

시상하부 과오종의 치료

연세대학교 의과대학 신경외과학교실
김동석 · 박용구 · 최중언 · 정상섭

= Abstract =

Treatment of Hypothalamic Hamartoma

Dong-Seok Kim, M.D., Yong-Gou Park, M.D.,
Joong-Uhn Choi, M.D., Sang-Sup Chung, M.D.

Department of Neurosurgery, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

This study presents seven patients with hypothalamic hamartomas diagnosed on the basis of MRI. Histological confirmation was performed in one patient who underwent surgery. Four patients presented with epilepsy, including gelastic seizures. Other symptoms were behavior abnormalities in 3 patients and precocious puberty in 4 patients. We classify hypothalamic hamartomas into four subgroups according to MRI finding: Type Ia lesions were less than 10mm in diameter and pedunculated attached to tuber cinereum of hypothalamus without hypothalamic displacement. Type Ib lesions less than 10mm and mamillary body. Type IIa lesions were more than 10mm in diameter and sessile attached to hypothalamus with slight hypothalamic displacement and Type IIb lesions more than 10mm and with marked displacement of hypothalamus. We could achieve good result with surgical resection in one patient with Type IIb hamartoma associated with gelastic seizure that was unresponsive to medical treatment. We performed gamma knife radiosurgery in three patients with gelastic seizure (2 patients with Type IIa and 1 patient with Type IIb) and three patients with precocious puberty (2 patients with Type Ia and 1 patient with Type Ib). The authors propose direct surgery as a treatment for this progressive syndrome and gamma knife radiosurgery as alternative treatment for high risk patients.

KEY WORDS : Hypothalamic hamartoma · Gelastic seizure · Precocious puberty · Behavior abnormality.

서 론

과오종(hamartoma)은 일반적으로 정상조직의 과도한 성장으로 종양처럼 보이는 병변을 말하는데¹⁰⁾¹⁶⁾ 시상하부에 발생하는 과오종은 아주 드물고 문헌상으로는 주로 성기관의 성장과 관련하여 보고 되어¹⁾²⁾¹¹⁾¹⁹⁾²⁸⁾ 홀몬등의 약물을 이용한 치료가 주종을 이루어 왔다²²⁾. 그러나 최근 간질증후군과 연관이 있는 경우가 보고되고⁷⁾⁸⁾¹⁷⁾²¹⁾²⁶⁾ 과오종으로 인한 간질증후군은 수술적 치료로 좋은 결과를 얻었다는 보고들이 나오고 있다¹⁶⁾³¹⁾. 또한 최근 종양에 대한 gamma knife 수술이 개발되어 많은 종양이 이 방법으로 치료되고 있다. 본 교실에서 과오종 7예를 경험하고 문헌고찰과 함께 그들의 자기공명촬영상의 형태에 따른 특징적 임상 증상을 구분하고 gamma knife 수술을 포함한 적절한 치료방법을 제시

하고자 한다.

연구대상 및 방법

본원 신경외과에서 1990년 7월부터 1994년 12월까지 임상증상과 자기공명촬영으로만으로 시상하부 과오종으로 진단받은 6명과 병리조직학적 소견으로 진단받은 1명을 대상으로 이들의 임상증상, 자기공명촬영 소견과 치료방법등을 후향적으로 분석하였다.

시상하부 과오종은 자기공명촬영 소견상 과오종의 크기, 시상하부의 변위 유무와 변위 정도, 시상하부와 연결된 모양, 연결된 부위등에 따라 4가지형태로 분류하였다(Table 1). I 형은 시상하부와 pedunculated 형태로 연결되어 있는 10mm이하의 작은 병변으로 시상하부의 변위가 없는 경우로 Ia형은 시상하부의

tuber cinereum, Ib형은 mamillary body에 부착되어 있는 것으로 구분하고 II형은 시상하부와 sessile 형태로 부착되어 있는 10mm 이상의 병변으로 시상하부의 변위가 있는 경우로 변위가 심한 정도에 따라 IIa와 IIb로 구분하여 형태에 따른 특징적인 임상증상과 치료방법을 비교하였다.

결 과

1. 임상 증상

연령분포는 2세에서 18세로 평균 10.7세였고 남녀비는 4 : 3이었다. 임상 증상으로는 성조발증(precocious puberty) 4예, 홍조발작(gelastic seizure) 4예, 정신지체(mental retardation) 3예, 행동장애(behavior abnormality) 3예등의 순이었다. 이들의 임상증상의 첫 발현시기는 3개월에서 8세로 평균 2.4세로 8세에 첫 증상발현이 있었던 1예를 제외하고 6예에서 3세이전에 증상발현이 있었다. 임상증상은 성별과 자기공명촬영상의 형태에 따라 크게 다르게 나타났다. 특히 홍조발작은 남자에게만 나타났고 성조발증은 여자에서 1세이전에 증상이 발현된 것을 알수있었다. 자기공명촬영상의 형태에 따라서도 각각 다른 임상증상을 보였는데 Type I인 경우는 성조발증, Type II인 경우는 홍조발작을 나타내었다. 정신지체와 행동장애는 홍조발작을 오래동안

하였던 경우에 동반되는 것을 알수 있었다(Table 2).

2. Neuroimaging

모든예에서 자기공명촬영을 시행하였는데 T1 강조영상에서는 정상 회백질과 같거나 저영상신호를 보이고 T2 강조영상에서는 고신호를 보이면서 Gadollireum에 의한 조영증강은 보이지 않았다. 과오종의 크기는 6~35mm로 평균 16mm로 pedunculated 또는 sessilie 형태로 시상하부의 tuber cinerieum이나 mamillary body에 연결되어 있었다(Table 3).

3. 뇌파검사 소견

홍조발작이 있었던 4예와 홍조발작 없이 성조발증만 있었던 1예(patient 3)에서 일반적인 두피 뇌파검사를 시행하였다. 홍조발작이 있었던 1예(patient 7)에서는 뇌파검사소견상 아무런 이상이 발견되지 않았지만 3예에서 slow background activities와 brief spike and wave complex를 보였다. 뇌파검사로 정확한 epileptogenic focus는 찾지 못하였지만 경도 및 중등도의 미만성 대뇌기능 장애를 확인할 수 있었다. 홍조발작이나 다른 종류의 발작이 없었던 1예에서도 뇌파검사상 이상 소견을 보였다. 1예(patient 5)에서 24시간 뇌파검사 및 CCTV 추적검사를 시행하였으나 같은 결과였다. 이런 이상소견들은 과오종에서의 특징적인 뇌파소견이라고 하기는 어려웠으며 오랜 기간의 홍

Table 1. Classification of hypothalamic hamartoma

Type	Size(mm)	Attachment	Origin	Hypothalamic displacement
Type Ia	< 10	Pedunculated	Tuber cinereum	No
Type Ib	< 10	Pedunculated	Mamillary body	No
Type IIa	> 10	Sessile	Tuber cinereum or Mamillary body	Slight
Type IIb	> 10	Sessile	Tuber cinereum or Mamillary body	Marked

Table 2. Case summary

Patient	1	2	3	4	5	6	7
Age(y-o)	2	2	3	11	13	16	18
Sex	F	F	F	M	M	M	M
Puberty(y-o)	1	1	1	-	-	-	7
Gelastic seizure	-	-	-	+	+	+	+
Onset of seizure(y-o)	-	-	-	8	0.3	3	3
Mental retardation	-	-	-	+	+	+	-
Behavior abnormality	-	-	-	+	+	+	-
MRI findings	Type Ia	Type Ia	Type Ib	Type IIa	Type IIb	Type IIa	Type IIb

Table 3. MRI finding of hypothalamic hamartomas

Patient	1	2	3	4	5	6	7
Size(mm)	6	8	9	10	35	11	30
Hypothalamic displacement	No	No	No	Slight	Marked	Slight	Marked
Hypothalamic attachment	Pedunculated	Pedunculated	Pedunculated	Sessile	Sessile	Sessile	Sessile
Origin	Tuber cinereum	Tuber cinereum	Mamillary body	Mamillary body	Both	Mamillary body	Both
Type	Ia	Ia	Ib	IIa	IIb	IIa	IIb

고 찰

조발작과 이차적인 뇌손상으로 인한 소견으로 생각 되었다. 뇌파 검사에서의 이상을 보였던 환자에서는 행동장애 및 정신지체 등의 임상증상을 관찰할수 있었다.

4. 내분비 검사

전예에서 성선호르몬을 비롯한 뇌하수체 분비호르몬을 검사하였는데 성조발증을 보였던 4예에서 여성호르몬인 LH가 현저히 증가해 있었고 2예(patient 5, 7)에서는 prolactin이 증가해 있었다.

5. 수술적 치료

1예(patient 5)에서 과오종에 대한 수술적 치료를 시행하였다. 환자는 생후 100일째부터 홍조발작이 있고 6세때부터 이차적으로 전신발작이 생겨 계속적인 약물치료를 하였으나 발작의 정도나 횟수가 점차 악화되었던 경우로 입원 당시 홍조발작은 하루 5회이상, 전신발작은 하루에 1~2회이상 있었으며 행동장애와 정신지체등의 임상증상을 보였다. Trans-interhemispheric approach로 Lamina terminalis를 통하여 과오종을 부전적출하였다. 수술시야에서의 육안적 소견상 과오종은 회색으로 시교차 아래 정상적인 시상하부조직과 구분되지 않는 단단한 종괴로 시상하부 및 뇌간과 넓게 유착되어 있었다. 수술후 6개월째 전신발작은 없었으며 홍조발작은 90%정도 호전되었다.

6. 병리조직 소견

병리조직학적 검사상 잘 분화된 신경세포와 astrocyte와 oligodendrocyte가 발견되었지만 이분핵이나 이상 신경세포는 발견되지않아 정상적인 회백질의 조직 소견과 구분되지않았다.

7. Gamma knife 수술

수술적 치료를 받은 1예를 제외하고 6예에서 gamma knife 수술을 시행하였다. 홍조발작의 치료를 위해 gamma knife 수술을 시행한 경우는 2예로 최대 조사선량은 18Gy와 23Gy였다. 치료결과 증상의 호전은 없었다. 성조발증의 치료를 위해 gamma knife 수술을 한 경우는 3예로 최대 조사선량은 각각 40, 40, 68Gy였으며 68Gy로 조사하였던 경우에서만 증상의 호전이 있었다. 성조발증과 홍조발작이 동시에 있었던 1예(patient 7)에서는 24Gy의 조사량으로도 증상의 현저한 호전이 관찰되었다 (Table 4).

시상하부 과오종은 회백질과 같은 정상적인 병리조직이 비정상적인 위치에서 비후하는 것으로 종양과는 구분되는 것으로 다양한 크기를 가질 수 있다.²⁰⁾²¹⁾²³⁾ 과오종은 시상하부의 tuber cinereum이나 mamillary body에 부착되어 interpeduncular cistern과 제 3뇌실로 자란 것으로 다른 선천성 뇌질환을 동반하기도 한다.⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾

시상하부 과오종은 성조발증, 홍조발작, 행동장애, 정신지체등의 특징적인 임상증상을 보이는데 저자들의 조사에서는 1988년 이전까지 문헌상으로 45예가 보고되어 있다. 그러나 최근 자기공명촬영등의 영상기술의 발전으로 그 발견 빈도가 높아지고 있다.⁷⁾ 임상증상의 병리생리학적 기전의 이해는 과오종 치료방향의 결정에 중요한 요소가 되는데 최근까지 이 질환의 특징적인 임상증상에 대한 병리생리학적 기전은 아직 많이 알려지지 않았다. 성조발증의 경우 종괴에 의한 국소적인 압박, 시상하부의 이상 신경전달망의 존재, 독립적인 내분비 기능등으로 추측하고 있고 홍조발작과 행동장애의 증상은 mamillary body의 압박 또는 시상하부 및 limbic system과의 이상 신경전달망에 의한 것으로 추측하고 있다.¹⁾⁵⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾²⁰⁾²²⁾ 본 저자들의 예에서 홍조발작은 종괴의 크기가 크고 시상하부의 변위가 심한 Type II 과오종에서만 관찰되었고 성조발증은 주로 Type I 과오종에서 발견되었다. 문헌상으로 보고된 과오종을 비교해 보아도 비슷한 결과를 알수 있었다. 이는 특징적인 임상증상들의 병리생리학적 기전이 다름을 설명하는 것으로 생각된다. 즉 홍조발작은 시상하부의 변위, 특히 mamillary body의 압박 또는 limbic system과의 이상신경망의 존재와 밀접한 관계가 있을 것으로 생각되고 성조발증은 시상하부의 변위와 상관없이 1세 이하의 나이에서부터 증상 발현과 내분비 검사상 이상 소견을 발견할 수 있어 독립적인 내분비 기능이 있는 것으로 생각되었다. 최근 수술적 치료후 적출한 조직에서 면역화학적 염색법으로 Gonadotropin-releasing hormone, corticotropin-releasing factor, met-enkephalin등의 호르몬을 확인함으로 성조발증이 과오종의 독립적인 내분비 기능에 의한 것이라는 가능성이 더 높아졌다.¹²⁾²⁴⁾

과거 시상하부 과오종에 대한 치료는 주로 증상위주, 즉 성조

Table 4. Result of gamma knife surgery for hamartomas

Patient	1	2	3	4	6	7
Clinical symptoms	Precocious puberty	Precocious puberty	Precocious puberty	Gelastic seizure	Gelastic seizure	Gelastic seizure & precocious puberty
Maximal dose(Gy)	40	40	68	23	18	24
Marginal dose	50%	50%	50%	50%	50%	50%
Follow-up duration	32 months	30 months	6 month	29 months	15 months	30 months
Outcome	Bad	Bad	Good	Bad	Bad	Excellant

Table 5. Result of surgical treatment for hypothalamic hamartoma

Series(reference No)	GS	PP	BA	Extend of resection	Outcome
Northfield and Russel 1967(19)	+	+	+	Partial resection	GS : not reported PP & BA : improved
Paillas, et al 1969(20)	+	-	+	Partial resection	GS : improved BA : improved
Pendl 1975(21)	+	-	+	Subtotal resection	GS : improved BA : improved
Sher and Brown 1976(26)	+	-	+	Partial resection	Unchanged
Dreyer and Wehmeyer 1977	+	-	+	Biopsy	Unchanged
Takeuchi and Handa 1979(28)	+	+	+	Partial resection	GS : not reported PP & BA : improved
Ponsot, et al 1983(23)	+	+	+	Partial resection	GS : sunsided BA : worsened
Ponsot, et al 1983(23)	+	+	+	Partial resection	GS & PP : unchanged BA : improved
Sato, et al 1985(25)	+	+	+	Partial resection	GS & PP : unchanged BA : improved
Culler, et al 1985(12)	+	+	+	Biopsy	Not reported
Nishio, et al 1989(18)	+	+	+	Total resection	GS : subcided PP & BA : improved
Machado, et al 1991(16)	+	+	+	Total resection	GS : subcided PP : not reported
Valdueva, et al 1994(31)	+	-	+	Subtotal resection	GS : subcided BA : improved
Valdueva, et al 1994(31)	+	-	+	Subtotal resection	GS : subcided BA : improved
Present patient 5	+	-	+	Subtotal resection	GS : subcided BA : improved

GS : gelastic seizure, PP : precocious seizure, BA : behavior abnormality

발증은 호르몬치료, 홍조발작은 항경련제 투여만 하였지만¹⁷⁾⁸⁾¹² 최근 자기공명촬영의 도입과 임상증상의 병리생리학적 기전이 조금씩 알려지면서 수술적 치료에 대한 보고들이 나오고 있다. 수술 결과는 문헌상 보고된 14예와 저자들이 경험한 1예를 분석해 볼때 수술적 치료결과는 저자마다 제각기 다르지만 완전절제한 경우 가장 좋은 결과를 얻었음을 알 수있었다(Table 5). 저자들의 예와 보고된 예에서 홍조발작이 오래 진행된 경우 대부분의 예에서 행동장애 및 정신지체등의 증상과 함께 이차적인 전신발작이 유발되는 것을 관찰할 수있다. 이러한 이차적인 장애가 유발되기전에 과오종의 완전절제를 하면 홍조발작 및 성조발증의 치료와 함께 이차적인 장애를 막을 수 있을 것으로 생각된다.

과오종을 치료하기 위한 gamma knife 수술에 대하여서는 알려진 바가 적다. 그러나 종괴의 크기가 3cm이하이고 둥근 공 모양을 하고 있으며 일부 과오종(Type I)은 시신경, 시상하부등 중요한 뇌조직과 일정 거리로 격리되어 있다는 점과 시상하부에 위치하고 정상조직과 구분되지않아 수술이 어렵다는 점등으로 인해 gamma knife 수술의 좋은 적응증이 될 수있을 것으로 생각되었다. 그러나 과오종 치료를 위한 적정 방사조사량에 대해 알려진 바가 없어 저자들은 처음 5예에서는 상피세포종 치료시의

최대 조사량인 18~40Gy만 조사하였다. 이경우 1예에서 증상의 호전이 있었지만 4예에서는 기대하였던 결과는 얻지 못하였다. 그러나 1예에서 68Gy의 방사선을 조사함으로써 증상의 호전을 관찰 할 수 있었다. 과오종이 조직병리학적으로 정상 회백질과 다를 바가 없고 정상 회백질의 뇌세포에서 방사선에 의한 조직괴사의 효과를 얻기 위해서는 최소 50~75Gy의 방사조사량이 필요한 점⁶⁾¹⁵⁾²⁷⁾³²⁾과 내분비 기능을 가지는 뇌하수체 종양의 gamma knife 수술시에도 50Gy 이상의 높은 방사조사시 좋은 결과를 얻을 수 있다는 점²⁹⁾³⁰⁾을 고려하면 과오종의 치료를 위해서는 50~75Gy 이상의 방사조사량이 필요할 것으로 생각된다. 그래서 본 저자들의 분류에 따라 자기공명촬영상 Type I 과오종은 크기가 작고 시신경 및 시상하부와 격리되어 있어 gamma knife 수술이 가능 할 것으로 생각되나 Type II는 크기가 크고 시상하부등과 넓게 부착되어 있어 gamma knife 수술시 정상 뇌조직 손상 가능성이 높을 것으로 생각된다. 임상증상의 기전을 고려하여도 Type I 과오종인 경우는 내분비 기능에 의한 성조발증이 많으므로 gamma knife 수술이 가능 할 것으로 생각되지만 Type II 과오종의 임상증상은 주로 시상하부의 압박으로 인한 것으로 추정되므로 수술적 치료가 좋을 것으로 생각된다.

결 론

시상하부 과오종은 어릴 때부터 성조발증, 홍조발작 등의 특징적인 임상증상을 나타내며 반복적인 홍조발작은 이차적인 행동장애를 유발하므로 조기에 적극적인 수술적 치료로 증상의 호전 및 이차적인 뇌손상을 막을 수 있을 것으로 생각된다.

- 논문접수일 : 1995년 8월 17일
- 심사완료일 : 1996년 4월 16일

References

- 1) Acilona Echeverria V, Casado Chocan JL, Lopez Dominguez JM, et al : *Gelastic seizures, precocious puberty and hypothalamic hamartomas. A case report and the contributions of Single Photon Emission Computed Tomography(SPECT)*. *Neurologia* 9 : 61-4, 1994
- 2) Albright AL, Lee PA : *Hypothalamic hamartomas and sexual precocity*. *Pediatr Neurosurg*. 18 : 315-9, 1992
- 3) Albright AL, Lee PA : *Neurosurgical treatment of hypothalamic hamartomas causing precocious puberty*. *J Neurosurg* 78 : 77-82, 1993
- 4) Al-Meefy O, Kersh JE, Routh A, Smith RR : *The long-term side effects of radiation therapy for benign brain tumors in adults*. *J Neurosurg* 73 : 502-512, 1990
- 5) Alvares-Garijo JA, Albiach VJ, Vila MM, et al : *Precocious puberty and hypothalamic hamartoma with total recovery after surgical treatment*. *J Neurosurg* 58 : 583-585, 1983
- 6) Andersson B, Larsson B, Leksell L, et al : *Histopathology of late local radiolesions in the goat brain*. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 9 : 385-394, 1970
- 7) Berkovic SF, Andermann F, Melanson D, et al : *Hypothalamic hamartomas and ictal laughter : Evolution of a characteristic epileptic syndrome and diagnostic value of magnetic resonance imaging*. *Annal Neurol* 23 : 429-439, 1988
- 8) Brenningstall GN : *Gelastic seizures, precocious puberty, and hypothalamic hamartoma*. *Neurology* 35 : 1180-1183, 1985
- 9) Cheng K, Sawamura Y, Yamauchi T, Abe H : *Asymptomatic large hypothalamic hamartoma associated with polydactyly in an adult*. *Neurosurgery* 32 : 458-60; 1993
- 10) Chong BW, Newton TH : *Hypothalamic and pituitary pathology*. *Radiologic Clinics of North America*. 31 : 1147-53, 1993
- 11) Colaco MP, Desai MP, Choksi CS, Shah KN, Mehta RU : *Hypothalamic hamartomas and precocious puberty*. *Indian J Pediatr* 60 : 445-50, 1993
- 12) Culler FL, James HE, Simon ML, et al : *Identification of gonadotropin releasing hormone in neuron of hypothalamic hamartoma in a boy with precocious puberty*. *Neurosurgery* 17 : 408-12, 1985
- 13) Dreyer R, Wdhmeyer W : *Fits of laughter(gelastic epilepsy) with a tumour of the floor of the third ventricle. A video tape analysis*. *Neuroradiol* 214 : 163-171, 1977
- 14) Hingorani SR, Pagon RA, Shepard TH, Kapur RP : *Twin fetuses with abnormalities that overlap with three midline malformation complexes*. *American J Med Genetics*. 41 : 230-5, 1991
- 15) Kondziolka D, Lunsford LD, Claassen D, et al : *Radiobiology of Radiosurgery : Part 1. The Normal Rat Brain Model*. *Neurosurgery* 31 : 271-279, 1992
- 16) Machado HR, Hoffman HJ, Hwang PA : *Gelastic seizures treated by resection of a hypothalamic hamartoma*. *CNS* 7 : 462-5, 1991
- 17) Menon PS, Mishra NK, Muthukumar V : *Precocious puberty, gelastic seizures and hypothalamic hamartoma*. *Indian Pediatr* 30 : 924-7, 1993
- 18) Nishio S, Fujiwara S, Aiko Y, et al : *Hypothalamic hamartoma*. *J Neurosurg* 70 : 640-645, 1989
- 19) Northfield DWC, Russel DS : *Pubertas praecox due to hypothalamic hamartoma : report of two cases surviving removal of the tumour*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 30 : 166-173, 1967
- 20) Pailles JE, Roger J, Toga M, et al : *Hamartomae de l'hypothalamus*. *Rev Neurol(Paris)* 120 : 177-194, 1969
- 21) Pendl G : *Gelastic epilepsy in tumors of hypothalamic region*, in Penzholz H, Brock M, Hamer Jm Klinger M, Spoerri O(eds) : *Advances in Neurosurgery* 3. Berlin, Springer-Verlag, 1975, pp442-449
- 22) Pescovitz OH, Comite F, Henren K, et al : *The NIH experience with precocious puberty : Diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy*. *J Pediatr* 108 : 47-54, 1986
- 23) Ponsot G, Diebler C, Plouin P, Nardou M, Dulac O, Chausain JL, Arthuis M : *Hamartomes hypothalamiques et crises de rire. A propos de 7 observations*. *Arch Fr Pediatr* 40 : 757-761, 1983
- 24) Price RA, Lee PA, Albright AL, Ronnekleiv K, Gutai JP : *Treatment of sexual precocity by removal of a luteinizing hormone-releasing hormone secreting hamartoma*. *JAMA* 251 : 2247-2249, 1984
- 25) Sato H, Ushio Y, Arita N, Mogami H : *Hypothalamic hamartoma : Report of two cases*. *Neurosurgery* 16 : 198-206, 1985
- 26) Sher PK, Brown SB : *Gelastic epilepsy. Onset in neonatal period*. *Am J Dis Child* 130 : 1126-1131, 1976
- 27) Statham P, Macpherson P, Johnston R, Forster D : *Cerebral radionecrosis complicating stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformation*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53 : 476-479, 1990
- 28) Takeuchi J, Handa H : *Pubertas praecox and hypothalamic hamartoma*. *Neurosurg Rev* 8 : 225-231, 1985
- 29) Thoren M, Rohn T, Guo WY, et al : *Stereotactic radiosurgery with the Cobalt 60 gamma unit in the treatment of growth hormone producing pituitary tumors*. *Neurosurgery* 29(5) : 663-668, 1991
- 30) Thoren M, Rohn T, Hallengren B, et al : *Treatment of Cushing' disease in childhood and adolescence by stereotactic pituitary ir-*

- radiation. Acta Paediatr Scand* 75 : 388-395, 1986
- 31) Valdueza JM, Cristante L, Dammann O, et al : *Hypothalamic hamartomas : with special reference to gelastic epilepsy and surgery. Neurosurgery* 34 : 949-958, 1994
- 32) Zeman W, Curtis HJ, Baker CP : *Histopathologic effect of high-energy-particle microbeams on the visual cortex of the mouse brain. Radiat Res* 15 : 496-514, 1961