

**Aus der Universitäts-Kinderklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Christian Paul Speer**

**Einfluss der perioperativen Dexamethasontherapie / -prophylaxe auf die
postoperative Gewichtsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen mit
Kraniopharyngeom**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Martina Heinrich

aus München

Würzburg, August 2006

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Hermann Müller

Korreferent: Prof. Dr. med. Niels Sörensen

Dekan: Prof. Dr. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung:

21.07.2007

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Hintergrund	2
2.1	<i>Epidemiologie</i>	2
2.2	<i>Embryologie</i>	2
2.3	<i>Pathologie</i>	2
2.4	<i>Lokalisation</i>	3
2.5	<i>Symptomatik</i>	3
2.6	<i>Bildgebende Diagnostik</i>	4
2.7	<i>Therapie</i>	4
2.7.1	Therapiestrategien	4
2.7.1.1	Intendierte radikale Resektion/ geplante begrenzte Resektion	4
2.7.1.2	Operative Therapie bei Vorliegen eines Hydrozephalus	5
2.7.1.3	Zystenkateter	5
2.7.1.4	Strahlentherapie	5
2.7.1.5	Radiochirurgie	5
2.7.1.6	Chemotherapie	6
2.7.1.7	Lokale Applikation sklerosierender Substanzen	6
2.7.2	Operative Zugangswege	6
2.7.3	Perioperative Komplikationen	6
2.7.3.1	Hypocortisolismus und Hydrocortisonsubstitution	7
2.7.3.2	Hirnödem	7
2.7.4	Perioperative Dexamethasontherapie	8
2.7.4.1	Therapieschema	8
2.7.4.2	Wirkung von Dexamethason bei Prophylaxe und Therapie des Hirnödem	9
2.7.4.3	Unerwünschte Wirkungen von Glucocorticoiden	9
2.7.4.4	Glucocorticoide und Gewichtsentwicklung	10
2.8	<i>Postoperative Morbidität</i>	11
2.8.1	Gewichtsentwicklung und Adipositas	12
2.8.2	Folgen der Adipositas	13
2.9	<i>Überlebensraten</i>	14
2.10	<i>Perioperative Letalität</i>	14
2.11	<i>Spätmortalität</i>	15
3	Material und Methoden	16
3.1	<i>Studienaufbau</i>	16
3.1.1	Einfluß perioperativer Parameter auf die langfristige Gewichtsentwicklung	16
3.1.2	Einfluß perioperativer Dexamethasongaben auf die Gewichtsentwicklung innerhalb des ersten postoperativen Jahres	17
3.2	<i>Untersuchte Parameter</i>	18
3.2.1	Basisparameter	18
3.2.2	Gewichtsentwicklung	18
3.2.2.1	Beschreibung der Gewichtsentwicklung mittels BMI und dessen Standardabweichung	19
3.2.2.2	Gewichtsveränderung während des stationären Aufenthaltes	19
3.2.2.3	Untersuchung des BMI während des ersten postoperativen Jahres	20
3.2.2.4	Langfristige Entwicklung des BMI	21
3.2.3	Operative Therapiestrategie / Ausdehnung der Operation	21
3.2.4	Postoperativer Zustand des Hypophysenstiels	22

3.2.5	Medikamentöse Therapie präoperativ	22
3.2.6	Peri- und intraoperative Dexamethasontherapie	23
3.2.6.1	Kumulative Gesamtdosis (mg/m ² KOF)	23
3.2.6.2	Gesamtdauer der perioperativen Dexamethasontherapie in Tagen (d).....	23
3.2.6.3	Applikationsmodus	23
3.2.6.4	Überlappende Therapie mit Dexamethason und Hydrocortison	24
3.2.7	Medikamentöse Therapie postoperativ	24
3.3	<i>Datenauswertung und Darstellung</i>	24
4	Ergebnisse	26
4.1	<i>Beschreibung des Patientenkollektivs</i>	26
4.2	<i>Unterteilung des Patientenkollektivs in drei Gruppen des langfristigen Gewichtsverlaufes</i> ... 28	
4.3	<i>Vergleich der Gruppen</i>	30
4.3.1	Basisparameter	30
4.3.2	Standardabweichung des BMI zum Zeitpunkt der Operation.....	30
4.3.3	Operativer Resektionsgrad und Erhalt des Hypophysenstiels	31
4.3.4	Hormonsubstitution	33
4.3.5	Peri- und intraoperative Dexamethasontherapie	35
4.3.6	Gewichtsverlauf während des stationären Aufenthaltes	37
4.3.7	Gewichtsverlauf im ersten postoperativen Jahr	40
4.4	<i>Beschreibung des Kollektivs der operativen Eingriffe</i>	43
4.4.1	Basisparameter	43
4.4.2	Perioperative Dexamethasongaben.....	44
4.4.3	Gewichtsentwicklung im ersten postoperativen Jahr.....	45
4.4.3.1	Veränderung des Körpergewichts während des stationären Aufenthaltes	45
4.4.3.2	Veränderung des BMI-SDS im ersten postoperativen Jahr.....	47
4.5	<i>Einfluss der perioperativen Dexamethasontherapie auf die Gewichtsentwicklung im ersten postoperativen Jahr</i>	49
4.6	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	51
4.6.1	Einfluss perioperativer Parameter auf die langfristige postoperative Gewichtsentwicklung	51
4.6.2	Einfluss perioperativer Parameter auf die Gewichtsentwicklung innerhalb des ersten postoperativen Jahres.....	52
5	Diskussion	53
5.1	<i>Patientenkollektiv</i>	54
5.2	<i>Inzidenz der Adipositas</i>	54
5.3	<i>Gewichtsentwicklung innerhalb des ersten postoperativen Jahres</i>	55
5.4	<i>Ausdehnung der Operation, Erhaltung des Hypophysenstiels, hormonelle Substitutionstherapie</i>	55
5.5	<i>Perioperative Dexamethasontherapie</i>	56
5.6	<i>Ausblick zu weiterer Forschung und therapeutischen Möglichkeiten bei hypothalamischer Adipositas</i>	57
6	Zusammenfassung	59
7	Literaturverzeichnis	62

1 Einleitung

Das Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter, eine histologisch niedriggradig maligne embryonale Fehlbildung, die im Regelfall operativ und / oder strahlentherapeutisch behandelt wird, ist mit einer großen Anzahl von Folgeerkrankungen und Folgeerscheinungen assoziiert. Neben Visusbeeinträchtigung und endokrinologischen Ausfällen steht im Langzeitverlauf das Auftreten von extremer Adipositas in etwa der Hälfte der Fälle im Vordergrund. Eine Studie (Müller et al. 2001) zeigte, dass die Lebensqualität der betroffenen Patienten durch die nur unzureichend therapierbare Adipositas stark beeinträchtigt wird. Es wurden Risikofaktoren ermittelt, anhand derer schon zum Zeitpunkt der Diagnose ein erhöhtes Risiko des Patienten für die Entwicklung einer postoperativen Adipositas abgeschätzt werden kann (Hypothalamusbeteiligung, erhöhter BMI zum Zeitpunkt der Diagnose). Da die Gewichtszunahme bei den betroffenen Patienten in der frühpostoperativen Phase sehr ausgeprägt ist (Müller et al. 2001, Sorva 1988), ist es wichtig, einen möglichen Zusammenhang mit operativen und perioperativen Therapiemaßnahmen zu überprüfen. Die Patienten erhalten perioperativ zur Prophylaxe / Therapie eines Hirnödems sowie zur Prophylaxe einer Addisonkrise obligatorisch Dexamethason. Corticosteroide sind, vor allem bei hochdosierter und langfristiger Therapie, mit dem Risiko einer starken Gewichtszunahme assoziiert. In der vorliegenden Studie wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen einer postoperativen Gewichtszunahme mit langfristiger Entwicklung einer Adipositas und den perioperativen Dexamethasongaben bei Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom besteht. Es handelt sich um eine retrospektive Studie anhand der Krankenunterlagen von 58 Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom., die im Rahmen der prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie KRANIOPHARYNGEOM 2000 durchgeführt wurde (Müller et al. 2001).

2 Hintergrund

2.1 Epidemiologie

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

2.2 Embryologie

Kraniopharyngeome sind histologisch niedriggradig maligne intrakranielle Fehlbildungen ektodermalen Ursprungs, die ihren Ausgang von Überresten der Rathke'schen Tasche nehmen. Die Rathke'sche Tasche bildet sich aus einer Einstülpung des primitiven Stomodaeum. Kraniopharyngeome sind lokalisiert entlang dieser anatomischen Lokalisation.

2.3 Pathologie

Histologisch unterschieden werden: Kraniopharyngeome vom adamantinösen Typ, die überwiegend im Kindes- und Jugendalter auftreten und gekennzeichnet sind durch häufige Zystenbildung. Kraniopharyngeome vom papillären Typ, die meist im Erwachsenenalter angetroffen werden und selten mit Verkalkungen einhergehen, weisen häufiger solide als zystische Anteile auf. Mischtypen kommen vor (Weiner et al. 1994, Miller 1994). Kraniopharyngeome sind langsam wachsende Tumoren (Proliferationsindex $<1\%$). Eine reaktive Gliose des angrenzenden gesunden Hirngewebes wird auch als Rosenthalfasern bezeichnet. Trotz op-mikroskopisch kompletter Resektion rezidivieren Kraniopharyngeome in bis zu 20% der Fälle. Eine genetische Disposition für das Kraniopharyngeom ist bisher nicht nachgewiesen (Kleihues et al. 1993, Einhaus et al. 1999).

2.4 Lokalisation

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

2.5 Symptomatik

Kraniopharyngeome sind langsam wachsende Tumoren und können sehr lange asymptomatisch bleiben (Einhaus et al. 1999). Klinische Beschwerden beruhen auf Kompressionserscheinungen (Riede et al. 1995) und lassen sich hauptsächlich in folgende drei Symptomgruppen gruppieren: erhöhter Hirndruck in 55 bis 86% der Fälle, endokrine Dysfunktion in 66 bis 90% und Visuseinschränkungen in 37 bis 68% der Fälle (Einhaus et al. 1999).

Der erhöhte Hirndruck resultiert in der Regel aus einem obstruktiven Hydrozephalus. Symptomatisch zeigen sich sowohl chronische Zeichen einer Hirndrucksteigerung wie Aufmerksamkeits- und Konzentrationsschwäche, Merkfähigkeitsstörungen und Papillenatrophie als auch akute Hirndruckzeichen wie Kopfschmerzen, Erbrechen und Vigilanzstörungen. Visuelle Defizite können sowohl durch direkte Kompression des Nervus opticus und des Chiasma opticum als auch sekundär durch die Hirndruckerhöhung bedingt sein (Janzer et al. 1999).

Endokrine Symptome entstehen durch Kompression von Hypophyse, Hypophysenstiel und Hypothalamus. Betroffen sind die hypothalamisch-hypophysären Achsen für Wachstumshormon, Sexualsteroid, Cortisol und Schilddrüsenhormone. Hieraus ergeben sich das Vorliegen folgender Symptome bei Diagnose: eine pathologische Wachstumsrate bei 23 bis 45%, ein Diabetes insipidus neurohormonalis bei 7,5 bis 25% und eine Hypothyreose bei 12 bis 25 % der Patienten. Eine Adipositas wird zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in 11 bis 18% der Fälle beschrieben (Einhaus et al. 1999, Paja et al. 1995, Sklar 1994, Müller 2003).

2.6 Bildgebende Diagnostik

Computertomographisch ist der Nachweis von Kontrast-Enhancement der soliden Anteile und Zysten kapseln sowie von Verkalkungen möglich. Im MRT erscheinen die zystischen Strukturen als scharf begrenzte homogene hyperintense Areale in der T1-Wichtung, während solide Tumoranteile und Zystenmembranen isointens mit häufig leicht heterogener Struktur imponieren. Unter Gadolinium-Enhancement kommen Kraniopharyngeomzysten als isointense Strukturen mit positivem ringförmigem Enhancement im Kapselbereich zur Darstellung; solide Anteile stellen sich hyperintens dar (Harwood Nash 1994).

2.7 Therapie

2.7.1 Therapiestrategien

2.7.1.1 Intendierte radikale Resektion/ geplante begrenzte Resektion

Es besteht allgemeiner Konsens, dass bei günstiger Lokalisation der Versuch einer op-mikroskopisch kompletten Resektion unter Wahrung der funktionellen Integrität des angrenzenden Hirngewebes die Therapie der ersten Wahl darstellt.

Diese Therapieoption wird bei ungünstiger Lokalisation kontrovers diskutiert und ist gegen eine geplante begrenzte Resektion (Biopsie, partielle/subtotale Resektion) mit anschließender Strahlentherapie abzuwägen (Yasargil et al. 1990, Hoffman et al. 1992, Caldarelli 1998, Hoffman 1994, Rajan et al. 1993, Hetelekidis et al. 1993).

Die publizierten Daten lassen die Interpretation zu, dass hinsichtlich der Rezidivraten zwischen beiden Strategien kein signifikanter Unterschied besteht. Nach radikaler Resektion ist in 95% der Fälle eine postoperative Hormonsubstitution notwendig, bei subtotal resezierten und bestrahlten Patienten in 94% (Becker 1999). Ein Unterschied besteht dahingehend, dass radikal operierte Patienten frühzeitig nach der OP substituitionsbedürftig werden, während subtotal operierte und bestrahlte Patienten erst im weiteren Verlauf hormonelle Defizite entwickeln (Becker et al. 1999, Einhaus et al. 1999).

Wichtiger Faktor in dieser kontroversen Diskussion ist auch der Einfluss der Therapiestrategien auf die postoperative Lebensqualität und die Entwicklung einer Adipositas. Ein Vergleich von radikal operierten und subtotal resezierten Patientengruppen ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gewichtsverlaufes und der Selbsteinschätzung der eigenen Lebensqualität (Müller et al. 2001).

2.7.1.2 Operative Therapie bei Vorliegen eines Hydrozephalus

Häufig liegt präoperativ aufgrund einer tumorbedingten Liquorzirkulationsstörung ein Hydrozephalus internus unterschiedlichen Ausmaßes vor. Durch präoperative Dexamethasontherapie lässt sich häufig die Hirndrucksymptomatik lindern. In einigen Fällen kann eine passagere externe Drainage zur Überbrückung bis zu einem zweiten Eingriff sinnvoll und notwendig sein. Die präoperative Implantation eines permanenten Liquorshunts wird kontrovers diskutiert. Neuere Arbeiten deuten auf eine schlechtere Prognose der so behandelten Patienten hin (Goel 1995). Bei tumorbedingter Liquorzirkulationsstörung ist die Tumorresektion die Therapie der ersten Wahl zur Wiederherstellung der freien Liquorpassage.

2.7.1.3 Zystenkateter

Die Implantation eines Zystenkateters/ Reservoirs ist eine Maßnahme zur Zystenvolumenreduktion, die bei Kindern einen Aufschub von strahlentherapeutischen oder operativen Maßnahmen ermöglicht.

2.7.1.4 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird bei Kraniopharyngeompatienten besonders bei ungünstig lokalisierten Tumoren in Kombination mit einer Teilresektion eingesetzt.

2.7.1.5 Radiochirurgie

Bei vorwiegend monozystischen Kraniopharyngeomen besteht als alternative experimentelle Therapiemaßnahme die Möglichkeit einer stereotaktischen Instillation von Radioisotopen (z.B. ⁹⁰Yttrium, ³²Phosphor, ¹⁹⁸Gold oder ¹⁸⁶Rhenium). Die Wirkung

wird durch eine radiogene Fibrose und funktionelle Zerstörung des flüssigkeitsproduzierenden Zystenepithels erklärt (Voges et al. 1997).

2.7.1.6 Chemotherapie

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

2.7.1.7 Lokale Applikation sklerosierender Substanzen

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

2.7.2 Operative Zugangswege

Standardweg für den operativen Zugang ist die rechts frontotemporale Kraniotomie. Je nach Lokalisation werden auch subfrontal-pterionale, transcallosale und transsphenoidale Zugangswege (bei rein intrasellärer Ausbreitung des Kraniopharyngeoms) gewählt (Einhaus et al. 1999, Alvarez-Garijo et al. 1998, Maira et al. 1995, Laws 1997).

2.7.3 Perioperative Komplikationen

Während bis zur Etablierung der perioperativen hochdosierten Dexamethasontherapie die postoperative Entwicklung eines Hirnödems als Komplikation mit häufig letalem Ausgang im Vordergrund stand (Galicich et al. 1961), spielen seither vor allem Blutungen, Entgleisungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, frühpostoperative endokrine und metabolische Entgleisungen sowie Infektionen eine Rolle (Müller et al. 2001). Die perioperative Letalität wird in der Literatur mit 0-15% angegeben. Choux et al. (1991) werteten die Verläufe von 454 Patienten aus und fanden eine perioperative Letalität von 3,7%.

Im Folgenden werden die für diese Studie im Vordergrund stehenden Komplikationen Hypocortisolismus und Hirnödem näher erläutert.

2.7.3.1 Hypocortisolismus und Hydrocortisonsubstitution

Im Rahmen der endokrinen Ausfälle im Bereich der hypothalamisch-hypophysären Achse liegt bei etwa 25% der Kraniopharyngeompatienten bereits präoperativ ein Hypocortisolismus durch ACTH-Mangel vor (Sklar 1994). Man muss davon ausgehen, dass jeder Kraniopharyngeompatient entweder präoperativ einen manifesten Hypocortisolismus bietet oder ein hohes Risiko, diesen perioperativ zu entwickeln (Müller et al. 2001). Ausfall oder Mangel an ACTH führt zu Symptomen einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz. Hypotonie und Kollapsneigung sind jedoch aufgrund des intakten Renin-Angiotensin-Systems und einer erhaltenen Cortisol-Basalsekretion weniger ausgeprägt als bei primärer Nebenniereninsuffizienz (Morbus Addison) und manifestieren sich häufig erst bei Streßsituationen. Starke körperliche Anstrengung, Verletzungen, Operationen und Infektionen können rasch zum lebensbedrohlichen Bild einer so genannten "Addison-Krise" mit Kreislaufversagen und häufig letalem Ausgang führen (Classen et al. 1998). Selbst nach Ausschluß eines präoperativen Hypocortisolismus sollte daher eine Substitution in Stressdosis auch bei unauffälligen laborchemischen Befunden präoperativ eingeleitet werden. Die normale Substitutionsdosis von Hydrocortison beträgt 10-20 mg/m²KOF/d. Ca. 50% der Tagesdosis werden morgens verabreicht, 30% mittags und 20% abends. In Streßsituationen ist es notwendig, die Substitutionsdosis kurzfristig und vorübergehend zu verdreifachen (Müller et al. 2001). Perioperativ ersetzen Dexamethasongaben die Substitution von Hydrocortison (Kap. 2.7.4)

2.7.3.2 Hirnödem

Das Hirnödem, ist die typische Reaktionsform dieses Organs auf Schädigungen aller Art. Nicht nur Verletzungen und operative Eingriffe am Gehirn, sondern auch Erkrankungen, die primär oder sekundär den Gehirnstoffwechsel beeinträchtigen, kommen als auslösende Faktoren eines Hirnödems in Frage. Ätiologisch unterscheidet man zwischen dem vasogenen Hirnödem, das auf der Grundlage einer Permeabilitätsstörung der Hirngefäße zu einer lokalen Zunahme des Extrazellulär-raums

der weißen Hirnsubstanz führt, und dem zytotoxischen Hirnödem, bei welchem es durch zellmembranschädigende Substanzen primär zum Astrozytenhydrops kommt. Das zytotoxische Hirnödem kann auch sekundär als Folge eines vasogenen Hirnödems auftreten. Die klinischen Zeichen eines Hirnödems reichen von Kopfschmerzen, Unruhe und Verwirrheitszuständen, Übelkeit und Erbrechen, lokalen neurologischen Ausfällen sowie zerebralen Erregungszuständen bis hin zu Bewusstseinsstörungen. Tiefe Bewusstlosigkeit mit weiten Pupillen und Atemstillstand (Bulbärhirnsyndrom) sind Ausdruck eines massiven generalisierten Hirnödems (Schirmer 1998).

2.7.4 Perioperative Dexamethasontherapie

Hochdosierte perioperative Dexamethasongaben gehören heute zur Standardtherapie bei Kraniopharyngeom-Operationen. Erste therapeutische Einsätze von Dexamethason zur Prophylaxe und Therapie von Hypocortisolismus und Hirnödem gehen auf Ingraham et al. (1952) zurück. Damals wurde Dexamethason zunächst zur Vermeidung eines postoperativen Hypocortisolismus bei parasellären neurochirurgischen Eingriffen eingesetzt. Die überraschend guten postoperativen Verläufe wiesen zusätzlich auf einen positiven prophylaktischen Effekt des Dexamethasons auf die Entwicklung eines Hirnödems hin. Galicich et al. (1961) setzten Dexamethason erstmals mit dem Ziel der Hirnödem-Prophylaxe und Hirnödemtherapie bei postoperativen neurochirurgischen Patienten ein. Seit Ende der 1960er Jahre gilt die perioperative Dexamethasontherapie hierbei als etablierte Standardtherapie (Gutin 1977).

Die perioperative Dexamethasontherapie ist in der Therapie des Kraniopharyngeoms indiziert zur Hirnödemprophylaxe und zur hormonellen Substitution bei drohendem postoperativem Hypocortisolismus. Perioperativ ersetzt die Dexamethasontherapie die Substitution von Hydrocortison. (Müller et al. 2001).

2.7.4.1 Therapieschema

Peri- und intraoperativ wird Dexamethason in einer Dosierung von ca. $8 \text{ mg/m}^2 \text{KOF/d}$ verabreicht. Die Gaben erfolgen in vier Einzeldosen alle 6 h. Intraoperativ und frühpostoperativ wird Dexamethason in o.g. Dosierung intravenös appliziert. Bei ausgeprägtem Salzverlustsyndrom wird die zusätzliche Gabe von Hydrocortison in Stressdosis diskutiert. Nach Ausschluss eines Hirnödems werden ab dem 10.

postoperativen Tag die Dexamethasongaben kontinuierlich verringert und es wird überlappend mit der Hydrocortisonsubstitution begonnen. (Müller et al. 2001).

2.7.4.2 Wirkung von Dexamethason bei Prophylaxe und Therapie des Hirnödems

Die Wirkung von Dexamethason beim vasogenen Hirnödem lässt sich auf eine Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke zurückführen. Bei bestehendem Ödem führt dies zu einer schnellen Ödemausschwemmung mit rascher Besserung der Hirndrucksymptomatik (Poeck et al. 1998, Gutin 1977). Zusätzlich greifen Kortikoide in den zum Hirnödem führenden pathogenetischen Ablauf durch Wiederherstellung der gestörten Autoregulation ein und bewirken synergistisch mit anderen Hirndrucksenkenden Maßnahmen eine Verminderung von Hirndruckspitzen (Schirmer 1998).

2.7.4.3 Unerwünschte Wirkungen von Glucocorticoiden

Dexamethason zählt zu den Kortikosteroiden mit rein glucocorticoider Wirkung. Es besitzt die 30fache glucocorticoide Wirkungsstärke im Vergleich zum körpereigenen Cortisol. Bei langfristiger Anwendung von Glucocorticoiden drohen Veränderungen, die denen beim Cushing-Syndrom gleichen: Infektionsneigung, Wundheilungsstörungen, Folgen einer gesteigerten Gluconeogenese (Stammfettsucht, Büffelnacken, Vollmondgesicht), unzureichende Insulinausschüttung (Steroiddiabetes), vermehrter Proteinabbau mit Atrophie der Skelettmuskulatur, Osteoporose, Wachstumsstörung beim Kind, Haut- und Schleimhautatrophie (Lüllmann et al. 1996). In der Literatur finden sich vielfältige Beschreibungen zu unerwünschten Wirkungen bei langfristigem Einsatz von Glucocorticoiden (Glyn 1998, Lenocho et al. 1968, Seale et al. 1986), jedoch nur relativ wenige Studien zu allgemeinen unerwünschten Wirkungen bei kurzfristigen Glucocorticoid-Gaben (Seale et al. 1986, Marquet et al. 1999). Diese Studien beschreiben auch bei hochdosierten kurzfristigen Gaben praktisch kein Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen. Erwähnt werden seltenes Auftreten von Gewichtszunahme, leichter Flüssigkeitsretention, Schlaflosigkeit und Stimmungsveränderungen (Seale et al. 1986).

2.7.4.4 Glucocorticoide und Gewichtsentwicklung

In der Literatur finden sich Studien zur Gewichtsentwicklung unter Therapie mit Glucocorticoiden mit unterschiedlichstem Hintergrund. Tierexperimentelle Untersuchungen versuchen die physiologische Rolle der Glucocorticoide bei der Energie-Balance des Körpers zu klären. Unter anderem ergaben sich hieraus Hinweise darauf, dass Dexamethason auch bei kurzfristiger Anwendung die Energieaufnahme und die Speicherung in Fettdepots stimuliert (Santana et al. 1995). Dosisabhängig zeigte sich allerdings im Tierexperiment eine geringere Gewichtszunahme und geringere Energieausbeute bei steigender Dexamethasondosis (Devenport et al. 1989). Eine Studie mit 20 gesunden Männern (Tatarinni et al. 1996) zeigt, dass die Ursache für eine Adipositas-Entwicklung unter Steroid-Therapie wohl eher durch erhöhte Energie-Zufuhr als durch erhöhte Energie-Ausbeute bedingt ist. Hier wird ein Einfluß der Glucocorticoide auf das sympathische Nervensystem und darüber auf die zentrale Regulation des Hungergefühls postuliert. In diesem Zusammenhang interessant sind auch Studien zum Einfluss von Dexamethasongaben auf den Serum-Leptinspiegel. Leptin, ein in Fettzellen gebildetes Protein, spielt eine zentrale Rolle im Energie-Balance-System, indem es Energiezufuhr und Energieausbeute vermindert. In einer Studie (Larsson et al. 1996) wurde bei 9 gesunden Frauen der Leptinspiegel vor und nach einer einmaligen hochdosierten Dexamethasongabe gemessen. Dexamethason führte innerhalb von 48 Stunden zu einem signifikanten Anstieg der Leptinkonzentration und einem Abfall der Insulinsensitivität. Zu einem ähnlichen Ergebnis führte auch eine Studie von Kiess et al (Kiess et al. 1996), die den Leptinspiegel bei 10 adipösen Kindern und Jugendlichen sowie dessen Beeinflussbarkeit durch eine einmalige Dexamethasongabe untersuchte. Hierbei zeigte sich, dass der Leptinspiegel mit dem BMI positiv korrelierte und in Folge der Dexamethasongabe signifikant anstieg. Glucocorticoide könnten also einerseits über das sympathische Nervensystem einen stimulierenden Einfluss auf die Energieaufnahme haben und andererseits über eine Erhöhung des Leptinspiegels eine Gegensteuerung provozieren.

In einer klinischen Studie (Wilcox et al. 1984) konnten Erfolge im Einsatz von Glucocorticoiden zur Stimulierung des Appetits bei Tumorpatienten gezeigt werden.

Der therapeutische Einsatz erhöhte hier signifikant die Lebensqualität der Patienten. Eine Veränderung des Körpergewichtes wurde allerdings nicht festgestellt. Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen kurzfristigen hochdosierten Glukokortikoidgaben und der Entwicklung einer ausgeprägten Adipositas lieferte eine Studie (Van Dongen-Melman et al. 1995) zum langfristigen Gewichtsverlauf bei Kindern und Jugendlichen nach erfolgreicher Therapie einer akuten lymphoblastischen Leukämie. Der Vergleich von unterschiedlichen Therapieregimes mit und ohne Einsatz hochdosierter Glukokortikoide ergab hier eine signifikant häufigere Tendenz zu extremer und langfristig persistierender Adipositas bei Glukokortikoid-Einsatz. Eine klinische Studie (Reilly et al. 2001) zeigte bei Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie eine um 20% gesteigerte Energieaufnahme unter fünftägiger Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden. Die Gewichtsentwicklung der Patienten tendierte auch in dieser Untersuchung innerhalb der folgenden zwei Jahre zur Ausbildung einer Adipositas. Eine retrospektive Studie zur langfristigen Gewichtsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen nach erfolgreicher Therapie eines Hirntumors (Lustig, Post et al. 2003), in die auch eine große Anzahl Kraniopharyngeompatienten eingebunden war, konnte dagegen kurzfristige hochdosierte Glukokortikoidgaben bei einer Therapiedauer bis zu sechs Monaten nicht als Risikofaktor für eine langfristige Adipositas evaluieren.

Die vorliegende Studie untersucht erstmalig den Einfluss kurzfristiger perioperativer Dexamethasongaben auf die Gewichtsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom.

2.8 Postoperative Morbidität

Die meisten Kraniopharyngeompatienten leiden unter unterschiedlichsten Folgeerscheinungen, die sich vor allem aus der engen Lagebeziehung des Kraniopharyngeoms zum Visusapparat, zum Hypothalamus und zum Ventrikelsystem erklären lassen. Es handelt sich hierbei um endokrine Ausfälle, sowie um ausgeprägte Visusbeeinträchtigungen (Fischer et al. 1998). Eine Hormonsubstitution mehrerer Hormone ist in 85-95% der Fälle nötig. Nach Totalresektion kommt es in 80-93% der Fälle zu einem bleibenden Diabetes insipidus (Lernbecher et al. 1998). Trotz ausreichender hormoneller Substitution entwickeln bis zu 52 % der Patienten im

postoperativen Verlauf eine ausgeprägte Adipositas. Gerade die Adipositasentwicklung führt zu einer gravierenden Beeinträchtigung der Lebensqualität (Müller et al. 2001).

2.8.1 Gewichtsentwicklung und Adipositas

Die Inzidenz einer ausgeprägten Adipositas nach Kraniopharyngeom-OP im Kindes- und Jugendalter wird zwischen 22% und 62% angegeben (Brauner et al. 1987, Sorva 1988). Mindestens die Hälfte dieser Patienten leidet unter extremen Schwierigkeiten, ihr Hungergefühl zu kontrollieren (Roth et al. 1998, Müller et al. 2001) Konventionelle Strategien zur Gewichtkontrolle sind wenig effizient. Eine mögliche Ursache dafür ist u.a. der Bewegungsmangel (Harz et al. 2003), der auch Folge der neurologischen und visuellen Defizite ist. Bei einem Teil der Patienten liegt eine gesteigerte Tagesmüdigkeit vor (Müller et al. 2002). Harz et al. (Harz et al. 2003) untersuchten Energieaufnahme und körperliche Aktivität bei adipösen Kraniopharyngiompatienten im Vergleich mit adipösen Kontrollpatienten. Hier zeigte sich keine gesteigerte Kalorienaufnahme der Kraniopharyngeompatienten im Vergleich mit bezüglich BMI gematchten Kontrollpatienten, sowie signifikant geringere körperliche Aktivität.

Als wesentliche Ursache für Hyperphagie und Adipositas wird die Störung hypothalamischen Gewebes, insbesondere im Bereich des ventromedialen Hypothalamus durch den Tumor diskutiert. Die Hypothese einer hypothalamischen Adipositas wird durch zahlreiche Studien untermauert (DeVile et al. 1996, Müller et al. 2001, Müller et al. 2003) Ein rein neuroanatomisches Erklärungsmodell führt die Ursache einer „hypothalamischen Fettsucht“ auf eine Enthemmung des Hungerzentrums“ im lateralen Hypothalamus zurück in Folge einer Zerstörung des „Sättigungszentrums im ventromedialen Hypothalamus (Stellar 1954, Blundell 1982, Blundell 1990). Dieses Modell wird ergänzt durch neurochemische Erklärungsansätze, die die Bedeutung von Neurotransmittern, Neuromodulatoren und peripheren Hormonen für die Kontrolle des Essverhaltens herausstellen (Bray 1998, Stricker 1978, Blum 1992).

Bei einer Untersuchung des postoperativen Serumleptinspiegels von Kraniopharyngeompatienten fanden sich signifikant erhöhte Leptinkonzentrationen bei Patienten mit suprasellären Tumoranteilen, während Patienten mit ausschließlich sellärer Tumorlokalisation niedrige Leptinspiegel aufwiesen (Roth et al. 1998). Eine

Störung des Rückkopplungsprozesses zwischen dem in Fettzellen gebildeten Leptin und hypothalamischen Rezeptoren wird als möglicher Faktor in der Pathogenese der Adipositas von Kraniopharyngeompatienten postuliert. Als Folge eines gestörten Leptin-Regelmechanismus wird die fehlende Appetithemmung diskutiert (Larsson et al. 1998, Nonogaki et al. 1998, Blum et al. 1997, Ferron et al. 1997).

In einer multizentrischen Studie, die 214 Kinder und Jugendliche mit Kraniopharyngeom einschloss, konnten retrospektiv Risikofaktoren für die Entwicklung einer ausgeprägten Adipositas bei Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom evaluiert werden (Müller et al. 2001). Patienten, die später eine schwere Adipositas entwickelten, boten bereits zum Zeitpunkt der Diagnose einen signifikant höheren BMI-SDS (siehe Kap. 3.2.2.1) als die Gruppe der langfristig normalgewichtigen Patienten. Weiterhin wies die Gruppe der später schwer adipösen Patienten zum Diagnosezeitpunkt einen höheren Körperhöhen-SDS auf. Auch der BMI der Patientmütter war zum Diagnosezeitpunkt signifikant höher als bei der Gruppe der langfristig Normalgewichtigen. Die Rate der Hypothalamusbeteiligungen war in der Gruppe der später schwer Adipösen signifikant höher. Die Beobachtung des postoperativen Gewichtsverlaufs in jährlichem Abstand ergab eine signifikante Gewichtszunahme bereits in der früh-postoperativen Phase (bis drei Jahre nach OP) in der Gruppe der langfristig adipösen Patienten. Hinweise auf ein bereits zu Beginn der Therapie erhöhtes Körpergewicht zeigten sich auch in anderen Untersuchungen (Kaplowitz et al. 1998, Geffner et al. 2004). Sorva et al. wiesen eine starke Gewichtszunahme vieler Patienten innerhalb des ersten postoperativen Jahres nach (Sorva 1988). Hier erhöhte sich die Anzahl der adipösen Patienten bereits innerhalb der ersten drei postoperativen Monate von 6 auf 12 von 21 Patienten, unabhängig von der Ausdehnung der Operation und der Größe des Tumors.

Diese Häufung von Gewichtsanstiegen im unmittelbaren postoperativen Verlauf legt die genauere Untersuchung perioperativer Parameter, wie sie in der vorliegenden Untersuchung unternommen wird, nahe.

2.8.2 Folgen der Adipositas

Müller et al. untersuchten die Patienten hinsichtlich ihrer Lebensqualität (Müller et al. 2001). Zusätzlich zu der ohnehin schon durch die Krankheit selbst geminderten

Lebensqualität zeigte sich in dieser Untersuchung eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des BMI-SDS, also dem Grad der Abweichung vom Normalgewicht im Sinne einer Adipositas, und der Einschätzung der eigenen Lebensqualität.

Aufgrund der Tatsache, dass bei erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel oder Hypopituitarismus Komponenten des metabolischen Syndroms (extreme Stammfettsucht, Dyslipidämie, Insulinresistenz) auftreten (Johansson et al. 1995, Hwu et al. 1997, Hew et al. 1996), wird diskutiert, dass die Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten ebenfalls mit weiteren Komponenten eines metabolischen Syndroms auftritt. Eine Studie an 15 Jugendlichen nach Kraniopharyngeom-OP und einer Kontrollgruppe, die hinsichtlich Alter, Geschlecht, Pubertätsstatus und BMI vergleichbar war, zeigte für die Kraniopharyngeompatienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ausgeprägten Adipositas mit androider Fettverteilung und einer Dyslipidämie. Es wird postuliert, dass für die Kraniopharyngeompatienten auch das Arterioskleroserisiko erhöht sein könnte (Srinivasan et al. 2004).

2.9 Überlebensraten

Die allgemeine Mortalitätsrate von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom liegt nach Literaturangaben zwischen 8 und 24% nach einer Beobachtungszeit von 3 bis 10 Jahren (Fischer et al. 1990, Choux et al. 1991, Fischer et al. 1998). Mit den Fortschritten der operativen Therapie hat sich die Prognose in den letzten 20 Jahren verbessert. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird in der Literatur mit 70 - 100%, die 10-Jahres-Überlebensrate mit 64 - 96% angegeben. Kinder mit Kraniopharyngeom zeigten im Vergleich zu erwachsenen Kraniopharyngeompatienten niedrigere perioperative Mortalitätsraten und höhere Überlebensraten (Wen et al. 1989, Müller 2003).

2.10 Perioperative Letalität

Perioperative Todesursachen bei Kraniopharyngeomoperationen sind Blutungen, Entgleisungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, früh-postoperative endokrine und metabolische Entgleisungen und Infektionen. Nach neueren Literaturangaben liegt die Mortalitätsrate heute bei kompletter Resektion wie auch bei Teilresektion und

nachfolgender Strahlentherapie bei 1 – 3% (Fahlbusch et al. 1999, Einhaus et al. 1999, Becker et al. 1999)

2.11 Spätmortalität

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

3 Material und Methoden

3.1 Studienaufbau

In der vorliegenden Studie wurden die Krankenunterlagen von 81 Patienten, die im Kindes- und Jugendalter wegen eines Kraniopharyngeoms in der Abteilung für pädiatrische Neurochirurgie der Universität Würzburg therapiert wurden, retrospektiv untersucht. Die Studie basiert auf der Auswertung der Patientenakten der stationären Aufenthalte, der Operationsprotokolle, der Anästhesie-Überwachungsbögen, sowie der Akten aus den ambulanten postoperativen Kontrollen in der Kinderpoliklinik.

Die Unterlagen zu 68 operativen Eingriffen konnten in die Studie einbezogen werden. Sie enthielten eine vollständige Dokumentation der perioperativen Dexamethasontherapie und ausreichende Angaben zur Gewichtsentwicklung im ersten postoperativen Jahr. Diese 68 Eingriffe erfolgten an einem Kollektiv von 58 Patienten (27 weiblich - 31 männlich). Für 10 Patienten lag vollständiges Aktenmaterial zu zwei operativen Eingriffen vor. Für alle 58 Patienten wurde die Diagnose Kraniopharyngeom histologisch bestätigt. In allen Fällen wurde zur Prophylaxe / Therapie eines Hirnödems perioperativ Dexamethason verabreicht. Für 52 Patienten lagen Daten zur langfristigen Gewichtsentwicklung vor.

3.1.1 Einfluß perioperativer Parameter auf die langfristige Gewichtsentwicklung

Der erste Teil der Untersuchung (Kap. 4.1 - 4.3) befasst sich mit der Fragestellung, ob perioperative Parameter Einfluss auf die langfristige Gewichtsentwicklung der Patienten hatten.

Zur Untersuchung der langfristigen Gewichtsentwicklung wurden Messwerte für Körperlänge (cm) und Körpergewicht (kg) herangezogen, die bei der letzten ambulanten Kontrolluntersuchung der Patienten (im Median 4,2 Jahre nach der Operation) ermittelt wurden (Müller et al. 2001). Diese Daten konnten in 52 Fällen erhoben werden.

Anhand dieser Daten wurde der BMI der Patienten sowie dessen alters- und geschlechtsspezifische Standardabweichung bei der letzten Kontrolluntersuchung ermittelt (Kap. 3.2.2.1). Im Kollektiv der Patienten wurden drei Gruppen der langfristigen Gewichtsentwicklung unterschieden (Kap. 4.2):

- Normalgewichtige Patienten (BMI<2SD) (N = 26)
- Mäßig adipöse Patienten (BMI = 2-3SD) (N = 6)
- Extrem adipöse Patienten (BMI>3SD) (N = 20)

Im Folgenden wurden die Gruppen der Normalgewichtigen und die der extrem Adipösen miteinander verglichen. Es wurde auf Unterschiede hinsichtlich folgender Parametergruppen untersucht:

- Basisparameter (Kap. 3.2.1)
- Gewichtsentwicklung im ersten postoperativen Jahr (Kap. 3.2.2)
- Operative Strategie / Ausdehnung der Operation (Kap. 3.2.3)
- Erhaltung des Hypophysenstiels (Kap. 3.2.4)
- Prä- und postoperative hormonelle Substitution (Kap. 3.2.5 und 3.2.7)
- Dauer, Dosis und Applikationsform der perioperativen Dexamethasongaben; Substitution von Hydrocortison (Kap. 3.2.6)

Für die 10 Patienten, bei denen zwei operative Eingriffe zur Evaluation vorlagen, wurde für diesen Teil der Untersuchung nur je ein operatives Ereignis nach dem Zufallsprinzip in die Auswertung einbezogen.

3.1.2 Einfluß perioperativer Dexamethasongaben auf die Gewichtsentwicklung innerhalb des ersten postoperativen Jahres

Im zweiten Teil der Studie (Kap. 4.4 und 4.5) wurden kurzfristige Effekte der perioperativen Dexamethasongaben auf die postoperative Gewichtsentwicklung untersucht.

Für diesen Teil der Untersuchung wurden alle operativen Ereignisse herangezogen, die evaluierbar waren. Für das Kollektiv der operativen Ereignisse (N= 68) wurden die Basisparameter, die Parameter der perioperativen Dexamethasongaben und die Parameter der Gewichtsentwicklung im ersten postoperativen Jahr dargestellt. Anschließend wurden diese Parameter hinsichtlich möglicher Korrelationen untersucht.

3.2 Untersuchte Parameter

3.2.1 Basisparameter

Allgemeine Parameter zur Beschreibung des Patientenkollektivs werden im Folgenden als Basisparameter bezeichnet:

- **Geschlecht** (w/m)
- **Datum der OP** in der Abteilung für pädiatrische Neurochirurgie der Universitätskliniken Würzburg (Jahr)
- **Todesfälle** (Anzahl)
- **Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation** (J)
- **Gesamtanzahl der Operationen** (Anzahl): die Gesamtanzahl der Operationen eines Patienten wurde definiert als die Anzahl der neurochirurgischen Eingriffe wegen Kraniopharyngeom in der Abteilung für pädiatrische Neurochirurgie der Universitätskliniken Würzburg oder einem anderen Zentrum, die an dem Patienten insgesamt durchgeführt wurden.
- **Nachbeobachtungsdauer** (J): Die Nachbeobachtungsdauer wurde definiert als die Zeitspanne (J) zwischen der Operation in der Abteilung für pädiatrische Neurochirurgie der Universitätskliniken Würzburg bis zur letzten ambulanten Kontrolluntersuchung.
- **Lebensalter bei der zuletzt durchgeführten ambulanten Kontrolluntersuchung** (J)

3.2.2 Gewichtsentwicklung

Die Krankenunterlagen enthielten Daten zur Gewichtsentwicklung zu folgenden Messzeitpunkten:

- bei stationärer Aufnahme zur Operation: Datum, Körperhöhe/ -länge (cm), Körpergewicht (kg)
- bei Entlassung aus der Klinik: Datum, Körpergewicht (kg)

- zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb des ersten postoperativen Jahres: Datum, Körperhöhe/ -länge (cm), Körpergewicht (kg)
- bei der letzten ambulanten Kontrolluntersuchung: Datum, Körperhöhe/ -länge (cm), Körpergewicht (kg)

Die Werte für die Körperhöhe (cm) basieren auf einer Messung mittels Stadiometer. Eine entsprechende Messung der Körperlänge muss bei Säuglingen und Kleinkindern (bis zum 2. Lebensjahr) im Liegen mittels Messmulde erfolgen. Der endgültige Wert wurde aus drei aufeinander folgenden Messungen gemittelt.

3.2.2.1 Beschreibung der Gewichtsentwicklung mittels BMI und dessen Standardabweichung

Body-Mass-Index (BMI)

Die Beschreibung der Gewichtsentwicklung mittels Body-Mass-Index (BMI) beruht auf Messdaten für Körperlänge (cm) und Körpergewicht (kg).

Die Berechnung erfolgte nach folgender Formel:

$$BMI = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körperhöhe (m)}^2$$

Alters- und geschlechtsspezifische Standardabweichung des BMI (BMI-SDS)

Als Maß für den Grad der Adipositas wurde die alters- und geschlechtsspezifische Standardabweichung des BMI (BMI-SDS) verwendet. Der BMI-SDS wurde ermittelt, indem jeder BMI-Wert mit bezüglich Alter und Geschlecht standardisierten Referenzwerten (Rolland-Cachera 1982, 1991) abgeglichen wurde.

3.2.2.2 Gewichtsveränderung während des stationären Aufenthaltes

Jeweils zu Beginn und bei Beendigung des stationären Aufenthaltes wurde das Körpergewicht der Patienten ermittelt. Anhand dieser Daten konnte der kurze Zeitraum, innerhalb dessen die hochdosierte Dexamethasontherapie erfolgte, gesondert auf eine Veränderung des Körpergewichtes hin untersucht werden. Wegen der fehlenden Messung der Körperlänge bei Beendigung des stationären Aufenthaltes musste an dieser Stelle auf die bezüglich Lebensalter und Geschlecht standardisierte Betrachtung der

Veränderung des BMI-SDS verzichtet werden. Für fast alle Patienten lagen dagegen Daten für die Gewichtveränderung (Delta-KG) während des stationären Aufenthaltes vor. Zur Relativierung der unterschiedlichen Aufenthaltsdauer (s. Kap. 4.3.6) wurde der Parameter Delta-KG/Tag eingeführt:

- Delta-KG: Änderung des Körpergewichts (kg) während des stationären Aufenthaltes
- Delta-KG/Tag: Durchschnittliche Änderungsrate des Körpergewichts pro Tag (kg/d) während des stationären Aufenthaltes.

3.2.2.3 Untersuchung des BMI während des ersten postoperativen Jahres

Die Patienten wurden innerhalb des ersten postoperativen Jahres ein- oder mehrmals nachuntersucht. Im Rahmen der Nachuntersuchung wurden Körperlänge und Körpergewicht ermittelt. Der zeitliche Abstand der Kontrolluntersuchung zur Operation war sehr unterschiedlich. Deshalb wurden jeweils für einen Zeitraum von drei Monaten (1-3 Monate postoperativ, 4-6 Monate postoperativ, 7-9 Monate postoperativ, 10-12 Monate postoperativ) die innerhalb dieses Zeitraums am spätesten gemessenen Werte ermittelt. Für jedes operative Ereignis sollte so mindestens ein Wertepaar (Körperlänge, Körpergewicht) innerhalb des ersten postoperativen Jahres ermittelt werden.

Aus diesen Wertepaaren wurden die alters- und geschlechtsspezifischen Standardabweichungen des Body-Mass-Index (BMI-SDS) anhand der Referenzwerte von Rolland-Cachera (Rolland-Cachera 1982) ermittelt (Kap. 3.2.2.1).

Daraus ergaben sich folgende Parameter:

- BMI-SDS bei OP
- BMI-SDS 1-3 Monate (postop.)
- BMI-SDS 4-6 Monate (postop.)
- BMI-SDS 7-9 Monate (postop.)
- BMI-SDS 10-12 Monate (postop.)

Veränderungen des BMI während des ersten postoperativen Jahres wurden durch folgende Parameter genauer erfasst:

Delta-BMI-SDS: Änderung des BMI-SDS vom Zeitpunkt der OP bis zum Messzeitpunkt (nach dem Eingriff).

- Delta-BMI-SDS 1-3 Monate (postop.)
- Delta-BMI-SDS 4-6 Monate (postop.)
- Delta-BMI-SDS 7-9 Monate (postop.)
- Delta-BMI-SDS 10-12 Monate (postop.)
- max. Delta-BMI-SDS: größte Änderung des BMI-SDS innerhalb des ersten postoperativen Jahres

3.2.2.4 Langfristige Entwicklung des BMI

Die Gruppeneinteilung anhand des langfristigen Gewichtsverlaufs richtet sich wie oben beschrieben (Kap. 3.1) nach dem BMI-SDS bei der zuletzt durchgeführten ambulanten Kontrolluntersuchung:

- Normalgewichtige ($\text{BMI} < 2\text{SD}$)
- Mäßig Adipöse ($\text{BMI} = 2\text{-}3\text{SD}$)
- Extrem Adipöse ($\text{BMI} > 3\text{SD}$)

In diese Gruppeneinteilung konnten 52 Patienten einbezogen werden.

3.2.3 Operative Therapiestrategie / Ausdehnung der Operation

Anhand der Operationsprotokolle wurden folgende operative Strategien differenziert (Kap. 2.7.1):

1. Intendierte radikale Resektion:

- a) OP-mikroskopisch komplette Resektion: zum Zeitpunkt des Operationsendes wurde kein operationsmikroskopisch erkennbarer Tumor in der Operationshöhle zurückgelassen.
- b) Subtotale Resektion: zum Zeitpunkt des Operationsendes befinden sich noch operationsmikroskopisch erkennbare Tumorreste in der Operationshöhle.

2. Keine intendierte radikale Resektion:

- a) Partielle Resektion: der Tumor wurde partiell entfernt.
- b) Probeexzision: der neurochirurgische Eingriff diente ausschließlich der Materialgewinnung für die histopathologische Diagnostik.
- c) Zystenpunktion: der neurochirurgische Eingriff dient ausschließlich der Entlastung einer Tumorzyste oder der Punktion der Zyste zur Materialentnahme für die histopathologische Diagnostik.
- d) Reservoiranlage/Implantation eines Zystenkateters zur Reduktion des Zystenvolumens.

Die Gruppe der Patienten, die eine intendierte radikale Resektion erhielten, wurde hinsichtlich ihrer langfristigen Gewichtsentwicklung (BMI-SDS bei letzter Kontrolle) mit der Patientengruppe, die keine intendierte radikale Resektion erhielt, verglichen.

3.2.4 Postoperativer Zustand des Hypophysenstiels

Anhand der Angaben in den Operationsprotokollen wurde differenziert:

- Hypophysenstiel durchtrennt
- Hypophysenstiel erhalten

Die Gruppe der Patienten, deren Hypophysenstiel intraoperativ durchtrennt wurde, wurde hinsichtlich der langfristigen Gewichtsentwicklung (BMI-SDS bei letzter Kontrolle) und dem Vorliegen einer postoperativen Wachstumshormonsubstitution mit der Gruppe der Patienten, deren Hypophysenstiel erhalten blieb, verglichen.

3.2.5 Medikamentöse Therapie präoperativ

Bei einigen Patienten wurde präoperativ eine hormonelle Substitutionstherapie (Kap. 2.5) durchgeführt. Wir erhoben Daten für das Vorliegen einer Therapie mit :

- Hydrocortison
- L-Thyroxin
- Desmopressin
- Östrogen

- Testosteron
- rekombinantem Wachstumshormon

In einigen wenigen Fällen wurde bereits präoperativ über einen kurzen Zeitraum Dexamethason verabreicht. Diese Gaben wurden bei der Berechnung der perioperativen kumulativen Gesamtdosis an Dexamethason berücksichtigt (Kap. 3.2.6.1).

3.2.6 Peri- und intraoperative Dexamethasontherapie

Die Analyse stützt sich hier auf alle in den Stationskurven und Anästhesie-Überwachungsbögen dokumentierten Dexamethasongaben (mg). Hinzu kam evtl. präoperativ ambulant verabreichtes Dexamethason.

3.2.6.1 Kumulative Gesamtdosis (mg/m²KOF)

Zur Ermittlung der kumulativen Gesamtdosis wurden alle Einzelgaben addiert und durch die Körperoberfläche (m²) (Jakob, 1996) dividiert. Die Werte für Körperlänge (cm) und Körpergewicht (kg) beziehen sich auf den Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik:

$$KOF (m^2) = (Körpergewicht (kg))^{0,425} * (Körperlänge (cm))^{0,725} / 139,32$$

3.2.6.2 Gesamtdauer der perioperativen Dexamethasontherapie in Tagen (d)

Entspricht der Anzahl der aufeinander folgenden Tage, an denen Dexamethason verabreicht wurde

3.2.6.3 Applikationsmodus

Im Hinblick auf den Applikationsmodus wurden oral verabreichtes und intravenös (i.v.) verabreichtes Dexamethason differenziert betrachtet und wie oben beschrieben (Kap. 3.2.6.1) Dauer (d) und kumulative Gesamtdosis (mg/m²KOF) der intravenösen Dexamethasongaben ermittelt.

3.2.6.4 Überlappende Therapie mit Dexamethason und Hydrocortison

Im Falle einer postoperativ eingeleiteten Substitutionstherapie mit Hydrocortison wurde ermittelt, für welchen Zeitraum (d) eine überlappende Therapie mit Dexamethason und Hydrocortison stattfand. Für diesen Zeitraum wurden, wie in Kap. 3.2.6.1 beschrieben, die kumulativen Gesamtdosen ($\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$) des verabreichten Dexamethason sowie des verabreichten Hydrocortison berechnet.

3.2.7 Medikamentöse Therapie postoperativ

Für den unmittelbaren postoperativen Zeitraum wurden Daten über das Vorliegen einer hormonellen Substitutionstherapie erhoben (Kap. 2.5):

- Hydrocortison
- L-Thyroxin
- Desmopressin
- Östrogen
- Testosteron
- rekombinantem Wachstumshormon

In den ersten ein bis zwei postoperativen Jahren findet in der Regel keine Substitution von Wachstumshormon statt. Der Einsatz einer Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon im langfristigen Verlauf wurde in dieser Studie nicht untersucht.

3.3 Datenauswertung und Darstellung

Die Datenauswertung erfolgte mit einem kommerziellen Statistikprogramm (SPSS für Windows Inc.). Es wurden folgende Standardverfahren der deskriptiven und induktiven Statistik verwandt (Weiß 1999):

- Beschreibung der Daten mittels Median und Range
- Schätzung von Gruppenunterschieden zwischen zwei Gruppen: Mann-Whitney-U-Test (nichtparametrischer Test für zwei unverbundene Stichproben): Signifikanz (p)

- Schätzung von Korrelationen zweier Parameter: Spearman-Rank-Correlation-Test: Korrelationskoeffizient (ρ), Signifikanz (p)

Zur Darstellung der Daten wurden folgende Diagrammtypen verwandt:

- Histogramme: zur Darstellung der Verteilung eines Parameters im Kollektiv/ in einer Gruppe
- Box-and-Whiskers-Diagramme: zur Darstellung der Verteilung eines Parameters im Gruppenvergleich (Darstellung des Medians, Boxlänge entspricht dem Interquartilenbereich, Whiskers zeigen Werte im Bereich bis zu 1,5 Boxlängen an)
- Streudiagramme (Punktwolken): zur Darstellung eines Korrelationsverhältnisses zweier Parameter

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Die Krankenunterlagen von 58 Patienten (27w / 31m) mit Kraniopharyngeom wurden retrospektiv evaluiert. Es handelt sich um Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter 18 Jahre alt waren und die im Zeitraum von 1989 bis 2000 in der Abteilung für pädiatrische Neurochirurgie der Universitätskliniken in Würzburg operiert wurden. In Tabelle 1 sind die Basisdaten dieses Patientenkollektivs dargestellt. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation im Median 10,6 Jahre alt (Abbildung 1), die mediane Nachbeobachtungsdauer lag bei 4,2 Jahren. Das mediane Alter bei der letzten Kontrolluntersuchung lag bei 14,8 Jahren (Abbildung 2). In 32 Fällen war dies die erste und einzige Operation, in vielen Fällen wurden die Patienten aber auch mehrmals operiert (Abbildung 3), zum Teil in anderen Zentren. In 48 Fällen waren die Krankenunterlagen für nur eine Operation in Würzburg evaluierbar, in 10 Fällen konnten zwei stationäre Aufenthalte und die jeweils zugehörige Operation evaluiert werden (Die Konsequenzen für die statistische Auswertung wurden in Kap. 3.1 dargelegt).

N	58
Eine einzelne Operation evaluierbar (Anzahl)¹	48
Zwei Operationen evaluierbar (Anzahl)²	10
Geschlecht (w/m)	27w / 31m
Verstorben (Anzahl)	3
OP (Jahr)	1989 - 2000
Alter bei OP (J)	10,6 (0 – 17,5)
Erhaltene Operationen (Anzahl)³	1: 32 Fälle; 2: 16 Fälle; 3: 5 Fälle; 4: 5 Fälle
Dauer der postoperativen Nachbeobachtung (J)⁴	4,2 (0,02 – 9,31)
Alter bei letzter Kontrolluntersuchung (J)	14,8 (2,1 – 24,0)

Tabelle 1: Eigenschaften des Patientenkollektivs

Mediane und *Ranges* werden angegeben.

¹ Eine einzelne Operation evaluierbar (Anzahl): Anzahl der Patienten, für die Krankenunterlagen zu einem einzelnen operativen Ereignis evaluiert werden konnten;

² Zwei Operationen evaluierbar (Anzahl): Anzahl der Patienten, für die Krankenunterlagen zu zwei operativen Ereignissen evaluiert werden konnten;

³ Erhaltene Operationen (Anzahl): Anzahl der neurochirurgischen Operationen, die der Patient insgesamt erhalten hat;

⁴ Dauer der Nachbeobachtung (J): Zeitspanne von der Operation bis zur letzten ambulanten Kontrolluntersuchung.

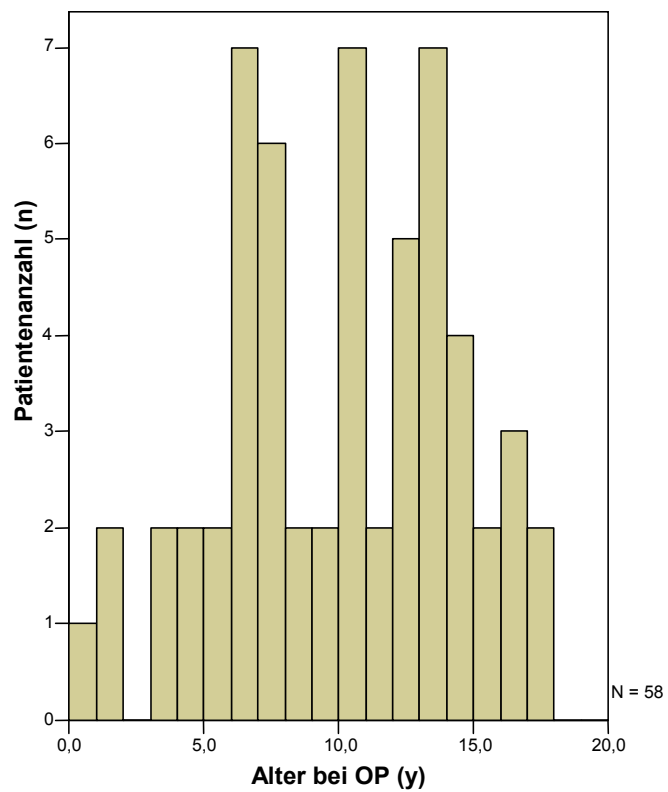


Abbildung 1: Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation (J)

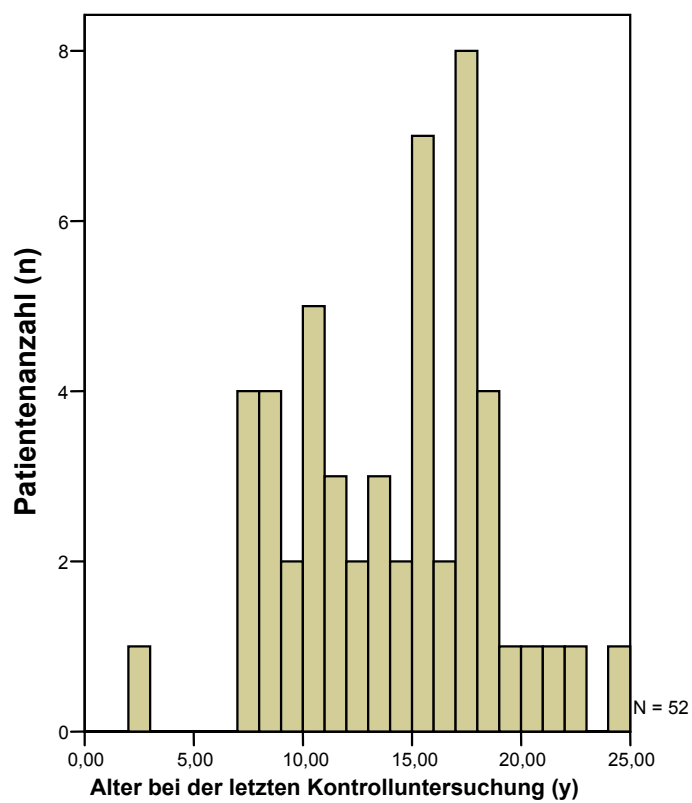


Abbildung 2: Lebensalter bei letzter Kontrolluntersuchung (J)

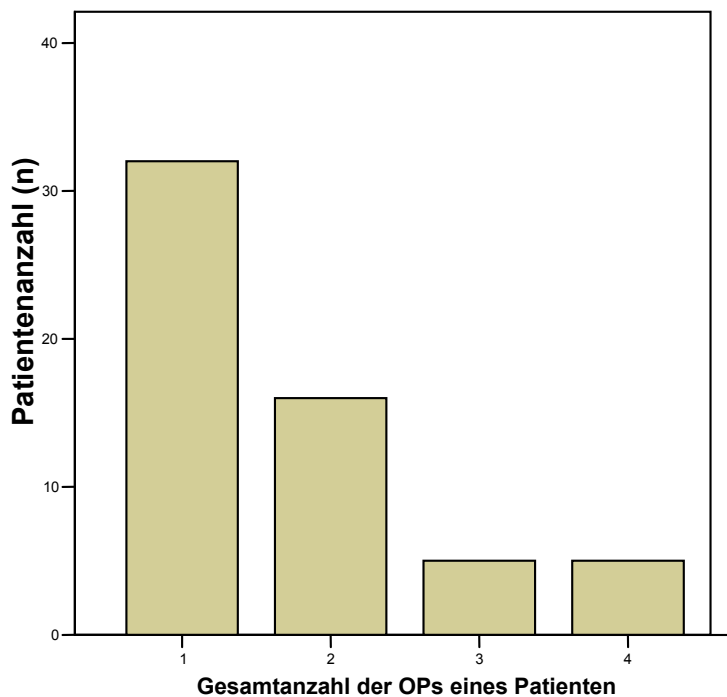


Abbildung 3: Erhaltene Operationen (Anzahl)

4.2 Unterteilung des Patientenkollektivs in drei Gruppen des langfristigen Gewichtsverlaufes

Die Werte des BMI-SDS bei der letzten Kontrolluntersuchung zeigten eine erhebliche Spannweite (Tabelle 2 und Abbildung 4). Das Kollektiv derjenigen Patienten, für die Daten über die langfristige Gewichtsentwicklung erhoben werden konnten (N=52), wurde in drei Gruppen der langfristigen Gewichtsentwicklung unterteilt: Patienten mit einem BMI < 2 SD (Rolland – Cachera 1982, 1991) wurden als normalgewichtig definiert. Patienten mit einem BMI von 2 bis 3 SD wurden als mäßig adipös, solche mit einem BMI > 3 SD als extrem adipös eingestuft (Tabelle 2 und Abbildung 5).

s	Patientenkollektiv	<2SD*	2-3SD*	>3SD*
Fallzahl (N)	52	26	6	20
BMI-SDS*bei letzter Kontrolle	1,97 (-2,7 – 11,7)	0,06 (-2,7 – 1,8)	2,5 (2,2 – 2,9)	5,4 (3,0 – 11,7)

Tabelle 2: Einteilung in drei Gruppen der langfristigen Gewichtsentwicklung nach dem BMI-SDS bei der letzten Kontrolluntersuchung

*BMI-SDS nach Rolland-Cachera (1991); N: Anzahl der Patienten, für die langfristige Gewichtsentwicklung evaluierbar war; **Mediane** und *Ranges* werden angegeben.

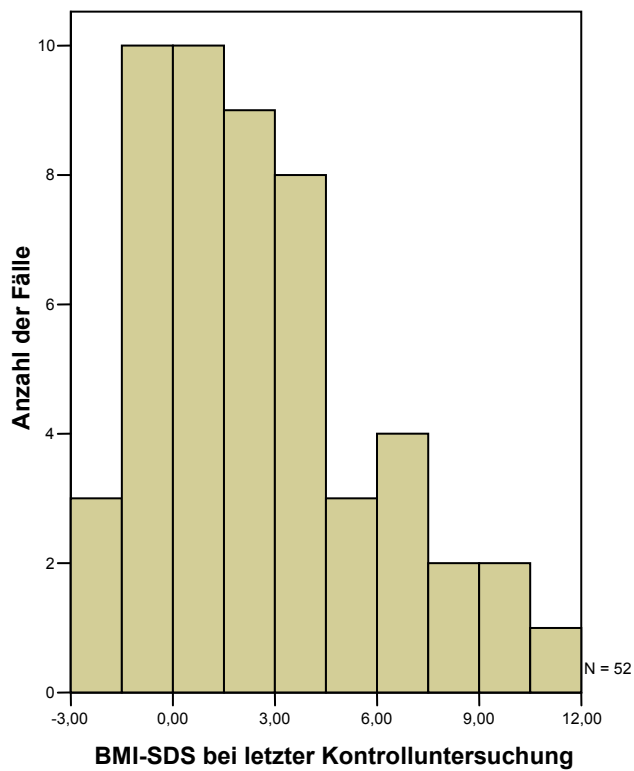


Abbildung 4: Standardabweichung des BMI (BMI-SDS) bei der letzten Kontrolluntersuchung

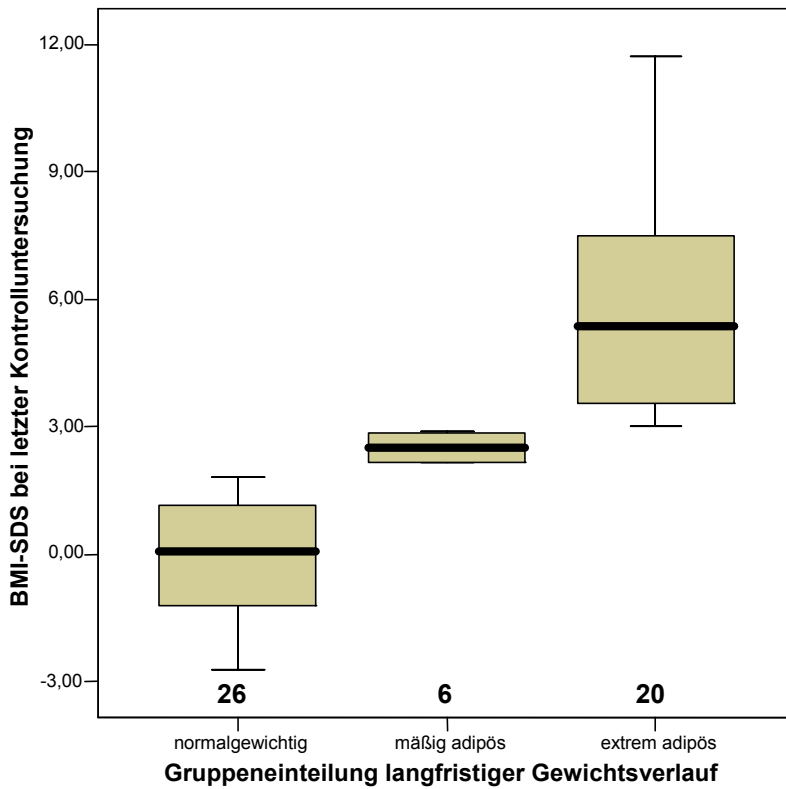


Abbildung 5: Gruppeneinteilung nach dem langfristigen Gewichtsverlauf (normalgewichtig: BMI<2SD, mäßig adipös: 2SD<BMI<3SD, extrem adipös: BMI>3SD)

4.3 Vergleich der Gruppen

4.3.1 Basisparameter

Die Gruppe der langfristig Normalgewichtigen und der extrem Adipösen wurde hinsichtlich ihrer Basisparameter miteinander verglichen. Hinsichtlich Geschlechterverteilung, Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation, Anzahl der erhaltenen Operationen und Dauer der postoperativen Nachbeobachtung bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tabelle 3).

	<2SD	2-3SD	>3SD	p ⁴
Fallzahl (N)	26	6	20	
BMI-SDS bei letzter Kontrolluntersuchung¹	0,06 (-2,7 – 1,8)	2,5 (2,2 – 2,9)	5,4 (3,0 – 11,7)	
Geschlecht	10w / 16m	2w / 4m	12w / 8m	ns
Lebensalter bei Operation (J)	10,9 (1,5 – 17,5)	10,3 (6,7 – 12,8)	9,7 (0,0 – 17,2)	ns
Erhaltene Operationen (Anzahl)²	1 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	ns
1 OP	18 Fälle	2 Fälle	7 Fälle	
2 OP	5 Fälle	2 Fälle	9 Fälle	
3 OP	2 Fälle	0 Fälle	3 Fälle	
4 OP	1 Fall	2 Fälle	1 Fall	
Dauer der postoperativen Nachbeobachtung (J)³	4,3 (0,02 – 7,25)	5,2 (0,4 – 6,1)	3,0 (0,3 – 9,3)	ns
Lebensalter bei letzter Kontrolluntersuchung (J)	15,5 (2,1 – 24,0)	13,7 (11,8 – 17,9)	15,3 (7,0 – 22,1)	ns

Tabelle 3: Basisparameter der drei Gruppen mit unterschiedlicher langfristiger Gewichtsentwicklung.

Mediane und Ranges werden angegeben

¹ BMI-SDS nach Rolland-Cachera bei letzter Kontrolluntersuchung,

² erhaltene Operationen (Anzahl): Anzahl der neurochirurgischen Operationen, die ein Patient insgesamt erhalten hat;

³ Dauer der Nachbeobachtung (J): Zeitspanne von der Operation bis zur letzten ambulanten Kontrolluntersuchung; Mediane und Ranges werden angegeben;

⁴ Signifikanzen (p): Mann-Whitney-U-Test. Vergleich der Gruppen "<2SD" und ">3SD"(ns = nicht signifikant)

4.3.2 Standardabweichung des BMI zum Zeitpunkt der Operation

Es konnte gezeigt werden, dass der BMI-SDS bereits zum Zeitpunkt der Operation in den Gruppen hochsignifikant ($p < 0,001$) unterschiedlich war (Tabelle 4; Abbildung 6).

	<2SD	2-3SD	>3SD	p1
Fallzahl (N)	26	6	20	
BMI-SDS* bei OP	0,4 (-2,6 – 5,6)	2,4 (-0,4 – 3,4)	1,7 (-1,9 – 12,0)	<0,001

Tabelle 4: BMI-SDS zum Zeitpunkt der Operation.

Mediane und Ranges werden angegeben

¹Signifikanzen (p): Mann-Whitney-U-Test. Vergleich der Gruppen "<2SD" und ">3SD"

*nach Rolland - Cachera

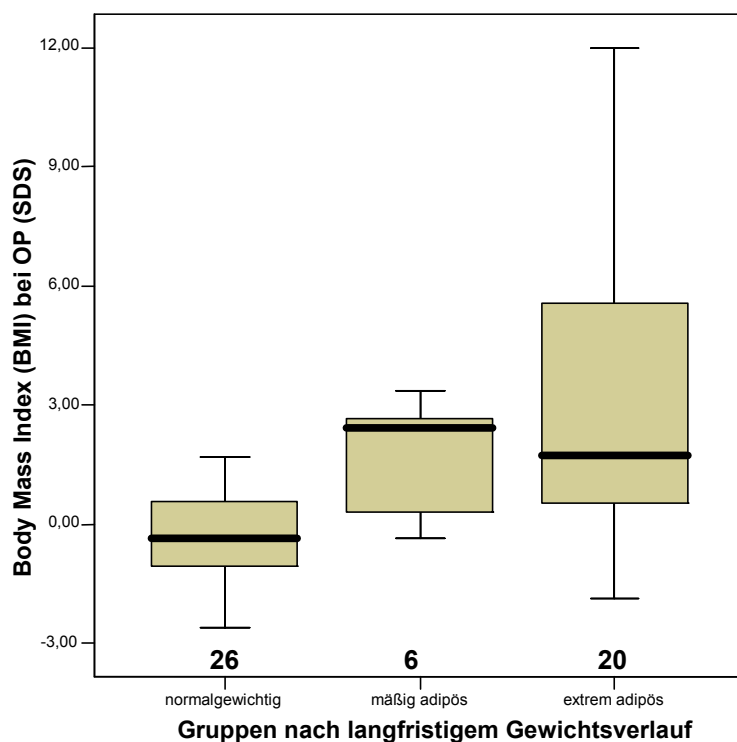


Abbildung 6: Standardabweichung des BMI zum Zeitpunkt der Operation

4.3.3 Operativer Resektionsgrad und Erhalt des Hypophysenstiels

Im gesamten Patientenkollektiv handelte es sich bei der evaluierten Operation in 82,8 % der Fälle um eine intendierte radikale Resektion (Totalresektionen oder subtotale Resektionen). In 17,2 % der Fälle handelte es sich um partielle Resektionen, Probeexzisionen, Zystenpunktionen oder Reservoiranlagen (zusammengefasst unter: keine intendierte radikale Resektion). Im Vergleich der Gruppe der langfristig Normalgewichtigen mit den extrem Adipösen ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Operationsausdehnung (Tabelle 5).

Die Auswertung der OP-Berichte ergab, dass im gesamten Patientenkollektiv in 26 Fällen (44,8%) der Hypophysenstiel intraoperativ durchtrennt wurde und in 18 Fällen (31,0%) erhalten werden konnte. In 12 Fällen fanden sich keine diesbezüglichen Angaben im Operationsbericht oder es lag kein Operationsbericht vor. Ein Vergleich der Gruppe der langfristig Normalgewichtigen mit den extrem Adipösen zeigte im Hinblick auf den postoperativen Zustand des Hypophysenstiels (erhalten/ durchtrennt) keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 5).

		gesamt	<2SD	2-3SD	>3SD	p ³
Fallzahl (N)		58	26	6	20	
Operationsausdehnung (Anzahl d. Fälle)¹	Intendierte radikale Resektion :	48 (82,8%)	22 (84,6%)	4 (66,7%)	19 (95%)	ns
	Totalresektion :	40	19	4	16	
	Subtotale Resektion :	8	3	0	3	
	Keine intendierte radikale Resektion :	10 (17,2%)	4 (15,4%)	2 (33,3%)	1 (5,0%)	
	Partielle Resektion :	4	2	1	1	
	Probeexzision :	2	0	0	0	
	Zystenpunktion :	2	1	1	0	
	Reservoiranlage:	2	1	0	0	
Hypophysenstiel durchtrennt (ja / nein)²		26 / 18	11 / 9	3 / 1	10 / 5	ns

Tabelle 5: Operationsausdehnung und Erhalt des Hypophysenstiels

¹Operationsausdehnung: Definitionen (Kap. 3.2.3);

²Hypophysenstiel durchtrennt (ja/nein). postoperativer Zustand des Hypophysenstiels nach den Angaben in den OP-Protokollen;

³Signifikanzen (p): Mann-Whitney-U-Test. Vergleich der Gruppen "<2SD" und ">3SD" (ns = nicht signifikant)

Ein Vergleich des BMI-SDS bei der letzten Kontrolle zwischen der Gruppe, die eine intendierte radikale Resektion erhielt, und der Gruppe, die keine intendierte radikale Resektion erhielt, zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied (Tabelle 6).

	Intendierte radikale Operation ¹	Keine intendierte radikale Operation ²	p ³
Fallzahl (N)	48	10	
Nicht evaluierbar (N)	3	3	
BMI-SDS* bei letzter Kontrolluntersuchung	2,2 (-2,7 – 11,7)	1,1 (-1,35 – 7,2)	ns

Tabelle 6: Therapiestrategie

¹intendierte radikale Operation: Def. s. Kap. 3.2.3

²keine intendierte radikale Operation: Def. s. Kap. 3.2.3

³Signifikanzen (p): Mann-Whitney-U-Test (ns = nicht signifikant)

*nach Rolland-Cachera (1991)

Die Gruppe der Patienten, deren Hypophysenstiel intraoperativ durchtrennt wurde, hatte im Langzeitverlauf keinen signifikant unterschiedlichen BMI-SDS als die Gruppe der Patienten mit erhaltenem Hypophysenstiel (Tabelle 7).

	Hypophysenstiel durchtrennt	Hypophysenstiel erhalten	p ¹
Fallzahl (N)	26	18	
BMI-SDS* bei letzter Kontrolluntersuchung	2,2 (-2,7 – 9,8)	1,3 (-1,65 – 11,7)	ns

Tabelle 7: Erhalt des Hypophysenstiels

¹Signifikanzen (p): Mann-Whitney-U-Test (ns = nicht signifikant)

*nach Rolland-Cachera (1991)

4.3.4 Hormonsubstitution

Im Folgenden werden die präoperative (Tabelle 8) und die unmittelbare postoperative (Tabelle 9) hormonelle Substitutionstherapie für das Patientenkollektiv, sowie für die einzelnen Gruppen der langfristigen Gewichtsentwicklung dargestellt.

Präoperativ wurde in 15 Fällen Hydrocortison, in 19 Fällen L-Thyroxin, in 17 Fällen Desmopressin, in 2 Fällen Östrogen und in 7 Fällen Wachstumshormon substituiert. Keiner der Patienten erhielt eine Testosteronsubstitution. In 2 Fällen fanden sich keine Angaben zur präoperativen Substitution (Tabelle 8)

	Patientenkollektiv	<2SD	2-3SD	>3SD	p ¹
N	58	26	6	20	
Hydrocortison (ja / nein)	15 / 41	4 / 22	2 / 4	7 / 11	ns
L-Thyroxin (ja / nein)	19 / 37	7 / 19	3 / 3	7 / 11	ns
Desmopressin (ja / nein)	17 / 39	5 / 21	3 / 3	7 / 11	ns
Östrogen (ja / nein)	2 / 54	1 / 25	0 / 6	1 / 17	ns
Testosteron (ja / nein)	0 / 56	0 / 26	0 / 6	0 / 18	ns
Wachstumshormon (ja / nein)	7 / 49	2 / 24	2 / 4	2 / 16	ns
Nicht evaluierbar (N)	2	0	0	2	

Tabelle 8: Präoperative hormonelle Substitution

¹Signifikanzen (p): Mann-Whitney-U-Test. Vergleich der Gruppen "<2SD" und ">3SD" (ns = nicht signifikant)

Im unmittelbaren postoperativen Zeitraum wurde in 49 Fällen Hydrocortison, in 48 Fällen L-Thyroxin, in 44 Fällen Desmopressin, in 2 Fällen Östrogen und in 5 Fällen Wachstumshormon substituiert. Keiner der Patienten erhielt eine Testosteronsubstitution. In 1 Fall fanden sich keine Angaben zur postoperativen Substitution (Tabelle 9).

	Patientenkollektiv	<2SD	2-3SD	>3SD	p ¹
N	58	26	6	20	
Hydrocortison (ja / nein)	49 / 9	21 / 5	6 / 0	19 / 1	ns
L-Thyroxin (ja / nein)	48 / 9	19 / 6	6 / 0	19 / 1	ns
Desmopressin (ja / nein)	44 / 13	18 / 7	5 / 1	18 / 2	ns
Östrogen (ja / nein)	2 / 55	1 / 24	0 / 6	1 / 19	ns
Testosteron (ja / nein)	0 / 57	0 / 25	0 / 6	0 / 20	ns
Wachstumshormon (ja / nein)	5 / 52	0 / 25	2 / 4	2 / 18	ns
Nicht evaluierbar (N)	1	1	0	0	

Tabelle 9: Postoperative hormonelle Substitution

¹Signifikanzen (p): Mann-Whitney-U-Test. Vergleich der Gruppen "<2SD" und ">3SD" (ns = nicht signifikant)

Weder in der präoperativen, noch in der unmittelbaren postoperativen hormonellen Substitutionstherapie zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der langfristig Normalgewichtigen und der extrem Adipösen (Tabelle 8, Tabelle 9).

4.3.5 Peri- und intraoperative Dexamethasontherapie

Die Patienten erhielten perioperativ für im Median 9,3 Tage (1 - 41 Tage) Dexamethasongaben. Die kumulative Gesamtdosis an Dexamethason lag im Median bei 78,9 mg /m² KOF (5,1 – 390,4 mg /m²). Dabei wurden im Median 30,4 mg /m² KOF (5,1 – 147,6 mg /m² KOF) intravenös (i.v.) verabreicht. Die Verteilung dieser Parameter im Patientenkollektiv wird in den Abbildungen 7-9 graphisch dargestellt. Im Median wurde Dexamethason 2,5 Tage lang intravenös appliziert. Eine überlappende Therapie mit Dexamethason und Hydrocortison lag in 27 Fällen vor (Tabelle 10).

	Patientenkollektiv	<2SD	2-3SD	>3SD	p ¹
N	58	26	6	20	
Dauer der Therapie mit Dexamethason (d)	9,3 (1 – 41)	10 (1 – 41)	15 (7 – 34,5)	8,5 (3 – 17)	ns
Kumulative Gesamtdosis Dexamethason (mg /m ² KOF)	78,9 (5,1 – 390,4)	77,8 (8,8 – 390,4)	111,9 (47,5 – 175,0)	77,3 (41,7 – 177,1)	ns
Dauer der intravenösen Gabe von Dexamethason (d)	2,5 (1 – 8,5)	2,5 (1 – 7)	2,5 (1 – 8,5)	3 (1 – 6)	ns
Kumulative Gesamtdosis an intravenös appliziertem Dexamethason (mg / m ² KOF)	30,4 (5,1 – 147,6)	31,3 (8,8 – 115,4)	26,1 (17,8 – 100,3)	30,0 (8,8 – 147,6)	ns
Dauer der gleichzeitigen Gaben von Dexamethason und Hydrocortison (d)	6,3 (0 – 36)	6,5 (0 – 34)	1,5 (0 – 6)	6 (0 – 14)	ns
überlappende Therapie (N)	27	11	5	11	ns
Kumulative Gesamtdosis des gleichzeitig zu Hydrocortison verabreichten Dexamethason (mg / m ² KOF)	0,3 (0,0 – 50,2)	0,0 (0,0 – 50,2)	2,2 (0 – 6,1)	0,9 (0,0 – 28,5)	ns
Kumulative Gesamtdosis des gleichzeitig zu Dexamethason verabreichten Hydrocortison (mg / m ² KOF)	0,0 (0,0 – 387,8)	0,0 (0 – 121,3)	18,0 (0 – 78,1)	4,5 (0,0 – 387,8)	ns

Tabelle 10: Peri- und intraoperative Dexamethasontherapie

Grundlage: alle in den Stationskurven und Anästhesie-Überwachungsbögen dokumentierten Dexamethasongaben (mg). Hinzu kam evtl. präoperativ ambulant verabreichtes Dexamethason (einzelne Definitionen s. Kap. 3.2.6). **Mediane** und **Ranges** werden angegeben

¹Signifikanzen (p): Mann-Whitney-U-Test. Vergleich der Gruppen "<2SD" und ">3SD" (ns = nicht signifikant)

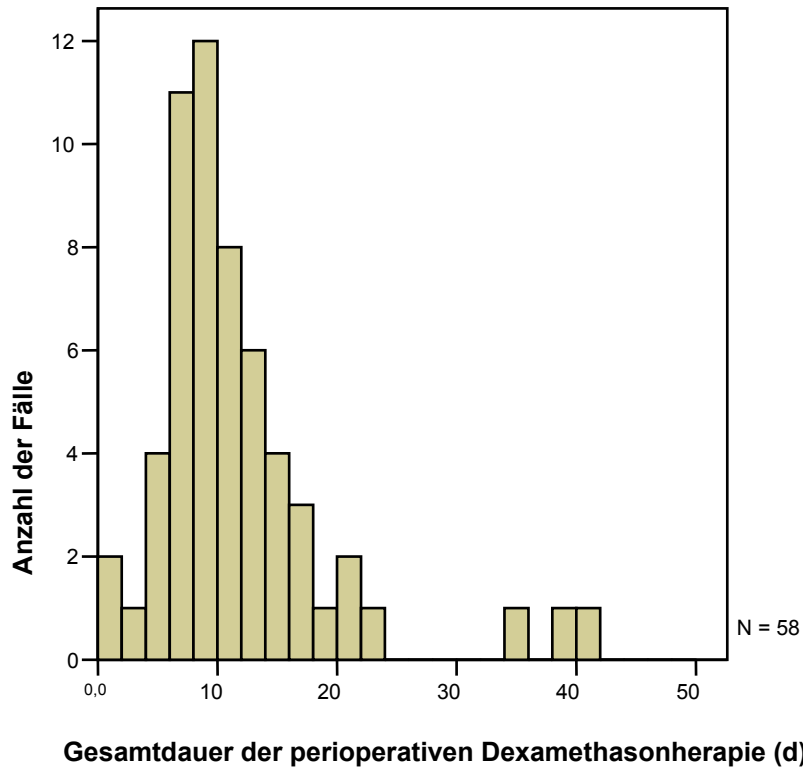


Abbildung 7: Gesamtdauer der perioperativen Dexamethasontherapie

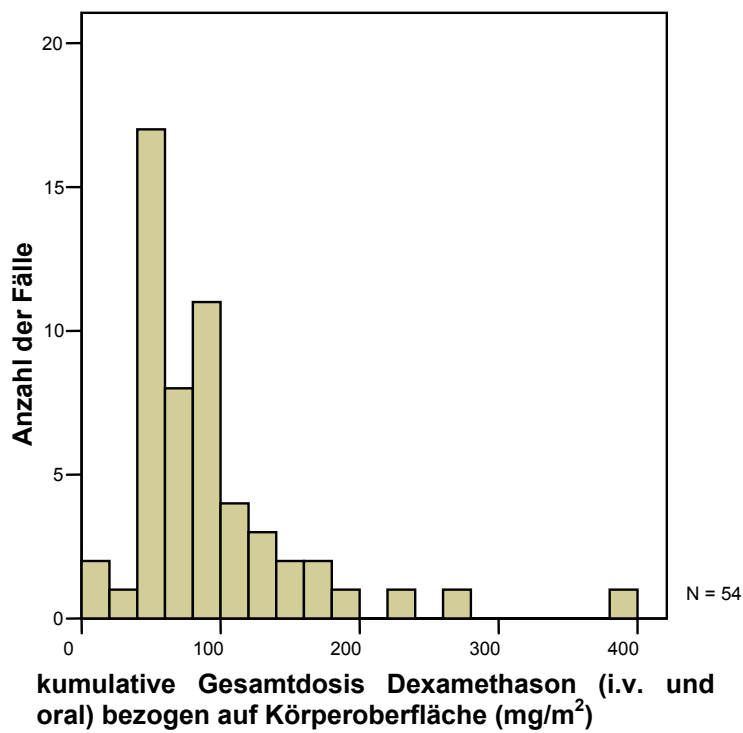


Abbildung 8: Kumulative Gesamtdosis Dexamethason

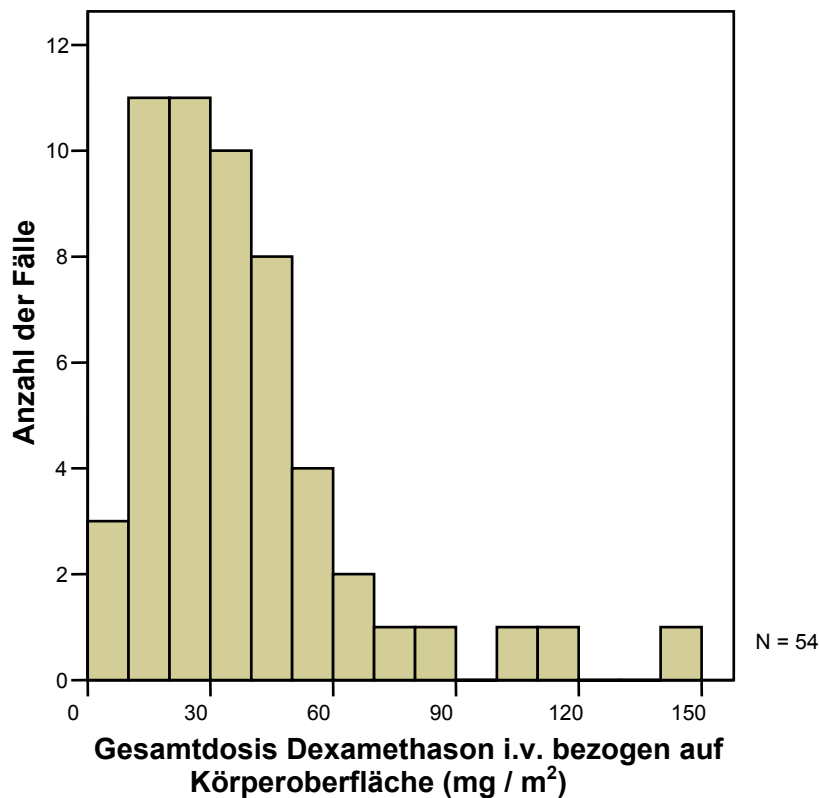


Abbildung 9: Gesamtdosis Dexamethason i.v.

Ein Vergleich der Gruppen der langfristig normalgewichtigen und der extrem adipösen Patienten zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Dauer und kumulativer Gesamtdosis der perioperativen Dexamethasontherapie. Weiterhin gab es keine Unterschiede in Bezug auf Dauer und Dosis intravenöser Dexamethasongaben, sowie Dauer und Dosis einer überlappenden Therapie mit Dexamethason und Hydrocortison (Tabelle 10).

4.3.6 Gewichtsverlauf während des stationären Aufenthaltes

Die stationäre Aufenthaltsdauer lag im Median bei 15 (7-47) Tagen. Für diesen Zeitraum wurde die absolute Veränderung des Körpergewichts (kg), sowie die durchschnittliche Änderungsrate pro Tag (kg/d) ermittelt. Der Median der Gewichtsänderung lag hier bei 0,0 kg (-4,8 – 4,5). Die durchschnittliche Gewichtsänderung pro Tag lag im Median bei 0,0 kg/d (-0,42 – 0,21) (Tabelle 11). Die Verteilung dieser Parameter im gesamten Patientenkollektiv und in den einzelnen

Gruppen wird in den Abbildungen 10-13 dargestellt. Es gab für keinen der o.g. Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der normalgewichtigen und der extrem adipösen Patienten (Tabelle 11).

Median (Range) [N]	Patientenkollektiv	(<2SD)	(2-3SD)	(>3SD)	p ³
Aufenthaltsdauer (d)	15 (7-47) [58]	14 (7-47) [26]	17 (8-47) [6]	18 (9-34) [20]	ns
Delta-KG (kg)¹	0,0 (-4,8-4,5) [46]	0,7 (-4,3-3,3) [21]	-1,5 (-3,4-4,0) [5]	0,1 (-4,8-4,5) [17]	ns
Delta-KG/Tag (kg/d)²	0,0 (-0,42 – 0,21) [46]	0,03 (-0,33-0,14) [21]	-0,07 (-0,42-0,09) [5]	0,01 (-0,37-0,21) [17]	ns

Tabelle 11: Gewichtsverlauf während des stationären Aufenthaltes

Mediane und Ranges werden angegeben

¹Gewichtsänderung (kg): Körpergewicht (kg) am Tage der Entlassung – Körpergewicht (kg) am Tage der stationären Aufnahme;

²durchschnittliche Gewichtsänderung pro Tag (kg/d): Gewichtsänderung (kg) dividiert durch Aufenthaltsdauer (d).

³Signifikanzen (p): Mann-Whitney-U-Test. Vergleich der Gruppen "<2SD" und ">3SD" (ns = nicht signifikant)

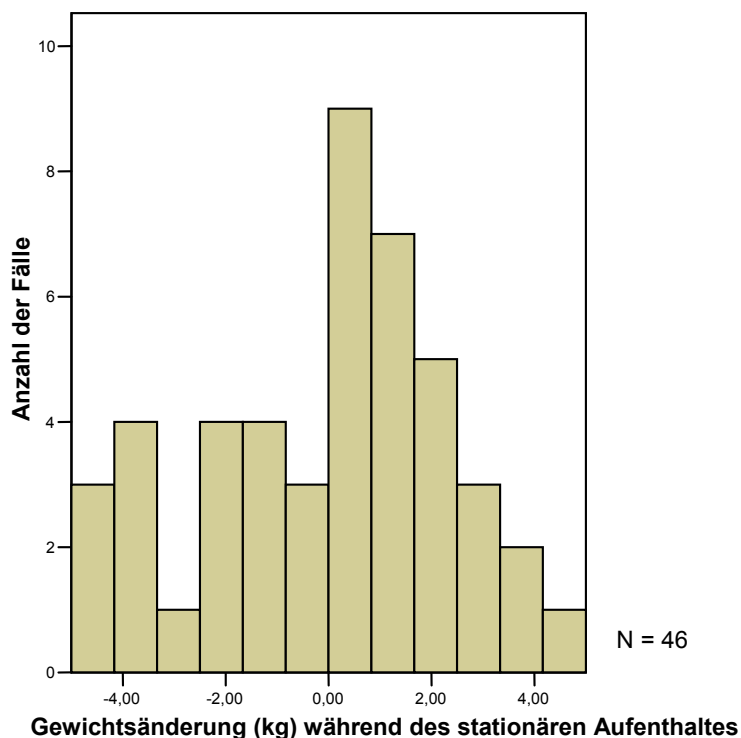


Abbildung 10: Änderung des Körpergewichtes (kg) während des stationären Aufenthaltes

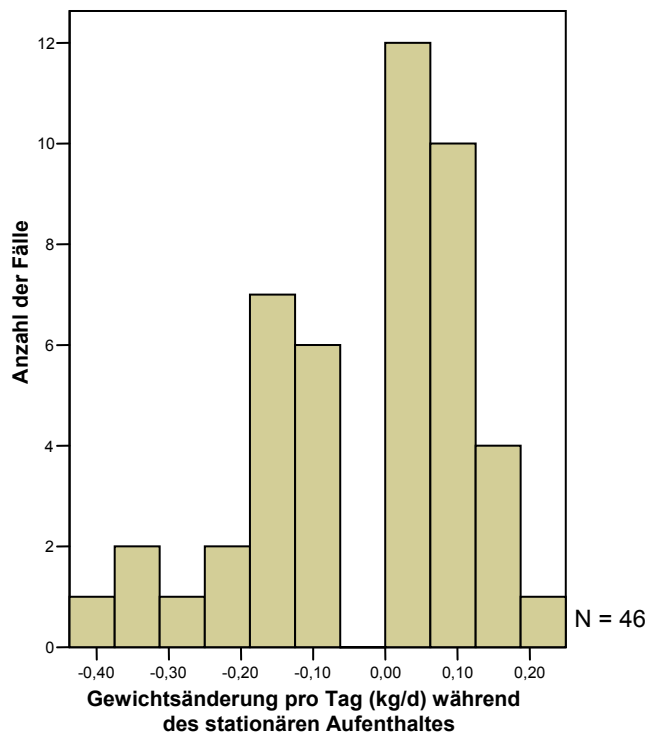


Abbildung 11: Durchschnittliche Änderung des Körpergewichtes pro Tag (kg/d) während des stationären Aufenthaltes

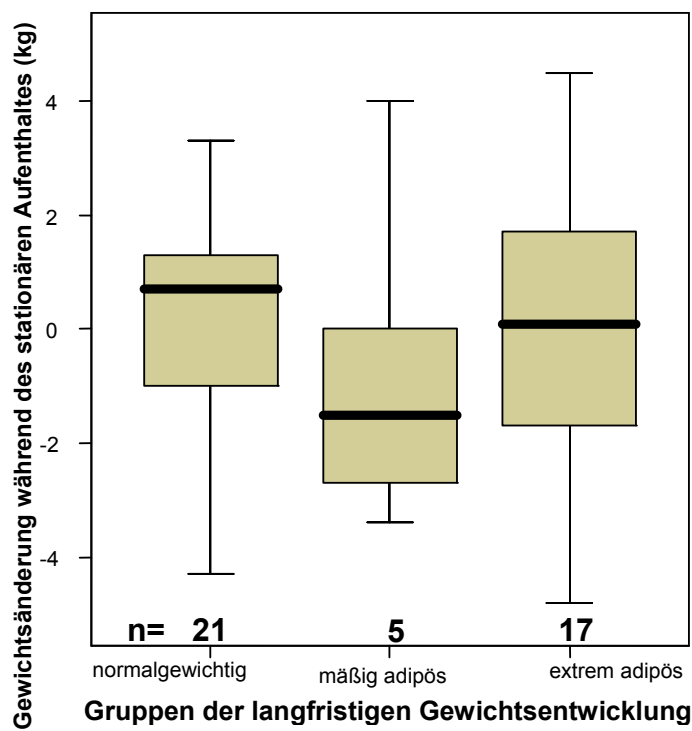


Abbildung 12: Änderung des Körpergewichtes (kg) während des stationären Aufenthaltes;

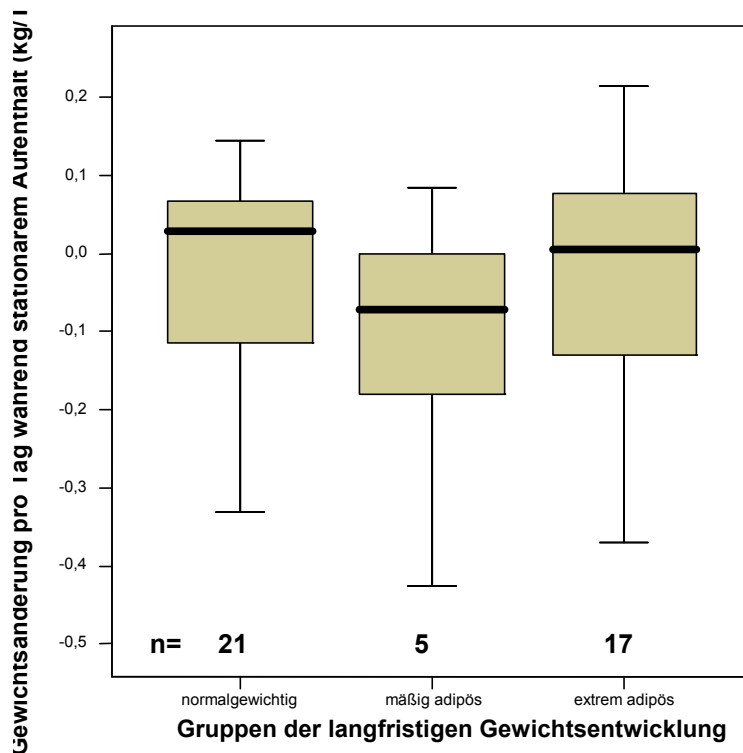


Abbildung 13: Durchschnittliche Änderung des Körpergewichtes pro Tag (kg/d) während des stationären Aufenthaltes

4.3.7 Gewichtsverlauf im ersten postoperativen Jahr

Für den Gewichtsverlauf im ersten postoperativen Jahr konnten für die Monate 1-3 nach der Operation in 26 Fällen, für die Monate 4-6 in 21 Fällen, für die Monate 7-9 in 18 Fällen und für die Monate 10-12 in 12 Fällen Daten zu Körperlänge und Körpergewicht erhoben werden (Tabelle 12).

Tabelle 12 beschreibt die Gewichtsentwicklung im ersten postoperativen Jahr mittels BMI-SDS. Im Gesamtkollektiv stieg der mediane BMI-SDS von 0,5 zum Zeitpunkt der Operation auf 2,1 im Zeitraum 10-12 Monate postoperativ. Die Gruppe der langfristig Normalgewichtigen zeigt dabei einen Anstieg des medianen BMI-SDS von -0,4 auf 1,4. Der mediane BMI-SDS in der Gruppe der extrem Adipösen stieg von 1,7 auf 3,9. In beiden Gruppen ist die stärkste Veränderung im Sinne einer Gewichtszunahme im Verlauf der ersten drei postoperativen Monate zu verzeichnen (Tabelle 12 und Abbildung 14).

Median (Range) [N]	Patienten- kollektiv	<2SD	2-3SD	>3SD	p²
bei OP	0,5 (-2,6 – 12,0) [58]	-0,4 (-2,6 – 5,62) [26]	2,4 (0,4 – 3,4) [6]	1,7 (-1,9 – 12,0) [20]	p< 0,001**
1-3 Monate postop.	1,9 (-0,8 – 6,6) [26]	0,9 (-0,8 – 2,6) [11]	2,3 (1,0 – 6,7) [4]	3,0 (0,1 – 6,2) [9]	p<0,05*
4-6 Monate postop.	2,2 (-1,6 – 13,3) [21]	0,7 (-1,6 – 5,3) [12]	2,2 [1]	3,7 (2,2 – 13,3) [8]	p<0,05*
7-9 Monate postop.	1,4 (-2,3 – 7,5) [18]	1,3 (-1,6 – 3,3) [9]	2,7 (1,2 – 2,9) [3]	3,6 (-2,3 – 7,5) [5]	ns
10-12 Monate postop.	2,1 (-2,1 – 4,9) [12]	1,4 (-2,1 – 4,7) [7]	2,3 (2,1 – 2,5) [2]	3,9 (3,7 – 4,9) [3]	ns
bei letzter Kontrollunter- suchung	1,97 (-2,7 – 11,7) [52]	0,06 (-2,7 – 1,8) [26]	2,5 (2,2 – 2,9) [6]	5,4 (3,0 – 11,7) [20]	P<0,001**

Tabelle 12: BMI-SDS¹ im ersten postoperativen Jahr

Mediane, Ranges und [N] werden angegeben

¹nach Rolland Cachera (1991)

²Signifikanzen (p): Mann-Whitney-U-Test. Vergleich der Gruppen "<2SD" und ">3SD" (ns = nicht signifikant; * signifikant auf dem Niveau <0,05; ** hochsignifikant auf dem Niveau <0,001))

Der statistisch hochsignifikante Unterschied (p<0,001) des BMI-SDS zum OP-Zeitpunkt war bereits bekannt. Auch für den Messzeitraum 1-3 Monate, sowie 4-6 Monate nach der Operation zeigte sich ein signifikant (p<0,05) höherer BMI-SDS in der Gruppe der langfristig Adipösen als in der Gruppe der Normalgewichtigen. Für die Monate 7-9 und 10-12 erreichten die Werte keine statistische Signifikanz, wohl aufgrund der niedrigen Fallzahl (Tabelle 12).

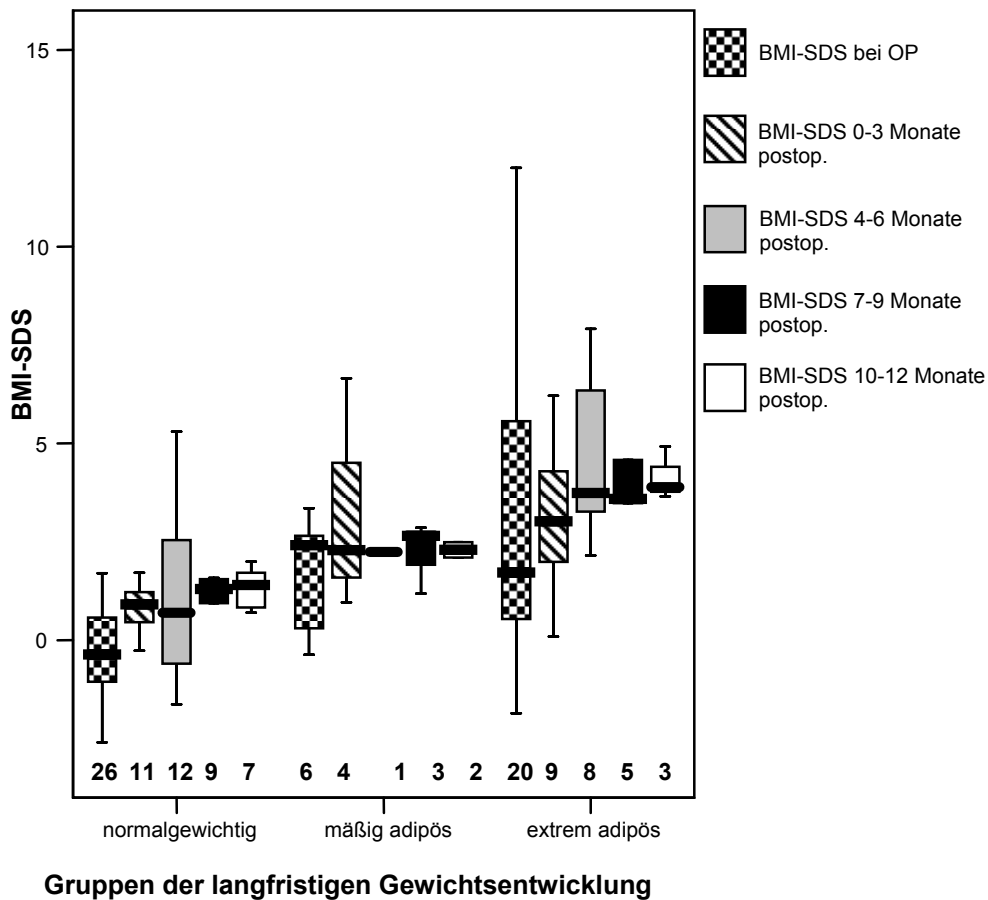


Abbildung 14: BMI-SDS innerhalb des ersten postoperativen Jahres in den Gruppen der langfristigen Gewichtsentwicklung

Die Änderung des BMI-SDS (Delta-BMI-SDS) innerhalb des ersten postoperativen Jahres ist in Tabelle 13 dargestellt. Die größte Änderung des BMI-SDS im Sinne einer Gewichtszunahme fand sowohl in der Gruppe der langfristig normalgewichtigen Patienten als auch in der Gruppe der langfristig extrem adipösen Patienten innerhalb der ersten drei postoperativen Monate statt. Für keinen der Meßzeiträume ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die maximale Änderung des BMI-SDS innerhalb des ersten Jahres war in den Gruppen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich.

Median (Ranges) [N]	Patientenkollektiv	<2SD	2-3SD	>3SD	p ³
Monate 1-3 postop.	0,83 (-0,99 – 4,06) [26]	0,81 (-0,02-2,3) [11]	0,45 (-0,99 – 4,06) [4]	1,28 (-0,74- 3,84) [9]	ns
Monate 4-6 postop.	1,3 (-1,24 – 6,42) [21]	0,46 (-1,24- 5,98) [12]	0,41 [1]	2,4 (0,52-6,42) [8]	ns
Monate 7-9 postop.	1,09 (-2,14 – 5,76) [18]	0,93 (-0,41- 3,88) [9]	0,21 (-0,7-1,55) [3]	2,28 (-2,14 – 5,76) [5]	ns
Monate 10-12 postop.	1,48 (-0,86 – 5,32) [12]	1,21 (-0,21 – 5,32) [7]	-0,71 (-0,86 - - 0,55) [2]	2,45 (2,19 – 4,47) [3]	ns
Größtes Delta BMI-SDS im ersten postoperativen Jahr ²	1,3 (-0,7 – 6,4) [39]	1,0 (-0,4 – 6,0) [18]	0,9 (-0,7 – 4,1) [4]	1,7 (-0,7 – 6,4) [15]	ns

Tabelle 13: Änderung der BMI-Standardabweichungen¹ innerhalb des ersten postoperativen Jahres

Mediane und Ranges werden angegeben

¹Delta-BMI-SDS: BMI-SDS zum Messzeitpunkt (1-3, 4-6, 7-9, 10-12 Monate postoperativ) – BMI-SDS zum Zeitpunkt der Operation;

²größtes Delta-BMI-SDS im ersten postoperativen Jahr: größter BMI-SDS im ersten postoperativen Jahr – BMI-SDS zum Zeitpunkt der Operation

³Signifikanzen (p): Mann-Whitney-U-Test. Vergleich der Gruppen "<2SD" und ">3SD" (ns = nicht signifikant)

4.4 Beschreibung des Kollektivs der operativen Eingriffe

Im Folgenden wird das Kollektiv der operativen Eingriffe vorgestellt. Es umfasst, wie in Kap. 3.1 beschrieben, die 58 operativen Eingriffe, die den Statistiken in Kap. 4.1 bis Kap. 4.3 zu Grunde liegen, sowie 10 weitere operative Eingriffe an 10 Patienten desselben Kollektivs. Die Beschreibung schließt Basisparameter (Kap. 4.4.1), Dauer und Dosis der perioperativen Dexamethasontherapie (Kap. 4.4.2) und die Gewichtsentwicklung im ersten postoperativen Jahr (Kap. 4.4.3) ein.

4.4.1 Basisparameter

Das Kollektiv umfasst 68 neurochirurgische Eingriffe (30 Eingriffe an weiblichen, 38 an männlichen Patienten), die im Zeitraum von 1989-2000 an 58 Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom (Patientenkollektiv s. Kap. 4.1) in der Abteilung für pädiatrische Neurochirurgie der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt wurden. Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag bei 10,6 Jahren. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 4,13 Jahre (Tabelle 14).

N	68
Geschlecht der Patienten	30w / 38m
Zeitpunkt der Operation (Jahr)	1989 - 2000
Alter der Patienten bei Operation (J)	10,6 (0 – 17,5)
Postoperative Nachbeobachtungsdauer (J)¹	4,13 (0,02 – 9,31)

Tabelle 14: Eigenschaften des Kollektivs der operativen Eingriffe

Mediane und Ranges werden angegeben

¹Postoperative Nachbeobachtungsdauer: Zeitspanne von der Operation bis zur letzten ambulanten Vorstellung (J)

4.4.2 Perioperative Dexamethasongaben

Eine vollständige Dokumentation der perioperativen Dexamethasongaben lag in 61 Fällen vor. Die mediane Therapiedauer betrug 9 Tage, die mediane kumulative Gesamtdosis lag bei 77,1 mg/m² KOF. Hierbei wurden im Median 30,0 mg/m² KOF intravenös verabreicht. Eine überlappende Therapie mit Dexamethason und Hydrocortison dauerte im Median 1 Tag. Dabei wurde im Median Dexamethason in einer Dosis von 0,9 mg/m² KOF und Hydrocortison in einer Dosis von 3,6 mg/m² KOF verabreicht (Tabelle 15).

N	61
Dauer der Therapie mit Dexamethason (d)	9 (1 - 41)
Kumulative Gesamtdosis Dexamethason (mg / m² KOF)	77,1 (5,1 – 390,4)
Kumulative Gesamtdosis Dexamethason i.v. (mg / m² KOF)	30,0 (5,1 – 147,6)
Dauer der gleichzeitigen Gaben von Dexamethason und Hydrocortison (d)	1 (0 – 15)
Kumulative Gesamtdosis des gleichzeitig zu Hydrocortison verabreichten Dexamethason (mg / m² KOF)	0,9 (0 – 50,2)
Kumulative Gesamtdosis des gleichzeitig zu Dexamethason verabreichten Hydrocortison (mg / m² KOF)	3,6 (0 – 387,8)

Tabelle 15: Perioperative Dexamethasontherapie

Grundlage: alle in den Stationskurven und Anästhesie-Überwachungsbögen dokumentierten Dexamethasongaben (mg). Hinzu kam evtl. präoperativ ambulant verabreichtes Dexamethason (einzelne Definitionen s. Kap. 3.2.6) **Mediane** und **Ranges** werden angegeben

4.4.3 Gewichtsentwicklung im ersten postoperativen Jahr

4.4.3.1 Veränderung des Körpergewichts während des stationären Aufenthaltes

Daten zu Gewichtsveränderungen während des stationären Aufenthaltes (Körpergewicht bei Aufnahme und Entlassung) lagen in 55 Fällen vor. Die mediane Aufenthaltsdauer betrug 15 (4 - 47) Tage. Dabei veränderte sich das Körpergewicht während des stationären Aufenthaltes im Median absolut um 0,0 kg (-6,4-4,5), bei einer Änderungsrate pro Tag von im Median 0,0 kg/d (-0,43-0,27) (Tabelle 16). Die Verteilung dieser Parameter im gesamten Kollektiv wird in Abbildung 15 und Abbildung 16 dargestellt.

N	55
Aufenthaltsdauer (d)	15 (4 - 47)
Delta KG (kg)¹	0,0 (-6,4 - 4,5)
Delta KG/Tag (kg/d)²	0,0 (-0,43 - 0,27)

Tabelle 16: Veränderung des Körpergewichts während des stationären Aufenthaltes

Mediane und *Ranges* werden angegeben

¹Gewichtsänderung (kg): Körpergewicht (kg) am Tage der Entlassung – Körpergewicht (kg) am Tage der stationären Aufnahme;

²durchschnittliche Gewichtsänderung pro Tag (kg/d): Gewichtsänderung (kg) dividiert durch Aufenthaltsdauer (d).

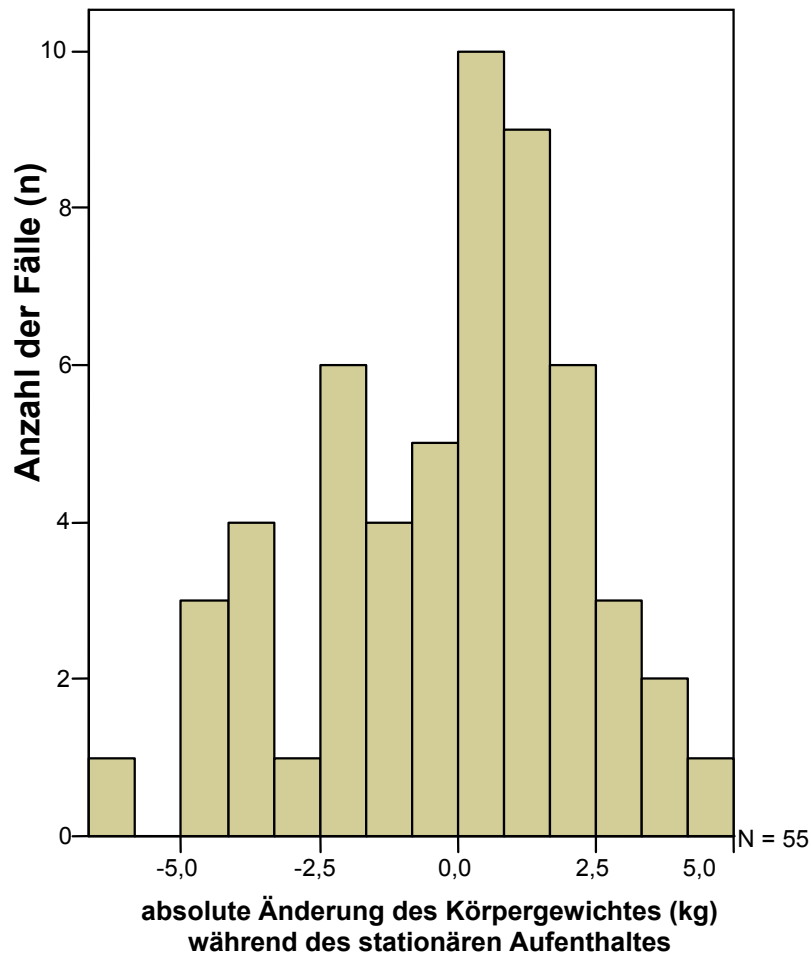


Abbildung 15: Absolute Änderung des Körpergewichtes während des stationären Aufenthaltes

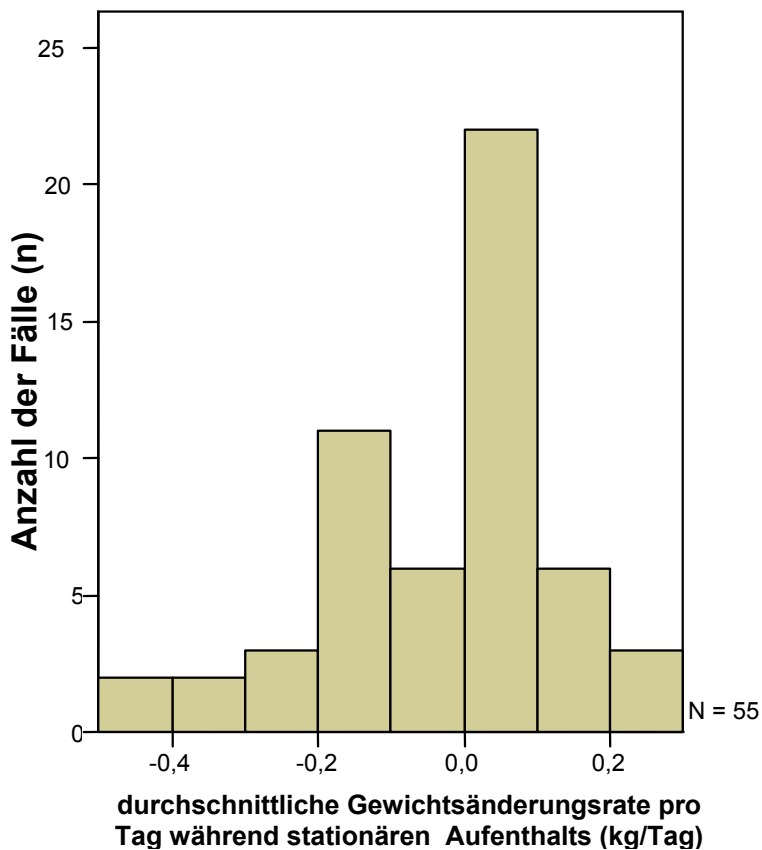


Abbildung 16: Durchschnittliche Gewichtsänderungsrate pro Tag während des stationären Aufenthalts (kg/Tag)

4.4.3.2 Veränderung des BMI-SDS im ersten postoperativen Jahr

Angaben zu Körperlänge und Körpergewicht konnten für die postoperativen Monate 1-3 in 27 Fällen, für die Monate 4-6 in 23 Fällen, für die Monate 7-9 in 22 Fällen und für die Monate 10-12 in 15 Fällen erhoben werden (Tabelle 17).

Der mediane BMI-SDS stieg von 0,6 (-2,6 - 12,0) zum Zeitpunkt der Operation auf 2,0 (2,1 - 4,9) 10-12 Monate postoperativ. Der größte Anstieg war hierbei innerhalb der ersten drei postoperativen Monate zu verzeichnen (Tabelle 17 und Abbildung 17).

	N	BMI-SDS	Delta-BMI-SDS ¹
bei OP	68	0,6 (-2,6 - 12,0)	
Monate 1-3	27	2,0 (-0,8 - 6,6)	0,8 (-1,0 - 4,1)
Monate 4-6	23	2,2 (-2,6 - 13,3)	1,3 (-1,2 - 6,4)
Monate 7-9	22	1,7 (-2,3 - 7,5)	1,2 (-2,1 - 5,8)
Monate 10-12	15	2,0 (-2,1 - 4,9)	1,2 (-0,9 - 5,3)
Maximalwerte im ersten postoperativen Jahr²	46	2,1 (-2,6 - 13,3)	1,3 (-0,7 - 6,4)

Tabelle 17: Veränderung des BMI-SDS im ersten postoperativen Jahr

Mediane und Ranges werden angegeben

¹Delta-BMI-SDS: Differenz der BMI-SDS zwischen Operation und postoperativer Messung;

²Maximalwerte im ersten postoperativen Jahr: aus allen Quartalen wurden die maximalen Werte für BMI-SDS herangezogen.

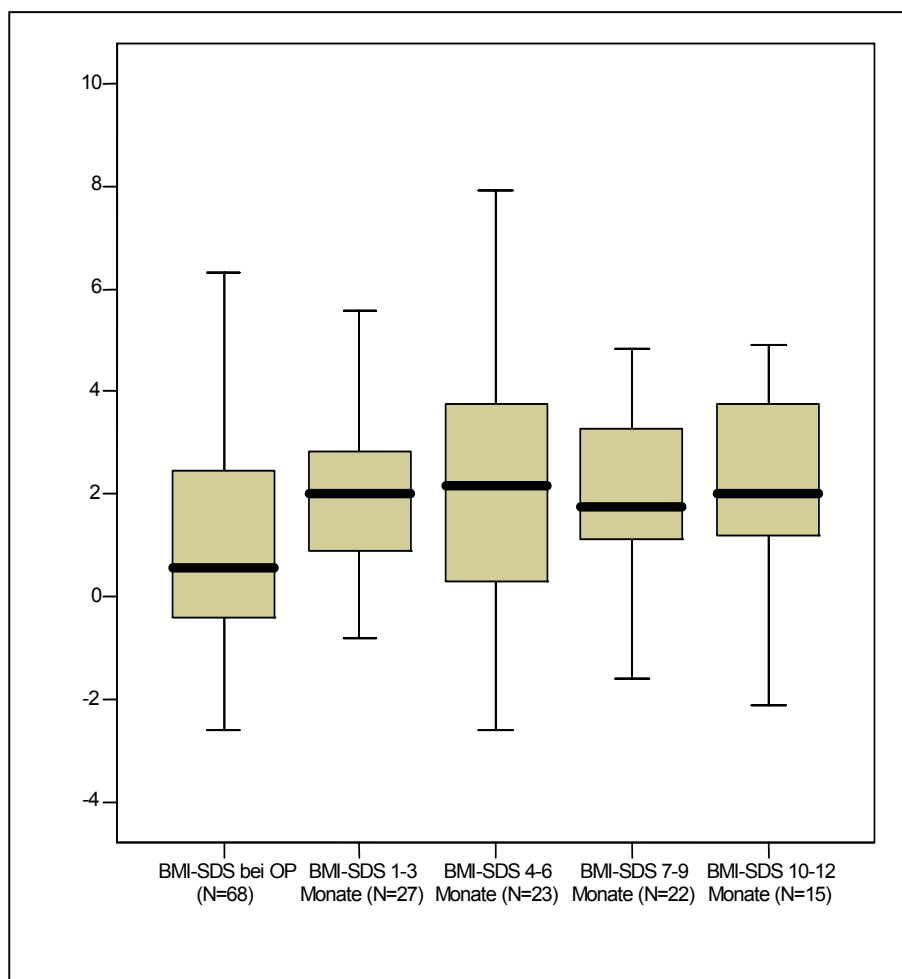


Abbildung 17: BMI-SDS im ersten postoperativen Jahr

4.5 Einfluss der perioperativen Dexamethasontherapie auf die Gewichtsentwicklung im ersten postoperativen Jahr

Die Parameter zur Beschreibung der perioperativen Dexamethasontherapie (8 Parameter) wurden auf Korrelationen zu den Parametern der postoperativen Gewichtsentwicklung (7 Parameter) hin überprüft (Spearman Rank Correlation Test, Kap. 3.3) Insgesamt wurden so 56 Parameterpaare auf Korrelationen hin überprüft (Tabelle 18).

Parameter zur Beschreibung der perioperativen Dexamethasontherapie	Parameter zur Beschreibung der Gewichtsentwicklung im ersten postoperativen Jahr
Dauer der Therapie mit Dexamethason (d)	Delta-KG stationär (kg)
Kumulative Gesamtdosis Dexamethason (mg/m ² KOF)	Delta-KG /Tag stationär (kg/d)
Dauer der intravenösen Gabe von Dexamethason (d)	Delta-BMI-SDS 1-3 Monate
Kumulative Gesamtdosis an intravenös appliziertem Dexamethason (mg/m ² KOF)	Delta-BMI-SDS 4-6 Monate
Dauer der gleichzeitigen Gaben von Dexamethason und Hydrocortison (d)	Delta-BMI-SDS 7-9 Monate
überlappende Therapie (N)	Delta-BMI-SDS 10-12 Monate
Kumulative Gesamtdosis des gleichzeitig zu Hydrocortison verabreichten Dexamethason (mg/m ² KOF)	Delta-BMI-SDS max
Kumulative Gesamtdosis des gleichzeitig zu Dexamethason verabreichten Hydrocortison (mg/m ² KOF)	

Tabelle 18: Parameter zur Beschreibung von perioperativer Dexamethasontherapie und Gewichtsentwicklung im ersten postoperativen Jahr

Ergebnisse:

Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen folgenden Parametern:

- Kumulative Gesamtdosis Dexamethason (mg /m² KOF) und Delta-KG stationär (kg): p = 0,016, rho = 0,347 (Abbildung 18)
- Kumulative Gesamtdosis Dexamethason (mg /m² KOF) und Delta-KG /Tag stationär (kg/d): p = 0,039, rho = 0,298 (Abbildung 19)

Für keines der übrigen Parameterpaare ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation.

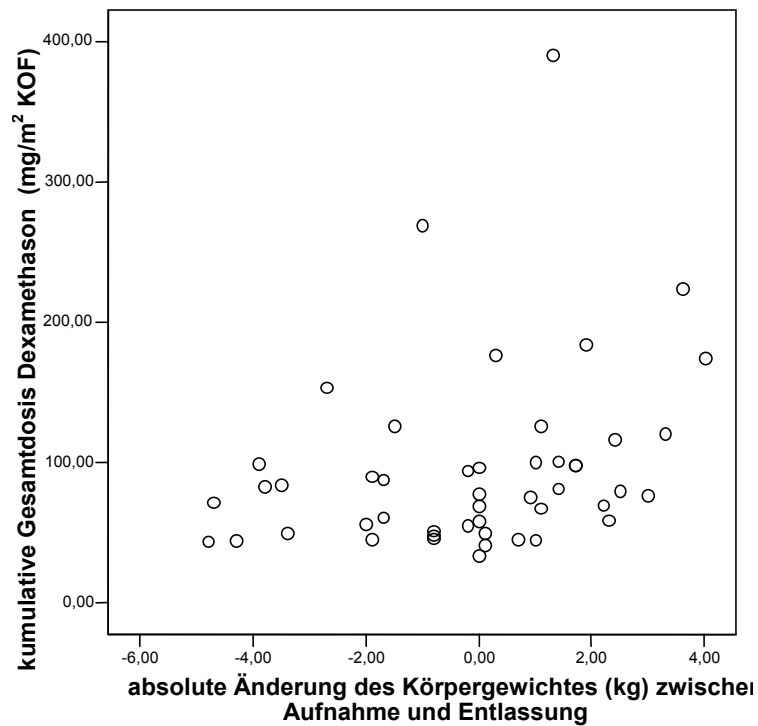


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen der absoluten Änderung des Körpergewichtes zwischen Aufnahme und Entlassung und der kumulativen Gesamtdosis an Dexamethason

Spearman-Rank-Correlation-Test: $p = 0,016$, $\rho = 0,347$

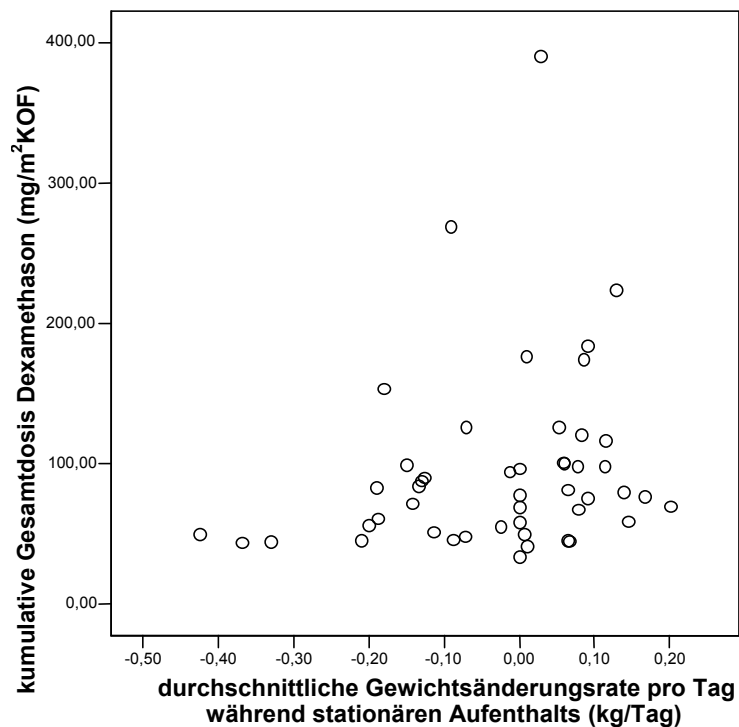


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Gewichtsänderungsrate pro Tag während des stationären Aufenthalts und der kumulativen Gesamtdosis an Dexamethason

Spearman-Rank-Correlation-Test: $p = 0,039$, $\rho = 0,298$

4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.6.1 Einfluss perioperativer Parameter auf die langfristige postoperative Gewichtsentwicklung

58 Kinder und Jugendliche (27w/31m) mit Kraniopharyngeom wurden retrospektiv evaluiert. Zum Zeitpunkt der Operation betrug das mediane Alter 10,6 Jahre, die mediane Nachbeobachtungsdauer lag bei 4,2 Jahren (Kap. 4.1).

Bei der letzten Kontrolluntersuchung (medianes Alter: 14, Jahre) war der mediane BMI-SDS im Gesamtkollektiv mit 1,97 erhöht.

Das Patientenkollektiv wurde in drei Gruppen der langfristigen Gewichtsentwicklung unterteilt. Die Gruppe der Normalgewichtigen (<2SD) umfasste 26 Patienten (10w/16m), die Gruppe der mäßig Adipösen (2-3SD) umfasste 6 Patienten (2w/4m), die Gruppe der extrem Adipösen (>3SD) umfasste 20 Patienten (12w/8m Kap. 4.2).

Statistisch signifikante Gruppenunterschiede zwischen der Gruppe <2SD und der Gruppe >3SD ergaben sich für folgenden Parameter:

- BMI-SDS zum OP-Zeitpunkt ($p < 0,001$)

Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede ergaben sich für (vgl. Kap. 4.3):

- alle Basisparameter
- Ausdehnung des operativen Eingriffs
- postoperativer Zustand des Hypophysenstiels
- prä- und direkt postoperative hormonelle Substitutionstherapie
- Dauer, Dosis und Applikationsform der perioperativen Dexamethasongaben
- Dauer und Dosis einer überlappenden Therapie mit Hydrocortison und Dexamethason
- Gewichtsverlauf während des stationären Aufenthalts
- Entwicklung des BMI innerhalb des ersten postoperativen Jahres)

4.6.2 Einfluss perioperativer Parameter auf die Gewichtsentwicklung innerhalb des ersten postoperativen Jahres

Im Kollektiv der operativen Eingriffe (N=68, 30w/38m) lag der mediane BMI-SDS zum Zeitpunkt der Operation bei 0,5 (N=68) und erhöhte sich innerhalb des ersten postoperativen Jahres auf 2,0 (N=15) (Kap. 4.4).

In diesem Kollektiv konnte jeweils ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen folgenden Parametern dargestellt werden:

- Kumulative Gesamtdosis Dexamethason und Delta-KG stationär: $p = 0,016$, $\rho = 0,347$ (Abbildung 18)
- Kumulative Gesamtdosis Dexamethason und Delta-KG /Tag stationär: $p = 0,039$, $\rho = 0,298$ (Abbildung 19) (Kap. 4.5).

5 Diskussion

Das Auftreten einer extremen Adipositas nach Kraniopharyngeomkrankung im Kindes- und Jugendalter wurde bereits in einer Vielzahl von Studien erfasst (Sorva et al. 1988, DeVile et al. 1996, Tjulpakov et al. 1998, Hayward 1999, Müller et al. 2001, Müller et al. 2003, Müller, Emser et al. 2004, Müller, Gebhardt et al. 2004, Lustig, Post et al. 2003, Lustig, Hinds et al. 2003, Geffner et al. 2004, Srinivasan et al. 2004). Studien zur postoperativen Gewichtsentwicklung zeigten eine deutlich gesteigerte Gewichtszunahme der später adipösen Patienten in den ersten postoperativen Jahren (Sorva et al. 1998, Müller et al. 2001, Müller, Emser et al. 2004). Eine multizentrische Studie (Müller et al. 2001) untersuchte an einem großen Patientenkollektiv (N=214) Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Adipositas. Als Risikofaktoren konnten hierbei ein BMI-SDS > 2 zum Zeitpunkt der Diagnose, ein mütterlicher BMI > 25 kg/m² zum Zeitpunkt der Diagnose und die Beteiligung des Hypothalamus ermittelt werden.

Zur Prophylaxe/Therapie eines Hirnödems bzw. einer Addisonkrise werden Patienten mit Kraniopharyngeom perioperativ mit Dexamethason behandelt. Hochdosierte Dexamethasongaben waren in Studien zur Therapie bei akuter lymphoblastischer Leukämie im Kindes- und Jugendalter mit erhöhter Energieaufnahme und mit der Entwicklung einer langfristigen Adipositas assoziiert (Van Dongen-Melman et al. 1995, Reilly et al. 2001). Dieser Hinweis und die Tatsache, dass starke Gewichtszunahmen bei Kraniopharyngeompatienten bereits innerhalb des ersten postoperativen Jahres beobachtet wurden (Sorva et al. 1988, Müller et al. 2001) führte zur Fragestellung der vorliegenden Studie:

Besteht ein Zusammenhang zwischen der perioperativen Dexamethason - therapie/Prophylaxe und der postoperativen Gewichtsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom?

Andere Studien zu diesem Zusammenhang liegen bislang nicht vor.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob zwischen der Patientengruppe, die langfristig eine ausgeprägte Adipositas entwickelte und der Gruppe derer, die im Verlauf normalgewichtig blieben, signifikante Unterschiede in Dauer, Dosis und Applikationsform der perioperativen Dexamethasongaben vorlagen. Weiterhin wurde

auf Gruppenunterschiede hinsichtlich des Verlaufs der Gewichtsentwicklung innerhalb des ersten postoperativen Jahres, der Ausdehnung der Operation, der Erhaltung des Hypophysenstiels und der hormonellen Substitution geprüft. Es wurde weiterhin untersucht, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dauer, Dosis und Applikationsform der Dexamethasongaben und der Gewichtsentwicklung innerhalb des ersten postoperativen Jahres besteht.

5.1 Patientenkollektiv

In der Literatur stellt sich das Geschlechterverhältnis bei Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom als etwa ausgewogen dar (Einhaus et al. 1999, Sanford et al. 1991, Bunin et al. 1998, Pizzo et al. 1998). Das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie entspricht ebenfalls diesen Angaben.

Bisherige Untersuchungen (Sanford et al. 1991) zeigen für die Inzidenz des Kraniopharyngeoms eine zweigipflige Altersverteilung mit Peaks im Kindes- und Jugendalter (5.-10. Lebensjahr) und Erwachsenenalter (50.-75. Lebensjahr). Mit einem medianen Alter von 10,6 Jahren zum Zeitpunkt der Operation entspricht das Patientenkollektiv dieser Studie den Literaturangaben zur Altersverteilung des Kraniopharyngeoms im Kindes- und Jugendalter.

5.2 Inzidenz der Adipositas

Bei der zuletzt durchgeführten ambulanten Kontrolluntersuchung lag der mediane BMI-SDS im Gesamtkollektiv bei 1,97. Diese Beobachtung entspricht den Beobachtungen in anderen Studien (Müller et al. 2001, Geffner et al. 2004).

Die Inzidenz einer ausgeprägten Adipositas nach Kraniopharyngeom wird in der Literatur zwischen 22 und 62% angegeben (Brauner et al. 1987, Sorva et al. 1988, Shiminsky-Maher et al. 1990, Choux et al. 1991, Einhaus et al. 1999). In der vorliegenden Studie lag eine ausgeprägte Adipositas bei der letzten postoperativen Kontrolluntersuchung (BMI-SDS nach Rolland-Cachera > 3SD) bei 20 von 58 Patienten (30,4%) vor. Die Inzidenz entspricht damit der in anderen Studienkollektiven.

5.3 Gewichtsentwicklung innerhalb des ersten postoperativen Jahres

Wie in früheren Untersuchungen (Sorva et al. 1988, Müller et al. 2001) konnte auch in dieser Studie eine starke Gewichtszunahme im gesamten Patientenkollektiv innerhalb des ersten postoperativen Jahres beobachtet werden. Sorva gibt zum Zeitpunkt der Operation sechs von 22 Patienten als adipös an, nach drei Monaten 12 von 21, nach einem Jahr 13 von 21. In der vorliegenden Untersuchung stieg der mediane BMI-SDS im Gesamtkollektiv von 0,6 zum Zeitpunkt der Operation, auf 2,0 innerhalb der ersten drei Monate und blieb bei 2,0 innerhalb von 10-12 Monaten nach der Operation. Sowohl in der Gruppe der langfristig normalgewichtigen Patienten als auch in der Gruppe der langfristig extrem adipösen Patienten war der stärkste Anstieg des BMI-SDS innerhalb der ersten drei Monate zu verzeichnen.

Frühere Beobachtungen (Müller et al. 2001, Kaplowitz et al. 1998, Geffner et al. 2004) zeigten, dass die später ausgeprägt adipösen Patienten bereits zum Zeitpunkt der Operation einen höheren BMI-SDS haben als die langfristig Normalgewichtigen. Dies konnte in vorliegender Untersuchung ebenfalls bestätigt werden. Die Gewichtsveränderung während des stationären Aufenthaltes, sowie die Entwicklung des BMI-SDS während des ersten postoperativen Jahres war zwischen den Gruppen statistisch nicht unterschiedlich.

Müller, Emser et al. 2004 beschreiben in einer Studie zur Größen- und Gewichtsentwicklung bei Kraniopharyngeompatienten beginnend mit der Geburt einen signifikanten Anstieg des BMI-SDS im Alter von vier bis fünf Jahren bei Patienten mit Hypothalamus-Beteiligung. Unter Einbeziehung der Ergebnisse der vorliegenden Studie scheint die Entwicklung zur Adipositas also bereits präoperativ zu beginnen und sich innerhalb des ersten postoperativen Jahres deutlicher auszuprägen.

5.4 Ausdehnung der Operation, Erhaltung des Hypophysenstiels, hormonelle Substitutionstherapie

In Übereinstimmung mit Müller et al. (2001) unterschieden sich auch in der vorliegenden Untersuchung die später extrem adipösen von den später normalgewichtigen Patienten nicht hinsichtlich der Ausdehnung der Operation, der Erhaltung des Hypophysenstiels und der hormonellen Substitutionstherapie.

5.5 Perioperative Dexamethasontherapie

Hintergrund für die Untersuchung einer Beeinflussung der langfristigen Gewichtsentwicklung durch die perioperativen Dexamethasongaben war unter anderem eine Studie von Van Dongen-Melman et al. (1995) zur Gewichtsentwicklung von Kindern nach Therapie einer akuten lymphoblastischen Leukämie. Diese Untersuchung zeigte einen signifikanten Zusammenhang von Therapieregimes mit hochdosierten Glukokortikoiden und der Entwicklung einer langfristig persistierenden Adipositas. Eine weitere Untersuchung von Reilly et al. (2001) maß Unterschiede in der Energieaufnahme bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie unter fünftägiger Glukokortikoidtherapie und im therapiefreien Intervall. Unter Glukokortikoidtherapie war die Energieaufnahme im Median um 20% erhöht. Der Einsatz von Glukokortikoiden bei Tumorpatienten zur Steigerung des Appetits wird diskutiert (Willox et al. 1984).

In der vorliegenden Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Dauer, Dosis und Applikationsform (i.v., oral) der Dexamethasongaben im Vergleich der Gruppen der langfristigen Gewichtsentwicklung. Auch eine eventuell vorliegende gleichzeitige Gabe von Hydrocortison und Dexamethason bei der Umstellung von Dexamethasontherapie auf Hydrocortisonsubstitution hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Gewichtsentwicklung. Eine differenzierte Untersuchung von Dauer und Dosis intravenöser Dexamethasongaben erfolgte, da sie durch erhöhte Bioverfügbarkeit eventuell stärkere Wirkungen auslösen könnten. Allerdings wird Dexamethason den Patienten im Allgemeinen nur intraoperativ und für einen sehr begrenzten Zeitraum postoperativ intravenös verabreicht. Sobald es postoperativ möglich ist, wird Dexamethason wieder oral verabreicht. Daher findet die intravenöse Applikation praktisch ausschließlich in einem Zeitraum statt, in dem orale Nahrungsaufnahme nicht oder kaum erfolgt. So wäre hier eine Wirkung im Sinne einer starken Gewichtszunahme über erhöhte Nahrungsaufnahme schwer denkbar.

Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) zwischen der Gesamtdosis an Dexamethason und der Gewichtsentwicklung (absolute Gewichtsveränderungen, Gewichtsveränderungsrate) während des stationären Aufenthaltes ermittelt werden. Da sich allerdings, wie in 5.3 beschrieben, die

Gewichtsverläufe während des stationären Aufenthaltes bei den später Adipösen nicht signifikant anders darstellen als bei den später Normalgewichtigen, ist davon auszugehen, dass es sich hier um extrem kurzfristige Effekte des Dexamethasons eventuell eher im Sinne von Wassereinlagerungen handelt, die für die weitere Gewichtsentwicklung keine Rolle spielen.

Die oben erwähnten Untersuchungen von Van Dongen-Melman et al. (1995) sowie Reilly et al. (2001) zur Gewichtsentwicklung bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie gaben zwar einen Anstoß zu dieser Untersuchung, die Glukokortikoidgaben erfolgten dort allerdings vor einem anderen Hintergrund und nach einem völlig anderen Therapieschema. Glukokortikoide wurden hochdosiert für kurze Intervalle eingesetzt, diese Intervall-Therapie erfolgte im "On"- und "Off"-Modell über mehrere Monate hinweg, so dass supraphysiologische Glukokortikoidspiegel immer wieder und dann eventuell langfristig die Energiebalance der Patienten beeinflussten.

In einer Studie von Lustig, Post et al (2003) konnte für Kinder und Jugendliche nach erfolgreicher Therapie eines Hirntumors kein Zusammenhang zwischen hochdosierten Glukokortikoidgaben bis zu einer Therapiedauer von 6 Monaten und der langfristigen Gewichtsentwicklung gezeigt werden. Die Therapiedauer mit hochdosierten Glukokortikoiden lag in der vorliegenden Untersuchung im Median bei 9 Tagen und entspricht somit den in der Studie von Lustig, Post et al. genannten Ergebnissen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten daher darauf hin, dass Dauer und Dosis der perioperativen Dexamethasongaben, die bei Kraniopharyngeompatienten im Kindes- und Jugendalter zur Therapie / Prophylaxe eines Hirnödems eingesetzt werden, keinen signifikanten Einfluss auf die häufig auftretende Entwicklung einer extremen Adipositas der Patienten haben.

5.6 Ausblick zu weiterer Forschung und therapeutischen Möglichkeiten bei hypothalamischer Adipositas

Da die Adipositas einen deutlich negativen Einfluss auf die Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom hat (Müller et al. 2001, Müller et al. 2003, Müller, Emser et al. 2004, Müller, Gebhardt et al. 2004), stellt die Gewichtskontrolle einen wesentlichen Faktor für die Prognose der Patienten dar. Leider wird eine

effiziente Gewichtskontrolle bei diesen Patienten durch weitere Komplikationen der Erkrankung erschwert. Harz et al. (2003) berichten über reduzierte körperliche Aktivität bei Kraniopharyngeompatienten. Erwähnenswert ist hierzu auch, dass in der Studie die Energieaufnahme adipöser Patienten mit Kraniopharyngeom der Energieaufnahme gleichaltriger und gleich schwerer Kontrollpersonen entsprach. Berichte über erhöhte Tagesmüdigkeit und verminderte nächtliche Melatoninspiegel bei Kraniopharyngeompatienten (Müller et al. 2002) stützen die Hypothese, dass die körperliche Aktivität bei dieser Patientengruppe aufgrund bislang noch unbekannter neuroendokriner Störungen vermindert ist. Lustig, Post et al. (2003) stellten die Hypothese auf, dass die Adipositas bei Patienten mit Läsionen am Hypothalamus auf einer Insulin-Hypersekretion beruht, die wiederum Folge einer konstanten vagalen Stimulation der Beta-Zellen ist. In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie zur Behandlung der hypothalamischen Adipositas mit dem Somatostatinanalogon Octreotide wurde über signifikante Auswirkungen auf den BMI bei Kraniopharyngeompatienten berichtet (Lustig, Hinds et al. 2003). Trotz dieser viel versprechenden Ergebnisse bleibt die Therapie der hypothalamischen Adipositas sowie der in diesem Rahmen auftretenden Störungen des Essverhaltens schwierig und wird durch die eben erwähnten Krankheitsfolgen wie erhöhte Tagesmüdigkeit, reduzierte nächtliche Melatoninspiegel und verminderte körperliche Aktivität noch zusätzlich erschwert. Körpergröße und Körpergewicht sind bei Kraniopharyngeompatienten häufig schon früh im Krankheitsverlauf verändert (Müller, Emser et al. 2004) und sollten im weiteren Verlauf kontrolliert werden. Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen sollten bei Patienten, die Risikofaktoren für die Entwicklung einer Adipositas aufweisen, so früh wie möglich im Verlauf der Erkrankung eingeleitet werden. Die derzeit laufende multizentrische Beobachtungsstudie KRANIOPHARYNGEOM 2000 zu Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom (Müller et al. 2001), in deren Vorlauf die vorliegende Untersuchung stattfand, umfasst weitere wissenschaftliche Begleituntersuchungen zu Pathogenese und Therapiemöglichkeiten bei hypothalamischer Adipositas.

6 Zusammenfassung

Das Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter ist mit einer großen Anzahl von Folgeerkrankungen und Folgeerscheinungen assoziiert. Neben Visusbeeinträchtigung und endokrinologischen Ausfällen steht im Langzeitverlauf das Auftreten von extremer Adipositas in etwa der Hälfte der Fälle im Vordergrund. Müller et al. (2001) konnten zeigen, dass die Lebensqualität der betroffenen Patienten durch die nur unzureichend therapierbare Adipositas stark beeinträchtigt wird. Es wurden Risikofaktoren ermittelt, anhand derer schon zum Zeitpunkt der Diagnose ein erhöhtes Risiko des Patienten für die Entwicklung einer postoperativen Adipositas abgeschätzt werden kann (Hypothalamusbeteiligung, erhöhter BMI zum Zeitpunkt der Diagnose). Da die Gewichtszunahme bei den betroffenen Patienten in der frühpostoperativen Phase sehr ausgeprägt ist (Müller et al. 2001, Sorva 1988), ist es wichtig, einen möglichen Zusammenhang mit operativen und perioperativen Therapiemaßnahmen zu überprüfen.

Zur Prophylaxe/Therapie eines Hirnödems bzw. einer Addisonkrise werden Patienten mit Kraniopharyngeom perioperativ mit Dexamethason behandelt. Hochdosierte Dexamethasongaben waren in Studien zur Therapie bei akuter lymphoblastischer Leukämie im Kindes- und Jugendalter mit erhöhter Energieaufnahme und mit der Entwicklung einer langfristigen Adipositas assoziiert (Van Dongen-Melman et al. 1995, Reilly et al. 2001). Dieser Hinweis und die Tatsache, dass starke Gewichtszunahmen bei Kraniopharyngeompatienten bereits innerhalb des ersten postoperativen Jahres beobachtet wurden (Sorva et al. 1988, Müller et al. 2001) führte zur Fragestellung der vorliegenden Studie:

Besteht ein Zusammenhang zwischen der perioperativen Dexamethasontherapie /-prophylaxe und der postoperativen Gewichtsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom?

Es handelt sich um eine retrospektive Studie anhand der Krankenunterlagen von 58 Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom, die im Rahmen der prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie KRANIOPHARYNGEOM 2000 durchgeführt wurde (Müller et al. 2001).

Anhand der Daten zu Körpergröße und Körpergewicht bei der in der postoperativen Nachsorge zuletzt durchgeführten Kontrolluntersuchung konnten die Patienten nach

ihrem Body-Mass-Index (BMI) in drei Gruppen der langfristigen Gewichtsentwicklung eingeteilt werden: normalgewichtige Patienten, mäßig adipöse Patienten und extrem adipöse Patienten.

In der vorliegenden Studie wurden die drei Gruppen mit unterschiedlicher langfristiger Gewichtsentwicklung zunächst auf Gruppenunterschiede hinsichtlich Geschlecht, Lebensalter, Mortalität, Gesamtanzahl durchgeführter Operationen sowie der Dauer der nachbeobachtung hin untersucht. Anschließend wurde untersucht, ob zwischen der Patientengruppe, die langfristig eine extreme Adipositas entwickelte und der Gruppe derer, die im Verlauf normalgewichtig blieben, signifikante Unterschiede in Dauer, Dosis und Applikationsform der perioperativen Dexamethasongaben vorlagen. Weiterhin wurde auf Gruppenunterschiede hinsichtlich des Verlaufs der Gewichtsentwicklung innerhalb des ersten postoperativen Jahres, der Ausdehnung der Operation, der Erhaltung des Hypophysenstiels und der hormonellen Substitution geprüft. Es wurde untersucht, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dauer, Dosis und Applikationsform der Dexamethasongaben und der Gewichtsentwicklung innerhalb des ersten postoperativen Jahres besteht.

Die für die Untersuchung notwendigen Daten konnten anhand der Krankenunterlagen der Patienten ermittelt werden. Die Datenauswertung erfolgte mit einem kommerziellen Statistikprogramm (SPSS für Windows Inc.).

Die Inzidenz einer extremen Adipositas im langfristigen postoperativen Verlauf entsprach mit 30,4 % der in anderen Studienkollektiven. Wie in früheren Untersuchungen (Sorva et al. 1988, Müller et al. 2001) konnte auch in dieser Studie eine starke Gewichtszunahme im gesamten Patientenkollektiv innerhalb des ersten postoperativen Jahres beobachtet werden.

Der Vergleich der Gruppen der langfristigen Gewichtsentwicklung ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede in Dauer, Dosis und Applikationsform (i.v., oral) der perioperativen Dexamethasongaben. Ebenso unterschieden sich die Gruppen nicht hinsichtlich der Entwicklung des BMI innerhalb des ersten postoperativen Jahres. In Übereinstimmung mit Müller et al. (2001) unterschieden sich die später extrem adipösen von den später normalgewichtigen Patienten ebenfalls nicht hinsichtlich der Ausdehnung der Operation, der Erhaltung des Hypophysenstiels und der hormonellen

Substitutionstherapie. Bestätigt werden konnte das Ergebnis von Müller et al. (2001), dass Patienten, die langfristig eine extreme Adipositas entwickelten, bereits zum Zeitpunkt der Operation einen im Vergleich zu den langfristig normalgewichtigen Patienten signifikant höheren BMI aufwiesen ($p < 0,001$).

Es konnte weiterhin keine Korrelation zwischen Dauer, Dosis und Applikationsform der perioperativen Dexamethasongaben und der Entwicklung des BMI im ersten postoperativen Jahr gezeigt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten demnach darauf hin, dass Dauer und Dosis der perioperativen Dexamethasongaben, die bei Kraniopharyngeompatienten im Kindes- und Jugendalter zur Therapie / Prophylaxe eines Hirnödems eingesetzt werden, keinen signifikanten Einfluss auf die häufig auftretende Entwicklung einer extremen Adipositas der Patienten haben.

Die Adipositas hat einen deutlich negativen Einfluss auf die Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom (Müller et al. 2001, Müller et al. 2003, Müller, Emser et al. 2004, Müller, Gebhardt et al. 2004). Deshalb stellt die weitere Erforschung zu Pathogenese und Therapiemöglichkeiten bei hypothalamischer Adipositas einen wichtigen Faktor dar, um die Lebensqualität dieser Patienten in Zukunft zu verbessern.

7 Literaturverzeichnis

- Alvarez-Garijo JA, Cavadas P, Vila M, Fabregat J, Alvarez A: Craniopharyngioma in children. Surgical treatment by a transbasal anterior approach. [In Process Citation]. Childs.Nerv.Syst. 14: 709-712, 1998
- Becker G, Kortmann RD, Skalej M, Bamberg M. The role of radiotherapy in the treatment of craniopharyngioma--indications, results, side effects. Front Radiat Ther Oncol 33: 100-13, 1999
- Bendus M, Sorensen N, Hofmann, E, Roll E, Solymari L. Fusiform dilatations of the internal carotid artery following surgery for pediatric suprasellar tumors. Pediatr Neurosurg 29(6): 304-308, 1998
- Blum W.F. Insulin-like growth factors and their binding proteins. In: Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents (Hrg.: Ranke M.B.), J&J Verlag, Mannheim, 102 – 118, 1992
- Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, et al: Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. J.Clin.Endocrinol.Metab 82: 2904-2910, 1997
- Blundell JE. Appetite disturbance and the problems of overweight. Drugs: 39, 1-19, 1990
- Blundell JE. Neuroregulators and feeding: Implications for the pharmacological manipulation of hunger and appetite. Reviews in Pure and Applied Pharmacological Sciences: 3, 381-462, 1982
- Brauner R., Malandry F., Rappaport R., et al. Craniopharyngiomes de l'enfant. Evaluation et traitement endocriniens. A propos de 37 cas. Arch Fr Pediatr 44: 765-769, 1987
- Bray GA, Harrison's Principles of Internal Medicine. 14 ed. Mc Graw Hill, 1998.
- Bunin G.R., Surawicz T.S., Witman P.A., Preston-Martin S., Davis F., Bruner J.M. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. J Neurosurg 89: 547 – 551, 1998
- Caldarelli M, di Rocco C, Papacci F, Colosimo CJ: Management of recurrent craniopharyngioma. Acta Neurochir. (Wien); 140: 447-454, 1998
- Cavalheiro S, DeCastro Sparapani FV, Franco JO et al. Use of bleomycin in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. J Neurosurg 84: 124-126, 1996
- Choux M, Lena G, Genitori L. Craniopharyngioma in children. Neurochirurgie 37 (suppl 1): 1-174, 1991
- Classen M, Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin. 4., neu bearb. Aufl. Urban und Schwarzenberg. München, Wien, Baltimore, 1998

- Devenport L, Knehans A, Sundstrom A, Thomas T. Corticosterone's dual metabolic actions. *Life sciences* 45: 1389-1396, 1989
- DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD, Stanhope R. Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch Dis Child* 75: 108-114, 1996
- DeVile CJ, Grant DB, Kendall BE, Neville BGR, Stanhope R, Watkins KE, Hayward RD. Management of childhood craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be predicted? *J Neurosurg* 85: 73-81, 1996
- Einhaus S.L., Sanford R.A. Craniopharyngiomas. In: *Principles and practice of Pediatric Neurosurgery* (Hrg.: Albright A.L., Pollack, I.F., Adelson P.D.), Thieme, New York, Stuttgart, S. 545 – 562, 1999
- Fahlbusch, R., Honegger J., Paulus W., Huk W., Buchfelder M. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg* 90 237 – 250, 1999
- Ferron F, Considine RV, Peino R, Lado IG, Dieguez C, Casanueva FF: Serum leptin concentrations in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa and non-specific eating disorders correlate with the body mass index but are independent of the respective disease. *Clin. Endocrin.* . 46 289 – 293, 1997
- Fischer EG, Welch K, Goldthwaite PT, Tihan T, Wharam MD, Foer DR, Burger PC. Outcomes and failure patterns in childhood craniopharyngiomas. *Child's Nerv Syst* 14:558-563, 1998
- Fischer EG, Welch K, Shillito J, Winston KR, Tarbell NJ. Craniopharyngiomas in children. Long-term effects of conservative surgical procedures combined with radiation therapy. *J Neurosurg* 73: 534-540, 1990
- Galicich JH, French LA. Use of dexamethasone in the treatment of cerebral edema resulting from brain tumors and brain surgery. *Am Pract Dig Treat* 12: 169-174, 1961
- Geffner M, Lundberg M, Koltowska-Häggström M, Abs R, Verhelst J, Erfurth EM, Kendall-Taylor P, Price DA, Jonsson P, Bakker B. Changes in height, weight and BMI in children with craniopharyngioma after three years of growth hormone therapy: Analysis of KIGS (International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5435-5440, 2004
- Glyn J. The discovery and early use of cortisone. *Journal of the Royal Society of Medicine* 91: 513-517, 1998
- Goel A. Preoperative shunts in suprasellar tumours. *Br J Neurosurg* 9(2): 189-193, 1995
- Gutin PH. Corticosteroid therapy in patients with brain tumors. *Natl Cancer Inst Monogr.* 46: 151-156, 1977

- Harwood Nash DC. Neuroimaging of childhood craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 21 (Suppl): 2-10, 1994
- Harz KJ, Müller HL, Waldeck e, Pudel V, Roth C. Obesity in patients with craniopharyngioma: assessment of food intake and movement counts indicating physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5227-5231, 2003
- Hayward R. the present and future management of childhood craniopharyngioma. *Child's Nerv Syst* 15: 764-769, 1999
- Hetelekidis S, Barnes PD, Tao ML, Fischer EG, Schneider L, Scott RM, Tarbell NJ. 20-year experience in childhood craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 189-195, 1993
- Hew FL, Koschmann M, Christopher M, Rantzau C, Vaag A, Ward G, Beck-Nielsen H, Alford F. Insulin resistance in growth hormone-deficient adults: defects in glucose utilization and glycogen synthase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 555-564, 1996
- Hoffman HJ, DeSilva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg* 76: 47-52, 1992
- Hoffman HJ: Surgical management of craniopharyngioma. *Pediatr. Neurosurg* 21 Suppl 1: 44-49, 1994
- Hwu CM, Kwok, CF, Lai TY, Shih KC, Lee TS, Hsiao LC, Lee SH, Fang, VS, Ho LT. Growth hormone replacement reduces total body fat and normalizes insulin sensitivity in GH-deficient adults: a report of one year clinical experience. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3285-3292, 1997
- Ingraham FD, Matson DD, McLaurin RL. Cortisone and ACTH as an adjunct to the surgery of craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 246, 1952
- Jakob M. Normalwerte pocket. ein Vademecum - kurz und findig. 1. Aufl. Börm Bruckmeier Verlag GmbH. Grünwald, 1996
- Janzer RC, Burger PC, Giangaspero F. Craniopharyngioma. In: *Pathology and Genetics of Tumors of the central nervous system.* (Hrg.: Kleihues P, Cavanee WK), International Agency for Research on Cancer, 1999
- Johansson JO, Fowelin J, Landin K, Lager I, Bengtsson BA. Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism* 44: 1126-1129, 1995
- Kaplowitz PB, Rundle AC, Blethen SL. Weight relative to height before and during growth hormone therapy in prepubertal children. *Horm Metabol Res* 30: 565-569, 1998

- Kiess W, Englaro P, Hanitsch s, Rascher W, Attanasio A, Blum WF. High leptin concentrations in serum of very obese children are further stimulated by dexamethasone. *Horm Metab Res* 28: 708-710, 1996
- Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. *Histopathological typing of tumors of the central nervous system*. Springer Verlag, Berlin, 1993
- Larsson H, Ahren B. Short-term dexamethasone treatment increases plasma leptin independently of changes in insulin sensitivity in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4428-4432, 1996
- Larsson H, Elmstahl S, Berglund G, Ahren B: Evidence for leptin regulation of food intake in humans. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 83: 4382-4385, 1998
- Laws ER: Craniopharyngioma: transsphenoidal surgery. *Curr.Ther.Endocrinol. Metab* 6: 35-38, 1997
- Lenoch F, Dostal C, Vonkova A. Nebenwirkungen der Cortisontherapie auf Grund der Erfahrung an 264 Fällen. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 51/52: 1099-1102, 1968
- Lernbecher T, Müller-Scholden J, Danhauser-Leistner I, Sörensen N, von Stockhausen HB. Perioperative fluid and electrolyte management in children undergoing surgery for craniopharyngioma – A 10-year experience in a single institution. *Child's Nerv Syst* 14: 276-279, 1998
- Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A. *Taschenatlas der Pharmakologie*. 3., überarb. und erw. Aufl. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York, 1996
- Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, Christensen RK, Kaste SC, Schreiber RE, Rai SN, Lensing SY, Wu S, Xiong X. Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity. a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2586-2592, 2003
- Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR, Danish RK, Burghen GA, Xiong X, Wu S, Merchant TE. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Endocrinol Metab* 88: 611-616, 2003
- Maira G, Anile C, Rossi GF, Colosimo C. Surgical treatment of craniopharyngiomas: an evaluation of the transsphenoidal and pterional approaches. *Neurosurgery* 36: 715-724, 1995
- Marquet P, Lac G, Chassain AP, Habrioux G, Galen FX. Dexamethasone in resting and exercising men. I. Effects on bioenergetics, minerals and related hormones. *J Appl Physiol* 87 (1): 175-182, 1999
- Miller DC. Pathology of craniopharyngiomas: clinical import pathological findings. *Pediatr Neurosurg*. 21 (suppl1) 11-17, 1994

- Müller HL, Bueb K, Bartels U, Roth Ch, Harz K, Graf N, Korinthenberg R, Bettendorf M, Kühl J, Gutjahr P, Sörensen N, Calaminus G. Obesity after childhood craniopharyngioma - German multicenter study on pre-operative risk factors and quality of life. *Klin Pädiatr* 213: 244-249, 2001
- Müller HL, Emser A, Faldum A, Bruhnken G, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Oeverink R, Kolb R, Sörensen N. Longitudinal study on growth and Body Mass Index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3298-3305, 2004
- Müller HL, Faldum A, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Oeverink R, Kolb R, Sörensen N. Functional capacity, obesity and hypothalamic involvement: Cross-sectional study on 212 patients with childhood craniopharyngioma. *Klin Pädiatr* 215: 310-314, 2003
- Müller HL, Gebhardt U, Etavard-Gorris N, Korenke E, Warmuth-Metz M, Kolb R, Sörensen N, Calaminus G. Prognosis and sequela in patients with childhood craniopharyngioma - results of HIT-ENDO and update on KRANIOPHARYNGEOM 2000. *Klin Pädiatr* 216: 343-348, 2004
- Müller HL, Handwerker G, Wollny B, Sörensen N. Melatonin secretion and increased daytime sleepiness in childhood craniopharyngioma patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3993-3996, 2002
- Müller HL, Kaatsch P, Warmuth-Metz M, Flentje M, Sörensen N. Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter. Diagnostische und therapeutische Strategien. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 151 (10): 1056-1063, 2003
- Müller HL, Sörensen N (eds): *Kraniopharyngeom 2000- Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom.* Oldenburg, Universitätsverlag Aschenberg & Isensee, 2001.
- Müller-Scholden J, Lehrnbecher T, Müller HL, Bensch J, Hengen RH, Sörensen N, von Stockhausen HB. Radical Surgery in a neonate with craniopharyngioma. Report of a case. *Pediatr Neurosurg* 2000; 33: 265-269, 2000
- Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF, Tecott LH: Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT_{2C} receptor gene [see comments]. *Nat.Med.* 1998; 4: 1152-1156, 1998
- Paja M, Lucas T, Garcia-Uria J, Salame F, Barcelo B, Estrada J: Hypothalamic-pituitary dysfunction in patients with craniopharyngioma. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 1995; 42: 467-473, 1995
- Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. (Hrg. Pizzo PA, Poplack DG) Lippincott-Raaven Publishers Philadelphia, New York, 677-679, 1998
- Poeck K, Hacke W. *Neurologie.* 10., vollst. überarb. und größtenteils neu verf. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1998

- Rajan B, Ashley S, Gorman C, Jose CC, Horwich A, Bloom HJG, Marsh H, Brada M. Craniopharyngioma – long-term results following limited surgery and radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 26: 1-10, 1993
- Reilly JJ, Brougham M, Montgomery C, Richardson F, Kelly A, Gibson BES. Effect of glucocorticoid therapy on energy intake in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3742-3745, 2001
- Riede UN, Schaefer HE. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 4 ed. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1995.
- Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body mass index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutrition* 45: 13-21, 1991
- Rolland-Cachera MF, Sempe M, Guilloud-Bataille M, Patois E, Pequignot-Guggenbuhl F, Fautrad V. Adiposity Indices in children. *Am J Clin Nutr* 36(1):178-84, 1982
- Roth C, Wilken B, Hanefeld F, Schröter W, Leonhardt U. Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinemia and a failure in the downregulation of appetite. *Eur J Endocrinology* 138: 89-91, 1998
- Sanford RA, Muhlbauer MS. Craniopharyngioma in children. *Neurologic Clinics*. 9(2): 453-465, 1991
- Santana P, Akana SF, Hanson ES, Strack AM, Sebastian RJ, Dallman MF. Aldosterone and dexamethasone both stimulate energy acquisition whereas only the glucocorticoid alters energy storage. *Endocrinology* 136: 2214-2222, 1995
- Schirmer M. *Neurochirurgie: eine Einführung*. 9., neubearb. Auflage. Urban und Schwarzenberg. München, Wien, Baltimore, 1998
- Seale JP, Compton MR. Side effects of corticosteroid agents. *The Medical Journal of Australia* 144: 139-142, 1986
- Shiminsky- Maher T, Rosenberg M. Late Effects Associated with Treatment of Craniopharyngiomas in Childhood. *J of Neuroscience Nursing*, Vol 22, 4: 220-226, 1990
- Sklar CA. Craniopharyngioma: endocrine abnormalities at presentation. *Pediatr Neurosurg* 21 (Suppl 1): 18-20, 1994
- Sorva R. Children with craniopharyngioma. Early growth failure and rapid postoperative weight gain. *Acta Paediatr Scand* 77: 587-592, 1988
- Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, Briody JN, Lee JW, Cowell CT. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 81-86, 2004
- Stellar E. The physiology of motivation. *Psychological Review*: 61, 5-22, 1954

- Stricker EM. Hyperphagia. *New Engl J Med* 298: 5-22, 1978
- Sutton LN. Vascular complications of surgery for craniopharyngioma and hypothalamic glioma. *Pediatr Neurosurg* 21 Suppl 1: 124-128, 1994
- Tatarinni PA, Larson DE, Snitker S, Young JB, Flatt JP, Ravussin, E. Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *Am J Physiol* 271 (Endocrinol Metab 34): E317-E325, 1996
- Tjulpakov AN, Mazerkina NA, Brook CGD, Hindmarsh PC, Peterkova VA, Gorelyshev SK. Growth in children with craniopharyngioma following surgery. *Clin endocrinology* 49: 733-738, 1998
- Van Dongen-Melman JEW, Hokken-Koelega ACS, Hählen K, De Groot A, Tromp CG, Egeler RM. Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Res* 38: 86-90, 1995
- Voges J, Sturm V, Lehrke R, Treuer H, Gauss C, Berthold F. Cystic craniopharyngioma: long-term results after intracavitary irradiation with stereotactically applied colloidal beta-emitting radioactive sources. *Neurosurgery* 35: 1001-1010, 1997
- Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME, Kupersmith MJ, Cohen H, Zagzag D, Shiminski Maher T, Flamm ES, Epstein FJ, Miller DC. Craniopharyngiomas: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurgery* 35: 1001-1010, 1994
- Weiß C. Basiswissen medizinische Statistik. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, 1999
- Wen BC, Hussey DH, Staples J, Hitchon PW, Jani SK, Vigliotti AP, Doornbos JF. A comparison of the roles of surgery and radiation therapy in the management of childhood craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 17-24, 1989
- Wilcox JC, Corr J, Shaw J, Richardson M, Calman KC. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *British Medical Journal* 288: 27, 1984
- Yasargil MG, Curcic M, Kis M et al. Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg* 73: 3-11, 1990

Danksagung

Die Fertigstellung dieser Arbeit hat einige Jahre in Anspruch genommen, nicht weil Thema und Umsetzung dies erfordert hätten, sondern weil sie einen für mich persönlich ereignisreichen und vielfältig arbeitsreichen Abschnitt meines Lebens begleitet hat.

Mein herzlichster Dank gilt deshalb dem Betreuer meiner Arbeit, Herrn Priv.-Doz. Dr. Hermann Müller, der den zielstrebigem Beginn und die sich über lange Zeit hinziehende Fertigstellung dieser Arbeit konsequent, ermutigend und mit Interesse begleitet und gefördert hat. Auch nach Monaten des Stillstandes verlor er nie die Geduld, begegnete mir immer mit Verständnis für meine familiäre Situation und war immer wieder offen für Fragen und zeitraubende Korrekturen.

Großer Dank gilt ebenfalls meinem Ehemann Roland, der mich mit viel Engagement bei der Ausarbeitung der Diagramme und dem Layout der Arbeit unterstützt hat. Vor allem möchte ich ihm aber dafür danken, dass er mich immer wieder ermutigt hat weiterzuarbeiten, obwohl dadurch viele Stunden kostbarer gemeinsamer Zeit mit der Familie zu opfern waren. Ohne seine freundschaftliche und liebevolle Unterstützung hätte ich diese Arbeit nie fertiggestellt.

Im gleichen Sinne danke ich auch meinen Kindern Otto und Minna, die ihre Mama oft am langweiligen Computer sitzen sahen, obwohl sie sie doch gerade ganz dringend für andere wichtige Sachen gebraucht hätten.

Meinen Eltern danke ich für die vielfältige Unterstützung, mit der sie mir mein Studium und damit letztlich auch die Erstellung dieser Arbeit ermöglichten.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei der Selbsthilfegruppe der Kraniopharyngeompatienten und ihren Eltern bedanken, an deren Jahrestreffen ich teilnehmen durfte. Sie haben mich dabei sehr offen und freundlich aufgenommen. Dieser Kontakt zu den betroffenen Familien hat mich sehr ermutigt und ich hoffe, ich konnte mit meiner Untersuchung einen kleinen Beitrag zum therapeutischen Bemühen leisten.

Lebenslauf

geboren am: 05.10.1976 in München

in: München

Eltern: Martin Heinrich Dipl.-Ing. Elektrotechnik, Susanne Heinrich, Krankenschwester

Familienstand: Verheiratet, zwei Kinder

derzeit wohnhaft in: Brühlstrasse 2, 70563 Stuttgart

1982-1986: Besuch der Grundschule in Ecknach und Minden / Westfalen

1986-1988: Besuch des Ratsgymnasiums in Minden /Westfalen

1988-1995: Besuch des Wilhelmsgymnasiums in München

Juni 1995: Allgemeine Hochschulreife

Wintersemester 1995/1996: Studium der Biologie (Dipl.) an der Technischen Universität München

Sommersemester 1996 bis Wintersemester 2000/2001: Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg

März 1998: Ärztliche Vorprüfung

März 1999: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

März 2001: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

16. Juni 2001: Geburt des ersten Kindes

Sommersemester 2001 bis Sommersemester 2002: Urlaubssemester

Wintersemester 2002/2003 bis Wintersemester 2003/2004: Praktisches Jahr in Teilzeit an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Mai 2004: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Januar 2005: Approbation als Ärztin

02. Mai 2005: Geburt des zweiten Kindes

Stuttgart, den 21. August 2006