

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Direktor: Professor Dr. Dr. Florian Holsboer

Radiochirurgie mit dem
**Gamma Knife-System zur Sekundärbehandlung
der persistierenden Akromegalie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rumen Alexandrov

aus
Sofia

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ludwig Schaaf

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. E. Uhl

Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter: Dr. B. Gutt
PD Dr. B. Wowra

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 11.11.2004

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	
1.1. Historisches.....	5
1.2. Epidemiologie der Akromegalie.....	6
1.3. Physiologie des Wachstumshormons (STH).....	7
1.4. Physiologie des Insulin-Like-Growth Factor (IGF-I).....	8
1.5. Pathophysiologie der Akromegalie.....	8
1.6. Diagnosestellung.....	9
1.7. Klinisches Erscheinungsbild.....	11
1.8. Therapiemöglichkeiten der Akromegalie.....	14
1.8.1. Operative Therapie.....	15
1.8.2. Medikamentöse Therapie.....	15
1.8.2.1. Dopaminagonisten.....	16
1.8.2.2. Somatostatinanaloga.....	17
1.8.2.3. STH-Rezeptor-Antagonisten.....	18
1.8.3. Strahlentherapie.....	18
1.8.4. Radiochirurgie.....	19
1.9. Ziel der Studie.....	20
2. Methoden und Patienten	
2.1. Methoden.....	21
2.2. Patientenkollektiv.....	24
2.3. Laborbestimmungen.....	25
2.4. Statistik.....	26

3. Ergebnisse	
3.1. Veränderung der IGF-I- Konzentration vor und nach der Gamma Knife- Therapie.....	27
3.2. Medikamentöse Therapie vor und nach der Gamma Knife-Therapie.....	31
3.3. Änderung des Adenomvolumens vor und nach der Gamma Knife- Therapie.....	33
3.4. Veränderung der STH-Konzentration vor und nach der Gamma Knife- Therapie.....	34
3.5. Nebenwirkungen.....	35
4. Diskussion.....	36
5. Zusammenfassung.....	48
6. Literaturverzeichnis.....	49
7. Abkürzungsverzeichnis.....	57

Danksagung

Curriculum Vitae

1. Einleitung

1.1. Historisches

Die Akromegalie ist durch eine pathologische Sekretion von Wachstumshormon (Somatotropes Hormon, STH) im Erwachsenenalter und die dadurch bedingten metabolischen und morphologischen Auswirkungen charakterisiert. Vor dem Schluss der Wachstumsfugen verursacht die vermehrte Produktion von STH den sogenannten Gigantismus. Die Akromegalie wurde zum ersten Mal 1886 von Pierre Marie beschrieben⁶⁸. Minkowski ging ein Jahr später von einer Vergrößerung der Hypophyse als Ursache der Erkrankung aus⁷⁷. Wie Cushing, Davidoff und Bailey^{9,27-29} in späteren klinisch - pathologischen Studien nachweisen konnten, ist die Erkrankung in der Regel durch ein hormonproduzierendes Hypophysenadenom verursacht. Später wurde das Hormon Wachstumshormon (STH) genannt. In den sechziger Jahren konnte das im Blut zirkulierende Wachstumshormon durch Radioimmunassays nachgewiesen werden⁶⁵; 1971 wurde die Primärstruktur des Polypeptids aufgedeckt⁶⁵. Andere Ursachen, wie eine ektope Wachstumshormon-Releasing-Hormon-(GHRH)-Produktion oder eine ektope STH-Produktion, stellen in weniger als 1% der Fälle die Ursache der Erkrankung dar (Tabelle 1)⁵.

1.	STH-Exzeß (in über 99% der Fälle)
1.1.	Hypophysär <ul style="list-style-type: none"> • dicht granuliertes GH-Zelladenom • gering granuliertes GH-Zelladenom • gemischtes GH-Prolaktin-Zelladenom • azidophiles Stammzelladenom
1.2.	Ektoper Hypophysentumor
1.3.	Ektope STH-Bildung (extreme Rarität)
2.	GHRH-Exzeß
2.1.	Eutop <ul style="list-style-type: none"> • hypophysäre oder hypothalamische Gangliozytome
2.2.	Ektop <ul style="list-style-type: none"> • Karzinoide (Bronchus, Gasrointestinaltrakt) • pankreatischer Inselzelltumor • kleinzelliges Bronchialkarzinom • Nebennierenadenom • Phäochromozytom

Tabelle 1. Ursachen der Akromegalie (nach Melmed⁷⁴)

1.2. Epidemiologie der Akromegalie

Die Prävalenz der Akromegalie wird in verschiedenen Studien mit 38 bis 69 Fällen pro einer Million Einwohner angegeben^{3,89}. Die durchschnittliche jährliche Inzidenz beträgt 2,8 bis 4,0 Erkrankungen pro einer Million Einwohner. In der retrospektiven Studie von Newcastle / Großbritannien³, betrug die Prävalenz 38 Neuerkrankungen pro einer Million, die Inzidenz belief sich auf 3 Fälle pro einer Million Einwohner. In Nordirland betrug die Prävalenz einer Akromegalie im Jahr 1984 63 Erkrankungen pro einer Million Einwohner, die jährliche Inzidenz einer neudiagnostizierten Akromegalie lag bei 4 Fällen pro einer Million Einwohner für die vorangegangenen 25 Jahre^{3,89}. Die retrospektive Studie in Nordirland kann wegen der geographischen Isolation der Region als objektive Wiedergabe der Prävalenz und Inzidenz einer Akromegalie angesehen werden⁸⁹.

Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten wird zwischen 1,2 und 1,8 zu 1 angegeben³; es werden aber auch ausgeglichene Geschlechtsverhältnisse beschrieben⁸⁹. Der Altersdurchschnitt der Patienten bei der Erstdiagnose liegt im fünften Lebensjahrzehnt mit sehr breiter Streuung (30. bis 80. Lebensjahr)^{3,68,81}. In

den oben genannten Studien beträgt der Zeitraum zwischen dem Beginn der Erkrankung und der Diagnosestellung 4 bis 10 Jahre. Bei jüngeren Patienten wird oft ein aggressiv wachsendes Adenom gefunden; es zeigt sich bei diesen Patienten auch eine schnellere Manifestation der klinischen Symptome⁷⁴.

1.3. Physiologie des Wachstumshormons (STH)

Das Wachstumshormon (STH) ist im Kindesalter essentiell für ein normales Wachstum. Das STH-Molekül ist ein einkettiges Polypeptid mit einem Gewicht von 22 Kilodalton mit 191 Aminosäuren⁵. Es wird von somatotropen Zellen der Hypophysevorderlappen produziert. Die Sekretion resultiert aus einer antagonistischen Reaktion zwischen zwei hypothalamischen Hormonen: dem Growth Hormon Releasing Hormon (GHRH) und Somatostatin. Die Sekretion von GHRH (Stimulation) und Somatostatin (Inhibition) wird durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst, von denen der zirkadiane Rhythmus der wichtigste ist. Aber auch metabolische Faktoren spielen eine Rolle bei der STH-Regulation. Eine Hypoglykämie und eine geringe Fettsäurekonzentration haben einen stimulierenden Einfluss, Hyperglykämie und erhöhte Fettsäurekonzentration einen hemmenden Einfluss auf die STH-Ausschüttung (Tabelle 2)⁴. Die Ausschüttung erfolgt im Tagesverlauf pulsatil in einem Intervall von circa 120 Minuten⁴. Die STH-Sekretion ist tagsüber (Wachrhythmus) relativ niedrig und steigt während des Schlafes (Schlafrhythmus) an⁵². Bei Akromegalie-Patienten besteht die Pulsalität von STH weiterhin; ein zirkadianes Rhythmusmuster ist jedoch nicht mehr zu erkennen¹².

Stimulation	Hemmung
Aminosäuren	IGF-I
GHRH	Hyperglykämie
Stress	Hyperthyreose
Hypoglykämie	Hypothyreose
Schlaf	Fettsäuren
Serotonin	Nikotin
Testosteron	Alter
Dopamin	

Tabelle 2. Regulation der Sekretion von STH (nach Allen et al.⁴)

STH ist im Plasma an das Trägerprotein, Growth Hormone-Binding Protein (GH-BP) gebunden. Auf diese Weise erreicht das Wachstumshormon seinen Bestimmungsort: den Growth Hormone Receptor (GHR)⁷⁵. Die Leber und das Fettgewebe besitzen die größte Rezeptordichte von GHR. Das STH entfaltet seine protein-anabole Wirkung durch die Förderung der Fettverwertung mit einer Erhöhung der Hydrolyse von Triglyzeriden und einer Hemmung des oxidativen Glucoseabbaus. Daraus resultiert eine Hemmung der Glukoneogenese, wodurch ein geringerer Bedarf an Aminosäuren des Proteinkatabolismus entsteht. Somit wird der Proteinabbau gehemmt. STH wirkt aber auch anabol über eine direkte Stimulation der Proteinsynthese. In der Leber und in anderen Organen induziert das Wachstumshormon die Ausschüttung von Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I) (s.u.)^{75,84}.

1.4. Physiologie des Insulin-Like Growth Factors I (IGF-I)

IGF-I beeinflusst das somatische Wachstum und die Proliferation der meisten Zellen⁸⁴. IGF-I besteht aus 70 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 7,5 Kilodalton⁸⁴. Wie das Wachstumshormon zirkuliert es im Plasma an ein Protein gebunden: Insulin-Like-Growth Factor Binding Protein (IGFBP)⁸⁴. IGF-I ist ein potentes Mitogen, dessen Wirkung von der Höhe des freien IGF-I und dessen Interaktion mit IGF-Rezeptoren bestimmt wird. IGF-I reguliert auch renale Funktionen. Die renale Durchblutungsrate, die glomeruläre Filtration und die proximale tubuläre Resorption von Phosphat werden erhöht⁸⁴. Einige Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen IGF-I und verschiedenen Neoplasien hin¹⁰¹.

1.5. Pathophysiologie der Akromegalie

Bei über 99% der Patienten mit Akromegalie wird ein Hypophysenadenom diagnostiziert. Circa 22% der Hypophysenadenome sind somatotrope Adenome. Die STH-produzierenden Adenome sind in der überwiegenden Mehrzahl benigne. Entsprechende Karzinome mit dokumentierten Fernmetastasen sind selten. Als Initiatoren kommen unter anderem Spontanmutationen, Viren und Strahlenexposition

in Frage²⁰.

In etwa 40% der Fälle aller STH-sezernierenden Adenome konnte eine Mutation des Gsp-Proteins nachgewiesen werden⁹³. Das Protein spielt eine wichtige Rolle in der Signaltransduktion des G-Protein gekoppelten GHRH-Rezeptors. Dieses sogenannte gsp-Onkogen führt zu einer GHRH unabhängigen, konstitutiven Aktivierung der Signaltransduktionskaskade des GHRH-Rezeptors. Extrinsische Einflüsse wie intrahypophysäre Wachstumsfaktoren, hypothalamische Stimulation oder ein Mangel an hemmenden Faktoren können auch eine Zunahme der STH-Sekretion verursachen³². Akromegalie kann auch im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ I gefunden werden⁵.

Histologisch und differentialdiagnostisch werden folgende Adenome unterschieden: dicht granulierte, gering granulierte, mammosomatotrope Zelladenome, azidophile Stammzelladenome, gemischte STH-Prolaktin-Zelladenome und plurihormonale Adenome³². Dicht und gering granulierte Zelladenome finden sich bei ca. 60% aller Hypophysentumoren, die eine Akromegalie verursachen. Die dicht granulierten Adenome zeichnen sich durch ein schnelles Wachstum, die gering granulierten durch ein langsames Wachstum aus⁵⁷.

Die pathologisch erhöhten Werte der STH-Konzentration im Plasma beruhen oft auf Stimuli, die beim Gesunden entweder keinen oder einen hemmenden Effekt haben. Solche Stimuli sind Glucosebelastung, LHRH- und TRH- Gaben⁴.

1.6. Diagnosestellung

Der Verdacht auf eine pathologische Wachstumshormonproduktion wird in den meisten Fällen der Akromegalie durch die klinischen Symptome des Akrenwachstums gestellt. Aber auch sekundäre Beschwerden wie ein Karpaltunnelsyndrom können zur Diagnose der Akromegalie führen. Selten manifestiert sich die Akromegalie zuerst mit einer Einschränkung des Gesichtsfeldes (Tabelle. 3). Viele retrospektive Studien belegen wie oben erwähnt, dass zwischen dem ersten Auftreten von spezifischen Symptomen der Akromegalie und ihrer

Diagnose bei Frauen ca. 4,5 Jahre und bei Männern ca. 8,5 Jahre vergehen. Wegen der begleitenden Zyklusstörungen wird bei Frauen die Diagnose früher gestellt⁵.

Hormonanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • IGF-I Bestimmung • STH Bestimmung • oraler Glukosebelastungstest mit STH Bestimmung • (GHRH- Analyse)
Bildgebende Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> • Kernspintomographie (MRT)
Ergänzende technische Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> • Schilddrüsensonographie • Echokardiographie • Abdomensonographie • Koloskopie • Visusprüfung/ Gesichtsfeldprüfung

Tabelle 3. Diagnostik der Akromegalie (nach Schaaf et al.⁹²)

Der klinische Verdacht einer Akromegalie muss durch Hormonanalysen bestätigt werden. Wegen der Pulsalität der Wachstumshormonausschüttung spielen einmal gemessene STH-Werte in der Diagnose der Akromegalie eine untergeordnete Rolle⁵. Bei Gesunden reicht die STH-Konzentration im Plasma von 1 µg/l bis 30 µg/l⁵⁰. Bei der Akromegalie finden sich im Tagesprofil (stündliche Abnahmen über 8 h) erhöhte Wachstumshormonkonzentrationen (mittlerer STH-Wert >2µg/l)⁵. Bei Akromegalien sinkt die STH-Konzentration über 24 Stunden nicht unter 2 µg/l⁷¹. Als beweisend für die Diagnose einer Akromegalie gilt nach der WHO der orale Glukosetoleranztest mit 75g Glucose über 180 Minuten. Bei gesunden Personen führt der Test zu einer vollständigen Suppression der STH-Werte unter 1 µg/l. Bei ca. 10 % der Erkrankten stimuliert Glucose sogar die STH-Produktion¹². Bei diesem Test zeigt sich bei akromegalien Patienten meist zusätzlich ein Hyperinsulinismus⁵.

Als neuerer und wegweisender Parameter bei der Diagnostik und der Verlaufskontrolle der Akromegalie ist die Konzentration von IGF-I im Plasma anzusehen. Eine erhöhte IGF-I-Konzentration korreliert gut mit den pathologischen

STH-Werten bei der Akromegalie¹⁷. IGF-I unterliegt keinen zirkadianen Schwankungen und kann Monate nach einer Akromegalietherapie erhöht bleiben⁸⁴. Manche Studien deuten darauf hin, dass die IGF-I-Konzentration besser mit der klinischen Manifestation einer Akromegalie korreliert, als die STH-Konzentrationsmessungen^{17,74}. Eine schwere Malnutrition oder eine erhebliche Einschränkung der hepatischen Syntheseleistung können zu falsch niedrigen IGF-I-Werten führen⁵. Zu beachten ist auch, dass das Alter des Patienten einen Einfluss auf die Höhe der IGF-I-Konzentration im Serum hat. Die IGF-I-Werte sinken mit zunehmendem Alter^{17,84}. Erhöhte IGF-I-Konzentrationen wurden bei Schwangeren und bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion gemessen^{5,74}.

Als Mittel der Wahl in der bildgebenden Diagnostik der Akromegalie gilt die Magnetresonanztomographie (MRT). Mit dieser Technik können die Größe des Hypophysenadenoms, seine Ausdehnung und seine topographische Beziehung zu benachbarten Strukturen genau erfasst werden⁷². Hypophysäre Adenome mit einem Durchmesser < 10 mm werden als Mikroadenome bezeichnet, größere als Makroadenome⁹³. Auch nach Adenombehandlung hat die MRT eine höhere Sensitivität zur Erkennung von Adenom-Restgewebe im Vergleich zur Computertomographie (CT)¹⁹.

1.7. Klinisches Erscheinungsbild

Die Manifestation einer Akromegalie und die Breite des klinischen Erscheinungsbildes sind bedingt durch die Kompression umliegender Strukturen durch das Hypophysenadenom und durch die biologische Wirkung von STH und IGF-I (Abbildung 1).

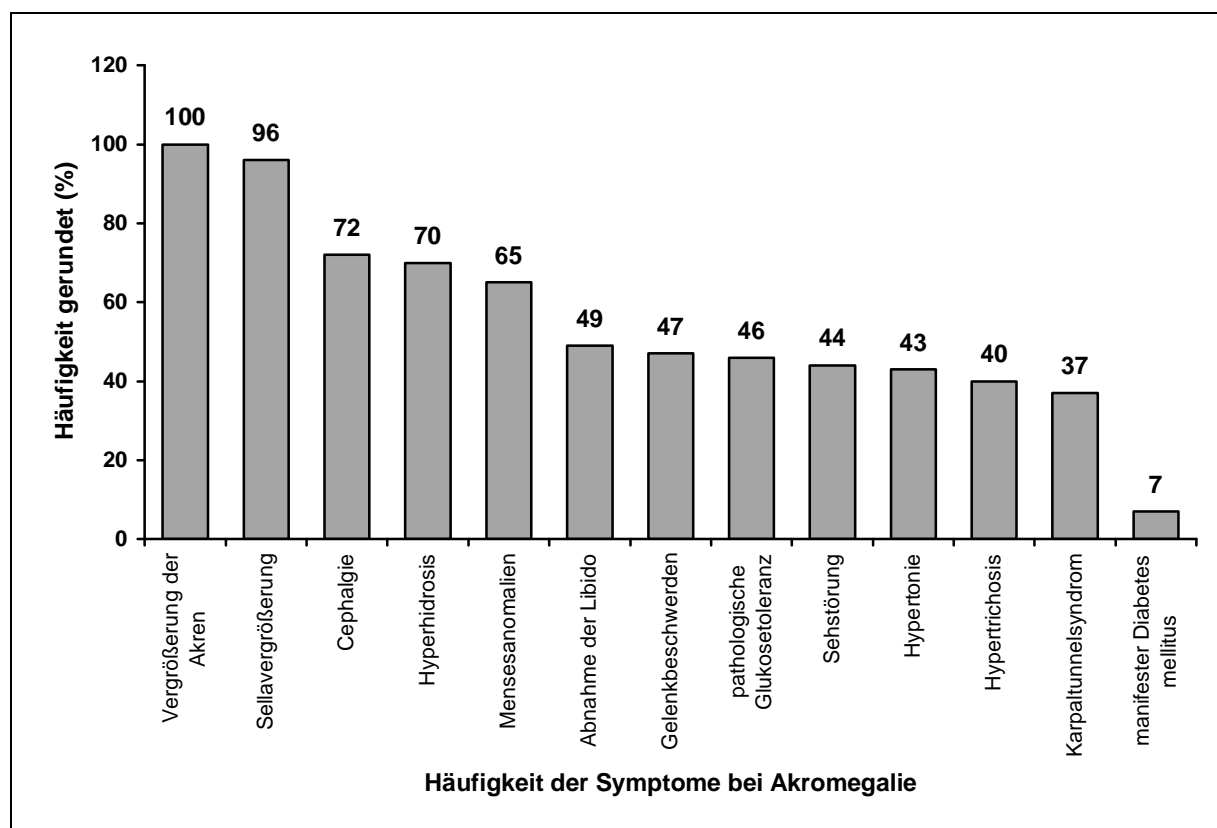


Abbildung 1: Häufigkeit der Symptome bei Akromegalie (nach Allolio et al.⁵)

Die *zentralen Kompressionssymptome* sind bei allen Hypophysentumoren ähnlich. Cephalgie und Gesichtsfeldausfälle entstehen durch eine Kompression von Dura mater und Chiasma opticum. Die laterale Extension des Adenoms kann zu einer Kompression des III., IV. und VI. Hirnnervs mit daraus folgender Diplopie oder des V. Hirnnervs mit Gesichtsschmerzen führen⁸¹.

Die erhöhte IGF-I- und STH-Konzentration verursachen eine klinisch imponierende generalisierte Viszeromegalie mit Vergrößerung von Zunge, Knochen, Speicheldrüsen, Schilddrüse, Herz, Leber und Milz^{20,82,93}. Eine klinisch relevante Hepatosplenomegalie ist jedoch selten. Patienten mit Akromegalie haben charakteristisch vergrößerte Gesichtszüge, Zahndehiszenz durch Unterkieferwachstum und Verdickung von Nase, Händen und Füßen^{20,82,93}.

Veränderungen des Skeletts: Für die Stimulierung des appositionellen Wachstums der Knochen ist IGF-I verantwortlich. Das Hormon verursacht eine Mandibularvergrößerung mit Progenie und eine Hypertrophie der

Nasenknochen/Nasenknochen⁸¹. Bei ca. 50% der Patienten mit einer langandauernden Akromegalie kann man eine stark ausgeprägte Arthropathie beobachten. Die Gelenkveränderungen werden durch Proliferation der Chondrozyten mit einer Vergrößerung des Gelenkspaltes verursacht, als Antwort auf die erhöhte STH-/ IGF-I-Konzentration. Mehr als die Hälfte der Patienten mit Arthropathie sind durch den Schweregrad der Symptome in täglichen Aktivitäten beeinträchtigt²⁵. Schwere Gelenkschmerzen deuten gewöhnlich auf eine irreversible Gelenkdestruktion hin. Knie, Hüfte, Schulter, Lumbosakralgelenke und Ellbogen sind in absteigender Folge am häufigsten betroffen. Die Gelenkbeteiligung kann mono- oder polyartikulär sein⁸¹. Arthrosen kleiner Gelenke können zu einer Deformierung des Thorax mit nachfolgenden pulmonalen Erkrankungen führen⁸¹.

Hautveränderungen: Hautveränderungen sind früh auftretende Symptome der Akromegalie. Über Hyperhidrosis und fettige Haut mit unangenehmem Geruch klagen mehr als 70% der Patienten^{61,74,90}. Diese Symptome sind höchstwahrscheinlich auf die Wirkung von IGF-I zurückzuführen und bessern sich nach einer erfolgreichen Senkung der IGF-I-Konzentration⁶¹.

Kardiovaskuläre Erkrankungen: Kardiovaskuläre Erkrankungen sind mit 24% die häufigste Todesursache akromegaler Patienten^{25,74}. Im Rahmen der generalisierten Viszeromegalie kann eine relevante Kardiomegalie mit einer verminderten Herzmuskelfunktion auftreten^{21,26}. Der Natriumanteil im Körper wird durch einen direkten antinatriuretischen Effekt von STH, durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und durch eine Erniedrigung von ANP (atriales natriuretisches Peptid) erhöht⁵³. Daraus resultiert ein erhöhtes zirkulierendes Plasmavolumen. Folglich ist das Risiko, eine arterielle Hypertonie zu entwickeln, deutlich erhöht. Eine vorhandene Myokardhypertrophie kann dadurch verstärkt werden²⁶. Die Häufigkeit einer Myokardhypertrophie bei Akromegalie liegt bei ca. 50%⁷⁴. Eine Erhöhung der linksventrikulären Muskelmasse kann auch unabhängig vom Vorhandensein einer systemischen arteriellen Hypertonie beobachtet werden³⁵.

Erkrankungen der Luftwege: Obstruktive Erkrankungen der Luftwege sind mit Akromegalie assoziiert²⁵. Sie stellen nach den kardiovaskulären Erkrankungen die zweithäufigsten Begleiterkrankungen dar⁷¹. Extrathorakale Atemwegserkrankungen

in Form von Obstruktionen der oberen Luftwege sind durch eine Makroglossie und durch Veränderungen des Knorpel- und Knochenanteils des Larynx bedingt. Eine intrathorakale Obstruktion ist auf eine Verdickung der Schleimhäute der Bronchiolen zurückzuführen⁸¹. Die Obstruktion der oberen Luftwege kann zu rezidivierenden nächtlichen Atemwegsbehinderungen führen und chronische Müdigkeit, Konzentrationsschwäche oder Herzrhythmusstörungen zur Folge haben^{31,71}. Die bereits beschriebenen Veränderungen der Knochen und Gelenke führen zu einer Kyphoskoliose und Thoraxdeformitäten, die ebenfalls durch Veränderung der Atemmechanik eine Rolle bei Lungenerkrankungen (z.B. Schlaf-Apnoe-Syndrom) spielen können³¹.

Patienten mit Akromegalie haben ein erhöhtes Risiko, Neoplasien zu bilden^{47,54}. Als Ursache einer erhöhten Malignom-Inzidenz bei exzessiver STH-Sekretion wird die direkte mitogene Aktivität des STH und IGF-I angenommen⁶⁷. Bei Akromegalie treten am häufigsten Kolon- und Prostatakarzinome auf⁶⁷.

1.8. Therapiemöglichkeiten der Akromegalie

Ziel der Akromegaliebehandlung ist es, die STH-Werte unter 2,5 µg/l zu senken und die hypophysäre Tumormasse ohne Beeinträchtigung der übrigen Hypophysenfunktion und mit minimalen Komplikationen zu reduzieren. Die Kriterien einer erfolgreichen Therapie der Akromegalie wurden kontrovers diskutiert. In vielen Studien wird eine STH-Konzentration <10 µg/l als Behandlungserfolg gewertet⁵⁶, andere Autoren geben einen kleineren Grenzwert <2,5 µg/l an^{15,22}. Nach dem Consensus von 2000⁴³ und 2003⁴⁵ kann von einer Heilung gesprochen werden, wenn die STH-Konzentration im oralen Glukosetoleranztest kaum messbar (<1,0 µg/l) ist und die IGF-I-Konzentration im Normalbereich der Altersgruppe liegt. Eine ausreichende Remission liegt dann vor, wenn die mittlere STH-Konzentration 2,5 µg/l nicht überschreitet, und die IGF-I-Konzentration im altersgemäßen Normbereich liegt. In diesem Fall ist die Morbidität und Mortalität der Patienten nicht mehr erhöht⁷³.

Das Erreichen einer Remission bleibt weiterhin sehr schwierig. Es stehen chirurgische, pharmakologische und radiotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten

zur Verfügung.

1.8.1. Operative Therapie

Die mikrochirurgische transsphenoidale Entfernung des Hypophysenadenoms hat sich zur Therapie der ersten Wahl bei der Behandlung der Akromegalie entwickelt^{64,70,73,74}. Der Zugang zur Stella turcica erfolgt endonasal und durch den Sinus sphenoidalis⁷². Nur noch sehr selten wird bei invasiv para- oder suprasellärem Tumorwachstum der transsphenoidale Eingriff durch einen transfrontalen ersetzt bzw. damit kombiniert⁵.

Nach dem operativen Eingriff findet man eine Normalisierung der IGF-I-Werte mit Rückgang der klinischen Symptomatik bei bis zu 70% der behandelten Patienten^{30,37,96}. Über 80% der Patienten mit Mikroadenomen haben nach der mikrochirurgischen transsphenoidalen Adenomentfernung IGF-I-Werte im Remissionsbereich. Normalisierte IGF-I-Werte wurden jedoch bei lediglich ca. 55% der Patienten mit einem Makroadenom gemessen^{2,37,96}. Wie in einer neulich publizierten Studie dargestellt, spielt die Erfahrung des Chirurgen für den Therapieerfolg der Operation eine sehr wichtige Rolle⁷³. So werden bei vielen Patienten die Heilungskriterien für Akromegalie nach der Operation nicht erreicht.

Die Komplikationsrate nach der Operation beträgt je nach Erfahrung des Chirurgen bis zu 8%^{37,70}. Die Mortalität ist relativ gering. Sie liegt unter 1%^{37,96}. Eine postoperative Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, die lebenslang hormonell substituiert werden muss³⁷, wurde in ca. 3% der Fälle beschrieben³⁷. Weitere Nebenwirkungen sind Gesichtsfeldausfälle (ca. 2%), Diabetes insipidus (ca. 5%) und lokale Komplikationen im Nasalbereich (ca. 5%)⁷⁰.

1.8.2. Medikamentöse Therapie

Indikationen für eine medikamentöse Therapie der Akromegalie sind Persistenz der Akromegalie nach Operation oder Bestrahlung, im Intervall zwischen Ende der Be-

strahlung und Eintreten des Bestrahlungserfolgs und bei bestehenden Kontraindikationen gegen eine operative oder radiotherapeutische Behandlung^{71,76}. Die präoperative medikamentöse Therapie mit dem Ziel, das Operationsergebnis zu verbessern, ist umstritten¹.

Zur Behandlung der Akromegalie stehen drei Medikamenten-Klassen zur Verfügung: Dopaminagonisten, Somatostatinanaloga und STH-Rezeptor-Antagonisten^{76,88}.

1.8.2.1. Dopaminagonisten

Dopaminagonisten, wie Bromocriptin (Pravidel®) oder Cabergolin (Dostinex®), stimulieren beim Gesunden die Sekretion des Wachstumshormons⁸⁸. Bei etwa 30 bis 50% der Patienten mit Akromegalie bewirken Dopaminagonisten eine Hemmung der STH-Sekretion (paradoxe STH-Suppression)⁸⁸. Dopamin wird in den hypophysären prolaktinproduzierenden Zellen an einen spezifischen Rezeptor (D2) gebunden und hemmt die Prolaktinsynthese und -ausschüttung^{36,88}.

Eine ausreichende Remission mit einer Normalisierung der STH-Konzentration (<5µg/l) im Serum wird durch Bromocriptin bei ca. 20% der Patienten erreicht. Wenn aber die IGF-I-Konzentration als Kriterium verwendet wird, erreichen nur 10% der behandelten Patienten Werte, die im Normbereich liegen⁴⁴. Cabergolin ist ein neuerer Dopaminagonist. Während einer Therapie mit Cabergolin erreichen bis zu 34% der Patienten normale IGF-I-Werte^{24,73}. Eine Reduktion der Tumorgroße zeigt sich bei weniger als 20% der Patienten⁹².

Die häufigsten Nebenwirkungen der Dopaminagonisten sind Übelkeit, orthostatische Dysregulation, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche. Seltenerer Nebenwirkungen sind trockene Schleimhäute, Raynaud Syndrom und Ulcera ventriculi/ duodeni^{24,36}. Psychiatrische Erkrankungen stellen eine Kontraindikation für die Therapie mit Dopaminagonisten dar, weil es zu akuten Psychosen kommen kann⁹³.

1.8.2.2. Somatostatinanaloga

Somatostatin hemmt in der Hypophyse wirksam die STH-Sekretion³⁹. Physiologisches Somatostatin ist aber zur Therapie der Akromegalie nicht geeignet, da es eine sehr kurze Halbwertszeit von 2 Minuten hat und da es nach Absetzen zu einer verstärkten STH-Sekretion und zu einem reaktiven Diabetes mellitus führt^{58,92}. Durch Veränderung der chemischen Struktur wurden Substanzen entwickelt, die eine höhere Halbwertszeit aufweisen und deutlich weniger Nebenwirkungen haben als das natürliche Somatostatin. Das erste Somatostatinanalogon war das Octreotid (Sandostatin®), das seit den 80er Jahren zugelassen ist. Sandostatin® besitzt eine Halbwertszeit von etwa 2 Stunden und wird 3 bis 5 Mal pro Tag subkutan injiziert⁴⁰. Die STH-senkende Wirkung ist im Vergleich zu Somatostatin 45-fach stärker und der diabetogene Effekt wesentlich geringer ausgeprägt⁷¹. Das Ansprechen auf Octreotid ist von dem Vorhandensein von Somatostatin-Rezeptoren in ausreichender Dichte auf den Adenomen abhängig⁹⁴.

Unter Octreotidbehandlung beobachtet man bei 30 bis 70% der Patienten einen altersentsprechenden IGF-I-Wert^{6,34,51}. Nach präoperativer Octreotidbehandlung wurden bessere Operationsergebnisse beobachtet⁹⁵. Bei bis zu 50% der präoperativ therapierten Patienten fand man eine leichte Tumorreduktion²³. Octreotid wird in einer Dosierung von 300-1500 µg/d subkutan injiziert. Da die STH-senkende Wirkung von Sandostatin® nur ca. 5 Stunden andauert, muss die Tagesdosis alle 8 Stunden appliziert werden⁴⁰. Um die zahlreichen täglichen Injektionen zu vermeiden, wurden Somatostatinanaloga mit längerer Halbwertszeit entwickelt. Das Depotpräparat Sandostatin LAR® wird nur einmal pro Monat i.m. verabreicht⁴⁰.

Ende der 80er Jahre wurde das Somatostatinanalogon Lanreotid (Somatuline LP®) entwickelt. Das Lanreotid (Somatuline LP®) wird in einer Depotform 2-3x/Monat intramuskulär verabreicht. Die Dosis beträgt 30 mg. Klinisch wurde eine signifikante Reduzierung der Nebenwirkungen im Vergleich zu Sandostatin®/ Sandostatin LAR® beobachtet⁴⁹.

Die Therapie mit Somatostatinanaloga ist mit mehr Nebenwirkungen behaftet als die mit Dopamin-Agonisten⁸⁸. Zu Beginn der Behandlung treten bei einem Drittel der

Patienten abdominale Missempfindungen, wie Blähungen, Diarrhoe, Steatorrhoe, selten Erbrechen auf, die sich im Verlauf der Therapie aber bessern. Als Ursache dieser häufigen Nebenwirkungen gelten die Hemmung gastrointestinaler Hormone, der exokrinen Pankreassekretion und des Gallenflusses^{85,91}. Durch eine Hemmung der Cholecystokinsekretion und durch eine veränderte Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit kommt es bei 10-40% der Patienten zu einer asymptomatischen Cholecystolithiasis^{41,83}.

1.8.2.3. STH-Rezeptor-Antagonisten

Die STH-Rezeptor-Antagonisten sind eine neue Medikamentenklasse zur Behandlung der Akromegalie. Als erster Wirkstoff in dieser Klasse kann das Medikament Somavert® (Pegvisomant zur Injektion) genannt werden⁸⁸. Somavert® ist eine genetisch modifizierte Form des menschlichen Wachstumshormons (STH). In zwei Studien zeigte das Medikament eine gute Wirksamkeit und relativ wenig Nebenwirkungen^{80,99}.

1.8.3. Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist bei den etwa 20 bis 40% nicht komplett resezierbaren, hormonaktiven Hypophysenadenomen indiziert. Hierbei kann die Indikation zur postoperativen Bestrahlung bereits im Rahmen der Primärtherapie erfolgen (Makroadenome mit Ausdehnung in hypothalamische Richtung). Eine Indikation zur Strahlentherapie ergibt sich auch, wenn die Tumorsektion nicht möglich war oder nur subtotal erfolgte, bzw. in der Rezidivsituation^{10,33}.

Bei der konventionellen Radiotherapie wird entweder eine 18 MeV-Quelle oder Kobalt verwendet. Eine andere Behandlungsmethode ist die Einlage von radioaktiven Yttrium-90-seeds in die Hypophyse auf transsphenoidalem Wege. Diese Methode wird aber aufgrund der schlechten Ergebnisse und der vielen Komplikationen kaum mehr eingesetzt⁸⁷. Akute, vorübergehende Nebenwirkungen der Strahlentherapie

sind Konzentrationsstörungen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Unter der fraktionierten Radiotherapie kann es zu einem Gewebsödem der Sellaregion, bei Tumoren suprasellärer Extension auch zu einem akuten Chiasmasyndrom kommen^{5,73}.

1.8.4. Radiochirurgie

Die Radiochirurgie in Form der Gamma Knife-Therapie ist eine neuere Möglichkeit zur Behandlung der Akromegalie. Unter dem Begriff Radiochirurgie (Strahlenchirurgie) wird eine nichtinvasive Methode zur Ausschaltung intrakranieller Krankheitsherde mit Hilfe fokussierter energiereicher Strahlung verstanden. Die Radiochirurgie kann technisch mit verschiedenen Systemen durchgeführt werden: Gamma Knife und stereotaktisch adaptierte Linearbeschleuniger sind die bekanntesten und wichtigsten¹⁰⁴.

Das erste Gamma Knife wurde 1968 in Stockholm von dem Neurochirurgen Lars Leksell in Betrieb genommen. In Deutschland steht das Gamma Knife (Leksell Gamma Knife) seit 1994 zur Verfügung¹⁰². Eine typische strahlenchirurgisch behandelbare Konstellation liegt vor, wenn nach einer transssphenoidalen Hypophysenoperation ein kleiner Tumorrest im Sinus cavernosus verblieben ist. Die Strahlenchirurgie kann aber nur dann eingesetzt werden, wenn ein ausreichender Abstand zum optischen System, welches die niedrigste Toleranzdosis für Strahlenchirurgie aufweist, eingehalten wird, wenn ein Tumoreal eindeutig zu identifizieren ist und wenn die Tumormasse nicht zu groß ist¹⁰⁴.

Erste Erfahrungen über die Behandlung der STH-produzierenden Hypophysenadenome mit dem Kobalt-60-Gamma-Unit, dem Vorläufer des heutigen Leksell Gamma Knife wurden 1991 von der Stockholmer Arbeitsgruppe um Marja Thoren publiziert⁹⁷. An 21 Patienten, die in einem Zeitraum von 20 Jahren mit dieser fokussierten Bestrahlungstechnik behandelt wurden, konnte die Arbeitsgruppe um Thoren⁹⁷ die Wirksamkeit dieser Methode zwar belegen, aber aufgrund der damals verwendeten hohen Strahlendosen (bis zu 70 Gy Einzelldosis) und der im Vergleich zu heute ungenügenden bildlichen Darstellung der Tumoren, waren die Ergebnisse

nach heutigen Kriterien nicht zufriedenstellend.

Zwischenzeitlich wurden sowohl bei der bildlichen Darstellung der Hypophysenadenome, insbesondere mit der Magnetresonanztomographie, als auch bei den Dosisplanungssystemen in der Strahlenchirurgie erhebliche Fortschritte erzielt^{102,103}. Heute überschreitet die höchste Dosis beim Gamma Knife selten 40 Gy⁶⁰. Weitere wesentliche klinische Vorteile der Radiochirurgie gegenüber der Radiotherapie sind die höhere relative biologische Wirksamkeit, der geringe Zeitbedarf (Einzelfraktion), die geringe Rate therapeutischer Komplikationen und der relativ rasche Wirkungseintritt^{48,59,60}.

1.9. Ziele der Studie

Die Radiochirurgie ist eine wenig invasive, radiologische Spezialmethode zur Behandlung bestimmter intrakranieller Krankheitsprozesse. Das Gamma Knife (GK) ist ein Spezialgerät für die Radiochirurgie, das in Deutschland seit 1994 zur Verfügung steht. In dieser retrospektiven Studie werden die vorläufigen Ergebnisse mit dem ersten in Deutschland installierten Gamma Knife-System bei der Sekundärbehandlung therapieresistenter STH-produzierender Hypophysenadenome ausgewertet.

Ein Ziel der Studie ist es, über die Reduktion der IGF-I-Konzentration und über die Reduktion der Tumormasse nach der Gamma Knife-Therapie zu berichten. Ein weiteres Ziel dieser Studie ist es, festzustellen, ob die Erfahrung des Radiochirurgen eine signifikante Rolle bei der Reduktion der IGF-I-Werte und der Tumorgröße spielt. Es sollte untersucht werden, ob mit steigender Patientenzahl und somit größerer Erfahrung des Radiochirurgen eine Verbesserung der Effektivität der Gamma Knife-Therapie einhergeht.

2. Methoden und Patienten

2.1. Methoden

Das Gamma Knife (GK) ist ein Spezialgerät für die Radiochirurgie. Leksell Gamma Knife (LGK) und Leksell Gamma Plan (LGP, Version 3.1-V 52.1) sind Produkte der schwedischen Firma ALEKTA Instr. AB Stockholm (Abbildung 2). Das LGK ist die Bestrahlungseinheit, die sich von der Erfindung von Leksell und Larson ableitet¹⁰⁴. LGP ist die Software zur Behandlungsplanung und Bildanalyse¹⁰². Zum Gamma Knife-System zählen auch der stereotaktische Rahmen und die für diese Spezialmethode geeigneten oder angepassten Geräte der Bildgebung: Magnetresonanztomographie (MRT = NMR) und Computertomographie (CT). Der Transfer der stereotaktischen Bilddaten aus einem 1,0 T MRT (Magnetom Expert, Firma Siemens) bzw. einem CT (HighQ, Firma Siemens) erfolgt über ein LAN-Netz (Local Area Network) direkt an die LGP-Rechner (HP 735 und HP 715, Firma Hewlett-Packard).



Abbildung 2: Ansicht des Leksell Gamma Knife. Es besteht aus der Patientenliege, auf der die Helmhalterung und der Korpus befestigt sind.

Im Gehäuse des GK sind 201 Kobalt-60-Quellen in einem regelmäßigen Muster fixiert und so vorkollimiert, dass sich die Strahlung aller 201 Einzelquellen in einem Isozentrum trifft (Abbildung 3). Die Position des Isozentrums ist mit einer Genauigkeit von 0,08 mm bekannt¹⁰². Das erlaubt eine starke Bündelung und Konzentration der Strahlung. Für die Dosiskonformation, d.h. die Anpassung der dreidimensionalen Form des Strahlenfeldes an die Form des Läsionsvolumens, wird beim GK-System ein multizentrisches Bestrahlungskonzept benutzt. Dabei wird das Isozentrum rasterartig über das Läsionsvolumen bewegt¹⁰². Im Durchschnitt wurde ein cm³ Tumolvolumen mit vier bis sechs Isozentren behandelt¹⁰².



Abbildung 3: Innenansicht des Kollimatorenhelms

Als Qualitätsparameter des Behandlungsplanes wurde der Quotient PIV/TV benutzt. PIV (prescription isodose volume) entspricht dem behandelten Volumen. Mit TV wird die Tumormasse (Zielvolumen) bezeichnet. Der Quotient PIV/TV ist ein Maß für die quantitative Übereinstimmung von Zielvolumen und behandeltem Volumen. Der Quotient in der Studie betrug 1,2 (0,8 – 2,3)¹⁰².

Für die Zieleinrichtung wird der stereotaktische Rahmen in Lokalanästhesie am Schädel des Patienten fixiert¹⁰⁴. Als nächster Schritt folgt die Darstellung und die Lokalisation der zu behandelnden Läsion in der stereotaktischen Bildgebung (NMR). In der NMR wird der Tumor unter Bezug auf das Koordinatensystem dargestellt. Die Bildanalyse und die Behandlungsplanung werden mit dem LGP durchgeführt. Im Gamma Knife ist die gesamte Strahlung durch Kollimatoren, die in einem „Helm“ gefaßt sind, auf einen kleinen sphärischen Fokus ausgerichtet. So kann sichergestellt werden, dass das gesamte Tumorgewebe mit einer Minstdosis (D_{min}) bestrahlt wird. Die Behandlungsplanung ist ein interaktiver Prozess, in dem ein Strahlenfeld so berechnet wird, dass es genau die zu behandelnde Läsion überlagert. Dabei erfolgt die Konzentration der Strahlung quantitativ im Zielvolumen¹⁰⁴.

Für die Hypophysenadenome in dieser Studie wurde ein Dosenniveau (Minimaldosis)

von 12 bis 23 Gy verwendet. Der Median der Minimaldosis lag bei 18 Gy. Der Dosisabfall zum umgebenden gesunden Gewebe war möglichst steil. Um das Umgebungsgewebe nicht zu stark zu belasten, wurde bei den meisten Patienten der Tumorrand mit 50% der Isodose belegt. Die Isodose ist das prozentuale Dosisniveau, wenn die maximale Dosis (D_{max}) im Tumorzentrum gleich 100% gesetzt wird. Der Sehnerv und das Chiasma opticum wurden mit weniger als 6 Gy belastet.

Durch die starke Bündelung und Konzentration der Strahlung kann die Applikation der gesamten Strahlendosis in einer Sitzung erfolgen, ohne gesunde Gewebsstrukturen wesentlich zu belasten. Die Behandlung mit dem Gamma Knife-System erfolgt in der Regel ambulant und hat einen Zeitbedarf zwischen drei und sechs Stunden¹⁰⁴.

In dieser Studie sollte zudem überprüft werden, ob die Erfahrung des Radiochirurgen eine Rolle bei der Therapieerfolg spielt. Es sollte somit festgestellt werden, ob es mit steigender Patientenzahl zu einer Verbesserung der Effektivität der Gamma Knife-Therapie kommt. Aus diesem Grund wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Alle wurden im Gamma Knife Zentrum in München vom selben Radiochirurgen therapiert. Gruppe I umfasst die ersten 19 Patienten, die im Zeitraum 1994 bis 1996 behandelt wurden. In die zweite Gruppe (Gruppe II) wurden die 20 Patienten aufgenommen, die zwischen 1997 und 1999 therapiert wurden.

2.2. Patientenkollektiv

In die Studie wurden 59 Patienten aufgenommen, die von 1994 bis 1999 im Gamma Knife Zentrum in München an florider Akromegalie mit dem Gamma Knife-System behandelt wurden. Ein Ziel der Studie ist es, über die Reduktion der IGF-I-Konzentration nach der Gamma Knife-Therapie zu berichten. Bei 16 Patienten wurden die IGF-I-Werte vor der Gamma Knife-Behandlung und bei 4 Patienten nach der Gamma Knife-Radiochirurgie nicht bestimmt. Wegen des retrospektiven Charakters der Studie mussten diese Patienten ausgeschlossen werden.

Von den 39 ausgewerteten Patienten waren 19 (49%) weiblich und 20 (51%) männlich. Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Gamma Knife-Therapie (GKTH) lag bei 43 Jahren (Range: 25 Jahre - 64 Jahre).

Bei allen Patienten wurde klinisch und laborchemisch eine Akromegalie diagnostiziert. Bis auf zwei Patienten, bei denen topographische Lagebeziehungen bzw. allgemeine Risikofaktoren einen mikrochirurgischen Eingriff ausschlossen, wurde bei allen Patienten mindestens ein operativer Eingriff durchgeführt. 18 Patienten hatten eine Operation, 13 Patienten hatten zwei chirurgische Eingriffe, 6 Patienten wurden dreimal operiert (Tabelle 4). Fünf Patienten wurden konventionell bestrahlt.

	operative Eingriffe				Radiotherapie		
Zahl der Therapieformen	0	1	2	3	0	1	2
Anzahl der Patienten	2	18	13	6	34	5	0

Tabelle 4: Behandlungen vor Gamma Knife-Therapie

2.3. Laborbestimmungen

Die Patienten, die im Gamma Knife Zentrum behandelt wurden, stammen aus ganz Deutschland, einige aus dem Ausland. Somit sind die IGF-I-Werte sowohl vor der Radiochirurgie, als auch nach der Behandlung mit verschiedenen Assays bestimmt worden. Es wurden hauptsächlich kommerziell erhältliche Assays verwendet. Am meisten wurde der Chemilumineszenz IGF-I Assay der Firma Nichols Diagnostics Institute (Bad Nauheim, Deutschland) benutzt. Um die verschiedene IGF-I-Werte untereinander vergleichen zu können, wurden sie als ein Vielfaches des oberen Normwertes (multiple of upper limit of normal xULN) angegeben. Das ist der gemessene IGF-I-Wert geteilt durch den oberen geschlechts- und altersspezifischen Normwert des jeweils benutzten Assays⁴⁶.

Bei den meisten Assays erfolgt bei der Bestimmung der IGF-I-Konzentration eine Laborschwankung von ca. 15%. Damit diese Laborschwankung die Ergebnisse nicht beeinflusst, wurden strenge Heilungskriterien festgelegt. Der IGF-I-Wert ist erst dann im Normbereich, wenn das upper limit of normal xULN kleiner oder gleich 0,9 ist, Werte $> 0,9$ gelten als pathologisch. Die Normwerte sind somit alters- und geschlechtskorrigiert; die 90. Percentile des Normwert entspricht einem Wert von 0,9.

2.4. Statistik

Die Daten wurden mit Hilfe von StatView (für Macintosh; SAS Institute Inc., USA) ausgewertet.

Bei allen IGF-I-Werten, die in der Patientengruppe ausgewertet wurden, wurden Median und Range ermittelt. Die Range wird als Minimum und Maximum angegeben. Die statistische Signifikanz wurde mit nicht parametrischen Tests ausgewertet. Als Tests wurden der Kruskal-Wallis-Test und der Wilcoxon-Rang-Test benutzt. Beide Tests sind paarige Tests.

Der p Wert wurde als signifikant angesehen, wenn er $< 0,05$ war. Als hochsignifikant wurde der p Wert dann betrachtet, wenn er $< 0,01$ war.

3. Ergebnisse

3.1. Veränderung der IGF-I-Konzentration vor und nach Gamma Knife-Therapie

Die IGF-I-Werte wurden bei allen Patienten vor der Gamma Knife–Therapie gemessen. Als Verlaufskontrolle nach der Radiotherapie wurden die IGF-I-Werte ein bis zwei mal pro Jahr bestimmt. Der Median xULN (multiple of upper limit of normal) der IGF-I - Konzentration vor der Radiochirurgie lag bei 1,9 (Range: 0,5 – 8,9 xULN). 32 Patienten hatten erhöhte IGF-I–Werte, die nicht im alters- und geschlechts-spezifischen Bereich lagen.

Für die statistische Auswertung der IGF-I-Werte nach der Gamma Knife-Therapie wurde die letzte IGF-I-Konzentration, die uns von den jeweiligen Hausärzten mitgeteilt wurde, verwendet. Der Median der Nachbeobachtungszeit liegt bei 1,4 Jahren (Range: 0,5 – 4,3 Jahre).

Bei 44,5 % (Range: 0,0% - 80,1%) der therapierten Patienten erfolgte nach der Gamma Knife–Behandlung eine hochsignifikante Reduktion der IGF-I-Werte. Der Median xULN (multiple of upper limit of normal) der IGF-I–Konzentration lag bei 1,29 xULN (Range: 0,2 – 3,3 xULN; $p < 0,001$).

Am Ende der Beobachtungszeit (Median: 1,4 Jahre; Range: 0,5 – 4,3 Jahre) hatten 53,8% der Patienten einen alters- und geschlechtsspezifischen IGF-I-Wert. Von 39 Patienten hatten 21 normale IGF-I-Konzentrationen, 18 Patienten hatten weiterhin erhöhte IGF-I-Werte (Abb. 4 und 5).

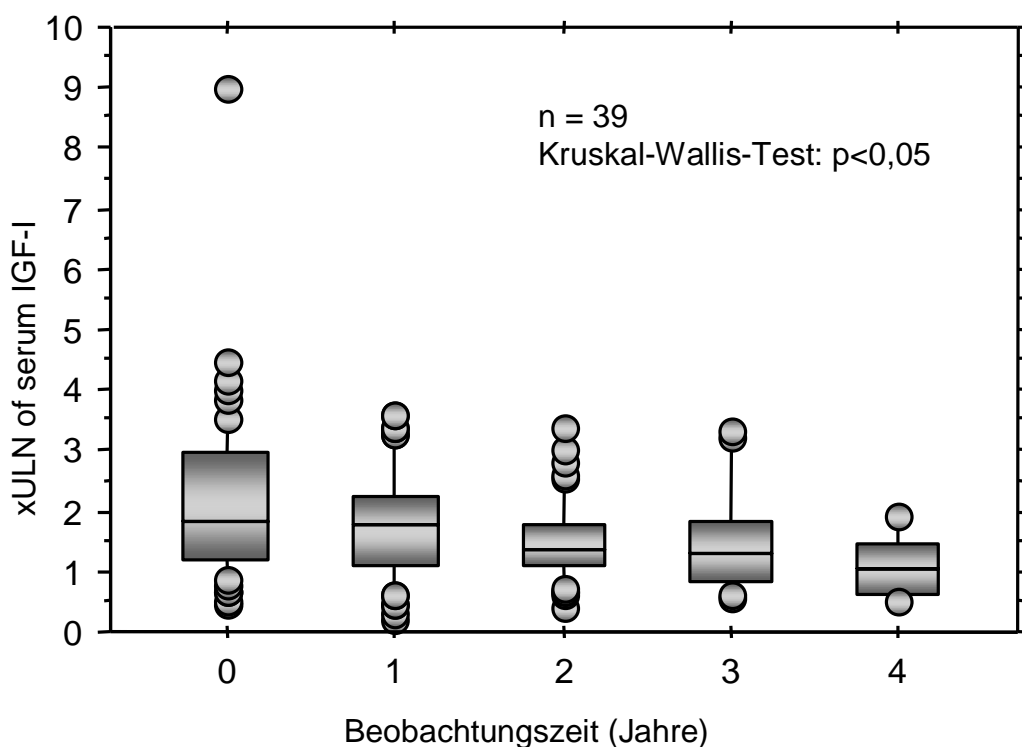


Abbildung 4: Veränderung der IGF-I-Konzentration nach der Gamma Knife-Therapie. Die IGF-I-Werte sind als xULN (multiple of upper limit of normal) angegeben.

In dieser Studie sollte zudem überprüft werden, ob die Erfahrung des Radiochirurgen eine signifikante Rolle bei der Reduktion der IGF-I-Werte und der TumorgroÙe spielt. Es sollte somit festgestellt werden, ob es mit steigender Patientenzahl zu einer Verbesserung der Effektivität der Gamma Knife-Therapie kommt. Aus diesem Grund wurden die Patienten von Gruppe I und Gruppe II verglichen.

Vor der Gamma Knife-Therapie gab es zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der IGF-I-Konzentration, der medikamentösen Therapie und der TumorgroÙe. Der Median der Beobachtungszeit lag in Gruppe I bei 1,7 Jahren (Range: 0,2 – 4,0 Jahre) und in Gruppe II bei 0,9 Jahren (Range: 0,1 – 2,3 Jahre). Bereits in dem kürzeren Beobachtungszeitraum in Gruppe II erreichten signifikant mehr Patienten normale IGF-I-Werte als in Gruppe I.

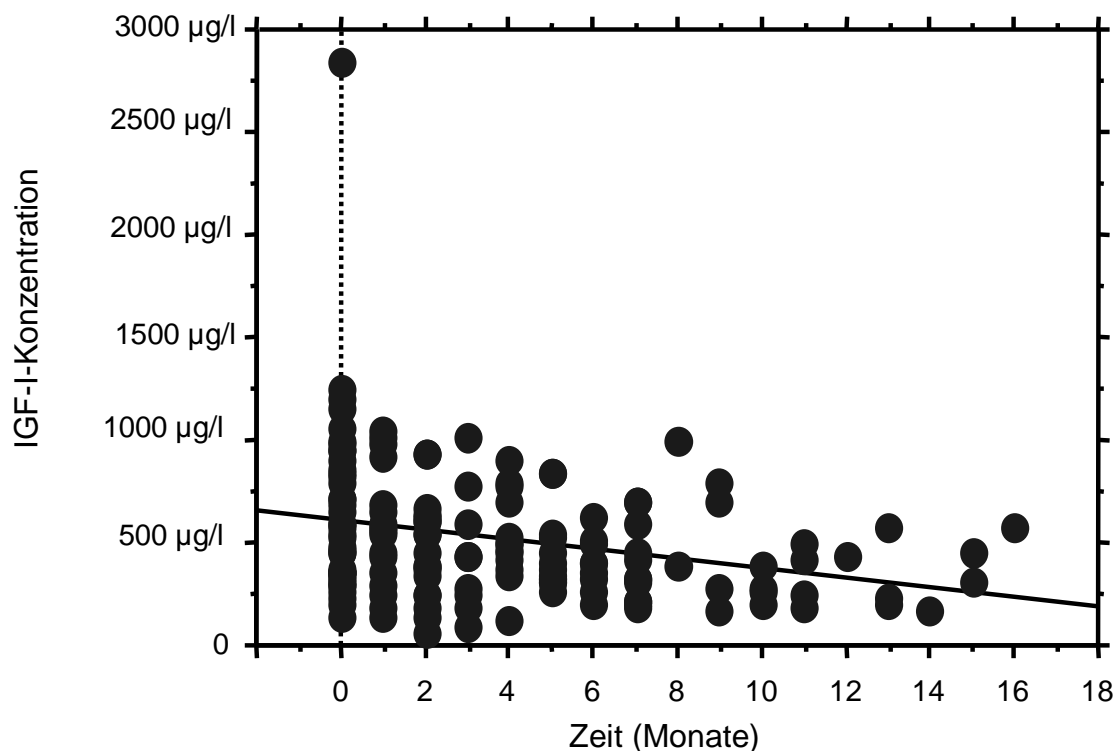


Abbildung 5: Veränderung der einzelnen IGF-I-Werte nach der Gamma Knife-Therapie. Die verschiedenen Assays sind hier nicht berücksichtigt.

Nach der Gamma Knife-Behandlung erfolgte eine Reduktion der IGF-I-Werte bei 35,8 % der therapierten Patienten in Gruppe I. Der Median xULN (multiple of upper limit of normal) der IGF-I-Konzentration lag bei 1,3 xULN (Range: 0,4 – 3,3 xULN). In Gruppe II reduzierte sich der IGF-I-Wert nach der Gamma Knife-Therapie bei 49,0% der Patienten. Der Median xULN (multiple of upper limit of normal) des IGF-I-Wertes lag in Gruppe II bei 1,0 xULN (Range: 0,2 – 3,0 xULN; $p < 0,05$) (Abbildung 6).

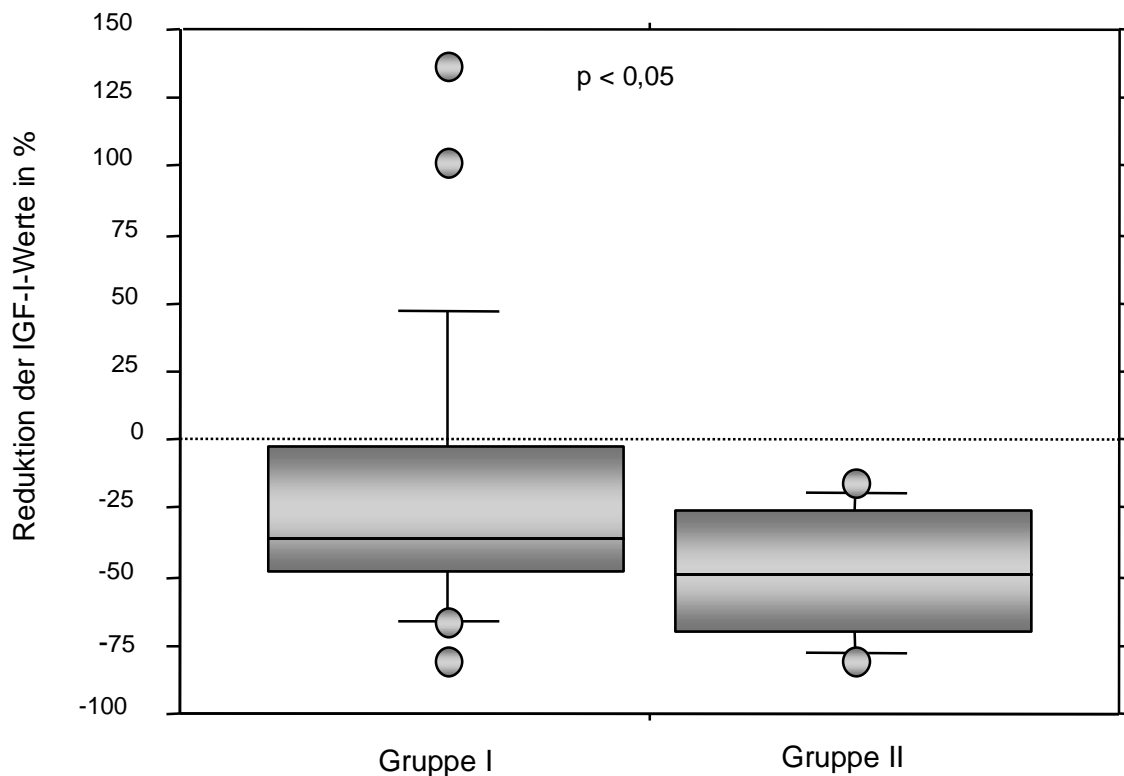


Abbildung 6: Reduktion der IGF-I-Werte nach der Gamma Knife-Therapie am Ende der Beobachtungszeit von Gruppe I und Gruppe II. Die IGF-I-Werte sind als xULN (multiple of upper limit of normal) angegeben.

In Gruppe I erreichten am Ende der Beobachtungszeit (Median: 1,7 Jahre, Range: 0,2 – 4,0 Jahre) von 19 Patienten 10 Patienten (52%) IGF-I-Werte, die im Normbereich lagen. In Gruppe II erreichten 54% der Patienten eine normale IGF-I-Konzentration, trotz einer kürzeren Beobachtungszeit (Median 0,9 Jahre, Range 0,1 – 2,3 Jahre). Der Abfall der IGF-I-Konzentration nach der Gamma Knife-Therapie der beiden Gruppen wurden mit dem Long-Rang-Test ausgewertet. Der p Wert ist $< 0,001$ (Abbildung 7).

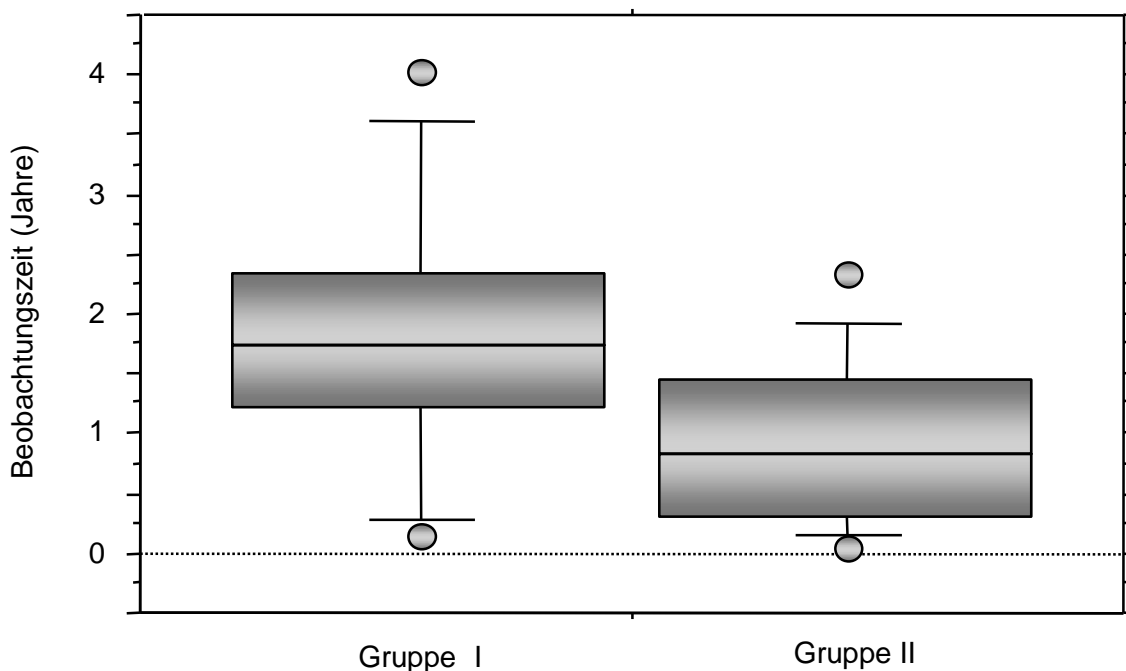


Abbildung 7: Zeit bis Erreichen normaler IGF-I-Werte nach der Gamma Knife-Therapie

3.2. Medikamentöse Therapie der Akromegalie vor und nach Gamma Knife-Therapie

Vor der GKTH erhielten 35 Patienten (89,7%) eine medikamentöse Langzeittherapie zur Behandlung der Akromegalie.

23 Patienten wurden mit Somatostatin-Analoga behandelt. Davon wurden 14 Patienten mit Sandostatin[®] therapiert. Der Median der Sandostatin[®]-Dosis lag bei 300 µg/Tag (Range 50 µg/Tag - 1500 µg/Tag). Mit Sandostatin LAR[®] wurden 9 Patienten therapiert.

Dopamin-Agonisten zur Therapie der Akromegalie erhielten 5 Patienten, mit einer kombinierten Therapie wurden 7 Patienten behandelt (Abbildung 8).

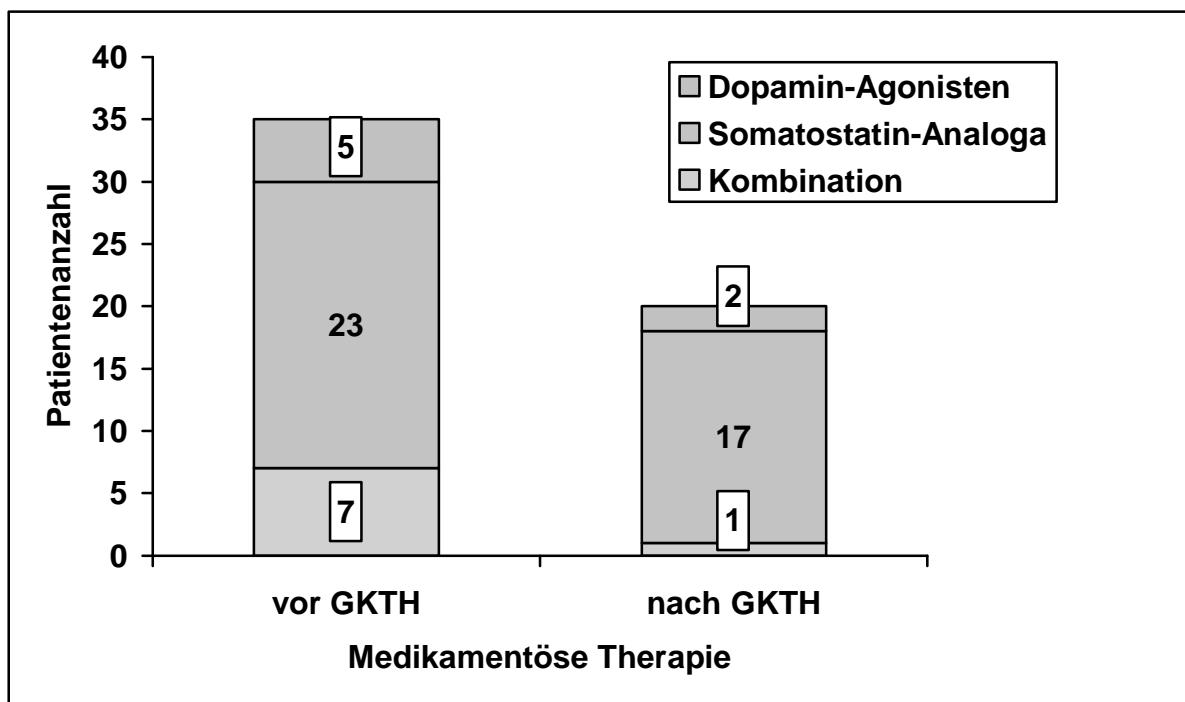


Abbildung 8. Anzahl der Patienten, die vor und nach der Gamma Knife-Therapie (GKTH) eine medikamentöse Langzeit-Therapie zur Behandlung der Akromegalie erhielten.

Nach der Gamma Knife-Therapie (Median der Nachbeobachtungszeit: 1,4 Jahre; Range 0,5 Jahre - 4,3 Jahre) wurden 20 Patienten medikamentös behandelt. Die Zahl der Patienten, die mit Somatostatin-Analoga behandelt wurde, sank von 23 auf 17. Die Zahl der Patienten, die mit Dopamin-Agonisten therapiert wurden, reduzierte sich von 5 auf 2. Mit einer kombinierten Therapie wurde ein Patient nach der Gamma Knife-Therapie behandelt.

3.3. Änderung des Adenomvolumens nach Gamma Knife-Therapie

Im Rahmen der Vorbereitungen für die Gamma Knife-Therapie wurde bei allen Patienten eine Nuklearmagnetresonanztomographie (NMR) durchgeführt. Mit der NMR können sowohl die Tumormasse als auch die Tumorposition exakt bestimmt werden. Vor der GKTH lag der Median des Adenomvolumens bei $1,5 \text{ cm}^3$ (Range: $0,1 - 13,1 \text{ cm}^3$). Am Ende der Beobachtungszeit (Median 1,4 Jahre; Range $0,5 - 4,3$

Jahre) lag der Median des Tumolvolumens bei $0,3 \text{ cm}^3$ (Range: kein Resttumorgewebe – $8,3 \text{ cm}^3$). Die Reduktion der Tumormasse ist hochsignifikant ($p < 0,001$; Abbildung 9).

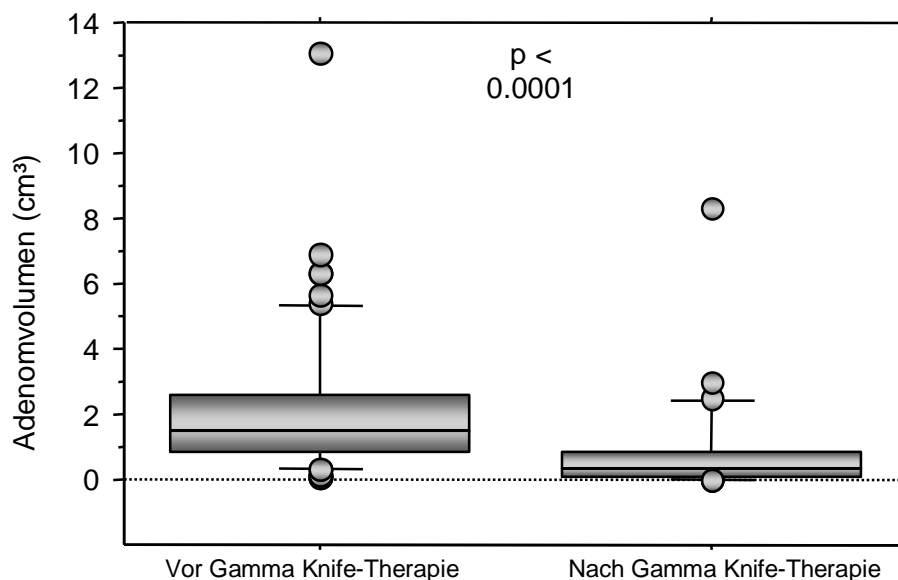


Abbildung 9: Die Veränderung der Tumormasse vor der Gamma Knife-Therapie und am Ende der Beobachtungszeit (Median 1,4 Jahre).

Anschließend wurde überprüft, ob es auch zwischen den beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied gab. Hinsichtlich der Reduktion der Tumormasse wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe I und Gruppe II festgestellt. Die Reduktion der Tumormasse verlief jedoch in beiden Gruppen unterschiedlich schnell. Gruppe I erreichte eine Reduktion des Tumolvolumens um mehr als 50% nach 40 Monaten. Eine Reduktion der ursprünglichen Tumormasse um mehr als 50% erreichten die Patienten der zweiten Gruppe (Gruppe II) nach 18 Monaten.

3.4. Veränderung der STH-Konzentration vor und nach Gamma Knife-Therapie

Es lagen nur von wenigen Patienten STH-Profile nach der erfolgten Gamma Knife-Radiochirurgie vor. Aufgrund der starken Schwankungen der STH-Konzentration im Laufe des Tages konnten diese Werte für die statistische Auswertung nicht benutzt werden. Die Einzelwerte sind in Abbildung 10 aufgeführt.

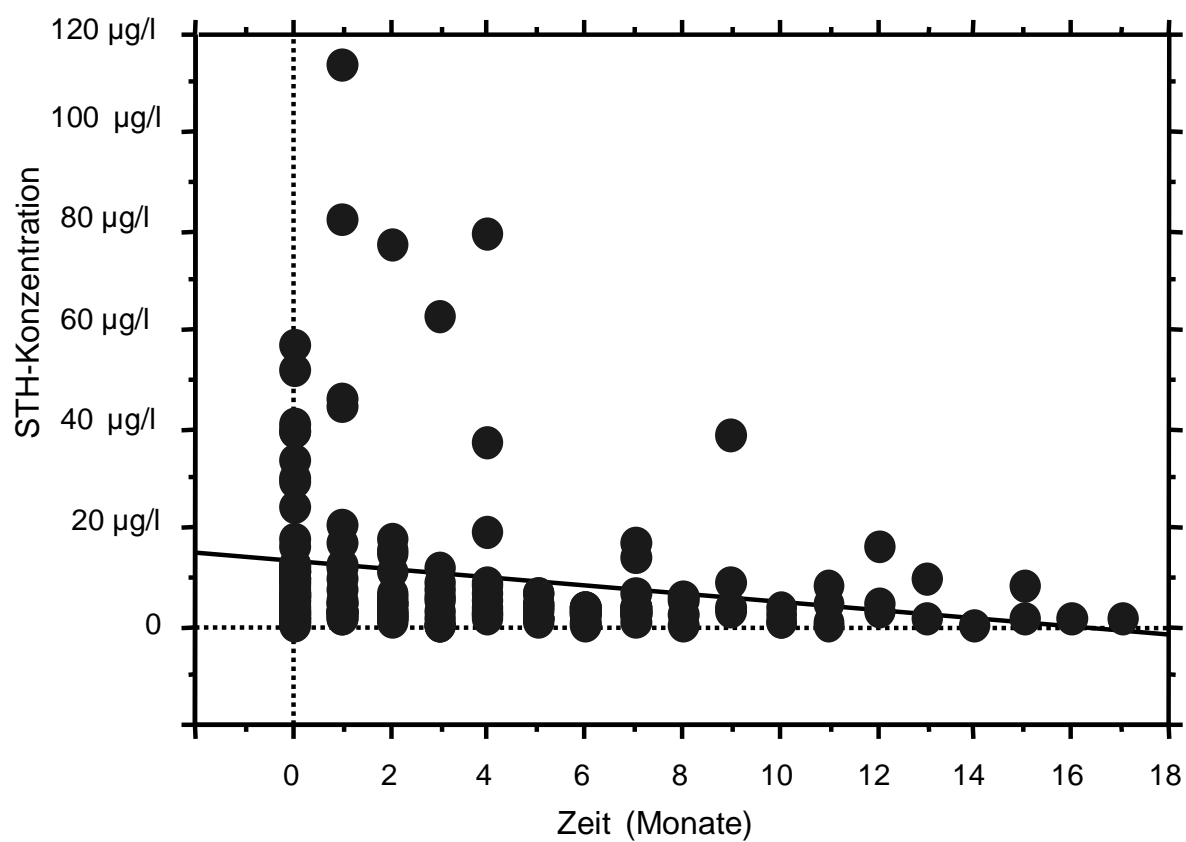


Abbildung 10: Veränderung der einzelnen STH-Werte nach der Gamma Knife-Therapie.

3.5. Nebenwirkungen

Während der Beobachtungszeit nach der Gamma Knife–Therapie wurden keine schweren Nebenwirkungen gemeldet. Es traten weder Gesichtsfeldausfälle mit Schädigung des Nervus opticus noch andere neurologische Ausfälle auf. Haarausfall oder Hautveränderungen wurden ebenfalls nicht gemeldet. Bis zum Ende der Beobachtungszeit ist kein maligner Tumor aufgetreten.

Die Dokumentation der Hypophysenfunktion war sehr lückenhaft. Aus diesem Grund war die statistische Auswertung einer möglichen Hypophyseninsuffizienz nach der Gamma Knife–Behandlung nicht möglich.

4. Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, über die Ergebnisse der Gamma Knife-Therapie bei der Sekundärbehandlung therapieresistenter STH-produzierender Hypophysenadenome zu berichten. In der Studie wurden ursprünglich alle 59 Patienten erfaßt, die im Gamma Knife Zentrum in München von 1994 bis 1999 wegen einer Akromegalie behandelt wurden. 20 Patienten konnten jedoch nicht ausgewertet werden, da für diese Patienten keine ausreichende Dokumentation der IGF-I-Werte nach der Gamma Knife-Therapie vorlag. Alle Patienten wurden im gleichen Gamma Knife Zentrum in München und vom gleichen Radiochirurgen behandelt.

Die Radiochirurgie mit dem Gamma Knife ist eine neuere und vielversprechende Methode zur Therapie der Akromegalie. Das erste Gamma Knife wurde 1968 in Stockholm von dem Neurochirurgen Lars Leksell in Betrieb genommen⁶³. Mit dem Gamma Knife wurden ursprünglich keine benignen Hypophysenadenome behandelt, sondern andere kraniale Tumore, wie zum Beispiel Metastasen oder Malignome. Seit Anfang der 90er Jahre werden auch immer mehr Patienten mit Hypophysenadenomen mit dem Gamma Knife therapiert. In Deutschland steht das Gamma Knife (Leksell Gamma Knife) seit 1994 zur Verfügung.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie gestaltete sich die Auswertung der Aktivitätsparameter der Akromegalie STH und IGF-I schwierig. Es lagen nur von wenigen Patienten STH-Profile nach der erfolgten Gamma Knife-Radiochirurgie vor. Wegen der starken Schwankungen der STH-Konzentration im Laufe des Tages konnten diese Werte für die statistische Auswertung nicht benutzt werden. Die Patienten, die im Gamma Knife Zentrum behandelt wurden, stammen aus ganz Deutschland, einige aus dem Ausland. Somit sind die IGF-I-Werte sowohl vor der Radiochirurgie, als auch nach der Behandlung mit verschiedenen Assays mit stark unterschiedlichen Normwerten bestimmt worden. Bei der Bestimmung der IGF-I-Konzentration ist zu beachten, dass das Alter des Patienten einen entscheidenden Einfluß auf die Höhe der IGF-I-Werte im Serum hat. Die IGF-I-Konzentration sinkt mit zunehmendem Alter¹⁷. IGF-I kann nur beim Vorliegen altersadaptierter Normbereiche

für den verwendeten Assay zur Diagnostik und Verlaufskontrolle herangezogen werden.

Die IGF-I-Konzentration hat sich als ein sehr zuverlässiger und stabiler Parameter für die Aktivität der Akromegalie entwickelt¹³. Eine erhöhte IGF-I-Konzentration korreliert mit den pathologischen STH-Werten^{17,38}. Die IGF-I-Konzentration unterliegt, anders als die STH-Konzentration keinem zirkadianen Rhythmus. Im Gegensatz zum Wachstumshormon wird IGF-I konstant sezerniert und hat eine längere Halbwertszeit. Die IGF-I-Bestimmung im Serum ist deswegen leichter und genauer durchzuführen^{17,73}. Die IGF-I-Konzentration korreliert auch eng mit der klinischen und biochemischen Aktivität der Akromegalie. Wenn der IGF-I-Wert im Normbereich liegt, sind Morbidität und Mortalität nicht mehr erhöht^{17,73}.

Um die IGF-I-Werte vergleichen zu können, wurden sie als ein Vielfaches des oberen Normwertes (multiple of upper limit of normal xULN) angegeben. Das ist der gemessene IGF-I-Wert geteilt durch den oberen geschlechts- und altersspezifischen Normwert des jeweils benutzten Assays.

Für die statistische Auswertung der IGF-I-Werte nach der Gamma Knife-Therapie wurde die letzte IGF-I-Konzentration, die vom jeweiligen Hausarzt mitgeteilt wurde, verwendet. Der Median der Nachbeobachtungszeit liegt bei 1,4 Jahren (Range: 0,5 – 4,3 Jahre).

Der Median xULN (multiple of upper limit of normal) der IGF-I-Konzentration vor der Radiochirurgie lag bei 1,9 (Range: 0,5 – 8,9 xULN). 32 Patienten hatten erhöhte IGF-I-Werte, die nicht im alters- und geschlechtsspezifischen Bereich lagen. Nach der Gamma Knife-Behandlung erfolgte eine hochsignifikante Reduktion der IGF-I-Werte bei 44,5 % (Range: 0,0% - 80,1%) der therapierten Patienten. Der Median xULN (multiple of upper limit of normal) der IGF-I-Konzentration lag bei 1,29 xULN (Range: 0,2 – 3,3 xULN; $p < 0,001$) (Abbildung 4 und 5).

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die GKTH bei persistierender Akromegalie die IGF-I-Werte wirksam senken kann. Am Ende der Beobachtungszeit (Median: 1,4 Jahre; Range: 0,5 – 4,3 Jahre) lag der IGF-I-Wert bei 54% der

Patienten im altersentsprechenden und geschlechtsspezifischen Normbereich. Von 39 Patienten hatten 21 Patienten eine normale IGF-I-Konzentration, 18 Patienten hatten weiterhin erhöhte IGF-I-Werte (Abbildung 4 und 5).

Somit sind diese Ergebnisse mit den Ergebnissen von Landolt et al.^{60,59} und Hayashi et al.⁴⁸ vergleichbar. In der Studie von Landolt et al.⁶⁰ von 1998 erreichten 69% der Patienten eine Normalisierung der IGF-I-Werte; in der Studie von 2000 des gleichen Autors⁵⁹ lagen bei 45% der Patienten die IGF-I-Werte im altersentsprechenden Normbereich. Bei Hayashi et al.⁴⁸ wurden 41% der Patienten geheilt.

Es gibt jedoch auch Studien, die zu schlechteren Ergebnissen bei der Sekundärtherapie der Akromegalie mit dem Gamma Knife kommen. So erreichten bei den Autoren Thoren et al.⁹⁷, Lim et al.⁶⁶, Morange-Ramos et al.⁷⁹ und Mokry et al.⁷⁸ in vier unabhängig voneinander durchgeführten Studien nur 30% bis 33% der Patienten eine Normalisierung der biochemischen Parameter. In der Studie von Laws et al.⁶² von 1999 lagen die IGF-I-Werte von lediglich 25% der Patienten im altersentsprechenden Normbereich.

In Tabelle 5 werden die Ergebnisse von 9 Studien zur Sekundärtherapie der persistierenden Akromegalie mit dem Gamma Knife dargestellt. Es wurden nur solche Studien aufgenommen, bei denen die Patientenzahl größer gleich 10 war. Einige Studien, in denen weniger als 10 Patienten therapiert wurden, sind nicht berücksichtigt. In den 9 Studien wurden insgesamt 210 Patienten mit dem Gamma Knife therapiert. Pro Studie wurden durchschnittlich 23 Patienten behandelt (Range: 10 – 39 Patienten). Die durchschnittliche Beobachtungszeit lag bei 2,3 Jahren. Die Remissionsrate lag zwischen 36 % und 41%.

Autor (Jahr)	Zahl der Patienten	Heilungskriterien	Beobachtungszeit (Jahre)	„geheilte“ Patienten in % STH/IGF-I/beide
Thoren et al. (91)	21	STH < 5 µg/l	5,4	33 / - / -
Lim et al. (98)	20	STH < 2 µg/l	2,1	30 / - / -
Morange-R et al. (98)	15	STH < 5 µg/l + IGF-I	1,7	40 / 33 / 13
Landolt et al. (98)	16	STH < 5 µg/l + IGF-I	1,4	- / - / 69
Hayashi et al. (99)	22	Keine Angaben	1,4	- / - / 41
Mokry et al. (99)	10	STH < 7 µg/l + IGF-I	3,8	40 / 30 / -
Laws et al. (99)	36	IGF-I	1,7	- / 25 / -
Landolt et al. (00)	31	IGF-I	1,6	- / 45 / -
Eigene Ergebnisse	39	IGF-I	1,4	- / 54 / -
Analyse	210		2,4 Jahre	

Tabelle 5: Übersicht über Gamma Knife-Studien zur Therapie der Akromegalie

In unserer Studie wurde für die Hypophysenadenome ein Dosenniveau (Minimaldosis) von 12 bis 23 Gy verwendet. Der Median der Minimaldosis lag bei 18 Gy. Um das Umgebungsgewebe nicht zu stark zu belasten, wurde bei den meisten Patienten der Tumorrand mit 50% der Isodosis belegt. Die Dosis wurde gezielt und konzentriert in die im MRT erkennbaren Tumourfragmente appliziert.

Thoren et al.⁹⁷ stellen in ihrer 1991 publizierten Studie 21 Patienten vor, die zwischen 1969 und 1989 mit dem Gamma Knife in der Neurochirurgischen Abteilung des Karolinska Krankenhauses in Schweden behandelt wurden. Bei 7 Patienten war die Gamma Knife-Behandlung die erste Therapieform der Akromegalie. Für die Lokalisation des Tumors wurde erst ab 1985 eine Magnetresonanztomographie verwendet. Vorher wurden andere Bildgebungsverfahren benutzt und seit 1988 wurde ein Gamma Knife Gerät mit 210 Kobalt-60-Quellen eingesetzt. Bei der Auswertung der Studienergebnisse vor 1985 sind das unzureichende

Bildgebungsverfahren, sowie vor 1988 das benutzte Gamma Knife mit nur 179 Kobalt-60-Quellen zu berücksichtigen.

Lim et al.⁶⁶ behandelten mit dem Gamma Knife-System zwischen 1992 und 1996 20 Patienten mit Akromegalie in der Kyung Hee Universitätsklinik in Korea. Das Gamma Knife Gerät stammte von der Firma Toshiba, für die Behandlungsplanung wurde das KULA System benutzt. Der Median der Minimaldosis lag bei 25 Gy. Es ist unklar, ob die Gamma Knife-Behandlung die erste Therapieform der Akromegalie war. In der Studie von Hayashi et al.⁴⁸ wurden 22 Patienten mit Akromegalie mit dem Gamma Knife-System in der Universitätsklinik in Tokio behandelt. Der Median der Minimaldosis lag bei 22 Gy.

Der Median der Minimaldosis lag bei 16 Gy bei Mokry et al.⁷⁸. In dieser Studie wurden zwischen 1992 und 1998 10 Patienten mit Akromegalie mit dem Gamma Knife behandelt. Bis 1993 wurde für die Therapieplanung eine Computertomographie verwendet, danach eine Magnetresonanztomographie (Easy Vision von Phillips). Bei Morange-Ramos et al.⁷⁹ lag der Median der Minimaldosis bei 28 Gy. Für die Behandlungsplanung wurde wie bei Lim et al.⁶⁶ auch das KULA System benutzt.

Beim Vergleich verschiedener Studien und bei der Interpretation von Studienergebnissen muß unter anderem folgendes berücksichtigt werden: bisherige Therapieformen, wie Operationen, fraktionierte Radiotherapie, medikamentöse Behandlung, Art, Dauer und Wirkung der medikamentösen Therapie, die Tumorgröße, hypophysäre Ausfälle und andere Begleiterkrankungen. Die jeweilige Größe der Patientenkollektive und die Beobachtungszeit sind bei der Auswertung ebenfalls von Bedeutung. Die Nationalität der Patienten und die genetische Determination spielen vermutlich auch eine Rolle. Oft ist unklar, ob die Gamma Knife-Behandlungen nur von einem oder von verschiedenen Radiochirurgen durchgeführt wurden.

Ein weiteres Problem ist die Definition von „Heilung“, bzw. der Normalisierung der Aktivitätsparameter. Einige Autoren gaben als Heilungskriterium eine STH-Konzentration unter 5 µg/l⁹⁷, andere < 2 µg/l an⁶⁶. Neuere Studien geben als Heilungskriterium eine Kombination von STH- und IGF-I-Werten^{60,78,79} oder nur die Normalisierung der IGF-I-Konzentration an^{59,62}.

Eine mögliche Nebenwirkung der Gamma Knife–Therapie ist die Hypophyseninsuffizienz. Die Häufigkeit der HVL-Insuffizienz nach Gamma Knife–Radiochirurgie wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In vielen Studien fehlt eine genaue Dokumentation der Hypophysenfunktion, sowohl vor der Radiochirurgie als auch als Verlaufskontrolle nach der Behandlung. Thoren et al.⁹⁷, Morange-Ramos et al.⁷⁹ und Mokry et al.⁷⁸ berichten in ihren Studien von einer 15- bis 18%igen Rate einer Hypophyseninsuffizienz nach der Gamma Knife-Behandlung. Landolt et al.⁶⁰ haben die Hypophysenhormone nach der Gamma Knife-Therapie nicht bestimmt. Bei keinem ihrer Patienten war nach der Radiochirurgie eine Substitution mit Hormonen notwendig. Die meisten Studien berichten von einer Hypophyseninsuffizienz nach der Gamma Knife–Radiochirurgie bei weniger als 5% der behandelten Patienten^{48,55,66}.

Die Dokumentation der Hypophysenfunktion ist auch in unserer retrospektiven Studie lückenhaft. Aus diesem Grund war die statistische Auswertung einer möglichen Hypophyseninsuffizienz nach der Gamma Knife–Behandlung nicht möglich.

Als weitere Nebenwirkung der Gamma Knife–Radiochirurgie sind Gesichtsfeldausfälle zu nennen, die jedoch relativ selten auftreten⁴². Es ist darauf zu achten, dass die Bestrahlungsdosis auf den Nervus opticus und das Chiasma opticum weniger als 10 Gy beträgt⁴². In unserer Studie wurde der Sehapparat mit weniger als 6 Gy bestrahlt. In den Studien von Mokry et al.⁷⁸ und Landolt et al.⁶⁰ trat bei keinem der Patienten ein Gesichtsfeldausfall auf. Die Wahrscheinlichkeit, nach der Gamma Knife–Therapie einen Gesichtsfeldausfall zu erleiden liegt bei ca. 1%⁷.

In unserer Studie traten nach der Gamma Knife–Therapie keine schweren Nebenwirkungen auf: weder Gesichtsfeldausfälle mit Schädigung des Nervus opticus noch andere neurologische Ausfälle. Haarausfall oder Hautveränderungen wurden ebenfalls nicht gemeldet. Bis jetzt ist kein maligner Tumor aufgetreten.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass eine Hypophyseninsuffizienz und maligne Tumore bei der konventionellen Therapie noch nach mehreren Jahren auftreten können⁴⁶. Die Beobachtungszeit bei den meisten Gamma Knife-Studien ist relativ

kurz. Für die Seltenheit der Hypophyseninsuffizienz nach der Gamma Knife–Radiochirurgie im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie spielen vermutlich folgende Faktoren eine Rolle: bei der Gamma Knife–Therapie kann die Bestrahlungsdosis sehr genau auf die Tumormasse konzentriert werden. Das umliegende gesunde Hypophysengewebe wird mit niedrigen Dosen (10 – 25 Gy) bestrahlt⁷. Nach Backlund et al.⁸ ist auch die einmalige Bestrahlung des Tumors bei der Gamma Knife–Radiochirurgie von Bedeutung. Backlund et al.⁸ gehen davon aus, dass das gesunde Hypophysengewebe eine relativ hohe Toleranz aufweist, wenn es nur einmalig bestrahlt wird. Bei der Gamma Knife–Therapie erfolgt die Applikation der gesamten Bestrahlungsdosis lediglich in einer Sitzung. Um beide Therapiemethoden abschließend vergleichen zu können, müssen die Ergebnisse von Langzeitstudien abgewartet werden.

Ein weiteres Ziel unserer Studie war es, festzustellen, ob die Erfahrung des Radiochirurgen eine signifikante Rolle bei der Reduktion der IGF-I-Werte und der Tumorgroße spielt. Es sollte untersucht werden, ob mit steigender Patientenzahl eine Verbesserung der Effektivität der Gamma Knife-Therapie einhergeht. Aus diesem Grund wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Gruppe I umfasste die ersten 19 Patienten, die im Gamma Knife Zentrum in München therapiert wurden. In die zweiten Gruppe (Gruppe II) wurden die restlichen 20 Patienten aufgenommen, die ebenfalls im Gamma Knife Zentrum im München vom selben Radiochirurgen behandelt wurden. Vor der Gamma Knife–Therapie gab es zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der IGF-I-Konzentration und der Tumorgroße. Der Median des Beobachtungszeitraums lag in Gruppe I bei 1,7 Jahren und in Gruppe II bei 0,9 Jahren. Bereits in dem kürzeren Beobachtungszeitrahmen in Gruppe II erreichten deutlich mehr Patienten normale IGF-I-Werte als in Gruppe I.

Nach der Gamma Knife–Behandlung erfolgte eine Reduktion der IGF-I-Werte bei 35,8 % der therapierten Patienten in Gruppe I. Der Median xULN (multiple of upper limit of normal) der IGF-I-Konzentration lag bei 1,3 xULN (Range: 0,4 – 3,3 xULN). In Gruppe II reduzierte sich der IGF-I-Wert nach der Gamma Knife–Therapie bei 49,0% der Patienten. Der Median xULN (multiple of upper limit of normal) des IGF-I–Wertes lag in Gruppe II bei 1,0 xULN (Range: 0,2 – 3,0 xULN; $p < 0,05$) (Abbildung 6).

Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die Erfahrung des Radiochirurgen für den Therapieerfolg der Gamma Knife-Behandlung eine große Rolle spielt. Hierbei ist sicherlich nicht nur die größere Erfahrung und der Lerneffekt des Radiochirurgen während der Therapie von Bedeutung. Ein erfahrener Radiochirurg ist zudem vermutlich eher in der Lage, solche Patienten mit persistierender Akromegalie von der Gamma Knife-Therapie ausschließen, bei denen wenig Chancen auf Erfolg bestehen.

Mit dieser Studie sollte auch überprüft werden, ob nach der Gamma Knife-Therapie die Tumorgröße signifikant abnimmt. Vor der Behandlung lag die durchschnittliche Tumorgröße in der Nuklearmagnetresonanztomographie (NMR) bei $1,5 \text{ cm}^3$ (Range: $0,1 \text{ cm}^3 - 13,1 \text{ cm}^3$). Bei der jeweils letzten Magnetresonanztomographie lag der Median der Tumorgröße bei $0,3 \text{ cm}^3$ (Range: kein Tumor - $8,3 \text{ cm}^3$). Dies stellt eine signifikante Reduktion der Tumormasse dar ($p < 0,001$) (Abbildung 9). In der Studie von Hayashi et al. von 1999⁴⁸ wurde bei 46% der behandelten Patienten eine Tumorreduktion beobachtet. Bei M. Mokry et al.⁷⁸ wurde bei 31% der Patienten eine Reduktion der Tumormasse festgestellt.

Anschließend wurde überprüft, ob zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Reduktion der Tumormasse besteht. Dies war quantitativ nicht der Fall. Die Reduktion der Tumormasse verlief jedoch in den beiden Gruppen unterschiedlich schnell. Bei den Patienten der Gruppe I wurde eine Reduktion des Tumolvolumens um mehr als 50% erst nach 40 Monaten erreicht. Die Reduktion der ursprünglichen Tumormasse um mehr als 50% erreichten die Patienten der zweiten Gruppe (Gruppe II) bereits nach 18 Monaten.

Ziel der Akromegaliebehandlung ist es, die IGF-I-Werte soweit zu senken, dass sie im altersentsprechenden und geschlechtsspezifischen Normbereich liegen^{43,73}. Ein weiteres Ziel ist eine vollständige Suppression der STH-Werte unter $1 \mu\text{g/l}$ im oralen Glukosetoleranztest. Nach den Konsenskriterien aus den Jahren 2000 und 2003 gilt die Akromegalie dann als geheilt, sobald die beiden oben genannten Kriterien erfüllt sind^{43,45}. Weiterhin ist wichtig, die hypophysäre Tumormasse ohne Beeinträchtigung der übrigen Hypophysenfunktion und mit minimalen Komplikationen zu reduzieren⁷³.

Als Therapie der ersten Wahl bei der Behandlung der Akromegalie gilt die mikrochirurgische transsphenoidale Entfernung des Hypophysenadenoms^{70,73,74}. Nach dem operativen Eingriff findet man eine Normalisierung der IGF-I-Werte mit Rückgang der klinischen Symptomatik bei bis zu 70% der behandelten Patienten^{37,96}. Bei den Patienten, bei denen nach dem chirurgischen Eingriff eine Restaktivität ohne Nachweis eines Tumorrezidivs bleibt, ist eine medikamentöse Therapie der Akromegalie indiziert^{82,88}. Ein großer Nachteil der medikamentösen Therapie ist die Tatsache, dass die Patienten die Medikamente für den Rest des Lebens einnehmen müssen. Die Medikamente führen nicht zu einer „Heilung“ der Akromegalie, sondern nur zu einer Remission der Hormonwerte. Eine mögliche Noncompliance der Patienten muß ebenfalls berücksichtigt werden.

Eine konventionelle fraktionierte Strahlentherapie oder eine neuere Methode, wie die Radiochirurgie kommen bei Rezidivtumoren oder bei nicht vollständig resektablen Tumoren in Frage, wenn die Pharmakotherapie nicht anspricht oder aufgrund ihrer Nebenwirkungen nicht vertragen wird⁸².

Die konventionelle Strahlentherapie wird entweder mit einer 18-MeV-Quelle oder einer Kobalt-Radiotherapie durchgeführt. Die übliche Bestrahlungsdosis von 40 - 50 Gy wird über einen Zeitraum von 4 bis 6 Wochen verabreicht. Die Einzeldosis beträgt 1,8 - 2 Gy^{5,70}. Die Patienten werden somit über Wochen hinweg mehrmals mit hohen Bestrahlungsdosen behandelt.

Lange Zeit war die konventionelle Radiotherapie eine unumstrittene Therapieform der floriden Akromegalie^{14,98}. Als Heilungskriterium wurden oft STH-Werte unter 5 µg/l gewählt. Nach 20 bis 25 Jahren lag die STH-Konzentration bei 70% bis 90% der behandelten Patienten im Remissionsbereich^{39,73}. Neuere Studien über die konventionelle Strahlentherapie, in denen strengere und neue Kriterien für die Akromegalieheilung festgelegt wurden, zeigen schlechtere Ergebnisse¹⁴. Der IGF-I-Wert lag bei 30% bis 40% der Patienten im Normbereich^{46,86,96,100}. Manche Studien zeigen überhaupt keine signifikante Reduktion der IGF-I-Werte nach der Bestrahlung. Bei Barkan et al.¹¹ erreichten von 38 Patienten nur 2 eine Normalisierung der IGF-I-Werte.

Ein Nachteil der konventionellen Strahlentherapie ist die lange Zeitspanne zwischen Bestrahlung und Remission der Hormonwerte. Bis zur Normalisierung der biochemischen Parameter können bis zu 25 Jahre vergehen^{46,60}. In diesem Zeitraum sind Morbidität und Mortalität der Patienten erhöht⁷³. Eine Remission der IGF-I-Werte wird in der Regel lediglich bei Patienten erreicht, die vor der Bestrahlung nur moderat erhöhte STH-Werte hatten⁴⁶. Wenn die Tumormasse in der Nähe des Nervus opticus liegt, kann die Radiotherapie nicht eingesetzt werden.

Ein weiterer Nachteil der konventionellen Strahlentherapie sind die zahlreich auftretenden Nebenwirkungen^{46,70}. Eine häufige lokale Nebenwirkung der konventionellen Radiotherapie ist die Entwicklung einer Hypophyseninsuffizienz⁴⁶ und die damit verbundene lebenslange Notwendigkeit einer Hormonsubstitution. Die Hypophyseninsuffizienz tritt bei 30 bis 60% der behandelten Patienten auf⁷⁰. Bei Biermasz et al.¹⁶ entwickelte sich nach 15 Jahren bei 75% der Patienten eine Hypophyseninsuffizienz.

Weitere Nebenwirkungen der konventionellen Radiotherapie sind Gesichtsfeldausfälle durch Schädigung des Sehnervs oder des Chiasma opticum. In verschiedenen Studien wird das Auftreten von Gesichtsfeldausfällen mit 1% bis 5% der behandelten Patienten angegeben^{7,46}. McCord et al. berichten über einen totalen Visusverlust bei einem Patienten⁶⁹.

Eine der gravierendsten Nebenwirkungen nach konventioneller Radiotherapie ist die Bildung von sekundären malignen Tumoren. Die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung solcher Tumore wird in der Literatur mit 1% bis 2% der therapierten Patienten angegeben¹⁸. Die meisten bösartigen Neubildungen sind Gliome, andere maligne Tumore wie Fibrosarkome oder Meningeome treten seltener auf⁷. Alle Tumore bildeten sich jeweils mehrere Jahre nach der konventionellen Therapie^{7,18}. Ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen der Bildung von Malignomen und dem Einsatz von Radiotherapie ist jedoch nicht erwiesen^{7,18}.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Gamma Knife–Therapie bei Patienten zu empfehlen ist, bei denen trotz chirurgischer transsphenoidaler Entfernung des Hypophysenadenoms und medikamentöser Therapie weiterhin

erhöhte STH- und IGF-I-Werte bestehen, sowie bei Patienten, bei denen ein weiterer chirurgischer Eingriff kontraindiziert ist. Weiterhin kann die Gamma Knife-Therapie auch bei Patienten mit persistierender Akromegalie eingesetzt werden, die die medikamentöse Therapie nicht vertragen. Für Patienten, die lebenslang sehr hohe Medikamentendosen zur Behandlung einer Akromegalie benötigen, sollte die Gamma Knife-Therapie auch als Behandlungsmethode in Betracht gezogen werden.

Das Gamma Knife kann nicht nur zur Reduktion der IGF-I-Konzentration eingesetzt werden. Die Gamma Knife-Radiochirurgie ist auch eine wirksame Therapiemöglichkeit, um die Tumorgröße zu reduzieren. Für diese Einsatzmöglichkeit der Gamma Knife-Therapie kommen Patienten in Frage, bei denen eine chirurgische Intervention kontraindiziert ist.

Im Vergleich zum Gamma Knife kommt es bei der konventionellen Radiotherapie deutlich später zu einer Normalisierung der Hormonwerte^{46,60}. Außerdem traten bei der konventionellen Radiotherapie häufiger Nebenwirkungen auf als bei der Gamma Knife-Therapie^{46,86}. Ein weiterer Nachteil der konventionellen Radiotherapie im Vergleich zur Gamma Knife-Radiochirurgie ist die höhere Bestrahlungsdosis sowie die Bestrahlungsungenauigkeit^{46,60}. Aus diesen Gründen muß die Indikation für eine konventionelle Radiotherapie bei persistierender Akromegalie sehr zurückhaltend gestellt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen den Schluss zu, dass die Gamma Knife-Radiochirurgie bei der Sekundärtherapie der persistierenden Akromegalie deutlich höhere Heilungsmöglichkeiten mit sich bringt als die konventionelle Radiotherapie. Deswegen empfiehlt sich bei Patienten mit persistierender Akromegalie nach einem chirurgischen Eingriff die Gamma Knife-Radiochirurgie anstatt der konventionellen Radiotherapie.

In dieser Studie konnte unter anderem gezeigt werden, dass die Erfahrung des Radiochirurgen und seines Teams bei der Behandlung der Akromegalie eine Rolle spielt. Die Gamma Knife-Behandlung von Patienten mit persistierender Akromegalie sollte von einem erfahrenen Radiochirurgen durchgeführt werden. Es ist außerdem zu

empfehlen, dass die Therapie in einem Gamma Knife Zentrum erfolgt, in dem regelmäßig derartige Behandlungen durchgeführt werden.

5. Zusammenfassung

Charakteristisch für das Krankheitsbild der Akromegalie sind eine pathologisch erhöhte Sekretion des Wachstumshormons (STH) im Erwachsenenalter und dadurch bedingte metabolische und morphologische Auswirkungen. In 99% der Fälle wird das Wachstumshormon von einem Hypophysenadenom produziert. Die Manifestation einer Akromegalie und die Breite des klinischen Erscheinungsbildes entstehen durch die Kompression umliegender Strukturen durch das Hypophysenadenom und durch die biologische Wirkung der erhöhten STH- und IGF-I-Konzentrationen.

Als Therapie der ersten Wahl gilt die mikrochirurgische transsphenoidale Entfernung des Hypophysenadenoms. Zur Sekundärbehandlung der Akromegalie stehen die medikamentöse Therapie, die konventionelle Radiotherapie und die Radiochirurgie (Gamma Knife) zur Verfügung. Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, über die Ergebnisse der Gamma Knife-Therapie zu berichten.

Wir berichten über 39 Patienten mit Akromegalie, die mit dem Gamma Knife im Gamma Knife Zentrum in München therapiert wurden. Der Median der Beobachtungszeit lag bei 1,4 Jahren (Range 0,5 – 4,3 Jahre). Der Median xULN (multiple of upper limit of normal) der IGF-I-Konzentration vor der Radiotherapie lag bei 1,9 (Range: 0,5 – 8,9 xULN). Nach der Gamma Knife–Therapie (GKTH) lag der Median der IGF-I–Konzentration bei 1,29 xULN (Range: 0,2 – 3,3 xULN; $p < 0,001$). Von 39 Patienten hatten 21 Patienten eine normale IGF-I-Konzentration. Vor der GKTH lag der Median des Adenomvolumens bei 1,5 cm³ (Range: 0,1 – 13,1 cm³). Am Ende der Beobachtungszeit lag der Median des Tumolvolumens bei 0,3 cm³ (Range: kein Resttumorgewebe – 8,3 cm³; $p < 0,001$). In der Studie wurde außerdem gezeigt, dass die Erfahrung des Radiochirurgen für den Therapieerfolg der Gamma Knife-Behandlung von großer Bedeutung ist.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Gamma Knife–Therapie effektiv die IGF-I-Konzentration senken kann. Am Ende der Beobachtungszeit hatten 54% der Patienten einen alters- und geschlechtsspezifischen IGF-I-Wert.

6. Literaturverzeichnis

1. Abe T, Ludecke DK: Effects of pre-operative octreotide treatment on different subtypes of 90 growth hormone secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical center. *Eur j endocrinol.* 145, 137- 145 (2001).
2. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page PC, Adams CB, Wass JA: Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin endocrinol.* 50, 561-567 (1999).
3. Alexander L, Appleton D: Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol.* 12, 71-79 (1980).
4. Allen W, Root and Franklin B et al: Regulation and clinical assessment of Growth Hormone Secretion. *Endocrine.* 12, 137-145 (2000) .
5. Allolio B, Schulte H et al: *Praktische Endokrinologie, Akromegalie.* Urban und Fischer Verlag GmbH München, 37-44 (1996).
6. Arosio M, Macchelli S, Rossi CM, Casati G, Biella O, Faglia G: Effects of treatment with octreotide in acromegalic patients: a multicenter Italian study. *Eur j endocrinol.* 133, 430-439 (1995).
7. Ashraf S, John H et al: Gamma Knife radiosurgery in the management of patients with acromegaly: a review. *Pituitary.* 4, 223-230 (2001).
8. Backlund EO, Ganz JC: Pituitary adenoma: Gamma Knife. Stereotactic radiosurgery. 173, 167-173 (1993).
9. Bailey P: Concerning the microscopic structure of the hypophysis cerebri in acromegaly. *Am J Pathol.* 1, 185-201 (1925).
10. Bamberg M et al: Hypophysenadenome. In Scherer E, Sack H (Hrsg.): *Strahlentherapie, Radiologische Onkologie.* Springer. Berlin (1996).
11. Barkan AL, Halasz I, Dornfeld KJ et al: Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insuline-like growth factor I in patients with acromegaly. *J clin endocrinol metab.* 82, 3187-3191 (1997).
12. Barkan AL, Sted, SE, Reno K et al. Increased growth hormone pulse frequency in acromegaly. *J clin endocrinol metab.* 69, 1225-1233 (1989).
13. Barkan AL: Biochemical markers of acromegaly: GH vs. IGF-I. *Growth hormon IGF res.* 14, 97-100 (2004).
14. Barkan AL: Radiotherapy in acromegaly: the argument against. *Clin endocrinol.* 58, 132-133 (2003).

15. Bates AS, Van` t Hoff W, Jonnes JM, Clayton RN: An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q j med.* 86, 293-299 (1993).
16. Biermasz NR, Dulken HV et al: Postoperative radiotherapy in acromegaly is effective in reducing GH concentration to safe levels. *Clin endocrinol.* 53 (3), 321-327 (2000).
17. Brabant G: IFG-I: marker for diagnosis of acromegaly and monitoring the efficacy of treatment. *Europ J of endocrinol.* 148, 15-20 (2003).
18. Brada M, Ford D, Ashley S et al: Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *British medical j.* 304, 1343-1346 (1992).
19. Candrina R, Gasparotti R, Galli G, Bollati A et al: Comparison between computed tomography and magnetic resonance imaging in the postoperative evaluation of acromegalic patients. *Recenti prog med.* 82, 509-513 (1991).
20. Classen M, Diehl V, Kochsiek K et al: *Innere Medizin.* Urban und Fischer Verlag GmbH München, 5. Auflage. 1436-1438 (2004).
21. Clayton R: Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr rev.* 24, 272-277 (2003).
22. Clayton RN: Editorial: Modern management of acromegaly. *Q j med .* 86, 285-287 (1993).
23. Colao A, Ferone D, Cappabianca P et al: Effects of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J clin endocrinol metab.* 82, 3308-3314 (1997).
24. Colao A, Ferone D, Marzullo FR, Di Sarno A, Cerbone G et al: Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J clin endocrinol metab.* 82, 518- 523 (1997).
25. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G: Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr rev.* 25, 102-152 (2004).
26. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G: Growth hormone and the heart. *Clin endocrinol (Oxf)* 54, 137-54 (2001).
27. Cushing H: Partial hypophysectomy for acromegaly. *Ann Surg* 50, 1002-1017 (1926).
28. Davidoff L: Studies in acromegaly II. *Endocrinology* 10, 453(1926).
29. Davidoff L: Studies in acromegaly III. *Endocrinology* 10, 461(1926).

30. De P, Rees D, Davies N, John R, Neal J, Mills G et al: Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales. *J of clinical endocrinology and metab.* 88, 3567-3572 (2003).
31. Dostalova S, Sonka K, Smahel Z, Weiss V, Marek J, Horinek D: Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly. *Eur j endocrinol.* 144, 491-497 (2001).
32. Drange M, Melmed S: Molecular pathogenesis of acromegaly. *Pituitary.* 2, 43-50 (1999).
33. Engelhart-Cabillic R, Kocher M, Müller R, Voges J, Surm V, Jockenhövel F, Fahlbusch R et al: Leitlinien zur Strahlentherapie von Hypophysenadenomen. *Dtsch. med. wschr.* 124, 1148-52 (1999).
34. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF et al: Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Ann intern med.* 117, 711-718 (1992).
35. Fazio S, Cittadini A, Sabatini D, Merola B, Calao AM, Biondi B: Evidence for biventricular involvement in acromegaly. *Europ heart j.* 14, 26-33 (1993).
36. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K et al: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban und Fischer Verlag GmbH München, 8. Auflage, 677-678 (2001).
37. Frada P, Wardlaw S, Post KD: Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J neurosurg.* 89, 353-358 (1998).
38. Frada P: Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly. *Growth hormone and IGF research.* 13, 171-184 (2003).
39. Frada P: How effective are current therapies for acromegaly? *Growth hormone and IGF research.* 13, 144-151 (2003).
40. Frada P: Somatostatin analogs in acromegaly. *J of clin endocrinol metab.* 87, 3013-3018 (2002).
41. Gigg-Wither GW, Ho KY, Grunstein RR, Sullivan CE, Doust B: Effects of long-term octreotide on gallstone formation and gallbladder function. *Br med j.* 304, 1611-1612 (1992).
42. Girkin CA, Comey CH et al: Radiation optic neuropathy after stereotactic radiosurgery. *Ophthalmology.* 104, 1634-1643 (1997).
43. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini FR et al: Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. *J clin endocrinol metab.* 85, 526-529 (2000).

44. Giustina A, Doga M, Bussi AR et al: Effect of long-term treatment with bromocriptine on the GH response to galanin in patients with acromegaly. *Acta endocrinol* 128, 131-135 (1993).
45. Giustina A, Melmed S: Acromegaly consensus: the next steps. *J clin endocrinol metab*. 87, 3537-42 (2003).
46. Gutt B et al: Conventional pituitary irradiation is effective in normalising plasma IGF-I in patients with acromegaly. *Eur j endocrinol*. 144, 109-116 (2001).
47. Hasegawa H, Onda M, Matsukura N, Naito Z, Maruyama H, Tokunaga A: Hemorrhagic gastric carcinoma in an acromegalic patient. *Nippon med sch*. 68 (3), 266-70 (2001).
48. Hayashi M, Izawa M, Hiyama H et al: Gamma Knife Radiosurgery for pituitary adenomas. *Stereotact funct neurosurg*. 72 (Suppl 1), 111-118 (1999).
49. Heron I, Thomas F, Dero M et al: Pharmacokinetics and efficacy of a long-acting formulation of the new somatostatin analog BIM 23014 in patients with acromegaly. *J clin endocrinol metab* 76, 721-727 (1993).
50. Ho KY, Evans WS, Blizzard RM: Effects of sex and age on the 24 hour profile of growth hormone secretion in man. *J clin endocrinol metab*. 64, 51-58 (1987).
51. Ho KY, Jenkins AB, Furler S, Borkman M, Chisholm DJ: Impact of octreotide, a long-acting somatostatin analogue, on glucose tolerance and insulin sensitivity in acromegaly. *Clin endocrinol*. 36, 271-279 (1992).
52. Ho KY, Weissberger AJ: Characterization of 24-hour growth hormone secreting in acromegaly, Implications for diagnosis and therapy. *Clin endocrinol*. 41, 75-83 (1994).
53. Ho KY, Weissberger AJ: The antinatriuretic action of biosynthetic human growth hormone in men involves activation of the renin-angiotensin system. *Metabolism*. 39, 133-37 (1990).
54. Jenkins P, Besser M et al: Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J clin endocrinol metab*. 86, 2935-41 (2001).
55. Kim S, Huh R, Chang J, Park Y, Chung S: Gamma Knife radiosurgery for functioning pituitary adenomas. *Stereotact funct neurosurg*. 72 (Suppl 1), 101-110 (1998).
56. Klibanski A, Zervas NT: Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas. *N engl j med*. 324, 822-831 (1991).
57. Kovacs K, Horvath E: Pathology of growth hormone-producing tumors of the human pituitary. *Endocrinol metab clin*. 21, 553-574 (1992).

58. Lamberts SW, van Der Lely AJ, Hofland LJ et al: Octreotide. *N engl j med.* 334, 246-459 (1996).
59. Landolt AM et al: Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly. *J clin endocrinol metab.* 85, 1287-89 (2000).
60. Landolt AM, Haller D, Lomax L, Scheib ST, Schubiger OT, Siegfried J, Wellis G: Stereotactic radiosurgery for recurrent treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J neurosurg.* 88, 1002-1008 (1998).
61. Lange M, Thulesen J, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek N, Vahl N, Joslash J, Christiansen J, Poulsen S, Sneppen S, Juul A: Skin morphological changes in growth hormone deficiency and acromegaly. *Eur j endocrinol.* 145 (2), 147-53 (2001).
62. Laws E, Vance ML: Radiosurgery for pituitary tumors and craniopharyngiomas. *Neurosurg clin n am.* 10, 327-326 (1999).
63. Leksell L: Cerebral Radiosurgery. I. gammathalanotomy in two cases of intractable pain. *Acta chir scand.* 134, 585-595 (1968).
64. Lews ER: Results of transsphenoidal microsurgical management of acromegaly. *Journal of endocrinol.* 59-63 (1994).
65. Li, Dixon: Human pituitary growth hormone. *Arch Biochem Biophys.* 146, 233-236 (1971).
66. Lim Y, Leem W, Kim T, Rhee B, Kim G: Four years experiences in the treatment of pituitary adenomas with Gamma Knife Radiosurgery. *Stereotact funct neurosurg.* 70 (Suppl 1), 95- 109 (1998).
67. Marek B, Kajdanuik D et al: Acromegaly and the risk of cancer. *Pathophysiology.* 8, 69-75 (2001).
68. Marie P: On two cases of acromegaly. *Revue de Medicine.* 6, 297-333 (1886).
69. McCord MW, Buatti JM, Fennell EM et al: Radiotherapy for pituitary adenoma: long term outcome and sequelae. *Int j radiat oncol biol phys.* 39, 437-444b (1997).
70. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P et al: Consensus Guidelines for acromegaly management. *J clin endocrinol metab.* 87, 4054-4058 (2002).
71. Melmed S, Ho K, Klibanski A, Reichlin S et al. Recent advances in pathogenesis, diagnosis and management of acromegaly. *J clin endocrinol metab.* 80, 3395- 3402 (1995).
72. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A: Current treatment guidelines for acromegaly. *J clin endocrinol metab.* 83, 2646-2652 (1998).

73. Melmed S, Vance M, Barkan A: Current status and future of opportunities for controlling acromegaly. *Pituitary* 5, 185-196 (2002).
74. Melmed S: *The Pituitary*, Blackwell Science Ltd. Malden, Massachusetts, USA. 2 Edition, 413-437 (2002).
75. Melmed, M: Acromegaly. *Endocrinol metab clin.* 21, 483-517 (1992).
76. Merza Z: Modern treatment of acromegaly. *Postgrad med j.* 79, 189-194 (2003).
77. Minkowski O: Über einen Fall von Akromegalie. *Berl Klin Wochenscher* 24,371-374 (1887).
78. Mokry M, Ramschak-Schwarzer S, Simbrunner et al: A six year experience with the postoperative radiosurgical management of pituitary adenomas. *Stereotact funct neurosurg.* 72, 88-100 (1999).
79. Morange-Ramos I, Regies J, Dufour H, Andrieu J, Grisoli F et al: Short-term endocrinological results after Gamma Knife Surgery of pituitary adenomas. *Stereotactic funct neurosurg.* 70 (Suppl 1), 127-138 (1998).
80. Müller AF, Janssen J, de Herder W, van der Lely A: Growth hormone-receptor antagonists: potential indications. *Ned tijdschr geneeskd.* 13, 69-73 (2001).
81. Nabarro JD: Acromegaly. *Clin Endocrinol.* 26, 481-512 (1987).
82. Nawroth P, Ziegler R: *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel.* Springer Verlag Berlin, 21-28 (2001).
83. Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, Young WF, Klinberg DL et al: Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: Results of a multicenter trial in 103 patients – a clinical research center study. *J clin endocrinol metab.* 80, 2768-2755 (1995).
84. Paolo F: Genetics, chemistry and function of the IGF/IGFBP systems. *Endocrine.* 12, 121-136 (2000).
85. Plöckinger U, Dienemann D, Quabbe H-J: Gastrointestinal side-effects of octreotide during long term treatment of acromegaly. *J clin endocrinol metab.* 71, 1658-1662 (1990).
86. Powell J S et al: Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure. *Journal of clin endocrinology and metabolism.* 85, 3187-91 (2000).
87. Quabbe HJ: Treatment of acromegaly by transsphenoidal operation, 90-yttrium implantation and bromocriptine: results in 230 patients. *clin endocrinol.* 16, 107-119 (1982).

88. Racine M, Barkan A: Medical management of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 5, 67-76 (2002).
89. Ritchie CM, Atkinson AB et al: Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 59, 55-62 (1990).
90. Santiago A et al: Cutaneous signs of acromegaly. *International j of dermatology.* 41, 631633 (2002).
91. Sassolas G: The role of sandostatin in acromegaly. *Metabolism* 41 (suppl2), 39-43 (1992).
92. Schaaf L, Korali Z, Stalla GK: Neuroendokrinologie. Erkrankungen des Hypothalamus. In "Kompendium der Endokrinopathien und der Stoffwechselkrankheiten. Herausgeber J. Köbberling & H. Tillil, multimedica Online Service GmbH & Co KG (1999) .
93. Scherbaum W et al: Innere Medizin, Endokrinologie. G. Thieme Verlag Stuttgart. 146-150 (1999).
94. Schonbrunn A et al: Somatostatin receptors present knowledge and future directions. *Ann oncol.* 10, 17-21 (1999).
95. Stevenaert A, Beckers A: Presurgical octreotide treatment in acromegaly. *Acta endocrinol.* 129 Suppl 1, 18-20 (1993).
96. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L et al: Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy of acromegaly. *J clin endocrinol metab.* 83, 3419-3426 (1998).
97. Thoren M, Rahm T, Guo W-Y, Werner S: Stereotactic radiosurgery with the Cobalt-60 gamma unit in the treatment of growth hormone-producing pituitary tumors. *Neurosurgery.* 29, 663-668 (1991).
98. Thorner M: Controversy: radiotherapy for acromegaly. *Clinical endocrinology* 58, 136-137 (2003).
99. Trainer P, Drake W, Katznelson L, Freda P, Davis R, Bennett W, Zib K et al: Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N eng j med.* 342, 1171-77 (2000).
100. Van der Lely Aj, de Harder WW, Lamberts SW: The role of radiotherapy in acromegaly. *J clin endocrinol metab.* 82, 3185-3186 (1997).
101. Werner H, LeRoith D: The role of the insulin-like growth factor system in human cancer. *Adv cancer res.* 68, 183-223 (1996).
102. Wowra B, Czempiel H, Cibis R, Horstmann G: Profil der ambulanten Radiochirurgie mit dem Gamma-Knife-System. *Radiologie.* 37, 995-1002 (1997).

103. Wowra B, Reulen H: Radiochirurgie mit dem Gamma-Knife. Münch med wochenschr. 138, 335-336 (1996).
104. Wowra B: Radiochirurgie intrakranieller Prozesse. Nervenheilkunde. 18, 238-245 (1999).

7. Abkürzungen

µg	Mikrogramm
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
ca.	circa
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CT	Computertomographie
d	Tag
g	Gramm
GH	Growth Hormon
GH-BP	Growth Hormone - Binding Protein
GHR	Growth Hormone Receptor
GHRH	Growth Hormone Releasing Factor
GK	Gamma Knife
GKTH	Gamma Knife Therapie
Gy	Gray
HVL	Hypophysenvorderlappen
i.m.	intramuskulär
l	Liter
LGP	Leksell Gamma Plan
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Releasing Hormon
LKG	Leksell Gamma Knife
MeV	Megaelektrovolt
Min	Minuten
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
NMR	Nuklearmagnetresonanztomographie
PRL	Prolaktin

RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
s.u.	siehe unten
STH	Somatotropes Hormon
Tab.	Tabelle
TRH	Thyretropin Releasing Hormone
TSH	Thyreoid stimulating hormone
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

Danksagung

- Herrn Prof. Dr. med. L. Schaaf für die Bereitstellung des Themas und die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Fertigstellung der Dissertation
- Herrn Prof. Dr. J. Schopohl und Dr. B. Gutt für die großzügige Unterstützung und die fachlichen Ratschläge
- Herrn Priv. Doz. Dr. med. B. Wowra für die Durchführung der Gamma Knife-Behandlung und die stete fachliche Beratung bezüglich radiochirurgischer Belange

Curriculum Vitae

Name, Vorname: Alexandrov, Rumen
Geburtsdatum: 07.September 1973
Geburtsort: Sofia
Wohnort: Siegesstr. 20 RGB, 80802 München
Familienstand: ledig
Eltern: Dr.med. A. Alexandrov
Dipl. Ing. T. Alexandrova

Schulbildung:
Grundschule: 1980- 1983 Sofia
Gymnasium: 1984- 1992 Sofia

Medizinstudium: 1992- 1999 Ludwig- Maximilians-
Universität München

Praktika: Universitätsklinikum Charité, Berlin
I. Frauenklinik der Universität München
Medizinische Fakultät für Innere Medizin
der Universität in Sofia

Berufserfahrung: 01.Juli 1999 – 31.Dezember 2000 Arzt im
Praktikum im Lehrkrankenhaus München
Schwabing

seit dem 01.Januar 2001 als freiberuflicher
Mitarbeiter in der gastroenterologischen
Praxis von Dr. Thomas Nebolieff
Radolfzellerstr. 11, 81243 München

seit dem 01.07.2001 als Assistenzarzt beim
TÜV Industrie Service GmbH, TÜV Süd,
Abteilung Arbeitsmedizin
Sieg Lindenstr. 6, 86152 Augsburg

Hobbys: Literatur, Geschichte, Oper

Sprachkenntnisse: Englisch, Russisch, Bulgarisch