

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. Georg Ertl**

**„Die Auswirkungen bariatrischer Eingriffe bei Kraniopharyngeom-Patienten mit
morbider Adipositas“**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Theresia Angela Pelka
aus Bamberg**

Bamberg, Juni 2014

Referent: Professor Dr. Bruno Allolio

Korreferent: PD Dr. Christian Jurowich

Dekan: Professor Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Januar 2015

Die Promovendin ist Ärztin

Für Otilie

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....	1
1.1 Kraniopharyngeom	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Krankheitsbild	1
1.1.3 Histologische Gesichtspunkte.....	2
1.1.4 Diagnostik und Therapieoptionen	3
1.1.5 Langzeitfolgen	4
1.2 Adipositas	5
1.2.1 Definition.....	5
1.2.2 Hypothalamische Adipositas	8
1.3 Bariatrische Operationen.....	13
1.4 Fragestellung unserer Studie.....	13
2. PATIENTEN UND METHODEN	14
2.1 Patienten und Kontrollpatienten.....	14
2.1.1 Kraniopharyngeom-Patienten.....	15
2.1.2 Kontrollpatienten	16
2.2 Methoden	16
2.2.1 Operationsmethoden.....	16
2.2.2 Datenerhebung.....	20
2.2.3 Statistik	20
3. ERGEBNISSE.....	22
3.1 Probandencharakteristik	22
3.1.1 Patienten	22
3.1.2 Kontrollpatienten	26
3.1.3 Vergleich von Alter und BMI.....	27
3.2 Gewichtsentwicklung.....	27
3.2.1 Gewichtsentwicklung nach Magenband.....	28

3.2.2 Gewichtsentwicklung nach sleeve gastrectomy	30
3.2.3 Gewichtsentwicklung nach Magenbypass.....	31
3.3 Postoperative Komplikationen	33
3.3.1 Magenband	33
3.3.2 Sleeve gastrectomy	34
3.3.3 Magenbypass	35
3.4 Komorbiditäten.....	36
4. DISKUSSION.....	44
4.1 Gewichtsentwicklung.....	44
4.2 Komplikationen	47
4.3 Komorbiditäten.....	47
4.4 Limitationen der Studie	48
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	50
6. LITERATURVERZEICHNIS	52
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	57

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BMI	body mass index
NPY	Neuropeptid Y
AgRP	agouti-related peptide
VMH	ventromedialer Hypothalamus
POMC	Proopiomelanocortin
CART	cocaine- and amphetamine-regulated transcript
α -MSH	α -melanozytenstimulierendes Hormon
LH	lateraler Hypothalamus
PYY	Peptid Tyrosyl-Tyrosin
GLP-1	glucagon like peptide 1

1. EINLEITUNG

1.1 Kraniopharyngeom

Kraniopharyngeome sind seltene hypothalamische Tumore, die durch eine embryonale Differenzierungsstörung aus Resten der Rathke-Tasche entstehen [1]. Zwar sind diese Raumforderungen meist benigne, die betroffenen Patienten entwickeln jedoch aufgrund der anatomischen Lage der Tumore mannigfaltige Störungen, bedingt durch Hypophysen- und Hypothalamusfunktionsstörungen sowie Schäden des Nervus opticus. Durch Hypophyseninsuffizienz und oft ausgeprägte Adipositas ist die Lebensqualität der häufig noch sehr jungen Patienten stark eingeschränkt. Aus einer eigentlich benignen Erkrankung entwickelt sich in der Folge eine komplexe Störung, verbunden mit einem hohen Leidensdruck für die Betroffenen.

1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz des Kraniopharyngeoms liegt in der westlichen Welt bei etwa 0,12 - 0,14 pro 100.000 Einwohner und Jahr [2, 3]. Für Asien und Afrika wurden höhere Raten beobachtet [3]. Die Inzidenz des Kraniopharyngeoms verhält sich zweigipflig: So findet sich sowohl eine Häufung im Lebensalter zwischen 5 und 14 Jahren als auch bei Erwachsenen über 65 Jahren [4]. Im Kindes- und Jugendalter machen Kraniopharyngeome einen Anteil von 6,0 - 9,0 % an allen intrakraniellen Tumoren aus [5] und sind die häufigste Ursache suprasellärer Raumforderungen in diesem Lebensalter [1]. Eine genetische Disposition oder auslösende Umweltfaktoren sind nicht bekannt.

1.1.2 Krankheitsbild

Bei Patienten mit Kraniopharyngeom kann es zu einer Vielzahl von klinischen Symptomen kommen (siehe Tabelle 1), welche vor allem durch die Nähe zu Hypophyse, Hy-

pothalamus und des Nervus opticus zustande kommen. Durch die entstehende intrakranielle Drucksteigerung können unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen und Nüchternbrechen auftreten. In vielen Fällen kommt es durch Kompression des Nervus opticus zu Gesichtsfeldausfällen, welche nicht selten zur Diagnose führen. Über die Hälfte der Patienten leiden im Krankheitsverlauf als Ausdruck einer Hypophyseninsuffizienz unter einem Wachstumsrückstand, einer verzögerten Pubertätsentwicklung und einem Diabetes insipidus [1, 6]. Die nachfolgende Tabelle bietet eine Übersicht über mögliche Symptome des Kraniopharyngeoms mit Angaben zur Manifestationshäufigkeit, gewonnen aus Metaanalysen.

Tabelle 1: Symptome des Kraniopharyngeoms

	Häufigkeit [6, 7]
Endokrine Ausfälle	52 - 87 %
- Diabetes insipidus	6 - 38 %
- GH-Defizite	35 - 95 %
- LH/FSH-Defizite	38 - 82 %
- TSH-Defizite	21 - 42 %
- ACTH-Defizite	21 - 62 %
Gesichtsfeldausfälle	62 - 84 %

[GH: Growth hormone/Wachstumshormon, LH: Lutenisierendes Hormon, FSH: Follikelstimulierendes Hormon, TSH: Thyreoideastimulierendes Hormon, ACTH: Adrenocorticotropes Hormon]

1.1.3 Histologische Gesichtspunkte

Histologisch kann das Kraniopharyngeom in eine adamantinöse und in eine papilläre Form unterteilt werden, aber auch Mischformen aus beiden Typen sind beschrieben worden [7]. Trotz der eigentlichen Benignität aller Formen des Kraniopharyngeoms gestaltet sich die Therapie meist schwierig. Dies ist bedingt durch die anatomische Lokalisation und die damit verbundene Schwierigkeit der kompletten Resektion, welche oft mit einem Schaden oder der Zerstörung der umliegenden Strukturen einhergeht. Zudem neigen Kraniopharyngeome zu lokal invasivem Wachstum und zu Rezidiven [1]

und werden daher bezüglich ihrer Dignität auch als „Borderline-Tumor“ (borderline, engl.: Grenzlinie) bezeichnet [3].

1.1.4 Diagnostik und Therapieoptionen

Der Nachweis eines Kraniopharyngeoms gelingt mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie, in Verbindung mit einer histologischen Untersuchung des Gewebes. In der Bildgebung stellt sich der Tumor als eine selläre oder supraselläre Raumforderung dar, der neben soliden, kontrastmittelanreichernden Anteilen, oft auch zystisches und verkalktes Gewebe beinhaltet.

Bei der Operationsplanung ist in der Regel zwischen einer wünschenswerten kompletten Resektion und einer dadurch oft bedingten Kompromittierung hypothalamischer Strukturen abzuwägen. Hier ist die transnasale einer transkraniellen Resektion aufgrund potentiell geringerer Traumatisierung des umliegenden Gewebes vorzuziehen. Eine vollständige Entfernung des Tumors ohne größere Schädigung der umliegenden Strukturen gelingt jedoch oft nur bei einer günstigen anatomischen Lage. Bei einer unvollständigen Resektion kommt es in 70 - 100 % der Fälle zu einer Rezidivbildung [6]. Ist durch die Lage des Tumors eine R0-Resektion ohne zusätzliche Beeinträchtigung von Hypophyse, hypothalamischen Kerngebieten oder des Nervus opticus nicht möglich, so besteht in der Fachwelt Uneinigkeit, welches Vorgehen als das günstigste anzusehen ist. Entweder wird dennoch eine komplette Resektion des Tumorgewebes angestrebt oder an eine unvollständige Resektion wird eine Strahlentherapie angeschlossen, welche die Rezidivhäufigkeit auf 21 % senken kann [6]. In manchen Fällen spricht die Radiotherapie allerdings nur gering an [1]. Da eine cerebrale Bestrahlung jedoch auch zu erheblichen Folgeerscheinungen für die Patienten führen kann [8], muss eine genaue Abwägung zwischen möglichem Schaden und Nutzen für die Patienten erfolgen und dies in Relation zu den potentiellen Folgen einer erneuten Resektion gesetzt werden.

Die Therapie des Kraniopharyngeoms sollte aufgrund ihrer Komplexität ausschließlich in spezialisierten Zentren vorgenommen werden.

1.1.5 Langzeitfolgen

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate nach der Diagnose eines Kraniopharyngeoms ist mit 91 - 95 % sehr gut [6] und durch verbesserte Therapietechniken wird die Überlebensrate wahrscheinlich auch langfristig hoch bleiben.

Endokrine Ausfälle

Eine häufige Folge sind endokrine Ausfälle, welche alle Hormonsysteme der hypothalamisch-hypophysären Achse betreffen können. Je nach Untersuchung findet sich bei 25 - 93 % der Überlebenden ein Diabetes insipidus, 20 - 75 % leiden unter einem Wachstumshormon-Defizit, bei 60 - 90 % muss eine Substitution von Cortisol und bei 65 - 80 % der Patienten eine Substitution von L-Thyroxin erfolgen [6, 9]. In 20 - 60 % der Fälle ist zudem eine Substitution von Sexualhormonen erforderlich [9].

Visuelle Defizite

Bei 10 - 50 % der Betroffenen zeigen sich visuelle Defizite [9]. Diese können zum einen durch direkte Schädigung der Sehbahn oder als Folge von Ischämien während der Tumorresektion entstehen, zum anderen können schon vorher bestehende Gesichtsfeldausfälle nicht immer durch chirurgische Entlastung des entsprechenden Gebietes rückgängig gemacht werden [9].

Kognitive Störungen

Auch Veränderung in der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistung sowie Verhaltensstörungen können durch das Kraniopharyngeom und dessen Therapie auftreten. Es wird vermutet, dass eine Schädigung hypothalamischer Strukturen ursächlich dafür ist [10, 11].

Adipositas

Strukturelle Schäden der hypothalamischen Region sind zudem mit der Entwicklung von Adipositas assoziiert. Betroffen ist davon etwa die Hälfte der Patienten mit Kraniopharyngeom. Es bildet sich hier innerhalb kurzer Zeit ein zum Teil erhebliches Übergewicht aus, welches sich als besonders resistent gegenüber konservativen Therapiemaßnahmen zeigt. Durch morbid Adipositas sind die meist jungen Patienten nicht nur

stark in ihrer Lebensqualität, sondern möglicherweise auch zusätzlich durch deren Folgen in der Lebenserwartung eingeschränkt [12]. Als Risikofaktoren zur Entwicklung einer Adipositas gelten große hypothalamische Läsionen, eine Tumorausdehnung heranreichend bis an den III. Ventrikel, ein Hydrocephalus, eine transkraniale Tumoresektion, ausgedehnte Resektionen, Reoperationen sowie eine hypothalamische Bestrahlung [13-16].

Diese vielfältigen und teilweise erheblichen Folgeerscheinungen des Kraniopharyngeoms und dessen Therapie führen zu einer gravierenden Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, wobei die Adipositas als ein entscheidender Risikofaktor angesehen wird [17 - 19].

1.2 Adipositas

Durch die ansteigende Anzahl von Übergewichtigen und Adipösen (lat. adeps = Fett) in den westlichen Ländern rückt die Adipositas immer mehr in den Fokus der Öffentlichkeit.

1.2.1 Definition

Als adipös bezeichnet man Personen mit einem deutlich erhöhten Anteil von Körperfett am Gesamtgewicht. Bei Frauen liegt definitionsgemäß eine Adipositas vor, wenn der Körperfettanteil 30 % übersteigt. Bei Männern muss der Körperfettanteil laut Definition 20 % übersteigen. Eine Möglichkeit zur indirekten Abschätzung des Körperfettanteils gibt die Berechnung des sogenannten body mass index (BMI) anhand Körpergröße und Gewicht. Der BMI, auch als Gewicht-Längen-Index oder Körpermassenindex bezeichnet, errechnet sich wie folgt:

$$\text{BMI} \left(\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right) = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{(\text{Körperlänge (m)})^2}$$

Laut Definition der WHO liegt Adipositas bei einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ vor, wobei das Normalgewicht bei einem BMI von 18,5 - 24,9 kg/m^2 liegt. Die folgende Tabelle stellt die Einteilung in verschiedene Gewichtsklassifikationen anhand der BMI-Werte dar.

Tabelle 2: Gewichtsklassifikation nach dem BMI

Gewichtsklassifikation	BMI (kg/m^2)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht	25,0 - 29,9
Adipositas Grad I	30 - 34,9
Adipositas Grad II	35 - 39,9
Adipositas Grad III	> 40

Liegen bei einer Adipositas Grad III bereits soziale Einschränkungen oder körperliche Folgeerkrankungen vor, so wird diese als „morbide“ bezeichnet. Die Auswirkungen der Adipositas auf den Körper sind vielfältig und können nahezu jedes Organsystem betreffen. Durch die damit verbundene Morbidität und Mortalität erhält die Adipositas erst einen Krankheitswert. Einen Überblick über adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen liefert die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 3: Mögliche Folgeerscheinungen der Adipositas [20]

Kardiovaskuläres System	Arterielle Hypertonie Koronare Herzkrankheit Schlaganfall Beinvenenthrombosen
Respirationstrakt	Schlafapnoe-Syndrom
Verdauungssystem	Cholezystolithiasis Steatosis hepatis Gastro-ösophagealer Reflux (GERD)
Integument	Intertrigo Striae distensae
Endokrinium	Männer: Östrogenüberschuss, Testosteronmangel, Potenzstörungen Frauen: Androgenüberschuss, Hirsutismus, Akne, Infertilität
Psyche	soziale Probleme, reaktive Depression
Bewegungsapparat	Arthrosen (Wirbelsäule, Hüft- und Kniegelenke)
Neoplasien	Kolon und Rektum, Endometrium, Mamma, Prostata

Die häufigste Form der Adipositas ist die sogenannte „common obesity“ oder auch „nutritive Adipositas“, eine vornehmlich lebensstilbedingte, weit verbreitete Art mit einem Anteil von ca. 95 % der Adipösen. Ein Lebensstil mit kalorien- und fettreicher Nahrung in Kombination mit körperlicher Inaktivität stellt die Hauptursache für die Entwicklung dieser Form von Adipositas dar. Verstärkend wirken oft negative psychische Einflussgrößen wie Einsamkeit oder Stress. Auch verschiedene genetische Dispositionen stellen wichtige Faktoren in der Entwicklung einer Adipositas dar; so sind der Energieumsatz in Ruhe sowie qualitative und quantitative Nahrungspräferenzen genetisch determiniert [1].

Ist eine Adipositas durch eine zugrundeliegende Erkrankung bedingt, spricht man von einer sekundären Adipositas. Die hypothalamische Adipositas, von der auch ein Teil der Kraniopharyngeom-Patienten betroffen sind, fällt unter diese Kategorie.

1.2.2 Hypothalamische Adipositas

Die sogenannte hypothalamische Adipositas entsteht durch eine strukturelle Schädigung des Hypothalamus, einer integrativen Hirnregion. Sie kann durch Traumata, entzündliche Erkrankungen, Leukämien oder hypophysen- und hypothalamusnahen Neoplasien sowie deren operative Entfernung oder Bestrahlung verursacht werden. Auch die kranio-pharyngeom-assoziierte Adipositas fällt in diese Kategorie. Das grundlegende Verständnis ihrer Pathogenese soll durch die nachfolgende Darstellung der physiologischen Regelkreise der Energiehomöostase in Grundzügen erleichtert werden. Die genaue Pathogenese der hypothalamischen Adipositas ist bisher jedoch nur unvollständig geklärt.

Physiologie der Energiehomöostase

Die Kerngebiete des Hypothalamus sind wichtige Steuerungszentralen der Energiehomöostase: Sie integrieren Informationen peripherer Signale des Gastrointestinaltraktes und des Fettgewebes sowie neuroendokrine Signale anderer Hirnregionen [21]. Zentrale Schlüsselrollen nehmen hierbei die Kerngebiete des ventromedialen Hypothalamus („Sättigungszentrum“), die Kerngebiete des lateralen Hypothalamus („Hungerzentrum“), des Nucleus arcuatus im Hypothalamus sowie der Tractus solitarius im Hirnstamm ein. Durch ein Zusammenspiel dieser Gebiete durch eine Vielzahl an Regelkreisen wird das Körpergewicht im Rahmen einer Langzeitregulation und die Nahrungsaufnahme im Rahmen einer Kurzzeitregulation beeinflusst.

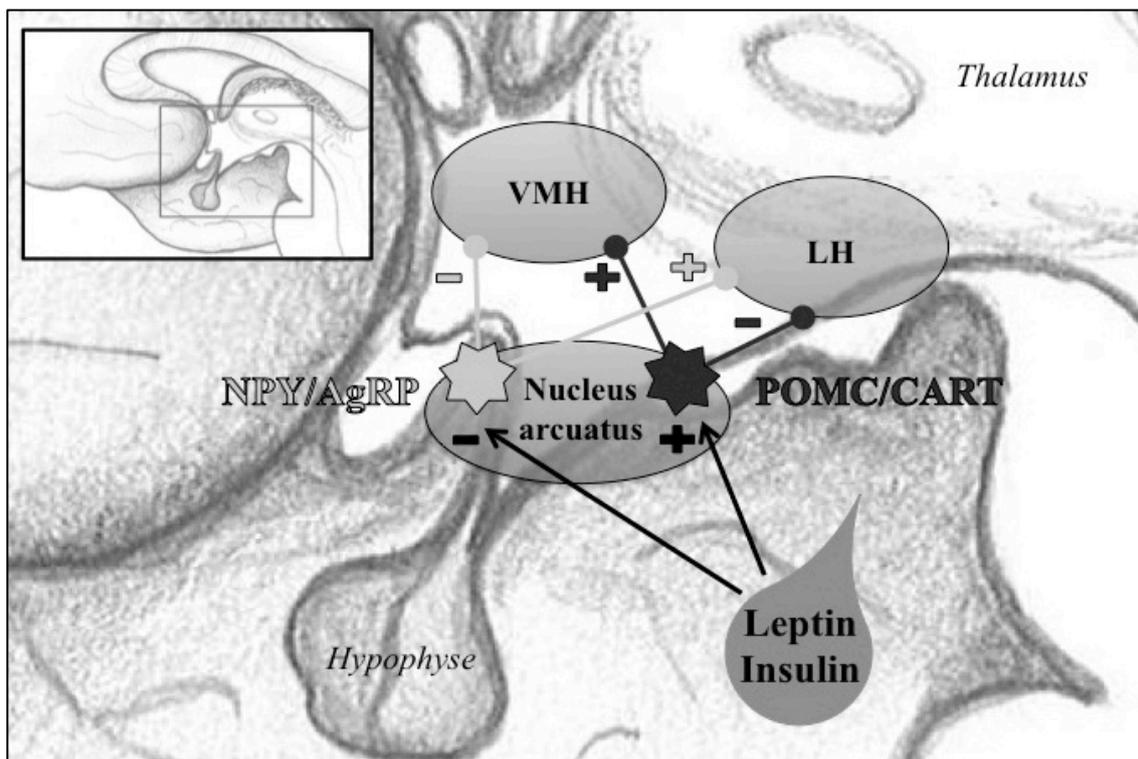
Für die Langzeitregulation des Körpergewichts nimmt der Nucleus arcuatus, welcher sich am Boden des III. Ventrikels befindet, eine besonders wichtige Rolle ein [22]. Er beinhaltet zwei verschiedene Arten von Neuronen, deren Rezeptoren affin für Insulin und Leptin sind. Diese Hormone werden als Indikatoren der Stoffwechsellage angesehen.

Bei niedrigen Insulin- und Leptinspiegeln im Blut induzieren die NPY/AgRP-Neurone (NPY = Neuropeptid Y, AgRP = agouti-related peptide) des Nucleus arcuatus eine vermehrte Nahrungsaufnahme. NPY wirkt orexigen durch Induktion von Hunger und einer Reduktion des Grundumsatzes. Dies wird durch eine Inhibition von Neuronen im ventromedialen Hypothalamus (VMH) vermittelt, die beispielsweise TRH (thyrotropin-releasing hormone) oder CRH (corticotropin-releasing hormone) produzieren, was

nachfolgend zu einer Erniedrigung der Schilddrüsenhormonspiegel im Blut und zu einer Erniedrigung des Grundumsatzes führt [23].

Bei hohen Insulin- und Leptinspiegeln hingegen induzieren die POMC/CART-Neurone (POMC = Proopiomelanocortin, CART = cocaine- and amphetamine-regulated transcript) des Nucleus arcuatus durch die Freisetzung von α -MSH (α -melanozytenstimulierendes Hormon) ein Sättigungsgefühl. Dieses Hormon wirkt aktivierend auf den VMH und hemmend auf die Neuronen des lateralen Hypothalamus (LH). Dabei wird eine Erhöhung des Grundumsatzes und Verminderung der Nahrungsaufnahme induziert [22 - 24].

Die nachfolgende Abbildung soll die Rolle des Nucleus arcuatus unter dem Einfluss von Leptin und Insulin in vereinfachter Darstellung verdeutlichen.



[VMH: Ventromedialer Hypothalamus, LH: Lateraler Hypothalamus, NPY/AgRP: Neuropeptid Y/agouti-related peptide-sezernierendes Neuron, POMC/CART: Proopiomelanocortin/cocaine- and amphetamine-regulated transcript-sezernierendes Neuron]

Abbildung 1: Rolle des Nucleus arcuatus, vereinfachte Darstellung

Außer durch Leptin und Insulin als Langzeitregulatoren wird die Aktivität der NPY/AgRP- und POMC/CART-Neurone noch zusätzlich durch verschiedene andere Signale des Gastrointestinaltraktes moduliert, welche vor allem Einfluss auf die Kurz-

zeitregulation der Nahrungsaufnahme haben [25]. Hier sind als wichtige Vertreter vor allem Ghrelin und PYY (Peptid Tyrosyl-Tyrosin) zu nennen. Die Kurzzeitregulation der Energiehomöostase wird jedoch von weiteren Faktoren beeinflusst. So wird sie beispielsweise durch die Dehnung der Wand des Gastrointestinaltraktes sowie durch die Glucosekonzentration des Blutes mit ihrer Wirkung auf glucosesensitive Neurone des Hypothalamus moduliert.

Hypothalamische Adipositas

Für die Entwicklung der hypothalamischen Adipositas werden strukturelle Veränderungen im Bereich hypothalamischer Kerngebiete insbesondere des VMH verantwortlich gemacht, welche eine Störung oder Unterbrechung der physiologischen Regelkreise der Energiehomöostase verursachen. Vor allem die Unterbrechung der Regelkreise von Leptin und Insulin scheinen maßgeblich an der Entwicklung von hypothalamischer Adipositas beteiligt zu sein [26]. Die Besonderheit dieser Form der Adipositas liegt in ihrer raschen und unkontrollierbaren Manifestation. Hier scheinen mehrere Mechanismen als Ausdruck der gestörten Regelkreise zu einer massiven Gewichtszunahme zu führen: Bei den Betroffenen zeigt sich eine vermehrte Hyperphagie, eine Imbalance des autonomen Nervensystems, Adynamie und ein reduzierter Grundumsatz sowie eine Hyperinsulinämie (siehe unten) [27].

Hyperphagie

Strukturelle Schäden ventromedialer Kerngebiete mit einem Verlust der Leptinsensibilität wurden als ein Risikofaktor für hypothalamischer Adipositas postuliert [21, 26]. Vor allem bei suprasellären Kraniopharyngeomen werden diese hypothalamischen Strukturen aufgrund ihrer anatomischen Lage oft in Mitleidenschaft gezogen. Fällt der Einfluss von Leptin auf die NPY/AgRP-Neurone weg, so kommt es wahrscheinlich durch eine Überexpression von NPY zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme [26]: Hyperphagie und Heißhungerattacken nach Kraniopharyngeom-Resektion werden bei Betroffenen häufig beobachtet [28]. Aber auch ohne die Manifestation einer Hyperphagie kommt es bei einigen Betroffenen zu der Entwicklung einer extremen Adipositas, wobei hier andere Mechanismen den Ausschlag zu geben scheinen [27].

Autonome Dysfunktion

Schäden der ventromedialen Kerngebiete des Hypothalamus führen im Tiermodell zur Adipositas und Hyperinsulinämie [29, 30]. Zudem findet sich neben der Steigerung der Parasympathikusaktivität auch eine verminderte Aktivität des Sympathikus [31]. Parasympathische Fasern stimulieren die Insulinsekretion der β -Zellen des Pankreas [32] und induzieren anabole Prozesse im Fettgewebe [33] wie die insulingesteuerte Aufnahme von Glucose und Fettsäuren in die Fettzellen. Bei adipösen Kraniopharyngeom-Patienten wurden tatsächlich signifikant höhere postprandiale Insulinspiegel im Vergleich einerseits zu schlanken Kraniopharyngeom-Patienten und andererseits adipösen Kontrollpatienten ohne Kraniopharyngeom beobachtet [13]. Man nimmt an, dass eine Hyperinsulinämie einen Einfluss auf die Entwicklung von Adipositas hat.

Als Ausdruck einer verminderten Sympathikusaktivität scheint zudem eine gegenregulatorische Katecholaminausschüttung bei Hypoglykämie bei Personen nach Kraniopharyngeom-Resektion geringer als gewöhnlich ausgeprägt zu sein [34].

Es wird angenommen, dass Störungen in der Regulation des autonomen Nervensystems einen großen Einfluss auf die Genese der hypothalamischen Adipositas haben, manche Autoren halten diese sogar für die entscheidende Komponente [35].

Adynamie und Tagesschläfrigkeit

Harz et al. [36] fand bei adipösen Kraniopharyngeom-Patienten hingegen eine annähernd normale Kalorienzufuhr, was gegen eine Hyperphagie als alleiniger Auslöser der Adipositas spricht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die physische Aktivität jedoch deutlich vermindert. Es wurde daraus gefolgert, dass Adynamie ein wichtiger Faktor für die Entwicklung der Adipositas sein musste. Die Behandlung mit Amphetaminen führte bei adipösen Patienten mit Kraniopharyngeom zu einer Erhöhung der Aktivität und einer Gewichtsstabilisierung [37].

Hypothalamische Läsionen scheinen auch einen Einfluss auf den Schlaf-Wach-Rhythmus zu haben. Eine erhöhte Tagesschläfrigkeit, welche mit einem verminderten nächtlichen Melatoninspiegel einhergeht, wird etwa bei einem Drittel der Kraniopharyngeom-Patienten beobachtet, wobei dieses Phänomen bei stark adipösen Patienten besonders ausgeprägt ist [38]. Eine Substitution von Melatonin konnte bei diesen Pati-

enten die Tagesschläfrigkeit verbessern, Langzeitergebnisse, auch im Hinblick auf die Gewichtsentwicklung stehen aber noch aus [39].

Wie unter Punkt 1.1.5 erwähnt, kommt es etwa bei der Hälfte der Patienten mit Kraniopharyngeom zu einem Gewichtsanstieg, wovon etwa ein Drittel eine morbid Adipositas entwickelt [40]. Die besondere Problematik der Adipositas liegt darin, dass sich diese spezielle, hypothalamische Form der Adipositas oft resistent gegenüber konservativen Therapieansätzen zeigt [36]. Im Unterschied zur nutritiven Adipositas nehmen Betroffene hier oft in kurzer Zeit massiv und unkontrollierbar an Körpergewicht zu. Durch Nahrungsrestriktion und vermehrte körperliche Aktivität wird meist nicht der gewünschte Effekt erzielt, Verzweiflung bei den Patienten ist häufig die Folge. Studien zur Beurteilung der Lebensqualität bei Kraniopharyngeom-Patienten zeigten diese bei Personen mit hypothalamischer Beteiligung und schwerer Adipositas signifikant reduziert [19, 41]. Dabei wurde die Adipositas als ein entscheidender Risikofaktor für eine verminderte Lebensqualität angesehen [19]. Erschwerend für die Therapie des massiven Übergewichts kommt eine vermehrte Tagesschläfrigkeit und Adynamie bei vielen Patienten mit kraniopharyngeom-assoziierten Adipositas hinzu [42]. Zudem können Patienten von neurologischen, psychosozialen und metabolischen Komplikationen betroffen sein [6, 43]. Gemäß der Häufung des Tumors im Kindes- und Jugendalter sind besonders junge Menschen davon betroffen. Große Hoffnung wird daher in die bariatrische Chirurgie (siehe Punkt 1.3) gesetzt, welche bei nutritiver Adipositas die effektivste Maßnahme für eine langfristige Gewichtsreduktion verbunden mit einer Reduktion der Morbidität und Mortalität darstellt. Bei Patienten mit kraniopharyngeom-assoziierten Adipositas gibt es bisher allerdings noch nicht ausreichende Erfahrungen über die Auswirkungen bariatrischer Eingriffe.

1.3 Bariatrische Operationen

Bariatrische Operationen sind chirurgische Eingriffe, die eine Reduktion von Körpergewicht bei Adipositas zum Ziel haben. Die chirurgische Therapie der Adipositas ist indiziert bei einem BMI von über 40 kg/m^2 , falls eine konservative Therapie wiederholt keine ausreichende Wirkung zeigt. Beim Vorliegen von erheblichen adipositas-assoziierten Komorbiditäten, besteht auch schon ab einem BMI von 35 kg/m^2 die Indikation zu einem bariatrischen Eingriff. Hier können bariatrische Eingriffe nicht nur das Gewicht, sondern auch die Gesamtmortalität im Langzeitvergleich senken [44]. Aber wie auch bei anderen chirurgischen Eingriffen können bei bariatrischen Operationen nicht unerhebliche Komplikationen auftreten. Die Auswahl des Verfahrens für einen Patienten richtet sich nach dessen BMI, Geschlecht, Alter und psychosozialem Hintergrund, einen Goldstandard gibt es allerdings noch nicht [45]. Bariatrische Operationen gelten bisher als effektivste Methode zur Behandlung morbid Adipositas [46]. Unklar ist jedoch, ob diese auch bei kraniopharyngeom-assoziiierter morbid Adipositas einen sinnvollen Therapieansatz darstellen.

1.4 Fragestellung unserer Studie

Bisher herrscht Unklarheit über die bestmögliche Therapie bei morbid Adipositas und deren Komorbiditäten bei Kraniopharyngeom-Patienten. In der vorliegenden Studie wurde der Fragestellung nachgegangen, ob bariatrische Operationen hier ebenso wie bei der lebensstil-assoziierten Adipositas einen wirkungsvollen Ansatz zur Reduktion von Übergewicht und adipositas-assoziierten Komorbiditäten bieten. Zudem wurde untersucht, ob es Unterschiede in verschiedenen bariatrischen Verfahren hinsichtlich des Effektes auf das Körpergewicht bei Kraniopharyngeom-Patienten gibt.

Hierfür wurden die Auswirkungen bariatrischer Operationen von Kraniopharyngeom-Patienten mit den jeweiligen Ergebnissen von Kontrollpatienten verglichen. Diese sollten sich den gleichartigen bariatrischen Eingriffen unterzogen haben, eine sekundäre Ursache der Adipositas musste jedoch ausgeschlossen sein.

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Patienten und Kontrollpatienten

Wir untersuchten die Effektivität des Magenbandes, der sleeve gastrectomy und des Magenbypasses bei Patienten mit kraniopharyngeom-assoziiertes hypothalamischer Adipositas (n = 9) im Vergleich zu Kontrollpatienten mit nutritiver Adipositas (n = 150).

Den Grad der Effektivität maßen wir nicht nur am Körpergewichtsverlust, sondern auch an den Auswirkungen auf metabolische Parameter als Ausdruck der Stoffwechsellage. Bei morbidem Adipositas kommt es zu einer Reihe von Folgeerscheinungen, welche zum Teil unter dem Begriff des metabolischen Syndroms stehen. Dieses liegt nach der Definition des IDF (International Diabetes Foundation) 2005 bei folgenden Kriterien vor:

Abdominelle Adipositas mit einem Taillenumfang ≥ 94 cm (Männer) oder ≥ 80 cm (Frauen) bei Europäern, zusammen mit mindestens zwei der nachfolgenden Kriterien:

- Hypertriglyceridämie: Triglyceride > 150 mg/dl oder eine entsprechende Medikation
- HDL-Cholesterin: < 39 mg/dl (Männer) oder < 50 mg/dl (Frauen) oder eine entsprechende Medikation
- Blutdruck $> 130/85$ mmHg oder eine entsprechende Medikation
- Nüchtern Plasmaglukose > 100 mg/dl oder ein Diabetes mellitus Typ II

Untersucht wurden daher nicht nur die Auswirkungen der bariatrischen Operationen auf das Körpergewicht der einzelnen Studienteilnehmer, sondern entsprechend der Definition des metabolischen Syndroms auch auf Blutdruckwerte und die verschiedenen metabolischen Parameter wie Blutzucker, HbA1c, Triglyceride, Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin sowie Harnsäure.

2.1.1 Kraniopharyngeom-Patienten

Die Diagnose eines Kraniopharyngeoms wurde bei allen Patienten mittels bildgebender Verfahren wie der Magnetresonanztomographie oder Computertomographie sowie histologischer Untersuchung des Tumorgewebes gesichert.

Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie war zum einen die Entwicklung einer morbid Adipositas nach operativer Entfernung des Kraniopharyngeoms, zum anderen mussten sich alle Patienten einer bariatrischen Operation unterzogen haben. Über den Hintergrund der Studie wurden die Patienten mündlich und anhand eines Informationsblattes aufgeklärt. Um an der Studie teilzunehmen, mussten alle Patienten ihr Einverständnis geben.

Die Studie konnte aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht auf den Patientenkreis des Universitätsklinikums Würzburgs begrenzt bleiben. Vier Patienten waren bereits bei uns in Behandlung oder stellten sich regelmäßig in der endokrinologischen Ambulanz vor. Durch die Kontaktaufnahme mit dem Studiensekretariat für Kraniopharyngeom-Patienten des Klinikums Oldenburg konnten wir drei weitere Patienten für die Studie gewinnen. Die deutsche Kraniopharyngeom-Selbsthilfegruppe wurde kontaktiert, jedoch wurden aber über die bereits bekannten Patienten hinaus keine neuen Probanden gefunden. Über den Kontakt zu einem Adipositas-Zentrum in Österreich und der Schweiz konnte jeweils ein weiterer Patient in das Studienkollektiv aufgenommen werden.

So konnten insgesamt neun Patienten für die Studie gewonnen werden. Alle Patienten unterzogen sich zur Therapie des Kraniopharyngeoms einer Resektion in einem medianen Alter von 10 Jahren (range 1 - 21 Jahre). Zwei Patienten erhielten zusätzlich eine Strahlentherapie. Alle Patienten waren von endokrinen Ausfällen der Hypophysen-Hypothalamus-Achse betroffen und mussten Medikamente zur Substitution der thyreotropen, gonadotropen, somatotropen, corticotropen Achse und zur Therapie eines Diabetes insipidus einnehmen.

2.1.2 Kontrollpatienten

In die Kontrollgruppe schlossen wir Patienten ein, die sich zwischen 2002 und 2011 einem bariatrischen Eingriff in unserem Zentrum unterzogen hatten. Im Vorfeld der Operation wurde bei allen Patienten eine sekundäre Ursache der Adipositas ausgeschlossen. Postoperativ musste bei jedem Patienten mindestens ein Mal eine Nachsorgeuntersuchung durchgeführt worden sein.

Wir schlossen so 150 Kontrollpatienten ein: 46 Patienten nach laparoskopischer Anlage eines Magenbandes, 49 Patienten nach sleeve gastrectomy und 55 Patienten nach Anlage eines Magenbypasses.

2.2 Methoden

2.2.1 Operationsmethoden

Nachfolgend werden die einzelnen Methoden und Wirkungsweisen der bariatrischen Operationen beschrieben, welche sowohl bei Kraniopharyngeom-Patienten als auch bei den Kontrollpatienten durchgeführt wurden.

Magenband

Die Anlage des Magenbandes erfolgt meist laparoskopisch um den Magenfundus herum. Dadurch entsteht eine Art Vormagen mit einer relativ geringen Kapazität von 30 - 50 ml. Die auf der Abdominalfaszie gelegene Portkammer dient zur Regulation der Weite des Bandes, welches den Auslass des Vormagens zum Restmagen begrenzt. Das Band stellt nach der noch teils üblichen Einteilung der bariatrischen Operationen eine vornehmlich restriktive Methode dar [47]. Durch die geringere Kapazität und das früher einsetzende Sättigungsgefühl, welches durch die Kompression von vagalen Afferenzen durch das Magenband entstehen soll [48], wird die Menge an aufgenommener Nahrung im Vergleich zum Normalzustand vermindert, was zu einer Gewichtsabnahme führen soll. Dies gilt allerdings nicht für flüssige oder breiartige Kost, die den schmalen Aus-

lass leicht passieren kann. Voraussetzung für die Wirksamkeit des Magenbandes ist daher eine gute Patient compliance.

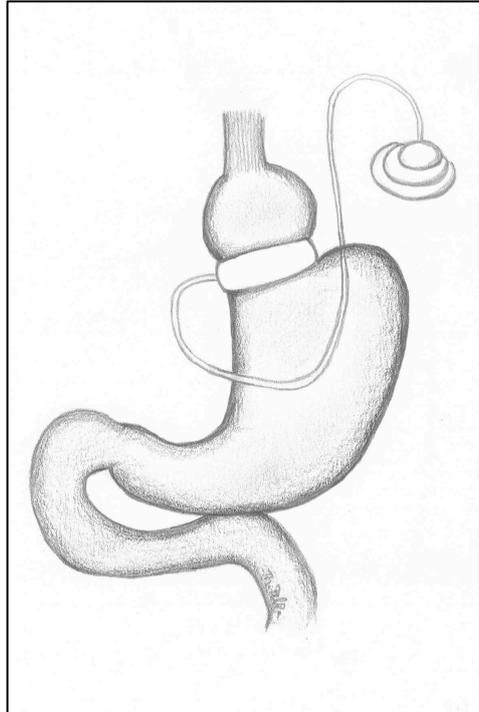


Abbildung 2: Skizze Magenband

Ein Vorteil des Magenbandes ist eine niedrige operationsbezogene Mortalität, zudem kann das Magenband bei Bedarf entfernt und so der Eingriff wieder rückgängig gemacht werden [49].

Von Nachteil ist die geringere Effektivität bezüglich der Gewichtsabnahme gegenüber bariatrischen Verfahren, welche zusätzlich noch eine Reduktion der intestinalen Kontakt- und Resorptionsfläche erwirken [49]. Im Vergleich zu anderen bariatrischen Operationen kommt es nach einer Magenbandanlage außerdem zu einer relativ hohen Rate an Reoperationen. Dies kann bedingt sein durch eine Dislokation des Bandes oder eine Dilatation proximaler Magen- und Ösophagusabschnitte [50]. Nicht selten ist der Grund aber auch eine nicht zufriedenstellende Wirksamkeit.

Sleeve gastrectomy

Die Methode der sleeve gastrectomy ist ein noch relativ junges Verfahren der bariatrischen Chirurgie und wurde erstmals 2003 beschrieben [51]. Nach der laparoskopischen

linkslateralen Magenresektion wird aus dem verbleibenden kleineren Anteil des Magens ein Schlauch gebildet. Das Reservoir des Magens wird so verkleinert, wodurch weniger Nahrung aufgenommen werden kann. Der Effekt auf die Gewichtsabnahme durch den Schlauchmagen scheint aber nicht allein restriktiver Natur zu sein [52, 53]. Durch die Abtrennung des Magenfundus wird auch ein Großteil des Gewebes entfernt, welches Ghrelin, ein appetitsteigerndes Hormon, produziert [54]. Es wird vermutet, dass auch dies einen Einfluss auf die Gewichtsabnahme nach sleeve gastrectomy hat.

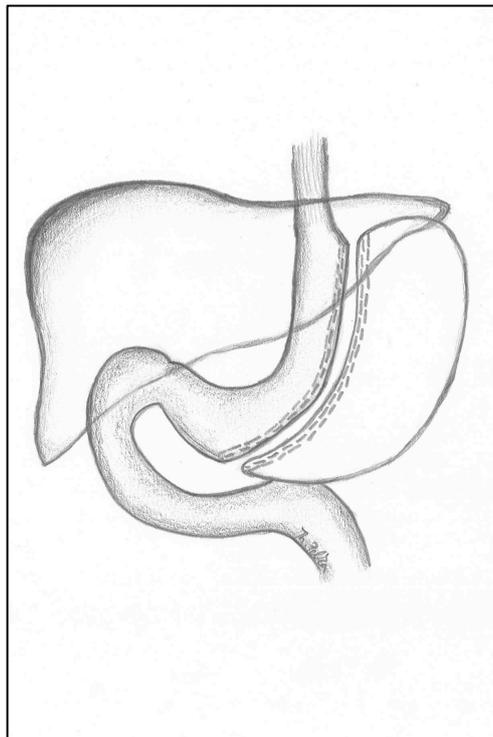


Abbildung 3: Skizze sleeve gastrectomy

Vorteile der sleeve gastrectomy sind die sehr niedrige perioperative Mortalität und das vergleichsweise geringe Ausmaß der anatomischen Modifikation. Durch die Erhaltung des Pylorus, kann sich bei den Patienten postoperativ kein Dumping-Syndrom entwickeln [55], wie es beispielsweise nach Magenbypass-Operation geschehen kann.

Eine Komplikation ist die Nahtinsuffizienz des Magens, zu der es in etwa 0,7 - 4,9 % der Fälle kommt [56 - 59].

Magenbypass

Durch die Anlage eines Magenbypasses wird ein großer Teil des Magens und des Dünndarmes von der Nahrungspassage ausgenommen. Durch Umgehung des Dünndarmes kommt es zu einer verminderten Aufnahme von Nahrungsbestandteilen, jedoch auch von Vitaminen und Spurenelementen [60]. Vom Magen wird der proximale Magenfundus abgetrennt, wobei ein Pouch von etwa 15 - 30 ml Fassungsvermögen entsteht. Daran wird eine distale Dünndarmschlinge (= alimentäre Schlinge) mit schmalen Auslass anastomosiert. Die Länge der Dünndarmschlinge ist hierbei variabel. Die maximal aufnehmbare Menge an Nahrung wird durch diesen kleinen Magenpouch begrenzt, der nach Füllung und Dehnung rasch ein Sättigungsgefühl induziert [60]. Die Verdauungssäfte treffen erst weiter aboral durch die biliodigestive Schlinge auf den Speisebrei.

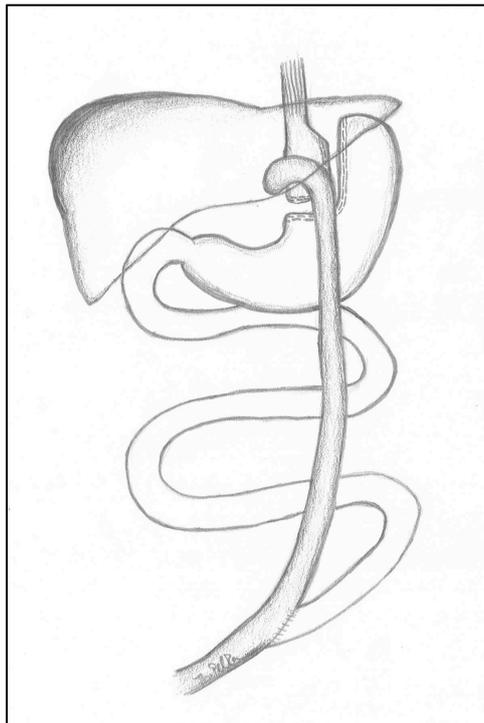


Abbildung 4: Skizze Magenbypass

Ein Vorteil dieser Methode ist eine höhere Effektivität im Vergleich zu anderen bariatrischen Verfahren [49, 60], mutmaßlich bedingt durch eine Veränderung der postoperativen Profile gastrointestinaler Hormone wie PYY oder GLP-1 (glucagon like peptide 1) [61]. Herrscht bei dem Patienten eine Glucosetoleranzstörung vor, so kann diese in den

meisten Fällen durch einen Magenbypass behoben oder zumindest gebessert werden [62]. Auch ist die operative Anlage eines Magenbypasses potentiell reversibel [60]. Demgegenüber stehen aber auch einige nachteilige Aspekte. In vielen Fällen bildet sich ein Mangel an Vitamin B12 und D sowie an Eisen aus, welche nach dem Eingriff regelmäßig substituiert werden müssen. Als postoperative Komplikationen können unter anderem Anastomosen-Insuffizienzen oder Stenosen auftreten. Das Verfahren ist zudem mit dem Dumping-Syndrom assoziiert. Ein weiterer, erheblicher Nachteil ist, dass der distale Magenanteil und das Duodenum postoperativ durch Endoskopie nicht mehr diagnostisch kontrollierbar sind.

2.2.2 Datenerhebung

Die Daten wurden vornehmlich aus Arztbriefen und der Patientenakte erhoben und telefonisch ergänzt. Erhoben wurden neben den Daten und Zeitpunkten der Kraniopharyngeom-Operationen und bariatrischen Operationen Größe, Gewicht und Blutdruck zudem metabolische Parameter wie Glucose, HbA1c, Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride und Harnsäure im Zeitverlauf. Außerdem wurden die Achsen der hypophysären Insuffizienz, adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II, arterielle Hypertonie, KHK, Fettstoffwechselstörungen, Hyperurikämie oder Schlafapnoe und aufgetretene Komplikationen nach bariatrischer Operation erfragt. Des Weiteren wurde nach Hinweisen auf eine Addison-Krise bei Kraniopharyngeom-Patienten gefragt.

2.2.3 Statistik

Die Daten werden in der Form Mittelwert \pm Standardfehler oder als Median \pm Spannweite (= range) dargestellt. Als Testverfahren wurde bei normalverteilten Variablen der Zwei-Stichproben t-Test, bei nicht normalverteilten Variablen der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der Wert des Signifikanzniveaus liegt bei $p < 0,05$. Die Berechnungen

und Tests wurden mit dem Statistikprogramm „R“ [63] und dem Programm „Microsoft Excel“ [64] durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Probandencharakteristik

3.1.1 Patienten

In unsere Studie konnten wir neun Patienten (7 weiblich, 2 männlich) mit kraniopharyngeom-assoziiierter morbiditer Adipositas und erfolgter bariatrischer Operation einschließen. Das Durchschnittsalter bei Diagnose des Kraniopharyngeoms betrug bei den Patienten $10,67 \pm 1,86$ (se) Jahre. Ein gut dokumentierter Gewichtsverlauf nach der Resektion des Kraniopharyngeoms lag bei drei Patienten vor.

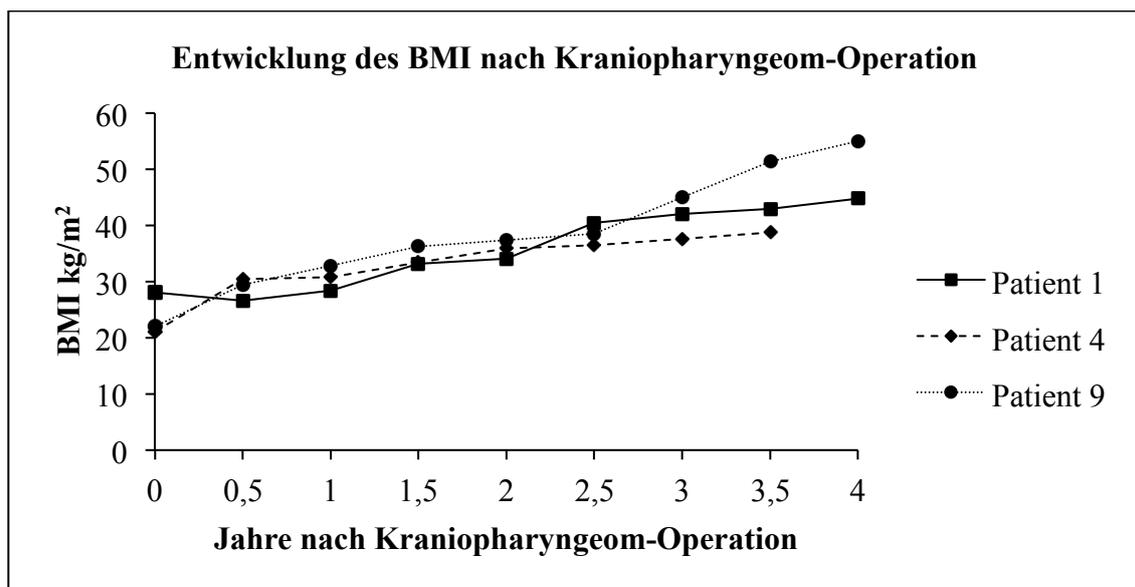


Abbildung 5: Entwicklung des BMI dreier Patienten nach Kraniopharyngeom-Operation

Es zeigt sich bei allen drei Patienten ein annähernd linearer Anstieg der BMI-Werte nach der erfolgten Kraniopharyngeom-Operation.

Zum Zeitpunkt der bariatrischen Operation betrug das Alter aller Patienten durchschnittlich $19,08 \pm 1,45$ (se) Jahre, der durchschnittliche BMI lag hier bei $49,33 \pm 2,41$ (se) kg/m².

Da sich drei der Patienten nach der Anlage eines Magenbandes noch einem anderen bariatrischen Eingriff unterzogen hatten, treten diese Patienten auch in den anderen Auswertungsgruppen auf. Bei der Auswertung der Ergebnisse der Magenbandgruppe werden jedoch nur diejenigen Daten miteinbezogen, die zeitlich vor dem erneuten und andersartigen bariatrischen Eingriff erhoben wurden.

Bei allen neun Kraniopharyngeom-Patienten bestand eine Insuffizienz der corticotropen, thyreotropen, somatotropen und gonadotropen Achse, zudem lag bei allen Patienten ein Diabetes insipidus vor. Daher standen die Patienten unter ständiger Glucocorticoid-, L-Thyroxin-, Wachstumshormon- und Desmopressinmedikation. Die weiblichen Patienten erhielten zur Substitution der gonadotropen Achse zusätzlich Östrogene und Gestagene, die männlichen Testosteron. Bis auf zwei Patienten hatten alle zum Zeitpunkt der bariatrischen Operation bereits ihre endgültige Körpergröße erreicht. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer bei den Patienten nach den einzelnen bariatrischen Eingriffen betrug $41,62 \pm 9,17$ (se) Monate, das entspricht 3,47 Jahren. Zur besseren Charakteristik der einzelnen Patienten tragen die nachfolgenden Tabellen bei.

Tabelle 4: Charakteristik der Kraniopharyngeom-Patienten

ID	Geschlecht	Alter KP- OP	Alter bariatrische OP	Art bariatrische OP	Komplikationen
1	m	13	17	Magenband	Dysphagie, Schmerzen
2	w	9	17	Magenband	Dysphagie, Wechsel zu sleeve gastrectomy
3	w	12	21	Magenband	Erbrechen, Neulegung Magen- band
4	w	21	23	Magenband	Erbrechen, Banddislokation, Wechsel zu sleeve gastrectomy
5	w	1	13	Magenband	Dysphagie, Erbrechen, Neulegung Magenband
6	w	15	20	sleeve gastrectomy	keine Beschwerden
7	w	10	15	Magenband	Erbrechen, Wechsel zu Magen- bypass
8	m	8	30	Magenbypass	keine Beschwerden
9	w	7	12	sleeve gastrectomy	keine Beschwerden

[ID: Identifikationsnummer, KP: Kraniopharyngeom, m: männlich, w: weiblich]

Die prozentuale Gewichtszunahme der Kraniopharyngeom-Patienten nach erfolgter Resektion im vorletzten und im letzten Jahr vor dem ersten bariatrischen Eingriff zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Gewichtsentwicklung vor erster bariatrischer OP

ID	% Gewichtszunahme vorletztes Jahr vor OP	% Gewichtszunahme letztes Jahr vor OP	Gewicht/BMI bei OP kg/(kg/m²)	Jahre nach KP-OP
1	7,7	7,9	150/44,4	4,0
2	7,7	4,3	145/44,8	8,0
3	NA	5,2	122/52,1	9,2
4	31,7	10,7	103/40,2	3,5
5	9,9	4,1	127/44,5	12,1
6	2,3	6,7	160/55,9	15,1
7	NA	NA	178/61,6	4,3
8	NA	- 6,7	152/48,6	22,7
9	43,0	14,9	132/57,9	4,8

[ID: Identifikationsnummer, KP: Kraniopharyngeom, NA: Not available (= nicht verfügbarer Wert)]

Im Vorfeld der Operation kam es bei den Patienten nicht zu einer Stabilisierung des Gewichts. Die Gewichtszunahme war bei den Patienten im Jahr vor dem bariatrischen Eingriff (durchschnittlich 5,9 %) geringer als im vorletzten Jahr (durchschnittlich 17,1 %), der Unterschied ist hier jedoch nicht signifikant ($p = 0,2$).

Magenband

Sechs der neun Patienten erhielten initial ein Magenband, bei zwei dieser Patienten wurde aufgrund von ausbleibendem Erfolg eine anschließende sleeve gastrectomy durchgeführt, bei zwei weiteren Patienten erfolgte eine Neuanlage des Bandes. Bei einer anderen Patientin wurde das Magenband aufgrund von starken Komplikationen kurz nach der Anlage wieder entfernt und im Jahr darauf ein Magenbypass angelegt. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer nach Magenbandanlage betrug bei den Patienten 33 (range: 0,5 - 109) Monate.

Sleeve gastrectomy

Bei zwei der neun Patienten wurde initial eine sleeve gastrectomy durchgeführt. Hinzu kommen zwei Patienten der Magenband-Gruppe, die sich nach dem Magenband für eine sleeve gastrectomy entschieden. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug hier 28,5 (range: 19 - 53) Monate.

Magenbypass

Nur bei einem der neun Kraniopharyngeom-Patienten wurde als erster bariatrischer Eingriff ein Magenbypass durchgeführt. Zu dieser Gruppe kommt noch eine Patientin hinzu, die sich nach initialer Magenbandanlage für die Durchführung eines Magenbypasses entschied. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer betrug hier 32,5 (22 und 43) Monate.

Daten von vier Patienten mit Magenband sowie einem Patienten mit Magenbypass wurden bereits publiziert [65 - 67].

3.1.2 Kontrollpatienten

Die Gruppe der Kontrollpatienten setzte sich aus 46 Patienten mit nutritiver Adipositas nach Anlage eines Magenbandes (36 weiblich, 10 männlich), 49 Patienten nach sleeve gastrectomy (28 weiblich, 21 männlich) und 55 Patienten mit einem Magenbypass (31 weiblich, 24 männlich) zusammen. Das mittlere Alter der Kontrollpatienten zum Zeitpunkt der bariatrischen Operation betrug $44,8 \pm 0,8$ (se) Jahre, der mittlere BMI $51,1 \pm 0,6$ (se) kg/m^2 . Eine nähere Charakterisierung zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 6: Grundcharakteristik Kontrollpatienten

Art bariatrische OP	Anzahl	mittleres Alter bei OP (Jahre) \pm se	mittlerer BMI bei OP (kg/m^2) \pm se
Magenband	46	$42,5 \pm 1,2$	$46,7 \pm 0,8$
Sleeve gastrectomy	49	$45,7 \pm 1,5$	$55,1 \pm 1,1$
Magenbypass	55	$45,9 \pm 1,3$	$51,1 \pm 1,0$

Die Daten der Kontrollpatienten wurden bis maximal 65 Monate nach dem bariatrischen Eingriff in die Auswertung aufgenommen, die Dauer der durchschnittlichen Nachbeobachtung betrug $21,9 \pm 1,0$ (se) Monate, das entspricht 1,8 Jahren. Patienten, bei denen sich nach dem 3. Monat postoperativ kein Gewicht erheben ließ, oder erst später als 65 Monate, wurden nicht in die Studie und Auswertung aufgenommen.

3.1.3 Vergleich von Alter und BMI

Wie die nachfolgende Tabelle zeigt, ist der Unterschied im Alter zwischen Kontroll- und Patientengruppe hoch signifikant. Im Vergleich der BMI-Werte zeigt sich allerdings kein signifikanter Unterschied der zwei Gruppen.

Tabelle 7: Vergleich von Alter und BMI

	Alter (Jahre) \pm se	BMI (kg/m²) \pm se
Patienten	19,1 \pm 1,4	49,3 \pm 2,4
Kontrollpatienten	44,8 \pm 0,8	51,1 \pm 0,6
p-Wert	p < 0,001	0,5

3.2 Gewichtsentwicklung

Die erhobenen Daten der Patienten und Kontrollpatienten wurden je nach Erfassungszeitpunkt nach dem bariatrischen Eingriff in verschiedene Zeitraum-Kategorien eingeteilt. „Zeitraum 1“ entspricht dem Zeitraum um das erste postoperative Jahr. Dies ermöglicht eine übersichtlichere Darstellung und Auswertung der Ergebnisse.

Tabelle 8: Einteilung der Daten in Zeiträume

Zeitraum (t) 0	perioperativer Zeitraum
Zeitraum (t) 1	6 - 17 Monate postoperativ
Zeitraum (t) 2	18 - 29 Monate postoperativ
Zeitraum (t) 3	30 - 41 Monate postoperativ
Zeitraum (t) 4	42 - 53 Monate postoperativ
Zeitraum (t) 5	54 - 65 Monate postoperativ

3.2.1 Gewichtsentwicklung nach Magenband

BMI im postoperativen Verlauf

Die nachfolgende Tabelle zeigt die durchschnittlichen BMI-Werte der Patienten und Kontrollpatienten in den einzelnen Zeiträumen nach der Magenbandoperation. Bei den Patienten mit Magenband konnten Daten über einen längeren Zeitraum im Vergleich zu den anderen Gruppen erhoben werden. Aus diesem Grund sind hier bei einigen Patienten Ergebnisse über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren nach bariatrischer Operation aufgeführt. In der Gruppe der Kontrollpatienten betrug die Nachbeobachtungszeit durchschnittlich $29,0 \pm 1,8$ (se) Monate.

Tabelle 9: Ergebnisse nach Magenband

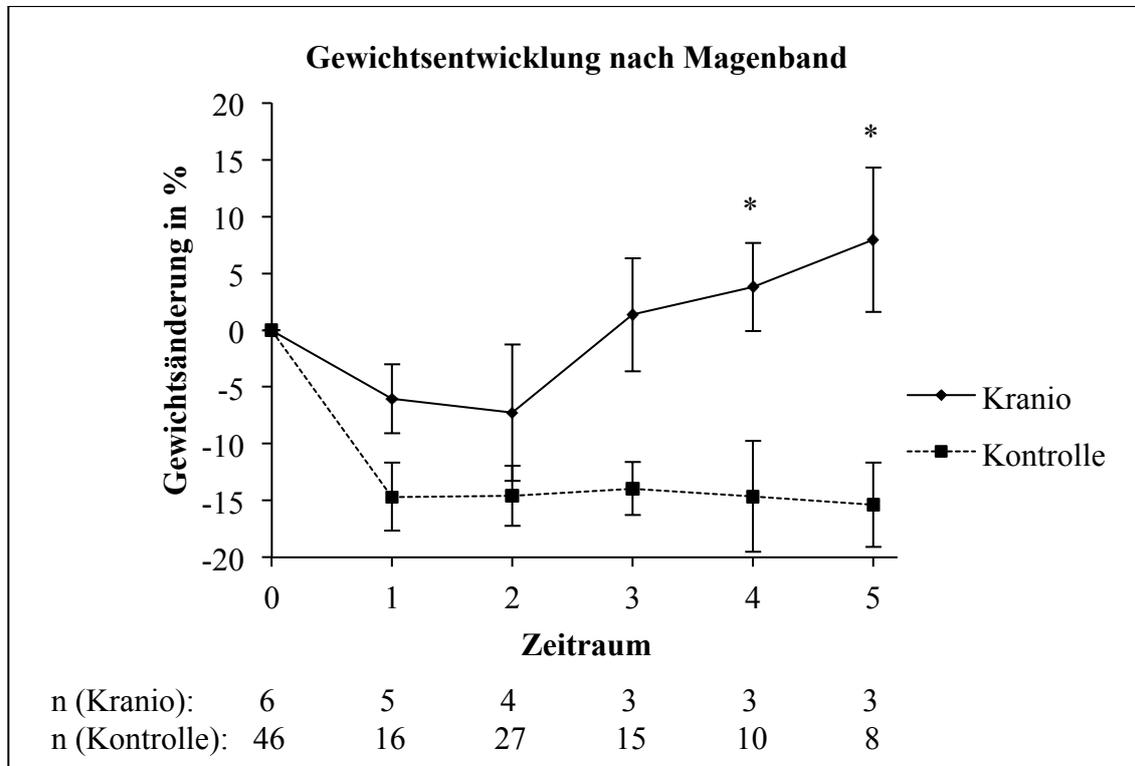
Zeitraum	Mittlerer BMI (kg/m ²) ± se	Mittlerer BMI (kg/m ²) ± se
	Patienten	Kontrollpatienten
t = 0	48,0 ± 3,1	47,1 ± 0,9
t = 1	42,0 ± 1,1	39,8 ± 2,0
t = 2	41,4 ± 2,5	41,0 ± 1,9
t = 3	47,0 ± 3,2	40,6 ± 1,3
t = 4	48,3 ± 3,6	40,7 ± 3,0
t = 5	49,8 ± 3,5	38,8 ± 2,0

Vergleich beider Gruppen

Zum Vergleich des Erfolges der bariatrischen Eingriffe beider Gruppen wurde die prozentuale Änderung des Körpergewichts der Patienten in den einzelnen Zeiträumen in Bezug zum präoperativen Ausgangsgewicht herangezogen. Die Gewichtsänderung in % ist wie folgt definiert:

$$\text{Gewichtsänderung (\%)} = \frac{(\text{Gewicht im Zeitraum } t = x) - (\text{Gewicht im Zeitraum } t = 0)}{\text{Gewicht im Zeitraum } t = 0} \cdot 100$$

Nachfolgend wird die Gewichtsentwicklung des Studienkollektives nach Magenbandanlage dargestellt.



[Kranio: Kraniopharyngeom-Patienten, Kontrolle: Kontrollgruppe, p-Wert (t = 1): 0,06, p-Wert (t = 2): 0,3, p-Wert (t = 3): 0,07, p-Wert (t = 4): 0,02, p-Wert (t = 5): 0,04, *: p < 0,05]

Abbildung 6: Gewichtsentwicklung nach Magenband

In den Zeiträumen 1 bis 3 zeigte sich in den Gruppen kein signifikanter Unterschied in der prozentualen Gewichtsänderung. Ab dem Zeitraum 4 war hingegen ein signifikanter Unterschied zu erkennen. Es wird also deutlich, dass der Gewichtsverlust nach der Magenbandanlage in der Gruppe der Patienten im Langzeitverlauf weit geringer im Vergleich zu den Kontrollpatienten war. Ab dem Zeitpunkt 5 zeigten alle Patienten ein höheres Körpergewicht in Bezug zum präoperativen Ausgangsgewicht. In der Gruppe der Kontrollpatienten war dies zum Zeitpunkt 5 nur bei 12,5 % der Personen (1 von 8) der Fall.

3.2.2 Gewichtsentwicklung nach sleeve gastrectomy

BMI im postoperativen Verlauf

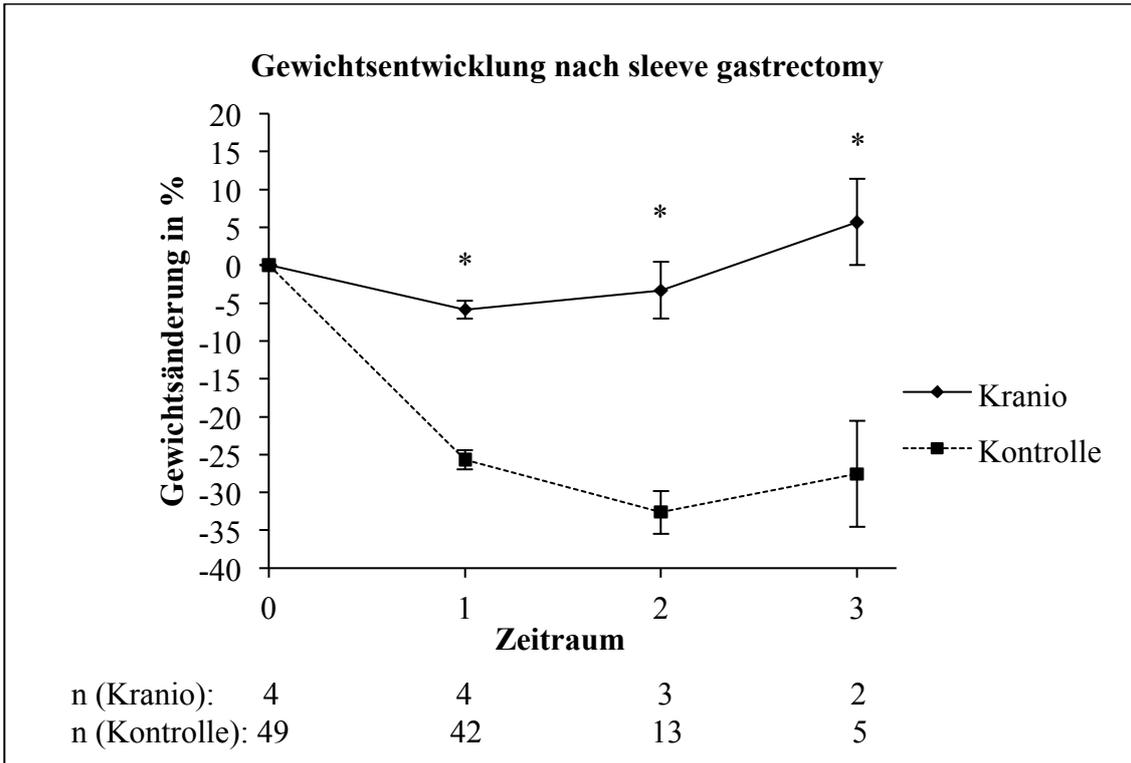
Die nachfolgende Tabelle listet die BMI-Daten des Studienkollektives als Mittelwert \pm Standardfehler innerhalb der einzelnen Zeiträume auf. Im Durchschnitt betrug die Nachbeobachtungszeit bei den Kontrollpatienten $14,1 \pm 1,2$ (se) Monate.

Tabelle 10: Ergebnisse nach sleeve gastrectomy

Zeitraum	Mittlerer BMI (kg/m ²) \pm se	Mittlerer BMI (kg/m ²) \pm se
	Patienten	Kontrollpatienten
t = 0	48,5 \pm 5,0	55,1 \pm 1,1
t = 1	43,8 \pm 1,2	43,2 \pm 2,1
t = 2	47,5 \pm 5,1	39,0 \pm 2,4
t = 3	42,2 \pm 0,9	41,9 \pm 4,6

Vergleich beider Gruppen

In der nachfolgenden Abbildung wurde die prozentuale Gewichtsänderung des Studienkollektives nach sleeve gastrectomy ab dem Zeitpunkt 0 verglichen, was dem Datum der bariatrischen Operation entspricht.



[Kranio: Kraniopharyngeom-Patienten, Kontrolle: Kontrollgruppe, p-Wert (t = 1): 0,05, p-Wert (t = 2): 0,002, p-Wert (t = 3): 0,02, *: p < 0,05]

Abbildung 7: Gewichtsentwicklung nach sleeve gastrectomy

Hier zeigte sich in allen Zeiträumen ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Die Gewichtsabnahme der Kraniopharyngeom-Patienten nach sleeve gastrectomy war im Vergleich zur Kontrollgruppe also deutlich geringer.

3.2.3 Gewichtsentwicklung nach Magenbypass

BMI im postoperativen Verlauf

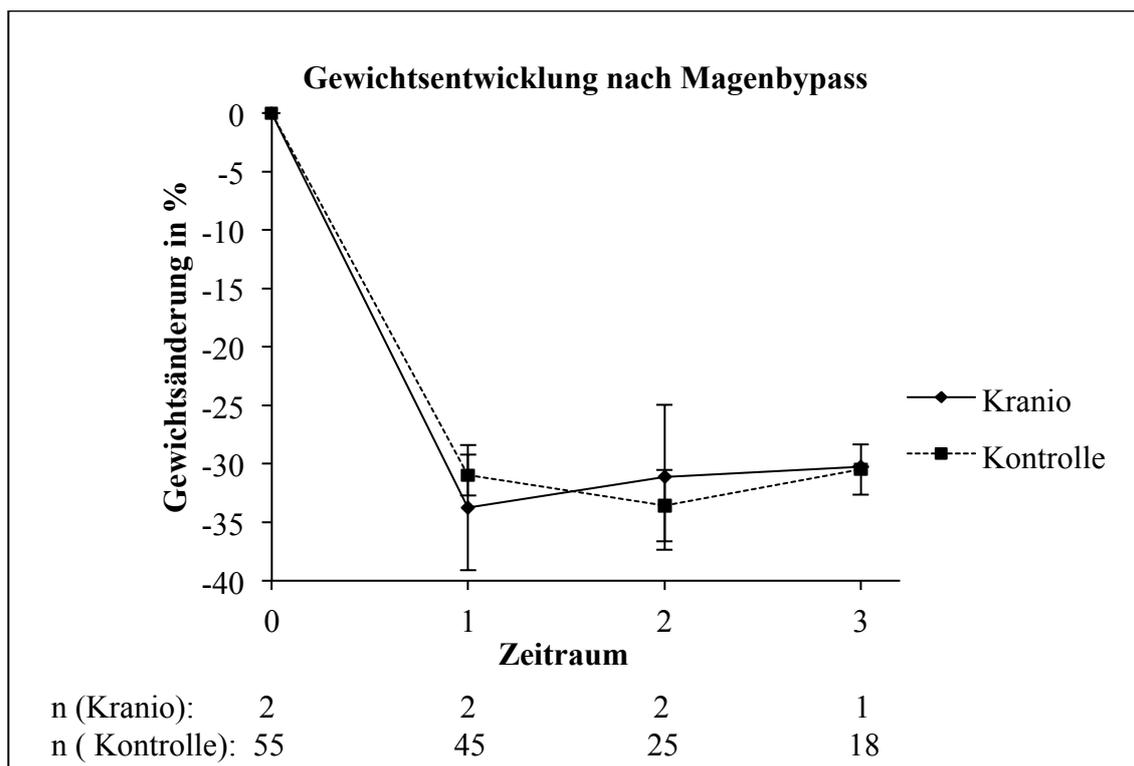
Nachfolgend aufgeführt ist die Auflistung der BMI-Werte des Studienkollektives nach Anlage eines Magenbypasses. Durchschnittlich $22,9 \pm 1,7$ (se) Monate nach bariatrischer Operation konnten in der Kontrollgruppe Daten erhoben werden.

Tabelle 11: Ergebnisse nach Magenbypass

Zeitraum	Mittlerer BMI (kg/m ²) ± se	Mittlerer BMI (kg/m ²) ± se
	Patienten	Kontrollpatienten
t = 0	55,1 ± 6,5	51,1 ± 1,0
t = 1	36,6 ± 5,3	34,0 ± 0,9
t = 2	38,1 ± 6,2	34,4 ± 1,0
t = 3	33,8	37,6 ± 1,1

Vergleich beider Gruppen

Die Abbildung stellt den prozentualen Gewichtsverlust nach Magenbypass innerhalb der einzelnen Zeiträume dar.



[Kranio: Kraniopharyngeom-Patienten, Kontrolle: Kontrollgruppe, p-Wert (t = 1): 0,3, p-Wert (t = 2): 0,6]

Abbildung 8: Gewichtsentwicklung nach Magenbypass

Einzig bei diesem bariatrischen Verfahren zeigten die Patienten in allen Zeiträumen eine mit den Kontrollpatienten vergleichbare postoperative Gewichtsabnahme.

3.3 Postoperative Komplikationen

3.3.1 Magenband

Erbrechen, Dysphagie und Schmerzen waren die häufigsten postoperativen Komplikationen nach Anlage eines Magenbandes sowohl in der Gruppe der Kraniopharyngeom-Patienten als auch in der Kontrollgruppe. Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die aufgetretenen Probleme nach Magenbandanlage. Bei 63,0 % aller Studienteilnehmer kam es zu mindestens einer der genannten Komplikationen. Aufgeführt ist die absolute Zahl an Patienten, in Klammern ist die prozentuale Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe angegeben.

Tabelle 12: Postoperative Komplikationen nach Magenbandanlage

Komplikation	Patienten (n = 6)	Kontrollpatienten (n = 46)
Erbrechen	4 (66,7 %)	8 (17,4 %)
Dysphagie	3 (50,0 %)	6 (13,0 %)
Schmerzen	1 (16,7 %)	4 (8,7 %)
Reflux	0	4 (9,5 %)
Magenbanddislokation	1 (16,7 %)	2 (4,8 %)
Dislokation Portkammer	0	1 (2,4 %)
Portinfekt	0	1 (2,4 %)
Nachfolgende plastische Operationen	0	1 (2,4 %)

Bei zwei der Kraniopharyngeom-Patienten nach Magenbandanlage kam es bei Erbrechen und vermuteter Addison-Krise zu einer passageren Erhöhung der Hydrocortison-Dosis.

Prozentual zeigten die Kraniopharyngeom-Patienten insgesamt eine höhere Rate an Komplikationen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei insgesamt niedriger Fallzahl ist jedoch eine abschließende Beurteilung nicht möglich.

3.3.2 Sleeve gastrectomy

Sofern nach einer sleeve gastrectomy keine regelmäßige Substitution von Vitamin D und B12 sowie Eisen stattfand, stellten Mangelerscheinungen die häufigste Komplikation nach diesem Verfahren dar. In der Gruppe der Kraniopharyngeom-Patienten nach sleeve gastrectomy kam es bei einer Patientin gelegentlich zu einer verminderten Wirksamkeit eines oral eingenommenen Vasopressin-Analogons mit nachfolgenden Durstattacken. Bei einer anderen Patientin kam es bei einer vermuteten Addison-Krise mit Erbrechen zu einer passageren Erhöhung der Hydrocortison-Dosis. Tabelle 13 zeigt einen Überblick über die Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen nach sleeve gastrectomy.

Tabelle 13: Postoperative Komplikationen bei sleeve gastrectomy

Komplikation	Patienten (n = 4)	Kontrollpatienten (n = 49)
Vitamin D-Mangel	0	27 (55,1 %)
Vitamin B 12-Mangel	0	3 (6,1 %)
Eisenmangel	0	2 (4,1 %)
Nachfolgende plastische Operationen	0	4 (8,2 %)
Erbrechen	0	2 (4,1 %)
Nahtinsuffizienz	0	2 (4,1 %)
Schmerzen	0	2 (4,1 %)
Reflux	0	2 (4,1 %)
Gastritis	0	1 (2,0 %)
Nachblutung	0	1 (2,0 %)
Dysphagie	0	1 (2,0 %)
Stenose	0	1 (2,0 %)
Hypoglykämien	0	1 (2,0 %)

Bei 58,5 % aller Studienteilnehmer kam es zu mindestens einer der oben aufgeführten Komplikationen.

3.3.3 Magenbypass

Bei den zwei Kraniopharyngeom-Patienten nach Anlage eines Magenbypasses traten in der Nachbeobachtungszeit keine postoperativen Komplikationen auf. In der Gruppe der Kontrollpatienten ereigneten sich im Vergleich zu den anderen bariatrischen Verfahren mehr schwerwiegende Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen oder -stenosen. Da bei fast allen Patienten Vitamin D und B12 substituiert wurde, traten hier selten Mangelercheinungen auf. Weitere Komplikationen nach Magenbypass in Absolutwerten und deren prozentualen Häufigkeiten in Klammern sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Tabelle 14: postoperative Komplikationen bei Magenbypass

Komplikation	Patienten (n = 2)	Kontrollpatienten (n = 55)
Schmerzen	0	9 (16,4 %)
Nachfolgende plastische Operation	0	9 (16,4 %)
Erbrechen	0	7 (12,7 %)
Anastomosenstenose	0	7 (12,7 %)
Anastomoseninsuffizienz	0	5 (9,1 %)
Übelkeit	0	4 (7,3 %)
Dysphagie	0	4 (7,3 %)
Diarrhoe	0	3 (5,4 %)
Dumping-Syndrom	0	3 (5,4 %)
Hypoglykämien	0	2 (3,6 %)
Dünndarmperforation	0	2 (3,6 %)
Reflux	0	1 (1,8 %)

Bei 71,9 % der Studienteilnehmer kam es im postoperativen Verlauf nach Magenbypass zu mindestens einer der eben genannten Komplikationen.

3.4 Komorbiditäten

Wie unter Punkt 1.2.1 bereits erwähnt, kommt es bei morbider Adipositas zu einer Reihe von Komorbiditäten, welche zum Teil unter dem Begriff des metabolischen Syndroms stehen. Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Auflistung der Häufigkeiten von dokumentierten manifesten präoperativen Komorbiditäten in unserem Studienkollektiv. Mit hoher Wahrscheinlichkeit unterschätzen diese Daten jedoch die wirkliche Komplikationsrate, da die Dokumentation teilweise unvollständig war.

Tabelle 15: Komorbiditäten

Komorbidität	Patienten (n = 9)	Kontrollpatienten (n = 150)
Hypertonus	2 (22,2 %)	109 (72,7 %)
Diabetes mellitus (manifest)	3 (33,3 %)	60 (40,0 %)
Fettstoffwechselstörung	6 (66,7 %)	68 (45,3 %)
Hyperurikämie	5 (55,5 %)	66 (44,0 %)
Schlafapnoe-Syndrom	2 (22,2 %)	36 (24,0 %)

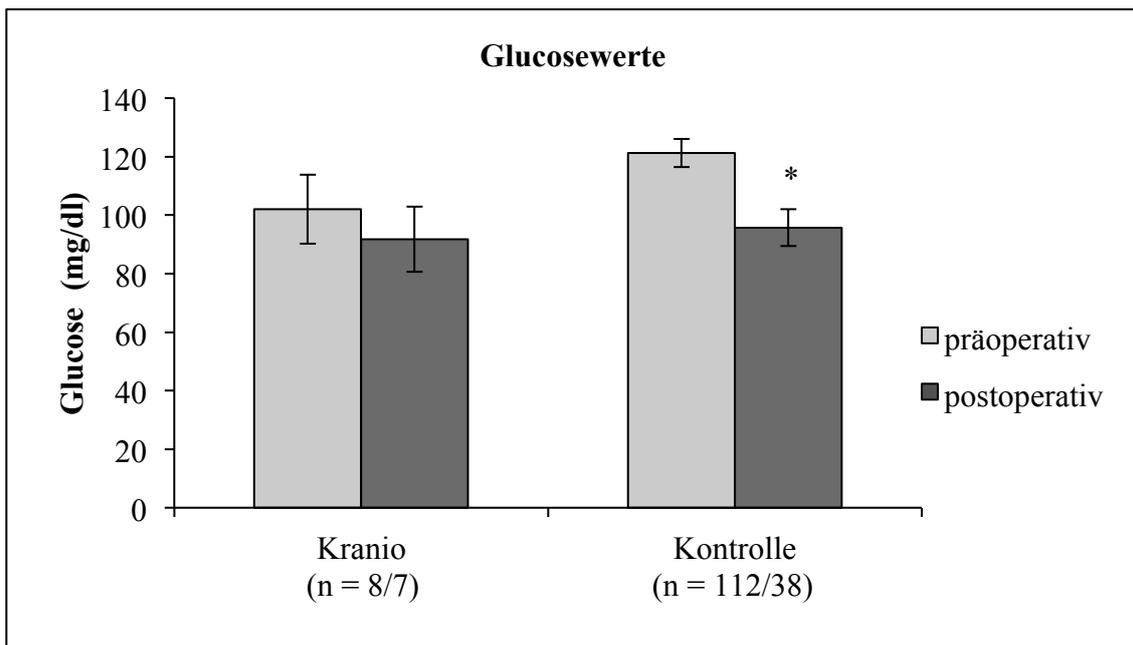
Da durch bariatrische Operationen adipositas-assoziierte Erkrankungen oft geheilt oder zumindest gemildert werden können [68, 69], erwarteten wir auch in unserem Studienkollektiv eine postoperative Verbesserung metabolischer Parameter. Die präoperativen Werte verglichen wir mit denjenigen, die ab dem 18. postoperativen Monat dokumentiert wurden. Im prä- und postoperativen Zeitraum wurde jedem Patient nicht mehr als je ein Wert zu dem zugehörigen Parameter zugeordnet. Untersucht wurden prä- und postoperative Glucose-, HbA1c-, systolische und diastolische Blutdruckwerte, sowie Cholesterin-, HDL-, LDL-, Triglycerid- und Harnsäurewerte der Patienten- und Kontrollgruppe.

Glucosestoffwechsel

Im Vergleich der prä- und postoperativen Glucose- und HbA1c-Werte der Kraniopharyngeom-Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Bei einem Patienten, welcher präoperativ an einem manifesten Diabetes mellitus Typ II litt, kam es nach Anlage des Magenbypasses zu einer Remission. Bei den anderen zwei Patienten mit einem

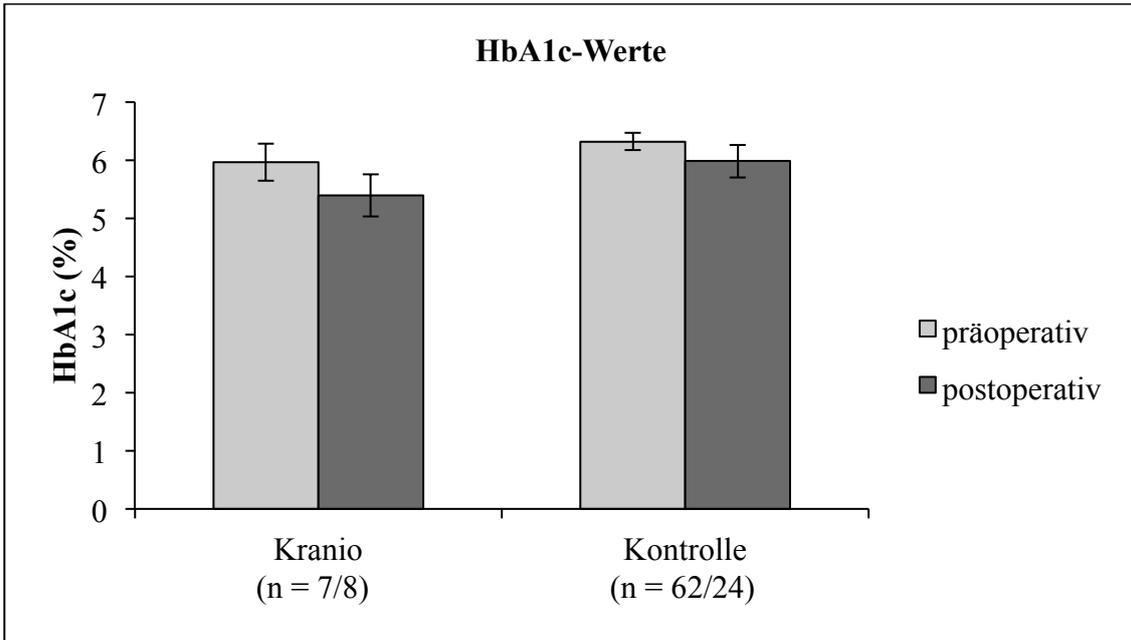
manifesten Diabetes mellitus Typ II kam es nach Magenbandanlage und sleeve gastrectomy nicht zu einer Remission.

Im Vergleich der prä- und postoperativen Glucosewerte der Kontrollgruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$), nicht jedoch im Vergleich der HbA1c-Werte. Präoperativ nahmen 28,6 % der Kontrollpatienten mindestens ein antidiabetisches Medikament ein, postoperativ waren es nur noch 14,3 %.



[Kranio: Kraniopharyngeom-Patienten, Kontrolle: Kontrollgruppe, p-Wert Kranio: 0,5, p-Wert Kontrolle: 0,002, *: $p < 0,05$]

Abbildung 9: Entwicklung der Glucosewerte

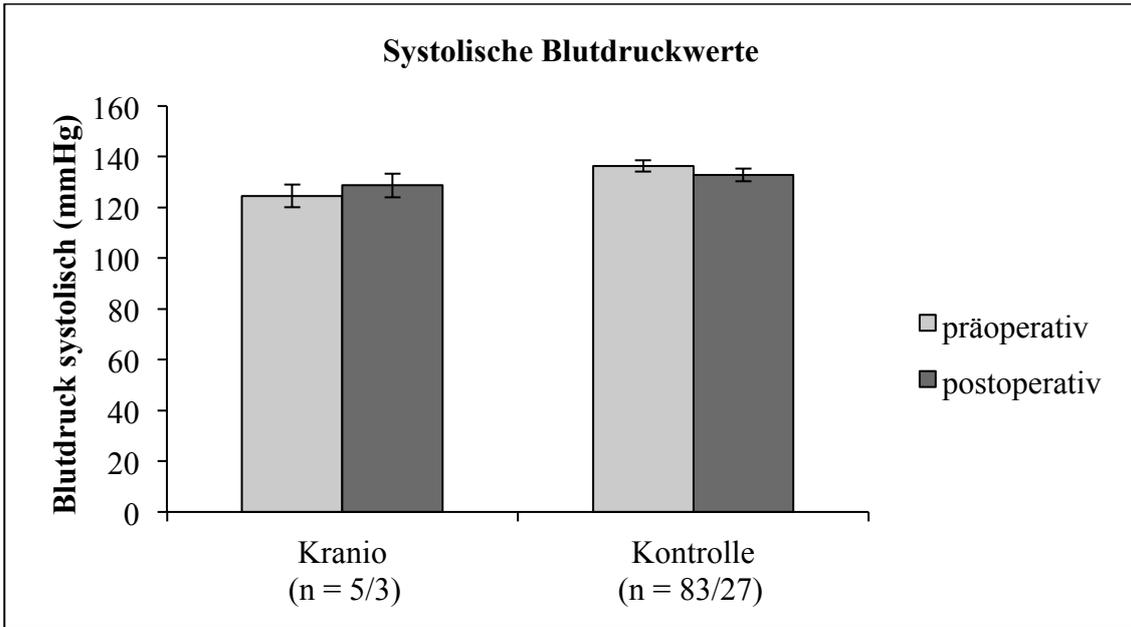


[Kranio: Kraniopharyngeom-Patienten, Kontrolle: Kontrollgruppe, p-Wert Kranio: 0,3, p-Wert Kontrolle: 0,3,]

Abbildung 10: Entwicklung der HbA1c-Werte

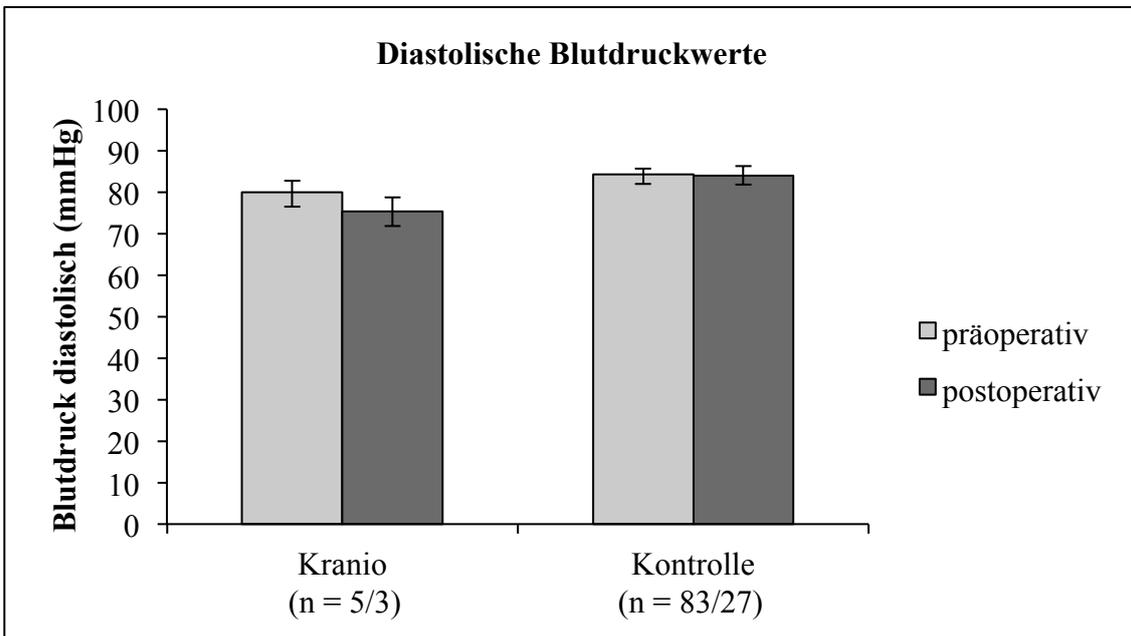
Blutdruck

Anhand der Blutdruckwerte zeigten sich weder in der Kontrollgruppe noch in der Gruppe der Kraniopharyngeom-Patienten signifikante Unterschiede im Vergleich von prä- und postoperativen Werten. In der Kontrollgruppe kam es jedoch zu einer deutlichen Reduktion der Einnahme antihypertensiver Medikamente: So senkte sich die Rate der Personen, die präoperativ mindestens ein solches Medikament einnahmen, von 65,0 % auf postoperativ 40,0 % aller Kontrollpatienten.



[Kranio: Kraniopharyngeom-Patienten, Kontrolle: Kontrollgruppe, p-Wert Kranio: 0,6, p-Wert Kontrolle: 0,3]

Abbildung 11: Entwicklung der systolischen Blutdruckwerte



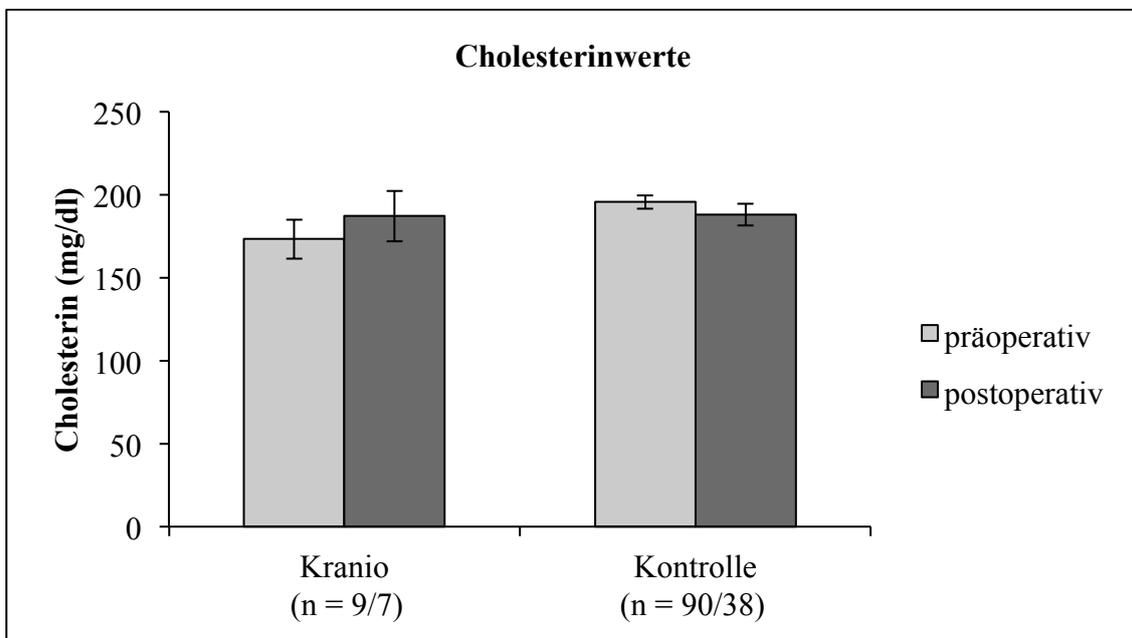
[Kranio: Kraniopharyngeom-Patienten, Kontrolle: Kontrollgruppe, p-Wert Kranio: 0,3, p-Wert Kontrolle: 0,9]

Abbildung 12: Entwicklung der diastolischen Blutdruckwerte

Fettstoffwechsel

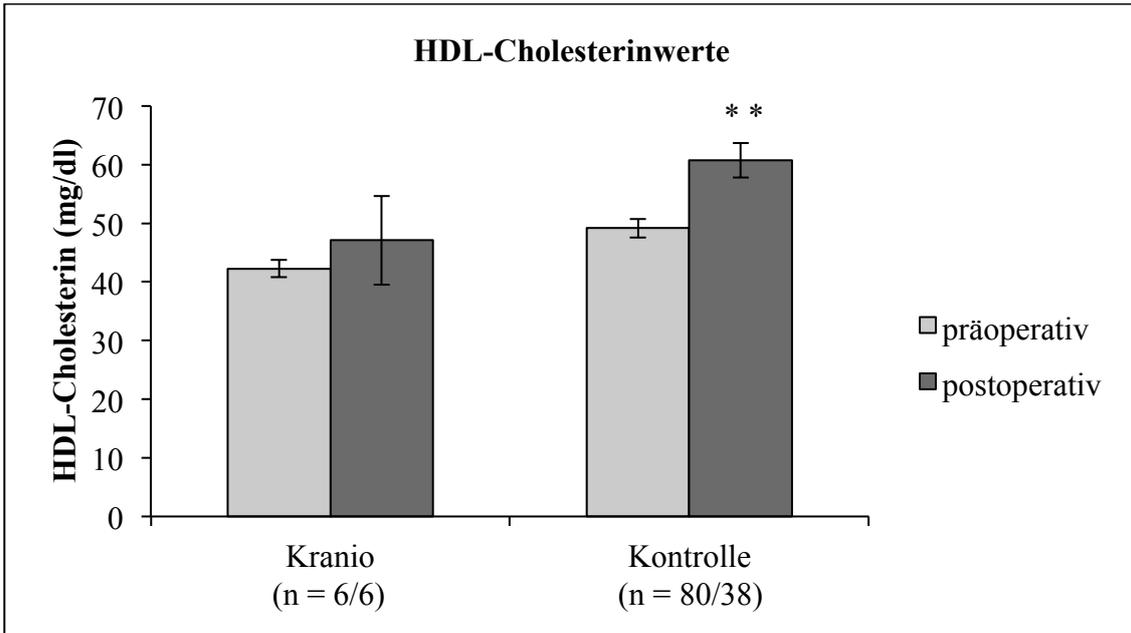
Beim Vergleich der prä- und postoperativen Fettstoffwechsel-Parameter (Cholesterin-, HDL-, LDL- und Triglyceridwerte) waren in der Gruppe der Kraniopharyngeom-Patienten keine signifikanten Unterschiede eruiert, im Gegensatz dazu zeigten sich in der Kontrollgruppe meist signifikante Unterschiede: Im Vergleich der Cholesterinwerte ergab sich hier kein signifikanter Unterschied – es zeigte sich jedoch ein signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied der prä- und postoperativen LDL-Werte, hochsignifikant ($p < 0,001$) waren die Unterschiede der HDL- und Triglyceridwerte.

Präoperativ nahmen 21,9 % der Kontrollgruppe mindestens ein Medikament zur Regulierung der Fettstoffwechsels ein, postoperativ waren es noch 9,4 %.



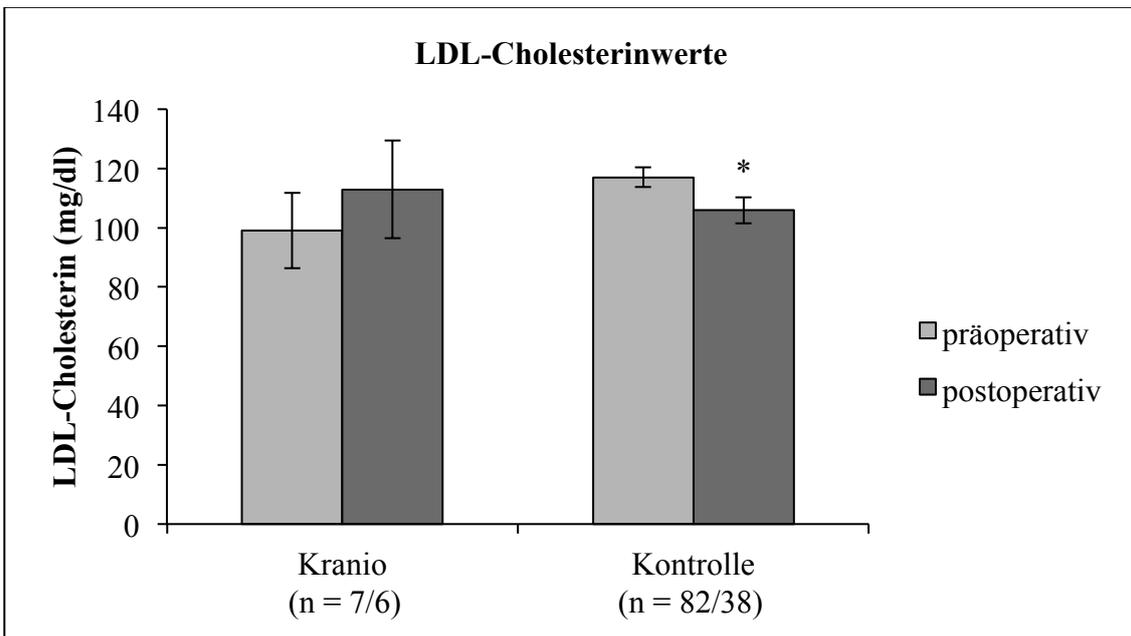
[Kranio: Kraniopharyngeom-Patienten, Kontrolle: Kontrollgruppe, p-Wert Kranio: 0,6, p-Wert Kontrolle: 0,3]

Abbildung 13: Entwicklung der Cholesterinwerte



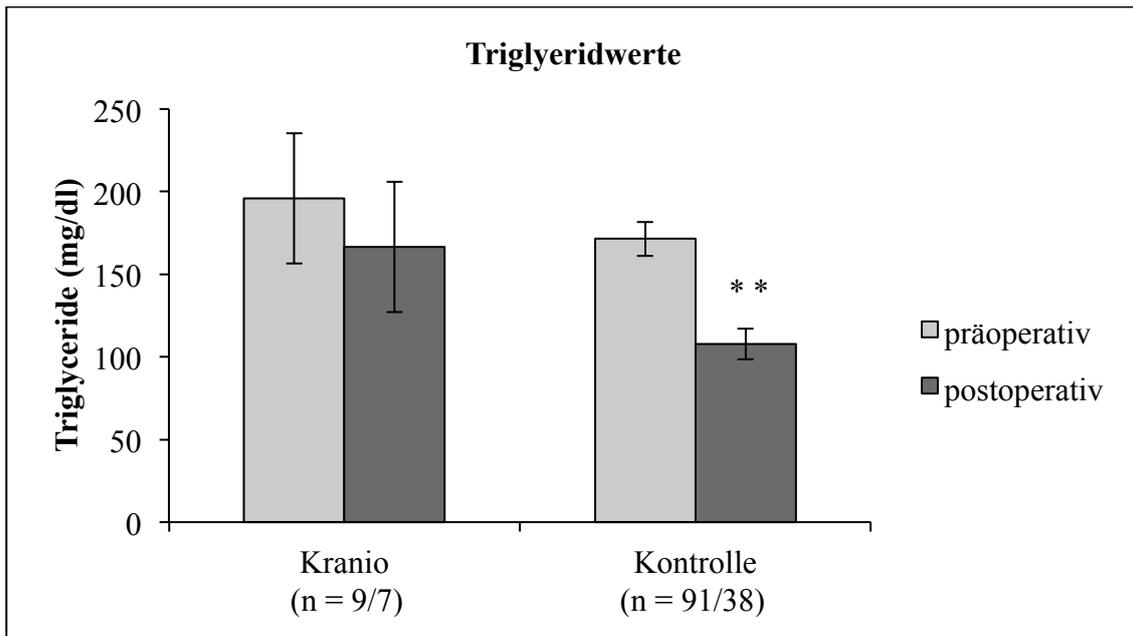
[Kranio: Kraniopharyngeom-Patienten, Kontrolle: Kontrollgruppe, p-Wert Kranio: 0,6, p-Wert Kontrolle: 0,00098, **: $p < 0,001$]

Abbildung 14: Entwicklung der HDL-Cholesterinwerte



[Kranio: Kraniopharyngeom-Patienten, Kontrolle: Kontrollgruppe, p-Wert Kranio: 0,5, p-Wert Kontrolle: 0,047, *: $p < 0,05$]

Abbildung 15: Entwicklung der LDL-Cholesterinwerte



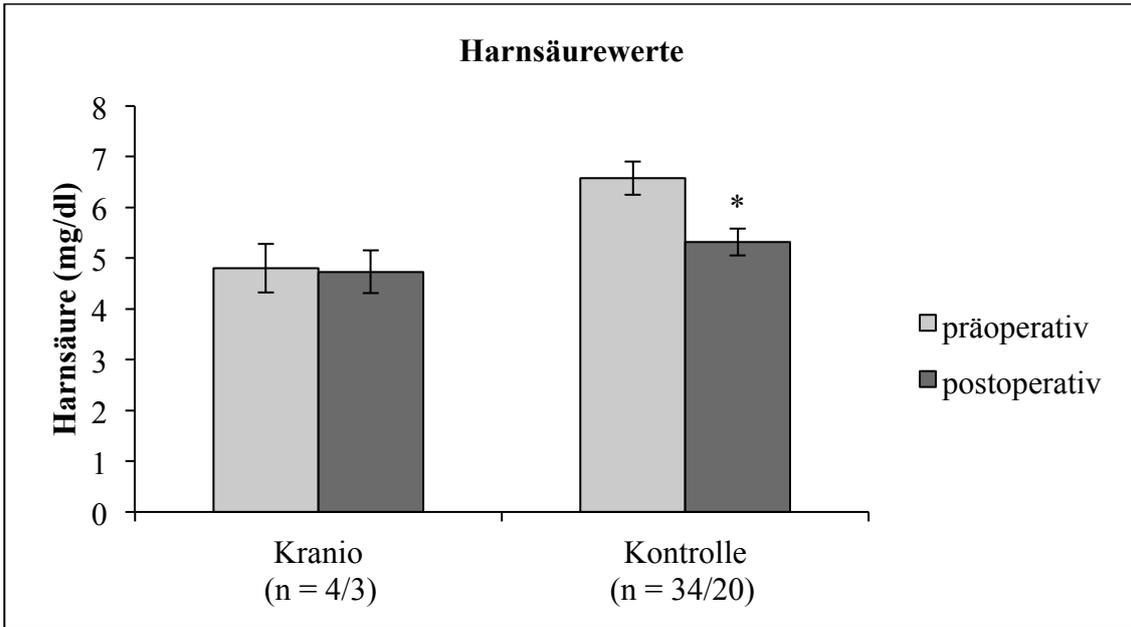
[Kranio: Kraniopharyngeom-Patienten, Kontrolle: Kontrollgruppe, p-Wert Kranio: 0,6, p-Wert Kontrolle: < 0,0001, **: p < 0,001]

Abbildung 16: Entwicklung der Triglyceridwerte

Harnsäure

In der Gruppe der Kraniopharyngeom-Patienten konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der prä- und postoperativen Harnsäurewerte nachgewiesen werden.

Die Harnsäurewerte der Kontrollgruppe zeigten postoperativ ein signifikant ($p < 0,05$) niedrigeres Niveau im Vergleich zu den Ausgangswerten. Die Rate der Einnahme eines harnsäuresenkenden Medikamentes sank in dieser Gruppe von 7,1 % präoperativ auf 3,6 % postoperativ.



[Kranio: Kraniopharyngeom-Patienten, Kontrolle: Kontrollgruppe, p-Wert Kranio: 0,9, p-Wert Kontrolle: 0,004, *: $p < 0,05$]

Abbildung 17: Entwicklung der Harnsäurewerte

4. DISKUSSION

4.1 Gewichtsentwicklung

In einer ersten Studie zu den Effekten des Magenbandes bei vier Kraniopharyngeom-Patienten mit morbidem Adipositas [65] wurde dieser bariatrische Eingriff als wirksames Verfahren zur Gewichtsreduktion beschrieben. Im Langzeit-Follow-up mit denselben Patienten zeigte sich aber, dass das Magenband ungeeignet war, um in diesem Patientenkollektiv einen langfristigen Gewichtsverlust zu erreichen [66]. Auch in unserer retrospektiven Studie zeigte sich bei den sechs Patienten nach Magenbandanlage ein ähnliches Ergebnis. Im Zeitraum bis 2,5 Jahre nach der Implantation eines Magenbandes sah man, dass sich der Gewichtsverlust der Kraniopharyngeom-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant unterschied. In den darauffolgenden Zeiträumen kam es jedoch in der Patientengruppe zu einem Anstieg des Körpergewichts, oft über den Ausgangswert hinaus. Die Kontrollpatienten konnten hingegen einen Gewichtsverlust von etwa 15 % bezogen auf das präoperative Ausgangsgewicht beibehalten. Diese Werte der Kontrollgruppe sind vergleichbar mit den Langzeit-Resultaten des Magenbandes der Swedish-Obesity-Studie [44].

Ebenso zeigte sich auch nach sleeve gastrectomy bei den Kraniopharyngeom-Patienten bezüglich der Gewichtsabnahme kein zufriedenstellendes Ergebnis. Stets war der Gewichtsverlust signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Andere Studien über die Ergebnisse von sleeve gastrectomy bei Kraniopharyngeom-Patienten existieren bisher nicht. Es scheint also, dass das Magenband und die sleeve gastrectomy zur Therapie der morbidem Adipositas bei Kraniopharyngeom nicht geeignet sind. Ob sie jedoch wenigstens zur Gewichtsstabilisation beitragen, wie in der oben erwähnten Studie postuliert [66], können wir nicht sicher bestätigen, da sich bereits vor der bariatrischen Operation eine gewisse – wenn auch nicht vollständige – Stabilisierung des Körpergewichts eingestellt hatte (siehe Tabelle 5). Man muss allerdings auch beachten, dass eine Gewichtsstabilisierung alleine wohl keine befriedigende Therapieoption für die durch das massive Übergewicht stark beeinträchtigten Patienten darstellt.

Umso erstaunlicher ist es, dass in unserer Analyse der Gewichtsverlust nach Magenbypass bei Kraniopharyngeom-Patienten vergleichbar hoch wie in der Gruppe der Kon-

trollpatienten war. Ein Gewichtsverlust um etwa 30 % nach Magenbypass in Bezug zum präoperativen Ausgangswert wurde auch bei Patienten mit nutritiver Adipositas in der Swedish-Obesity-Studie erreicht [44]. Da in unserer Studie aber nur die Ergebnisse von zwei Kraniopharyngeom-Patienten nach Magenbypass betrachtet wurden, ist es nicht zulässig daraus eine generelle Empfehlung abzuleiten. In einer anderen Fallstudie [70] zu den Effekten des Magenbypasses bei einem adipösen Patienten mit Kraniopharyngeom, welcher nicht in unsere Studie eingeschlossen wurde, zeigte sich jedoch ein ähnliches Ergebnis: nach 2,5 Jahren hatte der Patient durch diesen bariatrischen Eingriff 22 % seines Ausgangsgewichtes verloren.

Eine Erklärung zur Wirksamkeit des Magenbypasses wird in den postoperativ veränderten Plasmaspiegel gastrointestinaler Hormone gesehen [71 - 73]. Die wichtigsten Vertreter sind hier vor allem Ghrelin, ein orexigenes Hormon sowie PYY und GLP-1. Die beiden Letztgenannten werden vor allem im unteren Gastrointestinaltrakt bei Kontakt mit Nährstoffen ausgeschüttet und wirken hemmend auf die Nahrungsaufnahme [74 - 76].

Verändertes Profil der gastrointestinalen Hormone bei Kraniopharyngeom-Patienten

In einer Untersuchung des postprandialen Plasmaspiegels von Ghrelin bei adipösen Kraniopharyngeom-Patienten zeigten sich signifikant höhere Werte im Vergleich sowohl zu nicht adipösen Kraniopharyngeom-Patienten als auch zu Kontrollpatienten mit nutritiver Adipositas [13]. Diese erhöhten Spiegel können also nicht allein durch die Adipositas an sich erklärt werden, sondern sind wahrscheinlich mit einer hypothalamischen Schädigung assoziiert. Hyperinsulinämie und Insulinresistenz waren sowohl bei adipösen als auch bei nicht adipösen Kraniopharyngeom-Patienten im Vergleich zu Kontrollen signifikant stärker ausgeprägt [13].

In einer Fallstudie zeigte sich bei einem Kraniopharyngeom-Patienten mit morbidem Adipositas nach Magenbypass ein Abfall des Ghrelinspiegels im postoperativen Verlauf [70]. Da es Hinweise darauf gibt, dass Ghrelin nicht nur im Hypothalamus, sondern auch in Hirnstamm und Mittelhirn zur Energiehomöostase beiträgt [77, 78], kann man die Hypothese aufstellen, dass trotz hypothalamischer Schädigung der Einfluss von Ghrelin bei Kraniopharyngeom-Patienten mit hypothalamischer Adipositas teilweise erhalten geblieben sein könnte [67]. So könnten auch bei Kraniopharyngeom-Patienten

die veränderten Spiegel gastrointestinaler Hormone durch bariatrische Eingriffe einen Effekt auf den postoperativen Gewichtsverlust haben.

Vergleich der bariatrischen Operationen

Im Vergleich von Verfahren wie des Magenbandes und der sleeve gastrectomy zu Verfahren wie des Magenbypasses zeigte sich nach allen Eingriffen eine postoperative Änderung der Plasmaspiegel von Leptin und Insulin, welche jedoch wahrscheinlich hauptsächlich durch die Gewichtsreduktion selbst induziert wurde [73]. Unterschiede wurden in den meisten Studien in den Spiegeln von Ghrelin und GLP-1 sichtbar, wobei einige Studien jedoch auch andere Ergebnisse zeigten. Vielleicht liegt in diesen Unterschieden die Antwort auf die Frage, warum nach einem Magenbypass im Vergleich zu anderen bariatrischen Verfahren zum einen postoperativ ein höherer Gewichtsverlust induziert werden kann und zum anderen auch bei hypothalamischer Adipositas wie bei Patienten mit Kraniopharyngeom wirksam sein kann.

Allem Anschein nach können Prozeduren wie der Magenbypass die Spiegel von Ghrelin senken [79 - 82], wobei nach dem Magenband ein Anstieg dieses orexigenen Hormons zu verzeichnen ist [83, 84]. Bei GLP-1, einem Hormon des Gastrointestinaltraktes, welches ein Gefühl von Sättigung induziert, zeigte sich nach einem Magenbypass ein signifikanter Anstieg [71, 85 - 87], nach einer Magenbandanlage jedoch zeigten sich keine Veränderungen [85, 88]. Der Magenbypass scheint dem Magenband also in Hinblick auf die Änderung des Profils der gastrointestinalen Hormone und deren Auswirkung auf die Gewichtsabnahme überlegen zu sein. Diese Unterschiede zeigen sich jedoch nicht mehr, wenn man einen Vergleich zwischen dem Magenbypass und der sleeve gastrectomy zieht. Nach einer sleeve gastrectomy zeigte sich in Studien sowohl ein Abfall des Ghrelinspiegels [89, 90] als auch eine Erhöhung des GLP-1-Spiegels [91], was in diesem Punkt mit dem Magenbypass vergleichbar ist [92]. Dies verwundert vor allem dann, wenn man bedenkt, dass man bisher angenommen hat, dass die Änderung der gastrointestinalen Hormone vor allem dadurch zustande kommt, wenn der Speisebrei bei Nahrungsaufnahme erst auf weiter distal gelegene Darmabschnitte trifft [76]. Dies ist nach der sleeve gastrectomy jedoch nicht der Fall. Warum diese bariatrische Operation bei den Patienten mit kraniopharyngeom-assoziiertes Adipositas trotz der

Änderung der gastrointestinalen Hormone keinen ausreichenden Effekt auf die Gewichtsreduktion hat, ist unklar.

4.2 Komplikationen

In der Gruppe der Kraniopharyngeom-Patienten kam es nur nach Magenbandanlage zu postoperativen Komplikationen. Hier waren vor allem Erbrechen und Dysphagie gelegentliche Probleme (siehe Tabelle 12). Diese Komplikationen stellen jedoch ein potentielles Risiko für die Patienten dar, die auf die Substitution von lebenswichtigen Stoffen wie Thyroxin und Hydrocortison angewiesen sind, welche oral eingenommen werden. Auch könnte Erbrechen im Rahmen einer Addison-Krise als ein Effekt des Magenbandes fehlgedeutet und diese verkannt werden. Bei einer Patientin wurde aufgrund von Erbrechen eine Addison-Krise vermutet, zwei weitere Patienten erhielten temporär nach Erbrechen eine erhöhte Hydrocortison-Dosis. Erbrechen nach sleeve gastrectomy wird in der Literatur als Langzeitkomplikation bei etwa 18 % der Patienten beschrieben [59]. Erfreulicherweise traten bei den Kraniopharyngeom-Patienten nach sleeve gastrectomy und Magenbypass keine postoperativen Komplikationen auf. Trotz der verkürzten intestinalen Resorptionsfläche nach Magenbypassanlage wurden keine Defizite in der Resorption substituierter Medikamente gesehen, diese Beobachtungen werden jedoch durch die kleine Patientenzahl in ihrer Aussage limitiert.

4.3 Komorbiditäten

In Bezug auf die präoperativ manifesten Komorbiditäten zeigte sich nur bei der Häufigkeit des arteriellen Hypertonus ein deutlicher Unterschied in den Gruppen: 72,7 % der Kontrollpatienten waren betroffen, hingegen nur 22,2 % der Kraniopharyngeom-Patienten. Im Vergleich der Laborparameter zeigten die Kraniopharyngeom-Patienten zwar im Vergleich zur Kontrollgruppe physiologischere Werte, diese Unterschiede waren jedoch – abgesehen von den Werten des systolischen Blutdruckes und den Harnsäure-

rewerten – nicht signifikant. In Zusammenschau mit der Tatsache, dass die Kraniopharyngeom-Patienten deutlich weniger Medikamente zur Verbesserung der Stoffwechsellage als die Kontrollpatienten einnahmen, kann gefolgert werden, dass adipositas-assoziierte Komorbiditäten bei den Kraniopharyngeom-Patienten tendenziell geringer ausgeprägt waren. Ursächlich hierfür dürfte in erster Linie das geringere Alter und damit die kürzere Dauer der Exposition bei den Kraniopharyngeom-Patienten sein.

Postoperativ zeigten jedoch nur die Kontrollpatienten meist eine signifikante Verbesserung der untersuchten Blutwerte: Hier wurde eine signifikante Verbesserung der Glucose-, LDL-, und Harnsäurewerte festgestellt, für die HDL- und Triglyceridwerte zeigten sich sogar hochsignifikante Unterschiede. In der Gruppe der Kraniopharyngeom-Patienten konnten keine signifikanten Unterschiede der prä- und postoperativ gemessenen Werte gesehen werden. Ob dieses Ergebnis abhängig vom erreichten Gewichtsverlust der Patienten ist oder noch andere Ursachen hat, können wir nicht mit Sicherheit beantworten. Ebenso ist für verlässliche Aussagen die Zahl der Patienten zu gering. Bei einem Kraniopharyngeom-Patienten nach Magenbypass und einem mit der Kontrollgruppe vergleichbaren Gewichtsverlust kam es zu einer Remission des bestehenden Diabetes mellitus Typ II.

4.4 Limitationen der Studie

Der zentrale Kritikpunkt unserer Studie ist sicherlich die niedrige Fallzahl an Patienten mit Kraniopharyngeom, die aufgrund von morbidem Adipositas einen bariatrischen Eingriff durchführen ließen. Auch trotz intensiver Suche konnten nicht mehr als neun solcher Patienten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz gefunden werden. Dem gegenüberzustellen ist jedoch die Tatsache, dass in den bisher publizierten Studien über die Effekte von bariatrischen Eingriffen bei Kraniopharyngeom-Patienten [65 - 67, 70, 93] die Fallzahlen stets noch geringer waren (range 1 - 4 Patienten). Die hier vorgelegte Studie untersucht daher die mit Abstand größte Fallzahl an Kraniopharyngeom-Patienten nach einem bariatrischen Eingriff.

Ein weiterer Kritikpunkt ist der retrospektive Ansatz der Studie. Kontrollen nach den bariatrischen Eingriffen fanden nicht in gewünschter Regelmäßigkeit statt und Daten

waren oft lückenhaft dokumentiert, was aber nicht für die Dokumentation des postoperativen Gewichts zutrifft.

Idealerweise wären zudem junge Erwachsene mit nutritiver Adipositas als Kontrollpatienten für unsere Studie geeignet gewesen. In diesem Alter werden in Europa jedoch eher selten bariatrische Operationen durchgeführt. Zwei Studien über die Effekte von bariatrischen Operationen an Jugendlichen zeigten allerdings gute Langzeitergebnisse. Dieser Effekt wurde bei 73 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 16,8 Jahren bei einem durchschnittlichen BMI von 48 kg/m^2 nach Magenband [94] und bei 68 Patienten mit biliopankreatischer Division mit einem durchschnittlichen Alter von 15,8 Jahren und einem durchschnittlichen BMI von 46 kg/m^2 beschrieben [95]. Wir folgern daraus, dass die Unterschiede der postoperativen Gewichtsentwicklung zwischen der Gruppe der Kraniopharyngeom-Patienten und der Kontrollgruppe wahrscheinlich nicht ursächlich auf das unterschiedliche Alter zurückzuführen sind.

Unklar ist, wie sich das Gewicht der Kraniopharyngeom-Patienten ohne den bariatrischen Eingriff entwickelt hätte. Im Jahr vor der Operation war die Gewichtszunahme verglichen mit dem vorletzten Jahr vor der Operation zwar niedriger, jedoch kam es auch nicht zu einer vollständigen Stabilisierung (siehe Tabelle 5). So kann man keine präzise Aussage treffen, ob bariatrische Operationen wie das Magenband oder die sleeve gastrectomy vielleicht einen stabilisierenden Effekt auf das Körpergewicht bei Kraniopharyngeom-Patienten haben.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Kraniopharyngeome sind seltene hypothalamische Tumore, die vor allem im Kindes- und Jugendalter auftreten. Bei hohen Überlebensraten ist die Prognose des Tumors gut, jedoch leiden viele Patienten in der Folge unter einer reduzierten Lebensqualität, bedingt durch Schäden des Nervus opticus, Hypophyseninsuffizienz und hypothalamischer Fehlfunktion.

Schäden an hypothalamischen Kerngebieten als wichtige Steuerungszentralen der Energiehomöostase führen bei einem Teil der Kraniopharyngeom-Patienten zur Ausbildung einer morbid Adipositas. Es wird angenommen, dass vor allem eine Fehlfunktion des ventromedialen Hypothalamus zu einer Hyperphagie bzw. einer autonomen Dysregulation mit einer nachfolgenden unkontrollierbaren und stetigen Gewichtszunahme führt. Bisher fehlen etablierte Konzepte über eine adäquate Therapie der kraniopharyngeom-assoziierten hypothalamischen Adipositas.

Bei nutritiver morbid Adipositas können bariatrische Eingriffe das Körpergewicht sowie Morbidität und Mortalität anhaltend senken. Auch für junge Kraniopharyngeom-Patienten mit morbid Adipositas erhoffte man sich hier in Ermangelung anderer Optionen einen erfolgreichen Therapieansatz. In Einzelfallberichten zeigten erste Studien vielversprechende Ergebnisse nach Magenband sowie einen effektiven Gewichtsverlust nach Magenbypass.

In unserer Studie verglichen wir retrospektiv die Ergebnisse von neun Kraniopharyngeom-Patienten nach Magenbandanlage, sleeve gastrectomy oder Magenbypass mit den Ergebnissen einer Kontrollgruppe, bestehend aus 150 Patienten, davon 46 Patienten mit einem Magenband, 49 Patienten nach einer sleeve gastrectomy und 55 Patienten nach einem Magenbypass. Der Gewichtsverlust der Patienten mit Kraniopharyngeom war nach Magenband und sleeve gastrectomy im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger. Nur nach Anlage eines Magenbypasses waren die Ergebnisse in beiden Gruppen vergleichbar. Wir folgern daraus, dass Verfahren der Adipositas-Chirurgie wie das Magenband und die sleeve gastrectomy keine ausreichende Wirkung zur Reduktion des Übergewichtes bei Kraniopharyngeom-Patienten haben. Im Gegensatz dazu könnte der Magenbypass eine geeignete Therapieoption darstellen. Durch die geringe Patientenzahl ist diese Ergebnis unserer Studie jedoch limitiert. Weitere, prospektive Studien mit hö-

heren Fallzahlen sind notwendig, um definitiv zu klären, dass die Bypasschirurgie eine wirksame Therapie der hypothalamischen Adipositas bei Kraniopharygeom-Patienten ist.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Allolio, B.S., H., *Praktische Endokrinologie*. 2. Auflage 2010, München: Urban & Fischer Verlag, 25 - 26.
2. Bunin, G.R., et al., *The descriptive epidemiology of craniopharyngioma*. J Neurosurg, 1998. **89** (4): p. 547 - 551.
3. Haupt, R., et al., *Epidemiological aspects of craniopharyngioma*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2006. **19 Suppl 1**: p. 289 - 293.
4. Iughetti, L. and P. Bruzzi, *Obesity and craniopharyngioma*. Ital J Pediatr, 2011. **37**: p. 38.
5. Kalapurakal, J.A., *Radiation therapy in the management of pediatric craniopharyngiomas - a review*. Childs Nerv Syst, 2005. **21** (8 - 9): p. 808 - 816.
6. Muller, H.L., *Consequences of craniopharyngioma surgery in children*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96** (7): p. 1981-1991.
7. Karavitaki, N., et al., *Craniopharyngiomas*. Endocr Rev, 2006. **27** (4): p. 371 - 397.
8. Kiehna, E.N. and T.E. Merchant, *Radiation therapy for pediatric craniopharyngioma*. Neurosurg Focus, 2010. **28** (4): p. E10.
9. Ullrich, N.J., R.M. Scott, and S.L. Pomeroy, *Craniopharyngioma therapy: long-term effects on hypothalamic function*. Neurologist, 2005. **11** (1): p. 55 - 60.
10. Riva, D., et al., *Late neuropsychological and behavioural outcome of children surgically treated for craniopharyngioma*. Childs Nerv Syst, 1998. **14** (4 - 5): p. 179 - 184.
11. Pierre-Kahn, A., et al., *Social and psycho-intellectual outcome following radical removal of craniopharyngiomas in childhood. A prospective series*. Childs Nerv Syst, 2005. **21** (8 - 9): p. 817 - 824.
12. Abdullah, A., et al., *The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality*. Int J Epidemiol, 2011. **40** (4): p. 985 - 996.
13. Roth, C.L., U. Gebhardt, and H.L. Muller, *Appetite-regulating hormone changes in patients with craniopharyngioma*. Obesity (Silver Spring), 2011. **19** (1): p. 36 - 42.
14. Lustig, R.H., et al., *Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88** (2): p. 611 - 616.
15. De Vile, C.J., et al., *Obesity in childhood craniopharyngioma: relation to post-operative hypothalamic damage shown by magnetic resonance imaging*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81** (7): p. 2734 - 2737.
16. Muller, H.L., et al., *Prognosis and sequela in patients with childhood craniopharyngioma - results of HIT-ENDO and update on KRANIOPHARYNGEOM 2000*. Klin Padiatr, 2004. **216** (6): p. 343 - 348.
17. Poretti, A., et al., *Outcome of craniopharyngioma in children: long-term complications and quality of life*. Dev Med Child Neurol, 2004. **46** (4): p. 220 - 229.
18. Dekkers, O.M., et al., *Quality of life in treated adult craniopharyngioma patients*. Eur J Endocrinol, 2006. **154** (3): p. 483 - 489.
19. Muller, H.L., et al., *Longitudinal study on quality of life in 102 survivors of childhood craniopharyngioma*. Childs Nerv Syst, 2005. **21** (11): p. 975 - 980.
20. Herold, G., *Innere Medizin*. 2014, Köln: Dr. med. Gerd Herold, 714 - 715.

21. Pinkney, J., et al., *Hypothalamic obesity in humans: what do we know and what can be done?* *Obes Rev*, 2002. **3** (1): p. 27 - 34.
22. Schwartz, M.W., et al., *Central nervous system control of food intake.* *Nature*, 2000. **404** (6778): p. 661 - 671.
23. Benninghoff, D., *Anatomie Band 2.* 16. Auflage 2004, München: Urban & Fischer Verlag, 441 - 442.
24. Klinke, R.P., H.-C.; Silbernagl, S., *Pysiologie.* 5. Auflage 2005, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 484 - 490.
25. Korner, J. and R.L. Leibel, *To eat or not to eat - how the gut talks to the brain.* *N Engl J Med*, 2003. **349** (10): p. 926 - 928.
26. Roth, C., et al., *Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinaemia and a failure in the downregulation of appetite.* *Eur J Endocrinol*, 1998. **138** (1): p. 89 - 91.
27. Lee, M. and J. Korner, *Review of physiology, clinical manifestations, and management of hypothalamic obesity in humans.* *Pituitary*, 2009. **12** (2): p. 87 - 95.
28. Skorzewska, A., et al., *Abnormal food-seeking behavior after surgery for craniopharyngioma.* *Neuropsychobiology*, 1989. **21** (1): p. 17 - 20.
29. Hustvedt, B.E., A. Lovo, and D. Reichl, *The effect of ventromedial hypothalamic lesions on metabolism and insulin secretion in rats on a controlled feeding regimen.* *Nutr Metab*, 1976. **20** (4): p. 264 - 271.
30. Rohner, F., et al., *Immediate effect of lesion of the ventromedial hypothalamic area upon glucose-induced insulin secretion in anaesthetized rats.* *Diabetologia*, 1977. **13** (3): p. 239 - 242.
31. Bray, G.A., *Autonomic and endocrine factors in the regulation of energy balance.* *Fed Proc*, 1986. **45** (5): p. 1404 - 1410.
32. Ionescu, E., et al., *Increases in plasma insulin levels in response to electrical stimulation of the dorsal motor nucleus of the vagus nerve.* *Endocrinology*, 1983. **112** (3): p. 904 - 910.
33. Kreier, F., et al., *Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat--functional implications.* *J Clin Invest*, 2002. **110** (9): p. 1243 - 1250.
34. Schofl, C., et al., *Sympathoadrenal counterregulation in patients with hypothalamic craniopharyngioma.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87** (2): p. 624 - 629.
35. Lustig, R.H., et al., *Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88** (6): p. 2586 - 2592.
36. Harz, K.J., et al., *Obesity in patients with craniopharyngioma: assessment of food intake and movement counts indicating physical activity.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88** (11): p. 5227 - 5231.
37. Mason, P.W., N. Krawiecki, and L.R. Meacham, *The use of dextroamphetamine to treat obesity and hyperphagia in children treated for craniopharyngioma.* *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002. **156** (9): p. 887 - 892.
38. Muller, H.L., et al., *Melatonin secretion and increased daytime sleepiness in childhood craniopharyngioma patients.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87** (8): p. 3993 - 3996.

39. Muller, H.L., et al., *Melatonin treatment in obese patients with childhood craniopharyngioma and increased daytime sleepiness*. *Cancer Causes Control*, 2006. **17** (4): p. 583 - 589.
40. Vinchon, M., et al., *Craniopharyngioma and hypothalamic obesity in children*. *Childs Nerv Syst*, 2009. **25** (3): p. 347 - 352.
41. Muller, H.L., et al., *Obesity after childhood craniopharyngioma--German multicenter study on pre-operative risk factors and quality of life*. *Klin Padiatr*, 2001. **213** (4): p. 244 - 249.
42. Muller, H.L., *Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up*. *Horm Res*, 2008. **69** (4): p. 193 - 202.
43. Pereira, A.M., et al., *High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. **62** (2): p. 197 - 204.
44. Sjostrom, L., et al., *Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects*. *N Engl J Med*, 2007. **357** (8): p. 741 - 752.
45. Runkel, N., et al., *Bariatric surgery*. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. **108** (20): p. 341 - 346.
46. Maggard, M.A., et al., *Meta-analysis: surgical treatment of obesity*. *Ann Intern Med*, 2005. **142** (7): p. 547 - 559.
47. Bueter, M., et al., *Short- and long-term results of laparoscopic gastric banding for morbid obesity*. *Langenbecks Arch Surg*, 2008. **393** (2): p. 199 - 205.
48. O'Brien, P.E., *Bariatric surgery: mechanisms, indications and outcomes*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010. **25** (8): p. 1358 - 1365.
49. Bueter, M., et al., *Who benefits from gastric banding?* *Obes Surg*, 2007. **17** (12): p. 1608 - 1613.
50. Bueter, M., et al., *Reoperations after gastric banding: replacement or alternative procedures?* *Surg Endosc*, 2009. **23** (2): p. 334 - 340.
51. Gagner, M. and T. Rogula, *Laparoscopic reoperative sleeve gastrectomy for poor weight loss after biliopancreatic diversion with duodenal switch*. *Obes Surg*, 2003. **13** (4): p. 649 - 654.
52. Jurowich, C., et al., *Gastric leakage after sleeve gastrectomy-clinical presentation and therapeutic options*. *Langenbecks Arch Surg*, 2011. **396** (7): p. 981 - 987.
53. Abbatini, F., et al., *Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding on type 2 diabetes*. *Surg Endosc*, 2010. **24** (5): p. 1005 - 1010.
54. Frezza, E.E., M. Chiriva-Internati, and M.S. Wachtel, *Analysis of the results of sleeve gastrectomy for morbid obesity and the role of ghrelin*. *Surg Today*, 2008. **38** (6): p. 481 - 483.
55. Moy, J., et al., *Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity*. *Am J Surg*, 2008. **196** (5): p. e56 - e59.
56. Arias, E., et al., *Mid-term follow-up after sleeve gastrectomy as a final approach for morbid obesity*. *Obes Surg*, 2009. **19** (5): p. 544 - 548.
57. Csendes, A., et al., *Management of leaks after laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with obesity*. *J Gastrointest Surg*, 2010. **14** (9): p. 1343 - 1348.
58. Burgos, A.M., et al., *Gastric leak after laparoscopic-sleeve gastrectomy for obesity*. *Obes Surg*, 2009. **19** (12): p. 1672 - 1677.

59. Himpens, J., J. Dobbeleir, and G. Peeters, *Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity*. *Ann Surg*, 2010. **252** (2): p. 319 - 324.
60. Buchwald, H., *Bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers*. *J Am Coll Surg*, 2005. **200** (4): p. 593 - 604.
61. Le Roux, C.W., et al., *Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters*. *Ann Surg*, 2006. **243** (1): p. 108 - 114.
62. Pajecski, D., et al., *Follow-up of Roux-en-Y gastric bypass patients at 5 or more years postoperatively*. *Obes Surg*, 2007. **17** (5): p. 601 - 607.
63. Simon Urbanek, S.M.I., *R für Mac OS X*, 2010, The R Foundation.
64. *Microsoft® Excel® für Mac 2011*, 2010, Microsoft Corporation.
65. Muller, H.L., et al., *First experiences with laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) in the treatment of patients with childhood craniopharyngioma and morbid obesity*. *Klin Padiatr*, 2007. **219** (6): p. 323 - 325.
66. Muller, H.L., et al., *Long-term follow-up of morbidly obese patients with childhood craniopharyngioma after laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB)*. *Klin Padiatr*, 2011. **223** (6): p. 372 - 373.
67. Schultes, B., et al., *Distal gastric bypass surgery for the treatment of hypothalamic obesity after childhood craniopharyngioma*. *Eur J Endocrinol*, 2009. **161** (1): p. 201 - 206.
68. Kaul, A. and J. Sharma, *Impact of bariatric surgery on comorbidities*. *Surg Clin North Am*, 2011. **91** (6): p. 1295 - 1312.
69. Athyros, V.G., et al., *Cardiovascular benefits of bariatric surgery in morbidly obese patients*. *Obes Rev*, 2011. **12** (7): p. 515 - 524.
70. Inge, T.H., et al., *Gastric bypass surgery for treatment of hypothalamic obesity after craniopharyngioma therapy*. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007. **3** (8): p. 606 - 609.
71. Le Roux, C.W., et al., *Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass*. *Ann Surg*, 2007. **246** (5): p. 780 - 785.
72. Bueter, M., F. Seyfried, and C.T. Germer, *Why patients lose weight after bariatric operations*. *Zentralbl Chir*, 2010. **135** (1): p. 28 - 33.
73. Ochner, C.N., et al., *Changes in neurohormonal gut peptides following bariatric surgery*. *Int J Obes (Lond)*, 2011. **35** (2): p. 153 - 166.
74. Batterham, R.L., et al., *Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36*. *N Engl J Med*, 2003. **349** (10): p. 941 - 948.
75. Naslund, E., et al., *Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999. **23** (3): p. 304 - 311.
76. Kral, J.G. and E. Naslund, *Surgical treatment of obesity*. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007. **3** (8): p. 574 - 583.
77. Hou, Z., et al., *Ghrelin-containing neuron in cerebral cortex and hypothalamus linked with the DVC of brainstem in rat*. *Regul Pept*, 2006. **134** (2-3): p. 126 - 131.
78. Abizaid, A., et al., *Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite*. *J Clin Invest*, 2006. **116** (12): p. 3229 - 3239.

79. Foschi, D., et al., *Different effects of vertical banded gastroplasty and Roux-en-Y gastric bypass on meal inhibition of ghrelin secretion in morbidly obese patients*. J Invest Surg, 2008. **21** (2): p. 77 - 81.
80. Garcia de la Torre, N., et al., *Effects of weight loss after bariatric surgery for morbid obesity on vascular endothelial growth factor-A, adipocytokines, and insulin*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93** (11): p. 4276 - 4281.
81. Lin, E., et al., *The effects of gastric surgery on systemic ghrelin levels in the morbidly obese*. Arch Surg, 2004. **139** (7): p. 780 - 784.
82. Fruhbeck, G., et al., *Fasting plasma ghrelin concentrations 6 months after gastric bypass are not determined by weight loss or changes in insulinemia*. Obes Surg, 2004. **14** (9): p. 1208 - 1215.
83. Schindler, K., et al., *Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on plasma ghrelin, eating behaviour and body weight*. Eur J Clin Invest, 2004. **34** (8): p. 549 - 554.
84. Nijhuis, J., et al., *Ghrelin, leptin and insulin levels after restrictive surgery: a 2-year follow-up study*. Obes Surg, 2004. **14** (6): p. 783 - 787.
85. Bose, M., et al., *Superior appetite hormone profile after equivalent weight loss by gastric bypass compared to gastric banding*. Obesity (Silver Spring), 2010. **18** (6): p. 1085 - 1091.
86. Morinigo, R., et al., *Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91** (5): p. 1735 - 1740.
87. De Carvalho, C.P., et al., *GLP-1 and adiponectin: effect of weight loss after dietary restriction and gastric bypass in morbidly obese patients with normal and abnormal glucose metabolism*. Obes Surg, 2009. **19** (3): p. 313 - 320.
88. Shak, J.R., et al., *The effect of laparoscopic gastric banding surgery on plasma levels of appetite-control, insulinotropic, and digestive hormones*. Obes Surg, 2008. **18** (9): p. 1089 - 1096.
89. Bohdjalian, A., et al., *Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin*. Obes Surg, 2010. **20** (5): p. 535 - 540.
90. Langer, F.B., et al., *Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels*. Obes Surg, 2005. **15** (7): p. 1024 - 1029.
91. Basso, N., et al., *First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis*. Surg Endosc, 2011. **25** (11): p. 3540 - 3550.
92. Peterli, R., et al., *Metabolic and Hormonal Changes After Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: a Randomized, Prospective Trial*. Obes Surg, 2012. **22** (5): p. 740 - 748.
93. Rottembourg, D., et al., *Outcome after bariatric surgery in two adolescents with hypothalamic obesity following treatment of craniopharyngioma*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2009. **22** (9): p. 867 - 872.
94. Nadler, E.P., et al., *An update on 73 US obese pediatric patients treated with laparoscopic adjustable gastric banding: comorbidity resolution and compliance data*. J Pediatr Surg, 2008. **43** (1): p. 141 - 146.
95. Papadia, F.S., et al., *Bariatric surgery in adolescents: a long-term follow-up study*. Surg Obes Relat Dis, 2007. **3** (4): p. 465 - 468.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 - 17 Eigene Darstellung

ANHANG

Aus der Arbeit hervorgegangene Publikation:

„Bariatric surgery for morbid obesity in craniopharyngioma“ CLINICAL ENDOCRINOLOGY, Ausgabe 78, März 2013, Seite 385 - 390, Dirk Weismann, Theresia Pelka, Gwendolyn Bender, Christian Jurowich, Martin Fassnacht, Andreas Thalheimer und Bruno Allolio.

Summary

Craniopharyngiomas are rare hypothalamic neoplasms, which mostly appear in childhood and adolescence. Survival rates are high, but quality of life is frequently impaired due to alterations of the optic nerve, pituitary gland or hypothalamus. Typically, hypothalamic impairment is followed by rapid onset of morbid obesity (hypothalamic obesity). In the hypothalamic nuclei afferent information from insulin, leptin and ghrelin are translated into signals for hunger, satiety and energy balance. Especially ventromedial hypothalamus dysfunction is believed to promote excessive caloric intake and/or decreased caloric expenditure, leading to continuous and often unrelenting weight gain. Hypothalamic obesity is a devastating condition, which currently lacks an effective treatment.

In adults, morbid obesity is associated with increased mortality and health benefits of bariatric surgery are well documented. Because of the pressing need for an effective treatment, bariatric surgery has been postulated also for adolescents with hypothalamic obesity. First experience with laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) was promising and case reports documented effective weight loss after gastric bypass in patients with craniopharyngioma.

We retrospectively analysed the effectiveness of bariatric surgery in patients with craniopharyngoma associated morbid obesity. Nine patients we included underwent laparoscopic gastric banding (n = 6), sleeve gastrectomy (n = 4) or gastric bypass surgery (n = 2). Three patients underwent more than one type of bariatric surgery. 150 persons with common obesity who underwent bariatric surgery served as controls: 46 underwent

laparoscopic gastric banding, 49 sleeve gastrectomy and 55 underwent gastric bypass surgery.

There was no significant loss of weight in patients with craniopharyngioma after gastric banding and sleeve gastrectomy in contrast to the control group. Significant weight loss was found only in those two patients who received a gastric bypass. Weight loss in these patients was comparable to what was found in the respective control group.

In conclusion, our findings in patients with craniopharyngioma associated morbid obesity suggest that both LAGB and sleeve gastrectomy are not as effective as in patients with common obesity and could perhaps only limit further weight gain. Gastric bypass surgery seems to be more effective, but data are still too limited to recommend this procedure without caution in obese craniopharyngioma patients.

Danksagung

Bei folgenden Personen, welche entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich mich ganz herzlich bedanken:

Mein besonderer Dank geht an Herrn Professor Dr. Bruno Allolio für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe promovieren zu dürfen. Ebenso danke ich ihm vielfach für seine zahlreichen fruchtbaren Kommentare und Ideen während der Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Dr. med. Dirk Weismann gilt mein großer Dank für die hervorragende Betreuung während des gesamten Arbeitsprozesses, für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Studie und Korrektur der Arbeit sowie für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten. Zudem danke ich ihm für die Erstellung des Manuskriptes für die Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie.

Den Teilnehmern der Studie danke ich herzlich für die Geduld bei der Befragung sowie für die große Bereitschaft, an der Studie mitzuwirken.

Für die Bereitstellung von Daten, die Rekrutierung einiger Patienten und Ideen danke ich vielfach Herrn Professor Dr. Martin Fassnacht und Frau Dr. Gwendolyn Bender, Herrn Priv.-Doz. Dr. Andreas Thalheimer, Herrn Priv.-Doz. Dr. Christian Jurowich sowie Herrn Professor Dr. Bernd Schultes.

Nicht zuletzt danke ich meinem Partner, meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der Erstellung und der Korrektur der Arbeit stets unterstützt haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Theresia Angela Pelka
Geburtsdatum	15. Juni 1986
Geburtsort	Bamberg

Schulbildung

1992 - 1996	Friedrich-v.-Ellrodt Grundschule Neudrossenfeld
1996 - 1999	Caspar-Vischer-Gymnasium Kulmbach
1999 - 2005	Gymnasium der Englischen Fräulein Bamberg
05/2005	Allgemeine Hochschulreife

Studium

10/2005 - 11/2011	Studium der Humanmedizin Julius-Maximilians-Universität Würzburg
<u>Praktisches Jahr</u>	
08/2010 - 12/2010	Innere Medizin, Klinikum Aschaffenburg
12/2010 - 03/2011	Chirurgie, Policlinico A. Gemelli, Rom, Italien
03/2011 - 07/2011	Allgemeinmedizin, Dres. Heppner und Hellmuth, Würzburg
Herbst 2007	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Herbst 2011	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2011	Approbation

Weiterbildung

Seit 04/2012	Weiterbildung zur Fachärztin für Allgemeinmedizin, Sozialstiftung Bamberg
--------------	------------------------------------------------------------------------------

Bamberg, im Juni 2014

Theresia Pelka