

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Kopf- und Neurozentrum
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Manfred Westphal

Überblick der Versorgungssituation von erwachsenen Kraniopharyngeom-Patienten in Deutschland

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Vorgelegt von:
Teresa Kristin Kellner
aus Eutin

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 21.06.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Jörg Flitsch

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Alexander Konnopka

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Ziel der Arbeit	1
2. Einleitung.....	2
2.1. Definition Kraniopharyngeom	2
2.2. Geschichte	3
2.3. Embryologie	3
2.4. Anatomie und Funktion des Hypothalamus und der Hypophyse	5
2.5. Epidemiologie.....	7
2.6. Klinik und Symptome.....	11
2.7. Diagnostik und Differenzialdiagnosen	12
2.8. Therapie	16
2.9. Komplikationen und Langzeitbeschwerden	20
2.10. Rezidiv und dessen Therapie	26
2.11. Nachsorge	27
3. Patienten und Methoden.....	28
3.1. Studiendesign und Ethik.....	28
3.2. Patientenauswahl.....	28
3.3. Fragebögen.....	29
3.4. Ablauf der Befragung	30
3.5. Datenverarbeitung.....	31
3.6. Statistische Analysen	34
4. Ergebnisse.....	36
4.1. Das Patientenkollektiv	36
4.2. Präoperative Ergebnisse	36
4.3. Perioperative Ergebnisse	39
4.4. Follow-up Ergebnisse.....	42
4.5. Gewichtsverhalten.....	46

4.6. Lebensqualität.....	47
5. Diskussion	54
5.1. Diskussion der Ergebnisse	54
5.2. Schlussfolgerungen und Ausblick	64
6. Zusammenfassung	66
7. Anhang	69
8. Abkürzungsverzeichnis	80
9. Literaturverzeichnis.....	81
10. Abbildungsverzeichnis	98
11. Tabellenverzeichnis	100
12. Danksagung	101
13. Lebenslauf.....	102
14. Eidesstattliche Erklärung	103

1. Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit soll es sein, einen Überblick der Versorgungssituation von erwachsenen Kraniopharyngeom-Patienten in Deutschland zu erlangen. Dazu sollen Daten aus standardisierten Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BN20) und einem individuell dem Kraniopharyngeom angepassten Fragebogen (UKE NCH - Kraniopharyngeom Case Report Form V 1.0) genutzt und ausgewertet werden.

Die behandlungsspezifischen Daten bezüglich der im Kindesalter auftretenden Kraniopharyngeome werden bereits in einem deutschlandweiten Register zentral in Oldenburg erfasst. Bezüglich der erwachsenen Patienten bestand zum Beginn der Arbeit noch keine zentrale Datenerfassung. Mit dieser multizentrisch angelegten Studie, welche sowohl retrospektive als auch prospektive Daten beinhaltet, soll ein deutschlandweites Register geschaffen werden. Das Projekt wurde von der Arbeitsgruppe Hypophyse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie ins Leben gerufen und unterstützt.

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgt die Auswertung der Daten hinsichtlich zweier Hypothesen:

- Kraniopharyngeom-Patienten weisen eine Gewichtszunahme auf, die auf eine Mitbeteiligung des Hypothalamus zurückzuführen ist.
- Kraniopharyngeom-Patienten haben auch postoperativ eine stark eingeschränkte Lebensqualität trotz „benigner“ Pathologie.

2. Einleitung

2.1. Definition Kraniopharyngeom

Kraniopharyngeome sind seltene, gutartige, epitheliale Tumoren (WHO-Grad I), die aus verbleibenden Zellen der Rathke-Tasche im Bereich der Hypophyse während der Fetalentwicklung hervorgehen (Müller 2011, Karavitaki et al. 2006, WHO 2013). Sie treten sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auf (Bunin et al. 1998) und unterscheiden sich in zwei histologischen Formen: dem adamantinösen und dem papillären Subtyp (Zoicas und Schofl 2012). Sie sind intrasellär (4 %), intra- und parasellär (21 %) und suprasellär mit Beteiligung des dritten Ventrikels (75 %) lokalisiert (Jane und Laws 2006) und liegen somit in unmittelbarer Nähe zu Arealen im Gehirn, die wichtig für die körperliche und geistige Entwicklung sind (Müller 2011) (Abb.1). Ist der Sehnerv oder das Chiasma opticum mitbetroffen, kann es zu Sehbeeinträchtigungen kommen, wobei ebenso Kopfschmerzen und Ausfälle der Hypophysenachsen zu den häufigsten Symptomen gezählt werden (Müller 2014). Diese oft unspezifischen Symptome führen zu einer späten Diagnosestellung und die oft komplizierte anatomische Lage zu einer langfristig verminderten Lebensqualität der Betroffenen (Müller 2008, Wisoff 2008). Im Allgemeinen machen sie einen Anteil von 2-4 % aller intrakraniellen Tumoren aus (Fernandez-Miranda et al. 2012).

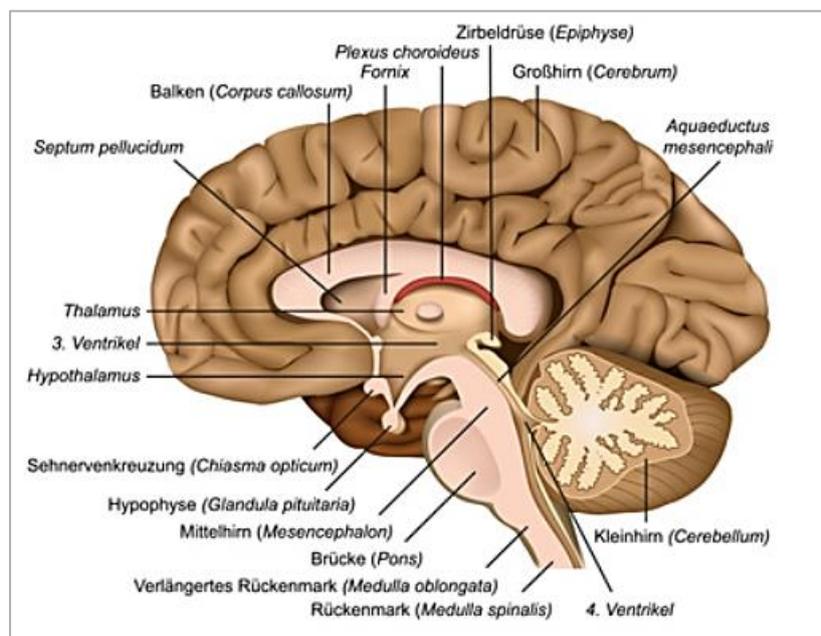


Abbildung 1: Medianer Sagittalschnitt durch das Gehirn. Zu sehen ist die Hypophyse mit den umliegenden Strukturen, wie dem Chiasma opticum, dem Hypothalamus und dem III. Ventrikel (bilderzweig 2017).

2.2. Geschichte

Friedrich Albert von Zenker, ein deutscher Pathologe, beschrieb das erste Kraniopharyngeom im Jahr 1857 (Zenker 1857). Etwa zwei Jahrzehnte zuvor hatte der deutsche Zoologe Martin Heinrich Rathke seine Erkenntnisse über die Entstehung der Hypophyse veröffentlicht (Rathke 1838). Im Jahr 1860 fand Hubert von Luschka heraus, dass die gleiche Art von Zellen, nämlich die des Plattenepithels, sowohl in der Hypophyse als auch in der Mundschleimhaut auftreten (Luschka 1860). 1899 waren es Mott und Barrett, die zum ersten Mal von der Pathogenese der Kraniopharyngeome berichteten (Mott und Barrett 1899). Drei Jahre später entdeckte Saxer Tumore im Bereich der Adenohypophyse, die aus squamösen Zellen bestanden, welche jenen der anterioren Hypophyse ähnelten (Saxer 1902). In den folgenden Jahren beschrieb Jakob Erdheim als erster die histopathologischen Eigenschaften der Kraniopharyngeome und stimmte mit Mott und Barrett überein, dass die Zellen aus Überresten des Ductus craniopharyngealis stammten (Erdheim 1904). Die eigentliche Bezeichnung „Kraniopharyngeom“ führte Harvey Cushing erst 1932 ein (Cushing 1932). Diese hat bis heute Bestand (Garnett et al. 2007).

2.3. Embryologie

Es wird angenommen, dass die Kraniopharyngeome aus Epithelresten der Rathke-Tasche entstehen (Dekkers et al. 2006).

Die Rathke-Tasche entsteht Mitte der vierten Embryonalwoche aus dem Rachendach, welches sich einstülpt und sich dem Boden des Diencephalons anlagert. Darauf folgt eine Abschnürung von der Mundhöhle, wobei in manchen Fällen Residualstrukturen, der sogenannte Ductus craniopharyngealis, zurückbleiben können. Aus diesen Resten der Rathke-Tasche können sich die Kraniopharyngeome entwickeln (Abb.2). Die im Rahmen der Abschnürung entstandene Adenohypophyse entsteht somit aus oralem Ektoderm. Das Neuroektoderm des Diencephalons bildet einen Auswuchs - das Infundibulum - und im weiteren Verlauf die Neurohypophyse (Moore et al. 2013). Der Hypophysenhinterlappen (HHL) zählt im Gegensatz zum Hypophysenvorderlappen (HVL) anatomisch gesehen zum Gehirn.

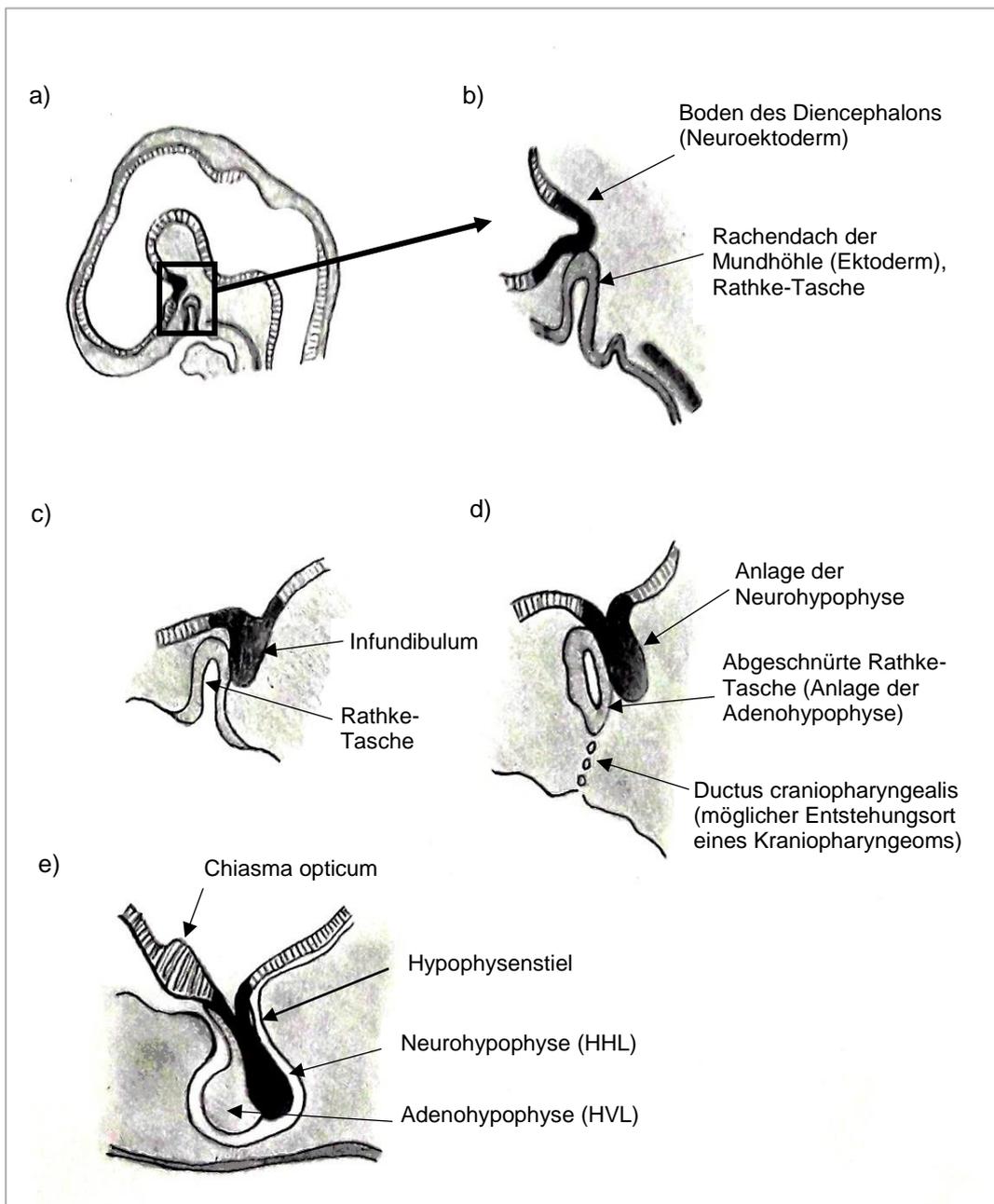


Abbildung 2: Sagittalschnitt durch einen Embryo (nach Pansky 1982).

a) 3.-4. Schwangerschaftswoche: Übersichtsskizze. b) 4.-5. Schwangerschaftswoche: Das Rachendach der Mundhöhle (Ektoderm) stülpt sich ein und lagert sich dem Boden des Diencephalons (Neuroektoderm) an. c) 6. Schwangerschaftswoche: Die zunehmende Ausstülpung führt zur vollen Ausbildung der Rathke-Tasche. Das Neuroektoderm des Diencephalons bildet einen Auswuchs - das Infundibulum. Die beiden Strukturen legen sich allmählich aneinander. d) 7.-8. Schwangerschaftswoche: Die Rathke-Tasche schnürt sich von der Mundhöhle ab, wobei in manchen Fällen Residualstrukturen, der sogenannte Ductus craniopharyngealis, zurückbleiben können. Hieraus können sich die Kraniopharyngeome entwickeln. e) Gegen Ende der Fetalzeit: Im Normalfall entwickelt sich der Ductus craniopharyngealis zurück (Pansky 1982).

2.4. Anatomie und Funktion des Hypothalamus und der Hypophyse

Hypothalamus

Anatomie

Der Hypothalamus ist ein Teil des Zwischenhirns (Diencephalon) und liegt als etwa mandelgroße Region in der Mitte der Hirnbasis unterhalb des Thalamus und bildet den Boden und Teile der Vorder- und Seitenwand des dritten Ventrikels (Abb.1). Er wird aus mehreren Kerngebieten gebildet, welche als Schaltstationen für ankommende und abführende Signale dienen (Schwegler und Lucius 2011).

Funktion

Der Hypothalamus ist das wichtigste Regulationszentrum des Körpers. Er steuert das vegetative Nervensystem und alle endokrinen Vorgänge und ist somit die Nahtstelle zwischen Hormon- und Nervensystem. Der Wasserhaushalt, der Blutdruck, die Körpertemperatur und die Nahrungsaufnahme werden hier überwacht. Der Hypothalamus beeinflusst das Gefühls- und Sexualverhalten und den Schlaf-Wach-Rhythmus (Rudolf-Müller 2017). Seine Hormone gibt er entweder direkt über die Neurohypophyse in das Blut ab oder regelt über Steuerhormone („Releasing/Inhibiting Hormones“) die Hormonproduktion und -ausschüttung in der Adenohypophyse (Tab.1). Zusammen mit der Hypophyse bildet er also eine Funktionseinheit, das Hypothalamus-Hypophysen-System (Abb.3).

Hypophyse

Anatomie

Die Hypophyse wird auch als Hirnanhangsdrüse bezeichnet und ist eine etwa kirschkerngroße Hormondrüse, welche sich in der Sella turcica in der mittleren Schädelgrube auf Höhe der Nasenwurzel befindet (Abb.1).

Sie ist über den Hypophysenstiel (Infundibulum) mit dem Hypothalamus verbunden und wird in einen HVL (Adenohypophyse) und einen HHL (Neurohypophyse) unterteilt. Zum Teil wird auch ein Zwischenlappen erwähnt, welcher allerdings nur noch rudimentär vorhanden ist (Wehner 2018).

Funktion

Die Hypophyse wird vom Hypothalamus kontrolliert und spielt eine übergeordnete Rolle bei der hormonellen Regulation. Wachstum, Fortpflanzung und Stoffwechsel werden durch sie gesteuert.

Die Adenohypophyse bildet sieben Hormone, wovon vier glandotrop sind und somit andere Hormondrüsen zur Hormonproduktion anregen. Die anderen drei sind effektorische Hormone und wirken direkt am Zielorgan. Die Funktion dieser sieben Hormone sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Die Neurohypophyse produziert selbst keine Hormone sondern speichert sie und schüttet diese bei Bedarf aus. Es handelt sich um die wichtigen Hormone Oxytocin und das antidiuretische Hormon (ADH, auch Adiuretin), welche in den Kernen des Hypothalamus gebildet werden und über die Axone der Nervenfasern in den HHL gelangen (Schwegler und Lucius 2011) (Abb.3).

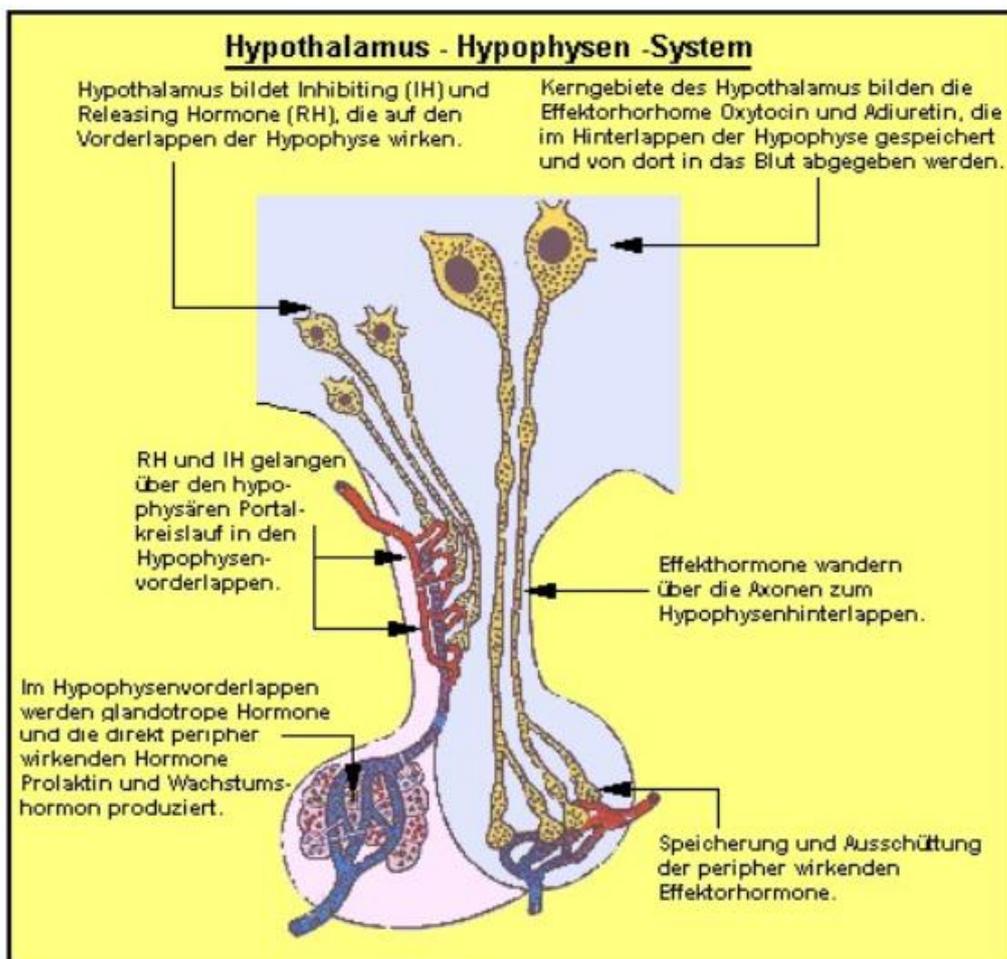


Abbildung 3: Hypothalamus-Hypophysen-System (Wehner 2018).

Tabelle 1: Die Hormone des Hypothalamus und der Hypophyse, deren Zielorgan und Funktion.

Hypothalamus	Hypophyse	Zielorgan und Funktion
Thyreotropin (TRH)	Thyreotropin (TSH)	stimuliert Schilddrüse: Bildung von T3 und T4
Corticotropin (CRH)	Adrenocorticotropin (ACTH)	stimuliert Nebenniere: Bildung von Cortisol, Aldosteron und Androgenen
Gonadotropin (Gn-RH)	Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Luteinisierendes Hormon (LH)	stimuliert Eierstöcke und Hoden: Bildung von Östrogenen, Progesteron und Testosteron
Growth Hormone (GH-RH)	Growth Hormone (GH)	beeinflusst Wachstum und Stoffwechsel
Prolactin (PIH)	Prolaktin (LTH)	fördert in der Schwangerschaft die Milchproduktion der Brustdrüse
Melanotropin (MRH)	Melanotropin (MSH)	stimuliert Melanozyten, begrenzt Fieberreaktion, reguliert Hungergefühl
Oxytocin	Oxytocin	löst Wehen und Milchabgabe der Brust aus, stärkt Mutter-Kind-Bindung
Antidiuretisches Hormon (ADH)	Antidiuretisches Hormon (ADH)	reguliert den Wasserhaushalt

Erläuterung des Farbschemas:

„Releasing Hormones“ (-RH)/„Inhibiting Hormones“ (-IH)

Effektorische Hormone

Glandotrope Hormone (Adenohypophyse/HVL)

Effektorische Hormone (Adenohypophyse/HVL)

Gespeicherte Hormone (Neurohypophyse/HHL)

2.5. Epidemiologie

Kraniopharyngeome machen einen absoluten Anteil von etwa 3 % aller intrakranieller Tumore aus. Die Inzidenzrate für Kraniopharyngeome liegt jährlich bei 0,5 bis 2,5 Fälle pro eine Million Einwohner und zeigt keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder Populationen (Bunin et al. 1998, Jane und Laws 2006). Es gibt ein zweigipfliges Auftreten: zum einen bei Kindern im Alter zwischen 5 und 14 Jahren und zum anderen bei Erwachsenen im Alter zwischen 50 und 74 Jahren (Olsson et al. 2015, Bunin et al. 1998), wobei sich die Läsionen altersunabhängig gleich verhalten (Karavitaki et al. 2005). Die niedrigste

Inzidenzrate liegt im Alter zwischen 15 und 34 Jahren, die höchste mit einem Anteil von 96 % aller Kraniopharyngeome im Alter zwischen 0 und 14 Jahren (Bunin et al. 1998). Das Kraniopharyngeom bei Kindern macht einen Anteil von 1,2-4 % aller intrakranieller Tumore im Kindesalter aus und ist die häufigste Neubildung im Bereich der Hypophyse (Müller et al. 2011).

Ein progressionsfreies Zehn-Jahres-Überleben konnte durch verschiedene Autoren zwischen 40 und 90 % bei einer kompletten Resektion und zwischen 0 und 40 % bei einer partiellen Resektion festgestellt werden (Yasargil et al. 1990, De Vile et al. 1996b, Fahlbusch et al. 1999, Merchant et al. 2002, Van Effenterre und Boch 2002, Kalapurakal et al. 2003). Eine Arbeit aus dem Jahr 2015, die ausschließlich operativ behandelte erwachsene Patienten betrachtet und nicht den Resektionsstatus berücksichtigt, berichtet von einem progressionsfreien Überleben von insgesamt 76,8 % nach zehn Jahren (Lee et al. 2015).

Die Zehn-Jahre-Überlebensrate wird zwischen 85 und 90 % in Studien, in denen sowohl Kinder als auch Erwachsene betrachtet werden, angegeben (Van Effenterre und Boch 2002, Karavitaki et al. 2005, Poretti et al. 2004). Es bestehen unterschiedliche Ergebnisse bei der Betrachtung der Mortalitätsrate in Bezug auf die Geschlechter. Hier gibt es sowohl Studien, die eine höhere Mortalität bei Frauen feststellen (Bülow et al. 1998, Pereira et al. 2005), als auch Studien, bei denen das Geschlecht keine Rolle spielt (Tomita und Bowman 2005, Stripp et al. 2004, Karavitaki et al. 2005). Sicher ist, dass Kraniopharyngeom-Patienten eine drei- bis fünfmal höhere Gesamtmortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aufweisen (Bülow et al. 1998, Pereira et al. 2005). Die Todesursachen sind vielfältig: Neben direkt mit dem Tumor assoziierten Ursachen wie Tumorprogression oder Komplikationen durch eine chirurgische Behandlung, ist die Mortalität insbesondere durch kardio- und zerebrovaskuläre sowie respiratorische Ursachen erhöht (Crowley et al. 2010, Bülow et al. 1998, Tomlinson et al. 2001).

Ätiologie und Pathologie

Die Ursachen für die Ausbildung der Kraniopharyngeome sind bislang noch ungeklärt. Obwohl sie als Fehlbildung bereits pränatal in der Embryonalphase entstehen, ist noch nicht sicher, warum die Diagnose zum Teil im Kindesalter und zum Teil im Erwachsenenalter gestellt wird. Sowohl eine familiäre Häufung als

auch eine erbliche Veranlagung sind nicht bekannt (Müller 2011, Karavitaki et al. 2006).

Man unterscheidet generell zwei histologische Formen: das adamantinöse und das papilläre Kraniopharyngeom. Laut Larkin und Ansorge entstehen die adamantinösen Kraniopharyngeome aus residualen Zellen der Rathke-Tasche, wohingegen die papillären aus metaplastisch transformierten Epithelzellen der Adenohypophyse hervorgehen (Larkin und Ansorge 2013).

Aufgrund ihrer embryonalen Entwicklung zählen Kraniopharyngeome zu den epithelialen Neubildungen (Fernandez-Miranda et al. 2012).

Das adamantinöse Kraniopharyngeom ist sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter aufzufinden. Bei Kindern tritt diese Art fast ausschließlich auf, wohingegen das papilläre Kraniopharyngeom fast nur bei Erwachsenen und selten bei Kindern zu finden ist (Bunin et al. 1998, Larkin und Ansorge 2013, Weiner et al. 1994). In einer Arbeit von Rao et al. aus dem Jahr 2017, in der 268 Kraniopharyngeome sowohl von Kindern als auch Erwachsenen histologisch untersucht worden sind, traten keine papillären Kraniopharyngeome im Kindesalter auf, während fast ein Drittel (31 %) der Kraniopharyngeome im Erwachsenenalter papillären Typs waren (Rao et al. 2017).

Makroskopisch betrachtet zeichnet sich das Kraniopharyngeom durch eine Veränderung in der Sellaregion aus, welche von kleinen, soliden und gut umschriebenen Tumoren bis hin zu großen multilokalen Zysten reichen, die in die Sella turcica eindringen und benachbarte Strukturen, auch suprasellär den Hypothalamus und das Chiasma opticum, verdrängen. Das invasive Wachstum ist typisch für das adamantinöse Kraniopharyngeom, wohingegen das papilläre gut umschrieben ist (Crotty et al. 1995, Karavitaki et al. 2005).

Ein wichtiges Merkmal stellt der solide Anteil dar, welcher bei nahezu allen Kraniopharyngeomen zu finden ist. Rein solide Tumore machen nur etwa 8-27 % der Gesamtheit aller Kraniopharyngeome aus (Van Effenterre und Boch 2002, Hoffman et al. 1992, De Vile et al. 1996b). Die meisten Kraniopharyngeome haben eine begleitende zystische Komponente variabler Größe (Fernandez-Miranda et al. 2012).

Bei dem papillären Typ allerdings fehlen die für den adamantinösen Typ klassischen histologischen Zeichen wie die einer mit „Motoröl“ gefüllten Zyste,

peripher palisadenartig angeordnete epitheliale Zellen und eine Keratinisation oder Kalzifikation (Abb.4).

Das rein solide erscheinende papilläre Kraniopharyngeom besteht histologisch aus mehreren Lagen von Plattenepithelzellen mit Pseudopapillen (Larkin und Ansorge 2013, Fernandez-Miranda et al. 2012) (Abb.5).

Auf molekularer Ebene gibt es Unterschiede der beiden Subtypen zu finden.

Brastianos et al. berichteten über eine BRAF-Mutation in 95 % der papillären Kraniopharyngeome, welche bei der adamantinösen Form nicht zu finden ist (Brastianos et al. 2014). Bei mehr als 70 % der adamantinösen Kraniopharyngeome wurden Mutationen im β -Catenin Gen CTNNB1 festgestellt, wobei die Ursachen für diese Mutationen noch unbekannt sind (Martinez-Barbera 2015, Martinez-Barbera und Buslei 2015, Preda et al. 2015, McCabe und Dattani 2014, Rostami et al. 2017, Gupta et al. 2018, Hussain et al. 2013).

Von Bedeutung sind diese spezifischen Befunde für die Stellung der Differenzialdiagnosen von Sellatumoren (Kim et al. 2015, Schweizer et al. 2015, Larkin et al. 2014) und sie bieten zudem ein potenzielles Ziel der pharmazeutischen Therapie (Aylwin et al. 2016).

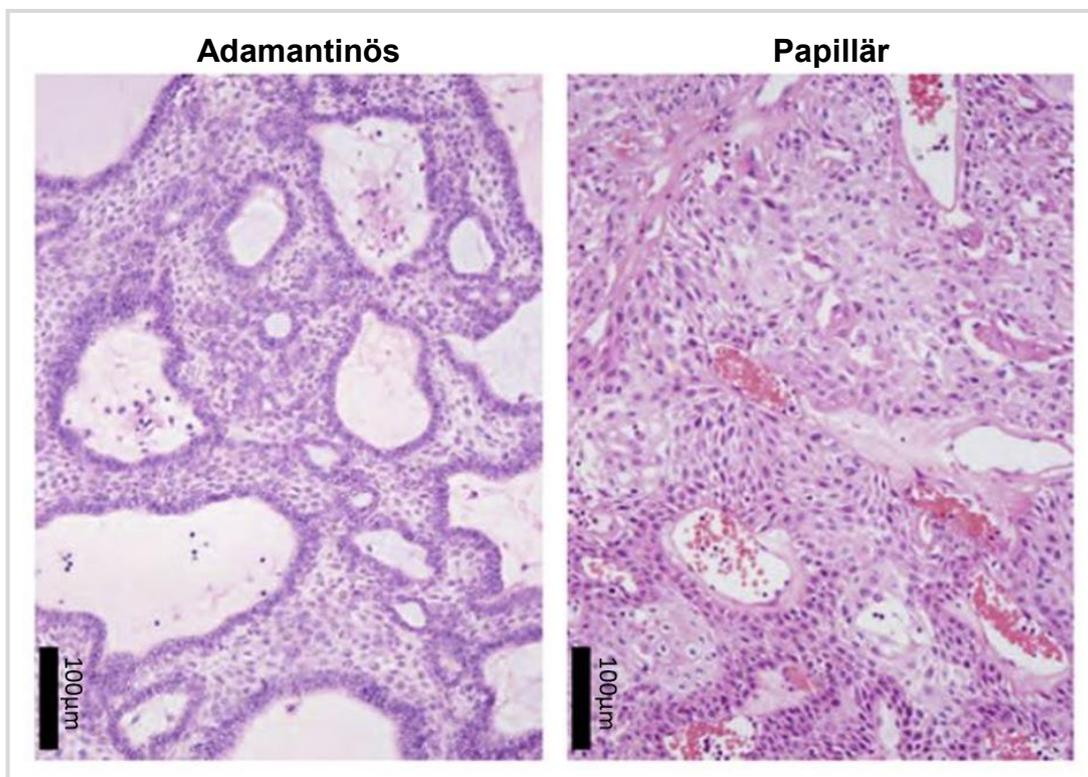


Abbildung 4 (links) & Abbildung 5 (rechts): HE Färbung histologischer Schnitte eines adamantinösen und eines papillären Kraniopharyngeoms (Brastianos et al. 2014).

2.6. Klinik und Symptome

Zur Symptomatik eines Kraniopharyngeoms gehören zum Teil erhebliche Visusbeeinträchtigungen und Gesichtsfeldausfälle (62-79 %), endokrine Defizite (52-87 %) in Form eines Leistungsabfalls, einer Gewichtsveränderung oder eines vermehrten Durstgefühls bzw. Harndrangs, welche durch den Funktionsverlust von Hypothalamus und Hypophyse entstehen und die Hirndrucksymptomatik (50-78 %), wie schwere Kopfschmerzen und Erbrechen (Petito et al. 1976, Baskin und Wilson 1986, Duff et al. 2000, Van Effenterre und Boch 2002, Sterkenburg et al. 2015, Müller et al. 2004). Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen als so genannte neuropsychologische Störungen gehören ebenfalls zum Symptomkomplex (Müller 2013a).

Die Symptomatik ergibt sich aus der Lokalisation, Art und Richtung des Tumorwachstums. Besonders relevant ist der raumfordernde Effekt des Tumors mit Verdrängung und Kompression angrenzender Strukturen, welcher zu Verlusten und Störungen der Funktionen führen kann.

Bei Kompression des Hypophysenstiels oder der Hypophyse kann es durch eine Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Achsen zu Hormonmängeln in diesen Achsen kommen (Tab.1 u. Abb.3).

Es liegt dann häufig ein Hypopituitarismus vor, der sich in Form einer HVL-Insuffizienz (verminderte Ausschüttung von TSH, ACTH, FSH/LH, GH, LTH und MSH), einer HHL-Insuffizienz (reduzierte Ausschüttung von ADH und Oxytocin) oder einem vollständigen Ausfall der Hypophyse, auch Panhypopituitarismus genannt, darstellt (Karavitaki et al. 2005, Mortini et al. 2011).

Bei Mitbeteiligung des Hypothalamus spricht man von dem so genannten Hypothalamischen Syndrom, auch Fröhlich-Syndrom genannt. Das Leitsymptom ist die Adipositas, welche durch weitere Erscheinungen endokriner Störungen begleitet wird (Daousi et al. 2005).

Als Folge der Verdrängung und Kompression des dritten Ventrikels, kann es zu Liquorpassagestörungen kommen und der Patient einen Hydrocephalus internus ausbilden, welcher durch starke Kopfschmerzen und Übelkeit gekennzeichnet ist, vermehrt bei Kindern zu beobachten ist und in dieser Altersgruppe als häufigstes Beschwerdebild auftritt (Sung et al. 1981, Banna et al. 1973).

Im Erwachsenenalter hingegen fällt der Hydrocephalus meist durch einen verschlechterten Visus oder die Hakim Trias auf. Der kolumbianische

Neurochirurg Salomón Hakim erkannte schon 1965, dass bei chronisch steigendem intrakraniellen Druck drei Symptome vorherrschend sind: Gangunsicherheit, Harninkontinenz und Demenz (Hakim und Adams 1965).

Kognitive Fehlfunktionen und Persönlichkeitsveränderungen sind vermehrt bei älteren Patienten festgestellt worden und gehen wahrscheinlich aus einer Kombination einer Endokrinopathie und der Verdrängung des Hypothalamus hervor (Jane und Laws 2006, Karavitaki et al. 2006).

Durch das im Allgemeinen langsame Wachstum der Kraniopharyngeome, kommt es häufig zu einer sich langsam entwickelnden Symptomatik, welche zu einer verzögerten Diagnosestellung von etwa ein bis zwei Jahren nach Beginn der ersten Symptome führt (Garnett et al. 2007).

Bei Ausbleiben einer adäquaten Behandlung kann es zu dauerhaften Schädigungen der umliegenden Strukturen kommen und im schlimmsten Fall sogar zum Tod führen (Reschke 2004).

2.7. Diagnostik und Differenzialdiagnosen

Trotz der sehr guten medizinischen Versorgungssituation in Deutschland werden Kraniopharyngeome erst relativ spät diagnostiziert (Scott 2005). Der Grund besteht darin, dass, wie oben erwähnt, zu Beginn eine langsam fortschreitende und nicht eindeutig identifizierbare Symptomatik besteht, sodass zunächst häufiger vorkommende Pathologien abgeklärt werden. Erst spät wird das Kraniopharyngeom im Rahmen der bildgebenden Verfahren, die in der Diagnostik des Kraniopharyngeoms eine entscheidende Rolle spielen, erkannt. Der Verdacht auf ein Kraniopharyngeom beruht also auf klinischen und radiologischen Befunden, die abschließende Diagnose wird letztendlich durch die Histologie bestätigt (Zoicas und Schofl 2012).

Die wichtigsten diagnostischen Mittel zur Identifizierung eines Kraniopharyngeoms werden in Anlehnung an ein von Zoicas und Schöfl vorgeschlagenes Diagnostikschema zusammengefasst (Zoicas und Schofl 2012):

Anamnese

Im Rahmen der Anamneseerhebung ist die Feststellung der aktuellen Beschwerden und deren Entwicklung für die spätere Diagnosestellung von

zentraler Bedeutung, wobei die meisten Patienten bereits ein oder mehrere Symptome haben, die auf die Diagnose „Kraniopharyngeom“ hinweisend sein können - Zufallsbefunde sind sehr selten (Zoicas und Schofl 2012), aber zunehmend aufgrund der hohen Verfügbarkeit von CT- und MRT-Bildern.

Bildgebende Verfahren

Die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) mit und ohne Kontrastmittel sind Teil der neuroradiologischen Untersuchung von Kranioopharyngeomen.

Das klassische Erscheinungsbild eines Kranioopharyngeoms ist eine tumoröse Veränderung der intra- und/oder suprasellären Region mit soliden, zystischen oder kalzifizierten Anteilen (Garnett et al. 2007).

Mit der CT (Abb.6) können die knöchernen Strukturen und die charakteristischen Kalzifikationen, die bei etwa 90 % der Patienten auftreten, dargestellt werden (Fernandez-Miranda et al. 2012). Es wird als ergänzende Untersuchung oder bei Patienten durchgeführt, bei denen ein MRT nicht möglich ist.

Im Allgemeinen ist das MRT (Abb.7) das diagnostische Mittel der ersten Wahl (Garnett et al. 2007). Es gibt Informationen bezüglich der zystischen und soliden Komponenten sowie der lokale Gewebeinvasion und Kompression von benachbarten Strukturen.

Laut einer Studie aus dem Jahr 2001 gibt es keine signifikanten Unterschiede in den neuroradiologischen Eigenschaften von Kranioopharyngeomen zwischen Kindern und Erwachsenen, mit Ausnahme der geringeren Rate von Tumorverkalkungen bei erwachsenen Patienten (Mortini et al. 2011).

In Bezug auf die histologischen Subtypen ist eine zuverlässige Unterscheidung zwischen dem papillären und adamantinösen Kranioopharyngeom anhand radiologischer Kriterien nicht möglich (Crotty et al. 1995, Eldevik et al. 1996). Diese Bestimmung kann nur durch eine im Verlauf entnommene Biopsie erfolgen.

Die diagnostische Bildgebung und die Beurteilung einer hypothalamischen Beteiligung ist unerlässlich bei der Einschätzung der Prognose und der langfristigen Lebensqualität der Patienten (Elowe-Gruau et al. 2013, Müller et al. 2012, Müller et al. 2011, Roth et al. 2015).

Ebenfalls stellt die Mitbeteiligung der Mammillarkörper, welche als Teil des Hypothalamus eine Zwischenstation des limbischen Systems darstellen und an Gedächtnisprozessen maßgeblich beteiligt sind, einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung einer hypothalamischen Adipositas dar (Pascual et al. 2013, Gu und Zhang 2014).



Abbildung 6: Die axiale CT-Aufnahme zeigt die charakteristischen Kalzifikationen (Pfeil) (Friedman und Gandhe 2014).

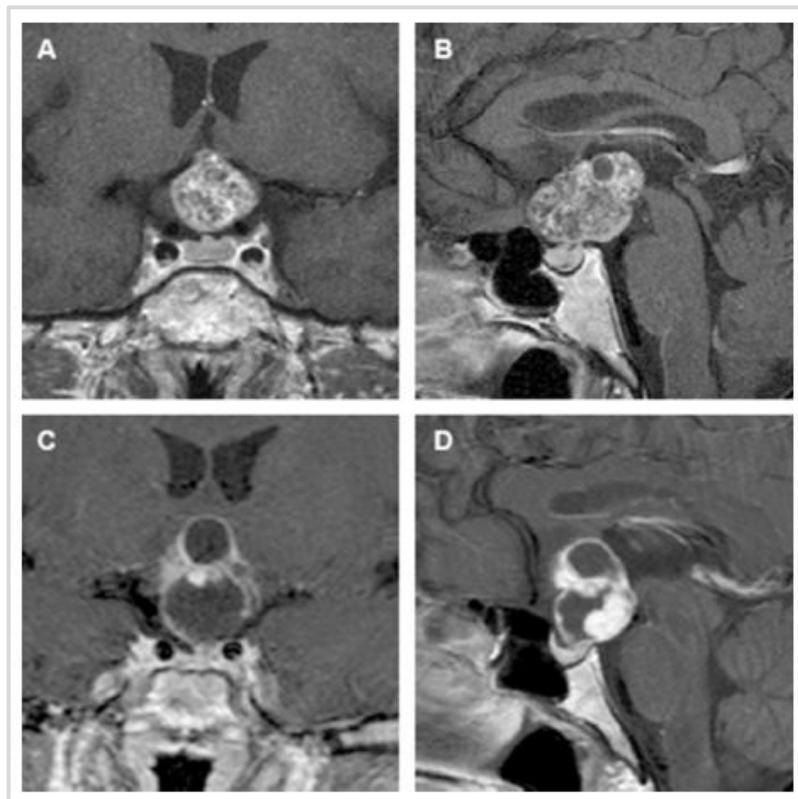


Abbildung 7: MRT-Aufnahmen in koronaler (A und C) und sagittaler (B und D) Projektion (1,5 T). A und B: Der überwiegend solide Anteil ist typisch für den adamantinösen Subtyp. C und D: Die zystischen Strukturen sind charakteristisch für den papillären Typ (Buchfelder und Schlafler 2014).

Endokrinologische Diagnostik

Zur endokrinologischen Beurteilung sollte eine Funktionsanalyse der Adeno- und Neurohypophyse erfolgen.

Hierzu werden ACTH und Cortisol, TSH und freies T4, LH und Testosteron bei Männern und FSH und Estradiol bei Frauen, IGF-1 und Prolaktin sowie Serum-Elektrolyte, Serum- und Urin-Osmolarität labormedizinisch anhand von Blut- und Urinuntersuchungen sowie klinischen Funktionstests (Insulintoleranztests, Glucagontest, Clonidinsuppressionstest, ACTH-Stimulationstest, Releasing-Hormon-Tests) bestimmt (Karavitaki et al. 2005, Garnett et al. 2007).

Spezielle endokrinologische Untersuchungen zum Nachweis oder Bestätigung des Kraniopharyngeoms selbst gibt es nicht.

Augenärztliche Diagnostik

Eine augenärztliche Untersuchung mit Beurteilung der Sehschärfe, des Gesichtsfeldes durch eine Gesichtsfeldperimetrie und des Augenhintergrundes mithilfe einer Funduskopie sind bei Kraniopharyngeom-Patienten erforderlich, da der Sehverlust oft progressiv ist und zu permanenter Blindheit mit Atrophie des Sehnervs führen kann, wenn der Druck nicht abgebaut wird (Cushing und Walker 1915, Fernandez-Miranda et al. 2012). Zudem können andere Ursachen der Sehbeeinträchtigung ausgeschlossen werden (Garnett et al. 2007) und für eine Verlaufsbeobachtung Ausgangswerte genommen werden.

Differenzialdiagnosen

Als Differenzialdiagnosen sind vier Hauptkategorien zu nennen:

- kongenitale Anomalien: Arachnoidalzyste, Rathke-Zyste
- andere Tumoren: Hypophysenadenom, Metastase, Meningeom, Epidermoid und Dermoid, optisch-hypothalamisches Gliom, hypothalamisches Hamartom, Teratom
- infektiöse oder entzündliche Prozesse: eosinophiles Granulom, lymphozytäre Hypophysitis, Sarkoidose, Syphilis, Tuberkulose
- vaskuläre Malformationen: Aneurysma der Carotis interna oder der Arteria communicans anterior, arteriovenöse Malformation

Um differenzialdiagnostisch die möglichen Erkrankungen auszuschließen, wird eine histologische Untersuchung eines operativ entnommenen Tumoranteils

durchgeführt (Fernandez-Miranda et al. 2012, Jane und Laws 2006, Garnett et al. 2007).

2.8. Therapie

Verschlechtern sich die Symptome oder sind diese bereits weit fortgeschritten, ist eine Therapie des Kraniopharyngeoms indiziert. Die Therapie sollte von einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden. Eine multidisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Endokrinologen, Neurochirurgen, Strahlentherapeuten, Augenärzten und Psychologen ist essenziell, um das Behandlungsergebnis zu optimieren (Zoicas und Schofl 2012, Garnett et al. 2007, Honegger und Tatagiba 2008, Müller 2018, Tallen et al. 2015). Da die Erfahrung der Chirurgen nachweislich einen Einfluss auf die Morbidität nach der Behandlung hat, sollten laut Müller die medizinischen Fachgesellschaften Kriterien für die Qualifikation der Chirurgen festlegen (Müller 2018).

Im Allgemeinen gibt es verschiedene Therapieoptionen, die unter den Obergruppen der chirurgischen oder strahlentherapeutischen Therapie zusammengefasst werden können. Da sich die Kraniopharyngeome in einer extremen biologischen Vielfalt darstellen und verhalten, muss der Neurochirurg flexibel sein und sich dem Behandlungsablauf offen und unvoreingenommen gegenüberstellen. Zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine Therapie, die eine komplette Heilung garantieren kann (Scott 2005). Zudem mangelt es an prospektiven und kontrollierten Studien, die die verschiedenen Therapiestrategien bei erwachsenen Kraniopharyngeom-Patienten vergleichen (Zoicas und Schofl 2012).

Chirurgische Therapie

Das Mittel der Wahl ist bei den meisten Patienten die chirurgische Behandlung (Karavitaki et al. 2006). Schon Hoff und Patterson fanden 1972 heraus, dass eine totale Exzision die Therapie der ersten Wahl ist, wenn sichergestellt werden kann, dass Nachbarstrukturen nicht beschädigt werden (Hoff und Patterson 1972).

Ob die Möglichkeit einer totalen Resektion besteht wurde von Puget et al. im Jahr 2007 für pädiatrische Patienten folgendermaßen festgelegt: die totale Resektion sollte nur bei Tumoren, bei denen der Hypothalamus nicht betroffen ist oder bei

denen eine Verletzung des Hypothalamus und anderer wichtiger Strukturen ausgeschlossen ist, erfolgen. In Fällen, in denen der Hypothalamus nicht zu erkennen ist, sollte hingegen eine partielle Resektion und gegebenenfalls im Anschluss eine Bestrahlung durchgeführt werden (Puget et al. 2007). Diese Meinung wird auch bis heute von vielen Neurochirurgen weltweit unterstützt (Müller et al. 2017, Elowe-Gruau et al. 2013, Rath et al. 2013, Lo et al. 2014, Flitsch et al. 2015, Buchfelder et al. 2013, Zaidi et al. 2014, Mortini et al. 2013) und es bietet sich an, diesen Empfehlungen auch für Patienten im Erwachsenenalter zu folgen.

Wichtig ist, dass immer vor einer Operation der Nutzen des Eingriffs gegenüber der möglichen postoperativen Morbidität abgewogen wird (Zoicas und Schoffl 2012).

Es kann ebenfalls trotz einer totalen Resektion, welche in 49-84 % der Fälle erreicht wird, ein Rezidiv auftreten (Varlotta et al. 2012, Weiner et al. 1994, Van Effenterre und Boch 2002, Fahlbusch et al. 1999, De Vile et al. 1996b, Maira et al. 1995). Wie dieses behandelt wird, ist in Abschnitt 2.10. dargestellt.

Die chirurgische Resektion eines Kraniopharyngeoms, die mithilfe eines transsphenoidalen oder transkraniellen Zugangs durchgeführt wird, hat sich durch Fortschritte in der Wissenschaft und Technik weiterentwickelt (Solari et al. 2014).

Die Kraniotomie gilt seit vielen Jahren als Standard (Fahlbusch et al. 1999, Van Effenterre und Boch 2002, Duff et al. 2000) und ist besonders für große, supraselläre Tumore geeignet, denn sie bietet einen guten Blick auf die umliegenden Strukturen (Jane und Laws 2006).

Mittlerweile ist in vielen Fällen, vor allem bei kleineren Kraniopharyngeomen und Tumoren, die sich in direkter intrasellärer Lage befinden, der transsphenoidale Operationsweg der Zugang der Wahl, da die Morbidität und Mortalität im Vergleich zu dem transkraniellen Verfahren geringer ist (Gardner et al. 2008).

Die endoskopisch endonasal durchgeführte Operation ist eine Alternative zur mikrochirurgischen Prozedur und kann bei bestimmten suprasellär gelegenen Kraniopharyngeomen angewendet werden (Patel et al. 2015, Cavallo et al. 2014). Es ist eine klare Tendenz zu einer Reduktion der Invasivität des Eingriffs und der damit entstehenden postoperativen Komplikationen zu erkennen.

Nicht zu vergessen ist allerdings, dass der spezifische Zugang aber in jedem Einzelfall auf die individuelle klinische Situation angepasst werden sollte und ebenfalls von dem Alter, dem endokrinen Status und der Geometrie und Konsistenz des Tumors abhängt (Jane und Laws 2006).

Strahlentherapie

Diese Therapieform ist indiziert, wenn die chirurgische Therapie kontraindiziert ist, ein Residualtumor nach operativem Eingriff oder ein rezidivierender Tumor vorhanden ist (Zoicas und Schofl 2012, Klimo et al. 2015, Greenfield et al. 2015). Crotty et al. fanden heraus, dass eine postoperative Bestrahlung bei subtotaler Resektion eine Verbesserung des tumorfreien Überlebens zur Folge hatte (Crotty et al. 1995).

Verfahren wie die einmalige stereotaktische Bestrahlung mit z.B. dem Gamma-Knife sind von der fraktionierten stereotaktischen Bestrahlung abgelöst worden, denn im Vergleich zur Radiochirurgie verringert die fraktionierte Strahlentherapie die Nebenwirkungen (Paulino und Skwarchuk 2002, Swift 2002). Wenn überhaupt, sollte die Anwendung der Radiochirurgie mit einer hohen Einmaldosis nur bei kleinen Tumoren angewendet werden (Zoicas und Schofl 2012). Die in einer Studie um Amendola et al. bestrahlten Tumore besaßen beispielsweise eine maximale Größe von $26,5 \text{ cm}^3$ (Amendola et al. 2003).

Bei der fraktionierten Strahlentherapie wird bei einem Erwachsenen üblicherweise mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy und einer Gesamtdosis von maximal 54-55 Gy therapiert (Regine et al. 1993) und das Tumorgewebe gezielt bestrahlt, wobei das umliegende gesunde Gewebe geschont wird (Schulz-Ertner et al. 2002, Selch et al. 2002). Es sollte insgesamt weniger als 61 Gy angewendet werden, um unerwünschte Nebenwirkungen wie Sehverlust, Hypophyseninsuffizienz, kognitive Beeinträchtigungen oder die Entstehung sekundärer bösartiger Tumore zu verringern (Merchant et al. 2006, Cavazzuti et al. 1983, Zoicas und Schofl 2012).

Im Bereich der Protonenstrahltherapie, bei der Protonen gezielt auf den Tumor geschossen werden, konnten erste Erfahrungen gemacht werden. Diese sind vielversprechend und bieten insbesondere bei Kraniopharyngeomen, die in der Nähe empfindlicher Strukturen wie dem Sehnerv, der Hypophyse oder dem Hypothalamus liegen, eine sicherere radioonkologische Option als die

konventionelle externe Bestrahlung, da die Protonenstrahlung auf dem Weg zum Tumor und hinter dem Tumor keine Strahlung in das umliegende Gewebe abgibt, sondern nur gezielt in der zu bestrahlenden Region freisetzt (Bishop et al. 2014, Bradley und Indelicato 2014).

Bei rein zystischen oder multizystischen Kraniopharyngeomen gibt es die Möglichkeit, eine intrakavitäre Bestrahlung mit stereotaktisch applizierten Isotopen, zum Beispiel mit Phosphor-32 oder Yttrium-90, durchzuführen. Allerdings kann diese Therapieform nicht generell empfohlen werden, da die Nebenwirkungen, besonders die Verschlechterung des Visus, erheblich sein können (van den Berge et al. 1992). Aktuellere Studien zeigen bessere Ergebnisse und so kann eine stereotaktische intrakavitäre Bestrahlung in seltenen, ausgewählten Fällen als Primärtherapie eine langsame Schrumpfung der Zyste bewirken, um diese im späteren Verlauf chirurgisch einfacher entfernen zu können (Schefter et al. 2002, Steinbok und Hukin 2010, Barriger et al. 2011).

Weitere Therapiemöglichkeiten

Eine weitere intrakavitäre Behandlung von zystischen Tumoren ist die lokale Applikation von Chemotherapeutika. Dazu wird ein intrazystischer Katheter mit einem subkutanen Reservoir (Ommaya-Reservoir) eingebracht, welcher eine wiederholte Dekompression der Zyste und einer Instillation von Sklerosierungsmitteln wie Bleomycin oder Alpha-Interferon ermöglicht (Bailey und Parkes 2015, Zheng et al. 2014, Hader et al. 2000, Mottolese et al. 2001). Pilotstudien mit einer Alpha-Interferon Behandlung zeigten eine geringere Nebenwirkungsrate im Vergleich zu Bleomycin, sodass diese medikamentöse Therapie zurzeit als bevorzugt eingestuft werden kann (Bartels et al. 2012, Kilday et al. 2017).

Die systemische Chemotherapie zeigt bislang keine signifikante Wirkung (Karavitaki et al. 2006).

Die jüngsten Nachweise von häufigen und klonalen Mutationen im β -Catenin Gen CTNNB1 in adamantinösen und die BRAF-Mutation in papillären Kraniopharyngeomen sind vielversprechend für die Erprobung molekular geführter Therapeutika zur Behandlung dieser Tumore (Brastianos et al. 2014, Müller et al. 2017, Alli et al. 2016). Aylwin et al. konnten bereits eine Tumorreduktion eines papillären Kraniopharyngeoms durch Gabe des BRAF-

Inhibitors Vemurafenib erzielen, wobei es jedoch zu unerwünschten Nebenwirkungen wie verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit und erneutem Tumorwachstum nach Absetzen des Inhibitors kam (Aylwin et al. 2016).

2.9. Komplikationen und Langzeitbeschwerden

Intraoperativ und direkt nach der Operation kann es zu Komplikationen wie Blutungen, Infarkten, Infektionen, Paresen oder Elektrolytstörungen kommen. Von gesteigertem Interesse sind im Zusammenhang mit den Kraniopharyngeomen aber die Langzeitbeschwerden.

Basierend auf den Auswirkungen der hypothalamischen Beteiligung des Tumors und der behandlungsbedingten Läsionen der optischen Strukturen und der Hypothalamus-Hypophysen-Achsen, kommt es zu langfristiger Morbidität, Mortalität und einem Verlust der Lebensqualität.

Laut Müller ist das Kraniopharyngeom eine chronische, unheilbare Krankheit, die sowohl mit dauerhaften Beschwerden einhergehen kann als auch eine lebenslange Nachsorge erforderlich macht (Müller 2018, Zoicas und Schofl 2012).

Endokrine Defizite

Oft lassen sich bereits vor der operativen Behandlung Hormonausfälle nachweisen. Lag präoperativ eine endokrine Störung vor, ist diese durch eine Operation nicht zu beheben und muss in der Regel sorgfältig substituiert werden (Paja et al. 1995, Thomsett et al. 1980). Nur in seltenen Ausnahmefällen ist es überhaupt möglich eine völlige Regeneration eines postoperativen hormonellen Defizits zu erreichen (Honegger et al. 1999).

Die meisten Patienten bilden postoperativ eine teilweise oder komplette Hypophysenunterfunktion (80 %) oder einen Diabetes insipidus (60 %) aus (Karavitaki et al. 2005, Kendall-Taylor et al. 2005). Von den Betroffenen müssen wiederum 80 % im Verlauf mehr als zwei Hormone einnehmen (Kendall-Taylor et al. 2005, Verhelst et al. 2005), da es zu einem Mangel der Hypophysenhormone kommt.

Ein Mangel an TSH führt zu einer Schilddrüsenunterfunktion. Typische Symptome sind hier Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Gewichtszunahme, welche mit L-Thyroxin behandelt werden.

Wird zu wenig ACTH produziert, entsteht ein Cortisolmangel und es kommt zu Hypoglykämie, Hypotonie und gastrointestinalen Problemen. Diese sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz wird durch Gabe von Hydrocortison therapiert (Grossman 2018). In Stresssituationen oder nach schwerer körperlicher Arbeit kann es jedoch zu einer akuten Addison Krise kommen, die durch einen plötzlich absinkenden Hormonspiegel verursacht wird und schwere Kreislaufstörungen auslöst, welche bis zum Koma führen können (B.D.I. 2018). Zur Therapie ist es essentiell, dass der Patient einen Notfall-Pass mit sich führt.

Der sogenannte sekundäre Hypogonadismus entsteht bei geringer Gonadotropin-Bildung (Jane und Laws 2006), wobei Sexualsteroiden als Ersatz gegeben werden.

Bei Kraniopharyngeom-Patienten im Erwachsenenalter kommt es bei einem Mangel an Growth Hormone (GH) zu einer bauchbetonten Adipositas, einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit, Osteoporose und erhöhten LDL-Cholesterin-Werten (Koschker und Fassnacht 2018). Um diese Symptomatik zu vermeiden, können Wachstumshormone verordnet werden.

Eine Reduktion der ADH-Produktion führt zu einem Diabetes insipidus, welcher durch die Polyurie und Polydipsie gekennzeichnet ist. Hier ist die Gabe von Desmopressin indiziert. Laut Anderegg et al. scheint ein postoperativer Diabetes insipidus ein potenzieller Marker für die Entwicklung einer Adipositas zu sein, welche das Hauptmerkmal des hypothalamischen Syndroms darstellt (Anderegg et al. 2018).

Hypothalamische und metabolische Defizite

Etwa bei 40 % bis 66 % der Patienten tritt postoperativ eine Fettleibigkeit auf (Crom et al. 2010, Müller et al. 2003), wobei allerdings die bereits präoperative Beteiligung des Hypothalamus durch das Kraniopharyngeom laut Müller ein unabhängiger Risikofaktor für eine schwere postoperative Adipositas im kindlichen Lebensalter ist (Müller et al. 2011). Auch weitere Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen einem hypothalamischen Defekt und der Gewichtszunahme (Holmer et al. 2009, Müller et al. 2001, Poretti et al. 2004, Lustig 2008, Sterkenburg et al. 2014, Castro et al. 2015, Kim und Choi 2013). Es ist gezeigt worden, dass der Grad der hypothalamischen Fettleibigkeit mit dem

Zerstörungsausmaß des Hypothalamus korreliert (De Vile et al. 1996a, Müller et al. 2011, Puget et al. 2007, Elowe-Gruau et al. 2013, Roth et al. 2015).

Die pathogenetischen Mechanismen dieser Form des Übergewichts sind komplex und multifaktoriell und es wird dieser Komplikation bis heute zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt, weshalb nur vereinzelte Studien zu diesem Thema zu finden sind (Bereket et al. 2012).

Einige Untersuchungen führte Müller et al. an pädiatrischen Patienten durch, wobei er herausfand, dass in den ersten 6-12 Monaten nach der Behandlung die Gewichtszunahme am schnellsten voranschreitet (Müller et al. 2004).

Sterkenburg und sein Team stellten fest, dass sich dieser rasante Anstieg des Gewichts und die konsequente Entwicklung der hypothalamischen Adipositas nach 8-12 Jahren stabilisieren (Sterkenburg et al. 2015). Die Ursachen für dieses Phänomen sind noch nicht abschließend geklärt.

Besser erforscht ist der wichtigste hypothalamische Bereich, der an der Energieregulierung beteiligt ist: der mediale Hypothalamus, der aus dem ventromedialen, dem bogenförmigen und dem paraventrikulären Kern besteht.

Afferente Signale, einschließlich Leptin, Insulin, Ghrelin und Peptid YY, beeinflussen das anorexigene Zentrum des Hypothalamus. Liegt eine Störung in diesem Bereich vor, zum einen durch den Tumor selbst oder durch einen chirurgischen Eingriff, fehlt die Rückkopplung, das Sättigungsgefühl bleibt aus und die Nahrungsaufnahme wird nicht mehr gehemmt (Castro et al. 2015, Kim und Choi 2013). Es folgt eine Gewichtszunahme.

Ein aktuelles Review von Ni und Shi aus dem Jahr 2018, bei dem die Therapien von hypothalamischer Fettleibigkeit ausgewertet wurden, zeigt, dass Octreotid, ein Somatostatin-Analogon, welches eine Reduktion der Insulinsekretion bewirkt und somit indirekt die Lipolyse fördert und das Hungergefühl drosselt, bei der pharmakologischen Behandlung einen vielversprechenden Ansatz bietet (Lustig et al. 2003, Ni und Shi 2018). Denn normalerweise liegt bei Kraniopharyngeom-Patienten eine parasymphatische Dominanz des autonomen Nervensystems vor, die sich als Tagesschläfrigkeit und reduzierter Herzfrequenzvariabilität manifestiert und die Insulinsekretion sowie die Lipogenese aktiviert (Cohen et al. 2013b). Somit könnte das Octreotid dieser anabolen Stoffwechsellage positiv entgegenentgegenwirken.

Ebenfalls zeigt die Auswertung, dass die chirurgische Bypass-Operation für ausgewählte Patienten im Erwachsenenalter eine gute Therapieoption darstellt (Ni und Shi 2018, Bretault et al. 2013).

Weitere positive Ergebnisse konnten in der medikamentösen Therapie der Fettleibigkeit erzielt werden:

Zoicas et al. behandelten die hypothalamische Adipositas mit Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1)-Analoge und beobachteten einen substantiellen und anhaltenden Gewichtsverlust im Zusammenhang mit der Verbesserung des metabolischen und kardiovaskulären Risikoprofils (Zoicas et al. 2013).

Kalina et al. analysierten hingegen den Einfluss der Metformin- und Fenofibrat-Behandlung auf den Stoffwechsel. Die Autoren berichteten über einen positiven Effekt auf den Fettstoffwechsel während des Follow-ups von sechs Monaten (Kalina et al. 2015).

Die obengenannte Tagesschläfrigkeit und Störungen des zirkadianen Rhythmus korrelieren laut Müller et al. mit einem niedrigen Melatoninspiegel in der Nacht und in den frühen Morgenstunden im Speichel. Erste Erfahrungen mit der Melatonin-Substitution bei Patienten sind auch hier vielversprechend: Der Melatoninspiegel normalisierte sich, die Tagesmüdigkeit und die körperliche Aktivität verbesserten sich (Müller et al. 2006).

Außerdem fand Müller heraus, dass Patienten mit Tagesschläfrigkeit ein ähnliches Muster wie Patienten, die an Hypersomnie oder sekundärer Narkolepsie leiden, aufweisen (Müller 2010). Die Behandlung mit zentralen Stimulanzien wie Methylphenidat oder Modafinil hat sich bei diesen Patienten deutlich positiv auf die Tagesmüdigkeit ausgewirkt (Elfers und Roth 2011).

Es ist festzustellen, dass es immer wieder Versuche gibt, diese komplexen Vorgänge zu analysieren und Therapien zu entwickeln. Allerdings besteht gerade im Bereich der erwachsenen Patienten noch viel wissenschaftliches Forschungspotenzial.

Neurophysiologische und kognitive Dysfunktionen

Neurokognitive Dysfunktionen, einschließlich Konzentrations-, Lern- und Gedächtnisschwierigkeiten, sind Komplikationen, die im Zusammenhang mit einer chirurgischen Entfernung des Kraniopharyngeoms stehen (Hoffman et al. 1992, De Vile et al. 1996b, Kalapurakal et al. 2003).

Auch Probleme in der zwischenmenschlichen Beziehung wurden bei 9-50 % der Patienten postoperativ festgestellt (Galatzer et al. 1981, Anderson et al. 1997, Van Effenterre und Boch 2002). Andere Berichte zeigten Angstzustände bei 42 % (Riva et al. 1998).

Angesichts der Komplexität von Faktoren, die die neuropsychologischen Ergebnisse beeinflussen können, einschließlich der Tumorgröße und -lage, des Grades der Invasivität der Operation, der intraoperativen oder perioperativen Komplikationen und des Alters bei der Diagnose, gibt es sehr unterschiedliche Ergebnisse im kognitiven Bereich bei den Patienten.

Es ist ebenfalls schwierig, diese Dysfunktionen durch neuropsychologische Untersuchungen festzustellen. Eine standardisierte Vorgehensweise wäre zukünftig wünschenswert, um eine bessere Evaluation zu erreichen (Waber et al. 2006).

Visuelle Defizite

Nach dem operativen Eingriff und der Druckentlastung sind Verbesserungen und Verschlechterungen aber auch ein Gleichbleiben der Sehkraft beobachtet worden (Fahlbusch et al. 1999, Van Effenterre und Boch 2002, Mortini et al. 2011). Einschränkungen in der Sehschärfe und das Auftreten von Gesichtsfelddefekten sind durch Papillenödem und einer Optikusatrophie hervorgerufen und können bis zu einer Erblindung führen. Dies sind Langzeitkomplikationen, welche typischerweise mit einem Kraniopharyngeom assoziiert sind (Sorva et al. 1988, Fisher et al. 1998, Campbell et al. 2010).

In einer Langzeitstudie von Karavitaki et al., in der Kinder und Erwachsene untersucht wurden, sind größere Gesichtsfelddefekte bei 48 % nach zehn Jahren und bei 72 % der Patienten nach 20 Jahren festgestellt worden (Karavitaki et al. 2005).

Im Jahr 2015 stellten Prieto et al. anhand von MRT Untersuchungen fest, dass die Art der Kompression des Chiasma opticums ein Faktor für den präoperativen Sehstatus und das postoperative Behandlungsergebnis ist, wobei zwischen normal, nach unten gedrückt, nach vorne gedrückt, nach vorne gedehnt, nach hinten gedehnt und nach oben gedehnt unterschieden wurde und das visuelle Ergebnis bei normaler Lage am besten und bei nach oben gedehnter Lage am schlechtesten war (Prieto et al. 2015).

Zukünftig ist zu erwarten, dass durch die mikrochirurgischen Techniken das visuelle Ergebnis weiterhin verbessert werden kann (Jacobsen et al. 2018), was ebenfalls mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht, denn postoperative Sehstörungen beeinträchtigen nachweislich die Lebensqualität der Patienten (Prieto et al. 2015, Dekkers et al. 2006).

Einschränkungen der Lebensqualität

Es gibt sehr wenige Studien, die sich mit der Lebensqualität der Kraniopharyngeom-Patienten befassen.

Das Interesse an der Messung der Lebensqualität ist wiederum über die letzten Jahre mit einem zunehmenden Verständnis der Bedeutung der Patientenperspektive gewachsen (Jenney 1998).

Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die Lebensqualität im Gesundheitswesen ein multidimensionales Konzept, welches physische, soziale, kognitive und emotionale Aspekte berücksichtigt (WHO 1997).

Die subjektive Wahrnehmung ist ebenso wichtig wie die Feststellung der objektiven Gesundheit, da Personen mit dem gleichen objektiven Gesundheitszustand über sehr unterschiedliche subjektive Lebensqualitäten berichten (Schipper et al. 1996, Kennedy und Leyland 1999). Die Lebensqualität verschlechtert sich erheblich bei erwachsenen Kraniopharyngeom-Patienten. Besonders die Verringerung der physischen und im geringeren Maße auch die der psychosozialen Fertigkeiten tragen zu diesen Einbußen der Lebensqualität bei (Sterkenburg et al. 2015, Daubenbuchel et al. 2015, Müller 2015, Karavitaki 2014).

Im Speziellen die hypothalamische Adipositas scheint die Lebensqualität negativ zu beeinflussen (Daubenbuchel und Müller 2015, Sterkenburg et al. 2015, Hoffmann et al. 2015, Cohen et al. 2013a).

Laut Dekkers sei hingegen die Sehbeeinträchtigung der wichtigste Faktor für die Minderung der Lebensqualität, weniger ein erneuter chirurgischer Eingriff oder eine Bestrahlung.

Auch scheinen die Frauen in ihrer Lebensqualität eher eingeschränkt zu sein als die männlichen Betroffenen (Dekkers et al. 2006), sowie Patienten im Erwachsenenalter mehr als Kinder (Kendall-Taylor et al. 2005).

Durch Fortschritte in der unterstützenden Pflege, der Strahlentherapie und der Hormonsubstitution aber auch der chirurgisch weniger invasive Ansatz haben zu einer Verbesserung der Lebensqualität geführt (Ali et al. 2014).

2.10. Rezidiv und dessen Therapie

Ein Tumorrezidiv ist bei Kraniopharyngeomen ein großes Problem und entscheidend für die Langzeitprognose (Zoicas und Schofl 2012). In einer Studie aus dem Jahr 2011, an der insgesamt 106 Patienten teilnahmen und von denen 78 Erwachsene waren, kam es in 24,5 % der Fälle mit einem durchschnittlichen Follow-up von 83 Monaten zu einem Rezidiv (Mortini et al. 2011).

In anderen Untersuchungen gab es weder einen Unterschied in der Rückfallrate zwischen dem transnasalen und dem transkraniellen Zugang (Andereggen et al. 2018) noch war die Rückfallrate abhängig von der Tumorgröße (Weiner et al. 1994, Sterkenburg et al. 2015).

Das höchste Risiko eines Rezidivs besteht in den ersten drei Jahren nach einer chirurgischen Therapie und scheint sich danach zu stabilisieren (Fahlbusch et al. 1999, Karavitaki et al. 2005). Nach einer totalen Tumorsektion liegt die Rezidivrate zwischen 0 und 26 % (Maira et al. 1995, Fahlbusch et al. 1999, Duff et al. 2000). Mit 25-100 % liegt dieser Wert bei Patienten mit einer subtotalen Resektion signifikant höher (Fahlbusch et al. 1999, Duff et al. 2000, Karavitaki et al. 2005). Bei solchen Patienten verbessert eine adjuvante Radiotherapie die Rezidivraten erheblich: hier liegt die Wahrscheinlichkeit für ein erneutes Auftreten zwischen 10 und 63 % bei einer Kontrolle nach zehn Jahren (Karavitaki et al. 2006).

Laut einer Studie von Prieto et al. ist die Wahrscheinlichkeit, nach einer Totalresektion ein Rezidiv zu bekommen, sogar vergleichbar mit einer inkompletten Resektion und anschließender Radiotherapie (Prieto et al. 2013).

Die Behandlung solcher Rezidive ist sehr schwierig. Vernarbtes Gewebe und Verklebungen von vorherigen chirurgischen und strahlentherapeutischen Eingriffen führen zu einer geringeren Erfolgsquote, höheren postoperativen Komplikationen und einer erhöhten Sterblichkeit (Yasargil et al. 1990, Wisoff 1994, Fahlbusch et al. 1999, Karavitaki et al. 2005, Van Effenterre und Boch 2002, Elliott et al. 2010). Es gelten letztendlich die gleichen Ziele wie bei der

Ersttherapie: das Erreichen einer totalen Resektion mit geringstmöglicher Beschädigung der umliegenden Strukturen.

Weitere Behandlungen beinhalten die Kontrolle möglicherweise auftretender Zysten mithilfe von Aspiration, intrazystische Bestrahlung oder Applikation von Bleomycin, eine Notfallchirurgie bei lebensbedrohlichen Situationen oder eine Radiochirurgie. In jedem Fall sollte wie bei der Primärtherapie eine individuelle und auf den Patienten abgestimmte Therapie durchgeführt werden (Zoicas und Schofl 2012).

2.11. Nachsorge

Da es sich beim Kraniopharyngeom um eine chronische Erkrankung handelt (Müller 2018), bei der es zu Rezidiven kommen kann und die Einnahme der zu substituierenden Hormone regelmäßiger Kontrollen bedarf, benötigt jeder Patient nach der Behandlung eine multidisziplinäre und lebenslange Nachsorge (Jane und Laws 2006).

Neuroradiologische Untersuchungen mithilfe eines MRTs sollten anfänglich alle sechs bis zwölf Monate gemacht werden. Im weiteren Verlauf reicht eine jährliche Kontrolle (Deutsche Hirntumorhilfe 2018).

Augenärztliche Kontrollen sind anfangs jährlich und endokrinologische Überprüfungen halbjährlich indiziert.

Bei Patienten mit kognitiven oder neuropsychologischen Problemen können kognitive Tests hilfreich sein und sollten regelmäßig wiederholt werden (Jane und Laws 2006).

3. Patienten und Methoden

3.1. Studiendesign und Ethik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine unverblindete, nicht randomisierte, kombiniert prospektive und retrospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Beobachtungsstudie.

Die Daten wurden zentral in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) gesammelt und es wurde ein neues Register, das „Deutsche Datenregister für Kraniopharyngeome des Erwachsenenalters“, aufgesetzt. Das Register ist ein Projekt der Arbeitsgemeinschaft Hypophyse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Insgesamt acht weitere Zentren beteiligten sich an der Datensammlung:

- Praxis für Endokrinologie und Andrologie „ENDOC“ Hamburg
- Universitätsklinikum Tübingen
- Medicover Oldenburg MVZ
- Max-Planck-Institut für Psychiatrie München
- Ludwig Maximilian Universität München
- Universitätsklinikum Würzburg
- Johannes Wesling Klinikum Minden
- Vivantes Klinikum im Friedrichshain Berlin.

Ethische Beratung wurde von der lokalen Ethikkommission geleistet und die Studie wurde unter der Bearbeitungsnummer PV4842 genehmigt und indexiert. Die Arbeit entstand unter Einhaltung der festgelegten ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki und ihrer späteren Revisionen (World Medical Association 1964).

3.2. Patientenauswahl

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren und einem histologisch nachgewiesenen Kraniopharyngeom.

Nach der mündlichen Aufklärung der Patienten erfolgte eine schriftliche Einverständniserklärung mit Zustimmung zur Studienteilnahme.

Die prospektive Datenerhebung erfolgte im Zeitraum zwischen Januar 2015 und Januar 2018, die retrospektiven Daten wurden an der Quelle anonymisiert und reichen bis in das Jahr 1983 zurück.

3.3. Fragebögen

Insgesamt wurden drei verschiedene Fragebögen verwendet, die zum Teil angelehnt sind an das Register für pädiatrische Kraniopharyngeome von Müller (Müller 2001) und extra für diese Studie entwickelt worden sind, jedoch auch mit standardisierten Fragebögen der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC), welche sich seit mehreren Jahrzehnten erfolgreich in der klinischen Forschung bewährt haben.

UKE NCH – Kraniopharyngeom Case Report Form V 1.0

Anhand des eigens entwickelten Fragebogens werden anthropometrische Daten, die Symptome inklusive Dauer des Auftretens, die Medikation, Angaben zur Operation und Komplikationen sowie zur Neuroradiologie und Strahlentherapie erhoben. Die Antwortmöglichkeiten wurden zum Teil in quantitativen Ratio-Skalen und zum anderen Teil in qualitativen Nominal-Skalen erfasst (Anhang 1).

EORTC QLQ-C30

Der „Quality of Life Questionnaire“ (QLQ)-C30 dient dazu, den Grad der Lebensqualität von krebserkrankten Patienten zu bestimmen (Aaronson et al. 1993). Er ist urheberrechtlich geschützt und in mehr als 100 verschiedenen Sprachen verfügbar, wobei er bis heute weltweit in mehr als 3000 Studien angewendet worden ist. In dieser Arbeit konnte die empfohlene aktuelle Version 3.0 aus dem Jahre 1993 genutzt werden.

Der Fragebogen beinhaltet 30 Fragen und besteht aus Multi-Item-Skalen und Single-Item Skalen. Die Multi-Item-Skalen bestehen aus fünf funktionalen Skalen, drei Symptomskalen und einer globalen Gesundheitsstatus-Skala. Die Single-Item-Skalen werden durch sechs Einzelfragen gebildet (Tab.3). Auf qualitativen Ordinalskalen können die Patienten die Fragen 1-28 mit den Antwortmöglichkeiten 1=„überhaupt nicht“, 2=„wenig“, 3=„mäßig“ oder 4=„sehr“ und die letzten beiden Fragen auf einer Sieben-Punkte-Skala von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ beantworten (Anhang 2).

EORTC QLQ-BN20

Ein auf Hirntumore bezogener Bogen ist der QLQ-BN20, wobei er ebenso wie der C30 die Lebensqualität der Erkrankten erfragt. Die Befragung sollte laut EORTC immer ergänzend zu dem C30 durchgeführt werden. Der Bogen besteht aus zwanzig Fragen, die sich auf hirntumorspezifische Symptome und Probleme beziehen und verwendet ebenfalls Multi- und Single-Item-Skalen (Tab.3), wobei die Patienten bezogen auf die letzte Woche vor der Befragung die Fragen auf einer Vier-Punkte-Skala von „überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ bis „sehr“ beantworten können (Anhang 3).

3.4. Ablauf der Befragung

Um einen Vergleich zwischen prä- und postoperativem Zustand der Patienten zu erlangen, musste eine Dokumentation vor und nach der Operation stattfinden. Die Fragebögen wurden vorerst in Papierform ausgefüllt und später in eine digitale Datenbank eingepflegt.

Präoperativ/Perioperativ

Zunächst wurde ein präoperativer Datensatz bestehend aus dem UKE NCH - Kraniopharyngeom Case Report Form V 1.0 inklusive neuroradiologischem Befundbogen durch medizinisches Fachpersonal erhoben. Der QLQ-C30- und der QLQ-BN20-Fragebogen der EORTC wurden durch die Patienten selbst ausgefüllt.

Postoperativ/Follow-up

Postoperativ wurde angestrebt, die Daten der Patienten im Zeitraum sechs bis zwölf Monate nach erfolgter Operation, zu erhalten. Hier wurden erneut der UKE NCH - Kraniopharyngeom Case Report Form V 1.0 und die Bögen der EORTC zur Bestimmung der Lebensqualität beantwortet. Da nicht alle Patienten zur Nachsorge in das UKE kamen, sondern in der Nähe ihres Wohnortes Ärzte aufsuchten, wurden die Daten von den weiterbehandelnden Ärzten sowie den Patienten auf dem Postwege erhoben.

3.5. Datenverarbeitung

Die in Papierform erhobenen Datensätze wurden im Anschluss in elektronischer, pseudonymisierter (Geburtsdatum, Name und Vorname durch fortlaufende Nummerierung ersetzt) bzw. anonymisierter Form auf einem nicht am Internet angeschlossenen, passwortgeschützten Computer innerhalb des UKE übertragen.

Die aufgesetzte Excel-Tabelle (Excel 2013, Microsoft Corporation, Washington) wurde durch Datensätze der beteiligten Kliniken ergänzt. Hierzu wurden von den jeweiligen Kliniken die gleichen Fragebögen in pseudonymisierter und anonymisierter Form mit der Post zugeschickt.

Außerdem wurden die ebenfalls zugeschickten und im UKE vorliegenden retrospektiven, anonymisierten Daten mit in die Tabelle eingefügt.

Alle Papierfragebögen wurden hiernach im Datenmüll entsorgt.

Der Transport der Daten fand nur in pseudonymisierter bzw. anonymisierter Form auf einem portablen Datenträger mit Passwortschutz statt.

Gewichtsverhalten - Body Mass Index (BMI)

Mithilfe der anthropometrischen Daten wurde für jeden Patienten prä- und postoperativ der BMI nach folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$$

Des Weiteren wurden der WHO entsprechend Kategorien erstellt, welche den Ernährungszustand der Patienten aufzeigen (WHO 2018):

Tabelle 2: Kategorien des Ernährungszustandes nach WHO.

BMI (kg/m ²)	Ernährungszustand
<18.5	Untergewicht
18.5-24.9	Normalgewicht
25.0-29.9	Übergewicht
≥30.0	Adipositas

Die Patienten wurden so den Gruppen zugeteilt, um eine mögliche Gewichtsveränderung und eine Tendenz zu einem adipösen Ernährungszustand erkennen zu können.

Zusätzlich wurde ein Vergleich mit der durchschnittlichen deutschen Bevölkerung durchgeführt. Die BMI-Daten aus dem Jahr 2017 wurden der Internetseite der Gesundheitsberichterstattung des Bundes entnommen (GBE 2017).

Lebensqualität - EORTC QLQ-C30 und -BN20

Die oben erwähnten Fragebögen beinhalten Skalen von dem weit verbreiteten Likert-Typ und wurden durch Aufsummieren gemäß des Scoring Manuals der EORTC ausgewertet (Fayers et al. 2001).

Die Werte oder auch der Score (S) der Multi- und Single-Item-Skalen können jeweils Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei jede Multi-Item-Skala aus verschiedenen Single-Items besteht, von denen jeweils keines in mehr als einer Skala auftaucht und jedes Item die gleiche Gewichtung hat. Als Item (I) wird eine einzelne Testfrage definiert.

Die funktionellen Skalen und der globale Gesundheitsstatus (QL2) werden positiv bewertet, das heißt: Je höher der Score, desto besser die Funktionsfähigkeit und der QL2 des Patienten.

Die Symptomskalen werden negativ bewertet: Je höher der Score, desto mehr Symptome sind vorhanden (Aaronson et al. 1993).

Das Prinzip für die Bewertung der Skalen ist in allen Fällen gleich:

1. Man errechnet zunächst den Durchschnittswert aller Items (I), die einer gemeinsamen Skala angehören und erhält den Roh-Score (RS).

$$RS = \frac{(I_1 + I_2 + \dots + I_n)}{n},$$

wobei $I_1 + I_2 + \dots + I_n$ die angekreuzten Werte der Items einer Single- oder Multi-Item-Skala sind und n die Anzahl der Items ist.

2. Man verwendet eine sogenannte lineare Transformation, um den RS zu standardisieren. Man erhält so den Score (S) der jeweiligen Skala.

$$\text{Globaler Gesundheitsstatus: } S = \left\{ \frac{(RS - 1)}{IR} \right\} * 100$$

$$\text{Funktionelle Skalen: } S = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{IR} \right\} * 100$$

$$\text{Symptomatische Skalen: } S = \left\{ \frac{(RS - 1)}{IR} \right\} * 100$$

Dabei ist: RS=Roh-Score und IR= Item Range (ist die Differenz zwischen der maximal und minimal zu erreichenden Punkte pro Frage; Tab.3).

Tabelle 3: Übersicht der Skalen mit jeweiliger Item-Anzahl und Range nach Fayers et al..

EORT QLQ-C30	Skala	Anzahl der Items (n)	Item Range (IR)	Version 3.0 Item Nummer
Globaler Gesundheitsstatus				
Globaler Gesundheitsstatus	QL2	2	6	29,30
Funktionelle Skalen				
Physische Funktion	PF2	5	3	1,2,3,4,5
Rollenfunktion	RF2	2	3	6,7
Emotionale Funktion	EF	4	3	21,22,23,24
Kognitive Funktion	CF	2	3	20,25
Soziale Funktion	SF	2	3	26,27
Symptomatische Skalen				
Müdigkeit	FA	3	3	10,12,18
Übelkeit	NV	2	3	14,15
Schmerz	PA	2	3	9,19
Dyspnoe	DY	1	3	8
Schlaflosigkeit	SL	1	3	11
Appetitverlust	AP	1	3	13
Verstopfung	CO	1	3	16
Diarrhoe	DI	1	3	17
Finanzielle Probleme	FI	1	3	28

EORT QLQ-BN20	Skala	Anzahl der Items (n)	Item Range (IR)	Version 3.0 Item Nummer
Symptomatische Skalen				
Zukunftsängste	BNFU	4	3	1,2,3,5
Visuelle Probleme	BNVD	3	3	6,7,8
Motorische Dysfunktion	BNMD	3	3	10,15,19
Kommunikationsdefizit	BNCD	3	3	11,12,13
Kopfschmerz	BNHA	1	3	4
Epilepsie	BNSE	1	3	9
Abgeschlagenheit	BNDR	1	3	14
Juckreiz	BNIS	1	3	17
Haarausfall	BNHL	1	3	16
Schwäche der Beine	BNWL	1	3	18
Blasenkontrolle	BNBC	1	3	20

Die fehlenden Daten wurden ebenfalls wie empfohlen behandelt: Wurden ganze Bögen nicht aufgefüllt, wurden diese exkludiert und aus der Wertung genommen. Wurden nur einzelne Fragen nicht beantwortet, kam es darauf an, ob eine Single- oder Multi-Item-Skala vorlag. Bei einer Single-Item-Skala wurde die gesamte Skala nicht gewertet. Bei einer Multi-Item-Skala wurde die Skala gewertet, sobald die Hälfte oder mehr Items dieser Skala beantwortet worden ist. Dieses Vorgehen nennt man „simple mean imputation“.

Mit den so errechneten Scores konnten Veränderungen der Lebensqualität von prä- zu postoperativ untersucht werden. Darüber hinaus wurden die Werte zum einen den Ergebnissen von Kollektiven mit primär malignen Hirntumoren (Chiu et al. 2012, Taphoorn et al. 2010) gegenüber gestellt, sowie zum anderen der gesunden europäischen Bevölkerung (Hinz et al. 2014). In einer weiteren Analyse wurde die Lebensqualität in Bezug auf den postoperativen Tumorstatus ausgewertet.

3.6. Statistische Analysen

Daraufhin folgten die statistische Datenauswertung mithilfe von SPSS Statistics (Version 24, IBM, New York) und die Visualisierung der Ergebnisse mit GraphPad

PRISM (Version 7, Graphpad Software, Inc., California) und Word (Word 2013, Microsoft Corporation, Washington).

Es wurden immer alle zur Verfügung stehenden Daten genutzt, alle anderen wurden als fehlend markiert und von der Wertung ausgeschlossen.

Als statistisch signifikant wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ angesetzt. Bei einem Wert von $p \leq 0,01$ wird von einem sehr signifikanten und bei $p \leq 0,001$ von einem hoch signifikanten Ergebnis gesprochen. Innerhalb der Grafiken sind diese mit *, ** und *** gekennzeichnet. Alle Werte wurden mit maximal zwei Dezimalstellen angegeben.

Für die Auswertung der demographischen Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten verwendet und arithmetische Mittelwerte als Lageparameter gebildet. Es wurde der T-Test für Vergleiche von Mittelwerten und der Chi-Quadrat-Test für nominalskalierte bzw. kategorisierte Datenwerte angewandt.

Als weitere Methode wurden Kreuztabellen benutzt, in denen die Entwicklung der Symptome und des BMI im Verlauf abgebildet werden konnten.

Die Visualisierung der Ergebnisse erfolgte durch Kreis- und Balkendiagramme (Weiß 2013).

4. Ergebnisse

4.1. Das Patientenkollektiv

Das Kollektiv besteht aus insgesamt n=148 Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen histologisch ein Kraniopharyngeom nachgewiesen worden ist. Unter den Patienten befinden sich 74 (50 %) Frauen und 74 (50 %) Männer (w:m=1:1).

Das durchschnittliche Alter bei Stellung der Erstdiagnose betrug $45,51 \pm 14,99$ Jahre. Der jüngste Patient war 18 Jahre alt, der älteste 81 Jahre. Es konnten 22 (14,9 %) prospektive und 126 (85,1 %) retrospektive Fälle in die Untersuchungen aufgenommen werden.

Die prospektiv beobachteten Patienten wurden zwischen Januar 2015 und Januar 2018 operiert, wohingegen die retrospektiv erhobenen Daten im Zeitraum zwischen März 1983 und November 2017 chirurgisch versorgt worden sind.

4.2. Präoperative Ergebnisse

Tumorlokalisation und -größe

In dem vorliegenden Kollektiv konnten 120 Patienten (n=120) bezüglich der Tumurlage ausgewertet werden. Es trat bei 61 (50,8 %) Patienten ein kombiniert intra- und extraselläres Kraniopharyngeom auf. Rein extrasellär war es bei 56 (46,7 %) und rein intrasellär bei 3 (2,5 %) der Betroffenen lokalisiert.

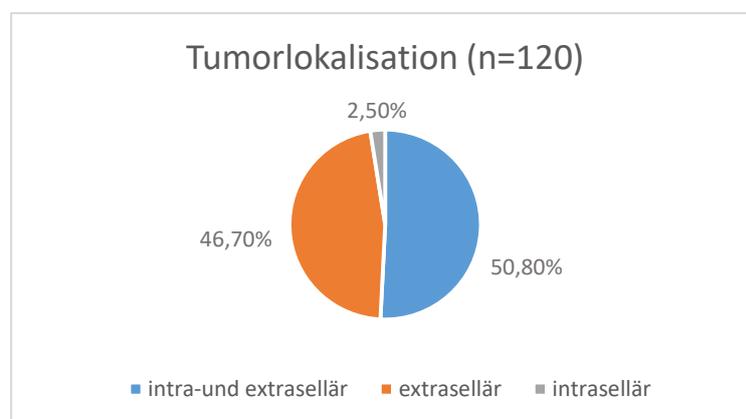


Abbildung 8: Tumorlokalisation.

Somit besaßen fast alle Tumore (97,5 %) einen extrasellären Anteil. Es konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit rein extrasellären Anteilen eine signifikante ($p=0,01$) Erhöhung der neurologischen Defizite auftrat.

Das mittlere Tumolvolumen betrug in der Untersuchungsgruppe ($n=82$) $17,5 \pm 16,4 \text{ cm}^3$ und lag in einem Bereich zwischen $0,02$ und $86,70 \text{ cm}^3$. Die Durchschnittsgröße ist somit in etwa vergleichbar mit einem Würfel, der eine Seitenlänge von $2,5 \text{ cm}$ besitzt.

Ebenfalls konnte signifikant ($p=0,03$) nachgewiesen werden, dass Patienten mit neurologischen Defiziten im Mittel größere Tumore ($23,9 \text{ cm}^3$) aufwiesen als Patienten ohne neurologische Symptome ($15,5 \text{ cm}^3$).

Histologie

Die histologischen Untersuchungen ergaben 93 (62,8 %) adamantinöse und 19 (12,8 %) papilläre Kraniopharyngeome. Bei 36 (24,4 %) Patienten konnte keine eindeutige Klassifikation vorgenommen werden (Abb.9).

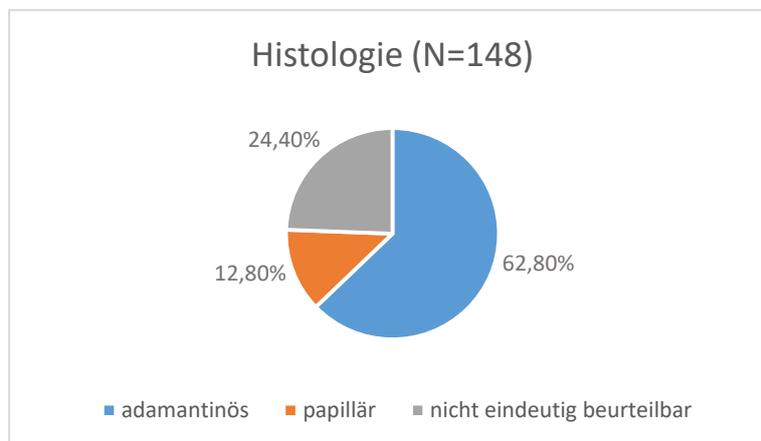


Abbildung 9: Histologische Klassifizierung.

Patienten mit einem papillären Kraniopharyngeom hatten präoperativ signifikant ($p=0,05$) mehr Diabetes insipidus. 36,8 % der Patienten mit dem papillären Typ und 16,7 % der Patienten mit dem adamantinösen Typ wiesen dieses Symptom auf.

Weitere Zusammenhänge zwischen histologischem Subtyp bzw. der Tumorlokalisierung und Symptomen wie Gewicht, Kopfschmerzen, Sehbeeinträchtigungen, neurologischen Defiziten und hormonellen Störungen konnten nicht signifikant belegt werden.

Symptome

Das häufigste Symptom eines erwachsenen Kraniopharyngeom-Patienten war in dieser Kohorte die Sehbeeinträchtigung. Etwa drei Viertel (73,6 %) der Patienten waren von Sehstörungen betroffen, welche im Mittel seit etwa 6,6 Monaten bestanden. Die Sehstörungen wurden noch genauer differenziert: Von den 148 Patienten litten 79 an einem Gesichtsfelddefekt, 10 an einer Optikusatrophie und 62 an einer Visusminderung, wobei hier Symptome auch koexistierten und mehrere zugleich genannt werden konnten.

Das zweithäufigste präoperative Symptom war der Kopfschmerz. Etwa die Hälfte (47,3 %) der Betroffenen gab dies zur Zeit der Erstuntersuchung an, wobei hier der Schmerz durchschnittlich seit 11,2 Monaten zu spüren war (Abb.10, Tab.4).

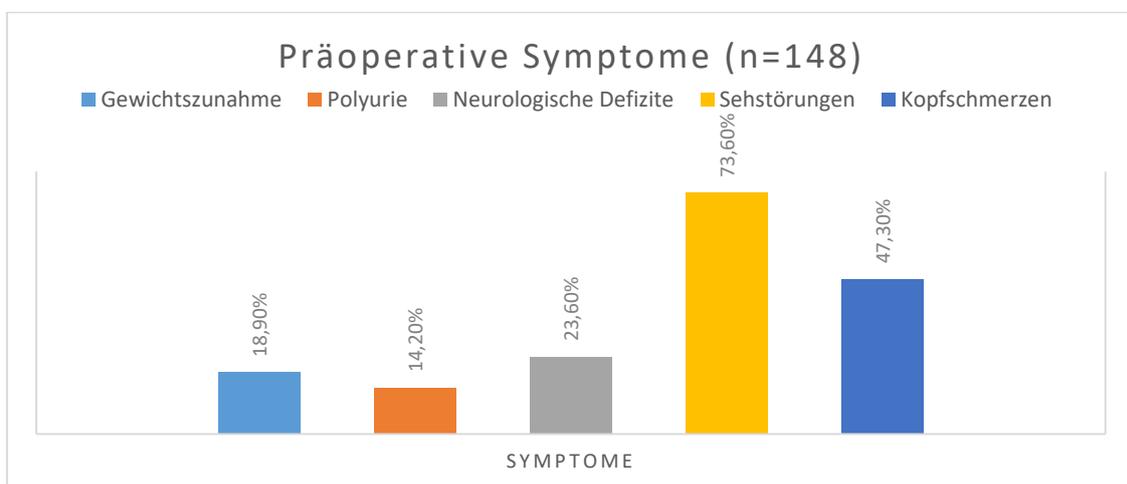


Abbildung 10: Präoperative Symptome.

Beeinträchtigung der Hypophysenachsen

Bei etwa jedem zweiten (47,6 %) Patienten konnte präoperativ ein Hypogonadismus nachgewiesen werden. Die am zweithäufigsten betroffene Achse war die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse: fast 40 % wiesen einen Mangel an Schilddrüsenhormonen auf. Ein Hypocortisolismus trat ähnlich häufig, nämlich bei 35,2 % der Betroffenen, auf (Abb.11, Tab.6).

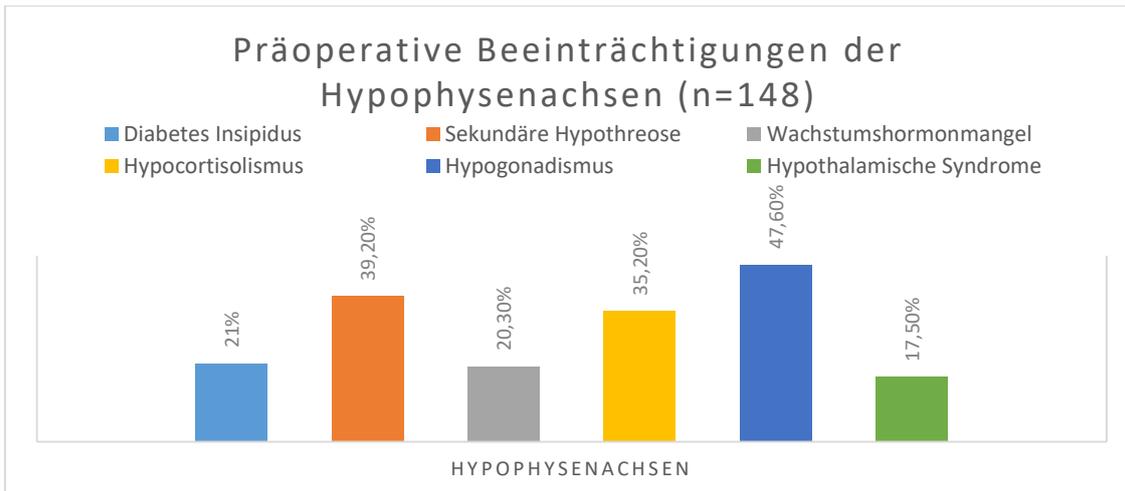


Abbildung 11: Präoperative Beeinträchtigungen der Hypophysenachsen.

4.3. Perioperative Ergebnisse

Alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten (n=148) haben sich einer Operation unterzogen. Der jeweils erste chirurgische Eingriff wurde im Zeitraum zwischen März 1983 und Januar 2018 durchgeführt (Abb.12). Es ist zu erkennen, dass im Zeitraum 2004-2018 die meisten Operationen (141 von 148 \pm 95,3 %) durchgeführt worden sind.

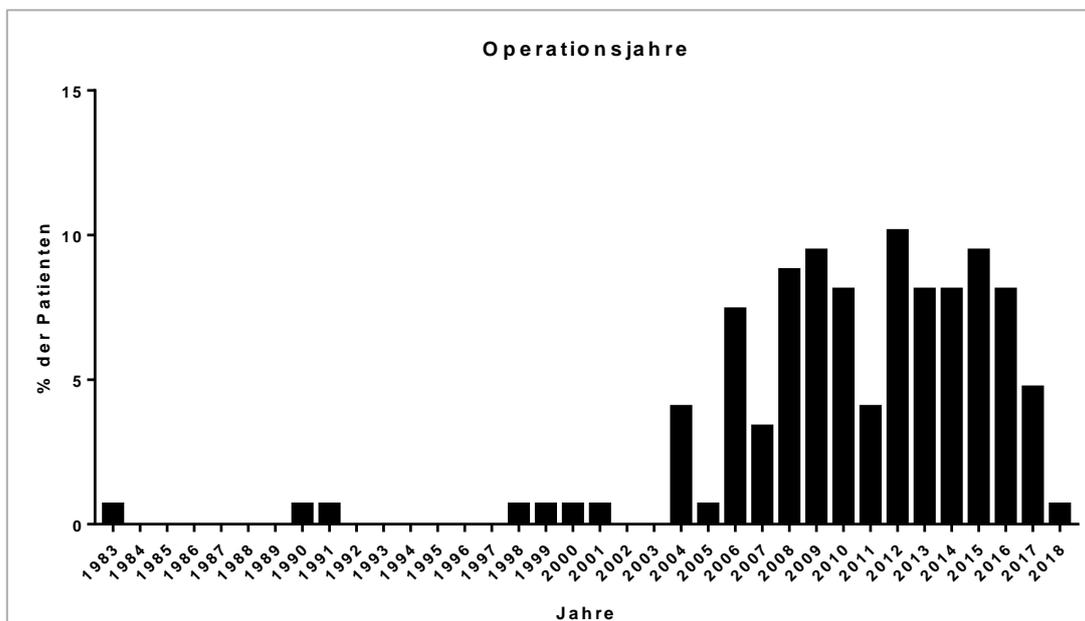


Abbildung 12: Jahr der Erstoperation mit Patientenhäufigkeiten in %.

OP-Zugang

Bei n=143 Patienten konnte die Art des Zugangs dokumentiert werden. In 81 (56,6 %) Operationen wurde der transkraniale Zugang gewählt, wobei in zwei

Fällen mit einem kombiniert transspheoidalem mikrochirurgischen Zugang und bei zwei weiteren Operationen zusätzlich mit einem Endoskop gearbeitet worden ist. In 54 Eingriffen (37,8 %) wurde der transspheoidal mikrochirurgische Ansatz gewählt, wohingegen bei 8 Patienten (5,6 %) rein endoskopisch gearbeitet worden ist (Abb.13).

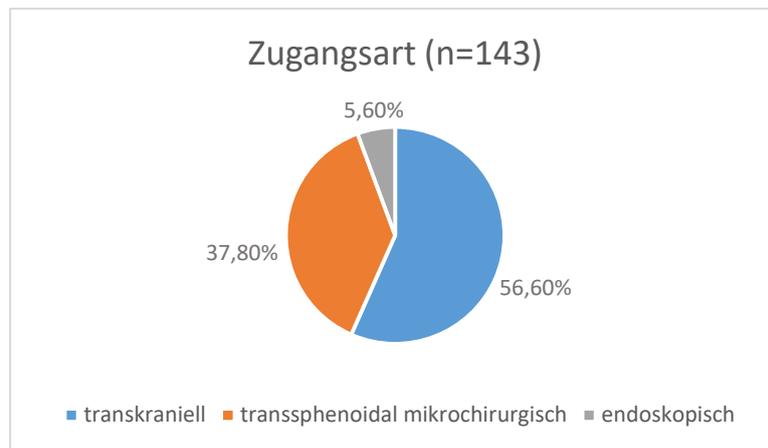


Abbildung 13: Art des operativen Zugangs.

Komplikationen

Von 140 Patienten (n=140) konnten Daten über die perioperativen Komplikationen ausgewertet werden. Im Allgemeinen wurden am häufigsten Elektrolytstörungen (27 %) festgestellt, welche jedoch postoperativ gut kontrolliert werden konnten (Abb.14).

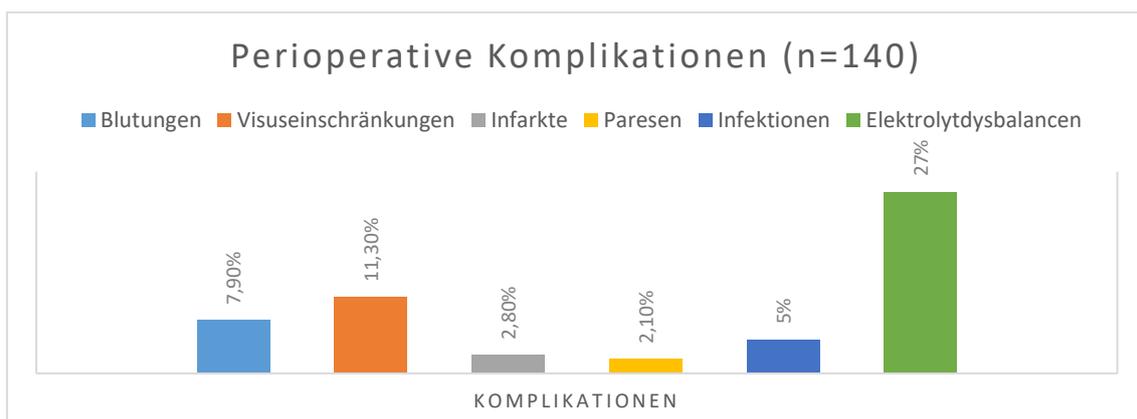


Abbildung 14: Perioperative Komplikationen.

Bei der Betrachtung der Komplikationen wurde im weiteren Verlauf auf die Major-Komplikationen fokussiert. Hierzu wurden Blutungen, Visuseinschränkungen, Infarkte und Paresen gezählt, da diese im Vergleich zu den übrigen

Komplikationen in den meisten Fällen auch postoperativ persistieren, weitere Einschränkungen mit sich bringen und Therapien erforderlich machen.

Zusammenhang zwischen Zugang und Major-Komplikationen

In diesem Patientenkollektiv konnten 136 Datenpaare (n=136), bezogen auf den operativen Zugang und die daraus entstehenden Komplikationen, ausgewertet werden.

Es wurde festgestellt, dass bei dem transkraniellen Zugang (n=74) mit einer Wahrscheinlichkeit von 31,1 % (n=23) eine Major-Komplikation auftrat. Das heißt bei etwa jeder dritten Operation kam es zu relevanten Komplikationen.

Im Vergleich dazu konnte ein schonenderes Ergebnis bei der transsphenoidalen Technik erkannt werden. Von 62 operierten Patienten (n=62) bekamen nur sieben eine Major-Komplikation (n=7). Das entspricht einer Wahrscheinlichkeit von 11,3 %. Somit ist die Wahrscheinlichkeit signifikant ($p=0,006$) höher bei einer transkraniell durchgeführten Operation eine Major-Komplikation zu erhalten (Abb.15).

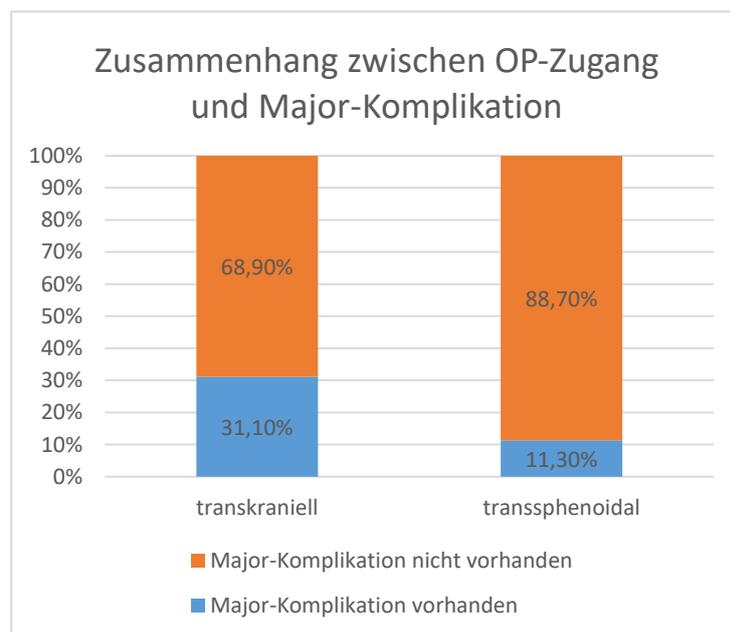


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen OP-Zugang und Major-Komplikation.

Die präoperative Adipositas stellt ebenfalls einen signifikanten ($p=0,05$) Risikofaktor für die Major-Komplikation „Blutungen“ dar. Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² haben eine 16,7 %-ige Wahrscheinlichkeit eine Blutung zu erhalten gegenüber BMI < 30 kg/m² mit 5,30 %, $p < 0,05$.

Weitere signifikante Zusammenhänge zwischen Tumorlage oder Tumorzvolumen und Häufigkeiten von Major-Komplikationen stellten sich nicht dar.

4.4. Follow-up Ergebnisse

Bei 142 Patienten (n=142) konnten Follow-up-Daten gesammelt werden. Somit liegt eine Rücklaufquote von 95,9 % vor. Der durchschnittliche Zeitraum bis zur Wiedervorstellung betrug 29,4 Monate, das entspricht ungefähr 2,5 Jahre.

Symptome

Die vorherrschenden Symptome in der Verlaufsbeobachtung (Abb.16) zeigten eine Veränderung im Vergleich zur präoperativen Situation (Abb.10). Sehstörungen waren nach wie vor die häufigsten Beschwerden (43,9 %). Die Gewichtszunahme (38,5 %) und die Polyurie (35,1 %) traten jedoch als zweit- und dritthäufigstes Symptom auf (Abb.16).

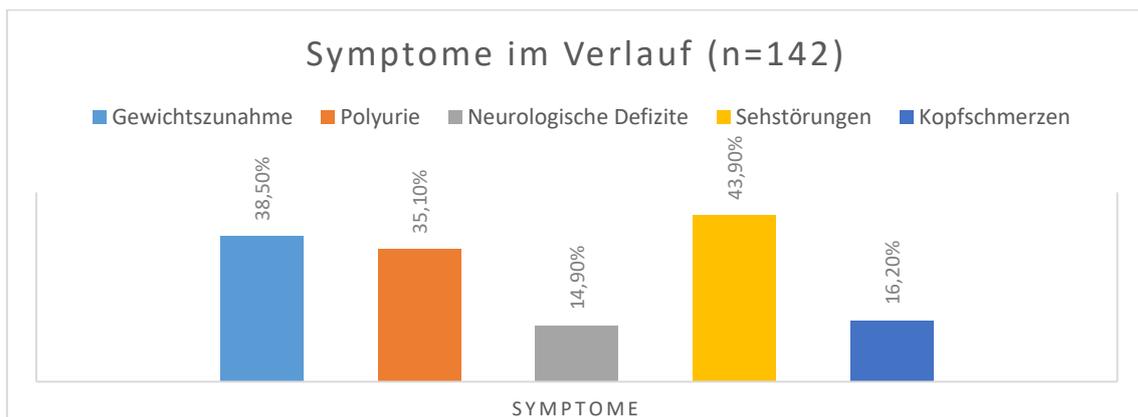


Abbildung 16: Symptome im Verlauf.

Es ist festzustellen, dass sich im Allgemeinen die Symptome in fast allen Bereichen reduzierten. Die zwei Ausnahmen stellen die Gewichtszunahme (18,9 % vs. 38,5 %) und die Polyurie (14,2 % vs. 35,1 %) dar.

Die Symptomabnahmen im Bereich der Neurologischen Defizite und Sehstörungen sind als hoch signifikant ($p < 0,001$), im Bereich der Kopfschmerzen als sehr signifikant ($p < 0,01$) einzustufen.

In der Tabelle 4 sind diese Entwicklungstendenzen mit den dazugehörigen Signifikanzen zusammengefasst.

Tabelle 4: Vergleich der Symptome präoperativ und im Verlauf.

Symptome und Dauer						
Symptom	Präoperativ	%	im Mittel seit ... Monaten	Verlauf	%	Sign.
Gewichtszunahme	28	18,90	12,8±9,0	57	38,50	NS
Polyurie	21	14,20	18,0±32,4	52	35,10	p<0.01
Neurologische Defizite	35	23,60	11,1±21,7	22	14,90	p<0.001
Sehstörungen	109	73,60	6,6±10,0	65	43,90	p=0.001
-- Gesichtsfelddefekt	79	53,40		43	29,10	p<0.001
-- Optikusatrophie	10	6,80		10	6,80	p<0.001
-- Visusminderung	62	41,90		38	25,70	p<0.001
Kopfschmerzen	70	47,30	11,2±16,1	24	16,20	p=0.01

Vergleicht man die Anzahl der Symptome präoperativ und im Verlauf ist festzuhalten, dass sich die Symptomatik bei 37,3 % verbesserte, bei 33,1 % gleich blieb und sich bei 29,7 % verschlechterte (p<0,001). Es zeigt sich also eine leichte Tendenz zur Verbesserung, dennoch gab es Verschlechterungen zu verzeichnen (Tab.5).

Hatten vor der Operation die meisten Patienten zwei Symptome (33,1 %), so hatten postoperativ die meisten nur noch ein Symptom (32,2 %). Es konnte ebenfalls eine Verbesserung von 10,2 % auf 18,6 % der symptomfreien Gruppe festgestellt werden. Dem gegenüber steht eine Verdoppelung der Patienten mit vier Symptomen (2,5 % vs. 5,1 %). Präoperativ symptomlose Patienten wurden operiert, weil ein Größenprogress oder atypische Symptome vorlagen.

Tabelle 5: Anzahl der Symptome präoperativ und im Verlauf. Rot: Verschlechterung der Symptome (29,7 %), gelb: Gleichbleiben der Symptome (33,1 %), grün: Verbesserung der Symptome (37,3 %).

		Anzahl klassischer Symptome präoperativ und im Verlauf						
		Verlaufskontrolle						
		0	1	2	3	4	5	
Präoperativ	0	4,2 %	1,7 %	3,4 %	0,8 %	0,0 %	0,0 %	10,2 %
	1	4,2 %	13,6 %	7,6 %	4,2 %	1,7 %	0,0 %	31,4 %
	2	6,8 %	6,8 %	12,7 %	5,9 %	0,8 %	0,0 %	33,1 %
	3	2,5 %	9,3 %	5,1 %	2,5 %	2,5 %	0,0 %	22,0 %
	4	0,0 %	0,8 %	0,8 %	0,0 %	0,0 %	0,8 %	2,5 %
	5	0,8 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,8 %
		18,6 %	32,2 %	29,7 %	13,6 %	5,1 %	0,8 %	

Beeinträchtigung der Hypophysenachsen

Es ist eine eindeutige Entwicklung der Beeinträchtigung der Hypophysenachsen zu erkennen. In fast allen Bereichen nahm die Häufigkeit der Schädigungen perioperativ zu. Ein hoch signifikanter Anstieg zeigte sich in den Achsen Wachstumshormonmangel und Hypocortisolismus ($p < 0,001$) (Tab.6). Die Ausnahme stellten die hypothalamischen Syndrome dar: Hier kam es zu einer hoch signifikanten Abnahme (17,5 % vs. 14,2 %; $p = 0,001$).

Die am häufigsten postoperativ vorkommende Beeinträchtigung war die sekundäre Hypothyreose. Bei etwa 78 % der Kraniopharyngeom-Patienten trat diese im Verlauf auf und erforderte eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Diabetes insipidus (21,0 % vs. 51,9 %) oder eines Hypocortisolismus (35,2 % vs. 70,6 %) verdoppelte sich in etwa durch den operativen Eingriff.

Tabelle 6: Vergleich der Beeinträchtigung der Hypophysenachsen präoperativ und im Verlauf.

Achse	Beeinträchtigung der Hypophysenachsen					
	Präoperativ	%	Trend	Verlauf	%	Sign.
Diabetes Insipidus	30	21,0		70	51,9	0,08
Sekundäre Hypothyreose	56	39,2		106	77,9	0,14
Wachstumshormonmangel	29	20,3		41	30,4	$p < 0,001$
Hypocortisolismus	50	35,2		96	70,6	$p < 0,001$
Hypogonadismus	68	47,6		69	50,7	$p = 0,001$
Hypothalamische Syndrome	25	17,5		19	14,2	$p = 0,001$
-- Essstörungen	12	8,1		9	6,1	--
-- Somnolenz	9	6,1		19	12,8	--
-- Schlafstörungen	2	1,4		3	2,0	--
-- Temperaturdysregulation	0	0,0		2	1,4	--

Postoperative Medikation

Die Untersuchungen zeigten, dass neben den Schilddrüsenhormonen (81,5 %) die Glukokortikoide (75,6 %) am häufigsten ersetzt werden mussten (Tab.7).

Die Hälfte (50,4 %) der operierten Patienten wurde wegen des Diabetes insipidus mit Desmopressin therapiert. Weitere postoperative Medikationen können der Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7: Postoperative Medikation.

<i>Medikationstyp</i>	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>
Desmopressin	68	50,4
Schilddrüsenhormone	110	81,5
Wachstumshormon	21	15,6
Glukokortikoide	102	75,6
Sexualsteroid	54	40,0
Lipidsenker	17	12,7
Psychopharmaka	14	10,4
Antidiabetika	14	10,4
Antihypertensiva	38	28,1

Tumorstatus

Zur Beurteilung des Tumorstatus waren Daten von 120 Studienteilnehmern verfügbar (n=120).

Innerhalb des Kollektivs konnte eine vollständige Resektion bei 69 Patienten (57,5 %) erreicht werden, wobei eine Vollremission, d.h. kein Nachweis eines Tumorrestes im letzten Follow-up, bei 58 Patienten (48,3 %) festgestellt wurde. In 11 Fällen (9,2 %) kam es nach einer vollständigen Resektion zu einem Rezidiv. Bei insgesamt 51 Patienten (42,5 %) wurde eine Teilresektion durchgeführt, wovon bei 36 Patienten (30,0 %) kein Größenwachstum des Resttumors festzustellen war und bei 15 Studienteilnehmern (12,5 %) eine Progression des verbliebenden Tumors vorzufinden war (Abb.17).

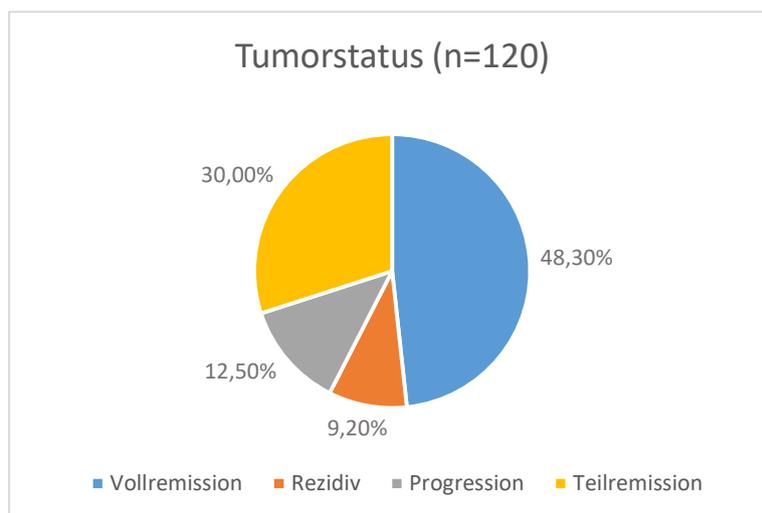


Abbildung 17: Tumorstatus und Remissionsrate.

4.5. Gewichtsverhalten

Der BMI konnte für 81 Datenpaare (n=81) prä- und postoperativ errechnet werden.

In Abbildung 18 wird deutlich, wie sich die Gewichtsverteilung prä- und postoperativ bzw. im Follow-up zur Adipositas hin verschiebt (32,9 % vs. 45,6 %). Im Verlauf sind 45,6 % der Patienten adipös, das heißt stark übergewichtig. Im Vergleich dazu zeigt die deutsche Normalbevölkerung nur einen adipösen Anteil von 16,3 %.

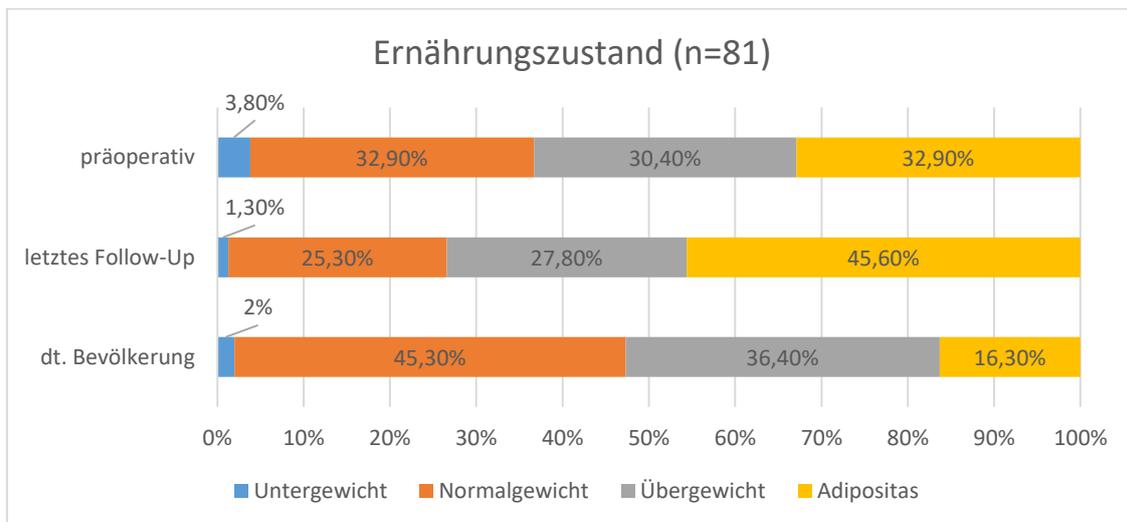


Abbildung 18: Ernährungszustand der deutschen (dt.) Bevölkerung im Vergleich zu Kraniopharyngeom-Patienten präoperativ und im Verlauf.

Zu einer Gewichtsabnahme kam es nur bei 3,8 % der Patienten. Einen Gewichtserhalt konnte in 69,7 % der Fälle erzielt werden. Dagegen gab es eine Gewichtszunahme bei 26,5 % der Betroffenen (Tab.8).

Tabelle 8: BMI-Veränderungen nach Kategorien präoperativ und im Verlauf. Rot: Gewichtszunahme (26,5 %), gelb: Gewichtserhalt (69,7 %), grün: Gewichtsabnahme (3,8 %).

		Verlaufskontrolle				
		Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas	
Präoperativ	Untergewicht	1,30 %	2,50 %	0,00 %	0,00 %	3,80 %
	Normalgewicht	0,00 %	19,00 %	11,40 %	2,50 %	32,90 %
	Übergewicht	0,00 %	3,80 %	16,50 %	10,10 %	30,40 %
	Adipositas	0,00 %	0,00 %	0,00 %	32,90 %	32,90 %
		1,30 %	25,30 %	27,80 %	45,60 %	

Wie der Box-Plot in Abbildung 19 zeigt, lag der mittlere BMI präoperativ bei $28,68 \pm 7,43 \text{ kg/m}^2$ und postoperativ signifikant höher bei $30,24 \pm 7,45 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$). Es ist somit ein durchschnittlicher Anstieg des BMI um $1,56 \text{ kg/m}^2$ zu verzeichnen.

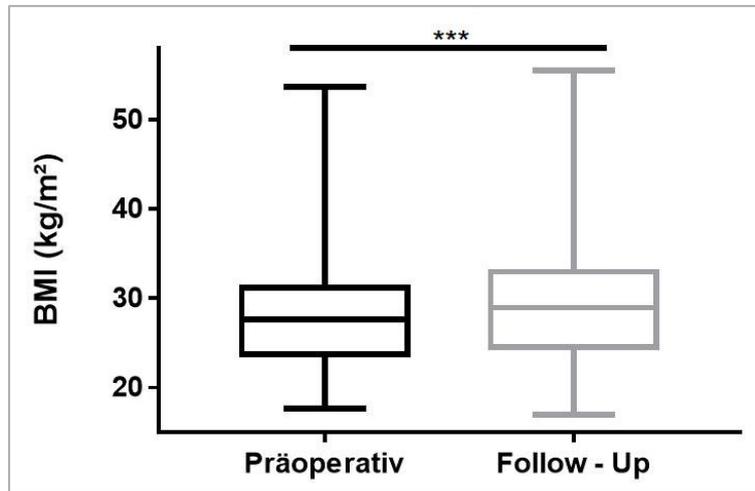


Abbildung 19: BMI-Veränderungen präoperativ und im Verlauf.

Im Vergleich zum durchschnittlichen BMI-Wert der deutschen erwachsenen Bevölkerung, welcher im Jahr 2017 bei $26,0 \text{ kg/m}^2$ lag, zeigte sich somit schon präoperativ eine Erhöhung ($26,0 \text{ kg/m}^2$ vs. $28,68 \pm 7,43 \text{ kg/m}^2$), sodass sich postoperativ eine Differenz von durchschnittlich $4,24 \text{ kg/m}^2$ ergab ($26,0 \text{ kg/m}^2$ vs. $30,24 \pm 7,45 \text{ kg/m}^2$). Das entspricht bei einer Körpergröße von $1,75 \text{ m}$ einem Gewichtsunterschied von etwa 12 kg .

Bezüglich des Einflusses der Hypothalamusinfiltration auf die Gewichtsentwicklung zeigte sich bei $41,5 \%$ ($n=17/41$) der Patienten mit einer in der MRT festgestellten Hypothalamusinfiltration ein präoperativer $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich zu einem Anteil von $26,9 \%$ ($n=14/52$; $p=0,14$) bei Patienten ohne einer Hypothalamusinfiltration.

Postoperativ konnte in der Verlaufskontrolle ein $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ bei $51,6 \%$ ($n=16/31$) der Patienten mit einer hypothalamischen Infiltration und bei 35% ($n=14/40$; $p=0,16$) der Betroffenen ohne einer Hypothalamusinfiltration festgestellt werden.

4.6. Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mit den Bögen der EORTC (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BN20) ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung lagen

rein prospektiv 13 prä- und postoperative Datenpaare von dem QLQ-C30 (n=13) und 12 von dem QLQ-BN20 (n=12) vor.

Vergleich der Lebensqualität präoperativ und postoperativ

Der Vergleich zwischen präoperativen und postoperativen Werten zeigte signifikante Verbesserungen im Bereich der „Zukunftsängste“ (62,50 vs. 36,81; p=0,01), der „Visuellen Probleme“ (38,89 vs. 12,04; p=0,009) und des „Kopfschmerzes“ (52,78 vs. 25,00; p=0,007). Alle anderen Skalen wiesen keine Signifikanz auf (Abb.20, Anhang 4).

Es sind dennoch Trends zu erkennen: sowohl bei dem „Globalen Gesundheitsstatus“ (QL2: 46,53 vs. 59,03) als auch den funktionalen Skalen des C30-Fragebogens ergaben sich höhere Werte, das heißt die Lebensqualität hat sich verbessert.

Bei den Symptomskalen des QLQ-C30- und QLQ-BN20-Fragebogens liegen ebenfalls in fast allen Bereichen Verbesserungen vor: hier bedeutet ein niedrigerer Wert ein besseres Befinden. Die Skalen „Schlaflosigkeit“, „Diarrhoe“, „Finanzielle Probleme“ und „Blasenkontrolle“ wurden von den Patienten hingegen als verschlechtert wahrgenommen.

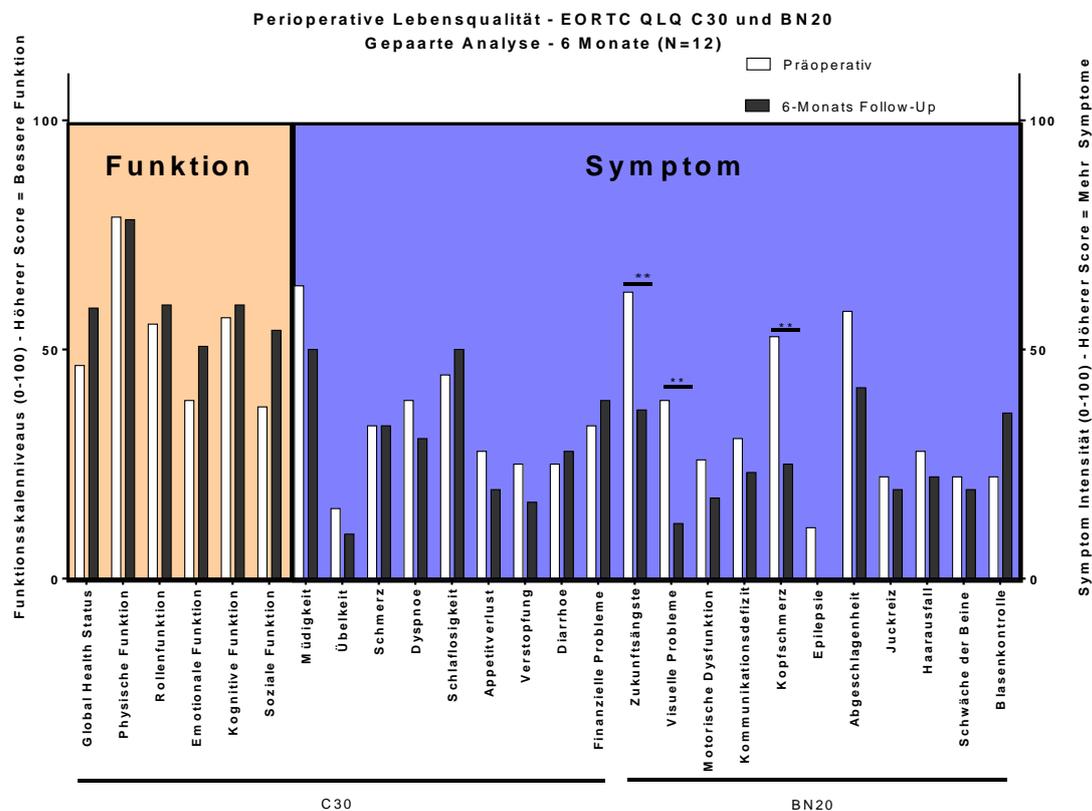


Abbildung 20: Perioperative Lebensqualität EORTC QLQ-C30 und -BN20.

Vergleich von Kraniopharyngeom-Patienten und primär maligner Hirntumorpatienten im Verlauf (EORTC QLQ-C30)

Es konnten 52 postoperativ ausgefüllte Bögen der Kraniopharyngeom-Patienten (n=52) den 1260 primär malignen Hirntumorpatienten (n=1260) aus der Studie von Chiu et al. aus dem Jahr 2012 gegenübergestellt werden (Chiu et al. 2012). Die Ergebnisse zeigten signifikante Unterschiede für die „emotionale Funktion“ (63,24 vs. 70,44; p=0,05) und die „Dyspnoe“ (25,49 vs. 9,87, p=0,03), wobei die Kraniopharyngeome schlechter abschlossen als die primär malignen Hirntumore. Der „Globale Gesundheitsstatus“ wies einen etwas besseren Wert bei den Kraniopharyngeom-Patienten auf (66,50 vs. 61,88), zeigte aber wie alle übrigen Kategorien keine signifikanten Unterschiede (Abb.21, Anhang 5).

Es konnte festgestellt werden, dass Kraniopharyngeom-Patienten, obwohl dieser Tumor zu den gutartigen Entitäten gezählt wird, ähnliche Ergebnisse im Bereich der Lebensqualität zeigen wie primäre Hirntumor-Patienten.

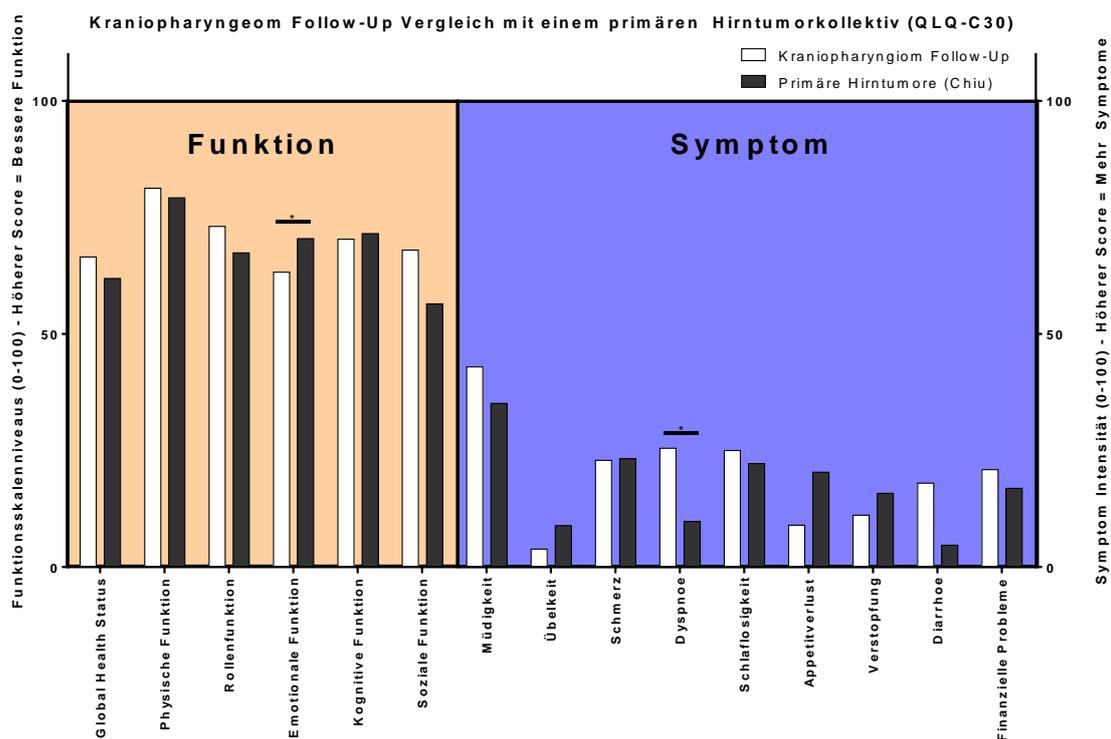


Abbildung 21: Kraniopharyngeom Follow-up Vergleich mit einem primären Hirntumorkollektiv (EORTC QLQ-C30).

Vergleich von Kraniopharyngeom-Patienten und primär maligner Hirntumorpatienten im Verlauf (EORTC QLQ-BN20)

Ein ähnlicher Vergleich wurde mit dem EORTC QLQ-BN20-Fragebogen durchgeführt. Dieses Mal wurde eine Studie von Taphoorn et al. aus dem Jahr 2010 zur Gegenüberstellung genommen. Es konnten die Ergebnisse von 52 Kraniopharyngeom-Patienten (n=52) mit denen von 332 primär malignen Hirntumorpatienten (n=332) verglichen werden (Taphoorn et al. 2010).

Auch hier wurde festgestellt, dass die Kraniopharyngeom-Patienten ähnliche bis schlechtere Ergebnisse bezogen auf die Lebensqualität lieferten - in einigen Bereichen sogar signifikant schlechtere (Abb.22).

Eine hochsignifikante Abweichung konnte bei der Skala „Blasenkontrolle“ erzielt werden (25,16 vs. 5,84; $p < 0,001$). Auch die Kategorie „Abgeschlagenheit“ zeigte hoch signifikante Unterschiede (42,95 vs. 23,81; $p < 0,001$). Signifikant waren ebenfalls die Ergebnisse bei den Skalen „Visuelle Probleme“ (17,19 vs. 10,19; $p = 0,04$) und „Juckreiz“ (21,15 vs. 12,43; $p = 0,01$) (Abb.22, Anhang 6).

Diese Ergebnisse zeigen ähnliche Tendenzen wie in dem Vergleich zuvor: Patienten mit einem gutartigen Tumor wie dem Kraniopharyngeom haben in vielen Bereichen eine signifikant höhere subjektive Einschränkung als Patienten mit bösartigen Hirntumoren.

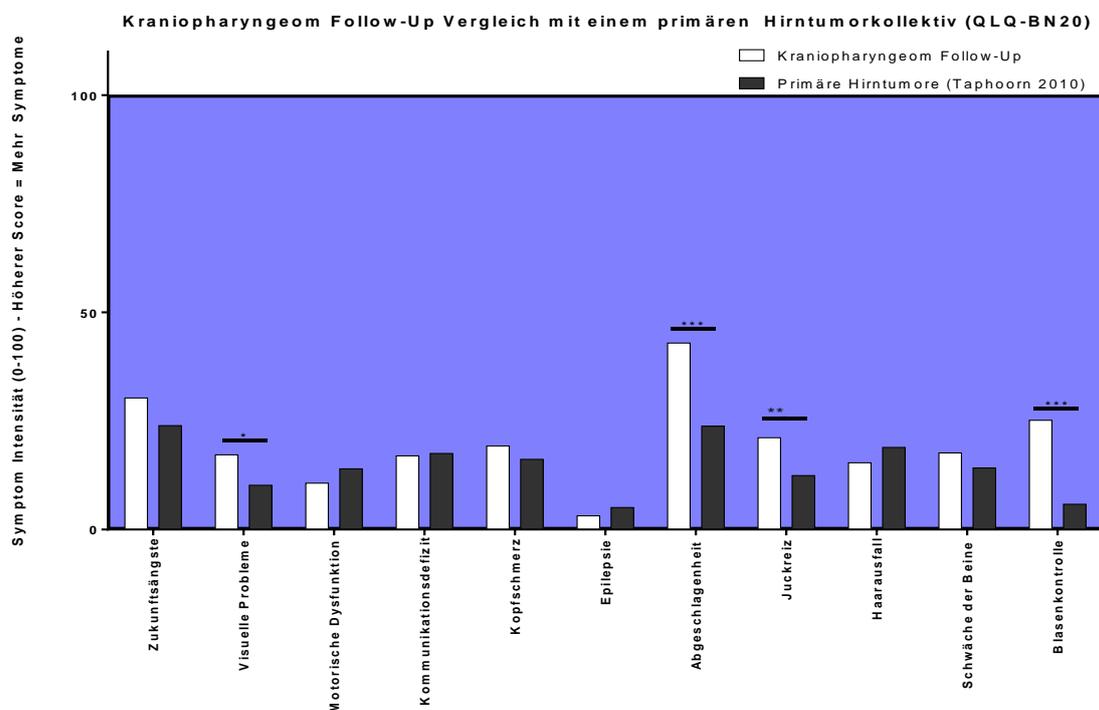


Abbildung 22: Kraniopharyngeom Follow-up Vergleich mit einem primären Hirntumorkollektiv (EORTC QLQ-BN20).

Vergleich von Kraniopharyngeom-Patienten und der gesunden europäischen Bevölkerung im Verlauf (EORTC QLQ-C30)

Als Vergleichsgruppe für die Kraniopharyngeom-Patienten (Präoperativ n=15, Follow-up n=52) wurde eine Stichprobe gesunder Individuen der europäischen Bevölkerung verwendet (n=2448), welche durch eine Studiengruppe um Herrn Hinz im Jahr 2014 untersucht wurde (Hinz et al. 2014).

In allen Teilbereichen - die Ausnahme ist hier die Symptomskala „Übelkeit“ - konnten prä- und postoperativ signifikante Verschlechterungen im Vergleich zu der gesunden Bevölkerung in der Lebensqualität festgestellt werden (Abb.23, Anhang 7).

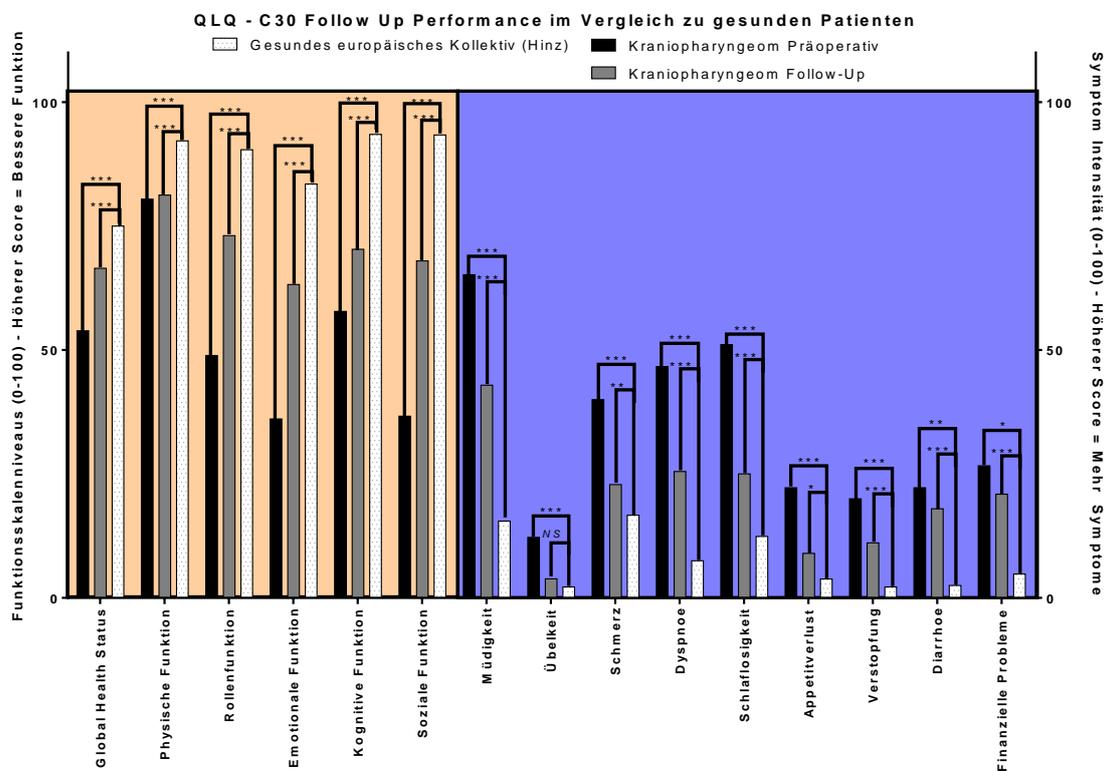


Abbildung 23: EORTC QLQ-C30 Follow-up Performance im Vergleich zu gesunden Patienten.

Vergleich der Lebensqualität von Kraniopharyngeom-Patienten nach Tumorstatus: Remission – keine Remission (EORTC QLQ-C30)

Ausgewertet wurden 31 Fragebögen (n=31), von denen 14 Patienten den Status „Vollremission“, 9 „Teilremission“ und 8 den Status „Progress“ aufwiesen.

Es ergaben sich signifikante Unterschiede im Bereich der „Finanziellen Situation“ (Vollremission 2,38 vs. Progress 30,0; p=0,008) und der „Emotionalen Funktion“ (Teilremission 73,15 vs. Progress 50,83; p=0,05) (Abb.24, Anhang 8). Ein weiteres signifikantes Ergebnis (p=0,01) betraf die funktionelle Skala „Müdigkeit“

bei dem Vergleich von Patienten, die einen progressiven Tumorverlauf hatten und der Gruppe mit einem nicht mehr nachweisbaren Tumor (Progress 51,11 vs. Vollremission 25,4). Die Müdigkeit wurde stärker von den Resttumor-Patienten wahrgenommen. Im Bereich Dyspnoe zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede ($p=0,009$) zwischen Patienten mit einer Vollremission (13,33) und einem Progress (40,74).

Es ist festzuhalten und anhand der Abbildung 24 zu erkennen, dass Patienten, die den Status „Vollremission“ erreicht haben, bei den funktionellen Skalen höhere Werte und bei den Symptomskalen niedrigere Werte erreichen als Patienten mit dem Status „Teilremission“ und „Progress“. Patienten in Vollremission wiesen demzufolge eine deutliche Verbesserung in der Lebensqualität auf.

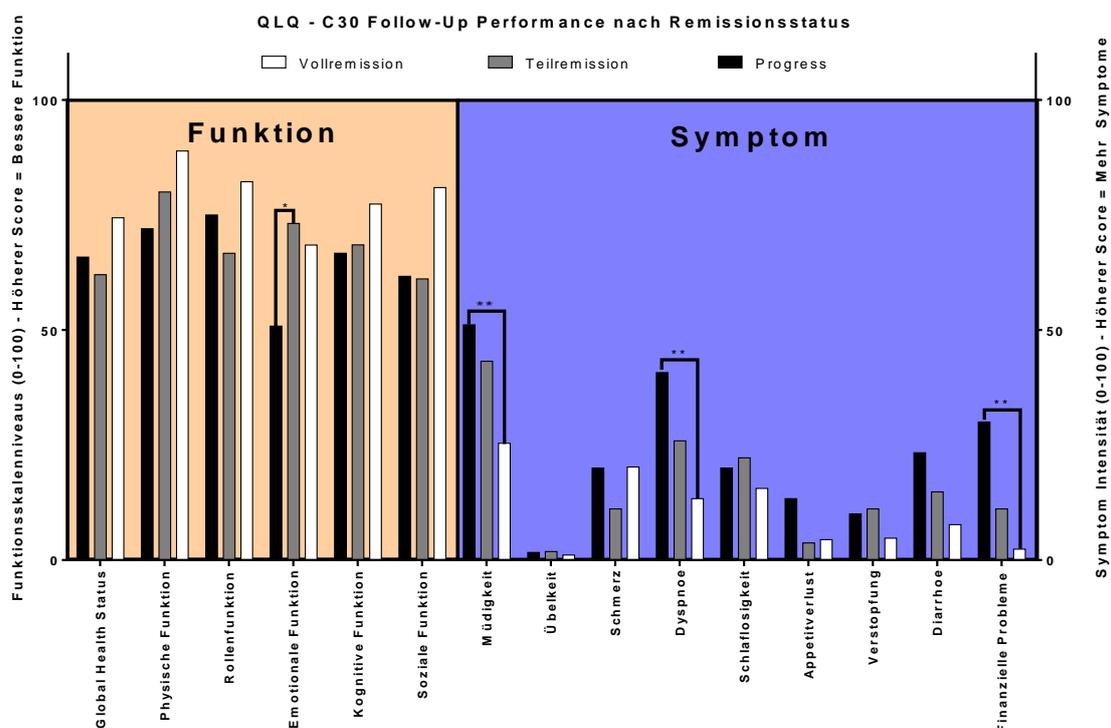


Abbildung 24: EORTC QLQ-C30 Follow-up Performance nach Remissionsstatus.

Vergleich der Lebensqualität von Kraniopharyngeom-Patienten nach Tumorstatus: Remission – keine Remission (EORTC QLQ-BN20)

„Zukunftsängste“ waren sowohl bei Patienten mit einem Progress als auch bei Patienten mit einer Teilremission signifikant höher als im Vergleich zu der Gruppe mit dem Status „Vollremission“ (Progress 42,59 vs. Vollremission 16,11; $p=0,007$ und Teilremission 37,50 vs. Vollremission 16,11; $p=0,02$).

Patienten mit dem Status „Vollremission“ waren zudem signifikant weniger abgeschlagen als Patienten mit dem Status „Progress“ oder „Teilremission“ (Vollremission 24,44 vs. Progress 51,85; $p=0,005$ und Vollremission 24,44 vs. Teilremission 46,67; $p=0,02$). Ebenfalls wurde der „Juckreiz“ von der Gruppe mit fortschreitenden Tumoren signifikant stärker wahrgenommen als von den beiden Vergleichsgruppen (Progress 30,0 vs. Teilremission 6,66; $p=0,02$ und Progress 30,0 vs. Vollremission 9,52; $p=0,03$). Einen sehr signifikanten Unterschied zeigte sich auch im Bereich „Blasenkontrolle“ zwischen Patienten mit dem Status „Teilremission“ vs. „Vollremission“ und „Progress“ vs. „Vollremission“ (46,67 vs. 13,33; $p<0,001$ und 36,67 vs. 13,33; $p=0,01$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten in Vollremission ihre Lebensqualität besser bewerteten als Kraniopharyngeom-Patienten mit Resttumoren (Abb.25, Anhang 9).

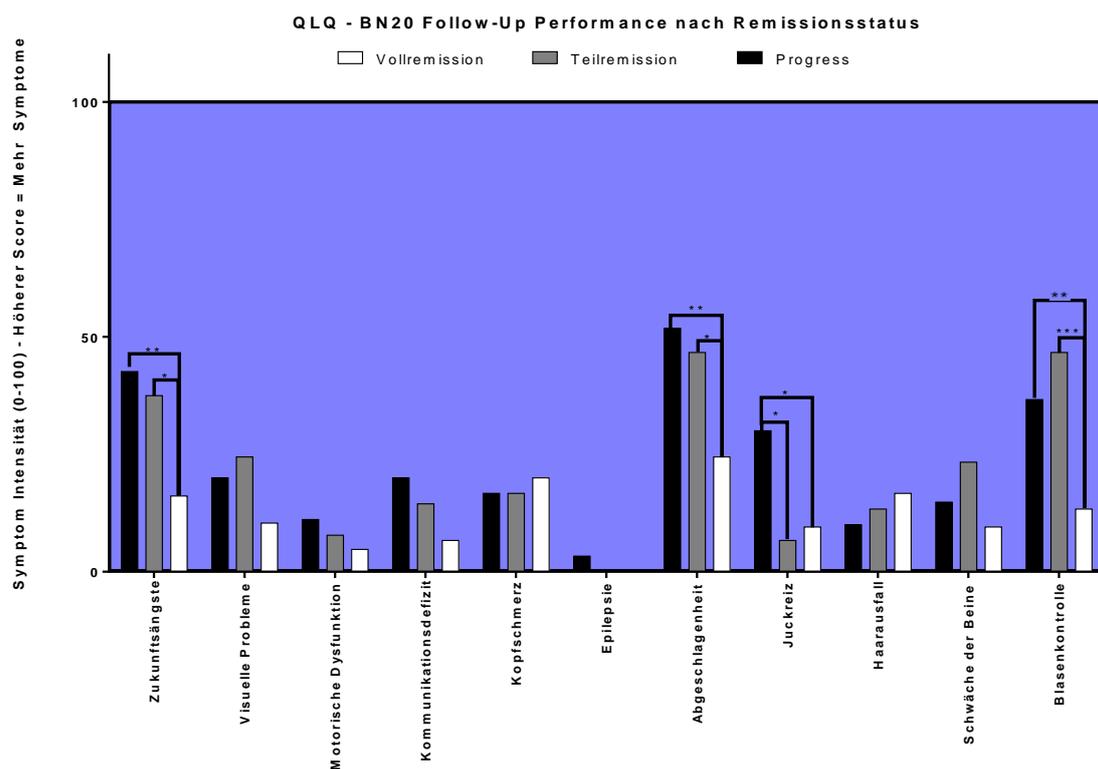


Abbildung 25: EORTC QLQ-BN20 Follow-up Performance nach Remissionsstatus.

5. Diskussion

Das Kraniopharyngeom ist ein seltener, benigner Tumor mit einer Inzidenz von 0,5 bis 2 Fällen pro eine Million Einwohner. 96 % aller Neuerkrankungen treten im Alter zwischen 0 und 14 Jahren auf. Ein zweiter Gipfel liegt in der Altersspanne zwischen 50 und 74 Jahren (Bunin et al. 1998). Studien, die Tumore des Kindesalters betreffen, gibt es zahlreich (Poretti et al. 2004, Müller 2015, Elowe-Gruau et al. 2013), wohingegen das Kraniopharyngeom im Erwachsenenalter noch weniger beschrieben ist.

Diese Studie untersucht ausschließlich erwachsene Patienten mit histologisch nachgewiesenem Kraniopharyngeom und legt den Fokus auf die Themen Lebensqualität und Gewichtsverhalten.

Es konnten prospektive Daten erhoben werden, welche die Lebensqualität prä- und postoperativ von Kraniopharyngeom-Patienten aufzeigen. Ebenfalls wurden die rein prospektiv erfassten Daten mit retrospektiven Datensätzen ergänzt, welche das zu untersuchende Kollektiv vergrößerten.

Da es sich um eine seltene Erkrankung handelt, bot sich zudem ein multizentrisches Vorgehen an, um das Kollektiv weiterhin zu vergrößern und bestmöglich abbilden zu können. Somit konnte eine große Menge an Daten (n=148) erhoben werden, wobei auch hier, wie in anderen multizentrischen Studien, die klassischen Nachteile, wie die erschwerte Datenbeschaffung und das erhöhte Informationsbias, bestehen. Im Gegensatz dazu sind die Praxisrelevanz und der Aussagewert dieser Studien im Allgemeinen höher als bei unizentrischen Studien (Weiß 2013).

5.1. Diskussion der Ergebnisse

Das Patientenkollektiv

Die Auswertungen konnten an n=148 Patienten mit einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis durchgeführt werden. Dieses Gleichgewicht wurde auch in vorherigen Studien festgestellt (Bunin et al. 1998, Jane und Laws 2006, Roemmler-Zehrer et al. 2014).

Präoperative Ergebnisse

Die histologischen Untersuchungen zeigten mehrheitlich einen adamantinösen (62,8%) und in 12,8 % einen papillären Subtyp. Die übrigen Kraniopharyngeome konnten nicht eindeutig einem der beiden Typen zugeordnet werden. Der Grund hierfür könnte darin liegen, dass beide Wachstumsmuster auch innerhalb eines Tumors auftreten können und deshalb die Zuordnung nicht möglich ist (Tortosa und Webb 2017). Ebenfalls handelt es sich zum Teil um ein sehr altes Kollektiv, bei dem zum damaligen Zeitpunkt die technischen Möglichkeiten noch begrenzt waren und die Zuordnung aufgrund dessen eventuell nicht in einer dem aktuellen Standard entsprechenden Form möglich war.

In einer Arbeit von Rao et al. aus dem Jahr 2017 tritt der papilläre Subtyp bei fast einem Drittel (31%) der erwachsenen Kraniopharyngeom-Patienten auf und zeigt somit einen weitaus höheren Anteil als in diesem Studienkollektiv (Rao et al. 2017). Ähnliche Daten lieferten etwa vor 23 Jahren auch Weiner et al. (Weiner et al. 1994), bei denen 28% rein papillär, 66% adamantinös und der Rest des gemischten Typs waren.

Die zuvor genannten Studien sind beide in Nordamerika (New York) entstanden, sodass man bezogen auf diese Ergebnisse geographische Unterschiede als Ursache in Betracht ziehen könnte. Untersuchungen hierzu finden sich in der aktuellen Literatur jedoch bislang nicht.

Ein extrasellärer Tumoranteil zeigte sich in 97,5 % der Tumoren. Folglich konnte eine rein intraselläre Lage nur in 2,5 % der Fälle festgestellt werden auf. Dieser geringe Anteil scheint auch im Lichte vorangegangener Publikationen durchaus nicht ungewöhnlich zu sein, denn auch die Untersuchungen von van Effenterre & Boch und Jane & Laws zeigten ähnliche Ergebnisse (Jane und Laws 2006, Van Effenterre und Boch 2002). Bei beiden Studien kam ebenfalls nur in 4 % eine rein intraselläre Lage vor.

Der häufig auftretende extraselläre Anteil und die damit verbundene Verdrängung im Rahmen des Masseneffektes oder aber Infiltration der umliegenden Strukturen erklärt die vorherrschenden Symptome: Sehstörungen (73,6 %), Kopfschmerzen (47,3 %) und neurologische Defizite (23,6 %). Endokrine Ausfälle wurden ebenfalls festgestellt, wobei ein Hypogonadismus bei fast der Hälfte (47,5 %) der Patienten präoperativ vorlag. Diese Symptomatik ist typisch für Kraniopharyngeome und wurde in diversen Studien bestätigt (Petito

et al. 1976, Baskin und Wilson 1986, Crotty et al. 1995, Karavitaki et al. 2005, Mortini et al. 2011). Sehstörungen wurden in Untersuchungen von Karavitaki et al. bei 63 % der Patienten und in einer anderen Studie von Mortini et al. bei 80,8 % der Patienten festgestellt (Mortini et al. 2011, Karavitaki et al. 2005). Die Häufigkeit von präoperativen Kopfschmerzen lag zwischen 50 % bei Baskin & Wilson und 68 % bei Crotty et al. (Crotty et al. 1995, Baskin und Wilson 1986). Im Allgemeinen sind prozentuale Schwankungen in den Aufttrittshäufigkeiten festzustellen, wobei die oben genannten Symptome bei dieser und den älteren Untersuchungen am häufigsten vorkommen und somit als vorherrschende „klassische“ Symptome bei einem Kraniopharyngeom gesehen werden können.

Perioperative Ergebnisse

Die chirurgische Behandlung wurde bei allen Patienten dieses Kollektivs durchgeführt. Etwa 95 % der Operationen dieser Studie fanden innerhalb der letzten 15 Jahre statt. Binnen dieses Zeitraumes hat ein nicht von der Hand zu weisender Paradigmenwechsel stattgefunden: Eine totale Resektion ist heutzutage nicht mehr das oberste Ziel. Vielmehr wird das Vorhandensein einer hypothalamischen Beteiligung als wichtigste Determinante für den Grad der Resektion gesehen. Bei Tumoren, bei denen eine hypothalamische Infiltration zu erkennen ist, entweder auf präoperativer Bildgebung oder zum Zeitpunkt der Operation, wird eine subtotale Resektion mit anschließender Strahlentherapie bevorzugt (Puget et al. 2007, De Vile et al. 1996b). Damit soll die Fettleibigkeit und neuropsychologische Störungen verhindert werden, die durch die Verletzung des Hypothalamus entstehen (Alli et al. 2016, Elowe-Gruau et al. 2013). Weitere Fortschritte und Erkenntnisse sind in diesen Bereichen zukünftig zu erwarten.

Laut Literatur galt die Kraniotomie lange als Goldstandard in der Behandlung des Kraniopharyngeoms (Fahlbusch et al. 1999, Duff et al. 2000). Es ist folglich nicht verwunderlich, dass dieser Zugang, auch in Anbetracht der hohen retrospektiven Fallzahl bei dem vorliegenden Kollektiv, am häufigsten gewählt worden ist (56,6 %), da viele Operationen der retrospektiv erhobenen Daten schon länger zurückliegen und es damals keine alternativen Zugangsmöglichkeiten gab. Die Entwicklung zeigt, dass im Zuge des technischen Fortschrittes und der damit verbundenen Entwicklung sicherer und weniger invasiver Zugangsmethoden, immer mehr Operateure den transspenoidalen Zugang wählen (Buchfelder et

al. 2013). Auch in dieser Studie wurde der transssphenoidale Zugang, bei Tumoren mit adäquater Größe, bevorzugt. Da Kraniopharyngeome jedoch größer werden und von der Mittellinie abweichen können, war dies nicht immer möglich und so wurde dann bei großen, und insbesondere nach lateral aus der Mittellinie abweichenden Tumoren der transkraniale Zugang gewählt.

Die Komplikationsrate war bei dem transkranialen Zugang mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu dem minimalinvasiven transssphenoidalen Zugang (31,1 % vs. 11,3 %). Diese Feststellung wurde bereits ausführlich in der Literatur beschrieben (Mortini et al. 2011, Moussazadeh et al. 2016, Zygourakis et al. 2014). Um eine lokale Tumorkontrolle zu erlangen, ist manchmal jedoch nur ein transkranialer Zugang ausreichend. Ein „minimalinvasives“ Vorgehen ohne Erreichen der chirurgischen Ziele ist hier nicht als sinnvoll zu erachten.

Postoperative Ergebnisse

Die postoperative Symptomatik zeichnete sich überwiegend durch die klassischen Sehstörungen (43,9 %), einer Gewichtszunahme (38,5 %) und einer Polyurie (35,1 %) aus. Andere Studien unterstreichen diese Ergebnisse (Karavitaki et al. 2005, Kendall-Taylor et al. 2005, Crom et al. 2010, Müller et al. 2003). In einer Arbeit von Karavitaki et al. aus dem Jahr 2005, welche Kinder und Erwachsene untersucht, kam es nach 5 Jahren zu einer 29 %-igen und nach 10 Jahren zu einer 48 %-igen Wahrscheinlichkeit eine Sehstörung zu entwickeln. Haben bereits 20 % der Patienten 5 Jahre nach der Operation eine Gewichtszunahme zu verzeichnen, so sind es nach 10 Jahren schon fast doppelt so viele (39%). Karavitaki et al. sehen den Grund für diese postoperativen Morbiditäten in einer Schädigung kritischer neuronaler Strukturen durch den primären oder rezidivierenden Tumor und/oder mit den Nebenwirkungen der therapeutischen Maßnahmen (Karavitaki et al. 2005) neben der generellen Gewichtszunahme in der Bevölkerung.

Karavitaki et al. und auch Kendall-Taylor et al. zeigen bei der postoperativen Ausprägung des Diabetes insipidus höhere Werte: In beiden Kohorten liegen die Werte über 60 % (Karavitaki et al. 2005, Kendall-Taylor et al. 2005). Da die Vergleichskollektive zum Teil Studienteilnehmer untersuchte, deren Operationen bis in das Jahr 1964 zurückreichte, ist anzunehmen, dass der aktuell eher gewebeschonende Ansatz, welcher in dieser Studie zum größten Teil verfolgt

worden ist, ein besseres Ergebnis bezogen auf die Ausprägung des postoperativen Diabetes insipidus mit sich bringt.

Die neurologischen Defizite, Kopfschmerzen und Sehstörungen waren postoperativ reduziert (23,6 % vs. 14,9 %; 47,3 % vs. 16,2 %; 73,6 % vs. 43,9 %). Die Verbesserungen dieser Symptome sind am ehesten in der lokalen Dekompression der umliegenden Strukturen zu erklären. Diese positiven Entwicklungen postoperativ wurden durch weitere Studien bestätigt. Zum Beispiel konnten Andereggen et al. und Karavitaki et al. postoperativ ebenfalls ein verbessertes Sehvermögen feststellen (Karavitaki et al. 2005, Andereggen et al. 2018).

Im Vergleich zu den insgesamt abnehmenden Symptomen sind endokrinologische Problemstellungen wie die Gewichtszunahme und die Polyurie in den Vordergrund getreten (18,9 % vs. 38,5 %; 14,2 % vs. 35,1 %) und vermutlich auf eine operative Beschädigung des Hypothalamus bzw. der Hypophyse zurückzuführen. Honegger et al. konnte ebenfalls eine perioperative Zunahme der Polyurie (16,1 % vs. 59,4 %) feststellen (Honegger et al. 1999). Auch die postoperative Gewichtszunahme ist eine unbestrittene Erkenntnis und wird von vielen Ärzten, sowohl bei Patienten im Erwachsenen- als auch im Kindesalter, bestätigt (Andereggen et al. 2018, Müller et al. 2001).

Die Behandlung der Polyurie bzw. des Diabetes insipidus geschieht in der Regel mit Desmopressin, welches in diesem Kollektiv von etwa 50 % der Patienten postoperativ eingenommen wurde. Die Verordnung weiterer Medikamente zur Hormonsubstitution (Schilddrüsenhormone: 81,5 %, Glukokortikoide: 75,6 %) war ebenfalls häufig notwendig. Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2018, bei der Kraniopharyngeome im kindlichen und erwachsenen Alter untersucht worden sind, zeigt nach einem durchschnittlichen Follow-up-Zeitraum von 16 Jahren folgende Werte: Desmopressin wurde bei 62 % der Patienten substituiert, Schilddrüsenhormone bei 92 % und Glukokortikoide bei 82 % (Wijnen et al. 2018). Diese Ergebnisse sind im Vergleich zu denen aus dieser Studie erhöht, wobei zu beachten ist, dass der Follow-up-Zeitraum stark variiert und somit ggf. noch mit der Entwicklung weiterer Defizite im Krankheitsverlauf zu rechnen ist (2,5 Jahre vs. 16 Jahre).

Eine Studie um Lee et al. aus dem Jahr 2015 spricht insgesamt von einem Patientenanteil von 86,3 %, bei dem eine Hormonsubstitution postoperativ

erforderlich ist (Lee et al. 2015). Diese tägliche Einnahme von Medikamenten führt zu einer verschlechterten Lebensqualität der Betroffenen, wobei Hutchins et al. sogar in einer US-Studie herausfanden, dass Patienten laut eigener Aussage lieber auf einen Teil ihrer Lebenszeit verzichten oder Geld bezahlen würden, wenn sie dadurch um die tägliche Medikamenteneinnahme herumkommen würden (Hutchins et al. 2015). Zukünftig sollte demnach ebenfalls diesem Aspekt Beachtung geschenkt werden und wenn möglich die postoperative Medikation auf ein Minimum reduziert werden.

Eine komplette Remissionsrate von fast 50 % nach einem durchschnittlichen Follow-up-Zeitraum von etwa 2,5 Jahren konnte verzeichnet werden. Bei 30 % wurde eine postoperative Teilresektion mit im Verlauf konstant bleibendem Tumorrestvolumen festgestellt. Demnach zeigen etwa 80 % ein eher positives Therapieergebnis. Diese Werte sind schwer mit Beispielen aus der Literatur zu vergleichen, da die Definition von „positives Therapieergebnis“ nicht einheitlich gehandhabt wird und die Follow-up-Zeiträume ebenfalls stark variieren. In den Untersuchungen um Duff et al. zeigten 60,3 % einen Therapieerfolg nach 10 Jahren, wobei neben der Teilremission oder Remission weitere Kriterien, wie das Sehvermögen, eine eigenständige bzw. abhängige Lebensweise, Ergebnisse des Karnofsky-Index, das akademische Niveau, der Arbeitsstatus und der psychologische Status, in die Bewertung eingingen (Duff et al. 2000). Eine weitere Studie aus dem Jahr 1990 berichtet von einem positivem Behandlungsergebnis bei 73 % der Patienten, wobei hier die Follow-up-Zeiträume zwischen 0 und 22 Jahren liegen und ein gutes Ergebnis als eine Verbesserung der Symptomatik definiert ist (Yasargil et al. 1990). Ein Follow-up-Zeitraum von 0 Monaten ist hier als nicht aussagekräftig einzustufen und bedarf einer erneuten Befragung zu einem späteren Zeitpunkt.

Es ist nun abzuwarten, inwiefern sich die Werte dieser prospektiv ausgerichteten Multicenterstudie in den nächsten Jahren entwickeln werden. Wie in anderen Studien bereits beschrieben, wird vermutlich die Zahl der Rezidive oder Progressionen mit dem Anstieg der postoperativ vergangenen Jahre ansteigen (Mortini et al. 2011, Fahlbusch et al. 1999, Karavitaki et al. 2005). Abzuwarten bleibt die Nachhaltigkeit des erfolgten und bereits beschriebenen Paradigmenwechsels hinsichtlich der Invasivität und der Entwicklung postoperativer Defizite in enger Relation zu den erwarteten Remissionsraten.

Gewichtsverhalten

Das Gewichtsverhalten von erwachsenen Kraniopharyngeom-Patienten konnte anhand von 81 Datenpaaren (n=81) bewertet werden. Das ist aktuell das größte, bezogen auf das Gewichtsverhalten, untersuchte Kollektiv, bestehend aus rein erwachsenen Kraniopharyngeom-Patienten. Die Methodik der WHO zur Errechnung des BMI und der weiteren Einteilung in Kategorien ist ein zuverlässiges und gut vergleichbares Verfahren, welches häufige Anwendung findet. Es wurde unter anderem in den Studien von Wijnen et al., van Iersel et al. und von van Gompel et al. verwendet (Wijnen et al. 2018, van Iersel et al. 2018, Van Gompel et al. 2010). All jene Untersuchungen zeigen eine Erhöhung des BMI postoperativ, sodass diese Studie sich in die wissenschaftlichen Erkenntnisse einreicht und sie bestätigt. Auch bei Kindern ist diese Gewichtszunahme beobachtet worden (Müller et al. 2004).

Zum Follow-up-Zeitpunkt wiesen 45,6 % der Patienten eine Adipositas auf. Andere Studien zeigen Werte, bei der sich zwischen 40 % und 66 % der Patienten eine postoperative Fettleibigkeit einstellt (Crom et al. 2010, Müller et al. 2003). Diese Werte zeigen deutlich die Gewichtszunahme der Kraniopharyngeom-Patienten im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung, bei der durchschnittlich etwa 16 % einen adipösen Ernährungszustand aufweisen (GBE 2017). In einer Studie um Pereira et al. aus dem Jahr 2005 wurde der Zusammenhang bei Kraniopharyngeom-Patienten zwischen einer Gewichtszunahme bzw. Fettleibigkeit und einer erhöhten Gefahr einer kardiovaskulären Morbidität festgestellt (Pereira et al. 2005). Somit bringt die Zunahme des Gewichts, wie schon zu vermuten, auch im Falle der Kraniopharyngeom-Patienten weitere schwerwiegende gesundheitliche Risiken mit sich.

Der durchschnittliche BMI im Verlauf betrug $30,24 \pm 7,45 \text{ kg/m}^2$ und liegt somit im Bereich der Adipositas. In anderen Studien konnten sowohl höhere als auch niedrigere, aber stets im Bereich der Adipositas rangierende, Werte festgestellt werden: bei Roemmler-Zehrer et al. aus dem Jahr 2014 liegt der BMI im Follow-up bei $32 \pm 8 \text{ kg/m}^2$ (Roemmler-Zehrer et al. 2014) und bei Kendall-Taylor et al. bei $29,8 \pm 7,9 \text{ kg/m}^2$ bei den weiblichen und bei $30,2 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$ bei den männlichen Patienten (Kendall-Taylor et al. 2005).

Insgesamt kam es in einer Studie aus dem Jahr 1995 bei 42 % der Patienten postoperativ zu einer Gewichtszunahme (Crotty et al. 1995). Ein so hoher Anteil konnte in dieser Arbeit nicht festgestellt werden: etwa 27 % zeigten eine Zunahme, wobei es aufgrund des variablen Follow-up-Zeitraumes abzuwarten bleibt, ob sich dieser Anteil im weiteren Verlauf noch erhöhen wird.

Betreffend die Ätiologie dieser hohen Rate an Adipositas konnte kein Zusammenhang mit Medikamenten oder einer Hypophyseninsuffizienz gefunden werden. Dies entspricht den Erkenntnissen von Mueller et al. und weiteren Ärzten, die postulierten, dass hypothalamische Schäden der Hauptgrund für Adipositas bei Kraniopharyngeom-Patienten seien (Müller et al. 2011, Sterkenburg et al. 2015) und ein Hypothalamus schonender chirurgischer Eingriff die Zunahme der Fettleibigkeit reduzieren könne (Elowe-Gruau et al. 2013).

Ein Zusammenhang zwischen Hypothalamusinfiltration und prä- und postoperativer Adipositas konnte auch in dieser Studie nachgewiesen werden, jedoch mit keiner Signifikanz. Ein signifikantes Ergebnis ist allerdings bei einer erhöhten Patientenanzahl zu erwarten.

Lebensqualität

Langfristige Patientenmorbidity mit schwerwiegenden Auswirkungen auf die Lebensqualität nach einer Kraniopharyngeom-Operation wurde in erster Linie für pädiatrische Patientenkollektive beschrieben (Zada et al. 2013, Pedreira et al. 2006, Kendall-Taylor et al. 2005, Müller 2013b), jedoch haben erwachsene Kraniopharyngeom-Patienten in den letzten zehn Jahren immer mehr Aufmerksamkeit auf spezifische Aspekte ihrer Erkrankung im Erwachsenenleben erhalten, wie z.B. dem Hormonmangel (Lopez-Serna et al. 2012, Masson-Cote et al. 2013, Erfurth et al. 2013) oder der allgemeinen Lebensqualität (Dekkers et al. 2006). In Bezug auf die Lebensqualität scheint besonders die hypothalamische Adipositas diese negativ zu beeinflussen (Daubenbuchel und Müller 2015, Sterkenburg et al. 2015, Hoffmann et al. 2015, Cohen et al. 2013a). Diese Feststellung bekräftigt den Wunsch, zukünftig die Entwicklung einer Adipositas zu vermeiden und im Falle des Eintretens wirksame Therapien zur Behandlung anbieten zu können.

Hervorzuheben ist die postoperativ eingetretene Verbesserung der Lebensqualität in fast allen Bereichen. Der „Globale Gesundheitsstatus QL2“

stieg von einem Score von 46,53 auf 59,03 an. Signifikante Verbesserungen wurden in den Bereichen „Visuelle Probleme“ (38,89 vs. 12,04; $p=0,009$) und „Zukunftsängste“ (62,50 vs. 36,81; $p=0,01$) festgestellt. Die Verschlechterung der „Blasenkontrolle“ (22,22 vs. 36,11) ist vermutlich auf den postoperativen Diabetes insipidus zurückzuführen. Es gibt weitere Untersuchungen, die diese postoperative Besserung ebenfalls feststellen (Patel et al. 2015) sowie andere, die keinen Unterschied in der Lebensqualität prä- und postoperativ aufzeigen (Honegger et al. 1998). Die aktuellen Entwicklungen hin zu einer minimalinvasiven OP-Technik lassen aber weiterhin auf Verbesserungen der postoperativen Lebensqualität hoffen.

Die Kraniopharyngeom-Patienten zeigten im Vergleich zu einem gesunden europäischen Patientenkollektiv signifikante Verschlechterungen in der Lebensqualität für alle funktionalen Skalen. Die Diskrepanzen der körperlichen Funktion (Kraniopharyngeom-Patienten vs. gesundes europäisches Kollektiv, mittlere Differenz: 10,9) waren im Vergleich zur Rollenfunktion (mittlere Differenz: 17,3), zur emotionalen Funktion (mittlere Differenz: 20,3), zur kognitiven Funktion (mittlere Differenz: 23,2) und zur sozialen Funktion (mittlere Differenz: 25,4) geringer. In einer Veröffentlichung von Dekkers et al. schnitten die Patienten auch schlechter für die soziale Funktion, Rollenfunktion und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ab, wobei einige dieser Ergebnisse statistisch nicht signifikant waren, was wahrscheinlich auf die geringe Anzahl der untersuchten Patienten ($n=29$) zurückzuführen ist (Dekkers et al. 2006). Dekkers Ergebnisse lassen vermuten, dass bei einer größeren Teilnehmerzahl auch für diese Faktoren signifikante Ergebnisse hätten erzielt werden können, welche die Ergebnisse dieser Studie bestätigen würden.

Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie ist der Vergleich der Lebensqualität zwischen Kraniopharyngeom-Patienten und Patienten mit primär malignen Hirntumoren. Die Lebensqualität der Kraniopharyngeom-Patienten wurde von diesen selbst als ähnlich bis schlechter bewertet als die der Patienten mit einem primär malignen Tumor. Der Globale Gesundheitsstatus zeigt ähnliche Werte: 66,50 bei Kraniopharyngeom-Patienten vs. 61,88 bei den primär malignen Tumorpatienten. Im Bereich der emotionalen Funktion (63,24 vs. 70,44; $p=0,05$), der Atembeschwerden (25,49 vs. 9,78; $p=0,03$), der Schläfrigkeit (42,95 vs. 23,81; $p<0,001$), des Juckreizes (21,15 vs. 12,43; $p=0,01$) und der

Blasenkontrolle (25,16 vs. 5,84; $p < 0,001$) rangieren sie sogar schlechter. Letzteres ist möglicherweise wie oben genannt auf den Diabetes insipidus zurückzuführen. Pedreira et al. fanden heraus, dass das Kraniopharyngeom und seine Behandlung zu erheblichen medizinischen, sozialen, psychologischen und emotionalen Schwierigkeiten führen (Pedreira et al. 2006).

Diese Ergebnisse überraschen, da das Kraniopharyngeom als benigner Tumor mit WHO-Grad I eingestuft ist und bei der Lebensqualität und vor allem bei subjektiven prognostischen Werten (z.B. zukünftige Unsicherheit) eine deutlich positivere Bewertung der Lebenssituation erwartet wurde als bei den malignen Vergleichstumoren. Es zeigt sich, dass die Diagnose „Kraniopharyngeom“ nicht unterschätzt werden darf, die Patienten im Voraus sorgfältig über die Einschränkungen ihrer Lebensqualität aufgeklärt werden sollten und die damit einhergehenden Beeinträchtigungen gegebenenfalls engmaschig und intensiv behandelt werden müssen. Die erschreckenden Werte könnten ebenfalls ein Ergebnis der angewandten Therapien sein, die momentan darauf fokussiert sind, somatisch und tumorkontrollierend zu erfolgen. Sie könnten beispielsweise zu juckender Haut oder Schläfrigkeit führen. Ein optimiertes Medikamentenschema wäre eine mögliche Chance, die Lebensqualität der Patienten zukünftig zu verbessern.

Der Tumorstatus „Vollremission“ führte in dem vorliegenden Kollektiv zu einer besseren Bewertung der Lebensqualität.

Dieses Ergebnis kann zum einen durch die psychische Komponente erklärt werden, die den Patienten ein besseres Gefühl und mehr Sicherheit gibt. Ebenso bewerten Patienten mit dem mitgeteilten Tumorstatus „Tumorrest“ bzw. „Tumorprogress“ ihre Lebensqualität schlechter.

Zum anderen können Restgeschwülste ein erneutes Wachstum auch real zu weiteren Symptomen führen, welche die Bewertung der Lebensqualität negativ beeinflussen.

Anhand dieser Beobachtung sollte das primäre Ziel eines chirurgischen Eingriffs immer die totale Resektion sein. Allerdings gilt bei jeder Operation die Vorgabe, wichtige umliegende Strukturen zu schonen.

In dieser Studie konnten von 13 Patienten ($n=13$) 25 Datenpaare hinsichtlich der Lebensqualität ausgewertet werden. Durch diese relativ geringe Fallzahl sind die Ergebnisse als Tendenzen zu werten und weitere größer angelegte

Untersuchungen sind nötig, um sicherer auf die Grundgesamtheit der Kraniopharyngeom-Patienten schließen zu können.

5.2. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Studie gibt einen ersten Überblick über die Versorgungssituation von erwachsenen Kraniopharyngeom-Patienten in Deutschland.

Es wurde hierfür eine Auswahl an Fragebögen und ein Register zur Erfassung der Daten etabliert. Für die Zukunft wäre es wünschenswert, wenn jeder erwachsene Kraniopharyngeom-Patient in diesem Register erfasst werden würde.

Als mögliche Vereinfachung in der Datenerfassung und Datenverwaltung wäre an die Entwicklung einer geeigneten Online-Plattform oder Software zu denken, sodass im Optimalfall auch die Fragebögen der Patienten digital beantwortet werden könnten. Ein automatisiertes Recall-System böte eine Möglichkeit, die Patienten zu einem gewünschten Zeitpunkt erreichen zu können. Ebenfalls wäre ein „Leitfaden“, der die zu erhebenden Patientendaten aufzeigt und die Art der Messmethoden für behandelnde Ärzte beschreibt, ein wichtiger Schritt zu einer hohen Reliabilität und Validität.

Groß angelegte prospektive Studien, welche die noch unklaren Fragestellungen untersuchen, sind bedeutende Schritte, um diese Erkrankung besser verstehen und therapieren zu können.

Der Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen stellt hier ein extrem wichtiger Bereich dar, dem zukünftig weitere Beachtung geschenkt werden sollte.

Vielversprechend scheinen auch die minimalinvasiven Therapiemöglichkeiten zu sein, die durch Weiterentwicklung und vermehrter Anwendung zu einem festen Bestandteil der zukünftigen chirurgischen Therapie von Kraniopharyngeomen werden könnten. Schon heute zeigen sich hier Vorteile im Bereich der Komplikationsrate gegenüber der konservativen Behandlungsmethodik und es ist zu hoffen, dass sich dadurch auch die Lebensqualität der Patienten auf lange Sicht verbessern lässt.

Die hypothalamische Adipositas, welche ebenfalls einen enormen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat, bringt darüber hinaus weitere zu klärende Fragen mit sich: Was sind ihre möglichen Ursachen? Wie lässt sie sich

vermeiden? Kann eine Beschädigung des Hypothalamus und anderer wichtiger Strukturen durch intelligente intraoperative Systeme verhindert werden und was wäre die optimale Therapie, falls doch eine postoperative Adipositas auftritt?

Abschließend bleibt festzustellen, dass das Kraniopharyngeom im Erwachsenenalter noch eine selten untersuchte Erkrankung ist. Es lohnt sich diese genauer zu untersuchen, da bis zu 200 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland hinzukommen und sich die Patienten ein Leben lang mit den Folgen dieser chronischen Erkrankung auseinandersetzen müssen. Aus diesem Grund sollte diesen Patienten durch die Gewinnung weiterer Erkenntnisse zukünftig ein besseres Leben ermöglicht werden.

6. Zusammenfassung

Das Kraniopharyngeom ist ein seltener Tumor des zentralen Nervensystems, der überwiegend im Kindesalter auftritt und in dieser Altersgruppe bereits ausführlich beschrieben worden ist. Es gibt jedoch ein zweigipfliges Auftreten und so sind erwachsene Patienten des mittleren und höheren Alters ebenfalls betroffen. Die aktuelle Studienlage zu dieser Altersgruppe ist begrenzt.

Da das Kraniopharyngeom nach der Definition der WHO ein Tumor Grad I ist, wird es oft als benigne eingestuft. Das Ziel dieser Arbeit war es, die hohe tägliche Beeinträchtigung bei erwachsenen Patienten mit diesem vermeintlich harmlosen gutartigen Tumor vor der Operation und vor allem die anhaltenden Beeinträchtigungen nach der Behandlung, mit besonderer Beachtung der Thematiken „Lebensqualität“ und „Gewichtsverhalten“, zu untersuchen.

Dafür wurden Patienten mit einem Kraniopharyngeom in einer prospektiv, multizentrisch angelegten Studie nach schriftlicher Zustimmung in das "Deutsche Kraniopharyngeom-Register für Erwachsene" aufgenommen.

Anthropometrische Daten, Symptome, Medikation, Histologie und Behandlungsparameter wurden mithilfe des UKE NCH - Kraniopharyngeom Case Report Form V 1.0 erfasst und die Patienten wurden gebeten, die Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-BN20 der EORTC vor der Operation, sechs Monate nach der Operation sowie bei der letzten Nachuntersuchung auszufüllen. Die EORTC-Scores wurden miteinander und mit weiteren Studien aus der Literatur verglichen, um die Auswirkungen des Kraniopharyngeoms auf die Lebensqualität der Patienten im Vergleich zu anderen intrakraniellen Tumoren und zu einem gesunden Kollektiv zu bewerten. Wenn verfügbar, wurden MRT- und CT-Bilder auf Tumorgöße und Lage ausgewertet.

Anhand der Messungen der Körpergröße und des Gewichts wurde der BMI prä- und postoperativ bzw. im Verlauf bestimmt und ebenfalls miteinander verglichen. 148 Patienten mit histologisch bestätigtem Kraniopharyngeom wurden in die Datenbank aufgenommen, wovon 12 prospektiv gepaarte Datensätze des Fragebogens der EORTC QLQ-C30 und 13 des QLQ-BN20 prä- und postoperativ ausgewertet werden konnten.

Es zeigte sich bei beiden Fragebögen eine verbesserte Lebensqualität und weniger Symptome postoperativ (QL2: 46,53 vs. 59,03).

Im Vergleich zur gesunden Bevölkerung konnten eine wesentliche Verschlechterung der Lebensqualität der Kraniopharyngeom-Patienten verzeichnet werden (QL2: 59,03 vs. 75,00).

Überraschenderweise zeigten sich gegenüber primär malignen Hirntumorpatienten ähnliche bis schlechtere Ergebnisse (QL2: 66,50 vs. 61,88). Bezogen auf das Gewichtsverhalten prä- und postoperativ zeigte sich eine signifikante Gewichtszunahme (BMI: $28,68 \pm 7,43 \text{ kg/m}^2$ vs. $30,24 \pm 7,45 \text{ kg/m}^2$), sodass im Verlauf fast die Hälfte (45,6 %) der Patienten eine Adipositas aufwies. Ebenfalls konnte ein Zusammenhang zwischen Hypothalamusinfiltration und prä- bzw. postoperativer Gewichtszunahme festgestellt werden, der sich allerdings durch die relativ geringe Fallzahl als nicht signifikant darstellte.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine enorme Beeinträchtigung der Lebensqualität erwachsener Kraniopharyngeom-Patienten in Deutschland. Um diese zukünftig verbessern zu können, sind weitere Untersuchungen nötig.

Summary

The craniopharyngioma is a rare tumor of the central nervous system that occurs predominantly in childhood and has already been described in detail in this age. However, there is a bimodal age distribution and adult patients of middle and older age are also affected. Current studies for this age group are limited.

Since the craniopharyngioma is a grade I tumor according to the WHO definition, it is often classified as benign. The aim of this work was to investigate the high daily impairment in adult patients with this supposedly harmless benign tumor before surgery and, above all, the persistent impairments after treatment with special attention to the issues of "quality of life" and "weight behaviour".

For this purpose, patients with a craniopharyngioma were included in the "German Craniopharyngioma Registry for Adults" in a prospective, multicenter study after signed consent.

Anthropometric data, symptoms, medication, histology and treatment parameters were recorded using the UKE NCH - Kraniopharyngeom Case Report Form V 1.0

and patients were asked to complete the EORTC questionnaires QLQ-C30 and QLQ-BN20 before surgery, six months after surgery and at the most recent follow-up. The EORTC scores were compared with each other and with other studies from the literature to evaluate the impact of craniopharyngiomas on patients' quality of life, compared to other intracranial tumors and to a healthy collective. If available, MRI and CT images were evaluated for tumor size and localization.

Based on measurements of height and weight, the BMI was determined pre- and postoperatively and compared with each other.

148 patients with histologically confirmed craniopharyngioma were included in the database, of which 12 prospectively paired records from the EORTC QLQ-C30 questionnaire and 13 from the QLQ-BN20 questionnaire were evaluated pre- and postoperatively.

Both questionnaires showed an improved quality of life and fewer symptoms postoperatively (QL2: 46.53 vs. 59.03).

Compared to the healthy population, a significant deterioration in the quality of life of patients with craniopharyngioma was observed (QL2: 59.03 vs. 75.00).

Surprisingly, similar to worse results were obtained compared to primary brain tumor patients (QL2: 66.50 vs. 61.88).

With regard to the weight behaviour before and after surgery a significant weight increase was observed (BMI: 28.68 ± 7.43 kg/m² vs. 30.24 ± 7.45 kg/m²), so that in the course of the study almost half of the patients (45.6 %) showed obesity. A connection between hypothalamic infiltration and pre- or rather postoperative weight gain could also be established, although this was not significant due to the relatively small number of cases.

The results of this study show the enormous impairment of quality of life of adult craniopharyngioma patients in Germany. In order to be able to improve this in the future, further investigations are necessary.

7. Anhang

Anhang 1: UKE NCH – Kraniopharyngeom Case Report Form V 1.0

KRANIOPHARYNGIOM – Ersterhebung / präoperativ

prospektiv retrospektiv

Institutskennung Pat.nr. Geschl.

Diagnosedat: (Bildgebung) Diagnosedat: (Histologie)

Anthropometrische Daten:

Erhebungsdatum:

Körperhöhe (cm): Körpergewicht (kg):

Bauchumfang (cm): Blutdruck syst/diast.(mmHg):

Symptome bei Diagnose:

Gewichtszunahme: ja nein Dauer: _____ Monate
Polyurie / Polydypsie / DI: ja nein Dauer: _____ Monate
Neurologische Auffälligkeit: ja nein Dauer: _____ Monate
Kopfschmerzen: ja nein Dauer: _____ Monate
Sehstörungen: ja nein Dauer: _____ Monate
Gesichtsfeldeinschränkungen: ja nein
Optikusatrophy: ja nein
Visusminderung: ja nein
Zufallsbefund: ja nein

Präoperative Befunde:

Diabetes insipidus: **Verhaltensauffälligkeiten:** ja nein
Sekundäre Hypothyreose: **Hypothalamische Syndrome:** ja nein
Wachstumshormonmangel: (z.B. Essstörungen/morbides Übergewicht, Somnolenz /
Hypocortisolismus: Schlafstörungen, Temperaturschwankungen)
Hypogonadismus:

Labor:

HbA1C: _____ % Cholesterin: _____ mg/dl TG: _____ mg/dl
Insulin: _____ BZ: _____ mg/dl
DEXA (optional!): Fettanteil: _____ % Knochendichte: _____ z-score

Medikation:Minirin/DDAVP: ja neinL-Thyroxin: ja neinWachstumshormon: ja neinGlucocorticoide: ja neinSexualsteroid: ja nein

Sonstige: _____

Lipidsenker: ja neinPsychopharmaka: ja neinMelatonin: ja neinAntidiabetika: ja neinAntihypertonika: ja nein**Lebensqualitätsfragebögen:**SF 36 kurz: ja neinEORTC QLQ-C30: ja nein

Datum des operativen Eingriffs:

--	--	--	--	--	--	--

Klinik / Operateur: _____

Geplantes operatives VorgehenKomplette Resektion Partielle Resektion Biopsie Zystenentlastung Intracavitäre Instillation Shunt **Realisierte Operation**Komplette Resektion Inkomplette Resektion Biopsie Zystenentlastung Intracavitäre Instillation Shunt **Operativer Zugangsweg** Offen/Transcranial Transsphenoidal Endoskopie Hypophysenstiel (intraoperativ): reseziert erhalten nicht identifizierbar Hypothalamusinfiltration (intraoperativ): ja nein nicht beurteilbar **Peri-operative Komplikationen (innerhalb der ersten 30 Tage nach OP)**Blutung Visusstörungen Infarkte Infektion (Meningitis) Störung des Salz/ Wasserhaushalts Paresen: **Neuropathologie:**Gewebeproben asserviert: Ja Nein Histologie: papillär: adamantinös

Befund erhoben durch:

Kraniopharyngiom - Neuroradiologie und Strahlentherapie

Institutskennung

Pat.nr.

Geschl.

--	--	--

Diagnose: _____

Datum der OP:

--	--	--	--	--	--

Untersuchung: bei Primärdiagnose

MRT Datum:

--	--	--	--	--	--

CT Datum:

--	--	--	--	--	--

Bildgebung:	CT	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ohne KM	<input type="radio"/> mit KM
	MRT	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> T1-gewichtet	<input type="radio"/> mit KM
				<input type="radio"/> T2-gewichtet	<input type="radio"/> ohne KM

Tumor Lokalisation: intrasellär intra-extrasellär extrasellär

Tumor Struktur: solide zystisch gemischt

Verdrängung/Komprimierung von: Hypophysenstiel III. Ventrikel
 Chiasma optikum Anteriorer Hypothalamus Post. Hypothalamus

Hydrocephalus: ja nein

max. Tumor-Durchmesser (solide und zystisch) (mm) basierend auf:

MRT-Befunde CT-Befunde

Cranio-caudal	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>									
Anterior-posterior	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>									
rechts-links	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					max. Höhe der Mittellinie <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				

CT Evaluation:
 präoperativ: Verkalkungen: ja nein

MRT Evaluation (Schichten <= 3 mm):

Signal T1	<input type="radio"/> hypointens	<input type="radio"/> isointens	<input type="radio"/> hyperintens
Signal T2	<input type="radio"/> hypointens	<input type="radio"/> isointens	<input type="radio"/> hyperintens

Strahlentherapie/geplant: ja nein wann:

Modalität:	externe XRT	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Gesamtdosis: _____ Gy
	Stereotakt. XRT	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Gesamtdosis: _____ Gy
	Gamma-Knife	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Gesamtdosis: _____ Gy
	Protonentherapie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Gesamtdosis: _____ Gy
	Sonstige: _____	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Gesamtdosis: _____ Gy

Bemerkungen:

KRANIOPHARYNGIOM – Verlaufsdokumentation

prospektiv retrospektiv

Institutskennung

Pat.nr.

Geschl.

Statuserhebung im Verlauf:

Anthropometrische Daten:

Körperhöhe (cm): _____

Körpergewicht (kg): _____

Bauchumfang (cm): _____

Blutdruck syst/diast.(mmHg): _____

Symptome im Verlauf:

Gewichtszunahme: ja nein Dauer: _____ Monate
Polyurie / Polydypsie /DI: ja nein Dauer: _____ Monate
Neurologische Auffälligkeit: ja nein Dauer: _____ Monate
Kopfschmerzen: ja nein Dauer: _____ Monate
Sehstörungen: ja nein Dauer: _____ Monate
Gesichtsfeldeinschränkungen: ja nein
Optikusatrophy ja nein
Visusminderung: ja nein

Befunde:

Hypogonadismus:

Diabetes insipidus: Hypothyreose:
Wachstumshormonmangel: Hypocortisolismus:
Verhaltensauffälligkeiten: Hypothalamisches Syndrom:
(z.B. Essstörungen/morbides Übergewicht, Somnolenz/Schlafstörungen, Temperaturschwankungen)

Medikation:

Minirin/DDAVP: ja nein Lipidsenker: ja nein
L-Thyroxin: ja nein Psychopharmaka: ja nein
Wachstumshormon: ja nein Melatonin: ja nein
Glucocorticoide: ja nein Antidiabetika: ja nein
Sexualsteroid: ja nein Antihypertonika: ja nein
Sonstige: _____

Labor: HbA1C: _____ % Cholesterin: _____ mg/dl TG: _____ mg/dl

Insulin: _____ BZ: _____ mg/dl

DEXA (optional): Fettanteil: _____ Knochendichte: _____ z-score

Lebensqualitätsfragebögen:

SF 36 kurz: ja nein

EORTC QLQ-C30: ja nein

Status des Patienten:

- Vollremission (kein Tumorrest)
- Teilremission (Tumorrest)
- Progression des Tumorrestes
- Rezidiv (n. Totalresektion)
- Tod

Therapie des Rezidivs/der Progression:

Datum:

- keine Therapie
- Operation: komplette Resektion inkomplette Resektion
- Strahlentherapie
- Zystendrainage
- Ventrikulo-perit. Shunt
- Instillation von Radioisotopen: Phosphor Yttrium Radium
- Instillation von Bleomycin
- Sonstiges:

Bei Verstobenen:

Sterbedatum:

- Todesursache:
- bedingt durch Tumor
 - Tumorabhängigkeit nicht entscheidbar
 - Rezidiv/Progression
 - Hypothalamische Ausfälle
 - Kardiovaskuläre Gründe
 - therapiebedingt
 - Addisonkrise
 - andere Ursachen: _____

Kommentare:

Anhang 2: EORTC QLQ-C30

GERMAN



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

Anhang 3: EORTC QLQ-BN20

GERMAN



EORTC QLQ - BN20

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Fühlten Sie sich unsicher in Bezug auf die Zukunft?	1	2	3	4
32. Hatten Sie das Gefühl, gesundheitliche Rückschläge erlitten zu haben?	1	2	3	4
33. Waren Sie besorgt, dass Ihr Familienleben gestört werden könnte?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Kopfschmerzen?	1	2	3	4
35. Hat sich Ihre Einstellung zur Zukunft verschlechtert?	1	2	3	4
36. Haben Sie doppelt gesehen?	1	2	3	4
37. Haben Sie verschwommen gesehen?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Lesen?	1	2	3	4
39. Hatten Sie Anfälle?	1	2	3	4
40. Hatten Sie ein Schwächegefühl auf einer Körperseite?	1	2	3	4
41. Bereitete es Ihnen Mühe, die richtigen Worte zu finden, um sich auszudrücken?	1	2	3	4
42. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Sprechen?	1	2	3	4
43. Bereitete es Ihnen Mühe, anderen Ihre Gedanken mitzuteilen?	1	2	3	4
44. Fühlten Sie sich tagsüber schläfrig?	1	2	3	4
45. Hatten Sie Koordinationsprobleme?	1	2	3	4
46. Machte Ihnen Haarverlust zu schaffen?	1	2	3	4
47. Machte Ihnen Hautjucken zu schaffen?	1	2	3	4
48. Hatten Sie Schwächegefühle in beiden Beinen?	1	2	3	4
49. Fühlten Sie sich unsicher auf den Beinen?	1	2	3	4
50. Hatten Sie Mühe, Ihre Blase zu kontrollieren?	1	2	3	4

Anhang 4: Perioperative Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 und –BN20

Perioperative Lebensqualität - EORTC QLQ-C30 und -BN20, gepaarte Analyse n = 12

		C30												
		Global Health Status	Physische Funktion	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion	Müdigkeit	Übelkeit	Schmerz	Dyspnoe	Schlaflosigkeit	Appetitverlust	Verstopfung
Präop	M	46,53	78,89	55,56	38,89	56,95	37,50	63,89	15,28	33,33	38,89	44,45	27,78	25,00
	SD	19,28	18,82	27,83	23,66	27,94	28,54	28,48	29,69	34,08	31,25	38,49	31,25	40,51
Postop	M	59,03	78,33	59,72	50,69	59,72	54,17	50,00	9,72	33,33	30,56	50,00	19,44	16,67
	SD	23,96	16,11	36,56	26,46	29,69	37,69	35,30	19,41	31,78	30,01	36,24	33,21	30,15
Sig.		0,22	0,96	0,68	0,25	0,79	0,1	0,17	0,59	>0,99	0,41	0,59	0,41	0,41

		BN20												
		Diarrhoe	Finanzielle Probleme	Zukunftsängste	Visuelle Probleme	Motorische Dysfunktion	Kommunikationsdefizit	Kopfschmerz	Epileptische Anfälle	Abgeschlagenheit	Juckreiz	Haarausfall	Schwäche der Beine	Blasenkontrolle
Präop	M	25,00	33,33	62,50	38,89	25,93	30,55	52,78	11,11	28,33	22,22	27,78	22,22	22,22
	SD	35,18	42,64	18,63	31,96	30,09	29,64	41,34	29,59	37,94	32,82	39,78	32,82	32,82
Postop	M	27,78	38,89	36,81	12,04	17,59	23,15	25,00	0,00	41,67	19,44	22,22	19,44	36,11
	SD	34,33	39,78	23,69	14,57	16,04	27,41	28,87	0,00	35,18	26,43	29,59	22,28	41,34
Sig.		0,79	0,59	0,01	0,009	0,41	0,47	0,007	0,28	0,1	0,79	0,59	0,79	0,17

gepaarter T-Test mit 95% Konfidenzintervall, M=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Sig.=Signifikanz, n=Stichprobenumfang

Anhang 5: Kraniopharyngeom Follow-up Vergleich mit einem primären Hirntumorkollektiv (QLQ-C30)

Kraniopharyngeom Follow-Up Vergleich mit einem primären Hirntumorkollektiv (QLQ - C30)

		C30										n				
		Global Health Status	Physische Funktion	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion	Müdigkeit	Übelkeit	Schmerz	Dyspnoe	Schlaflosigkeit	Appetitverlust	Verstopfung	Diarrhoe	Finanzielle Probleme
Kraniopharyngeom Follow-Up	M	66,50	81,28	73,08	63,24	70,33	67,97	42,92	3,85	22,88	25,49	25,00	8,97	11,11	18,00	20,91
	SD	22,90	17,72	29,19	24,53	25,87	28,31	28,44	27,07	35,52	32,85	39,58	29,99	37,37	32,53	40,24
Primäre Hirntumore (Chiu et al.)	M	61,88	79,18	67,37	70,44	71,52	56,47	35,11	8,87	23,26	9,78	22,16	20,35	15,81	27,78	38,89
	SD	47,12	57,82	132,52	54,91	36,95	56,47	62,25	45,12	87,21	43,66	65,07	84,23	56,80	23,41	82,31
Sig.		0,65	0,94	0,29	0,05	0,43	0,26	0,08	0,85	0,34	0,03	0,10	0,91	0,81	0,31	0,57

T-Test mit 95% Konfidenzintervall, M=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Sig.=Signifikanz, n=Stichprobenumfang

Anhang 6: Kraniopharyngeom Follow-up Vergleich mit einem primären Hirntumorkollektiv (QLQ-BN20)

		BN20										n
Zukunftsängste	Visuelle Probleme	Motorische Dysfunktion	Kommunikationsdefizit	Kopfschmerz	Epilepsie	Abgeschlagenheit	Juckreiz	Haarausfall	Schwäche der Beine	Blasenkontrolle		
M	17,19	10,68	16,98	19,23	3,14	42,95	21,15	15,38	17,65	25,16	52	
SD	27,07	15,71	22,71	24,11	13,50	33,88	28,80	27,58	26,96	31,96		
M	10,19	13,98	17,53	16,18	5,08	23,81	12,43	18,90	14,16	5,84	332	
SD	21,01	16,31	20,24	23,32	16,26	25,40	23,24	29,01	25,49	16,57		
Sig.	0,06	0,04	0,33	0,37	0,56	<0,001	0,01	0,30	0,30	<0,001		

T-Test mit 95% Konfidenzintervall, M=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Sig.=Signifikanz, n=Stichprobenumfang

Anhang 7: QLQ-C30 Follow-up Performance im Vergleich zu gesunden Patienten

		C30										n		
Global Health Status	Physische Funktion	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion	Müdigkeit	Übelkeit	Schmerz	Dyspnoe	Schlaflosigkeit	Appetitverlust	Verstopfung	Diarrhoe	Finanzielle Probleme
M	53,89	48,89	36,11	57,78	36,67	65,18	12,22	40,00	46,67	51,11	22,22	20,00	22,22	26,67
SD	22,90	17,72	29,19	25,87	28,31	28,44	27,07	35,52	32,85	39,58	29,99	37,37	32,53	40,24
Sig. Vergleich zu gesunden Patienten	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,01	0,03
M	66,50	73,08	63,24	70,33	67,97	42,92	3,85	22,88	25,49	25,00	8,97	11,11	18,00	20,91
SD	21,83	21,37	31,34	28,65	36,03	31,03	10,75	26,03	29,51	30,16	22,01	21,77	31,02	33,97
Sig. Vergleich zu gesunden Patienten	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,51	0,01	<0,001	<0,001	0,04	<0,001	<0,001	<0,001
M	75,00	92,20	90,40	93,50	93,40	15,50	2,20	16,70	7,50	12,40	3,80	2,20	2,50	4,80
SD	19,60	15,10	20,20	14,50	17,20	21,60	8,90	24,20	19,30	23,30	13,30	10,30	11,60	16,60

T-Test mit 95% Konfidenzintervall, M=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Sig.=Signifikanz, n=Stichprobenumfang

Anhang 8: QLQ-C30 Follow-up Performance nach Remissionsstatus

QLQ - C30 Follow-Up Performance nach Remissionsstatus
C30

Global Health Status	Physische Funktion	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion	Müdigkeit	Übelkeit	Schmerz	Dyspnoe	Schlaflosigkeit	Appetitverlust	Verstopfung	Diarrhoe	Finanzielle Probleme
Vollremission vs. Progress	M 88,89 M 72,00 Sig. 0,41	82,22 75,00 0,48	68,45 50,83 0,09	77,38 66,67 0,3	80,95 61,67 0,06	25,40 51,11 0,01	1,11 1,67 0,96	20,24 20,00 0,98	13,33 40,74 0,009	15,56 20,00 0,66	4,44 13,33 0,38	4,76 10,00 0,61	7,69 23,33 0,14	2,38 30,00 0,008
Teilremission vs. Progress	M 80,00 M 72,00 Sig. 0,74	66,67 75,00 0,47	73,15 50,83 0,05	68,52 66,67 0,87	61,11 61,67 0,96	43,21 51,11 0,49	1,85 1,67 0,99	11,11 20,00 0,44	25,93 40,74 0,21	22,22 20,00 0,85	3,70 13,33 0,4	11,11 10,00 0,92	14,81 23,33 0,46	11,11 30,00 0,1
Vollremission vs. Teilremission	M 88,89 M 80,00 Sig. 0,25	82,22 66,67 0,14	68,45 73,15 0,66	77,38 68,52 0,41	80,95 61,11 0,06	25,40 43,21 0,1	1,11 1,85 0,94	20,24 11,11 0,39	13,33 25,93 0,23	15,56 22,22 0,53	4,44 3,70 0,94	4,76 11,11 0,55	7,69 14,81 0,51	2,38 11,11 0,41

T-Test mit 95% Konfidenzintervall, M=Mittelwert, Sig.=Signifikanz

Anhang 9: QLQ-BN20 Follow-up Performance nach Remissionsstatus

QLQ - BN20 Follow-Up Performance nach Remissionsstatus
BN20

Zukunftsängste	Visuelle Probleme	Motorische Dysfunktion	Kommunikationsdefizit	Kopfschmerz	Epilepsie	Abgeschlagenheit	Juckreiz	Haarausfall	Schwäche der Beine	Blasenkontrolle	
Vollremission vs. Progress	M 16,11 M 42,59 Sig. 0,007	10,37 20,00 0,31	4,76 11,11 0,51	6,67 20,00 0,16	20,00 16,67 0,72	0,00 3,33 0,72	24,44 51,85 0,005	9,52 30,00 0,03	16,67 10,00 0,49	9,52 14,81 0,59	13,33 36,67 0,01
Teilremission vs. Progress	M 37,50 M 42,59 Sig. 0,63	24,44 20,00 0,67	7,77 11,11 0,75	14,44 20,00 0,59	16,67 16,67 >0,99	0,00 3,33 0,75	46,67 51,85 0,63	6,66 30,00 0,02	13,33 10,00 0,75	23,33 14,81 0,42	46,67 36,67 0,33
Vollremission vs. Teilremission	M 16,11 M 37,50 Sig. 0,02	10,37 24,44 0,14	4,76 7,77 0,75	6,67 14,44 0,41	20,00 16,67 0,72	0,00 0,00 >0,99	24,44 46,67 0,02	9,52 6,66 0,77	16,67 13,33 0,73	9,52 23,33 0,15	13,33 46,67 <0,001

T-Test mit 95% Konfidenzintervall, M=Mittelwert, Sig.=Signifikanz

8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GH	Growth Hormone
Gy	Gray
HHL	Hypophysenhinterlappen
HVL	Hypophysenvorderlappen
LDL	Low Density Lipoprotein
MRT	Magnetresonanztomographie
NS	nicht signifikant
QL2	Globaler Gesundheitsstatus
QLQ	Quality of Life Questionnaire
Sign.	signifikant
Tab.	Tabelle
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation

9. Literaturverzeichnis

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, De Haes JC (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 85(5):365-76.
- Ali ZS, Bailey RL, Daniels LB, Vakhshori V, Lewis DJ, Hossain AT, Sitterley KY, Lee JY, Storm PB, Heuer GG, Stein SC (2014) Comparative effectiveness of treatment options for pediatric craniopharyngiomas. *J Neurosurg Pediatr.* 13(2):178-88.
- Alli S, Isik S, Rutka JT (2016) Microsurgical removal of craniopharyngioma: endoscopic and transcranial techniques for complication avoidance. *J Neurooncol.* 130(2):299-307.
- Amendola BE, Wolf A, Coy SR, Amendola MA (2003) Role of radiosurgery in craniopharyngiomas: a preliminary report. *Med Pediatr Oncol.* 41(2):123-7.
- Andereggen L, Hess B, Andres R, El-Koussy M, Mariani L, Raabe A, Seiler RW, Christ E (2018) A ten-year follow-up study of treatment outcome of craniopharyngiomas. *Swiss Med Wkly.* 148:w14521.
- Anderson CA, Wilkening GN, Filley CM, Reardon MS, Kleinschmidt-Demasters BK (1997) Neurobehavioral Outcome in Pediatric Craniopharyngioma. *Pediatric Neurosurgery.* 26(5):255-260.
- Aylwin SJ, Bodi I, Beaney R (2016) Pronounced response of papillary craniopharyngioma to treatment with vemurafenib, a BRAF inhibitor. *Pituitary.* 19(5):544-6.
- BDI EV (2018) Was ist eine Addison-Krise? Wiesbaden [Online im Internet.] URL: <https://www.internisten-im-netz.de/krankheiten/addison-krise/was-ist-eine-addison-krise/> [Stand: 06.11.2018, 16:02].
- Bailey S, Parkes J (2015) Intracystic interferon therapy in childhood craniopharyngioma: who, when and how? *Clin Endocrinol (Oxf).* 82(1):29-34.
- Banna M, Hoare RD, Stanley P, Till K (1973) Craniopharyngioma in children. *J Pediatr.* 83(5):781-5.
- Barriger RB, Chang A, Lo SS, Timmerman RD, Desrosiers C, Boaz JC, Fakiris AJ (2011) Phosphorus-32 therapy for cystic craniopharyngiomas. *Radiother Oncol.* 98(2):207-12.
- Bartels U, Laperriere N, Bouffet E, Drake J (2012) Intracystic therapies for cystic craniopharyngioma in childhood. *Front Endocrinol (Lausanne).* 3:39.

- Baskin DS, Wilson CB (1986) Surgical management of craniopharyngiomas. *Journal of Neurosurgery*. 65(1):22-27.
- Bereket A, Kiess W, Lustig RH, Muller HL, Goldstone AP, Weiss R, Yavuz Y, Hochberg Z (2012) Hypothalamic obesity in children. *Obes Rev*. 13(9):780-98.
- Bishop AJ, Greenfield B, Mahajan A, Paulino AC, Okcu MF, Allen PK, Chintagumpala M, Kahalley LS, Mcaleer MF, MCGovern SL, Whitehead WE, Grosshans DR (2014) Proton beam therapy versus conformal photon radiation therapy for childhood craniopharyngioma: multi-institutional analysis of outcomes, cyst dynamics, and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 90(2):354-61.
- Bradley JA, Indelicato DJ (2014) Craniopharyngioma and Proton Therapy. *International Journal of Particle Therapy*. 1(2):386-398.
- Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, Dias-Santagata D, Thorner AR, Lawrence MS, Rodriguez FJ, Bernardo LA, Schubert L, Sunkavalli A, Shillingford N, Calicchio ML, Lidov HG, Taha H, Martinez-Lage M, Santi M, Storm PB, Lee JY, Palmer JN, Adappa ND, Scott RM, Dunn IF, Laws ER, Jr., Stewart C, Ligon KL, Hoang MP, Van Hummelen P, Hahn WC, Louis DN, Resnick AC, Kieran MW, Getz G, Santagata S (2014) Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet*. 46(2):161-5.
- Bretault M, Boillot A, Muzard L, Poitou C, Oppert JM, Barsamian C, Gatta B, Muller H, Weismann D, Rottembourg D, Inge T, Veyrie N, Carette C, Czernichow S (2013) Clinical review: Bariatric surgery following treatment for craniopharyngioma: a systematic review and individual-level data meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 98(6):2239-46.
- Buchfelder M, Schlaffer SM, Lin F, Kleindienst A (2013) Surgery for craniopharyngioma. *Pituitary*. 16(1):18-25.
- Bülow B, Attewell R, Hagmar L, Malmström P, Nordström CH, Erfurth EM (1998) Postoperative prognosis in craniopharyngioma with respect to cardiovascular mortality, survival, and tumor recurrence. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 83(11):3897–3904.
- Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM (1998) The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg*. 89(4):547-51.
- Campbell PG, Mcgettigan B, Luginbuhl A, Yadla S, Rosen M, Evans JJ (2010) Endocrinological and ophthalmological consequences of an initial endonasal endoscopic approach for resection of craniopharyngiomas. *Neurosurg Focus*. 28(4):E8.

- Castro DC, Cole SL, Berridge KC (2015) Lateral hypothalamus, nucleus accumbens, and ventral pallidum roles in eating and hunger: interactions between homeostatic and reward circuitry. *Front Syst Neurosci.* 9:90.
- Cavallo LM, Solari D, Esposito F, Villa A, Minniti G, Cappabianca P (2014) The role of the endoscopic endonasal route in the management of craniopharyngiomas. *World Neurosurg.* 82(6 Suppl):32-40.
- Cavazzuti V, Fischer EG, Welch K, Belli JA, Winston KR (1983) Neurological and psychophysiological sequelae following different treatments of craniopharyngioma in children. *Journal of Neurosurgery.* 59(3):409-417.
- Chiu L, Chiu N, Zeng L, Zhang L, Popovic M, Chow R, Lam H, Poon M, Chow E (2012) Quality of life in patients with primary and metastatic brain cancer as reported in the literature using the EORTC QLQ-BN20 and QLQ-C30. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research.* 12(6):831-837.
- Cohen M, Bartels U, Branson H, Kulkarni AV, Hamilton J (2013a) Trends in treatment and outcomes of pediatric craniopharyngioma, 1975-2011. *Neuro Oncol.* 15(6):767-74.
- Cohen M, Syme C, Mccrindle BW, Hamilton J (2013b) Autonomic nervous system balance in children and adolescents with craniopharyngioma and hypothalamic obesity. *Eur J Endocrinol.* 168(6):845-52.
- Crom DB, Smith D, Xiong Z, Onar A, Hudson MM, Merchant TE, Morris EB (2010) Health status in long-term survivors of pediatric craniopharyngiomas. *J Neurosci Nurs.* 42(6):323-8; quiz 329-30.
- Crotty TB, Scheithauer BW, Young WF, Davis DH, Shaw EG, Miller GM, Burger PC (1995) Papillary craniopharyngioma: a clinicopathological study of 48 cases. *J Neurosurg.* 83(2):206-14.
- Crowley RK, Hamnvik OP, O'sullivan EP, Behan LA, Smith D, Agha A, Thompson CJ (2010) Morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma after surgery. *Clinical Endocrinology.* 73(4):516-521.
- Cushing H (1932) Intracranial tumors: notes upon a series of two thousand verified cases with surgical mortality percentages pertaining thereto, 12. Aufl., Thomas, C., Springfield.
- Cushing H, Walker CB (1915) Distortion of the visual fields in cases of brain tumor (Fourth Paper). Chiasmal lesions, with special reference to bitemporal hemianopsia. *Brain.* 37:341-400.
- Daousi C, Dunn AJ, Foy PM, Macfarlane IA, Pinkney JH (2005) Endocrine and neuroanatomic features associated with weight gain and obesity in adult patients with hypothalamic damage. *Am J Med.* 118(1):45-50.

- Daubenbuchel AM, Hoffmann A, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Sterkenburg AS, Müller HL (2015) Hydrocephalus and hypothalamic involvement in pediatric patients with craniopharyngioma or cysts of Rathke's pouch: impact on long-term prognosis. *Eur J Endocrinol.* 172(5):561-9.
- Daubenbuchel AM, Müller HL (2015) Neuroendocrine Disorders in Pediatric Craniopharyngioma Patients. *J Clin Med.* 4(3):389-413.
- De Vile CJ, Grant DB, Hayward RD, Kendall BE, Neville BG, Stanhope R (1996a) Obesity in childhood craniopharyngioma: relation to post-operative hypothalamic damage shown by magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab.* 81(7):2734-7.
- De Vile CJ, Grant DB, Kendall BE, Neville BG, Stanhope R, Watkins KE, Hayward RD (1996b) Management of childhood craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be predicted? *J Neurosurg.* 85(1):73-81.
- Dekkers OM, Biermasz NR, Smit JWA, Groot LE, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM (2006) Quality of life in treated adult craniopharyngioma patients. *European Journal of Endocrinology.* 154(3):483-489.
- Deutsche Hirntumorhilfe EV (2018) Kraniopharyngeom. Leipzig [Online im Internet.] URL: https://www.hirntumorhilfe.de/hirntumor/tumorarten/kraniopharyngeom/?gclid=EAlaIQobChMIseGxstOi2gIVb7vtCh2htghxEAAYASAAEgIXV_D_BwE [Stand: 07.08.2018, 19:24].
- Duff JM, Meyer FB, Ilstrup DM, Laws ER, Schleck CD, Scheithauer BW (2000) Long-term outcomes for surgically resected craniopharyngiomas. *Neurosurgery.* 46(2):291.
- Eldevik OP, Blaivas M, Gabrielsen TO, Hald JK, Chandler WF (1996) Craniopharyngioma: radiologic and histologic findings and recurrence. *AJNR Am J Neuroradiol.* 17(8):1427-39.
- Elfers CT, Roth CL (2011) Effects of methylphenidate on weight gain and food intake in hypothalamic obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2:78.
- Elliott RE, Hsieh K, Hochm T, Belitskaya-Levy I, Wisoff J, Wisoff JH (2010) Efficacy and safety of radical resection of primary and recurrent craniopharyngiomas in 86 children. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics.* 5(1):30-48.
- Elowe-Gruau E, Beltrand J, Brauner R, Pinto G, Samara-Boustani D, Thalassinos C, Busiah K, Laborde K, Boddaert N, Zerah M, Alapetite C, Grill J, Touraine P, Sainte-Rose C, Polak M, Puget S (2013) Childhood craniopharyngioma: hypothalamus-sparing surgery decreases the risk of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 98(6):2376-82.
- Erdheim J (1904) Über Hypophysenganggeschwülste und Hirncholesteatome, Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien.

- Erfurth EM, Holmer H, Fjalldal SB (2013) Mortality and morbidity in adult craniopharyngioma. *Pituitary*. 16(1):46-55.
- Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M (1999) Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg*. 90(2):237-50.
- Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A (2001) The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Brussels [Online im Internet.] URL: <https://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf> [Stand: 06.12.2018, 14:54].
- Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Snyderman CH, Devaney KO, Strojan P, Suárez C, Genden EM, Rinaldo A, Ferlito A (2012) Craniopharyngioma: A pathologic, clinical, and surgical review. *Head & Neck*. 34(7):1036-1044.
- Fisher PG, Jenab J, Goldthwaite PT, Tihan T, Wharam MD, Foer DR, Burger PC (1998) Outcomes and failure patterns in childhood craniopharyngiomas. *Child's Nervous System*. 14(10):558-563.
- Flitsch J, Aberle J, Burkhardt T (2015) Surgery for pediatric craniopharyngiomas: is less more? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 28(1-2):27-33.
- Galatzer A, Nofar E, Beit-Halachmi N, Aran O, Shalit M, Roitman A, Laron Z (1981) Intellectual and psychosocial functions of children, adolescents and young adults before and after operation for craniopharyngioma. *Child: Care, Health and Development*. 7(6):307-316.
- Gardner PA, Kassam AB, Snyderman CH, Carrau RL, Mintz AH, Grahovac S, Stefko S (2008) Outcomes following endoscopic, expanded endonasal resection of suprasellar craniopharyngiomas: a case series. *J Neurosurg*. 109(1):6-16.
- Garnett MR, Puget S, Grill J, Sainte-Rose C (2007) Craniopharyngioma. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2(1):18.
- GBE (2017) Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Body-Mass-Index der Bevölkerung. Bonn [Online im Internet.] URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=42083376&nummer=641&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=46908789 [Stand: 25.09.2018, 16:15].
- Greenfield BJ, Okcu MF, Baxter PA, Chintagumpala M, Teh BS, Dauser RC, Su J, Desai SS, Paulino AC (2015) Long-term disease control and toxicity outcomes following surgery and intensity modulated radiation therapy (IMRT) in pediatric craniopharyngioma. *Radiother Oncol*. 114(2):224-9.
- Grossman AB (2018) Sekundäre Nebenniereninsuffizienz. London [Online im Internet.] URL: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/endokrine-und-metabolische-krankheiten/st%C3%B6rungen-der-nebenniere/sekund%C3%A4re-nebenniereninsuffizienz> [Stand: 06.08.2018, 18:41].

- Gu Y, Zhang X (2014) Mammillary body angle and craniopharyngioma. *J Neurosurg.* 120(5):1241-3; author reply 1243-45.
- Gupta S, Bi WL, Larsen AG, Al-Abdulmohsen S, Abedalthagafi M, Dunn IF (2018) Craniopharyngioma: a roadmap for scientific translation. *Neurosurgical Focus.* 44(6):E12.
- Hader WJ, Steinbok P, Hukin J, Fryer C (2000) Intratumoral Therapy with Bleomycin for Cystic Craniopharyngiomas in Children. *Pediatric Neurosurgery.* 33(4):211-218.
- Hakim S, Adams RD (1965) The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. *Journal of the Neurological Sciences.* 2(4):307-327.
- Hinz A, Singer S, Brähler E (2014) European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncologica.* 53(7):958-965.
- Hoff JT, Patterson RH, Jr. (1972) Craniopharyngiomas in children and adults. *J Neurosurg.* 36(3):299-302.
- Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI (1992) Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg.* 76(1):47-52.
- Hoffmann A, Postma FP, Sterkenburg AS, Gebhardt U, Muller HL (2015) Eating behavior, weight problems and eating disorders in 101 long-term survivors of childhood-onset craniopharyngioma. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 28(1-2):35-43.
- Holmer H, Ekman B, Bjork J, Nordstrom CH, Popovic V, Siversson A, Erfurth EM (2009) Hypothalamic involvement predicts cardiovascular risk in adults with childhood onset craniopharyngioma on long-term GH therapy. *Eur J Endocrinol.* 161(5):671-9.
- Honegger J, Barocka A, Sadri B, Fahlbusch R (1998) Neuropsychological results of craniopharyngioma surgery in adults: a prospective study. *Surg Neurol.* 50(1):19-28; discussion 28-9.
- Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R (1999) Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J Neurosurg.* 90(2):251-7.
- Honegger J, Tatagiba M (2008) Craniopharyngioma surgery. *Pituitary.* 11(4):361.
- Hussain I, Eloy JA, Carmel PW, Liu JK (2013) Molecular oncogenesis of craniopharyngioma: current and future strategies for the development of targeted therapies. *J Neurosurg.* 119(1):106-12.

- Hutchins R, Viera AJ, Sheridan SL, Pignone MP (2015) Quantifying the Utility of Taking Pills for Cardiovascular Prevention. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 8(2):155-163.
- Jacobsen MF, Thomsen ASS, Bach-Holm D, Doroudian G, Nissen KR, Fugleholm K, Poulsgaard L, Siersma V, Heegaard S (2018) Predictors of visual outcome in patients operated for craniopharyngioma - a Danish national study. *Acta Ophthalmol*. 96(1):39-45.
- Jane JA, Laws ER (2006) Craniopharyngioma. *Pituitary*. 9(4):323-6.
- Jenney MEM (1998) Theoretical issues pertinent to measurement of quality of life. *Med. Pediatr. Oncol*. 1:41-45.
- Kalapurakal JA, Goldman S, Hsieh YC, Tomita T, Marymont MH (2003) Clinical outcome in children with craniopharyngioma treated with primary surgery and radiotherapy deferred until relapse. *Med. Pediatr. Oncol*. 40(4):214-218.
- Kalina MA, Wilczek M, Kalina-Faska B, Skala-Zamorowska E, Manderka M, Malecka-Tendera E (2015) Carbohydrate-lipid profile and use of metformin with micronized fenofibrate in reducing metabolic consequences of craniopharyngioma treatment in children: single institution experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 28(1-2):45-51.
- Karavitaki N (2014) Management of craniopharyngiomas. *J Endocrinol Invest*. 37(3):219-28.
- Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CB, Richards P, Ansorge O, Shine B, Turner HE, Wass JA (2005) Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 62(4):397-409.
- Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA (2006) Craniopharyngiomas. *Endocr Rev*. 27(4):371-97.
- Kendall-Taylor P, Jönsson PJ, Abs R, Erfurth EM, Koltowska-Häggström M, Price DA, Verhelst J (2005) The clinical, metabolic and endocrine features and the quality of life in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with adult-onset craniopharyngioma. *European Journal of Endocrinology*. 152(4):557-567.
- Kennedy CR, Leyland K (1999) Comparison of screening instruments for disability and emotional/behavioral disorders with a generic measure of health-related quality of life in survivors of childhood brain tumors. *Int. J. Cancer*. 83:106-111.
- Kilday JP, Caldarelli M, Massimi L, Chen RH, Lee YY, Liang ML, Parkes J, Naiker T, Van Veelen ML, Michiels E, Mallucci C, Pettorini B, Meijer L, Dorfer C, Czech T, Diezi M, Schouten-Van Meeteren AYN, Holm S, Gustavsson B, Benesch M, Muller HL, Hoffmann A, Rutkowski S, Flitsch J, Escherich G,

- Grotzer M, Spoudeas HA, Azquikina K, Capra M, Jimenez-Guerra R, Macdonald P, Johnston DL, Dvir R, Constantini S, Kuo MF, Yang SH, Bartels U (2017) Intracystic interferon-alpha in pediatric craniopharyngioma patients: an international multicenter assessment on behalf of SIOPE and ISPN. *Neuro Oncol.* 19(10):1398-1407.
- Kim JH, Choi JH (2013) Pathophysiology and clinical characteristics of hypothalamic obesity in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 18(4):161-7.
- Kim JH, Paulus W, Heim S (2015) BRAF V600E mutation is a useful marker for differentiating Rathke's cleft cyst with squamous metaplasia from papillary craniopharyngioma. *J Neurooncol.* 123(1):189-91.
- Klimo P, Venable GT, Boop FA, Merchant TE (2015) Recurrent craniopharyngioma after conformal radiation in children and the burden of treatment. *J Neurosurg Pediatr.* 15(5):499-505.
- Koschker A, Fassnacht M (2018) Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen - Ratgeber für Betroffene. Holzkirchen [Online im Internet.] URL: https://www.surepal.de/globalassets/surepal32/service/wachstumshormonmangel_bei_erwachsenen_patientenbroschuere.pdf [Stand: 06.08.2018, 19:21].
- Larkin SJ, Ansorge O (2013) Pathology and pathogenesis of craniopharyngiomas. *Pituitary.* 16(1):9-17.
- Larkin SJ, Preda V, Karavitaki N, Grossman A, Ansorge O (2014) BRAF V600E mutations are characteristic for papillary craniopharyngioma and may coexist with CTNNB1-mutated adamantinomatous craniopharyngioma. *Acta Neuropathol.* 127(6):927-9.
- Lee EJ, Cho YH, Hong SH, Kim JH, Kim CJ (2015) Is the Complete Resection of Craniopharyngiomas in Adults Feasible Considering Both the Oncologic and Functional Outcomes? *Journal of Korean Neurosurgical Society.* 58(5):432-441.
- Lo AC, Howard AF, Nichol A, Sidhu K, Abdulsatar F, Hasan H, Goddard K (2014) Long-term outcomes and complications in patients with craniopharyngioma: the British Columbia Cancer Agency experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 88(5):1011-8.
- Lopez-Serna R, Gómez-Amador JL, Barges-Coll J, Nathal-Vera E, Revuelta-Gutiérrez R, Alonso-Vanegas M, Ramos-Peek M, Portocarrero-Ortiz L (2012) Treatment of Craniopharyngioma in Adults: Systematic Analysis of a 25-year Experience. *Archives of Medical Research.* 43(5):347-355.
- Luschka H (1860) *Der Hirnanhang und die Steissdrüse des Menschen*, Reimer, G., Berlin.

- Lustig RH (2008) Hypothalamic obesity: causes, consequences, treatment. *Pediatr Endocrinol Rev.* 6(2):220-7.
- Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, Christensen RK, Kaste SC, Schreiber RE, Rai SN, Lensing SY, Wu S, Xiong X (2003) Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 88(6):2586-92.
- Maira G, Anile C, Rossi GF, Colosimo C (1995) Surgical treatment of craniopharyngiomas: an evaluation of the transsphenoidal and pterional approaches. *Neurosurgery.* 36(4):715-24.
- Martinez-Barbera JP (2015) Molecular and cellular pathogenesis of adamantinomatous craniopharyngioma. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 41(6):721-32.
- Martinez-Barbera JP, Buslei R (2015) Adamantinomatous craniopharyngioma: pathology, molecular genetics and mouse models. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 28(1-2):7-17.
- Masson-Cote L, Masucci GL, Atenafu EG, Millar B-A, Cusimano M, Croul S, Mason W, Laperriere NJ, Sahgal A (2013) Long-term outcomes for adult craniopharyngioma following radiation therapy. *Acta Oncologica.* 52(1):153-158.
- Mccabe MJ, Dattani MT (2014) Genetic aspects of hypothalamic and pituitary gland development. *Handb Clin Neurol.* 124:3-15.
- Merchant TE, Kiehna EN, Kun LE, Mulhern RK, Li C, Xiong X, Boop FA, Sanford RA (2006) Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric patients with craniopharyngioma and correlation of surgical factors and radiation dosimetry with change in cognitive function. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics.* 104(2):94-102.
- Merchant TE, Kiehna EN, Sanford RA, Mulhern RK, Thompson SJ, Wilson MW, Lustig RH, Kun LE (2002) Craniopharyngioma: the St. Jude Children's Research Hospital experience 1984-2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 53(3):533-42.
- Moore K, Persaud TV, Torchia MG, Viebahn C, Elsberger S (2013) *Embryologie: Entwicklungsstadien - Frühentwicklung - Organogenese - Klinik*, 6. Aufl., Elsevier, Urban & Fischer Verlag München, Göttingen.
- Mortini P, Gagliardi F, Boari N, Losa M (2013) Surgical strategies and modern therapeutic options in the treatment of craniopharyngiomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 88(3):514-29.
- Mortini P, Losa M, Pozzobon G, Barzaghi R, Riva M, Acerno S, Angius D, Weber G, Chiumello G, Giovanelli M (2011) Neurosurgical treatment of craniopharyngioma in adults and children: early and long-term results in a large case series: Clinical article. *Journal of neurosurgery.* 114(5):1350.

- Mott FW, Barrett JO (1899) Three cases of tumor of the third ventricle. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1:417–440.
- Mottolese C, Stan H, Hermier M, Berlier P, Convert J, Frappaz D, Lapras C (2001) Intracystic chemotherapy with bleomycin in the treatment of craniopharyngiomas. Child's Nervous System. 17(12):724-730.
- Moussazadeh N, Prabhu V, Bander ED, Cusic RC, Tsiouris AJ, Anand VK, Schwartz TH (2016) Endoscopic endonasal versus open transcranial resection of craniopharyngiomas: a case-matched single-institution analysis. Neurosurg Focus. 41(6):E7.
- Müller HL (2001) Kraniopharyngeom 2000: Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom - Studienprotokoll. Oldenburg [Online im Internet.] URL: https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e68518/e5444/download5446/KraniopharyngeomStudie2000ger_ger.pdf [Stand: 20.11.2018, 19:41].
- Müller HL (2008) Childhood Craniopharyngioma - Recent Advances in Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Hormone Research in Paediatrics. 69(4):193-202.
- Müller HL (2010) Increased daytime sleepiness in patients with childhood craniopharyngioma and hypothalamic tumor involvement: review of the literature and perspectives. Int J Endocrinol. 2010:519607.
- Müller HL (2011) Kraniopharyngeom - Ein Ratgeber für Patienten. Oldenburg [Online im Internet.] URL: http://www.glandula-online.de/fileadmin/informationmaterial_broschueren/Bro_Kraniopharyngeom_web.pdf [Stand: 04.12.2018, 15:33].
- Müller HL (2013a) Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie - Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter. Oldenburg [Online im Internet.] URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-026l_S1_Kraniopharyngeom_Kindesalter_Jugendalter_2013-06-abgelaufen.pdf [Stand: 04.12.2018, 15:28].
- Müller HL (2013b) Paediatrics: surgical strategy and quality of life in craniopharyngioma. Nat Rev Endocrinol. 9(8):447-9.
- Müller HL (2014) Craniopharyngioma. Handb Clin Neurol. 124:235-53.
- Müller HL (2015) Childhood craniopharyngioma - current status and recent perspectives in diagnostics and treatment. J Pediatr Endocrinol Metab. 28(1-2):1-2.
- Müller HL (2018) Craniopharyngioma - a chronic disease. Swiss Med Wkly. 148:w14548.

- Müller HL, Bueb K, Bartels U, Roth C, Harz K, Graf N, Korinthenberg R, Bettendorf M, Kuhl J, Gutjahr P, Sorensen N, Calaminus G (2001) Obesity after childhood craniopharyngioma--German multicenter study on pre-operative risk factors and quality of life. *Klin Padiatr.* 213(4):244-9.
- Müller HL, Emser A, Faldum A, Bruhnken G, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Oeverink R, Kolb R, Sorensen N (2004) Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(7):3298-305.
- Müller HL, Faldum A, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Oeverink R, Kolb R, Sorensen N (2003) Functional capacity, obesity and hypothalamic involvement: cross-sectional study on 212 patients with childhood craniopharyngioma. *Klin Padiatr.* 215(6):310-4.
- Müller HL, Gebhardt U, Faldum A, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Pohl F, Calaminus G, Sorensen N (2012) Xanthogranuloma, Rathke's cyst, and childhood craniopharyngioma: results of prospective multinational studies of children and adolescents with rare sellar malformations. *J Clin Endocrinol Metab.* 97(11):3935-43.
- Müller HL, Gebhardt U, Teske C, Faldum A, Zwiener I, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Pohl F, Sorensen N, Calaminus G (2011) Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol.* 165(1):17-24.
- Müller HL, Handwerker G, Gebhardt U, Faldum A, Emser A, Kolb R, Sorensen N (2006) Melatonin treatment in obese patients with childhood craniopharyngioma and increased daytime sleepiness. *Cancer Causes Control.* 17(4):583-9.
- Müller HL, Merchant TE, Puget S, Martinez-Barbera JP (2017) New outlook on the diagnosis, treatment and follow-up of childhood-onset craniopharyngioma. *Nat Rev Endocrinol.* 13(5):299-312.
- Ni W, Shi XE (2018) Interventions for the treatment of craniopharyngioma-related hypothalamic obesity: a systematic review. *World Neurosurgery.* 118:e59-e71.
- Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson IL, Nilsson AG, Johannsson G (2015) Excess mortality and morbidity in patients with craniopharyngioma, especially in patients with childhood onset: a population-based study in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab.* 100(2):467-74.
- Paja M, Lucas T, García-Uria J, Salamé F, Barceió B, Estrada J (1995) Hypothalamic-pituitary dysfunction in patients with craniopharyngioma. *Clinical Endocrinology.* 42(5):467-473.
- Pascual JM, Prieto R, Carrasco R, Barrios L (2013) Displacement of mammillary bodies by craniopharyngiomas involving the third ventricle: surgical-MRI

- correlation and use in topographical diagnosis. *J Neurosurg.* 119(2):381-405.
- Patel KS, Raza SM, Mccoul ED, Patrona A, Greenfield JP, Souweidane MM, Anand VK, Schwartz TH (2015) Long-term quality of life after endonasal endoscopic resection of adult craniopharyngiomas. *J Neurosurg.* 123(3):571-80.
- Paulino AC, Skwarchuk M (2002) Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of children. *Med Dosim.* 27(2):115-20.
- Pedreira C, Stargatt R, Maroulis H, Rosenfeld J, Maixner W, Warne G, Zacharin M (2006) Health related quality of life and psychological outcome in patients treated for craniopharyngioma in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 19(1):15-24.
- Pereira AM, Schmid EM, Schutte PJ, Voormolen JH, Biermasz NR, Van Thiel SW, Corssmit EP, Smit JW, Roelfsema F, Romijn JA (2005) High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 62(2):197-204.
- Petito CK, Degirolami U, Earle KM (1976) Craniopharyngiomas: a clinical and pathological review. *Cancer.* 37(4):1944-52.
- Poretti A, Grotzer MA, Ribi K, Schonle E, Boltshauser E (2004) Outcome of craniopharyngioma in children: long-term complications and quality of life. *Dev Med Child Neurol.* 46(4):220-9.
- Preda V, Larkin SJ, Karavitaki N, Ansorge O, Grossman AB (2015) The Wnt signalling cascade and the adherens junction complex in craniopharyngioma tumorigenesis. *Endocr Pathol.* 26(1):1-8.
- Prieto R, Pascual JM, Barrios L (2015) Optic chiasm distortions caused by craniopharyngiomas: clinical and magnetic resonance imaging correlation and influence on visual outcome. *World Neurosurg.* 83(4):500-29.
- Prieto R, Pascual JM, Subhi-Issa I, Jorquera M, Yus M, Martínez R (2013) Predictive Factors for Craniopharyngioma Recurrence: A Systematic Review and Illustrative Case Report of a Rapid Recurrence. *World Neurosurgery.* 79(5):733-749.
- Puget S, Garnett M, Wray A, Grill J, Habrand JL, Bodaert N, Zerah M, Bezerra M, Renier D, Pierre-Kahn A, Sainte-Rose C (2007) Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J Neurosurg.* 106(1 Suppl):3-12.
- Rao YJ, Hassanzadeh C, Fischer-Valuck B, Chicoine MR, Kim AH, Perkins SM, Huang J (2017) Patterns of care and treatment outcomes of patients with Craniopharyngioma in the national cancer database. *J Neurooncol.* 132(1):109-117.

- Rath SR, Lee S, Kotecha RS, Taylor M, Junckerstorff RC, Choong CS (2013) Childhood craniopharyngioma: 20-year institutional experience in Western Australia. *J Paediatr Child Health*. 49(5):403-8.
- Rathke H (1838) Ueber die Entstehung der Glandula pituitaria. In: *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin*. Müller, J. (Hrg.) Verlag von Veit et. Com., Berlin, 482-485.
- Regine WF, Mohiuddin M, Kramer S (1993) Long-term results of pediatric and adult craniopharyngiomas treated with combined surgery and radiation. *Radiother Oncol*. 27(1):13-21.
- Reschke K (2004) Kraniopharyngeom. Universitätsklinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Magdeburg [Online im Internet.] URL: <http://www.endokrinologie.net/kraniopharyngeom.php> [Stand: 06.12.2018, 11:07].
- Riva D, Pantaleoni C, Devoti M, Saletti V, Nichelli F, Giorgi C (1998) Late neuropsychological and behavioural outcome of children surgically treated for craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. 14(4-5):179-84.
- Roemmler-Zehrer J, Geigenberger V, Stormann S, Losa M, Crippa V, Otto B, Bidlingmaier M, Dimopoulou C, Stalla GK, Schopohl J (2014) Food intake regulating hormones in adult craniopharyngioma patients. *Eur J Endocrinol*. 170(4):627-35.
- Rostami E, Witt Nystrom P, Libard S, Wikstrom J, Casar-Borota O, Gudjonsson O (2017) Recurrent papillary craniopharyngioma with BRAFV600E mutation treated with neoadjuvant-targeted therapy. *Acta Neurochir (Wien)*. 159(11):2217-2221.
- Roth CL, Eslamy H, Werny D, Elfers C, Shaffer ML, Pihoker C, Ojemann J, Dobyns WB (2015) Semiquantitative analysis of hypothalamic damage on MRI predicts risk for hypothalamic obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 23(6):1226-33.
- Rudolf-Müller E (2017) Hypothalamus. München [Online im Internet.] URL: <https://www.netdoktor.de/anatomie/gehirn/hypothalamus/> [Stand: 18.07.2018, 16:50].
- Saxer F (1902) Ependymepithel, Gliome und epitheliale Geschwülste des Zentralnervensystems. *Beitr. path. Anat*. 32:276-350.
- Schefter JK, Allen G, Cmelak AJ, Johnson M, Toms S, Duggan D, Blevins LS (2002) The utility of external beam radiation and intracystic ³²P radiation in the treatment of craniopharyngiomas. *J Neurooncol*. 56(1):69-78.
- Schipper H, Clinch J, Olweny C (1996) Quality of life studies: definitions and conceptual frameworks. In: *Quality of Life and Pharmacoeconomics in*

- Clinical Trials. Spilliker, B. (Hrg.) Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, 11-23.
- Schulz-Ertner D, Frank C, Herfarth KK, Rhein B, Wannemacher M, Debus J (2002) Fractionated stereotactic radiotherapy for craniopharyngiomas. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 54(4):1114-1120.
- Schwegler J, Lucius R (2011) *Der Mensch - Anatomie und Physiologie*, 5. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart.
- Schweizer L, Capper D, Holsken A, Fahlbusch R, Flitsch J, Buchfelder M, Herold-Mende C, Von Deimling A, Buslei R (2015) BRAF V600E analysis for the differentiation of papillary craniopharyngiomas and Rathke's cleft cysts. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 41(6):733-42.
- Scott RM (2005) Craniopharyngioma: a personal (Boston) experience. *Child's Nervous System*. 21(8):773-777.
- Selch MT, Desalles AaF, Wade M, Lee SP, Solberg TD, Wallace RE, Ford JM, Rubino G, Cabatan-Awang C, Withers HR (2002) Initial Clinical Results of Stereotactic Radiotherapy for the Treatment of Craniopharyngiomas. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 1(1):51-59.
- Solari D, Cavallo LM, Cappabianca P (2014) Surgical approach to pituitary tumors. *Handb Clin Neurol*. 124:291-301.
- Sorva R, Heiskanen O, Perheentupa J (1988) Craniopharyngioma surgery in children: endocrine and visual outcome. *Childs Nerv Syst*. 4(2):97-9.
- Steinbok P, Hukin J (2010) Intracystic treatments for craniopharyngioma. *Neurosurgical Focus*. 28(4):E13.
- Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, Waldeck E, Springer S, Muller HL (2014) Childhood craniopharyngioma with hypothalamic obesity - no long-term weight reduction due to rehabilitation programs. *Klin Padiatr*. 226(6-7):344-50.
- Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Daubenbuchel AM, Muller HL (2015) Survival, hypothalamic obesity, and neuropsychological/psychosocial status after childhood-onset craniopharyngioma: newly reported long-term outcomes. *Neuro Oncol*. 17(7):1029-38.
- Stripp DC, Maity A, Janss AJ, Belasco JB, Tochner ZA, Goldwein JW, Moshang T, Rorke LB, Phillips PC, Sutton LN, Shu HK (2004) Surgery with or without radiation therapy in the management of craniopharyngiomas in children and young adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 58(3):714-20.
- Sung DI, Chang CH, Harisiadis L, Carmel PW (1981) Treatment results of craniopharyngiomas. *Cancer*. 47(5):847-852.

- Swift P (2002) Novel techniques in the delivery of radiation in pediatric oncology. *Pediatric Clinics of North America*. 49(5):1107-1129.
- Tallen G, Resch A, Calaminus G, Wiener A, Leiss U, Pletschko T, Friedrich C, Langer T, Grabow D, Driever PH, Kortmann RD, Timmermann B, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Bison B, Thomale UW, Krauss J, Mynarek M, Von Hoff K, Ottensmeier H, Fruhwald M, Kramm CM, Temming P, Muller HL, Witt O, Kordes U, Fleischhack G, Gnekow A, Rutkowski S (2015) Strategies to improve the quality of survival for childhood brain tumour survivors. *Eur J Paediatr Neurol*. 19(6):619-39.
- Taphoorn MJB, Claassens L, Aaronson NK, Coens C, Mauer M, Osoba D, Stupp R, Mirimanoff RO, Van Den Bent MJ, Bottomley A (2010) An international validation study of the EORTC brain cancer module (EORTC QLQ-BN20) for assessing health-related quality of life and symptoms in brain cancer patients. *European Journal of Cancer*. 46(6):1033-1040.
- Thomsett MJ, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM (1980) Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngioma: Review of effect of treatment in 42 patients. *The Journal of Pediatrics*. 97(5):728-735.
- Tomita T, Bowman RM (2005) Craniopharyngiomas in children: surgical experience at Children's Memorial Hospital. *Childs Nerv Syst*. 21(8-9):729-46.
- Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM (2001) Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet*. 357(9254):425-31.
- Tortosa F, Webb SM (2017) Novel aspects in histopathology of the pituitary gland. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 64(3):152-161.
- Van Den Berge JH, Blaauw G, Breeman WA, Rahmy A, Wijngaarde R (1992) Intracavitary brachytherapy of cystic craniopharyngiomas. *Journal of Neurosurgery*. 77(4):545-550.
- Van Effenterre R, Boch A-L (2002) Craniopharyngioma in adults and children: a study of 122 surgical cases. *Journal of Neurosurgery*. 97(1):3-11.
- Van Gompel JJ, Nippoldt TB, Higgins DM, Meyer FB (2010) Magnetic resonance imaging-graded hypothalamic compression in surgically treated adult craniopharyngiomas determining postoperative obesity. *Neurosurg Focus*. 28(4):E3.
- Van Iersel L, Meijneke RWH, Schouten-Van Meeteren AYN, Reneman L, De Win MM, Van Trotsenburg ASP, Bisschop PH, Finken MJJ, Vandertop WP, Van Furth WR, Van Santen HM (2018) The development of hypothalamic obesity in craniopharyngioma patients: A risk factor analysis in a well-defined cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 65(5):e26911.

- Varlotta J, Saw C, Croley R, Pavelic M (2012) Craniopharyngioma: The Role of Radiation. In: Tumors of the Central Nervous System. Hayat, M. A. (Hrg.) 8.Aufl. Springer Science+Business Media B.V., Pennsylvania State University, USA, 223-231.
- Verhelst J, Kendall-Taylor P, Erfurth EM, Price DA, Geffner M, Koltowska-Haggstrom M, Jonsson PJ, Wilton P, Abs R (2005) Baseline characteristics and response to 2 years of growth hormone (GH) replacement of hypopituitary patients with GH deficiency due to adult-onset craniopharyngioma in comparison with patients with nonfunctioning pituitary adenoma: data from KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 90(8):4636-43.
- Waber DP, Pomeroy SL, Chiverton AM, Kieran MW, Scott RM, Goumnerova LC, Rivkin MJ (2006) Everyday Cognitive Function After Craniopharyngioma in Childhood. *Pediatric Neurology.* 34(1):13-19.
- Wehner J (2018) Anatomie und Physiologie von Hypothalamus und Hypophyse. Malibu, CA [Online im Internet.] URL: <http://www.medizininfo.de/endokrinologie/anatomie/hypo.htm> [Stand: 18.07.2018, 16:26].
- Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME, Kupersmith MJ, Cohen H, Zagzag D, Shiminski-Maher T, Flamm ES, Epstein FJ, Miller DC (1994) Craniopharyngiomas: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurgery.* 35(6):1001-10.
- Weiß C (2013) Basiswissen Medizinische Statistik, 6. Aufl., Springer-Verlag, Heidelberg/Berlin, Mannheim.
- WHO (1997) WHOQOL: Measuring Quality of Life. Geneva [Online im Internet.] URL: <http://www.who.int/iris/handle/10665/63482> [Stand: 10.09.2018, 17:22].
- WHO (2013) International classification of diseases for oncology (ICD-O) – 3rd edition, 1st revision. Geneva [Online im Internet.] URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/96612/9789241548496_eng.pdf?sequence=1&ua=1 [Stand: 03.12.2018, 11:12].
- WHO (2018) Body mass index - BMI. Kopenhagen [Online im Internet.] URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> [Stand: 09.08.2018, 13:34].
- Wijnen M, Olsson DS, Van Den Heuvel-Eibrink MM, Hammarstrand C, Janssen J, Van Der Lely AJ, Johannsson G, Neggens S (2018) The metabolic syndrome and its components in 178 patients treated for craniopharyngioma after 16 years of follow-up. *Eur J Endocrinol.* 178(1):11-22.
- Wisoff JH (1994) Surgical Management of Recurrent Craniopharyngiomas. *Pediatric Neurosurgery.* 21(Suppl. 1):108-113.

- Wisoff JH (2008) Craniopharyngioma. *J Neurosurg Pediatr.* 1(2):124-5; discussion 125.
- World Medical Association (1964) Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Helsinki [Online im Internet.] URL: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/Deklaration_von_Helsinki_2013_DE.pdf [Stand: 08.11.2018, 15:44].
- Yasargil MG, Curcic M, Kis M, Siegenthaler G, Teddy PJ, Roth P (1990) Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg.* 73(1):3-11.
- Zada G, Kintz N, Pulido M, Amezcua L (2013) Prevalence of neurobehavioral, social, and emotional dysfunction in patients treated for childhood craniopharyngioma: a systematic literature review. *PloS one.* 8(11):e76562-e76562.
- Zaidi HA, Chapple K, Little AS (2014) National treatment trends, complications, and predictors of in-hospital charges for the surgical management of craniopharyngiomas in adults from 2007 to 2011. *Neurosurg Focus.* 37(5):E6.
- Zenker FA (1857) Enorme Cystenbildung im Gehirn, vom Hirnanhang ausgehend. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin.* 12(4):454-466.
- Zheng J, Fang Y, Cai BW, Zhang H, Liu W, Wu B, Xu JG, You C (2014) Intracystic bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children. *Cochrane Database Syst Rev.* (9):CD008890.
- Zoicas F, Droste M, Mayr B, Buchfelder M, Schofl C (2013) GLP-1 analogues as a new treatment option for hypothalamic obesity in adults: report of nine cases. *Eur J Endocrinol.* 168(5):699-706.
- Zoicas F, Schofl C (2012) Craniopharyngioma in adults. *Front Endocrinol (Lausanne).* 3:46.
- Zygourakis CC, Kaur G, Kunwar S, Mcdermott MW, Madden M, Oh T, Parsa AT (2014) Modern treatment of 84 newly diagnosed craniopharyngiomas. *J Clin Neurosci.* 21(9):1558-66.

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Medianer Sagittalschnitt durch das Gehirn. bilderzweig (2017). Querschnitt durch das menschliche Gehirn, Vektor Illustration mit Beschreibung. <https://stock.adobe.com/de/images/querschnitt-durch-das-menschliche-gehirn-vektor-illustration-mit-beschreibung/149228708> [Stand: 14.08.2018 10:46].

Abbildung 2: Sagittalschnitt durch einen Embryo nach Pansky, B. (1982). Review of Medical Embryology, The Hypophysis (Pituitary Gland): Glandular Primordium, McGraw-Hill. <https://discovery.lifemapsc.com/library/review-of-medical-embryology/chapter-176-the-hypophysis-pituitary-gland-glandular-primordium> [Stand: 16.08.2018 09:30].

Abbildung 3: Hypothalamus-Hypophysen-System. Wehner, J. (2018). Anatomie und Physiologie von Hypothalamus und Hypophyse [Online]. Malibu, CA: Medizinfo. <http://www.medizinfo.de/endokrinologie/anatomie/hypo.htm> [Stand: 14.08.2018, 12:03].

Abbildung 4 & Abbildung 5: HE Färbung histologischer Schnitte eines adamantinösen und eines papillären Kraniopharyngeoms. Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, Dias-Santagata D, Thorner AR, Lawrence MS, Rodriguez FJ, Bernardo LA, Schubert L, Sunkavalli A, Shillingford N, Calicchio ML, Lidov HGW, Taha H, Martinez-Lage M, Santi M, Storm PB, Lee JYK, Palmer JN, Adappa ND, Scott RM, Dunn IF, Laws Jr ER, Stewart C, Ligon KL, Hoang MP, Van Hummelen P, Hahn WC, Louis DN, Resnick AC, Kieran MW, Getz G, Santagata S (2014) Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. Nature Genetics. 46:161.

Abbildung 6: Axiale CT-Aufnahme. Friedman DP, Gandhe AR (2015) Chapter 3 - Imaging of Craniopharyngiomas and Radiologic Differential Diagnosis A2 - Kenning, Tyler J. In: Craniopharyngiomas. Evans, J. J. (Hrg.) Academic Press, Boston. 59-94.

Abbildung 7: : MRT-Aufnahmen in koronaler und sagittaler Projektion. Buchfelder M, Schlaffer S (2014) Imaging of pituitary pathology. Handb Clin Neurol. 124:151-66.

Abbildung 8: Tumorloklisation.

Abbildung 9: Histologische Klassifizierung.

Abbildung 10: Präoperative Symptome.

Abbildung 11: Präoperative Beeinträchtigungen der Hypophysenachsen.

Abbildung 12: Jahr der Erstoperation mit Patientenhäufigkeiten in %.

Abbildung 13: Art des operativen Zugangs.

Abbildung 14: Perioperative Komplikationen.

Abbildung 15: Zusammenhang zwischen OP-Zugang und Major-Komplikation.

Abbildung 16: Symptome im Verlauf.

Abbildung 17: Tumorstatus und Remissionsrate.

Abbildung 18: Ernährungszustand der deutschen (dt.) Bevölkerung im Vergleich zu Kraniopharyngeom-Patienten präoperativ und im Verlauf.

Abbildung 19: BMI-Veränderungen präoperativ und im Verlauf.

Abbildung 20: Perioperative Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 und -BN20.

Abbildung 21: Kraniopharyngeom Follow-up Vergleich mit einem primären Hirntumorkollektiv (EORTC QLQ-C30).

Abbildung 22: Kraniopharyngeom Follow-up Vergleich mit einem primären Hirntumorkollektiv (EORTC QLQ-BN20).

Abbildung 23: EORTC QLQ-C30 Follow-up Performance im Vergleich zu gesunden Patienten.

Abbildung 24: EORTC QLQ-C30 Follow-up Performance nach Remissionsstatus.

Abbildung 25: EORTC QLQ-BN20 Follow-up Performance nach Remissionsstatus.

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Hormone des Hypothalamus und der Hypophyse, deren Zielorgan und Funktion.

Tabelle 2: Kategorien des Ernährungszustandes nach WHO.

Tabelle 3: Übersicht der Skalen mit jeweiliger Item-Anzahl und Range nach Fayers et al..

Tabelle 4: Vergleich der Symptome präoperativ und im Verlauf.

Tabelle 5: Anzahl der Symptome präoperativ und im Verlauf.

Tabelle 6: Vergleich der Beeinträchtigung der Hypophysenachsen präoperativ und im Verlauf.

Tabelle 7: Postoperative Medikation.

Tabelle 8: BMI-Veränderungen nach Kategorien präoperativ und im Verlauf.

12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Zunächst gilt ein besonderer Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Jörg Flitsch für die Bereitstellung des Themas.

Meinem Betreuer, Dr. med. Christian Mende, möchte ich ebenfalls von Herzen danken, da er mir zu jeder Zeit mit außerordentlicher Kompetenz zur Seite stand, viel Vertrauen entgegenbrachte und mich auch in schwierigen Situationen immer wieder aufbaute und motivierte.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meinen Freunden, die einen guten Ausgleich zu meiner Doktorarbeit schufen und mir dadurch immer wieder neue Energie gaben.

Und zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern und meinem Freund große Dankbarkeit ausdrücken, die mir in dieser Zeit mit viel Geduld und Hilfsbereitschaft liebevoll beigestanden haben.

VIELEN DANK.

13. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

14. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: