

Diplomarbeit

**Dosisoptimierung zur postoperativen stereotaktischen
Konvergenzbestrahlung mit dem
Leksell Gamma Knife von HGH-produzierenden
Hypophysen-Restadenomen**

eingereicht von

Susanne Stern

Mat.Nr.: 0310619

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

Universitätsklinik für Neurochirurgie

unter der Anleitung von

Univ.Prof. Dr. Michael Mokry

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 20. 04. 2009

(Susanne Stern)

Gleichheitsgrundsatz

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit darauf verzichtet, geschlechtsspezifische Formulierungen zu verwenden. Jedoch wird ausdrücklich festgehalten, dass das bei Personen verwendete generische Maskulinum sich auf beide Geschlechter bezieht.

*Unterschiedlichkeit ist das Grundprinzip der Schöpfung.
Keine zwei Blumen, Grashalme oder Menschen sind gleich.*

Lynn Maria Laitala



Für meine Familie

Für Peter

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei all jenen Personen, die mich bei der Durchführung der Diplomarbeit sowie der Bewältigung meines gesamten Studiums unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Univ.Prof. Dr. Michael Mokry für die Betreuung und das Vertrauen, das er mir in Bezug auf meine Diplomarbeit entgegengebracht hat. Von Beginn an konnte ich mich mit meinen Fragen und Sorgen an ihn wenden. Durch seine Unterstützung und Ratschläge hat er wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ein herzliches Dankeschön dem gesamten Team vom Gamma Knife, allen voran Ass.Prof. Dr. Georg Papaefthymiou, sowie Dipl.-Ing. Rainer Flitsch und Fr. Eva Reiner.

Ich danke meinem Schwesterherz Rosemarie für das Korrekturlesen, Mag. Heinz Habertheuer und Ivan Lučić für die Übersetzungen vom und ins Kroatische, Arnulf Moshhammer für Ratschläge im statistischen Bereich.

Über diese Arbeit hinaus gebührt meiner Familie und meinen Freunden ein spezieller Dank; vor allem meinen Eltern, die mir mit all ihrer Kraft und Liebe meinen Weg geebnet haben und mich in jeder Lebenslage unterstützen.

Danke Peter für Liebe, Unterstützung und endlose Motivation, das Licht meines Lebens.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die radiochirurgische Behandlung mittels Leksell Gamma Knife (LGK) von Hypophysenadenomen nach operativer Teilresektion ist seit etlichen Jahren eine bewährte adjuvante Therapieoption. Allerdings variieren Bestrahlungsplanung und Remissionsraten im internationalen Vergleich sehr stark, und akromegale Patienten bieten im Hinblick auf endokrine Heilungschancen besondere Schwierigkeiten. In der vorliegenden Arbeit werden die akromegalen Patienten evaluiert, die an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz mittels stereotaktischer Konvergenzbestrahlung (Gamma Knife) behandelt wurden. Dies soll zur Optimierung des Bestrahlungsplans beitragen.

Patienten und Methodik: Eine Retrospektivanalyse von 32 akromegalen Patienten (17 Frauen und 15 Männer), die zwischen Mai 1992 und Juni 2007 mit dem LGK an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz behandelt wurden. Die mittlere Behandlungsdosis ist 16,8 Gy (9-25 Gy), die mittlere Maximaldosis 33,6 Gy (19-50 Gy). Sieben dieser Patienten wurden nach rund 50 Monaten ein zweites Mal bestrahlt. Analysiert werden Bestrahlungsplan und hormonelle Verläufe. Als Heilungskriterien gelten GH-Werte $< 2,5 \mu\text{g/l}$, alters- und geschlechtsspezifisch in der Norm liegende IGF-1-Werte und eine optimale Suppression im oralen Glukosetoleranztest (OGTT).

Ergebnisse: Am Ende der Studie zeigen zehn Patienten (31,25%) normale Hormonparameter. Einer dieser Patienten wurde zweifach, die übrigen neun Patienten wurden einfach mit dem Gamma Knife behandelt. Ihre Heilung trat nach durchschnittlich 45,4 (10-104) Monaten ein. Weitere zehn Patienten weisen am Ende der Studie normale Hormonwerte auf, allerdings stehen sie zu diesem Zeitpunkt in medikamentös suppressiver Therapie.

Schlussfolgerung: Unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl und mangels fehlender Angaben in internationalen Studien kann die Themenstellung ‚Dosisoptimierung‘ im Rahmen dieser Arbeit nicht gänzlich erfüllt werden. Allerdings konnte festgestellt werden, dass knapp zwei Drittel der in Graz behandelten akromegalen Patienten am Ende der Analyse eine endokrine Normalisierung aufwiesen und somit von einer deutlich verbesserten Lebensqualität und einer erhöhten Lebenserwartung profitieren.

Schlagworte: Radiochirurgie, Gamma Knife, Akromegalie

Abstract

Background: For a few years, Gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas is an established adjuvant treatment. But there is a huge spread in the distribution of radiation plans and remission rates in an international comparison and in addition acromegalic patients raise difficulties with regard to biochemical remission. This study evaluates the patients treated with Gamma knife at the department of neurosurgery in Graz and thereby should contribute to the optimization of the radiation plan.

Methods: A retrospective review of 32 patients with acromegaly (17 women and 15 men) treated by radiosurgery at the department of neurosurgery in Graz between May 1992 and June 2007. The mean treatment dose is 16,8 Gy (range 9-25 Gy) and the mean maximum dose is 33,6 Gy (range 19-50 Gy). Seven of the patients have been irradiated a second time after some 50 months. This is an analysis of radiation plan and biochemical developing. Healing criteria is a mean HGH < 2,5µg/l, normal IGF-1 and suppression in the oral glucose tolerance test (oGTT).

Results: At the end of study, ten patients (31,25%) achieved biochemical remission. One of these patients was treated twice; the other nine patients were treated once. There's a median time to cure of 45,4 months (range 10-104 months). Further ten patients were in remission while maintained on medical treatment.

Conclusion: Bearing in mind the low study group and missing data from international reviews, the applied subject 'optimization of dose' isn't fulfilled completely within this analysis. Certainly, just about two-thirds of the patients treated in Graz achieved biochemical remission at the end of the study and therefore they benefit from considerable improvement of life quality and increased life expectancy.

Key words: Radiosurgery, Gamma Knife, Acromegaly

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XI
TABELLENVERZEICHNIS	XII
1 EINLEITUNG	1
1.1 DIE ADENOHYPOPHYSE, AUCH ‚MASTER GLAND‘	1
1.2 HYPOPHYSENADENOME	2
1.3 GH UND IGF-1.....	3
1.4 AKROME GALIE UND GIGANTISMUS.....	5
1.5 BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN DER AKROME GALIE	7
1.6 KRITERIEN EINER HEILUNG BEI AKROME GALIE	8
1.7 PROGNOSE, MORTALITÄT U. BEDEUTUNG DER ENDOKRINEN HEILUNG B. AKROME GALEN PATIENTEN ...	9
1.8 DIE MOTIVATION DER ARBEIT UND MEINE HYPOTHESE	10
2 MATERIAL UND METHODEN	11
2.1 PATIENTEN.....	11
2.2 INDIKATIONEN ZUR BEHANDLUNG.....	13
2.3 GAMMA KNIFE: PLANUNG UND RADIOCHIRURGISCHE TECHNIK	13
2.4 BEHANDLUNGSPLAN.....	18
2.5 VERLAUFSKONTROLLEN UND FOLLOW-UP.....	19
2.6 HORMONELLE BEURTEILUNG	20
2.7 STATISTISCHE ANALYSE	20
3 RESULTATE	22
3.1 LANGZEITEFFEKTE DER GK-THERAPIE	22
3.1.1 <i>Klassifikation der Gruppen</i>	22
3.1.2 <i>Gruppeneigenschaften</i>	23
3.1.3 <i>Heilungsverlauf</i>	29
3.2 BESTRAHLUNGSPLAN.....	30
3.2.1 <i>Einfach Gamma Knife behandelte Patienten</i>	30
3.2.2 <i>Doppelt Gamma-Knife behandelte Patienten</i>	32
3.3 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE NACH GK-BEHANDLUNG	33
3.4 AUSGEWERTETE LABORPARAMETER	33
3.4.1 <i>Einfach Gamma-Knife behandelte Patienten</i>	33
3.4.2 <i>Vergleich zwischen den Gruppen: einfach GK- behandelte Patienten</i>	36
3.4.3 <i>Doppelt Gamma Knife behandelte Patienten</i>	39
3.5 NEBENWIRKUNGEN.....	39
4 DISKUSSION	40
5 LITERATURVERZEICHNIS	49
6 ANHANG - FRAGEBOGEN	52
CURRICULUM VITAE	53

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACTH	adrenokortikotropes Hormon
APS	Automated Positioning System
BV	Behandlungsvolumen
CT	Computertomographie
CTS	Karpaltunnelsyndrom
Da.	Dalton, atomare Maßeinheit
FH	follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
GH	Wachstumshormon, growth hormone
GHRH, GRH	Growth-Hormone-Releasing-Hormone
GK	Gamma Knife
	Gray, Energiedosis die pro Masse absorbierte Energie
Gy	beschreibt
HGH	Wachstumshormon, human growth hormone
HHL	Hypophysenhinterlappen
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
LGK	Leksell Gamma Knife
LH	luteinisierendes Hormon
MAKAD	Makroadenom
MEN 1	multiple endokrine Neoplasie
MeV	Megaelektronenvolt
µg/l	Mikrogramm pro Liter
MIKAD	Mikroadenom
mJ	Millijoule
mm	Millimeter
MO	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie
MSH	Melanotropin
N.	Nervus
n.s.	nicht signifikant

ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
Nn.	Nervi
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
OP	Operation
POMC	Proopiomelanocortin
PRL	Prolaktin
PTV	Planning Target Volume
RH	releasing hormons
Sandostatin LAR	long-acting octreotide acetate
SRF	Somatotropin-Releasing-Factor
SST2,- SST5-Rezeptoren	selektive Somatostatin-Rezeptoren
TD	Treatment Dose, Behandlungsdosis
TSH	thyreotropes Hormon

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Akromegalie und ihre Folgen	6
Abbildung 2: Das Leksell Gamma Knife Model C.....	13
Abbildung 3: Kollimatoren	13
Abbildung 4: Rahmen	14
Abbildung 5: Fixierung des stereotaktischen Rahmens bei einer akromegalen Patientin	14
Abbildung 6: Koronare und axiale Schnittführung bei der MRT-Planung.....	15
Abbildung 7: MRT-Untersuchung.....	15
Abbildung 8: Bestrahlungsplanung.....	16
Abbildung 9: Vermessung des Kopfes	16
Abbildung 10: Markierung von Chiasma, Hypophysenstiel und zu bestrahlendem Tumor.....	16
Abbildung 11: Tumolvolumen, 33%ige Isodose, 50%ige Isodose, Anzahl der Shots	17
Abbildung 12: APS.....	17
Abbildung 13, 14: Vor und während der Bestrahlungsplanung.....	18
Abbildung 15: Gruppierung der Patienten.....	22
Abbildung 16: Graphische Darstellung der Normalverteilung	24
Abbildung 17: Explorative Datenanalyse, Darstellung mittels Box-Plot	25
Abbildung 18: Explorative Datenanalyse, Darstellung inkl. doppelt Behandelte	26
Abbildung 19: Heilungsverlauf nach Monaten bei einfach bestrahlten Patienten.....	30
Abbildung 20: Inkl. Behandlungsdosis zweite Bestrahlung (Gruppe 4).....	33
Abbildung 21: HGH im Verlauf	34
Abbildung 22: IGF-1 im Verlauf.....	35
Abbildung 23: IGF-1 von Patienten ohne medikamentöse Therapie.....	35
Abbildung 24: Doppelt GK-Behandelte.....	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographie und Behandlungsdaten.....	12
Tabelle 2: Radiochirurgischer Behandlungsplan.....	19
Tabelle 3: Patientenalter.....	24
Tabelle 4: Varianzanalyse.....	25
Tabelle 5: Gesamtes Patientengut 1.....	25
Tabelle 6: Gesamtes Patientengut 2.....	26
Tabelle 7: Gesamtes Patientengut 3.....	26
Tabelle 8: Geschlecht in Patientengruppen.....	27
Tabelle 9: Chi-Quadrat nach Pearson.....	27
Tabelle 10: Gruppenunterschiede zwischen den Geschlechtern, mittels Mann-Whitney-U-Test....	28
Tabelle 11: Follow-up.....	28
Tabelle 12: Follow-up der Gruppen, mittels Varianzanalyse.....	29
Tabelle 13: Bestrahlungsplan bei einfach Bestrahlten.....	30
Tabelle 14: Behandlungs- und Integraldosis 1.....	31
Tabelle 15: Behandlungs- und Integraldosis 2.....	31
Tabelle 16: Behandlungsdosis inkl. doppelt GK-bestrahlter Patienten.....	32
Tabelle 17: Einfaktorielle Varianzanalyse der drei Gruppen inkl. Gruppe 4.....	32
Tabelle 18: Anzahl der vorhandenen HGH-Werte zum Zeitpunkt der Behandlung.....	36
Tabelle 19: Deskriptive Statistik der HGH-Werte zum Zeitpunkt der GK-Behandlung in den jeweiligen Gruppen.....	37
Tabelle 20: Anzahl der vorhandenen IGF-1-Werte zum Zeitpunkt der Behandlung.....	37
Tabelle 21: Deskriptive Statistik von IGF-1 zum Zeitpunkt der GK-Behandlung in den Gruppen.....	38
Tabelle 22: Internationaler Vergleich von Studien zu akromegalen GK-behandelten Patienten.....	42

1 EINLEITUNG

1.1 Die Adenohypophyse, auch ‚master gland‘

Die Adenohypophyse, oder der Hypophysenvorderlappen (HVL), wird auch als ‚master gland‘ bezeichnet, weil sie gemeinsam mit dem Hypothalamus komplexe regulatorische Funktionen einer Vielzahl endokriner Drüsen orchestriert [1]. Gemeinsam mit der Neurohypophyse, die anatomisch dem Hypophysenhinterlappen (HHL) entspricht, bildet sie die Hirnanhangsdrüse, Hypophyse oder Glandula pituitaria, die in der Sella turcica des Keilbeins in der mittleren Schädelgrube liegt und nach vorne und hinten knöchern von dieser begrenzt wird. Die enge topographische Lagebeziehung zu den Arteriae carotides internae und zu den Nervi optici ist bei der Bestrahlungstherapie von spezieller Bedeutung. Über den Hypophysenstiel, oder Infundibulum, der durch das von Dura gebildete Diaphragma sellae zieht, ist sie mit dem Hypothalamus verbunden.

Die embryonale Entwicklung aus dem ektodermalen Oropharynx (der sogenannten Rathke-Tasche) aus der die Adenohypophyse entsteht, sowie einer Ausstülpung des Zwischenhirns, aus der sich die Neurohypophyse entwickelt, erklärt die beiden unterschiedlichen Gewebegruppen der Drüse.

Neben den sechs Haupthormonen Prolaktin (PRL), Wachstumshormon (GH), adrenokortikotropes Hormon (ACTH), luteinisierendes Hormon (LH), follikelstimulierendes Hormon (FSH) und thyreotropes Hormon (TSH) werden von der Adenohypophyse weitere Botenstoffe durch Verarbeitung des 266 Aminosäuren langen Vorläuferpeptids Proopiomelanocortins (POMC) produziert, zu welchen neben ACTH noch Melanotropin (MSH), β -Endorphin und met-Enkephalin zählen.

Die Ausschüttung der Hormone erfolgt pulsatil, und wird mit Hilfe von Releasing (RH)- und Release-Inhibiting-Hormonen des Hypothalamus gesteuert. Nach Sekretion der hypophysären Botenstoffe erfolgt im peripheren Zielgewebe (u.a. Gonaden, Schilddrüse, Nebennierenrinde) eine spezifische Antwort im Sinne eines ‚Feedback-Mechanismus‘ auf Ebene von Hypothalamus und Hypophyse.

Die Hypophyse wird aus Seitenästen der A. carotis interna mit Blut versorgt: über die A. hypophysialis superior, die zum Infundibulum zieht und über die A. hypophysialis inferior,

die zur Neurohypophyse führt. Die Adenohypophyse hingegen erhält keinen direkten arteriellen Zufluss, das Blut gelangt über Portalgefäße aus Infundibulum und HHL in ihr Kapillarnetz. Ein Kapillarbett befindet sich im Bereich der Eminentia mediana, am Ansatz des Hypophysenstiels und ein zweites durchläuft den HVL, so werden die Steuerhormone des Hypothalamus, die an der Eminentia mediana abgegeben werden, direkt an die Epithelzellen der Adenohypophyse geleitet [2, 3].

Die Drüsenepithelien lassen sich anhand ihrer histochemischen Anfärbbarkeit in azidophile, basophile und chromophobe Zellen einteilen. Diese Anordnung hat mit deren Hormonproduktion nicht direkt zu tun, gleichwohl kann man aber bestimmten Zellen einzelne Hormone zuordnen, die sie produzieren (azidophile (GH, PRL), basophile (ACTH, MSH, FSH, LH, TSH) und chromophobe (ACTH)) [3].

1.2 Hypophysenadenome

Raumforderungen der hypothalamisch-hypophysären Region entstehen aus endokrinem oder neuralem Gewebe. Differentialdiagnostisch kommen Tumormetastasen, chronisch entzündliche Prozesse, Zysten oder Gefäßaneurysmen in Frage. Werden diese Raumforderungen zufällig im Rahmen eines Schädelröntgens, eines kranialen CT oder MRT entdeckt, spricht man von einem Inzidentalom [4]. Auch bei Autopsien wird bei bis zu 25% aller Hypophysen ein unvermutetes Mikroadenom (<10 mm Durchmesser) entdeckt [1].

Die häufigste Ursache einer tumorösen Veränderung des Sellainhaltes ist ein Hypophysenadenom [4], welches endokrin aktiv oder inaktiv sein kann. Endokrin inaktive Adenome sind entweder nicht sezernierend oder geben Produkte ab, die am Erfolgsorgan keine Wirkung entfalten [5].

Hypophysenadenome sind die häufigste Ursache einer Über- oder Unterproduktion ihrer Hormone bei Erwachsenen. Ihr Anteil beträgt ungefähr 15% aller intrakraniellen Neoplasien [6]. Ohne Geschlechtsbevorzugung treten sie am häufigsten zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr auf [7].

Hypophysenadenomen treten durch ihre endokrine Aktivität, eine Raumforderung oder durch Blutungen oder Infarzierung in Erscheinung.

Die klinische Manifestation von endokriner Aktivität eines Adenoms kann passiv - durch eine Hypophyseninsuffizienz - oder aktiv - durch Hyperprolaktinämie, Akromegalie/Gigantismus, Cushing oder eine sekundäre Hyperthyreose - erfolgen. 50 Prozent der Hypophysenadenome sind Makroadenome, wovon mehr als die Hälfte hormonell inaktiv sind [8]. Charakteristisch für diese hormonproduzierenden Tumoren ist eine autonome Hormonsekretion mit reduzierter Antwort auf ihre physiologischen Hemmvorgänge, wobei die endokrine Aktivität nicht immer mit der TumorgroÙe korreliert [1,4]. Kleine hormonsezernierende Adenome können signifikante klinische Störungen verursachen, hingegen bleiben große Adenome, die weniger Hormone produzieren, eventuell klinisch stumm und unerkant.

Folgen einer Raumforderung sind abhängig von Lokalisation und Ausbreitungsrichtung des Tumors. Eine supraselläre Expansion kann über mehrere Mechanismen zu einem Visusverlust führen. Die häufigste Ursache stellt eine Kompression der Sehnervenkreuzung, des Chiasma opticum oder des Nervus opticus dar, des Weiteren ist eine Behinderung des Liquorabflusses möglich. Eine Kompression von Anteilen der Hypophyse durch den Tumor kann zu einer partiellen bis totalen Insuffizienz führen. Eine Invasion des Tumors in die lateral gelegenen Sinus cavernosus kann deren neuralen Inhalt, genauer die Hirnnerven III, IV, V/1, V/2, VI, komprimieren.

Folgen einer Blutung oder Infarzierung zeigen sich durch Subarachnoidalblutung, intrazerebrales Hämatom, intraventrikuläre Blutung oder im Zuge eines Sinus Cavernosus Syndroms (unilaterale Okulomotorius- und Abduzensparese in Kombination mit Sensibilitätsstörungen im ersten Trigeminusast).

Die Differenzialdiagnose zwischen hypothalamischer und hypophysärer Ursache einer HVL-Autonomie ist durch zwei Umstände erschwert. Einerseits sind die vom Hypothalamus sezernierten Releasinghormone im peripheren Blut nicht messbar, andererseits schließt ein endokrin aktives Hypophysenadenom eine primäre hypothalamische Ursache nicht sicher aus [4].

1.3 GH und IGF-1

Das Wachstumshormon (engl. growth hormone, GH) ist ein Proteo- oder Peptidhormon, bestehend aus 191 Aminosäuren mit einer Molekülmasse von rund 22 000 Da. Die

Aminosäuresequenz weist erhebliche Speziesunterschiede auf. Im Kreislauf ist GH teilweise an ein Bindungsprotein gebunden, das die zytosolische Domäne des Wachstumshormonrezeptors beinhaltet. Die hypothalamischen Peptidhormone Somatotropin-Releasing-Factor (SRF) oder Growth-Hormone-Releasing-Hormone (GHRH, GRH) und Somatostatin steigern bzw. hemmen die Sekretion von Wachstumshormon. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), dessen Bildung durch GH stimuliert wird, vermittelt eine negative Rückkopplung durch eine hemmende Wirkung am Hypophysenvorderlappen und im Hypothalamus [9].

Zusätzlich wird GH auch durch Ghrelin reguliert, einem ‚growth hormone secretagogue-receptor ligand‘, der vor allem im Gastrointestinaltrakt als Antwort auf die Verfügbarkeit von Nahrung synthetisiert wird [10].

Alle Wirkungen des Wachstumshormons werden über dessen weit verbreiteten Rezeptor mit assoziierter Enzymaktivität vermittelt. GH steigert zwar direkt an Adipozyten die Lipolyse und an Hepatozyten die Gluconeogenese, doch werden wesentliche Wirkungen des Wachstumshormons indirekt über die Bildung von IGF-1 vermittelt. Dieses wird in vielen Geweben synthetisiert, der Großteil des im Blut zirkulierenden IGF-1 stammt jedoch aus der Leber [9].

Sowohl zirkulierendes (endokrines) als auch lokales (autokrines und parakrines) IGF-1 induziert eine Zellproliferation und inhibiert die Apoptosis [11].

Im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bewirkt GH eine Abnahme der Glucoseutilisation, auf den Eiweißstoffwechsel wirkt es anabol, im Energiehaushalt gilt es als ‚Sparhormon‘ [9].

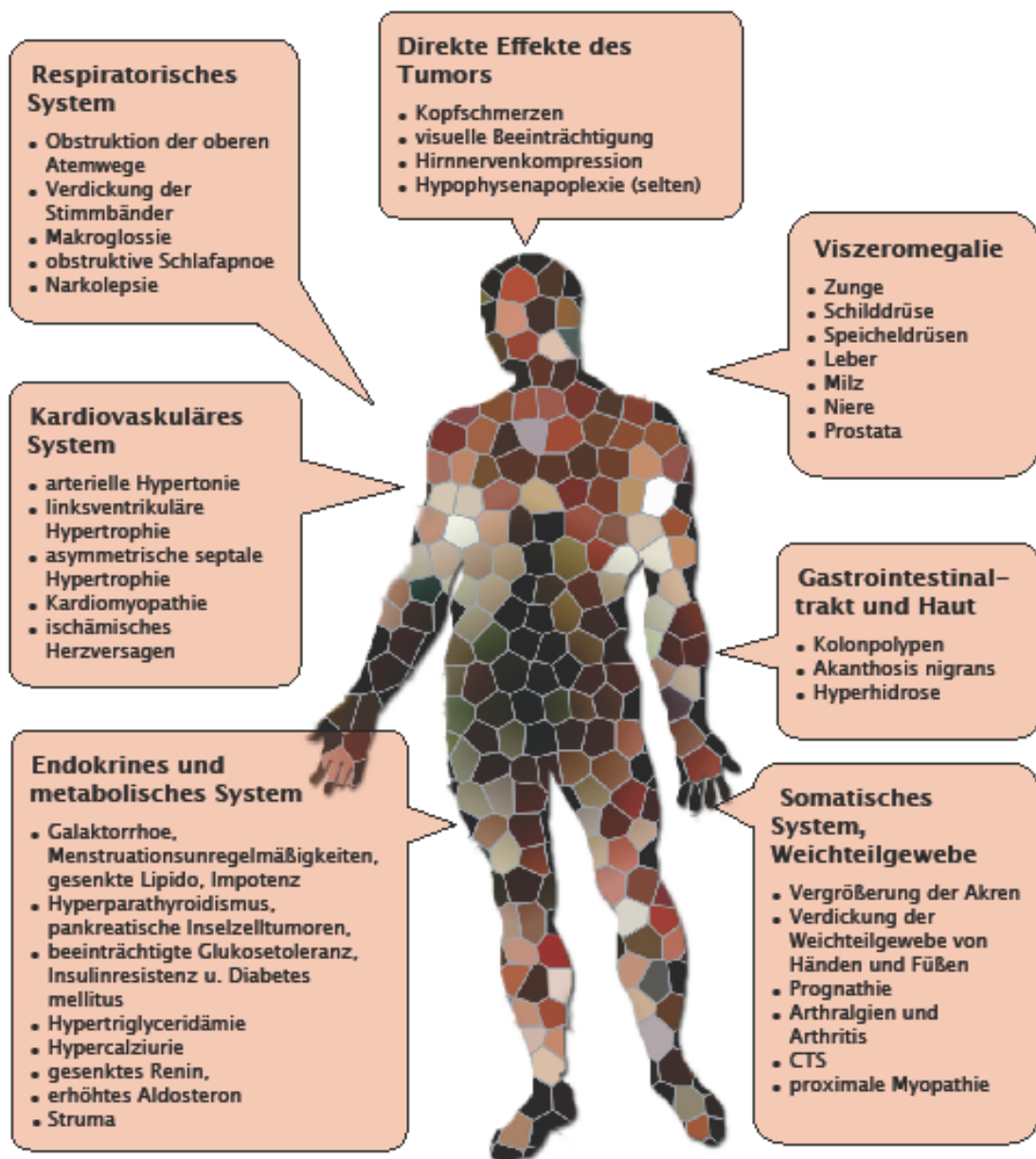
Die IGF-1-Konzentration erreicht in der späten Adoleszenz die höchsten Werte und nimmt im weiteren Lebensverlauf kontinuierlich ab [12], wobei die Werte durch Geschlecht und genetische Faktoren beeinflusst werden [13] und in der Schwangerschaft, bei Stress, in Schmerzzuständen, bei Herz- und chronischem Nierenversagen, Mangelernährung und Fasten erhöht sind. Die Produktion von IGF-1 ist bei unterernährten Personen, ebenso wie bei Patienten mit Lebererkrankungen, Hypothyreotismus oder schlecht eingestelltem Diabetes vermindert [6, 14].

1.4 Akromegalie (altgriechisch ἄκρος akros „äußerst“, μέγας megas „groß“) und Gigantismus

Das GH-sezernierende Adenom, das zum Gigantismus oder Riesenwuchs und zur Akromegalie führt, macht 10% aller aktiven Hypophysenadenome aus. In der Regel beruht die pathologisch gesteigerte Sekretion vom ‚growth hormone‘ auf einem monoklonalen Hypophysenadenom. Jedoch wird auch eine Hyperplasie der somatotrophen Zellen oder ein primärer hypothalamischer Defekt mit vermehrter GHRH-Freisetzung bzw. verminderter Hemmung durch Somatostatin als Ursache einer GH-Mehrsekretion beschrieben. Zu den seltenen Ursachen der Akromegalie gehört die ektope Produktion von GH oder GHRH in Pankreas, Lunge, Dünndarm, Retroperitoneum und den Nebennieren. Ein somatotropher Tumor kann als hypophysäre Manifestation bei einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN 1) im Rahmen eines Carney-Komplexes oder eines McCune-Albright Syndroms auftreten [4].

GH-sezernierende somatotrophe Adenome führen bei jungen Patienten vor Schluss der Epiphysenfugen zu beschleunigtem Wachstum und Gigantismus.

Die Klinik der Akromegalie (siehe Abb. 1) besteht neben den Zeichen der lokalen Raumforderung durch den Tumor aus den Folgen auf viele Organsysteme. Beispielsweise zeigen sich die Auswirkungen der Akromegalie auf das somatische System deutlich durch die für diese Erkrankung typischen Vergrößerung der Akren: Hände und Füße werden größer, zunehmende Schuhgrößen werden erforderlich, der Ehering passt nicht mehr. Es kommt zur Ausbildung supraorbitaler Wülste, zum Wachstum der Nase, Prognatismus und Kiefermalokklusion. Aufgrund des Knorpelwachstums im Bereich der Gelenke kommt es zur Erweiterung des Gelenkspalts und später über nutritive Störungen zur Knorpeldegeneration. Akromegale Arthropathie tritt bei einem Großteil der Patienten auf. Häufig findet sich auch ein Karpaltunnelsyndrom (CTS) [6].



AUSWIRKUNGEN DER AKROMEALIE

Abbildung 1: Die Akromegalie und ihre Folgen

Folgen auf das kardiovaskuläre System zeigen sich durch arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie, ischämische Herzerkrankungen und globale Herzinsuffizienz. Respiratorische Komplikationen werden durch Makroglossie, obstruktive Schlafapnoe und obere Atemwegsobstruktion geprägt. Kolonpolypen und Koloncarcinome treten häufiger bei Patienten mit Akromegalie auf [14].

1.5 Behandlungsmöglichkeiten der Akromegalie

Die erste transkranielle Operation bei Akromegalie fand 1892 durch F.T. Paul statt, jedoch wurde kein Tumor entfernt. Bereits 1907 operierte Hochenegg erstmals einen akromegalen Patienten transsphenoidal, zwei Jahre später wurde die konventionelle Bestrahlung bei Akromegalie durch Bécélère zum ersten Mal angewendet. Erst viele Jahre später begannen die Untersuchungen zu hormoneller Therapie dieser Patienten. [14]

Heutige Therapie der Wahl einer Akromegalie, die durch ein Hypophysenadenom verursacht wird, ist die transsphenoidale Resektion, wobei der Erfolg der Behandlung sehr von der Ausdehnung des Tumors und der Erfahrung des Chirurgen abhängt: Nach Angaben von S. Melmed [6] rezidivieren bis zu 10% aller Tumoren, laut K. Von Werder [4] erreichen erfahrene Neurochirurgen eine GH-Normalisierungsrate von etwa 80%, wenn es sich um kleinere Tumoren mit GH-Spiegeln um 50 µg/l oder darunter handelt. Große, invasive Adenome werden nur in 20% der Fälle durch den chirurgischen Eingriff befriedigend therapiert. Laut K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke [9] sind Erfolgsquoten - in Abhängigkeit vom Geschick des Neurochirurgen - von bis zu 80% bei Mikroadenomen und bis zu 50% bei Makroadenomen erreichbar.

Radiotherapie, d.h. Bestrahlung, wird meist Tumoren vorenthalten, die rezidivieren oder nicht vollständig operativ entfernt werden konnten. Auch kommen Patienten für eine Bestrahlung in Frage, die einer Operation nicht zustimmen oder deren Allgemeinzustand gegen einen chirurgischen Eingriff spricht. Konventionelle Radiotherapie wird über einen längeren Zeitraum und fraktioniert in 1,4 – 1,8 Gy-Dosen vorgenommen [4]. IGF-1 Spiegel verringern sich nach Strahlentherapie sehr langsam, maximale Kontrolle der GH-Abgabe kann mehr als 15 Jahre benötigen [15]. Doch beschreiben innerhalb von 10 Jahren nach Bestrahlung ungefähr 50% der Patienten einen Hypopituitarismus der eine oder mehrere trophische Achsen betrifft [6].

Einige Zentren arbeiten mit dem Gamma Knife (siehe unten), bei dem eine unfraktionierte Dosis auf das Tumolvolumen appliziert wird.

Die medikamentöse Therapie dient zur zeitlichen Überbrückung bis zur Operation oder bis der Effekt der Radiotherapie eingetreten ist sowie neben der Radiotherapie als zweite

nichtinvasive Therapieoption. Hier finden Dopaminrezeptor-Agonisten, Somatostatin-Analoga und Wachstumshormonrezeptor-Antagonisten ihre Anwendung.

Dopamin steigert die GH-Sekretion beim Gesunden, kann sie aber bei Akromegalie hemmen. Für Dopaminrezeptor-Agonisten wie Bromocriptin oder Cabergolin spricht, dass die Therapie mit einer Per-os-Gabe einfach durchführbar und preiswert ist, allerdings vermögen sie nur selten die GH- und IGF-1-Spiegel zu normalisieren, so dass die Erfolgsquote insgesamt niedrig ist (etwa 10-20%) [9].

Somatostatin-Analoga wie Octreotid und Lanreotid binden bevorzugt an SST2- und an SST5-Rezeptoren, welche von einem überwiegenden Anteil von GH sezernierenden Adenomen des HVL exprimiert werden. Die Erfolgsquote liegt bei 50-80% und einer Verkleinerung des Tumors in 30% der Fälle [9]. Laut C.L. Ronchi et al. und R. Cozzi et al. [16, 17] weisen 80% der behandelten Patienten nach neunjähriger Therapie mit Somatostatin-Analoga GH-Spiegel unter 2,5 µg/L und normale IGF-1 Spiegel auf. Depotpräparate erlauben hoch effektive Spiegel durch Injektionen alle zwei bis vier Wochen. Mehr als 80% der Patienten mit Somatostatin-Analoga berichten von einer Besserung der Symptome, inklusive der Kopfschmerzen und der peripheren Weichteilschwellung [6].

Pegvisomant, ein GH-Rezeptor-Antagonist, hemmt die Wirkung von GH. Sein Angriffsort ist unabhängig vom Tumor. Tägliche Injektionen blockieren die Bildung von IGF-1 und führen in 97% der Fälle zu einer Normalisierung ihrer Spiegel [9]. Ergebnisse aus Langzeitstudien sind in den kommenden Jahre zu erwarten.

1.6 Kriterien einer Heilung bei Akromegalie

Im Zuge eines Workshops der Gesellschaft für Endokrinologie im Februar 1999 in Cortina, Italien wurde versucht, einen Konsens zur Definition der Kriterien der Heilung bei Akromegalie zu finden. Die Heilung wird wie folgt definiert: „Control is achieved when all attributes of disordered GH secretion are restored to normal. Biochemically, this is evident when circulating IGF-1 is reduced to an age-adjusted normal range and nadir GH after an oral glucose load is less than 1 µg/l“ [18]. Die Senkung von Morbidität und Mortalität durch Verwendung sicherer Therapien, die die Tumormasse entfernen bzw. deren

Wachstum kontrollieren sowie die GH-Sekretion- und Aktivität in die Norm führen, stehen als therapeutische Ziele im Vordergrund.

Zur Diagnose, dem Management und der Nachsorge der Akromegalie werden biochemische Parameter herangezogen, die auch in der vorliegenden Arbeit als Kriterien angewendet wurden; sie beinhalten GH-Nüchternwerte und IGF-1-Werte [18]. Anhand dieser Kriterien ist bei einem GH-Nüchternwert unter $0,4 \mu\text{g/l}$ und einem IGF-1-Wert in der alters- und geschlechtsspezifischen Spannweite eine Akromegalie auszuschließen. Wenn einer dieser Werte nicht erreicht wird, sollte ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) mit 75 g Glukose durchgeführt werden und Messungen von GH und Glukose alle 30 Minuten über eine Dauer von 2 Stunden durchgeführt werden. In dieser Zeit sollte der GH-Spiegel unter $1 \mu\text{g/l}$ fallen um eine Akromegalie auszuschließen. Ebenso schließen GH-24-Stunden-Mittelwerte von $< 2,5 \mu\text{g/l}$ diese Erkrankung aus [18].

1.7 Prognose, Mortalität und Bedeutung der endokrinen Heilung beim akromegalen Patienten

Eine floride Akromegalie trägt zu einer höheren Prävalenz von arterieller Hypertonie, Hyperglykämie, Diabetes, Kardiomyopathie aufgrund von Kardiomegalie, Schlafapnoe und multiple Kolonpolypen bei (siehe Kapitel 1.4). Prognoseparameter stellen die Dauer der Erkrankung, das Alter, die diabetische Stoffwechsellage und das Bestehen von kardiovaskulären Vorerkrankungen dar [4].

Die Mortalität akromegaler Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung ist erhöht. Ursachen dafür sind die erhöhte Konzentration von HGH sowie die Nebenwirkungen von Therapien und darauffolgendem Hypopituitarismus. Es gibt einige Faktoren, die die erhöhte Sterberate begründen: Zwischen Ausbruch und Diagnose der Erkrankung liegen oft viele Jahre, in denen der Patient dem erhöhten Wachstumshormon ausgeliefert ist. Zwar verbessert eine biochemische Heilung die Prognose der Patienten, doch können die jahrelangen Effekte von erhöhtem Wachstumshormon auf den Körper nicht vollständig reversiert werden. Die transsphenoidale Operation des Adenoms ist mit perioperativer Mortalität verbunden. Daten über die Effekte von Radiotherapie auf die Langzeitmortalität sind umstritten [19].

In älteren Studien wird eine basale GH-Konzentration unter 5 µg/l nach Therapie beim akromegalen Patienten als Heilungskriterium definiert [19]. Nach dem heutigen Wissensstand ist bereits eine Konzentration von über 2,5 µg/l und eine vorausgegangene Radiotherapie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [20, 21].

1.8 Die Motivation der Arbeit und meine Hypothese

Die radiochirurgische Behandlung von Hypophysenadenomen nach operativer Teilresektion ist seit etlichen Jahren eine bewährte adjuvante Therapieoption. Allerdings bieten akromegale Patienten in Hinblick auf endokrine Heilungschancen offenbar besondere Schwierigkeiten. Auf der einen Seite zeigt sich der Benefit auf Radiotherapie sehr spät, ungefähr 90% der Patienten erreichen nach 18 Jahren GH-Konzentrationen unter 5 µg/l [22]. Die stereotaktische Radiochirurgie ist derzeit in Untersuchung, erste Resultate ergeben, dass nach 1,4 Jahren acht von 16 Patienten GH-Spiegel von unter 5 µg/l erreichen [23]. Des Weiteren werden vielfach bei der Bestrahlungsplanung die notwendig hohen Dosen nicht erreicht, da die Nähe des Restadenoms zu den Strukturen des Chiasmata und der Nn. optici limitierend ist.

Durch die Aufarbeitung der Behandlungsergebnisse an den Patienten der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz der letzten 15 Jahre will ich klären, ob in allen Fällen unbefriedigender endokriner Ergebnisse die mögliche Dosis tatsächlich ausgeschöpft wurde und ob, wenn dies nicht der Fall war, eine veränderte Bestrahlungsplanung ein besseres Ergebnis hätte erwarten lassen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patienten

Zwischen März 1992 und Juni 2007 wurden an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz 3330 Behandlungen mit dem Leksell Gamma Knife (LGK) durchgeführt. 205 Mal wurde die Hypophyse bestrahlt, unterschieden zwischen Makroadenom (MAKAD) mit 193 Bestrahlungen und Mikroadenom (MIKAD) mit 12 Bestrahlungen. 36 dieser Patienten (20 Frauen und 16 Männer) hatten erhöhte HGH- bzw. IGF-1-Werte (HGH > 2,5 µg/l und IGF-1 bezogen auf Geschlecht und Alter).

22 dieser Patienten wurden an der Universitätsklinik für Innere Medizin und an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz betreut, fünf weitere in einem anderen Bundesland Österreichs, zwei Patienten von Prof. Bosnjak und Prof. Pfeifer in Laibach, Slowenien und sieben weitere Patienten erhielten Fragebögen zu ihrem Verlauf (nach Deutschland und Kroatien).

Vier akromegale Patienten wurden aus der Evaluation ausgeschlossen, weil sie auf die Fragebögen nicht oder nur unzureichend antworteten oder nach unbekannt verzogen waren.

Somit wurden in dieser retrospektiven Analyse 32 Patienten (17 Frauen und 15 Männer) beobachtet, die mit einem Alter von 7 bis 70 Jahren (im Mittel 43 Jahre) zwischen Mai 1992 und Juni 2007 mit dem Leksell Gamma Knife an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz, Österreich behandelt wurden (siehe Tab. 1).

Tabelle 1: Demographie und Behandlungsdaten

Patienten	Geschlecht	Alter (a) ^a	MO nach OP ^b	2 OP's	2 GK's	Follow-up
1	w	70				130
2	m	61	436		x	62
3	w	52	144	x		26
4	m	25	28	x		104
5	w	54	4			153
6	w	7	1	x	x	148
7	w	37	12			144
8	w	56	84	x		139
9	m	32	15			132
10	w	55	5			123
11	m	42	72			122
12	m	48	7			120
13	m	38	86		x	121
14	m	56	68			84
15	m	31	17		x	95
16	w	32	3	x	x	86
17	m	45	119			50
18	w	36	16			42
19	m	40	34			62
20	w	44	30			72
21	m	36	44			59
22	m	36	24			56
23	w	29	15		x	62
24	m	49	6		x	59
25	m	10	10			55
26	w	65				35
27	w	66	134	x		30
28	w	24	10			17
29	w	50	5			13
30	w	68	1			14
31	w	40	5	x		15
32	m	46	32			15

^a Alter zum Zeitpunkt der ersten GK-Behandlung

^b Zeitspanne zwischen der letzten Operation und der ersten GK-Behandlung in Monaten

93,8% der Patienten wurden 1-436 Monate (im Mittel 49 Monate) vor der ersten Behandlung einmal an einem GH-produzierenden Hypophysenadenom operiert, sieben davon zweimal. Zwei Patienten wurden aufgrund von kardialer Dekompensation und „leerer Sella“ primär mit dem Gamma Knife bestrahlt (Patient 1 und 26). Sieben der Patienten wurden zweifach, in einem Abstand von 18-63 Monaten (im Mittel 50 Monaten) bestrahlt.

2.2 Indikationen zur Behandlung

Eine Behandlung mit dem Gamma Knife wurde dann indiziert, wenn zur Behandlung einer floriden Akromegalie eine andere Therapieoption nicht zur Auswahl stand, d.h. die Operationstauglichkeit nicht gegeben war oder wenn nach erfolgter Operation bzw. Operationen unverändert floride Akromegalie bestand und eine medikamentöse Therapie nicht erfolgreich war.

2.3 Gamma Knife: Planung und radiochirurgische Technik

Für den radiochirurgischen Eingriff wurde an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz bis 2003 das Gamma Knife Model B und danach das Model C 1.2, ein Strahlentherapiegerät der Firma Elekta (Elekta Instruments, Stockholm, Schweden), angewendet.

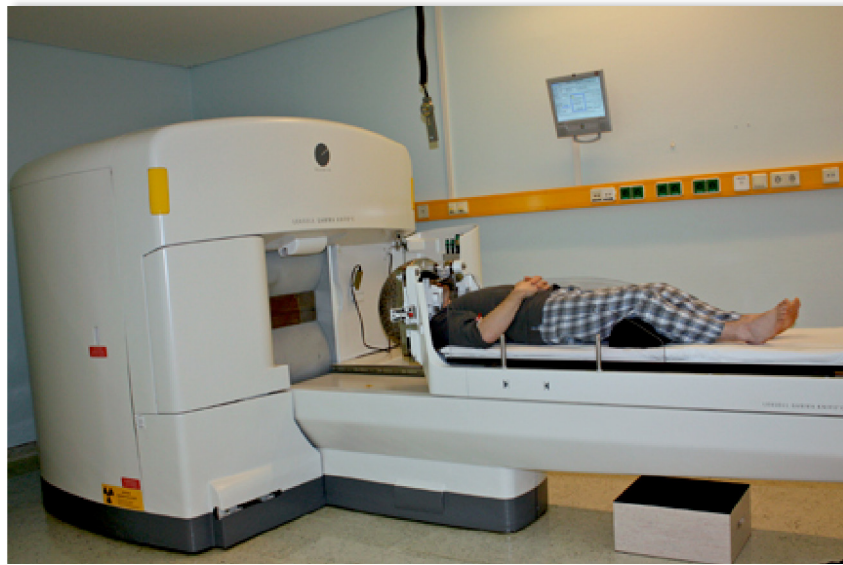


Abbildung 2: Das Leksell Gamma Knife Model C

Dabei wurden unfraktionierte, hochdosierte Gammastrahlen aus 201 radioaktiven Kobalt-60-Quellen durch helmförmig angeordnete Kollimatoren auf das Zielvolumen fokussiert.



Abbildung 3: Kollimatoren

Gammastrahlen sind ionisierende Strahlen, die durch radioaktiven Zerfall entstehen. Alpha- und Betastrahlung bestehen aus geladenen Teilchen, Gammastrahlung hingegen ist teilchenlos und kann die Materie deshalb leichter durchdringen. Kobalt, ein ferromagnetisches Schwermetall der neunten Gruppe des Periodensystems der Elemente, wird angewendet, weil es in ausreichenden Mengen zur Verfügung steht (Vorkommen in der Erdkruste, im Erdkern und in vielen Mineralien). Radioaktives Kobalt 60, das Gammaquanten mit 1,17 MeV und 1,33 MeV abstrahlt, wird in Kernreaktoren aus nichtradioaktivem Kobalt 59 erbrütet. Die Gammaphotonen interagieren mit der Materie auf verschiedenen Arten, vor allem aber indem sie auf ihrem Weg Atome/Moleküle des Gewebes ionisieren. Zunächst bleibt die Funktion der betroffenen Zelle erhalten, erst im darauffolgenden Teilungsprozess kommt es zu Auswirkungen auf die Produktion von Proteinen [24, 25].



Abbildung 4: Rahmen

Um ein Bezugssystem zur Berechnung der Zielkoordinaten zu bilden, wurde ein stereotaktischer Rahmen von Leksell in Lokalanästhesie (i.d.R. mit Xylocain 2%ig) am Kopf des Patienten fixiert (Abb. 4 und 5).



Abbildung 5: Fixierung des stereotaktischen Rahmens bei einer akromegalen Patientin

Die Lokalisationsuntersuchung erfolgte bei den ersten drei Behandlungen mittels Computertomographie (CT), ab September 1993 mittels Magnetresonanz (MRT), wobei großteils sowohl transversale native Aufnahmen als auch transversale und koronare T1-gewichtete Aufnahmen mit Kontrastmittel erfolgten (Abb.6). Die MRT wurde mit einem Gerät der Firma Siemens mit 1,5 Tesla ausgeführt (Abb.7).

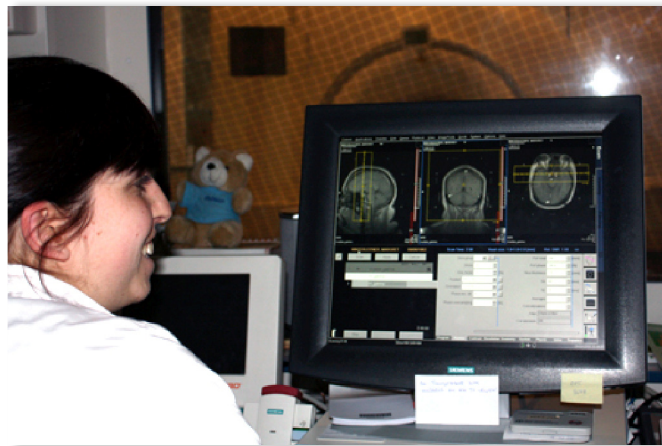


Abbildung 6: Koronare und axiale Schnittführung bei der MRT-Planung



Abbildung 7: MRT-Untersuchung

Die anschließende Dosisplanung wurde mit dem Gamma-Plan®, einer von Elekta zur Verfügung gestellten Planungssoftware, durchgeführt, wobei auf die MRT-Bilder der Lokalisationsuntersuchung über das hausinterne Netzwerk zugegriffen werden konnte. Der Neurochirurg definierte den zu bestrahlenden Tumor, das Planning Target Volume (PTV) und legte Behandlungsdosis (Treatment Dose) und marginale Isodose (beide in Gray, einer Energiedosis, die pro Masse absorbierte Energie beschreibt) fest. Nach der Vermessung

des Kopfes des Patienten durch den Strahlenphysiker (um die Weichteildicke festzustellen und etwaige Kollisionen im Gamma-Knife auszuschließen, siehe Abb. 9), wurde die Anzahl der Kollimatoren sowie deren Größe (4mm, 8mm, 14mm, 18mm) in koronarer und axialer Schnittführung bestimmt.

Das Tumervolumen wurde berechnet und das Behandlungsvolumen (BV), das Volumen das die definierte Isodose umfasst, festgelegt. Im Zuge der Behandlung wurde auch die Integraldosis, die gesamte Energie, die im PTV absorbiert wurde, definiert.



Abbildung 8: Bestrahlungsplanung



Abbildung 9: Vermessung des Kopfes



Abbildung 10: Markierung von Chiasma, Hypophysenstiel und zu bestrahlendem Tumor

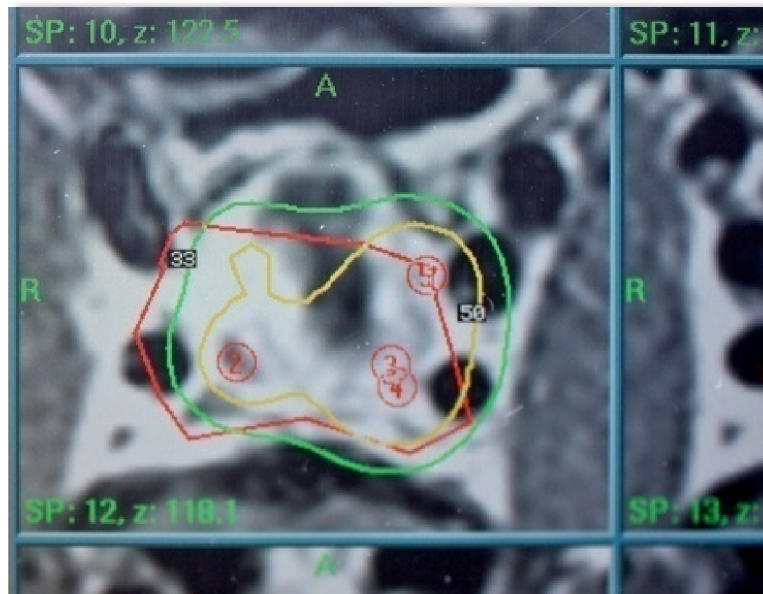


Abbildung 11: Tumervolumen (rot), 33%ige Isodose (grün), 50%ige Isodose (gelb), Anzahl der Shots (Zahlen)

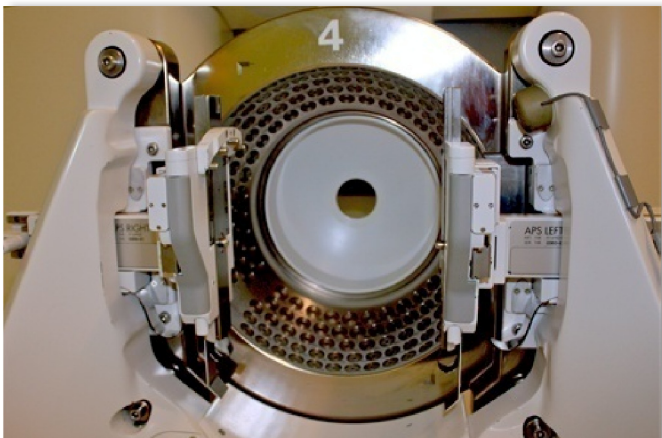


Abbildung 12: APS

Seit 2003 wird an der Grazer Klinik das „Automated Positioning System“ (APS) angewendet, das während der Behandlung nach jeder Strahlenapplikation die Position von Patient mit Rahmen automatisch anpasst. Zuvor wurde jede Einstellung manuell vorgenommen.

Der schwedische Neurochirurg Lars Leksell entwickelte 1968 das erste Gamma Knife. Heute gibt es weltweit 249 Zentren, darunter auch die Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz, an der Prof. Gerhard Pendl 1992 das erste Gamma-Knife-Gerät im mitteleuropäischen Raum einsetzte. Seither wurden über 3500 Behandlungen durchgeführt, weltweit sind es rund 400 000 [26].



Abbildung 13, 14: Vor und während der Bestrahlungsplanung
(alle abgebildeten Personen sind mit der Veröffentlichung der Bilder einverstanden)

2.4 Behandlungsplan

Die Daten der Bestrahlung sind in Tabelle 2 gelistet.

Tabelle 2: Radiochirurgischer Behandlungsplan

	Range	Mittelwert	Median
Erste Bestrahlung: 32 Patienten			
PTV (mm ³)	105-6400	1714	1100
BV (mm ³)	356-8100	2409	1500
Cover (%)	90-100	98	99
Behandlungsdosis	9-25	16,8	15
Marginale Isodose	30-70	50,25	50
Maximaldosis (Gy)	19-50	33,6	30
Minimaldosis (Gy) ♦	7,4-18,7	11,7	11,3
Integraldosis (mJ) ♦	3,1-131,7	31,2	22,8
Zweite Bestrahlung: 7 Patienten			
PTV (mm ³)	210-5000	2146	1100
BV (mm ³)	320-13600	4703	2300
Cover (%)	85-100	96,6	99
Behandlungsdosis	9-25	15,1	15
Marginale Isodose	40-50	48,6	50
Maximaldosis (Gy)	18-50	31,4	30
Minimaldosis (Gy) ♦	5,3-18,1	9,9	8,8
Integraldosis (mJ) ♦	4,3-96,9	34	26,9
♦ wurde systematisch ab 1997 verwendet.			

2.5 Verlaufskontrollen und Follow-up

Empfohlen wurden neuroophthalmologische- und MRT-Kontrollen sechs Monate nach Gamma Knife Behandlung und endokrinologische Kontrollen nach Bedarf (abhängig von medikamentöser Therapie, Hypophyseninsuffizienz, Beschwerden) mindestens einmal pro Jahr.

Im Mittel liegen Daten vor, die die erste hormonelle Beurteilung 14 Monate nach dem Eingriff mittels Gamma Knife beschreiben. In 20 von 36 Fällen wurde der Patient innerhalb der ersten zwölf Monate untersucht.

Das Follow-up der 32 Patienten beträgt im Mittel 76 Monate (13-153 Monate), und wurde durch Tod des Patienten (n = 3) nach durchschnittlich 63,7 Monaten und Abbruch der Untersuchungen (n = 1) nach 104 Monaten beendet. 19 Patienten wurden bis 2008 bzw. 2009 verfolgt, sechs Patienten bis 2007 und drei Patienten bis 2005 bzw. 2006.

Die doppelt GK-behandelten Patienten wurden nach ihrer zweiten Bestrahlung 36 Monate (5-85 Monate) beobachtet.

2.6 Hormonelle Beurteilung

Alle Patienten wiesen vor der Behandlung mit dem Gamma Knife erhöhte HGH- oder IGF-1-Werte oder eine pathologische Suppression im OGTT auf.

Im Follow-Up wurden die Hormonwerte in 64 % der Fälle unter medikamentöser Therapie mit Dopaminrezeptor-Agonisten, Somatostatin-Analoga und GH-Rezeptor-Antagonisten bestimmt. Resultate, die weniger als ein Monat vor oder nach Somatostatin-Injektion bzw. anderer GH-hemmender Medikamente eingeholt wurden, gelten als ‚in Therapie‘, danach ‚ohne Therapie‘.

Die Patienten wurden unter folgenden Kriterien als ‚geheilt‘ eingestuft: Wenn sie mindestens einen Monat ohne medikamentöse Therapie waren und GH-Werte von unter 2,5 µg/l aufwiesen, IGF-1-Werte alters- und geschlechtsspezifisch in der Norm lagen sowie ein OGTT optimale Suppression zeigte.

Diejenigen Patienten, die unter medikamentöser Therapie normale Werte präsentierten, wurden als ‚nicht geheilt‘ bzw. unter die Gruppe ‚Patienten mit normalen Werten unter medikamentöser Therapie‘ eingestuft.

GH- und IGF-1-Werte wurden in verschiedenen Labors untersucht. Bei 22 Patienten wurden die hormonellen Werte regelmäßig an der Universitätsklinik für Innere Medizin an der Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin in Graz mittels Immulight 2000® (DPC, USA) gemessen.

2.7 Statistische Analyse

Die abschließende statistische Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte unter Verwendung der Statistik- und Analyse-Software SPSS 16® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Das Signifikanzniveau wird auf $p = 0,05$ festgesetzt.

Die notwendigen Voraussetzungen der einzelnen statistischen Verfahren wurden dem Bortz [27] entnommen, welcher in weiterer Folge aber wegen seines wiederholten Auftretens als in dieser Arbeit einzigen Informationsquelle über die statistischen Arbeits- und Rechenschritte nicht an jeder Stelle extra zitiert wird.

Zur Überprüfung der Normalverteilung wird im Folgenden der Anpassungstest von Kolmogorov-Smirnov herangezogen. Da es sich um nicht zusammengefasste Einzelwerte handelt, wird auf den Vergleich mit Schiefe und Exzess verzichtet.

Für die Varianzanalyse werden das Intervallskalen-Niveau für die abhängige Variable, die Normalverteilung und die Varianzhomogenität als Voraussetzungen angenommen. Wenn nicht anders erwähnt, gelten diese Voraussetzungen für die jeweiligen Auswertungen als gegeben.

3 RESULTATE

3.1 Langzeiteffekte der GK-Therapie

Die Patienten dieser Retrospektivanalyse wurden im Mittel 76 Monate (13-153 Monate) verfolgt.

3.1.1 Klassifikation der Gruppen

Anhand ihres klinischen Verlaufs wurden drei Gruppen von Patienten klassifiziert: Gruppe 1 „Geheilte Patienten“, Gruppe 2 „Patienten mit normalen Werten unter medikamentöser Therapie“ und Gruppe 3 „Nicht geheilte Patienten“.

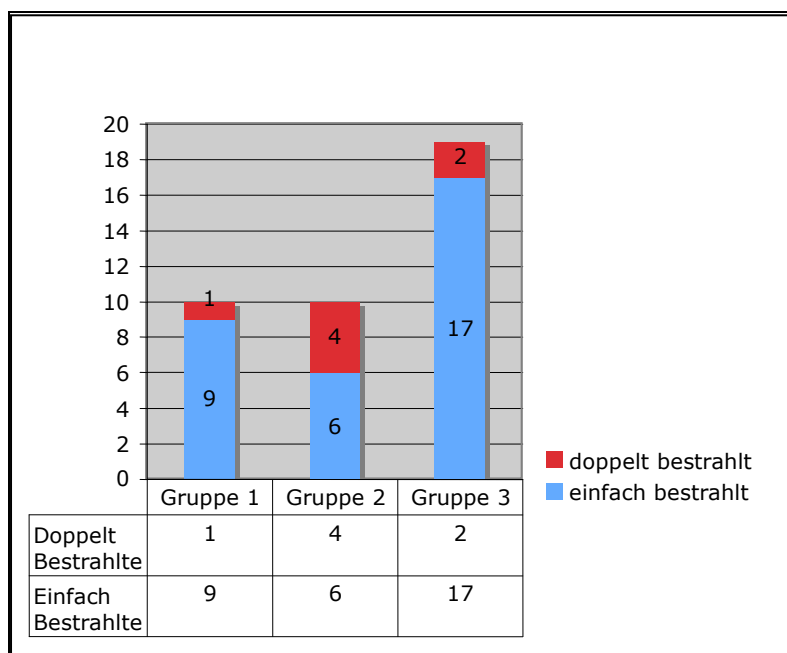


Abbildung 15: Gruppierung der Patienten

Gruppe 1: Geheilte Patienten

Die Patienten dieser Gruppe wiesen am Ende der Studie ein HGH $< 2,5 \mu\text{g/l}$, IGF-1 alters- und geschlechtsspezifisch in der Norm sowie normale Suppression im OGTT auf.

Die Gruppe umfasst zehn Patienten (sechs Frauen und vier Männer) von denen ein Patient doppelt bestrahlt wurde.

Gruppe 2: Patienten mit normalen Werten unter medikamentöser Therapie

Diese Patienten standen zum Zeitpunkt des Endes der Studie in medikamentöser Therapie mit Dopamin-Agonisten, Somatostatin-Analoga oder GH-Rezeptor-Antagonisten, wiesen aber normale Hormonwerte auf (HGH, IGF-1 und OGTT).

Es handelt sich um zehn Patienten (sechs Frauen und vier Männer), davon sechs einfach und vier doppelt Bestrahlte.

Gruppe 3: Nicht geheilte Patienten

Die Patienten präsentieren pathologische Hormonparameter (HGH und/oder IGF-1 erhöht, pathologische Suppression im OGTT).

Die Gruppe der nicht geheilten Patienten umfasst 19 Personen (acht Frauen und elf Männer), zwei davon wurden doppelt behandelt.

Sieben Patienten (drei Frauen und vier Männer) mit persistierender hormoneller Aktivität des Hypophysenrestadenoms nach GK-Therapie wurden nach 18-63 Monaten (im Mittel 50 Monate) ein zweites Mal bestrahlt. Diese Patienten wurden bis zum Zeitpunkt ihrer zweiten Bestrahlung in die Gruppe 3 „Nicht geheilte Patienten“ eingeteilt. Danach wurden sie sowohl in einer eigenen Gruppe betrachtet (Gruppe 4), als auch anhand ihres klinischen Verlaufs den Gruppen zugeteilt (ein Patient zu Gruppe 1, vier Patienten zu Gruppe 2 und zwei Patienten zu Gruppe 3).

3.1.2 Gruppeneigenschaften

3.1.2.1 Alter

Das mittlere Behandlungsalter der 32 einfach GK-Behandelten beträgt rund 43 Jahre und die Standardabweichung des Alters beträgt rund 15 Jahre. Zum Zeitpunkt der Bestrahlung ist das Alter normalverteilt ($Z = 0,408$, n.s.; siehe Tab. 3).

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest		
		Alter
N		32
Parameter der Normalverteilung ^a	Mittelwert	43,12
	Standardabweichung	15,427
Extremste Differenzen	Absolut	,072
	Positiv	,049
	Negativ	-,072
Kolmogorov-Smirnov-Z		,408
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,996

a. Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

Tabelle 3: Patientenalter

Abbildung 16 zeigt die Verteilung des Patientenguts.

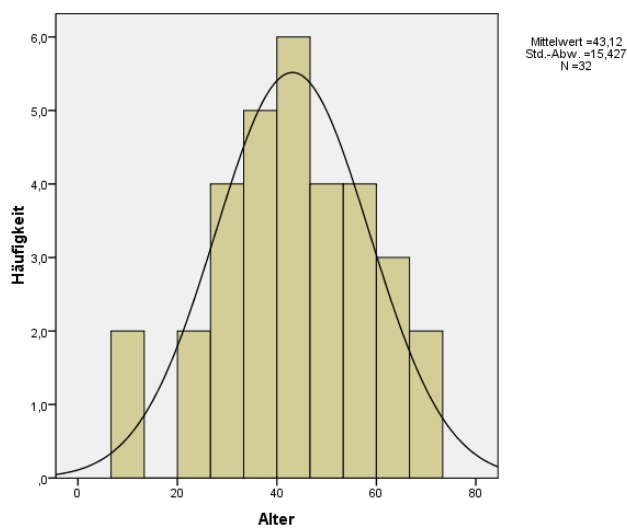


Abbildung 16: Graphische Darstellung der Normalverteilung

Die drei Gruppen unterscheiden sich bezüglich des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der GK-Behandlung nicht signifikant ($F_{2,29} = 0,964$, n.s.; siehe Tab. 4 und Abb.17). Die Homogenität wurde mittels einfaktorieller Varianzanalyse geprüft. Als Post-Hoc-Test der Scheffé-Test gewählt, der allerdings mangels signifikanter Varianzanalyse nicht zur Anwendung kam.

ONEWAY ANOVA					
Alter					
	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	459,778	2	229,889	,964	,393
Innerhalb der Gruppen	6917,722	29	238,542		
Gesamt	7377,500	31			

Tabelle 4: Varianzanalyse

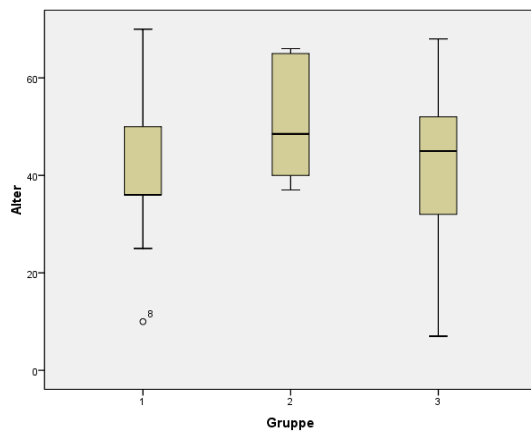


Abbildung 17: Explorative Datenanalyse, Darstellung mittels Box-Plot

Die Patientengruppen wurden zum Vergleich auch mit den doppelt bestrahlten Patienten untersucht (n=39), auch in diesem Fall ist das Alter normalverteilt ($Z = 0,463$, n.s.; siehe Tab. 5 und 6). Auch hierbei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($F_{2,36} = 0,259$, n.s.; siehe Tab. 7 und Abb. 18).

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest		
		Alter
N		39
Parameter der Normalverteilung ^a	Mittelwert	42,59
	Standardabweichung	15,542
Extremste Differenzen	Absolut	,074
	Positiv	,053
	Negativ	-,074
Kolmogorov-Smirnov-Z		,463
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,983

a. Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

Tabelle 5: Gesamtes Patientengut 1

ONEWAY deskriptive Statistiken

Alter								
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
1	10	39,50	16,393	5,184	27,77	51,23	10	70
2	10	44,00	16,398	5,185	32,27	55,73	12	66
3	19	43,47	15,295	3,509	36,10	50,85	7	68
Gesamt	39	42,59	15,542	2,489	37,55	47,63	7	70

Tabelle 6: Gesamtes Patientengut 2

ONEWAY ANOVA

Alter					
	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	130,199	2	65,100	,259	,773
Innerhalb der Gruppen	9049,237	36	251,368		
Gesamt	9179,436	38			

Tabelle 7: Gesamtes Patientengut 3

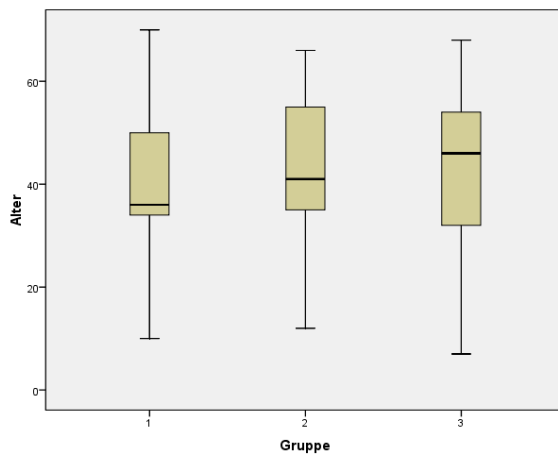


Abbildung 18: Explorative Datenanalyse, Darstellung des Patientenguts inkl. doppelt Behandelte

3.1.2.2 Geschlecht der einfach radiochirurgisch behandelten Patienten

Bei den einfach GK-behandelten Patienten handelt sich um 17 Frauen und 15 Männer. Die Gruppen unterscheiden sich laut Chi-Quadrat-Test nach Pearson ($\chi^2_{2,n=32} = 0,714$, n.s.; siehe Tab. 8 und 9) nicht signifikant hinsichtlich ihrer Geschlechtsverteilung.

			Gruppe * Geschlecht		
			Geschlecht		
			weiblich	männlich	Gesamt
Gruppe 1	Anzahl		5	4	9
	Erwartete Anzahl		4,8	4,2	9,0
	Standardisierte Residuen		,1	-,1	
2	Anzahl		4	2	6
	Erwartete Anzahl		3,2	2,8	6,0
	Standardisierte Residuen		,5	-,5	
3	Anzahl		8	9	17
	Erwartete Anzahl		9,0	8,0	17,0
	Standardisierte Residuen		-,3	,4	
Gesamt	Anzahl		17	15	32
	Erwartete Anzahl		17,0	15,0	32,0

Tabelle 8: Geschlecht in Patientengruppen

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,714 ^a	2	,700
Likelihood-Quotient	,725	2	,696
Zusammenhang linear-mit-linear	,253	1	,615
Anzahl der gültigen Fälle	32		

a. 4 Zellen (66,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,81.

Tabelle 9: Chi-Quadrat nach Pearson

Bei Untersuchung der Geschlechter auf Gruppenunterschiede hin, erhält man keine signifikanten Differenzen ($U = 114$, n.s.; siehe Tab. 10).

Statistik für Test ^b	
	Gruppe
Mann-Whitney-U	114,000
Wilcoxon-W	267,000
Z	-,562
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,574
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,628 ^a
a. Nicht für Bindungen korrigiert.	
b. Gruppenvariable: Geschlecht	

Tabelle 10: Gruppenunterschiede zwischen den Geschlechtern, mittels Mann-Whitney-U-Test

3.1.2.3 Follow-up

Das Follow-up des gesamten Patientenguts (n = 32) beträgt im Mittel 76 Monate (13-153 Monate, siehe Tab. 1). Werden nur die einfach GK-Behandelten betrachtet, ergibt das Follow-up im Mittel 68 Monate, die Standardabweichung beträgt rund 45 Monate (siehe Tab. 11). Auch im Follow-up unterscheiden sich die drei Gruppen nicht signifikant ($F_{2,29} = 1,118$, n.s.; siehe Tab.12).

ONEWAY deskriptive Statistiken

FollowUp

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
1	9	76,00	44,581	14,860	41,73	110,27	13	153
2	6	86,00	49,683	20,283	33,86	138,14	30	144
3	17	57,24	43,276	10,496	34,98	79,49	14	139
Gesamt	32	67,91	44,972	7,950	51,69	84,12	13	153

Tabelle 11: Follow-up

ONEWAY ANOVA					
FollowUp					
	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	4489,660	2	2244,830	1,118	,340
Innerhalb der Gruppen	58207,059	29	2007,140		
Gesamt	62696,719	31			

Tabelle 12: Follow-up der Gruppen, mittels Varianzanalyse

3.1.3 Heilungsverlauf

Am Ende der Studie zeigten zehn Patienten (31,25%) normale Hormonparameter. Neun davon wurden einfach GK-behandelt, ihre Heilung trat nach durchschnittlich 45,4 (10-104) Monaten ein. Der doppelt GK-behandelte Patient zeigt fünf Monate nach der zweiten Bestrahlung (62 Monate nach der ersten Bestrahlung) normale Werte, er wird in der folgenden Abbildung (Abb. 19) nicht gezeigt.

3.1.3.1 Einfach Gamma-Knife behandelte Patienten:

Nach zwei Jahren waren drei Patienten geheilt, nach fünf Jahren sieben Patienten. Die Remissionsrate beträgt nach fünf Jahren 36,8% und nach 7 Jahren 47% (siehe Abb. 19).

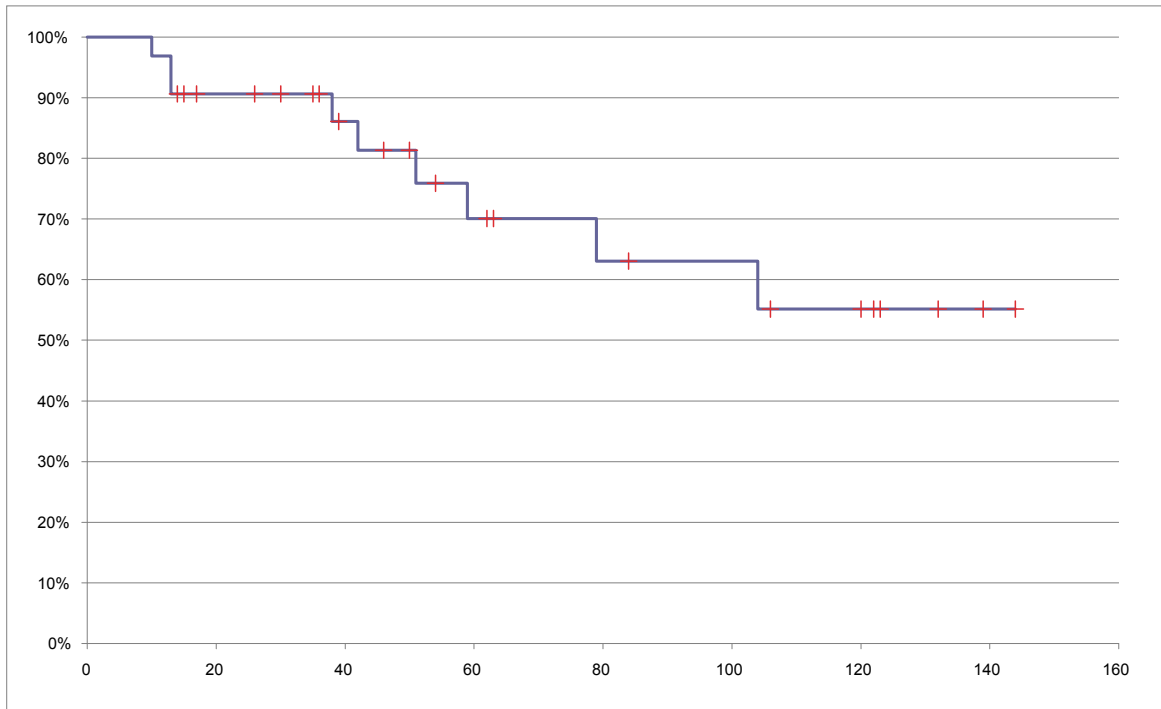


Abbildung 19: Heilungsverlauf nach Monaten bei einfach bestrahlten Patienten (n=32) mittels Kaplan-Meier-Analyse

Die Daten der Patienten die Lost to follow-up waren oder die keine Remission erreichten, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten hormonellen Evaluierung zensiert (vertikale Markierung).

3.2 Bestrahlungsplan

3.2.1 Einfach Gamma Knife behandelte Patienten

Tabelle 13 zeigt die Unterschiede im Bestrahlungsplan bei einfach Gamma Knife behandelten Patienten.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
Anzahl einfach GK	9	6	17	
Resektion vor GK	89%	83%	100%	
Makroadenom	100%	67%	94%	
PTV	2,209	0,844	1,782	0,227
BV	2,762	1,353	2,595	0,350
Behandlungsdosis	16,8	16,0	17,0	0,830
Maximaldosis	35,75	29,48	34,08	0,171
Minimaldosis	12,03	12,96	11,11	0,389
Integraldosis	32,7	17,8	36,1	0,516

Tabelle 13: Bestrahlungsplan bei einfach Bestrahlten

Die genauere Aufschlüsselung von Behandlungsdosis und Integraldosis ist in Tabelle 14 ersichtlich.

ONEWAY deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Min.	Max.
					Untergrenze	Obergrenze		
Treatment Dose 1	9	16,8889	3,75648	1,25216	14,0014	19,7764	9,00	20,00
Treatment Dose 2	6	16,0167	2,95325	1,20566	12,9174	19,1159	14,10	22,00
Treatment Dose 3	17	17,0294	3,56402	,86440	15,1970	18,8619	11,00	25,00
Treatment Gesamt	32	16,8000	3,42844	,60607	15,5639	18,0361	9,00	25,00
Integral Dose 1	5	32,7200	16,45014	7,35672	12,2945	53,1455	17,90	60,00
Integral Dose 2	5	17,8200	19,91010	8,90407	-6,9017	42,5417	3,10	51,90
Integral Dose 3	12	36,0583	35,43425	10,22899	13,5445	58,5722	9,30	131,70
Integral Gesamt	22	31,1545	29,00689	6,18429	18,2936	44,0155	3,10	131,70

Tabelle 14: Behandlungs- und Integraldosis 1

Weder in Behandlungsdosis (TreatmentD: $F_{2,29} = 0,187$, n.s.) noch in Integral- (IntegralD: $F_{2,19} = 0,686$, n.s.) oder Maximaldosis ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tab. 15).

ONEWAY ANOVA

		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
TreatmentD	Zwischen den Gruppen	4,647	2	2,324	,187	,830
	Innerhalb der Gruppen	359,733	29	12,405		
	Gesamt	364,380	31			
IntegralD	Zwischen den Gruppen	1189,869	2	594,935	,686	,516
	Innerhalb der Gruppen	16479,525	19	867,343		
	Gesamt	17669,395	21			

Tabelle 15: Behandlungs- und Integraldosis 2

3.2.2 Doppelt Gamma-Knife behandelte Patienten

Im Mittel wurden die Patienten bei der ersten Bestrahlung mit einer Behandlungsdosis von 16,8 Gy und einer Maximaldosis von 33,6 Gy behandelt. Die zweite Bestrahlung erfolgte mit einer Behandlungsdosis von 15,1 Gy und einer Maximaldosis von 31,4 Gy.

Tabelle 16, 17 und Abbildung 20 zeigen die Unterschiede der Behandlungsdosis ($F_{3,35} = 0,472$, n.s.) zwischen den drei Gruppen und den doppelt bestrahlten Patienten (Gruppe 4).

ONEWAY deskriptive Statistiken

TreatmentD								
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
1	9	16,8889	3,75648	1,25216	14,0014	19,7764	9,00	20,00
2	6	16,0167	2,95325	1,20566	12,9174	19,1159	14,10	22,00
3	17	17,0294	3,56402	,86440	15,1970	18,8619	11,00	25,00
4	7	15,1429	4,91354	1,85714	10,5986	19,6871	9,00	25,00
Gesamt	39	16,5026	3,71699	,59520	15,2977	17,7075	9,00	25,00

Tabelle 16: Behandlungsdosis inkl. doppelt GK-bestrahlter Patienten (Gruppe 4)

ONEWAY ANOVA

TreatmentD					
	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	20,420	3	6,807	,472	,704
Innerhalb der Gruppen	504,590	35	14,417		
Gesamt	525,010	38			

Tabelle 17: Einfaktorielle Varianzanalyse der drei Gruppen inkl. Gruppe 4

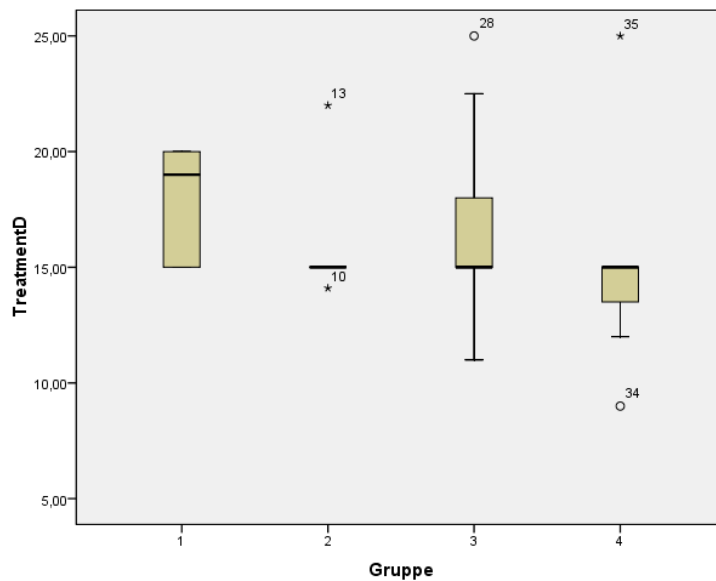


Abbildung 20: Inkl. Behandlungsdosis zweite Bestrahlung (Gruppe 4)

3.3 Medikamentöse Therapie nach GK-Behandlung

Die zehn Patienten der Gruppe 2 präsentierten am Ende der Studie normale Hormonparameter, jedoch standen sie unter medikamentöser Therapie: sechs Patienten bekamen Sandostatin LAR® (Octreotidacetat, Somatostatin-Analog) verabreicht, drei Patienten Dostinex® (Cabergolin, Dopaminrezeptor-Agonist) und ein Patient Somavert® (Pegvisomant).

In der 19 Patienten umfassenden Gruppe 3 nahmen elf Patienten am Ende des Follow-up Sandostatin LAR® bzw. Somatolin®, drei Patienten Dostinex®, ein Patient Parlodel® (Bromocriptin, Dopaminrezeptor-Agonist), zwei Patienten waren ohne medikamentöse Therapie und bei zwei Patienten ist die Therapie unbekannt.

3.4 Ausgewertete Laborparameter

3.4.1 Einfach Gamma-Knife behandelte Patienten

Von den 32 Patienten, die einmal GK-bestrahlt wurden, liegen 126 gemessene HGH-Werte und 128 gemessene IGF-1-Werte vor.

3.4.1.1 HGH

Die Resultate der HGH-Konzentration in unserer Kohorte unmittelbar vor Gamma Knife-Behandlung und ihre Verläufe bis zur letzten hormonellen Kontrolle werden in Abb. 21 veranschaulicht. Ein Hormonwert wurde jährlich bestimmt, bei mehreren vorhandenen Messwerten wurde der erste Wert pro Jahr gewählt. In den folgenden Abbildungen wurden die fehlenden Hormonwerte zwischen zwei bekannten Untersuchungswerten mittels linearer Interpolation ergänzt.

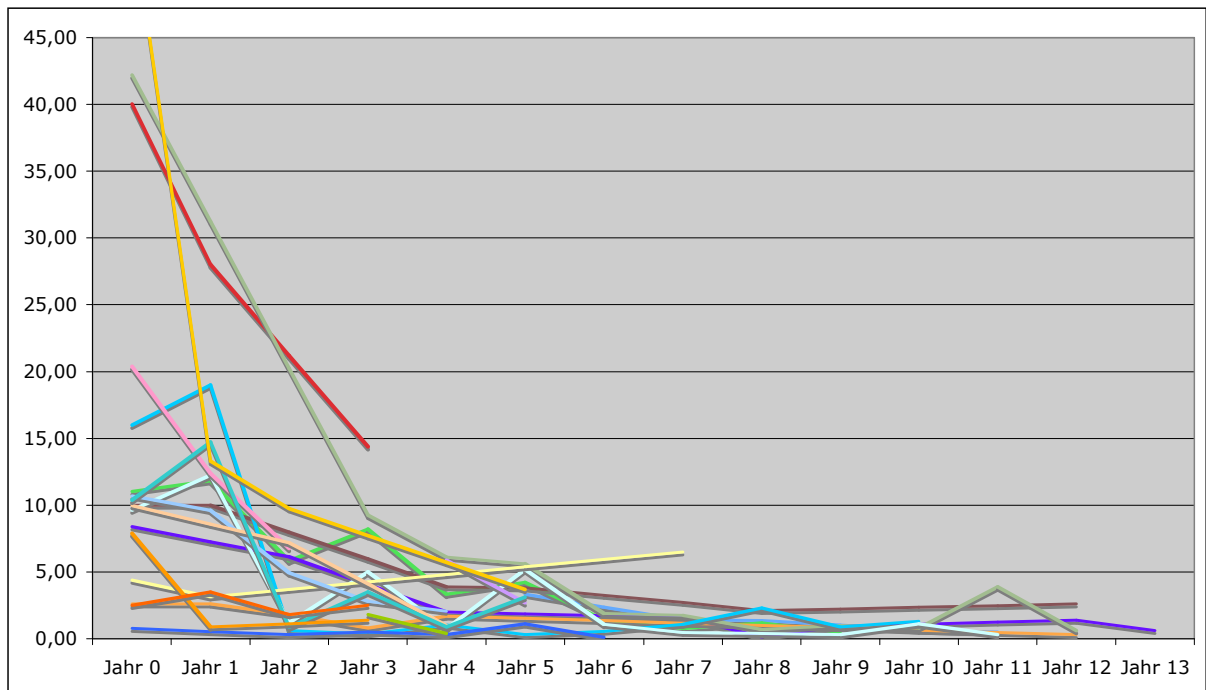


Abbildung 21: HGH im Verlauf (Jahr 0 = zum Zeitpunkt der GK-Behandlung +/- 3 Monate).

Vor der GK-Behandlung wiesen die einfach GK-behandelten Patienten im Mittel GH-Werte von 11,9 µg/l auf, im 1. Jahr nach Behandlung Werte von 9,5 µg/l, im 2. Jahr 3,5 µg/l, im 4. Jahr 2,3 µg/l, im 6. Jahr 1,0 µg/l und im 12. Jahr 1,2 µg/l.

Diese Untersuchungen sind in 64 % der Fälle unter medikamentöser Therapie erfolgt. Nur bei fünf Patienten wurden alle Untersuchungen ohne medikamentöse Therapie durchgeführt (siehe Abbildung 23, beziehend auf IGF-1). Acht Patienten wurden immer unter medikamentöser Therapie untersucht und alle weiteren befanden sich sowohl in als auch ohne Therapie.

3.4.1.2 IGF-1

Abbildung 22 zeigt die zeitlichen Verläufe von IGF-1 von einfach GK-behandelten Patienten.

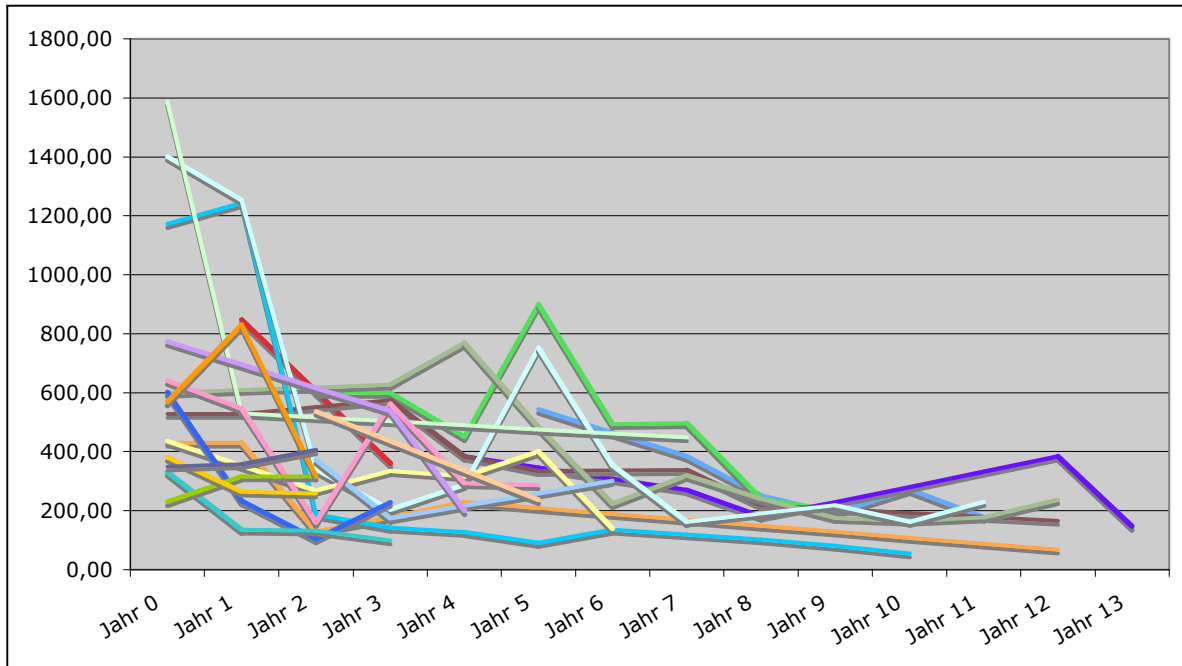


Abbildung 22: IGF-1 im Verlauf

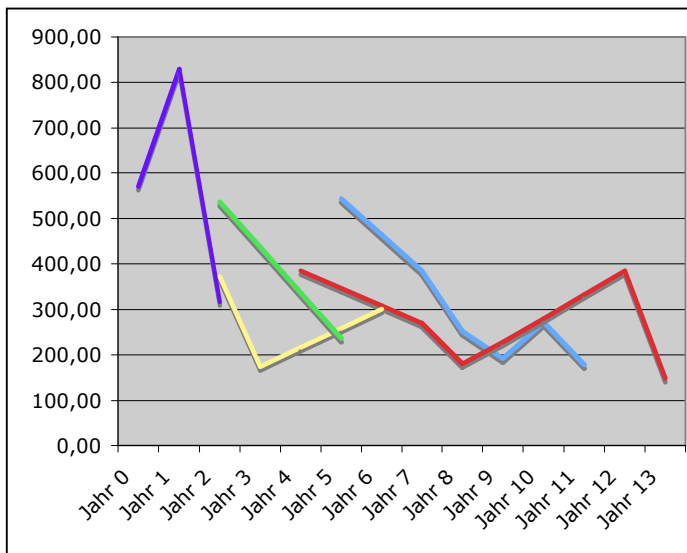


Abbildung 23: IGF-1 von Patienten ohne medikamentöse Therapie

Nur bei einem Patienten sind die Werte ab dem Zeitpunkt der GK-Behandlung bekannt.

Zum Zeitpunkt der GK-Behandlung beschrieben die Patienten ein mittleres IGF-1 von 689 ng/ml, im ersten Jahr nach Behandlung mittlere Werte von 595 ng/ml, im zweiten Jahr 364

ng/ml, im vierten Jahr 369 ng/ml, im sechsten Jahr 274 ng/ml und im zwölften Jahr 231 ng/ml. In 36% der Fälle wurden die Untersuchungen ohne medikamentöse Therapie vorgenommen.

3.4.2. Vergleich zwischen den Gruppen: einfach GK- behandelte Patienten

Die initialen Messwerte vor der stereotaktischen Konvergenzbestrahlung unterschieden zwischen den Gruppen zeigen die folgenden Tabellen.

3.4.2.1. HGH

Vor der GK-Behandlung zeigten die Patienten der Gruppe 1 ein mittleres HGH von rund 17 µg/l, die Patienten der Gruppe 2 einen Wert von rund 6 µg/l und die Patienten der Gruppe 3 einen Wert von rund 15 µg/l (siehe Tab. 17 und 18).

		Verarbeitete Fälle					
		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
Gruppe		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Jahr 0	1	5	62,5%	3	37,5%	8	100,0%
	2	5	83,3%	1	16,7%	6	100,0%
	3	11	64,7%	6	35,3%	17	100,0%

Tabelle 18: Anzahl der vorhandenen HGH-Werte zum Zeitpunkt der Behandlung (Jahr 0)

Deskriptive Statistik			Statistik	Standardfehler
Gruppe				
Jahr 0	1	Mittelwert	16,9140	9,45684
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		
		Untergrenze	-9,3424	
		Obergrenze	43,1704	
		Median	9,9600	
		Varianz	447,159	
		Standardabweichung	21,14614	
		Minimum	1,10	
		Maximum	54,10	
		Spannweite	53,00	

2	Mittelwert		5,9540	2,78175
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	-1,7694	
		Obergrenze	13,6774	
	Median		2,6000	
	Varianz		38,691	
	Standardabweichung		6,22018	
	Minimum		,77	
	Maximum		16,00	
	Spannweite		15,23	
3	Mittelwert		14,5964	4,23003
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	5,1713	
		Obergrenze	24,0214	
	Median		10,0000	
	Varianz		196,824	
	Standardabweichung		14,02941	
	Minimum		1,00	
	Maximum		42,20	
	Spannweite		41,20	

Tabelle 19: Deskriptive Statistik der HGH-Werte zum Zeitpunkt der GK-Behandlung in den jeweiligen Gruppen

3.4.2.2. IGF-1

Vor der stereotaktischen Konvergenzbestrahlung zeigen die Patienten der Gruppe 1 ein mittleres IGF-1 von 545 ng/ml, die Patienten der Gruppe 2 einen Wert von rund 594 ng/ml und die Patienten der Gruppe 3 einen Wert von rund 746 ng/ml.

		Verarbeitete Fälle					
		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
Gruppe		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Jahr 0	1	2	28,6%	5	71,4%	7	100,0%
	2	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%
	3	12	75,0%	4	25,0%	16	100,0%

Tabelle 20: Anzahl der vorhandenen IGF-1-Werte zum Zeitpunkt der Behandlung (Jahr 0)

Deskriptive Statistik

Gruppe			Statistik	Standardfehler	
Jahr 0	1	Mittelwert	545,5000	164,50000	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		-1544,6707
			Obergrenze		2635,6707
		Median	545,5000		
		Varianz	54120,500		
		Standardabweichung	232,63813		
		Minimum	381,00		
		Maximum	710,00		
		Spannweite	329,00		
			2		Mittelwert
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze			175,2430	
	Obergrenze			1013,5570	
Median	436,0000				
Varianz	113958,120				
Standardabweichung	337,57684				
Minimum	331,80				
Maximum	1173,00				
Spannweite	841,20				
	3			Mittelwert	745,8333
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	485,7978	
			Obergrenze	1005,8689	
		Median	620,5000		
		Varianz	167499,061		
		Standardabweichung	409,26649		
		Minimum	231,00		
		Maximum	1586,00		
		Spannweite	1355,00		

Tabelle 21: Deskriptive Statistik von IGF-1 zum Zeitpunkt der GK-Behandlung in den Gruppen

3.4.3 Doppelt Gamma Knife behandelte Patienten

Abbildung 23 zeigt den Verlauf von HGH bei fünf zweifach radiochirurgisch behandelten Patienten.

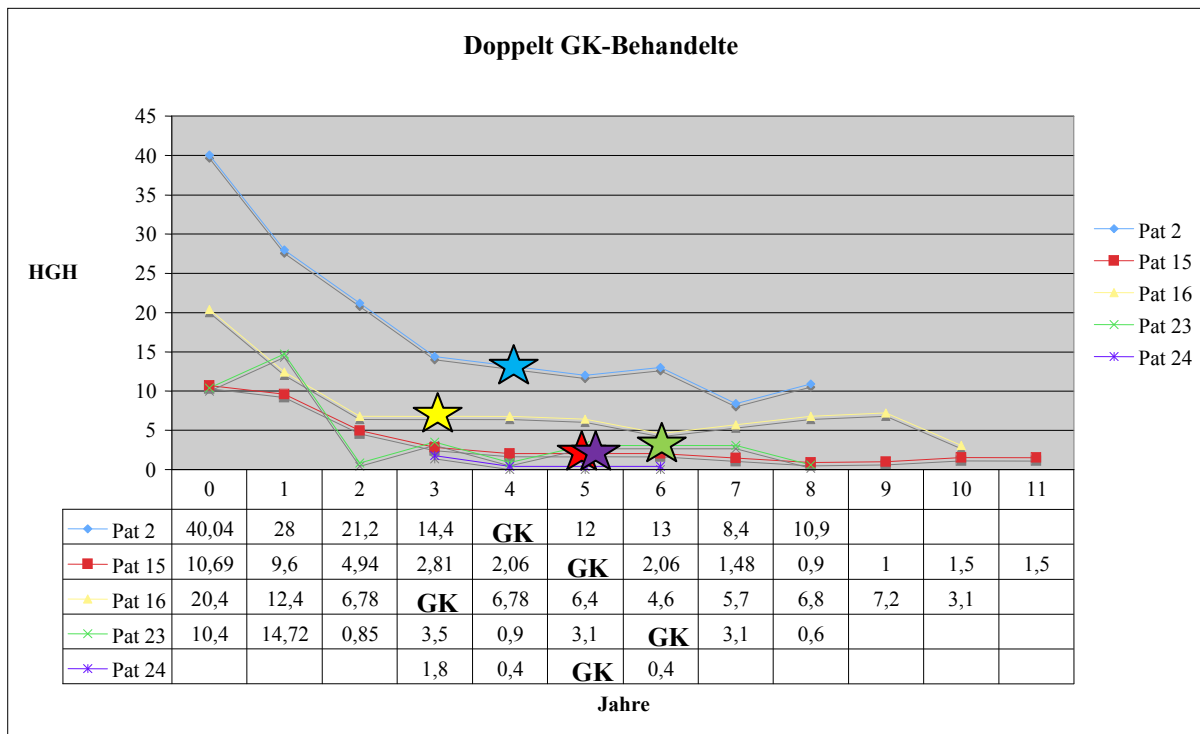


Abb. 24: Doppelt GK-Behandelte. Jahr 0 = 1. Behandlung, ☆ = 2. Behandlung.

3.5 Nebenwirkungen

Bei keinem der Patienten wurde eine visuelle Beeinträchtigung nach GK-Therapie beobachtet. An unserer Klinik versuchte man, maximal 8 Gy auf die Nn. optici zu setzen. Im Schnitt wurden diese mit 7,6 Gy (5-10 Gy) bestrahlt, wobei nur bei 30% der Bestrahlungen diese Dosis dokumentiert wurde. Das Chiasma wurde im Schnitt mit 7,7 Gy (3-9 Gy) bestrahlt (dokumentiert in 35,9% der Fälle).

Hautirritationen, neurologische Ausfälle, Beeinträchtigung des Gedächtnisses und zerebralen Funktionen oder Sekundärtumoren wurden nicht wahrgenommen.

Manche Patienten beschrieben leichte Übelkeit am Folgetag bzw. vorübergehende Kopfschmerzen. Eine fraktioniert vorbestrahlte Patientin beschrieb zwei Wochen nach GK-Therapie retroorbitale Schmerzen und eine Dacryostenose, die nach zwei Monaten endonasal chirurgisch saniert wurde.

4 DISKUSSION

Anhaltend erhöhte endogene HGH- oder IGF-1-Belastung resultiert in direkten strukturellen und funktionellen Weichteilschäden und in der Entstehung sekundärer Systemerkrankungen [6].

Das Ziel einer adäquaten Behandlung eines Wachstumshormon produzierenden Hypophysenadenoms beinhaltet die Inaktivierung der Tumorzellen, das Stoppen des Tumorwachstums und die Normalisierung der hormonellen Übersekretion [28].

Therapie der Wahl ist die Operation des Tumors, daneben besteht die Möglichkeit einer medikamentösen Therapie, allerdings mit den Nachteilen einer meist lebenslang notwendigen Einnahme und den dadurch entstehenden hohen Kosten. Nach wie vor gibt es kaum kontrolliert randomisierte Studien, die Radiochirurgie als primäre Therapie bei Akromegalie empfehlen. Melmed et al. halten 2005 fest, dass die Hauptindikation für eine Behandlung mittels Gamma Knife bei Akromegalie Patienten darstellen würden, die bereits adenomteilreseziert wurden und mittels medikamentöser Behandlung keine stabile Hormonsituation präsentieren. In ausgewählten Fällen könnten Radiotherapie und Radiochirurgie (mittels Gamma Knife) auch bei begrenzten postoperativen Resttumoren erfolgreich eingesetzt werden. [29]

Radiochirurgie und Radiotherapie werden einander oft gegenübergestellt. In einer häufig zitierten Studie zu dieser Thematik vergleichen Landolt et al. [23] 16 GK-behandelte (25 Gy Randdosis und 50 Gy Maximaldosis) mit 50 konventionell bestrahlten (40 Gy) akromegalen Patienten (alle postoperativ). Die von den Autoren gefundene mittlere Remissionsdauer beträgt 1,4 Jahre nach GK und 7,1 Jahre nach fraktionierter Bestrahlung.

Pollock et al. [30] betont 2007, dass eine Unterbrechung der hypophysär suppressiven Medikation für mindestens ein Monat vor Gamma Knife Therapie eine signifikante Verbesserung des Outcomes erzielen würde. Grund dafür könnte eine potentiell radioprotektive Funktion von Somatostatin-Agonisten sein.

An der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz werden Hypophysenadenome nach

operativer Teilresektion sowie klinischer Symptomatik und Bildgebung von Endokrinologen und Neurochirurgen reevaluiert. Die Indikation für das Gamma Knife wird nur gestellt, wenn folgende Kriterien zutreffen: sowohl Operationsbericht, als auch prä- und postoperative MRT-Bilder mit Kontrastmittel sind zum Vergleich verfügbar und die Größe und Lage des Tumors ermöglichen eine Bestrahlung.

In der zum jetzigen Zeitpunkt aktuellsten Publikation von Castinetti et al. Anfang 2009 [31] wird folgendes Vorgehen empfohlen: Operation an erster Stelle, im Falle einer ausbleibenden postoperativen Remission Anwendung von Somatostatin-Agonisten. Da diese Medikation auf etwa 30 Prozent der Patienten nur eine unzureichende Wirkung erzielt, sollten diese Patienten mittels Radiotherapie und Radiochirurgie behandelt werden.

Castinetti et al. geben zwei Empfehlungen zur Bestrahlung: Konventionelle Radiotherapie, die Remissionsraten bei akromegalen Patienten zwischen 50 und 60 Prozent sowie verzögerte Remissionsdauer (rund zehn Jahre) zeigt, sollte bei Patienten mit aggressiven Adenomen vorgeschlagen werden, wo eine Operation keine biochemische Kontrolle bringen würde. Radiochirurgie, die im Vergleich dazu geringere Remissionsraten und raschere Remissionsdauer (rund drei Jahre) zeigt, benötigt ein kleines, gut definiertes Tumolvolumen. Radiochirurgie könne neben der bereits von Melmed et al. oben erwähnten Indikation bei postoperativem Resttumor auch die primäre Therapie bei sehr kleinen HGH-produzierenden Adenomen darstellen, vor allem wenn sie sich im Sinus cavernosus befinden, wo eine chirurgische Entfernung sehr schwierig ist.

Laut Castinetti et al. liege die mittlere Remissionsrate von GK-Behandelten unter 40%, wobei diese im Vergleich zur Radiotherapie eher geringe Rate durch eine rasche Remissionszeit ausgeglichen wird.

Autor	Maximaldosis Zentraldosis	Prescription Dose		No. Pat.	Geheilte (%)
		Treatment Dose Marginal Dose	Follow-up (MO)		
GH < 2,5					
(GH < 7) <i>Mokry et al. (1999)</i> [32]	33 (19-50)	16 (9-25)	46 (7-80)	10	40
(GH < 5) <i>Choi et al. (2003)</i> [33]	53,7 (50-90)	28,5 (18-40)	42,5 (6-98)	12	50
<i>Attanasio et al. (2003)</i> [34]	NR	20 (15-35)	46 (9-96)	30	37
(GH < 2) <i>Castinetti et al. (2005)</i> [35]	NR	(12-40)	50 (6-108)	82	21
<i>Jezkova et al. (2006)</i> [36]	63,4 (26-80)	32,0 (10-42)	53,7 (12-120)	96	60
Normalisierung von IGF-1 (alters- und geschlechtsspezifisch)					
(IGF-1 < 380 IU/ml) <i>Mokry et al. (1999)</i> [32]	33 (19-50)	16 (9-25)	46 (7-80)	10	30
<i>Ikeda et al. (2001)</i> [37]	50	25	58,8 (18-106)	17	82
<i>Attanasio et al. (2003)</i> [34]	NR	20 (15-35)	46 (9-96)	30	23
<i>Gutt et al. (2004)</i> [38]		18 (12-23)	23 (6-52)	44	48
<i>Castinetti et al. (2005)</i> [35]	NR	(12-40)	50 (6-108)	82	26
<i>Jezkova et al. (2006)</i> [36]	63,4 (26-80)	32 (10-42)	53,7 (12-120)	96	52
<i>Jagannathan et al. (2008)</i> [28]	47 (44-70)	22	57 (18-168)	95	53
GH < 2,5 und Normalisierung von IGF-1					
(GH < 2) <i>Castinetti et al. (2005)</i> [35]	NR	(12-40)	50 (6-108)	82	17
(GH < 5) <i>Vik-Mo et al. (2007)</i> [39]	53	26	67	53	57
(GH < 2) <i>Pollock et al. (2007)</i> [30]	43,5 (30-60)	20 (14,4-30)	63 (22-168)	46	50
<i>Losa et al. (2008)</i> [40]	42 (40-50)	21,5 (20-25)	69 (44-107)	83	60
<i>Stern, Mokry (2009)</i> [diese Arbeit]	33,6 (19-50)	16,8 (9-25)	76 (13-153)	32	31
NR not reported					

Tabelle 22. Internationaler Vergleich von Studien zu akromegalen GK-behandelten Patienten

Die internationalen Remissionsraten der Gamma Knife Radiochirurgie variieren sehr stark. Es gibt einen deutlichen Unterschied der Heilungsraten zwischen Wachstumshormon-, Prolaktin und ACTH-sezernierenden Hypophysenadenomen, die mittels Gamma Knife behandelt wurden. Pollock et al. [41] beschreiben im Jahr 2008 in einer Retrospektivanalyse von 46 Patienten, die an der Mayo Klinik in Rochester, Minnesota mit einer Minimaldosis von 18 Gy bestrahlt wurden, 87% Remission bei Patienten mit Mb. Cushing, 67% bei akromegalen Patienten und 18% bei Patienten mit Prolaktinom. Ähnliche Remissionsraten zeigen Mokry et al. bereits 1999 [32]: 31% Remission bei akromegalen Patienten und 21% bei Patienten mit Prolaktinom ohne medikamentöse Therapie.

Tabelle 22 zeigt einen internationalen Vergleich der bisher publizierten Ergebnisse von akromegalen Patienten, die mittels stereotaktischer Konvergenzbestrahlung behandelt wurden. Die Streubreite von Bestrahlungsdosis und Remissionsrate der genannten Studien ist ausgeprägt. Erwähnenswert an dieser Stelle ist, dass sich die Definition von Heilung in den letzten Jahren mehrmals geändert hat, ein wesentlicher Punkt, der die große Varianz der Remissionsrate teilweise erklärt. 1999 wurde noch ein HGH-Wert von $7\mu\text{g/l}$ als Heilungskriterium angenommen, zwischen 2000 und 2007 galten Werte unter $5\mu\text{g/l}$ als Ziel der Therapie. Derzeit werden Werte von $2,5\mu\text{g/l}$ bzw. $2\mu\text{g/l}$ angestrebt, da in diesem Bereich akromegale Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung keine erhöhte Mortalität haben. IGF-1-Werte wurden erst einige Jahre nach den HGH-Werten in die Heilungsdefinition mit eingeschlossen. 1999 nannte man Patienten mit einem IGF-1 unter 380 ng/ml als geheilt, erst später definierte man alters- und geschlechtsspezifische Normwerte. Hinzu kommt, dass in älteren Studien ein bestimmter HGH-Wert als alleiniges Heilungskriterium definiert wird, während in aktuelleren Publikationen entweder die Normalisierung von IGF-1 alleine oder eine Kombination aus HGH und IGF-1 Ziel der Therapie ist.

In der vergleichsweise umfassendsten in Tabelle 22 gelistete Studie mit 96 Patienten beschreiben Jezkova et al. [36] bei 50% der Patienten ein $\text{HGH} < 2,5\mu\text{g/l}$ nach 42 Monaten, eine Normalisierung von IGF-1 nach 54 Monaten sowie eine HGH-Suppression von $< 1\mu\text{g/l}$ im OGTT nach 66 Monaten. Jagannathan et al. [28], die die zweitgrößte hier gezeigte Patientengruppe ($n = 95$) präsentieren, geben ebenso eine große Remissionsrate von 53% bekannt. Bei Losa et al. [40] ($n = 83$) erreichen 60% der Patienten normale

Hormonwerte bei einer 5-Jahres-Remissionsrate von 52,6%.

Trotz des kleinen Patientenguts mit $n = 32$ kann das Ergebnis der vorliegenden Arbeit aufgrund des mit rund 76 Monaten längsten Follow-up zum Vergleich mit internationalen Studien herangezogen werden.

Maximaldosis und Behandlungsdosis variieren in der gezeigten Gegenüberstellung der Studien sehr stark. Die mittlere Maximaldosis, wenn angegeben, reicht von 33-63 Gy (19-80 Gy), die mittlere Behandlungsdosis von 16-32 Gy (9-42 Gy). Hierbei fällt auf, dass an unserer Klinik jeweils mit der niedrigsten mittleren Dosis bestrahlt wurde.

Der Prozentsatz der geheilten Patienten reicht im internationalen Vergleich von 21-83%. Unsere Klinik präsentiert 31% geheilte Patienten.

Eine Metaanalyse dieser Daten ist aufgrund folgender Tatsache nicht möglich: Die Behandlungsdosis gibt alleine keine Auskunft über die wahre Bestrahlungsdosis des Tumors, denn in vielen der genannten Studien wird weder Tumolvolumen noch Integraldosis angegeben.

Unsere Behandlungsdosis ist zwar geringer, jedoch ist nicht auszuschließen, dass an unserer Klinik aufgrund anderer Indikationsstellungen größere Tumorumfänge bestrahlt wurden oder womöglich auch Adenome behandelt wurden, die verhältnismäßig näher am Chiasma opticum gelegen sind und dadurch eine starke Dosislimitierung eingebracht werden musste.

Die Indikationsstellung zur GK-Behandlung ist somit aus den hier gezeigten Studien nicht zu erkennen. Castinetti et al. postulieren 2009, dass das Gamma Knife derzeit fast nur mehr bei Patienten eingesetzt wird, die partiell oder total auf die medikamentöse Therapie resistent sind [31]. In diesem Punkt unterscheidet sich die hier untersuchte Patientengruppe stark von der 82 Patienten umfassenden Gruppe von Castinetti et al. 2005 [35]. Die Ergebnisse sind aber dennoch vergleichbar: Castinetti et al. präsentieren 17% geheilte Patienten ohne medikamentöse Therapie und 23% die mit medikamentöser Therapie normale Werte aufweisen. Wir verzeichnen 31% Geheilte und 31% die mit medikamentöser Therapie normale Werte zeigen.

Beim Vergleich der drei Gruppen (Geheilte, Patienten unter medikamentöser Therapie und nicht Geheilte) wurde in den Resultaten der vorliegenden Arbeit festgestellt, dass sich die Patienten in ihren Eigenschaften nicht statistisch signifikant unterscheiden. Auch die Behandlungsdosen der drei Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Somit

konnte nicht festgestellt werden, ob ein spezifisches Klientel auf eine spezifische Behandlungsdosis besser reagieren würde. Im Follow-up unterscheiden sich die Gruppen 1, 2 und 3 durch 76, 86 sowie 57 Monate, aber es zeigt sich ebenso keine statistische Signifikanz.

Nur zwei Patienten der vorliegenden Studie wurden vor der Gamma Knife Behandlung nicht an der Hypophyse operiert. Aufgrund dieser kleinen nicht operierten Gruppe wurde auf einen Vergleich von HGH und IGF-1 mit der operierten Gruppe verzichtet. Jezková et al. [36] beschreiben eine signifikant bessere Normalisierung der hormonellen Werte von voroperierten Patienten. Dieses Ergebnis kann in unserer Untersuchung nicht bestätigt werden: Patient 1 und Patient 26 (siehe Tab. 1) wurden nicht operiert. Ersterer ist nach 79 Monaten geheilt, Zweiterer zeigt eine Normalisierung unter medikamentöser Therapie nach einem Jahr.

Die Hormonwerte in unserer Retrospektivanalyse wurden in 64 % der Fälle unter medikamentös suppressiver Therapie bestimmt. Optimal wäre eine Messung nach mindestens einmonatiger medikamentöser Karenz. Auch wenn für die Routineuntersuchungen diese empfohlene Frist nicht eingehalten wurde, fanden an der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz sehrwohl Sandostatin-Auslassversuche im Rahmen der medizinischen Betreuung statt.

Jezkova et al. [36] postulieren einen alleinigen GK-Effekt, der ausschließlich von der initialen hormonellen Aktivität des Adenoms abhängen würde, nicht jedoch von der Größe des Tumors. Weniger hormonell aktive Adenome wurden früher normalisiert. Losa et al. [40] untersuchten 83 akromegale GK-behandelte Patienten und stellten ebenso fest, dass niedrige HGH- und IGF-1-Werte bei Behandlung mit einem günstigeren Ergebnis korrelieren. Auch Castinetti et al. betonen [35], dass das Ausmaß der HGH-Abnahme nicht mit dem HGH-Spiegel korreliert und der einzige signifikant prädiktive Faktor die initialen HGH- und IGF-1-Werte seien. Aus diesem Grund wurden auch in unserer Studie die Hormonwerte bei GK-Behandlung innerhalb der drei Gruppen für die Untersuchung verwendet. Für IGF-1 bestätigt sich das in den oben angeführten Studien publizierte Ergebnis: Die geheilten Patienten (Gruppe 1) weisen vor der GK-Behandlung einen niedrigeren IGF-1-Wert auf (im Mittel 546 ng/ml) als die nicht geheilten Patienten (im Mittel 746 ng/ml), im HGH ist hingegen keine Korrelation festzustellen.

Die mittlere Remissionszeit nach einfacher stereotaktischer Konvergenzbestrahlung beträgt in unserer Studie 45,4 Monate. Jagannathan et al. [28] berichten 2008 von einer mittleren Remissionsdauer von 29,8 Monaten, Castinetti et al. [31] beschreiben 2009 ebenso eine mittlere Remissionsdauer von weniger als drei Jahren, wobei eine maximale HGH-Abnahme im ersten Jahr zu verzeichnen wäre, gefolgt von einem kontinuierlichen Abfall über die folgenden fünf Jahre. Diese dezidierte Erkenntnis ist aus unseren Daten, womöglich aufgrund einer geringen Fallzahl und unregelmäßiger Kontrollen, nicht ersichtlich.

Aufgrund der langen Remissionsdauer geben Pollock et al. [41] die Empfehlung, dass GK-behandelte Patienten frühestens fünf Jahre nach erstmaliger GK-Bestrahlung operiert oder ein weiteres Mal bestrahlt werden sollten.

Die Nachkontrollen unserer Patienten waren insofern problematisch, als dass Folgeuntersuchungen im Mittel erst 14 Monate nach der GK-Behandlung zum ersten Mal durchgeführt wurden. Im weiteren Verlauf fanden nicht immer regelmäßige Kontrollen statt. Prospektive Studien hingegen präsentieren exaktere Zeitangaben, die in der vorliegenden retrospektiven Studie nicht möglich waren. Aufgrund dieser Unregelmäßigkeit kann die Zeitangabe unserer Daten bezüglich der Heilung um einige Monate vom wahren Wert abweichen. Beispielgebend sei Patientin 1 (siehe Tab. 1) erwähnt, die erst mehr als vier Jahre nach stereotaktischer Konvergenzbestrahlung zur ersten Nachkontrolle erscheint. Sie zeigt ein IGF-1 von 543 ng/ml (bis 380 ng/ml) ohne medikamentöse Therapie. Zweieinhalb Jahre danach wurden bei einer weiteren Kontrolle ohne suppressive Therapie normale Werte gemessen. Ob die Heilung somit nach fünf, sechs oder sieben Jahren eintraf, ist nicht mit Sicherheit zu sagen.

Auf die Funktionen der Resthypophyse bzw. ihre Substitution und die Veränderung des Tumolvolumens wurde in dieser Retrospektivanalyse nicht eingegangen. Ein Vergleich von mittlerer Behandlungs- und Maximaldosis mit der Heilungsrate und dem Auftreten einer Hypophyseninsuffizienz als Nebenwirkung der GK-Bestrahlung wäre interessant, würde aber den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Pollock et al. [41], die mit einer etwas höheren Behandlungs- und Maximaldosis (siehe Tab. 22) bestrahlen, geben beispielsweise nach zwei Jahren 10% und nach fünf Jahren 33% neu aufgetretene Hypophysenvorderlappendefizite an. Im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie sind

diese Werte gering: Castinetti et al. [31] finden zehn Jahre nach konventioneller Bestrahlung zumindest 50% der Patienten mit neu aufgetretene HVL-Defiziten. Dieser Aspekt sollte vor allem im Bezug auf die gonadotrophe Achse bei jungen Frauen im gebärfähigen Alter im Hinterkopf behalten werden. Allerdings gibt es kaum Daten, die eine ebenso lange Beobachtungszeit für radiochirurgisch behandelte Patienten wie für konventionell bestrahlte Patienten aufzeigen. Erwähnenswert sei in diesem Zusammenhang eine doppelt GK-behandelte Frau (Patientin 16, siehe Tab. 1), deren Schwangerschaft zwei Jahre nach der zweiten GK-Behandlung unter Sandostatintherapie komplikationslos verläuft. Trotz zweimaliger Bestrahlung (je 15 Gy Behandlungsdosis und 30 Gy Maximaldosis) ist die zu diesem Zeitpunkt zweifache Mutter in der Lage, ein drittes Kind zu gebären. Postpartal zeigt sich unter laufender Sandostatintherapie ein Wiederanstieg von IGF-1, der mit einem zusätzlichen Dopaminrezeptor-Agonisten therapiert wird. Am Ende der Studie (drei Jahre nach Geburt ihres dritten Kindes) weist die Patientin unter medikamentöser Therapie normale HGH- und IGF-1-Werte auf.

In unserer Studie wurden sieben Patienten nach durchschnittlich 50 Monaten ein zweites Mal mit dem Leksell Gamma Knife mit einer im Schnitt etwas geringeren Dosis (siehe Tab. 2) behandelt und durchschnittlich weitere 36 Monate (5-85 Monate) verfolgt. Nur einer dieser sieben Patienten zeigt bereits nach fünf Monaten eine Normalisierung der hormonellen Werte. Da unsere mittlere Remissionsrate nach einfacher Behandlung bei rund 45 Monaten liegt und mehr als die Hälfte dieser Patienten weniger als 45 Monate verfolgt wurden, wäre ein längerer Beobachtungszeitraum sinnvoll.

Im internationalen Vergleich gibt es kaum Untersuchungen zu doppelt behandelten Gamma Knife Patienten. Einzig Jezková et al. [36] prüfen 13 akromegale Patienten, die rund 43 Monate nach erster GK-Behandlung ein weiteres Mal bestrahlt werden. Wie in unserer Studie werden auch diese Patienten bis zum Zeitpunkt der zweiten Behandlung der allgemeinen Gruppe zugeordnet und erst danach separat betrachtet.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Die postoperative stereotaktische Konvergenzbestrahlung von HGH-produzierenden Hypophysen-Restadenomen führt durchaus zu einer hormonellen Normalisierung von akromegalen Patienten. Internationale Remissionsdaten variieren sehr stark, unsere Klinik

präsentiert eine Heilungsrate von 31% und eine Normalisierung der Hormonwerte unter medikamentös suppressiver Therapie von weiteren 31%. Dies bedeutet, dass knapp zwei Drittel der Patienten nach Studienende aufgrund der endokrinen Normalisierung eine verbesserte Lebensqualität und erhöhte Lebenserwartung erreichen.

Im internationalen Vergleich erscheinen unsere mittlere Bestrahlungs- und Maximaldosis sehr gering, doch ist es nicht möglich, die Daten aus verschiedenen Studien aufgrund des Fehlens von diversen Angaben (Tumorvolumen, Integraldosis) miteinander zu vergleichen. Aus diesem Grund kann die Titelstellung ‚Dosisoptimierung‘ im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht gänzlich erfüllt werden. Jezková et al. vermuten, dass eine höhere Bestrahlungsdosis mit einer höheren Heilungsrate korrelieren würde [36]. Dies wurde allerdings nie bestätigt.

5 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Jameson JL, Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL. Harrison's Endokrinology. Derived from Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2006.
- [2] Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer: Anatomie des Menschen, 17. Auflage. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2003.
- [3] Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion, 3. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2004.
- [4] Von Werder K. Klinische Neuroendokrinologie, 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005.
- [5] Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery, 6th ed. Lakeland, FL: Greenberg Graphics, Inc.; 2006.
- [6] Melmed S. Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med 2006 Dec 14;355;24:2558-73.
- [7] Schirmer M. Neurochirurgie. 10. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2005.
- [8] Erickson D, Scheithauer B, Atkinson J, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV et al. Silent subtype 3 pituitary adenoma: a clinicopathologic analyses of the Mayo Clinic experience. Clin Endocrinol (Oxf) 2008;69:851-7
- [9] Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Begründet von W Forth, D Henschler, W Rummel. 9. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2005.
- [10] Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999;402:656-60 zit. n. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med 2006 Dec 14;355;24:2558-73.
- [11] O'Reilly KE, Rojo R, She QB, et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. Cancer Res. 2006;66:1500-8 zit. n. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med 2006 Dec 14;355;24:2558-73.
- [12] Brabant G, von zur Muhlen A, Wuster C, et al. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. Horm Res 2003;60:53-60. zit. n. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med. 2006 Dec 14;355;24:2558-73.
- [13] Milani D, Carmichael JD, Welkowitz J, et al. Variability and reliability of single serum IGF-1 measurements: impact on determining predictability of risk ratios in disease development. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2271-4.
- [14] Wass J. Handbook of Acromegaly. Bristol, UK: BioScientifica;2001.
- [15] Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1239-45.
- [16] Ronchi CL, Varca V, Beck-Peccoz P et al. Comparison between six-year therapy with long-acting somatostatin analogs and successful surgery in acromegaly: effects on cardiovascular risk factors. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:121-8.

-
- [17] Cozzi R, Montini M, Attanasio R et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1397-403.
- [18] Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K et al. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-9.
- [19] Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly, 1993; *Q J Med* 86;293-9. zit. n. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jan;93(1):61-7.
- [20] Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H et al. A Nationwide Survey of Mortality in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4081-6.
- [21] Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-1 concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1613-7.
- [22] Eastman RC, Gorden P, Glatstein E et al. Radiation therapie of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:693-712. zit n. [6]
- [23] Landolt AM, Haller D, Lomax N, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg* 1998;88:1002-8.
- [24] Kjäll P: Leksell Gamma Knife Training.ppt. Notes on some physical and radiobiological aspects of the Gamma Knife. Elekta 1999.
- [25] Available at: <http://de.wikipedia.org/wiki/Gammastrahlen>. Jänner 2009
- [26] Available at http://www.elekta.com/corporate_international_history.php. Jänner 2009
- [27] Bortz J: Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler, 6.Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005.
- [28] Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws EF, Steiner L, Vance ML. Gamma Knife Radiosurgery for acromegaly: Outcomes after Failed Transsphenoidal Surgery. *Neurosurgery* 2008;62:1262-70.
- [29] Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R et al. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153:737-40.
- [30] Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB. Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. *J Neurosurg.* 2007;106:833-8.
- [31] Castinetti F, Morange I, Dufour H, Regis J, Brue T. Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. *Pituitary* 2009;12:3-10.
- [32] Mokry M, Ramschak-Schwarzer S, Simbrunner J, Ganz JC, Pendl G: A Six Year Experience with the Postoperative Radiosurgical Management of Pituitary Adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72(suppl 1):88-100.
- [33] Choi JY, Chang JH, Chang JW, Ha Y, Park YG, Chung SS. Radiological and Hormonal Responses of Functioning Pituitary Adenomas after Gamma Knife Radiosurgery. *Yonsei Medical Journal* 2003;44(4):602-7.
- [34] Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R et al. Gamma-Knife Radiosurgery in Acromegaly: A 4-Year Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3105-12.

-
- [35] Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P et al. Outcome of Gamma Knife Radiosurgery in 82 Patients with Acromegaly: Correlation with Initial Hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4483-8.
- [36] Jezková J, Marek J, Hána V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly – long-term experience. *Clin Endocrinol* 2006;64:588-95.
- [37] Ikeda H, Jokura H, Yoshimoto T. Transsphenoidal surgery and adjuvant gamma knife treatment for growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Neurosurg* 2001;95:285-91.
- [38] Gutt B, Wowra B, Alexandrov R, Uhl E, Schaaf L, Stalla GK et al. Gamma-Knife Surgery is Effective in Normalising Plasma Insulin-Like Growth Factor 1 in Patients with Acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:219-24.
- [39] Vik-Mo EO, Oksnes M, Pedersen PH, Wentzel-Larsen T, Rodahl E, Thorson F et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2007;157:255-63.
- [40] Losa M, Gioia L, Picozzi P, Franzin A, Valle M, Giovanelli M et al. The Role of Stereotactic Radiotherapy in Patients with Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2546-52.
- [41] Pollock BE, Brown PD, Nippoldt TB, Young WF. Pituitary tumor type affects the chance of biochemical remission after radiosurgery of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2008;62:1271-8.

6 ANHANG - FRAGEBOGEN

Nachname Vorname

Straße

PLZ Wohnort

Graz am 28. 07. 2008

Sehr geehrte Fr. (Name)!

Sie wurden am (Datum) an unserer Klinik mit dem Gamma-Knife behandelt. Nun bitten wir Sie um eine kurze Stellungnahme zu Ihrem Krankheitsverlauf nach unseren Behandlungen sowie Ihrem jetzigen gesundheitlichen Zustand.

Nahmen Sie Hormonpräparate nach der Behandlung ein? Wenn ja, welche?

- nach 1 Jahr:
- nach 2 Jahren:
- nach 3 Jahren:
- jetzt:

Wurden Ihre Hormonwerte nach der Behandlung kontrolliert? Wenn ja, können Sie Befunde beilegen?

- nach 1 Jahr: HGH: IGF-1:
- nach 2 Jahren: HGH: IGF-1:
- nach 3 Jahren: HGH: IGF-1:
- jetzt: HGH: IGF-1:

Leiden Sie nach wie vor an Symptomen der Akromegalie?

- ja
- nein

Haben Sie Komplikationen nach der Behandlung wahrgenommen (z.B.: Beeinträchtigung des Sehens)? Wenn ja, haben Sie diesbezüglich Befunde?

.....
.....

Bitte senden Sie dieses Blatt samt etwaiger Befunde mithilfe des beschrifteten Kuverts und des internationalen Antwortscheins an uns retour (Abgabe am Postamt für Sie kostenlos).

Vielen herzlichen Dank für ihre Unterstützung

Susanne Stern

ao. Univ.Prof. Dr. Michael Mokry

CURRICULUM VITAE



Susanne Stern
Rohrbach 80
8151 Hitzendorf

Geburtsdatum: 26. 10. 1984 in Voitsberg
E-mail: susanne.stern@stud.meduni-graz.at

Ausbildung

Studium der Humanmedizin
Inskription WS 2003, O 202, Ende SS 2009

1995-2003 Bundesgymnasium Rein
1991-1995 Herman-Buchner-Volksschule in Hitzendorf
1990-1991 Pfarrkindergarten Hitzendorf

Berufserfahrung

Seit 2005 freie Dienstnehmerin bei Check-point – Dieber, Weinkopf GmbH, Wien

2004 Ausbildung zur Rettungssanitäterin beim Roten Kreuz Lieboch

Famulaturen

August 2008 (4 Wo) **Innere Medizin, Cheng Kung University Hospital in Tainan, Taiwan**
Juli 2008 (2 Wo) **HNO, Elisabethinen Graz**
August 2007 (4 Wo) **Neurochirurgie, Kasr Al Alaini in Kairo, Ägypten**
Februar 2007 (2 Wo) **Neurochirurgie, LKH Graz**
September 2006 (2 Wo) **Neurologie, LSF Graz**
Juli 2006 (4 Wo) **Neonatologie und ICU of Neonates in Alexandroupolis, Griechenland**
Februar 2006 (2 Wo) **Innere Medizin, LKH Graz-West**
Juli 2005 (4 Wo) **Chirurgie, LKH Graz-West**