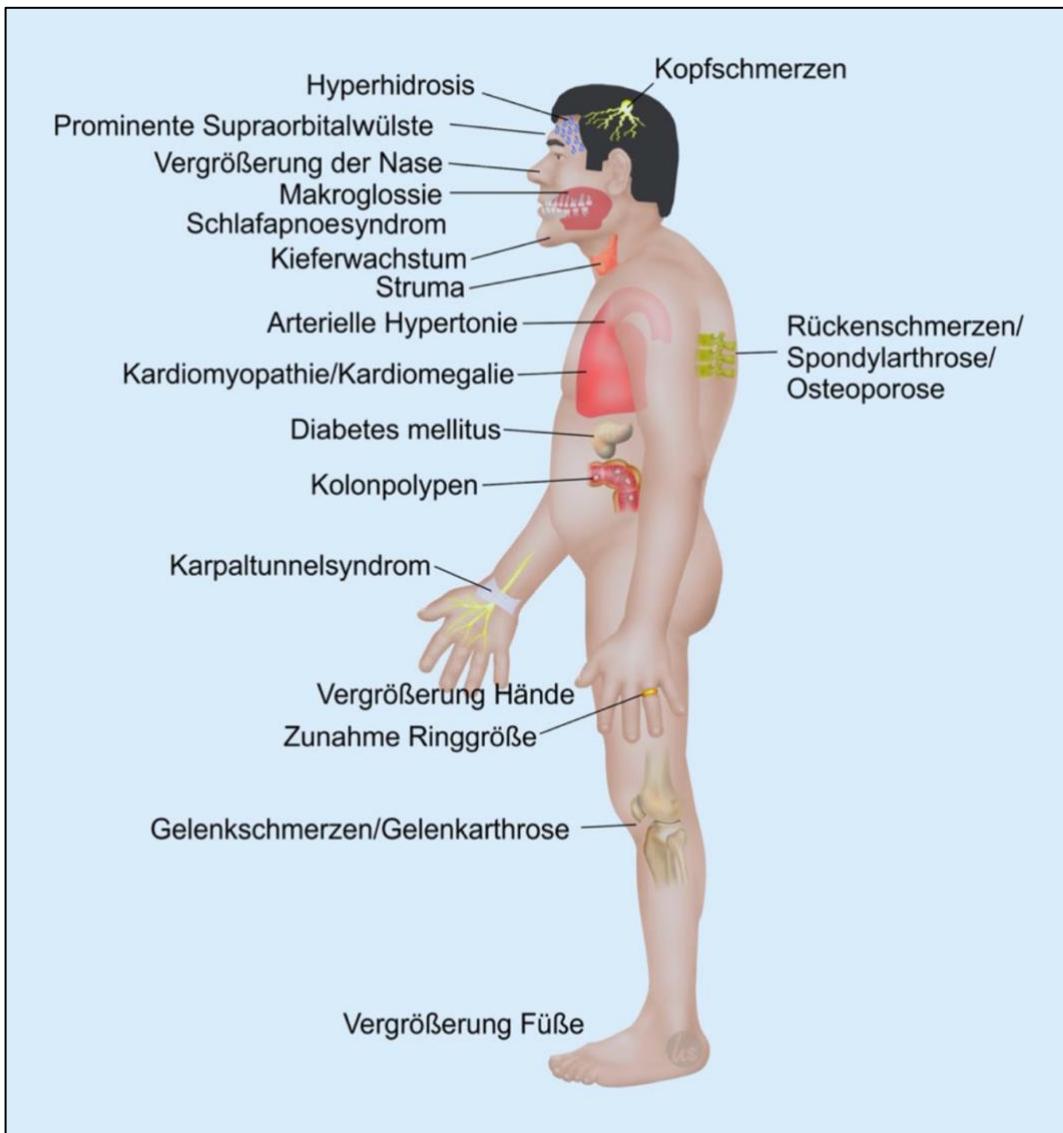


Abbildung 4: Akromegalie. (Honegger, Nasi-Kordhishti und Giese, 2019, S. 2) (31)

Morbus Cushing

Von Morbus Cushing spricht man bei Hypophysenadenomen mit einer autonomen Überproduktion des adrenokortikotropen Hormons (ACTH). ACTH stimuliert über den hämatogenen Weg die Nebennierenrinde und führt infolgedessen zu einer vermehrten Sekretion von Glukokortikoiden (Cortisol) ins Blut (32). Der physiologische Cortisolspiegel im Serum unterliegt einer zirkadianen Rhythmik.

Auf Dauer führt ein Hypercortisolismus zu typischen Symptomen des sogenannten Cushing Syndroms (33). Dieses umfasst unter anderem die Entwicklung einer Adipositas mit Bevorzugung des Stammes, einer ausgeprägten Fettansammlung zwischen den Schultern (Büffelnacken) und die Ausbildung eines runden, geröteten, pausbackigen Gesichts (Vollmondgesicht) sowie Hautatrophien mit Bildung von rotviolettfarbenen

Gewebestreifen (Striae rubrae), Hirsutismus, Beinödemen, Menstruationsstörungen, Libido- und Potenzminderung bei Männern und der Entstehung einer arterieller Hypertonie (34). ACTH-sezernierende Adenome betreffen Frauen häufiger als Männer in einem Verhältnis von 9:1 (32). Über 50% der Tumoren sind zum Zeitpunkt der Diagnose unter 5 mm groß. Von diesen erreichen lediglich 10% die notwendige Größe, um lokale Kompressionseffekte zu erwirken (32). Somit stehen bei ACTH-sezernierenden Adenomen die hormonell bedingten Symptome deutlich im Vordergrund.

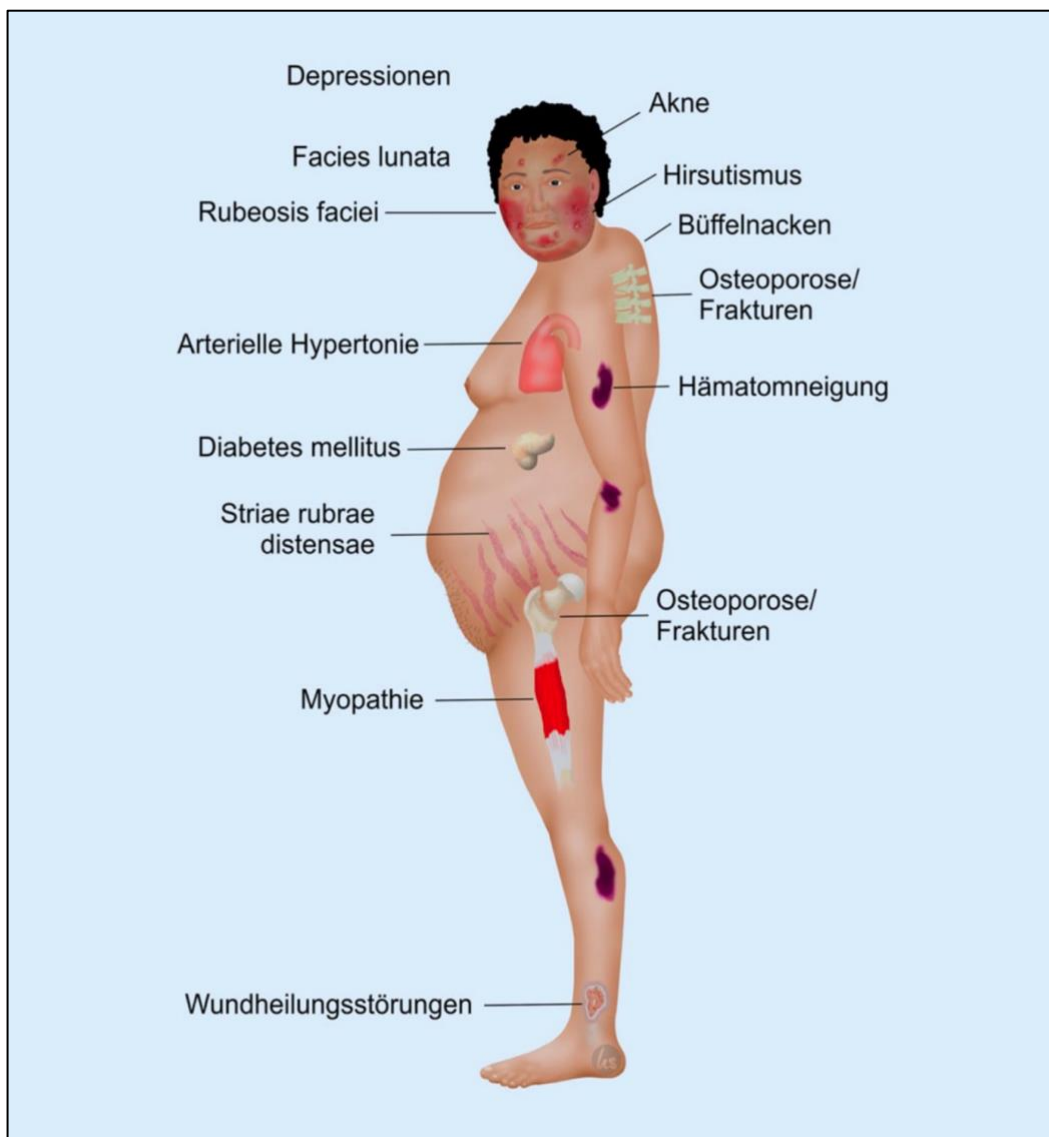


Abbildung 5: Morbus Cushing. (Honegger, Nasi-Kordhishti und Giese, 2019, S. 2) (31)

Endokrinologisch können Patienten mit Hypophysenadenomen auch aufgrund von Hormonmangel auffällig werden. Pathogenetisch führt autonomes Tumorwachstum zur Kompression gesunder Hypophysenteile mit entsprechender Funktionseinschränkung. Damit sind laut Higham et al. (2016) Hypophysenmakroadenome die häufigste Ursache für die Entstehung einer Hypophyseninsuffizienz im Erwachsenenalter.

Das klinische Bild der Patienten ist vielfältig und hängt von den betroffenen Hormonen ab. Ein Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter äußert sich in Form von Gewichtszunahme mit vermehrter Bildung von Bauchfett und verringerter Muskelmasse, begleitet von erhöhten Blutfettwerten, Hypoglykämie und allgemeiner Antriebsschwäche (35). Kinder mit zu niedrigen GH-Blutwerten leiden in der Regel unter Wachstumsstörungen (36). Hypoprolaktinämien präsentieren sich selten klinisch, können bei Frauen jedoch die Laktation während der Stillzeit beeinträchtigen (35). Symptome eines chronischen ACTH-Mangels sind auf zu niedrige Cortisolwerte im Serum zurückzuführen und umfassen Gewichtsverlust, Lethargie mit allgemeiner Schwäche sowie gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Eine verminderte Sekretion von den Gonadotropinen FSH (Follikelstimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon) manifestiert sich bei Frauen in Form von Menstruationsbeschwerden, Amenorrhö und Infertilität. Männer leiden hingegen unter Infertilität und sekundärem Hypogonadismus (35). Symptome wie Leistungs- und Konzentrationsschwäche, kühle, trockene und verdickte Haut sowie Haarausfall und Gewichtszunahme treten auf, wenn die Hypophyse zu wenig thyreotrope Hormone (TSH) produziert, um die Schilddrüse adäquat zu stimulieren.

Laut Lania et al. (2008) sind Hypophysenadenome die häufigste Ursache für die Entstehung einer sekundären Hypothyreose (37). Raumforderungen, die vom Hypophysenvorderlappen ausgehen, können obendrein Druck auf den Hypophysenhinterlappen ausüben. Ist dadurch die Ausschüttung von Vasopressin (ADH) in die Blutbahn eingeschränkt, folgt das klinische Bild eines zentralen Diabetes insipidus mit Polyurie und begleitender Polydipsie (35). Das Fehlen sämtlicher Hormone des Hypophysenvorderlappens bezeichnet man als Panhypopituitarismus (38). Nicht selten sind mehrere Hormonwerte zugleich gesenkt und der Patient präsentiert sich mit unspezifischen Symptomen.

Um präoperativ eine Verdachtsdiagnose aufstellen zu können, bedarf es zusätzlich zur klinischen Symptomatik ergänzend einer endokrinologischen Labordiagnostik und weiterführender bildgebender Untersuchungen (3). Laborchemisch ist die Bestimmung von

Prolaktin, GH, Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), ACTH, Cortisol, TSH, freies Thyroxin, LH, FSH und Testosteron bzw. Östradiol essenziell, um nähere Aussagen über eine hypophysäre Hormonüberfunktion oder -unterfunktion machen zu können (39). Die Magnetresonanztomographie (MRT) gilt bis dato (2022) als Goldstandard in der Bildgebungsdiagnostik von sellären Tumoren (40,41). Sie zeichnet sich durch ihren hohen Weichteilkontrast aus und ermöglicht eine Darstellung der Hypophyse und ihrer Nachbarsstrukturen in koronarer, sagittaler und axialer Schnittebene.

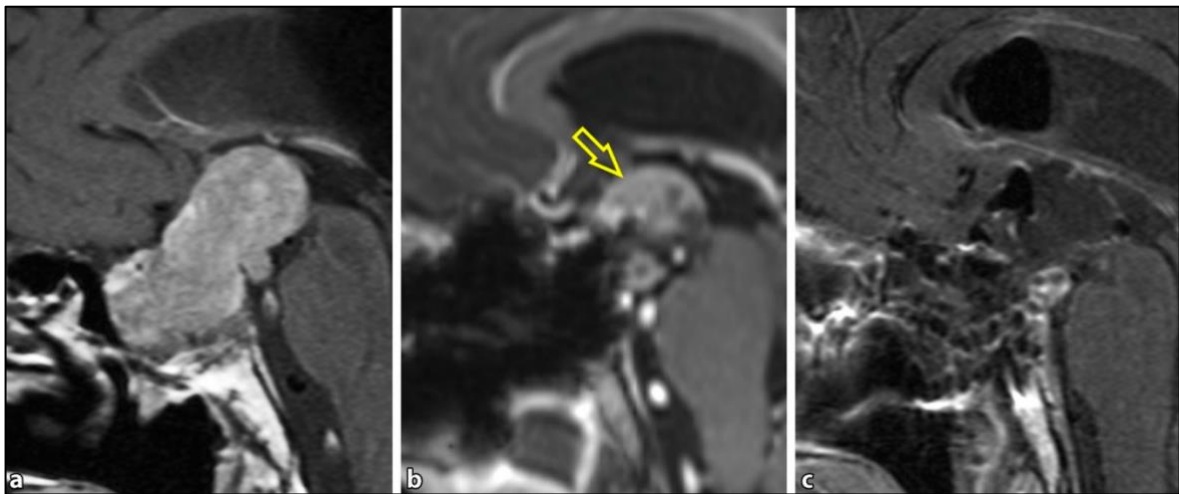


Abbildung 6: Präoperatives Hypophysenadenom (a), intraoperative Resektionskontrolle (b), postoperative Bildgebung (c) im sagittalen MRT-Schnittbild. (Honegger, Nasi-Kordhishti und Giese, 2019, S. 5) (31)

Wenngleich deutlich unterlegen, bietet die Computertomographie (CT) laut Rennert und Doerfler (2006) eine radiologische Alternative, falls Kontraindikationen in Bezug auf die MRT-Untersuchung vorliegen (3,42). Ebenso diagnostisch hinweisend ist der augenärztliche Befund eines fortschreitenden Visusverlustes bzw. Gesichtsfelddefekts im Sinne einer bitemporalen Hemianopsie (20). Schließlich ermöglicht eine gegebenenfalls intraoperative Gewebesicherung die immunhistochemische Klassifikation des Adenomgewebes und trägt somit zur definitiven Diagnose bei (3).

In der Therapie von Hypophysenadenomen verfolgt man das Ziel, lokale Tumormasseneffekte zu reduzieren, allenfalls exzessive Hormonproduktionen zu korrigieren und allfällige, hormonelle Mängel zu beheben. Abhängig vom Wachstumsverhalten und der endokrinologischen Aktivität des Adenoms stehen operative oder medikamentöse Möglichkeiten zur Verfügung. Dessen ungeachtet muss für die

endgültige Indikationsstellung ebenso auf die klinische Symptomatik und individuellen Bedürfnisse des Patienten Rücksicht genommen werden.

Die Entwicklung der mikrochirurgischen Hypophysenchirurgie, wie sie heutzutage als Goldstandard in der Behandlung von Hypophysenadenomen angesehen wird, reicht bis zum Anfang des 20. Jahrhunderts zurück. Seitdem die transsphenoidale Operation eines Hypophysenadenoms erstmals im Jahr 1906 von dem Österreicher Hermann Schloffer (1868-1937) durchgeführt wurde, trug insbesondere der Kanadier Jules Hardy (geb. 1932) in den 1960er Jahren maßgeblich zur weltweiten Verbreitung dieser Operationstechnik bei (43,44). Weiters von Harvey Cushing modifiziert, ist dieser mikrochirurgische Zugang bis heute der am häufigsten verwendete Weg zur Hypophyse und der konventionellen transkraniellen Hypophysenchirurgie lediglich bei großen Tumoren mit supra- und parasellärer sowie frontotemporalen lobulären Ausbreitung unterlegen, die auf transsphenoidalem Wege nicht ausreichend erreichbar sind (45,46).

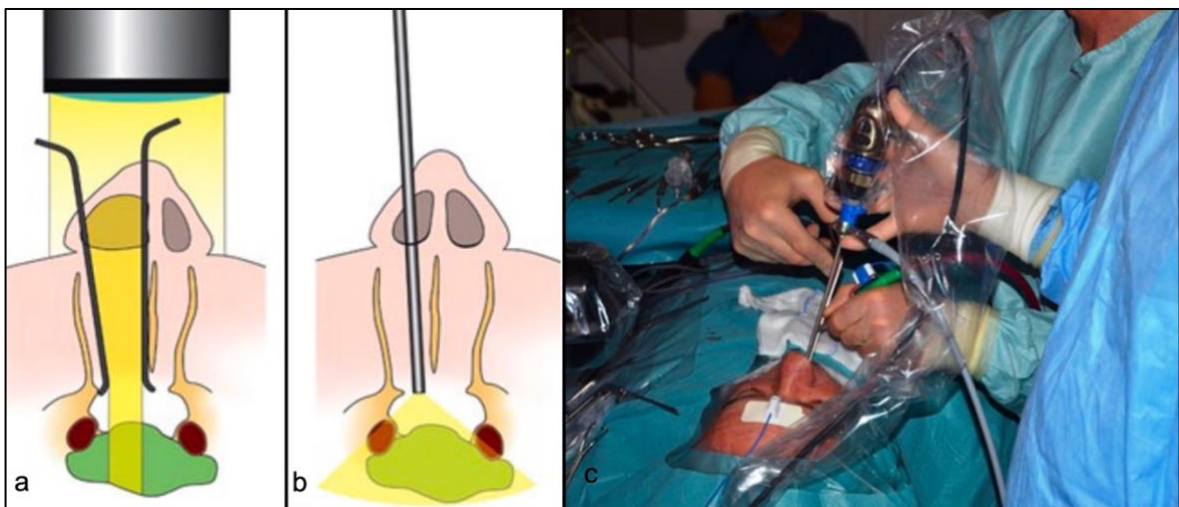


Abbildung 7: Lichteinfall und visuelle Übersicht mit einem Mikroskop (a) und bei Verwendung eines Endoskops (b), endoskopisch assistierte, endonasal-transsphenoidale Hypophysenchirurgie (c). (Koechlin et al., 2014, S. 4) (47)

Die mittlerweile minimal invasiv durchgeführte endoskopisch assistierte, endonasal-transsphenoidale Hypophysenresektion zeichnet sich durch ihre verbesserte Visualisierung und vergleichsweise niedrigen Komplikationsraten aus und wird inzwischen als vollständig anerkannte Alternative zur mikroskopisch geführten transsphenoidalen Operationstechnik angesehen (3,13).

Damit ist die chirurgische Entfernung des Adenoms bis heute unbestritten die Therapie der Wahl in der Behandlung nahezu aller Hypophysentumoren (48). Eine Ausnahme stellen Prolaktinome dar, die in erster Linie medikamentös mittels Dopaminagonisten wie Bromocriptin oder Cabergolin behandelt werden. Obwohl in der Regel eine lebenslange Dauertherapie notwendig ist, bewirken diese Arzneistoffe laut Gillam et al. (2006) und Fukuhara et al. (2022) in 72-78% der Fälle eine Größenreduktion des Tumors mit effektiver Senkung der Prolaktinspiegel im Serum (45,49). Somatostatin-Rezeptor-Liganden (SRL) können im Zuge der Therapie von Patienten mit Akromegalie zu einer Symptomlinderung führen, bei denen eine operative Behandlung keine erfolgversprechende Option darstellt oder die Beschwerden postoperativ persistieren. Zudem werden ihre postoperativen Remissionsraten laut Ershadinia und Tritos (2022) durch eine präoperative Gabe von SRL verbessert (50). Auf die unterschiedlichen Bestrahlungsmöglichkeiten und ihren Stellenwert in der Therapie von Hypophysenadenomen wird in den Kapiteln 1.4 und 1.5 eingegangen.

1.3 Kraniopharyngeome

Als Kraniopharyngeome bezeichnet man intrakranielle, benigne und langsam wachsende Fehlbildungstumoren, die sellär bzw. parasellär lokalisiert sind (51). Sie werden histologisch in papilläre und adamantinöse Kraniopharyngeome unterteilt. Die genaue Pathogenese ist bis dato (2022) nicht gänzlich geklärt. Man vermutet jedoch, dass der papilläre Subtyp über metaplastische Veränderungen von Epithelzellen der Adenohypophyse entsteht, während sich adamantinöse Kraniopharyngeome embryonal aus den ektodermalen Überresten der *Rathke'schen Tasche* bilden (52). Lüllmann-Rauch bezeichnet in ihrem Lehrbuch für Histologie (2006) die *Rathke'sche Tasche* als „eine Ausstülpung des Rachendaches beim Fötus, aus der sich während der Organogenese der Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) entwickelt“ (53). Kraniopharyngeome sind selten und weisen eine weltweite Inzidenz von 0.18 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr auf (54). Diagnostiziert werden papilläre Kraniopharyngeome nahezu ausschließlich im Erwachsenenalter, wohingegen der adamantinöse Subtyp zwei Häufigkeitssgipfel im Alter von 5 bis 15 Jahren und 45 bis 60 Jahren aufweist. Gesamt sind Kraniopharyngeome für 2-5% aller intrakranieller Tumore verantwortlich (2).

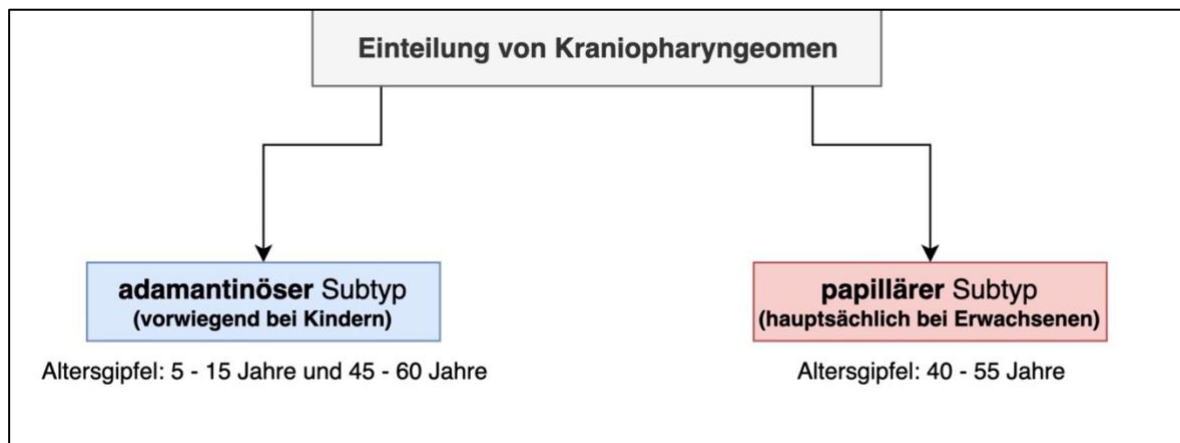


Abbildung 8: Subtypen der Kraniopharyngeome. (Müller et al., 2019, S. 2-3) (2)

Die topographische Nähe zum Hypothalamus, Chiasma opticum und den anschließenden Sehnerven sowie zur Hypophyse führt häufig zur starken Einschränkung der Lebensqualität. Dementsprechend zeigen sich bei der Diagnosestellung aufgrund einer durch die Raumforderung bedingten Kompression der umliegenden Strukturen in 52-87% der Fälle endokrinologische Defizite, während 62-84% der Patienten von Einschränkungen des Sehvermögens berichten. 17-27% aller Patienten zeigen Symptome im Sinne eines zentralen Diabetes insipidus (51). Hierbei sind die Schwere und Häufigkeit der Symptome grundsätzlich von der genauen Lage und Größe des Tumors abhängig. Wegen der meist jahrelangen Verzögerung zwischen Erstauftreten der Symptome und Zeitpunkt der Diagnose präsentieren sich die Patienten in der Regel auch mit Zeichen einer intrakraniellen Druckerhöhung wie beispielsweise Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen (51,52).

Für das weitere diagnostische Vorgehen spielen neben einer ausführlichen Anamnese und endokrinologischen Labordiagnostik weiterführende bildgebende Verfahren eine zentrale Rolle und erlauben wie auch in der Diagnostik von Hypophysenadenomen eine dreidimensionale Darstellung des Tumors und seinen Nachbarsstrukturen. Während sich papilläre Kraniopharyngeome als solide Gewebsansammlung ohne Kalzifikationen zeigen, sind Zystenbildungen und Kalkablagerungen charakteristisch für den adamantinösen Subtyp. Die Magnetresonanztomographie (MRT) weist einen hohen Weichteilkontrast auf und gibt Aufschluss über die genaue Weichteilstruktur des Tumors. Zusätzlich ist sie ein hervorragendes Hilfsmittel beim Erkennen von Infiltrationen in angrenzende Gewebe. Indessen variieren Verkalkungen je nach Sequenz in ihrem Signalmuster und sind deshalb mittels MRT nicht eindeutig detektierbar. Ihr Nachweis ist jedoch wichtig, um

Kraniopharyngeome von anderen sellären Tumoren zu unterscheiden. Da sich Kalzifikationen besonders gut mit Röntgenstrahlen erkennen lassen, stellt die Computertomographie (CT) laut Müller et al. (2020) trotz der damit einhergehenden Strahlenbelastung den Goldstandard in der Differentialdiagnostik von Kraniopharyngeomen dar (51).

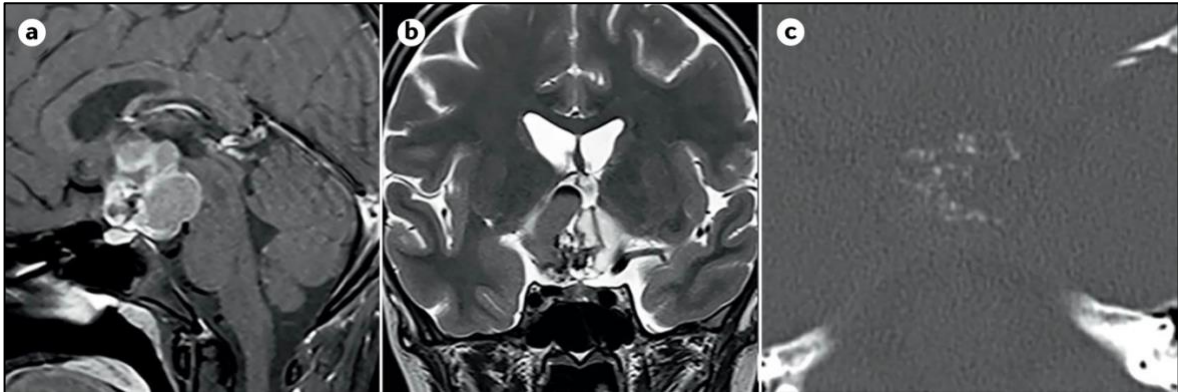


Abbildung 9: MRT-Bildaufnahmen eines Kraniopharyngeoms in (a) sagittaler Schnittebene und T1-Gewichtung (b) koronarer Schnittebene und T2-Gewichtung; (c) Axiale CT-Aufnahme zeigt Kalzifikationen als Hinweis auf ein Kraniopharyngeom. (Müller et al., 2019, S. 7) (2)

Die Therapie von Patienten mit einem neu diagnostizierten Kraniopharyngeom erfolgt in erster Linie durch eine Operation mit anschließender Bestrahlung (54). Das primäre Ziel, Tumorgewebe vollständig zu entfernen ist aufgrund der Eigenschaft von Kraniopharyngeomen, sich weitläufig an das naheliegende Gewebe anzuhaften, oftmals nicht erreichbar. Alternativ kann eine subtotale Resektion angestrebt werden, um den Druck auf kritische Strukturen zu reduzieren und zugleich die postoperative Morbidität zu minimieren (52,54).

Alternativ zum konventionellen transkranialen Zugang kann heute abhängig von der Lage und Größe des Kraniopharyngeoms der transsphenoidale Zugang gewählt werden. Auf diese Weise müssen gesundes Hirngewebe und wichtige Strukturen wie die Sehnerven während der Operation nicht retrahiert werden (55). Seinen Stellenwert besitzt der transkraniale Zugang nach wie vor bei Kraniopharyngeomen, die sich ausschließlich in den dritten Ventrikel ausbreiten oder bei rezidivierenden kraniopharyngealen Tumoren, welche aufgrund des verwachsenen Narbengewebes insbesondere die endoskopisch chirurgische Entfernung erschweren (56,57).

Mit der Entwicklung der endoskopisch endonasalen Chirurgie sind dank der damit einhergehenden besseren Visualisierung noch häufiger vollständige Resektionen in der Sella- bzw. Parasellarregion möglich. Matuso et al. (2014) und Almeida et al. (2020) berichten in ihren Studien von einer vergleichsweise geringeren Invasivität mit folglich niedrigeren postoperativen Komplikationsraten und betrachten den endoskopisch transsphenoidalen Zugang bei Kraniopharyngeomen in der Mehrheit der Indikationen gegenüber dem herkömmlichen, transkraniellen Zugang als klar überlegen (55,56).

In Hinsicht auf den endoskopisch endonasalen Zugang definierten Kassam et al. (2008) eine Klassifikation von Kraniopharyngeomen und beziehen sich hierbei auf die Lage zum *Infundibulum hypophysialis*, um den Neurochirurgen bei gegebenenfalls operativer Indikation in ihrer Entscheidungsfindung zu unterstützen (58). So teilen sie Kraniopharyngeome in drei Typen ein: Kraniopharyngeome vom Typ 1 befinden sich präinfundibulär und können in der Regel bereits nach Eröffnen der sellären *Dura mater* identifiziert werden. Unter der Voraussetzung, dass alle kritischen Nachbarsstrukturen erkannt werden können, ist eine radikale Entfernung der Läsion grundsätzlich erstrebenswert. An dieser Stelle ist jedoch hervorzuheben, dass die Entscheidung zu einer totalen oder alternativ subtotalen Resektion ebenso wesentlich von der hormonellen Entwicklung des Patienten abhängig ist. Bei Kindern und Jugendlichen ist der Erhalt der endokrinologischen Funktion absolut vordergründig und umfasst den Schutz der Hypophyse, des Hypophysenstiels sowie des Hypothalamus. Hingegen kann bei Erwachsenen die lebenslange hormonelle Substitution zugunsten einer radikalen Resektion individuell abgewogen werden.

Typ 2-Kraniopharyngeome wachsen entlang der Längsachse des Hypophysenstiels und können aufgrund ihrer adhäsiven Eigenschaften eine chirurgisch vollständige Entfernung beträchtlich erschweren. Als Kraniopharyngeome vom Typ 3 beschreiben Kassam et al. Läsionen, die sich retroinfundibulär präsentieren und in den Boden des dritten Ventrikels wachsen (58).

Eine wichtige Rolle in der Chemotherapie von Kraniopharyngeomen spielte von Anfang an die intraläsionelle Instillation von Bleomycin, welches als sklerosierende Substanz bei adamantinösen Kraniopharyngeomzysten angewandt werden kann. Dessen Nebenwirkungsspektrum reicht jedoch von Krampfanfällen, Blindheit und Entwicklung eines akuten Hirnödems bis hin zur Fatalität und limitiert den Einsatz von Bleomycin (54,59). Darüber hinaus berichten mehrere Studien, darunter Cavalheiro et al. (2005) und Ierardi et al. (2007) et al. über Erfolge mit Interferon- α (IFN- α), das im Gegensatz zu

Bleomycin nicht neurotoxisch wirkt und auf therapeutischer Ebene eine sicherere Alternative darstellt (59–62). Auf die unterschiedlichen Bestrahlungsmöglichkeiten und ihren Stellenwert in der Therapie von Kraniopharyngeomen wird in den Kapiteln 1.4 und 1.5 eingegangen.

Histologisch entsprechen Kraniopharyngeome dem WHO Grad I und sind in dieser Hinsicht zwar als prognostisch günstig einzustufen. Durch ihr adhäsives Wachstumsverhalten, die hohe postoperative Morbidität und ihre Neigung zu Resttumorprogressionen oder Rezidiven erfahren die Patienten jedoch in der Regel einen starken Leidensdruck (57). Nach Erstmanifestation in der Kindheit beträgt laut Müller et al. (2020) die Überlebensrate nach 20 Jahren in etwa 87-95% (51).

1.4 Stereotaktische Strahlentherapie von sellären Tumoren und ihr Einfluss auf die Prognose

Zum therapeutischen Management von sellären Tumoren gehört neben der Gabe von Medikamenten und der chirurgischen Entfernung des Tumorgewebes auch die weiterführende Strahlentherapie. In Bezug auf die Bestrahlungsformen wird im Allgemeinen zwischen der stereotaktisch fraktionierten Radiotherapie (siehe 1.4.1) und der stereotaktischen Radiochirurgie (siehe 1.4.2) unterschieden. Der Begriff „Stereotaxie“ verbindet die griechischen Wörter *stereos* („räumlich“) und *táxein* („fixieren“) und beschreibt in der Radioonkologie die Anwendung bildgesteuerter und computerassistierter Zielführungssysteme, welche eine genaue Kontrolle des Patienten zum Therapiegerät ermöglichen, um einen Tumor kleinvolumig und hochpräzise zu bestrahlen (63,64). Die Strahlung kommt dabei aus verschiedenen Richtungswinkeln und konzentriert sich auf ein kleines, definiertes Gebiet, sodass der Tumor mit einer hohen Strahlendosis belastet wird, während das umliegende, gesunde Gewebe mit einem steilen Dosisgradienten geschont bleibt (64).

Die primäre Bestrahlung als monomodales Therapiekonzept spielt angesichts ihrer zeitlich verzögerten Wirkung auf die Tumorgröße und Hormonproduktion eine untergeordnete Rolle. Laut Maldaner et al. (2018) kann sie jedoch bei jenen Hypophysenadenomen eine Option darstellen, die aufgrund vorliegender Kontraindikationen weder medikamentös noch chirurgisch behandelt werden können (3). Ein weitaus breiteres Anwendungsspektrum findet die Strahlentherapie in Form adjuvanter Bestrahlungen von Hypophysenadenomen und Kraniopharyngeomen, bei denen die

medikamentösen und chirurgischen Möglichkeiten nicht den gewünschten Therapieerfolg erbringen (3,65). Diesbezüglich wird der Erfolg im Rahmen der Bestrahlung an der lokalen Tumorkontrolle, also der vollständigen Zerstörung des Tumorgewebes mit Ausbleiben von erneuter Progression bzw. Rezidiven, gemessen. Bei hormon-sezernierenden Hypophysenadenomen berücksichtigt man gleichermaßen die Reduktion der pathologischen Hormonsekretion.

Wie stark Hypophysenadenome zu Rezidiven neigen, unterscheidet sich zwischen den immunhistochemischen und klinischen Subtypen (66). Dessen ungeachtet haben mehrere Studien verdeutlicht, dass die adjuvante Radiatio einen allgemein reduzierenden Effekt auf die Rezidivrate von Adenomen der Hypophyse hat und eine erneute Tumorprogression begrenzen oder gar vollständig verhindern kann (67–70). Überdies kommt es bei zwei Drittel der Läsionen zu einer teilweisen Reduktion des Resttumorvolumens, wie Loeffler et Shih (2011) berichten (65). Auch auf endokrinologischer Ebene erholen sich adjuvant bestrahlte Patienten mit hormon-sezernierenden Hypophysenadenomen häufiger und früher als jene ohne anschließende Radiatio (67,71). Wie Wu et al. (2022) und Gorelyshev et al. (2022) berichten, liegt die Resttumorprogressionsrate bei Kraniopharyngeomen mit postoperativem Vorliegen von Tumorzellen ohne anschließende Strahlentherapie bei 50-85%, während nach einer operationsmikroskopisch (endoskopisch) vollständigen Resektion mit adjuvanter Bestrahlung noch in 18-30% der Fälle Rezidive auftreten (72,73).

Eine häufige Nebenwirkung der Bestrahlung von sellären Tumoren ist die Entwicklung einer Hypophyseninsuffizienz. Zwischen 40 und 50% der Patienten weisen nach fünf Jahren einen Mangel an zumindest einer hormonellen Achse auf (68). Zu berücksichtigen ist auch, dass 1-2% der Bestrahlungen eine radiogen-induzierte Optikusneuropathie zur Folge haben (50,71). Weitere Hirnnervenausfälle, Radionekrosen oder zerebrovaskuläre Komplikationen können nicht ausgeschlossen werden (74). Schließlich ist trotz der niedrigen Inzidenz auch das relative Risiko für die Entwicklung sekundärer Tumore wie Gliome, Astrozytome oder Sarkome nach einer Bestrahlung laut Chen et al. (2012) signifikant erhöht (68).

Ogleich der unerwünschten Nebenwirkungen ist der prognosefördernde Effekt der stereotaktischen Strahlentherapie heute unumstritten. Sie verbessert die postoperative Tumorkontrolle und reduziert die Häufigkeit an Rezidiven, weshalb ihr eine essenzielle Bedeutung in der multimodalen Therapie von Hypophysenadenomen und Kraniopharyngeomen zugeschrieben wird (54,75).

1.4.1 Stereotaktisch fraktionierte Radiotherapie

Wird die gesamte Strahlendosis über mehrere Sitzungen hinweg verabreicht, spricht man von einer fraktionierten Bestrahlung. In der Behandlung von Hypophysenadenomen und Kraniopharyngeomen beträgt die kurative Gesamtdosis in der Regel 48 bis 54 Gray (Gy). Die Therapie erfolgt über vier bis sechs Wochen mit einer täglichen Einzeldosis à 1,8 Gy (76). Zur Immobilisation der Patienten werden mitunter thermoplastische Gesichtsmasken und auf Zahnabdrücken basierende Beißblöcke verwendet (32). Der genaue Therapieplan wird jeweils individuell an den Patienten und dessen Tumoreigenschaften angepasst.

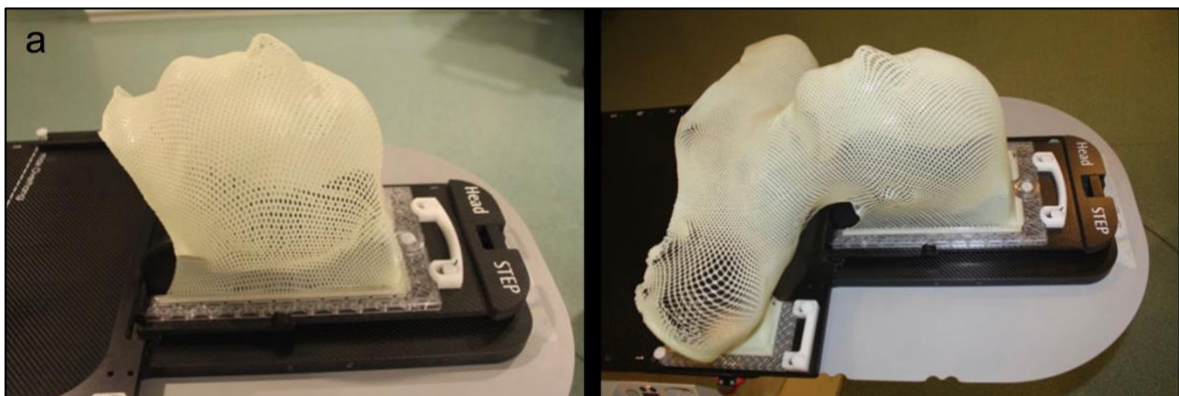


Abbildung 10: Patientenpositionierung mit thermoplastischer Maske. (Bachert, 2018, S. 516) (77)

Eine fraktionierte Bestrahlung bietet den Vorteil einer größeren therapeutischen Breite, indem tumoröse Zellverbände mit hohen Proliferationsraten und der geringeren Fähigkeit, radiogene Schäden der DNA zu reparieren, effektiv zerstört werden, während sich „gesundes Gewebe zwischen den einzelnen Bestrahlungsterminen erholen kann“ (32,76). Die damit einhergehende hohe Anwendungssicherheit ist insbesondere bei Tumoren mit Kontakt zu Risikostrukturen oder für die Behandlung größerer Restadenome der Hypophyse von Bedeutung (76). Astradsson et al. (2017) untersuchten die Behandlungsergebnisse von postoperativ bestrahlten Patienten und bestätigten mit ihrer prospektiven Kohortenstudie aus dem Jahr 2017, dass die stereotaktisch fraktionierte Radiatio auch bei Kraniopharyngeomen eine effektive Behandlungsmethode darstellt und relativ geringe ophthalmologische und endokrinologische Nebenwirkungsraten aufweist (78).

1.4.2 Stereotaktische Radiochirurgie

Als stereotaktische Radiochirurgie bezeichnet man Einzeitbestrahlungen mit der Applikation einer hohen Strahlendosis in einem streng definierten Zielvolumen (64). Geprägt wurde der Begriff „Radiochirurgie“ durch den schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell, der gemeinsam mit dem schwedischen Physiker Börje Larsson im Jahr 1968 die erste stereotaktische Einzeldosiskonvergenzbestrahlung durchführte (siehe 1.5.1) (32,79). Diese Form der Strahlentherapie führt mit üblicherweise bis zu 30 Gy zur unmittelbaren Zerstörung der bestrahlten Zellgewebe und setzt demzufolge höchste Präzision voraus. Für die Bestrahlungsplanung werden im Vorfeld mit Hilfe einer computertomographischen bzw. magnetresonanztomographischen Bildgebung stereotaktisch das Zielvolumen und Zielpunkte bestimmt, woraufhin die entsprechenden, dreidimensionalen Koordinaten auf den Patienten übertragen werden können.

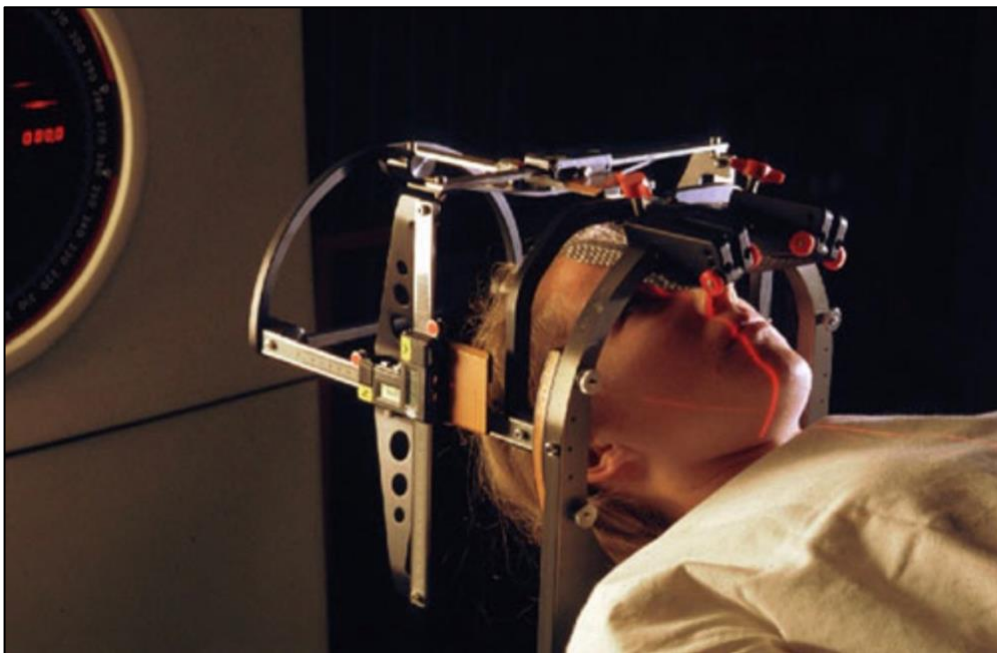


Abbildung 11: Patientenpositionierung mit einem stereotaktischen Rahmen. (Bachert, 2018, S. 516) (77)

Zur Fixierung des Kopfes wird ein stereotaktischer Rahmen verwendet, der unter lokalanästhetischer Betäubung mit vier Kopfhaltedornen angebracht wird (Abbildung 11). Um ein patientenbezogenes Koordinatensystem zu definieren, wird an diesem Rahmen ein stereotaktischer Lokalisator befestigt. Alternativ kann, wie bei der fraktionierten Radiotherapie, eine individuelle, thermoplastisch verformbare Kopfmaske zur

Verwendung kommen. Diese ermöglicht die Durchführung der Planungsuntersuchung und der Bestrahlung an unterschiedlichen Tagen, geht aber im Vergleich zur minimal-invasiven Fixierung durch den stereotaktischen Ring mit einer größeren Lagerungsungenauigkeit einher (64).

Elektiv kann der Patient unmittelbar im Anschluss an die Planungsuntersuchung bestrahlt werden. Ziel der stereotaktischen Einzeitbestrahlung mit einer hohen Strahlendosis ist die Induktion einer umschriebenen Nekrose. Bei der radiochirurgischen Therapie von Hypophysenadenomen und Kraniopharyngeomen ist die Schonung wichtiger Nachbarsstrukturen von Bedeutung. Auf Basis bisheriger klinischer Erfahrung nimmt man deshalb als Toleranzdosis für den Hirnstamm maximal 12 Gy und für den Trigeminus- und Fazialisnerv maximal 9 Gy an (64). Die Dosisbelastung der Sehnervenkreuzung mit den anschließenden Sehnerven sollte 8 bis 10 Gy nicht übersteigen (74,80,81). Steht das Tumorgewebe in unmittelbarer Nähe zum optischen System, ist eine noch akzeptable Strahlendosis trotz steil fallendem Gradienten oft nicht erreichbar und erschwert die weitere Bestrahlungsplanung (82). So beträgt die Entfernung zwischen der Läsion und dem optischen System bestenfalls mindestens drei bis fünf Millimeter (54,75,80).

Indikationen für die stereotaktische Radiochirurgie stellen neben den primären und sekundären Tumoren auch arteriovenöse Malformationen oder funktionelle Störungen wie Morbus Parkinson, die Trigeminusneuralgie oder Epilepsie dar (64). Hinsichtlich der sellären Tumoren scheint die stereotaktische Einzeitbestrahlung bei subtotal entfernten oder rezidivierenden Läsionen mit einem maximalen Durchmesser von drei Zentimetern den größten Nutzen zu bringen (32,75,82).

Der prognosefördernde Effekt der radiochirurgischen Bestrahlung in der multimodalen Therapie von Hypophysenadenomen und Kraniopharyngeomen wird in der Literatur mehrmals dargelegt. Ihr Einsatz reduziert die Morbidität der Patienten und führt langfristig zu höheren Tumorkontrollraten (82–86).

1.4.3 Vergleich der stereotaktischen Bestrahlungsformen

Die Ergebnisse aus der Metaanalyse von Li et al. (2017) decken sich mit dem breiteren wissenschaftlichen Konsens, dass sowohl Wirksamkeit als auch Anwendungssicherheit der stereotaktischen Radiochirurgie und der stereotaktisch fraktionierten Radiotherapie keine signifikanten Unterschiede aufweisen (87,88).

Wenngleich sich die lokalen Tumorkontrollen und endokrinologischen Heilungsraten nicht voneinander unterscheiden, so sind die jeweiligen Behandlungsformen mit Vor- und Nachteilen assoziiert. Die fraktionierte Strahlentherapie erfolgt für gewöhnlich über 20 bis 25 Sitzungen und ist somit für den Patienten umständlicher. Laut Li et al. (2017) scheint sie jedoch insbesondere bei Adenomen mit Kontakt zum optischen System weniger häufig visuelle Defizite zur Folge zu haben (87). Hingegen zeigen Feigl et al. (2002) und Sheehan et al. (2006) auf, dass die stereotaktische Einzeitbestrahlung mit einer geringeren Rate an radiogen induzierter Hypophyseninsuffizienz wie auch sekundärer Neoplasien oder vaskulärer Komplikationen einhergeht (89,90). Außerdem ist der verzögerte Wirkungseintritt einer fraktionierten Radiatio vor allem im Rahmen einer primären Bestrahlung von Nachteil. Schließlich kommt die stereotaktisch fraktionierte Bestrahlung bevorzugt bei größeren Läsionen zur Anwendung, während die stereotaktische Radiochirurgie zu besseren Ergebnissen bei kleineren Hypophysenadenomen und Kraniopharyngeomen führt (3,54).

Tabelle 2: Vergleich der stereotaktischen Bestrahlungsformen.

Formen der stereotaktischen Strahlentherapie		
	radiochirurgische Einzeitbestrahlung	fraktionierte Strahlentherapie
<u>Therapieschema</u>	1 Sitzung	20 bis 25 Sitzungen
<u>Bestrahlungsdosis</u>	≈ 30 Gy	1,8 Gy
<u>Immobilisation</u>	Fixierungsrahmen	Fixierungsrahmen, thermoplast. Masken
<u>Präferenz</u>	Tumore ≤ 3 cm ø	Tumore > 3 cm ø

1.5 Techniken der stereotaktischen Radiochirurgie

Im Bereich der stereotaktischen Radiochirurgie ist grundsätzlich zwischen zwei Bestrahlungsmodalitäten zu unterscheiden. Das Gamma-Knife bedient sich der emittierten Gammastrahlung radioaktiver Nuklide, während auf einem Linearbeschleuniger basierende Systeme ihre therapeutische Wirkung mit der Erzeugung von ultraharten Röntgenstrahlen

erzielen. Beiden gemeinsam ist die präzise Verabreichung einer hohen Einzeldosis in einem vordefinierten Zielvolumen. In den folgenden Kapiteln werden die einzelnen Bestrahlungstechniken näher ausgeführt.

1.5.1 Leksell Gamma-Knife

Mit dem ursprünglichen Ziel, eine intrakranielle Läsion ohne den Einsatz von Skalpell oder Elektroden zu therapieren, entwickelten Leksell und Larsson das heute viel verwendete Gamma-Knife (32). Dieses Isotopenbestrahlungsgerät enthält 201 radioaktive Cobalt-60-Quellen, die nach außen hin mit einem Eisenbogen abgeschirmt werden (sog. „Shielding“).

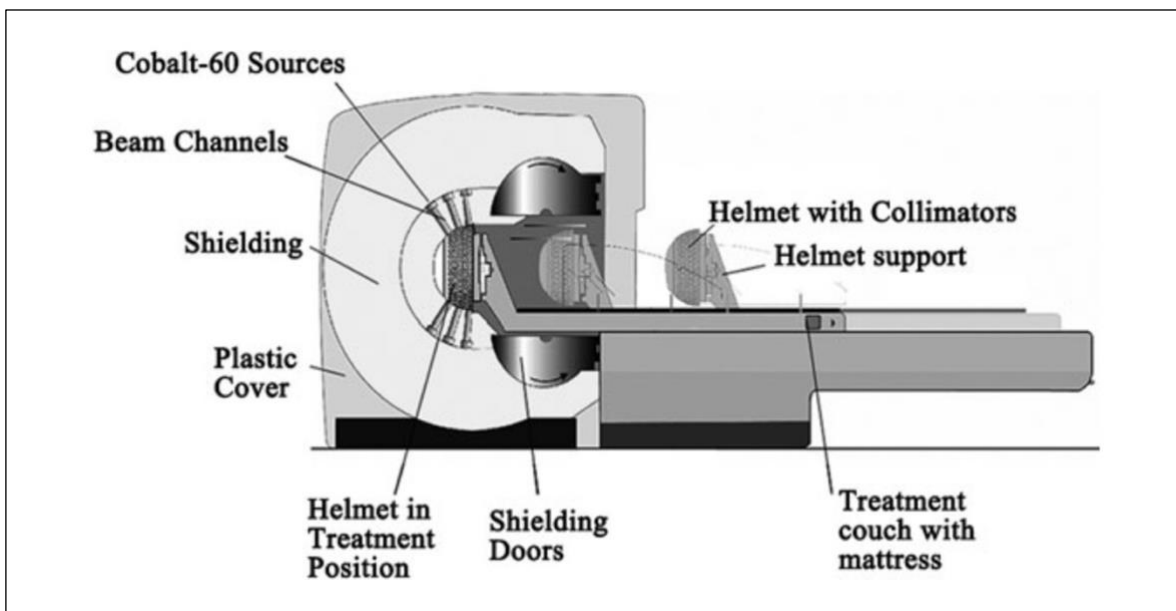


Abbildung 12: Gamma-Knife B-Modell. (Ganz, 2011, S. 60) (79)

Über konvergierende Strahlenkanäle gelangen die hochdosierte Gammastrahlen jeweils zu den in einem Gusseisenhelm platzierten Kollimatoren, deren zirkuläre Öffnungen die Ausrichtung auf einen isozentrischen Zielpunkt mit höchster Präzision ermöglichen. Dabei wird der Helm an einem fixierten Stereotaxierahmen konnektiert, welcher im Vorfeld an dem Patienten angebracht wurde. Die einer Halbkugel ähnelnde Bauart optimiert das Gamma-Knife zur radiochirurgischen Behandlung von Pathologien im Kopfbereich (79).

Die oftmals komplexe Form der Läsionen erfordert die Anwendung spezieller Techniken zur Zielvolumenerfassung. So kann der Durchmesser des Isozentrums über die Auswahl unterschiedlich großer Kollimatordurchmesser (siehe Abbildung 5)

definiert werden. Ebenso ist es möglich, wichtige Nachbarsstrukturen von der Strahlung auszusparen, indem man Einzelquellen im Kollimatorhelm selektiv durch einen zylindrischen Platzhalter ersetzt. Mit der gezielten Definition und der unterschiedlichen Bestrahlungsdauer multipler Zielpunkte kann die abgegebene Strahlendosis entsprechend auf unregelmäßig konformierte Zielvolumina verteilt werden (79).



Abbildung 13: Helmformige Bestrahlungseinheit aus Gusseisen (a, b); Kollimatordurchmesser (c). (Ganz, 2011, S. 62) (79)

Obwohl Lars Leksell und Börje Larsson ab ovo ein besonderes Interesse an der Behandlung funktioneller Erkrankungen äußerten, galt die im Jahre 1968 erstmals durchgeführte Bestrahlung mit dem Gamma-Knife im Sofiahemmet Krankenhaus in Stockholm einem Patienten mit einem Kraniopharyngeom. Andere zu dieser Zeit therapierte Pathologien umfassten neben Hypophysenadenomen und Vestibularisschwannomen auch kleine AV-Malformationen, die Trigemiusneuralgie und das Parkinson-Syndrom (79). Die Markteinführung von Levodopa in den frühen 1970er

Jahren reduzierte allerdings den klinischen Stellenwert der stereotaktischen Bestrahlung bei Patienten mit Morbus Parkinson (91). Zugleich wurde das Indikationsspektrum für das Gamma-Knife in der kraniellen Tumorchirurgie zunehmend weiter, was strahlentechnische Modifikationen der damals genannten „First Gamma Unit“ erforderte. Die schließlich entwickelte „Third Gamma Unit“ (Gamma Knives U- und B-Modell) erfüllte alle Voraussetzungen für den breiteren radiochirurgischen Einsatz und ist in der heutigen Neurochirurgie (aktuell 2022) weltweit in Verwendung (79).

1.5.2 Medizinischer Elektronenlinearbeschleuniger (LINAC)

Der Einsatz von Linearbeschleunigern (LINAC) im medizinischen Bereich geht zurück bis ins Jahr 1953, als im Hammersmith Hospital in London erstmalig ein Tumorpatient mit dem damaligen 8 MeV-Beschleuniger bestrahlt wurde (92). Heute werden LINAC-Systeme im Rahmen fraktionierter Therapieschemata als auch zur hochdosierten Einzeitbestrahlung verwendet. Das Prinzip hinter diesem Strahlentherapiegerät beruht auf der Erzeugung und Bündelung hochenergetischer Röntgenstrahlung durch die Beschleunigung und Bremsung von Elektronen.

Der Aufbau des Linearbeschleunigers erklärt sich durch die Funktionen seiner Komponenten. Im Magnetron findet die pulsierende Erzeugung von Mikrowellen statt, welche sich über das Beschleunigerrohr fortbewegen. Am Beginn der evakuierten Röhre befindet sich eine Kathode („Electron-Gun“), die pulssynchron zum Magnetron erhitzt wird und freie Elektronen erzeugt (Edison-Richardson-Effekt). Mithilfe der elektromagnetischen Wellen nehmen die freien Elektronen im Laufe des Weges annähernd Lichtgeschwindigkeit an, bis sie am Ende der Kathodenstrahlröhre durch ein Magnet-Umlenkensystem auf Blei- oder Wolframfolien treffen und von diesen gebremst werden (93,94).

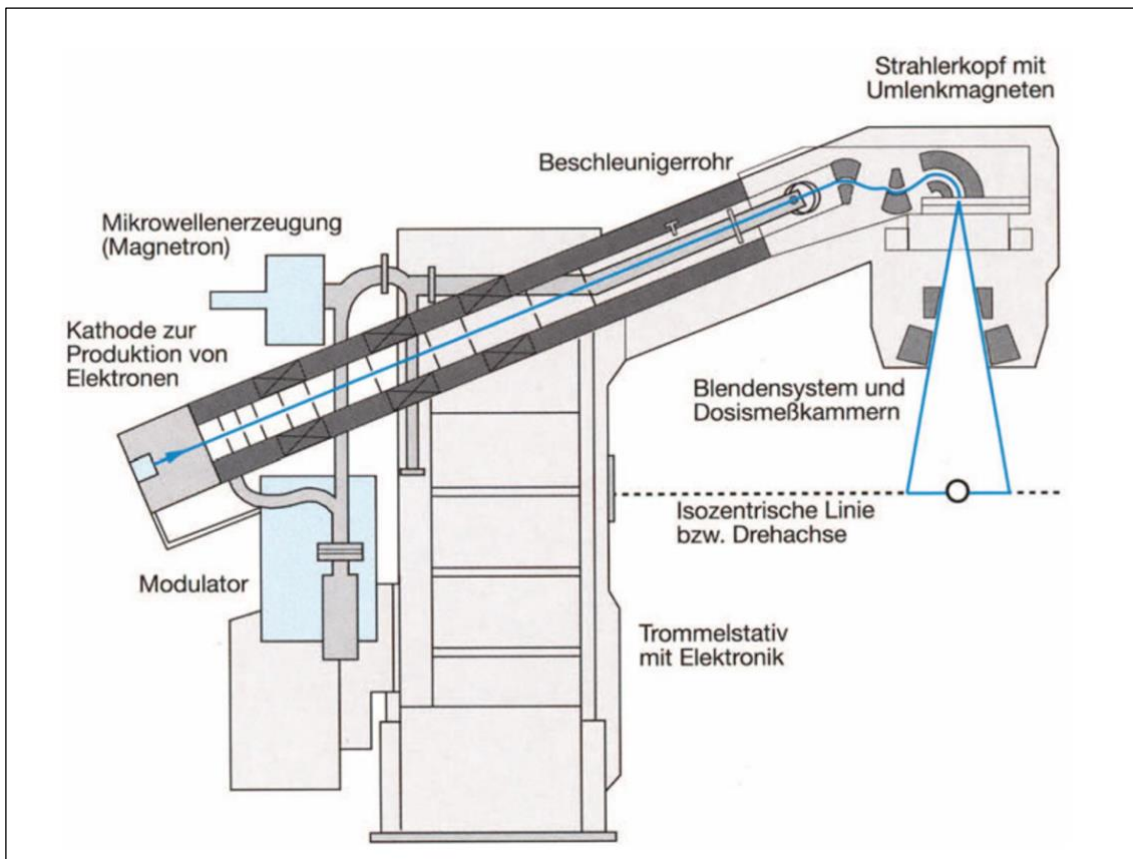


Abbildung 14: Aufbau eines Linearbeschleunigers. (Margulies, Fellingner, Gaisser, Kroner 1997, S. 117) (95)

Für den medizinischen Einsatz von Linearbeschleunigern sind weitere maschinelle Modifikationen wie ein computergesteuertes Blendsystem (Kollimatoren) im Strahlerkopf erforderlich, die im komplexen Zusammenwirken mit Ausgleichsfiltern eine zielgerichtete Intensitätsverteilung der elektromagnetischen Strahlung ermöglichen. Verbesserungen in der präzisen Patientenlagerung und automatisierte Bestrahlungsfeld-Positionskontrollen gewährleisten unter Einbeziehung stereotaktischer Rahmensysteme die in der Radiochirurgie erforderliche Immobilisation des Patienten für eine sichere und kontrollierte Bestrahlung.

Zum heutigen Standardverfahren der Strahlenkliniken gehören darüber hinaus rechnergestützte 3-D-Bestrahlungsplanungen. Im Sinne einer bildgeführten Strahlentherapie (IGRT) wird hierzu unmittelbar vor der Radiatio ein CT-Bild in der Behandlungsposition angefertigt, um die aktuelle Lokalisation der Läsion und ihre Verhältnisse in der Umgebung zu bestimmen. Bei allfälligen Änderungen gegenüber dem ursprünglichen Planungs-CT kann die Position des Patienten daraufhin relativ zum Therapiestrahler angepasst werden (93).

Das modifizierte LINAC-System ist aktuell (2022) die am häufigsten verwendete Bestrahlungsmodalität in der stereotaktischen Strahlentherapie von Hypophysenadenomen und Kraniopharyngeomen (65). Die Möglichkeit, nicht-invasive, thermoplastische Maskensysteme anzuwenden, lässt neben radiochirurgischen Einzeitbestrahlungen ebenfalls ambulant durchführbare Strahlungssitzungen sellärer Tumore zu (siehe dazu Kap. 1.4.1 „Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie“).

Ein weiteres, auf dem LINAC-System beruhendes Strahlentherapiegerät ist das sogenannte Cyberknife, bei dem sowohl der Patient als auch das Gerät während der Bestrahlung beweglich sind. Eine Fixierung im stereotaktischen Sinne ist wegen seiner technischen Fähigkeit, bewegungsbedingte Lageänderungen vollautomatisch zu korrigieren, nicht zwingend erforderlich. Mit dem flexiblen Applikationsarm des Cyberknife ist zugleich eine präzise Bestrahlung extrakranieller Läsionen möglich und findet wegen dessen hohen Anwendungsrate weltweit und insbesondere am Wiener Universitätsklinikum für Radioonkologie (Stand: 2022) an dieser Stelle Erwähnung (94,96,97).

1.5.3 Vergleich der radiochirurgischen Bestrahlungstechniken

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, das Leksell Gamma-Knife und den modifizierten Linearbeschleuniger in der radiochirurgischen Behandlung von Hypophysenadenomen und Kraniopharyngeomen hinsichtlich der klinischen Therapieergebnisse zu vergleichen. Hierfür ist es von Bedeutung, wesentliche Erkenntnisse der bisherigen Literatur als Grundlage zu dieser Fragestellung wie folgt darzulegen. Wenngleich Arbeiten von Veselsky et al. (2021), Minniti et al. (2016), Kajiwara et al. (2010), Stieber et al. (2003), Plowman et al. (1999), Laws et Vance (1999), auf eine klinische Gleichwertigkeit hinweisen, so zeigt sich, jedenfalls in Bezug auf die hochdosierte Einzeitbestrahlung sellärer Tumore, ein Mangel an starker direkter Evidenz, um ausschlaggebende Aussagen über die gegebenenfalls therapeutische Überlegenheit einer stereotaktischen Bestrahlungstechnik zu tätigen (98–103). Davon abgesehen heben Dong et al. (2016) einen signifikant steileren Dosisabfall des Leksell Gamma-Knife vor, der sich im Vergleich zum LINAC-System insbesondere bei der hypofraktionierten Radiatio größerer Tumore ($> 20 \text{ cm}^3$) zeigt (104). Physikalischer Hintergrund hierfür ist der ungleiche Strahlungseintritt der verschiedenen radiochirurgischen Methoden (siehe dazu Abb. 8).

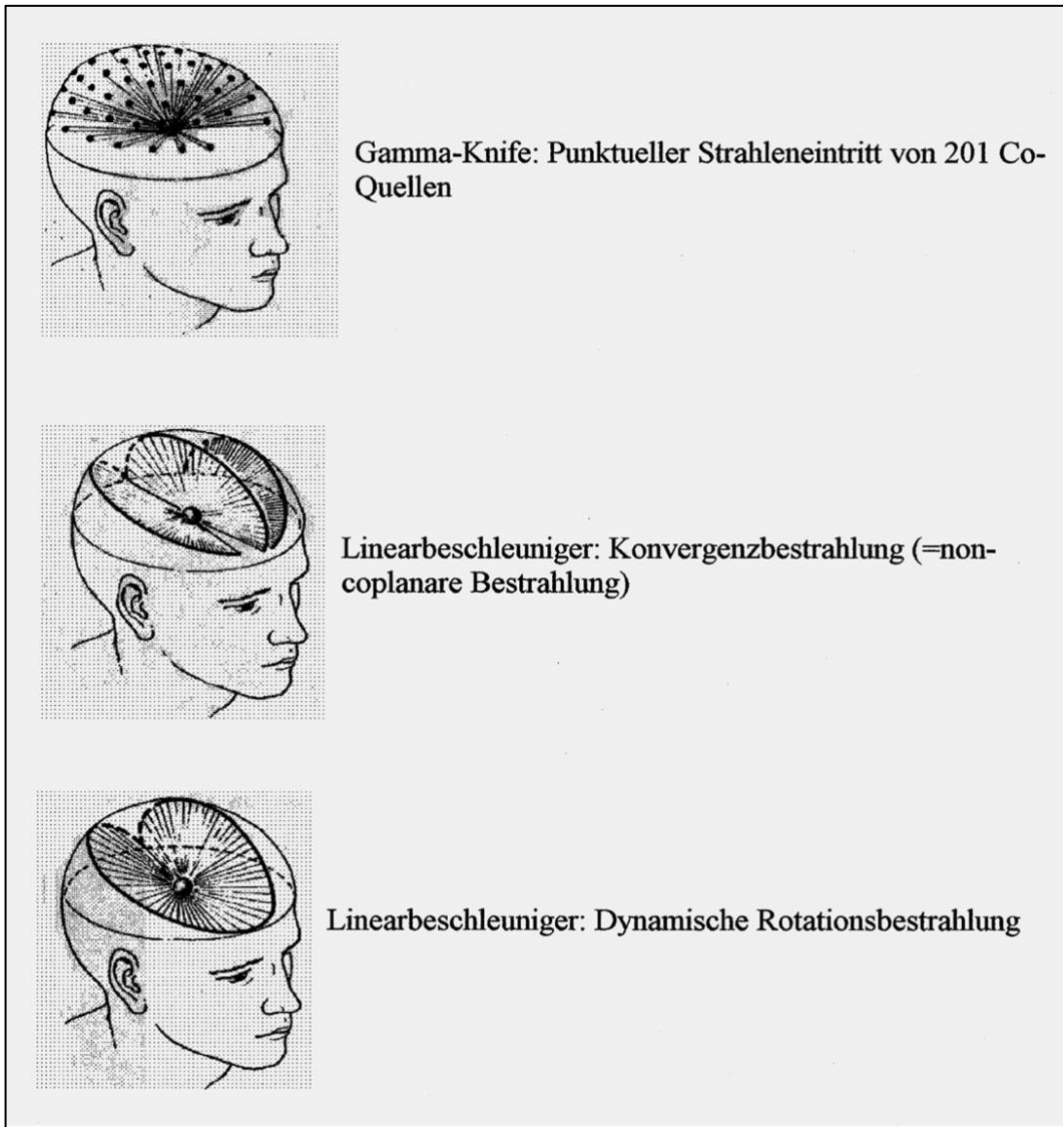


Abbildung 15: Strahlungseintritt der radiochirurgischen Bestrahlungstechniken. (Becker 1996, S. 3) (105)

Ob dieser Unterschied in der Bestrahlung von Hypophysenadenomen und Kraniopharyngeomen einen gewebeschonenden Vorteil wichtiger Nachbarsstrukturen bringt, wird jedoch in rezenten Studien mit dem Hinweis auf die stetigen computergestützten Weiterentwicklungen moderner Linearbeschleuniger nicht bestätigt (98,106). Laut Veselsky et al. (2021) erweisen sich demnach LINAC-basierte Systeme in Bezug auf dosimetrische Parameter in der Hypophysenregion als gleichwertige Alternative zum Leksell Gamma-Knife (98). Schließlich bleibt festzuhalten, dass die aktuelle Datenlage (2022) zum direkten Vergleich beider Bestrahlungsmodalitäten insgesamt schwach ist und weitere Studien mit entsprechenden methodischen Voraussetzungen erforderlich sind, um Gleichwertigkeit oder Unterschiedlichkeit nachzuweisen (107).

1.5.4 Radiochirurgie am Universitätsklinikum in Graz

An der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz wurde im April 1992 das erste Leksell Gamma-Knife (Elekta) im mitteleuropäischen Raum unter besonderem Engagement des damaligen Klinikleiters Univ.-Prof. Dr. Gerhard Pendl in Betrieb genommen. In den Jahren 1992 bis einschließlich Dezember 2010 wurden über 4000 radiochirurgische Behandlungen mit diesem Strahlengerät durchgeführt (107,108). Mit der Stilllegung des Gamma-Knifes im Jahr 2011 erfolgt die stereotaktische Bestrahlung seither an der Grazer Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie unter Verwendung eines modifizierten Linearbeschleunigers (Stand: Nov. 2022).



Abbildung 16: LINAC Novalis Tx™ an der Universitätsklinik für Radioonkologie-Strahlentherapie in Graz. (Sommer 2015, S. 22) (109)

Mit dem sukzedanen Einsatz beider Technologien war eine direkte, klinische Gegenüberstellung in Form prospektiver Vergleichsstudien nicht durchführbar. Die retrospektive Datenauswertung in der vorliegenden Arbeit soll dazu dienen, die Gleichwertigkeit beider radiochirurgischen Bestrahlungstechniken auf Basis klinischer Behandlungsergebnisse zu bestätigen und jene Forschungsargumente zu bekräftigen, welche die LINAC-basierte Radiochirurgie als sinnvolle Alternative zum Gamma Knife in der Behandlung von Hypophysenadenomen und Kraniopharyngeomen beschreiben.

2 Methodik

2.1 Wahl der Methode

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, statistische Zusammenhänge in den Behandlungsergebnissen von Patienten zu beschreiben, die aufgrund eines Hypophysenadenoms oder Kraniopharyngeoms an den Universitätskliniken für Neurochirurgie oder Strahlentherapie-Radioonkologie in Graz postoperativ bestrahlt wurden. Zumal die Erhebung der für diesen Vergleich relevanten Daten schon vor Beginn der Studie stattgefunden hat, wählt der Autor hierfür die Methode einer retrospektiven Datenauswertung. Die ethische Unbedenklichkeit des Forschungsvorhabens wurde vonseiten der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz überprüft und bestätigt (EK-Nmr.: 33-493 ex 20/21). In den anschließenden Kapiteln folgt eine ausführliche Beschreibung des methodischen Vorgehens im Hinblick auf seine Zweckmäßigkeit zur Beantwortung der wesentlichen Fragestellung.

2.2 Datensammlung

Die erforderlichen Patientendaten für die Forschungsfrage befinden sich seit ihrer Erhebung im Krankenhausinformationssystem der KAGes (openMEDOCS). Im Sinne der Geheimhaltungspflicht unterzeichnete der Autor vor dem Zugriff, all jene personenbezogenen Daten zu pseudonymisieren und diese ausschließlich im Rahmen der Studiauswertung zu verarbeiten. Zur Ermittlung der Fallzahl wurde über das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz eine Datenabfrage für den Zeitraum 1997 bis 2016 durchgeführt. Die Suchstrategie umfasste die Begriffe:

[(„Gamma-Knife“ OR „Leksell“ OR „GK-Radiochirurgie“ OR „Gamma-Knife-Radiochirurgie“ OR „Radiochirurgie“ OR „Stereotaktische Radiochirurgie“ OR „Radiatio“ OR „LINAC“ OR „Linearbeschleuniger“ OR „Linear accelerator“ OR „ID-Nr“) AND (“Adenom” OR “Hypophyse” OR „Hypophysenadenom” OR “Kraniopharyngeom”)].

Als Grundlage für die Auswertung der relevanten Parameter (siehe Kapitel 2.3.1) dienten in der Patientenverwaltungssoftware hinterlegte Behandlungsprotokolle, Arztbriefe, Ambulanz- und Konsiliarbefunde sowie interdisziplinäre Dekurse.

2.2.1 Patientenkollektiv

Mit den Suchbegriffen stimmten insgesamt 232 radiotherapeutische Behandlungen aus der Datenbank überein. Im nächsten Schritt wurden jene Einträge identifiziert, die mehrfach einem Patienten zugeordnet sind (multiple Bestrahlungen). So konnten alle Bestrahlungen schließlich 211 Patienten zugewiesen werden, die mit der Diagnose eines Hypophysenadenoms oder Kraniopharyngeoms im Zeitraum zwischen 01.01.1997 bis 31.12.2015 strahlentherapeutisch an den Universitätskliniken für Neurochirurgie oder Strahlentherapie-Radioonkologie in Graz behandelt wurden.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Anhand folgender Kriterien wurden die Behandlungsdaten der 211 Patienten erneut gefiltert:

Einschlusskriterien

- Diagnose „Hypophysenadenom“ bzw. „Kraniopharyngeom“ (n = 211)
- Resektionsoperation im Vorfeld der Bestrahlung (n = 200)
- Erstmalige postoperative Bestrahlung mittels Gamma-Knife zwischen 01.01.1997 bis 31.12.2010 (n = 184)
- Erstmalige postoperative Bestrahlung mittels LINAC zwischen 01.01.2011 bis 31.12.2015 (n = 19)
- Erfolgreiche Bestrahlungsdurchführung (n = 210)

Ausschlusskriterien

- Patient wurde nicht voroperiert (n = 11)
- Erstmalige postoperative Bestrahlung bereits vor dem Auswertungszeitraum (n = 5)
- Konventionell fraktionierte Bestrahlung im Vorfeld der radiochirurgischen Behandlung (n = 3)
- Abbruch der Bestrahlung [*Patientenwille*] (n = 1)

Unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien konnten schließlich 191 Patienten in die weiterfolgende Datenauswertung miteingeschlossen werden.

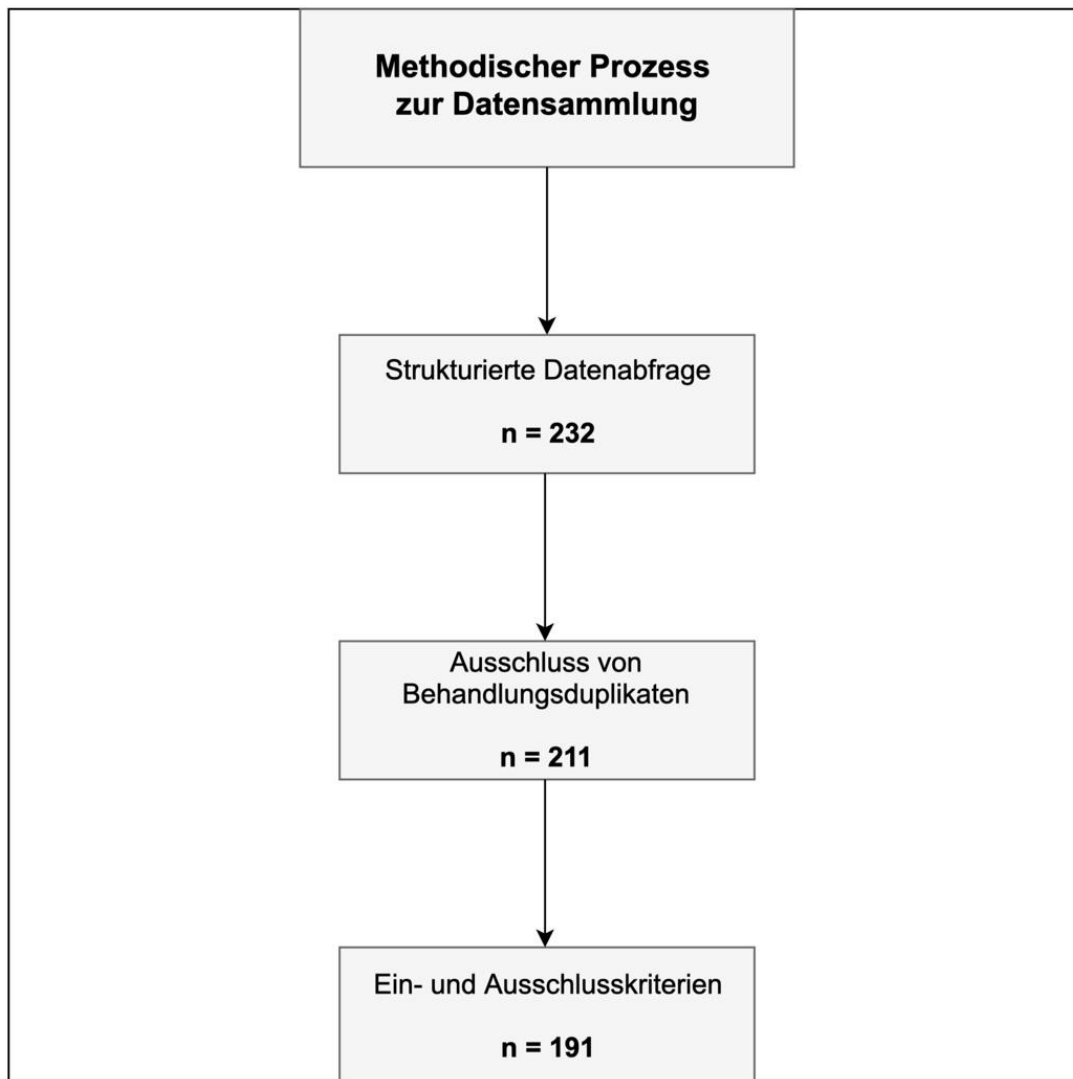


Abbildung 17: Arbeitsschritte zur Datensammlung.

2.3 Datenauswertung

Für die Auswertung der gesammelten Daten wurden spezifische Kontrollzeiträume (Follow-Up) und studienrelevante Parameter festgelegt. Die Hauptzielgrößen sind die „Tumorkontrolle“, „radiogene Optikusneuropathie“ und „endokrinologische Nebenwirkungen“. Die deskriptive Darstellung der Auswertungsergebnisse erfolgte mittels der Statistik- und Analyse- Software IBM SPSS Statistics.

2.3.1 Nachverfolgungsdauer (Follow-up)

In der vorliegenden Studie reicht die Nachverfolgung der Patienten bis zum ersten Befundbericht nach mindestens 60 Monaten. Die damit klinisch definierbare Tumorkontrolle erfordert angesichts der unterschiedlichen pathologischen Manifestationswege eine Differenzierung zwischen hormonaktiven und hormoninkativen Hypophysenadenomen. Dementsprechend nimmt der Autor abhängig vom klinischen Bild und der Diagnose des Patienten Bezug auf einen radiologischen oder endokrinologischen Befundbericht (siehe dazu Tabelle 3).

Im Falle einer wiederholten Bestrahlung oder chirurgischen Resektion innerhalb von 60 Monaten nach der radiochirurgischen Behandlung wird das Follow-up mit dem Ergebnis einer nicht gegebenen Tumorkontrolle auf die eben genannte Operation limitiert. Liegt mindestens 60 Monate nach der Bestrahlung kein studienrelevanter Befundbericht vor, wird der Verlauf des Patienten in der Evaluation der jeweiligen Hauptzielgröße nicht berücksichtigt und die Nachverfolgung beschränkt sich auf den letzten Befundbericht innerhalb der 60 Monate post radiationem.

2.3.2 Ausgewertete Parameter

Neben der verwendeten Bestrahlungsmodalität (Leksell Gamma-Knife, LINAC) werden auf demographischer Ebene das Patientenalter (Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und die Subgruppe des diagnostizierten Tumors (hormoninaktives Hypophysenadenom, Prolaktinom, Akromegalie, Mb. Cushing, TSH-aktives Adenom, Kraniopharyngeom) berücksichtigt.

Tabelle 3: Auswertung der Befundberichte in Abhängigkeit der gestellten Diagnose.

Grundlage für die Auswertung der Hauptzielgrößen	
<i>Radiologischer Befundbericht</i>	<i>Endokrinologischer Befundbericht</i>
Hormoninaktives Hypophysenadenom Kraniopharyngeom	Akromegalie Morbus Cushing Prolaktinom TSH-aktives Hypophysenadenom
→ erster Befundbericht mind. 60 Monate nach der radiochirurgischen Bestrahlung	

Ein wesentlicher Bestandteil der Auswertung ist das jeweilige Behandlungsprotokoll. Dieses umfasst hinsichtlich des Tumolvolumens das Zielvolumen PTV (in cm³) und das Behandlungsvolumen (in cm³) beziehungsweise das erfasste Volumen (in %). Gesondert erfolgt die Auswertung der Maximal- und Randdosis (in Gy) sowie die marginale Isodose (in %). In Bezug auf wichtige Nachbarstrukturen werden der Abstand (in mm) und die Dosis (in Gy) am *Infundibulum hypophysialis* und am optischen System erfasst.

2.3.3 Hauptzielgrößen

Lokale und endokrinologische Tumorkontrolle

Die Tumorkontrolle ist dann gegeben, wenn bei inaktiven Hypophysenadenomen und Kranio-pharyngeomen mindestens 60 Monate nach der radiochirurgischen Bestrahlung keine radiologisch nachgewiesene Größenzunahme des Tumors oder Rezidivbildung vorliegt (lokale Tumorkontrolle). Bei Patienten mit Akromegalie, Morbus Cushing oder Prolaktinomen und TSH-aktiven Adenomen gilt hingegen die Voraussetzung, dass nach mindestens 60 Monaten post radiationem die Hormonspiegel kontrollierbar sind (endokrinologische Tumorkontrolle). Hierbei wird ebenso differenziert, ob die Hormonkontrolle zum Zeitpunkt der Nachverfolgung nur mithilfe einer medikamentösen Therapie oder ohne eine solche möglich war. Wie in Kapitel 2.3.2 beschrieben, dient als Grundlage für die Tumorkontrolle der erste radiologische oder endokrinologische Befundbericht nach mindestens 60 Monaten.

Radiogene Optikusneuropathie

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, die Häufigkeiten einer radiogenen Optikusneuropathie als Spätkomplikation einer radiochirurgischen Bestrahlung miteinander zu vergleichen. Laut Lessell et al. (2004) liegt der Häufigkeitsgipfel der radiogenen Optikusneuropathie bei 18 Monaten nach der Radiatio mit einer Einzeitbestrahlung von 10 Gy oder einer kumulativen Dosis von 50 Gy (110). Im Rahmen der Auswertung wird berücksichtigt, ob bei den Patienten bereits vor der Bestrahlung ein dokumentiertes visuelles Defizit vorlag. Der Verlauf des ophthalmologischen Status wird bis zum ersten augenärztlichen Befund nach mindestens 5 Jahren nachverfolgt und in die Studienergebnisse miteinbezogen.

Hypophyseninsuffizienz

Endokrinologische Auswirkungen der radiochirurgischen Bestrahlung werden in der Studiauswertung differenziert betrachtet. So werden einerseits erwünschte Wirkungen in Form einer reduzierten Hormonsynthese bei zuvor unkontrollierbar erhöhten Hormonspiegeln von unerwünschten Nebenwirkungen unterschieden, welche sich durch eine substitutionspflichtige Hypophyseninsuffizienz auszeichnen. Auf Grundlage des aktuellen endokrinologischen Vorbefundes wird die hypophysäre Funktion präradiochirurgisch in die somatotropen, kortikotropen, gonadotropen und thyreotropen Achsen aufgeschlüsselt und mit dem Hormonstatus (Substitutionspflichtigkeit) im ersten endokrinologischen Befund nach mindestens 60 Monaten post radiationem verglichen.

2.3.4 Statistische Datenanalyse

Zur statistischen Analyse der vorliegenden Daten dient die Statistik- und Analyse-Software *IBM SPSS Statistics* (Vers. 27). Über dieses Programm erfolgen die Darstellung und Beurteilung der Auswertungsergebnisse mittels geeigneter Methoden der deskriptiven Statistik. Dazu gehören in Abhängigkeit der Parametereigenschaften Kreuztabellen, Säulen- und Kreisdiagramme und Kaplan-Meier-Kurven.

3 Auswertungsergebnisse

Im Rahmen der Datensammlung zeigte sich in den Patientenkollektiven beider Bestrahlungsmodalitäten eine signifikante Ungleichheit hinsichtlich der Gruppengröße und des Bestrahlungsschemas, weshalb in weiterer Folge auf eine klinische Gegenüberstellung der Behandlungsergebnisse verzichtet werden muss. Aufgrunddessen beschränken sich die folgenden Kapitel auf eine deskriptive Darstellung der Auswertungsergebnisse beider Behandlungsgruppen.

3.1 Deskriptive Datenauswertung (Gruppe Leksell Gamma-Knife)

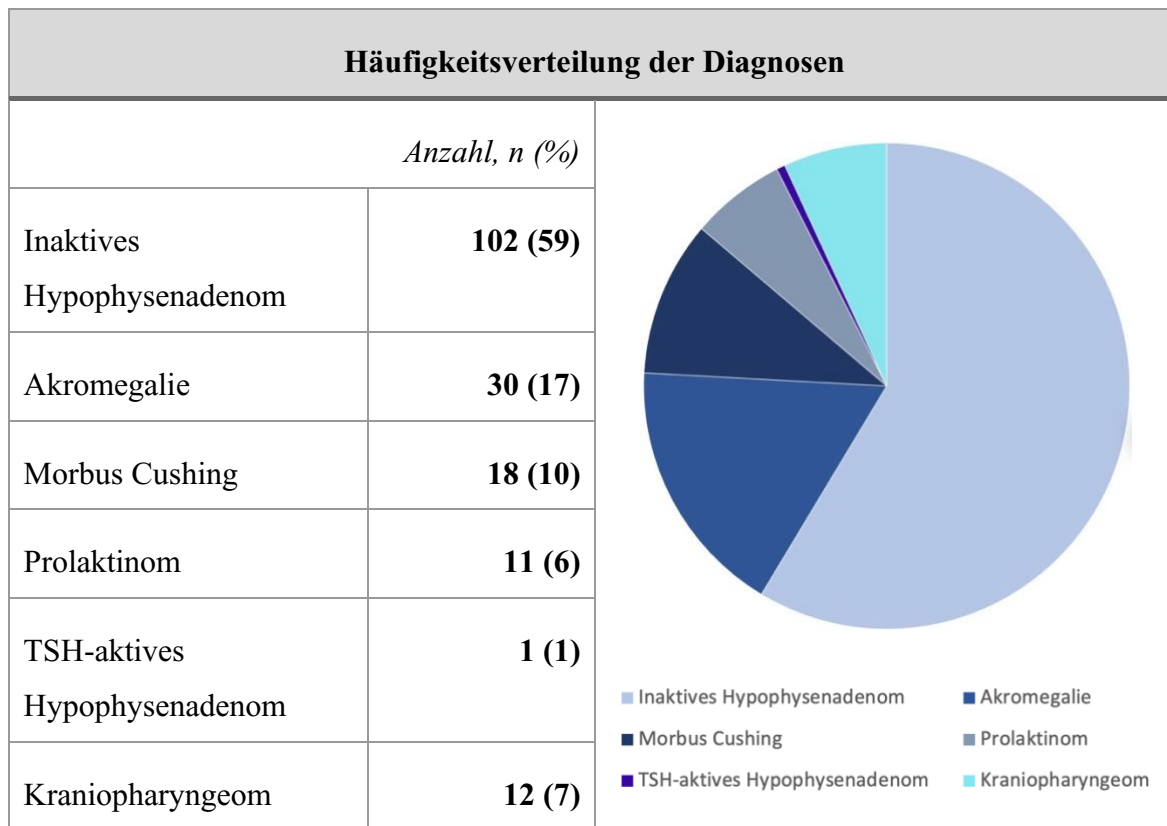
Von jenen Patienten, die mit dem Leksell Gamma-Knife radiochirurgisch behandelt wurden, konnten unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 174 Patienten in die Auswertung miteingeschlossen werden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Patienteneigenschaften (Gruppe Leksell Gamma-Knife), SD = Standardabweichung.

Patienteneigenschaften der Gruppe Leksell Gamma-Knife		
		Anzahl, n (%)
Gesamtzahl		174 (100)
Geschlecht	männlich	90 (52)
	weiblich	84 (48)
<i>Mittelwert ± SD (Spannweite)</i>		
Alter (in Jahren)	Gesamt	50 ± 17,2 (5–86)
	männlich	50 ± 17,0 (10–83)
	weiblich	49 ± 17,6 (5–86)

Die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Diagnosen in der Patientengruppe Leksell Gamma-Knife ist in Tabelle 5 dargestellt:

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der gestellten Diagnosen (Gruppe Leksell Gamma-Knife).



Behandlungsprotokoll

Das Behandlungsprotokoll war bei 165 Patienten (94,8%) vorhanden. Sofern dokumentiert, wurden das Zielvolumen PTV (in cm³), das Behandlungsvolumen (in cm³) und das erfasste Volumen (in %) des Tumolvolumens, sowie die Maximal- und Randdosis (in Gy) und die marginale Isodose (in %) erfasst. Darüber hinaus wurden, wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben, die Gesamtbestrahlungszeit (in Minuten), der Abstand (in mm) und die Dosis (in Gy) am *Infundibulum hypophysialis* und am optischen System in der Auswertung berücksichtigt. Der Zeitraum zwischen der vorangegangenen Operation und der radiochirurgischen Bestrahlung war bei 143 Patienten (82,2%) feststellbar und ergab durchschnittlich 517 ± 506 Tage.

Das Zielvolumen (PTV) wurde bei 122 Patienten (70,1%) vermerkt und betrug im Mittel 3,56 ± 4,31 cm³. Das größte Zielvolumen umfasst 32,4 cm³ und wurde bei einem

männlichen Patienten (58 Jahre) mit einem inaktiven Hypophysenadenom dokumentiert. Ein männlicher Patient (38 Jahre) mit Akromegalie wurde ohne radiologisch nachweisbares Tumolvolumen ($PTV = 0,0 \text{ cm}^3$) radiochirurgisch bestrahlt. Das Behandlungsvolumen wurde bei 136 Patienten (72,4%) mit durchschnittlich $4,26 \pm 4,98 \text{ cm}^3$ definiert. So konnten bei 139 Patienten (79,9%) im Mittel $94 \pm 5,6\%$ des Tumorumfanges erfasst werden. Die Gesamtbestrahlungszeit, welche bei 38 Patienten (21,8%) protokolliert wurde, betrug im Durchschnitt $73,3 \pm 50,3$ Minuten.

Während bei 10 Patienten (5,7%) keine Maximaldosis vermerkt wurde, sind 164 Patienten (94,3%) mit einer Maximaldosis von durchschnittlich $30 \pm 7 \text{ Gy}$ bestrahlt worden. Bei diesen Patienten wurde im Mittel eine marginale Isodose von $50,2 \pm 5,5 \%$ und eine Randdosis von $15,0 \pm 2,9 \text{ Gy}$ definiert. Die höchste Maximaldosis von 52 Gy kam bei einer 64-jährigen Patientin mit Morbus Cushing zur Anwendung. Die abgegebene Strahlendosis am optischen System konnte bei 107 Patienten (61,5%) auf durchschnittlich $8,0 \pm 1,4 \text{ Gy}$ begrenzt werden. Die höchste Dosis von 12 Gy am *Chiasma opticum* erfuhr ein männlicher Patient (63 Jahre) mit einem inaktiven Hypophysenadenom und einem bereits präradiochirurgischen visuellen Defizit. Im Verlauf von 79 Monaten zeigte sich in diesem Fall kein Hinweis auf eine radiogene Optikusneuropathie. Die abgegebene Strahlendosis am *Infundibulum* wurde bei 19 Patienten (10,9%) im Behandlungsprotokoll vermerkt und beträgt im Mittel $12,7 \pm 3,7 \text{ Gy}$. Der Abstand vom tumorösen Zielvolumen zum *Infundibulum* und optischen System wurde bei keinem Patienten protokolliert.

Nachverfolgungsdauer (Follow-up)

Die durchschnittliche Nachverfolgungsdauer von allen 174 Patienten (100%) liegt bei 48,7 Monaten. Bei 7 Patienten (4,0%) ist seit der radiochirurgischen Bestrahlung kein nachfolgender Befundbericht vorhanden. Das Follow-up von jenen 107 Patienten (61,5%), die in der Evaluation der Tumorkontrolle berücksichtigt werden, beträgt im Mittel 69,1 Monate. Hinsichtlich der endokrinologischen Nebenwirkungen konnte der Verlauf von 86 Patienten (49,4%) über durchschnittlich 71,3 Monate beurteilt werden. Für die Evaluation der radiogenen Optikusneuropathie wurden 99 Patienten (56,9%) mit einer mittleren Nachverfolgungsdauer von 68,0 Monaten in die Auswertung miteingeschlossen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Nachverfolgungsdauer (Follow-up) zur Beurteilung der Hauptzielgrößen (Gruppe Leksell Gamma-Knife).

Nachverfolgungsdauer (Follow-up)		
Anzahl der Patienten	Hauptzielgrößen	Mittelwert (in Monaten)
107	Tumorkontrolle	69,1
86	Hypophyseninsuffizienz	71,3
99	Radiogene Optikusneuropathie	68,0

3.1.1 Lokale und endokrinologische Tumorkontrolle

107 Patienten wurden bei der Beurteilung der Tumorkontrolle berücksichtigt. 61 Patienten (57,0%) weisen die Diagnose eines *hormoninaktiven* Hypophysenadenoms auf, während bei 37 Patienten (34,6%) die Diagnose eines *hormonaktiven* Hypophysenadenoms gestellt wurde. 9 Patienten (8,4%) leiden unter einem Kraniopharyngeom.

In der Gruppe mit *hormoninaktiven* Hypophysenadenomen war bei 50 Patienten (82,0%) innerhalb 60 Monate nach der radiochirurgischen Bestrahlung keine radiologisch darstellbare Tumorprogredienz oder Rezidivbildung nachweisbar. Von den weiteren 11 Patienten (18,0%) ohne gegebene lokale Tumorkontrolle wurden Patienten 1-8 mit einer

endoskopisch endonasal-transsphenoidalen (Teil-)Resektion nach 8, 19, 38, 52, 88, 105, 107 und 116 Monaten an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz re-operiert. Bei den Patienten 9 und 10 wurde nach 20 und 58 Monaten eine transkranielle Resektionsoperation durchgeführt. Die weitere Behandlung von Patient 11 fand schließlich im Ausland (Zagreb) statt, wo er nach 82 Monaten transkraniell mit dem Ziel einer Teilresektion re-operiert wurde.

In der Gruppe mit *hormonaktiven* Hypophysenadenomen konnte bei 26 Patienten (70,3%) eine Kontrolle der Hormonspiegel erreicht werden (Endokrinologische Tumorkontrolle). Bei 15 der 26 Patienten war die Einnahme hormonunterdrückender Medikamente bis zum Zeitpunkt des referenziellen Befundberichts nicht mehr erforderlich. Keine Tumorkontrolle konnte bei 11 Patienten (29,7%) erzielt werden, wovon Patienten 1-3 mit Morbus Cushing weiterhin unkontrollierbar erhöhte ACTH-Spiegel und cushingoide Symptomatik aufwiesen. Sie wurden nach 2, 14 und 37 Monaten endoskopisch endonasal-transsphenoidal re-operiert. Patient 4 (60 Jahre) mit einem ACTH-produzierenden Adenom, bei welchem die radiochirurgische Bestrahlung im Sinne einer präventiven Therapiemaßnahme durchgeführt wurde, entwickelte innerhalb der nachfolgenden 42 Monate zunehmend erhöhte ACTH-Spiegel, woraufhin weitere operative Behandlungsschritte folgten. Patienten 5-7 mit einem Prolaktin-produzierenden Adenom zeigten in den Kontrolluntersuchungen unkontrollierbar erhöhte Prolaktin-Werten und unterzogen sich nach 8, 29 und 36 Monaten einer weiteren radiochirurgischen Bestrahlung. Patienten 8-11 mit der Diagnose einer Akromegalie wiesen postradiochirurgisch weiterhin unkontrollierbar erhöhte HGH- und IgF-1-Spiegel auf und wurden nach 18, 42 und 55 Monaten ein weiteres Mal radiochirurgisch bestrahlt.

Von den 9 Patienten mit einem Kraniopharyngeom konnte bei 8 Patienten (88,9%) eine lokale Tumorkontrolle erzielt werden. Bei der Patientin (5 Jahre) ohne gegebene Tumorkontrolle zeigte sich in den folgenden radiologischen Kontrollaufnahmen eine deutliche Tumorprogredienz, weshalb sie nach 37 Monaten mit dem Ziel einer Totalresektion über eine fronto-temporale Kraniotomie operiert wurde (Tabelle 7).

Tabelle 7: Tumorkontrolle (Gruppe Leksell Gamma-Knife).

Lokale und endokrinologische Tumorkontrolle	
<i>Tumorentität</i>	<i>(Anzahl n / Gesamtzahl) = Prozent</i>
Hormoninaktives Hypophysenadenom	(50 / 61) ≈ 82,0%
Hormonaktives Hypophysenadenom	(26 / 37) ≈ 70,3%
Kraniopharyngeom	(8 / 9) ≈ 88,9%

3.1.2 Hypophyseninsuffizienz

Zur Beurteilung der Hypophyseninsuffizienz konnte der endokrinologische Verlauf von 86 Patienten herangezogen werden. Als insuffizient wurden jene hormonellen Achsen bewertet, für welche zum Zeitpunkt des referenziellen Befundes eine Substitutionspflichtigkeit bestand. Der präradiochirurgische Hormonstatus wurde in die somatotropen, kortikotropen, gonadotropen und thyreotropen Achsen aufgeschlüsselt und ist in Tabelle 8 dargestellt:

Tabelle 8: Hormonelle Substitutionspflichtigkeit vor der Bestrahlung (Gruppe Leksell Gamma-Knife).

Substitutionspflichtigkeit vor der Bestrahlung	
<i>Hormonelle Regelkreise</i>	<i>(Anzahl n / Gesamtzahl) = Prozent</i>
Somatotrope Achse	(7 / 86) ≈ 8,1%
Kortikotrope Achse	(23 / 86) ≈ 26,7%
Gonadotrope Achse	(14 / 86) ≈ 16,3%
Thyreotrope Achse	(2 / 86) ≈ 2,3%

Bei einem der 7 Patienten mit einer somatotropen Hypophyseninsuffizienz konnte die entsprechende Substitution im Verlauf von 60 Monaten nach der Bestrahlung abgesetzt werden. 5 Patienten (6,3%) wiesen erstmals in den postradiochirurgischen Verlaufskontrollen eine Insuffizienz hinsichtlich der somatotropen Achse auf.

Zwei der 23 Patienten mit einer Insuffizienz der kortikotropen Achse benötigten im Verlauf von 60 Monaten nach der Bestrahlung keine entsprechende Substitution mehr. 10 Patienten (15,9%) wiesen erstmals in den postradiochirurgischen Verlaufskontrollen eine kortikotrope Hypophyseninsuffizienz auf. In Bezug auf die gonadotrope Achse konnte bei 3 der 14 Patienten mit einer präradiochirurgischen Substitutionspflichtigkeit die entsprechende Medikation im Rahmen der Nachverfolgungsdauer abgesetzt werden. 13 Patienten (18,1%) zeigten erstmals in den postradiochirurgischen Verlaufskontrollen eine substituionspflichtige Insuffizienz der gonadotropen Achse.

Beide Patienten mit einer hypophysär bedingten Insuffizienz der thyreotropen Achse mussten für die gesamte Nachverfolgungsdauer entsprechende Medikation zur Substitution einnehmen. Von den weiteren 84 Patienten wiesen bereits 34 Patienten vor der Bestrahlung eine thyreotrope Insuffizienz auf, die jedoch primär auf eine Schilddrüsenunterfunktion zurückzuführen ist. Unter dessen Berücksichtigung zeigten 12 der restlichen 50 Patienten (24,0%) erstmals in den postradiochirurgischen Verlaufskontrollen Anzeichen einer thyreotropen Hypophyseninsuffizienz.

Bei 2 Patienten (2,3%) wurde erstmals im Verlauf von 60 Monaten nach der Bestrahlung die Diagnose eines Panhypopituitarismus gestellt. Bei Patient 1 (m, 38 Jahre) mit einem inaktiven Hypophysenadenom ($8,5 \text{ cm}^3$) kam eine Maximaldosis von 33 Gy zum Einsatz. Patient 2 (w, 46 Jahre) mit der Diagnose eines Morbus Cushing und einer $3,7 \text{ cm}^3$ großen Läsion wurde hingegen mit einer Maximaldosis von 30 Gy bestrahlt. Der postradiochirurgische Hormonstatus nach mindestens 60 Monaten wurde ebenfalls in die somatotropen, kortikotropen, gonadotropen und thyreotropen Achsen aufgeschlüsselt und ist in Tabelle 9 dargestellt:

Tabelle 9: Hormonelle Substitutionspflichtigkeit nach der Bestrahlung (Gruppe Leksell Gamma-Knife).

Neu aufgetretene Substitutionspflichtigkeit nach der Bestrahlung	
<i>Hormonelle Regelkreise</i>	<i>(Anzahl n / Anzahl Gesunder) = Prozent</i>
Somatotrope Achse	(5 / 79) ≈ 6,3%
Kortikotrope Achse	(10 / 63) ≈ 15,9%
Gonadotrope Achse	(13 / 72) ≈ 18,1%
Thyreotrope Achse	(12 / 50) = 24,0%

Die neu aufgetretenen Fälle einer hormonellen Insuffizienz können als radiogen bedingte Auswirkungen auf die hypophysäre Funktion der präradiochirurgisch gesunden Patienten angesehen werden und sind im unten angeführten Säulendiagramm grafisch dargestellt (Abbildung 18):

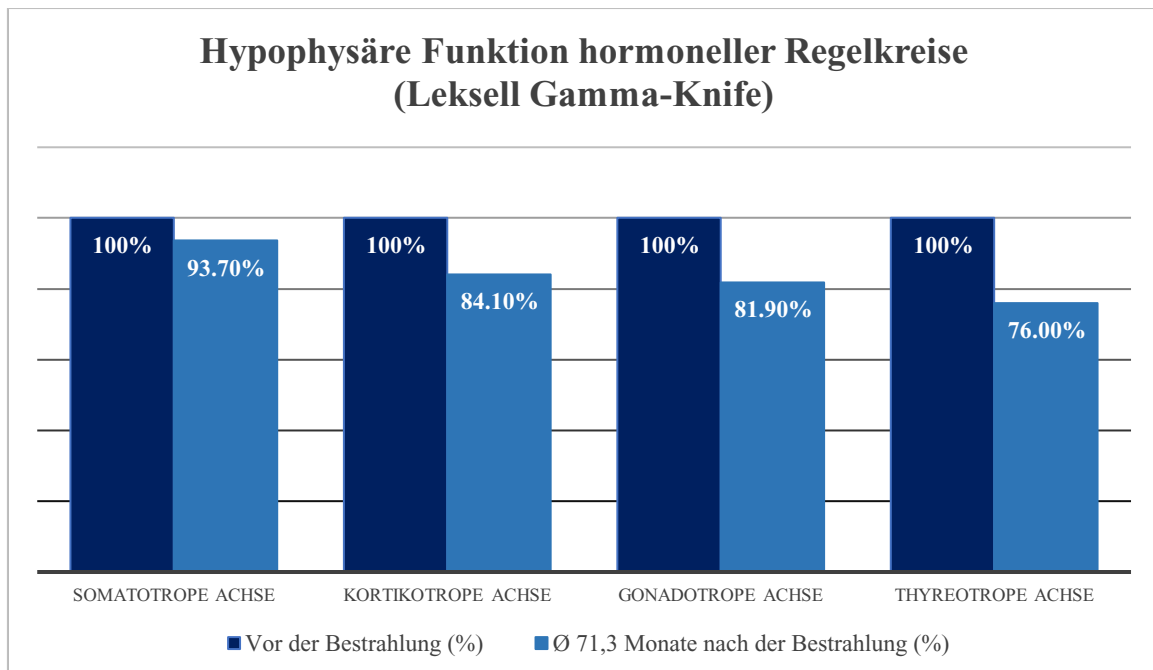


Abbildung 18: Grafische Darstellung der hypophysären Funktion nach der Bestrahlung (Gruppe Leksell Gamma-Knife).

3.1.3 Radiogene Optikusneuropathie

99 Patienten wurden bei der Beurteilung der radiogenen Optikusneuropathie berücksichtigt. Davon wiesen 76 Patienten (76,8%) weder präradiochirurgisch noch innerhalb der 60 Monate nach der radiochirurgischen Bestrahlung ein visuelles Defizit auf. Bei 21 Patienten (21,1%) waren vor dem Bestrahlungsdatum ophthalmologische Ausfälle dokumentiert, welche sich postradiochirurgisch zurückbildeten oder unverändert blieben.

2 Patienten (2%) zeigten erstmals im Verlauf von 5 Jahren nach der Bestrahlung eine Visusverschlechterung, die am ehesten auf eine radiogen bedingte Neuropathie zurückzuführen ist. In beiden Fällen wurden die abgegebene Strahlendosis am optischen System sowie dessen Abstand zum tumorösen Gewebe nicht dokumentiert. Die weitere augenärztliche Betreuung dieser zwei Patienten erfolgte in weiterer Folge an der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz (Tabelle 10).

Tabelle 10: Radiogene Optikusneuropathie RON (Gruppe Leksell Gamma-Knife).

Radiogene Optikusneuropathie (RON)		
<i>Sehleistung vor und nach der Bestrahlung</i>		<i>(Anzahl n / Gesamtzahl) = Prozent</i>
präradiochirurgisch	postradiochirurgisch	
Defizit nicht vorhanden	Defizit nicht vorhanden	(76 / 99) ≈ 76,8%
Defizit vorhanden	Defizit nicht progredient	(21 / 99) ≈ 21,1%
Defizit nicht vorhanden	Defizit neu aufgetreten	(2 / 99) ≈ 2,0%

3.2 Deskriptive Datenauswertung (Gruppe LINAC)

Im Rahmen der Datensammlung wurde erkennbar, dass alle Patienten mit einem Hypophysenadenom oder Kraniopharyngeom, die laut Datenabfrage im Zeitraum von 01.01.2011 bis 31.12.2015 an der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Graz postoperativ nachbehandelt wurden, eine stereotaktisch fraktionierte Bestrahlung mit dem modifizierten Linearbeschleuniger erhalten hatten.

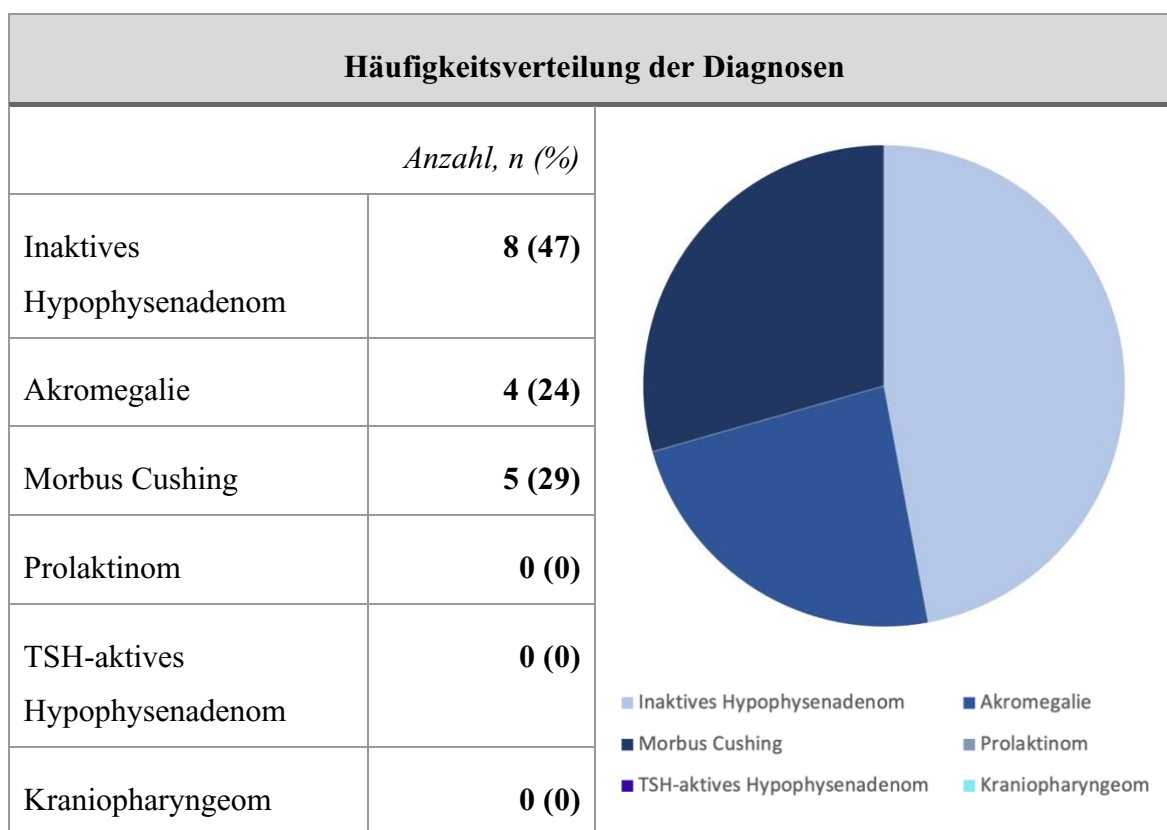
Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten insgesamt 17 Patienten in die Auswertung miteingeschlossen werden (Tabelle 11).

Tabelle 11: Patienteneigenschaften (Gruppe LINAC), SD = Standardabweichung.

Patienteneigenschaften der Gruppe LINAC		
		<i>Anzahl, n (%)</i>
Gesamtzahl		17 (100)
Geschlecht	männlich	5 (29)
	weiblich	12 (71)
		<i>Mittelwert ± SD (Spannweite)</i>
Alter (in Jahren)	Gesamt	48 ± 18,6 (11–76)
	männlich	45 ± 22,9 (11–71)
	weiblich	49 ± 17,6 (19–76)

Die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Diagnosen in der Patientengruppe LINAC ist in Tabelle 12 dargestellt:

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der gestellten Diagnosen (Gruppe LINAC).



Behandlungsprotokoll

Das Behandlungsprotokoll war bei 7 Patienten (41,2%) vorhanden. In Hinsicht auf das fraktionierte Bestrahlungsschema wurden neben der Fraktionsanzahl und dem Behandlungsvolumen (in cm³) die jeweilige Einzel- und Gesamtdosis (in Gy) erfasst. Sofern dokumentiert, folgt darüber hinaus eine differenzierte Auswertung der maximalen Strahlendosis am Hirnstamm, dem *Chiasma opticum* sowie an den jeweiligen Sehnerven (in Gy). Dieser Wert ergibt sich aus der gesamtheitlichen Maximaldosis aller Fraktionen. Der Zeitraum zwischen der vorangegangenen Operation und der fraktionierten Bestrahlung war bei allen 17 Patienten (100%) feststellbar und ergibt durchschnittlich 783 ± 761 Tage.

Von den 7 Patienten (41,2%) mit dem Behandlungsprotokoll wurden 4 Patienten in einem Rahmen von 28 Fraktionen, und 3 Patienten über 30 Fraktionen hinweg bestrahlt. Das Behandlungsvolumen (in cm³) wurde bei 4 Patienten (23,5%) vermerkt und betrug im Mittel 6,3 ± 3,6 cm³. Das größte Zielvolumen umfasst 10,4 cm³ und wurde bei einer 52-jährigen Patientin mit einem inaktiven Hypophysenadenom dokumentiert.

Während bei 10 Patienten (58,8%) keine Gesamtdosis vermerkt wurde, sind 7 Patienten (41,2%) mit einer Gesamtdosis von durchschnittlich 52 ± 2 Gy bestrahlt worden. Die Einzeldosis einer Fraktion betrug bei jedem Patienten 1,8 Gy. Die abgegebene Strahlendosis an wichtigen Nachbarstrukturen wurde bei 4 Patienten (23,5%) dokumentiert. So betrug die gesamtheitliche Maximaldosis am Hirnstamm 34 ± 17 Gy, wohingegen das *Chiasma opticum* mit einer maximalen Strahlendosis von 47 ± 7 Gy und die jeweiligen Sehnerven mit 50 ± 5 Gy belastet wurden.

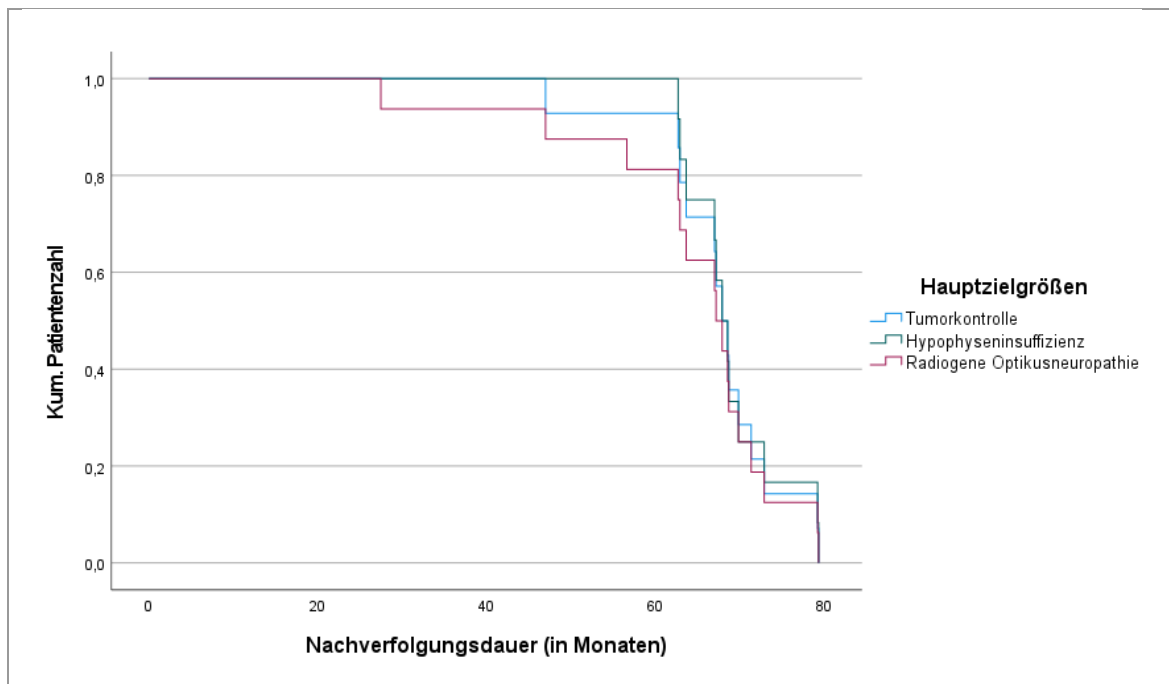
Nachverfolgungsdauer (Follow-up)

Die durchschnittliche Nachverfolgungsdauer von allen 17 Patienten (100%) liegt bei durchschnittlich 61,8 Monaten. 3 Patienten (17,6%) konnten wegen des zu unzureichenden Follow-ups nicht in die Beurteilung der Tumorkontrolle mit einbezogen werden.

Das Follow-up von jenen 14 Patienten (82,4%), die in der Evaluation der Tumorkontrolle berücksichtigt werden, beträgt im Mittel 67,7 Monate. Hinsichtlich der endokrinologischen Nebenwirkungen konnte der Verlauf von 12 Patienten (70,6%) über durchschnittlich 67,6 Monate beurteilt werden. Für die Evaluation der radiogenen Optikusneuropathie wurden 16 Patienten (94,1%) mit einer mittleren Nachverfolgungsdauer von 64,5 Monaten in die Auswertung miteingeschlossen (Tabelle 13).

Tabelle 13: Nachverfolgungsdauer (Follow-up) zur Beurteilung der Hauptzielgrößen (Gruppe LINAC).

Nachverfolgungsdauer (Follow-up)		
<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>Hauptzielgrößen</i>	<i>Mittelwert (in Monaten)</i>
14	Tumorkontrolle	67,7
12	Hypophyseninsuffizienz	67,6
16	Radiogene Optikusneuropathie	64,5



3.2.1 Lokale und endokrinologische Tumorkontrolle

14 Patienten wurden in der Beurteilung der Tumorkontrolle berücksichtigt. 5 Patienten (28,6%) weisen die Diagnose eines hormoninaktiven Hypophysenadenoms auf, während bei 9 Patienten (64,3%) die Diagnose eines hormonaktiven Hypophysenadenoms gestellt wurde. In dieser Patientengruppe gibt es keine Patienten mit einem Kraniopharyngeom. In der Gruppe mit *hormoninaktiven* Hypophysenadenomen war bei allen 5 Patienten (100%) innerhalb 60 Monate nach der fraktionierten Bestrahlung keine radiologisch darstellbare Tumorprogredienz oder Rezidivbildung nachweisbar (Lokale Tumorkontrolle).

In der Gruppe mit *hormonaktiven* Hypophysenadenomen konnte bei 5 Patienten (55,6%) eine Kontrolle der Hormonspiegel erreicht werden (Endokrinologische Tumorkontrolle). Die Einnahme hormonunterdrückender Medikamente war bis zum Zeitpunkt des referenziellen Befundberichts bei keinem dieser Patienten mehr erforderlich. Keine Tumorkontrolle konnte bei 4 Patienten (44,4%) erzielt werden, wovon 2 Patienten wegen weiterhin unkontrollierbar erhöhter HGH- und IgF-1-Spiegel nach 22 und 35 Monaten mit dem Ziel einer Totalresektion endoskopisch endonasal-transsphenoidal operiert wurden. Bei Patient 3 (68 Jahre) mit Morbus Cushing folgten aufgrund zunehmender cushingoider Symptomatik 7 Monate nach der Bestrahlung noch weitere operative Behandlungsschritte. Die weitere Behandlung von Patient 4 (11 Jahre) mit

Morbus Cushing und therapierefraktär erhöhten ACTH-Spiegeln erfolgte nach 48 Monaten mittels Protonenbestrahlung in Wiener Neustadt (Tabelle 14).

Tabelle 14: Tumorkontrolle (Gruppe LINAC).

Lokale und endokrinologische Tumorkontrolle	
<i>Tumorentität</i>	<i>(Anzahl n / Gesamtzahl) = Prozent</i>
Hormoninaktives Hypophysenadenom	(5 / 5) = 100%
Hormonaktives Hypophysenadenom	(5 / 9) ≈ 55,6%
Kraniopharyngeom	<i>nicht vorhanden</i>

3.2.2 Hypophyseninsuffizienz

Zur Beurteilung der Hypophyseninsuffizienz konnte der endokrinologische Verlauf von 13 Patienten herangezogen werden. Als insuffizient wurden jene hormonellen Achsen bewertet, für welche zum Zeitpunkt des referenziellen Befundes eine Substitutionspflichtigkeit bestand. Der Hormonstatus der jeweiligen Patienten wurde vor der stereotaktisch fraktionierten Bestrahlung in die somatotropen, kortikotropen, gonadotropen und thyreotropen Achsen aufgeschlüsselt und ist in Tabelle 15 dargestellt:

Tabelle 15: Hormonelle Substitutionspflichtigkeit vor der Bestrahlung (Gruppe LINAC).

Substitutionspflichtigkeit vor der Bestrahlung	
<i>Hormonelle Regelkreise</i>	<i>(Anzahl n / Gesamtzahl) = Prozent</i>
Somatotrope Achse	(0 / 13) = 0,0%
Kortikotrope Achse	(5 / 13) ≈ 38,5%
Gonadotrope Achse	(2 / 13) ≈ 15,4%
Thyreotrope Achse	(0 / 13) = 0,0%

Bei einem der 13 Patienten (7,7%) kam es erstmals im Verlauf von 60 Monaten nach der Bestrahlung zu einer substitutionspflichtigen Hypophyseninsuffizienz hinsichtlich der somatotropen Achse. Zusätzlich zu den 5 Patienten mit einer bestehenden Insuffizienz der kortikotropen Achse wiesen 3 Patienten (37,5%) erstmals in den Verlaufskontrollen nach der Bestrahlung eine kortikotrope Hypophyseninsuffizienz auf.

Bei einem der beiden Patienten mit einer zuvor bestehenden Unterfunktion der gonadotropen Achse konnte die entsprechende Medikation im Rahmen der Nachverfolgungsdauer abgesetzt werden. 4 Patienten (36,4%) zeigten erstmals in den Verlaufskontrollen nach der Bestrahlung eine substitutionspflichtige Insuffizienz der gonadotropen Achse.

Vor der Bestrahlung zeigten sich bereits 7 Patienten mit einer Substitutionspflichtigkeit mit Schilddrüsenhormonen, die jedoch primär auf eine Schilddrüsenunterfunktion zurückzuführen ist. Aufgrund einer erstmals im Verlauf der Nachverfolgungsdauer aufgetretenen hypophysär bedingten Insuffizienz der thyreotropen Achse mussten schließlich 3 der zuvor gesunden Patienten (50%) entsprechende Medikation zur Substitution einnehmen. Der Hormonstatus nach mindestens 5 Jahren post radiationem wurde in die somatotropen, kortikotropen, gonadotropen und thyreotropen Achsen aufgeschlüsselt und ist in Tabelle 16 dargestellt:

Tabelle 16: Hormonelle Substitutionspflichtigkeit nach der Bestrahlung (Gruppe LINAC).

Neu aufgetretene Substitutionspflichtigkeit nach der Bestrahlung	
<i>Hormonelle Regelkreise</i>	<i>(Anzahl n / Anzahl Gesunder) = Prozent</i>
Somatotrope Achse	(1 / 13) ≈ 7,7%
Kortikotrope Achse	(3 / 8) = 37,5%
Gonadotrope Achse	(4 / 11) ≈ 36,4%
Thyreotrope Achse	(3 / 6) = 50,0%

Die neu aufgetretenen Fälle einer hormonellen Insuffizienz können als radiogen bedingte Auswirkungen der stereotaktisch fraktionierten Bestrahlung auf die hypophysäre Funktion der präradiotherapeutisch gesunden Patienten angesehen werden und sind im unten angeführten Säulendiagramm grafisch dargestellt (Abbildung 19):

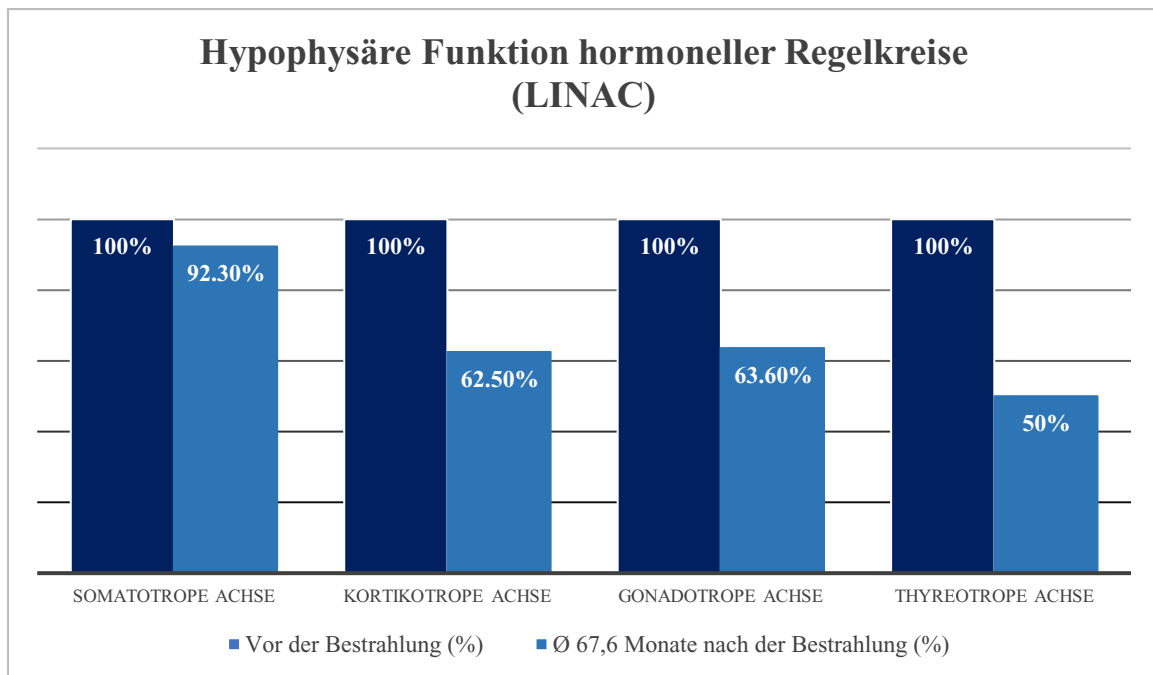


Abbildung 19: Grafische Darstellung der hypophysären Funktion nach der Bestrahlung (Gruppe LINAC).

3.2.3 Radiogene Optikusneuropathie

16 Patienten (94,1%) wurden in der Beurteilung der radiogenen Optikusneuropathie berücksichtigt. Davon wiesen 10 Patienten (62,5%) weder vor der stereotaktisch fraktionierten Bestrahlung noch innerhalb der nachfolgenden 60 Monate ein visuelles Defizit auf. Bei 5 Patienten (31,3%) waren vor dem Bestrahlungsdatum ophthalmologische Ausfälle dokumentiert, welche sich posttherapeutisch zurückbildeten oder unverändert blieben.

Ein Patient (6,3%) mit einem bekannten visuellen Defizit zeigte sich 30 Monate nach der Bestrahlung mit einer Visusverschlechterung, die am ehesten auf eine radiogen bedingte Neuropathie zurückzuführen ist. In diesem Fall wurde die abgegebene Strahlendosis am optischen System sowie dessen Abstand zum tumorösen Gewebe nicht

dokumentiert. Die weitere augenärztliche Betreuung des Patienten erfolgte in weiterer Folge an der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz (Tabelle 17).

Tabelle 17: Radiogene Optikusneuropathie RON (Gruppe LINAC).

Radiogene Optikusneuropathie (RON)		
<i>Sehleistung vor und nach der Bestrahlung</i>		<i>(Anzahl n / Gesamtzahl) = Prozent</i>
Vor der Bestrahlung	Nach der Bestrahlung	
Defizit nicht vorhanden	Defizit nicht vorhanden	(10 / 16) = 62,5%
Defizit vorhanden	Defizit nicht progredient	(5 / 16) ≈ 31,3%
Defizit nicht vorhanden	Defizit neu aufgetreten	(1 / 16) ≈ 6,3%

4 Diskussion

Die Forschungsfrage der vorliegenden Arbeit, ob es zwischen den Bestrahlungsmodalitäten Leksell Gamma-Knife und dem modifizierten Linearbeschleuniger (LINAC) Unterschiede in den Behandlungsergebnissen von postoperativ und radiochirurgisch bestrahlten Hypophysenadenomen und Kraniopharyngeomen gibt, konnte wegen einer signifikanten Diskrepanz in der Größe und dem Therapieschema beider Behandlungsgruppen nur unzureichend beantwortet werden. Hierfür wurden die Daten von 191 Patienten, die in den Jahren 1997 bis 2016 an den Universitätskliniken für Neurochirurgie, Strahlentherapie und Radioonkologie in Graz bestrahlt wurden, retrospektiv über einen Zeitraum von fünf Jahren ausgewertet. Anstelle einer klinischen Gegenüberstellung erfolgte eine deskriptive Darstellung der Behandlungsergebnisse, welche im Folgenden zusammenfassend angeführt werden.

Lokale und endokrinologische Tumorkontrolle

Eine der ausgewerteten Hauptzielgrößen ist die lokale und endokrinologische Tumorkontrolle. In beiden Gruppen (Leksell Gamma-Knife und LINAC) gibt es je nach Tumorentität unterschiedlich große Erfolge in den Behandlungsergebnissen.

Nach einer postoperativen, radiochirurgischen Bestrahlung mittels Leksell Gamma-Knife konnte bei 9 Patienten mit Kraniopharyngeomen in 88,9% der Fälle, und bei 61 Patienten mit *hormoninaktiven* Hypophysenadenomen in 82% der Fälle eine lokale Tumorkontrolle erreicht werden. Hingegen liegt die erzielte Tumorkontrollrate bei 37 Patienten mit *hormonaktiven* Hypophysenadenomen bei 70,3%. Erklären lassen sich die unterschiedlichen Erfolgsraten im Wesentlichen durch die zusätzliche Voraussetzung einer endokrinologischen Tumorkontrolle bei *hormonaktiven* Adenomen. Auch wenn der (Rest-)Tumor postradiochirurgisch in einen größenstationären oder gar regredienten Zustand übergeht, scheint die endokrine Überaktivität nicht zwingend in jedem Fall abzunehmen. Zudem hat sich gezeigt, dass Mikroadenome zu einer exzessiven Erhöhung der jeweiligen Hormonspiegel führen können, bevor sie eine radiologisch nachweisbare Größe annehmen. Man kann daraus schließen, dass die endokrinologische Aktivität von Hypophysenadenomen größenunabhängig ist. Die vorliegenden Ergebnisse decken sich mit den bisher berichteten Tumorkontrollraten in aktuellerer Literatur zur Radiochirurgie (85,86).

In der Gruppe mit einer postoperativen, radiotherapeutisch fraktionierten Bestrahlung durch einen modifizierten Linearbeschleuniger (LINAC) sind keine Patienten mit einem Kraniopharyngeom vorhanden. Die Tumorkontrollrate bei 5 Patienten mit einem *hormoninaktiven* Hypophysenadenom liegt bei 100%, während bei 9 Patienten mit einem *hormonaktiven* Hypophysenadenom in 55,6% der Fälle eine Tumorkontrolle erzielt werden konnte. Diese abweichenden Werte gegenüber bisherigen Studienergebnissen zur Radiotherapie mittels LINAC lassen sich in erster Linie durch die geringe Gruppengröße (n = 14) erklären und sind aus statistischer Sicht als entsprechend unzuverlässig zu werten.

Hypophyseninsuffizienz

Die am Ende der Nachverfolgungsdauer erfasste Rate an radiogen bedingten, endokrinologischen Nebenwirkungen bestätigt die in der jüngeren Literatur vertretene Auffassung, dass die Bestrahlung von Tumoren in der sellären Region im Laufe der nachfolgenden Zeit eine Insuffizienz der hypophysären Funktion zur Folge hat (78,89,111). In beiden Gruppen hat die Häufigkeit an insuffizienten Hormonachsen am Ende des Follow-ups im Vergleich zu den endokrinologischen Voruntersuchungen zugenommen.

In der Gruppe Leksell Gamma-Knife kam es durchschnittlich 71,3 Monate nach der radiochirurgischen Bestrahlung in 5 Fällen zu einer radiogen bedingten Insuffizienz der

somatotropen Hormonachse ($\approx 6,3\%$), während die kortikotrope Achse in 10 Fällen ($\approx 15,9\%$), die gonadotrope Achse in 13 Fällen ($\approx 18,1\%$) und die thyreotrope Achse in 12 Fällen (= $24,0\%$) einen neu aufgetretenen Funktionsverlust zeigten. Im Laufe der Nachverfolgungsdauer wurde demnach eine höhere Sensibilität der thyreotropen und gonadotropen Achsen deutlich, welche im Vergleich zur kortikotropen und somatotropen Achse früher substituiert werden mussten. Im Zusammenhang damit könnte jedoch die hohe Prävalenz des primären Hypothyreoidismus stehen, die unabhängig von der untersuchten Bestrahlung in dieser Studie ist und ebenso mit Levothyroxin behandelt wird. Um diese von einer radiogen bedingten sekundären Schilddrüsenunterfunktion zu differenzieren, wurden in der Auswertung nur all jene Fälle berücksichtigt, in denen die Gabe von Schilddrüsenhormonen erstmals im Zuge des Follow-ups angeordnet wurde. Prinzipiell besteht jedoch die Möglichkeit, dass diese in einzelnen Fällen auf eine primäre Unterfunktion der Schilddrüse zurückzuführen ist.

Von all jenen Patienten, die fraktioniert radiotherapeutisch mittels LINAC bestrahlt worden sind, zeigte sich im Mittel nach 67,6 Monaten in einem Fall eine neu aufgetretene Unterfunktion der somatotropen Achse ($\approx 7,7\%$), wohingegen in 3 Fällen eine kortikotrope Insuffizienz (= $37,5\%$), in 4 Fällen eine gonadotrope Insuffizienz ($\approx 36,4\%$) und in 3 Fällen eine thyreotrope Insuffizienz (= $50,0\%$) vermerkt werden mussten. Angesichts der geringen Anzahl an berücksichtigten Patienten in dieser Gruppe ($n = 13$) muss ebenso an dieser Stelle auf eine statistische Unzuverlässigkeit der zuvor genannten Werte hingewiesen werden.

Radiogene Optikusneuropathie (RON)

Eine seltene und wesentliche Komplikation der Bestrahlung von Tumoren in der sellären Region stellt die radiogene Optikusneuropathie (RON) dar, welche in der Literatur je nach Studie mit einer Häufigkeit von 1-3% beschrieben wird (84,87).

Insgesamt konnten 99 Patienten in der Gruppe mit dem Leksell Gamma-Knife bei der Beurteilung der radiogenen Optikusneuropathie berücksichtigt werden. Davon wurden 2 Patienten ($\approx 2\%$) erstmals im Verlauf von 60 Monaten nach der Bestrahlung mit einer Verschlechterung des Visus auffällig, welche am ehesten auf eine radiogen bedingte Neuropathie zurückzuführen ist. Es bleibt offen, ob die tatsächliche Rate einer RON nach 5 Jahren höher als die hier beschriebene ist, zumal es dafür regelmäßige augenärztliche Nachkontrollen bedarf und diese im Zuge der Nachverfolgungsdauer von lediglich $56,9\%$ der Patienten in Anspruch genommen wurden. Darüber hinaus handelt es sich im

Unterschied zu den anderen beiden Hauptzielgrößen um eine vielfältige und zumindest teilweise subjektiv behaftete Komplikation, welche die Ursachenfindung trotz der modernen Maßnahmen zur objektivierenden Annäherung erschweren.

In der Gruppe LINAC konnte über die gesamte Nachverfolgungsdauer der ophthalmologische Verlauf von 16 Patienten beurteilt werden, in dessen Zuge es in einem Fall ($\approx 6,3\%$) nach 30 Monaten zur Zunahme eines zuvor bekannten visuellen Defizits kam und bei welchem von einer radiogenen Ursache auszugehen ist. Die in Bezug auf die Literatur abweichende Komplikationsrate in dieser Gruppe ist in erster Linie auf die geringe Gruppengröße ($n = 16$) zurückzuführen und keineswegs als Nachteil dieser Bestrahlungsform zu werten.

Kritische Reflexion zu Inhalt und Methode

Offensichtliche Limitationen dieser Studie sind zum einen das verschiedenartige Therapieschema beider Behandlungsgruppen und zum anderen die überschaubare Anzahl an Patienten in der Gruppe LINAC. Eine größere Anzahl an mittels LINAC bestrahlten Patienten würde die statistische Auswertung erleichtern. Weiters wurde für die in der vorliegenden Arbeit definierte Fragestellung die Methode einer retrospektiven Datenauswertung gewählt, die wegen der unvollständigen Dokumentation in den Patientendaten und der Heterogenität in Bezug auf Nachkontrolltermine gegenüber einer prospektiven Vergleichsstudie klar benachteiligt ist.

Zur Beurteilung der endokrinologischen Tumorkontrolle wurde die Verordnungspflichtigkeit sekretionshemmender Medikation bewertet. In den endokrinologischen Ambulanzberichten war jedoch nicht ersichtlich, ob ein Auslassversuch der Medikation zu jenem Zeitpunkt möglich wäre. Weil nicht ausgeschlossen werden kann, dass Patienten im Einzelfall weiterhin Sekretionshemmer bekamen, ohne dass diese für eine Kontrolle der Hormonspiegel notwendig wären, kam es möglicherweise zu leichten Verzerrungen der diesbezüglichen Studienergebnisse. Insgesamt versteht sich diese Studie als eine deskriptive Evaluierung der noch heute weltweit eingesetzten Bestrahlungstechniken, die zur Auswertung zukünftiger Arbeiten in diesem Forschungsgebiet beitragen soll.

Schlusswort

Obgleich die radiochirurgische Bestrahlung mittels Leksell Gamma-Knife und eines modifizierten Linearbeschleunigers gleichermaßen erfolgreich in der Behandlung von Hypophysenadenomen und Kraniopharyngeomen zu sein scheint, war ein direkter Vergleich im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Auch im Zuge der Recherche zu vorangegangener Forschung in der Radiochirurgie zeigte sich ein Mangel an direkten Vergleichsdaten, die als Grundlage für wesentliche Überlegungen zu dieser Fragestellung notwendig sind. Anlehnend an die Studienergebnisse von Kajiwara et al. (2010), Minniti et al. (2016) und Veselsky et al. (2021) ist somit weiterhin von einer klinischen Gleichwertigkeit auszugehen, sofern zukünftige Arbeiten keine widersprechenden Ergebnisse darlegen (98–100).

Trotz der in Kapitel 4 angeführten Limitationen stellt die Gruppe Leksell Gamma-Knife mit einer Anzahl von 174 Patienten, die am Universitätsklinikum für Neurochirurgie in Graz bestrahlt wurden, eine beträchtliche Gruppengröße dar und verleiht den daraus gewonnenen Erkenntnissen zusätzliches Gewicht hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit. So konnte zum einen gezeigt werden, dass 59% der Hypophysenadenome mit einer Indikation zur postoperativen Bestrahlung *hormoninaktiv* sind und deren Tumorkontrolle im Vergleich zu *hormonaktiven* Adenomen häufiger erreicht werden kann. Darüber hinaus ließ sich in Hinsicht auf endokrinologische Nebenwirkungen im Laufe der Nachverfolgungsdauer eine besondere Sensibilität der thyreotropen Achse erkennen, welche - gefolgt von der gonadotropen Achse – entsprechend früher einer Substitution bedarf als die kortikotrope und somatotrope Achsen. Es konnte zudem bestätigt werden, dass die radiogene Optikusneuropathie mit einer Komplikationsrate von 2% eine seltene, jedoch ernstzunehmende Komplikation der radiochirurgischen Bestrahlung darstellt, auf die mit einer adäquaten Dosisverteilung in der Bestrahlungsplanung und in Form regelmäßiger augenärztlicher Nachkontrollen Rücksicht genommen werden muss.

Schließlich bleibt festzuhalten, dass die Bestrahlung sowohl mit dem Leksell Gamma-Knife als auch mit LINAC-basierten Systemen im multimodalen Therapiekonzept sellärer Tumoren hervorragende Ergebnisse erzielt und die Prognose der Patienten verbessert. Im Rahmen zukünftiger Gegenüberstellungen dieser Bestrahlungstechniken sind prospektive Vergleichsstudien wünschenswert.

Literaturverzeichnis

1. Poeck K, Hacke W. Neurologie. 12., aktualisierte und erw. Aufl. Heidelberg: Springer; 2006. 815 S. (Springer-Lehrbuch).
2. Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barbera JP, Puget S. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primer*. Dezember 2019;5(1):75.
3. Maldaner N, Serra C, Tschopp O, Schmid C, Bozinov O, Regli L. Modernes Management von Hypophysenadenomen – gegenwärtiger Stand in Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Praxis*. Juli 2018;107(15):825–35.
4. Waldeyer A, Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Herausgeber. Waldeyer - Anatomie des Menschen. 19., vollst. überarb. und aktualisierte Auflage. Berlin: de Gruyter; 2012. 1176 S. (De Gruyter Studium).
5. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, u. a. Anatomie. 4., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. 1332 S. (Duale Reihe).
6. Klinke R, Bauer C, Herausgeber. Lehrbuch der Physiologie: 55 Tab. 4., korr. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2003. 842 S.
7. Junqueira LCU, Carneiro J, Junqueira LCU, Mayerhofer A. Histologie. 6., neu übers., überarb. und aktualisierte Aufl. Gratzl M, Herausgeber. Heidelberg: Springer Medizin; 2005. 479 S. (Springer-Lehrbuch).
8. Osborn AG, Hedlund GL, Salzman KL. Osborn's brain: imaging, pathology, and anatomy. Second edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. 1372 S.
9. Dworakowska D, Grossman AB. The pathophysiology of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Oktober 2009;23(5):525–41.
10. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. März 2010;72(3):377–82.
11. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of Pituitary Adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab*. September 2010;95(9):4268–75.
12. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 1. Dezember 2006;91(12):4769–75.
13. Theodros D, Patel M, Ruzevick J, Lim M, Bettgowda C. Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions. *CNS Oncol*. Dezember 2015;4(6):411–29.
14. Gittleman H, Ostrom QT, Farah PD, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, u. a. Descriptive epidemiology of pituitary tumors in the United States, 2004–2009: Clinical article. *J Neurosurg*. September 2014;121(3):527–35.
15. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol*. Februar 2007;156(2):203–16.
16. Day PF, Loto MG, Glerean M, Picasso MFR, Lovazzano S, Giunta DH. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab*. Dezember 2016;60(6):554–61.

17. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, u. a. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *Eur J Endocrinol.* Oktober 2014;171(4):519–26.
18. Karimian-Jazi K. Hypophysentumoren. *Radiol.* 1. November 2019;59(11):982–91.
19. Saeger W. WHO-Klassifikation der Hypophysentumoren des Jahres 2017. *Pathol.* Mai 2021;42(3):333–51.
20. Abouaf L, Vighetto A, Lebas M. Neuro-ophthalmologic exploration in non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol.* Juli 2015;76(3):210–9.
21. Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Weber Carneiro R, Maubach JM, Harbeck B, Brabant G. Headache and pituitary disease: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* Dezember 2013;79(6):760–9.
22. Gravidahl GB, Tronvik EA, Fougner SL, Solheim O. Pituitary Adenoma and Non-acute Headache: Is There an Association, and Does Treatment Help? *World Neurosurg.* August 2016;92:284–91.
23. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci.* Oktober 2015;22(10):1562–7.
24. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. *Neurologie.* 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013. 607 S. (Duale Reihe).
25. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* Februar 2017;20(1):22–32.
26. Iglesias P, Rodríguez Berrocal V, Díez JJ. Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches. *Endocrine.* September 2018;61(3):407–21.
27. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med.* 14. Dezember 2006;355(24):2558–73.
28. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf).* Februar 2010;72(2):203–8.
29. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* Juni 1999;2(1):29–41.
30. Mestron A, Webb S, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, u. a. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 1. Oktober 2004;439–46.
31. Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Giese S. Hypophysenadenome. *Nervenarzt.* Juni 2019;90(6):568–77.
32. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery.* Eighth edition. New York: Thieme; 2016.
33. Buliman A, Tataranu L, Paun D, Mirica A, Dumitrache C. Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. *J Med Life.* 2016;9(1):12–8.
34. Siegenthaler W, Ammann R, Herausgeber. *Differentialdiagnose innerer Krankheiten.* 16., neubearb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 1988. 1104 S.
35. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *The Lancet.* November 2016;388(10058):2403–15.
36. Pollock NI, Cohen LE. Growth Hormone Deficiency and Treatment in Childhood Cancer Survivors. *Front Endocrinol.* 2021;12.
37. Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism. *Pituitary.* Juni 2008;11(2):181–6.

38. Dorland WAN. Dorland's illustrated medical dictionary. 2020.
39. Quabbe HJ. Diagnostik von Hypophysenadenomen. Dtsch Ärztebl. 16. November 2001;(Heft 46):6.
40. Buchfelder M, Schlaffer SM. Modern Imaging of Pituitary Adenomas. In: Arzt E, Bronstein M, Guitelman M, Herausgeber. *Frontiers of Hormone Research* [Internet]. S. Karger AG; 2010 [zitiert 11. August 2022]. S. 109–20. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/318500>
41. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Herausgeber. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie klinisch hormoninaktiver Hypophysentumoren. 2019.
42. Rennert J, Doerfler A. Imaging of sellar and parasellar lesions. *Clin Neurol Neurosurg*. Februar 2007;109(2):111–24.
43. Swearingen B. Update on Pituitary Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. April 2012;97(4):1073–81.
44. Brewitt H. Neuroophthalmologische Diagnostik bei Hypophysentumoren. *Aktuelle Neurol*. April 1989;16(02):46–9.
45. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the Treatment of Prolactinomas. *Endocr Rev*. 1. August 2006;27(5):485–534.
46. Wiebke S. Ergebnisse der transspenoidalen Chirurgie von hormoninaktiven Hypophysenadenomen. [München]: Ludwig-Maximilians-Universität zu München; 2013.
47. Koechlin NO, Briner HR, Simmen D, Reisch R. Fortschritte in der chirurgischen Behandlung von Tumoren der Hypophysenregion: Rhinoneurochirurgische transnasale endoskopische Operationstechnik. *HNO*. November 2014;62(11):793–9.
48. Deopujari CE, Shaikh ST. Evolution of Pituitary Surgery. *Neurol India*. Juni 2020;68(Supplement):S33–8.
49. Fukuhara N, Nishiyama M, Iwasaki Y. Update in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of Prolactinoma. *Cancers*. Januar 2022;14(15):3604.
50. Ershadinia N, Tritos NA. Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update. *Mayo Clin Proc*. Februar 2022;97(2):333–46.
51. Müller HL. The Diagnosis and Treatment of Craniopharyngioma. *Neuroendocrinology*. 2020;110(9–10):753–66.
52. Garnett MR, Puget S, Grill J, Sainte-Rose C. Craniopharyngioma. *Orphanet J Rare Dis*. 10. April 2007;2(1):18.
53. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 2., komplett überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006. 637 S.
54. Lara-Velazquez M, Mehkri Y, Panther E, Hernandez J, Rao D, Fiester P, u. a. Current Advances in the Management of Adult Craniopharyngiomas. *Curr Oncol*. März 2022;29(3):1645–71.
55. Almeida JP, Kalyvas A, Mohan N, Oswari S, Takami H, Velasquez C, u. a. Current Results of Surgical Treatment of Craniopharyngiomas: The Impact of Endoscopic Endonasal Approaches. *World Neurosurg*. Oktober 2020;142:582–92.
56. Matsuo T, Kamada K, Izumo T, Nagata I. Indication and Limitations of Endoscopic Extended Transspenoidal Surgery for Craniopharyngioma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54(12):974–82.

57. Li P, Axier A, Li S, Zhou K, Yun J, Wang H, u. a. The safety and efficacy of endoscopic endonasal approach in the treatment of recurrent craniopharyngioma. *Medicine (Baltimore)*. 4. Dezember 2020;99(49):e22995.
58. Kassam AB, Gardner PA, Snyderman CH, Carrau RL, Mintz AH, Prevedello DM. Expanded endonasal approach, a fully endoscopic transnasal approach for the resection of midline suprasellar craniopharyngiomas: a new classification based on the infundibulum. *J Neurosurg*. April 2008;108(4):715–28.
59. Hengartner AC, Prince E, Vijmasi T, Hankinson TC. Adamantinomatous craniopharyngioma: moving toward targeted therapies. *Neurosurg Focus*. 1. Januar 2020;48(1):E7.
60. Cavalheiro S, Dastoli PA, Silva NS, Toledo S, Lederman H, da Silva MC. Use of interferon alpha in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. August 2005;21(8–9):719–24.
61. Ierardi DF, Fernandes MJS, Silva IR, Thomazini-Gouveia J, Silva NS, Dastoli P, u. a. Apoptosis in alpha interferon (IFN- α) intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst*. 2. August 2007;23(9):1041–6.
62. Sharma J, Bonfield CM, Singhal A, Hukin J, Steinbok P. Intracystic interferon- α treatment leads to neurotoxicity in craniopharyngioma: case report. *J Neurosurg Pediatr*. September 2015;16(3):301–4.
63. Schlegel U, Bode U, Herausgeber. *Neuroonkologie*. 2., erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2003. 492 S. (RRN, Referenz-Reihe Neurologie Klinische Neurologie).
64. Wannemacher M, Debus J, Wenz F, Herausgeber. *Strahlentherapie*. Berlin Heidelberg: Springer; 2006. 893 S.
65. Loeffler JS, Shih HA. Radiation Therapy in the Management of Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. Juli 2011;96(7):1992–2003.
66. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1. Juli 2019;104(7):2473–89.
67. Lu L, Wan X, Xu Y, Chen J, Shu K, Lei T. Prognostic Factors for Recurrence in Pituitary Adenomas: Recent Progress and Future Directions. *Diagnostics*. April 2022;12(4):977.
68. Chen Y, Wang CD, Su ZP, Chen YX, Cai L, Zhuge QC, u. a. Natural History of Postoperative Nonfunctioning Pituitary Adenomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroendocrinology*. 2012;96(4):333–42.
69. Ozgen T, Oruckaptan HH, Ozcan OE, Acikgoz B. Prolactin Secreting Pituitary Adenomas: Analysis of 429 Surgically Treated Patients, Effect of Adjuvant Treatment Modalities and Review of the Literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 15. Dezember 1999;141(12):1287–94.
70. Strickland BA, Shahrestani S, Briggs RG, Jackanich A, Tavakol S, Hurth K, u. a. Silent corticotroph pituitary adenomas: clinical characteristics, long-term outcomes, and management of disease recurrence. *J Neurosurg*. 7. Mai 2021;1–8.
71. Mehta GU, Lonser RR. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro-Oncol*. 19. August 2016;now130.
72. Wu J, Wu X, Yang YQ, Ding H, Yang L, Bao YY, u. a. Association of histological subtype with risk of recurrence in craniopharyngioma patients: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. Februar 2022;45(1):139–50.
73. Gorelyshev S, Savateev AN, Mazerkina N, Medvedeva O, Konovalov AN. Craniopharyngiomas: Surgery and Radiotherapy. In: Di Rocco C, Herausgeber. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery: Volume 45* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [zitiert 26. August

- 2022]. S. 97–137. (*Advances and Technical Standards in Neurosurgery*). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-030-99166-1_3
74. Voges J. Radiochirurgie und Strahlentherapie bei Hypophysenadenomen und Kraniopharyngeomen. 2014 Nov 19; Fort- und Weiterbildungstagung der DGNC.
 75. Liu X, Dai C, Feng M, Li M, Chen G, Wang R. Diagnosis and treatment of refractory pituitary adenomas: a narrative review. *Gland Surg.* April 2021;10(4):1499507–1491507.
 76. Alternative Behandlungsmethoden / Uniklinik Tübingen Neurochirurgie [Internet]. [zitiert 2. September 2022]. Verfügbar unter: <https://www.neurochirurgie-tuebingen.de/de/spezialgebiete/hypophysenchirurgie/alternative-behandlungsmethoden/>
 77. Bachert P. Medizinische Physik: Grundlagen - Bildgebung - Therapie - Technik. Schlegel W, Karger C, Jäkel O, Herausgeber. Berlin: Springer Spektrum; 2018. 726 S. (Lehrbuch).
 78. Astradsson A, Munck af Rosenschöld P, Feldt-Rasmussen U, Poulsgaard L, Wiencke AK, Ohlhues L, u. a. Visual outcome, endocrine function and tumor control after fractionated stereotactic radiation therapy of craniopharyngiomas in adults: findings in a prospective cohort. *Acta Oncol.* 4. März 2017;56(3):415–21.
 79. Ganz JC. Gamma knife neurosurgery. Wien New York: Springer; 2011. 376 S.
 80. Leber KA, Berglöff J, Pendl G. Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg.* Januar 1998;88(1):43–50.
 81. Harris L, M Das J. Stereotactic Radiosurgery. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 4. September 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542166/>
 82. Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM, Jane JA, Laws ER, Kondziolka D, u. a. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg.* April 2005;102(4):678–91.
 83. Niranjan A, Lunsford LD. The Role of Leksell Radiosurgery in the Management of Craniopharyngiomas. In: Niranjan A, Lunsford LD, Kano H, Herausgeber. *Progress in Neurological Surgery* [Internet]. S. Karger AG; 2019 [zitiert 4. September 2022]. S. 166–72. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/493061>
 84. Castinetti F, Régis J, Dufour H, Brue T. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol.* April 2010;6(4):214–23.
 85. Khamlichi AE, Melhaoui A, Arkha Y, Jiddane M, Gueddari BKE. Role of Gamma Knife Radiosurgery in the Management of Pituitary Adenomas and Craniopharyngiomas. In: Chernov MF, Hayashi M, Ganz JC, Takakura K, Herausgeber. *Gamma Knife Neurosurgery in the Management of Intracranial Disorders* [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2013 [zitiert 5. September 2022]. S. 49–54. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-1376-9_8
 86. Pikiş S, Mantziaris G, Lavezzo K, Dabhi N, Sheehan J. Stereotactic radiosurgery for craniopharyngiomas. *Acta Neurochir (Wien).* November 2021;163(11):3201–7.
 87. Li X, Li Y, Cao Y, Li P, Liang B, Sun J, u. a. Safety and efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy and stereotactic radiosurgery for treatment of pituitary adenomas: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* Januar 2017;372:110–6.
 88. Gupta T, Chatterjee A. Modern Radiation Therapy for Pituitary Adenoma: Review of Techniques and Outcomes. *Neurol India.* Juni 2020;68(Supplement):S113–22.

89. Feigl GC, Mokry M, Bonelli CM, Berghold A. Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. *J Neurosurg.* Dezember 2002;(Volume 97: Issue Supplement 5):415–21.
90. Sheehan JP, Jagannathan J, Pouratian N, Steiner L. Stereotactic Radiosurgery for Pituitary Adenomas: A Review of the Literature and Our Experience. In: Laws ER Jr, Sheehan JP, Herausgeber. *Frontiers of Hormone Research* [Internet]. Basel: KARGER; 2006 [zitiert 7. September 2022]. S. 185–205. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/91581>
91. Hornykiewicz O. A brief history of levodopa. *J Neurol.* November 2010;257(S2):249–52.
92. Bewley DK. The 8 MeV linear accelerator at the MRC Cyclotron Unit Hammersmith Hospital, London. *Br J Radiol.* März 1985;58(687):213–7.
93. Linearbeschleuniger (Linac) · Medizinische Physik [Internet]. [zitiert 8. November 2022]. Verfügbar unter: <https://medizinphysik.wiki/linearbeschleuniger/>
94. Krieger H. *Strahlungsquellen für Technik und Medizin.* 3. Auflage. Berlin: Springer Spektrum; 2018. 515 S. (Lehrbuch).
95. Margulies A, Fellingner K, Kroner T, Gaisser A. *Onkologische Krankenpflege.* 2. Auflage. Springer Berlin Heidelberg; 1997.
96. Universitätsklinik für Radioonkologie Wien [Internet]. [zitiert 16. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <https://radioonkologie.meduniwien.ac.at/>
97. Akh Vienna General Hospital [Internet]. Radiosurgery in AKH Vienna. [zitiert 16. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <https://mediglobus.com/clinic/akh-vienna-general-hospital/>
98. Veselsky T, Syruckova T, Kindlova A, Osmancikova P. Pituitary adenoma treatment plan quality comparison between linear accelerator volumetric modulated arc therapy and Leksell Gamma Knife® radiosurgery. *Med Dosim.* 2021;46(4):440–8.
99. Minniti G, Osti MF, Niyazi M. Target delineation and optimal radiosurgical dose for pituitary tumors. *Radiat Oncol.* Dezember 2016;11(1):135.
100. Kajiwara K, Saito K ichi, Yoshikawa K, Ideguchi M, Nomura S, Fujii M, u. a. Stereotactic Radiosurgery/Radiotherapy for Pituitary Adenomas: A Review of Recent Literature. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2010;50(9):749–55.
101. Stieber VW, Bourland JD, Tomé WA, Mehta MP. Gentlemen (and Ladies), Choose your Weapons: Gamma Knife vs. Linear Accelerator Radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat.* April 2003;2(2):79–85.
102. N. Plowman, C. Wraith, N. Royle, A. P. Stereotactic radiosurgery IX. Craniopharyngioma: durable complete imaging responses and indications for treatment. *Br J Neurosurg.* Januar 1999;13(4):352–8.
103. Laws ER, Vance ML. Radiosurgery for pituitary tumors and craniopharyngiomas. *Neurosurg Clin N Am.* April 1999;10(2):327–36.
104. Dong P, Pérez-Andújar A, Pinnaduwage D, Braunstein S, Theodosopoulos P, McDermott M, u. a. Dosimetric characterization of hypofractionated Gamma Knife radiosurgery of large or complex brain tumors versus linear accelerator-based treatments. *J Neurosurg.* Dezember 2016;125(Supplement_1):97–103.
105. Becker G, Kortmann R, Kaulich TW, Duffner F, Bamberg M. Treatment with gamma knife versus stereotactic linear accelerator. Clinical results and the cost-effectiveness: Durchführung, klinische Ergebnisse und Kosten-Nutzen-Relation. *Radiol.* Mai 1996;36(4):345–53.

106. Balik S, Chao S, Neyman G. Gamma Knife and volumetric modulated arc therapy stereotactic radiosurgery plan quality and OAR sparing comparison for pituitary adenomas and vestibular schwannomas. *J Radiosurgery SBRT*. 2018;5(3):237–47.
107. Mathis S. Radiosurgery: Gamma Knife versus adapted linear accelerator. 2010 Sep.
108. Sudy R. Schonende Neurochirurgie mit dem „Gammamesser“ - Unblutig für den Patienten. *G'sund - Menschen helfen Menschen*. (Nr. 50 Juni 2006):24.
109. Sommer M. Einzeitige stereotaktische LINAC-Radiochirurgie von Aderhautmelanomen. Medizinische Universität Graz; 2015.
110. Lessell S. Friendly Fire: Neurogenic Visual Loss From Radiation Therapy: *J Neuroophthalmol*. September 2004;24(3):243–50.
111. Gheorghiu M. Stereotactic Radiation Therapy in Pituitary Adenomas, is it Better than Conventional Radiation Therapy. *Acta Endocrinol Buchar*. 2017;13(4):476–90.