

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Ch. P. Speer

**Adipositas nach Kraniopharyngeom
im Kindes- und Jugendalter -
Untersuchung von Risikofaktoren**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Katharina Bueb
aus Überlingen

Würzburg, März 2002

Referent: Priv. Doz. Dr. H.L. Müller
Korreferent: Prof. Dr. A. Warnke
Dekan: Prof. Dr. V. ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2002

Die Promovendin ist Ärztin

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
2.	Hintergrund	2
2.1	Epidemiologie	2
2.2	Pathologie	2
2.3	Lokalisation	2
2.4	Bildgebung	3
2.5	Symptomatik	3
2.6	Operative Strategien	4
2.7	Operative Zugangswege	5
2.8	Strahlentherapie	5
2.9	Radiochirurgie	5
2.10	Chemotherapie	5
2.11	Lokale Applikation sklerosierender Substanzen	6
2.12	Ophthalmologische Befunde	6
2.13	Endokrine Ausfälle	6
2.14	Wachstumshormonmangel	7
2.15	Lebensqualität	7
2.16	Adipositas und Körpergewicht	8
2.17	Therapieansätze bei hypothalamischer Adipositas	10
2.18	Überlebensraten	11
2.19	Perioperative Letalität	11
2.20	Spätmortalität	12
2.21	Spätfolgen- Strahlentherapie	12

3. Material und Methoden	13
3.1 Studienaufbau	13
3.2 Untersuchte Parameter	13
3.2.1 Dauer der Nachbeobachtung	13
3.2.2 Präoperative Bildgebung	13
3.2.3 Symptome	14
3.2.4 Anthropometrische Parameter	14
3.2.5 Familiäre Situation	14
3.2.6 Therapiestrategie	15
3.2.7 Medikamentöse Therapie	15
3.2.8 Lebensqualität	15
3.3 Datenauswertung	16
4. Ergebnisse	17
4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	17
4.2 Vergleich präoperativer Parameter	24
4.3 Vergleich der therapeutischen Maßnahmen	29
4.3.1 Beschreibung der operativen Therapiestrategien	30
4.3.2 Operative Therapiestrategien und Gewichtsentwicklung	30
4.3.3 Vergleich der Therapie von normalgewichtigen und adipösen Patienten	32
4.3.4 Durchtrennung des Hypophysenstiels	32
4.3.5 Medikamentöse Substitution	33
4.4 Multifaktorielle Datenanalyse	34
4.5 Body Mass Index (BMI) und Lebensqualität	34
4.6 Therapiestrategie und Lebensqualität	35
5. Diskussion	38
5.1 Patientenkollektiv	38

5.2	Risikofaktoren	40
5.2.1	Präoperative Bildgebung	40
5.2.1.1	Zysten	40
5.2.1.2	Hypothalamusinfiltration	40
5.2.1.3	Tumormaße	41
5.2.1.4	Sellaveränderungen und erweiterte Seitenventrikel	42
5.2.1.5	Verkalkungen	43
5.2.2	Geburtsgewicht und Stilldauer	43
5.2.3	Symptome und Auxiologie	44
5.2.4	Medikamentöse Substitution	45
5.2.5	Familiäre Situation	46
5.2.6	Multifaktorielle Datenanalyse	46
5.2.7	Therapiestrategie	47
6.	Zusammenfassung	50
7.	Literaturverzeichnis	52
8.	Anhang	61
8.1	Abbildungen	61
8.2	Fertigkeitenskala Münster Heidelberg (FMH)	65
8.3	Auswertungstabelle FMH	68
8.4	Urteil der Ethikkommission	72

1. EINLEITUNG

Kraniopharyngeome sind tumoröse embryogenetische Malformationen, welche aus ektodermalen Resten der Rathke'schen Tasche entstehen. Sie sind die häufigsten nicht-glialen intrakraniellen Tumoren im Kindes- und Jugendalter. Durch die enge anatomische Nähe zu optischen Bahnen, dem Hypothalamus und dem Ventrikelsystem können Kraniopharyngeome trotz ihrer histologischen Benignität zu schweren Folgen wie Sehverlust und ausgeprägter endokriner Dysfunktion führen. Hormonelle Substitution ist in 80 – 95% der Fälle notwendig. Trotz erfolgreicher Hormonsubstitutionstherapie entwickeln etwa 50% der Kraniopharyngeompatienten postoperativ eine ausgeprägte Adipositas, welche bei etwa der Hälfte der Fälle mit Essstörungen einhergeht. Diese hypothalamische Fettsucht stellt ein therapeutisch nur schwer beeinflussbares Problem in der Nachsorge von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom dar.

Ziel dieser Studie war die Ermittlung der Häufigkeit von Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten sowie Ermittlung von Risikofaktoren bzw. Risikogruppen, die in Gefahr stehen, nach Behandlung eines Kraniopharyngeoms eine ausgeprägte Adipositas zu entwickeln. Durch genaue Kenntnisse der Risikofaktoren und mittels Identifikation von Risikogruppen liessen sich präventive Maßnahmen gezielter und frühzeitiger einsetzen.

2. HINTERGRUND

2.1 Epidemiologie

Das Kraniopharyngeom ist der häufigste nicht-gliale intrakranielle Tumor mit einer Inzidenz von $0,5-2/10^6$ /J, wobei 30-50% im Kindes- und Jugendalter manifest werden. Im Kindesalter repräsentiert es 1,2 bis 4% aller intrakraniellen Tumore. Die Inzidenz zeigt mit jeweils einem Peak im Kindesalter (5.-10.Lebensjahr) und Erwachsenenalter (50.-75. Lebensjahr) eine zweigipflige Altersverteilung (Sanford 1991), wobei Kraniopharyngeome aber auch in allen anderen Altersstufen beobachtet werden (Müller- Scholden 2000).

2.2 Pathologie

Kraniopharyngeome sind gutartige intrakranielle Fehlbildungen ektodermalen Ursprungs, die ihren Ausgang von Überresten der Rathke'schen Tasche nehmen. Histologisch unterscheidet man Kraniopharyngeome vom adamantinösen Typ, Kraniopharyngeome vom papillären Typ und Mischtypen. Sie weisen häufig zystische Anteile und Verkalkungen auf (Weiner 1994, Miller 1994). Kraniopharyngeome sind langsam wachsende Tumoren (Proliferationsindex <1%). Eine reaktive Gliose des angrenzenden gesunden Hirngewebes wird auch als Rosenthalfasern bezeichnet. Trotz op- mikroskopisch kompletter Resektion rezidivieren Kraniopharyngeome in bis zu 20 %. Eine genetische Disposition für das Kraniopharyngeom wurde bisher nicht nachgewiesen (Kleihues 1993, Einhaus 1999).

2.3 Lokalisation

Die häufigste Lokalisation des Kraniopharyngeoms ist suprasellär mit intrasellärem Anteil. In ca. 20% der Fälle ist die Lokalisation ausschließlich suprasellär lokalisiert, 5% der Kraniopharyngeome befinden sich ausschließlich intrasellär (Harwood Nash 1994). In 30% der Fälle besteht eine Tumorausbreitung in die vordere Schädelgrube, während sich 23% in die mittlere Schädelgrube ausdehnen (Weiner 1994).

2.4 Bildgebung

Die bildgebende Diagnostik zeigt bei Kraniopharyngeomen eine typische Kombination aus soliden, zystischen und verkalkten Tumoranteilen. Die Computertomographie (CT) ermöglicht den Nachweis von Kontrast-Enhancement der soliden Anteile und Zysten kapseln sowie von Verkalkungen. Im MRT erscheinen die zystischen Strukturen als scharf begrenzte homogene hyperintense Areale in der T1-Wichtung, während solide Tumoranteile und Zystenmembranen isointens mit häufig leicht heterogener Struktur imponieren. Unter Gadolinium-Enhancement kommen Kraniopharyngeomzysten als isointense Strukturen mit positivem ringförmigen Enhancement im Kapselbereich zur Darstellung; solide Tumoranteile stellen sich hyperintens dar (Harwood Nash 1994).

Andere raumfordernde Prozesse der Sellaregion, wie z.B. Zysten der Rathke'schen Tasche, nekrotisierendes Hypophysenadenom, Aneurysma, Gliome, Kolloidzyste oder Granulosazelltumor, müssen in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden. Sellaveränderungen und Verkalkungen können auch im konventionellen Röntgenbild dargestellt werden.

2.5 Symptomatik

Kraniopharyngeome wachsen langsam und können sehr lange asymptomatisch bleiben (Einhaus 1999). Sie verursachen klinische Beschwerden durch Kompressionserscheinungen (Riede 1995) und fallen hauptsächlich durch folgende drei Symptomgruppen auf: erhöhter Hirndruck in 55 bis 86 %, endokrine Dysfunktionen in 66 bis 90 % und Visuseinschränkungen in 37 bis 68 % der Fälle (Einhaus 1999).

Der erhöhte Hirndruck resultiert entweder aus einer Vergrößerung des intrakraniellen Volumens oder aus einem obstruktiven Hydrozephalus. Symptomatisch zeigen sich sowohl chronische Zeichen einer Hirndrucksteigerung wie Aufmerksamkeits- und Konzentrationsschwäche, Merkfähigkeitsstörungen und Stauungspapille als auch akute Hirndruckzeichen wie Kopfschmerzen, Erbrechen und Vigilanzstörungen. Visuelle Defizite können sowohl durch direkte Kompression des Nervus opticus als auch sekundär durch die Hirndruckerhöhung bedingt sein (Janzer 1998).

Endokrine Symptome entstehen durch Kompression von Hypophyse, Hypophysenstiel und Hypothalamus. Mechanisch kommt es zu Ausfällen im Bereich der hypothalamisch- hypophysären Achsen für Wachstumshormon, Gonadotropine,

Cortisol und Schilddrüsenhormon. Hieraus ergeben sich folgende Symptome: eine pathologische Wachstumsrate bei 23 bis 45 %, ein Diabetes insipidus neurohormonalis bei 7,5 bis 25 % und eine Hypothyreose bei 12 bis 25 % der Patienten. Eine Adipositas wird zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in 11 bis 18 % der Fälle beschrieben (Einhaus 1999, Paja 1995, Sklar 1994).

2.6 Operative Strategien

Der Versuch einer OP-mikroskopisch kompletten Resektion unter Wahrung der funktionellen Integrität des angrenzenden Hirngewebes stellt die Therapie der ersten Wahl bei günstiger Lokalisation dar.

Bei ungünstiger Lokalisation wird diese Therapieoption kontrovers diskutiert: Auf der einen Seite wird auch hier der Versuch einer radikalen Operation favorisiert (Yasargil 1990, Hoffman 1992, Caldarelli 1998, Hoffman 1994). Andere Autoren bevorzugen eine geplante begrenzte Resektion (Biopsie, partielle/subtotale Resektion) mit anschließender Strahlentherapie (Rajan 1993, Hetelekidis 1993). Nach einer op-mikroskopisch kompletten Tumorsektion wird die Rezidivrate mit etwa 10 bis 20 % angegeben (Einhaus 1999, Yasargil 1990). Nach einer partiellen Tumorsektion mit anschließender Bestrahlung liegt die Rezidivrate bei etwa 18 % (Einhaus 1999, Sanford 1991, Hetelekidis 1993, Wisoff 1994, Becker 1999).

Die Ergebnisse in der Literatur lassen sich dahingehend interpretieren, dass kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Therapiestrategien hinsichtlich der Tumorkontrolle besteht. In die Kontroverse müssen aber die Spätfolgen und Lebensqualität der behandelten Patienten einbezogen werden (Riva 1998). Prospektive multizentrische Untersuchungen hierzu liegen bislang nicht vor.

In einer Nachuntersuchung wurde eine Hormonsubstitution in 95% der Fälle nach radikaler Resektion notwendig (Becker 1999). 94% der subtotal resezierten und bestrahlten Patienten bedurften einer postoperativen hormonellen Substitution (Becker 1999). Ein Unterschied bestand dahingehend, dass radikal operierte Patienten frühzeitig nach OP substitutionsbedürftig wurden, während subtotal operierte und bestrahlte Patienten hormonelle Defizite erst im weiteren Verlauf entwickelten (Becker 1999, Einhaus 1999).

2.7 Operative Zugangswege

Im wesentlichen bestimmt die Lokalisation des Tumors den operativen Zugangsweg. Die rechts frontotemporale Kraniotomie ermöglicht einen guten anatomischen Überblick über die sellären und suprasellären Strukturen und stellt einen Standardweg für den operativen Zugang dar. Je nach Lokalisation werden außerdem subfrontale, subfrontal-pterionale, transcallosale und, bei rein intrasellären Kraniopharyngeomen, transsphenoidale Zugangswege favorisiert (Einhaus 1999, Alvarez- Garijo 1998, Maira 1995, Laws 1994).

2.8 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird bei Kraniopharyngeompatienten besonders bei operativ schlecht zugänglichen Tumoren in Kombination mit einer Teilresektion eingesetzt. Um Spätnebenwirkungen zu reduzieren, darf die Einzeldosis 1,8 Gy nicht überschreiten und muß, entsprechend dem Alter des Kindes, evtl. auf 1,6 Gy herabgesetzt werden. Die Fraktionierung erfolgt konventionell 5x pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy (Lunsford 1994, Voges 1997).

2.9 Radiochirurgie

Als alternative experimentelle Therapiemaßnahme wird bei vorwiegend monozytischen Kraniopharyngeomen die stereotaktische Instillation von Radioisotopen (z.B. ⁹⁰Yttrium, ³²Phosphor, ¹⁹⁸Gold oder ¹⁸⁶Rhenium). Die Wirkung wird durch eine radiogene Fibrose und funktionelle Zerstörung des flüssigkeitsproduzierenden Zystenepithels erklärt (Voges 1997).

2.10 Chemotherapie

Eine systemische zytostatische bzw. zytotoxische Chemotherapie wird in der Behandlung des Kraniopharyngeoms nicht eingesetzt, da es sich nicht um einen malignen Tumor, sondern um eine Fehlbildung mit raumforderndem Charakter handelt (Pizzo 1998).

2.11 Lokale Applikation sklerosierender Substanzen

Die Instillation von sklerosierenden Substanzen (Bleomycin) in Kraniopharyngeomzysten über einen stereotaktisch oder offen implantierten Zystenkatheter wird therapeutisch eingesetzt bei vorwiegend zystischem Rezidiv und schwieriger anatomischer Situation hinsichtlich einer erneuten Resektion (Cavalheiro 1996). Das Wachstum solider Tumoranteile wird hierdurch nicht beeinflusst.

2.12 Ophthalmologische Befunde

In einer französischen Studie (I.S.P.C.91) boten bei Diagnose des Kraniopharyngeoms 42% der Patienten eine Visuseinschränkung, 8-13% boten eine Okulomotoriusparese. Abducens- und Trochlearispareesen waren sehr selten (Choux 1991). 35 bis 45% der Patienten zeigten bei Diagnosestellung des Kraniopharyngeoms eine Papillenatrophie bei der Augenhintergrundspiegelung und 20 bis 35% der Fälle boten ein Papillenödem. In einer Metaanalyse aus 23 publizierten Serien bestand zum Diagnosezeitpunkt des Kraniopharyngeoms bei 36% der Fälle eine bitemporale Hemianopsie. Normalbefunde wurden in 30% der Fälle erhoben.

Postoperativ besserte sich der Visus in 61% der Fälle, während bei 13% eine Visusverschlechterung auftrat (Choux 1991). Eine andere Studie ergab eine postoperative Visusverbesserung bei 66% der Kraniopharyngeompatienten nach op-mikroskopisch kompletter OP, bei 46% nach subtotaler Resektion und bei 1 von 6 Fällen nach Biopsie (Hoffmann 1997).

2.13 Endokrine Ausfälle

Unabhängig vom Grad der Resektion ist postoperativ in der überwiegenden Zahl der Fälle (85-95%) mit multiplen hypothalamisch-hypophysären Ausfällen bis hin zum Panhypopituitarismus zu rechnen (DeVile 1996). Eine Restitutio ad integrum präoperativ bestehender hormoneller Ausfälle wird nach Kraniopharyngeomresektion nur in Ausnahmefällen beobachtet (Honegger 1999). Nach op-mikroskopisch kompletter Resektion tritt in 80 bis 93% der Fälle ein nicht-reversibler Diabetes insipidus auf (Yasargil 1990, Sanford 1994). Insbesondere intra- und früh-postoperativ werden Imbalancen des Salz-Wasserhaushaltes beobachtet (Lehrnbecher 1998).

2.14 Wachstumshormonmangel

In mehreren Studien wurde die Effektivität und Sicherheit einer Substitution von rekombinantem Wachstumshormon bei Kraniopharyngeompatienten mit hypothalamisch-hypophysärem Wachstumshormonmangel nachgewiesen (Price 1998, Hogeveen 1997). Trotz nachgewiesenem Wachstumshormonmangel bieten einige Patienten auch ohne Substitution eine normale bis erhöhte Wachstumsrate, die häufig von einer deutlichen Gewichtszunahme begleitet wird und zur Adipositas führt. Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind bislang unklar. Diskutiert werden Störungen der Prolaktin-, Insulin- oder Insulin-like Growth Factor I –Sekretion (Bucher 1983, Finkelstein 1972, Geffner 1996). Prospektive Untersuchungen, inwieweit eine frühzeitige Substitution von rekombinantem Wachstumshormon die Inzidenz und den Grad der postoperativen Adipositas beeinflusst, liegen bislang nicht vor.

2.15 Lebensqualität

Das Kraniopharyngeom und seine Behandlung kann für die betroffenen Kinder und Jugendlichen zu somatischen und psychosozialen Spätfolgen führen, die ihre Lebensqualität nachhaltig beeinflussen. Dazu gehören sowohl die soziale Reintegration und Rehabilitation in Schule und Beruf, als auch Auswirkungen auf die langfristige Lebensplanung. Eine systematische Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Spätfolgen ist bisher noch nicht etabliert. In der Literatur finden sich lediglich unizentrische Querschnittsuntersuchungen an kleinen Kollektiven, die auf einer groben Einschätzung der somatischen und neuropsychiatrischen Spätfolgen beruhen und daraus Schlussfolgerungen auf die Lebensqualität ziehen (Villani 1997, Clopper 1977). Prospektive multizentrische Untersuchungen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Selbstbefragung/ Elternbefragung) liegen für Kraniopharyngeompatienten bisher nicht vor.

2.16 Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten

Hyperphagie und Fettleibigkeit treten bei ca. 50% der Patienten nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter auf (Curtis 1994). Die Untersuchungsergebnisse variieren von 6 % (Galatzer 1981) bis zu einer Rate von 91 % (Imura 1987). Die Inzidenz einer ausgeprägten Adipositas nach Kraniopharyngeom-OP im Kindes- und Jugendalter wird zwischen 22% und 62% (Brauner 1987, Sorva 1988) angegeben. Welche Risikofaktoren die adipösen Kraniopharyngeompatienten von den normalgewichtigen unterscheiden, ist bisher nicht geklärt und soll in dieser Studie untersucht werden.

Als wesentliche Ursache für Hyperphagie und Adipositas wurde die Störung hypothalamischen Gewebes, insbesondere im Bereich des ventromedialen Hypothalamus durch den Tumor diskutiert.

Tierexperimentelle Untersuchungen bestätigten die Bedeutung des ventromedialen und lateralen Hypothalamus für die Steuerung des Essverhaltens (Anand 1962, Albert 1991, Eclancher 1971, Reeves 1969). Die Ursache einer „hypothalamischen Fettsucht“ wurde auf eine Enthemmung des „Hungerzentrums“ im lateralen Hypothalamus zurückgeführt in Folge einer Zerstörung des „Sättigungszentrums“ im ventromedialen Hypothalamus (Stellar 1954, Blundell 1982, Blundell 1990).

Dieses rein neuroanatomische Erklärungsmodell wurde jedoch zunehmend durch neurochemische Erklärungsansätze ergänzt, die die Bedeutung von Neurotransmittern, Neuromodulatoren und peripheren Hormonen für die Kontrolle des Essverhaltens herausstellen (Bray 1998, Stricker 1978, Blum 1992). So nimmt Gold (1973) an, dass auch eine Zerstörung der aufsteigenden, noradrenergen rostralen Bahnen zum ventromedialen Hypothalamus hyperphagisches Verhalten verursachen kann. Ahlskog (1975) vermutet, dass das Ausmaß der Hyperphagie dann besonders gravierend ist, wenn sowohl der ventromediale Hypothalamuskern als auch die entsprechenden noradrenergen Bahnen zerstört sind.

Dem noradrenergen System wird eine bedeutende Rolle bei der Initiierung des Essverhaltens beigemessen, während das serotonerge System im Hinblick auf Sättigung und Beendigung des Essverhaltens via Stimulation im ventromedialen Hypothalamus von Bedeutung zu sein scheint (Leibowitz 1987, Leibowitz 1988). Insbesondere der

ventromediale paraventriculäre und suprachiasmatische Kern des medialen Hypothalamus zeigen eine besondere Sensitivität gegenüber einer serotonergen Stimulation (Leibowitz 1990). In einer Untersuchung von Jordaan, Roberts und Emsley (1995) zeigte sich eine Behandlung unkontrollierter Nahrungsaufnahme und Fettleibigkeit mit serotonergen Agonisten (Fluoxetine und Fenfluramin) als nicht wirksam. Die Autoren führen dies auf die Zerstörung serotoninsensitiver hypothalamischer Rezeptoren zurück.

Roth und Mitarbeiter (1998) untersuchten postoperativ Serumleptinspiegel von Kraniopharyngeompatienten (n=14) und fanden in Relation zum Body-Mass-Index signifikant erhöhte Leptinkonzentrationen bei Patienten mit suprasellären Tumoranteilen, während Patienten mit ausschliesslich sellärer Tumorlokalisation niedrige Leptinspiegel aufwiesen. Eine Störung des Rückkopplungsprozesses zwischen dem in Fettzellen gebildeten Leptin und hypothalamischen Rezeptoren für Leptin wird als ein möglicher Faktor in der Pathogenese der Adipositas von Kraniopharyngeompatienten postuliert. Als Folge eines gestörten Leptin-Regelmechanismus wird die fehlende Appetithemmung diskutiert (Larsson 1998, Nonogaki 1998, Blum 1997, Ferron 1997). Brabant und Mitarbeiter konnten an einem kleinen Kollektiv zeigen, dass im postoperativen Verlauf die Serumleptinkonzentrationen von Patienten mit Kraniopharyngeom bei exzessiver Gewichtszunahme überproportional anstiegen (Brabant 1996). Prospektive Studien über die prädiktive Wertigkeit von Leptinspiegeln für eine prä- oder postoperative Adipositas von Kraniopharyngeompatienten liegen bislang nicht vor.

DeVilje (1996) stufte bei 63 Patienten das Ausmaß der hypothalamischen Zerstörung mit Hilfe bildgebender Verfahren (MRT) von 0 (keine) bis 2 (schwer) ein. Es zeigte sich, dass eine Abweichung im Body-Mass-Index umso größer war, je größer das eingestufte Ausmass der hypothalamischen Schädigung war. Nur bei 7 Patienten war keine Abweichung im Body-Mass-Index gegeben. Von 17 Kindern mit schweren hypothalamischen Beeinträchtigungen hatten 10 extreme Gewichtsveränderungen, bei denen die bildgebenden Untersuchungen eine extensive hypothalamische Infiltration des Tumors belegen konnten.

Die Adipositas von Kraniopharyngeompatienten ist häufig von Essstörungen begleitet und therapeutisch nur schwer beeinflussbar. Prospektive Studien zu Inzidenz, Ausprägung und Therapie dieser Essstörungen existieren bisher nicht.

2.17 Therapieansätze bei hypothalamischer Adipositas

Die Prinzipien der Verhaltenstherapie bilden die Grundlage vieler Programme zur Gewichtsreduktion. Dazu zählen Therapieverfahren wie die operante Konditionierung. Das Essverhalten wird analysiert und der Patient wird angehalten, seine Essgewohnheiten zu dokumentieren. Es wird versucht, negative Denkmuster in positive Gedankengänge umzuwandeln wie z.B. statt „ich habe ein Stück Kuchen gegessen, das ist schlecht“ den Gedanken „ich habe ein Stück Kuchen gegessen, also muss ich jetzt Sport machen“.

Ein weiterer Grundpfeiler in der Adipositas therapie ist das Einhalten einer kalorienreduzierten Diät. Kraniopharyngeompatienten, deren Fettsucht häufig von Essstörungen begleitet ist, scheitern oft an dem Versuch, solche Diäten einzuhalten. Sportliche Betätigung alleine eignet sich nicht als primäre Strategie zur Gewichtsreduktion, ist aber unbedingt erforderlich, um eine bereits erreichte Reduktion des Körpergewichts zu erhalten (Bray 1985, Pi-Sunyer 1998).

Einen weiteren Versuch der Therapie der hypothalamischen Adipositas stellt der medikamentöse Therapieansatz dar: Im Tiermodell der Ratte führt die Schädigung des ventromedialen Hypothalamus zu Hyperphagie, Adipositas, Hyperinsulinismus und Insulinresistenz (Sorva 1988, Jeanrenaud 1985, Powle 1981). Als pathogenetische Ursachen werden eine direkte Schädigung neuraler Mechanismen der Appetitregulation bzw. eine Enthemmung des vagalen Tonus mit nachfolgender Insulinhypersekretion der pankreatischen Betazellen diskutiert (Jeanrenaud 1985, Ionescu 1983, Bray 1979).

In einer offenen, nicht placebo-kontrollierten Studie an 9 Patienten mit ausgeprägter hypothalamischer Adipositas wurde der Einfluss einer 6-monatigen Therapie mit einem Somatostatinanalogon (Octreotide[®]) auf die Insulinsekretion und Gewichtsentwicklung untersucht (Lustig 1999). Patienten mit hypothalamischer Adipositas wiesen eine excessive Insulinhypersekretion auf, die sich unter regelmässiger täglicher subkutaner Gabe von Octreotide[®] (Startdosis: 5 ug/kg/d in 3 ED, Enddosis: 15 ug/kg/d in 3 ED)

signifikant reduzierte. Der Gewichtsverlauf stagnierte in den ersten beiden Monaten unter Therapie; im 3. bis 6. Monat fand sich ein signifikanter ($p=0.0004$) Gewichtsverlust ($\Delta\text{BMI}: -2.0 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$ [Range: $-4.7 - +0.8 \text{ kg/m}^2$]). Fünf von 8 Patienten boten einen Gewichtsverlust, 3 Patienten eine Stabilisierung des Körpergewichts. Erwähnenswert ist, dass in dieser Studie nur ein Patient mit Kraniopharyngeom behandelt wurde und nach einem Monat Octreotide[®]-Therapie Ödeme entwickelte, so dass die Therapie vorzeitig beendet werden musste (Lustig 1999).

Trotz vielversprechender Therapieansätze muss betont werden, dass derzeit keine anerkannte, kontrolliert geprüfte, medikamentöse Therapie für eine Adipositas von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom existiert.

2.18 Überlebensraten

Die allgemeine Mortalitätsrate von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom wird in der Literatur zwischen 8 und 24% nach einer Beobachtungszeit von 3 bis 10 Jahren angegeben (Fischer 1990, Hoffmann 1985, Choux 1990, Fischer 1998). In den letzten 20 Jahren hat sich die Prognose, gemessen an perioperativer Mortalität, Rate von op-mikroskopisch kompletten Operationen und ereignis-/rezidivfreier Überlebensrate mit den Fortschritten der operativen Techniken verbessert. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 70 und 100%, die 10-Jahres-Überlebensrate zwischen 64 und 96%.

Kinder mit Kraniopharyngeom zeigten im Vergleich zu erwachsenen Kraniopharyngeompatienten niedrigere perioperative Mortalitätsraten und höhere Überlebensraten (Wen 1989).

2.19 Perioperative Letalität

In der älteren Literatur wird die Mortalität durch die Operation mit einem Median von 12% (0-43%) angegeben (Choux 1990). In neueren Artikeln lag die Mortalitätsrate in erfahrenen Zentren bei totaler Resektion bei 1-3%. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der Mortalitätsrate bei Teilresektion und nachfolgender Strahlentherapie (Fahlbusch 1999, Einhaus 1999, Becker 1999). Perioperative Todesursachen sind Blutungen, Entgleisungen des Salz- Wasserhaushaltes, früh-postoperative endokrine und metabolische Entgleisungen und Infektionen.

2.20 Spätmortalität

Die Spätmortalität wird am häufigsten verursacht durch endokrine Defizienzen und Entgleisungen. Fusiforme Aneurysmen der A. Carotis, möglicherweise hervorgerufen durch operative Alterationen an der Gefäßwand, wurden in 19% bei Patienten nach Resektion verschiedener suprasellärer Tumoren nachgewiesen (Sutton 1994, Bendszus 1999).

2.21 Spätfolgen- Strahlentherapie

Im allgemeinen sind bei Kindern die Spätfolgen einer Strahlentherapie stärker ausgeprägt als bei Erwachsenen. Diese sind von der Lokalisation und dem Volumen des bestrahlten Hirnabschnittes und dem Dosisfraktionierungsschema abhängig.

Nach Bestrahlung von Kraniopharyngeomen treten gehäuft Glioblastome, Sarkome und Meningeome auf (Rajan 1993). Außerdem werden als Spätfolgen nach Operation und nachfolgender Strahlentherapie bei Kraniopharyngeom genannt: Hirnstammnekrosen in 1,7%, Hirninfarkte in 1,7-5%, radiogen induzierte Vaskulitiden in 1,7% und Moya-Moya-Syndrom in 2% der Fälle (Hetelekidis 1993, Rajan 1993, Sanford 1994, Scott 1994).

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studienaufbau

Vorliegende Studie wurde in Form einer Querschnittsuntersuchung durchgeführt. Es handelt sich um eine multizentrische Studie (siehe Tabelle 3 in Ergebnisse). Die Patientendaten wurden mit Zustimmung der Patienten bzw. der Erziehungsberechtigten erhoben.

Am 07.07.1997 wurde die Studie von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg beraten und erhielt ein positives Votum (siehe Seite 72).

In die Untersuchung wurden Kinder und Jugendliche mit Kraniopharyngeom aufgenommen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 18 Jahre alt und jünger waren.

3.2 Untersuchte Parameter

3.2.1 Dauer der Nachbeobachtung

Als Dauer der Nachbeobachtung wurde die Zeitspanne von der ersten Operation bzw. der Diagnosestellung bis zum Datum der letzten Wiedervorstellung/ Untersuchung definiert.

3.2.2 Präoperative Bildgebung

Die Daten zur präoperativen Bildgebung entnahmen wir den Befunden der Radiologen. Dabei wurden die Bilder unter folgender Fragestellung befundet:

Native seitliche Röntgen - Schädelaufnahmen: Ausweitungen der Sella turcica mit Ausdünnung des Dorsum sellae, intra- oder supraselläre Verkalkungen.

CT Schädel: Erweiterung der Seitenventrikel, Verkalkungen, Sellaveränderungen, evtl Kontrastmittelenhancement der soliden Tumoranteile.

MRT: Darstellung von zystischen Strukturen als scharf begrenzte homogene hyperintense Areale in der T1-Wichtung, während solide Tumoranteile und Zystenmembranen isointens mit häufig leicht heterogener Struktur imponieren. Unter Gadolinium-Enhancement kommen Kraniopharyngeomzysten als isointense Strukturen

mit positivem ringförmigen Enhancement im Kapselbereich zur Darstellung; solide Tumoranteile stellen sich hyperintens dar (Harwood Nash 1994).

Tumormaße 2D (cm²): Die Tumorgröße wurde in zwei Ebenen gemessen, wobei jeweils das Produkt aus den zwei größten erhobenen Durchmessern in cm ermittelt wurde.

3.2.3 Symptome

Daten zu Auftreten und Dauer von Symptomen vor Diagnosestellung wurden anamnestisch ermittelt. Angaben zu Visusstörungen, Gesichtsfelddefekten und einer Stauungspapille wurden aus ophthalmologischen Befunden übernommen.

3.2.4 Anthropometrische Parameter

Die Körperhöhe wurde im Stehen mit einem Stadiometer gemessen. Eine entsprechende Messung muss bei Säuglingen und Kleinkindern (bis zum 2. Lebensjahr) im Liegen erfolgen. Der endgültige Wert wird aus drei aufeinanderfolgenden Messungen gemittelt. Es wurden die Normalwerte nach Prader verwendet (Prader 1988).

Der Body Mass Index (BMI) wurde nach der Formel $BMI = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körperhöhe (m)}^2$ berechnet und als Maß für den Grad der Adipositas verwendet.

Die altersspezifischen Standardabweichungen (BMI-SDS) des Body Mass Index wurden nach Rolland-Cachera berechnet (Rolland-Cachera 1982).

Eine extreme Adipositas wurde angenommen bei einem BMI > 3SD. Normalgewicht wurde definiert als ein BMI < 2SD.

Die Ganzkörperzusammensetzung wurde mittels Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) gemessen. Sie ermöglicht eine Objektivierung des Körperfettgehaltes und damit eine valide Gradierung der Adipositas (Van Loan 1992).

3.2.5 Familiäre Situation

BMI der Eltern: Wenn durchführbar, wurden Körperlänge und Körpergewicht der Eltern in der Poliklinik der Universitätskinderklinik Würzburg gemessen. Anderenfalls mussten die Werte telephonisch bzw. schriftlich erfragt werden. Außerdem wurde das Alter der Eltern und die Menarche der Mutter erfragt bzw. den Krankenunterlagen entnommen. Folgende Parameter zu den Geschwistern wurden erhoben: Anzahl der Geschwister, Alter, Körperlänge und Körpergewicht. Körperlänge und Körpergewicht

wurden, wenn die Geschwister bei Vorstellung anwesend waren, ebenfalls in der Poliklinik der Universitätskinderklinik Würzburg gemessen.

3.2.6 Therapiestrategie

Die Daten zu operativer Vorgehensweise und Operationsergebnis (OP- mikroskopisch komplett bzw. subtotal oder partiell) wurde retrospektiv aus OP- Berichten und Arztbriefen entnommen. Es wurde unterschieden zwischen folgenden zwei Therapiestrategien:

Zum einen die radikale Operation mit dem Ziel der op- mikroskopisch kompletten Tumorsektion, zum anderen eine subtotale bzw. partielle Tumorsektion mit anschließender Strahlentherapie. Die unterschiedlichen Ausmaße einer chirurgischen Resektion wurden folgendermaßen definiert:

Totale Resektion: Zum Zeitpunkt des Operationsendes wurde kein erkennbarer Tumor in der Operationshöhle zurückgelassen (entsprechend dem Operationsbericht).

Inkomplette Resektion / subtotale / partielle Resektion: Jeder postoperative Tumorrest, der durch die postoperative Kontrastmitteluntersuchung mittels CT oder Kernspintomographie bestätigt wird.

Biopsie: Der chirurgische Eingriff wird ausschliesslich zur Materialgewinnung für die histopathologische Diagnostik unternommen.

3.2.7 Medikamentöse Therapie

Daten zur medikamentösen Therapie (Wachstumshormon, Schilddrüsenhormon und Antikonvulsiva) wurde aus den Krankenakten entnommen bzw. erfragt.

3.2.8 Lebensqualität

Als Instrument zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität wurde die Fertigkeitenskala Münster- Heidelberg verwendet (s. Anhang).

Wolff et al. erarbeiteten und publizierten einen Fragebogen zur Messung der Lebensqualität. Die Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg (FMH) wertet als Ausdruck für Lebensqualität die Selbständigkeit im täglichen Leben. Sie beinhaltet 57 Items. Beispiele sind: „Kann ohne Hilfsmittel gehen“ –ja/nein- und: Verdient selbständig Geld“ –ja/nein-. Der durchschnittliche Zeitaufwand für erstmaliges Ausfüllen des

Fragebogens ist 4,5 Minuten (Dabrock 1995). Die FMH wurde an 971 Probanden (45,5% weiblich) zwischen 0 und 101 Jahren normalisiert. Daraus ergaben sich altersabhängige Prozentränge. Deren Validität wurde an 10 pädiatrischen Hirntumorpatienten unterschiedlicher Behinderung überprüft. Eine positive Korrelation ($r= 0,7$) besteht zum Intelligenzquotienten (Däumling 1994), noch besser stimmt die FMH aber mit einer halbquantitativen Globaleinschätzung durch den behandelnden Arzt ($p<0,001$) überein, und repetitive Messungen spiegeln die Lebensqualität im Verlauf einer Erkrankung gut wieder (Dabrock, 1995).

3.3 Datenauswertung

Die Datenauswertung erfolgte mit einem kommerziellen Statistikprogramm (SPSS für Windows Inc.). Es wurden Standardverfahren der deskriptiven Statistik verwandt. Eine multifaktorielle Datenanalyse wurde mittels logistischer Regression durchgeführt.

Für die Graphiken wurden die Daten z.T. in das Graphikprogramm Powerpoint für Windows[®] konvertiert.

1. ERGEBNISSE

1.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Tabelle 1: Patientenkollektiv

n	203
Geschlecht (w/m)	100/103
Verstorben (Anzahl)	6
Nachbeobachtung (evaluierbar)	175
Nachuntersuchung (Anzahl)	92
Erstdiagnose (Jahr)	1966-2000
Alter bei Erstdiagnose (J)	9 (17d-17J)
Dauer der Nachbeobachtung (J)	8 (0,12-34)
Alter bei letzter Vorstellung (J)	17 (4-37)
BMI-SDS ^x bei letzter Vorstellung	3,2 (-2-19)
In Würzburg operiert (Anzahl)	77

Tab.1: Eigenschaften des Patientenkollektivs.

Nachbeobachtung (evaluierbar): Anzahl der Patienten, deren Krankenakten retrospektiv evaluiert werden konnten; Nachuntersuchung: Anzahl der Patienten, die im Rahmen dieser Studie klinisch nachuntersucht wurden; Dauer der Nachbeobachtung: Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zur letzten ambulanten Vorstellung bzw. bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung; letzte Vorstellung: letzte ambulante Vorstellung bzw. Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Mediane und Ranges werden angegeben.

^x BMI-SDS nach Rolland - Cachera

Es wurden 203 Patienten mit Kraniopharyngeom nachuntersucht, deren Diagnose zwischen 1966 und 2000 im Kindes- und Jugendalter (0-17 Jahre) gestellt worden war. 175 Patienten konnten anhand der Krankenakten retrospektiv evaluiert werden. 92 Patienten wurden klinisch nachuntersucht.

Die Patienten waren bei Erstdiagnose im Median 9 Jahre alt (Tabelle 1) und wurden 8 Jahre lang nachbeobachtet. Zur Altersverteilung siehe Abbildung 1. Das mediane Alter bei letzter Vorstellung betrug 17 Jahre, die Altersverteilung ist in Abbildung 2 dargestellt. Eine Kaplan - Maier - Überlebensanalyse ergab eine mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von 92% +/- 0.3 % (Abbildung 1).

Das Studienkollektiv setzte sich aus dem Patientengut mehrerer Zentren zusammen (Tabelle 2). 52 Patienten wurden in Würzburg bei Primärdiagnose operiert, weitere 25 an einem Rezidiv oder Resttumor.

Abbildung 1

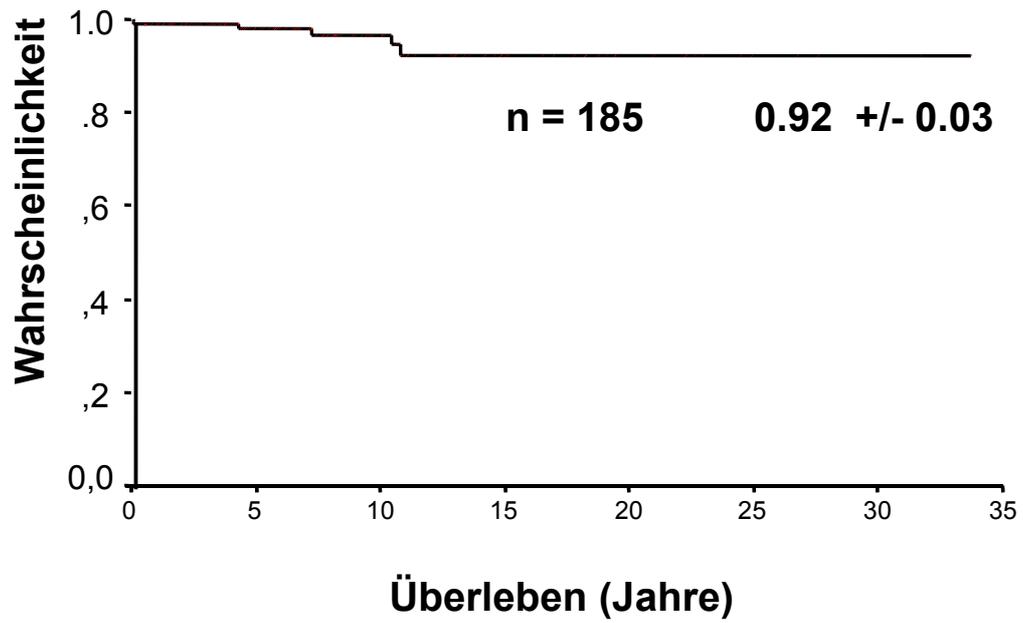


Abb.1: Kaplan Maier Überlebensanalyse für 185 Patienten des Patientenkollektiv: Mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit = 0.92 +/- 0.03 Standardabweichungen.

Abbildung 2a

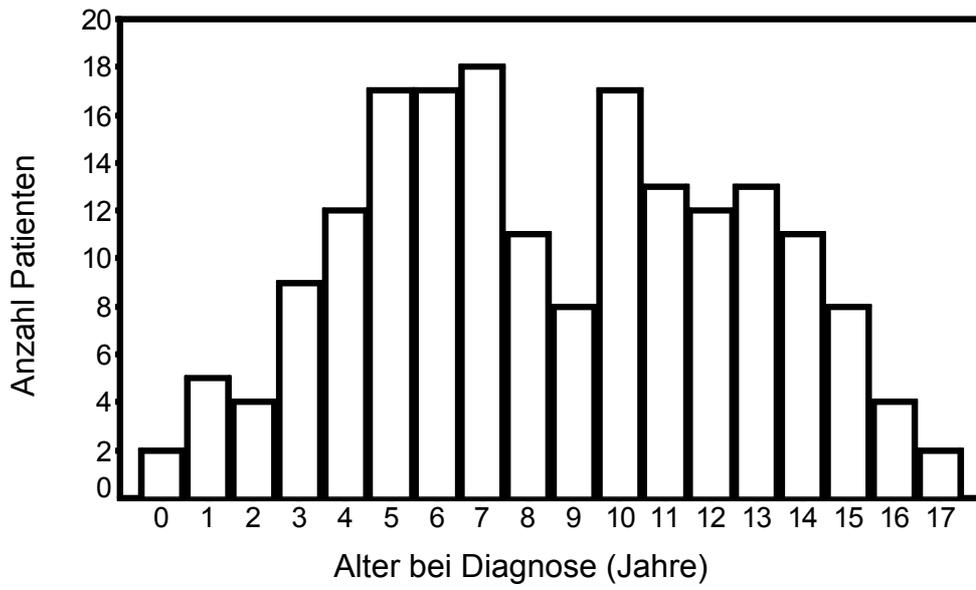


Abbildung 2b

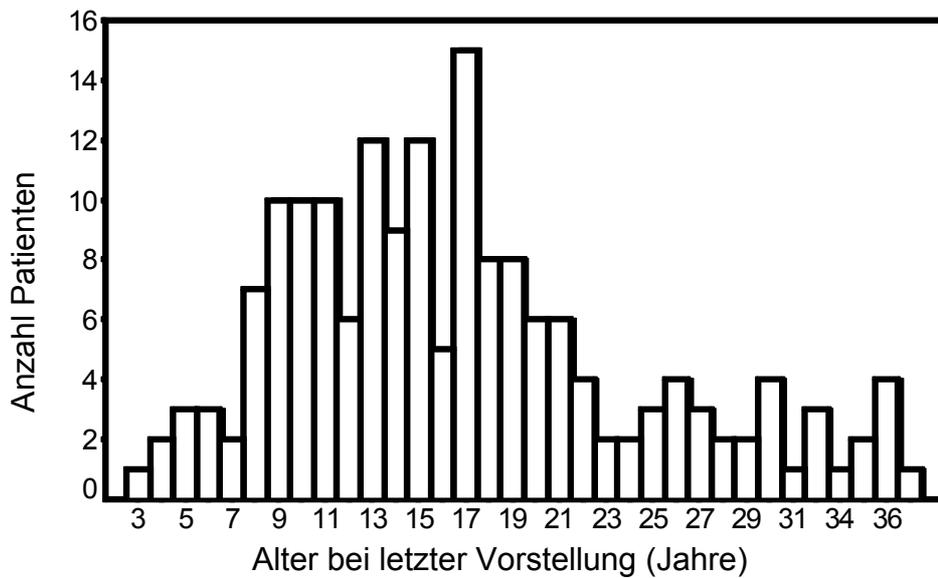


Abb. 2: Altersverteilung des Patientenkollektivs in vollendeten Lebensjahren
a: zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung
b: bei letzter ambulanter Vorstellung bzw. zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Tabelle 2: Behandelnde Zentren (1.OP)

n	203	Koblenz	2
Würzburg	55	München- Schwabing	2
Mainz	39	Mannheim	2
Freiburg	18	Bayreuth	2
Göttingen	13	Aachen	1
Homburg	7	Münster	1
Köln	5	Bremerhaven	1
Karlsruhe	4	Giessen	1
Erlangen	4	Konstanz	1
Tübingen	3	Heidelberg	1
Bad Berka	3	Zürich	1
Leipzig	3	Bremen	1
Siegen	3	Hamburg	1
Frankfurt	2	Schweinfurt	1
Bielefeld	2	Hamm	1

Tabelle 2: Darstellung der Patientenverteilung auf die verschiedenen Zentren, wobei nur die erste Operation berücksichtigt ist.

Die Werte des BMI zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bzw. bei letzter ambulanter Vorstellung zeigten eine erhebliche Spannweite (Tabelle 1).

Das Patientenkollektiv wurde in 2 Gruppen unterteilt: Patienten mit einem BMI < 2 SD (Rolland - Cachera) wurden als normalgewichtig, Patienten mit einem BMI > 3 SD als ausgeprägt adipös definiert. 23 Patienten mit einem BMI von 2 bis 3 SD wurden somit weder den adipösen, noch den normalgewichtigen Patienten zugeordnet (Tabelle 3).

Die Messung der Ganzkörperzusammensetzung mittels **Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)** ergab einen deutlich höheren prozentualen Körperfettgehalt bei den adipösen Patienten. Es zeigte sich eine Korrelation ($p < 0.001$, Spearman Korrelationskoeffizient + 0,63) zwischen dem BMI und dem prozentualen Fettgehalt der Körpermasse (Tabelle 3, Abbildung 9, Anhang).

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung, des Alters, der Nachbeobachtungsdauer und des Zeitraumes der Diagnosestellung bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den genannten Patientengruppen. (Tabelle 3).

Tabelle 3: Studienkollektiv

	BMI < 2 SD ^x bei letzter Vorstellung	BMI = 2-3 SD bei letzter Vorstellung	BMI > 3 SD bei letzter Vorstellung
n	72	23	78
Geschlecht (w/m)	35/37	12/11	38/40
Diagnose	1973-99	1966-98	1968-2000
Alter bei Diagnose (J)	9 (1-16)	7 (3-15)	8 (0,04-17)
Dauer der Nachbeobachtung (J)	7 (0,3-27)	8 (1,3-28)	7 (0,1-34)
Alter bei letzter Vorstellung (J)	16 (4-37)	15 (6-37)	16 (4-39)
DEXA: j/n	18/54	8/15	20/58
DEXA: Fett (%)	25 (10-43)	37 (23-52)	42 (24-57)***

Tab. 3: Vergleich von normalgewichtigen Patienten (BMI<2SD), adipösen Patienten (BMI>3SD) und Patienten mit einem BMI= 2-3SD: Darstellung von Geschlechtsverteilung (weiblich/männlich), Datum bei Erstdiagnose, Alter bei Erstdiagnose und letzter ambulanter Vorstellung (Jahre) und Dauer der Nachbeobachtung (Zeitspanne von Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bzw. der letzten ambulanten Vorstellung.)

DEXA j/n: Dual- Energy X-Ray Absorptiometrie durchgeführt ja/nein, DEXA Fett (%): prozentualer Fettgehalt der Körpermasse. Mediane und Ranges werden angegeben.

Signifikanz: ns, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; ^x BMI-SDS nach Rolland - Cachera

Im folgenden werden die normalgewichtigen (BMI<2SD) mit den ausgeprägt adipösen Patienten (BMI>3SD) verglichen. Abbildung 3 stellt den postoperativen Gewichtsverlauf (BMI - SDS) der einzelnen Patienten in jährlichen Abständen dar. Abbildung 4 zeigt die Box - Plots für den BMI-SDS in den ersten 10 postoperativen Jahren: Adipöse Patienten wiesen ab dem zweiten Jahr nach Primärdiagnose einen signifikant (p<0.05) höheren BMI-SDS auf als normalgewichtige Patienten.

Abbildung 3a

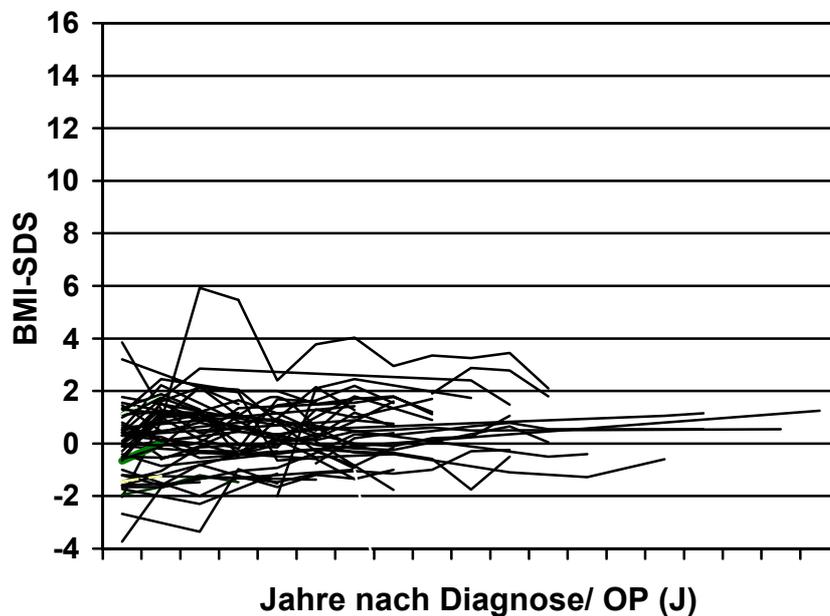


Abbildung 3b

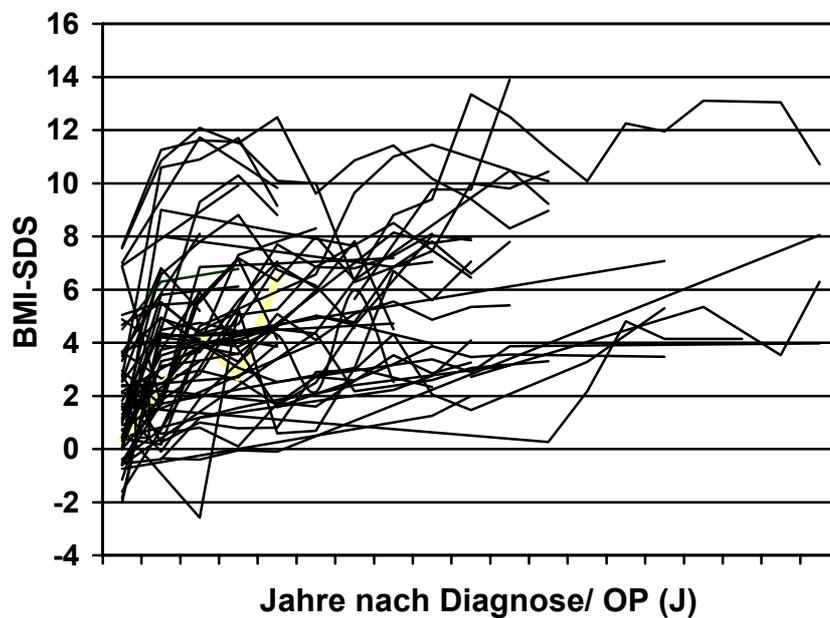


Abb. 3: Darstellung des BMI in jährlichen Abständen als Maß für den postoperativen Gewichtsverlauf
a: der normalgewichtigen Patienten (letzter BMI < 2 SD)
b: der adipösen Patienten (letzter BMI > 3 SD) BMI-SDS nach Rolland - Cachera

Abbildung 4a

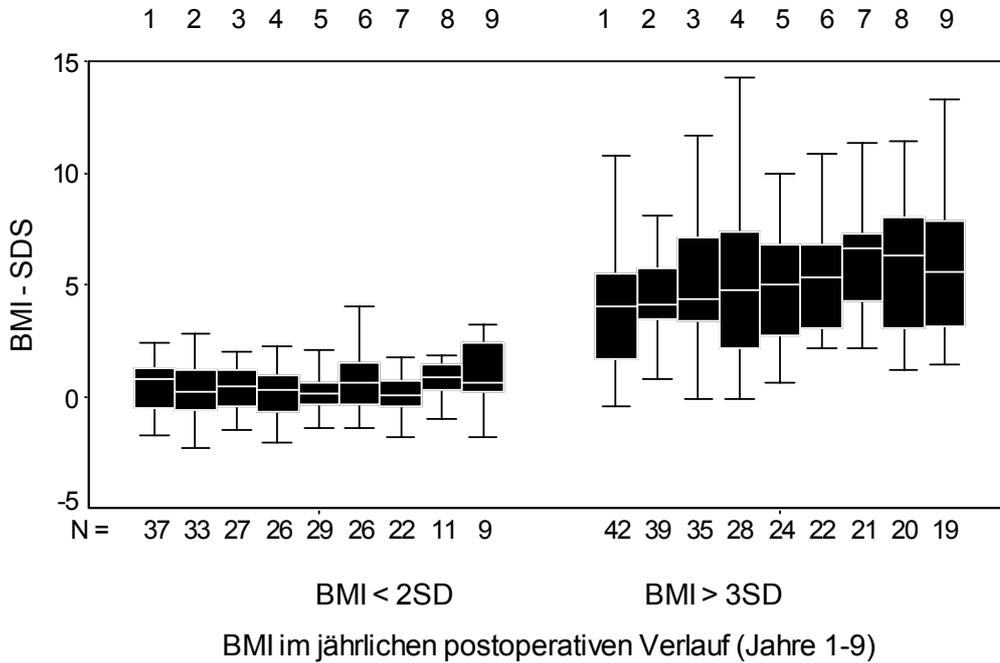


Abbildung 4b

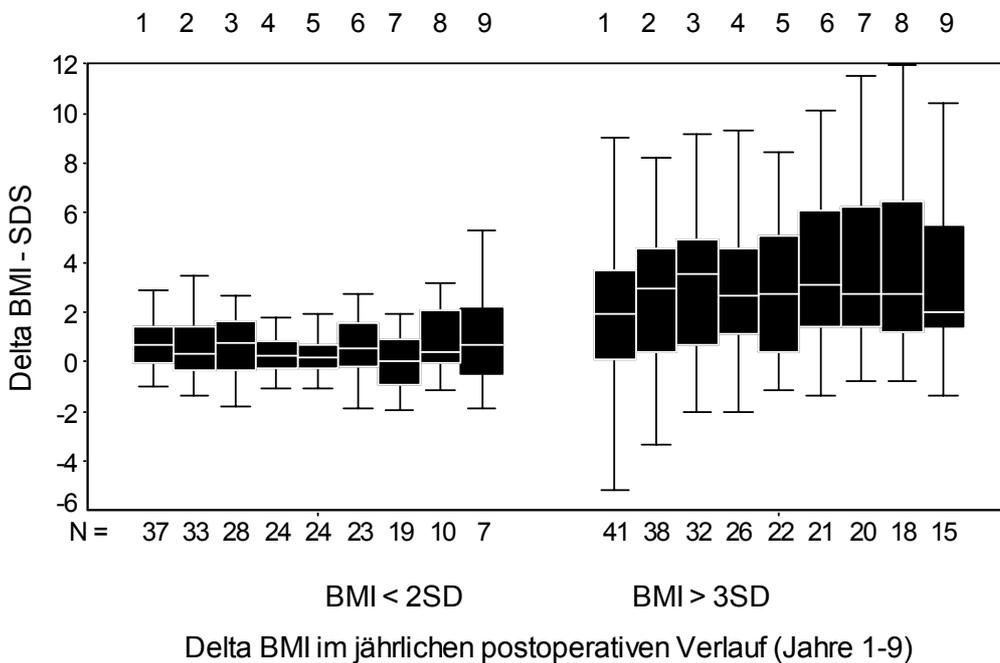


Abb. 4a: Body Mass Index (BMI) im jährlichen postoperativen Verlauf (Jahre 1-9);
Abb. 4b: Jährliche Veränderung (Delta) des BMI in den postoperativen Jahren 1-9;
links: normalgewichtige Patienten (letzter BMI < 2 SD); **rechts:** adipöse Patienten (letzter BMI > 3 SD).
 BMI - SDS nach Rolland - Cachera.
 Box- und Whiskerplot : Die horizontale Linie in der Mitte der Box zeigt den Median. Die Ränder der Box markieren die 25. und 75. Perzentile. Die Whiskers zeigen den Bereich der Werte, der innerhalb von 1,5 Boxlängen liegt.

4.2 Vergleich präoperativer Parameter

Tabelle 4a: präoperative Bildgebung

	BMI < 2 SD ^x bei letzter Vorstellung	BMI > 3 SD bei letzter Vorstellung
N	72	78
Tumormaße 2D (cm ²)	7 (1-25)	10 (2-36)*
Zysten (j/n)	58/5	57/3
Verkalkungen (Rö/CT) (j/n)	41/18	52/4**
Hypothalamusinfiltration (j/n)	18/30	29/13**
Sellaauffälligkeiten (Rö) (j/n)	49/8	42/8
Erweiterte Seitenventrikel (j/n)	18/34	35/15***

Tab.4a: Vergleich der präoperativen Bildgebung von normalgewichtigen (BMI < 2SD) und ausgeprägt adipösen (BMI > 3SD) Patienten.

Tumormaße 2D: Größe des Tumors, in zwei Ebenen gemessen (cm²); Tumorzysten dargestellt ja/nein; Verkalkungen in Röntgenbild oder CT-Scan dargestellt ja/nein; bildgebende Hinweise auf eine Tumordinfiltration des Hypothalamus ja/nein; Sellaauffälligkeiten im Röntgenbild ja/nein; erweiterte Seitenventrikel in der Bildgebung ja/nein. Mediane und Ranges werden angegeben.

Signifikanzen: ns, *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001; ^x BMI-SDS nach Rolland - Cachera

Die adipösen Patienten zeigten in der Bildgebung größere Tumoren, die häufiger Verkalkungen aufwiesen. Es fanden sich häufiger bildgebende Hinweise auf eine Tumordinfiltration des Hypothalamus.

Patienten mit einem BMI > 3SD hatten häufiger erweiterte Seitenventrikel. Sowohl Sellaauffälligkeiten im Röntgenbild als auch Zysten in der Kernspintomographie traten in den beiden Patientengruppen etwa gleich häufig auf (Tabelle 4a).

Tabelle 4b: Verkalkungen in der präoperativen Bildgebung

	Verkalkungen	Keine Verkalkungen
N	125	26
BMI-SDS ^x	2,8 (-1,8-14)	1,1 (-1,4-9) **
Radikale OP komplett (j/n)	46/78	18/8**

Tab. 4b: Vergleich von Patienten, bei denen in der präoperativen Bildgebung Verkalkungen darstellbar waren mit Patienten, bei denen sich keine Verkalkungen zeigten. Verglichen wurde der BMI-SDS bei letzter ambulanter Vorstellung bzw. zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (BMI-SDS) und die Rate an op-mikroskopisch kompletten Operationen bei intendierter radikaler Operation (Radikale OP komplett ja/nein). Mediane und Ranges werden angegeben.

Signifikanzen: ns, *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001; ^x BMI-SDS nach Rolland - Cachera

Patienten, deren Tumor in der Bildgebung Verkalkungen aufwies, waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bzw. bei letzter ambulanter Vorstellung adipöser als Patienten, bei denen keine Verkalkungen darstellbar waren (Tabelle 4b).

Eine op-mikroskopisch komplette Tumorresektion gelang bei 37% (n=46) der Patienten, deren Tumore Verkalkungen aufwiesen. Bei 63% (n=78) der Patienten mit Tumorverkalkungen musste trotz intendierter kompletter Resektion ein op-mikroskopisch sichtbarer Tumorrest belassen werden. Die Patienten (n=26), deren Tumor keine Verkalkungen aufwies, zeigten dagegen eine höhere Rate an op-mikroskopisch kompletten Tumorresektionen (70%) bei intendierter radikaler Tumorresektion (Tabelle 4b).

Tabelle 5: präoperative Parameter und Symptome

	BMI < 2 SD ^x bei letzter Vorstellung	BMI > 3 SD bei letzter Vorstellung
N	72	78
Geburtsgewicht (kg)	3,5 (2,7-4)	3,0 (2-3,4)
Stilldauer (Mo)	6 (0-18)	3 (0-18)
Anamnesedauer (Mo)	24 (2-40)	12 (3-24)
Anamnesedauer > 12 Mo (j/n)	20/20	15/25
Kopfschmerzen als erstes Symptom (j/n)	33/39	40/39
Kopfschmerzen (j/n)	39/24	45/18
Dauer Kopfschmerzen (Mo)	6 (0-72)	11 (0-24)
Diabetes insipidus (j/n)	10/57	7/57
Anamn. Angabe einer pathol. Wachstumsrate (j/n)	31/36	18/44*
Gewichtszunahme (j/n)	2/65	15/48***
Visusstörungen (j/n)	34/30	30/30
Dauer Visusstörungen (Mo)	2 (0-8)	5 (0-11)
Gesichtsfeldausfälle (j/n)	26/31	25/27
Stauungspapille (j/n)	13/47	20/36
Neurologische Symptome (j/n)	5/61	9/47

Tab.5: Vergleich von normalgewichtigen (BMI<2SD) und adipösen (BMI>3SD) Patienten hinsichtlich präoperativer Parameter und Symptome. Mediane und Ranges werden angegeben. Signifikanzen: ns, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; ^x BMI-SDS nach Rolland - Cachera

Hinsichtlich der präoperativen Parameter Geburtsgewicht und Stilldauer mit Muttermilch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den adipösen und den normalgewichtigen Patienten (Tabelle 5).

Bei Patienten mit einem BMI > 3SD bei letzter Vorstellung war anamnestisch vor der Diagnosestellung signifikant häufiger eine Gewichtszunahme und seltener eine pathologische Wachstumsrate aufgefallen (Tabelle 5).

Der zeitliche Abstand zwischen dem erstmaligen Auftreten des ersten Symptoms und der Diagnosestellung war bei den adipösen und den normalgewichtigen Patienten gleich lang. Der Anteil an Patienten mit einer Anamnesedauer, die länger als 12 Monate betrug, war in beiden Kollektiven gleich groß.

In der Kopfschmerzanamnese zeigten sich keine Gruppenunterschiede: Kopfschmerzen wurden in beiden Gruppen gleich häufig als Symptom genannt. In der chronologischen Reihenfolge der Symptome waren Kopfschmerzen gleich häufig als erstes Symptom aufgetreten. Der zeitliche Abstand zwischen dem erstmaligen Auftreten von Kopfschmerzen und der Diagnosestellung des Kraniopharyngeoms war in beiden Patientengruppen gleich.

Ein präoperativer Diabetes insipidus trat bei 10 adipösen Patienten und damit nicht signifikant häufiger auf als bei den normalgewichtigen Patienten auf (n = 7).

Keine Gruppenunterschiede bestanden hinsichtlich des Auftretens von Gesichtsfeldausfällen, einer Stauungspapille und der Häufigkeit und Anamnesedauer von Sehstörungen. Eine etwa gleich große Anzahl der Patienten beider Kollektive bot bei Diagnosestellung neurologische Symptome (Tabelle 5).

Abbildung 5 verdeutlicht, bei wie vielen Patienten welches Symptom retrospektiv als erstes aufgefallen war. Es wird deutlich, dass Kopfschmerzen, gefolgt von Wachstums- und Sehstörungen am häufigsten initiales Symptom waren. (Abbildung 5). Eine Gewichtszunahme des Kraniopharyngeompatienten wurde als erstes Symptom nur in Familien der Patienten wahrgenommen, die später adipös (BMI > 3SD) wurden. Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen und Polyurie/ Polydypsie als Ausdruck eines Diabetes insipidus sind Symptome, die sowohl von normalgewichtigen als auch von adipösen Patienten als erstes bemerkt worden waren. Nystagmus und Hirnnervenparesen waren nur bei einzelnen normalgewichtigen

Kraniopharyngeopatien initial aufgetreten, es handelt sich hierbei jedoch um Einzelfälle.

Abbildung 5: Erstes Symptom

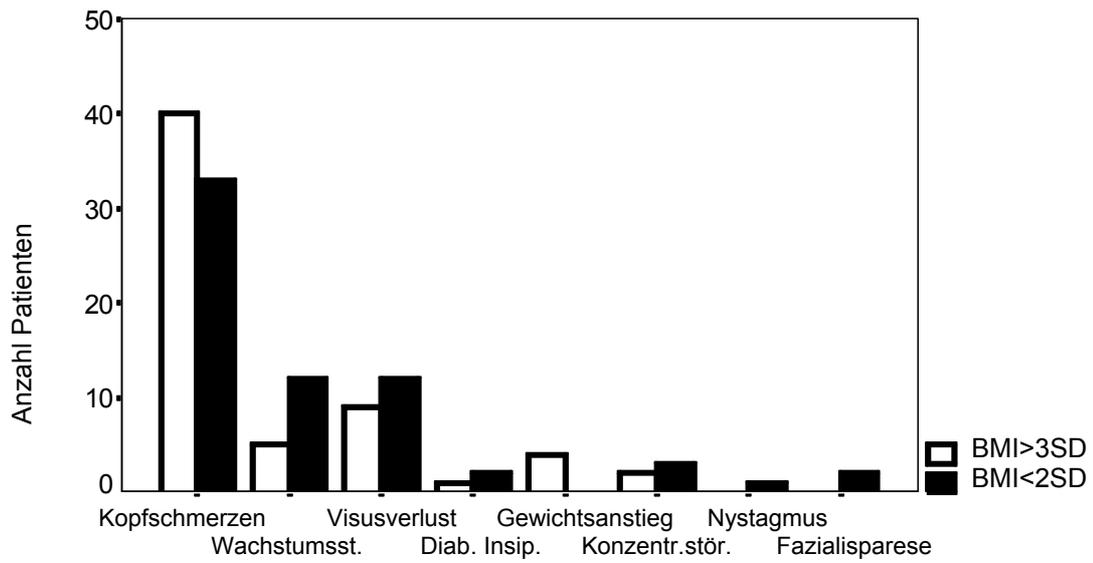


Abb.5: Darstellung des anamnestisch zuerst aufgetretenen Symptoms. Die weißen Balken stellen die adipösen (BMI>3SD), die schwarzen Balken die normalgewichtigen (BMI<2SD) Patienten dar.

Tabelle 6: Anthropometrische Parameter

	BMI < 2 SD ^x bei letzter Vorstellung	BMI > 3 SD bei letzter Vorstellung
N	72	78
BMI-SDS bei Diagnose	-0,1 (-3,7-3,8)	1,5 (-1,8-7,6)***
BMI-SDS letzte Vorstellung	0,6 (-1,6-1,9)	5,4 (2,5-13,5)***
KH-SDS bei Diagnose	-1,4 (-3,7-2,2)	-0,9 (-3,8-2,3)*
KH-SDS letzte Vorstellung	-0,9 (-3,3-2,6)	-0,2 (-3,7-2,8)
Korr. KH-SDS	-1,5 (-4,6-1,7)	-0,9 (-3,3-2,2)

Tab.6: Vergleich von normalgewichtigen (BMI<2SD) und adipösen (BMI>3SD) Patienten hinsichtlich anthropometrischer Parameter: BMI-SDS nach Rolland - Cachera bei Erstdiagnose und letzter ambulanter Vorstellung bzw. Nachuntersuchung; Körperhöhen - SDS nach Prader bei Erstdiagnose und letzter ambulanter Vorstellung bzw. Nachuntersuchung. Korr. KH-SDS: Körperhöhen-SDS korrigiert für die genetische Zielgröße. Mediane und Ranges werden angegeben. Signifikanzen: ns, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; ^x BMI-SDS nach Rolland - Cachera

Die adipösen Patienten zeigten bei letzter Vorstellung einen medianen BMI von 5,4 SD nach Rolland- Cachera, wohingegen der Body Mass Index der normalgewichtigen Patienten im Median bei 0,6 SD lag. Schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Kraniopharyngeoms war der BMI der Patienten, die bei letzter Vorstellung adipös waren, signifikant höher. Die normalgewichtigen Kraniopharyngeompatienten waren bei Diagnosestellung kleiner, bei letzter Vorstellung war jedoch kein signifikanter Größenunterschied im Vergleich zur adipösen Patientengruppe mehr nachzuweisen. Der Körperhöhen-SDS korrigiert für die genetische Zielgröße (Korr. KH – SDS) war bei den beiden Patientengruppen nicht signifikant verschieden (Tabelle 6).

Tabelle 7: Familiäre Situation

	BMI <2 SD ^x bei letzter Vorstellung	BMI >3 SD bei letzter Vorstellung
N	72	78
BMI des Vaters (kg/m ²)	25 (21-33)	25 (20-36)
BMI der Mutter (kg/m ²)	23 (18-30)	25 (18-44)**
BMI der Mutter > 25 (j/n)	14/45	34/27***
BMI der Mutter > 30 (j/n)	4/55	18/43**
Alter der Mutter bei Diagnose (J)	36 (25-53)	35 (27-53)
Menarche der Mutter (J)	13 (11-16)	13 (10-15)
Alter des Vaters bei Diagnose	39 (26-63)	38 (26-54)
Anzahl Geschwister (incl. Pat.)	2 (1-5)	2 (1-12)
Einzelkind (ja/nein)	14/44	8/50

Tab.7: Darstellung der familiären Situation von normalgewichtigen (BMI<2SD) und adipösen (BMI>3SD) Patienten: BMI der Mutter ist größer als 25 bzw. 30 kg/m² ja/nein; Alter der Mutter bei Diagnose: mütterliches Alter in vollendeten Lebensjahren bei Erstdiagnose des Kraniopharyngeoms; Menarche der Mutter: anamnestisches Alter der Mutter (vollendete Lebensjahre) bei Menarche; Alter des Vaters bei Diagnose: väterliches Alter in vollendeten Lebensjahren bei Erstdiagnose des Kraniopharyngeoms; Anzahl Geschwister: Anzahl der Geschwister inclusive dem Patienten selbst. Mediane und Ranges werden angegeben.

Signifikanz: ns, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; ^x BMI-SDS nach Rolland - Cachera

Aus der Prüfung familiärer Parameter ergeben sich folgende Ergebnisse: Die Mütter adipöser Patienten hatten im Median einen signifikant höheren BMI und zeigten häufiger Übergewicht (BMI > 25 kg/m²) als die Mütter normalgewichtiger Patienten. Keine Gruppenunterschiede bestanden hinsichtlich des Alters der Eltern, des väterlichen BMI und der Menarche der Mutter. Die Geschwisterzahl war in beiden Kollektiven gleich.

4.3 Vergleich der therapeutischen Maßnahmen

Tabelle 8: Therapiestrategie

<u>Operative Strategie und Gewichtsentwicklung</u>			
	N	%	BMI-SDS ^x
<u>Intendierte radikale OP:</u>	128	69%	3,3 (-1,8-19,5)
• OP-mikroskop. Komplett-OP:	77	62%	2,4 (-1,6-14)
-Rezidiv	15	20%	4,5 (-0,8-14)
-Remission	62	80%	2,2 (-1,6-13,5)
• Subtotale/partielle OP:	49	38%	2,3 (-1,8-19,5)
-Progression	33	67%	2,5 (-1,8-19,5)
-SD	16	33%	1,6 (-0,5-6,1)
<u>Keine intendierte radikale OP :</u>	58	31%	2,9 (-1-9,2)
• Biopsie/STX	28	47%	1,9 (-0,4-9,2)
• Partielle Resektion	18	31%	3,1 (-1-8,1)
• Nur Shunt	4	8%	2,4 (-0,8-4)
• Keine OP (Bestrahlung)	1	1,7%	8

Tab. 8: Darstellung der verschiedenen Therapiestrategien des Gesamtkollektivs (N= Patientenzahl, %= Prozentsatz des jeweiligen Unterkollektivs) mit den medianen BMI-Werten der jeweiligen Patientengruppen. Intendierte radikale OP: Operation mit dem Ziel der op-mikroskopisch kompletten Tumorresektion. Remission: kein Rezidiv nach op-mikroskopisch kompletter OP bis zur letzten ambulanten Vorstellung bzw. bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Subtotale/partielle OP: op-mikroskopisch sichtbarer Tumorrest trotz intendierter radikaler OP. Progression: Vergrößerung des Tumorrests in der Verlaufskontrolle festgestellt. SD: stable disease; kein Wachstum des Tumorrests in der Bildgebung festgestellt. Keine intendierte radikale OP: OP ohne das Ziel einer op-mikroskopisch kompletten OP. STX: Stereotaxie. Mediane und Ranges werden angegeben. Signifikanzen: ns, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; ^x BMI-SDS nach Rolland - Cachera

In unserem Patientenkollektiv wurden unterschiedliche Therapiestrategien verfolgt (Tabelle 8). Tabelle 8 verdeutlicht den Einfluss der verschiedenen Therapiestrategien auf den Body Mass Index.

Grundsätzlich wurde unterschieden zwischen einer intendierten radikalen Operation mit dem Ziel der kompletten Resektion des Tumors und einer nicht intendierten radikalen Vorgehensweise.

4.3.1 Beschreibung der operativen Therapiestrategien (Tabelle 8)

Etwa 70 % der Patienten wurden mit der Intention einer kompletten Tumorresektion operiert. Davon gelang eine op-mikroskopisch komplette Resektion des Kraniopharyngeoms bei 62%; bei den restlichen 38% der Patienten musste ein Tumorrest belassen werden.

Nach op-mikroskopisch kompletter Tumorresektion trat im Verlauf bei 20% der Patienten ein Rezidiv auf, eine Operation des Rezidivs wurde im Median 2 (0,6 -5,8) Jahre nach der Primäroperation durchgeführt. In 80% der Fälle trat nach op-mikroskopisch kompletter Tumorresektion kein Rezidiv auf, wobei diese Patienten 7,7 (1,6 – 22,3) Jahre lang nachbeobachtet wurden.

Von den Patienten, bei denen trotz intendierter kompletter Resektion ein Tumorrest belassen werden musste, zeigten 67% im Verlauf eine Progression des Tumorrestes. Bei den restlichen 32% blieb die Tumorgroße in der Bildgebung unverändert.

Bei etwa 30% der Kraniopharyngeompatienten wurde nicht mit der Intention zur radikalen Resektion vorgegangen, d.h. es wurde keine op-mikroskopisch komplette Operation angestrebt. Bei etwa der Hälfte dieser Patienten wurden Biopsien oder stereotaktische Maßnahmen durchgeführt. Bei 4 Patienten wurde lediglich ein Shunt angelegt. Diese 4 Patienten hatten bei letzter Vorstellung einen medianen BMI-SDS von 2,4 (0,8-4) und wurden 19 (15-22) Jahre lang nachbeobachtet. Ein Patient wurde ausschließlich bestrahlt.

4.3.2 Operative Therapiestrategien und Gewichtsentwicklung (Tabelle 8)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gewichtsentwicklung der Patienten, die sich einer Operation mit radikaler Intention unterzogen und Patienten, bei denen nicht radikal vorgegangen wurde (Tabelle 8). Die unterschiedlichen Operationsergebnisse (Op-mikroskopisch komplette bzw. subtotale oder partielle Operation) gingen nicht mit signifikant unterschiedlichen Werten für den Body Mass Index bei letzter Untersuchung einher. Patienten, bei denen nach OP-mikroskopisch

kompletter Tumorresektion ein Rezidiv auftrat, zeigten keinen signifikant höheren BMI als Patienten, die in Remission blieben.

Die Progredienz eines bei Operation verbliebenen Tumorrestes hatte keinen signifikant höheren BMI zur Folge. Auch der Einsatz operativer Strategien wie Stereotaxie oder intendierte partielle Resektion korrelierte nicht mit dem Body Mass Index der Patienten bei letzter Vorstellung (Tabelle 8).

Tabelle 9: Therapie

	BMI < 2 SD ^x bei letzter Vorstellung	BMI > 3 SD bei letzter Vorstellung
N	72	78
Intendierte Radikal-OP (j/n)	52/18	51/21
Komplette Resektion 1.OP (j/n)	31/39	31/41
Hypophysenstiel durchtrennt (j/n)	29/21	25/18
Anzahl Operationen	1 (0-5)	1 (0-4)
Rezidiv (n. kompl. Resektion) (j/n)	4/27	10/21
Shunt/ Liquordrainage (j/n)	8/62	16/56*
Stereotaxie (j/n)	15/54	11/53
Nur Stereotaxie (j/n)	5/63	1/67
Strahlentherapie (j/n)	25/46	28/45
Implantation eines Seeds (j/n)	3/65	5/66
Bleomycininstallation (j/n)	2/70	0/78

Tab. 9: Vergleich der therapeutischen Maßnahmen bei normalgewichtigen (BMI<2SD) und adipösen (BMI >3SD) Patienten:

Intendierte Radikal-OP: Operation mit dem Ziel der op-mikroskopisch kompletten Tumorresektion(ja/nein) laut Krankenblattunterlagen. Komplette Resektion 1.OP: Tumorresektion bei Erstoperation op-mikroskopisch komplett (ja/nein) laut Bildgebung. Hypophysenstiel durchtrennt: Hypophysenstiel laut OP-Bericht durchtrennt (ja/nein). Anzahl Operationen: absolute Anzahl der wegen des Kraniopharyngeoms durchgeführten operativen Eingriffe. Rezidiv (n. kompl. Resektion): Auftreten eines Rezidivs nach op-mikroskopisch kompletter Resektion (ja/nein). Shunt/ Liquordrainagen (ja/nein). Stereotaxie: Einsatz von stereotaktischen Maßnahmen (ja/nein). Nur Stereotaxie: stereotaktische als einzige operative Eingriffe (ja/nein). Strahlentherapie: Strahlentherapie durchgeführt (ja/nein). Implantation eines Seeds (ja/nein). Bleomycininstallation (ja/nein). Mediane und Ranges werden angegeben.

Signifikanz: ns, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001; ^x BMI-SDS nach Rolland - Cachera

Tabelle 10: Hypophysenstiel

	Hypophysenstiel durchtrennt	Hypophysenstiel erhalten
N	63	56
BMI-SDS ^x Diagnosestellung	-0,3 (-3,7-7,5)	0,7 (-2,2-7)
BMI-SDS letzte Vorstellung	2,2 (-1,6-9,9)	2,1 (-1-13,9)
STH Substitution j/n	43/19	26/25
KH-SDS Diagnosestellung	-0,9 (-3,8-2,2)	-1,0 (-3,1-2,3)
KH-SDS letzte Vorstellung	-0,5 (-4,2-2,8)	-0,6 (-2,9-5,1)

Tab. 10: Vergleich der Patienten, deren Hypophysenstiel durchtrennt wurde, mit den Patienten mit erhaltenem Hypophysenstiel (bezogen auf die Angaben des OP- Berichtes):

BMI-SDS (Rolland- Cachera) bei Diagnosestellung (Erstdiagnose des Kraniopharyngeoms) und letzter ambulanter Vorstellung; STH-Substitution: Substitution von rekombinantem Wachstumshormon ja/nein; Körperhöhen-SDS (Prader) bei Diagnosestellung und letzter ambulanter Vorstellung. Mediane und Ranges werden angegeben.

Signifikanzen: ns, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001; ^x BMI-SDS nach Rolland - Cachera

4.3.3 Vergleich der Therapie von adipösen (BMI>3SD) und normalgewichtigen (BMI<2SD) Patienten (Tabelle 9)

Es waren etwa gleich viele Patienten beider Gruppen mit der Intention zur radikalen Resektion operiert worden und auch das Ergebnis einer kompletten Tumorresektion wurde etwa gleich häufig erreicht. Die Rate an Durchtrennungen des Hypophysenstiels bei Operation war in beiden Gruppen gleich hoch.

In beiden Kollektiven wurde der Patient im Median einmal operiert. In der Häufigkeit von Rezidiven war kein signifikanter Unterschied nachzuweisen. Stereotaktische Vorgehensweisen waren bei normalgewichtigen etwa gleichhäufig wie bei adipösen Patienten eingesetzt worden. In der Implantation von Seeds zeigten sich keine Gruppenunterschiede. Eine Bleomycininstallation wurde nur bei 2 Patienten angewandt. Adipöse Patienten bedurften häufiger Liquordrainagen durch Shunts (Tabelle 9).

4.3.4 Durchtrennung des Hypophysenstiels (Tabelle 10)

Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Körperhöhe und dem Körpergewicht zwischen Patienten, bei denen operativ der Hypophysenstiel durchtrennt wurde und Patienten, deren Hypophysenstiel erhalten blieb. Patienten, deren Hypophysenstiel durchtrennt wurde, wurden nicht signifikant häufiger mit rekombinantem Wachstumshormon substituiert.

Tabelle 11: Medikamentöse Substitution

	BMI < 2 SD ^x Letzte Vorstellung	BMI > 3 SD Letzte Vorstellung
n	72	78
STH- Substitution (j/n)	45/27	49/26
Alter bei Beginn der STH-Subst.(J)	13 (4,6-17)	13 (2,5-19)
Dauer der STH-Substitution (J)	4,4 (0,5-14)	2,5 (0-16)
Alter bei Ende der STH- Subst. (J)	16 (13-26)	16 (7,4-30)
Zeitl. Intervall zur Diagnose (J)	0,7 (-0,4-13)	1 (-0,4-17)
L-Thyroxinsubstitution (j/n)	53/21	47/32
Antikonvulsiva (j/n)	4/34	4/31

Tab.11: Darstellung der medikamentösen Substitution von normalgewichtigen (BMI<2SD) und adipösen (BMI >3SD) Patienten
STH- Substitution: Substitution von Wachstumshormon (ja/nein).
Zeitl. Intervall zur Diagnose: Zeitspanne vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Beginn der Wachstumshormonsubstitution (Jahre). Mediane und Ranges werden angegeben.
Signifikanzen: ns, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; ^x BMI-SDS nach Rolland - Cachera

4.3.5 Medikamentöse Substitution

In der medikamentösen Substitution zeigten sich keine relevanten Gruppenunterschiede zwischen normalgewichtigen und adipösen Patienten (Tabelle 11): Postoperativ wurde bei 108 Patienten (52%) eine Substitution von hypophysären Hormonen durchgeführt. Es zeigten sich keine Gruppenunterschiede in der Häufigkeit und der Dauer einer Wachstumshormonsubstitution zwischen normalgewichtigen und adipösen Kraniopharyngeompatienten. Das Alter der Patienten bei Wachstumshormontherapie und auch das zeitliche Intervall dieser Therapie zur Diagnosestellung war in beiden Kollektiven gleich. Gruppenunterschiede hinsichtlich der Substitution von L-Thyroxin bestanden nicht. Jeweils 4 Patienten nahmen Antikonvulsiva ein.

4.4 Multifaktorielle Datenanalyse

Abbildung 6: Logistische Regression

<u>Statistisches Vorhersagemodell:</u>	
BMI-SDS bei Diagnose > 2 SD:	p=0,01, Odds ratio= 18
BMI der Mutter > 25 kg/m ² :	p=0,01, Odds ratio= 5
Hypothalamusinfiltration :	p=0,05, Odds ratio= 3
Spezifität 95%	
Sensitivität 63%	

Abb.6: statistisches Vorhersagemodell einer ausgeprägten Adipositas bei einem BMI > 3SD anhand der Parameter: Übergewicht des Patienten bei Erstdiagnose, Übergewicht der Mutter und bildgebende Hinweise auf eine Hypothalamusinfiltration des Tumors. BMI-SDS nach Rolland - Cachera

Mittels logistischer Regression wurde eine multifaktorielle Datenanalyse durchgeführt (Abbildung 6). Geprüft wurden Parameter, die präoperativ bestimmbar sind hinsichtlich der Anthropometrie, der familiären Situation und der Bildgebung.

Es ergaben sich drei präoperative Risikofaktoren, anhand derer eine spätere Adipositasentwicklung des Kraniopharyngeompatienten mit hoher Spezifität und Sensitivität vorhersagbar war: bei einem Body Mass Index > 2SD bei Erstdiagnose ist das Risiko, später eine ausgeprägte Adipositas (BMI > 3SD) zu entwickeln, 18-fach erhöht. Bei Übergewicht der Mutter (BMI > 25 kg/m²) ist das Risiko des Patienten, adipös zu werden, 5-fach, bei einer Hypothalamusinfiltration des Tumors 3-fach erhöht.

4.5 BMI und Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mit der Fertigkeitenskala Münster- Heidelberg (FMH) gemessen. Es sollte geprüft werden, inwiefern die postoperative Selbsteinschätzung der Lebensqualität der Kraniopharyngeompatienten durch die massive Gewichtszunahme beeinflusst wird. Tatsächlich zeigte sich eine signifikante negative Korrelation ($p < 0,001$; Spearman Korrelationskoeffizient = -0,4) zwischen dem FMH- Prozentrang und dem Body Mass Index (Abbildung 7a). Je höher der BMI bei letzter Vorstellung

war, desto niedrigere Prozenträge wurden in der FMH erreicht. Auch der Vergleich der normalgewichtigen (BMI<2SD) mit den adipösen (BMI>3SD) Patienten ergab einen signifikant niedrigeren FMH-Prozentrang bei den adipösen Patienten (Abbildung 7b): Adipöse Patienten erreichten in der Fertigkeitenskala – Münster - Heidelberg im Median den 43. Prozentrang, wohingegen normalgewichtige Patienten im Median den 50. Prozentrang erzielten.

4.6 Therapiestrategie und Lebensqualität

Tabelle 12 verdeutlicht den Einfluss der verschiedenen Therapiestrategien auf die Lebensqualität der Patienten. Es war keine Korrelation zwischen verschiedenen Strategien und dem FMH-Prozentrang nachzuweisen. Die verschiedenen Therapiestrategien führten nicht zu unterschiedlichen FMH - Ergebnissen: Der FMH-Prozentrang von Patienten, bei denen mit der Intention einer op-mikroskopisch kompletten Resektion operiert wurde, unterschied sich nicht signifikant vom FMH-Prozentrang der Patienten, bei denen nicht radikal vorgegangen wurde. Patienten, bei denen nach kompletter Tumorsektion ein Rezidiv auftrat, zeigten zwar im Median eine niedrigere Lebensqualität als Patienten in Remission, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Abbildung 7a

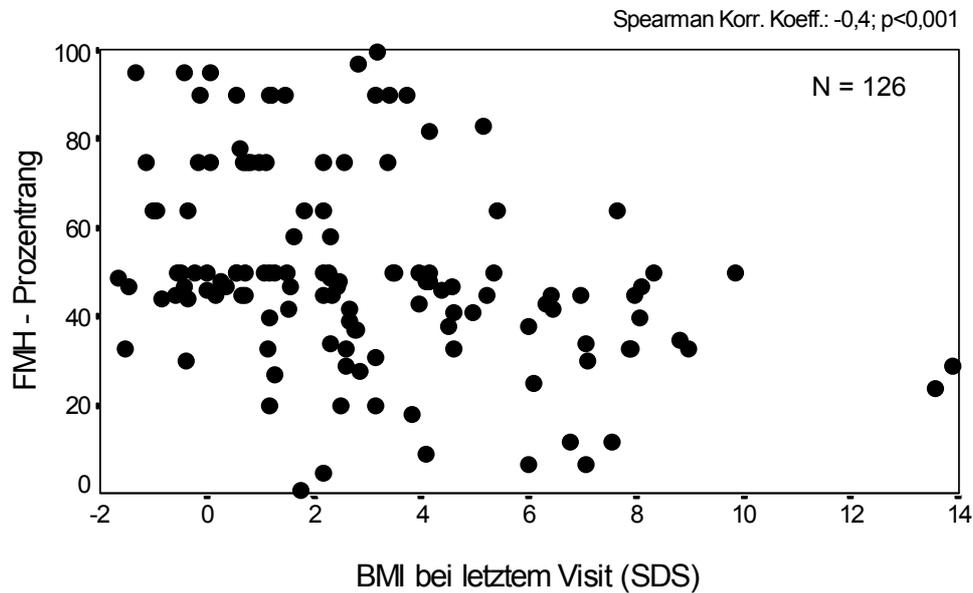


Abbildung 7b

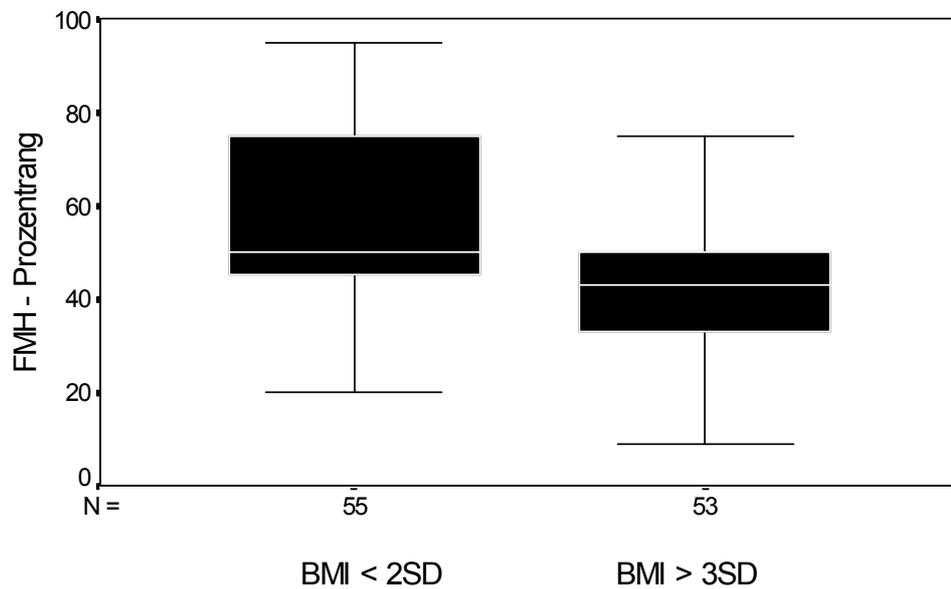


Abb.7: Lebensqualität und Body Mass Index (BMI)

a: Lebensqualität (FMH-Prozentrang) in Abhängigkeit des Body Mass Index (BMI)

b: Vergleich der normalgewichtigen (BMI < 2SD) mit den adipösen (BMI > 3SD) Patienten BMI-SDS nach Rolland - Cachera.

Box- und Whiskerplot: Die horizontale Linie in der Mitte der Box zeigt den Median. Die Ränder der Box markieren die 25. und 75. Perzentile. Die Whiskers zeigen den Bereich der Werte, der innerhalb von 1,5 Boxlängen liegt.

Tabelle 12: Operative Strategie und Lebensqualität

<u>Operative Strategie und Lebensqualität</u>			
	N	%	FMH %
<u>Intendierte radikale OP:</u>	128	69%	50 (7-97)
• OP-mikroskop. Komplett-OP:	77	62%	49 (7-97)
-Rezidiv	15	20%	41 (7-82)
-Remission	62	80%	50 (12-97)
• Subtotale/partielle OP:	51	38%	50 (7-95)
-Progression	34	67%	48 (7-95)
-SD	17	33%	50 (46-90)
 <u>Keine intendierte radikale OP :</u>	 58	 31%	 43 (1-100)
• Biopsie/STX	28	47%	43 (1-90)
• Partielle Resektion	18	31%	41 (28-100)
• Nur Shunt	4	8%	75 (n=1)

Tab.12: Darstellung der verschiedenen Therapiestrategien (s. auch Tabelle 8) und deren Einfluss auf die Lebensqualität. Mediane und Ranges werden angegeben.
FMH %: FMH - Prozentrang als Maß für die Lebensqualität (Fertigkeitenskala- Münster- Heidelberg).

5. DISKUSSION

Eine Vielzahl von Studien befasst sich mit den Spätfolgen nach Kraniopharyngeomkrankung (Brauner 1987, Sorva 1988, Shiminsky- Maher 1990, Choux 1991, Einhaus 1999, Riva 1998). Etwa 50% der Kraniopharyngeompatienten, deren Erstdiagnose im Kindes- und Jugendalter gestellt wurde, leiden unter einer ausgeprägten Adipositas (Curtis 1994).

Mögliche Ursachen der hypothalamischen Adipositas wurden bereits vielfach diskutiert (Ahlskog 1975, Albert 1991, Anand 1962, Bauer 1954, Brabant 1996, Bray 1975, Bray 1979, Eclancher 1971, Flynn 1988): Neuroanatomische Erklärungsansätze einer hypothalamischen Adipositas (Stellar 1954; Blundell 1982, Blundell 1990) wurden zunehmend durch neurochemische Erklärungsansätze (Stricker 1978, Gold 1973, Ahlskog 1975) ergänzt, die eine bedeutende Rolle von Neurotransmittern, Neuromodulatoren und peripheren Hormonen in der Entstehung der Adipositas sehen.

Die Fragestellung der vorliegenden Studie lautete folgendermaßen:

- a) Wie häufig tritt Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten im Kindes- und Jugendalter auf und
- b) Welche Risikofaktoren zeichnen die Gruppe der adipösen Patienten aus?

Zu Beantwortung dieser Fragen wurden normalgewichtige mit adipösen Kraniopharyngeompatienten hinsichtlich möglicher Risikofaktoren für die Adipositasentstehung verglichen.

5.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Querschnittsuntersuchung wurden 203 Patienten mit Kraniopharyngeomen erfasst, die im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert wurden.

In der Literatur wird eine Geschlechtsverteilung von etwa 1:1 beschrieben (Einhaus 1999, Sanford 1991, Bunin 1998, Pizzo 1998). Das vorliegende Studienkollektiv zeigt eine ähnliche Geschlechtsverteilung.

Die Inzidenz des Kraniopharyngeoms zeigt altersbezogen eine zweigipflige Verteilung mit Peaks im Kindes- (5. bis 10. Lebensjahr) und Erwachsenenalter (50. bis 75. Lebensjahr) (Sanford 1991). Die Patienten unseres Studienkollektivs waren bei

Erstdiagnose im Median 9 Jahre alt. Hinsichtlich der Geschlechts- und Altersverteilung entspricht unser Patientenkollektiv damit in seiner Struktur im wesentlichen den in anderen Studien beschriebenen Patientengruppen im Kindes- und Jugendalter.

Es handelt sich bei den Studien, die sich mit Kraniopharyngeom im Kindesalter befassten, vorwiegend um unizentrische Studien (Anderson 1997, Brauner 1987, Fisher 1998, Hetelekidis 1993, Khafaga 1998, Sorva 1988). Hogeveen hingegen ermittelte ihre Ergebnisse zum Längenwachstum bei Kraniopharyngeompatienten aus der Datenbank der Dutch Growth Foundation (Hogeveen 1997). Diese umfasst Daten zum Wachstum von holländischen Kindern, welche eine Substitution mit rekombinantem Wachstumshormon erhalten. Price entnahm die Daten zur Wachstumshormonsubstitution bei Kraniopharyngeom der KIGS (Kabi International Growth Study) Datenbank (Price 1996).

In der vorliegenden Untersuchung wurden Patienten aus unterschiedlichen Zentren erfasst (siehe Seite 20). Es handelt sich mit 203 Kraniopharyngeompatienten im Vergleich zu vielen in der Literatur beschriebenen Studienkollektiven um ein großes Kollektiv (Tab. Literaturübersicht S. 61).

Das therapeutische Vorgehen bei Kraniopharyngeompatienten ist nicht einheitlich und wird z.T. kontrovers diskutiert (Einhaus 1999, Becker 1999, Rajan 1993, Fahlbusch 1999). Die Inzidenz einer ausgeprägten Adipositas nach Kraniopharyngeom-OP im Kindes- und Jugendalter wird zwischen 22% und 66% (Brauner 1987, Sorva 1988, Shiminsky- Maher 1990, Choux 1991, Einhaus 1999) angegeben. Choux beschreibt das postoperative Auftreten einer Adipositas bei 33% der Kraniopharyngeompatienten (Choux 1991). Sorva analysierte Körperwachstum und -gewicht von 21 Kindern mit Kraniopharyngeom und stellte präoperativ bei 6 von 21 und postoperativ bei 13 von 21 Patienten eine Adipositas fest (Sorva 1988). Einhaus gibt bei 52% der Kraniopharyngeompatienten eine postoperative Adipositas an (Einhaus 1999). Shiminsky- Maher untersuchte ein Kollektiv von 15 Kraniopharyngeompatienten, von denen 10 postoperativ eine Adipositas präsentierten. Diese Adipositas trat bereits im ersten postoperativen Jahr auf (Shiminsky- Maher 1999).

87 Patienten, d.h. etwa 38% unseres Studienkollektivs, zeigten bei letzter Vorstellung einen BMI > 3 SD nach Rolland- Cachera und waren damit ausgeprägt adipös. Ein weiteres Drittel blieb mit einem BMI < 2 SD normalgewichtig. Auch in unserem

Patientenkollektiv trat bei den Patienten, die eine Adipositas entwickelten, bereits in der frühen postoperativen Phase, d.h. in den ersten zwei Jahren nach OP bzw. Diagnosestellung ein signifikanter Anstieg des BMI-SDS auf.

Adipöse Kraniopharyngeompatienten haben eine niedrigere Selbsteinschätzung ihrer Lebensqualität als normalgewichtige Patienten mit Kraniopharyngeom. Die Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten ist therapeutisch nur schwer zu beeinflussen und stellt damit ein großes therapeutisches Problem dar. Aus diesem Grund ist es wichtig, Risikofaktoren für das Auftreten einer Adipositas nach Kraniopharyngeom frühzeitig zu erkennen, um risikoadaptiert und frühzeitig präventive oder therapeutische Maßnahmen einleiten zu können.

5.2 Risikofaktoren

5.2.1 Präoperative Bildgebung

5.2.1.1 Zysten

Kraniopharyngeome weisen in 50-80% der Fälle Zysten auf. (Pizzo 1998, Riede 1995, Choux 1991, Einhaus 1999, Gutjahr 1999, Fisher 1998, Weiner 1994). Einhaus beschreibt die Darstellung von zystischen Strukturen sogar bei 90% der Fälle (Einhaus 1999). Im Vergleich der normalgewichtigen (BMI < 2SD) mit den adipösen (BMI > 3SD) Patienten unseres Studienkollektivs wurden in der Bildgebung in beiden Gruppen gleich häufig Zysten dargestellt. Adipöse Patienten zeigten nicht häufiger Zysten als normalgewichtige Patienten. Kraniopharyngeomzysten scheinen somit kein präoperativer Risikofaktor für eine spätere Adipositas zu sein.

5.2.1.2 Hypothalamusinfiltration

Kraniopharyngeome können bei suprasellärer Ausdehnung umgebendes gesundes Gewebe und damit auch den Hypothalamus infiltrieren (De Vile 1995, Riede 1995, Einhaus 1999, Hald 1996, Weiner 1994). Die pathogenetische Bedeutung einer Hypothalamusinfiltration des Kraniopharyngeoms für die Adipositasentstehung liegt nahe.

Neuroanatomische Erklärungsansätze führen eine hypothalamische Adipositas insbesondere auf eine Zerstörung des ventromedialen Hypothalamus zurück (Stellar 1954, Blundell 1982, Blundell 1990). Andere Erklärungsansätze hypothalamischer

Adipositas basieren auf der neurochemischen Bedeutung von Neurotransmittern, Neuromodulatoren und peripheren Hormonen (Stricker 1978, Gold 1973, Ahlskog 1975).

De Vile untersuchte in einer retrospektiven Studie den Zusammenhang zwischen einer kernspintomographisch darstellbaren postoperativen Hypothalamusschädigung und postoperativer Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten. Sie stellte eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der kernspintomographisch sichtbaren Hypothalamusschädigung und der postoperativen Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten fest (De Vile 1996). In unserem Patientenkollektiv stellten sich bei 47 Patienten präoperativ Hypothalamusinfiltrationen in der Bildgebung dar, während bei 43 Patienten keine Hypothalamusinfiltrationen nachweisbar waren.

Patienten, die bei letzter Vorstellung adipös waren, wiesen in der präoperativen Bildgebung häufiger eine Hypothalamusinfiltration durch Kraniopharyngeomgewebe auf als normalgewichtige Patienten.

Eine kernspintomographisch nachweisbare Hypothalamusinfiltration durch Tumorgewebe ist als präoperativ evaluierbarer Risikofaktor für eine postoperative Adipositas zu werten.

5.2.1.3 Tumormaße

Einhaus beschrieb einen signifikanten Einfluss der Tumorgöße auf die Prognose und Überlebensrate des Patienten, machte jedoch keine Aussagen über den Zusammenhang zwischen Tumorgöße und Adipositas (Einhaus 1999).

Weiner stellte die Hypothese auf, dass größere Kraniopharyngeome nach kompletter Resektion häufiger zu Rezidiven führen als kleinere Kraniopharyngeome, konnte dies aber nicht durch Signifikanzen belegen (Weiner 1994).

Sorva untersuchte retrospektiv 22 Kinder mit Kraniopharyngeom. Von 22 Kindern waren sechs bereits präoperativ adipös, 13 Patienten waren ein Jahr postoperativ adipös. Sorva fand keine Korrelation zwischen der Tumorgöße und dem Auftreten einer postoperativen Adipositas (Sorva 1988). Im Gegensatz dazu zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass adipöse Patienten größere Kraniopharyngeome hatten als normalgewichtige Patienten: Wir ermittelten die Tumorgöße als das Produkt (cm^2) aus den jeweils zwei größten erhobenen Durchmesser (cm) und verglichen die Tumormaße

in der präoperativen Bildgebung von normalgewichtigen und adipösen Kraniopharyngeompatienten. Normalgewichtige Patienten (BMI < 2SD) unseres Kollektivs hatten mit medianen Tumormaßen von 7 cm² kleinere Tumoren als adipöse Patienten (BMI > 3SD), deren Kraniopharyngeome im Median 10 cm² groß waren. Wir schließen aus unseren Daten, dass die Größe des Tumors durchaus als Risikofaktor für eine spätere Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten zu werten ist.

5.2.1.4 Sellaveränderungen und erweiterte Seitenventrikel

Die Schädelübersichtsaufnahme ist bei 60-80% der Kraniopharyngeompatienten auffällig. Neben Verkalkungen stellen sich Sellaveränderungen und erweiterte Seitenventrikel dar (Gutjahr 1999, Pizzo 1998). In der Literatur finden sich keine Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen präoperativen Auffälligkeiten in der Röntgenaufnahme und postoperativer Adipositas.

91 Patienten unseres Studienkollektivs zeigten bei Diagnosestellung Auffälligkeiten der Sella turcica im Röntgenbild. Nur bei 16 Patienten wurden keine röntgenologischen Sellaveränderungen bemerkt. Es ergab sich kein Unterschied zwischen adipösen und normalgewichtigen Kraniopharyngeompatienten: Adipöse Patienten (BMI > 3SD) zeigten nicht häufiger Sellaveränderungen im Röntgenbild als normalgewichtige (BMI < 3 SD) Patienten.

Erweiterte Seitenventrikel hingegen fielen häufiger bei adipösen als bei normalgewichtigen Patienten auf.

Die Ergebnisse dieser Studie zur Bildgebung lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Adipöse Patienten hatten größere Kraniopharyngeome und zeigten in der Bildgebung häufiger erweiterte Seitenventrikel und eine Hypothalamusbeteiligung des Tumors. Basierend aus den vorliegenden Daten lässt sich folgender Zusammenhang erschließen: Größere Tumoren mit suprasellärer Ausdehnung führten häufiger zu Liquorzirkulationsstörungen und bedurften häufiger einer Entlastung durch Einlegen eines ventrikuloperitonealen Shunts.

Das Auftreten von röntgenologischen Sellaveränderungen jedoch zeigte keinen prädiktiven Charakter für eine Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten.

5.2.1.5 Verkalkungen

Etwa 80% der Kraniopharyngeompatienten weisen in der Bildgebung darstellbare Verkalkungen in der Tumorregion auf (Einhaus 1999). Harwood - Nash beschreibt Verkalkungen sogar bei 95% der Kraniopharyngeompatienten (Harwood - Nash 1994). Fisher stellte in einer unizentrischen Studie bei 18 von 30 Kraniopharyngeompatienten (60%) den Nachweis von Verkalkungen in der initialen Bildgebung fest. Patienten, bei denen die Bildgebung keine Verkalkungen zeigte, hatten eine längere rezidivfreie Überlebensrate (Fisher 1998). In einer anderen Studie wiesen bei Diagnosestellung 95% von 75 Kraniopharyngeompatienten Verkalkungen in der Bildgebung auf, die nicht mit dem Auftreten von Rezidiven korrelierten (De Vile 1996). Villani beschreibt in einer unizentrischen retrospektiven Untersuchung Verkalkungen in der Bildgebung bei 68% der Kraniopharyngeompatienten. Er formuliert außerdem eine erschwerte Resektabilität durch die Verkalkung von Kraniopharyngeomen (Villani 1997). Diese Hypothese wird unterstützt durch die Daten der vorliegenden Studie: Das Ergebnis einer op-mikroskopisch kompletten Resektion wurde in unserem Kollektiv bei Patienten mit Verkalkungen des Kraniopharyngeoms seltener erreicht.

125 Patienten (62%) unseres Studienkollektivs wiesen in der präoperativen Bildgebung Verkalkungen des Kraniopharyngeoms auf (s. Tab. 4b, S.24). Diese Patienten hatten bei letzter Vorstellung einen höheren BMI-SDS als Patienten, bei denen präoperativ keine Verkalkungen nachweisbar waren. Patienten, die im Verlauf eine Adipositas entwickelten, zeigten häufiger Verkalkungen in der präoperativen Bildgebung als normalgewichtige Patienten (s. Tab. 4a, S.24).

Verkalkungen in der präoperativen Bildgebung könnten ein bereits präoperativ evaluierbarer Risikofaktor für eine spätere Adipositas bei Patienten mit Kraniopharyngeom sein.

5.2.2 Geburtsgewicht und Stlldauer

Koletzko erfasste in einer Querschnittsuntersuchung Daten von 134577 bayrischen Schulkindern mit der Frage nach frühkindlichen Risikofaktoren für spätere Adipositas (Koletzko 2001). Er postulierte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Stlldauer und dem späteren Auftreten einer Adipositas: Übergewicht und Adipositas im Schulalter seien signifikant seltener bei Kindern, welche in den ersten Lebensmonaten

gestillt worden waren. Die Stilldauer korrelierte negativ mit dem Body Mass Index im Schulalter. Bei unseren Kraniopharyngeompatienten ließ sich diese Aussage nicht bestätigen: es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Stilldauer zwischen den normalgewichtigen und den adipösen Patienten. Koletzko beschreibt auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und späterer Adipositas. Diese Signifikanz ergab sich aus unseren Daten nicht.

5.2.3 Symptome und Auxiologie

Einhaus beschreibt Kopfschmerzen bei 55-86% der Kraniopharyngeompatienten, Visusstörungen bei 37-68%, Wachstumsprobleme bei 23-45% und Diabetes Insipidus bei 7.5-24% (Einhaus 1999). Weitere Autoren bestätigen diese Angaben (Choux 1991, Gutjahr 1999, Janzer 1999, Fisher 1998, Harrison 1998). Pizzo beschreibt das Auftreten von unspezifischen Hirndrucksymptomen als führendes Symptom bei Kraniopharyngeom (Pizzo 1998).

Die Symptome unseres Patientenkollektivs entsprechen im wesentlichen diesen Angaben aus der Literatur. Wir erfragten anamnestisch, welches Symptom retrospektiv als erstes aufgefallen war: Kopfschmerzen waren, gefolgt von Wachstums- und Visusstörungen, am häufigsten initiales Symptom.

In der Literatur finden sich keine Angaben über eine Korrelation zwischen diesen präoperativen Symptomen und dem späteren Auftreten einer Adipositas.

Wir verglichen die normalgewichtigen mit den adipösen Patienten unseres Studienkollektivs: es fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der Anamnesedauer und der Kopfschmerzanamnese, dem Auftreten von Visusstörungen, einer Stauungspapille und Gesichtsfeldausfällen. Es zeigte sich jedoch, dass bei adipösen Patienten anamnestisch schon vor Diagnosestellung häufiger eine Gewichtszunahme bemerkt worden war als bei normalgewichtigen Patienten. Eine Gewichtszunahme als erstes Symptom wurde sogar ausschließlich bei Patienten berichtet, die später eine Adipositas entwickelten. Tatsächlich waren die adipösen Patienten unseres Studienkollektivs schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Kraniopharyngeoms adipöser als die normalgewichtigen Patienten (siehe Seite 27 Tabelle 6).

Bei den Kraniopharyngeompatienten, die bei letzter Vorstellung adipös waren, wurde anamnestisch seltener eine erniedrigte Wachstumsrate angegeben als bei

normalgewichtigen Patienten. Die Daten zu anthropometrischen Messungen bestätigten die Anamnese: Die normalgewichtigen Patienten waren bei Erstdiagnose kleiner, hatten diesen Größenunterschied bei letzter Vorstellung aber aufgeholt.

Wir schließen aus diesen Daten, dass eine Gewichtszunahme vor Diagnosestellung ein präoperativer Risikofaktor für eine spätere Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten ist. Die anamnestische Angabe einer erniedrigten Wachstumsrate hingegen ist kein prädiktiver Faktor für die Entstehung einer Adipositas.

5.2.4 Medikamentöse Substitution

Die Effektivität und Sicherheit einer Substitution von rekombinantem Wachstumshormon bei Kraniopharyngeompatienten mit hypothalamisch-hypophysärem Wachstumshormonmangel (STH) wurde in mehreren Studien nachgewiesen (Price 1998; Hogeveen 1997). Trotz nachweislichem STH-Mangel bieten einige Patienten auch ohne Substitution eine normale bis erhöhte Wachstumsrate, die häufig von einer deutlichen Gewichtszunahme begleitet wird und zur Adipositas führt. Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind bislang unklar. Diskutiert werden Störungen der Prolaktin-, Insulin- oder Insulin-like Growth Factor I – Sekretion (Bucher 1983; Finkelstein 1972; Geffner 1996).

Dieses Phänomen zeigte sich auch in der vorliegenden Studie, wobei wir die Angaben zur Integrität des Hypophysenstiels dem Operationsbericht entnahmen: Patienten, deren Hypophysenstiel durchtrennt wurde und die folglich kein eigenes Wachstumshormon mehr sezernieren konnten, zeigten hinsichtlich des Körperwachstums und der Gewichtsentwicklung keine Unterschiede zu Patienten mit erhaltenem Hypophysenstiel. Patienten mit durchtrenntem Hypophysenstiel wurden nicht signifikant häufiger mit Wachstumshormon substituiert.

Schoenle postulierte, dass eine Substitutionstherapie die Wachstumsrate der auch ohne Wachstumshormon normal wachsenden Patienten nicht beeinflussen würde. Eine Wachstumshormonsubstitution könne dafür aber eine Senkung des Body Mass Index bewirken (Schoenle 1995).

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich jedoch hinsichtlich der Wachstumshormonsubstitution kein Unterschied zwischen den adipösen und den normalgewichtigen Patienten. Bei letzter Vorstellung adipöse Patienten erhielten gleich

lange und gleich häufig Wachstumshormonpräparate wie normalgewichtige Patienten. Diese Daten bestätigen die Ergebnisse einer retrospektiven Studie, in der ein Anstieg des Körperhöhen-SDS, aber keine Veränderung im BMI-SDS nach Wachstumshormonsubstitution bei Kraniopharyngeompatienten verzeichnet wurde (Hogeveen 1997).

Die Substitution von Wachstumshormon scheint also das Risiko einer Adipositas nach Kraniopharyngeomtherapie nicht zu verringern. Die operative Durchtrennung des Hypophysenstiels ist, basierend auf vorliegenden Ergebnissen, kein Risikofaktor für das Entstehen einer Adipositas nach Kraniopharyngeomtherapie.

5.2.5 Familiäre Situation

Untersuchungen über den Einfluß familiärer Faktoren auf die Entwicklung einer Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten liegen bislang nicht vor. Bei alimentär bedingter Adipositas im Kindesalter ist eine familiäre Komponente in der Adipositasentstehung bekannt (Stunkard 1986, Wirth 1997).

Hinsichtlich der Daten zum Körpergewicht der Geschwister und auch des Vaters bestanden keine Unterschiede zwischen normalgewichtigen und adipösen Patienten dieser Studie. Jedoch hatten die Kraniopharyngeompatienten, die eine Adipositas entwickelten, deutlich häufiger übergewichtige Mütter als normalgewichtige Patienten.

Daraus ergibt sich unsere Hypothese, dass mütterliches Übergewicht und somit eine gewisse genetische Disposition einen Risikofaktor für die Adipositas von Kraniopharyngeompatienten darstellen könnte.

5.2.6 Multifaktorielle Datenanalyse

Mittels logistischer Regression konnte ein statistisches Vorhersagemodell für eine Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten entwickelt werden. Anhand der folgenden drei präoperativen Faktoren konnte eine Adipositas schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Kraniopharyngeoms mit einer hohen Spezifität (95%) und Sensitivität (63%) vorhergesagt werden: Body Mass Index - SDS des Patienten bei Diagnose > 2SD (Rolland Cachera), Übergewicht der Mutter (BMI > 25 kg/m²) und kernspintomographisch darstellbare Hypothalamusinfiltration durch den Tumor.

Dies unterstreicht die oben genannte Hypothese, dass Kraniopharyngeompatienten, die im Verlauf eine Adipositas entwickeln, präoperativen Risikofaktoren unterliegen, die sie für diese Adipositas prädisponieren. Es handelt sich hierbei durchweg um Faktoren, die bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Kraniopharyngeoms evaluiert werden können.

5.2.7 Therapiestrategie

Die Diskussion über die Behandlungsstrategie des Kraniopharyngeoms im Kindes- und Jugendalter bleibt aufgrund der publizierten Daten kontrovers: Manche Autoren bevorzugen auch bei schwierig erreichbarer Tumorlokalisierung eine radikale Operation (Yasargil 1990, Samii 1997), andere Autoren plädieren in diesem Falle für eine partielle Resektion mit nachfolgender Bestrahlung (Hetelekidis 1992, Becker 1999).

Die Rezidivrate nach op-mikroskopisch kompletter Resektion wird mit 0-20% angegeben. Nach subtotaler Resektion haben 71% der Patienten eine Progression des Tumors. Die Progressionsrate nach subtotaler Resektion und nachfolgender Bestrahlung liegt bei 21% (Einhaus 1999, Becker 1999, Bülow 1998).

Die Patienten unseres Studienkollektivs wurden in verschiedenen Therapiezentren mit unterschiedlichen Therapiestrategien behandelt:

Bei 77 Patienten wurde primär eine op- mikroskopisch komplette Tumoresektion durchgeführt. 20% dieser Patienten hatten im Verlauf ein Rezidiv. Weitere 49 Patienten wurden primär subtotal operiert, woraufhin bei 67% dieser Fälle eine Tumorprogression auftrat.

Unsere Daten zur Rezidiv- und Progressionsrate stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.

In die Kontroverse müssen aber auch Faktoren wie z.B. Adipositas und die Lebensqualität der behandelten Patienten miteinbezogen werden. Einhaus beschreibt nach partieller Tumoresektion mit nachfolgender Strahlentherapie eine bessere Lebensqualität als nach radikaler Operation, wobei hinsichtlich der Tumorkontrolle zwischen beiden Strategien kein Unterschied bestehe (Einhaus 1999). Studien, die einen direkten Zusammenhang zwischen der Therapiestrategie bei Kraniopharyngeom und der nachfolgenden Gewichtsentwicklung untersuchen, liegen bislang nicht vor.

In unserem Patientenkollektiv zeigten sich hinsichtlich der Gewichtsentwicklung und der Lebensqualität keine signifikanten Unterschiede als Folge verschiedener Therapiestrategien. Patienten, die radikal operiert worden waren, zeigten postoperativ hinsichtlich des Gewichtverlaufs und der Auffassung der eigenen Lebensqualität keine Unterschiede zu Patienten, deren Tumor subtotal reseziert wurde.

Ein Vergleich der adipösen (BMI > 3SD) mit den normalgewichtigen (BMI < 2SD) Patienten ergab, dass adipöse Patienten häufiger Liquorzirkulationsstörungen entwickelten, die durch Shunt bzw. Liquordrainage entlastet werden mussten. Die adipösen Patienten hatten größere Tumoren als die normalgewichtigen Patienten. Keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen ergaben sich hinsichtlich der Therapiestrategie und dem Auftreten von Rezidiven. Stereotaktische Eingriffe, Radiatio und Seedimplantationen wurden in beiden Gruppen gleich häufig durchgeführt. Die Rate an Hypophysenstieltrennungen war in beiden Patientengruppen gleich groß. Patienten, deren Hypophysenstiel durchtrennt worden war, waren sowohl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch bei letzter ambulanter Vorstellung gleich groß wie Patienten mit erhaltenem Hypophysenstiel und zeigten keine Unterschiede hinsichtlich des Body Mass Index.

Die Durchtrennung des Hypophysenstiels bei radikaler Operation scheint also kein entscheidender Risikofaktor in der Entstehung einer Adipositas zu sein.

Zusammengefasst fanden sich hinsichtlich der Therapiestrategie keine Unterschiede zwischen adipösen und normalgewichtigen Kraniopharyngeompatienten. Die postoperative Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten konnte in vorliegender Untersuchung also nicht, wie in der Literatur häufig postuliert, bestimmten Therapiestrategien zugeordnet werden.

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Risikofaktoren für eine Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten waren schon präoperativ evaluierbar. Dies bedeutet, dass bei Vorliegen dieser Risikofaktoren bereits frühzeitig mit präventiven und therapeutischen Maßnahmen begonnen werden könnte.

Diese Querschnittsuntersuchung wurde als Grundlage für die bereits initiierte prospektive Beobachtungsstudie Kraniopharyngeom 2000 (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) durchgeführt.

Eine der Hauptaufgaben der Studie Kraniopharyngeom 2000 ist die Untersuchung der Spätfolgen und Lebensqualität nach Behandlung des Kraniopharyngeoms im Kindes- und Jugendalter. Die Studie Kraniopharyngeom 2000 soll die Ergebnisse der Querschnittsuntersuchung prospektiv und multizentrisch prüfen und durch folgende wissenschaftliche Begleituntersuchungen zur Pathogenese der gestörten Gewichtsregulation ergänzen:

Eine prospektive Untersuchung zum Essverhalten und zur Ernährungspsychologie soll sowohl die Prävalenz und Inzidenz als auch die Art von Essstörungen vor und nach der Kraniopharyngeomtherapie ermitteln. Sowohl die Einstellung der Patienten zum Essen, zum eigenen Ernährungsverhalten und zur Gewichtsentwicklung, als auch die Bedeutung der psychosozialen Anpassung und der Persönlichkeit des Patienten bei der Entwicklung einer Essstörung nach Kraniopharyngeomtherapie soll evaluiert werden.

Um die diagnostische Wertigkeit der Serum- und Liquorkonzentrationen von Leptin, freiem Leptin und Neuropeptid Y als frühe Marker für eine postoperative Essstörung und Adipositas von Kraniopharyngeompatienten zu beurteilen, werden die prä- und postoperativen Leptin- und Neuropeptid - Y- Spiegel im Serum der Patienten bestimmt. Mit der Fragestellung nach der prognostischen Bedeutung für die Entstehung einer Adipositas wird die Expression von Leptin- und Neuropeptid-Y-Rezeptoren auf Kraniopharyngeomgewebe bestimmt.

Die Notwendigkeit dieser wissenschaftlichen Begleituntersuchungen begründet sich in den Ergebnissen der vorliegenden Querschnittsuntersuchung:

Bei etwa 50% der Kraniopharyngeompatienten tritt im Verlauf eine ausgeprägte Adipositas auf. Diese Adipositas führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Adipositas sind bereits präoperativ evaluierbar und sollten bereits frühzeitig zu einer konsequenten Gewichtskontrolle und -regulation führen. Da die Adipositas von Kraniopharyngeompatienten bisher jedoch therapeutisch nicht zufriedenstellend beeinflussbar ist, sind weitere Untersuchungen zur Pathogenese der gestörten Gewichtsregulation notwendig.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Etwa 50 % der Kinder und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom entwickeln im Verlauf eine ausgeprägte Adipositas, welche ein therapeutisch nur schwer beeinflussbares Problem darstellt.

In der vorliegenden Arbeit wurden Risikofaktoren für die Entwicklung von Adipositas nach Kraniopharyngeomtherapie ermittelt mit dem Ziel, präventive Maßnahmen gezielter und frühzeitiger einsetzen zu können.

In dieser multizentrischen Querschnittsuntersuchung wurden 203 Patienten nachuntersucht, bei denen im Kindes- und Jugendalter die Diagnose eines Kraniopharyngeoms gestellt wurde. Als Maß für die Adipositas wurden die Standardabweichungen des Body Mass Index nach Rolland Cachera verwendet (Rolland - Cacherra 1982). Patienten mit einem BMI < 2 SD wurden als normalgewichtig, Patienten mit einem BMI > 3 SD als ausgeprägt adipös definiert. Adipöse Patienten zeigten eine herabgesetzte Lebensqualität.

Um Risikofaktoren für eine Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten zu ermitteln, wurden die normalgewichtigen mit den adipösen Patienten verglichen.

Die folgenden signifikanten Unterschiede wurden ermittelt:

Adipöse Patienten hatten größere Tumore, die in der Bildgebung häufiger Hypothalamusbeteiligung und Verkalkungen aufzeigten und häufiger zu erweiterten Seitenventrikeln führten. Bei den Patienten, die eine Adipositas entwickelten, war retrospektiv häufiger schon vor der Diagnosestellung eine Gewichtszunahme aufgefallen als bei normalgewichtigen Patienten. Ein Wachstumsknick war anamnestisch bei adipösen Patienten seltener aufgefallen. Tatsächlich waren die adipösen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schwerer und größer als die normalgewichtigen Patienten.

In der Therapie ergaben sich keine Unterschiede zwischen den adipösen und den normalgewichtigen Patienten, außer der Tatsache, dass adipöse Patienten häufiger Liquordrainagen und Shunts bedurften, was auf die größeren Tumoren zurückgeführt werden kann.

Wir folgern aus diesen Ergebnissen, dass Risikofaktoren für eine spätere Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten bereits präoperativ ermittelt werden können.

Durch eine multifaktorielle Datenanalyse konnte anhand ausschließlich präoperativer Parameter eine spätere Adipositas des Kraniopharyngeompatienten mit hoher Spezifität und Sensitivität vorhergesagt werden. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen einer Adipositasentwicklung und einer bestimmten Therapiestrategie.

Da die Risikofaktoren für eine Adipositas also bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Kraniopharyngeoms ermittelt werden können, könnte der frühzeitige Einsatz von präventiven und therapeutischen Maßnahmen die spätere Lebensqualität der Patienten verbessern.

7. LITERATURVERZEICHNIS

Abrams LS, Repka MX. Visual outcome of craniopharyngioma in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 34: 223-228, 1997

Ahlskog JE, Randall PK, Hoebel BG. Hypothalamic hyperphagia: dissociation from hyperphagia following destruction of noradrenergic neuroma. *Science*: 190, 399-401, 1975

Albert DJ, Petrovic DM, Jonik RH, Walsh ML. Enhanced defensiveness and increased food motivation each contribute to aggression and success in food competition by rats with medial hypothalamic lesions. *Physiol Behav* 49 (1): 13-9, 1991

Alvarez-Garijo JA, Cavadas P, Vila M, Fabregat J, Alvarez A: Craniopharyngioma in children. Surgical treatment by a transbasal anterior approach. [In Process Citation]. *Childs.Nerv.Syst.* 1998; 14: 709-712.

Anand BK. Nervous regulation of food intake. *Physiology Review*: 41, 677-708, 1962

Anderson AC, Wilkening GN, Filley CM, Reardon MS, Kleinschmidt-DeMasters. Neurobehavioral outcome in pediatric craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 26: 255-260, 1997

Baskin DS, Wilson CB. Surgical management of craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 65: 22-27, 1986

Bauer HG. Endocrine and other clinical manifestations of hypothalamic disease. *Journal of Clinical Endocrinology* 14: 13-31, 1954

Becker G, Kortmann RD, Skalej M, Bamberg M. The role of radiotherapy in the treatment of craniopharyngioma--indications, results, side effects. *Front Radiat Ther Oncol* 33:100-13,1999

Blum W.F. Insulin-like growth factors and their binding proteins. In: *Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents* (Hrg.: Ranke M.B.), J&J Verlag, Mannheim, S. 102 – 118, 1992

Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, et al: Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1997; 82: 2904-2910.

Blundell JE. Neuroregulators and feeding: Implications for the pharmacological manipulation of hunger and appetite. *Reviews in Pure and Applied Pharmacological Sciences*: 3, 381-462, 1982

- Blundell JE. Appetite disturbance and the problems of overweight. *Drugs*: 39, 1-19, 1990
- Brabant G, Horn R, Mayr B, von zur Mühlen A, Honegger J, Buchfelder M. Serum leptin levels following hypothalamic surgery. *Horm Metab Res* 28: 728-731, 1996.
- Brauner R., Malandry F., Rappaport R., et al. Craniopharyngiomes de l'enfant. Evaluation et traitement endocriniens. A propos de 37 cas. *Arch Fr Pediatr* 44: 765-769, 1987
- Bray GA, Gallagher TF. Manifestations of hypothalamic obesity in man: a comprehensive investigation of eight patients and a review of the literature. *Medicine* 54: 301-330, 1975
- Bray GA, York DA. Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. *Physiol Rev* 59: 719-809, 1979
- Bray GA. Complications of obesity. *Ann Intern Med.* 103 (6 (Pt 2)):1052-62, 1985.
- Bray GA, Harrison's Principles of Internal Medicine. 14 ed. Mc Graw Hill, 1998.
- Bucher H, Zapf J, Torresani T, Prader A, Froesch ER, Illig R. Insulin-like growth factors I and II, prolactin, and insulin in 19 growth hormone deficient children with excessive, normal or decreased longitudinal growth after operation for craniopharyngioma. *N Engl J Med* 309: 1142-1146, 1983
- Bulow B, Attewell R, Hagmar L, Malmstrom P, Nordstrom CH, Erfurth EM: Postoperative prognosis in craniopharyngioma with respect to cardiovascular mortality, survival, and prognosis tumor recurrence. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1998; 83: 3897-3904.
- Bunin G.R., Surawicz T.S., Witman P.A., Preston-Martin S., Davis F., Bruner J.M. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg* 89: 547 – 551, 1998
- Caldarelli M, di Rocco C, Papacci F, Colosimo CJ: Management of recurrent craniopharyngioma. *Acta Neurochir.* (Wien) 1998; 140: 447-454.
- Cavalheiro S, DeCastro Sparapani FV, Franco JO et al. Use of bleomycin in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. *J Neurosurg* 84: 124-126)
- Choux M, Lena G, Genitori L. Craniopharyngioma in children. *Neurochirurgie* 37 (suppl 1): 1-174, 1991
- Clopper RR, Meyer WJ, Udvarhelyi GB, Money J, Aarabi B, Mulvihill JJ, Piasio M. Postsurgical IQ and behavioral data on twenty patients with a history of childhood craniopharyngioma. *Psychoneuroendocrinology* 2: 365-372, 1977

- Curtis J, Daneman D, Hoffman HJ, Ehrlich RM. The endocrine outcome after surgical removal of craniopharyngiomas. *Pediatr Neurosurg* 21 (Suppl 1): 24-27, 1994
- Dabrock A, Jürgens H, Däumling E, Dierksen A, Wolff J. Assessment of quality of life of children with cancer by FMH-questionnaire. *Klein Pädiatr* 207: 252, 1995
- Däumling E, Dierksen A, Wolffj, Jürgens H. FMH, a new instrument to measure quality of life. *Klein Pädiatr* 206: 351, 1994
- Danoff BF, Cowchock FS, Kramer S Childhood craniopharyngioma: survival, local control, endocrine and neurologic function following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2): 171-5, 1983
- DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD, Stanhope R. Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch Dis Child* 75: 108-114, 1996
- DeVile CJ, Grant DB, Kendall BE, Neville BGR, Stanhope R, Watkins KE, Hayward RD. Management of childhood craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be predicted? *J Neurosurg* 85: 73-81, 1996
- De Vile CJ, Grant DB, Hayward RD, Kendall BE, Neville BG, Stanhope R: Obesity in childhood craniopharyngioma: relation to post-operative damage shown by magnetic resonance imaging. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1996; 81: 2734-2737.
- Eclancher F, Karli P. Interspecific aggressive and feeding behavior: Effects of lesions of the ventromedial hypothalamic nucleus. *Brain Research*: 26 (1), 71-79, 1971
- Einhaus S.L., Sanford R.A. Craniopharyngiomas. In: *Principles and practice of Pediatric Neurosurgery* (Hrg.: Albright A.L., Pollack, I.F., Adelson P.D.), Thieme, New York, Stuttgart, S. 545 – 562, 1999
- Fahlbusch, R., Honegger J., Paulus W., Huk W., Buchfelder M. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg* 90 237 – 250, 1999
- Ferron F, Considine RV, Peino R, Lado IG, Dieguez C, Casanueva FF: Serum leptin concentrations in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa and non-specific eating disorders correlate with the body mass index but are independent of the respective disease. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 1997; 46: 289-293.
- Finkelstein JW, Kream J, Ludan A, Hellman L. Sulfation factor (somatomedin): An explanation for continued growth in the absence of immunoassayable growth hormone in patients with hypothalamic tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 35: 13-17, 1972
- Fisher PG, Jenab J, Goldthwaite PT, Tihan T, Wharam MD, Foer DR, Burger PC. Outcomes and failure patterns in childhood craniopharyngiomas. *Child's Nerv Syst* 14: 558-563, 1998.

Fischer EG, Welch K, Belli J, Shillito J, Winston KR, Cassady R. Treatment of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg* 62: 496-501, 1985

Fischer EG, Welch K, Shillito J, Winston KR, Tarbell NJ. Craniopharyngiomas in children. Long-term effects of conservative surgical procedures combined with radiation therapy. *J Neurosurg* 73: 534-540, 1990

Flynn FG, Cummings JL, Tomiyasu U. Altered behavior associated with damage to the ventromedial hypothalamus: A distinctive syndrom. *Behav Neurol* 1: 49-58, 1988

Galatzer A, Nofar E, Beit-Halachmi N, Aran O, Shalit M, Roitman A, Laron Z. Intellectual and psychosocial function of children, adolescents and young adults before and after operation for craniopharyngioma. *Child Care health Dev* 7: 307-316, 1981

Geffner ME. The growth without growth hormone syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25: 649-663, 1996

Gold RM. Hyperthalamic obesity: the myth of the ventromedial nucleus. *Science* 182: 488-490, 1973

Gutjahr P. *Krebserkrankungen im Kindesalter*. Deutscher Ärzteverlag. Köln. 4.Auflage. 1999.

Hald JK, Eldevik OP, Quint DJ, Chandler WF, Kollevold T. Pre- and postoperative MR imaging of craniopharyngiomas. *Acta Radiologica* 37: 806-812, 1996.

Harwood Nash DC. Neuroimaging of childhood craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 21 (Suppl): 2-10, 1994

Hetelekidis S, Barnes PD, Tao ML, Fischer EG, Schneider L, Scott RM, Tarbell NJ. 20-year experience in childhood craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 189-195, 1993

Hoffman HJ: Surgical management of craniopharyngioma. *Pediatr. Neurosurg.* 1994; 21 Suppl 1:44-9: 44-49.

Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Buncic JR, Armstrong DL, Jenkin RD. Management of craniopharyngioma in children. *J Neurosurg* 47: 218-227, 1977

Hoffman HJ, DeSilva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg* 76: 47-52, 1992

Hogeveen M, Noordam C, Wit JM, Massa G. Growth before and during growth hormone treatment in children operated for craniopharyngioma. *Horm Res* 48: 258-262, 1997

Honegger J, Barocka A, Sadri B, Fahlbusch R. Neuropsychological results of craniopharyngioma surgery in adults: a prospective study. *Surg Neurol* 50: 19-29, 1998

Honegger J., Buchfelder M., Fahlbusch R. Surgical resection of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J Neurosurg* 90: 251 – 257, 1999

Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R., et al. Transsphenoidal microsurgery for craniopharyngioma. *Surg Neurol* 37: 189-196, 1992

Ionescu E, Rohner-Jeanrenaud F, Berthoud HR, Jeanrenaud B. Increases in plasma insulin levels in response to electrical stimulation of the dorsal motor nucleus of the vagus nerve. *Endocrinology* 112: 904-910, 1983

Janzer RC, Burger PC, Giangaspero F. Craniopharyngioma. In: *Pathology and Genetics of Tumors of the central nervous system.* (Hrg.: Kleihues P, Cavanee WK), International Agency for Research on Cancer. 1999

Jeanrenaud B. An hypothesis on the aetiology of obesity: dysfunction of the central nervous system as a primary cause. *Diabetologia* 28: 502-513, 1985

Jenden BL, Jensen KE, Kastrup KW, Pedersen SA, Wagner A: Final height and craniofacial development after surgical resection of craniopharyngioma. *J.Craniofac.Genet.Dev.Biol.* 1997; 17: 190-197.

Jordaan GP, Roberts MC, Emsley RA. Serotonergic agents in the treatment of hypothalamic obesity syndrom: a case report. *International Journal of Eating Disorders* 20 (1): 111-113, 1996

Khafaga Y, Jenkin D, Kanaan I, Hassounah M, Al Shabanah M, Gray A: Craniopharyngioma in children. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1998; 42: 601-606.

Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. *Histopathological typing of tumors of the central nervous system.* Springer Verlag, Berlin, 1993

Koletzko B, von Kries R. Do there early childhood imprinting for later risk of obesity? *Monatszeitschrift Kinderheilkunde*, 149: 11-18, 2001

Larsson H, Elmstahl S, Berglund G, Ahren B: Evidence for leptin regulation of food intake in humans. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1998; 83: 4382-4385.

Laws ERJ: Craniopharyngioma: transsphenoidal surgery. *Curr.Ther.Endocrinol. Metab.* 1997; 6:35-8: 35-38.

Leibowitz SF. The role of serotonin in eating disorder. *Drugs*: 39, 33-48, 1990

Leibowitz SF, Weiss GF, Shor-Posner G. Medial hypothalamic serotonin in the control of eating behavior. *International Journal of Obesity* 11: 110-123, 1987

Leibowitz SF, Weiss GF, Shor-Posner G. Hypothalamic serotonin: Pharmacological, biochemical and behaviour analyses of its feeding-suppressive action. *Clinical Neuropharmacology* 11: 51-71, 1988

Lehrnbecher T, Müller-Scholden J, Danhauser-Leistner I, Sørensen N, von Stockhausen HB. Perioperative fluid and electrolyte management in children undergoing surgery for craniopharyngioma – A 10-year experience in a single institution. *Child's Nerv Syst* 14: 276-279, 1998

Lunsford LD, Pollock BE, Coffey RJ, et al. Stereotactic options in the management of craniopharyngioma. *Pediatric Neurosurg* 21 (Suppl): 90-97, 1994

Lustig RH, Rose SR, Burghen GA, Velasquez-Mieyer P, Broome DC, Smith K, Li H, Hudson MM, Heideman RL, Kun LE. Hypothalamic obesity caused by cranial insult in children: altered glucose and insulin dynamics and reversal by a somatostatin agonist. *J Pediatr* 135: 162-168, 1999

Maira G, Anile C, Rossi GF, Colosimo C. Surgical treatment of craniopharyngiomas: an evaluation of the transsphenoidal and pterional approaches. *Neurosurgery* 36: 715-724, 1995

Miller DC. Pathology of craniopharyngiomas: clinical import pathological findings. *Pediatr Neurosurg*. 21 (suppl1) 11-17, 1994

Müller HL: Kraniopharyngeom 2000- Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom. Verlag Isensee Oldenburg 2001.

Müller-Scholden J, Lehrnbecher T, Müller HL, Bensch J, Hengen RH, Sørensen N, von Stockhausen HB. Radical Surgery in a neonate with craniopharyngioma. Report of a case. *Pediatr Neurosurg* 2000; 33: 265-269

Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF, Tecott LH: Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT_{2C} receptor gene [see comments]. *Nat.Med.* 1998; 4: 1152-1156.

Ono N, Kohga H, Zama A, Inoue HK, Tamura M: A comparison of children with suprasellar germ cell tumors and craniopharyngiomas: final height, weight, endocrine and visual sequelae after treatment. *Surg.Neurol.* 1996; 46: 370-377.

Paja M, Lucas T, Garcia-Uria J, Salame F, Barcelo B, Estrada J: Hypothalamic-pituitary dysfunction in patients with craniopharyngioma. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 1995; 42: 467-473.

Palm L, Nordin V, Elmqvist D, Blennow G, Persson E, Westgren U: Sleep and wakefulness after treatment for craniopharyngioma in childhood; influence on the quality and maturation of sleep. *Neuropediatrics* 1992 Feb;23(1):39-45.

Pierre-Kahn A, Sainte-Rose C, Renier D. Surgical approach to children with craniopharyngiomas and severely impaired vision: special considerations. *Pediatr Neurosurg* 21 (suppl) 50-56, 1994

Pi-Sunyer FX, Laferrere B, Aronne LJ, Bray GA: Therapeutic controversy: obesity- a modern-day epidemic. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1998; 84: 3-12

Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. (Hrg. Pizzo PA, Poplack DG) Lippincott-Raaven Publishers Philadelphia, New York, 677-679, 1998

Powle TL, Laughton W. Neural pathways involved in the hypothalamic integration of autonomic responses. *Diabetologia* 20: 378-387, 1981

Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age: First Zürich longitudinal study of growth and development. *Helv paediatr Acta Suppl* 52: 1-125, 1988.

Price DA, Jönsson P. Effect on growth hormone treatment in children with craniopharyngioma with reference to the KIGS (Kabi International Growth Study) database,. *Acta Paediatr Suppl* 417: 83-5. 1996

Price DA, Wilton P, Jönsson P, Albertson-Wikland K, Chatelain P, Cutfield W, Ranke MB. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with prior craniopharyngioma: an analysis of the Pharmacia and Upjohn international growth database (KIGS) from 1988 to 1996. *Horm Res* 49: 91-97, 1998

Rajan B, Ashley S, Gorman C, Jose CC, Horwich A, Bloom HJG, Marsh H, Brada M. Craniopharyngioma – long-term results following limited surgery and radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 26: 1-10, 1993

Reevers AC, Plum F. Hyperphagia, rage, and dementia accompanying a ventromedial hypothalamic neoplasm. *Arch. Neurol:* 20, 616-624, 1969

Riede UN, Schaefer HE. *Allgemeine und spezielle Pathologie.* 4 ed. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1995.

Riva D, Pantaleoni C, Devoti M, Saletti V, Nichelli F, Giorgi C. Late neuropsychological and behavioural outcome of children surgically treated for craniopharyngeoma. *Child's Nerv Syst* 14: 179-184, 1998

Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body mass index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutrition* 45: 13-21, 1991.

Rolland-Cachera MF, Sempe M, Guilloud-Bataille M, Patois E, Pequignot-Guggenbuhl F, Fautrad V. Adiposity Indices in children. *Am J Clin Nutr* 36(1):178-84, 1982

Roth C, Wilken B, Hanefeld F, Schröter W, Leonhardt U. Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinemia and a failure in the downregulation of appetite. *Eur J Endocrinology* 138: 89-91, 1998.

Samii M, Tatagiba M: Surgical management of craniopharyngiomas: a review. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo.)* 1997; 37: 141-149.

Sanford RA. Craniopharyngioma: results of survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery. *Pediatr Neurosurg* 21 (suppl.1): 39-43, 1994

Sanford RA, Muhlbauer MS. Craniopharyngioma in children. *Neurologic Clinics*. 9(2): 453-465, 1991

Schoenle EJ, Zapf J, Prader A, Torresani T, Werder EA, Zachmann M: Replacement of growth hormone (GH) in normally growing GH-deficient patients operated for craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Feb;80(2):374-8.

Scott RM, Hetelekidis S, Barnes PD, Goumnerova L, Tarbell NJ. Surgery, radiation, and combination therapy in the treatment of childhood craniopharyngioma: A 20-year experience. *Pediatr Neurosurg* 1: 75-81, 1994

Shiminsky- Maher T, Rosenberg M. Late Effects Associated with Treatment of Craniopharyngiomas in Childhood. *J of Neuroscience Nursing*, Vol 22, 4: 220-226, 1990

Sklar CA. Craniopharyngioma: endocrine abnormalities at presentation. *Pediatr Neurosurg* 21 (Suppl 1): 18-20, 1994

Sorva R. Children with craniopharyngioma. Early growth failure and rapid postoperative weight gain. *Acta Paediatr Scand* 77: 587-592, 1988

Sorva R, Heiskanen O. Craniopharyngioma in Finland. A study of 123 cases. *Acta-Neurochir. Wien*. 81: 85-89, 1986

Sorva R, Heiskanen O, Perheentupa J. Craniopharyngioma surgery in children: endocrine and visual outcome. *Childs Nerv Syst* 4: 97-99, 1988

Stellar E. The physiology of motivation. *Psychological Review*: 61, 5-22, 1954

Stricker EM. Hyperphagia. *New Engl J Med* 298: 5-22, 1978

Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F. An adoption study of human obesity: *N Engl J Med* 314(4):193-8,1986

Tomita T, McLone DG. Radical resections of childhood craniopharyngiomas. *Pediatr Neurosurg* 19(1): 6-14.1993.

Van Loan MD, Mayclin PL. Body composition assessment: dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) compared to reference methods. *Eur J Clin Nutr* 46: 125-130, 1992

Villani RM, Tomei G, Bello L, Sganzerla E, Ambrosi B, Re T, Barilari MG. Long-term results of treatment for craniopharyngioma in children. *Child's Nerv Syst* 13: 397-405, 1997

Voges J, Sturm V, Lehrke R, Treuer H, Gauss C, Berthold F. Cystic craniopharyngioma: long-term results after intracavitary irradiation with stereotactically applied colloidal beta-emitting radioactive sources. *Neurosurgery* 35: 1001-1010, 1997

Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME, Kupersmith MJ, Cohen H, Zagzag D, Shiminski Maher T, Flamm ES, Epstein FJ, Miller DC. Craniopharyngiomas: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurgery* 35: 1001-1010, 1994

Weiss M, Sutton L, Marcial V, Fowble B, Packer R, Zimmerman R, Schut L, Bruce D, D'Angio G. The role of radiation therapy in the management of childhood craniopharyngioma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 17: 1313-1321, 1989

Wen BC, Hussey DH, Staples J, Hitchon PW, Jani SK, Vigliotti AP, Doornbos JF. A comparison of the roles of surgery and radiation therapy in the management of childhood craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 17-24, 1989

Wirth A. Current standard and near future. Obesity: drug and surgical therapy. *Fortschr Med* 115(22-23):51-2, 1997

Wisoff JH: Surgical management of recurrent craniopharyngiomas. *Pediatr. Neurosurg.* 1994; 21 Suppl 1:108-13: 108-113.

Wolff JEA, Däumling E, Dirksen A, Dabrock A, Hartmann M, Jürgens H. Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg. Ein Messinstrument zum globalen Vergleich von Krankheitsfolgen. *Klein Pädiatr* 208: 1-5, 1996

Yasargil MG, Curcic M, Kis M et al. Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg* 73: 3-11, 1990

8. ANHANG

8.1 Abbildungen

Abbildung 6: Körperhöhenwachstum im jährlichen Verlauf

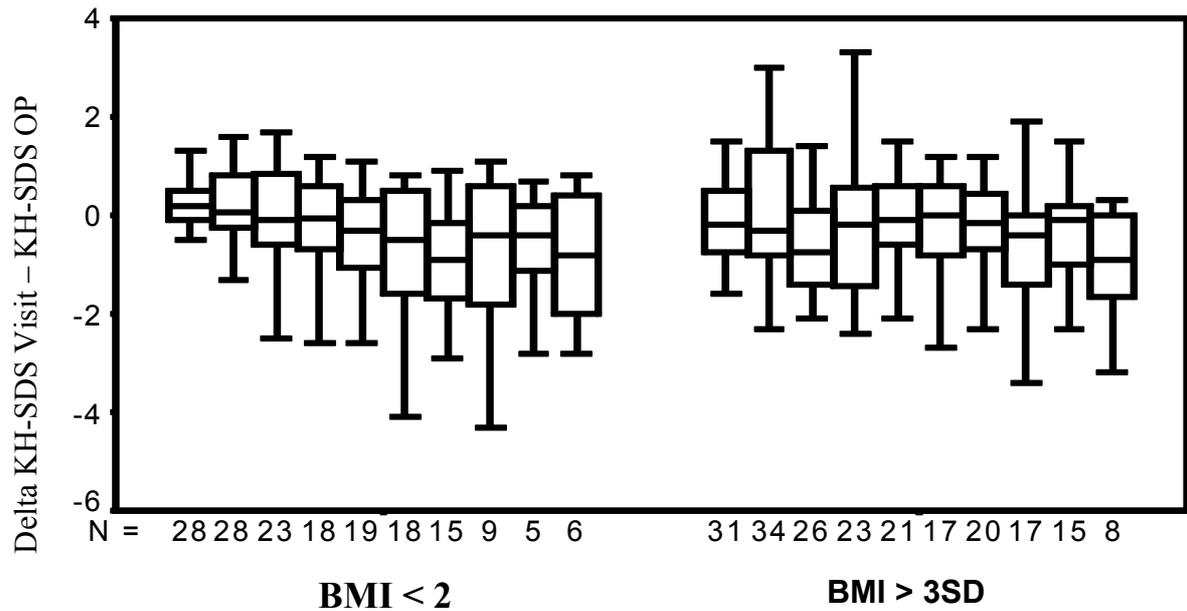


Abb. 6: Jährliche Veränderung (Delta) der Körperhöhe (SDS) in den postoperativen Jahren 1-10; **links:** normalgewichtige Patienten (letzter BMI < 2 SD); **rechts:** adipöse Patienten (letzter BMI > 3 SD).

Tabelle 12: Literaturübersicht- Studien über Kraniopharyngeome im Kindes- und Jugendalter

Autor	Publikationsjahr	Anzahl Patienten	Retro- oder prospektiv	Themenbereich
Alvarez- Garijo, P.	1998	2	retrospektiv	Transbasaler anteriorer Zugangsweg
Anderson, G.	1997	20	retrospektiv	Neurobehavioriales Outcome
Brauner, F	1987	37	retrospektiv	Endokrine Evaluation und Therapie
Danoff, B	1983	19	retrospektiv	Radiotherapie
De Vile,C	1996	63	retrospektiv	Adipositas, Zshg mit Hypothalamusveränderungen im MRT
De Vile,C	1996	75	retrospektiv	Morbidität nach radikaler OP
De Vile,C	1996	75	retrospektiv	Wachstum und endokrine Folgen nach OP
Fisher, J.	1998	30	retrospektiv	Outcome and failure patterns
Galatzer, A.	1981	16	prospektiv	Intellektuelle und psychosoziale Funktionen vor und nach OP
Hetelekidis, S.	1993	21	retrospektiv	Therapiestrategien
Hogeveen, M.	1997	46	retrospektiv	Wachstumshormonsubstitution
Khafaga, Y	1998	56	retrospektiv	Therapiestrategie, Morbidität, Überlebensraten
Lehrnbecher, T.	1998	37	retrospektiv	Perioperative Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz
Palm, L	1992	10	prospektiv	Schlaf- und Vigilanzstörungen
Pierre-Kahn, A.	1994	30	retrospektiv	Operative Zugangswege und Visusverlust
Price, D	1996	422	retrospektiv	Wachstumshormonsubstitution
Price, D	1998	488	retrospektiv	Wachstumshormonsubstitution
Riva, D	1998	12	retrospektiv	Neuropsychologisches und behavioriales Outcome
Roth, C	1998	14	prospektiv	Assoziation zw. Hyperphagie und Hyperleptinämie
Scott, R	1994	61	retrospektiv	Therapiestrategien
Shiminski-Maher, T.	1990	15	retrospektiv	Spätfolgen nach Kraniophayrgeom
Sorva, R	1988	22	prospektiv	Postoperativer Wachstumsknick und Gewichtszunahme
Tomita, T	1993	27	retrospektiv	Radikale Resektion
Villani, R.	1997	27	retrospektiv	Therapiestrategie und Folgen
Weiss,L	1989	31	retrospektiv	Strahlentherapie

Tabelle 12: Literaturübersicht- Studien über Kraniopharyngeome im Kindes- und Jugendalter

Abbildung 7: Altersverteilung bei Diagnosestellung

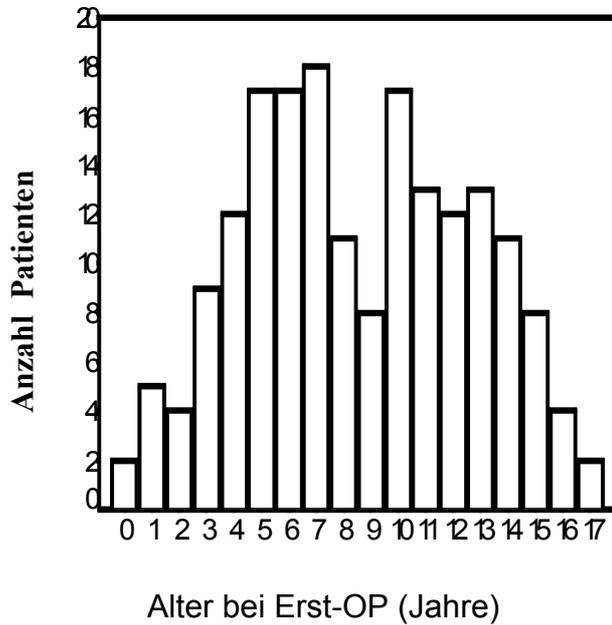
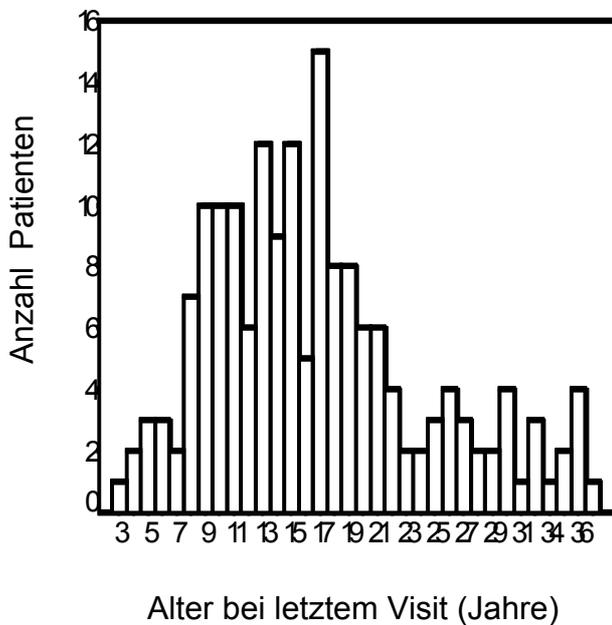


Abbildung 8: Altersverteilung bei letzter Vorstellung



Abbildungen 7 und 8: Altersverteilung bei Erstoperation des Kraniopharyngeoms (Abb 7) bzw. bei letzter Vorstellung (Abb 8).

Abbildung 9: DEXA Körperfettgehalt % und BMI bei letztem Visit

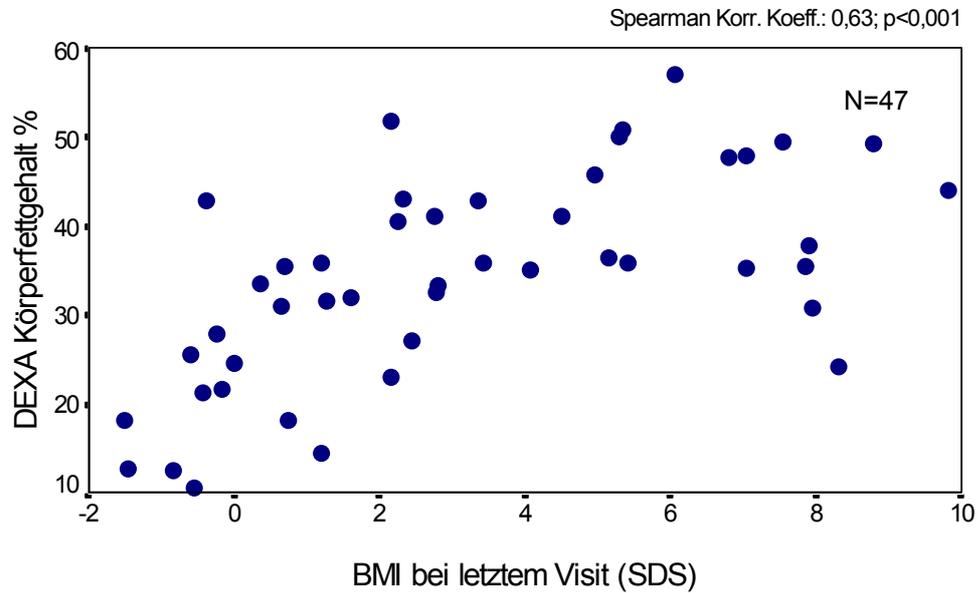


Abbildung 9: Körperfettgehalt in Prozent, gemessen mittels Dual Energy X-Ray Absorptiometry, in Abhängigkeit des Body Mass Index (BMI) bei letzter Vorstellung. BMI-SDS nach Rolland - Cachera.

8.2 Fertigkeitenskala Münster Heidelberg

Fertigkeitenskala Münster/ Heidelberg (FMH)

heutiges Datum: __. __. __

Geburtsdatum: __. __. __

Geschlecht: männlich [] weiblich []

Muttersprache:

Liegt eine Krankheit oder Behinderung vor? ja [] Nein []

Wenn „Ja“ welche?

Fortbewegung	ja	nein
kann beide Arme und beide Beine bewegen	[]	[]
kann sich vom Bauch auf den Rücken drehen	[]	[]
kann sich allein aufsetzen und sitzt frei, kann allein Rollstuhl fahren	[]	[]
kann mit Hilfe (Stock, Geländer) Treppen hinauf und hinunter gehen	[]	[]
kann ohne Hilfsmittel gehen	[]	[]
geht frei eine Treppe hinauf und hinunter	[]	[]
kann ohne Stützräder Rad fahren	[]	[]
kann allein mit Bus oder Bahn fahren	[]	[]
hat einen Führerschein für Auto und/oder Motorrad	[]	[]
kann in einer fremden Großstadt Auto fahren	[]	[]
<hr/>		
Essen/Trinken	ja	nein
kann Eßbares von nicht-Eßbarem unterscheiden	[]	[]
kann allein aus einer Tasse/Becher trinken	[]	[]
kann allein mit einem Löffel essen	[]	[]
kann sich ein Brot schmieren	[]	[]
kann ein einfaches Gericht selbst kochen	[]	[]
achtet allein auf eine ausgeglichene Ernährung	[]	[]

BITTE WENDEN

Körperpflege	ja	nein
ist tags trocken	[]	[]
ist nachts trocken	[]	[]
kann sich selbst die Hände waschen	[]	[]
kann leicht zu schließende Knöpfe zumachen	[]	[]
kann allein die Toilette benutzen	[]	[]
kann ohne fremde Hilfe baden oder duschen	[]	[]
zieht sich selbst vollständig an	[]	[]
kann sich selbst die Nägel schneiden	[]	[]
Allgemeine Unabhängigkeit	ja	nein
kann sehen	[]	[]
kann tags mindestens eine Stunde allein bleiben	[]	[]
kann bei geschlossener Tür ohne Licht schlafen	[]	[]
kennt die eigene Adresse, geht allein einkaufen	[]	[]
kann eine ganze Nacht allein bleiben	[]	[]
kann allein Behördengänge ausführen	[]	[]
wohnt unabhängig von Eltern/Erziehern oder Pflegekräften	[]	[]
verdient selbständig Geld	[]	[]
leitet eine Abteilung oder ein Unternehmen	[]	[]
Verständigung	ja	nein
kann hören	[]	[]
versteht unmittelbar bevorstehende Ereignisse (z.B. "nach dem Essen gehen wir spazieren")	[]	[]
sagt einzelne Worte	[]	[]
kann einfache Sätze bilden	[]	[]
spricht von sich selbst als "ich"	[]	[]
benutzt richtig Vergangenheit und Zukunft	[]	[]
ruft an und führt ein Telefongespräch	[]	[]
kann eine längere Geschichte erzählen	[]	[]
kann die Uhr lesen	[]	[]
kann mit Argumenten und Gegenargumenten diskutieren	[]	[]
kann eine Fremdsprache sprechen	[]	[]

Schreiben/ Lesen/ Rechnen

ja nein

unterscheidet eins und viele

kann bis drei zählen

versteht Bildergeschichten

schreibt einfache Wörter ohne abzuschreiben

kann im Zahlenraum bis 100 rechnen

liest einfache Lesebücher kann ein Datum richtig angeben

kann einen kurzen Brief schreiben

hat im letzten Jahr etwas für die Öffentlichkeit geschrieben

(z.B. einen Aufsatz veröffentlicht)

kann Wahrscheinlichkeitsrechnungen durchführen

8.3 Auswertungstabelle Fertigkeitenskala Münster Heidelberg (FMH)

Pkte	1 Tag	3 Mo.	6 Mo.	9 Mo.	1J	1,5J	2J	2,5J	3J	3,5J	4J
0	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	50	18	10	5	3	2	2	2	2	2	2
4	75	35	25	6	4	3	2	2	2	2	2
5	100	50	45	8	6	4	3	3	3	3	3
6		62	50	10	8	5	4	3	3	3	3
7		75	62	25	9	6	5	4	4	3	4
8		80	75	32	10	7	6	5	4	4	4
9		85	80	50	12	7	7	6	5	4	4
10		90	85	62	25	8	7	7	6	5	4
11		92	90	75	40	9	8	7	6	6	5
12		95	92	80	50	10	9	8	7	6	6
13		97	95	85	62	15	10	8	7	7	6
14		100	97	90	75	20	13	9	8	7	7
15			100	91	80	25	16	10	8	8	7
16				92	85	34	20	14	9	9	8
17				93	90	42	25	18	10	9	8
18				94	92	50	37	22	14	10	9
19				95	94	64	50	25	18	14	10
20				97	95	75	58	37	22	18	13
21				100	97	80	66	50	25	22	16
22					100	85	75	59	37	25	19
23						90	80	68	50	34	22
24						92	85	75	55	42	25
25						94	90	80	62	50	32
26						95	92	85	68	56	38
27						97	95	90	75	62	42
28						100	97	92	80	70	50
29							100	95	85	75	58
30								97	90	80	66
31								100	95	85	75
32									97	90	82
33									100	95	90
34										97	92
35										100	95
36											97
37											100
38											
39											
40											
41											
42											
43											
44											
45											
46											
47											
48											
49											
50											
51											
52											
53											
54											
55											
56											

8.3: Auswertungstabelle der Fertigkeitenskala Münster Heidelberg (FMH): horizontal: Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Bewertung, senkrecht: erreichte Gesamtpunktzahl (maximal 56).

Pkte	4,5J	5J	5,5J	6J	6,5J	7J	7,5J	8J	8,5J	9J	9,5J
0	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
5	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
6	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
7	3	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2
8	3	2	3	3	2	3	2	2	2	2	2
9	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2
10	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2
11	4	3	4	4	3	3	3	3	3	3	2
12	5	4	4	4	3	3	3	3	3	3	2
13	6	4	4	4	3	4	3	3	3	3	3
14	6	5	5	4	4	4	3	3	3	3	3
15	7	6	6	5	4	4	4	4	3	3	3
16	8	6	6	6	4	4	4	4	4	4	3
17	8	7	7	6	5	5	4	4	4	4	4
18	9	7	7	7	6	6	5	4	4	4	4
19	10	9	8	8	7	7	7	6	6	6	5
20	10	9	8	8	7	7	6	6	5	5	4
21	13	10	9	8	7	7	7	6	6	6	5
22	16	13	10	9	8	8	7	7	6	6	6
23	19	16	13	10	9	8	8	7	7	7	6
24	22	19	16	13	10	9	8	8	7	7	6
25	25	23	19	14	12	10	9	8	8	8	7
26	30	25	22	17	15	13	10	9	8	8	7
27	35	29	24	20	18	16	12	10	9	9	8
28	40	33	25	22	20	19	14	13	10	10	9
29	45	37	30	25	22	21	16	16	12	12	10
30	50	42	35	29	25	23	20	19	14	14	12
31	59	46	40	33	28	25	22	21	16	16	14
32	68	50	45	37	31	28	25	23	18	18	16
33	75	58	50	41	34	31	28	25	22	20	18
34	84	66	56	46	37	34	31	27	25	22	20
35	90	75	64	50	42	37	34	29	27	25	22
36	92	80	72	58	45	40	37	31	29	27	25
37	95	85	75	66	50	44	40	33	31	29	27
38	97	90	83	75	58	48	44	40	33	31	29
39	100	95	90	80	66	50	48	42	35	33	31
40		97	92	85	75	62	50	45	38	35	33
41		100	95	90	82	75	56	47	41	38	35
42			97	95	90	82	62	50	46	41	37
43			100	97	95	90	70	62	50	46	41
44				100	97	92	75	75	62	50	41
45					100	95	90	82	75	62	45
46						97	95	90	90	75	62
47						100	97	95	95	90	75
48							100	97	97	92	90
49								100	100	95	95
50										97	97
51										100	100
52											
53											
54											
55											
56											

8.3: Fortsetzung der Auswertungstabelle der Fertigkeitenskala Münster Heidelberg (FMH): horizontal: Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Bewertung, senkrecht: erreichte Gesamtpunktzahl (maximal 56).

Pkte	10,5	11,5	12,5	13,5	14,5	15,5	16,5	17,5	18,5	20	30
0	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
5	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
6	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
7	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
8	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
11	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
12	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
13	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
14	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2
15	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2
16	3	3	3	3	3	2	2	3	3	2	2
17	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2
18	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
19	4	4	4	3	4	3	3	3	3	3	3
20	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3
21	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3
22	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
23	6	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4
24	6	6	6	5	5	4	4	4	4	4	4
25	6	6	6	6	6	4	5	4	4	4	4
26	7	7	7	6	6	6	6	5	5	4	4
27	7	7	7	7	7	6	6	6	6	5	4
28	8	8	8	7	7	7	7	6	6	6	4
29	9	8	8	8	8	7	7	7	7	6	5
30	10	9	9	9	8	8	8	7	7	7	6
31	12	10	10	10	9	9	9	8	8	7	6
32	14	12	12	12	10	10	10	9	9	8	7
33	16	16	14	14	12	12	12	10	10	9	8
34	18	16	15	15	14	14	14	12	12	10	9
35	20	18	17	17	16	16	16	14	14	12	10
36	22	20	19	19	18	18	18	16	16	14	12
37	25	22	21	21	20	20	20	178	18	16	14
38	27	25	23	23	22	22	22	20	20	18	16
39	29	27	25	25	24	24	24	22	22	20	18
40	31	30	27	27	25	25	25	24	24	22	19
41	33	32	30	29	27	27	27	27	25	25	24
42	35	34	32	31	29	29	29	28	28	25	22
43	37	38	34	33	31	31	31	31	31	28	24
44	41	42	38	37	33	33	33	34	34	30	25
45	45	45	42	41	37	37	36	37	37	33	28
46	50	47	45	44	43	43	42	40	40	35	31
47	62	50	47	46	45	45	44	43	43	38	34
48	75	64	50	48	47	47	46	45	46	40	37
49	90	75	64	50	50	50	48	47	48	42	40
50	95	90	75	64	64	64	50	49	49	45	44
51	97	95	90	75	75	75	50	50	48	47	46
52	100	97	95	90	90	90	82	75	64	50	50
53	100	100	97	95	95	95	90	90	75	75	75
54	100	100	100	97	97	97	95	95	90	90	90
55	100	100	100	100	100	100	97	97	95	95	95
56	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

8.3: Fortsetzung der Auswertungstabelle der Fertigkeitenskala Münster Heidelberg (FMH): horizontal: Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Bewertung, senkrecht: erreichte Gesamtpunktzahl (maximal 56).

Pkte	40	50	60	70	80	90	100
0	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
2	1	1	1	1	1	1	1
3	2	2	2	2	2	2	2
4	2	2	2	2	2	2	3
5	2	2	2	2	2	2	3
6	2	2	2	2	2	2	4
7	2	2	2	2	2	3	4
8	2	2	2	2	2	3	5
9	2	2	2	2	2	3	6
10	2	2	2	2	2	3	6
11	2	2	2	2	2	4	6
12	2	2	2	2	2	4	7
13	2	2	2	2	2	4	7
14	2	2	2	2	2	4	8
15	2	2	2	2	2	5	8
16	2	2	2	2	2	6	9
17	2	2	2	2	2	6	9
18	2	2	2	2	3	6	10
19	2	2	3	3	3	7	12
20	3	2	3	3	3	7	12
21	3	3	3	3	4	8	14
22	3	3	3	4	4	8	15
23	3	3	3	4	5	9	16
24	3	3	4	4	6	9	18
25	4	4	4	4	6	10	19
26	4	4	4	4	7	12	20
27	4	4	4	4	7	13	21
28	4	4	4	5	8	15	22
29	4	4	4	6	9	16	23
30	4	4	5	7	10	18	25
31	5	5	6	8	12	19	27
32	6	6	7	9	13	20	29
33	7	7	8	10	15	21	31
34	8	8	9	12	16	23	33
35	9	9	9	13	18	25	35
36	10	10	10	14	19	27	37
37	12	12	12	15	20	30	39
38	14	13	13	16	21	32	41
39	16	15	15	18	23	34	45
40	18	16	16	19	25	36	48
41	19	18	18	21	28	38	50
42	20	19	19	23	31	40	54
43	22	21	21	25	34	42	60
44	24	23	23	28	37	46	64
45	25	25	25	31	41	48	68
46	25	30	30	34	44	50	72
47	29	35	35	37	46	58	75
48	33	40	40	41	48	64	75
49	37	45	45	44	50	75	87
50	42	50	50	46	64	82	90
51	46	56	56	48	75	90	92
52	50	62	62	50	82	92	94
53	75	75	75	75	90	94	95
54	90	90	90	90	95	95	97
55	95	95	95	95	97	97	99
56	100	100	100	100	100	100	100

8.3: Fortsetzung der Auswertungstabelle der Fertigkeitenskala Münster Heidelberg (FMH): horizontal: Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Bewertung, senkrecht: erreichte Gesamtpunktzahl (maximal 56).

8.3 Urteil der Ethikkommission

Ethik-Kommission der Med. Fakultät • Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg • _____

97080 Würzburg
Josef-Schneider Straße 2, Bau 11
Telefon (0931) 201 3856
Telefax (0931) 2013860

Herrn
Priv.-Doz. Dr. H. Müller
Kinderklinik u. Poliklinik d. Universität
Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

Studien-Nr: 68/97
(bei Rückfragen immer angeben)

Unsere Zeichen: Gr/Schm

Würzburg, den 15.07.1997

Ihre Studie zum Thema: "Adipositas nach Behandlung intracranieller Tumoren im Kindes- und Jugendalter. Untersuchung von Risikofaktoren"

Sehr geehrter Herr Doktor Müller,

in der Sitzung der Ethik-Kommission vom 07. Juli 1997 wurde o. g. Studie auf der Basis folgender Unterlagen beraten: Antrag vom 20. Juni 1997, Studienkonzept, Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung. Die Kommission hat keine Bedenken gegen die geplante klinische Untersuchung. Die Einwilligungserklärung sollte allerdings anders als geplant von beiden Elternteilen und falls Einsichtsfähigkeit besteht auch vom Patienten unterschrieben werden.

Sie werden gebeten, Ihrem Antrag und Studienprotokoll entsprechend vorzugehen und die im Fragebogen zum Antrag aufgeführten Angaben bzw. Auflagen sowie die Deklaration des "Weltärztebundes von Helsinki und Tokio" hinsichtlich der ethischen und rechtlichen Aspekte biomedizinischer Forschung am Menschen zu beachten.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft unser Votum nur die ethische Beurteilung des Projektes und der beabsichtigten Patientenaufklärung. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern, so daß alle zivil- und haftrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, von dieser Seite zu tragen sind.

Die Ethik-Kommission wünscht Ihnen für Ihr Vorhaben viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. G. Nissen
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Folgende Mitglieder waren bei der Sitzung der Ethik-Kommission vom 07. Juli 1997 anwesend:

Dr. H. Bartels, Professor für Kinderheilkunde, Universität Würzburg

Dr. J. Böning, Professor für Psychiatrie, Universität Würzburg

Dr. H. Forkel, Professor für Rechtswissenschaften, Universität Würzburg (Juristische Fakultät)

Dr. K.H. Gräfe, , Professor für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Würzburg
(Sekretär der Ethikkommission)

Dr. G. Nissen, , Professor für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universität Würzburg
(Vorsitzender der Ethikkommission)

Dr. P. Rieckmann, Privatdozent für Neurologie, Universität Würzburg

Dr. H. Rückle- Lanz, Professorin für Innere Medizin, Universität Würzburg

Dr. W. Schwerd, Professor für Rechtsmedizin, Universität Würzburg

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. H.L. Müller für die Anregung zu diesem attraktiven Thema sowie die freundliche und engagierte Betreuung. Ohne sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit und seine konstruktive Kritik wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Besonderen Dank schulde ich auch Herrn Prof. Dr. med. N. Sörensen für den Zugang zu den Patientendaten seiner zahlreichen kleinen Kraniopharyngeompatienten und zu seiner fachkundigen Unterstützung.

Danken möchte ich auch seiner Sekretärin Frau Hartmann, die mir auf der Suche nach Patientenakten stets sehr hilfsbereit und tatkräftig zur Seite stand.

Außerdem danke ich den Ärzten und Krankenschwestern der Poliklinik der Universitätskinderklinik Würzburg für die gute Zusammenarbeit und die freundschaftliche Unterstützung während der praktischen Zeit dieser Arbeit.

Curriculum Vitae

PERSÖNLICHE DATEN:

Name: Bueb
Vorname: Katharina
Geburtsdatum: 17.04.1975
Geburtsort: München
Nationalität: deutsch
Konfession: katholisch
Familienstand: ledig

SCHULAUSSBILDUNG:

1981 – 1983: Grundschule Liggersdorf
1983 – 1985: Grundschule Salem
1985 – 1990: Gymnasium Überlingen
Fremdsprachen: Englisch, Latein, Französisch
1990: Zweimonatiger Schüleraustausch nach Charlotte/ North Carolina/
USA
1990 – 1994: Schule Schloss Salem (Internat)
Aktivitäten im Internat:
Kapitän des Nautischen Dienstes der Schule Schloss Salem
Mitarbeit in der Theatergruppe, Mitglied der Schulband
(Saxophon),
Mitarbeit im Sozialdienst (Altersheim)
1991: Dreimonatiger Schüleraustausch nach Chantilly/ Frankreich
1994: Abitur Note: 1,7; Leistungskurse: Englisch, Gemeinschaftskunde

HOCHSCHULAUSSBILDUNG:

11/1994 - 09/1996: Vorklinisches Studium an der Universität Würzburg
09/1996: Ärztliche Vorprüfung: Note: 2,66
11/1996 - 03/2000: Klinisches Studium an der Universität Würzburg
08/1997: Erstes Staatsexamen, Note: 3,0
08/1997: Beginn der Dissertation
03/1999: Zweites Staatsexamen, Note: 2,0
04/1999 - 04/2001: Praktisches Jahr
05/2001: Drittes Staatsexamen, Note: 1,0

Promotion: PD Dr. HL Müller
Kinderklinik der Universität Würzburg
*Adipositas nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter-
Untersuchung von Risikofaktoren*

Vorträge: Postervorstellung auf der 15. Jahrestagung der Deutschen Adipositas Gesellschaft (DAG) 8/1999 in Düsseldorf:
Präoperative Risikofaktoren für eine Adipositas und postoperativer Outcome von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom- Ergebnisse einer multizentrischen retrospektiven Auswertung

Vortrag auf der 16. Jahrestagung der DAG 09/2000 in München:
Wachstumshormonsubstitution bei Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom - multizentrische Querschnittsuntersuchung zum Effekt auf die Gewichtsentwicklung und Lebensqualität.

Vortrag auf der 97. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin 09/2001 in Freiburg:
Retrospektive Studie zur Lebensqualität in Abhängigkeit von der Therapiestrategie bei Kraniopharyngeompatienten im Kindes- und Jugendalter.

Veröffentlichungen: siehe Anhang

PRAKTISCHE ERFAHRUNG:

08/1994 - 09/1994: Pflegepraktikum auf einer chirurgischen Station im Städtischen Krankenhaus Überlingen/ Bodensee

03/1995: Pflegepraktikum in der Kinderklinik am Mönchberg/ Würzburg
1994 - 2000: regelmäßiges Arbeiten im Pflegebereich der Universitätsklinik (Infektionsstation der Klinik für Innere Medizin)

03/97: Famulatur Chirurgie (Grunewaldklinik, Berlin)

03/98: Famulatur in einer Praxis für Allgemeinmedizin

08-09/1998: Famulatur in der Tom Wadell Clinic, San Francisco/U.S.A. (Chirurgie, Gynäkologie, Pädiatrie, Innere Medizin)

03/99: Famulatur Innere Medizin (Poliklinik der Universität Würzburg, Onkologie)

04 - 08/2000: 1. Terial des Praktischen Jahres, Chirurgie, Kilimanjaro Christian Medical Centre, Moshi/ Tanzania (Stipendium: Fonds Hochschule International 1999/2000 des Akademischen Auslandsamtes)

08 - 12/1999: 2. Terial des Praktischen Jahres, Pädiatrie, Universitätskinderklinik Würzburg

12 - 04/2001: 3. Terial des Praktischen Jahres, Innere Medizin Städtisches Krankenhaus München Harlaching

Seit 08/2001: Ärztin im Praktikum in der Kinderklinik Josefinum, Augsburg

SONSTIGE ERFAHRUNGEN:

Sonographie: Schädel, Abdomen, Hüfte
EDV: Word, SPSS, Powerpoint, Excel
Sprachen: Englisch in Wort und Schrift
Französisch, Kiswaheli (Verständigung möglich)

PERSÖNLICHE INTERESSEN:

Musik: Klavier, Saxophon
Sport: Skiwandertouren, Segeln.

ANHANG: VERÖFFENTLICHUNGEN WISSENSCHAFTLICHER ARBEITEN:

1. H.L.Müller, K.Bueb, E.M.Röll, E.Hoffmann, N.Sörensen. Adipositas nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter- Untersuchung von Risikofaktoren. 1998. Akt. Ernähr.-Med.23:259 (abstract)
2. H.L.Müller, K.Bueb, E.Hoffmann, N.Sörensen. Adipositas nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter- Untersuchung von Risikofaktoren. 1999. Klin Pädiatr 211: 101 (abstract)
3. H.L.Müller, K.Bueb, E.M.Röll, E.Hoffmann, N.Sörensen. Adipositas nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter- Untersuchung von Risikofaktoren 1998. Monatsschr Kinderheilkd (abstract) APE Magdeburg
4. H.L.Müller, K.Bueb, E.M.Röll, E.Hoffmann, N.Sörensen. Obesity after craniopharyngioma- risk factor analysis and comparison of weight profiles with other suprasellar cystic malformations. 1999. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 107 : 74 (abstract)
5. H.L.Müller, K.Bueb, E.M.Röll, E.Hoffmann, N.Sörensen. Obesity after craniopharyngioma- risk factor analysis and comparison of weight profiles with other suprasellar cystic malformations. 1999. Progr. Of the 81st Annual meeting of the Endocrine Society. P3-54 (abstract)
6. H.L.Müller, K.Bueb, E.Hoffmann, N.Sörensen. Adipositas nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter- Untersuchung von Risikofaktoren. 1999. Monatsschr Kinderheilkd P300 (abstract)
7. H.L.Müller, K.Bueb, E.Hoffmann, N.Graf, C.Roth, J.Kühl, N.Sörensen. Obesity after craniopharyngioma during childhood and adolescence- retrospective multicenter study on risk factors. 1999. Med Pediatr Oncol 33 : 436 (abstract)

8. H.L.Müller, K.Bueb, E.M.Röll E.Hoffmann, N.Sörensen. Obesity after craniopharyngioma – risk factor analysis and comparison of weight profiles with other suprasellar malformations. 1999. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 207(suppl.): S74(abstract)

9. H.L.Müller, K.Bueb, E.Hoffmann, N.Sörensen. Obesity after craniopharyngioma during childhood and adolescence- retrospective analysis of risk factors. 1999. Med Pediatr Oncol 33: P241 (abstract)

10. H.L.Müller, K.Bueb, E.Hoffmann, N.Sörensen. Obesity after craniopharyngioma during childhood and adolescence- retrospective analysis of risk factors and comparison of weight profiles with other suprasellar cystic malformations. 1999. Progr. Of the 81th Annual Meeting of the Endocrine Society. (abstract)

11. H.L.Müller, K.Bueb, C.Roth, N.Graf, R.Korinthenberg, J.Kühl, N.Sörensen. Risikofaktoren für eine Adipositas und postoperativer Outcome von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom- Ergebnisse einer retrospektiven und Konzept einer prospektiven multizentrischen Studie. 2000. Monatsschr Kinderheilkd P100 (abstract)

12. H.L.Müller, K.Bueb, C.Roth, N.Graf, R.Korinthenberg, J.Kühl, N.Sörensen. Neurooncol. SF 2000-12-27

13. H.L.Müller, K.Bueb, U.Bartels, C.Roth, J.Dötsch, N.Graf, R.Korinthenberg, J.Kühl, P.Gutjahr, N.Sörensen. Wachstumshormontherapie von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom- Multizentrische Querschnittsuntersuchung zum Effekt auf die Gewichtsentwicklung und Lebensqualität. 2000. Klin Pädiatr 212: V90 (abstract)

14. H.L.Müller, K.Bueb, U.Bartels, C.Roth, K.Harz, J.Dötsch, N.Graf, R.Korinthenberg, J.Kühl, P.Gutjahr, N.Sörensen. Wachstumshormontherapie von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom- Multizentrische Querschnittsuntersuchung zum Effekt auf Gewichtsentwicklung und Lebensqualität. 2000. Akt. Ernähr.-Med 25: 261 (abstract)

15. H.L.Müller, K.Bueb, U.Bartels, Ch.Roth, K.Harz, N.Graf, R.Korinthenberg, M. Bettendorf, J. Kühl, P. Gutjahr, N. Sörensen, G. Calaminus. Obesity after childhood craniopharyngioma- German multicenter study on pre- operative risk factors and quality of life. Klin Pädiatr. 2001; 213 – 249