Systematische endokrinologische Verlaufsuntersuchung von Patienten nach stereotaktischer Bestrahlung von gutartigen sellären und parasellären Tumoren

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Malte Schneider

aus Darmstadt

2026

Angefertigt mit der Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: PD Dr. med. Azize Boström
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Farhad Bakthiary

Tag der Mündlichen Prüfung: 09.09.2026

Aus der Wege Klinik Bonn, in Kooperation mit der Medizinischen Fakultät Bonn

Für meinen lieben Opa.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis		8
1.	**Einleitung**	**10**
1.1.	Anatomie und Funktion der hypophysär-hypothalamischen Region (HHR)	10
1.2.	Tumoren der Schädelbasis	12
1.2.1.	Meningeome	13
1.2.2.	Hypophysenadenome	15
1.3.	Bestrahlung von Tumoren der Schädelbasis	16
1.3.1.	Grundlagen der Strahlentherapie	16
1.3.2.	Bestrahlungsformen	17
1.3.3.	Dosierungs- und Fraktionierungsschemata in der Strahlentherapie	19
1.3.3.1.	Radiochirurgie	19
1.3.3.2.	Fraktionierte stereotaktische Bestrahlung	19
1.3.3.3.	Hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung	20
1.4.	Grundlagen der Medizinphysik	20
1.4.1.	Linear-quadratisches Modell, BED und EQD2	20
1.5.	Nebenwirkungen der Bestrahlung	22
1.6.	Zielsetzung	23
2.	**Material und Methoden**	**25**
2.1.	Studiendesign	25
2.2.	Ethikvotum	25
2.3.	Patientenauswahl und Vorbereitung der Auswertung	25
2.3.1.	Flow-Chart Patienteneinschluss/Patientenausschluss	28
2.4.	Endokrinologische und klinische Untersuchung	29
2.5.	Bestrahlungsdaten	30
2.6.	Fragebögen	33
2.6.1.	EQ5	33
2.6.2.	Aufbau und Inhalt des EQ5	34
2.7.	Endokrinologische Laboruntersuchung	34

2.8.	Diagnostische Kriterien der endokrinologischen Beurteilung	35
2.9.	Statistische Auswertung	36
3.	**Ergebnisse**	**39**
3.1.	Deskriptive Statistik	39
3.1.1.	Stichprobenübersicht	39
3.1.2.	EQ5 Fragebögen	41
3.1.3.	Bestrahlungsdaten	48
3.1.4.	Tumorgröße	51
3.2.	Statistische Analyse	51
3.2.1.	Unabhängigkeit des Auftretens neu entwickelter Hypophyseninsuffizienzen	51
3.2.2.	Vergleichen der Mittelwerte	56
3.2.2.1.	Hypophysendosis	56
3.2.2.2.	Tumorgröße	58
3.2.3.	Nicht-parametrische Tests	60
3.2.4.	Modellieren der Vorhersage für eine Hypophyseninsuffizienz	62
3.2.4.1.	Isoliertes Modell	62
3.2.4.2.	Kombiniertes Modell	63
3.2.5.	Schwellenwerte der Stichprobe	67
4.	**Diskussion**	**70**
4.1.	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	70
4.2.	Outcome Fragebogen EQ5	71
4.3.	Entwicklung von Hypophyseninsuffizienzen	72
4.4.	Einflüsse auf die Entwicklung der Hypophyseninsuffizienzen	73
4.4.1.	Mittlere Hypophysendosis	73
4.4.2.	Tumorgröße – GTV und PTV	74
4.4.3.	Schwellenwerte – ROC-Kurve	75
4.5.	Limitationen	77
4.6.	Stärken	79

5. Zusammenfassung 80
6. Abbildungsverzeichnis 81
7. Tabellenverzeichnis 83
8. Literaturverzeichnis 84
9. Erklärung zum Eigenanteil 91
10. Danksagung 92

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenokortikotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon
BED	biologisch wirksame Dosis (*Biologically Effective Dose*)
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall (*Confidence Interval*)
CRH	Kortikoliberin
CT	Computertomographie
CTV	klinisches Zielvolumen (*Clinical Target Volume*)
EQD2	äquivalente Dosis bei 2 Gy Fraktionierung (*Equivalent dose in 2 Gy fractions)*
Exp (B)	Odds Ratio
FSH	Follitropin
fSRT	fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
fT4	freies Thyroxin
GHRH	Somatoliberin
GnRH	Gonadoliberin
GTV	makroskopisches Tumorvolumen (*Gross Tumor Volume*)
Gy	Gray
HHA	Hypothalamus-Hypophysen-Achse
HHL	Hypophysenhinterlappen
HHR	hypophysär-hypothalamische Region
HVL	Hypophysenvorderlappen
hSRT	hypofraktionierte stereotaktische Radiotherapie
IQR	Interquartilsabstand (*Interquartile Range*)
LH	Lutropin
LQM	linear-quadratisches Modell (*Linear Quadratic Model*)
MV	Megavolt
MeV	Megaelektronenvolt
MRT	Magnetresonanztomographie
OAR	Risikoorgane (*Organs At Risk)*

POMC	Proopiomelanokortin
PRL	Prolaktin
PTV	Planungszielvolumen (*Planning Target Volume*)
ROC	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve
SD	Standardabweichung (*Standard Deviation*)
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SRT	stereotaktische Radiotherapie
STH	Somatropin
T3	Trijodothyronin
T4	Thyroxin
TRH	Thyreoliberin
TSH	Thyrotropin
WHO	Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organisation)*
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Anatomie und Funktion der hypophysär-hypothalamischen Region (HHR)

Die Schädelbasis kann in drei Abschnitte eingeteilt werden. Die vordere Schädelgrube (Fossa cranii anterior), bestehend aus dem Stirnbein (Os frontale), dem Siebbein (Os ethmoidale) und dem Keilbein (Os sphenoidale). Die mittlere Schädelgrube, bestehend aus den großen Keilbeinflügeln (Alar major ossis sphenoidales) und dem Schläfenbein (Os temporale). Medial in der mittleren Schädelgrube gelegen befindet sich der Türkensattel (Sella turcica), in dessen Grube (Fossa hypophyseales) die Hirnanhangsdrüse (Glandula pituitaria) lokalisiert ist. Die hintere Schädelgrube ist der dritte Teil, bestehend aus Teilen des Hinterhauptbeins (Os occipitale) und des Schläfenbeins (Os temporale), siehe Abb1.

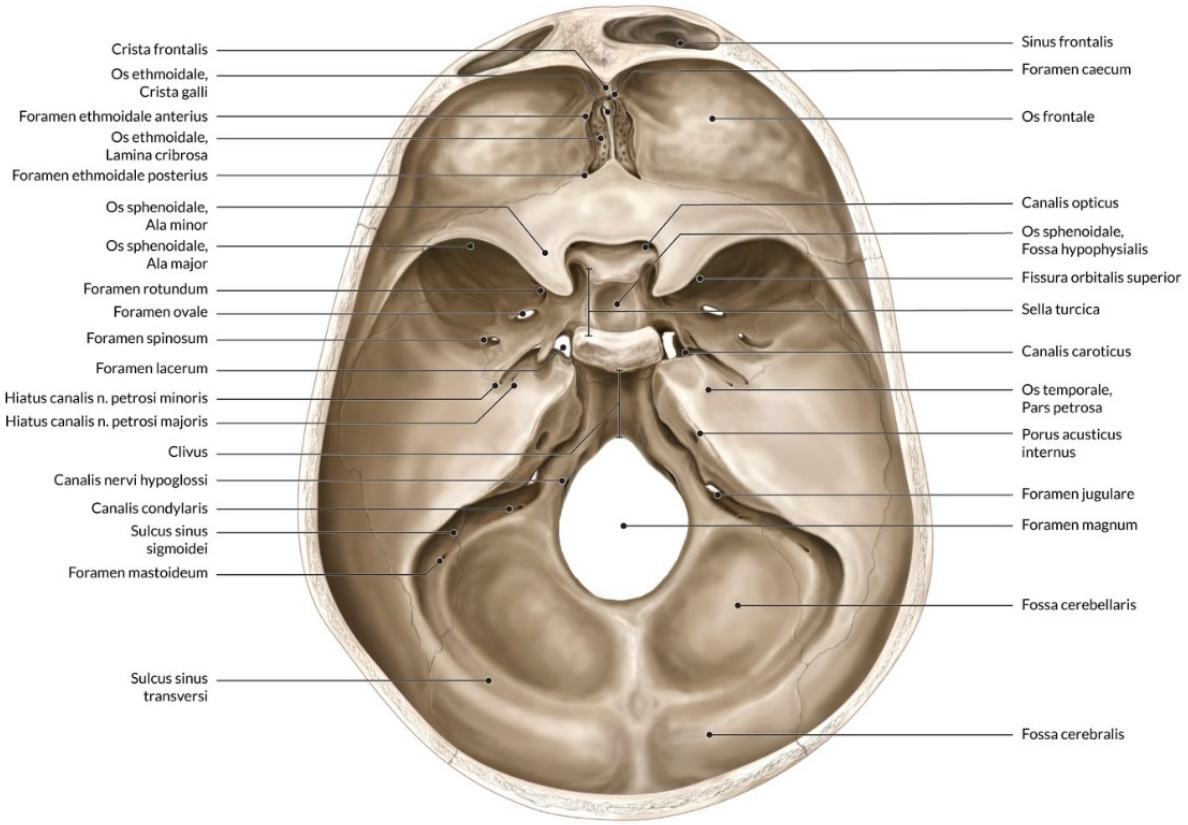

Abb 1: Schädelbasis (innen), (AMBOSS SE, 2025)

Die Hirnanhangsdrüse, oder auch Hypophyse genannt, ist ein haselnussgroßes endokrines Organ. Funktionell kann die Hypophyse in zwei Komponenten eingeteilt werden: den Hypophysenvorderlappen (HVL) und den Hypophysenhinterlappen (HHL).

Der HVL (Adenohypophyse) steht über ein Portalgefäßsystem in engem Kontakt mit dem mandelgroßen, topographisch unmittelbar darüber gelegenen Hypothalamus und enthält Drüsenzellen. Hier unterscheidet man zwischen folgenden Zelltypen: kortikotrope Zellen produzieren unter anderem aus Proopiomelanokortin (POMC) Adrenokortikotropes Hormon (ACTH). Thyreotrope Zellen produzieren Thyrotropin (TSH). Gonadotrope Zellen produzieren Follitropin (FSH) und Lutropin (LH). Somatotrope Zellen produzieren Somatropin (STH) und laktotrope Zellen bilden Prolaktin (PRL). Der HHL enthält Axonenden von hypothalamischen Neuronen. Diese produzieren Oxytocin und Vasopressin und werden mittels axonalem Transport in den Lobus nervosus (Hypophysenhinterlappen) befördert, welcher als Speicherort beider Hormone fungiert (Hiller-Sturmhöfel & Bartke, 1998).

Der Hypothalamus, ein Teil des Diencephalons (Zwischenhirn), liegt unmittelbar über der Hypophyse. Beide Strukturen sind mittels Infundibulum hypophysealis (Hypophysenstiel) verbunden. Der Hypothalamus besteht aus diversen Nuclei und dient als oberstes Regulationszentrum für endokrine Vorgänge und vegetative Funktionen. Die von ihm produzierten und sezernierten Hormone lassen sich in Steuerhormone und Effektorhormone unterteilen. Die Steuerhormone bilden im Zusammenspiel mit dem HVL ein funktionelles Wirkungsgefüge. Hier lässt sich zwischen Releasing-Hormonen und Inhibiting-Hormonen unterscheiden, die, wie der Name impliziert, entweder stimulierend oder hemmend auf die Zielzellen im HVL wirken. Folgende Hormone zählen zu den Releasing-Hormonen: Gonadoliberin (GnRH) wirkt auf die gonadotropen Zellen, Somatoliberin (GHRH) wirkt auf die somatotropen Zellen, Thyreoliberin (TRH) wirkt auf die thyreotropen Zellen und Kortikoliberin (CRH) wirkt wiederum auf die kortikotropen Zellen. Zu den hemmenden Hormonen zählen Somatostatin und Dopamin. Somatostatin wirkt hemmend auf die somatotropen Zellen und somit auf die Synthese von STH. Dopamin hemmt die Prolaktin-Freisetzung der laktotrophen Zellen. Zu den Effektorhormonen gehören pro-Hormon Formen vom Antidiuretischen Hormon (ADH) und Oxytocin (Hiller-Sturmhöfel & Bartke, 1998; Sheng et al., 2020).

Die Hormone des HVL erreichen über die Blutbahn ihre Zielzellen in der Peripherie. ACTH wirkt auf die Nebennierenrinde und stimuliert die Synthese von Glukokortikoiden, sowie auch in kleinerem Maße die Synthese von Mineralkortikoiden und Sexualhormonen. TSH führt an den Zielzellen der Schilddrüse zu der Synthese und

Freisetzung von Thyroxin (T4) und Trijodothyronin (T3). FSH stimuliert in den Gonaden der Frau die Follikelreifung und beim Mann die Spermatogenese, wobei die Bildung des Androgen-bildenden Proteins erhöht wird. LH sorgt, ebenfalls in den Gonaden, für die Produktion von Progesteron beziehungsweise Östrogen, welche bei der Frau zyklusphasenabhängig ist. Beim Mann wird die Testosteron- Produktion in den Leydig-Zellen des Hodens wiederum durch LH stimuliert (Hiller-Sturmhöfel & Bartke, 1998; Sheng et al., 2020).

Der beschriebene Regelkreis, auch Hypopothalamus-Hypophysen-Achse (HHA) genannt, unterliegt auf mehreren Ebenen verschiedenen Rückkopplungsmechanismen, die den komplexen hormonellen Regelkreis kontrollieren. Zum einen hemmen die Hormone der Adenohypophyse die Ausschüttung der vorgeschalteten Hormone des Hypothalamus und somit auch ihre eigene Freisetzung. Des Weiteren wirken die peripheren Hormone hemmend auf die Sekretion beider vorgeschalteten Hormone des Hypothalamus und der Hypophyse, siehe Abb. 3.

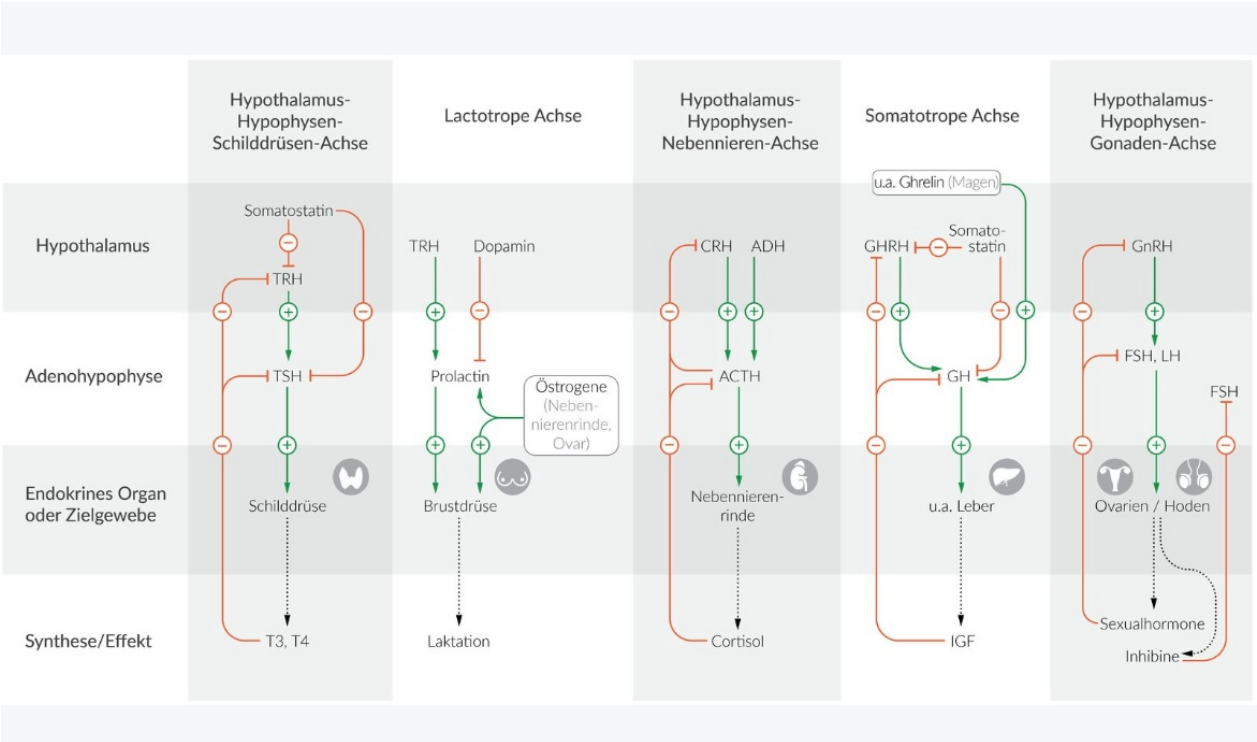

Abb. 2: Hypothalmus-Hypophysen-Achse, (AMBOSS SE, 2026)

1.2. Tumoren der Schädelbasis

Tumoren können in allen Teilen der oben genannten Abschnitte der Schädelbasis entstehen. Diese lassen sich in gutartige oder bösartige klassifizieren. Zu den gutartigen

Schädelbasistumoren gehören die Meningeome sowie weitere selläre- und paraselläre-Raumforderungen (Rangel-Castilla et al., 2016). Am häufigsten ist hier das Hypophysenadenom zu nennen sowie im Bereich der hinteren Schädelgrube das Vestibularisschwannom und das Trigeminusneurinom (Jagannathan et al., 2007). Zu den bösartigen Schädelbasistumoren gehören die Chordome, die Chondrosarkome und Metastasen von Primärtumoren (Rangel-Castilla et al., 2016). In der vorliegenden Arbeit wird der Fokus auf die Bestrahlung von gutartigen Tumoren der selläre und paraselläre Region gesetzt, sodass auf diese im Folgenden näher eingegangen wird.

1.2.1. Meningeome

Meningeome sind aus den Arachnoidalkappenzellen der mittleren Hirnhaut (Arachnoidea Mater) entspringende Tumoren. Schätzungen zufolge machen sie zwischen 13 % und 26 % aller intrakraniellen Tumoren aus. Nach der histopathologischen Klassifikation der WHO, können Meningeome in drei Grade eingeteilt werden. Der größte Teil aller Meningeome ist gutartig und dem WHO-Grad 1 zuzuordnen. Er weist zudem das geringste Rezidivrisiko auf (Torp et al., 2022). WHO-Grad 2 „Atypische Meningeome […] treten in 5-7 % aller Fälle auf, während die Inzidenz maligner Meningeome (WHO-Grad 3) mit 0,17/100.000/Jahr angegeben wurde“ (Marosi et al., 2008). Das Aufkommen von Meningeomen scheint mit dem Alter zuzunehmen und am häufigsten zwischen dem sechzigsten und siebzigsten Lebensjahr aufzutreten. Ein dänisches Forscherteam wertete Daten aus den Jahren 1943 bis 1997 des nationalen Krebsregisters aus und beobachtete einen 3,9- fachen Anstieg der Meningeomdiagnosen. Dieser starke Anstieg lässt sich wohl eher durch die über die Jahre verbesserten Diagnosemöglichkeiten erklären als durch eine erhöhte Inzidenz in der Population (Christensen et al., 2003). Des Weiteren ist bei erwachsenen Patienten eine weibliche Tendenz im Verhältnis von 3:2 bis 2:1 (Frau:Mann) zu beobachten (Marosi et al., 2008). Es sind mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung von Meningeomen etabliert und bekannt. Das Auftreten von Meningeomen, aber auch Schwannomen und Gliomen, kennzeichnet das Krankheitsbild bei Patienten mit Neurofribromatose Typ 2. Hier wird aufgrund von einer Deletion des NF2-Gen, die tumorunterdrückende Wirkung von Schwannomin aufgehoben (Marosi et al., 2008). Bereits kleine Mengen ionisierender Strahlung in der Kopfregion erhöhen ebenfalls das Risiko für die Entstehung von Meningeomen (Bondy & Ligon, 1996). Ein

direkter Zusammenhang zwischen der Entstehung von Meningeomen und Kopfverletzungen kann derzeit noch nicht evidenzbasiert gezeigt werden (Marosi et al., 2008). Jedoch zeigte eine Studie, die 1200 Gene bei vier Patienten mit traumatischen Hirnverletzungen untersuchte, die Hochregulierung von 104 Genen, welche insbesondere die Transkriptionsregulation, den Energiestoffwechsel, die Signaltransduktion und die interzelluläre Adhäsion kontrollieren (Michael et al., 2005). Hormonrezeptoren auf der Zelloberfläche von Meningeomen spielen möglicherweise ebenfalls eine Rolle bei dem Wachstum von Progesteron-positiven Meningeomen. Eine Studie des Universitätskrankenhaus Tampere untersuchte den Hormonrezeptorstatus von Meningeomen zwischen 1989-1999. 88 % der Primärtumorproben waren Progesteron-rezeptor-positiv, 40 % Östrogen-Rezeptor-positiv und 39 % Androgen-Rezeptor-positiv. Jedoch wurde bezüglich der Expression von Sexualhormonrezeptoren kein Unterschied zwischen den Geschlechtern oder Altersgruppen festgestellt. Dementsprechend lässt sie die höhere Inzidenz von Meningeomen bei Frauen hormonell bisher nicht begründen (Korhonen et al., 2006). Die auftretende Symptomatik bei Meningeomen ist stark von der Lokalisation des Tumors abhängig und bestimmt das Auftreten der neurologischen Defizite. „Patienten mit Meningeomen der vorderen Schädelbasis […] klagen am häufigsten über Sehstörungen (54 %), Kopfschmerzen (48 %), Anosmie (40 %), mentale Veränderungen (34 %) und Krampfanfälle (20 %)“ (Marosi et al., 2008). Während oberflächlich gelegene Meningeome gut operativ entfernbar sind, stellen Schädelbasismeningeome eine größere Herausforderung dar. Das Ziel der operativen Entfernung ist die Linderung der Symptome, die Verhinderung des Auftretens neurologischer Ausfälle (Prophylaxe) und die Minderung des Risikos eines Rezidivtumors. Dignität, Erreichbarkeit, Symptomatik und persönliche Eigenschaften der Patienten beeinflussen im Wesentlichen die Therapiestrategie. Die stereotaktische Radiotherapie ist heutzutage eine ebenbürtige Therapiemöglichkeit im Fall einer unvollständigen Resektion des Meningeoms oder eines Rezidivs (Marosi et al., 2008; Marosi et al., 2003; Milker-Zabel et al., 2005; Taylor et al., 1988). Aber auch als primäre Therapie bei operativ schwer zugänglichen Meningeomen findet sie zunehmend Zugang. Es lassen sich sogar eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei ausschließlich radikaler chirurgischer Resektion im Bereich von Meningeomen der Schädelbasis zeigen, sodass

bereits im Vorfeld eine kombinierte Therapie aus mikrochirurgischer Teilresektion und anschließender stereotaktischer Radiotherapie favorisiert wird (Dufour et al., 2001).

1.2.2. Hypophysenadenome

Hypophysendenome machen den größten Teil der Hypophysenerkrankungen aus und stellen etwa 10-15 % aller intrakraniellen Tumore dar (Lake et al., 2013). Sie lassen sich in hormonaktive (sezernierende) und nicht-hormonaktive (nicht-sezernierende) Tumoren klassifizieren (Rangel-Castilla et al., 2016). „15-30 % der Adenome sind nicht funktionierende“ (Chanson & Wolf, 2021). Des Weiteren können Hypophysenadenome bezüglich ihrer Größe in Mikroadenome (≤10 mm) und Makroadenome (≥10 mm) eingeteilt werden, wobei Mikroadenome eine etwas höhere Inzidenz aufweisen (Daly et al., 2006). Adenome sind gutartig und entstehen aus einem der fünf verschiedenen Zelltypen, die den Hypophysenvorderlappen ausmachen. Prolaktin sezernierende Tumoren (Prolaktinome) sind mit 48% die am häufigsten auftretenden Hypophysenadenome, gefolgt von Somatropin (GH) ausstoßenden Adenomen mit 10 % und adrenokortikotropes Hormon (ACTH) ausstoßenden Adenomen mit 6 %. Thyrotropin ausstoßende Adenome machen lediglich 1 % der sezernierenden Hypophysenadenome aus (Gutenberg et al., 2009; Haider et al., 2022). Gesichtsfelddefekte und Kopfschmerzen stellen die häufigsten neurologischen Defizite dar. Die Vergrößerung der Hypophyse führt häufig zur Kompression der darüber gelegenen Sehnervkreuzung (Chiasma opticum) und kann zu einer beidseitigen Halbseitenblindheit (bitemporale Hemianopsie) führen. Die Kopfschmerzen resultieren in der Regel aus der Dehnung der Duralscheide und korrelieren, im Vergleich zu den visuellen Defiziten, nicht mit der Tumorgröße. Die klinische Präsentation ist somit stark von den tumorbedingten hormonellen Veränderungen, von der Tumorgröße, sowie von dem Diagnosezeitpunkt abhängig. Aufgrund der diversen Dignitäten ist die Symptomatik sehr variabel. Studien zeigen, dass zwischen 10 % und 20 % aller Hypophysenadenome Zufallsbefunde sind und meist ohne Verdacht entdeckt werden. Dies ist höchstwahrscheinlich auf die höhere Empfindlichkeit von bildgebenden Verfahren, wie zum Beispiel der Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie, sowie auf deren verstärkten Einsatz zurückzuführen (Lake et al., 2013). Initial werden die meisten Hypophysenadenome chirurgisch entfernt. Hier ist vor allem der transsphenoidale Zugang die präferierte Zugangsmethode. Bei großen

Tumoren, die sich oberhalb des Tentoriums ausbreiten, kann wiederum ein supratentorieller Zugang notwendig sein. Ausnahmen gibt es bei Prolaktin sezernierenden Tumoren, bei denen medikamentös mit Dopamin-Agonisten die Prolaktin-Ausschüttung sowie die Tumorgröße reduziert werden kann (Colao et al., 2009; Kreutzer et al., 2001; Melmed et al., 2011; Rangel-Castilla et al., 2016). Die Radiochirurgie stellt eine besondere Form der stereotaktischen Radiotherapie dar und ist ebenfalls eine erprobte Behandlungsmöglichkeit von Tumoren der Hypophyse. Insbesondere bei der Behandlung von Restadenomen, das heißt nach unvollständiger Resektion oder bei Rezidiven, stellt sie eine erfolgsversprechende Therapiestrategie dar (Castinetti et al., 2009; Starke et al., 2010).

1.3. Bestrahlung von Tumoren der Schädelbasis

Die Strahlentherapie ist ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung von Gehirn-Tumoren. Bei günstig gelegenen und weniger aggressiven Tumoren kann eine alleinige chirurgische Resektion ausreichend sein. Für die Tumorkontrolle bei unvollständiger Resektion oder bei Tumoren, die histologisch ein aggressiveres Verhalten aufweisen, wird die Strahlentherapie als ergänzendes Mittel eingesetzt. Dank der heute umfassenden Datenlage zur Therapie von Hirntumoren, hat sich die Strahlentherapie auch als wirksame Erstlinientherapie für Vestibularisschwannome oder in den Sinus cavernosus infiltrierende Meningeome erwiesen (Combs et al., 2021; Goldbrunner et al., 2016; Goldbrunner et al., 2020).

1.3.1. Grundlagen der Strahlentherapie

Die Strahlentherapie basiert auf den physikalischen Eigenschaften von ionisierender Strahlung. Diese Strahlung hat genug Energie, um Elektronen aus Atomen oder Molekülen zu lösen, wodurch ionisierte Moleküle entstehen. Diesen Effekt macht sich die Strahlentherapie zunutze. Beim Auftreffen von ionisierender Strahlung auf die menschliche Zelle, kommt es zu Erbgut Schädigungen und folglich zu Störungen des Zellstoffwechsels, der Zellfunktion und der Zellteilung. Hierbei liegt besonderes Augenmerk auf dem Verlust der unbegrenzten Teilungsfähigkeit der Zelle und nicht auf dem direkt induzierten Zelltod. Bei der Bestrahlung von Tumorzellen lässt es sich nicht vermeiden, dass auch gesunde Körperzellen geschädigt werden. Diese sind jedoch in

der Lage, je nach Grad der Erbgutschädigung, mit Hilfe ihrer zelleigenen Reparatursysteme die am Erbgut entstandenen Schäden zu reparieren. Bei Tumorzellen ist diese Fähigkeit häufig nur eingeschränkt möglich und der Erbgutschaden führt zum Zelltod. Um den gesunden Körperzellen während einer strahlentherapeutischen Behandlung genügend Zeit zur Regeneration zu geben, kann die gesamtheitliche Strahlendosis in mehrere Fraktionen, abhängig von der Art und Lokalisation des Tumors, aufgeteilt werden (Hynes & Das, 2023).
Die Strahlendosis wird in Gray (Gy) angegeben. Sie beschreibt die Absorption eines Joules Strahlenenergie pro Kilogramm Materie (Hynes & Das, 2023). (1 Joule = die notwendige Arbeit, um eine Kraft von einem Newton über einen Meter auszuüben, oder der Energieaufwand, um eine Sekunde lang 1 Watt Leistung zu verrichten)

1.3.2. Bestrahlungsformen

Es lassen sich in der Strahlentherapie im Grunde zwei Bestrahlungsformen unterscheiden. Zum einen die Teletherapie („tele“ aus dem griechischen für „fern“) und die Brachytherapie („brachy“ aus dem griechischen für „kurz“). Die Teletherapie wird häufiger eingesetzt und kommt fast bei jeder strahlentherapeutischen Indikation zur Anwendung. Die Bestrahlung erfolgt perkutan (von außen durch die Haut). Bei dieser Bestrahlungsform werden meistens Linearbeschleuniger verwendet (Bundesamt für Strahlenschutz, 2021).
Bei der Brachytherapie werden radioaktive Isotope, wie zum Beispiel 192Iridium, meist durch einen kleinen chirurgischen Eingriff mit Hilfe von bildgebender Kontrolluntersuchungen nahe des Tumors platziert und fixiert. So kann der Tumor einer hohen Strahlung ausgesetzt werden und aufgrund des raschen Dosisabfalls erhält das umliegende gesunde Gewebe nur eine deutlich geringere Strahlendosis (Suh & Barnett, 1999).
Diese Arbeit befasst sich mit der Teletherapie am Linearbeschleuniger.
Die klinische Anwendung von Linearbeschleunigern erfolgte zuerst Anfang der 1980er Jahre. Hierbei wird mit Hilfe eines Magnetrons hochenergetische Röntgenstrahlung erzeugt. Mittels thermionischer Emission, ausgehend von einer Elektronenkanone, werden Elektronen gegen ein Metall (üblicherweise Wolfram) beschleunigt. Röntgenstrahlung entsteht, sobald Elektronen im Metall durch Abbremsung ihre

Bewegungsenergie abgeben. Die kinetische Energie des beschleunigten Elektrons korreliert mit der Anzahl an erzeugten Röntgenteilchen. Im Falle der therapeutischen stereotaktischen Radiochirurgie werden häufig Elektronenteilchen mit einer Energie von 6 MeV (Megaelektronenvolt) verwendet. Hierbei ist zu erwähnen, dass die von Linearbeschleunigern erzeugte Energie mit MV (Megavolt) und nicht mit MeV angegeben wird. Diese Photonenstrahlung weist ein kontinuierliches Energiespektrum, in Form von Bremsstrahlung, auf. Der Beschleuniger ist auf einer beweglichen Gantry montiert, der mit Hilfe eines Kollimators die Röntgenstrahlen bündelt und auf das Isozentrum fokussiert (Hynes & Das, 2023).

Vor jeder strahlentherapeutischen Behandlung ist die individuelle Therapieplanung unerlässlich. Bildgebende Verfahren wie Magnetresonanztomographie, Computertomographie oder ein Angiogramm werden verwendet, um die genaue Lokalisation des zu behandelnden Tumors in drei verschiedenen Dimensionen zu definieren und zu lokalisieren. Um eine patientenspezifische Dosierung und Tumorfokussierung zu gewährleisten „wird ein computergestütztes Behandlungsplanungssystem verwendet, das für jeden stereotaktischen Kollimator die Tiefendosis, das maximale Gewebeverhältnis […], den Off-Axis-Faktor und den Kollimatorausgangsfaktor benötigt.“ (Hynes & Das, 2023). Die Schädigung des normalen Hirngewebes kann durch individuelle Anpassung einzelner Strahlen minimiert werden. Die Dosisanpassung erfolgt in Abstimmung mit der Lokalisation des Tumors und der entsprechenden maximalen Dosis, die umliegende Strukturen vertragen. Die behandelten Patienten liegen meist auf einer Behandlungsliege und werden mittels eines Kopfrahmens oder einer Kopfmaske immobilisiert (Gheorghiu & Fleseriu, 2017). Entweder der Patient oder die schwenkbare Gantry kann ihre Position ändern und somit den Zielpunkt der fokussierten Bestrahlung anpassen. Die Strahlentherapiedauer kann zwischen 30 Minuten und drei Stunden variieren (Hynes & Das, 2023).

Bei der Behandlung von Hirntumoren wird in der Regel die stereotaktische Bestrahlung verwendet, welche wiederum basierend auf der Anzahl der Therapiesitzungen und Einzeldosis in die Radiochirurgie, die hypofraktionierte stereotaktische Radiotherapie sowie die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie unterteilt werden kann. Der hierbei beschriebene Begriff der Stereotaxie beschreibt eine Behandlungsmethode, die für die Steuerung der Bestrahlung ein computerassistiertes und bildgesteuertes

Zielführungssystem und Verfahren verwendet, um möglichst minimalinvasiv zu arbeiten. Hierbei treffen die Strahlen gebündelt aus unterschiedlichen Raumrichtungen auf den Tumor und summieren sich im Zielvolumen. Die therapeutische Gesamtdosis wird direkt im Tumorgewebe erzeugt, wobei in unmittelbarer Proximität zum Tumor eine weitaus geringere Strahlendosis erzeugt wird. Folglich wird eine Hochpräzisionsstrahlentherapie möglich, bei der gesundes Nachbargewebe optimal verschont bleibt (Ulmer, 2011).

1.3.3. Dosierungs- und Fraktionierungsschemata in der Strahlentherapie

1.3.3.1. Radiochirurgie

Bei der klassischen Radiochirurgie wird die gesamte geplante Strahlendosis in einer einzigen Sitzung appliziert (= Einzeit-Radiochirurgie; single-session radiosurgery genannt). Diese Methode ist vor allem gut geeignet für die Behandlung von kleinen Tumorvolumina unabhängig ihrer Dignität (Hynes & Das, 2023). Die Einzeldosis liegt bei gutartigen Tumoren zwischen 12-14 Gray und wird bei bösartigen Tumoren auf bis zu 24 Gray gesteigert. Zur Durchführung der (stereotaktischen) Radiochirurgie können verschiedene Geräte eingesetzt werden, die sich in der Methode der Strahlenfokussierung und der Art der abgegebenen Strahlung unterscheiden.

1.3.3.2. Fraktionierte stereotaktische Bestrahlung

Bei der Behandlung von größeren Tumorvolumina, wie z.B. intrakraniellen Meningeomen ab 3-4 cm im Durchmesser, sowie bei Tumoren in unmittelbarer Nähe des optischen Systems oder anderer kritischer Strukturen der Schädelbasis stellt die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (fSRT) eine gute Alternative dar. Bei der fSRT wird die auf den Tumor zu applizierende Gesamtdosis in einzelnen Sitzungen in einem Zeitraum von 5 bis 6 Wochen abgegeben (Biau et al., 2018).

Sowohl die Dosierungen der einzelnen Sitzungen als auch die Gesamtdosierung werden individuell und tumorspezifisch erörtert und festgelegt. Diese richten sich unter anderem nach der Strahlenempfindlichkeit des Tumors. In der Regel werden hier jedoch etablierte und erforschte Dosiskonzepte angewendet, an denen sich die behandelnden Ärzte orientieren können. Kleinere Einzeldosen haben den Vorteil, dass die Erholungsfähigkeit des gesunden Gewebes ausgenutzt werden kann. Die DNA-Reparaturfähigkeit des normalen Gewebes wird in der fraktionierten Radiotherapie optimal genutzt, sodass die

akute und späte Toxizität verringert wird. Zusätzlich kann die Fraktionierung die Reoxygenierung und die Umverteilung des Zellzyklus fördern und die Strahlenempfindlichkeit des Tumors erhöhen. Die daraus resultierende verlängerte Behandlungsdauer kann jedoch zu einer Wiederbesiedlung und erneutem Ausbreiten des Tumors zwischen den Fraktionen führen (Ghaderi et al., 2022).
Die fSRT kann insbesondere bei der Behandlung von Hirnmetastasen mit größerem Tumorvolumen im Vergleich zu der Einzeit-SRS ein niedrigeres Risiko für eine strahleninduzierte Nekrose aufweisen (Lehrer et al., 2019; Milano et al., 2021).
Allgemein belaufen sich die Einzeldosen im Bereich zwischen 1,5 bis 2,0 Gy, sodass eine wöchentliche Bestrahlungsdosis von etwa 7,5-10 Gy erreicht werden kann. Bei gutartigen Hirntumoren wird auf diese Weise eine Gesamtdosis von 50,4 Gy, bei malignen Tumoren bis zu 60 Gy, angestrebt.

1.3.3.3. Hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung

Die hypofraktionierte stereotaktische Radiotherapie (hfSRT) ist in der Lage, die Behandlungszeit zu reduzieren. Hierbei wird die zu applizierende Gesamtdosis über einen kürzeren Zeitraum als bei der fSRT, aber dafür mit einer höheren Einzeldosis in die Zielregion, appliziert (Kirkpatrick et al., 2017). Die hfSRT kann zum Beispiel bei Tumoren, die aufgrund ihres Volumens für eine Einzeit-Radiochirurgie nicht in Betracht kommen, zu einer optimierten Tumorkontrolle führen und die Toxizität minimieren, wodurch das umliegende Gewebe bestmöglich geschont wird (Kirkpatrick et al., 2017). Sie stellt einen Mittelweg zwischen der klassischen Einzeit-Radiochirurgie und der fSRT dar.

1.4. Grundlagen der Medizinphysik

1.4.1. Linear-quadratisches Modell, BED und EQD2

LQ – Linear Quadratic Model (linear-quadratisches Modell)

Das linear-quadratische Modell (LQM) beschreibt die Wirkung der Strahlung auf Zellen und visualisiert ein mechanistisches Modell der Zelltötung. Das LQM ist eine Formel, mit der in der Strahlentherapie die biologische Wirkung von unterschiedlich fraktionierten Strahlendosen verglichen werden kann. Die Formel liefert für nichtkonventionelle Fraktionierungen die biologisch äquivalente Dosis einer konventionellen Fraktionierung (Brenner, 2008).

Die Formel lautet:

$$E = \alpha D + \beta D^2$$

E = Der biologische Effekt
α/β = Gewebespezifische Parameter in Gy
D = Gesamtdosis

BED – Biologically Effective Dose (biologisch wirksame Dosis)

Die biologisch wirksame Dosis (BED) erweitert das LQM, um die gesamtbiologische Wirkung eines bestimmten Fraktionierungsschemas zu quantifizieren. Sie ist ein Maß für die Gesamtwirkung der Strahlentherapie unter Berücksichtigung der Dosis pro Fraktion und der Gesamtanzahl der Fraktionen. In der Strahlentherapie werden häufig die biologisch wirksame Dosis (BED) und die äquivalente Dosis in 2 Gy Fraktionen (EQD2) verwendet, um die Wirkung verschiedener Bestrahlungspläne zu vergleichen. Die BED berücksichtigt die Tatsache, dass unterschiedliche Fraktionsgrößen trotz gleicher Gesamtdosis unterschiedliche biologische Wirkungen haben können (Dale et al., 2024).
Die Formel lautet:

$$BED = n \times d\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)$$

n = Anzahl der Fraktionen
d = Dosis pro Fraktion in Gy
α/β = Gewebespezifische Parameter in Gy

EQD2 – Equivalent dose in 2Gy fractions (äquivalente Dosis in 2-Gy-Fraktionen)

Die äquivalente Dosis in 2 Gy Fraktionen (EQD2) ist eine Methode, um die Gesamtdosis einer Bestrahlung in eine Standarddosis umzurechnen, die in 2 Gy Fraktionen angegeben wird. Somit kann die EQD2 die BED nutzen und die biologische Wirkung einer gegebenen Strahlentherapie auf eine Standardfraktionierung darstellen, um schlussendlich den Vergleich zwischen verschiedenen Bestrahlungsschemata zu simplifizieren beziehungsweise möglich zu machen (Dale et al., 2024).

Die Formel lautet:

$$EQD2 = \frac{n \times d\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}} = \frac{BED}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}}$$

n = Anzahl der Fraktionen
d = Dosis pro Fraktion in Gy
α/β = Gewebespezifische Parameter in Gy
BED = biologisch wirksame Dosis

1.5. Nebenwirkungen der Bestrahlung

Trotz der Weiterentwicklung der Strahlentherapie, mit dem Ziel möglichst erfolgreich Tumorzellen zu bekämpfen und zeitgleich gewebeschonend zu arbeiten, sind strahleninduzierte Schäden von lebenswichtigen Zellbestandteilen unvermeidbar. Die durch ionisierende Strahlung erzeugten freien Radikale sind in der Lage doppelsträngige DNA-Brüche zu erzeugen, welche Chromosomenaberrationen zur Folge haben können. Diese geschädigten Zellen erleiden folglich den mitotischen oder apoptotischen Zelltod (Majeed et Gupta, 2023).

Strahlentherapeutisch induzierte Nebenwirkungen lassen sich in akut auftretende Nebenwirkungen und langfristige neurologische Folgen aufteilen. Akute Nebenwirkungen von kranialer Bestrahlung umfassen „Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Hörverlust, […] und die Verschlechterung von neurologischen Symptomen“ (Majeed et Gupta, 2023). Die Deterioration der neurologischen Symptomatik ist vermutlich anhand der direkten strahleninduzierten zellulären Veränderungen zu erklären. Hier sind diverse, durch die Strahlung aktivierte, zelluläre Signalwege der Grund für eine gesteigerte Expression und Aktivität von proinflammatorischen sowie profibrotischen Zytokinen. Die hierdurch erzeugten Blutgefäßveränderungen und die daraus resultierende erhöhte Permeabilität der Gefäßwände, begünstigen die Entwicklung von Ödemen und den Anstieg des intrakraniellen Druckes in der akuten Phase der hochdosierten Bestrahlung (Fernandez et al., 2009). Seltener ist auch das Auftreten einer akuten Enzephalopathie zu beobachten (Majeed et Gupta, 2023; Zhou et al., 2011). Langfristige neurologische

Folgeerscheinungen nach stereotaktischer Bestrahlung können „anhaltende Müdigkeit, neurokognitive Auswirkungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, neuroendokrinologische Dysfunktion und sekundäre bösartige Zellentwicklungen umfassen.“ (Majeed et Gupta, 2023). Neuroendokrinologische Veränderungen haben hier einen besonders hohen Stellenwert, da die Symptome über einen langen Zeitraum auftreten und sich als Krankheitsbild manifestieren können. Der nach ionisierender Bestrahlung in der Regel in der späten G2-Phase oder frühen S-Phase des Zellzyklus auftretende Zelltod könnte das verzögerte Auftreten von chronischen Strahlenkomplikationen bei sich langsam replizierenden Geweben begründen (Fernandez et al., 2009). Insgesamt ist das Auftreten von akuten radiotherapeutisch induzierten Komplikationen im Vergleich zu langfristigen Nebenwenwirkungen seltener zu beobachten (Minniti et al., 2016).

1.6. Zielsetzung

Eine strahleninduzierte Hypophyseninsuffizienz (Hypopituitarismus) gehört zu den potenziellen Nebenwirkungen einer kranialen Bestrahlung. Funktionelle Hormondefizite treten in der Regel erst mehrere Jahre nach der Behandlung auf, was eine langjährige Nachsorge der Patienten erforderlich macht. Ein weiterer Einflussfaktor ist die Höhe der Bestrahlungsdosis, die in der hypophysär-hypothalamischen Region erreicht wird, sowie ob eine Vorbestrahlung vorliegt oder nicht (Appelman-Dijkstra et al., 2011; Darzy & Shalet, 2009; Gurney et al., 2003). Die endokrine Nachsorge im Erwachsenenalter findet eher wenig Beachtung. Einschlägige Daten zur Einschätzung des Risikos und zur Aufklärung der Patienten liegen nicht ausreichend vor. Nach aktuellem Stand der Literatur gibt es bis dato keine Langzeitstudien, die über eine längere Beobachtungszeit den klinischen und endokrinologischen Verlauf nach stereotaktischer Bestrahlung mittels dem Novalis-System® systematisch untersucht haben. Daher sollten alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, an zentraler Stelle nachuntersucht werden. Hierdurch können auch subklinische Hormonstörungen rechtzeitig erkannt, nachverfolgt und gegebenenfalls therapiert werden. Gleichzeitig könnten die Ergebnisse als Referenzwerte für die Aufklärung von zukünftigen Patienten verwertet werden.

Die prospektiv angelegte Studie bearbeitet dabei verschiedene Fragestellungen. Einerseits soll die Häufigkeit und Form des Auftretens von Hormonstörungen festgestellt werden, andererseits sollen verschiedene Einflussfaktoren untersucht werden wie z.B.

die Höhe der Strahlendosis im Minimum – Mittel und Maximalwert sowie die Art der verwendeten Bestrahlungstechnik (einmalig mittels Radiochirurgie, hypofraktioniert und fraktioniert). Zudem finden unter anderem auch das Tumorvolumen bzw. Bestrahlungsvolumen und das Geschlecht der Patienten Einzug in die Analyse.
Der Schwerpunkt dieser Dissertation wird die Beurteilung der strahlenspezifischen Faktoren sein.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Das Studiendesign stellt eine klinisch prospektiv beobachtende Studie dar. Wir verwendeten Datensätze des NOVALIS-Systems® der Robert-Janker-Klinik/WEGE-MVZ. Die Datenbank ist mit Bestrahlungsdaten von 2009 bis 2021 gefüllt.

2.2. Ethikvotum

Die Ethikkommission der Universitätsmedizin Bonn hat die durchgeführte Studie genehmigt (Lfd.Nr.: 247/21). Eine schriftliche Einwilligung aller eingeschlossenen Patienten liegt vor.

2.3. Patientenauswahl und Vorbereitung der Auswertung

Die erfassten Bestrahlungsdaten umfassen sowohl kraniale als auch extrakraniale Tumoren, die entweder stereotaktisch fraktionert, hypofraktioniert oder radiochirurgisch bestrahlt wurden. Der erste Schritt bestand darin, ausschließlich die kranial bestrahlten Patienten herauszufiltern. Im nächsten Schritt galt es, alle gutartigen Tumoren zu identifizieren, die in der Nähe der Hypophyse lokalisiert waren. Mithilfe der Arztberichte und bildgebender Verfahren (Computertomographie und Magnetresonanztomographie), die zur Therapieplanung sowie zu Follow-up-Untersuchungen angewendet wurden, konnten diese Patienten ermittelt werden.

Als nächstes wurde in der Bestrahlungs-Planungssoftware (iPlan von der Firma Brainlab®) überprüft, welche anatomischen Strukturen zusätzlich zum Tumor des jeweiligen Planungszeitpunkt eingezeichnet worden waren. Diese Strukturen werden auch Risikoorgane genannt. Anhand der Einzeichnung in dem Bestrahlungsprogramm kann das System die Bestrahlungsbelastung dieser Risikoorgane berechnen. Bei allen Patienten wurde überprüft, ob Hypophyse und Hypophysenstil adäquat eingezeichnet worden waren. Falls nicht, wurde dies entsprechend ergänzt oder korrigiert. Auf diese Weise konnte dann im System die Bestrahlungsbelastung der Hypophyse abgelesen werden. Die hypophysenspezifische Bestrahlungsmenge konnte somit in Gray (Gy) in Form von minimaler Dosis, mittlerer Dosis, maximaler Dosis und 2 % Dosis ermittelt werden.

Die nachfolgenden Abbildungen sollen die Dosisermittlung veranschaulichen:

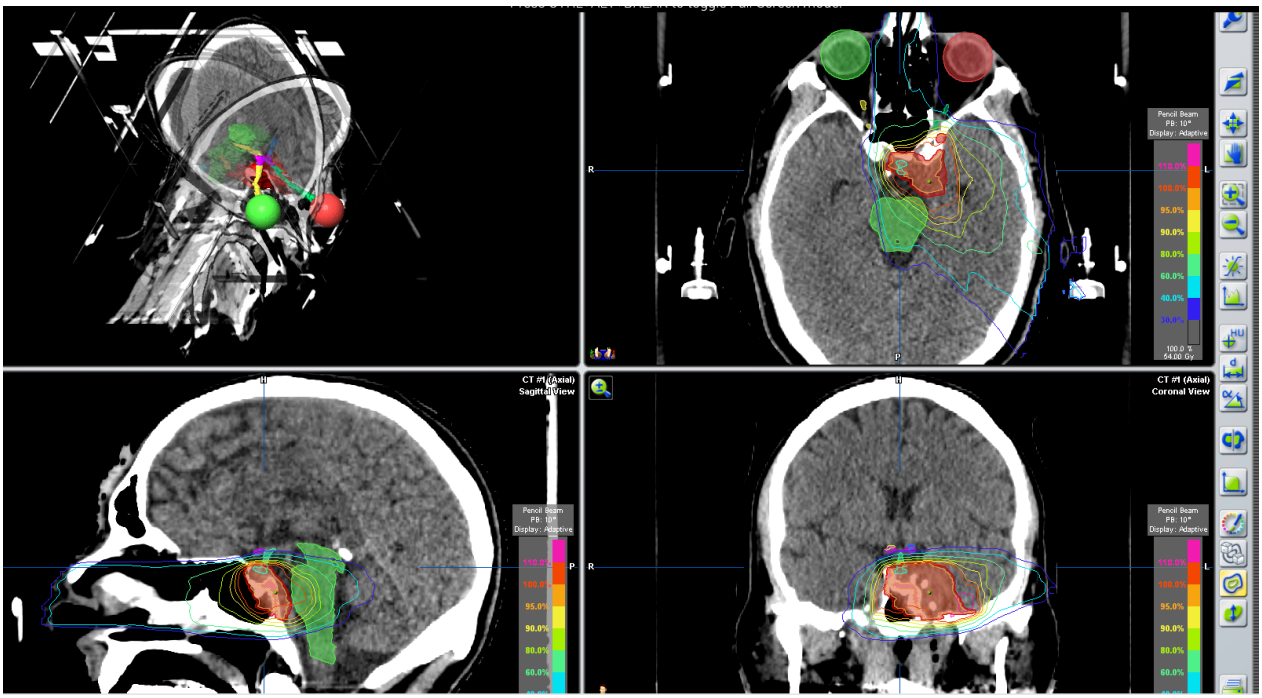

Abb. 3: Dargestellt ist ein Ausschnitt aus dem Bestrahlungsplan der Planungssoftware. In der 3D-Computertomographie sind dabei die Zielregion (Tumor) sowie die angrenzenden Risikoorgane, wie etwa die Hypophyse, markiert

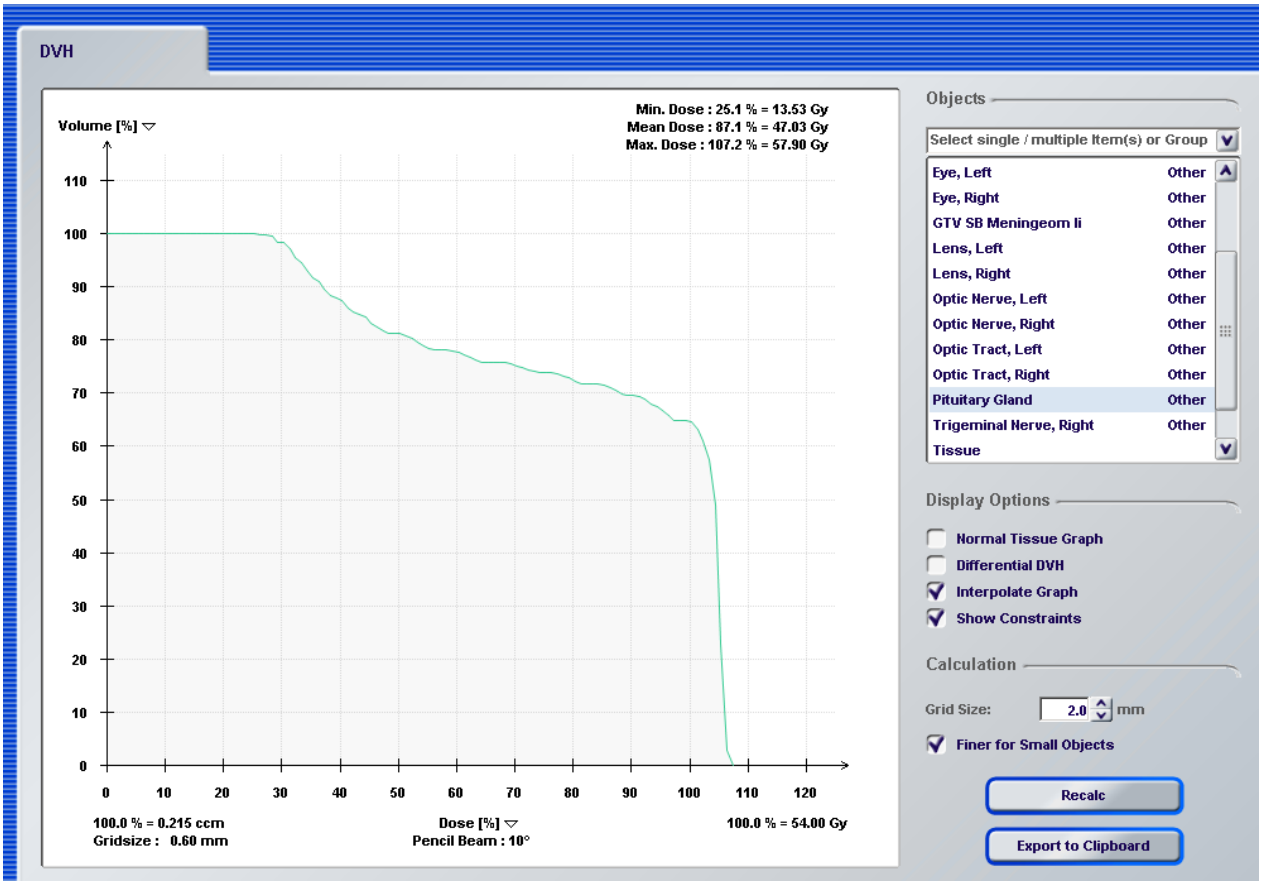

Abb. 4: Dargestellt ist ein Graph aus der Bestrahlungs-Planungssoftware, der die jeweiligen Bestrahlungsmengen in Gy der zuvor markierten Zielregionen und Risikoorganen veranschaulicht

Einschlusskriterien:

- Zustand nach stereotaktischer oder radiochirurgischer Bestrahlung im Bereich des ZNS vor mindestens (≥) einem Jahr
- Erwachsene zwischen 18 und 85 Jahren
- Mündliche und schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Einnahme von Glukokortikoiden innerhalb der letzten 12 Monate
- Vorgeschichte von intravenösem Drogenmissbrauch
- Komplette Hypophyseninsuffizienz
- Todesfall innerhalb des Studienzeitraums
- Ablehnung der Teilnahme oder keine aktuellen Kontaktdaten

2.3.1. Flow-Chart Patienteneinschluss/Patientenausschluss

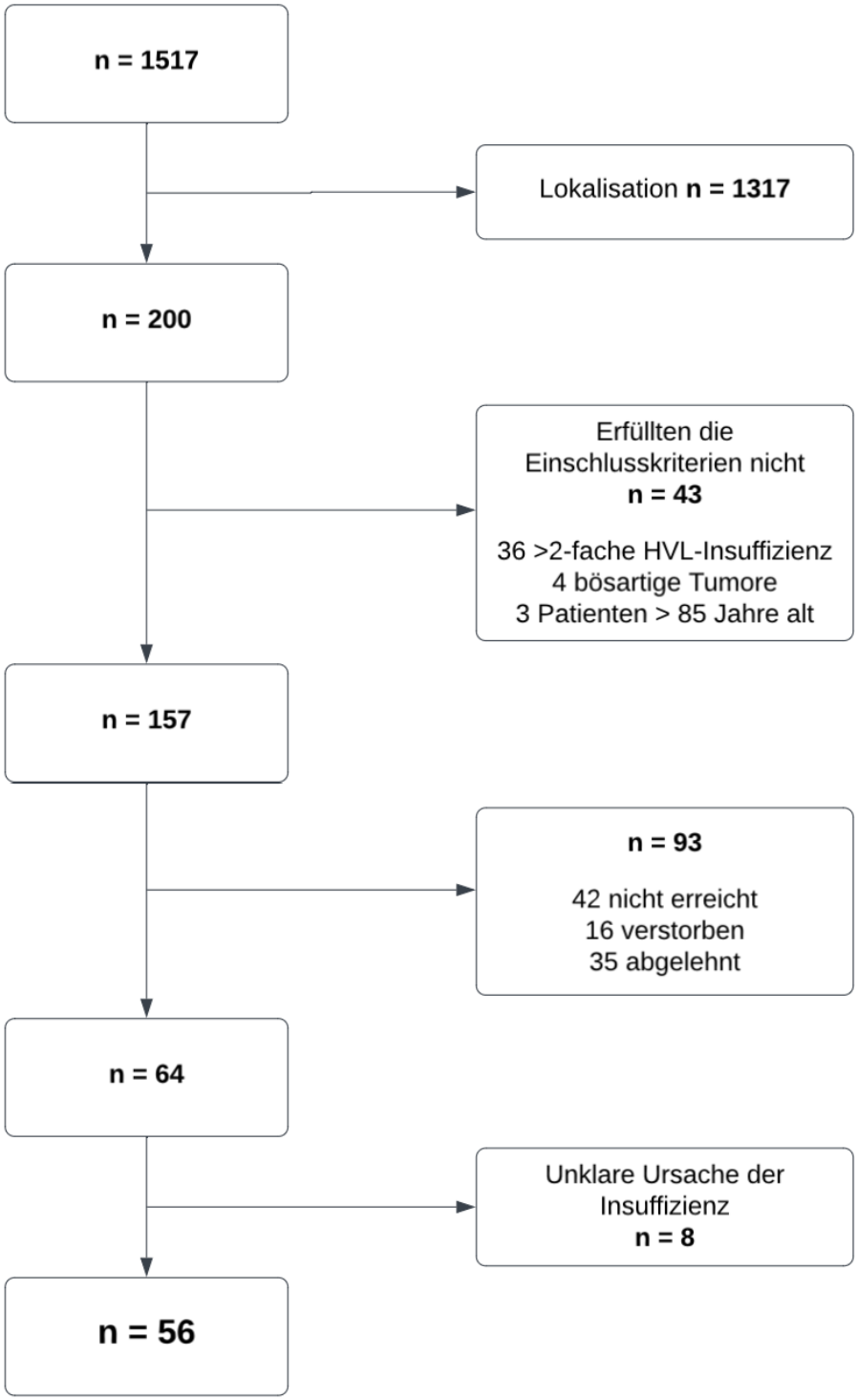

Abb. 5: Flowchart - Patienteneinschluss

Seit 2013 wurden Patientendaten von insgesamt 1.517 Patienten, die mit dem Novalis-System® von Brainlab® bestrahlt wurden, analysiert. Nach einer ersten Überprüfung wurden 1.317 Tumore aufgrund ihrer irrelevanten Lage in Bezug auf die Schädelbasis und die Hypophyse ausgeschlossen. Dies geschah deduktiv nach Analyse der Tumorlokalisationen sowie bei unklaren Fällen mit Hilfe computertomographischer und magnetresonanztomographischer Bildgebungsverfahren. Schließlich ergab sich ein Patientenpool von 200 Personen.

Die Patienten wurden entweder bei routinemäßigen strahlentherapeutischen und endokrinologischen Nachsorgeterminen über die Studie aufgeklärt oder telefonisch sowie postalisch kontaktiert. Von diesen 200 Patienten erfüllten 43 die Einschlusskriterien der Studie nicht: 36 Patienten hatten bereits eine mehr als zweifache Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz, 4 Patienten hatten einen bösartigen Tumor und 3 Patienten erfüllten das Alterskriterium von 18 bis 85 Jahren nicht.

Von den verbleibenden 157 Patienten konnten 42 nicht erreicht werden und 16 potenzielle Teilnehmer waren seit der initialen Tumorbehandlung verstorben. 35 Patienten lehnten die Teilnahme ab. 64 Patienten befanden sich in der endokrinologischen Betreuung am Universitätsklinikum Bonn oder besaßen bereits endokrinologische Befunde von auswärtigen endokrinologischen Praxen. Bei 7 von 64 Patienten konnte der genaue Grund der bestehenden Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz anhand der vorliegenden Unterlagen retrospektiv nicht klar differenziert werden. Diese Patienten wurden aufgrund unvollständiger oder fehlender präinterventioneller endokrinologischer Berichte sowie vorheriger kranialer Operationen von der weiteren statistischen Analyse ausgeschlossen. Ein weiterer Patient entwickelte unter hochdosierter inhalativer Glukokortikoid-Therapie eine kortikotrope Insuffizienz, wodurch auch er von der Analyse ausgeschlossen wurde. 56 Patienten erfüllten schlussendlich die Voraussetzungen und fanden Einschluss in der statistischen Analyse.

2.4. Endokrinologische und klinische Untersuchung

Die in der Vergangenheit an der Schädelbasis bestrahlten Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und zum routinemäßigen strahlentherapeutischen Nachsorgetermin erschienen, wurden über die Studie informiert und zur endokrinologischen Kontrolle in die endokrinologische Abteilung des

Universitätsklinikums Bonn eingeladen. Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und keinen Termin zur Nachsorge vereinbart hatten, wurden in Briefform über die Studie informiert. In der endokrinologischen Abteilung des Universitätsklinikums Bonn erfolgte von Herrn Alexander Heer, welcher das Ziel einer Publikationsdisserttaion verfolgt (Heer et al., 2025), neben Anamnese, körperlicher Untersuchung und der endokrinologischen Laboruntersuchung der Hypophysenfunktion, die Erhebung der Lebensqualität anhand zweier Fragebögen (EQ5 und EORTC QLQ-BN20) sowie die Erfassung von klinischen Beschwerden mittels eines standardisierten Symptomfragebogens. Patienten, die anderorts zur endokrinologischen Nachsorge vorstellig eingebunden waren und nicht am Universitätsklinikum erscheinen konnten, erhielten die Fragebögen postalisch.

Während der Vorstellung in der endokrinologischen Universitätsambulanz wurden Blutdruck, Puls, Body-Mass-Index (BMI) und die aktuelle Medikation erfasst. Bei bekannten Patienten, die bereits zuvor im Zuge von routinemäßigen Untersuchungen in der Klinik waren, lagen interne medizinische Berichte vor. In einigen Fällen hatten wir ebenfalls Zugang zu früheren externen endokrinologischen Berichten.

2.5. Bestrahlungsdaten

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine stereotaktische Radiotherapie (SRT) mit einem 6-MV-Linearbeschleuniger mit eingebautem Multileaf-Kollimator (Novalis 3m System von BrainLab®). Die Bestrahlungsanlage umfasste ein thermoplastisches stereotaktisches Maskensystem, eine 6D-Roboterliege und eine tägliche Bildführung mittels ExacTrac-Positionierung (Brainlab®, Deutschland). Die Behandlungsplanung wurde mit dem dreidimensionalen Behandlungsplanungssystem iplanRT (Brainlab®, Deutschland) erstellt.

Die stereotaktische Bestrahlung wurde je nach Anzahl der Bestrahlungen und Intensität der einzelnen Bestrahlungsfraktion eingeteilt in:

a) Radiochirurgie (RS): einzeitige Bestrahlungsform mit hoher Einzeldosis

b) Hypofraktionierte stereotaktische Radiotherapie (hfSRT): mehrere Bestrahlungssitzungen mit Einzeldosen > 2 Gy

c) Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (fSRT): mehrere Bestrahlungssitzungen (in der Regel 28-30 mit je 1,8 Gy)

Definition des Bestrahlungsvolumens und Verschreibung der Strahlendosis in der Strahlentherapie:

Zunächst wurde eine MRT/CT-Fusionsplanung durchgeführt. In der Region der Kontrastmittel-Anreicherung auf T1-gewichteten 3D-MRT-Bildern (max.1 mm Schichtdicke) in Kombination mit dünnschichtigen (2 mm) koronaren T2-Bildern wurde das makroskopische Tumorvolumen oder „gross tumor volume“ (GTV) definiert. Anschließend erfolgte die Einzeichnung des Planungszielvolumens oder „Planning Target Volume“ (PTV). Dieses stellt das Volumen des makroskopischen Tumorvolumens plus eines zusätzlichen Saumes dar, der aufgrund von Organbewegungen oder Lagerungsungenauigkeiten zur ganzheitlichen Tumorerfassung definiert wird. Zusätzlich besteht noch die Möglichkeit das klinische Zielvolumen oder „clinical target volume“ (CTV) zu definieren, welches mikroskopische und lokale Ausläufer des Tumors berücksichtigt. Letzteres hat in unserer weiteren Bestrahlungsplanung keine Berücksichtigung gefunden. Die Risikoorgane oder „organs at risk“ (OAR) wie Sehnerven, Chiasma, Linsen, Hirnstamm und Hypophyse wurden benannt, abgegrenzt und separat eingezeichnet. Bei der Erstellung des Bestrahlungsplans gab es keine Vorgabe die Hypophyse besonders zu schonen. Der Schwerpunkt lag auf der effektiven Dosisverteilung, die den Tumor umschließt, sowie auf der guten Abdeckung des zu bestrahlenden Tumors. In RS-Fällen lag die vorgeschriebene Tumor-Randdosis zwischen 12 und 18 Gy. Zum GTV wurde kein zusätzlicher Rand für das PTV hinzugefügt und es gilt PTV = GTV. Das PTV wurde von 95-100 % der verschriebenen Dosis umschlossen. Die Vorgabe für das optische System war eine maximale Dosis von 8 Gy, die mittlere Dosis des Hypophysenvolumens sollte weniger als 11 Gy betragen.

Bei der hfSRT betrug die verschriebene Standarddosis 40 Gy (IQR 40 - 44 Gy) in 10 Fraktionen (IQR 10 - 11 Fraktionen). Zum GTV wurde ein Saum von 1 mm hinzugefügt, um das PTV zu definieren.

Im Standardbestrahlungsprotokoll der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (fSRT) wurde eine Gesamtdosis von 50,4 Gy in durchschnittlich 28 Fraktionen angewendet. Für das GTV wurde ein Sicherheitsabstand von 1–2 mm hinzugefügt, der das PTV festlegte. Die Toleranzdosen für die umliegenden Organe wurden wie folgt definiert: 50 Gy für die Sehnerven, 50 Gy für das Chiasma, 50 Gy für den Hirnstamm und 10 Gy für die Augenlinsen.

Schlussendlich wurden die Bestrahlungsprotokolle aus den Datensätzen der Janker-Klinik in Bonn extrahiert. Diese Protokolle enthalten detaillierte Informationen zu den durchgeführten Strahlentherapiesitzungen, einschließlich der Diagnose, Jahr der Bestrahlung, Vorbestrahlungen, Bestrahlungszeitraum (Beginn und Ende), Strahlenart (Radiochirurgie, Fraktioniert, Hypofraktioniert), Anzahl der Fraktionen, Einzeldosis pro Fraktion (Gy), Gesamtdosis (Gy), sowie hypophysenspezifische Bestrahlungsmenge (Gy) in Form von minimaler Dosis, mittlerer Dosis, maximaler Dosis und 2%-Dosis.

Definition 2%-Dosis: Die 2%-Dosis beschreibt die Strahlendosis, die von den 2 % des Gewebevolumens mit der höchsten Dosis aufgenommen wird. Sie gibt die maximale Belastung eines Gewebes, in unserem Fall der Hypophyse, wieder.

Um die verschiedenen Applikationen vergleichbar zu machen, waren weitere Berechnungen erforderlich. Die Berechnung der biologischen äquivalenten Dosis (BED) und äquivalenten Dosis bei 2 Gy Fraktionierung (EQD2) wurde nach dem linear-quadratischen Modell durchgeführt. Beginnend mit dem Entnehmen der relevanten Parameter (Anzahl der Fraktionen, Einzeldosis, α /β-Verhältnis) folgte das Einsetzen in die BED-Formel und die EQD2-Formel. In diesem Zusammenhang stellt das α/β-Verhältnis die intrinsische Radiosensitivität von Geweben dar. Spätreagierendes Gewebe hat tendenziell ein geringeres α/β-Verhältnis. Es ist empfindlicher für höhere Einzeldosen, und hat eine bessere Reparaturkapazität bei kleinen Fraktionsgrößen (Francolini et al., 2018). Im Vergleich dazu stehen die eher frühreagierenden Gewebe, die höhere α/β-Verhältnisse aufweisen. Die genauen α/β-Verhältnisse sind sehr variabel und höchst tumorspezifisch. Van Leeuwen et al. (2018) schlussfolgerten in ihrer Studie, dass ein α/β-Wert von etwa 4 Gy für Strukturen des zentralen Nervensystems gut geeignet sind (van Leeuwen et al., 2018). Basierend auf diesen Ergebnissen und der Klassifizierung von gutartigen ZNS-Tumoren als spätreaktive Gewebe, wurde daher für die folgenden Berechnungen ein α/β-Verhältnis von 4 Gy verwendet.

Beispielrechnung für BED und EQD2:
Anzahl der Fraktionen n = 28
Einzeldosis d = 1,8 Gy
Gesamtdosis D = 50,4 Gy
α/β = 4 Gy

BED = $n \times d\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)$

BED = $28 \times 1{,}8\left(1 + \frac{1{,}8}{4}\right) = 28 \times 1{,}8\,(1 + 0{,}45) = 28 \times 1{,}8 \times 1{,}45 = 28 \times 2{,}61$

BED = 73,08 Gy

und

EQD2 = $\frac{BED}{1+\frac{2}{\alpha/\beta}}$

EQD2 = $\frac{73{,}08}{1+\frac{2}{4}} = \frac{73{,}08}{1+0{,}5} = \frac{73{,}08}{1{,}5}$

EQD2 = 48,72 Gy

Für die in unserer Arbeit durchgeführte Analyse ist hauptsächlich die EQD2 Dosis von Relevanz, sodass im weiteren Verlauf nur diese verwendet werde.

2.6. Fragebögen

Neben der routinemäßigen körperlichen Untersuchung und der Anamneseerhebung, welche Bestandteil der medizinischen Standardverfahren sind, wurden zwei Fragebögen zu der Erfassung der Lebensqualität (EQ5 und EORTC QLQ-BN20) sowie ein selbstverfasster endokrinologischer Symptomfragebogen ausgehändigt. Im Verlauf erwies sich für diese Arbeit nur der EQ5 Fragebogen von Relevanz, sodass im Folgenden lediglich dieser beschrieben wird.

2.6.1. EQ5

Der EQ5 ist ein Gesundheitsfragebogen, der anhand von Selbsteischätzung den Gesundheitszustand in fünf Dimensionen beschreibt. Er ist krankheitsunspezifisch und somit eine gute Ergänzung zu dem oben genannten EORTC QLQ-BN20. Mithilfe der individuellen Skalierung der Gesundheit am Tag des Ausfüllens, ergibt sich somit ein gutes Instrument zur Einschätzung des subjektiven aktuellen Gesundheitszustands.

2.6.2. Aufbau und Inhalt des EQ5

Mit dem EQ5 lässt sich der Gesundheitszustand mittels Selbsteinschätzung in fünf Dimensionen beschreiben. Diese umfassen „Beweglichkeit/Mobilität“, „Für sich selbst sorgen“, „Alltägliche Tätigkeiten“, „Schmerzen/Körperliche Beschwerden“ und „Angst/Niedergeschlagenheit“. Für jede Dimension gibt es ebenfalls fünf Antwortmöglichkeiten. Als Antwortmöglichkeiten bestehen dimensionsübergreifend 1- „keine Probleme“, 2- „leichte Probleme“, 3- „mäßige Probleme“, 4- „große Probleme“ und 5-„extreme Probleme“. Die Patienten werden in diesem Teil des Fragebogens angewiesen, die Antwortmöglichkeit anzukreuzen, die den tagesaktuellen Gesundheitszustand am besten beschreibt. Der zweite Teil des Fragebogens besteht aus einer Skala von 0 bis 100, wobei jede Zahl in diesem Intervall vertreten ist. 0 beschreibt die am schlechtesten vorstellbare Gesundheit und 100 beschreit die am besten vorstellbare Gesundheit. Die Patienten werden angeleitet ihren gesamtgesundheitlichen Zustand nummerisch, mit Hilfe der Skala, darzustellen.

2.7. Endokrinologische Laboruntersuchungen

Die folgenden beiden Abschnitte sind in Zusammenarbeit mit Herrn Alexander Heer entstanden und stellen zugleich einen zentralen Bestandteil seiner Publikationsdissertation dar. Aufgrund der objektiven und standardisierten Methodik weisen die Darstellungen inhaltliche Überschneidungen auf.

Die biochemische Beurteilung der Hypophysenfunktion umfasste die Bestimmung der folgenden Basisparameter: Thyrotropin (TSH), freies Thyroxin (fT4), Lutropin (LH), Follitropin (FSH), Estradiol, Nüchtern-Testosteron und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) bei Männern, Prolaktin, Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) sowie Serum-Morgenkortisol (gemessen zwischen 8 und 10 Uhr). Diese Messungen wurden mittels Chemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA, Cobas e801, Roche Diagnostics) durchgeführt.

Sechzig Minuten nach der Verabreichung von 250 µg Cosyntropin (Alfasigma S.p.a., Via Ragazzi del ’99 – 40133 Bologna) wurde der insulinähnliche Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) mittels Immunoassay (IDS, iSYS) bestimmt. Zusätzlich erfolgten ein Blutbild (basierend auf Fluoreszenz-Durchflusszytometrie und Photometrie mit dem Sysmex

XN9000/XN1000 Analyzer) sowie die Messung der Serumkonzentrationen von Natrium und Kalium durch Potentiometrie (COBAS 8000 ISE, Roche Diagnostics). Die Estradiol-Bestimmung wurde unabhängig vom Menstruationszyklus oder Menopausenstatus durchgeführt. Sämtliche Analysen erfolgten unter Verwendung hausinterner Tests im Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn, Deutschland.

2.8. Diagnostische Kriterien der endokrinologischen Beurteilung

Zentrale Hypothyreose

Bei fT4-Werten unterhalb des Referenzbereichs, in Kombination mit erniedrigten oder normalen TSH-Werten, wurde eine zentrale Hypothyreose diagnostiziert.

Zentrale Nebenniereninsuffizienz

Mittels morgendlichen Plasma-ACTH und Serum-Kortisol Messungen wurde die funktionelle Integrität der hypothalamisch-hypophysären Nebennierenachse bestimmt. Im Zuge dessen wurde ebenfalls ein 250-µg-Cosyntropin-Stimulationstest unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Ein morgendlicher Kortisolwert von < 5 µg/dl bei fehlendem Anstieg des ACTH-Werts oder ein unzureichender Kortisolanstieg im Cosyntropin-Stimulationstest nach 60 min von < 18,1 µg/dl, wurde als Nebenniereninsuffizienz definiert. Bei fehlender Einwilligung oder Kontraindikation für den Cosyntropin-Stimulationstest wurden morgendliche Kortisolwerte von > 15,0 µg/dl als ausreichend und Werte von < 5,0 µg/dl als unzureichend für eine funktionelle Nebenniereninteg rität interpretiert.

Prolaktin-Mangel

Prolaktinwerte unterhalb des Referenzbereichs, nach Messung des freien Prolaktins nach PEG-Fällung, wurden als eine Mangel an Prolaktin definiert.

Wachstumshormon-Mangel

IGF-1 Werte unterhalb des altersspezifischen Referenzbereichs wurden als Wachstumshormonmangel definiert.

Gonadotropin-Mangel

Männer mit morgendlichem Serum-Testosteronwerten oder einem freien Androgenindex unterhalb des Referenzbereichs sowie Gonadotropinwerten im oder unterhalb des Referenzbereichs wurden als gonadotrop insuffizient eingestuft.

Postmenopausale Frauen mit Estradiol- und Gonadotropinwerten unterhalb des postmenopausalen Referenzbereichs wurden als gonadotrop insuffizient eingestuft.

Bei Prämenopausalen Frauen wurde eine sekundäre Gonadotropininsuffizienz vermutet, wenn eine Oligo- oder Amenorrhoe sowie niedrige Estradiol- und normale oder erniedrigte FSH- und LH- Werte vorlagen (Fleseriu et al., 2016).

2.9. Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS (Version 29.0.0.0 (241)) durchgeführt. Die Signifikanzschwelle wurde auf $\alpha = 0,05$ gesetzt. Grafiken und Diagramme wurden mit SPSS und Microsoft Word erstellt und für die visuelle Darstellung der Ergebnisse verwendet.

Deskriptive Statistik

Zur Übersicht der Studienpopulation wurde zuallererst die deskriptive Statistik berechnet. Die Studie umfasste mehrere Variablen, darunter das Auftreten neu entwickelter Hypophyseninsuffizienzen nach Strahlentherapie, das Vorhandensein einer Hypophyseninsuffizienz vor der Bestrahlung, die Art der Strahlentherapie, Vorbestrahlung, Tumorgröße (GTV und PTV) und die verschiedenen Bestrahlungs-Dosen (EQD2). Für alle genannten metrischen Variablen wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Interquartilsabstände bestimmt. Außerdem wurde der EQ5 Fragebogen ausgewertet und Gegenstand unserer weiteren Analyse.

Fortlaufende Statistik

Nicht parametrische Chi-Quadrat-Tests und Fisher-Exakt Tests wurden mittels Kreuztabellen angewendet, um die Auswirkung von folgenden Variablen auf das Auftreten neuer Hypophysen-Insuffizienzen zu analysieren:

1) Vorhandensein einer bereits bestehenden Hypophyseninsuffizienz vor der Bestrahlung

2) Art der Strahlentherapie
3) Bereits kranial vorbestrahlt
4) Geschlecht

Die Anwendung der Tests bedurfte keine Annahme der Normalverteilung, da die zu untersuchenden Variablen kategorial waren.

Anschließend wurden die potenziellen Einflüsse der Tumorgröße (PTV und GTV) sowie die Hypophysendosis (EQD2 in Gy) auf das Auftreten neu entwickelter Hypophyseninsuffizienzen untersucht. Die Normalverteilung der Daten wurde mittels eines Kolmogorov-Smirnov-Tests geprüft. Trotz Verletzung der Normalitätsannahme in der Patientengruppe ohne neue Insuffizienz wurde ein parametrischer Test durchgeführt. Diese Entscheidung stützte sich auf den zentralen Grenzwertsatz, der eine Annäherung der Stichprobenmittelwerte an die Normalverteilung nahelegt ($n > 30$). Daher wurde der parametrische, unabhängige t-Test durchgeführt, um die Mittelwerte der Tumorgröße und der Hypophysendosis zwischen Patientengruppen mit und ohne Hypophyseninsuffizienz zu vergleichen.

Zur Modellierung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens neu entwickelter Hypophyseninsuffizienzen in Abhängigkeit von den unabhängigen Variablen GTV, PTV, EQD2 (inklusive Untergruppen) wurde eine logistische Regression durchgeführt. Zunächst wurden die genannten Variablen jeweils in separaten Modellen analysiert, um ihre isolierten Effekte zu untersuchen. Anschließend wurde ein kombiniertes Modell erstellt, das die simultanen Effekte von PTV und mittlerer Dosis (EQD2 in Gy) erfasst und mittels ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic Curve) die Modellgüte bewertet.

Für die Ermittlung potenzieller Schwellenwerte wurde erneut eine ROC-Analyse durchgeführt. Im Gegensatz zu standardisierten Verfahren diente die ROC-Analyse hierbei nicht primär der Bewertung der Modellgüte, sondern der Identifikation möglicher Schwellenwerte für das PTV und die mittlere Dosis in der Stichprobe. Ziel war es, diese Schwellenwerte im klinischen Kontext zu interpretieren und ihre potenzielle Relevanz für die Behandlung zu beurteilen.

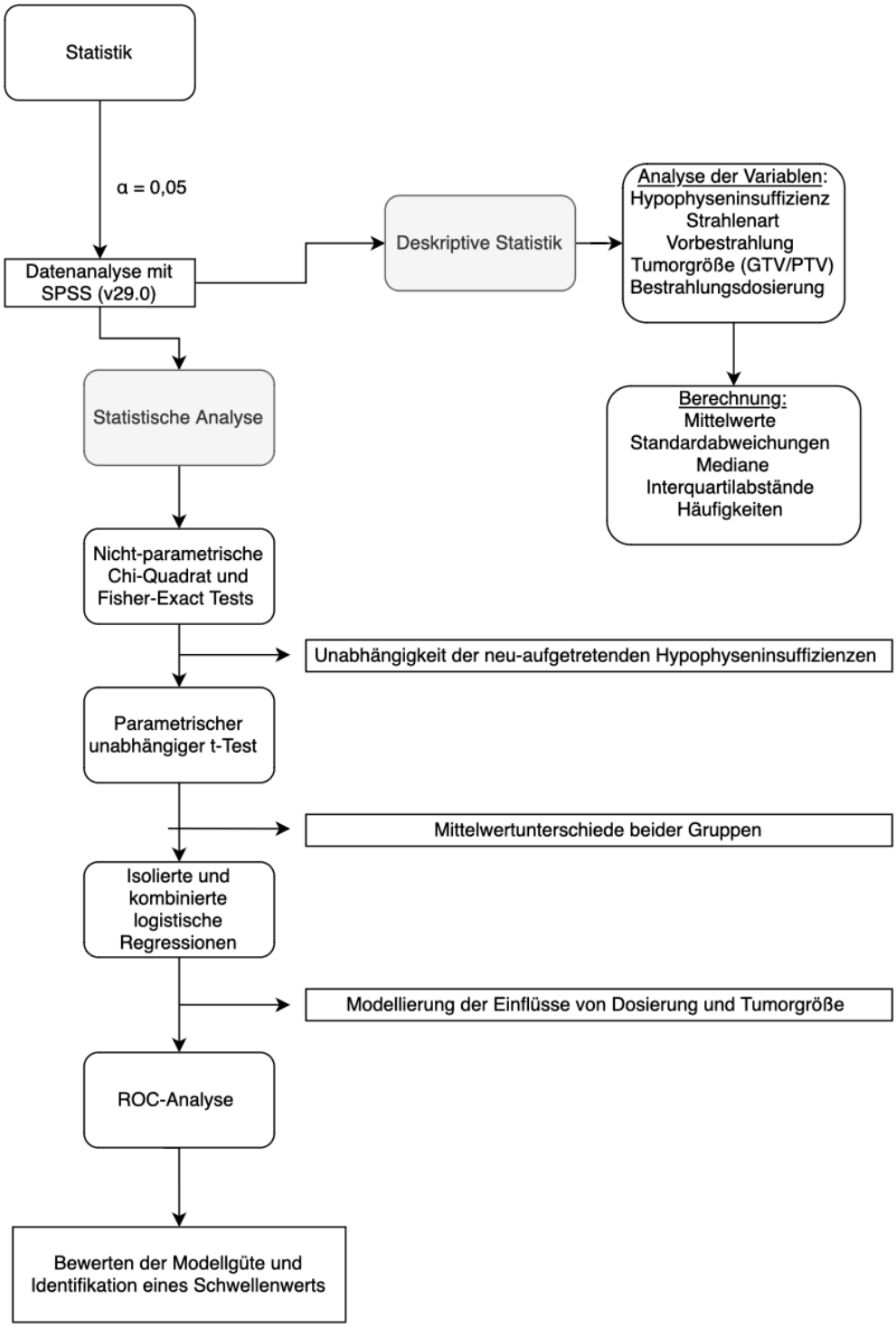

Abb. 6: Flowchart - Übersicht der Statistik

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Stichprobenübersicht

Insgesamt besteht die Studienpopulation aus 56 Patienten, davon 14 (25 %) männlich und 42 (75 %) weiblich. Das mittlere Alter bei der letzten endokrinologischen Nachsorge beträgt 57 Jahre (IQR: 50-63). Bei 36 Patienten (64,3 %) stellte ein Meningeom die primäre Diagnose dar. 20 Patienten (37,7 %) wurden aufgrund eines Hypophysenadenoms behandelt. Der endokrinologische Nachsorgetermin lag im Mittel 83,5 Monate nach dem letzten Bestrahlungszyklus (IQR: 42-103). Insgesamt wurden 32 Patienten (57,1 %), 12 Meningeome und 20 Hypophysenadenome, vor der initialen Bestrahlung operiert. Die Lokalisation der Meningeome war wie folgt verteilt: Sphenoidal 13 (36 %), Sinus Cavernosus 8 (22 %), Clivus/Petroclival 4 (11 %), Frontobasal 3 (8 %), Tuberkulum sellae 2 (6 %), Optikusscheide 2 (6 %), Felsenbein 2 (6 %), Falx 1 (3 %), Temporal 1 (3 %). Von den 56 stereotaktisch bestrahlten Patienten wurden 42 Patienten (75 %) stereotaktisch fraktioniert, 10 Patienten (17,9 %) stereotaktisch radiochirurgisch und 4 Patienten (7,1 %) stereotaktisch hypofraktioniert bestrahlt.

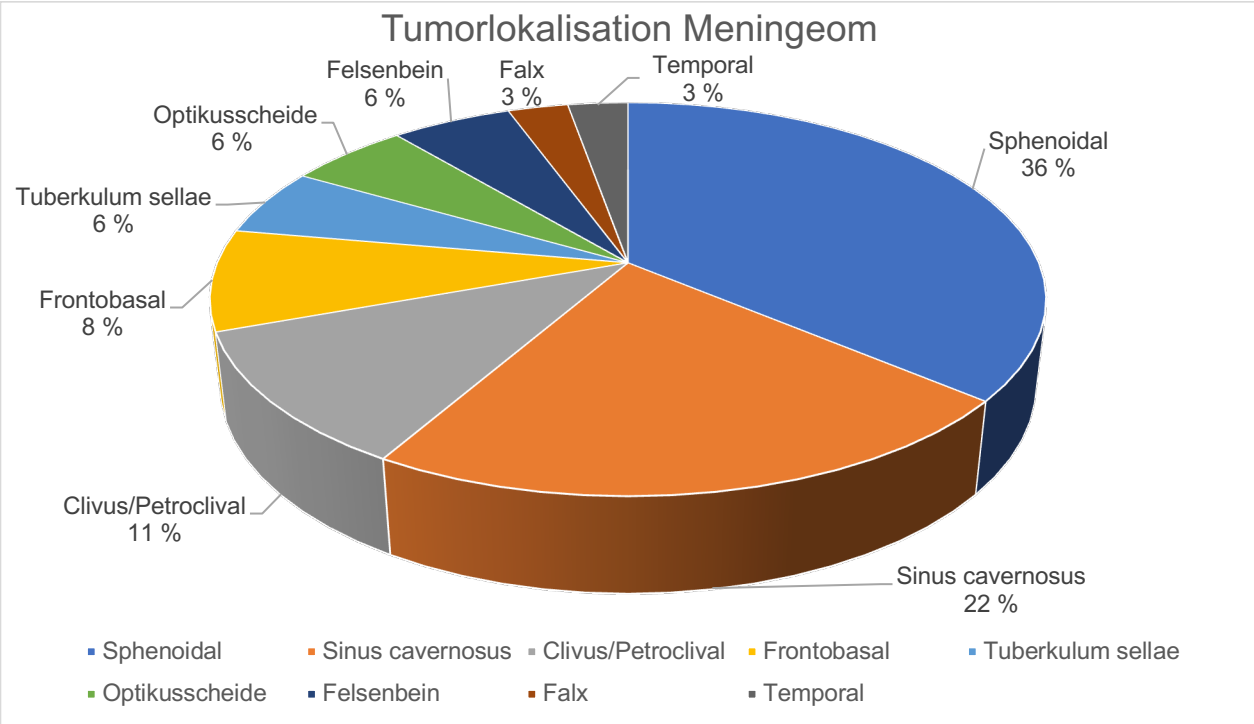

Abb. 7: Verteilung der Tumorlokalisation der Meningeome

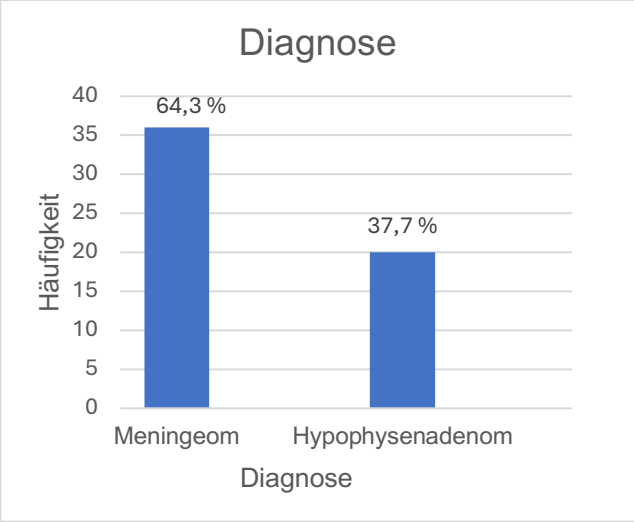

Abb. 8: Verteilung der Diagnosen

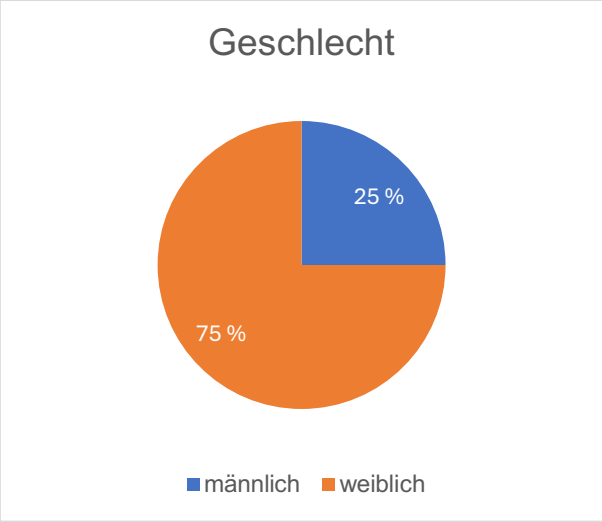

Abb. 9: Verteilung des Geschlechts

Eine neue Hypophyseninsuffizienz entwickelten 6 von 56 Patienten (10,7 %). 4 von 56 Patienten (7,1 %) wurden aufgrund eines Meningeoms bestrahlt und 2 von 56 Patienten (3,6 %) aufgrund eines Hypophysenadenoms. Alle Patienten, die eine neue Insuffizienz entwickelten, wurden stereotaktisch fraktioniert bestrahlt. Die gonadotrope Achse war mit 4 Fällen (7,1 %) am häufigsten betroffen. Die laktotrope, somatotrope, thyreotrope und kortikotrope Achse war jeweils in einem Fall (1,8 %) betroffen. Von den 6 Patienten, die eine Insuffizienz entwickelten, waren bei einer weiblichen Patientin drei der oben genannten Achsen gleichzeitig betroffen (gonadotrope, kortikotrope, thyreotrope Achse). Bei den restlichen 5 Patienten war jeweils nur eine Hormonachse insuffizient. Alle 6 Patienten waren weiblich. Eine Patientin wurde substitutionspflichtig (1,8 %).

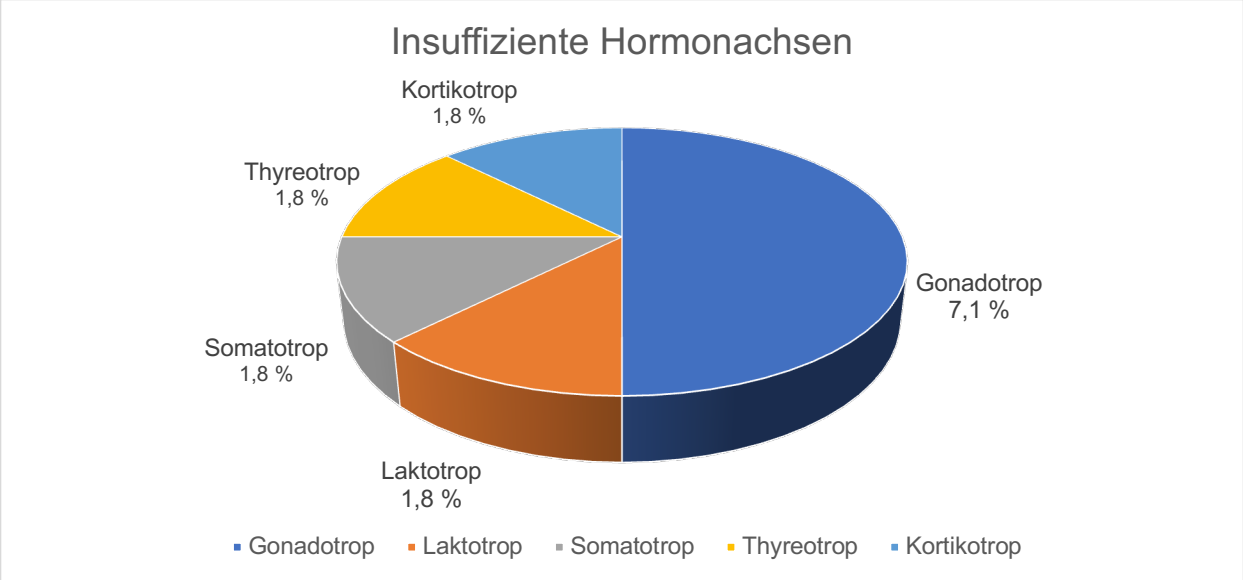

Abb. 10: Verteilung der neu aufgetretenen insuffizienten Hormonachsen

3.1.2. EQ5 Fragebögen

Die Auswertung des Fragebogens erfolgte in den folgenden fünf Dimensionen: Beweglichkeit, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst. Als Antwortmöglichkeiten bestehen dimensionsübergreifend, 1- „keine Probleme“, 2- „leichte Probleme“. 3- „mäßige Probleme“, 4- „große Probleme“ und 5- „extreme Probleme“. Zum Schluss erfolgte die Einschätzung der Lebensqualität. Die Skala reicht von 0 bis 100, wobei jede Zahl in diesem Intervall vertreten ist. 0 beschreibt die schlechteste vorstellbare Gesundheit und 100 beschreibt die beste vorstellbare Gesundheit.

Beweglichkeit

37 Patienten (66,1 %) gaben an, keine Probleme mit der Beweglichkeit zu haben. 7 Patienten (12,5 %) empfanden leichte Probleme, 11 Patienten (19,6 %) mäßige Probleme und 1 Patient (1,8 %) extreme Probleme. Frauen gaben im Durchschnitt einen Wert von 1,69 (CI: 1,38-2,00; SD: 1,00; $p < 0,001$) an. Männer im Durchschnitt einen Wert von 1,29 (CI: 0,93-1,64; SD: 0,61; $p < 0,001$).

Tab. 1: Verteilung der Punkteangabe für Beweglichkeit

	Anzahl der Patienten	**Prozentwert**
keine Probleme	37	66,1 %
leichte Probleme	7	12,5 %
mäßige Probleme	11	19,6 %
große Probleme	0	0 %
extreme Probleme	1	1,8 %
Insgesamt	**56**	**100 %**

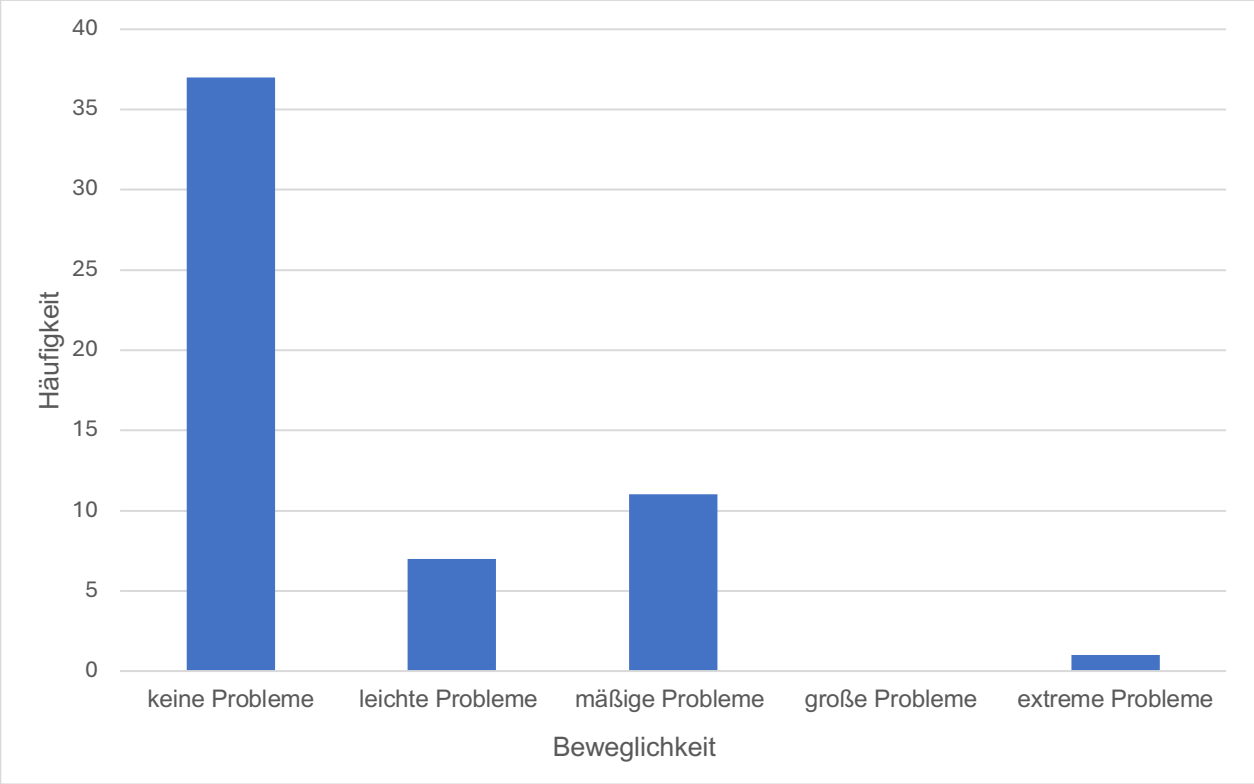

Abb. 11: Veranschaulichung der Punkteangabe für Beweglichkeit

Selbstversorgung

51 Patienten (91,1 %) gaben an, keine Probleme bei der Selbstversorgung zu haben. 1 Patient (1,8 %) leichte Probleme, 3 Patienten (5,4 %) mäßige Probleme und 1 Patient (1,8 %) extreme Probleme. Männer gaben im Schnitt einen Wert von 1,00 (CI: 1,00-1,00; SD: 0; $p < 0,001$) an. Frauen von 1,26 (CI: 1,01-1,51; SD: 0,80; $p < 0,001$).

Tab. 2: Verteilung der Punkteangabe für Selbstversorgung

	Anzahl der Patienten	**Prozentwert**
keine Probleme	51	91,1 %
leichte Probleme	1	1,8 %
mäßige Probleme	3	5,4 %
große Probleme	0	0 %
Extreme Probleme	1	1,8 %
Insgesamt	**56**	**100 %**

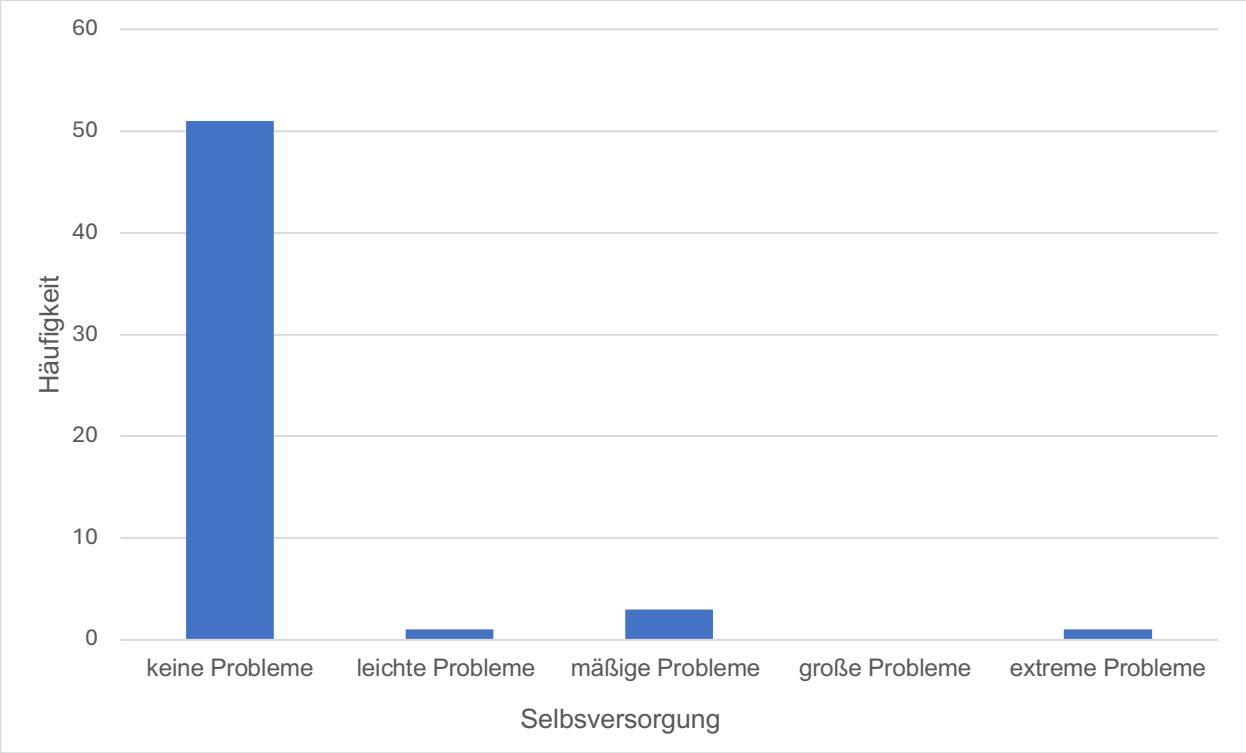

Abb. 12: Veranschaulichung der Punkteangabe für Selbstversorgung

Alltägliche Tätigkeiten

34 Patienten (60,7 %) gaben an keine Probleme mit Alltäglichen Tätigkeiten zu haben. 11 Patienten (19,6 %) leichte Probleme, 4 Patienten (7,1 %) mäßige Probleme, 6 Patienten (10,7 %) große Probleme und 1 Patient (1,8 %) extreme Probleme. Frauen gaben im Durchschnitt einen Wert von 1,79 (CI: 1,41-2,16; SD: 1,20; $p < 0,001$) an. Männer im Durchschnitt einen Wert von 1,57 (CI: 1,14-2,00; SD: 0,76; $p < 0,001$).

Tab. 3: Verteilung der Punkteangabe für alltägliche Tätigkeiten

	Anzahl der Patienten	**Prozentwert**
keine Probleme	34	60,7 %
leichte Probleme	11	19,6 %
mäßige Probleme	4	7,1 %
große Probleme	6	10,7 %
extreme Probleme	1	1,8 %
Insgesamt	**56**	**100 %**

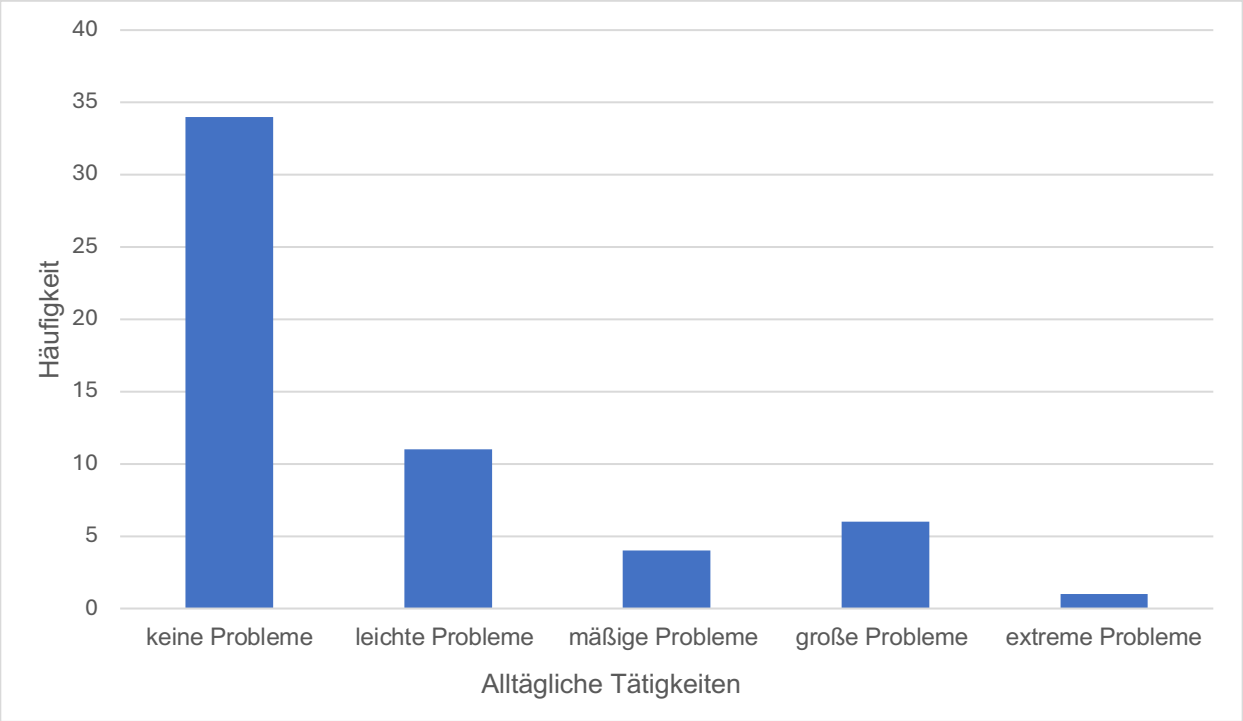

Abb. 13: Veranschaulichung der Punkteangabe für alltägliche Tätigkeiten

Schmerzen

23 Patienten (41,1 %) gaben keine Probleme mit Schmerzen an. Schmerzen wurden in diesem Fragebogen nicht näher definiert. 13 Patienten (23,2 %) leichte Probleme, 13 Patienten (23,2 %) mäßige Probleme, 6 Patienten (10,7 %) große Probleme und 1 Patient (1,8 %) extreme Probleme. Frauen gaben im Durchschnitt einen Wert von 2,24 (CI: 1,86-2,61; SD: 1,21; $p < 0,001$) an. Männer im Durchschnitt einen Wert von 1,71 (CI: 1,14-2,29; SD: 0,99; $p < 0,001$).

Tab. 4: Verteilung der Punkteangabe für Schmerzen

	Anzahl der Patienten	**Prozentwert**
keine Probleme	23	41,1 %
leichte Probleme	13	23,2 %
mäßige Probleme	13	23,2 %
große Probleme	6	10,7 %
extreme Probleme	1	1,8 %
Insgesamt	**56**	**100 %**

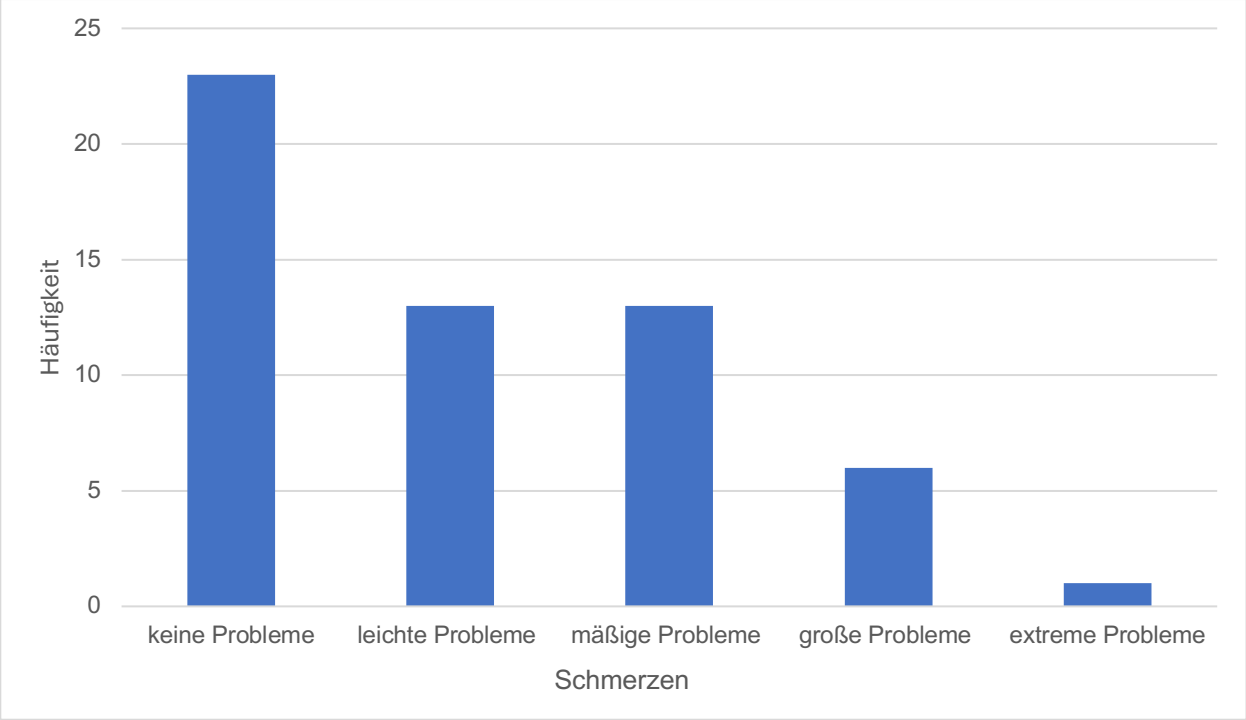

Abb. 14: Veranschaulichung der Punkteangabe für Schmerzen

Angst

30 Patienten (53,6 %) gaben an, keine Probleme bezüglich Angstzustände gehabt zu haben. 17 Patienten (30,4 %) leichte Probleme, 7 Patienten (12,5 %) mäßige Probleme und 2 Patienten (3,6 %) große Probleme. Kein Patient berichtete von extremen Problemen mit Angst. Frauen gaben im Durchschnitt einen Wert von 1,71 (CI: 1,45-1,98;

SD: 0,86; p < 0,001) an. Männer im Durchschnitt einen Wert von 1,50 (CI: 1,06-1,94; SD: 0,76; p < 0,001).

Tab. 5: Verteilung der Punkteangabe für Angst

	Anzahl der Patienten	**Prozentwert**
keine Probleme	30	53,6 %
leichte Probleme	17	30,4 %
mäßige Probleme	7	12,5 %
große Probleme	2	3,6 %
extreme Probleme	0	0 %
Insgesamt	**56**	**100 %**

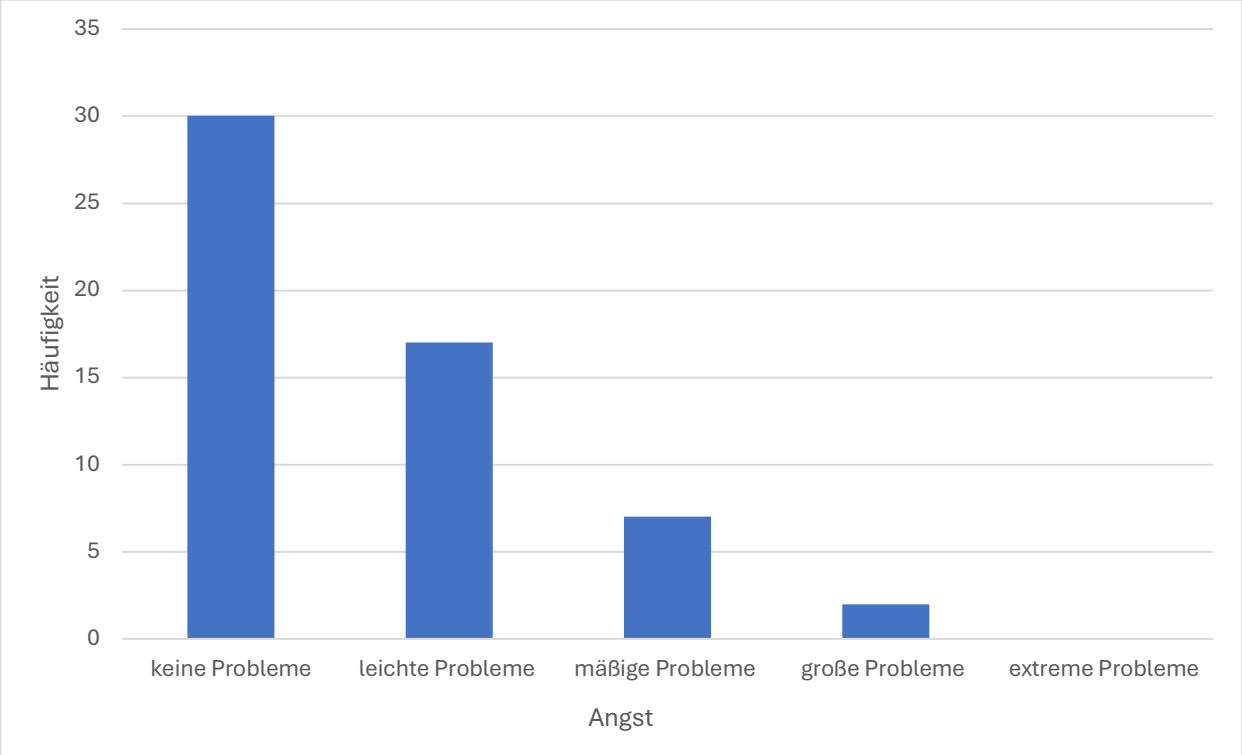

Abb. 15: Veranschaulichung der Punkteangabe für Angst

Lebensqualität

Die Verteilung der Lebensqualitätsskala wird ersichtlich in Abb. 17. Frauen gaben im Durchschnitt einen Wert von 71,90 (CI: 66,12-77,69; SD :18,56; p > 0,001) an. Männer im Durchschnitt einen Wert von 73,79 (CI: 64,21-83,37; SD: 16,59; p < 0,163).

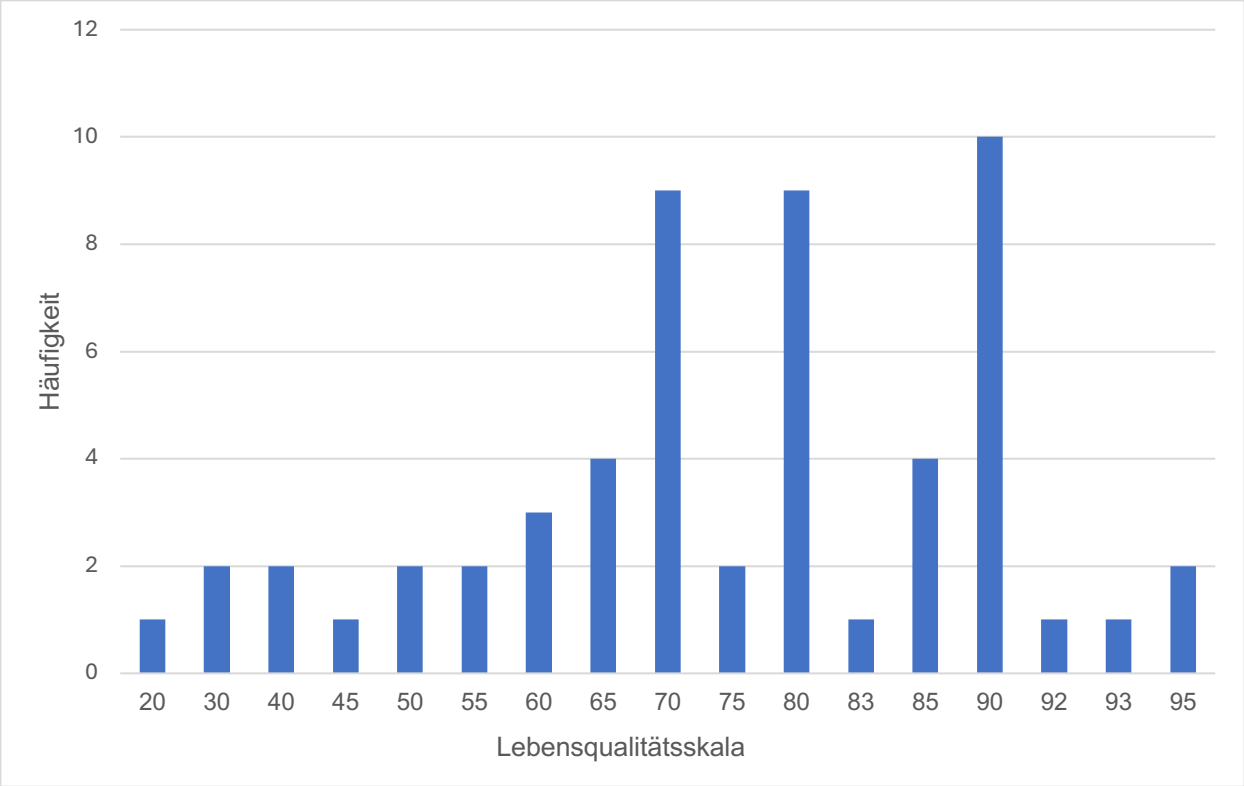

Abb. 16: Verteilung der Lebensqualitätsskala

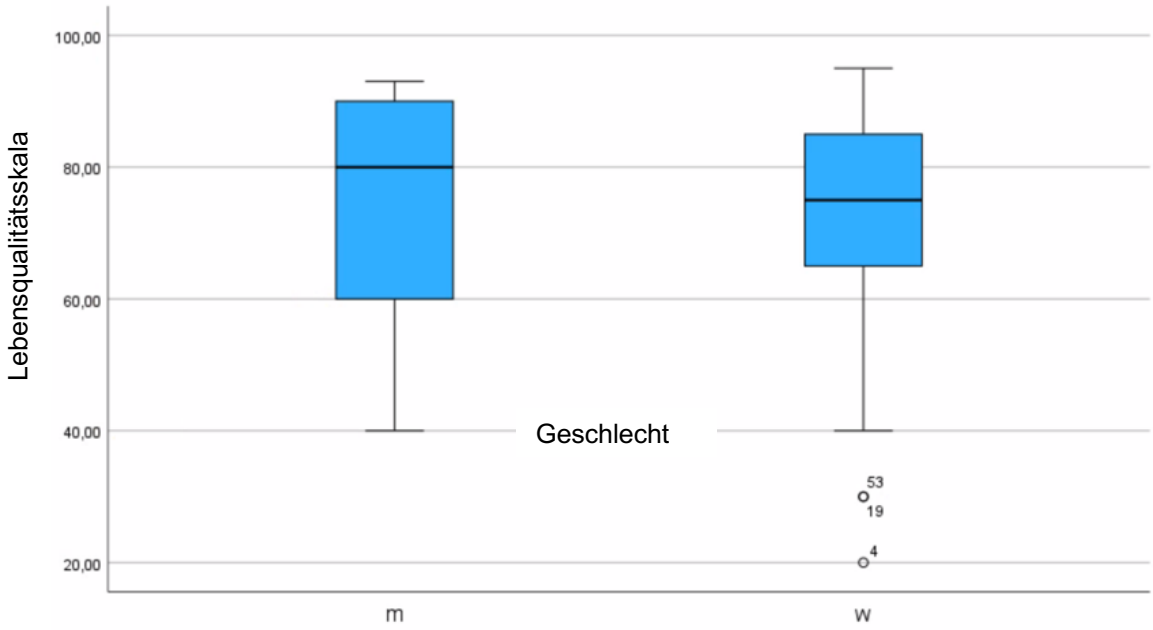

Abb. 17: Lebensqualität Männer und Frauen getrennt und im Vergleich

Der ausgewertete EQ5 Fragebogen zeigt, dass die wenigsten Patienten extreme Probleme in den fünf Dimensionen angaben. Außerdem lässt sich anhand der Diagramme ebenfalls zeigen, dass die meisten Patienten insgesamt nur von keinen oder leichten Symptomen berichteten. Die Ergebnisse der Lebensqualitätskala weisen auf eine insgesamt gute Lebensqualität nach der Bestrahlung hin.

3.1.3. Bestrahlungsdaten

Als weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit wurde der Zusammenhang von Hypophysendosis und Tumorgröße im Hinblick auf das Entwickeln von neuen Hypophyseninsuffizienzen untersucht.

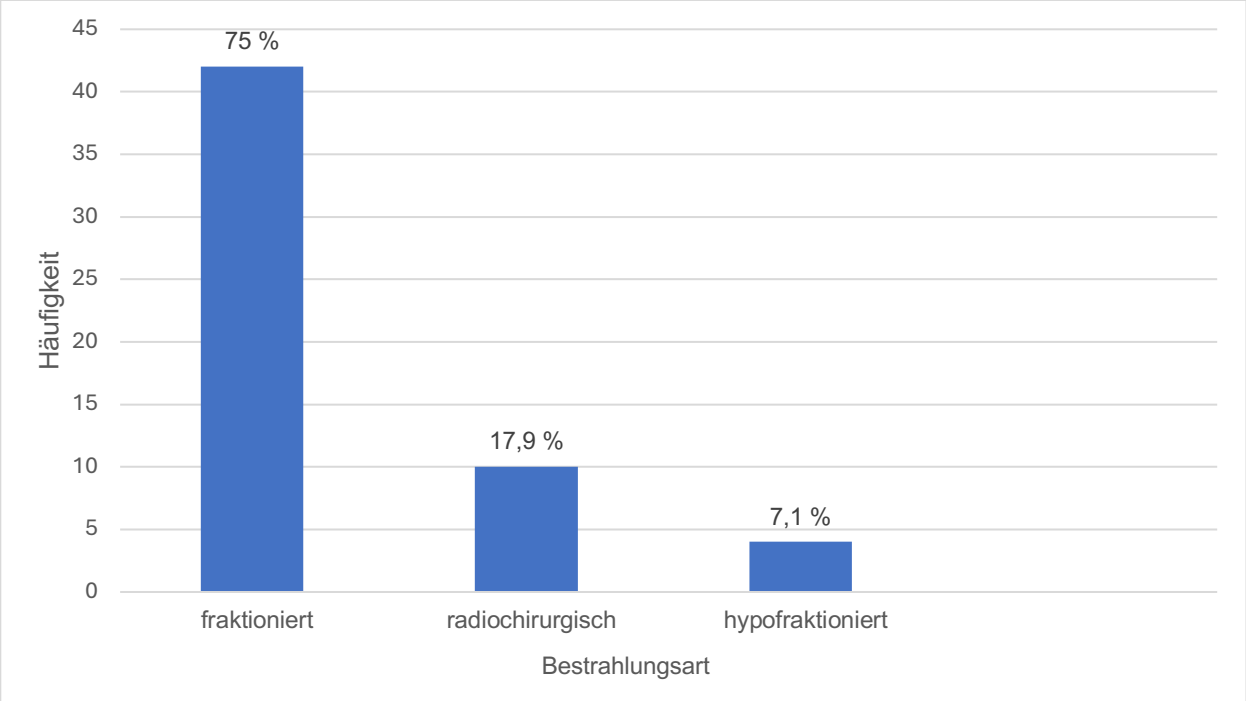

Abb. 18: Verteilung der Bestrahlungsarten

Fraktioniert bestrahlte Patienten n = 42

Tab. 6: Hypophysendosis (Gy) der fraktioniert bestrahlten Patienten

	Mean	**CI**	**Median**	**SD**	**IQR**
Minimale Dosis	18,43	13,85-23,01	13,21	14,71	21,85
Mittlere Dosis	35,69	30,41-40,98	40,05	16,97	29,14
Maximale Dosis	46,51	41,73-51,29	53,16	15,34	11,80
2% Dosis	45,19	40,22-50,16	52,76	15,94	17,43

Hypofraktioniert bestrahlte Patienten n = 4

Tab. 7: Hypophysendosis (Gy) der hypofraktioniert bestrahlten Patienten

	Mean	CI	Median	SD	IQR
Minimale Dosis	6,37	0,07-12,68	6,33	3,96	7,66
Mittlere Dosis	23,38	0,17-46,58	21,32	14,59	27,86
Maximale Dosis	36,31	21,09-51,52	37,33	9,56	18,37
2% Dosis	33,00	13,99-52,01	33,40	11,94	23,08

Radiochirurgisch bestrahlte Patienten n = 10

Tab. 8: Hypophysendosis (Gy) der radiochirurgisch bestrahlten Patienten

	Mean	CI	Median	SD	IQR
Minimale Dosis	1,50	0,81-2,20	1,35	0,97	1,95
Mittlere Dosis	7,63	5,58-9,68	7,68	2,87	1,97
Maximale Dosis	13,14	10,66-15,63	13,04	3,47	2,89
2% Dosis	12,62	10,05-15,19	12,24	3,60	2,92

Um die verschiedenen Strahlenarten in Bezug auf Dosis und Tumorvolumen besser miteinander vergleichen zu können, wurde die Hypophysendosis in die äquivalente Dosis bei 2 Gy Fraktionierung (EQD2) umgerechnet.

Tab. 9: Mittlere und 2% Dosis (EQD2 in Gy) aller Patienten

	Mean	CI	Median	SD	IQR
Mittlere Dosis	31,63	27,15-36,11	32,97	16,73	30,96
2% Dosis	41,69	37,38-46,00	48,99	16,10	21,24

3.1.4. Tumorgröße

Das durchschnittliche Planungszielvolumen (PTV cm³) der Patientengruppe liegt bei 7,52 cm³ (CI: 5,63-9,40; SD: 7,04). Das durchschnittliche makroskopische Tumorvolumen (GTV cm³) liegt bei 5,12 cm³ (CI: 3,72-6,52; SD: 5,22).

Tab. 10: Tumorvolumen (PTV und GTV in cm³) aller Patienten

	Mean	**CI**	**Median**	**SD**	**IQR**
PTV	7,52	5,63-9,40	4,51	7,04	9,47
GTV	5,12	3,72-6,52	2,82	5,22	6,77

3.2. Statistische Analyse

3.2.1. Unabhängigkeit des Auftretens neu entwickelter Hypophyseninsuffizienzen

1) Um den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer bereits bestehenden Hypophyseninsuffizienz und der Entwicklung einer neuen Hypophyseninsuffizienz nach Bestrahlung zu untersuchen, wurde eine Kreuztabelle erstellt und ein Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest durchgeführt.

H0: Es gibt keinen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer bereits bestehenden Hypophyseninsuffizienz und dem Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz nach der Bestrahlung.

H1: Es gibt einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer bereits bestehenden Hypophyseninsuffizienz und dem Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz nach der Bestrahlung.

In der Stichprobe entwickelten 5 Patienten (10,9 %), die vor der Bestrahlung keine Insuffizienz hatten, eine neue Hypophyseninsuffizienz. Von den 9 Patienten (90 %), die bereits vor der Bestrahlung eine Hypophyseninsuffizienz hatten, entwickelte 1 Patient (10 %) eine weitere Insuffizienz. Der Hypothesentest zeigte mit einem p-Wert von p = 0,936 keine statistische Signifikanz. Folglich gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz und dem Vorhandensein einer bereits bestehenden Insuffizienz in dieser Patientengruppe. Die Nullhypothese (H0) kann nicht verworfen werden. Ein erhöhter p-Wert deutet darauf hin, dass beide Gruppen sich ähneln.

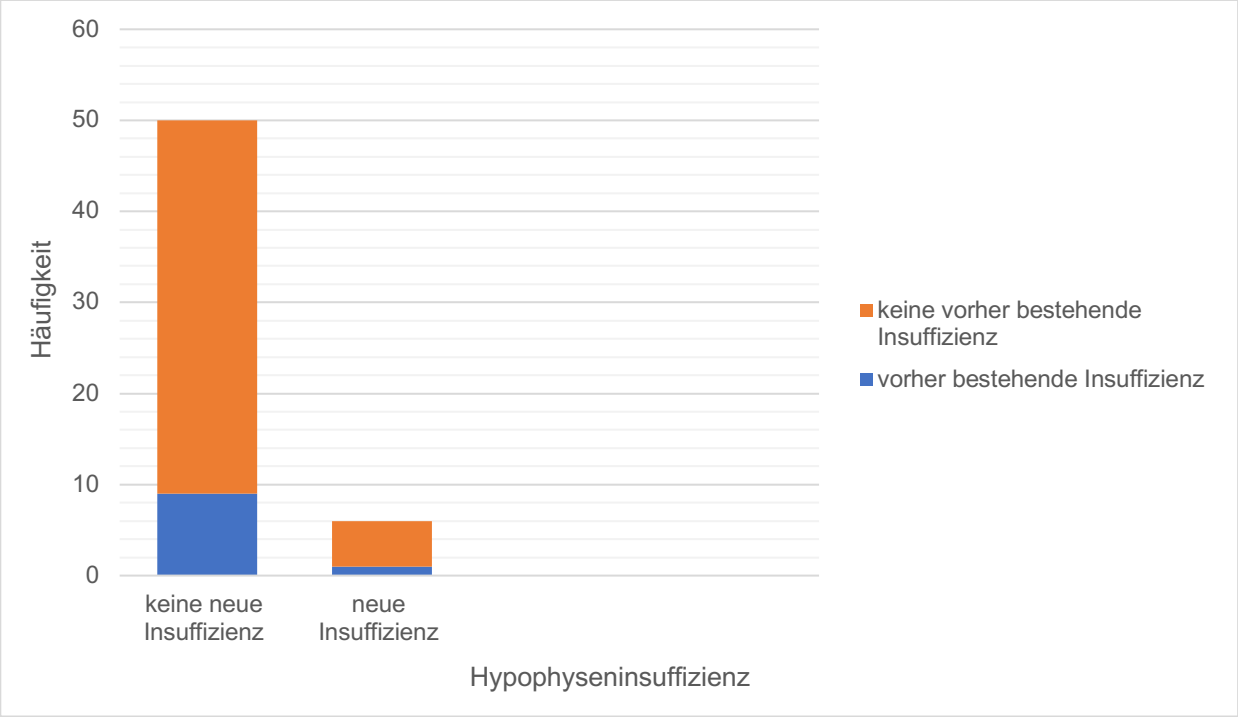

Abb. 19: Zusammenhang zwischen vorher bestehender Hypophyseninsuffizienz und neu aufgetretener Hypophyseninsuffizienz

2) Um den Zusammenhang zwischen der Art der Strahlentherapie und dem Auftreten neu entwickelter Hypophyseninsuffizienzen zu untersuchen, wurde ein Fisher-Exakt-Test durchgeführt.

H0: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Strahlenart und dem Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz nach der Bestrahlung.

H1: Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Strahlenart dem Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz nach der Bestrahlung.

Fraktioniert bestrahlt wurden 42 Patienten, von denen 6 (14,3 %) eine neue Insuffizienz nach der Bestrahlung entwickelten. 4 Patienten wurden hypofraktioniert bestrahlt und 10 wurden radiochirurgisch bestrahlt. Niemand aus diesen Patientengruppen entwickelte eine Insuffizienz.

Die Bedingungen für den Chi-Quadrat-Test wurden nicht erfüllt, sodass die Ergebnisse des Fisher-Exakt-Tests verwendet wurden. 66,7 % der Zellen haben eine Zellhäufigkeit unter 5 aufgewiesen. Bei einem p-Wert von 0,738 lässt sich die Nullhypothese nicht signifikant verwerfen und es kann an der Nullhypothese festgehalten werden, dass kein

Zusammenhang zwischen der Strahlenart und dem Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz besteht. Allerdings zeigt die Analyse der Gruppengröße eine Schwäche, da die einzelnen Strahlenarten nicht gleich verteilt sind. Somit lässt sich keine klare Aussage bezüglich des Einflusses der Strahlenart machen (siehe Abb. 16).

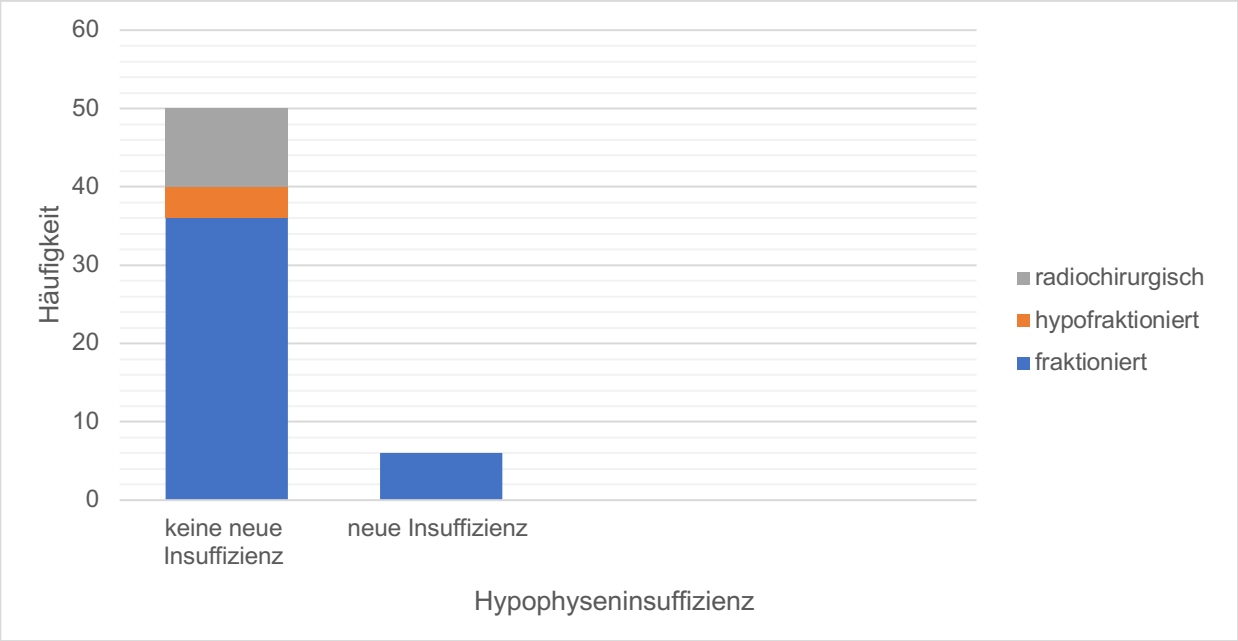

Abb. 20: Zusammenhang zwischen der Strahlenart und dem Auftreten neu entwickelter Hypophyseninsuffizienzen

3) Um den Zusammenhang zwischen einer Vorbestrahlung und dem Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz zu untersuchen, wurde ein Fisher-Exakt-Test durchgeführt.

H0: Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Vorbestrahlung und dem Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz nach Bestrahlung.

H1: Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Vorbestrahlung und dem Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz nach Bestrahlung.

Von den 50 Patienten ohne Vorbestrahlung entwickelten 44 (88 %) keine neue Insuffizienz nach Bestrahlung. 6 (12 %) Patienten entwickelten eine neue Insuffizienz nach Bestrahlung. Von den 6 Patienten mit Vorbestrahlung entwickelte niemand eine neue Insuffizienz nach Bestrahlung.

Die Bedingungen des Chi-Square Tests wurden nicht erfüllt, sodass auch hier das Ergebnis des Fisher-Exakt-Tests verwendet wurde. 25 % der Zellen haben eine Zellhäufigkeit unter 5 aufgewiesen. Der Fisher-Exakt-Test ergab einen p-Wert von 1,000. Da dieser p-Wert deutlich über der Signifikanzschwelle von 0.05 liegt, gibt es keine ausreichenden Beweise, um die Nullhypothese zu verwerfen. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Vorbestrahlung und der Entwicklung einer neuen Hypophyseninsuffizienz nach Bestrahlung.

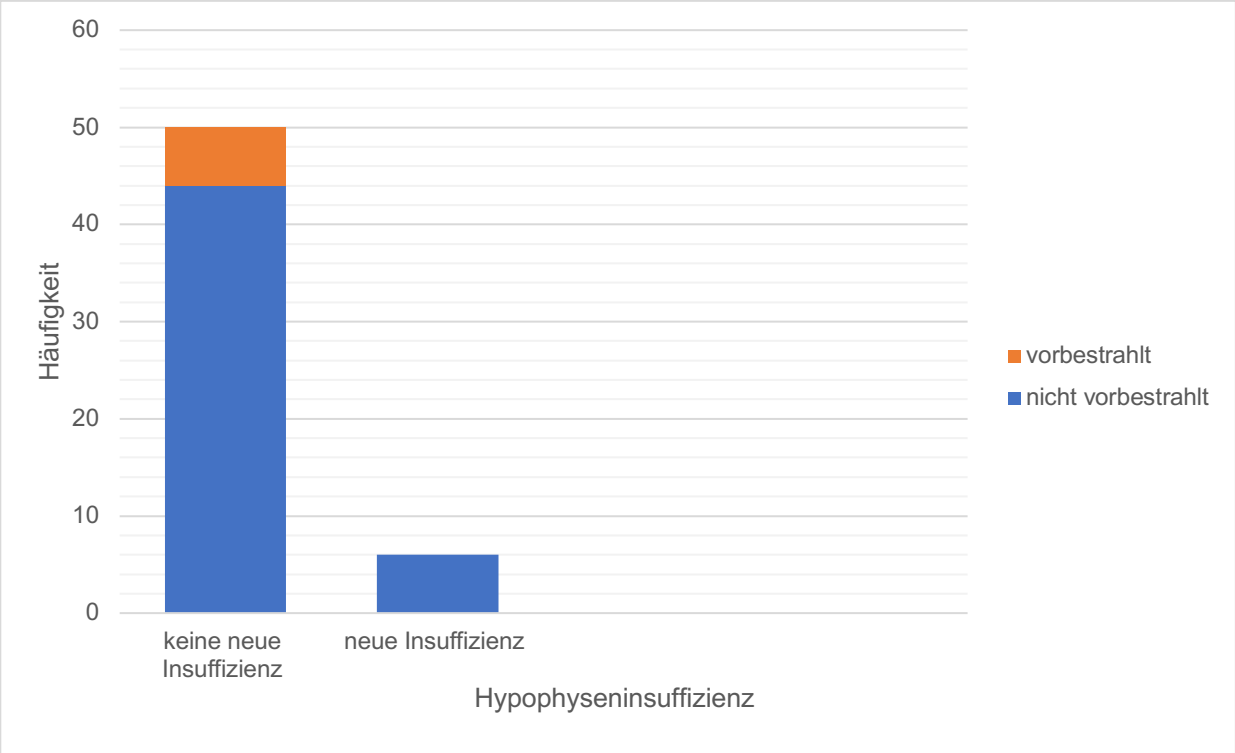

Abb. 21: Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Vorbestrahlung und dem Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz

4) Um den Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz zu untersuchen, wurde ein Fisher-Exakt-Test durchgeführt.

H0: Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz nach Bestrahlung.

H1: Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz nach Bestrahlung.

Von den 50 Patienten ohne neue Hypophyseninsuffizienz waren 14 (28 %) männlich und 36 (72 %) weiblich. Alle Patienten mit neu aufgetretener Hypophyseninsuffizienz waren weiblich. Die Bedingungen für den Chi-Quadrat-Test wurden nicht erfüllt, da 50 % der Zellen eine erwartete Zellhäufigkeit unter 5 aufwiesen. Daher wurde der Fisher-Exakt-Test verwendet. Er ergibt einen p-Wert von 0,319 und somit besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Entwicklung einer neuen Hypophyseninsuffizienz nach Bestrahlung.

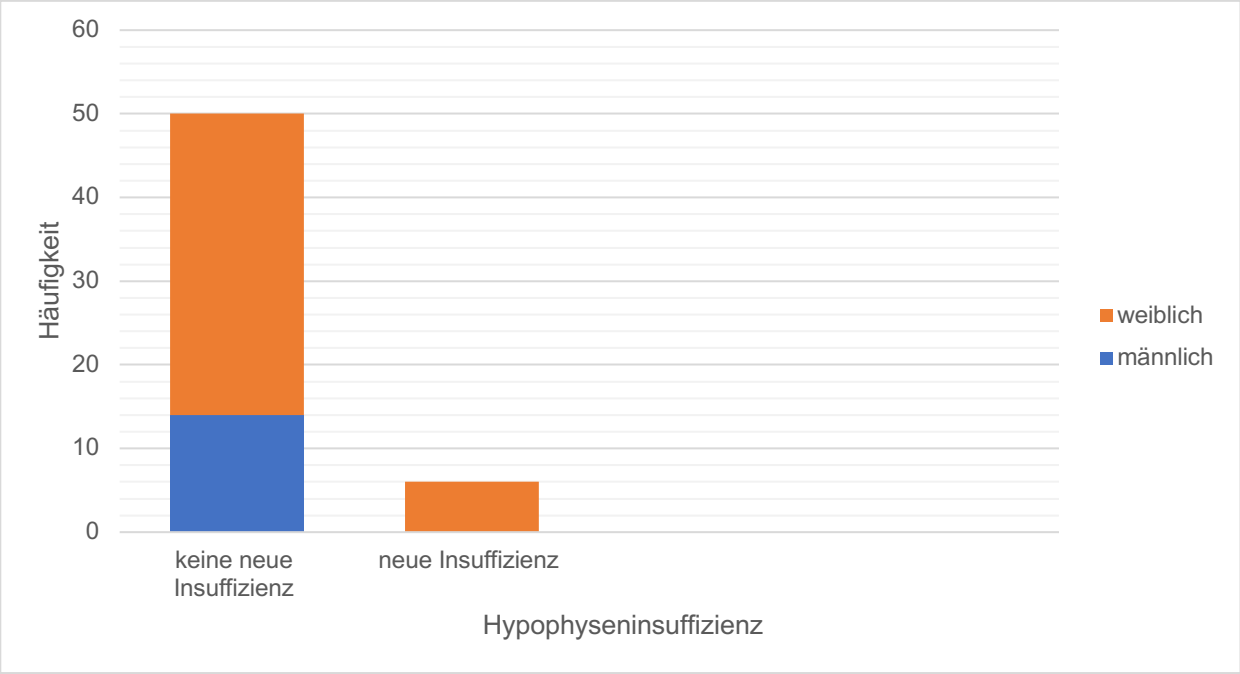

Abb. 22: Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz

Zusammenfassend konnten mit den durchgeführten Tests keine signifikanten Einflüsse von bereits bestehenden Insuffizienzen, der Strahlenart, vorangegangenen Bestrahlungen und dem Geschlecht festgestellt werden. Somit können im nächsten Schritt die statistischen Analysen auf die Untersuchung der Einflüsse von Dosis und Tumorgröße fokussiert werden.

3.2.2. Vergleichen der Mittelwerte

3.2.2.1. Hypophysendosis

Alle Strahlendosen wurden in eine Standarddosierung (EQD2) umgerechnet, um die unterschiedlichen Bestrahlungsarten miteinander vergleichen zu können. Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Dosis und dem Entwickeln einer Hypophyseninsuffizienz wurden zwei unabhängige t-Tests durchgeführt. Die mittlere Hypophysendosis und die 2% Hypophysendosis wurden zwischen beiden Populationsgruppen, mit und ohne neu entwickelter Hypophyseninsuffizienz, verglichen.

Um die beiden Gruppen miteinander zu vergleichen, wurde zunächst die Normalverteilung der Daten geprüft. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab für die Gruppe der Patienten ohne neu aufgetretene Hypophyseninsuffizienz keine Normalverteilung für die mittleren EQD2- und 2%-EQD2-Daten ($p = 0{,}007$ bzw. $p < 0{,}001$). In der Patientengruppe mit neu aufgetretener Hypophyseninsuffizienz hingegen waren beide Variablen normalverteilt ($p = 0{,}200$).

Trotz der Verletzung der Normalitätsannahme in der Patientengruppe ohne neue Insuffizienz, wurde ein parametrischer Test durchgeführt. Diese Entscheidung stützte sich auf den zentralen Grenzwertsatz, dem zufolge sich die Stichprobenmittelwerte bei hinreichend großer Stichprobengröße ($n > 30$) einer Normalverteilung annähern. Dennoch sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass die Normalitätsverletzung in einer Gruppe die Testergebnisse potenziell beeinflussen und zu Verzerrungen führen könnte.

Die Ergebnisse des ersten Tests zeigen, dass die mittlere Dosis bei Patienten ohne Insuffizienz signifikant niedriger war ($M = 30{,}22$; $SD = 16{,}85$) als bei Patienten mit Insuffizienz ($M = 43{,}35$; $SD = 10{,}49$). Der Levene-Test zeigte signifikant ungleiche Varianzen ($p = 0{,}046$), daher wurden die Ergebnisse des t-Tests für ungleiche Varianzen verwendet. Es gab einen signifikanten Unterschied in den Dosen zwischen den beiden Gruppen ($t\ (8.49) = -2{,}68$; $p = 0{,}027$). Das Ausmaß der Mittelwertunterschiede (Mittelwertdifferenz = -13,13; 95%-CI: [-24,32;1.94]) war mit einem Cohen’s d von -0,80 groß und deutet somit auf einen großen Unterschied beider Gruppen hin.

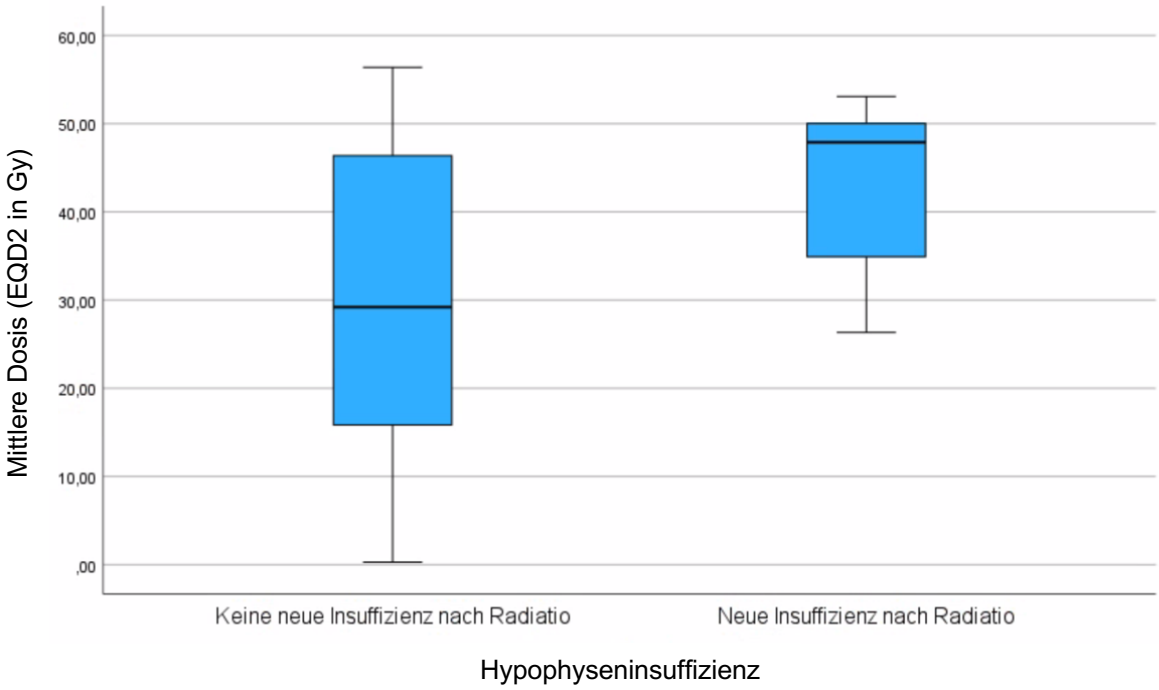

Abb. 23: Mittelwertvergleich der mittleren Dosis (EQD2 in Gy) beider Gruppen

In dem zweiten durchgeführten unabhängigen t-Test zeigt sich ebenfalls, dass die 2% Dosis bei Patienten ohne Insuffizienz signifikant niedriger war (M = 40,52; SD = 16,63) als bei Patienten mit Insuffizienz (M = 51,40; SD = 3,55). Auch hier wies der Levene-Test signifikant ungleiche Varianzen auf (p = 0.005). Die Ergebnisse des t-Tests für ungleiche Varianzen wurden verwendet. Der t-Test ergab einen signifikanten Unterschied in den Dosen (t (38.53) = -3,94; p < 0,001). Das Ausmaß der Mittelwertunterschiede (Mittelwertdifferenz = -10,88; 95%-CI: [-16,47; -5,29]) war mit einem Cohen's d von -1.685 ebenfalls groß was auf einen großen Unterschied beider Gruppen hindeutet.

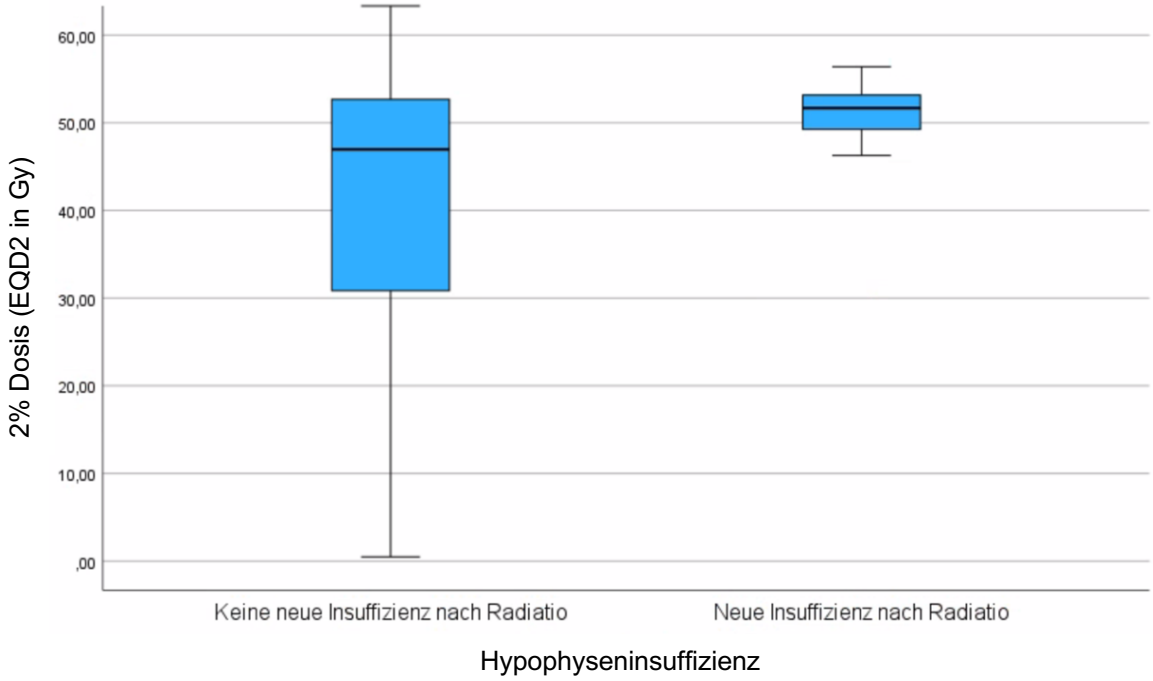

Abb. 24: Mittelwertvergleich der 2% Dosis (EQD2 in Gy) beider Gruppen

Zusammenfassend verdeutlichen beide Analysen signifikante Unterschiede in der Hypophysendosis zwischen Patienten mit und ohne Hypophyseninsuffizienz. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine höhere Dosis mit einem erhöhten Risiko für das Entwickeln einer Hypophyseninsuffizienz assoziiert ist.

3.2.2.2. Tumorgröße

Mittels zweier unabhängiger t-Tests wurden die Mittelwerte des makroskopischen Tumorvolumens (GTV) und des Planungszielvolumens (PTV) in beiden Populationsgruppen mit und ohne neu entwickelter Hypophyseninsuffizienz verglichen. Auch hier werden trotz unklarer Normalitätsannahme, aufgrund des zentralen Grenzwertsatzes, der eine Annäherung der Stichprobenmittelwerte an die Normalverteilung nahelegt, die Mittelwertunterscheide beider Gruppen mit parametrischen Tests durchgeführt und bei der Interpretation berücksichtigt.

GTV

Patienten, die keine neue Hypophyseninsuffizienz entwickelten, hatten ein geringeres makroskopisches Tumorvolumen (GTV in cm³) (M = 4,64; SD = 4,72) als Patienten, die

eine neue Hypophyseninsuffizienz nach der Radiatio entwickelten (M = 9,17; SD = 7,69). Diese Unterschiede deuten darauf hin, dass Patienten, die eine Hypophyseninsuffizienz entwickelten, tendenziell ein größeres Tumorvolumen aufwiesen. Der Levene-Test zur Überprüfung der Varianzgleichheit zeigte signifikant ungleiche Varianzen (F = 4,48; p = 0,039). Die Ergebnisse des t-Tests für ungleiche Varianzen wurde verwendet. Der t-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (t (5.46) = -1,41; p = 0,213) beider Gruppen. Das Ausmaß der Mittelwertunterschiede (Mittelwertdifferenz = - 4,53; 95%-CI: [-12,57; 3,52]) war mit einem Cohen's d von -0,89 groß und deutet ebenfalls auf einen großen Unterschied beider untersuchten Gruppen hin.

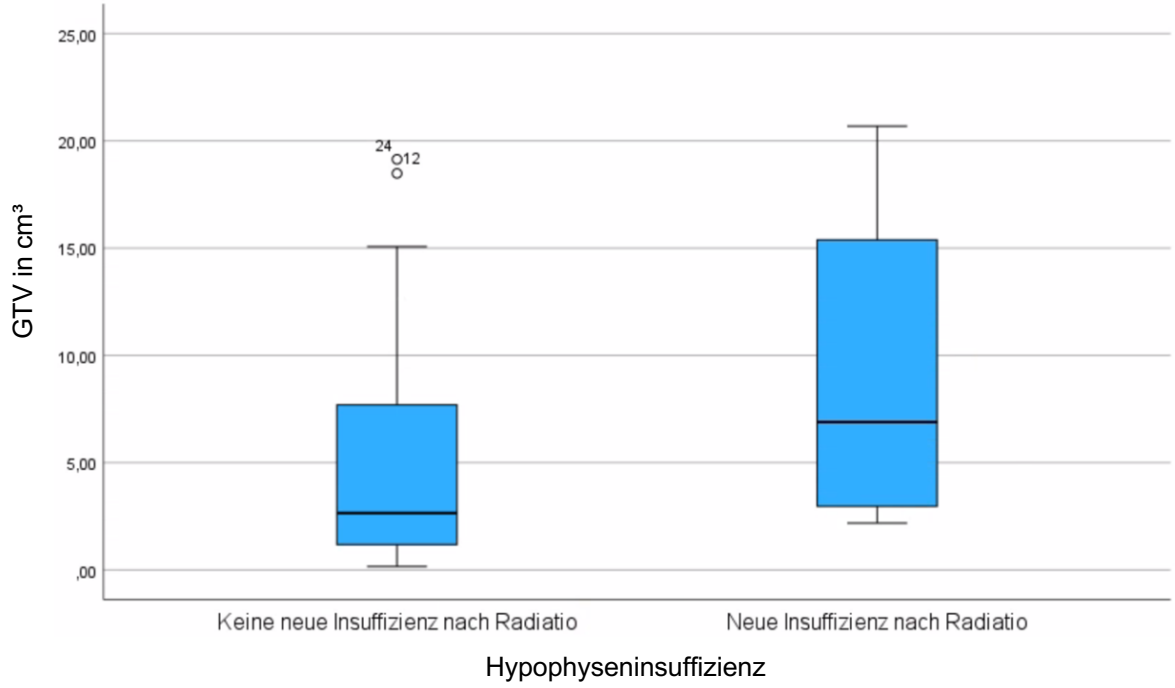

Abb. 25: Mittelwertvergleich des GTVs beider Gruppen

PTV

Das durchschnittliche Planungszielvolumen (PTV in cm³) bei Patienten mit neu aufgetretener Hypophyseninsuffizienz ist größer (M= 12,73; SD= 9,90) als bei Patienten ohne neu aufgetretener Hypophyseninsuffizienz (M= 6,90; SD = 6,4). Der Levene-Test zur Überprüfung der Varianzgleichheit zeigte keine signifikanten Unterschiede in den Varianzen (F = 3,18; p = 0,080). Die Ergebnisse des t-Tests für gleiche Varianzen wurde verwendet. Der t-Test ergab, dass der Unterschied der PTV-Größe zwischen den

Gruppen an der Grenze zur Signifikanz lag (t (54) = -1,97; p = 0,054). Der Mittelwertunterschied (Mittelwertdifferenz = -5,83; 95%-CI: [-11,78; 0,11]) war mit einem Cohen's d von -0,85 groß.

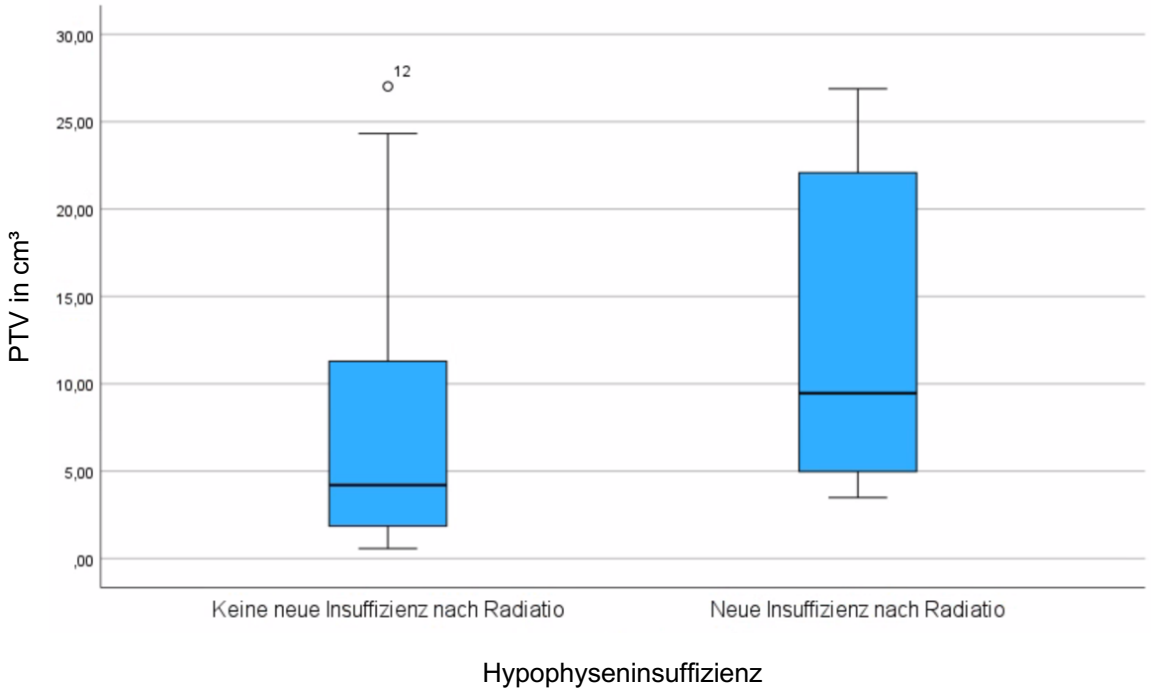

Abb. 26: Mittelwertvergleich des PTVs beider Gruppen

Die Ergebnisse weisen auf keine signifikanten Unterschiede beider Populationsgruppen hin, das PTV bei Patienten ohne Insuffizienz jedoch nur knapp nicht signifikant. Allerdings lassen sich durch die hohen Effektgrößen beider t-Tests (d= -0,89 und d= -0,85) durchaus erhöhte Tumorvolumina als potenzielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypophyseninsuffizienz betrachten. Trotz der nicht eindeutigen Möglichkeit der Annahme einer Normalverteilung, lässt sich ein deutlicher Mittelwertunterschied zwischen beiden Gruppen zeigen. Daraus resultierend folgt die weitere gründliche Untersuchung der einzelnen Variablen auf die Entwicklung von Hormoninsuffizienzen.

3.2.3. Nicht-parametrische Tests

Zur Kontrolle der Ergebnisse des unabhängigen t-Tests wurde zusätzlich ein nicht parametrischer Mann-Whitney-U-Test als Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da die kleine Stichprobengröße und auch der sichtlich verzogene Boxplot der Patienten mit neu

entwickelter Hypophyseninsuffizienz keine optimale Mittelwertvergleiche zulässt, beziehungsweise in der Interpretation limitierend wirken kann.
Anstatt des Mittelwertes, wie in den vorherigen unabhängigen t-Tests, werden beim Mann-Whitney-U-Test die Ränge der Werte zwischen beiden Gruppen verglichen. Somit stellt dieser Test robustere Ergebnisse, insbesondere bei kleinen Stichprobengrößen, dar.

Tab. 11: Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests

	U	**p-Wert**	**Mean-Rank**
Mittlere Dosis	220	0,064	27,10 vs. 40,17
2% Dosis	204	0,153	27,42 vs. 37,50
GTV	221	0,060	27,08 vs. 40,33
PTV	219	0,068	27,12 vs. 40,00

Die Ergebnisse des unabhängigen t-Tests und die des Mann-Whitney-U-Tests für die mittlere Dosis ($p = 0,027$ vs. $p = 0,064$) und PTV ($p = 0,054$ vs. $p = 0,068$) zeigen einigermaßen konsistente Ergebnisse und weisen beide auf eine deutliche Tendenz von Unterschieden in beiden Gruppen hin.
Diskrepanzen zeigen allerdings die Ergebnisse beider Tests für 2% Dosis ($p = 0,001$ vs. $p = 0,153$) und GTV ($p = 0,213$ vs. $p = 0,060$) auf. Hier lässt sich keine klare Schlussfolgerung bezüglich beider Gruppen ziehen. Im weiteren Verlauf der Arbeit liegt der Fokus jedoch weiterhin auf den Variablen mittlere Dosis und PTV, sodass die beschriebene Diskrepanz zwar berücksichtigt, aber für die Analyse nicht weiter relevant ist.
Trotz der kleinen Stichprobe in einer Gruppe (n=6) stützen die Ergebnisse die Annahme eines Unterschieds zwischen den Gruppen. Im nächsten Schritt der statistischen Analyse werden alle zuvor genannten Variablen isoliert auf ihr Potenzial, das Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz vorherzusagen, mittels logistischer Regression untersucht.

3.2.4. Modellieren der Vorhersage für eine Hypophyseninsuffizienz

3.2.4.1. Isoliertes Modell

Um die isolierten Effekte der mittleren Hypophysendosis, der 2%-Hypophysendosis sowie der Tumorgrößen GTV und PTV auf das Risiko des Entwickelns einer neuen Hypophyseninsuffizienz nach Schädelbasisbestrahlung zu untersuchen, wurden einzelne logistische Regressionen durchgeführt und entsprechende Vorhersagemodelle erstellt.

Tab. 12: Ergebnisse des isolierten Regressionsmodells

	Exp (B)	**CI**	**p-Wert**	**Nagelkerke R²**
Mittlere Dosis	1,062	0,990-1,139	0,093	0,132
2% Dosis	1,066	0,981-1,159	0,132	0,112
GTV	1,141	0,994-1,309	0,061	0,118
PTV	1,101	0,992-1,223	0,071	0,111

Mittlere Dosis (EQD2 in Gy)

Die mittlere Dosis zeigte tendenziell einen positiven Einfluss auf das Risiko einer Insuffizienz, wobei mit jeder Erhöhung der Dosis um eine Einheit (Gy) die Wahrscheinlichkeit für eine Insuffizienz um 6,2 % anstieg (Exp(B) = 1,062; 95%-CI: 0,990–1,139). Dieser Effekt war jedoch statistisch knapp nicht signifikant (p = 0,093). Das Modell erklärte etwa 13,2 % der Varianz (Nagelkerke R^2 = 0,132).

2% Dosis (EQD2 in Gy)

Ähnlich zeigte die 2% Dosis eine positive Tendenz, jedoch ebenfalls ohne statistische Signifikanz (Exp(B) = 1,066; 95%-CI: 0,981–1,159; p = 0,132). Das Modell erklärte etwa 11,2 % der Varianz (Nagelkerke R^2 = 0,112).

Beide Modelle konnten alle Fälle ohne neue Hypophyseninsuffizienz korrekt klassifizieren, jedoch keinen der Fälle mit einer neuen Hypophyseninsuffizienz korrekt vorhersagen. Die Gesamtgenauigkeit der Modelle beträgt 89,3 %, was hauptsächlich auf

die hohe Anzahl von korrekt klassifizierten Fällen ohne Insuffizienz zurückzuführen ist. Umgekehrt scheint das Modell allerdings auch Schwierigkeiten zu haben, das Entwickeln einer neuen Insuffizienz vorherzusagen, was im Gegenzug möglicherweise auf die geringe Anzahl von Patienten mit Insuffizienz zurückzuführen ist.

GTV

Mit jedem cm³ Anstieg des makroskopischen Tumorvolumens (GTV) stieg die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Hypophyseninsuffizienz um 14,1 % (Exp(B) = 1,141; 95%-CI: 0,994–1,309), allerdings war der Effekt knapp nicht signifikant (p = 0,061). Das Modell erklärte etwa 11,8 % der Varianz (Nagelkerke R^2 = 0,118).

PTV

Mit jeder Erhöhung des Planungszielvolumens (PTV) in cm³ stieg die Wahrscheinlichkeit für ein Insuffizienzrisiko um 10,1 %. (Exp(B) = 1,101; 95%-CI: 0,992–1,223), jedoch war der Effekt nicht signifikant (p = 0,071). Das Modell erklärte etwa 11,1 % der Varianz (Nagelkerke R^2 = 0,111).

Beide Modelle weisen eine Tendenz zur Signifikanz auf (p = 0,061 bzw. p = 0,071), liegen jedoch knapp über dem Signifikanzniveau von 0,05. Aufgrund der niedrigen Varianz (R^2 = 0,118 und R^2 = 0,111) scheint das Modell nur eine begrenzte Fähigkeit zu besitzen, das Auftreten von Hypophyseninsuffizienzen vorherzusagen und es könnte womöglich weitere wichtige Faktoren geben, die Einfluss auf die Entwicklung einer Hypophyseninsuffizienz haben.
Zusammenfassend weisen alle Einzelmodelle tendenzielle Effekte auf, die jedoch nicht signifikant wurden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sowohl die Hypophysendosis als auch die Tumorgröße isoliert betrachtet in den erstellten Modellen das Risiko einer neuen Hypophyseninsuffizienz erhöhen können, jedoch keine eindeutigen Vorhersagen ermöglichen.

3.2.4.2. Kombiniertes Modell

Ein kombiniertes Modell wurde erstellt, um ebenfalls die gleichzeitigen Effekte der mittleren Dosis und des PTVs zu analysieren. Das GTV und die 2% Dosis der

Hypophyse findet in der Literatur in diesem Zusammenhang wenig Verwendung. Um die Vergleichbarkeit der Arbeit mit der Literatur zu gewährleisten, wurde die folgende kombinierte logistische Regression mit den beiden Kovariaten mittlere Dosis und PTV durchgeführt, auch wenn der Effekt des GTVs in dem isolierten logistischen Regressionsmodell am stärksten ausgeprägt zu sein scheint (p = 0,061).

Tab. 13: Ergebnisse des kombinierten Regressionsmodells

	Exp (B)	**CI**	**p-Wert**	**Nagelkerke R²**
Mittlere Dosis	1,045	0,968-1,129	0,258	0,162
PTV	1,060	0,940-1,195	0,345	0,162

Mittlere Dosis (EQD2 in Gy)

Die mittlere Dosis zeigte einen positiven, jedoch nicht signifikanten Einfluss (Exp(B) = 1,045; 95%-CI: 0,968–1,129; p = 0,258). Mit jeder Erhöhung um eine Einheit (Gy) stieg das Risiko einer Insuffizienz um 4,5 %.

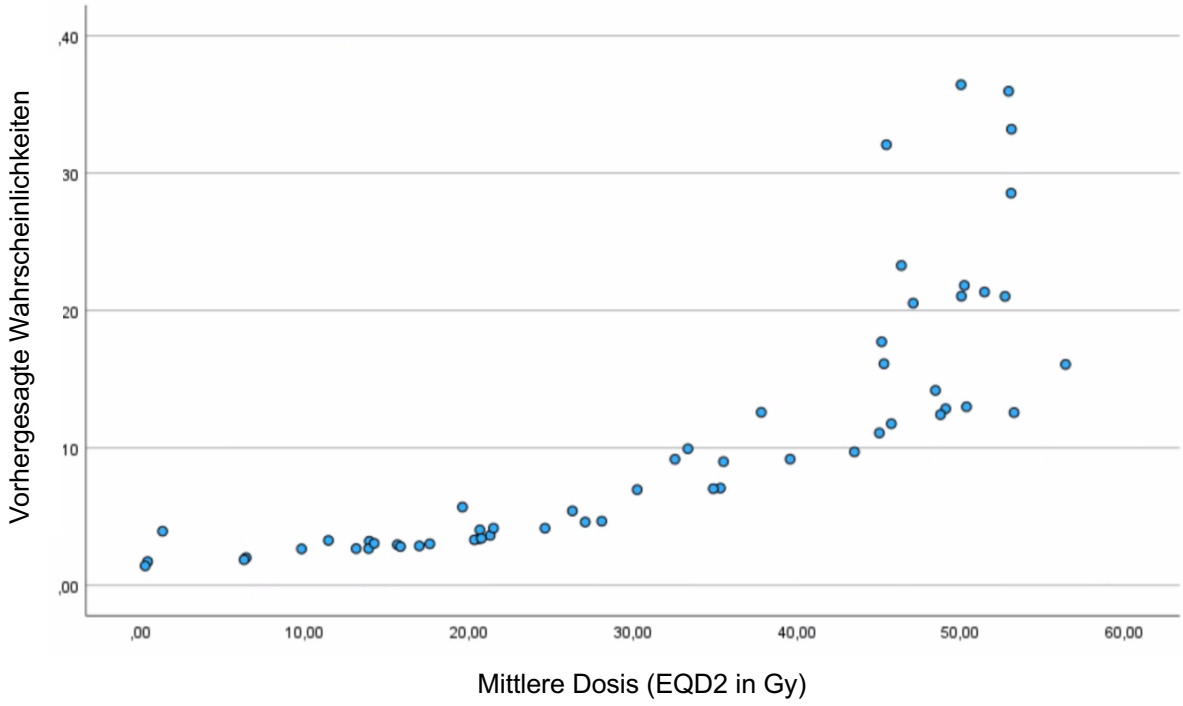

Abb. 27: Prädikationsplot der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten einer Hypophyseninsuffizienz in Abhängingkeit der mittleren Dosis (EQD2 in Gy)

In dem zusätzlich dargestellten Prädikationsplot soll die Beziehung zwischen der mittleren Hypophysendosis und den vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten dargestellt werden. Es ist eine klare Tendenz zu höheren Wahrscheinlichkeiten bei einer höheren Dosis zu erkennen. Die meisten vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten konzentrieren sich im Bereich zwischen 0 % und 20 % unabhängig von der Dosis. Insbesondere ab etwa 45 Gy scheinen sich die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten deutlich zu erhöhen und bei >20 % zu konzentrieren.

PTV

Die Tumorgröße hatte ebenfalls einen leicht positiven, jedoch nicht signifikanten Einfluss (Exp(B) = 1,060; 95%-CI: 0,940–1,195; p = 0,345). Mit jeder Erhöhung um eine Einheit (cm³) stieg das Risiko einer Hypophyseninsuffizienz um 6 %.

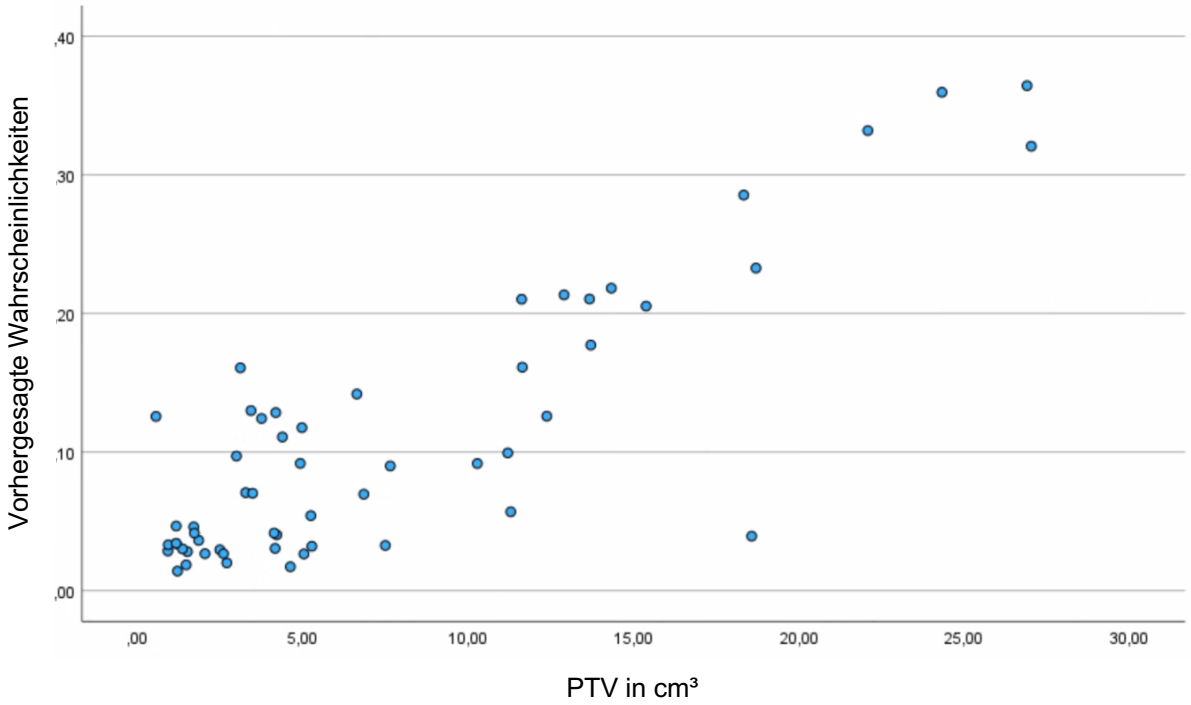

Abb. 28: Prädikationsplot der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten einer Hypophyseninsuffizienz in Abhängigkeit des Tumorvolumens (PTV in cm³)

Der Prädiktionsplot illustriert die Beziehung zwischen dem Planungszielvolumen (PTV in cm^3) und den vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten für die Entwicklung einer Hypophyseninsuffizienz basierend auf den Ergebnissen des kombinierten logistischen Regressionsmodells. Es zeigt sich eine leichte Tendenz zu höheren Wahrscheinlichkeiten mit zunehmendem PTV, was darauf hindeutet, dass größere Tumorvolumina potenziell mit einem erhöhten Risiko assoziiert sein könnten. Allerdings ist der Zusammenhang insgesamt schwach ausgeprägt und nicht signifikant ($p = 0,345$). Dies deutet darauf hin, dass in dieser Stichprobe die prädiktive Fähigkeit des Planungszielvolumens begrenzt ist.

Das kombinierte logistische Regressionsmodell führte zu einem Nagelkerke Wert von 16,2 **%** (Nagelkerke $R^2 = 0,162$). Trotz der leicht erhöhten Varianz und der Verbesserung der Modellgüte im Vergleich zu den Einzelmodellen, bleibt das kombinierte Modell statistisch nicht signifikant ($p = 0,096$) und konnte keine zuverlässige Vorhersage des Insuffizienzrisikos liefern. Nichtsdestotrotz zeigt es deutliche Trends und weist auf Effekte von Tumorgröße und Strahlendosis auf das Entwickeln von Hypophyseninsuffizienzen hin.

ROC-Analyse

Die ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic Curve) des kombinierten logistischen Regressionsmodells für die mittlere Hypophysendosis und das PTV ergab ein AUC-Wert von 0,730 (95%-CI: 0,54–0,92). Dies beschreibt die Fläche unter dem in Abb. 31 dargestellten Graphen und weist auf eine moderate Diskriminierungsfähigkeit beziehungsweise Modellgüte hin. Der p-Wert zeigt eine Tendenz zur Signifikanz des Modells ($p = 0,068$).

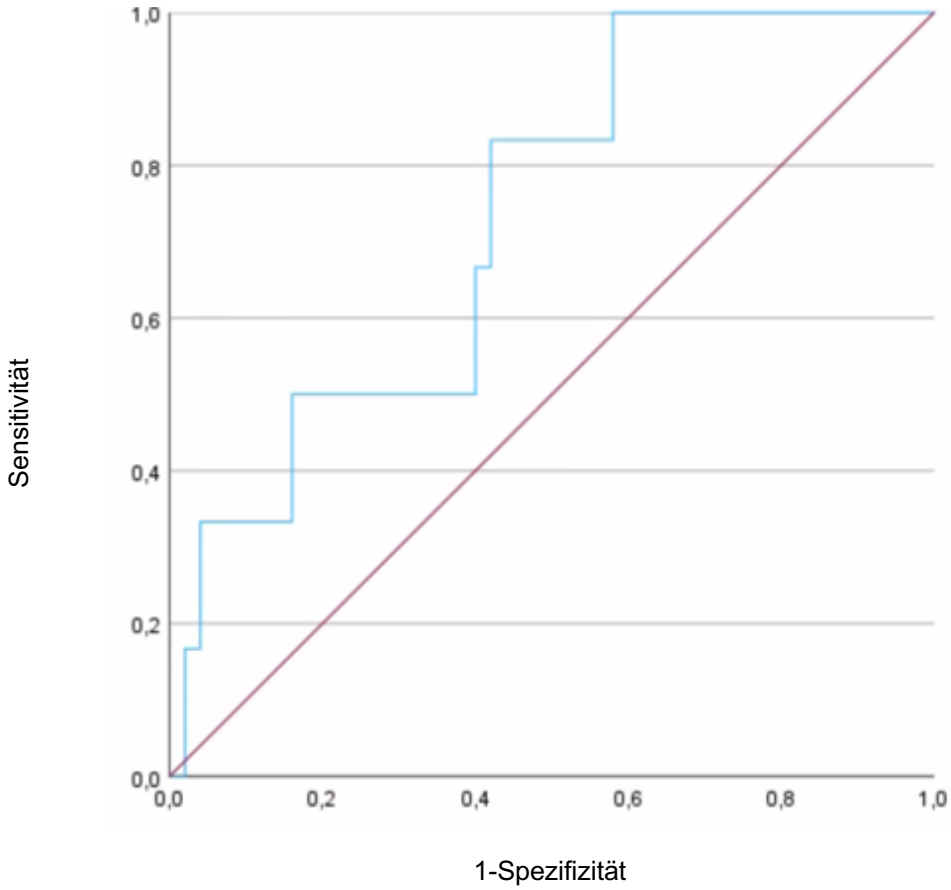

Abb. 29: ROC-Kurve des kombinierten logistischen Regressionsmodells

Diese Ergebnisse können als Grundlage für weiterführende Untersuchungen oder größere Studien dienen, um die potenzielle Relevanz beider Variablen als Risikofaktor zu beurteilen.

3.2.5. Schwellenwerte der Stichprobe

Das Ziel der Arbeit war es, mögliche Zusammenhänge zwischen der Tumorgröße (PTV) und der Hypophysendosis in Bezug auf das Auftreten neu entwickelter Hypophyseninsuffizienzen nachzuweisen sowie diesen Effekt in einem Modell abzubilden und vorherzusagen.

Ein weiteres Teilziel dieser Arbeit bestand darin, einen möglichen Schwellenwert zu identifizieren, ab welcher Dosis oder Tumorgröße in unserer Stichprobe ein erhöhtes Risiko für das Entstehen einer Insuffizienz besteht. Damit soll die bestehende Studienlage ergänzt und in Bezug auf bereits publizierte Arbeiten diskutiert werden.

Normalerweise lässt sich mit einer ROC-Analyse die Gesamteffizienz eines Modells bewerten, indem es mittels des Youden-Index den optimalen Kompromiss zwischen

Sensitivität und Spezifizität der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bestimmt.
In der folgenden ROC-Analyse wurden jedoch nicht die durch das Modell vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten als Testvariable für die ROC-Kurve verwendet, sondern die tatsächlich gemessenen Werte der Stichprobe. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um die Praxisrelevanz der Daten zu verdeutlichen und potenzielle praktische Implikationen abzuleiten. Damit wird der Fokus weniger auf das Modell selbst, sondern stärker auf die Interpretation der realen Messwerte im klinischen Kontext gelegt. Für die ROC-Analyse wurden als Testvariablen die Messwerte der mittleren Dosis (EQD2 in Gy) sowie der Tumorgröße (PTV in cm^3) aus unserer Stichprobe herangezogen.

Mittlere Dosis (EQD2 in Gy)

Ein Youden-Index von 0,407 ergibt in unserer Stichprobe bei einer Strahlendosis von 45,61 Gy einen optimalen Kompromiss zwischen Sensitivität (0,667) und Spezifizität (0,740). Bei diesem Wert ist die Wahrscheinlichkeit am größten, dass eine Hypophyseninsuffizienz korrekt erkannt wird. Der im Zuge der logistischen Regression erstellte Prädikationsplot zeigt eine Übereinstimmung mit diesen Messwerten. Es lässt sich der optische Trend des Modells der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten, siehe Abb. 28, mit den gemessenen Werten unserer Stichprobe veranschaulichen und bestätigt die erhöhte Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Hypophyseninsuffizienz ab etwa 45 Gy. Dieser Schwellenwert von 45,61Gy könnte zur Risikoabschätzung für die Entwicklung von strahleninduzierten Hypophyseninsuffizienzen genutzt werden.

PTV

Ein Schwellenwert von 4,51 cm^3 des Planungszielvolumens zeigt mit einem Youden-Index von 0,373 den besten Kompromiss zwischen Sensitivität (0,833) und Spezifizität (0,540). Bei diesem Schwellenwert ist die Wahrscheinlichkeit in unserer Stichprobe am höchsten, dass eine Hypophyseninsuffizienz korrekt erkannt wird. Dieser Wert könnte eine klinisch relevante Entscheidungsgrundlage für die Identifikation von Risikopatienten darstellen.

Zusammenfassend zeigt sich in unserer Stichprobe ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hypophyseninsuffizienz bei Patienten mit einer Tumorgröße von mehr als 4,51 cm^3 oder einer mittleren Strahlendosis der Hypophyse von über 45,61 Gy**.** Diese Schwellenwerte entsprechen den Punkten mit einer optimalen Balance zwischen Sensitivität und Spezifität zur korrekten Identifikation einer Hypophyseninsuffizienz.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die 56 Patienten der Stichprobe wurden im Schnitt 83,5 Monate nach der initialen Schädelbasistumorbestrahlung untersucht und haben den Lebensqualität-Fragebogen (EQ5) und EORTC-BN20 ausgefüllt. Die Lebensqualität wird im Durchschnitt bei Frauen auf einer Skala von 0 bis 100 bei 71,90 angegeben. Bei Männern lag der Durchschnitt bei 73,79, was auf eine hohe Lebensqualität der Patienten auch noch lange nach der Therapie hinweist. Außerdem scheinen die meisten Patienten keine großen oder extremen Probleme beim Durchführen ihres alltäglichen Lebens zu haben. Sechs Patienten (10,7 %) entwickelten mindestens eine neue Achseninsuffizienz der Hypophyse, wobei nur 1 Patient substitutionspflichtig war (1,8 %). Dies ist ein überraschend positives Ergebnis. Insbesondere die Höhe der mittleren Hypophysendosis und das Planungszielvolumen des zu bestrahlenden Tumors (PTV) haben einen besonderen Einfluss auf die Entstehung der Hypophyseninsuffizienzen.

Zusätzlich konnten vorbestehende Hypophyseninsuffizienzen, die Art der Bestrahlung, Vorbestrahlung und Geschlecht als keine signifikanten Einflussfaktoren zur Simplifizierung der Beurteilung der Ergebnisse bewertet werden. Einerseits war die mittlere Dosis bei Patienten ohne neu entwickelter Hypophyseninsuffizienz signifikant niedriger als bei Patienten mit neu entwickelter Hypophyseninsuffizienz (für jede Erhöhung mit einem Gy Bestrahlung steigt die Wahrscheinlichkeit beziehungsweise das Risiko für das Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz in dem kombinierten Regressionsmodell um 4,5 %). Andererseits war das mittlere Planungszielvolumen bei Patienten mit neu aufgetretener Hypophyseninsuffizienz mit Tendenz zur Signifikanz größer als bei Patienten ohne neu entwickelter Hypophyseninsuffizienz (die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer neu entwickelten Hypophyseninsuffizienz steigt mit jedem cm³ Anstieg um 6 %). Dies ist in unserem Modell zwar nicht signifikant, aber in Anbetracht der Gesamtheit der Ergebnisse von deutlicher Relevanz. Zusätzlich lassen sich Schwellenwerte für die mittlere Strahlenbelastung der Hypophyse von 45,81 Gy sowie das mittlere Planungszielvolumen von 4,51 cm³ identifizieren. Ab diesen Werten ist in unserer Stichprobe die Wahrscheinlichkeit am höchsten eine Hypophyseninsuffizienz korrekt zu identifizieren.

4.2. Outcome Fragebogen EQ5

Die subjektive Lebensqualität der Patienten wird überwiegend als gut empfunden. Mit einem Durchschnittswert von 71,90 bei Männern ($p = 0,163$) und 73,79 bei Frauen ($p < 0,001$) zeigt sich eine leichte Diskrepanz zwischen den Geschlechtern. Der Wert der Lebensqualitätsskala bei Männern liegt jedoch über dem Signifikanzniveau. Die Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass Männer ein höheres subjektives Leidempfinden aufweisen. Dennoch sind die Unterschiede zwischen den Geschlechtern nicht sehr stark ausgeprägt (Differenz: -1,89) und wir müssen berücksichtigen, dass wir eine ungleiche Geschlechterverteilung in unserer Studienpopulation haben (42 Frauen, 14 Männer, Verhältnis 3:1)

In einer Studie von Sprave et al. (2022) wurde ebenfalls eine leichte Diskrepanz in der subjektiven Lebensqualität zwischen Männern und Frauen festgestellt. Allerdings in umgekehrter Weise. Zu Beginn des radiotherapeutischen Zyklus lag der Wert bei Männern bei 63,34 ($p < 0,01$) und bei Frauen bei 59,18 ($p = 0,057$). Diese Unterschiede verstärkten sich gegen Ende des radiotherapeutischen Zyklus, wobei die Durchschnittswerte bei Männern 70,78 und bei Frauen 58,06 betrugen (allerdings ohne Angabe eines Signifikanzniveaus). Es ist jedoch zu beachten, dass die Patienten in dieser Studie nicht an Meningeomen oder Hypophysenadenomen erkrankt waren, sondern Tumoren im Kopf- und Halsbereich aufwiesen (Sprave et al., 2022).

Insgesamt scheint die Strahlentherapie die Patienten zusätzlich nicht stark zu belasten. In den Fragebögen ist zu erkennen, dass die wenigsten Patienten große oder extreme Probleme des Gesundheitszustands in den fünf verschiedenen Dimensionen angeben. Allerdings kommt hinzu, dass die subjektiv empfundenen gesundheitlichen Probleme nicht speziell den tumor- oder therapiebedingten Leiden zugeordnet werden können. Andere im Krankheitsverlauf auftretende Komorbiditäten könnten ebenfalls das subjektive Empfinden des Gesundheitszustands beeinflussen. Dabei ist wichtig zu betonen, dass der Zeitraum zwischen letztem Bestrahlungszyklus und Untersuchung im Mittel 83,5 Monate beträgt. Die stereotaktische Strahlentherapie für Schädelbasistumoren scheint eine vielversprechende Behandlungsmethode zu sein, die insbesondere langfristig eine subjektiv gute Lebensqualität bietet. Die ergänzende endokrinologische Nachsorge ist ein wichtiger Faktor in der Identifizierung von

hormonellen Veränderungen sowie dem Entgegenwirken von Einschnitten im patientenspezifischen subjektiven Empfinden.
Bernert et al. (2009) und Janssen et al. (2021) legen in umfangreichen europaweiten Studien nahe, dass Männer tendenziell höhere subjektive Werte angeben, die mit zunehmendem Alter abnehmen (Bernert et al., 2009; Janssen et al., 2021). In unserer Untersuchung hingegen zeigten Männer in allen fünf erfragten Dimensionen statistisch signifikant niedrigere Werte im Vergleich zu Frauen. Dies deutet auf eine deutliche Diskrepanz zwischen unseren Ergebnissen und den genannten Studien hin. Allerdings unterscheiden sich die Studienziele erheblich. Während die beiden großen Untersuchungen allgemeine nationale Unterschiede in der subjektiven Einschätzung des Gesundheitszustands ohne Berücksichtigung spezifischer Erkrankungen betrachteten, fokussierte sich unsere Studie auf Patienten, die eine Strahlentherapie an der Schädelbasis erhalten hatten. Trotz dieser Unterschiede ist der Kontrast in den Ergebnissen bemerkenswert und verdient weitere Untersuchung. Dies könnte dazu beitragen, geschlechtsspezifische Ansätze in der Strahlentherapie zu berücksichtigen, insbesondere wenn sich das subjektive Wohlbefinden zwischen Männern und Frauen signifikant unterscheidet.

4.3. Entwicklung von Hypophyseninsuffizienzen

Alle insuffizienten Patienten sind stereotaktisch fraktioniert bestrahlt worden. Es ist wichtig zu betonen, dass die Bestrahlungsarten ungleich verteilt sind (siehe Abb.19). Aufgrund dieser Ungleichverteilung lässt sich keine klare Aussage über das Risiko der Entwicklung einer Insuffizienz in Abhängigkeit von der spezifischen Strahlenart treffen. Diese Unsicherheit wird auch durch die Ergebnisse des Fisher-Exakt-Tests bestätigt.
6 Patienten (10,7 %) entwickelten nach der Bestrahlung der Schädelbasis eine neue Hypophyseninsuffizienz. Bei einer Stichprobengröße von 56 Patienten sind diese Ergebnisse jedoch nicht als außergewöhnlich hoch einzustufen, zumal die genaue Kausalität der Insuffizienzen nicht abschließend geklärt werden kann.
Die gonadotrope Achse war die am häufigsten betroffene Hormonachse, auch Raymond et al. (2021) oberservierten mit einer Prävalenz von 36,9 %, dass die gonadotrope Achse am häufigsten betroffen war (Raymond et al., 2021).

In einer systematischen Übersichtsarbeit von Gheorghiu & Fleseriu (2017) wurden Studien zur Strahlentherapie bei Hypophysenadenomen zwischen 2000 und 2017 untersucht. Als Inzidenz für das Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz innerhalb von fünf Jahren nach der Bestrahlung wurden Werte von 10 % und 50 % erörtert (Gheorghiu & Fleseriu, 2017). Unsere Ergebnisse befinden sich am unteren Rand dieses Intervalls. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass die Inzidenz „wie erwartet mit der Dauer des Follow-ups ansteigt." (Gheorghiu & Fleseriu, 2017). Zu ähnlichen Ergebnissen führte auch die Arbeit von Graffeo et al. (2018). Ihre Ergebnisse zeigten eine Inzidenz der Hypophyseninsuffizienzen, bei einer durchschnittlichen Dosis von > 11 Gy, von 31 % nach zwei Jahren und von 51 % nach fünf Jahren (Graffeo et al., 2018). In unserer Studie betrug der Zeitraum zwischen dem letzten Bestrahlungszyklus und der Untersuchung durchschnittlich 83,5 Monate und ist somit länger als die beiden genannten Vergleichsstudien. Da der genaue Zeitpunkt des Auftretens der Insuffizienzen allerdings nicht spezifiziert ist, schränkt dies die Aussagekraft unserer Schlussfolgerungen ein.

4.4. Einflüsse auf die Entwicklung der Hypophyseninsuffizienzen

4.4.1. Mittlere Hypophysendosis

Der Vergleich der mittleren Hypophysendosis zwischen Patienten mit neu aufgetretener Insuffizienz und jenen ohne zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied. Patienten mit neu entwickelter Hypophyseninsuffizienz erhielten im Mittel höhere Dosen. Dies weist darauf hin, dass eine erhöhte Strahlendosis mit einem gesteigerten Risiko für das Entwickeln einer Hypophyseninsuffizienz assoziiert sein könnte. Unsere Ergebnisse werden unterstützt durch eine Studie von Partoune et al. (2021). Hierbei wurden ebenfalls fraktioniert bestrahlte Patienten aufgrund von Meningeomen hinsichtlich der Entwicklung von Hormoninsuffizienzen untersucht. Dabei wurde zwischen den mittleren Dosen und der Anzahl der betroffenen Hormonachsen differenziert. Im Unterschied zu dieser Arbeit, in der zwar die verschiedenen Achsen erfasst, aber das Auftreten von Insuffizienzen in „eine" oder „mehrere Achsen" zusammengefasst wurde. Patienten, die mindestens eine Hormoninsuffizienz entwickelten, erhielten eine mittlere Strahlendosis von 53,5 Gy, während Patienten ohne Insuffizienz eine Dosis von 42,6 Gy erhielten ($p < 0{,}001$). Zudem wurden die Patienten nach der erhaltenen Gesamtdosis unterteilt und es wurde festgestellt, dass „fast die Hälfte der Patienten, die eine Dosis von ≥ 45 Gy erhielten, eine

Hormoninsuffizienz entwickelten“ (Partoune et al., 2021). In dieser Arbeit wurden die Gruppen ebenfalls anhand ihrer mittleren Dosis untersucht, um die verschiedenen Bestrahlungstechniken miteinander vergleichen zu können. Folglich weisen unsere Ergebnisse, sowie die von Partoune et al. (2021), ähnliche Tendenzen auf, lassen sich allerdings aufgrund der genannten methodischen Diskrepanz nicht gleichsetzen.

4.4.2. Tumorgröße – GTV und PTV

Das durchschnittliche makroskopische Tumorvolumen oder Gross Tumor Volume (GTV) scheint in unserer Stichprobe zwar Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Hypophyseninsuffizienz aufzuweisen, das Ergebnis des Unterschieds des t-Tests wurde jedoch als nicht signifikant bewertet ($p = 0,213$). Dementsprechend wird sich im Folgenden primär auf die Diskussion der Ergebnisse des PTV’s fokussiert, da diese nur knapp nicht signifikant sind und auch in der Literatur von größerer Relevanz sind.

Das durchschnittliche Planungszielvolumen (PTV) von Patienten mit neu aufgetretenen Hypophyseninsuffizienzen scheint deutlich höher zu sein als bei Patienten ohne neu aufgetretener Hypophysneinsuffizienz. Unsere Ergebnisse sind mit einem $p = 0,054$ zwar knapp nicht signifikant, jedoch lässt sich auch aufgrund der Effektgröße (cohen’s d von -0,85) das Tumorvolumen, in dem Falle das PTV, durchaus als potenzieller Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypophysennsuffizienz betrachten. Dies könnte schlussfolglich einen wichtigen Baustein in der Therapieplanung darstellen.

Partoune et al. (2021) haben in ihrer durchgeführten Studie das Planungszielvolumen ebenfalls als unabhängigen Risikofaktor für das Entwickeln einer Hypophyseninsuffizienz bewertet. Allerdings bezog sich ihre Untersuchung ausschließlich auf Patienten, die strahlentherapeutisch aufgrund eines Meningeoms behandelt wurden (Partoune et al., 2021). Raymond et al. (2021) stellten fest, dass ein Meningeom-Tumordurchmesser von über 40 mm zu einem erheblich höheren Risiko für das Entwickeln einer Hypophyseninsuffizienz führt (Raymond et al., 2021). Wir konnten das Planungszielvolumen als isolierten Risikofaktor für das Entwickeln einer Insuffizienz identifizieren. Mit jeder cm^3 Erhöhung des Planungstumorvolumen, steigt die Wahrscheinlichkeit für eine neue Insuffizienz um etwa 10,1 %. Das Kombinationsmodell der logistischen Regression hingegen zeigte eine etwas geringere Wahrscheinlichkeitserhöhung von etwa 6 %, welche in dem Modell als nicht signifikant

gekennzeichnet wurde. Insgesamt scheint also das Planungszielvolumen und dementsprechend das Tumorvolumen in unserer Stichprobe einen etwas geringeren Effekt auf das Auftreten von Insuffizienzen zu haben. Da in dieser Arbeit, verglichen mit der von Raymond et al. (2021), unterschiedliche Größeneinheiten benutzt werden, müssen diese Differenzen in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Außerdem ist auch hier wichtig zu erwähnen, dass die Ergebnisse des Modells knapp über dem Signifikanzniveau liegen und die Ergebnisse eine niedrige Varianz mit Nagelkerke = 0,111 aufweisen. Das Modell scheint nur eine begrenzte Fähigkeit zu besitzen das Auftreten von Hypophyseninsuffizienzen vorherzusagen. Die Nähe an der Signifikanzgrenze lässt trotzdem darauf schließen, dass das Tumorvolumen in cm³ durchaus einen Einfluss auf die Entwicklung von Insuffizienzen haben könnte, aufgrund der geringen Stichprobengröße oder der Variabilität der Daten jedoch nicht stark genug sind, um in dieser Analyse signifikant zu werden. Womöglich könnten weitere Faktoren einen besonderen Einfluss auf die Entwicklung von Hypophyseninsuffizienzen haben.
In einer Studie von Kopp et al. (2013) wurden 37 Patienten aufgrund eines Hypophysenadenoms bestrahlt. Alle Patienten wurden zuvor operiert. Das mittlere PTV der Patienten betrug 22,8 cm³ und lag somit deutlich über unserem durchschnittlichen PTV von 7,52 cm³. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass selbst bei großen Tumoren, die lokale Kontrolle, sowie die Schonung benachbarter Strukturen, erfolgreich sein kann (Kopp et al., 2013). Somit sollte in der klinischen Beurteilung der Therapieplanung die Tumorgröße wichtige Beachtung finden, aber auch die positiven Erfolgsaussichten selbst bei großen Tumoren berücksichtigt werden.

4.4.3. Schwellenwerte – ROC-Kurve

Der mittels ROC-Kurve identifizierte Schwellenwert von 45,61 Gy innerhalb unserer Studienpopulation sowie die visuelle Veranschaulichung dessen im Prädikationsplott, siehe Abb. 28, stellen robuste Ergebnisse dar und könnten klinische Fragestellung bezüglich der Entscheidungsfindung und Risikoabschätzung für Schädelbasistumor Therapieplanung unterstützen. Die Tatsache, dass Partoune et al. (2021), die ihre Studienpopulation jeweils in zwei Gruppen < 45Gy und > 45Gy unterteilten, dieselbe Dosierungsgrenze festlegten, um eine klinische Riskoabschätzung abzugeben, unterstreicht die Applikabilität dieser Studienergebnisse (Partoune et al., 2021).

Nichtsdestotrotz muss auch hier auf die methodischen Unterschiedlichkeiten hingewiesen werden, welche im vorherigen Abschnitt bereits erwähnt wurden.
Autoren wie Marek et al. (2011) postulieren hingegen, dass bei der Radiochirurgie eine Zieldosierung von < 15 Gy zu einer erheblich sichereren Bestrahlung bei Hypophysenadenomen führt und empfehlen diesen als geeigneten Grenzwert (Marek et al., 2011). Während Marek et al. (2011) zwei Gruppen mit annähernd gleicher Probandenzahl mit Dosen zwischen < 15 Gy und > 15 Gy verglichen, welche außerdem radiochirurgisch bestrahlt wurden, erlaubt unsere Gruppierung keine gleichmäßige Verteilung beider Dosierungsgruppen. Ebenso ergeben sich aufgrund der unterschiedlichen Einheiten (Umrechnung in EQD2) methodische Differenzen. Dies erklärt die limitierende Interpretation der Ergebnisse und unterstreicht die bestehende Kontroverse hinsichtlich der Festlegung sicherer Dosierungsgrenzen sowie deren Interpretation.
Zum einen konnten wir mittels des logistischen Regressionsmodells in unserer Stichprobe zeigen, dass mit jeder Einheit Erhöhung (1 cm³) der Tumorgröße (PTV), die Wahrscheinlichkeit für eine neue Insuffizienz um etwa 10,1 % steigt. Zum anderen zeigen die Ergebnisse unserer ROC-Analyse, verglichen mit den zuvor erwähnten Ergebnissen von Raymond et al. (2021), ähnliche Tendenzen auf. In unserer Stichprobe lässt sich ein potenzieller PTV-Schwellenwert von 4,51 cm³ mit einem erhöhten Risiko des Entwickelns einer Hypophyseninsuffizienz in Verbindung bringen. Bei der Wahl des PTV-Schwellenwerts wurde ein optimaler Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifizität gefunden. Einschränkend auf die Vergleichbarkeit wirkt allerdings die Tatsache, dass es sich bei unseren beiden Ergebnissen um unterschiedliche Einheiten handelt. Wir definierten das Tumorvolumen in cm³. Raymond et al. (2021) benutzen Millimeter als Größeneinheit. Sollte davon auszugehen sein, dass die Autoren Millimeter als Durchmesser in allen Lagerichtungen angewandt haben, können die genannten Schwellenwerte dennoch miteinander verglichen und in Relation gesetzt werden (Raymond et al., 2021).
Es ist an dieser Stelle wichtig anzumerken, dass die hier angewandte Methodik für die Erstellung der ROC-Kurve nicht zum standardmäßigen Zweck der Modellbewertung diente, sondern zur Beantwortung der speziellen Fragestellung einen Schwellenwert zu finden genutzt wurde. Der Fokus liegt auf der diagnostischen und prognostischen

Aussagekraft der gemessenen Variablen und nicht auf der Vorhersagekraft des Modells und der Modellgüte.
Zusammenfassend könnte das erstellte Modell für eine brauchbare, wenn auch nicht perfekte, Vorhersage für das Risiko einer Hypophyseninsuffizienz dienen. Weitere Studien mit größeren Stichproben und zusätzlichen Prädiktoren könnten die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Vorhersagen verbessern. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf therapeutische Behandlungskonzepte sollten sorgfältig geklärt und abgewogen werden. Die Ergebnisse könnten jedoch klinisch relevante Entscheidungsfindungen beeinflussen und Gegenstand weiterer Forschung darstellen.

4.5. Limitationen

1. Hypophyseneinzeichnung und Dosisbestimmung

Ein bedeutender limitierender Faktor ist die Einzeichnung der Hypophyse mit einem „Brush Tool“ der Software iplanRT (Brainlab®, Deutschland). Da diese Einzeichnung bei jedem Patienten individuell vorgenommen wurde, besteht eine potenzielle Gefahr ungenauer Markierungen. Dies könnte zu fehlerhaften Dosisangaben führen und damit die Aussagekraft unserer Dosisergebnisse sowie die daraus abgeleiteten Schlüsse beeinträchtigen. Speziell trainierte KI-gestützte Programme, die im radiologischen Alltag bereits häufig zum Einsatz kommen, könnten hier eine wertvolle Unterstützung bieten. Sie könnten eine konsistentere und präzisere Demarkierung strahlenempfindlicher Strukturen (OARs) ermöglichen und damit menschengemachte Ungenauigkeiten reduzieren.

2. Kleine Stichprobengröße

Die begrenzte Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten relativiert die Aussagekraft unserer Ergebnisse, insbesondere hinsichtlich der mittleren und durchschnittlichen Werte. Eine größere Stichprobe könnte zu präziseren und besser generalisierbaren Ergebnissen beitragen und würde die statistische Aussagekraft erhöhen. Insbesondere die beobachteten Trends könnten dadurch deutlicher belegt und mögliche Zusammenhänge nachgewiesen werden.

3. Geringe Fallzahlen

Die geringe Anzahl von nur 6 Insuffizienzen, die sich in unserer Stichprobe entwickelten, verringert die statistisch signifikante Kraft für die Extrapolation der Ergebnisse. Dies schränkt die Interpretation und deren Schlussfolgerungen ein.

4. Vereinfachte Bewertung der Hypophyseninsuffizienz

In dieser Studie wurde das Entwickeln einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nur als binäre Variable („Ja“ oder „Nein“) bewertet, um die Übersichtlichkeit zu erhöhen. Die einzelnen Achsen der Hypophyse wurden zwar bei insuffizienten Patienten erfasst, siehe Abb. 11, jedoch blieben diese Daten ohne Einfluss auf die Analyse der prädisponierenden Faktoren wie Dosis und Tumorgröße. Dies könnte zu einer Unterschätzung der möglichen Zusammenhänge führen.

5. Vergleichbarkeit der Dosismethoden

Ein Vergleich unserer Studie mit anderen Studien wird durch die uneinheitliche Darstellung der Dosismethoden erschwert. Viele Studien geben nicht an, ob sie mit EQD2, BED oder ohne vergleichbare Umrechnung arbeiten, was den Vergleich und die Interpretation unserer Ergebnisse im Kontext anderer Forschungsergebnisse limitiert.

6. Bestehende partielle Hypophyseninsuffizienzen

In unsere Analyse wurden auch Patienten eingeschlossen, die bereits bestehende partielle Hypophyseninsuffizienzen aufwiesen. Da unser Fokus jedoch auf dem Auftreten neu entwickelter Hypophyseninsuffizienzen lag, sind diese Vorbedingungen ein weiterer Faktor, der bei der Interpretation unserer Ergebnisse bedacht werden muss.

7. Nicht erfasste Hypothalamusdosis

Da wir in unserer Studie die Bestrahlungsdosis des Hypothalamus nicht erfasst haben, bleibt eine mögliche Ursache für hormonelle Veränderungen oder Insuffizienzen unberücksichtigt. Dieser Aspekt schränkt die Vollständigkeit der Ursachenanalyse für die beobachteten Insuffizienzen ein und könnte die Aussagekraft unserer Ergebnisse beeinflussen.

4.6. Stärken

1. Langes Follow-up von 83,5 Monaten (etwa 7 Jahre)

Ein herausragender Vorteil unserer Arbeit ist das lange Follow-up, das durchschnittlich 83,5 Monate nach dem letzten Bestrahlungszyklus (ca. 7 Jahre) stattfand. Diese lange Beobachtungszeit stärkt die Aussagekraft unserer Ergebnisse erheblich, da die Häufigkeit von Hypophyseninsuffizienzen nachweislich mit der Zeit ansteigt. Dies verleiht unseren Ergebnissen eine besondere Relevanz für die Langzeitbewertung von Insuffizienzen.

2. Umfangreiche Datenerhebung

Die umfangreiche und sorgfältige Datenerhebung an einer großen, komplexen Patientenstichprobe mit zahlreichen Variablen bildet eine exzellente Basis für die gute Interpretierbarkeit und Aussagekraft unserer Ergebnisse.

5. Zusammenfassung

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die stereotaktische Radiotherapie von gutartigen Tumoren im Bereich der sellären und perisellären Region mit dem Novalis-System®, insbesondere langfristig, tendenziell weniger endokrinologische Nebenwirkungen in Form von Hypophyseninsuffizienzen verursacht als bisher angenommen. In unserer Stichprobe liegt die Inzidenz von Hypophyseninsuffizienzen niedriger als in vergleichbaren Studien (1,8 % Substitutionspflichtigkeit einer Achse). Es ist hervorzuheben, dass die endokrinologische Nachuntersuchung unserer Patientengruppe durchschnittlich 83,5 Monate nach der Bestrahlung erfolgte und somit eine deutlich längere Nachbeobachtungszeit aufweist als in zahlreichen anderen vergleichbaren Studien. Da die Inzidenz typischerweise mit zunehmendem zeitlichem Abstand steigt, unterstützt dies unsere Annahme über die geringere Inzidenz.

Zudem scheint die subjektive Lebensqualität unserer Patienten durch mögliche radiotherapeutische Nebenwirkungen nur geringfügig beeinträchtigt zu sein. Die stereotaktische Radiotherapie mit dem Novalis-System, kombiniert mit einer regelmäßigen und engmaschigen endokrinologischen Nachsorge, kann daher als eine schonende und effektive Therapieoption angesehen und empfohlen werden.

Die Entstehung von Hypophyseninsuffizienzen tritt in unserer Studienpopulation vermehrt bei großvolumigen Tumoren ab 4,51 cm^3 sowie ab einer Hypophysendosis von über 45,61 Gy auf. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass mit zunehmender Dosis und steigendem Tumorvolumen auch die Inzidenz von Hypophyseninsuffizienzen steigt. Dennoch zeigt unsere Studienpopulation insgesamt eine geringe Rate an neu aufgetretenen Insuffizienzen.
Für kleinvolumige Tumoren stellt die stereotaktische Radiotherapie somit eine sichere Behandlungsoption dar. Erfordert die Behandlung jedoch eine erhöhte Strahlendosis, steigt das Risiko strahleninduzierter Schäden, wodurch insbesondere das Entwickeln einer Hypophyseninsuffizienz wahrscheinlicher wird.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schädelbasis (innen) 10

Abbildung 2: Hypothalamus-Hypophysen-Achse 12

Abbildung 3: Dargestellt ist ein Ausschnitt aus dem Bestrahlungsplan der Planungssoftware. In der 3D-Computertomographie sind dabei die Zielregion (Tumor) sowie die angrenzenden Risikoorgane, wie etwa die Hypophyse, markiert 26

Abbildung 4: Dargestellt ist ein Graph aus der Bestrahlungs-Planungssoftware, der die jeweiligen Bestrahlungsmengen in Gy der zuvor markierten Zielregionen und Risikoorganen veranschaulicht 27

Abbildung 5: Flowchart – Patienteneinschluss 28

Abbildung 6: Flowchart - Übersicht der Statistik 38

Abbildung 7: Verteilung der Tumorlokalisation der Meningeome 39

Abbildung 8: Verteilung der Diagnosen 40

Abbildung 9: Verteilung des Geschlechts 40

Abbildung 10: Verteilung der neu aufgetretenen insuffizienten Hormonachsen 40

Abbildung 11: Veranschaulichung der Punkteangabe für Beweglichkeit 42

Abbildung 12: Veranschaulichung der Punkteangabe für Selbstversorgung 43

Abbildung 13: Veranschaulichung der Punkteangabe für alltägliche Tätigkeiten 44

Abbildung 14: Veranschaulichung der Punkteangabe für Schmerzen 45

Abbildung 15: Veranschaulichung der Punkteangabe für Angst 46

Abbildung 16: Verteilung der Lebensqualitätsskala 47

Abbildung 17: Lebensqualität Männer und Frauen getrennt und im Vergleich 48

Abbildung 18: Verteilung der Bestrahlungsarten 49

Abbildung 19: Zusammenhang zwischen vorher bestehender Hypophyseninsuffizienz und neu aufgetretener Hypophyseninsuffizienz 52

Abbildung 20: Zusammenhang zwischen der Strahlenart und dem Auftreten neu entwickelter Hypophyseninsuffizienzen 53

Abbildung 21: Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Vorbestrahlung und dem Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz 54

Abbildung 22: Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Entwickeln einer neuen Hypophyseninsuffizienz 55

Abbildung 23: Mittelwertvergleich der mittleren Dosis (EQD2 in Gy) beider Gruppen 57

Abbildung 24: Mittelwertvergleich der 2% Dosis (EQD2 in Gy) beider Gruppen 58

Abbildung 25: Mittelwertvergleich des GTVs beider Gruppen 59

Abbildung 26: Mittelwertvergleich des PTVs beider Gruppen 60

Abbildung 27: Prädikationsplot der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten einer Hypophyseninsuffizienz in Abhängingkeit der mittleren Dosis (EQD2 in Gy) 65

Abbildung 28: Prädikationsplot der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten einer Hypophyseninsuffizienz in Abhängigkeit des Tumorvolumens (PTV) 65

Abbildung 29: ROC-Kurve des kombinierten logistischen Regressionsmodells 67

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Punkteangabe für Beweglichkeit 41

Tabelle 2: Verteilung der Punkteangabe für Selbstversorgung 42

Tabelle 3: Verteilung der Punkteangabe für alltägliche Tätigkeiten 43

Tabelle 4: Verteilung der Punkteangabe für Schmerzen 45

Tabelle 5: Verteilung der Punkteangabe für Angst 46

Tabelle 6: Hypophysendosis (Gy) der fraktioniert bestrahlten Patienten 49

Tabelle 7: Hypophysendosis (Gy) der hypofraktioniert bestrahlten Patienten 50

Tabelle 8: Hypophysendosis (Gy) der radiochirurgisch bestrahlten Patienten 50

Tabelle 9: Mittlere und 2% Dosis (EQD2 in Gy) aller Patienten 50

Tabelle 10: Tumorvolumen (PTV und GTV in cm^3) aller Patienten 51

Tabelle 11: Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests 61

Tabelle 12: Ergebnisse des isolierten Regressionsmodells 62

Tabelle 13: Ergebnisse des kombinierten Regressionsmodells 64

8. Literaturverzeichnis

AMBOSS SE; *Schädelbasis (innen)*, Kapitel: *Schädel; [Kapitel zuletzt aktualisiert am: 24.04.2025; Kapitel zitiert am 09.05.2026 um 14:30] https://next.amboss.com/de/search?q=Schädelbasis+inen&m=piYLsK&full_screen=true*

AMBOSS SE*; Hypothalamus-Hypophysen-Achse*, Kapitel: *Hypophyse*; *[Kapitel zuletzt aktualisiert am: 30.01.2026; Kapitel zitiert am 09.05.2026 um 14:33]* https://next.amboss.com/de/article/jK0_TS?q=hypothalamushypophysenachse&m=VbbGsH&full_screen=true#Za11f797bb69166b13a7db53f4cdc7289

Appelman-Dijkstra, N. M., Kokshoorn, N. E., Dekkers, O. M., Neelis, K. J., Biermasz, N. R., Romijn, J. A.,…Pereira, A. M. (2011). Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, *96*(8), 2330-2340.

Bernert, S., Fernández, A., Haro, J. M., König, H. H., Alonso, J., Vilagut, G.,…Investigators, E. M. (2009). Comparison of different valuation methods for population health status measured by the EQ-5D in three European countries. *Value Health*, *12*(5), 750-758.

Biau, J., Khalil, T., Verrelle, P., & Lemaire, J. J. (2018). Fractionated radiotherapy and radiosurgery of intracranial meningiomas. *Neurochirurgie*, *64*(1), 29-36.

Bondy, M., & Ligon, B. L. (1996). Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *J Neurooncol*, *29*(3), 197-205.

Brenner, D. J. (2008). The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol*, *18*(4), 234-239.

Bundesamt für Strahlenschutz. (2021). Formen der Strahlentherapie – Teletherapie. (Zugriffsdatum:27.07.2023)

Castinetti, F., Nagai, M., Morange, I., Dufour, H., Caron, P., Chanson, P.,…Brue, T. (2009). Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, *94*(9), 3400-3407.

Chanson, P., & Wolf, P. (2021). Clinically non-functioning pituitary adenomas. *Presse Med*, *50*(4), 104086.

Christensen, H. C., Kosteljanetz, M., & Johansen, C. (2003). Incidences of gliomas and meningiomas in Denmark, 1943 to 1997. *Neurosurgery*, *52*(6), 1327-1333; discussion 1333-1324.

Colao, A., Cappabianca, P., Caron, P., De Menis, E., Farrall, A. J., Gadelha, M. R.,…Cuneo, R. C. (2009). Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *70*(5), 757-768.

Combs, S. E., Baumert, B. G., Bendszus, M., Bozzao, A., Brada, M., Fariselli, L.,…Minniti, G. (2021). ESTRO ACROP guideline for target volume delineation of skull base tumors. *Radiother Oncol*, *156*, 80-94.

Dale, R., Plataniotis, G., & Jones, B. (2024). A generalised method for calculating repopulation-corrected tumour EQD2 values in a wide range of clinical situations, including interrupted treatments. *Phys Med*, *118*, 103294.

Daly, A. F., Rixhon, M., Adam, C., Dempegioti, A., Tichomirowa, M. A., & Beckers, A. (2006). High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*, *91*(12), 4769-4775.

Darzy, K. H., & Shalet, S. M. (2009). Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary*, *12*(1), 40-50.

Dufour, H., Muracciole, X., Métellus, P., Régis, J., Chinot, O., & Grisoli, F. (2001). Long-term tumor control and functional outcome in patients with cavernous sinus meningiomas treated by radiotherapy with or without previous surgery: is there an alternative to aggressive tumor removal? *Neurosurgery*, *48*(2), 285-294; discussion 294-286.

Fernandez, A., Brada, M., Zabuliene, L., Karavitaki, N., & Wass, J. A. (2009). Radiation-induced hypopituitarism. *Endocr Relat Cancer*, *16*(3), 733-772.

Fleseriu, M., Hashim, I. A., Karavitaki, N., Melmed, S., Murad, M. H., Salvatori, R., & Samuels, M. H. (2016). Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, *101*(11), 3888-3921.

Francolini, G., Detti, B., Ingrosso, G., Desideri, I., Becherini, C., Carta, G.,…Livi, L. (2018). Stereotactic body radiation therapy (SBRT) on renal cell carcinoma, an overview of technical aspects, biological rationale and current literature. *Crit Rev Oncol Hematol*, *131*, 24-29.

Ghaderi, N., Jung, J., Brüningk, S. C., Subramanian, A., Nassour, L., & Peacock, J. (2022). A Century of Fractionated Radiotherapy: How Mathematical Oncology Can Break the Rules. *Int J Mol Sci*, *23*(3).

Gheorghiu, M. L., & Fleseriu, M. (2017). STEREOTACTIC RADIATION THERAPY IN PITUITARY ADENOMAS, IS IT BETTER THAN CONVENTIONAL RADIATION THERAPY? *Acta Endocrinol (Buchar)*, *13*(4), 476-490.

Goldbrunner, R., Minniti, G., Preusser, M., Jenkinson, M. D., Sallabanda, K., Houdart, E.,…Weller, M. (2016). EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*, *17*(9), e383-391.

Goldbrunner, R., Weller, M., Regis, J., Lund-Johansen, M., Stavrinou, P., Reuss, D.,…Tonn, J. C. (2020). EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro Oncol*, *22*(1), 31-45.

Graffeo, C. S., Link, M. J., Brown, P. D., Young, W. F., & Pollock, B. E. (2018). Hypopituitarism After Single-Fraction Pituitary Adenoma Radiosurgery: Dosimetric Analysis Based on Patients Treated Using Contemporary Techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *101*(3), 618-623.

Gurney, J. G., Kadan-Lottick, N. S., Packer, R. J., Neglia, J. P., Sklar, C. A., Punyko, J. A.,…Study, C. C. S. (2003). Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*, *97*(3), 663-673.

Gutenberg, A., Larsen, J., Lupi, I., Rohde, V., & Caturegli, P. (2009). A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively. *AJNR Am J Neuroradiol*, *30*(9), 1766-1772.

Haider, S. A., Levy, S., Rock, J. P., & Craig, J. R. (2022). Prolactinoma: Medical and Surgical Considerations. *Otolaryngol Clin North Am*, *55*(2), 305-314.

Heer A, Schneider M, Boström JP, Pinkawa M, Kovács A, Weller J, Bischoff J, Fries CM, Boström A, Fenske WK. Low Incidence of New-Onset Hypopituitarism After High-Precision Stereotactic Radiation Therapy of Sellar and Perisellar Lesions. Adv Radiat Oncol. 2025 Oct 31;11(3):101933.

Hiller-Sturmhöfel, S., & Bartke, A. (1998). The endocrine system: an overview. *Alcohol Health Res World*, *22*(3), 153-164

Hynes PR, Das JM. Stereotactic Radiosurgery (SRS) and Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT). 2023 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2024 Jan–. PMID: 31194323. In.

Jagannathan, J., Kanter, A. S., Sheehan, J. P., Jane, J. A., & Laws, E. R. (2007). Benign brain tumors: sellar/parasellar tumors. *Neurol Clin*, *25*(4), 1231-1249, xi.

Janssen, M. F., Pickard, A. S., & Shaw, J. W. (2021). General population normative data for the EQ-5D-3L in the five largest European economies. *Eur J Health Econ*, *22*(9), 1467-1475.

Kirkpatrick, J. P., Soltys, S. G., Lo, S. S., Beal, K., Shrieve, D. C., & Brown, P. D. (2017). The radiosurgery fractionation quandary: single fraction or hypofractionation? *Neuro Oncol*, *19*(suppl_2), ii38-ii49.

Kopp, C., Theodorou, M., Poullos, N., Astner, S. T., Geinitz, H., Stalla, G. K.,…Grosu, A. L. (2013). Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of pituitary adenomas. *Strahlenther Onkol*, *189*(11), 932-937.

Korhonen, K., Salminen, T., Raitanen, J., Auvinen, A., Isola, J., & Haapasalo, H. (2006). Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *J Neurooncol*, *80*(1), 1-7.

Kreutzer, J., Vance, M. L., Lopes, M. B., & Laws, E. R. (2001). Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab*, *86*(9), 4072-4077.

Lake, M. G., Krook, L. S., & Cruz, S. V. (2013). Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician*, *88*(5), 319-327

Lehrer, E. J., Peterson, J. L., Zaorsky, N. G., Brown, P. D., Sahgal, A., Chiang, V. L.,…Trifiletti, D. M. (2019). Single versus Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: An International Meta-analysis of 24 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *103*(3), 618-630.

Majeed H, Gupta V. Adverse Effects of Radiation Therapy. 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 33085406.

Marek, J., Jezková, J., Hána, V., Krsek, M., Bandúrová, L., Pecen, L.,…Liscák, R. (2011). Is it possible to avoid hypopituitarism after irradiation of pituitary adenomas by the Leksell gamma knife? *Eur J Endocrinol*, *164*(2), 169-178.

Marosi, C., Hassler, M., Roessler, K., Reni, M., Sant, M., Mazza, E., & Vecht, C. (2008). Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol*, *67*(2), 153-171.

Marosi, C., Hassler, M., & Ssler, K. R. (2003). Guidelines to the treatment of meningioma. *Forum (Genova)*, *13*(1), 76-89

Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R., Kleinberg, D. L., Montori, V. M., Schlechte, J. A.,…Society, E. (2011). Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, *96*(2), 273-288.

Michael, D. B., Byers, D. M., & Irwin, L. N. (2005). Gene expression following traumatic brain injury in humans: analysis by microarray. *J Clin Neurosci*, *12*(3), 284-290.

Milano, M. T., Grimm, J., Niemierko, A., Soltys, S. G., Moiseenko, V., Redmond, K. J.,…Kleinberg, L. R. (2021). Single- and Multifraction Stereotactic Radiosurgery Dose/Volume Tolerances of the Brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *110*(1), 68-86.

Milker-Zabel, S., Zabel, A., Schulz-Ertner, D., Schlegel, W., Wannenmacher, M., & Debus, J. (2005). Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *61*(3), 809-816.

Minniti, G., Osti, M. F., & Niyazi, M. (2016). Target delineation and optimal radiosurgical dose for pituitary tumors. *Radiat Oncol*, *11*(1), 135.

Partoune, E., Virzi, M., Vander Veken, L., Renard, L., & Maiter, D. (2021). Occurrence of pituitary hormone deficits in relation to both pituitary and hypothalamic doses after radiotherapy for skull base meningioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *95*(3), 460-468.

Rangel-Castilla, L., Russin, J. J., & Spetzler, R. F. (2016). Surgical management of skull base tumors. *Rep Pract Oncol Radiother*, *21*(4), 325-335.

Raymond, P., Klein, M., Cuny, T., Klein, O., Salleron, J., & Bernier-Chastagner, V. (2021). High prevalence of anterior pituitary deficiencies after cranial radiation therapy for skull base meningiomas. *BMC Cancer*, *21*(1), 1346.

Sheng, J. A., Bales, N. J., Myers, S. A., Bautista, A. I., Roueinfar, M., Hale, T. M., & Handa, R. J. (2020). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Development, Programming Actions of Hormones, and Maternal-Fetal Interactions. *Front Behav Neurosci*, *14*, 601939.

Sprave, T., Gkika, E., Verma, V., Grosu, A. L., & Stoian, R. (2022). Patient reported outcomes based on EQ-5D-5L questionnaires in head and neck cancer patients: a real-world study. *BMC Cancer*, *22*(1), 1236.

Starke, R. M., Williams, B. J., Vance, M. L., & Sheehan, J. P. (2010). Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: an evidence-based review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, *17*(4), 356-364.

Suh, J. H., & Barnett, G. H. (1999). Brachytherapy for brain tumor. *Hematol Oncol Clin North Am*, *13*(3), 635-650, viii-ix.

Taylor, B. W., Marcus, R. B., Friedman, W. A., Ballinger, W. E., & Million, R. R. (1988). The meningioma controversy: postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *15*(2), 299-304.

Torp, S. H., Solheim, O., & Skjulsvik, A. J. (2022). The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know-a minireview. *Acta Neurochir (Wien)*, *164*(9), 2453-2464.

Ulmer, M. (2011, 11. November). Fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie. Basierend auf: Deutsches Ärzteblatt, 108(45), A-2444. (Zugriffsdatum:26.07.2025)

van Leeuwen, C. M., Oei, A. L., Crezee, J., Bel, A., Franken, N. A. P., Stalpers, L. J. A., & Kok, H. P. (2018). The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol*, *13*(1), 96.

Zhou, H., Liu, Z., Liu, J., Wang, J., Zhou, D., Zhao, Z.,…Suo, W. Z. (2011). Fractionated radiation-induced acute encephalopathy in a young rat model: cognitive dysfunction and histologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*, *32*(10), 1795-1800.

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Wege-Klinik unter der Betreuung von Frau PD Dr. Azize Boström durchgeführt.

Die Erfassung des Datenmaterials erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Alexander Heer, der das Ziel einer Publikationsdissertation verfolgt. Methodisch erfolgte die Erfassung der anatomischen Lage des Tumors in Bezug auf die Hypophyse und anderer Risikoorgane und damit die Selektion des geeigneten Patientenkollektivs durch mich. Die Operation und die post-operativen bildmorphologischen Folgen, die Bestrahlungsdosis des Tumors und der Risikostrukturen, Dosislinien im Umfeld des Tumors, Tumorvolumenbestimmung, ggf. Nachzeichnen der Hypophyse und Bestimmung der Bestrahlungsdosis im Bestrahlungsprogramm in Zusammenarbeit mit den Medizinphysikexperten. Herr Alexander Heer führte die Untersuchung der Patienten sowie die Erfassung der endokrinologischen Daten durch. Die anschließende statistische Auswertung hinsichtlich meiner Fragestellung sowie die Interpretation der Ergebnisse wurden eigenständig von mir durchgeführt.

Ein KI-gestütztes Modell (ChatGPT) wurde ausschließlich beratend bei der Auswahl und Anwendung statistischer Tests genutzt. Alle methodischen Tests wurden anschließend erneut überprüft und in einer Sitzung mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) unter Mitwirkung von Frau Tanja Hoffmann verifiziert.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin und Doktormutter, Frau PD Dr. Azize Boström, für ihre herzliche Art, ihre hervorragende fachliche Begleitung und ihre stetige Unterstützung.

Ebenso bin ich meiner Familie und meinen Freunden unendlich dankbar für ihre liebevolle Unterstützung, ihr Verständnis und ihre Geduld während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit.