

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Klinik der Ludwig-
Maximilians-Universität München,

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

**Vergleich von Stoffwechselfparametern, Lebensqualität und
Körperzusammensetzung bei Patienten mit
Kraniopharyngeomen und Patienten mit hormoninaktiven
Hypophysenadenomen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Veronika Maria Geigenberger

aus

Landshut

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jochen Schopohl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Friedrich-Wilhelm Kreth

Prof. Dr. Berthold Koletzko

Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin PD Dr. med. Josefine
Römmler

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2018

Inhaltsverzeichnis

1. **Einleitung**
- 1.1. Das Kraniopharyngeom
- 1.1.1. Beschreibung der Erkrankung
- 1.1.2. Pathologie
- 1.1.3. Symptome und Manifestationen
- 1.1.4. Diagnostik
- 1.1.5. Therapie
- 1.1.6. Folgen des Tumors und seiner Behandlung
- 1.2. Das hormoninaktive Hypophysenadenom
- 1.2.1. Beschreibung der Erkrankung
- 1.2.2. Symptome und Manifestationen
- 1.2.3. Diagnostik
- 1.2.4. Therapie
- 1.2.5. Folgen des Tumors und seiner Behandlung
- 1.3. Der Hypothalamus als Zentrum der Appetitregulation
- 1.4. Das metabolische Syndrom
- 1.5. Der Wachstumshormonmangel
- 1.6. Insulin und Insulinresistenz
- 1.7. Die hormonelle Regulation der Nahrungsaufnahme
- 1.7.1. Leptin
- 1.7.2. Ghrelin
- 1.7.3. Polypeptide YY
- 1.7.4. Cholezystokinin
- 1.8. Zielsetzung der Studie
2. **Patienten und Methoden**
- 2.1. Studiendesign und Patientenrekrutierung
- 2.2. Ein- und Ausschlußkriterien
- 2.3. Probandencharakteristika
- 2.3.1. Geschlechts- und Altersverteilung
- 2.3.2. Therapieformen in den Patientengruppen
- 2.3.3. Hypophysenfunktion und Substitutionstherapie
- 2.3.4. Begleitmedikation
- 2.4. Untersuchungen
- 2.4.1. Zeitplan und Ablauf
- 2.4.2. Erhebung der Anamnese
- 2.4.3. Körperliche Untersuchung
- 2.4.4. Basale Blutentnahme
- 2.4.5. OGTT
- 2.4.6. DXA
- 2.4.7. Körperfettwaage

- 2.5. Probengewinnung
- 2.6. Labormethoden
- 2.7. Berechnungen
- 2.8. Fragebögen
 - 2.8.1. Fragebogen zum Essverhalten (FEV)
 - 2.8.2. Eating Disorder Examination Questionnaire
 - 2.8.3. Beck- Depressions- Inventar (BDI)
 - 2.8.4. State- Trait- Angstinventar (STAI)
 - 2.8.5. Short Form-36 (SF-36)
 - 2.8.6. Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit
 - 2.8.7. Revised Eysenck Personality Questionnaire (EPQ-RK)
 - 2.8.8. Quality of Life Assessment of GHD in Adults (QoL- AGHDA)
 - 2.8.9. Euro-QoL
 - 2.8.10. Fragebogen zum Körperbild (FKB-20)
 - 2.8.11. Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ)
- 2.9. Statistische Methoden
- 3. **Ergebnisse**
 - 3.1. Körperfettanteil ermittelt durch DXA
 - 3.2. Körperfettanteil ermittelt durch BIA
 - 3.3. Glukosestoffwechsel
 - 3.3.1. Glukoseverlauf im OGTT
 - 3.3.2. HbA1c
 - 3.3.3. Pathologische Nüchternglukose
 - 3.3.4. Pathologische Glukosetoleranz
 - 3.4. Insulin, Insulinsensitivität und c-Peptid
 - 3.4.1. Insulinverlauf während des OGTT
 - 3.4.2. HOMA-IR
 - 3.4.3. Insulinresistenz eingeteilt nach HOMA-IR
 - 3.4.4. ISI nach Matsuda
 - 3.4.5. Insulinsensitivität eingeteilt nach ISI
 - 3.4.6. C-Peptid
 - 3.5. Hormone der Appetitregulation
 - 3.5.1. Leptin
 - 3.5.2. PYY 3-36
 - 3.5.3. Gesamtghrelin
 - 3.5.4. CCK
 - 3.6. Fettstoffwechselfparameter
 - 3.6.1. Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyceride
 - 3.6.2. Bewertung des HDL-Werts nach den Kriterien der IDF
 - 3.6.3. Bewertung des Triglyzeridwerts nach den Kriterien der IDF
 - 3.7. Anthropometrische Parameter
 - 3.7.1. Taillen- und Hüftumfang

- 3.7.2. Bewertung des Taillenumfangs nach den Kriterien der IDF
- 3.7.3. WHR und WHtR
- 3.7.4. BMI
- 3.7.5. BMI zur Bewertung von Adipositas
- 3.8. IGF-1
- 3.9. Blutdruck
- 3.9.1. Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie MAD
- 3.9.2. Bewertung des systolischen Blutdrucks gemäß Kriterien IDF
- 3.9.3. Bewertung des diastolischen Blutdrucks gemäß Kriterien IDF
- 3.10. Fragebögen
- 3.10.1. BDI
- 3.10.2. Fragebogen zu Tagesschläfrigkeit
- 3.10.3. QoI-AGHDA
- 3.10.4. Euro-QoI
- 3.10.4.1. Erste Frage: Beweglichkeit/Mobilität
- 3.10.4.2. Zweite Frage: Für sich selbst sorgen
- 3.10.4.3. Dritte Frage: Allgemeine Tätigkeiten
- 3.10.4.4. Vierte Frage: Schmerzen
- 3.10.4.5. Fünfte Frage: Angst
- 3.10.4.6. Sechste Frage: Visuelle Analogskala
- 3.10.5. FKB-20
- 3.10.6. STAI
- 3.10.7. FEV
- 3.10.8. Eating Disorder Examination Questionnaire
- 3.10.9. TPQ
- 3.10.9.1. TPQ-Skala NS
- 3.10.9.2. TPQ-NS Subskalen
- 3.10.9.3. TPQ-Skala HA
- 3.10.9.4. TPQ-HA Subskalen
- 3.10.9.5. TPQ- Skala RD
- 3.10.9.6. TPQ-RD Subskalen
- 3.10.10. EPQ-RK
- 3.10.11. SF-36
- 3.10.11.1. SF-36: Subskalen 1-4
- 3.10.11.2. SF-36: Subskalen 5-8
- 4. **Diskussion**
- 5. **Zusammenfassung**
- 6. **Literaturverzeichnis**
- 7. **Anhang**
- 7.1. Abkürzungsverzeichnis
- 7.2. Tabellenverzeichnis
- 7.3. Abbildungsverzeichnis

8. **Danksagung**
9. **Eidesstattliche Versicherung**

1. Einleitung

1.1 Das Kraniopharyngeom

1.1.1 Beschreibung der Erkrankung

Kraniopharyngeome sind seltene, intrakranielle, nicht gliale Tumore. Sie sind in den meisten Fällen gutartig. Jedoch gibt es Berichte über Kraniopharyngeome, die maligne transformiert sind (Kristopaitis et al., 2000). Bezüglich der Entstehung von Kraniopharyngeomen gibt es verschiedene Hypothesen. Die häufigste Annahme ist, dass Kraniopharyngeome aus ektodermalen Überresten der Rathke- Tasche entstehen. Es wird jedoch auch residuales embryonales Epithel der vorderen Hypophyse und des Infundibulums als Ursprung diskutiert (Müller, 2008). Kraniopharyngiome treten mit einer Inzidenz von 0,13 Fällen pro 100000 auf (Bunin et al., 1998). Die Altersverteilung ist zweigipflig, Kraniopharyngeome werden am häufigsten bei Kindern im Alter von 5 bis 14 Jahren mit einer Häufigkeit von 30 bis 50 % aller Kraniopharyngeomerkrankungen diagnostiziert und bei Erwachsenen im Alter von 50 bis 74 Jahren (Bunin et al., 1998). 1,2 bis 4 %, bei Kindern sogar 6 bis 9 % aller Tumore, die primär im Gehirn entstehen, sind Kraniopharyngeome (Bunin et al., 1998).

1.1.2 Pathologie

Kraniopharyngeome lassen sich in zwei histologische Subtypen unterteilen, den papillären Typ und den adamantinomatösen Typ, ein gemeinsames Auftreten beider Subtypen kommt ebenfalls vor (Petito et al., 1976). Der adamantinomatöse Subtyp kommt insgesamt öfter vor als der papilläre Subtyp und ist besonders bei Kindern und Jugendlichen innerhalb der ersten beiden Lebensjahrzehnte häufig (Karavitaki et al., 2006). Weiner und Kollegen führten pathologische Untersuchungen an Kraniopharyngeomen von Kindern und Erwachsenen durch und fanden den adamantinomatösen Subtyp bei 66 % der Erwachsenen und bei 96 % der Kinder. Der papilläre Typ trat bei dieser Untersuchung singulär bei 28 % der Erwachsenen und bei keinem der Kinder auf (Weiner et al., 1994). Andere Autoren zeigten ebenfalls, dass bei Kindern fast ausschließlich der adamantinomatöse Typ zu finden ist und der papilläre Subtyp fast nur bei Erwachsenen auftritt (Adamson et al.,

1990). Der adamantinomatöse Typ ist aggressiver und eine Invasion von Hirnstrukturen zeigt sich häufiger (Weiner et al., 1994), die Rezidivrate ist höher (Weiner et al., 1994). Makroskopisch bestehen Kraniopharyngeome aus zystischen und soliden Komponenten, oft zeigen sich Kalzifikationen. Bei Erwachsenen kommen solide Tumoren häufiger vor als zystische Tumoren (Samii, Tatagiba, 1997). Kraniopharyngeome haben in 94 bis 95 % der Fälle eine supraselläre Komponente, rein suprasellär liegen 20 bis 41 % der Kraniopharyngeome, während 53 bis 75 % supra- und intrasellär liegen (Karavitaki et al., 2006).

1.1.3 Symptome und Manifestationen

Je nach Größe und Lage des Tumors treten verschiedene Symptome auf. Bei Kindern zeigt sich oft eine Hirndrucksymptomatik mit Kopfschmerzen und Erbrechen. Ein obstruktiver Hydrozephalus tritt in einem Drittel der Fälle auf, endokrine Dysfunktionen findet man bei ungefähr der Hälfte der Kinder, vor allem Wachstumsverzögerungen (Samii, Tatagiba, 1997). Bei Erwachsenen hingegen zeigen sich endokrine Dysfunktionen - oft in Form eines Hypogonadismus - und visuelle Störungen - vor allem bitemporale Hemianopsien - als Hauptsymptome (Samii, Tatagiba, 1997). In einer Studie von Baskin und Mitarbeitern hatten 72 % der Kraniopharyngeompatienten schon vor Therapiebeginn Gesichtsfeldeinschränkungen (Baskin, Wilson, 1986). Auch endokrinologische Störungen liegen bei Kraniopharyngeomen in vielen Fällen schon zum Diagnosezeitpunkt vor. Karavitaki et al fassten die Ergebnisse mehrerer Studien mit Kindern und Erwachsenen zusammen und berichteten, dass ein GH-Mangel bei 35 bis 95 %, ein Gonadotropinmangel bei 38 bis 82 %, ein ACTH-Mangel bei 21 bis 62 %, ein TSH-Mangel bei 21 bis 42 % und ein ADH-Mangel bei 6 bis 38 % der Patienten auftritt. (Karavitaki et al., 2006). Müller et al berichteten von einer Einschränkung der GH- Synthese bei 74 % und der LH/FSH- Synthese bei 40 % der untersuchten Patienten. Die ACTH- und die TSH- Sekretion waren bei jeweils 25 % der Patienten eingeschränkt. Ein Diabetes insipidus trat bei 17 % der Kinder und 30 % der Erwachsenen auf (Müller, 2008). Neben den Hauptmanifestationen, nämlich Hirndrucksymptomatik, endokrinologischen Störungen und Gesichtsfeldeinschränkung, können eine Vielzahl von Symptomen auftreten, wie zum Beispiel Bewegungsstörungen, psychiatrische Störungen, Hörverlust, Anosmie, chemische

Meningitis bei Zystenruptur, Hirnnervenlähmungen und autonome Beeinträchtigungen (Karavitaki et al., 2006).

1.1.4 Diagnostik

Das wichtigste Untersuchungsverfahren, das zur Diagnostik eines Kraniopharyngeoms durchgeführt werden muss, ist die Kernspintomographie. Kernspintomographisch zeigt sich die typische Zusammensetzung aus soliden und zystischen Tumoranteilen sowie Kalzifikationen. Verkalkungen können oft nur durch eine Computertomographie eindeutig festgestellt werden. In der Kernspintomographie stellen sich zystische Anteile in der T1-Wichtung hypointens dar, solide Tumoranteile und Zystenmembranen erscheinen isointens (Müller, 2008). Weiterhin sollten eine augenärztliche Untersuchung mit Gesichtsfeldbestimmung und eine endokrinologische Untersuchung zur Beurteilung möglicher endokrinologischer Störungen durchgeführt werden.

1.1.5 Therapie

Für günstig gelegene Kraniopharyngeome ist die komplette chirurgische Entfernung die Therapie der Wahl, jedoch unter der Voraussetzung, dass naheliegende Strukturen wie die Hypophyse, der Hypothalamus und das Chiasma opticum durch die Operation nicht beeinträchtigt werden (Müller,2008). Unterschiedliche Meinungen existieren hingegen über die Ausdehnung der Tumorsektion bei ungünstig gelegenen Tumoren, da deren komplette Entfernung die Verletzung benachbarter Hirnareale mit sich ziehen könnte. Einige Autoren plädieren auch in diesen Fällen für eine komplette Tumorsektion um das Rezidivrisiko für den Patienten zu minimieren und ihm eine Strahlentherapie mit ihren möglichen Nebenwirkungen zu ersparen (Yasargil et al., 1990; Hoffmann, 1994). Durch diese aggressive Vorgehensweise besteht eine gute Chance auf eine dauerhafte Heilung, jedoch sind damit auch erhöhte Morbidität und Mortalität verbunden. Yasargil et al berichteten über eine sehr hohe intra- und perioperative Mortalität von 13,5 % bei Erwachsenen und 20 % bei Kindern. Andere Autoren streben eine totale Entfernung an, nehmen jedoch auch eine subtotale oder partielle Entfernung in Kauf, wenn sich während der Operation herausstellt, dass wichtige benachbarte Hirnstrukturen durch eine totale Exzision gefährdet sind. Mit dieser Grundlage wurde eine komplette Entfernung über einen

transkraniellen Zugang in 45,7 % der Fälle erreicht (Fahlbusch et al., 1999). Es gibt auch Neurochirurgen, die im Falle einer ungünstigen Tumorlokalisation primär eine subtotale oder partielle Resektion planen, gefolgt von einer radiotherapeutischen Behandlung (Rajan et al., 1993). Bei einer inkompletten Entfernung ist das Rezidivrisiko des Kraniopharyngeoms deutlich höher als bei einer kompletten Entfernung. Bei 86,9 % der Patienten tritt in den ersten 5 Jahren nach kompletter Entfernung kein Rezidiv auf, während bei subtotaler Resektion die rezidivfreie 5- Jahres- Überlebensrate nur 48,8 % und nach partieller Entfernung nur 41,5 % beträgt. Während bei 83 % der komplett resezierten Tumoren, geschätzt durch die Kaplan-Meier-Methode, innerhalb der ersten 10 Jahre nach Operation kein Rezidiv auftritt, ist dies bei subtotaler Entfernung nur bei 50,5 % und bei partieller Entfernung nur bei 15,6 % der Fall (Fahlbusch et al., 1999). Zur Senkung des Rezidivrisikos nach subtotaler oder partieller Entfernung eines Kraniopharyngeoms wird meistens eine Radiotherapie empfohlen. Mit dieser Strategie konnte ein progressionsfreies 10-Jahres- Überleben von 83 % beobachtet werden (Rajan et al., 1993), die progressionsfreie 10-Jahres- Überlebensrate ist damit also ebenso hoch wie bei kompletter Tumorentfernung. Jedoch bringt die Strahlentherapie auch einige Nebenwirkungen mit sich, es kann zu einer Hypophyseninsuffizienz, zur Beeinträchtigung des Hypothalamus und zu Schädigungen des optischen Apparats kommen, seltener werden auch Sekundärmalignome im Gehirn beobachtet. In der heutigen Zeit kommt meistens eine stereotaktische fraktionierte Bestrahlung zum Einsatz, die Gesamtstrahlendosis liegt zwischen 45 und 55 Gray mit einer Einzeldosis von 1,8 bis 2 Gray (Lee et al., 2008). Diese Form der Strahlentherapie zeichnet sich durch eine hohe Zielgenauigkeit aus, so dass das umliegende gesunde Gewebe geschützt wird (Lee et al., 2008). Eine neuere Technik ist die Radiochirurgie mittels Gammaknife und Cyberknife. Bei diesen Verfahren wird die gesamte Strahlendosis in einer Sitzung appliziert. Mit dem Cyberknife-Verfahren wurde in einer Studie bei zehn von elf Patienten eine Tumorkontrolle oder eine Tumorschrumpfung erreicht ohne dass es zu visuellen oder neuroendokrinen Komplikationen gekommen ist (Lee et al., 2008). Die Radiochirurgie eignet sich besonders für kleine solide Kraniopharyngeome (Fahlbusch et al., 1999), ab einer Strahlendosis von 10 Gray kann es zu Schädigungen des Sehnervs kommen (Leber et al., 1998). Bei Rezidiven erfolgt meist entweder eine weitere Operation oder eine Bestrahlung. Die Chancen auf eine komplette operative Entfernung sind bei einem Rezidiv viel geringer als bei der primären Operation (Fahlbusch et al., 1999) und die Operation ist wegen Narbenbildung oft

schwierig durchzuführen. Weitere Therapieoptionen bei zystischen Tumoren sind die intrazystische Bleomycininstillation und die intrazystische Instillation von Radioisotopen, damit kommt es im Idealfall zu einer Fibrosierung und Schrumpfung von Zysten (Takahashi et al., 1985; Szeifert et al., 1990). Auch durch die intrazystische Behandlung mit Interferon-alpha konnten Erfolge erzielt werden (Dastoli et al., 2011).

1.1.6 Folgen des Tumors und seiner Behandlung

Kraniopharyngeome zeigen trotz ihrer Benignität oft ein aggressives Wachstumsverhalten und infiltrieren benachbarte Hirnstrukturen. Die operative Entfernung ist oft schwierig und mit einer Schädigung von gesundem Hirngewebe verbunden. Deshalb führen diese Tumore und ihre Behandlung zu einer Erhöhung der Morbidität und Mortalität bei den betroffenen Patienten. Endokrinologische Defizite sind nach der Behandlung bei vielen Kranioopharyngeompatienten zu finden. In einer 2005 durchgeführten Studie hatten postoperativ 59,5 % von 241 Patienten, deren Kranioopharyngeom im Erwachsenenalter diagnostiziert wurde, einen Panhypopituitarismus, 94,2 % hatten ein LH/FSH-Defizit, 89,6 % ein ACTH-Defizit, 92,2 % ein TSH-Defizit und 59,8 % hatten eine Störung in der ADH-Sekretion (Kendall-Taylor et al., 2005). In einer anderen Studie hatten nach einer transkranialen Operation des Kranioopharyngeoms 78,5 % der Patienten eine Insuffizienz der gonadotropen Achse, 66,3 % einen Diabetes insipidus, 58,7 % eine Einschränkung der corticotropen Achse und 38,0 % eine Insuffizienz der thyreotropen Achse. Eine Rückbildung der hormonellen Defizite trat nur in Ausnahmefällen auf (Honegger et al., 1999). Auch ein Wachstumshormonmangel ist eine häufige unerwünschte Folge der Kranioopharyngeomtherapie und tritt bei 88 bis 100 % der Patienten auf (Karavitaki et al., 2006).

Eine weitere Komplikation sind visuelle Beeinträchtigungen durch den Tumor oder dessen Behandlung. Bei etwa 26 % der Patienten ist in einem Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren mit einer Verschlechterung des Gesichtsfeldes oder der Sehschärfe zu rechnen (Pereira et al., 2005). Andere Autoren berichten von einer Verschlechterung eines vorbestehenden Chiasmasyndroms nach transkranialer Kranioopharyngeomentfernung in 14,7 % der Fälle (Strinivasan et al., 2004). Jedoch kommt es durch die Operation auch

häufig zu einer Verbesserung oder Stabilisation des Gesichtsfeldes oder der Sehschärfe (Baskin et al., 1986; Fahlbusch et al., 1999).

Eine weitere Komplikation, die sehr große Bedeutung hat, ist die Beeinträchtigung und Schädigung des Hypothalamus durch den Tumor selbst oder aber auch durch eine Bestrahlung oder operative Behandlung. Da Kraniopharyngeome in 95 % der Fälle eine supraselläre Komponente haben (Karavitaki et al., 2006) ist der Hypothalamus besonders gefährdet. Es kann zu schwerer, unkontrollierbarer Fettleibigkeit kommen, man bezeichnet diese als hypothalamische Adipositas. De Vile untersuchte 1996 den Zusammenhang zwischen der im MRT sichtbaren Schädigung des Hypothalamus nach der Operation und dem Grad der Gewichtszunahme. Er fand heraus, dass diese beiden Parameter positiv miteinander korrelieren (De vile et al., 1996). Eine andere Forschungsgruppe identifizierte eine Hypothalamusbeteiligung und das Auftreten eines Hydrozephalus sowie große Tumore und eine Erhöhung von Body-Mass-Index zum Diagnosezeitpunkt als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Adipositas (Müller et al., 2001). Verschiedene Mechanismen werden als ursächlich für die hypothalamische Adipositas angesehen. Ein möglicher Mechanismus ist eine Hyperphagie und ein starkes Verlangen nach Nahrung. Dies wird durch die Zerstörung des Sättigungszentrums im ventromedialen Hypothalamus verursacht (Skorzewska et al., 1989). Es kommt aber laut mehreren Studien nicht nur zu einer erhöhten Energiezufuhr sondern auch zu einem verminderten Energieverbrauch. Dieser ist bedingt durch eine erhöhte Tagesschläfrigkeit, welche ebenfalls durch den hypothalamischen Schaden entsteht, sowie durch eine Beeinträchtigung der Mobilität aufgrund visueller und neurologischer Störungen als Folge von Erkrankung und Behandlung. Auch eine Hyperinsulinämie aufgrund autonomer Imbalance wird als ein der hypothalamischen Fettsucht zugrundeliegender Mechanismus diskutiert (Pinkney et al., 2002). Tatsächlich tritt eine stärkere Fettleibigkeit bei 40 bis 50 % der Patienten auf (Strinivasan et al., 2004; Müller et al., 2001). Man beobachtet oft eine starke Gewichtszunahme, die schon präoperativ beginnt, sich in der frühen postoperativen Phase schnell weiterentwickelt und schließlich ein Plateau erreicht (Müller et al., 2001; Ahmet et al., 2006). Die hypothalamische Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten zeichnet sich dadurch aus, dass sie sehr schwer durch konventionelle Maßnahmen wie Lebensstiländerung, Diät und körperliche Aktivität zu beeinflussen ist. Eine höhergradige

Adipositas trägt maßgeblich zur Verschlechterung der Lebensqualität bei (Müller et al., 2001).

Das Kraniopharyngeom und seine Therapie führen auch manchmal zu neuropsychologischen und kognitiven Defiziten sowie zur Beeinträchtigung der Funktionskapazität und zu einer verminderten Lebensqualität. Einige Autoren berichten über eine hohe Prävalenz von Gedächtnisdefiziten und kognitiven Funktionseinschränkungen (Waber et al., 2006). Eine Beeinträchtigung der Lebensqualität von erwachsenen Kraniopharyngeompatienten beobachtet man besonders häufig bei vorliegenden Gesichtsfelddefekten und weiblichem Geschlecht sowie nach wiederholten operativen Eingriffen und nach Bestrahlung (Dekkers et al., 2006). Etwa 17 % der Erwachsenen können nach einer Kraniopharyngeomkrankung und deren Therapie nicht mehr in ihrem früheren Beruf arbeiten, bei 26 % der Kinder sind die schulischen Leistungen beeinträchtigt und bei circa 9 % der Patienten zeigen sich neuropsychologische Beeinträchtigungen wie zum Beispiel Konzentrationsstörungen (Van Effenterre et al., 2002).

1.2 Das hormoninaktive Hypophysenadenom

1.2.1 Beschreibung der Erkrankung

Hypophysenadenome sind gutartige Neubildungen der Hypophyse, sie bestehen aus Zellen der Adenohypophyse und sie haben keine umgebende Kapsel (Asa et al., 1998; Ironside, 2003). Man unterscheidet grundsätzlich zwischen Mikroadenomen, die kleiner als 1cm sind, und Makroadenomen, die 1 cm oder größer sind. Als hormoninaktive Hypophysenadenome bezeichnet man die Adenome, bei denen es keinen klinischen oder biochemischen Hinweis für eine gesteigerte Hormonsekretion gibt. Von allen Hypophysenadenomen sind die Prolaktinome am häufigsten. Am zweithäufigsten sind die hormoninaktiven Hypophysenadenome, seltener sind ACTH- und GH-produzierende Hypophysenadenome (Daly et al., 2006). Bezüglich der Inzidenz und Prävalenz von Hypophysenadenomen existieren unterschiedliche Angaben. Während in einigen Studien bei 15 bis 25 % der untersuchten Personen durch Autopsie oder bildgebende Verfahren ein Hypophysenadenom entdeckt wurde, sogenannte Inzidentalome ohne klinische

Symptomatik (Ezzat et al., 2004; Asa, 1998), wurde in anderen Studien eine Prävalenz von unter einem Prozent beobachtet (Daly et al., 2006; Davis et al., 2001). Etwa 15 % der Hypophysenadenome sind hormoninaktive Hypophysenadenome (Daly et al., 2006; Waas et al., 2009). Das durchschnittliche Diagnosealter liegt bei 40,3 Jahren (Daly et al., 2006), im Gegensatz zu Kraniopharyngeomen treten Hypophysenadenome bei Kindern und Jugendlichen eher selten auf (Lafferty et al., 1999). Obwohl hormoninaktive Hypophysentumore keine Hormone produzieren, zeigen sie in 60 bis 80 % der Fälle eine positive Immunfärbung für hypophysäre Hormone, am häufigsten für Gonadotropine und ihre Untereinheiten (Nielsen et al., 2007).

1.2.2 Symptome und Manifestationen

Während hormonsezernierende Hypophysenadenome aufgrund der Auswirkungen der exzessiven Hormonproduktion oft bereits im Stadium eines Mikroadenoms entdeckt werden, verursachen hormoninaktive Hypophysenmikroadenome in fast allen Fällen keine Symptome und werden in diesem Stadium oft nur zufällig durch bildgebende Verfahren, die aus anderen Gründen durchgeführt werden, entdeckt (Dekkers et al., 2008). Die Symptome, mit denen sich Patienten mit hormoninaktiven Hypophysentumoren präsentieren, entstehen hauptsächlich durch den Masseneffekt des Tumors. Am häufigsten treten Kopfschmerzen, Gesichtsfelddefekte und Insuffizienzen der Hormonsynthese auf. In verschiedenen Studien (Brochier et al., 2010; Dekkers et al., 2006; Anagnostis et al., 2011) wurden Gesichtsfelddefekte, meist bitemporale Hemianopsien, bei 54-87 % und Kopfschmerzen bei 25 bis 54 % der Patienten festgestellt. Bei etwa 75 % der Patienten trat ein Hypogonadismus auf, bei etwa 77 % ein Wachstumshormonmangel und bei jeweils 40 % eine corticotrope und eine thyreotrope Insuffizienz (Dekkers et al., 2008; Brochier et al., 2010; Dekkers et al., 2006). Ein Panhypopituitarismus ist präoperativ bei etwa 25 % der Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom zu beobachten (Nielsen et al., 2007; Brochier et al., 2010; Losa et al., 2008). Es werden verschiedene Ursachen diskutiert, die der Entstehung dieser endokrinen Defizite zugrunde liegen. Wenn durch das Adenom der Hypophysenstiel komprimiert wird, kann es zur Beeinträchtigung der hypothalamischen Stimulation der Hypophyse kommen. Auch eine Kompression des funktionierenden Hypophysengewebes oder der versorgenden Gefäße sowie in seltenen Fällen eine

tumorbedingte hypothalamische Beeinträchtigung kann eine Hypophyseninsuffizienz verursachen (Dekkers et al., 2008).

1.2.3 Diagnostik

Goldstandard bei der Diagnostik ist die Kernspintomographie. Das Adenom erscheint auf T1-gewichteten Bildern oft hypointens oder isointens im Vergleich zum normalen Hypophysengewebe, nach Kontrastmittelgabe bleibt es hypointens, da das umgebende Hypophysengewebe mehr Kontrastmittel aufnimmt (Naidich et al., 1999; Mazumdar, 2006). Eine augenärztliche Untersuchung sollte zur Detektion von Gesichtsfeldausfällen durchgeführt werden, da das hormoninaktive Hypophysenadenom oft das Chiasma opticum komprimiert. Weiterhin sollte eine endokrinologische Diagnostik zur Detektion von Funktionseinschränkungen der Hypophyse stattfinden. Wenn eine Begleithyperprolaktinämie vorliegt, kann die Unterscheidung zwischen hormoninaktivem Hypophysenadenom und Prolaktinom manchmal schwierig sein. Bei Prolaktinspiegeln, die höher als 4000 mU/L sind, ist das Vorliegen eines hormoninaktiven Hypophysenadenoms eher unwahrscheinlich (Waas et al., 2009).

1.2.4 Therapie

Nicht jedes Hypophysenadenom bedarf einer Therapie oder gar einer operativen Entfernung. Mikroadenome, die keine Beschwerden verursachen, werden oft nur beobachtet. Diese Vorgehensweise wird dadurch gerechtfertigt, dass Mikroadenome ein geringes Wachstumspotential haben. In einer Studie von Karavitaki und Kollegen zeigten während eines mittleren Beobachtungszeitraums von 42 Monaten nur 12,5 % der Mikroadenome aber 50 % der Makroadenome eine Größenzunahme (Karavitaki et al., 2007). Auch andere Autoren konnten zeigen, dass die Größenzunahme bei Makroadenomen viel wahrscheinlicher ist als bei Mikroadenomen (Reincke et al., 1990; Donovan et al., 1995). Bei Makroadenomen gilt es, die möglichen Gefahren und Folgen einer Operation gegen das Risiko der Tumorvergrößerung und deren Konsequenzen, wie zum Beispiel Einschränkungen des Gesichtsfeldes, abzuwägen (Karavitaki et al., 2007). Bei visuellen Störungen und Kompression des Chiasma opticum mit Gesichtsfelddefekten

ist eine operative Entfernung definitiv angezeigt (Waas et al., 2009; Dekkers et al., 2008). Die Operation erfolgt in über 90 % der Fälle durch einen transsphenoidalen Zugang, eine transkraniale Operation ist nur sehr selten nötig, zum Beispiel bei großen suprasellären Ausdehnungen (Brochier et al., 2010; Losa et al., 2008). Bezüglich einer postoperativen Radiotherapie existieren widersprüchliche Meinungen. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass bei einer kompletten Tumorresektion das Risiko eines Rezidivs niedrig ist, während bei einer inkompletten Tumorresektion ein höheres Rezidivrisiko besteht (Brochier et al., 2010; Losa et al., 2008). Bei einem postoperativ nachweisbaren Tumorrest vermindert eine Radiatio das Rezidivrisiko. In einer vor einigen Jahren durchgeführten Studie trat bei keinem der Patienten mit Tumorrest und postoperativer Radiatio innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv auf, während dies nur bei nur 39,2 % der Patienten mit Tumorrest und fehlender Durchführung einer postoperativen Bestrahlung der Fall war (Losa et al., 2008). Eine andere Arbeitsgruppe konnte jedoch zeigen, dass von einer Patientengruppe, in der bei 73 % ein Tumorrest nachweisbar war, 90 % auch ohne Radiatio in einem Nachbeobachtungszeitraum von 6 Jahren rezidivfrei blieben (Dekkers et al., 2006). Da eine Radiatio auch viele unerwünschte Wirkungen mit sich bringen kann, muss ihr Einsatz sorgfältig überdacht werden. Ein besonders hohes Rezidivrisiko haben Tumore mit Invasion des Sinus cavernosus oder Tumoren mit positiver Immunfärbung für multiple Hormone (Brochier et al., 2010). Diese Faktoren könnten als Entscheidungshilfe für oder gegen eine Radiatio bei Tumorrest dienen. Bei komplett entferntem Tumor ist eine Radiatio im Allgemeinen nicht indiziert (Dekkers et al., 2008; Wollons et al., 2000). Neben der stereotaktischen fraktionierten Bestrahlung kommen zunehmend auch das Gammaknife und das Cyberknife zum Einsatz. Durch eine Gammaknife- Behandlung nimmt bei etwa 40 % der Patienten das Tumolvolumen um mindestens 20 % ab (Losa et al., 2004).

Neben dem operativen Therapieansatz gibt es auch Versuche, hormoninaktive Tumoren medikamentös zu behandeln. Die Subtypen 2 und 5 des Somatostatinrezeptors konnten in hormoninaktiven Hypophysenadenomen nachgewiesen werden (Greenman et al., 1994), so dass Therapieversuche mit Octreotid durchgeführt wurden. Es konnten damit aber bisher keine großen Erfolge erzielt werden (De Bruin et al., 1992). Es wurden auch Dopaminrezeptoren in den Adenomgeweben gefunden (Renner et al., 1998). Eine Prophylaxe mit Dopaminagonisten konnte bei postoperativem Tumorrest gute Ergebnisse bezüglich der Rezidivhäufigkeit erzielen (Greenman et al., 2005).

1.2.5 Folgen des Tumors und seiner Behandlung

Ähnlich wie bei den Kraniopharyngeomen tritt nach der operativen und strahlentherapeutischen Behandlung eines hormoninaktiven Hypophysenadenoms in einer größeren Zahl der Fälle eine Hypophyseninsuffizienz auf. Etwa 83 % der Patienten haben nach einer operativen Entfernung des Adenoms einen Wachstumshormonmangel, 90 % einen Gonadotropinmangel, 60 % eine Insuffizienz der corticotropen und 75 % eine Insuffizienz der thyreotropen Achse (Dekkers et al., 2008). Manchmal ist jedoch auch eine Verbesserung der Hypophyseninsuffizienz durch die Operation zu beobachten (Losa et al., 2008). Nur selten beobachtet man eine Verschlechterung von Gesichtsfeld und Sehschärfe, in über 80 % der Fälle tritt eine Verbesserung auf (Dekkers et al., 2006; Losa et al., 2008). Ein Diabetes insipidus tritt nach einer Operation häufig auf, in den meisten Fällen kommt es jedoch zu einer spontanen Erholung innerhalb kurzer Zeit (Losa et al., 2008).

1.3 Der Hypothalamus als Zentrum der Appetitregulation

Der Hypothalamus ist ein wichtiges Zentrum der Integration peripherer und zentraler Signale, die zur Regulierung von Energieaufnahme und Energieverbrauch dienen. Solche Signale sind zum Beispiel Insulin, Leptin und Ghrelin, die vom Fettgewebe oder vom Verdauungstrakt produziert werden. Der Hypothalamus spielt eine große Rolle in der Appetitregulation. Bei verschiedenen Tierarten konnte gezeigt werden, dass Läsionen in den ventromedialen Hypothalamusteilen zu Appetitsteigerung und Hyperphagie führen, während Läsionen im lateralen Hypothalamus das Gegenteil bewirken (Mayer et al., 1967). Die Regulation der Nahrungsaufnahme wird von den verschiedenen Hypothalamuskernen gesteuert. Der wichtigste Kern ist der Nucleus arcuatus. Der Nucleus arcuatus liegt am Boden des dritten Hirnventrikels, nahe der medianen Eminenz (Kalra et al., 1999). Er enthält zwei Neuronenpopulationen. Eine der beiden Neuronengruppen exprimiert die anorexigenen Neuropeptide POMC (Proopiomelanocortin) und CART (Cocaine- and amphetamine-regulated transcript), die andere Neuronenpopulation exprimiert die orexigenen Neuropeptide NPY (Neuropeptide Y) und AgrP (Agouti-related peptide) (Valassi et al., 2008). Diese beiden Neuronengruppen haben somit einen entgegengesetzten

Effekt auf Energieaufnahme und Körpergewicht. Der Nucleus arcuatus ist für periphere Signale der Energiehomöostase wegen einer inkompletten Blut- Hirn- Schranke an der medianen Eminenz des Hypothalamus sehr gut erreichbar (Suzuki et al., 2010). Die Neuronen im Nucleus arcuatus haben Verbindungen zum Nucleus paraventricularis des Hypothalamus und zum lateralen Hypothalamus aber auch zu anderen Hirnregionen, wie zum Beispiel dem Hirnstamm (Cone et al., 2001). Im Nucleus paraventricularis werden anorexigene Substanzen, nämlich TRH (thyreotropin-releasing hormone) und CRH (corticotropine-releasing hormone) produziert, im lateralen Hypothalamus werden die orexigenen Moleküle Melanin-concentrating hormone und Orexin synthetisiert (Valassi et al., 2008). Weitere wichtige Zentren der Appetitregulation sind der Nucleus tractus solitarii und die Area postrema im Hirnstamm. Diese Gebiete erhalten über vagale Afferenzen und durch eine inkomplette Blut- Hirn- Schranke Signale aus der Peripherie und sind mit dem Hypothalamus verbunden (Wren et al., 2007).

1.4 Das metabolische Syndrom

Das metabolische Syndrom ist eine Kombination von verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren, die das Risiko für das Auftreten eines Herzinfarkts oder eines Hirninfarkts erhöhen (Cameron et al., 2004). Die Ätiologie des metabolischen Syndroms ist noch nicht gänzlich geklärt, jedoch vermutet man, dass eine abdominelle Adipositas der Hauptfaktor ist (Grundy et al., 2005). In der Vergangenheit wurden unterschiedliche Definitionen des metabolischen Syndroms entwickelt, unter anderen die WHO (World Health Organisation)-Definition von 1999, die EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance)-Definition von 1999 und die ATP (Adult Treatment Panel) III-Definition von 2001 (Cameron et al., 2004.) Anerkannt und international akzeptiert ist die Definition der International Diabetes Foundation (IDF) von 2005 (Alberti et al., 2005):

■ Vorhandensein einer zentralen Adipositas:

Taillenumfang ≥ 94 cm bei Männern und ≥ 80 cm bei Frauen

Zusätzlich zu diesem Kriterium müssen mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren vorhanden sein:

■ Nüchternblutzuckerwert > 100 mg/dl oder diagnostizierter Diabetes mellitus
■ erhöhte Triglyzeride > 150 mg/dl oder bereits eingeleitete Therapie zu deren Senkung
■ niedriges HDL-Cholesterin < 40 mg/dl bei Männern oder < 50 mg/dl bei Frauen oder bereits eingeleitete Therapie zu dessen Erhöhung
■ Bluthochdruck > 130 mmHg systolisch oder > 85 mmHg diastolisch oder bereits behandelte Hypertonie

Tabelle 1: Klassifikation des metabolischen Syndroms nach den Kriterien der IDF 2005

1.5 Der Wachstumshormonmangel

Für einen Wachstumshormonmangel gibt es verschiedene Ursachen. Der Wachstumshormonmangel kann angeboren oder erworben sein. Beim angeborenen Wachstumshormonmangel unterscheidet man als Ursachen einen genetischen Defekt und eine idiopathische Entstehung. Ein erworbener Wachstumshormonmangel kann folgende Ursachen haben: Tumore und Metastasen in Hypothalamus und Hypophyse, entzündliche und granulomatöse Erkrankungen wie zum Beispiel Sarkoidose, Tuberkulose und Syphilis, postpartale Nekrosen der Hypophyse, auch bekannt als Sheehan-Syndrom, Operationen, Bestrahlungen, Traumen, Hypophysenfehlbildungen und andere Hypophysenerkrankungen wie zum Beispiel Hämochromatose und Amyloidose. Durch den Wachstumshormonmangel kommt es zu verschiedenen Veränderungen:

Durch das Wachstumshormon werden die Lipolyse und die Proteinsynthese stimuliert, es kommt bei Wachstumshormonmangel also zu einer veränderten Körperzusammensetzung mit erhöhter Fettmasse - besonders abdominell - und erniedrigter Magermasse (Hoffman et al., 1995). Wenn man den Wachstumshormonmangel substituiert, nimmt das subkutane und viszerale Fettgewebe ab, die Magermasse nimmt zu (Chrisoulidou et al., 2000). Auch ein reduzierter Knochenmineralgehalt wurde bei Patienten mit Wachstumshormonmangel festgestellt. Vor allem wenn der Wachstumshormonmangel bereits in der Kindheit eingesetzt hat, haben viele Patienten eine erniedrigte Knochendichte (De Boer et al., 1994), außerdem entsteht ein Minderwuchs. Auch bei Patienten, die den Wachstumshormonmangel erst im Erwachsenenalter erworben haben, konnte eine Verminderung des Knochenmineralgehalts beobachtet werden (Holmes et al., 1994). Andere Studien aber berichten, dass es keinen Unterschied zwischen dieser Patientengruppe und gesunden Probanden gibt (Murray et al., 2004; Toogood et al., 1997).

Durch Wachstumshormonsubstitution kann es zu einem Anstieg des Knochenmineralgehalts kommen (Götherström et al., 2007).

Das Wachstumshormon erhöht den Umsatz von Lipoproteinen (Lanes et al., 2006). Durch einen Wachstumshormonmangel werden auch die Fettstoffwechselfparameter beeinflusst. Häufig werden bei Patienten mit Wachstumshormonmangel im Vergleich zu gesunden Probanden ein erhöhtes Gesamtcholesterin und ein erhöhtes LDL-Cholesterin sowie erhöhte Triglyzeride beobachtet (Itoh et al., 2006; Bohdanowicz-Pawlak et al., 2006). Durch eine Substitutionstherapie mit Wachstumshormon ist in vielen Fällen ein Abfall von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin zu beobachten (Götherström et al., 2001; Van der Klaauw et al., 2006). In manchen Studien zeigte sich auch ein Anstieg des HDL-Cholesterins (Götherström et al., 2001; Van der Klaauw et al., 2006), jedoch nicht in allen (al-Shoumer et al., 1998). Die Triglyzeridlevel verändern sich durch die Substitutionstherapie entweder nicht (al-Shoumer et al., 1998; Deepak et al., 2010) oder sie fallen ab (Götherström et al., 2001).

Ein unbehandelter Wachstumshormonmangel geht häufig mit einer Insulinresistenz einher (Hew et al., 1996; Johansson et al., 1995). Mit Beginn einer Substitutionstherapie kommt es meistens zuerst zu einer Verschlechterung von Glukosemetabolismus und Insulinsensitivität mit ansteigenden Insulin- und Glukoselevel. Im späteren Therapieverlauf fallen die Glukose- und Insulinspiegel dann wieder auf das Ausgangsniveau ab (al-Shoumer et al., 1998; Fowelin et al., 1993). Einerseits antagonisiert das Wachstumshormon den Insulineffekt an Leber und anderen Geweben, andererseits bewirkt eine Wachstumshormonsubstitution eine Reduktion der Fettmasse und damit eine gesteigerte Insulinsensitivität (Laursen et al., 2008). Studien zeigen einen fehlenden Effekt einer längerfristigen Wachstumshormonsubstitution auf Glukose- und Insulinspiegel (Chrisoulidou et al., 2000; Hana et al., 2004).

Weiterhin leiden Patienten mit Wachstumshormonmangel häufiger an Hypertonie und haben eine eingeschränkte Lebensqualität (Hana et al., 2004).

1.6 Insulin und Insulinresistenz

Insulin ist ein Peptidhormon mit 51 Aminosäuren, das in den B-Zellen des Pankreas gebildet wird. Es besteht aus zwei Polypeptidketten, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Insulin hat im menschlichen Körper verschiedene Wirkungen, von diesen ist die Senkung des Blutzuckers am wichtigsten. Es stimuliert die Glykogensynthese und senkt Glukoneogenese und Glykolyse in Leber und Skelettmuskulatur. Im Fettgewebe sinkt die Lipolyse während die Lipogenese steigt. Außerdem erhöht Insulin die Zellpermeabilität von Muskel- und Fettgewebszellen für Glukose, Fettsäuren und Aminosäuren (Horn et al., 2004).

Bei einem verminderten Ansprechen von Geweben und Zellen des menschlichen Körpers auf Insulin spricht man von einer Insulinresistenz. Bei Patienten, die an einer Insulinresistenz leiden, entfaltet eine bestimmte exogene oder endogene Insulindosis einen geringeren Effekt als bei gesunden Patienten. Um dieselbe Wirkung wie bei normaler Insulinsensitivität zu erreichen muss mehr Insulin gebildet werden, es kommt zur Hyperinsulinämie. Dadurch nimmt die Dichte der Insulinrezeptoren an den Zellen ab, so dass die Insulinresistenz noch verstärkt wird. Wenn die Funktionskapazität der pankreatischen β -Zellen schließlich erschöpft ist und die Insulinsekretion nicht mehr ausreicht, kommt es zur Entstehung eines Diabetes mellitus. Die wichtigste Ursache für eine Insulinresistenz ist eine Vermehrung des viszeralen Fettgewebes. Es kommt dadurch zu einer erhöhten Plasmakonzentration von freien Fettsäuren, welche wiederum zu einer Dysregulation der Glukoseverwertung an Muskel- und Fettgewebe führen, weil dann die Energiegewinnung vermehrt durch Lipidoxidation erfolgt und die Glukoseutilisation vermindert ist. Weitere Ursachen sind körperliche Inaktivität, die vermehrte Ausschüttung kontrainsulinärer Hormone wie zum Beispiel Cortisol, Adrenalin und Glukagon, Medikamente und das Vorliegen von Defekten des Insulinrezeptors oder der Insulin-Signaltransduktionskaskade (Horn et al., 2004; Behrends et al., 2013). Die beste Methode zur Diagnose einer Insulinresistenz ist die hyperinsulinämisch-euglykämische Glukose-Clamp-Technik, dabei wird bei konstanter Insulininfusion variabel Glukose appliziert mit dem Ziel, den normalen Nüchternblutzucker zu erreichen, je höher die nötige Glukoseinfusion desto geringer ist die Insulinresistenz (DeFronzo et al., 1979). Weitere Methoden sind die Messung des Nüchterninsulinspiegels im Plasma und die Minimal-Model- Technik, bei der die Kinetik der Plasmaglukose und des Plasmainsulins im

Zeitverlauf nach Glukoseinjektion im OGTT mithilfe eines mathematischen Modells der Insulinsekretion und der Glukoseabbaurate im Einkompartimentmodell analysiert wird (Bergman et al., 1981). Weiterhin wird das HOMA-Verfahren verwendet, von dem gezeigt werden konnte, dass es stark mit der hyperinsulinämisch- euglykämischen Glukose-Clamp-Technik korreliert (Matsuda et al., 1999). Es ist ein computerbasiertes Modell zur Berechnung der Insulinresistenz (Matthews et al., 1985).

1.7 Die hormonelle Regulation der Nahrungsaufnahme

1.7.1 Leptin

Leptin ist ein Peptidhormon mit 167 Aminosäuren, das vom Obesity-Gen kodiert wird (Boguszewski et al., 2010). Die Hauptfunktion von Leptin ist die Übermittlung von Informationen über den Zustand der peripheren Energiespeicher an das zentrale Nervensystem. Leptin reduziert die Essensaufnahme und erhöht den Energieverbrauch und die Aktivität des sympathischen Nervensystems (Lustig et al., 2005). Leptin wird vom Fettgewebe produziert und die Höhe des Leptinspiegels im Serum korreliert positiv mit dem prozentualen Anteil des Körperfetts, bei Gewichtsabnahme verringert sich auch der Serumleptinspiegel (Considine et al., 1996). Es gibt sechs verschiedene Leptinrezeptoren, Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re und Ob-Rf, die durch unterschiedliches Splicing entstehen. Unter diesen spielt der Ob-Rb Rezeptor die Hauptrolle (Sone et al., 2001). Die Leptinrezeptoren werden vom db-Gen kodiert (Tartaglia et al., 1995). Leptin gelangt durch die Blut- Hirn-Schranke ins Gehirn. In den hypothalamischen Kernen findet man eine besonders hohe Anzahl an Leptinrezeptoren, aber diese Rezeptoren sind auch in anderen Hirnarealen, zum Beispiel dem Hirnstamm, vorhanden (Boguszewski et al., 2010). Im Nucleus arcuatus des Hypothalamus bindet Leptin an seine Rezeptoren und stimuliert Neuronen, die POMC und CART exprimieren, während Neuronen, die NPY und AgrP exprimieren, gehemmt werden (Boguszewski et al., 2010; Meister et al., 2000). Es werden

also anorexigene Signalwege aktiviert und orexigene Signalwege gehemmt, was zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme und einem erhöhten Energieverbrauch führt (Boguszewski et al., 2010). Eine Leptinrezeptordefizienz entsteht durch Mutationen des Leptinrezeptorgens, durch abnormes Splicing fehlen die transmembranen und intrazellulären Domänen des Rezeptors. Dies führt zu einer extremen Fettsucht, unstillbarem Hungergefühl und sehr hohen Leptinspiegeln im Serum (Farooqi et al., 2006). Durch eine Deletion in Codon 133 des Leptingens kommt es zur kongenitalen Leptindefizienz. Diese Menschen haben sehr niedrige Leptinspiegel und entwickeln bereits in der Kindheit eine schwere Fettleibigkeit (Montague et al., 1997), hier kann eine Therapie mit rekombinantem Leptin helfen (Coll et al., 2007). In einer Studie, in der drei Kinder mit kongenitaler Leptindefizienz und ausgeprägter Adipositas vier Jahre lang mit rekombinantem Leptin behandelt wurden, konnte ein Gewichtsverlust und eine Abnahme der Fettmasse beobachtet werden (Farooqi et al., 2002). Eine andere Studie brachte ähnliche Ergebnisse bei Erwachsenen, der durchschnittliche BMI halbierte sich durch eine Therapie mit rekombinantem Leptin über 18 Monate (Licinio et al., 2004). In den meisten Fällen ist eine Fettsucht aber mit hohen Leptinlevel assoziiert. Es besteht häufig eine Leptinresistenz. Dies bedeutet, dass die Leptinspiegel zwar hoch sind, das Ansprechen auf endogenes und exogenes Leptin aber vermindert ist. Dies könnte dadurch verursacht werden, dass der Transport von Leptin durch die Blut-Hirn-Schranke gestört ist (Munzberg, 2010), aber auch dadurch, dass ein Defekt in der von Leptin induzierten Signaltransduktionskaskade vorliegt (Banks, 2001). In diesem Fall hat eine Gabe von rekombinantem Leptin nur einen sehr geringen oder keinen Effekt (Zelissen et al., 2005).

1.7.2 Ghrelin

Ghrelin ist ein Ligand des Growth-Hormone-Secretagogue-Rezeptors GHS-R1a. Ghrelin ist ein Peptidhormon und besteht aus 28 Aminosäuren. Es wird in den Belegzellen der Magenschleimhaut, vor allem im Magenfundus, gebildet, jedoch findet man es in geringerer Konzentration auch im Dünndarm. Es existieren zwei unterschiedliche Formen von Ghrelin. Das acylierte Ghrelin ist an seiner dritten Aminosäure mit einer Octansäure verestert, welche für die biologische Funktion des Ghrelins wichtig ist (Kojima et al., 1999). Das desacylierte Ghrelin kann den GHS-R1a nicht aktivieren. Es konnte aber

festgestellt werden, dass es kardioprotektive und antiproliferative Funktionen hat (Boguszewski et al., 2010). Nur 10 bis 20 % des zirkulierenden Ghrelins sind acyliert, während 80 bis 90 % in der desacylierten Form vorliegt (Pemberton et al., 2008). Ghrelin ist das einzige bisher bekannte orexigene Hormon, das vom Verdauungstrakt gebildet wird. Es stimuliert nach peripherer und zentraler Administration den Appetit und die Nahrungsaufnahme bei Nagern (Tschöp et al., 2000). Auch beim Menschen steigert eine periphere Ghrelingabe Hungergefühl und Essensmenge. Bei gesunden Probanden konnte nach exogener Ghrelinzufuhr bei einer darauffolgenden Mahlzeit ein Anstieg der Essensaufnahme um 28 % beobachtet werden (Wren et al., 2001). Auch andere Studien berichten von einer ghrelininduzierten Erhöhung der Nahrungsaufnahme bei schlanken und adipösen Probanden (Druce et al., 2005) sowie bei Patienten, die an Anorexie leiden (Hotta et al., 2009). Ghrelin steigt kurz vor der Nahrungsaufnahme an, es initiiert also die Nahrungsaufnahme und bereitet den Körper auf die Energieaufnahme vor. Nach der Nahrungsaufnahme fällt es ab (Cummings, 2006). Die Ghrelinspiegel sind bei adipösen Menschen niedriger als bei normalgewichtigen Menschen und der postprandiale Abfall ist geringer. Mit einer Gewichtsabnahme steigen die Ghrelinlevel (Zwirska-Korczała et al., 2007; Cummings et al., 2002). Ghrelin spielt auch eine Rolle bei der Langzeitregulation des Körpergewichts. Es gelangt - wie Leptin - durch die Blut- Hirn-Schranke ins zentrale Nervensystem. Dort wirkt es als Gegenspieler des Leptins. Ghrelin aktiviert im Nucleus arcuatus NPY- und AgRP- exprimierende Neuronen (Nakazato et al., 2001). Die Ghrelinwirkung fehlt bei Tieren, die keine NPY- und AgRP-exprimierenden Neurone haben (Chen et al., 2004). Aber auch der Vagusnerv scheint für die Mediation der Ghrelinwirkung essentiell zu sein. Beim Menschen kommt es nach einer Vagotomie nicht mehr zu einer ghrelininduzierten Zunahme von Appetit und Nahrungsaufnahme (Le Roux et al., 2005). Wenn man bei Ratten den GHS-R1a auf Vagusfasern blockiert, verschwinden die von Ghrelin induzierten Effekte ebenfalls (Date et al., 2002). Über den Vagusnerv wird das Ghrelinsignal zum Hirnstamm und von dort aus zum Nucleus arcuatus geleitet.

1.7.3 PYY (Polypeptide YY)

PYY gehört zur Familie der PP-Proteine. Diese Proteine wirken über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren: Y1, Y2, Y3, Y4, Y5 (118). Es besteht aus 36 Aminosäuren und wird in den L-

Zellen des Darms proportional zur aufgenommenen Kalorienmenge synthetisiert. Der Hauptsyntheseort ist der distale Darm, die Gewebekonzentration von PYY ist im Dünndarm niedrig, im Dickdarm höher und im Mastdarm am höchsten (Adrian et al., 1985). Wie schon bei Ghrelin existieren auch bei PYY zwei verschiedene Formen, PYY 1-36 und PYY 3-36, welches die dominierende Form ist und durch Abspaltung zweier Aminosäuren durch das Enzym DPP (Dipeptidylpeptidase) IV am N-Terminus entsteht (Eberlein et al., 1989). Bei Tieren führt eine intrazerebroventrikuläre Gabe von PYY 3-36 zu einer Erhöhung von Appetit und Nahrungsaufnahme (Morley et al., 1985) während eine periphere Gabe oder eine Injektion in den Nucleus arcuatus einen Rückgang der Essensmenge bewirkt (Batterham et al., 2002). Beim Menschen bewirkt endogenes oder peripher appliziertes exogenes PYY 3-36 eine Verminderung von Appetit und Nahrungsaufnahme. Zwei Stunden nach intravenöser Gabe von PYY 3-36 kommt es zu einer Reduktion der Nahrungsmenge um etwa 30 %. Dies kann bei adipösen und normalgewichtigen Personen gleichermaßen beobachtet werden (Batterham et al., 2003). PYY 3-36 ist präprandial niedrig und steigt nach dem Essen schnell an. Es erreicht die höchste Plasmakonzentration nach ein bis zwei Stunden und bleibt für etwa 6 Stunden erhöht (Adrian et al., 1985). Adipöse Menschen haben niedrigere Plasmaspiegel von PYY 3-36 und der postprandiale Anstieg ist schwächer (Batterham et al., 2003). Auch PYY entfaltet- wie Ghrelin und Leptin- seine Wirkung hauptsächlich im Nucleus arcuatus des Hypothalamus. Dort bindet PYY 3-36 mit hoher Affinität an den Y2-Rezeptor im Nucleus arcuatus. Bei Mäusen, die keine Y2-Rezeptoren im Hypothalamus haben, kann keine Reduktion der Nahrungsaufnahme durch peripher appliziertes PYY 3-36 beobachtet werden (Batterham et al., 2002). PYY 3-36 inhibiert die orexigenen AgRP- und NPY-exprimierenden Neuronen und aktiviert die anorexigenen POMC-Neuronen (Ueno et al., 2008). Weiterhin wird davon ausgegangen, dass es seine Effekte auch über vagal afferente Fasern ausübt. Der Y2- Rezeptor wird auf afferenten vagalen Neuronen exprimiert und bei vagotomisierten Ratten führt peripher gegebenes PYY 3-36 nicht zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme (Koda et al., 2005). PYY 3-36 führt nicht nur kurzfristig zu einer Verminderung von Appetit und Essensmenge, sondern auch langfristig zu einer Gewichtsabnahme bei chronischer Verabreichung (Wren, 2008).

1.7.4 CCK (Cholezystokinin)

CCK wird hauptsächlich von den I-Zellen in Duodenum und Jejunum gebildet. Es hat nur eine sehr kurze Halbwertszeit von einigen Minuten. Nach einer Mahlzeit steigen die CCK-Spiegel im Plasma an und erreichen innerhalb von 15 Minuten einen Peak. CCK bleibt bis zu fünf Stunden nach einer Mahlzeit erhöht und steigt nach Konsum von fett- oder proteinreicher Nahrung stärker an als nach Aufnahme von kohlenhydratreichem Essen (Liddle, et al., 1985). Bei Menschen mit starker Adipositas sind die CCK-Plasmaspiegel niedriger als bei normalgewichtigen Personen (Kieffer et al., 1999). CCK bindet an den CCK-1 Rezeptor, der sich in großer Anzahl auf afferenten Fasern des Vagusnervs befindet. Dieser Nerv scheint also essentiell zu sein für die Mediation des CCK-Signals, das zum Nucleus tractus solitari weitergeleitet wird (Moran et al., 1997; Peters et al., 2006). CCK reduziert die Essensaufnahme und das Hungergefühl bei Menschen und Tieren (Kissileff et al., 1981; Stacher, 1995; Gibbs et al., 1973; Anika et al., 1981). Allerdings konnte auch beobachtet werden, dass Cholezystokinin bei Ratten zwar die Mahlzeitengröße und Länge vermindert, es dafür aber zu einer Verkürzung der Abstände zwischen den einzelnen Mahlzeiten kommt und damit das Körpergewicht und die Essensmenge insgesamt nicht reduziert ist (West et al., 1984). Wenn man Ratten über 24 Stunden kontinuierlich CCK infundiert, verschwindet dessen Effekt (Crawley et al., 1983). Cholezystokinin scheint also keine direkte Auswirkung auf das Körpergewicht zu haben. Es interagiert aber mit anderen Hormonen, die das Körpergewicht regulieren (Zwirska-Korczała et al., 2007).

1.8 Zielsetzung der Studie

Im Gegensatz zu Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen haben Patienten mit Kraniopharyngeomen ein schlechteres Behandlungsergebnis und leiden langfristig unter mehr assoziierten Folgekrankheiten. Besonders häufig beobachtet man bei Kraniopharyngeompatienten eine ausgeprägte Adipositas (Curtis et al., 1994; Lustig et al., 2003). Adipositas, besonders viszerale Adipositas, prädisponiert zur Entwicklung des metabolischen Syndroms (Alberti et al., 2005). In der Tat scheinen Kraniopharyngeompatienten häufig am metabolischen Syndrom zu leiden (Strinivasan et al., 2004; Sahakitrungruang et al., 2010). Dies scheint einerseits an einer durch den Tumor oder dessen Behandlung erworbenen hypothalamischen Schädigung zu liegen, welche zu

Adipositas führt (Müller et al., 2003), andererseits könnte auch ein Wachstumshormonmangel eine wichtige Rolle spielen (Pinto et al., 2000). Durch die hypothalamische Störung kann es zu einer Hyperphagie kommen, die dann zu Gewichtszunahme führt (Skorzewska et al., 1989). Jedoch gibt es einige Studien, die zeigen, dass Kraniopharyngeompatienten keine erhöhte Kalorienaufnahme aufweisen (Holmer et al., 2010). Weiterhin entsteht durch einen hypothalamischen Schaden eine autonome Imbalance mit Erhöhung der Aktivität des parasympathischen und Verminderung der Aktivität des sympathischen Nervensystems. Dadurch kann es zu einer vagal induzierten Hyperinsulinämie kommen, die dann wiederum zu einer Energiespeicherung in Form von Fett führt (Lustig et al., 1999). Auch kommt es durch die verminderte Aktivität des sympathischen Nervensystems zu einer geringeren Ruhestoffwechselrate. Der ventromediale Hypothalamus ist ein wichtiger Ursprungsort von deszendierenden hypothalamischen Bahnen (Ruffin et al., 1999). Es kann im Rahmen einer hypothalamischen Schädigung auch zu einer erhöhten Tagesschläfrigkeit und damit zu einer verminderten körperlichen Aktivität kommen, auch eine visuelle Beeinträchtigung oder eine neurologische Beeinträchtigung, welche durch den Tumor oder dessen Therapie entstanden ist, kann zu einer Abnahme der physischen Aktivität führen. In der Tat wurde bei Kraniopharyngeompatienten eine erhöhte Tagesschläfrigkeit und eine verminderte körperliche Aktivität nachgewiesen (Harz et al., 2003; Müller et al., 2002). Auch ein abgeschwächtes Ansprechen auf Leptin und hohes Serumleptin könnte in der Pathogenese der hypothalamischen Fettsucht eine Rolle spielen (Brabant et al., 1996; Roth et al., 1998). Eine weitere Hypothese ist, dass es durch erhöhte Ghrelinspiegel zur Entstehung der Adipositas kommt. Bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom konnte eine Ghrelinerhöhung beobachtet werden (Bizzarri et al., 2010). Sowohl das Kraniopharyngeom als auch das Prader-Willi-Syndrom sind Erkrankungen, bei denen eine hypothalamische Adipositas auftritt, jedoch konnte bei Kraniopharyngeompatienten bisher keine Ghrelinerhöhung nachgewiesen werden (Goldstone et al., 2005). Diese Patienten scheinen sogar niedrigere Ghrelinspiegel als andere adipöse Menschen zu haben (Roth et al., 2011). Schließlich konnte bei fettleibigen Kraniopharyngeompatienten eine Abschwächung der postprandialen PYY 3-36 Sekretion beobachtet werden (Roth et al., 2011), dadurch könnte es zu einer verminderten postprandialen Appetitsuppression kommen und damit zum früheren Einsetzen eines Hungergefühls und schließlich zur Gewichtszunahme.

Bei Kraniopharyngeompatienten kommt es im Vergleich zu gesunden Personen häufig zu einer Verminderung der Lebensqualität (Müller et al., 2001; Dekkers et al., 2006; Pereira et al., 2006). Jedoch konnte auch bei Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen eine Herabsetzung der Lebensqualität beobachtet werden (Dekkers et al., 2006).

Die meisten Studien zu Kraniopharyngeomen werden im Kindesalter durchgeführt, es gibt nur sehr wenige Informationen über Kraniopharyngeome bei Erwachsenen. Als Kontrollgruppe dienten in der vorliegenden Arbeit Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen, diese Kontrollgruppe haben wir aus folgenden Gründen gewählt:

1. Beide Patientengruppen haben gutartige Tumorerkrankungen im sellären/suprasellären Bereich, die keine Hormone produzieren
2. Bei beiden Erkrankungen kommt es zu multiplen endokrinen Ausfällen, so dass diese als Faktoren, die die Studienergebnisse beeinflussen könnten, in den Hintergrund treten
3. Im Gegensatz zum Kraniopharyngeom liegt das hormoninaktive Hypophysenadenom oft ausschließlich intrasellär. Eine hypothalamische Schädigung durch den Tumor oder dessen Therapie ist seltener zu beobachten

Ziel der Studie war es, bei erwachsenen Patienten mit Kraniopharyngeom Glucosemetabolismus, Fettstoffwechsel, Körperzusammensetzung und endokrine Faktoren wie Leptin, Ghrelin, PYY und CCK zu untersuchen und sie mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe zu vergleichen. Auch Lebensqualität, Essverhalten und Persönlichkeitsstruktur sollten evaluiert werden. Dadurch sollten folgende Fragen geklärt werden:

1. Treten das metabolische Syndrom und seine Komponenten bei Kraniopharyngeompatienten häufiger auf als bei anderen Patienten mit hormonellen Störungen aufgrund von Hypophysentumoren?
2. Sind Regulatoren von Appetit und Energiehaushalt bei Kraniopharyngeompatienten verändert und könnten sie eine Rolle spielen in der Entstehung der hypothalamischen Fettsucht?

3. Unterscheiden sich Patienten mit Kraniopharyngeomen von Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen bezüglich Lebensqualität, Essverhalten und Persönlichkeit?

2. Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenrekrutierung

Die durchgeführte Studie ist eine Querschnittsstudie, die Patienten wurden nur zu einem einzigen Zeitpunkt untersucht. Die Rekrutierung fand von August 2010 bis Februar 2011 statt. Rekrutiert wurden Patienten der Medizinischen Klinik- IV und des Max-Planck-Instituts in München. Diese Patienten hatten entweder ein Kraniopharyngeom oder ein hormoninaktives Hypophysenadenom und befanden sich deshalb in den letzten Jahren in regelmäßiger ambulanter Behandlung in einer der beiden Kliniken. Anhand von Patientenlisten, in denen Patienten mit der jeweiligen Erkrankung aufgelistet wurden, und anhand von Arztbriefen aus den letzten Jahren wurden Adresslisten erstellt, um die Patienten anzuschreiben. 106 Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom und 71 Patienten mit Kraniopharyngeom erhielten ein einseitiges Anschreiben, in welchem die Studie kurz beschrieben wurde und die Patienten aufgefordert wurden, daran teilzunehmen. Insgesamt meldeten sich 23 Kraniopharyngeompatienten und 40 Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen zur Teilnahme an, 7 Patienten mit

hormoninaktivem Hypophysenadenom wurden von der Studie ausgeschlossen, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten, so dass letztendlich 23 Kraniopharyngeompatienten und 33 Adenompatienten untersucht wurden. Weiterhin waren von 10 Kraniopharyngeompatienten bereits Untersuchungsergebnisse aus einer früheren Studie vorhanden, welche auch in die Auswertung einfließen, so dass insgesamt die Ergebnisse von 33 Kraniopharyngeompatienten und 33 Adenompatienten ausgewertet wurden. Die Patienten wurden bezüglich metabolischer Parameter, Lebensqualität und Körperzusammensetzung miteinander verglichen, die Untersuchungen fanden in einem Zeitraum von September 2010 bis März 2011 statt, 10 Kraniopharyngeompatienten wurden schon in den Jahren 2006 und 2007 untersucht. Ein positives Ethikvotum zur Studie lag vor. Jeder Patient wurde aufgeklärt und willigte schriftlich ein.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1. Einwilligung des Patienten zur Studienteilnahme, Unterschrift der Einverständniserklärung	1. Patient verweigert Teilnahme an der Studie
2. Kraniopharyngeom oder hormoninaktives Hypophysenadenom als zugrunde liegende Erkrankung	2. Andere Erkrankungen der Hypophysenregion, zum Beispiel Akromegalie und Prolaktinom
3. Männliche und weibliche Patienten ab 18 Jahren	3. Alter kleiner 18 Jahre
4. Hämoglobin-Wert größer oder gleich 12 mg/dl bei Frauen und 14 mg/dl bei Männern	4. Hämoglobin-Wert kleiner 12 mg/dl bei Frauen und kleiner 14 mg/dl bei Männern
	5. Patient mit Diabetes mellitus unter Insulintherapie

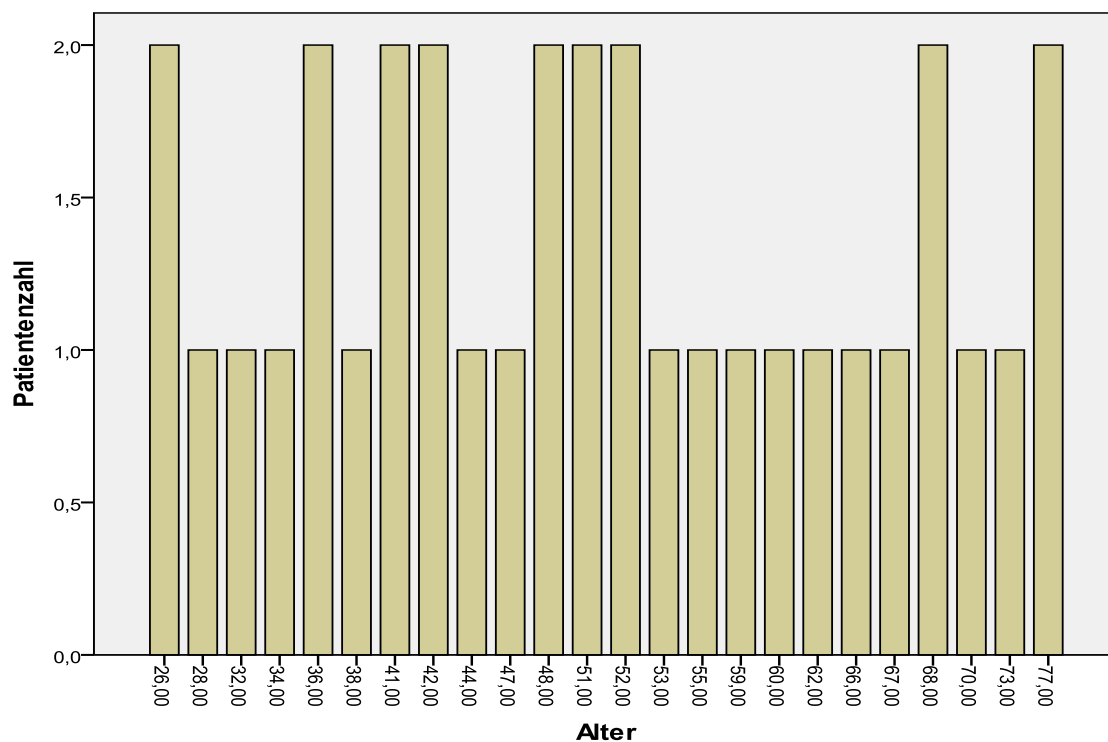
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

2.3 Probandencharakteristika

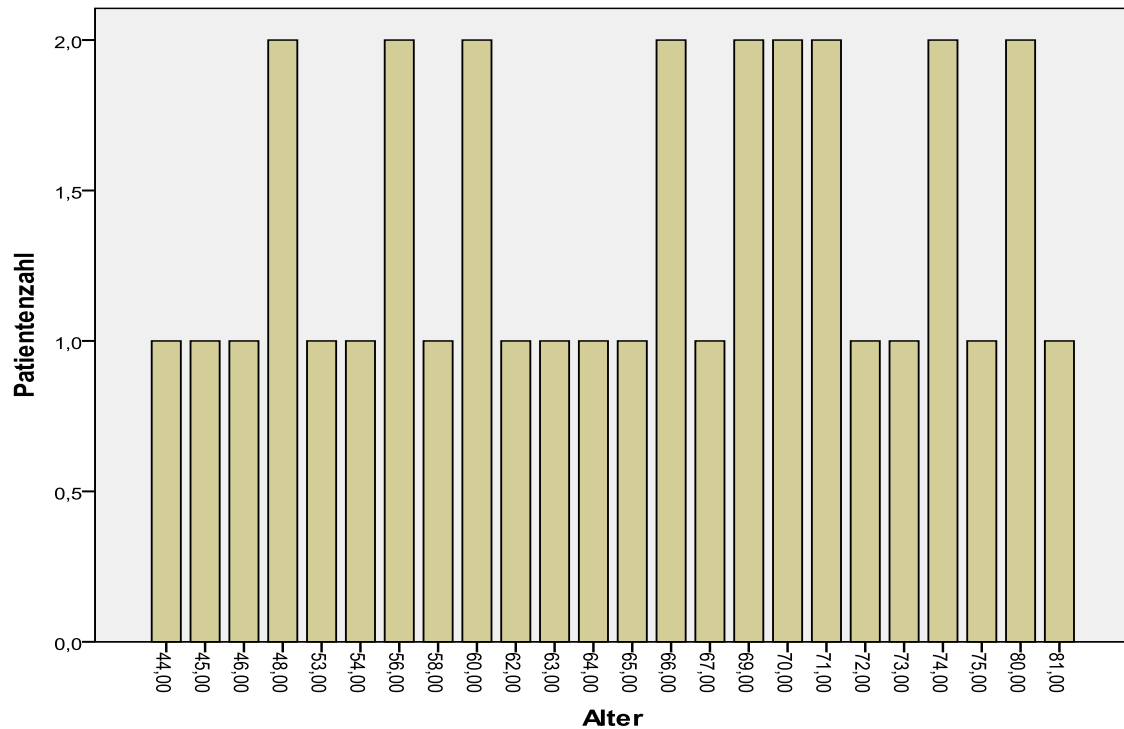
2.3.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Von den Patienten, die ein hormoninaktives Hypophysenadenom hatten, waren 24 (72,7 %) männlich und 9 (27,3 %) weiblich. Von den Kraniopharyngeompatienten waren 16 männlich (48,5 %) und 17 weiblich (51,5 %).

In der Gruppe der hormoninaktiven Hypophysenadenome zeigte sich eine Altersverteilung von 44 bis 81 Jahren bei einem Median von 66 Jahren, in der Gruppe der Kraniopharyngeome eine Altersverteilung von 26 bis 77 Jahren mit einem Median von 48 Jahren. Im Gesamtkollektiv lag die Altersspanne zwischen 26 und 81 Jahren mit einem Median von 59 Jahren.



Graphik 1: Graphische Altersverteilung Kraniopharyngeome im Säulendiagramm



Graphik 2: Graphische Altersverteilung hormoninaktive Hypophysenadenome im Säulendiagramm

2.3.2 Therapieformen in den Patientengruppen

	Kraniopharyngeom	Hormoninaktives Hypophysenadenom	Signifikanz
Operation	97,0 %	97,0 %	nicht signifikant (p = 1,000)
Transkranieller Zugang	75,0 %	9,4 %	signifikant (p < 0,001)
Bestrahlung	21,2 %	27,3 %	nicht signifikant (p = 0,180)

Tabelle 3: Therapieformen im untersuchten Patientenkollektiv aufgeteilt nach den beiden Patientengruppen: Diese Tabelle zeigt, wieviele der Patienten in den beiden Patientengruppen eine Operation und eine Bestrahlung hatten und wieviele davon einen transkraniellen oder einen transsphenoidalen Zugangsweg hatten

32 (97,0 %) der 33 Kranioopharyngeompatienten hat sich zur Tumorentfernung mindestens einer Operation unterzogen, davon wurden bei 5 Patienten (15,6 %) ein transsphenoidaler und bei 24 Patienten (75,0 %) ein transkranieller Zugang angewandt, bei den restlichen drei Patienten ist die Art des operativen Zugangswegs nicht bekannt, weil die Operation

bereits in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts durchgeführt wurde. Aus dieser Zeit waren keine Operationsprotokolle mehr vorhanden und die Patienten konnten sich nicht mehr erinnern, welcher Zugang verwendet wurde. Bei einer Patientin wurde lediglich stereotaktisch eine Biopsie entnommen und das zystische Kraniopharyngeom wurde mit einem VP-Shunt versorgt. 7 Patienten (21,2 %) wurden neben der Operation auch radiotherapeutisch behandelt, wobei 3 von diesen Patienten intrakavitär mit dem Radioisotop Yttrium-90 bestrahlt wurden.

32 Patienten aus der Patientengruppe mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen unterzogen sich mindestens einer Operation zur Tumorentfernung, dabei wurden 29 Patienten (90,6 %) transspenoidal und 3 Patienten (9,4 %) transkranial operiert. Ein Patient wurde nicht operiert, da er eine operative Entfernung des hormoninaktiven Hypophysenadenoms trotz bestehendem Hypogonadismus ablehnte. Eine postoperative Radiotherapie wurde in dieser Patientengruppe bei 9 Patienten (27,3 %) durchgeführt.

2.3.3 Hypophysenfunktion und Substitutionstherapie

	Kraniopharyngeom	Hormoninaktives Hypophysenadenom	Signifikanz
Corticotrope Insuffizienz	84,9 %	72,7 %	nicht signifikant (p = 0,240)
Gonadotrope Insuffizienz	90,9 %	81,8 %	nicht signifikant (p = 0,303)
Thyreotrope Insuffizienz	84,9 %	66,7 %	nicht signifikant (p = 0,150)
Somatotrope Insuffizienz	87,9 %	72,7 %	nicht signifikant (p = 0,215)
Diabetes Insipidus	54,6 %	15,2 %	signifikant (p = 0,002)

Tabelle 4: Hypophysäre Insuffizienzen: Diese Tabelle gibt einen Überblick über die Art und Häufigkeit der hypophysären Insuffizienzen in den Patientengruppen

	Kraniopharyngeom	Hormoninaktives Hypophysenadenom	Signifikanz
Hydrocortison	84,9 % des Gesamtkollektivs 100 % der Patienten mit corticotroper Insuffizienz	72,7 % des Gesamtkollektivs 100 % der Patienten mit corticotroper Insuffizienz	nicht signifikant (p = 0,367)
Sexualhormone	72,7 % des Gesamtkollektivs 80,0 % der Patienten mit gonadotroper Insuffizienz	66,7 % des Gesamtkollektivs 81,8 % der Patienten mit gonadotroper Insuffizienz	nicht signifikant (p = 0,789) nicht signifikant (p = 1,000)
L- Thyroxin	87,9 % des Gesamtkollektivs 100 % der Patienten mit thyreotroper Insuffizienz	69,7 % des Gesamtkollektivs 100 % der Patienten mit thyreotroper Insuffizienz	nicht signifikant (p = 0,130)
Wachstumshormon	42,4 % des Gesamtkollektivs 48,3 % der Patienten mit somatotroper Insuffizienz	24,2 % des Gesamtkollektivs 33,3 % der Patienten mit somatotroper Insuffizienz	nicht signifikant (p = 0,191) nicht signifikant (p = 0,401)
Desmopressin	54,6 % des Gesamtkollektivs 100 % der Patienten mit Diabetes insipidus	15,2 % des Gesamtkollektivs 100 % der Patienten mit Diabetes insipidus	signifikant (p = 0,002)

Tabelle 5: Medikamentöse Substitutionstherapie: Diese Tabelle stellt die Art und Häufigkeit der medikamentösen Substitutionstherapie in den Patientengruppen dar. Es wird gezeigt, welcher Anteil der gesamten Patientengruppe und welcher Anteil der hypophyseninsuffizienten Patienten mit dem jeweiligen Medikament substituiert wird.

In der Gruppe der Kranio-pharyngeompatienten hatten nur zwei Patienten keine endokrinen Ausfälle, bei den restlichen Studienteilnehmern (93,9 %) war mindestens eine hormonelle Achse insuffizient. Von den 33 Patienten hatten 29 (87,9 %) eine somatotrope, 30 (90,9 %) eine gonadotrope und jeweils 28 (84,9 %) eine thyreotrope und corticotrope Insuffizienz. Ein Diabetes insipidus lag bei 18 Patienten (54,6 %) vor. Bei 14 Patienten (42,4 %) wurde

eine Substitution mit Wachstumshormonen durchgeführt. 29 Patienten (87,9 %) erhielten L-Thyroxin, wobei bei einem dieser Patienten keine Insuffizienz der thyreotropen Hypophysenachse vorlag und das L-Thyroxin wegen einer Autoimmunthyreoiditis eingenommen werden musste. 28 Studienteilnehmer (84,8 %) erhielten Hydrocortison und 24 (72,7 %) substituierten Sexualhormone. 18 Patienten (54,6 %) benötigten Desmopressin.

Fünf Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom hatten eine völlig intakte Hypophysenfunktion. Von den 33 Studienteilnehmern in der Adenomgruppe hatten 24 (72,7 %) eine somatotrope, 27 (81,8 %) eine gonadotrope, 22 (66,7 %) eine thyreotrope und 24 (72,7 %) eine corticotrope Insuffizienz. 5 Patienten (15,2 %) hatten einen Diabetes insipidus. Insgesamt erhielten in dieser Patientengruppe 24 Patienten (72,7 %) Hydrocortison und 23 (69,7 %) L-Thyroxin, wobei einer der Patienten eine Autoimmunthyreoiditis hatte und deshalb L-Thyroxin einnahm. 8 Probanden (24,2 %) substituierten Wachstumshormon und 22 (66,7 %) Sexualhormone. Fünf Patienten (15,2 %) benötigten Minirin.

Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich nur bezüglich des Diabetes insipidus und der Minirinsubstitution, in der Kraniopharyngeomgruppe hatten signifikant mehr Patienten einen Diabetes insipidus ($p = 0,002$) und wurden daher signifikant häufiger mit Desmopressin behandelt ($p = 0,002$). Bei den anderen hypophysären Achsenausfällen - insbesondere der somatotropen Achse - zeigten sich keine Unterschiede.

2.3.4 Begleitmedikation

8 (24,2 %) der 33 Kraniopharyngeompatienten erhielten eine antidiabetische Therapie, während das nur bei einem (3,0 %) der 33 Adenompatienten der Fall war. Von den Patienten, die an einem hormoninaktiven Hypophysenadenom litten, erhielten 22 (66,7 %) eine antihypertensive Medikation, von den Patienten, die an einem Kraniopharyngeom erkrankt waren, hingegen nur 12 (36,4 %).

	Kraniopharyngeom	Hormoninaktives Hypophysenadenom	Signifikanz
Antidiabetika	24,2 %	3,0 %	p = 0,027
Antihypertonika	36,4 %	66,7 %	p = 0,026

Tabelle 6: Antihypertensive und antidiabetische Begleitmedikation: Diese Tabelle stellt den Anteil der Patienten in beiden Gruppen dar, die eine antidiabetische oder antihypertensive Begleitmedikation einnahmen

2.4 Untersuchungen

2.4.1 Zeitplan und Ablauf

Die Patienten kamen nach telefonischer Anmeldung nüchtern morgens zwischen 8 und 9 Uhr. Jeder der 66 Patienten wurde zunächst ausführlich über die Studienuntersuchungen und über deren mögliche Risiken aufgeklärt. Alle 66 Patienten gaben ihr mündliches und schriftliches Einverständnis. Die Patienteninformation, die die Patienten neben der Einverständniserklärung ebenfalls unterzeichneten, wurde den Patienten schon vor dem Untersuchungstag zugeschickt und vor Untersuchungsbeginn nochmals besprochen, die Patienten hatten genügend Zeit, Fragen zu stellen. Zunächst wurden alle Patienten gewogen und es wurden Blutdruck und Körpergröße sowie Taillen- und Hüftumfang gemessen. Dann wurde den Patienten ein großlumiger Zugang in eine Ellenbeugenvene gelegt. Nach der basalen Blutabnahme und Blutzuckerbestimmung begann der Patient mit dem Trinken der Glukoselösung für den OGTT (Oraler Glukosetoleranztest). Nachdem dieser beendet war, fand eine ausführliche Erhebung der Krankengeschichte statt. Danach wurden noch eine DXA (Dual energy x-ray absorptiometry) zur Bestimmung von Körperzusammensetzung und Knochendichte durchgeführt. Die gesamte Untersuchung dauerte vier Stunden, meistens wurden pro Untersuchungstag zwei Patienten einbestellt.

2.4.2 Erhebung der Anamnese

Nach dem oralen Glukosetoleranztest wurde bei jedem Patienten eine Anamnese erhoben. Es wurden folgende Informationen erhoben:

1. Medikamentöse Therapie

2. Krankheitsbeginn und Erstsymptome
3. Operationszeitpunkt und –ort
4. Art des operativen Zugangs
5. Weitere therapeutische Maßnahmen wie z. B. Bestrahlung
6. Krankheitsverlauf nach Therapie
7. Allgemeiner Gesundheitszustand und Begleiterkrankungen

2.4.3 Körperliche Untersuchung

Die Gewichtsbestimmung erfolgte mit einer Waage (Tanita) der Firma Soehnle (Nassau, Deutschland) Diese arbeitet nach dem Prinzip der Bioimpedanzmessung und kann den Körperfett- und -wassergehalt bestimmen. Die genaue Bezeichnung des verwendeten Modells ist Volga TR 51205. Die Patienten wurden nur in Unterwäsche und ohne Schuhe gewogen. Die Bestimmung von Hüft- und Taillenumfang erfolgte mit einem gewöhnlichen Maßband, wobei auf den nächsten vollen Zentimeter aufgerundet bzw. abgerundet wurde. Der Taillenumfang wurde in der Mitte zwischen Beckenkamm und Rippenbogen gemessen. Der Hüftumfang wurde an der breitesten Stelle des Gesäßes bestimmt. Der Blutdruck wurde nach der Methode von Riva-Rocci mit einer aufpumpbaren Oberarmmanschette gemessen, die Korotkoff- Geräusche wurden mit einem Stethoskop der Firma Littmann auskultiert.

2.4.4 Basale Blutentnahme

Bei der basalen Blutentnahme wurden folgende Parameter bestimmt: Natrium, Kalium, Phosphat, Calcium, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Eiweiß, Albumin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, Triglyzeride, ALAT, ASAT, Gamma-GT, LDH, CRP, Cortisol, DHEA, IGF-1, IGF-1 BP3, HGH, Östrogen, Progesteron bei Frauen, Testosteron bei Männern, TSH, fT3, fT4, Prolaktin, LH, FSH, HbA1c, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Hämoglobin, MCH, MCV, MCHC, C-Peptid. Die meisten Parameter wurden nicht ausgewertet, jedoch zur Routinekontrolle bestimmt.

2.4.5 OGTT (Oraler Glukosetoleranztest)

Einer der wichtigsten Abschnitte der gesamten Studienuntersuchung war der OGTT. Die Blutentnahmen des OGTT fanden zu folgenden Zeitpunkten statt: -15, 00, 30, 60, 120 und 180 Minuten. Zu jedem dieser Zeitpunkte wurde Blut für die Bestimmung folgender Parameter abgenommen: Insulin, Gesamtghrelin, Leptin, PYY 3-36 und CCK. Der Zeitpunkt -15 Minuten war zugleich der Zeitpunkt der basalen Blutentnahme. Danach wurde durch eine kontinuierliche Infusion mit 0,9 % NaCl der venöse Zugang für die folgenden Blutentnahmen offen gehalten. Nach 15 Minuten, also zum Zeitpunkt 00, wurde erneut Blut entnommen. Daraufhin wurde dem Patienten 300 ml Glukoselösung (Firma Roche, ACCU-CHECK® DEXTRO O.G-T) verabreicht, die insgesamt 75 g Glukose enthielt. Nachdem die Patienten diese Glukoselösung getrunken hatten, wurde nach 30, 60, 120 und 180 Minuten Blut entnommen. Zu jedem der 6 Blutentnahmezeitpunkte wurde außerdem die Glukosekonzentration im kapillären Vollblut der Fingerbeere bestimmt. Dazu wurde der Patient in den Finger gestochen und mehrere Blutropfen wurden in eine Kapillare gesaugt, bis eine Markierung erreicht war. Daraus wurde dann mit einem Automaten die Blutglukose in mg/dl bestimmt. Die Patienten saßen während der gesamten Laufzeit des OGTT in einem Untersuchungssessel, körperliche Anstrengungen wurden vermieden, auch Rauchen oder Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme waren während des OGTT nicht erlaubt.

Die Ergebnisse des OGTT wurden nach den Kriterien der American Diabetes Association bewertet:

Nüchternblutzucker < 90 mg/dl	Normwert
$90 \leq$ Nüchternblutzucker < 110 mg/dl	Abnorme Nüchternglukose
Nüchternblutzucker \geq 110 mg/dl	Diabetes mellitus

2 h-Wert im OGTT < 140 mg/dl	Normwert
140 mg/dl ≤ 2h-Wert im OGTT < 200 mg/dl	Pathologische Glukosetoleranz
2h- Wert im OGTT ≥ 200 mg/dl	Diabetes mellitus

Tabelle 7: Darstellung der Einteilung der OGTT-Ergebnisse nach den Kriterien der American Diabetes Association

2.4.6 DXA (Dual energy x-ray absorptiometry)

Durch die DXA können der Knochenmineralgehalt und die Knochenmineraldichte sowie die Körperfett- und -magermasse bestimmt werden. Bei dieser Untersuchungsmethode wird durch einen konventionellen Röntgenerators Röntgenstrahlung erzeugt. Durch einen „K-edge“-Filter, der aus seltenen Erdmetallen wie Cerium oder Samarium besteht, können aus dem Röntgenspektrum die für die Untersuchung benötigten Maxima herausgefiltert werden. Das erste Maximum liegt bei 38 bis 40 keV und das andere bei 70 keV. Diese beiden Röntgenstrahlen durchqueren dann den Körper. Sie werden durch die verschiedenen Gewebe unterschiedlich absorbiert und abgeschwächt. Die größte Abschwächung wird durch Knochengewebe verursacht, gefolgt von Magergewebe. Die geringste Abschwächung der Photonenstrahlen zeigt das Fettgewebe. Die Abschwächung wird durch den photoelektrischen Effekt und die Comptonsche Streuung bestimmt und durch einen Detektor gemessen. Das DXA-Gerät kann den R-Wert berechnen, dieser ermittelt sich aus dem Verhältnis der Abschwächung des niedrigerenergetischen und des hochenergetischen Röntgenstrahls.

Jeder Bildpunkt (Pixel) hat einen R-Wert, dieser ist abhängig von der Gewebszusammensetzung dieses Bildpunkts, zum Beispiel hat Knochen einen R-Wert von 2,86, Triglyzeride haben einen R-Wert von 1,21 und extra- und intrazelluläre Flüssigkeit hat einen R-Wert von 1,39 beziehungsweise 1,37. Durch den gemessenen R-Wert kann somit auf die Gewebszusammensetzung jedes einzelnen Pixels und damit auf die Körperzusammensetzung insgesamt geschlossen werden (Pietrobelli et al., 1996; Müller, 2007). Die Strahlenbelastung bei dieser Untersuchung ist sehr gering, sie beträgt 0,005 bis 0,01 mSv.

In dieser Studie wurde das Gerät Lunar Prodigy der Firma General Electrics in Nürnberg verwendet, es wurde ein DXA-Scan des gesamten Körpers durchgeführt. Die Patienten legten bei der Untersuchung die gesamte Kleidung mit Ausnahme der Unterwäsche ab, Ringe und anderer Schmuck wurden abgenommen. Der Patient wurde dann auf dem Untersuchungstisch platziert. In diesem Tisch befand sich ein Röntgengenerator, der Detektorarm war über dem Patienten. Diese Einheit aus Röntgenquelle und Detektor bewegten sich nun entlang des Untersuchungstisches. Die gesamte Untersuchung dauerte zwischen 15 und 20 Minuten.

Durch die DXA wurden der T-Wert und der Z-Wert ermittelt. Der T-Wert vergleicht die eigene Knochendichte mit der Knochendichte von jungen Erwachsenen, der Z-Wert mit der Knochendichte von Gleichaltrigen. Der T-Wert wird zur genauen Klassifizierung der Osteoporose verwendet, bei einem T-Wert größer oder gleich -1 liegt ein Normalbefund vor, bei einem T-Wert von -1 bis -2,5 liegt eine Osteopenie vor und bei einem T-Wert kleiner oder gleich -2,5 spricht man nach der WHO- Klassifikation von einer Osteoporose.

2.4.7 Körperfettwaage

Neben der DXA kam zur Bestimmung des Körperfetts auch eine Körperfettwaage zum Einsatz. Diese Waagen arbeiten nach dem Prinzip der Bioimpedanzmessung (BIA), sie liefern Informationen über das Körpergewicht, den Körperfettgehalt und den Körperwassergehalt. Die Bioimpedanzmessung stellt ein einfaches, kostengünstiges und nicht invasives Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung dar. BIA beruht auf dem Prinzip, dass der Widerstand, der einem Stromfluss durch den Körper entgegengesetzt ist, von drei Faktoren abhängig ist: der Länge des Flussweges, dem Volumen und dem Widerstand des leitenden Materials. Im menschlichen Körper leitet nur das elektrolythaltige Körperwasser den Strom gut, das Körperfett setzt dem Strom einen hohen Widerstand entgegen. Durch Messung des Widerstands, der einem Stromfluss durch den Körper entgegengesetzt ist, kann also auf das Körperwasser und damit auf die Körperzusammensetzung geschlossen werden. Unter Annahme, dass der Wassergehalt der fettfreien Masse mit 73,2 % konstant ist, lässt diese sich mit der Formel $\text{Fettfreie Masse} = \text{Gesamtkörperwasser} / 0,732$ kalkulieren, die Fettmasse berechnet sich dann, indem man die fettfreie Körpermasse vom Körpergewicht subtrahiert (Pateyjohns et al., 2006). Der

Patient stellt sich bis auf die Unterwäsche entkleidet auf die Metallflächen auf der Waage, die eine tetrapolare Elektrodenanordnung enthalten. Der Proband muss barfuß sein, damit ein optimaler Kontakt zu den Elektroden der Waage besteht, weiterhin ist es wichtig, dass die Füße warm sind und vor der Untersuchung gereinigt werden. Vor Beginn der Untersuchung müssen noch Körpergröße und Alter sowie Geschlecht des Patienten in das Gerät eingegeben werden. Das Körpergewicht in Kilogramm sowie der Körperfett- und -wassergehalt werden dann digital angezeigt.

2.5 Probengewinnung

Nach der Blutentnahme mussten die Proben für die Bestimmung von Insulin, Leptin, Gesamtghrelin, PYY 3-36 und CCK speziell vorbereitet werden. Zu jedem der sechs Blutentnahmezeitpunkte des OGTT wurde für die Messung dieser Parameter Blut entnommen, ein großes Serumröhrchen (7,5 ml), und ein großes EDTA- Röhrchen (7,5 ml) wurden bis zur Markierung gefüllt. Das EDTA-Röhrchen wurde vor und nach der Blutentnahme auf Eis gehalten, das Serum-Röhrchen auf Raumtemperatur. Nach jeder Blutentnahme wurden die Röhrchen sofort 10 Minuten lang bei 3000 Umdrehungen pro Minute und einer Temperatur von 15 Grad Celsius zentrifugiert. Unmittelbar danach wurde der Überstand, der durch die Zentrifugation entstanden ist, in kleine Eppendorf- Gefäße pipettiert. Für die Bestimmung von Insulin, Leptin und Gesamtghrelin wurden jeweils 500 µl Serum in drei Eppendorfgefäße pipettiert, für die Bestimmung von CCK und PYY 3-36 jeweils 500 µl des Überstands des großen EDTA-Röhrchens. Diese Eppendorfgefäße wurden dann bis zur Messung der oben genannten Parameter bei -30 Grad Celsius gelagert.

2.6 Labormethoden

Die Blutglukosekonzentration wurde aus kapillärem Vollblut durch ein automatisches Glukosemessgerät gemessen (Super GL ambulance, Müller Gerätebau GmbH). Insulin und C-Peptid wurden durch einen Radioimmunoassay (Adaltis, Casalecchino di Reno, Italien) gemessen. HbA1c- Werte wurden aus Vollblut nach DCCT/NGSB (Integra 700, Roche)

berechnet. HDL, Gesamtcholesterin und Triglyceride wurden durch einen colorimetrischen Test bestimmt, LDL wurde nach der Friedewaldformel aus Gesamtcholesterin, HDL und Triglyceridwerten berechnet. Leptin wurde durch einen in der Medizinischen Klinik IV in München entwickelten immunofluorometrischen Assay bestimmt (Wu et al., 2002). CCK wurde mit einem Radioimmunoassay der Firma Perkin Elmer (Massachusetts, USA) bestimmt, PYY 3-36 mit einem Radioimmunoassay der Firma Biotrend (Köln, Deutschland) und das Gesamtghrelin mit zwei ELISA der Firma Linco (Montana, USA). Die Bestimmung dieser metabolischen Hormone sowie der Parameter des Glukosemetabolismus, der Leberfunktion, des Fettstoffwechsels, der Hypophysenfunktion und aller anderen Routineparameter, die oben genannt sind, fand im Labor der Medizinischen Klinik IV statt.

2.7 Berechnungen

Aus den erhobenen Daten wurden folgende Werte berechnet:

- BMI (Body Mass Index) = $\text{Gewicht in kg} / \text{Größe in m}^2$
- WHR (Waist-to-hip ratio) = $\text{Taillenumfang in cm} / \text{Hüftumfang in cm}$
- WHtR (Waist-to-height ratio) = $\text{Taillenumfang in cm} / \text{Körpergröße in cm}$
- MAD (Mittlerer arterieller Blutdruck) = $\text{diastolischer Blutdruck} + 1/3 \times (\text{systolischer Blutdruck} - \text{diastolischer Blutdruck})$
- Glukose basal = $(\text{Glukose zum Zeitpunkt } -15 + \text{Glukose zum Zeitpunkt } 00 \text{ im OGTT}) / 2$
(analog dazu erfolgten die Berechnung von Insulin basal, Leptin basal, Gesamtghrelin basal, PYY 3-36 basal und CCK basal)
- AUC (Area under the curve) von Glucose, Insulin, Leptin, Gesamtghrelin, PYY 3-36, und CCK: Berechnung nach der Trapezoidregel
- HOMA-IR (Homeostasis model assessment- insulin resistance): $(\text{Glukose basal in mg/dl} \times \text{Insulin basal in } \mu\text{U/ml}) / 405$
- HOMA- β (Homeostasis model assessment- β -cell function): $(\text{Insulin basal in } \mu\text{U/ml} \times 20) / (\text{Glukose basal in mg/dl} \times 0,0555 - 3,5)$

- Glukose mittel: Mittelwert der Glukosekonzentrationen im OGTT
- Insulin mittel: Mittelwert der Insulinwerte im OGTT
- ISI- Matsuda (insulin sensitivity index- Matsuda):

$$10000/\sqrt{\text{Glukose (mittel)} \times \text{Insulin (mittel)} \times \text{Glukose (basal)} \times \text{Insulin (basal)}}$$

2.8 Fragebögen

Die Patienten wurden gebeten, im Rahmen der Studienuntersuchung elf Fragebögen auszufüllen, alle Fragebögen waren in deutscher Sprache verfasst.

2.8.1 Fragebogen zum Essverhalten (FEV)

Der Fragebogen zum Essverhalten nach Pudel und Westenhöfer (1989) untersucht mit seinen drei Subskalen wichtige Dimensionen des Essverhaltens:

1. Kognitive Kontrolle des Essverhaltens
2. Erlebte Hungergefühle
3. Störbarkeit des Essverhaltens

Weiterhin werden durch diesen Fragebogen anthropometrische und soziodemographische Daten überprüft. Diese Daten werden in den ersten acht von insgesamt 60 Fragen erfasst, während die restlichen 52 Fragen zu einer der drei Subskalen gehören, bei diesen Fragen kreuzen die Probanden entweder „trifft zu“ oder „trifft nicht zu“ an. Die erste Skala (Kognitive Kontrolle des Essverhaltens) überprüft die kognitive Kontrolle und Zügelung der Nahrungsaufnahme. Patienten und Probanden mit hohen Punktwerten in dieser Subskala zügeln die Nahrungsaufnahme stark, während bei niedrigen Punktzahlen eher ein ungezügelter Essverhalten vorliegt. Die zweite Skala beschreibt erlebte Hungergefühle. Hohe Punktwerte stehen hier für starken Hunger und eine erhöhte Essenszufuhr. Die dritte Skala (Störbarkeit des Essverhaltens) beschreibt die Störbarkeit des Essverhaltens durch äußere Faktoren oder emotionale Aspekte wie zum Beispiel Angst oder Trauer. Patienten mit hohen Punktzahlen in dieser Subskala weisen eine starke Störbarkeit des Essverhaltens auf, die oft mit einer erhöhten Nahrungsaufnahme verbunden ist. Die erste Skala korreliert

mit verminderter und die zweite Skala mit erhöhter Nahrungsaufnahme (Pudel und Westenhöfer, 1989). Der FEV wurde auf Reliabilität und Validität geprüft (Westenhöfer et al., 1999). Die Auswertung erfolgte mit zwei Schablonen, die Bearbeitungszeit pro Patient betrug zwischen 10 und 15 Minuten.

2.8.2 Eating Disorder Examination Questionnaire

Der Eating Disorder Examination- Fragebogen in der deutschen Bearbeitung von Hilbert et al (2006) wurde zur Erfassung von Essstörungen entwickelt. Er besteht aus vier Subskalen:

1. Restraint (gezügelt Essen)
2. Eating Concern (Sorgen bezüglich des Essens und Essverhaltens)
3. Weight Concern (Besorgnis bezüglich des Körpergewichts)
4. Shape Concern (Besorgnis über die Figur)

Die Restraint- Skala umfasst Determinanten der kognitiven Kontrolle von Nahrungsaufnahme und Essen, zum Beispiel den Versuch, die Nahrungsmenge einzuschränken und auf eine geringe Kalorienaufnahme zu achten. Die Eating Concern-Skala beschreibt das Nachdenken und die Besorgnis über das Essen. Die Weight Concern-Skala thematisiert die Bedeutung des Körpergewichts für den Probanden und die Shape Concern-Skala beschreibt die Beschäftigung der Probanden mit ihrer Figur und ihrem Erscheinungsbild. Bei jeder Frage können 0 bis 6 Punkte erreicht werden. Der Wert 0 bedeutet, dass das Merkmal (zum Beispiel Besorgnis über Figur, Essensmenge und Gewicht) in den letzten vier Wochen an keinem Tag vorhanden war, der Wert 6 bedeutet, dass das Merkmal jeden Tag vorhanden war, also beschreiben hohe Punktzahlen in den einzelnen Skalen eine starke Zügelung der Nahrungsaufnahme und eine große Besorgnis bezüglich Essensmenge, Gewicht und Figur. Zur Auswertung werden die Punkte in den vier Subskalen addiert und der Mittelwert gebildet. Die Subskalen 1 bis 3 bestehen aus 5 Items und die Subskala 4 (Weight Concern) aus 8 Items. Das Gesamtergebnis errechnet sich, indem man die Subskalenmittelwerte addiert und durch die Anzahl der Subskalen teilt (Hilbert et al., 2006). Der Fragebogen wurde auf Reliabilität und Validität untersucht (Tuschen-Caffier et al., 2005).

2.8.3 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck-Depressions-Inventar wurde 1961 von Beck et al. entwickelt (Beck et al., 1961) und ist ein Fragebogen zur Erfassung von depressiver Symptomatik. Er besteht aus insgesamt 21 Fragen, diese sind mit den Buchstaben A bis U gekennzeichnet und erfragen verschiedene Symptome von Depressionen wie zum Beispiel Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Selbsthass, Pessimismus, Arbeitsunfähigkeit und Schuldgefühle. Bei jeder Frage können zwischen 0 und 3 Punkte erreicht werden, wobei 0 Punkte bedeuten, dass das depressive Symptom, das durch die Frage erfasst wird, nicht vorkommt und 3 Punkte bedeuten, dass das depressive Symptom in besonders starker Ausprägung vorliegt. Die Auswertung erfolgt durch Addition der Punkte der Einzelfragen, so dass also insgesamt zwischen 0 und 63 Punkte erreicht werden können. Die Punktzahlen werden folgendermaßen interpretiert:

0-10 Punkte: es liegt keine Depression vor.

11-17 Punkte: es liegt eine leichte Depression vor

18 bis 23 Punkte: es liegt eine mittelgradige Depression vor

Ab 24 Punkten: es liegt eine schwere Depression vor

Die Bearbeitung des Fragebogens dauerte zwischen 10 und 15 Minuten. Der BDI ist ein valides Messinstrument zur Beurteilung einer depressiven Symptomatik (Richter et al., 1998; Oliver et al., 1984).

2.8.4 State-Trait-Angstinventar (STAI)

Das State-Trait-Angstinventar (STAI) von Spielberger, Gorsuch und Lushene (Spielberger et al., 1970) ist ein Fragebogen zur Erfassung von Angst. Er besteht aus zwei Subskalen, der STAI-X1- Subskala und der STAI-X2- Subskala. Beide Subskalen bestehen aus jeweils 20 Fragen. Durch die erste Subskala STAI-X1 wird die Zustandsangst beschrieben, das

heißt, die Angst, die in einem bestimmten Moment, hier zum Zeitpunkt der Testdurchführung, besteht. Dabei sind in dieser Skala 10 Fragen in Richtung Angst formuliert (zum Beispiel: ich bin bekümmert) und 10 Fragen in Richtung Angstfreiheit (zum Beispiel: ich bin gelöst) (Laux et al., 1981). Man beschreibt nun durch die Antwortmöglichkeiten „überhaupt nicht“, „ein wenig“, „ziemlich“ oder „sehr“, wie stark das abgefragte Merkmal zutrifft. Man kann zwischen einem und vier Punkten pro Frage erreichen, wobei ein Punkt für die Antwort „überhaupt nicht“ und vier Punkte für die Antwort „sehr“ vergeben werden. Die Fragen, die in Richtung Angstfreiheit formuliert sind, müssen dabei umgepolt werden. Das bedeutet, dass man den erreichten Punktwert von der Zahl 5 subtrahieren muss, um den tatsächlichen Punktwert zu erreichen. Die zweite Subskala, STAI-X2, untersucht die allgemeine Ängstlichkeit des Probanden, sie erfasst Angst als stabiles Persönlichkeitsmerkmal. Es wird nicht die situative, auf einen bestimmten Moment bezogene Angst, sondern die dauernd und allgemein vorhandene Angst erfragt. Auch diese Subskala besteht aus 20 Fragen, von der 13 in Richtung Angst, die anderen sieben Fragen in Richtung Angstfreiheit formuliert sind (Laux et al., 1981). Die Antwortmöglichkeiten sind „fast nie“, „manchmal“, „oft“, „fast immer“, auch hier kann man pro Frage 4 Punkte erreichen, wobei für die Antwort „fast nie“ ein Punkt und für die Antwort „fast immer“ vier Punkte vergeben werden. Die sieben Fragen, die in Richtung Angstfreiheit formuliert sind, müssen umgepolt werden. Reliabilität und Validität wurden eingehend geprüft (Laux et al., 1981). Die gesamte Bearbeitungsdauer für beide Subskalen betrug insgesamt 5 bis 10 Minuten.

2.8.5 Short Form-36 (SF-36)

Der SF-36 wurde ursprünglich im Jahr 1989 zur Verwendung in einer amerikanischen Multicenterstudie entwickelt, der Medical Outcome Study, in der die Leistung von Versicherungssystemen in Amerika geprüft wurde (Bullinger et al., 2000). Die endgültige überarbeitete Version, die aus 36 Frageelementen besteht, wurde 1992 von Ware und Sherbourne konstruiert (Ware et al., 1992). Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifender Fragebogen, der zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dient. Er umfasst folgende Dimensionen:

1. Körperliche Funktionsfähigkeit
2. Körperliche Rollenfunktion
3. Schmerzen
4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
5. Vitalität
6. Soziale Funktionsfähigkeit
7. Emotionale Rollenfunktion
8. Psychisches Wohlbefinden

Insgesamt besteht der SF-36 aus elf Fragen mit zwei bis zehn Unterfragen. Die Fragen werden entweder mit ja oder nein oder mit mehreren abgestuften Antworten wie zum Beispiel „immer“, „meistens“, „ziemlich oft“, „manchmal“, „selten“ und „nie“ beantwortet. Für jede der 8 Dimensionen wird bei der Auswertung ein Ergebniswert zwischen 0 und 100 ermittelt, je höher der Wert, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für die Auswertung existiert ein computerisiertes Auswertungsprogramm. Die Validität und Reliabilität wurde geprüft (Bullinger et al., 1998). Die gesamte Bearbeitungszeit betrug ungefähr 15 Minuten.

2.8.6 Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth-Schläfrigkeitsskala)

Dieser Fragebogen wurde zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit entwickelt (Johns, 1991). Die Probanden sollen dabei angeben, wie groß die Wahrscheinlichkeit des ungewollten Einschlafens in acht verschiedenen Alltagssituationen ist, zum Beispiel beim Fernsehen und im Sitzen lesend. Es können die Zahlen null bis drei angekreuzt werden. Die Zahl 0 bedeutet, dass man in der jeweiligen Situation niemals einschlafen würde, die Zahl 3 bedeutet hingegen eine hohe Wahrscheinlichkeit des Einschlafens. Zur Auswertung werden die einzelnen Zahlen einfach addiert, ein hoher Summenwert steht für eine hohe Tagesschläfrigkeit. Es können zwischen 0 und 24 Gesamtpunkte erreicht werden, die Bearbeitung des gesamten Fragebogens dauert etwa 5 Minuten.

2.8.7 Revised Eysenck Personality Questionnaire

Der Revised Eysenck Personality Questionnaire (EPQ-R) wurde 1991 entwickelt (Eysenck, 1991) und 1999 von Ruch in deutscher Kurzform entworfen (Ruch, 1999).

Dieser Fragebogen dient zur Erfassung der Superfaktoren der Persönlichkeit nach Eysenck, nämlich Psychotizismus, Neurotizismus und Extraversion. Die vierte Dimension, die sogenannte Lügenskala, dieses Fragebogens soll kontrollieren, ob der Patient dazu tendiert, in Richtung der sozialen Erwünschtheit zu antworten. Der EPQ-RK enthält 50 Fragen, welche sich auf die 4 Kategorien aufteilen, 14 Fragen dienen zur Erfassung von Psychotizismus (unter anderem charakterisiert durch Aggressivität und Gefühllosigkeit) und jeweils 12 zur Erfassung von Neurotizismus (gekennzeichnet durch Merkmale wie Launenhaftigkeit und geringe Selbstachtung sowie Schuldgefühle) und Extraversion (gekennzeichnet durch Eigenschaften wie Impulsivität und Risikofreudigkeit). Weitere 12 Fragen bilden die Lügenskala, zum Beispiel: „Haben Sie beim Spiel schon einmal gemogelt“. Als Antwortmöglichkeiten stehen „ja“ und „nein“ zur Verfügung. Die Auswertung erfolgt computergestützt.

2.8.8 Quality of Life Assessment of GHD in Adults (Qol AGHDA)

Der Qol-AGHDA von McKenna et al. (McKenna et al., 1999) ist ein Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel. Er besteht aus 25 Items, welche Beeinträchtigungen abfragen, die bei Patienten mit Wachstumshormonmangel häufig bestehen. Beispiele hierfür sind Müdigkeit, Erschöpfung, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie soziale Isolation. Die 25 Aussagen des Fragebogens können mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden. Zur Auswertung werden die „ja“ Antworten gezählt und die Summe dieser Antworten stellt den erreichten Punktwert im Test dar, es sind also zwischen 0 und 25 Punkte möglich. Eine hohe Punktzahl bedeutet, dass eine starke Einschränkung der Lebensqualität bei dem getesteten Probanden vorliegt. Die Bearbeitung dieses Tests dauert etwa 10 Minuten.

2.8.9 Euro-Qol

Der Euro-Qol wurde in dieser Studie in der deutschen Übersetzung von Graf von der Schulenburg et al. verwendet (von der Schulenburg et al., 1998). In diesem Fragebogen werden fünf Kriterien abgefragt, die die Lebensqualität beeinflussen:

1. Mobilität
2. Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen
3. Allgemeine Tätigkeiten wie zum Beispiel Hausarbeit und Freizeitaktivitäten
4. Schmerzen und körperliche Beschwerden
5. Angst und Niedergeschlagenheit

Bei jedem dieser 5 Items gibt es 3 Antwortmöglichkeiten, man kann einen Punkt, zwei oder drei Punkte erreichen. Ein Punkt wird erreicht, wenn das abgefragte Kriterium nicht vorhanden ist (keine Schmerzen), zwei Punkte, wenn es in mäßiger Ausprägung vorhanden ist (mäßige Schmerzen) und drei Punkte, wenn das abgefragte Kriterium in starker Ausprägung vorhanden ist (extreme Schmerzen). Zur Auswertung wurde jedes der fünf Kriterien einzeln bewertet. Es wurde daher untersucht, wie viele Patienten in den beiden Krankheitsgruppen einen Punkt, zwei oder drei Punkte hatten und dadurch wurden die beiden Patientengruppen verglichen.

Neben diesen fünf abgefragten Faktoren der Lebensqualität besteht der Euro-Qol noch aus einer visuellen Analogskala. Dabei gibt der Patient an, wie gut oder schlecht sein Gesundheitszustand ist. Dabei stellt der Wert 0 den denkbar schlechtesten und der Wert 100 den denkbar besten Gesundheitszustand dar, der Patient muss dann einen Wert von 0 bis 100 wählen, der seinen aktuellen Gesundheitszustand am besten repräsentiert. Die Gesamtbearbeitungsdauer dieses Fragebogens beträgt 5 Minuten.

2.8.10 Fragebogen zum Körperbild (FKB-20)

Der Fragebogen zum Körperbild (FKB-20) wurde von Clement und Löwe entwickelt (Löwe, Clement, 1996). Dieser Fragebogen erfasst Körperbildstörungen sowie subjektive Aspekte des Körpererlebens. Er misst zwei unabhängige Dimensionen des Körperbilds, nämlich

1. Ablehnende Körperbewertung (AKB)
2. Vitale Körperdynamik (VKD)

Der FKB-20 besteht insgesamt aus 20 Fragen, wobei zu jeder der oben genannten Dimensionen 10 Fragen gehören. Durch die Skala „Ablehnende Körperbewertung“ wird beschrieben, in welchem Maße sich der Proband im eigenen Körper wohlfühlt, außerdem wird die äußere Körpererscheinung beurteilt. Die Skala „Vitale Körperdynamik“ beschreibt den energetischen und bewegungsbezogenen Anteil des Körperbildes, es wird thematisiert, wie Kraft, Fitness und Gesundheit durch den Probanden eingeschätzt werden (Clement, Löwe, 1996). Bei der Beantwortung jedes Items stehen folgende Antwortmöglichkeiten zur Verfügung: „trifft nicht zu“, „trifft kaum zu“, „trifft teilweise zu“, „trifft weitgehend zu“ oder „trifft völlig zu“. Es werden also pro Item zwischen einem und fünf Punkte vergeben. Die Antwort „trifft nicht zu“ wird mit einem Punkt verrechnet, die Antwort „trifft völlig zu“ mit 5 Punkten. Die Fragen 5 und 19 müssen zur Auswertung umgepolt werden. Die Punktzahlen der einzelnen Items werden dann für beide Skalen getrennt addiert. Hohe Werte in der Dimension AKB bedeuten eine stark ablehnende Bewertung des eigenen Körpers. Eine hohe Punktzahl in der Skala VKD bedeutet, dass Kraft, Fitness und Gesundheit vom Probanden sehr ausgeprägt empfunden werden. Die Bearbeitung des Fragebogens dauert etwa 10 Minuten.

2.8.11 Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ)

Der Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) wurde von Cloninger entwickelt (1987). Er untersucht drei weitestgehend unabhängige Dimensionen der menschlichen Persönlichkeit und des Charakters, die genetisch determiniert sind. Diese drei Dimensionen bestehen aus jeweils 4 Unterdimensionen:

1. Neugierverhalten
(Impulsivität, Extravaganz, Unordentlichkeit, Unternehmungslust)
2. Schadens- und Risikovermeidung
(Pessimismus, Furchtsamkeit, Schüchternheit, Ermüdbarkeit)

3. Belohnungsabhängigkeit

(Sentimentalität und Empfindsamkeit, Ausdauer und Beharrlichkeit, Abhängigkeit, Anhänglichkeit)

Die erste Dimension, das Neugierverhalten, beschreibt den Umgang einer Person mit einer neuen, unbekanntem Situation. Personen mit einem starken Neugierverhalten gelten als neugierig, impulsiv und unordentlich, Personen mit einem geringen Neugierverhalten sind eher gleichgültig und nachdenklich, ordentlich und organisiert. Die zweite Dimension beschreibt den Umgang mit Risikosituationen beziehungsweise deren Vermeidung. Personen mit stark ausgeprägter Tendenz zur Schadensvermeidung gelten als ängstlich, besorgt und leicht ermüdbar, während Menschen mit einem gering ausgeprägten Schadensvermeidungsverhalten eher optimistisch, zuversichtlich und vital sind. Die dritte Dimension charakterisiert die Abhängigkeit von Belohnungen. Ist dieses Merkmal bei einer Person deutlich ausgeprägt, ist diese empfindsam, warmherzig, aber auch abhängig. Bei geringer Ausprägung dieses Merkmals ist dieser Mensch hingegen zweckorientiert, unabhängig und zurückgezogen (Cloninger et al.). Insgesamt besteht der Fragebogen aus 100 Items, wobei die ersten beiden der oben genannten Kategorien aus jeweils 34 und die letzte Kategorie aus 32 Items besteht. Die Items werden mit „stimmt“ (1 Punkt) oder „stimmt nicht“ (0 Punkte) beantwortet. Die Bearbeitung des TPQ dauert insgesamt etwa 25 Minuten.

2.9 Statistische Methoden

Zur Datenanalyse wurde das Computerprogramm SPSS (Version 18.0; Chicago, IL) verwendet. Die Ergebnisse wurden als Median und Range dargestellt, da aufgrund der geringen Gruppengrößen nicht von einer Normalverteilung auszugehen ist. Der Vergleich zwischen den beiden Krankheitsgruppen erfolgte mit dem Mann-Whitney U Test für unverbundene Stichproben. Zum Vergleich von prozentualen Häufigkeiten wurde der exakte Fisher-Test verwendet. Korrelationskoeffizienten wurden nach Spearman berechnet. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert $\leq 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

In den folgenden Boxplotdiagrammen und Tortendiagrammen sind die Ergebnisse aus den beiden Studiengruppen dargestellt, wobei die Kraniopharyngeomgruppe mit KP und blauer Balkenfarbe und die Gruppe der hormoninaktiven Hypophysenadenome mit HIHA und roter Balkenfarbe zur besseren Übersichtlichkeit der Diagramme abgekürzt wird.

3.1 Körperfettanteil ermittelt durch DXA

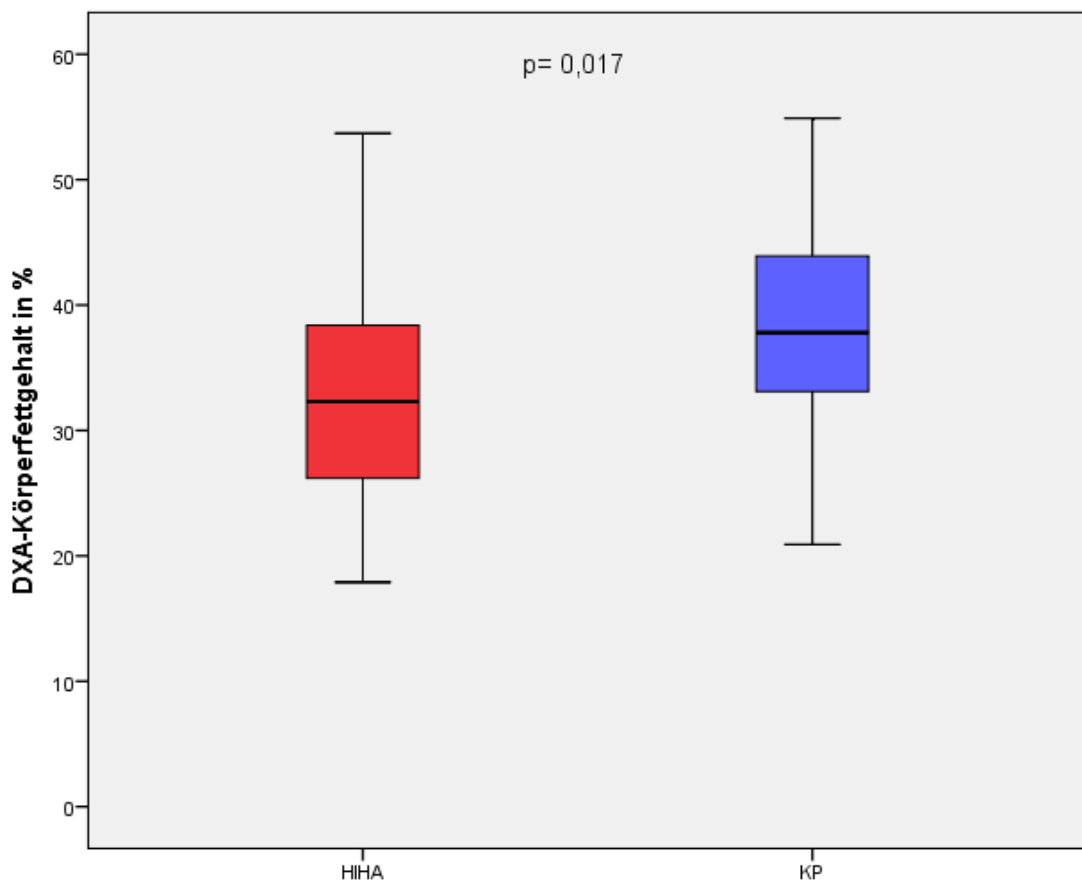


Abbildung 3:

In dieser Abbildung ist der durch DXA ermittelte prozentuale Körperfettgehalt der beiden Patientengruppen als Boxplot dargestellt. Die Box wird dabei durch das obere und das untere Quartil begrenzt. Die beiden Patientengruppen unterscheiden sich signifikant

bezüglich des prozentualen Körperfettgehalts, der durch die DXA ermittelt wurde ($p = 0,017$). Der mediane Körperfettgehalt beträgt 32,5 % bei den Adenompatienten (Range: 17,9 % bis 53,7 %) und 38,5 % (Range: 20,9 % bis 54,9 %) bei den Kraniopharyngeompatienten.

3.2 Körperfettanteil ermittelt durch BIA

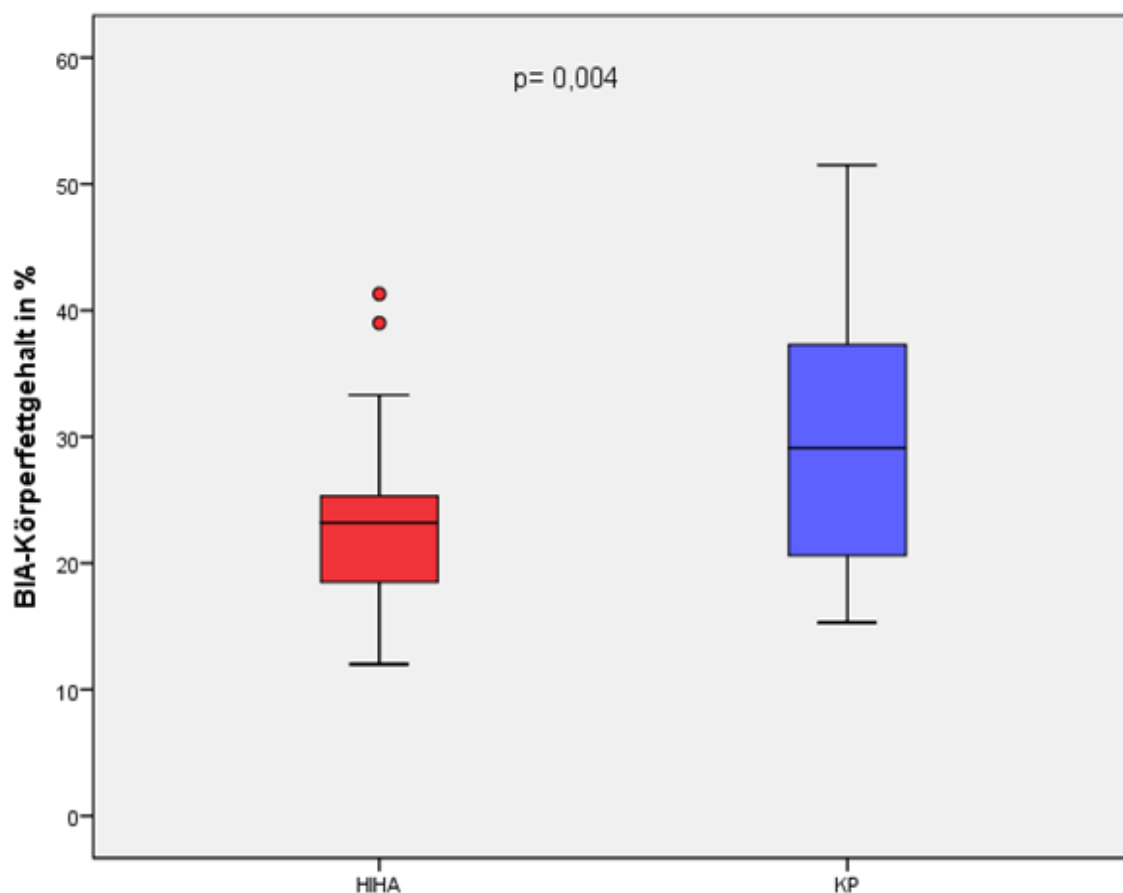


Abbildung 4:

In dieser Abbildung wird in weiteren Boxplots der prozentuale Körperfettanteil, der durch die BIA ermittelt wurde, dargestellt. Kraniopharyngeompatienten (medianer Körperfettgehalt 29,1 %, Range von 15,3 % bis 51,5 %) und Adenompatienten (medianer Körperfettgehalt 23,2 %, Range von 12,0 % Prozent bis 41,3 %) unterscheiden sich hierbei signifikant ($p = 0,004$).

3.3 Glukosestoffwechsel

3.3.1 Glukoseverlauf im OGTT

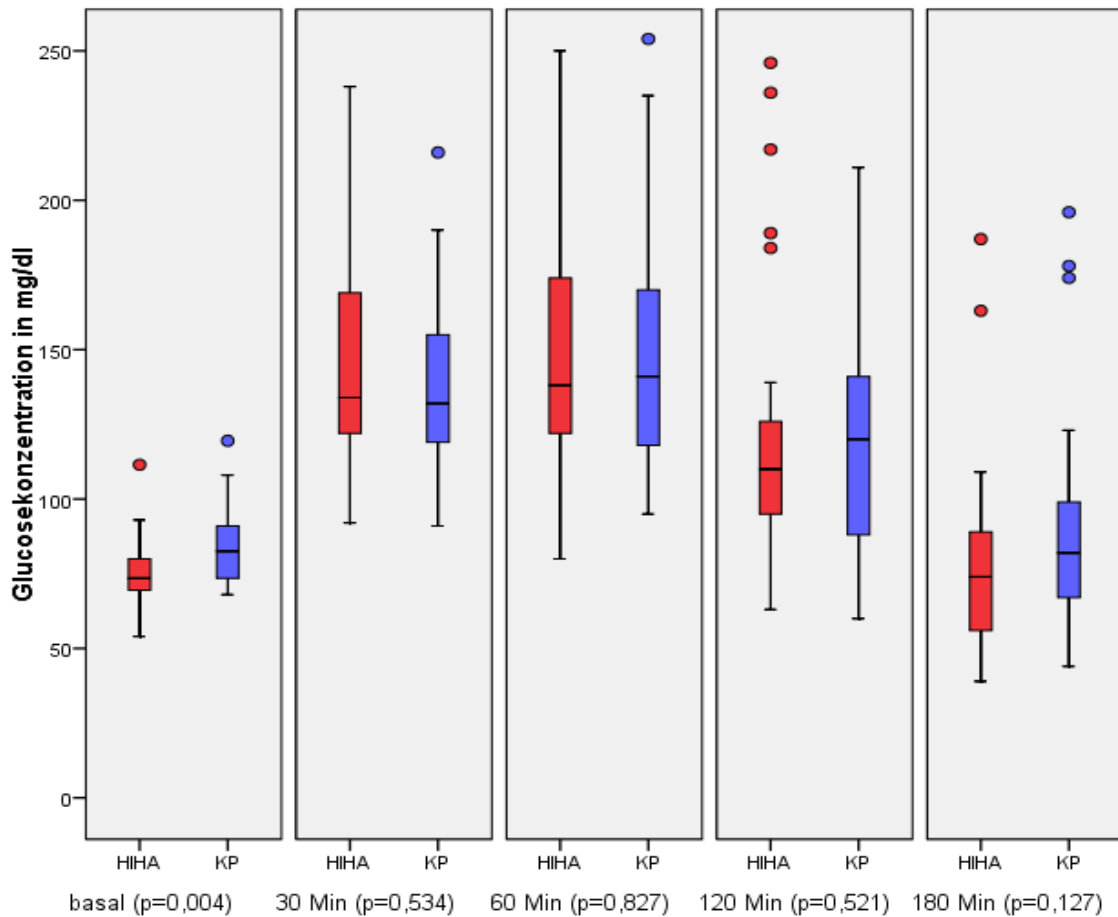


Abbildung 5:

In diesen Boxplots werden die medianen Glukosekonzentrationen der beiden Krankheitsgruppen während des OGTT dargestellt.

1. Basalwert:

Kraniopharyngeom: Median: 82,5 mg/dl, Range: 68 bis 119,5 mg/dl

Hormoninakt. Hypophysenadenom: Median: 73,5 mg/dl, Range: 54 bis 111,5 mg/dl

Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des basalen Glukosewerts zwischen den beiden Erkrankungsgruppen ($p = 0,004$)

2. 30 Minuten nach Glukosegabe

Kraniopharyngeom: Median: 132 mg/dl, Range: 91 bis 216 mg/dl

Hormoninakt. Hypophysenadenom: 134 mg/dl, Range: 92 bis 238 mg/dl

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Glukosekonzentration nach 30 Minuten zwischen den beiden Erkrankungsgruppen ($p = 0,534$)

3. 60 Minuten nach Glukosegabe

Kraniopharyngeom: Median: 141 mg/dl, Range: 95 bis 296 mg/dl

Hormoninakt. Hypophysenadenom: Median: 138 mg/dl, Range: 80 bis 250 mg/dl

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Glukosekonzentration zwischen den beiden Erkrankungsgruppen festgestellt ($p = 0,827$)

4. 120 Minuten nach Glukosegabe

Kraniopharyngeom: Median: 120 mg/dl, Range: 60 bis 291 mg/dl

Hormoninakt. Hypophysenadenom: 110 mg/dl, Range: 63 bis 246 mg/dl

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Erkrankungsgruppen bezüglich der Glukosekonzentration ($p = 0,521$)

5. 180 Minuten nach Glukosegabe

Kraniopharyngeom: Median: 82 mg/dl, Range: 44 bis 196 mg/dl

Hormoninakt. Hypophysenadenom: Median: 74 mg/dl, Range: 39 bis 187 mg/dl

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Erkrankungsgruppen bezüglich der Glukosekonzentration vor ($p = 0,127$)

Die AUC Glukose betrug bei den Kranioopharyngeompatienten 21660 mg/dl*min und bei den Adenompatienten 20295 mg/dl*min, ein statistisch signifikanter Unterschied liegt nicht vor ($p = 0,696$).

3.3.2 HbA1c

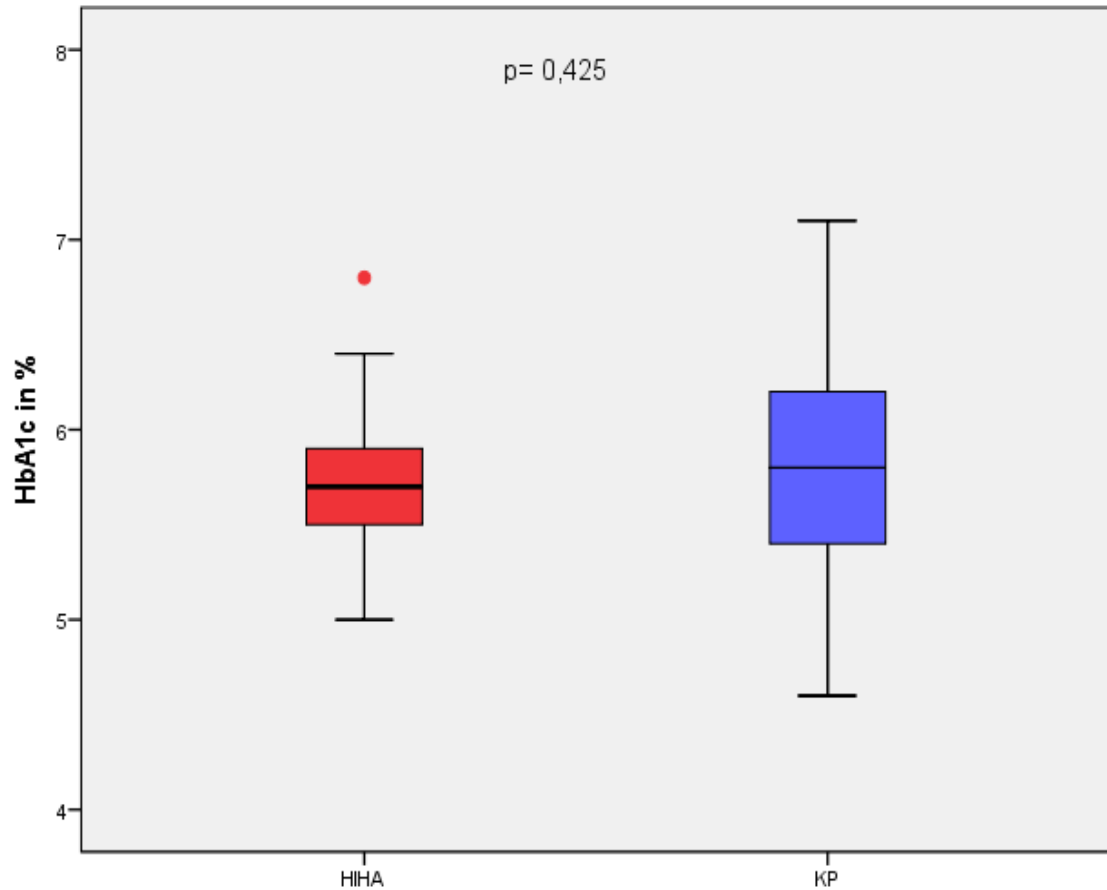
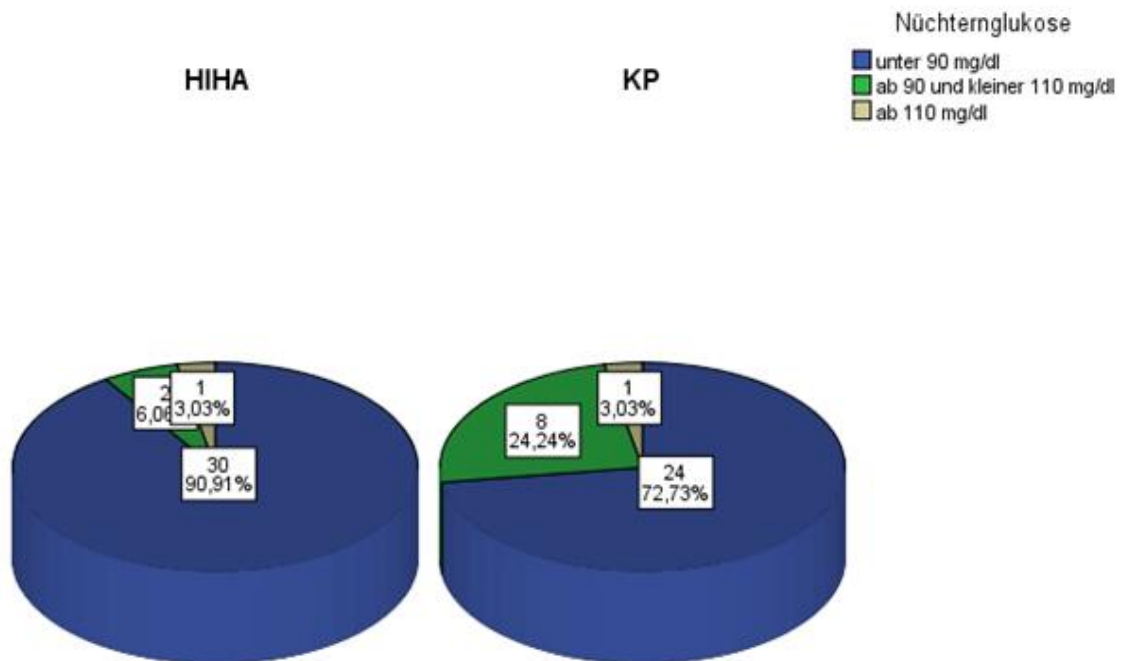


Abbildung 6:

Diese Abbildung vergleicht mittels Boxplots das glykosylierte Hämoglobin in Prozent zwischen den beiden Patientengruppen. Bei den Kraniopharyngeompatienten war der mediane HbA1c 5,8% (Range: 4,6 bis 10,2 %), bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom lag der mediane HbA1c bei 5,7 % (Range: 5,0 bis 6,8 %). Zwischen den beiden Patientengruppen besteht bezüglich des glykosylierten Hämoglobins kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,425$).

3.3.3 Pathologische Nüchternglukose



p = 0,108 (regelrechte vs. pathologische Nüchternglukose)

Abbildung 7:

In diesen beiden Tortendiagrammen wird die Nüchternglukosekonzentration, die in drei Bereiche eingeteilt wurde, dargestellt. Diese drei Bereiche beschreiben gemäß den Kriterien der American Diabetes Association normale (< 90 mg/dl) und pathologische ($90 \leq$ Nüchternglukose < 110 mg/dl) Nüchternglukosewerte im kapillären Vollblut sowie als dritten Bereich Konzentrationen, die für einen manifesten Diabetes mellitus sprechen (≥ 110 mg/dl). 30 Patienten (90,9 %) mit einem Hypophysenadenom und 24 Patienten (72,7 %) mit einem Kraniopharyngeom hatten eine normale Nüchternglukosekonzentration, also weniger als 90 mg/dl. Eine Nüchternglukosekonzentration von mindestens 90 mg/dl aber weniger als 110 mg/dl hatten 2 Adenompatienten (6,1 %) und 9 Kraniopharyngeompatienten (24,2 %). In beiden Gruppen hatte ein Patient (3,0 %) eine Nüchternglukosekonzentration von mindestens 110 mg/dl. Insgesamt kann man also sagen, dass in der Gruppe der Kraniopharyngeompatienten nur 72,7 %, in der Gruppe der

Adenompatienten aber 90,9 % eine normale Nüchternglukosekonzentration hatten. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,108$).

3.3.4 Pathologische Glukosetoleranz

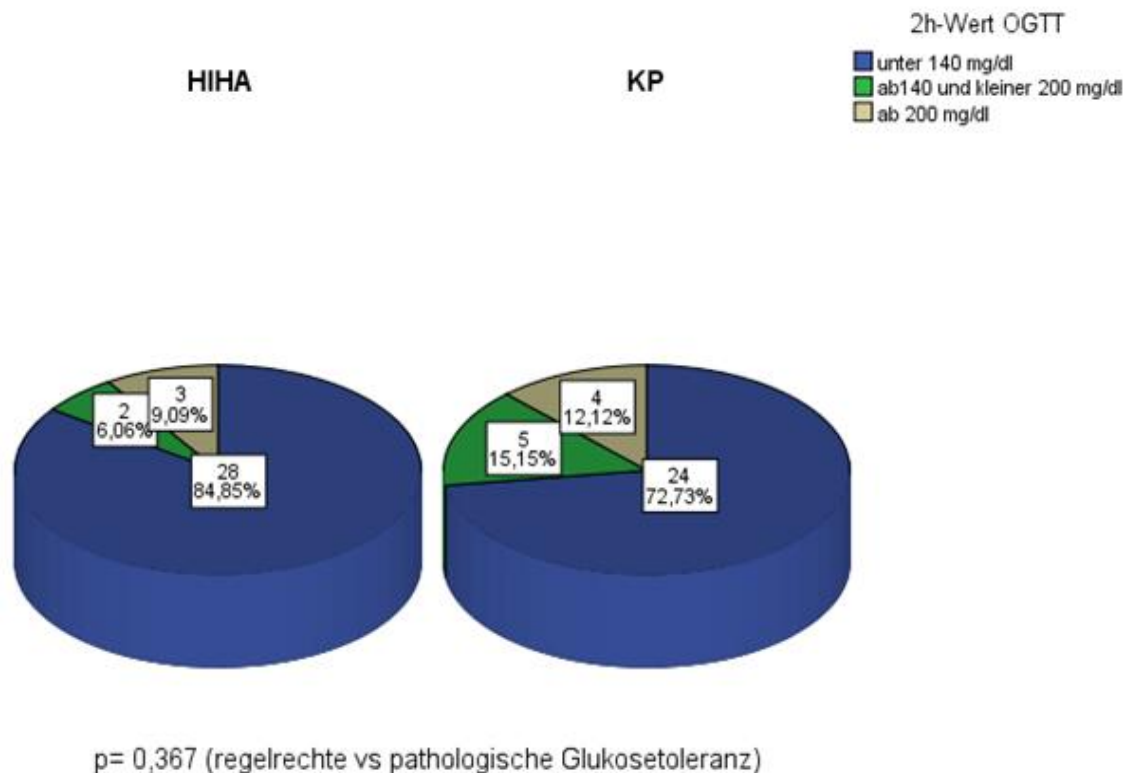


Abbildung 8:

In diesem Tortendiagramm wird die Glukosekonzentration, die zwei Stunden nach Glukosegabe im kapillären Vollblut gemessen wurde, dargestellt. Dabei wird diese Glukosekonzentration gemäß den Kriterien der American Diabetes Association in drei Bereiche eingeteilt. Bei einem Glukoselevel < 140 mg/dl liegt eine normale Glukosetoleranz vor, ab 140 mg/dl besteht eine pathologische Glukosetoleranz und Werte ab 200 mg/dl sprechen für das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Eine regelrechte Glukosetoleranz lag bei 24 (72,7 %) der Kraniopharyngeompatienten und bei 28 (84,9 %) der Adenompatienten vor, während sich eine pathologische Glukosetoleranz bei 5 Patienten (15,2 %) aus der Kraniopharyngeomgruppe und bei 2 Patienten (6,1 %) aus der

Adenomgruppe zeigte. Werte, die für das Vorliegen eines Diabetes mellitus sprechen, lagen bei 4 Kraniopharyngeompatienten (12,1 %) und bei 3 Adenompatienten (9,1 %) vor. Insgesamt hatten also in der Gruppe der Kraniopharyngeompatienten nur 72,7 % eine regelrechte Glukosetoleranz, während dies bei 84,9 % in der Gruppe der Adenompatienten der Fall war. Bezüglich dieser Häufigkeiten besteht jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,367$).

3.4 Insulin, Insulinsensitivität und C-Peptid

3.4.1 Insulinverlauf im OGTT

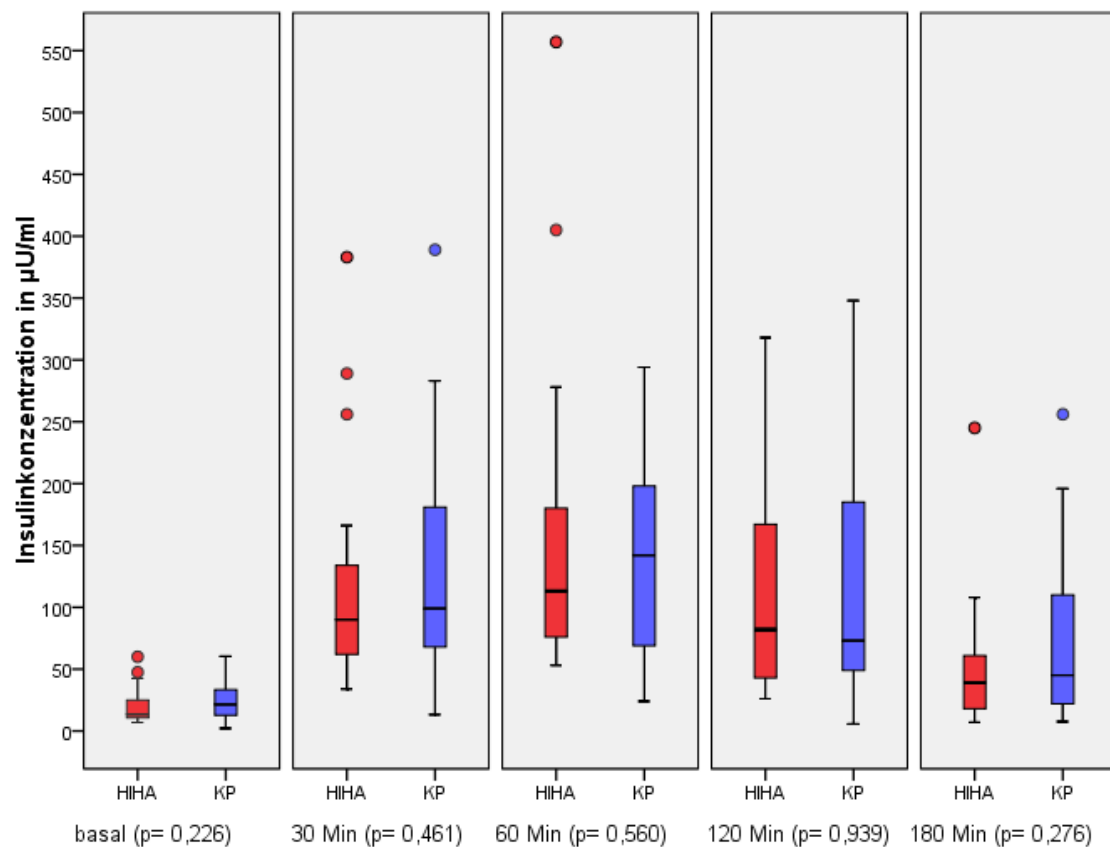


Abbildung 9:

In diesen Boxplots werden die medianen Insulinkonzentrationen der beiden Krankheitsgruppen während des OGTT dargestellt:

1. Basalwert:

Kraniopharyngeom: Median: 22 $\mu\text{U/ml}$, Range: 2,2 bis 60,5 $\mu\text{U/ml}$

Hormoninakt. Hypophysenadenom: Median: 13 $\mu\text{U/ml}$, Range: 7,0 bis 60 $\mu\text{U/ml}$

Zwischen den beiden Erkrankungsgruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der basalen Insulinkonzentration ($p = 0,226$).

2. 30 Minuten nach Glukosegabe

Kraniopharyngeom: Median: 99 $\mu\text{U/ml}$, Range: 13,2 bis 389 $\mu\text{U/ml}$

Hormoninakt. Hypophysenadenom: Median: 90 $\mu\text{U/ml}$, Range: 34 bis 383 $\mu\text{U/ml}$

Bezüglich der Insulinkonzentration, die 30 Minuten nach Glukosegabe gemessen wurde, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Erkrankungsgruppen vor ($p = 0,461$).

3. 60 Minuten nach Glukosegabe

Kraniopharyngeom: Median: 142 $\mu\text{U/ml}$, Range: 24 bis 294 $\mu\text{U/ml}$

Hormoninakt. Hypophysenadenom: Median: 113 $\mu\text{U/ml}$, Range: 53 bis 557 $\mu\text{U/ml}$

Zwischen den beiden Erkrankungsgruppen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Insulinlevel 60 Minuten nach Glukosegabe festgestellt ($p = 0,560$).

4. 120 Minuten nach Glukosegabe:

Kraniopharyngeom: Median: 73 $\mu\text{U/ml}$, Range: 5,8 bis 384 $\mu\text{U/ml}$

Hormoninakt. Hypophysenadenom: Median: 82 $\mu\text{U/ml}$, Range: 26 bis 318 $\mu\text{U/ml}$

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Erkrankungsgruppen bezüglich der Insulinspiegel 120 Minuten nach Glukosegabe ($p = 0,939$).

5. 180 Minuten nach Glukosegabe:

Kraniopharyngeom: Median: 45 $\mu\text{U/ml}$, Range: 7,6 bis 256 $\mu\text{U/ml}$

Hormoninakt. Hypophysenadenom: Median: 39 $\mu\text{U/ml}$, Range: 7,1 bis 245 $\mu\text{U/ml}$
Bezüglich der Insulinkonzentration, die 180 Minuten nach Glukosegabe gemessen wurde, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Erkrankungsgruppen vor ($p = 0,276$).

Die AUC beträgt 18293 $\mu\text{U/ml}\cdot\text{min}$ bei den Kraniopharyngeompatienten und 16823 $\mu\text{U/ml}\cdot\text{min}$ bei den Adenompatienten, dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,423$).

3.4.2 HOMA-IR

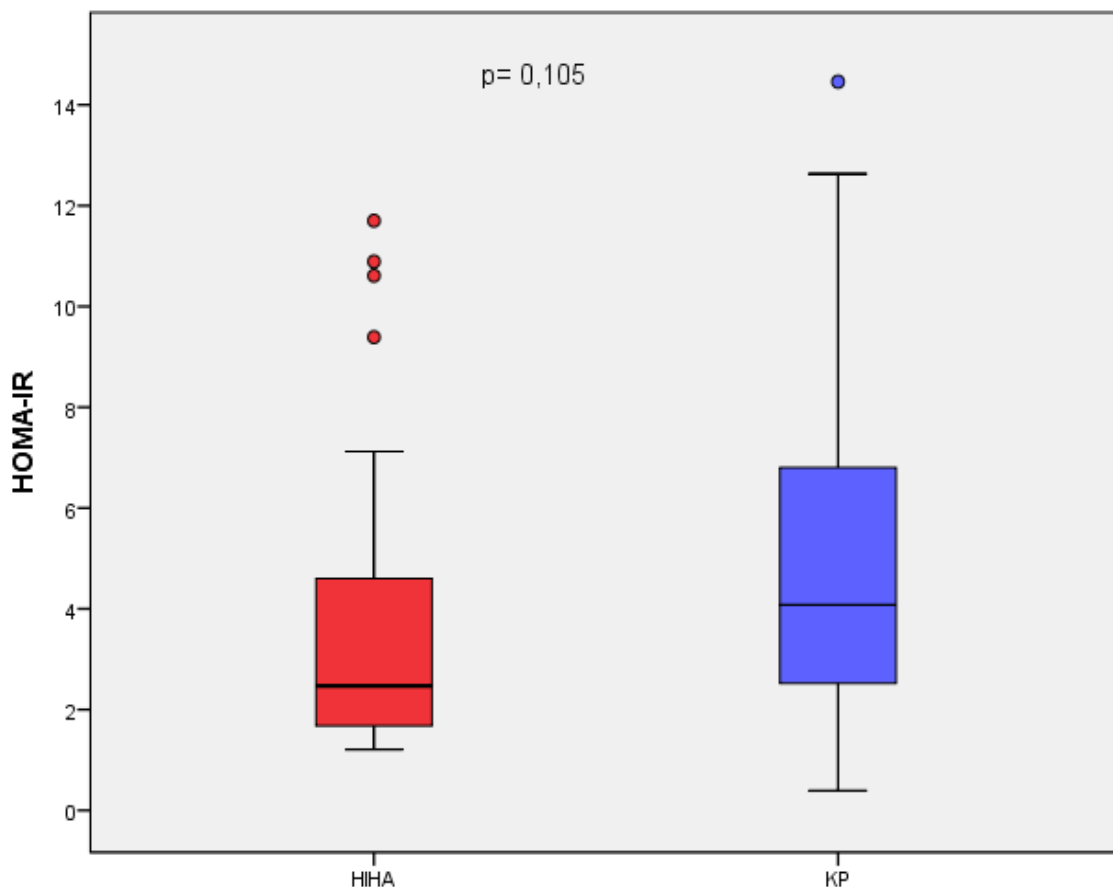


Abbildung 10:

In dieser Abbildung ist der HOMA-IR mit Boxplots dargestellt. Der mediane Wert beträgt in der Gruppe der Kraniopharyngeompatienten 4,1 (Range: 0,4 bis 14,5) und in der Gruppe

der Adenompatienten 2,5 (Range: 1,2 bis 11,7). Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt jedoch nicht vor ($p = 0,105$).

3.4.3 Insulinresistenz eingeteilt nach HOMA-IR

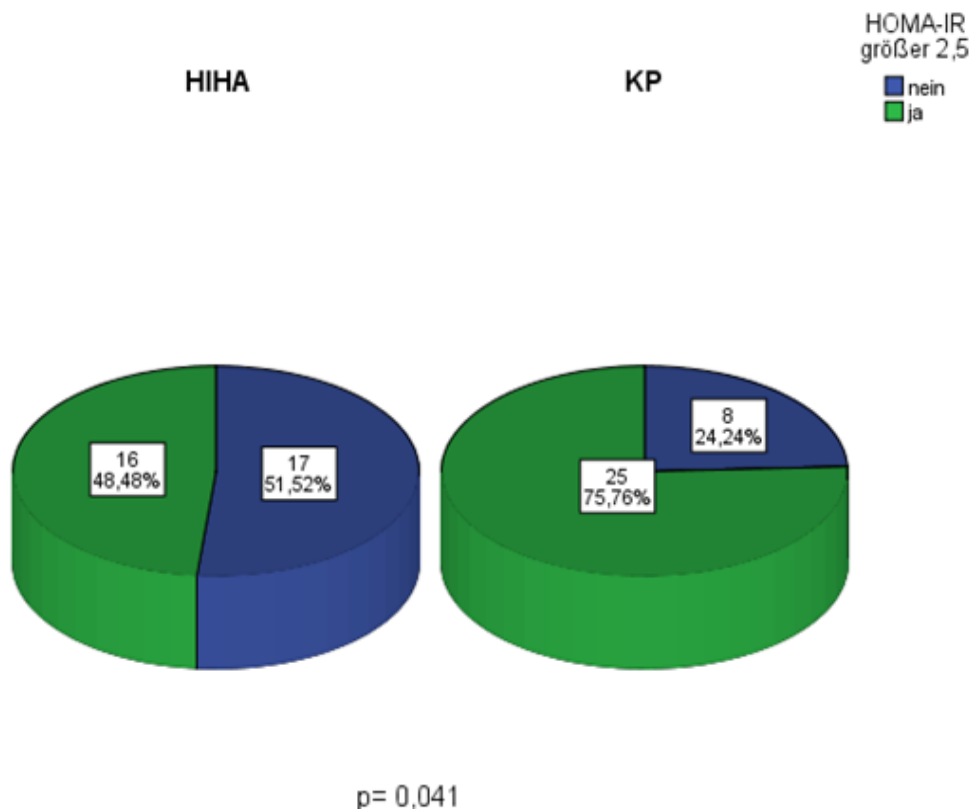


Abbildung 11:

Ab einem HOMA-IR-Index größer als 2,5 gilt eine Insulinresistenz als sehr wahrscheinlich. Von den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom hatten 17 (51,5 %) einen HOMA-IR-Index kleiner oder gleich 2,5 während 16 (48,5 %) einen HOMA-IR-Index größer als 2,5 hatten. Von den Patienten mit einem Kraniopharyngeom hatten nur 8 (24,2 %) einen HOMA-IR-Index kleiner oder gleich 2,5, bei 25 (75,8 %) der 33 Patienten war der HOMA-IR-Index größer als 2,5. Insgesamt trat eine Insulinresistenz mit einem HOMA-IR-Index größer als 2,5 in der Kraniopharyngeomgruppe signifikant öfter auf als in der Adenomgruppe ($p = 0,041$).

3.4.4 ISI nach Matsuda

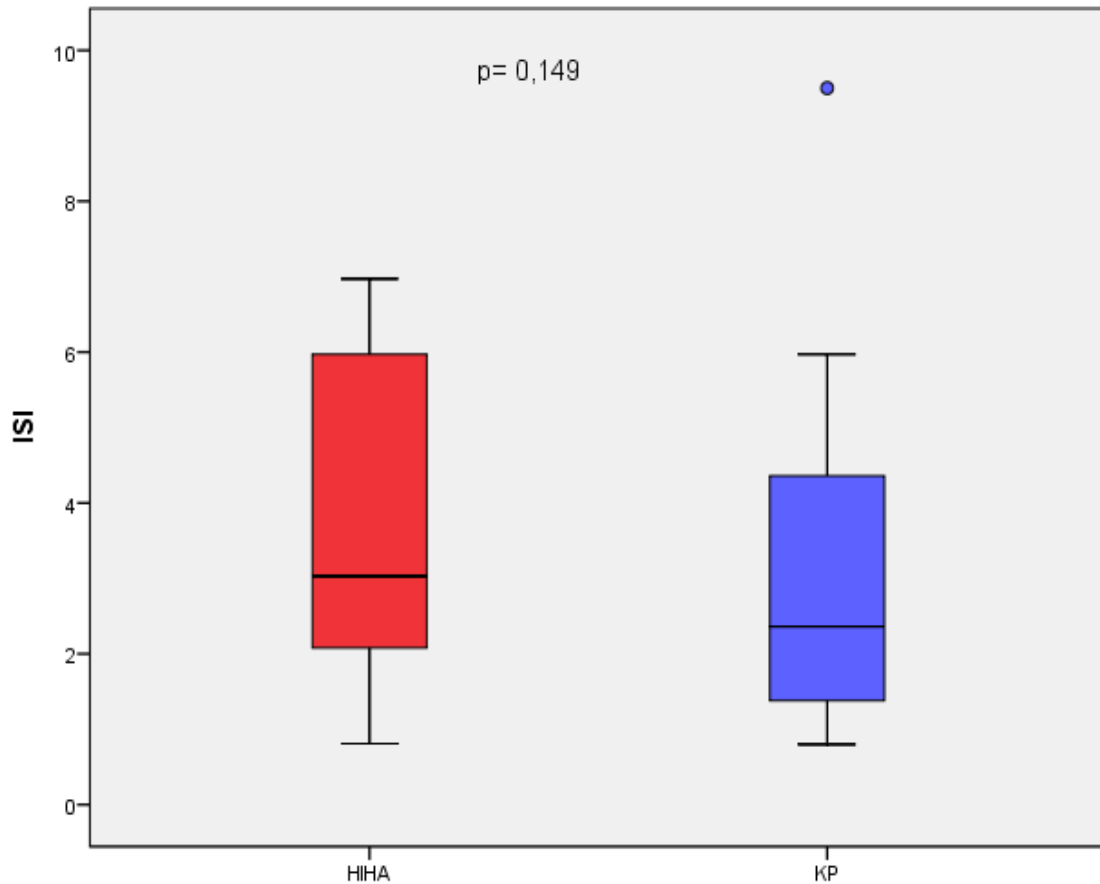


Abbildung 12:

In dieser Abbildung wird mit Boxplots der ISI nach Matsuda (Matsuda et al., 1999) dargestellt. Ab einem Wert kleiner 6 spricht man von einer eingeschränkten Insulinsensitivität, je kleiner der Wert ist, desto geringer ist die Insulinsensitivität (Radikova et al., 2006). In der Gruppe der Kraniopharyngeompatienten beträgt der Median 2,4 (Range 0,8 bis 17,3), in der Gruppe der hormoninaktiven Hypophysenadenome beträgt der Median 3,0 (Range: 0,8 bis 7,0). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des ISI nach Matsuda ($p = 0,149$).

3.4.5 Insulinsensitivität eingeteilt nach ISI

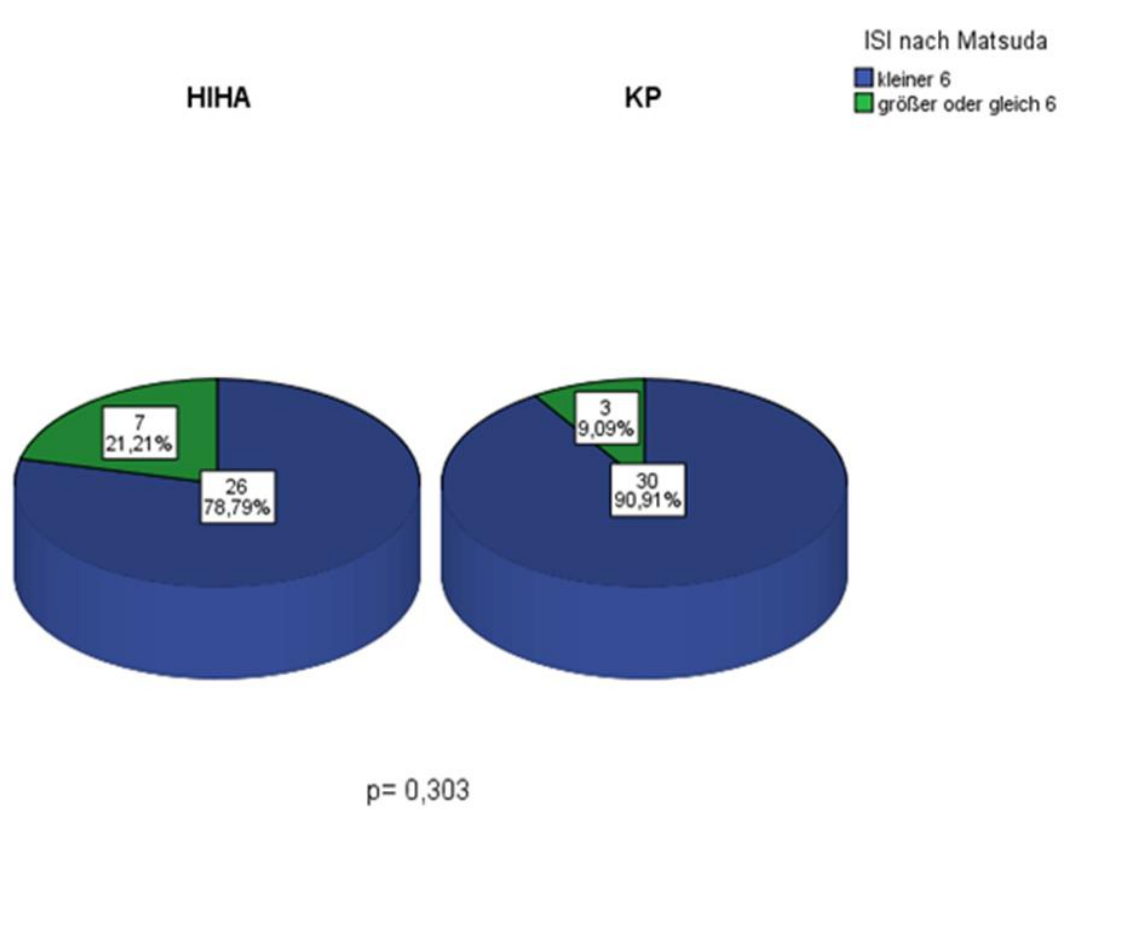


Abbildung 13:

In diesem Tortendiagramm ist der Anteil der Patienten mit einem normalen und pathologischen ISI nach Matsuda dargestellt. Von den Kraniopharyngeompatienten haben nur 3 (9,1 %) einen normalen Matsuda-Index, von den Adenompatienten 7 (21,2 %). Jedoch ist dieser Häufigkeitsunterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,303$).

3.4.6 C-Peptid

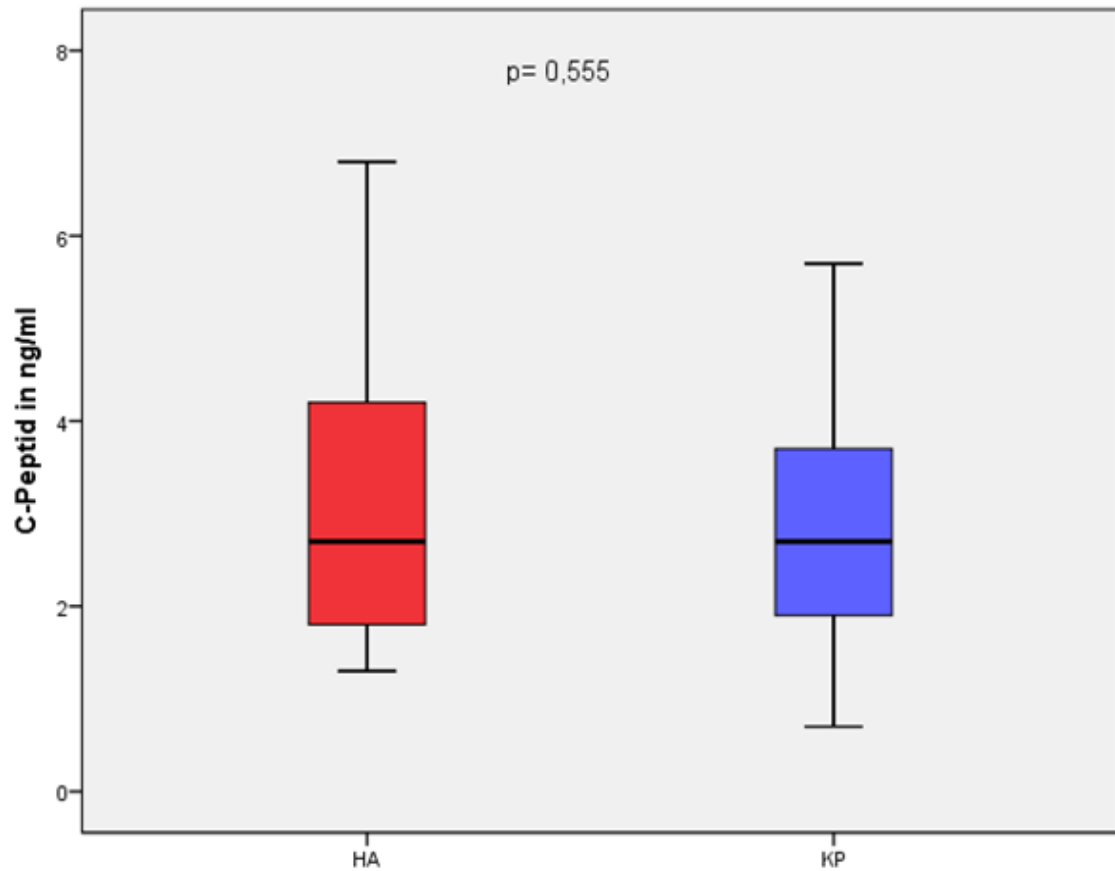


Abbildung 14:

Diese Boxplot-Darstellung zeigt die C-Peptidkonzentration. Die mediane Konzentration des C-Peptids beträgt 2,7 ng/ml für beide Patientengruppen. (Range in der Kraniopharyngeomgruppe: 0,7 bis 10,9 ng/ml; Range in der Adenomgruppe: 1,3 bis 13,5 ng/ml), es besteht keine statistische Signifikanz ($p = 0,555$).

3.5 Hormone der Appetitregulation

3.5.1 Leptin

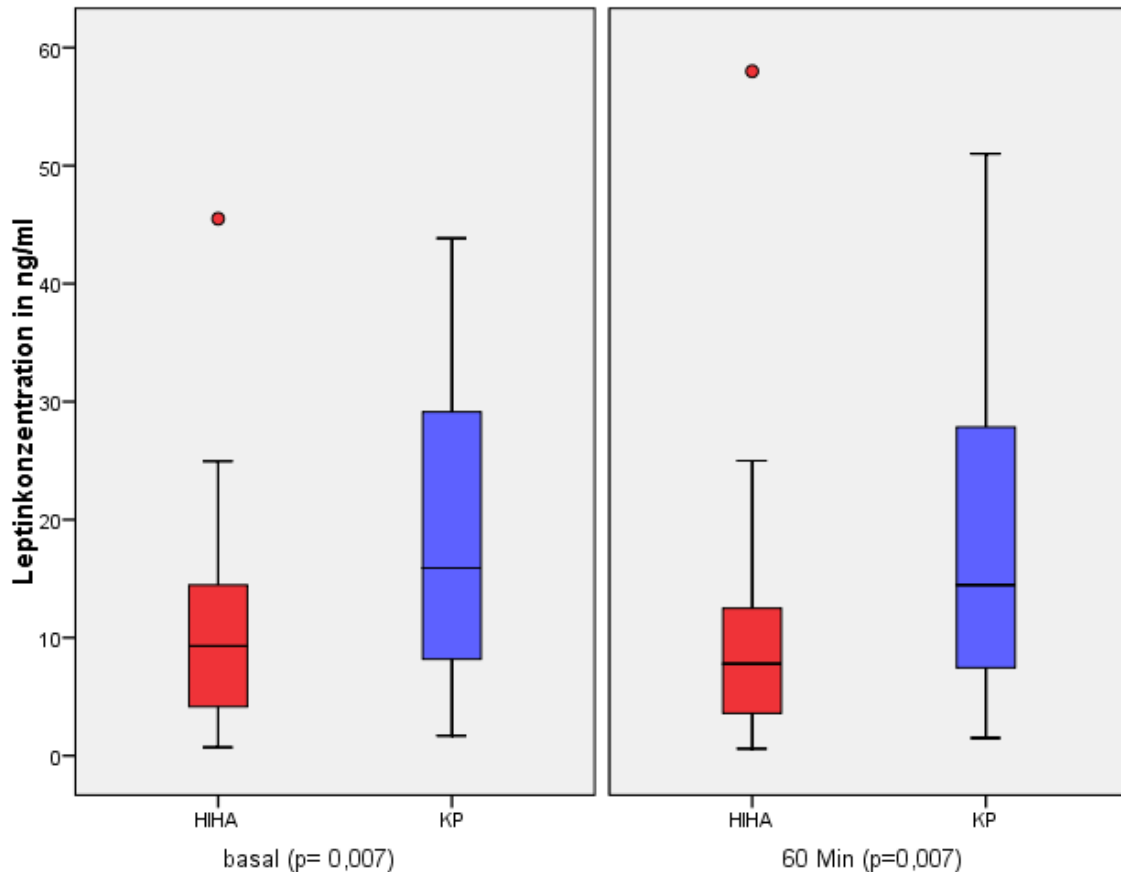


Abbildung 15:

In dieser Abbildung ist mittels Boxplots der Verlauf der Leptinspiegel dargestellt. Bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom beträgt der mediane basale Leptinspiegel 15,9 ng/ml (Range: 1,7 bis 139,5 ng/ml), während bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom eine mediane basale Leptinkonzentration von 9,3 ng/ml (Range: 0,7 bis 45,5 ng/ml) gemessen wurde. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,007$). Weiterhin zeigt die Graphik die mediane Leptinkonzentration 60 Minuten nach Beginn des OGTT. Sie beträgt in der Kraniopharyngeomgruppe 14,5 ng/ml (Range: 1,5 bis 122,5 ng/ml) und in der Adenomgruppe 7,80 ng/ml (Range: 0,6 bis 58,0 ng/ml). Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,007$).

Insgesamt lässt sich, wenn man den Leptinspiegel zu Beginn des OGTT mit dem Leptinspiegel 60 Minuten nach Glukosegabe vergleicht, ein geringer aber trotzdem

signifikanter Abfall für das gesamte Patientenkollektiv beobachten ($p < 0,001$). Dies gilt sowohl für die Adenopatien ($p = 0,001$) als auch für die Kraniopharyngeopatien ($p = 0,004$). Jedoch besteht bezüglich des absoluten und prozentualen Leptinabfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Es wurde auch die Leptinkonzentration pro Kilogramm Fettmasse berechnet. Diese beträgt bei den Kraniopharyngeopatien 0,5 ng/ml (Range: 0,1 bis 2,7 ng/ml) pro Kilogramm Fettmasse und bei den Adenopatien 0,3 ng/ml (Range: 0,1 bis 1,1 ng/ml) pro Kilogramm Fettmasse. Der basale Leptinspiegel ist auch in Relation zur Fettmasse bei den Kraniopharyngeopatien signifikant höher als bei den Adenopatien ($p = 0,016$).

3.5.2 PYY 3-36

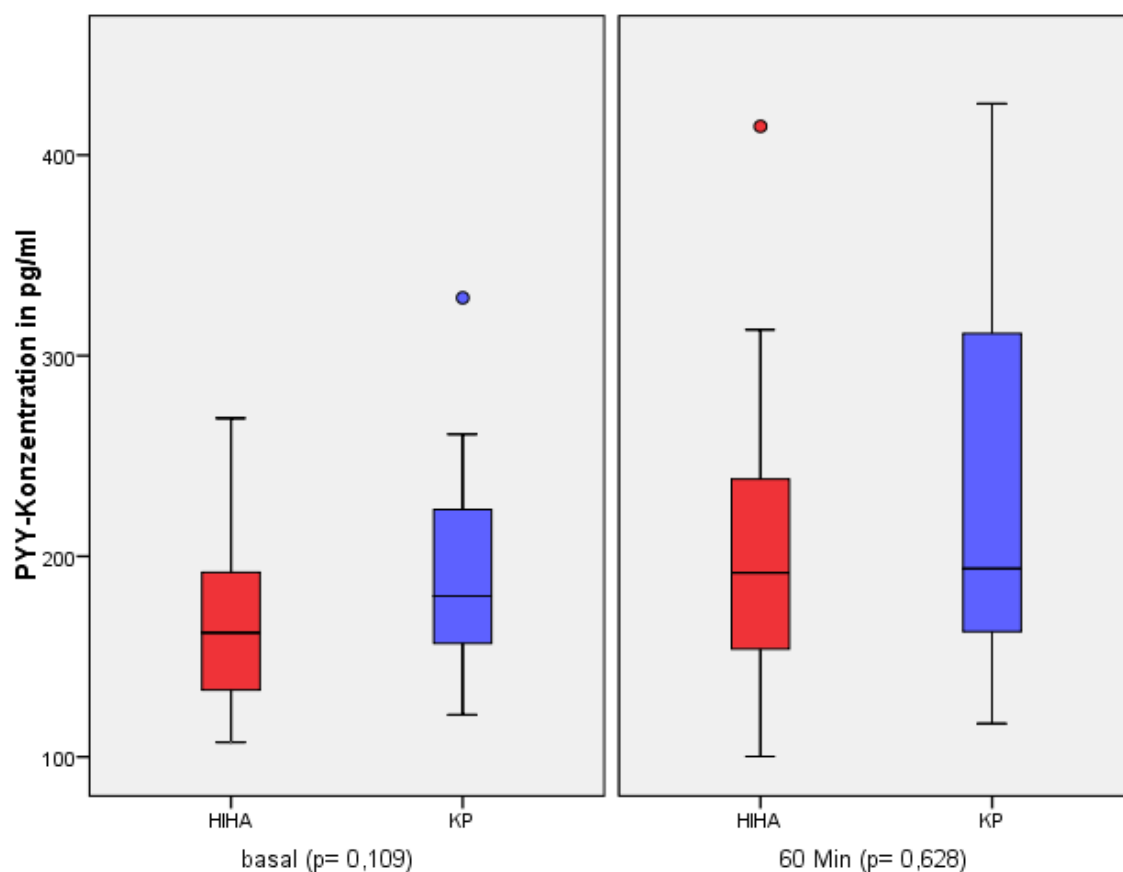


Abbildung 16:

Diese Abbildung stellt die PYY-Werte - gemessen in pg/ml - graphisch mit Boxplots dar. Der erste Teil der Abbildung zeigt die basale PYY-Konzentration. Der Median lag bei 177,8 pg/ml (Range: 121,0 bis 692,9 pg/ml) in der Gruppe der Kraniopharyngeopatien und bei 161,9 pg/ml (Range: 107,3 bis 515,3 pg/ml) in der Gruppe der Adenopatien.

Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,109$). Dann werden die PYY-Messergebnisse 60 Minuten nach Glukosegabe in weiteren Boxplots gegenübergestellt. Bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom liegt der Median bei 193,9 pg/ml (Range: 116,6 bis 692,9 pg/ml), bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom bei 191,8 pg/ml (Range: 100,2 bis 414,3 pg/ml). Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht nicht ($p = 0,628$).

Vergleicht man die gesamte Studienpopulation bezüglich der basalen PYY-Werte und der Werte nach 60 Minuten, so lässt sich ein statistisch signifikanter Anstieg des PYY feststellen ($p < 0,001$). Wenn man beide Krankheitsgruppen getrennt betrachtet, so zeigt sich lediglich in der Gruppe der Adenompatienten ein statistisch signifikanter Anstieg ($p = 0,001$) während dies in der Gruppe der Kraniopharyngeompatienten nicht der Fall ist ($p = 0,074$).

3.5.3 Gesamtghrelin

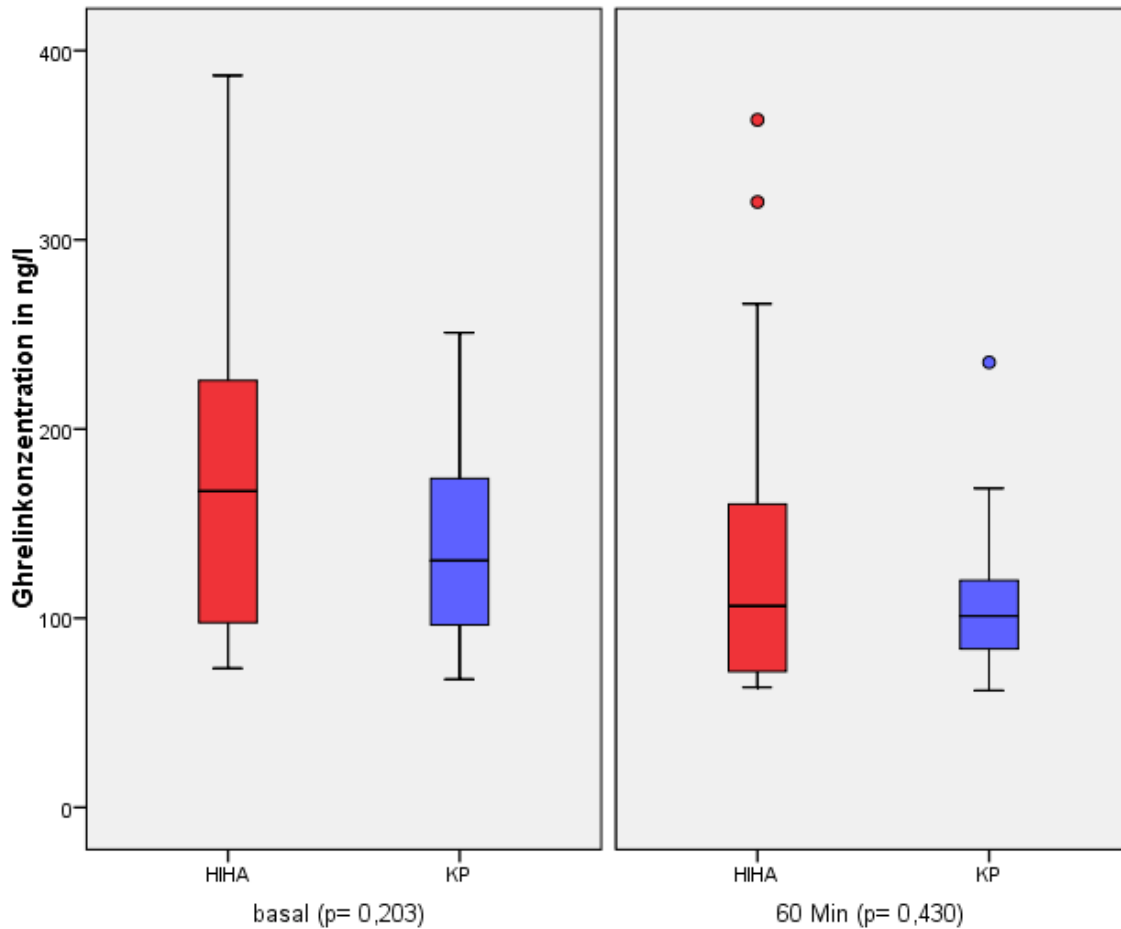


Abbildung 17:

In dieser Graphik werden die Gesamtghrelinwerte in ng/l einander gegenübergestellt. Der Median der basalen Gesamtghrelinwerte bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom beträgt 167,2 ng/l (Range: 73,6 bis 558,4 ng/l) und bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom 130,5 ng/l (Range: 67,7 bis 807,3 ng/l). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,203$). Im rechten Teil der Abbildung werden die Gesamtghrelinwerte, welche eine Stunde nach Glukosegabe gemessen wurden, dargestellt. In der Adenomgruppe lag der Median bei 104,5 ng/l (Range: 63,5 bis 363,4 ng/l) und in der Kraniopharyngeomgruppe bei 101,1 (Range: 61,8 bis 428,7 ng/l). Bezüglich des Unterschieds wird keine statistische Signifikanz erreicht ($p = 0,430$).

3.5.4 CCK

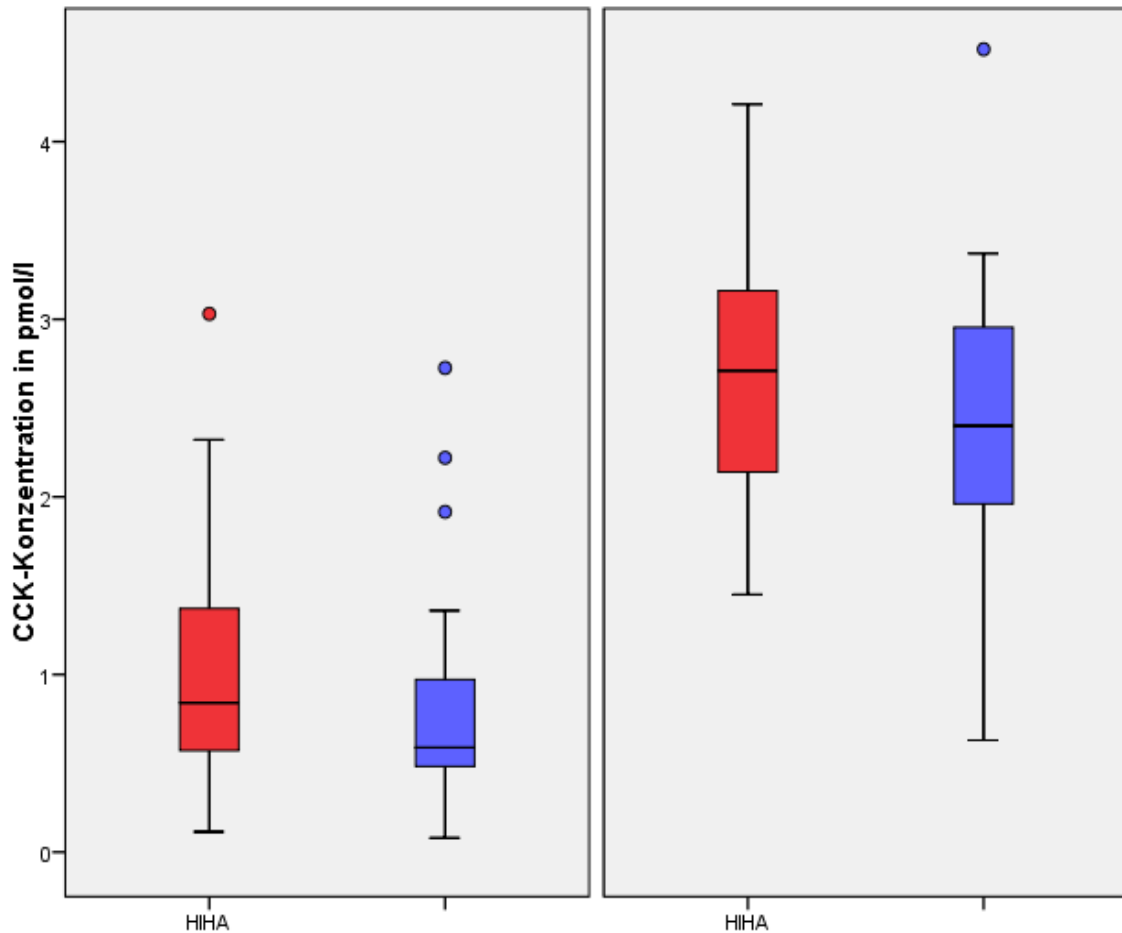


Abbildung 18:

In dieser Abbildung werden die CCK-Konzentrationen basal sowie 60 Minuten nach Glukosegabe miteinander verglichen. Basal beträgt der Median in der Adenomgruppe 0,9 pmol/l (0,1 bis 4,9 pmol/l) und in der Kraniopharyngeomgruppe 0,7 pmol/l (0,1 bis 2,7 pmol/l). Statistische Signifikanz wird nicht erreicht ($p = 0,167$). 60 Minuten nach Glukosegabe betrug der Median in der Gruppe der hormoninaktiven Hypophysenadenome 2,7 pmol/l (Range: 1,5 bis 4,2 pmol/l) und in der Gruppe der Kraniopharyngeome 2,3 pmol/l (Range: 0,6 bis 5,1 pmol/l). Auch dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,137$).

3.6 Fettstoffwechselfparameter

3.6.1. Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyceride

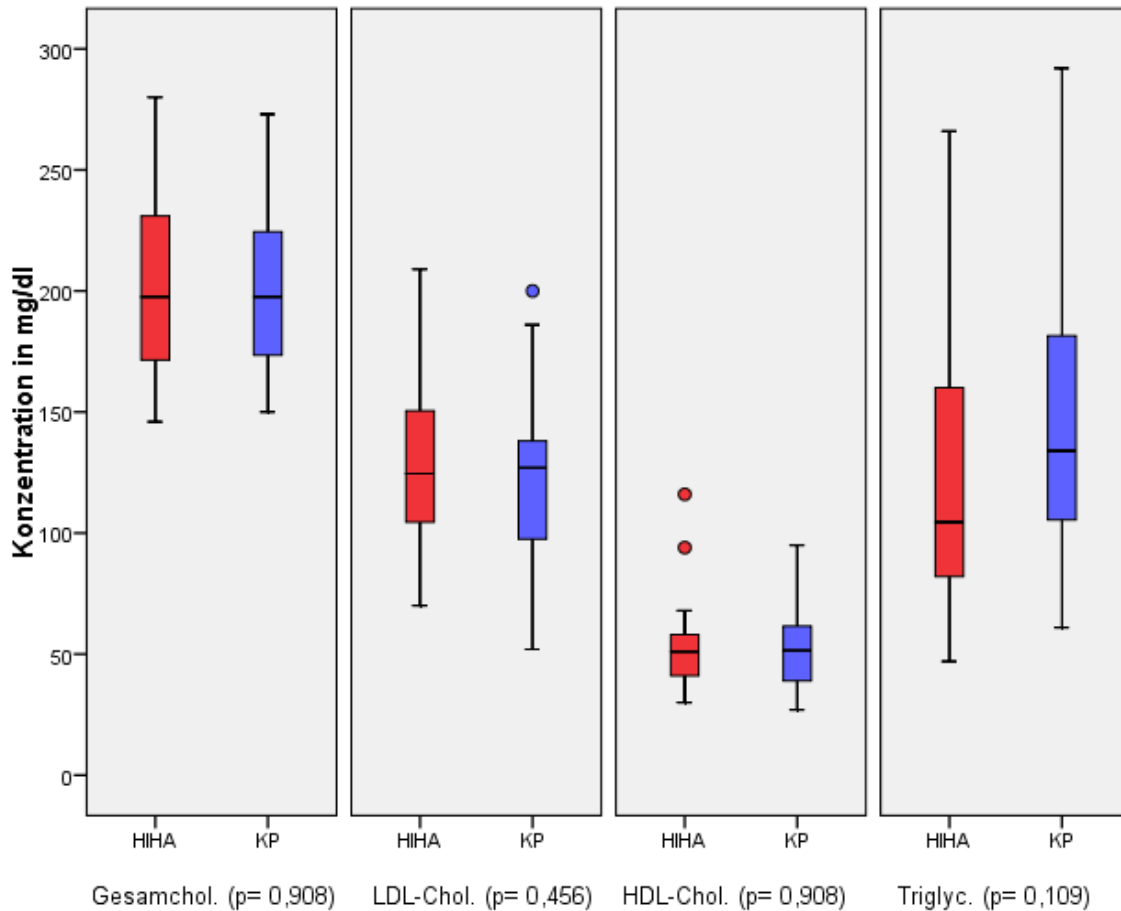


Abbildung 19:

Diese Boxplots vergleichen die medianen Konzentrationen von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceriden. Der mediane Cholesterinspiegel der Kraniopharyngeompatienten ist mit 198 mg/dl (Range: 150 bis 274 mg/dl) geringfügig höher als der mediane Cholesterinspiegel der Adenompatienten (196 mg/dl; Range: 146 bis 280), dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,908$). Die mediane Konzentration des LDL-Cholesterins ist in der Kraniopharyngeomgruppe (Median: 127 mg/dl; Range: 52 bis 200 mg/dl) etwas höher als in der Adenomgruppe (Median: 124,5 mg/dl; Range: 70 bis 209 mg/dl). Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt ebenfalls nicht vor ($p = 0,456$). Diese nächste Abbildung zeigt die Konzentration des HDL-Cholesterins. In beiden Gruppen liegt die mediane Konzentration des HDL-Cholesterins bei 51 ng/ml, (Range Kraniopharyngeom: 27 bis 95 mg/dl, Range hormoninaktives

Hypophysenadenom: 30 bis 116 mg/dl). Im letzten Teil der Graphik ist die Triglyzeridkonzentration dargestellt. In der Kraniopharyngeomgruppe liegt der mediane Wert bei 137 mg/dl (Range: 61 bis 453 mg/dl), in der Adenomgruppe liegt der Median dagegen nur bei 106 mg/dl (Range: 47 bis 453 mg/dl). Diese Differenz ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,109$).

3.6.2 Bewertung des HDL-Werts nach den Kriterien der IDF

Ein erniedrigter HDL- Wert unter 40 mg/dl bei Männern und unter 50 mg/dl bei Frauen ist eines der Kriterien, die laut IDF das metabolische Syndrom definieren

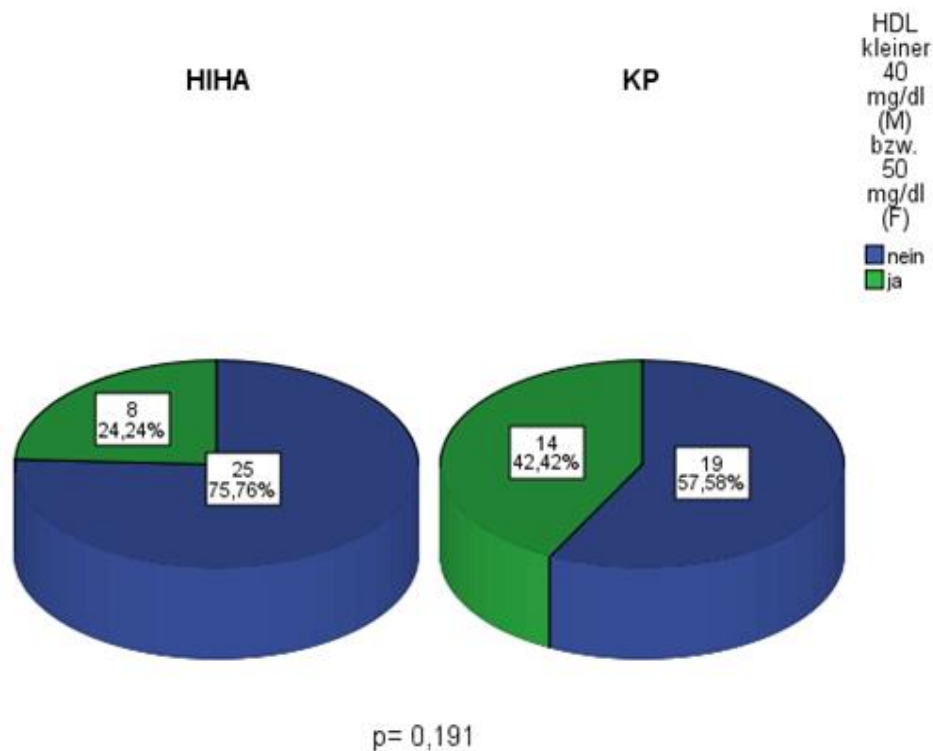


Abbildung 20:

In dieser Abbildung wird in einem Tortendiagramm der Anteil der Patienten dargestellt, die- bezogen auf ihr Geschlecht- ein zu niedriges HDL-Cholesterin haben, das heißt, kleiner 40 mg/dl bei Männern und kleiner 50 mg/dl bei Frauen. In der Gruppe der Kraniopharyngeompatienten haben 14 Patienten (42,4 %) ein pathologisches HDL-

Cholesterin, während in der Gruppe der Adenompatienten nur 8 (24,2 %) pathologische Werte haben. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Häufigkeiten besteht nicht ($p = 0,191$)

3.6.3 Bewertung der Triglyzeridwerte nach den Kriterien der IDF

Ein Triglyzeridspiegel über 150 mg/dl ist ebenfalls eines der Kriterien des metabolischen Syndroms.

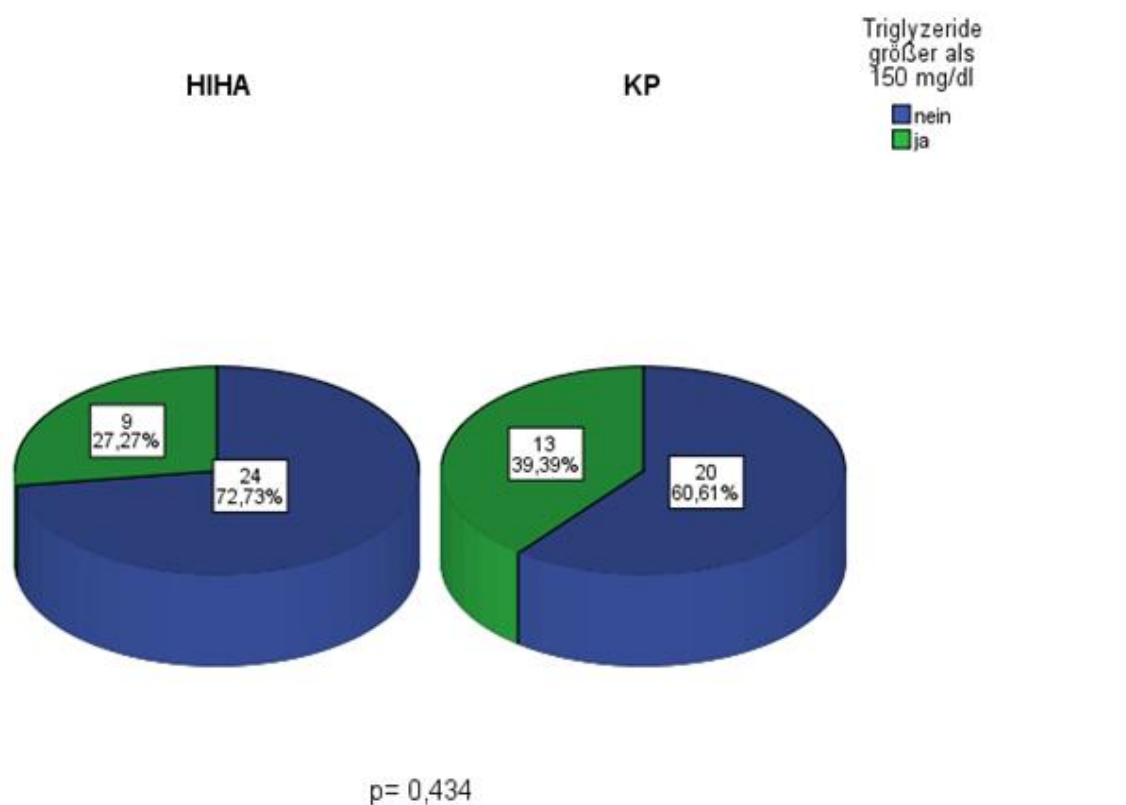


Abbildung 21:

Dieses Tortendiagramm stellt den Anteil der Patienten mit Triglyzeridspiegel kleiner oder gleich 150 mg/dl und den Anteil der Patienten mit einer Konzentration von mehr als 150 mg/dl in den beiden Patientengruppen dar. Von den Kraniopharyngeompatienten haben 13 (39,4 %) Triglyzeridkonzentrationen über 150 mg/dl, dagegen haben von den

Adenompatienten 9 (27,3 %) Werte über 150 mg/dl. Der Unterschied dieser Häufigkeiten ist nicht signifikant ($p = 0,434$).

3.7 Anthropometrische Parameter

3.7.1 Taillen- und Hüftumfang

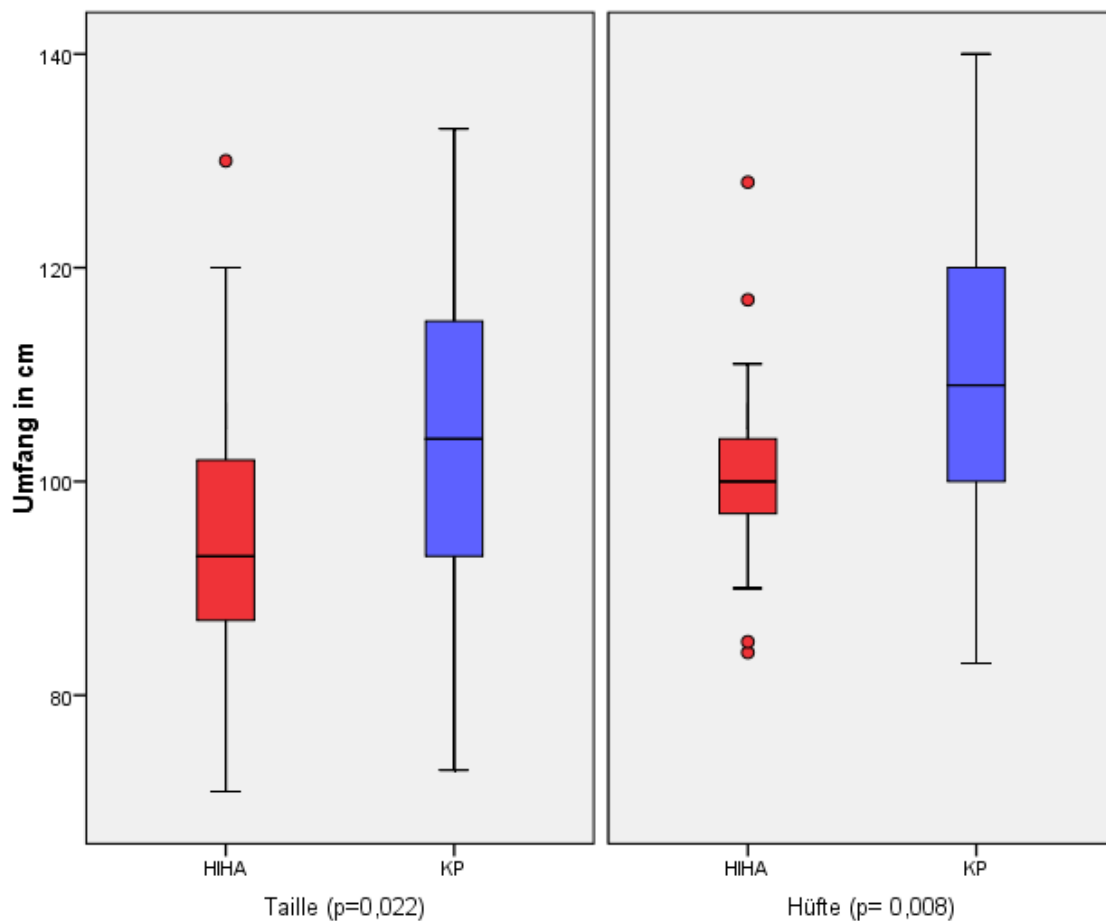


Abbildung 22:

Diese Graphik zeigt den Taillenumfang und den Hüftumfang in einem Boxplot. In der Kraniopharyngeomgruppe beträgt der mediane Taillenumfang 104 cm (Range: 73 bis 133cm), in der Adenomgruppe 93 cm (Range: 71 bis 131 cm). Der Taillenumfang in der Kraniopharyngeomgruppe ist signifikant höher als in der Adenomgruppe ($p = 0,022$). Weiterhin wird der Hüftumfang dargestellt. In der Kraniopharyngeomgruppe zeigt sich ein Median von 109 cm (Range: 83 bis 140 cm) und in der Adenomgruppe zeigt sich ein

Median von 100 cm (Range: 84 bis 128 cm). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,008$)

3.7.2 Bewertung des Taillenumfangs nach den Kriterien der IDF

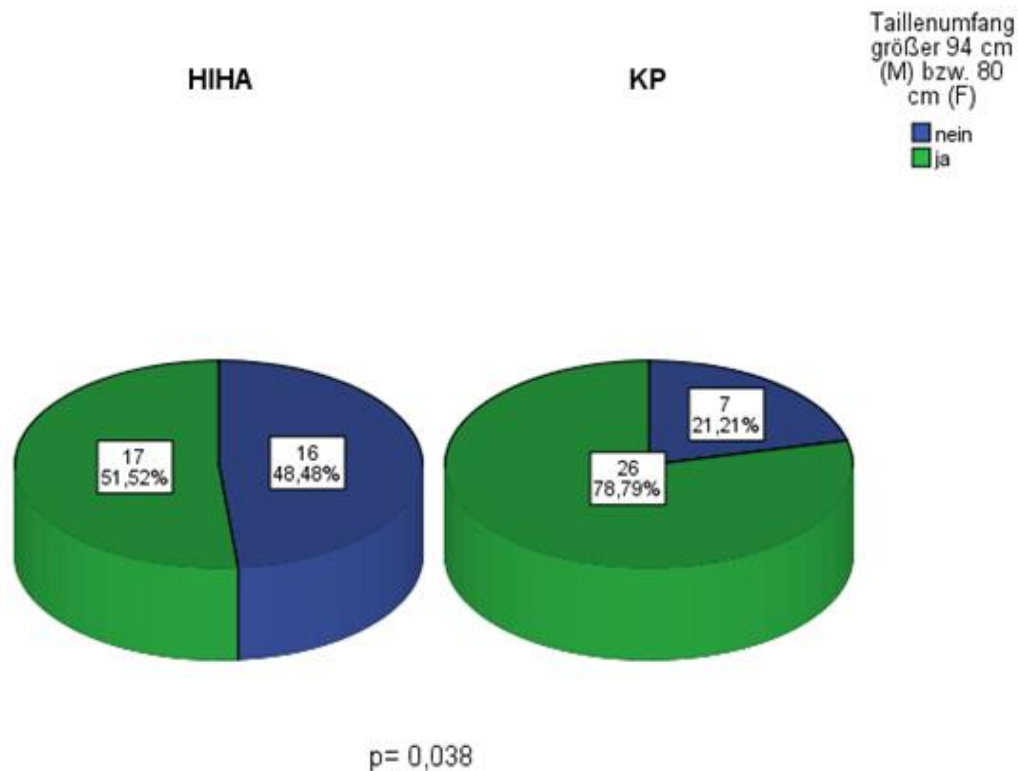


Abbildung 23:

In dieser Abbildung ist in einem Tortendiagramm dargestellt, wie viele Patienten einen normwertigen und wie viele Patienten einen erhöhten Taillenumfang haben. Als Grenzwerte wurden nach den Kriterien des metabolischen Syndroms (IDF) 80 cm bei Frauen und 94 cm bei Männern verwendet. Von den Kraniopharyngeompatienten haben 26 (78,8 %) einen erhöhten Taillenumfang, von den Adenompatienten 17 (51,5 %). Diese Häufigkeiten unterscheiden sich statistisch signifikant ($p = 0,038$).

3.7.3 WHR und WHtR

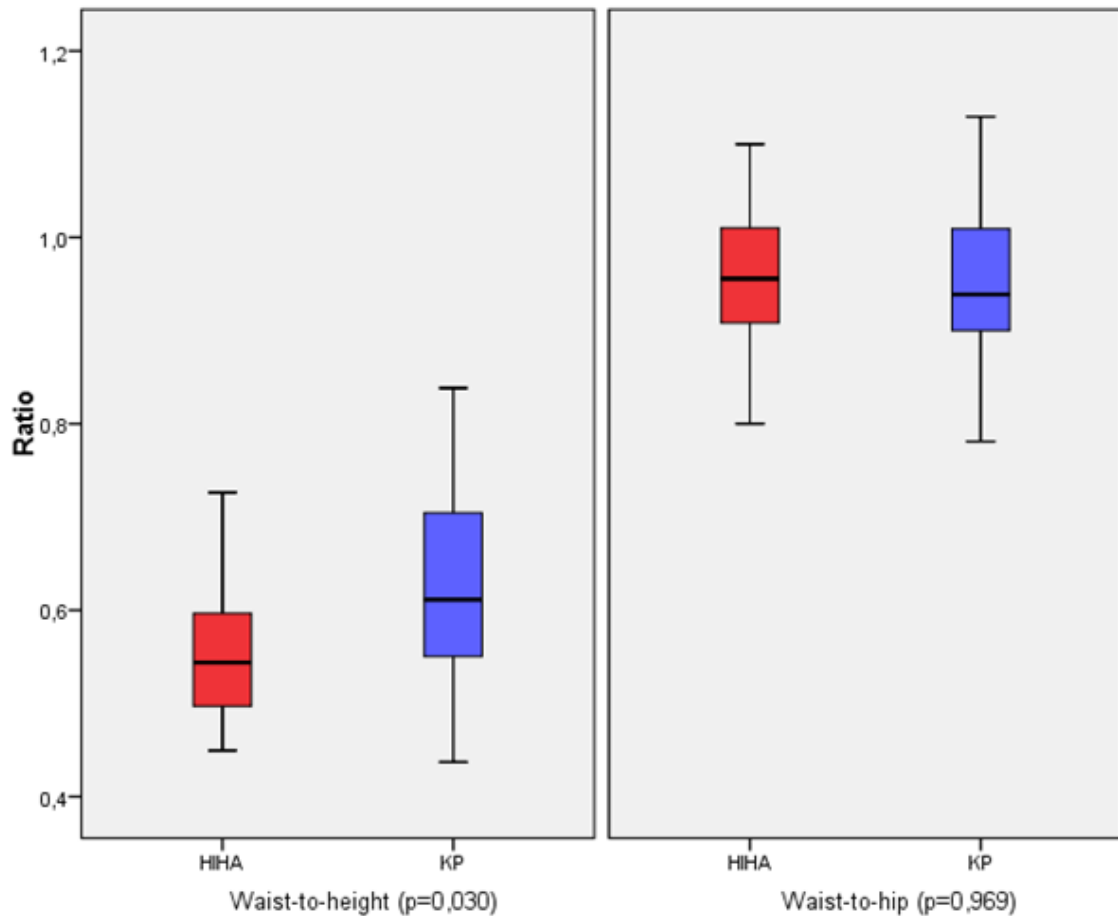


Abbildung 24:

In dieser Abbildung wird das Verhältnis des Taillenumfangs zum Hüftumfang graphisch dargestellt. Die mediane WHR liegt bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom bei 0,96 (Range: 0,80 bis 1,10) und bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom bei 0,94 (Range: 0,78 bis 1,13). Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht nicht ($p = 0,969$). Weiterhin zeigt diese Graphik das Verhältnis des Taillenumfangs zur Körpergröße. Die mediane WHtR ist in der Kraniopharyngeomgruppe höher (0,61, Range: 0,44 bis 0,84) als in der Adenomgruppe (0,54, Range: 0,45 bis 0,73). Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,03$).

3.7.4 BMI

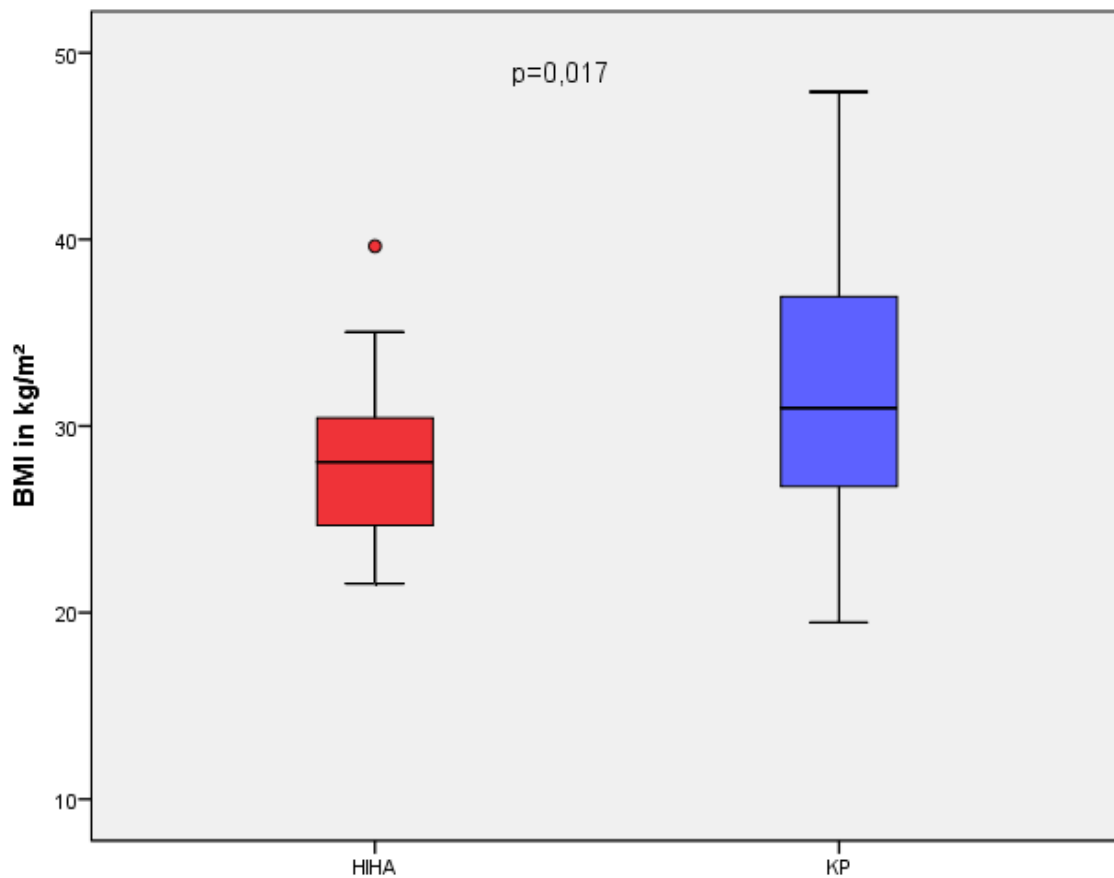


Abbildung 25:

Diese Graphik stellt den BMI in den Patientengruppen dar. Der mediane BMI in der Kraniopharyngeomgruppe ist mit 31,0 kg/m² (Range: 19,5 bis 66,0 kg/m²) höher als in der Adenomgruppe mit 28,1 kg/m² (Range: 21,6 bis 39,6 kg/m²). Dieser Unterschied erreicht statistische Signifikanz ($p = 0,017$).

3.7.5 BMI zur Bewertung von Adipositas

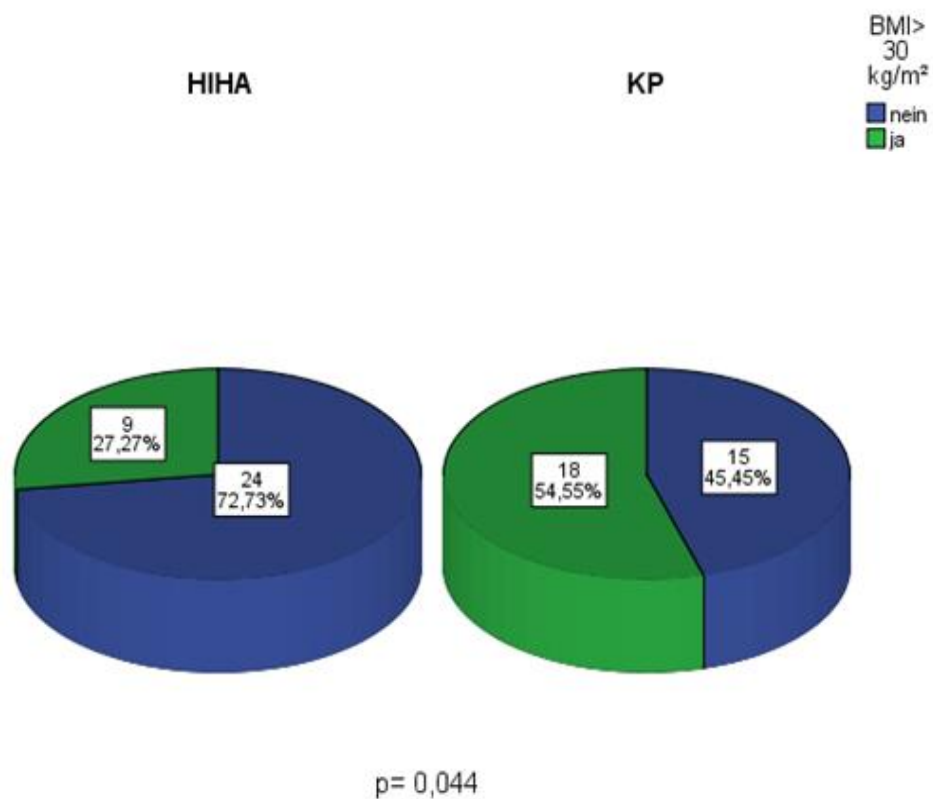


Abbildung 26:

Diese Graphik zeigt in einem Tortendiagramm den Anteil der fettleibigen Personen (BMI > 30 kg/m²) in den Patientengruppen. In der Kraniopharyngeomgruppe liegt bei 18 Patienten (54,6 %) eine Adipositas vor, in der Adenomgruppe nur bei 9 Patienten (27,3 %). In der Kraniopharyngeomgruppe tritt eine Adipositas also signifikant häufiger auf (p = 0,044).

3.8. IGF-1

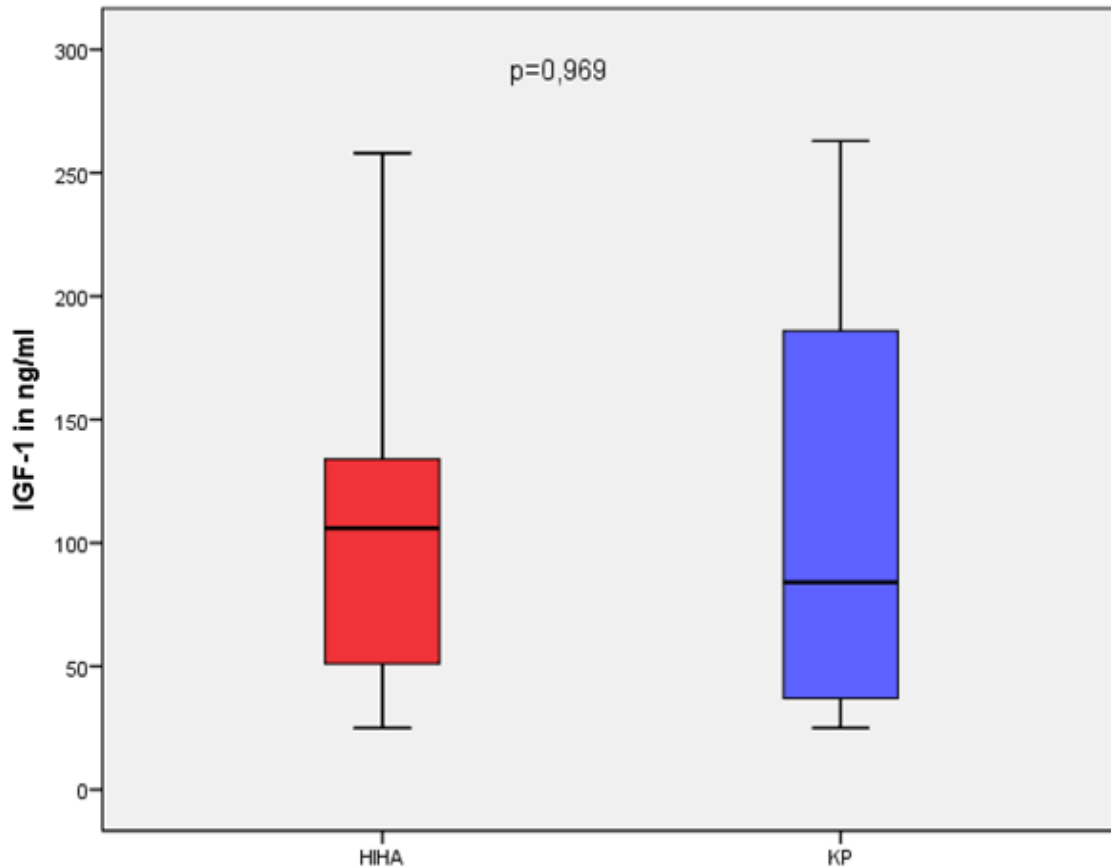


Abbildung 27:

Diese Abbildung stellt die IGF-1-Werte in Boxplots einander gegenüber. Der Median liegt bei den Patienten, die an einem Kraniopharyngeom erkrankt sind, bei 84 ng/ml (Range: 25 bis 263 ng/ml) und bei den Patienten, die an einem hormoninaktiven Hypophysenadenom erkrankt sind, bei 106 ng/ml (Range: 25 bis 258 ng/ml). Ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der IGF-1-Werte liegt nicht vor ($p = 0,969$).

3.9 Blutdruck

3.9.1 Systolischer und diastolischer Blutdruck und MAD

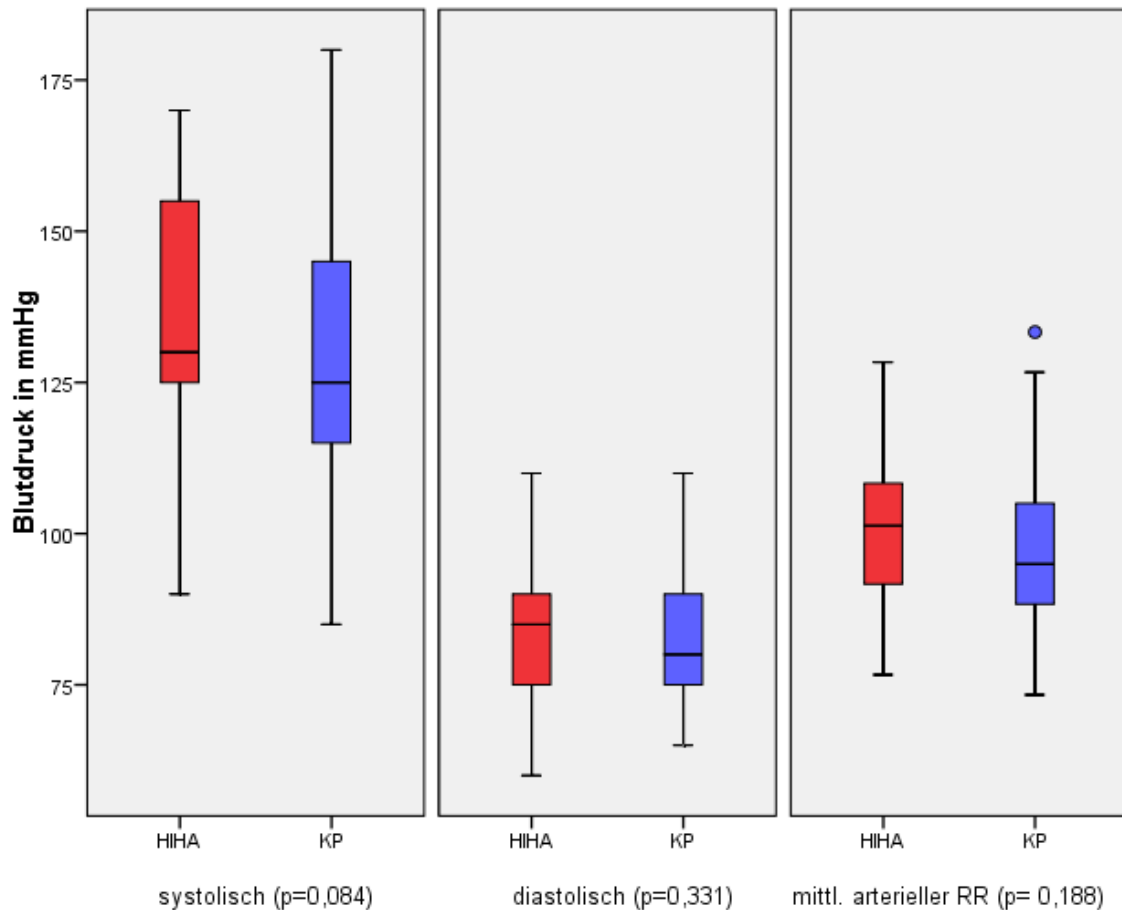


Abbildung 28:

In diesen Boxplots werden die Ergebnisse zu den Blutdruckwerten dargestellt. Das erste Drittel der Graphik gibt einen Überblick über die systolischen Blutdruckwerte. Der Median liegt in bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom bei 125 mmHg (Range: 85 bis 180 mmHg) und bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom bei 130 mmHg (Range: 90 bis 170 mmHg). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,084$). Die Graphik zeigt weiterhin in die diastolischen Blutdruckwerte. Der mediane diastolische Blutdruck beträgt 80 mmHg (Range: 65 bis 110 mmHg) in der Kraniopharyngeomgruppe und 85 mmHg (Range: 60 bis 110 mmHg) in der Adenomgruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde nicht ermittelt ($p = 0,331$). Im letzten Drittel der Abbildung werden die mittleren arteriellen Drücke der beiden

Krankheitsgruppen einander gegenübergestellt (MAD). Der mediane MAD der Kraniopharyngeompatienten ist 95 mmHg (Range: 73 bis 133 mmHg) und der mediane MAD der Adenompatienten liegt bei 101 mmHg (Range: 77 bis 128 mmHg). Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt ($p = 0,188$).

3.9.2 Bewertung des systolischen Blutdrucks nach den Kriterien der IDF

Ein systolischer Blutdruck > 130 mmHg stellt einen Risikofaktor für das metabolische Syndrom dar.

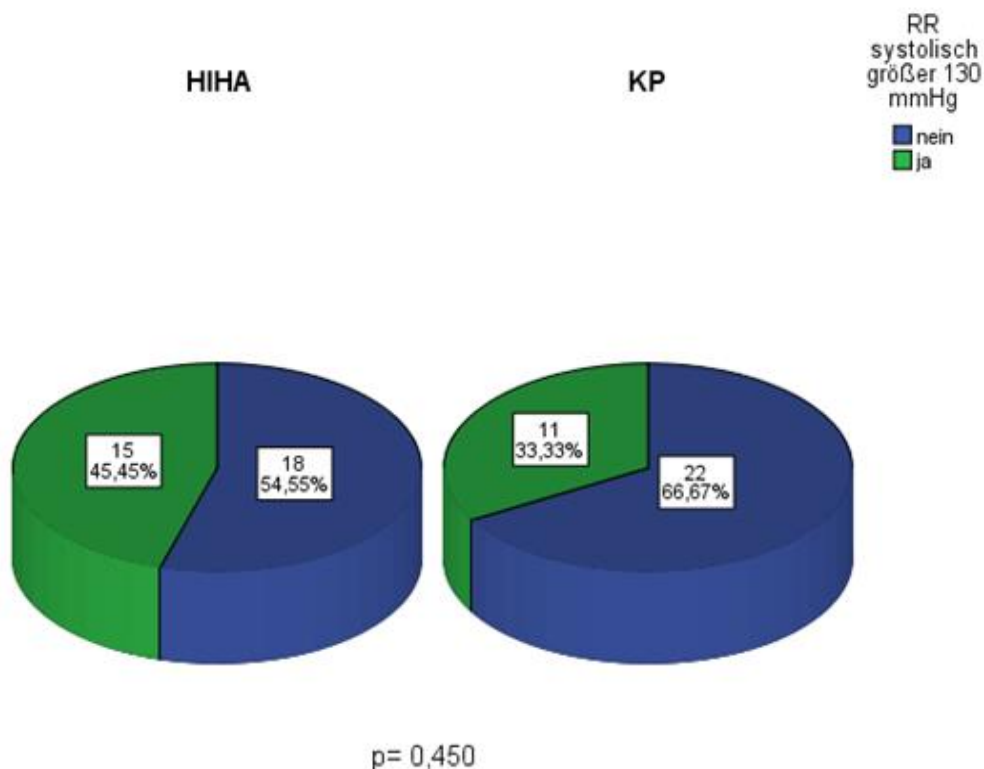


Abbildung 29:

Dieses Tortendiagramm zeigt den Anteil der Patienten in beiden Gruppen, die einen systolischen Blutdruck über 130 mmHg haben. Von den Patienten mit einem Kraniopharyngeom haben 11 (33,3 %) einen Blutdruck über 130 mmHg, von den Patienten mit einem Adenom dagegen 15 (45,5 %). Es existiert bezüglich der Häufigkeiten kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,450$).

3.9.3 Bewertung des diastolischen Blutdrucks nach den Kriterien der IDF

Ein diastolischer Blutdruckwert größer 85 mmHg gehört zu den Risikofaktoren für ein metabolisches Syndrom.

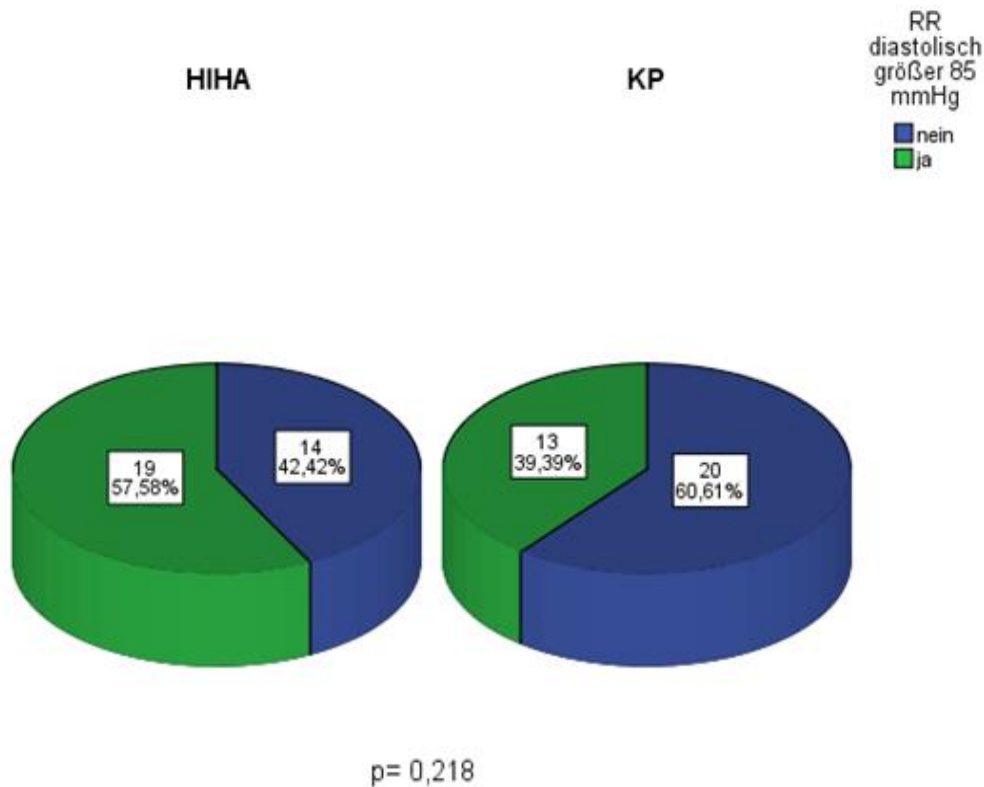


Abbildung 30:

In diesem Tortendiagramm wird der Anteil der Patienten mit einem diastolischen Blutdruckwert über 85 mmHg verglichen, nur 13 (39,4 %) der Kraniopharyngeompatienten aber 19 (57,6 %) der Adenompatienten haben einen diastolischen Blutdruckwert über 85 mmHg. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Häufigkeiten konnte nicht festgestellt werden (p= 0,218).

3.10 Fragebögen

3.10.1 BDI

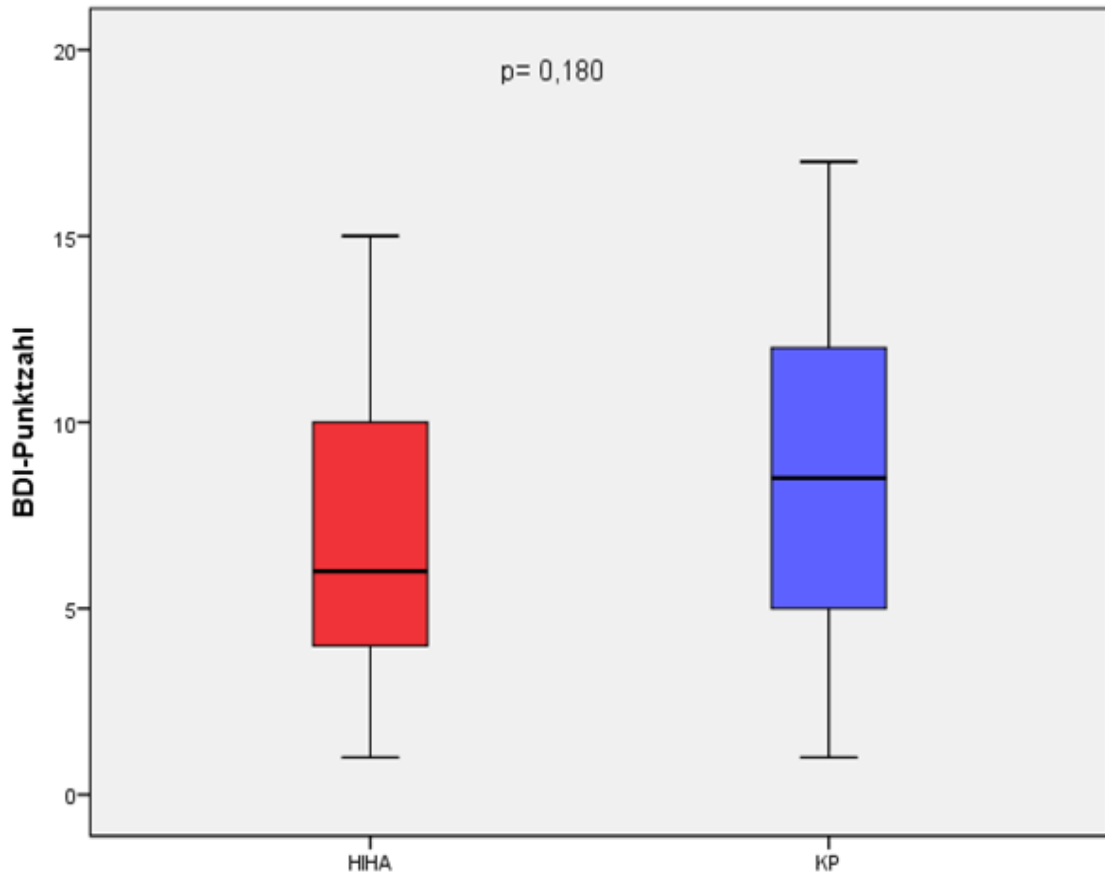


Abbildung 31:

Diese Boxplot-Darstellung zeigt das Ergebnis des Beck-Depressions-Inventar. Die mediane Punktzahl beträgt 8,5 (Range: 1 bis 30) in der Kraniopharyngeomgruppe und 6 (Range: 1 bis 29) in der Adenomgruppe. Patienten mit einem Kraniopharyngeom tendieren also eher zu depressiven Symptomen als Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom, statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht ($p = 0,180$).

3.10.2 Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit

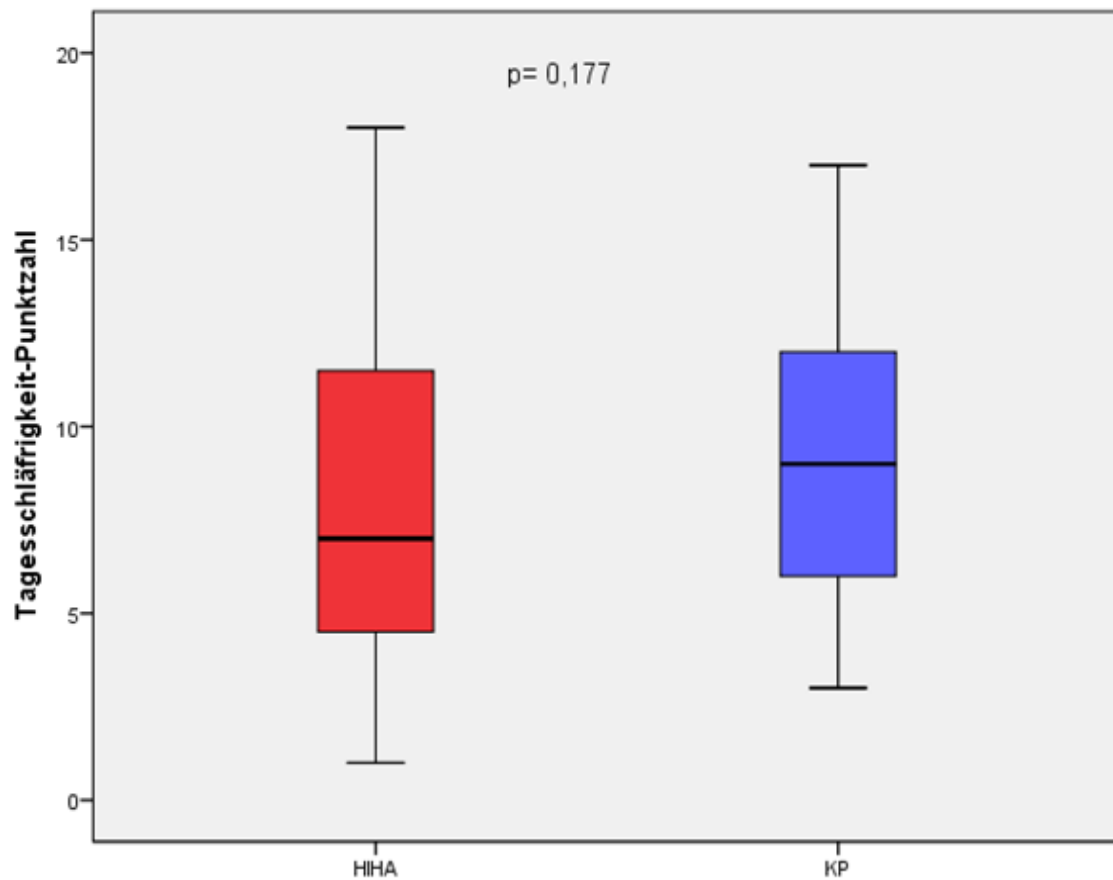


Abbildung 32:

Hier werden mittels Boxplots die im Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit erreichten Punktwerte einander gegenübergestellt. In der Gruppe der Kraniopharyngeompatienten lag der mediane Gesamtwert bei 9 (Range: 3 bis 17), in der Gruppe der Adenompatienten bei 7 (Range: 1 bis 18). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Tagesschläfrigkeit festgestellt werden ($p = 0,177$).

3.10.3 QoI-AGHDA

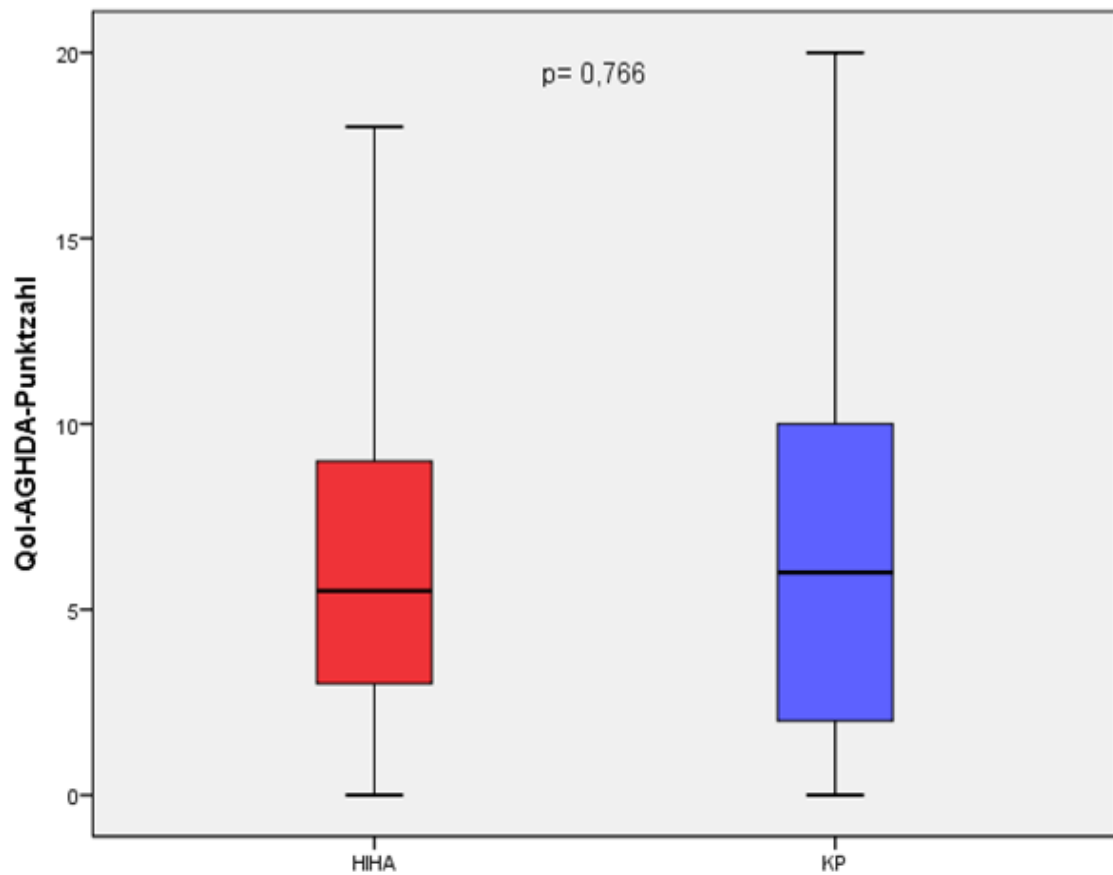


Abbildung 33:

Diese Abbildung stellt die Resultate des QoI-AGHDA dar. Der Median liegt bei den Patienten mit einem Karniopharyngeom bei 6 Punkten (Range: 0 bis 20 Punkte) und bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom bei 5,5 Punkten (Range: 0 bis 18 Punkte). Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt nicht vor ($p = 0,766$).

3.10.4 Euro-Qol

3.10.4.1 Erste Frage: Beweglichkeit/Mobilität

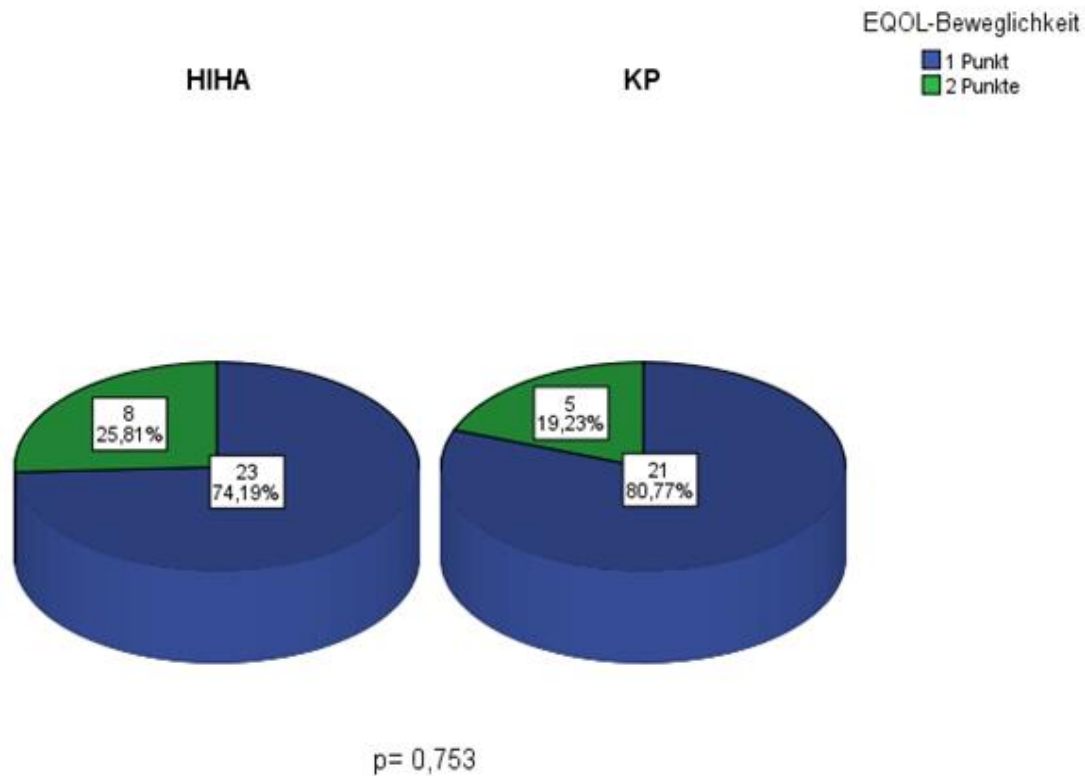


Abbildung 34:

In diesem Tortendiagramm wird die Beantwortung der ersten Frage des Euro-Qol graphisch dargestellt. 21 Patienten (80,8 %) aus der Kraniopharyngeomgruppe und 23 Patienten (74,2 %) aus der Adenomgruppe erreichten einen Punkt, haben also keine Probleme selbstständig herumzugehen, fünf Patienten (19,2 %) mit einem Kraniopharyngeom erreichte zwei Punkte, haben also einige Probleme beim selbstständigen Herumgehen, dies war auch bei 8 Patienten (25,8 %) mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom der Fall. Drei Punkte, also Bettlägerigkeit, wurde von keinem Patienten in beiden Gruppen erreicht. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeiten vor ($p = 0,753$).

3.10.4.2 Zweite Frage: Für sich selbst sorgen

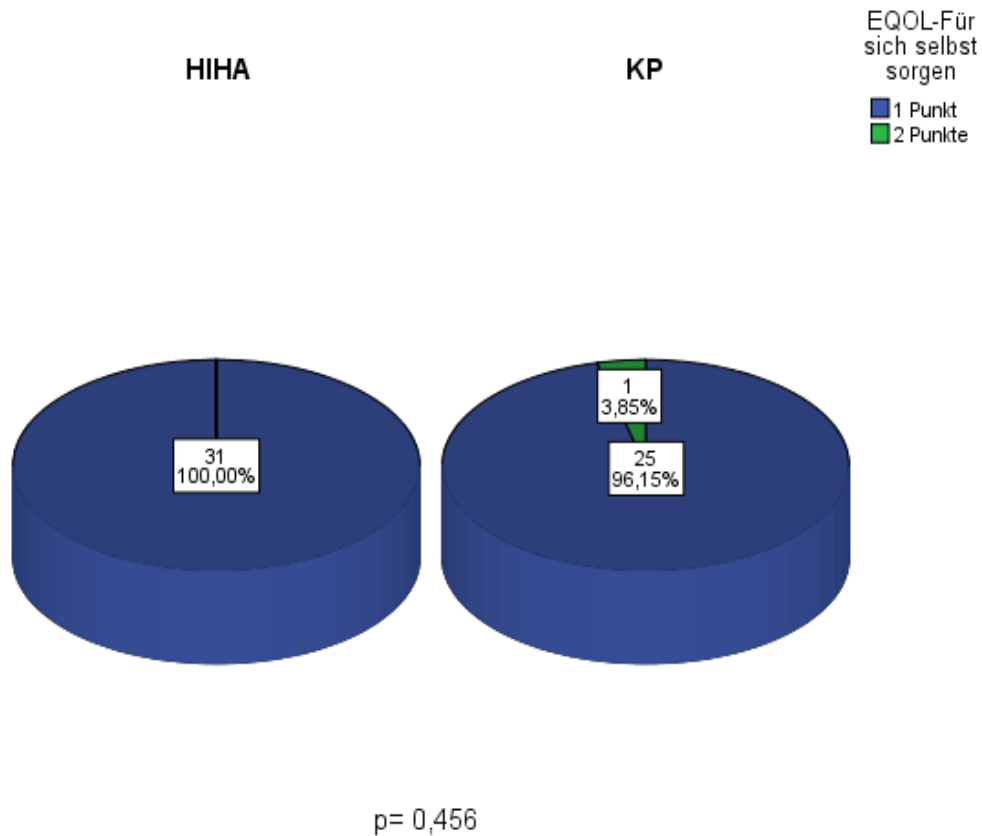


Abbildung 35:

Dieses Tortendiagramm zeigt die Beantwortung der zweiten Frage des Euro-Qol. 31 Patienten (100 %) aus der Adenomgruppe und 25 Patienten (96,2 %) aus der Kraniopharyngeomgruppe erreichten einen Punkt, haben also keine Probleme, für sich selbst zu sorgen, lediglich ein Patient (3,9 %) aus der Kraniopharyngeomgruppe erreichte zwei Punkte, hat also einige Probleme, für sich selbst zu sorgen. Drei Punkte, also Unfähigkeit zum selbstständigen Waschen und Anziehen, wurde von keinem Patienten in beiden Gruppen erreicht. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeiten vor ($p = 0,456$).

3.10.4.3 Dritte Frage: Allgemeine Tätigkeiten

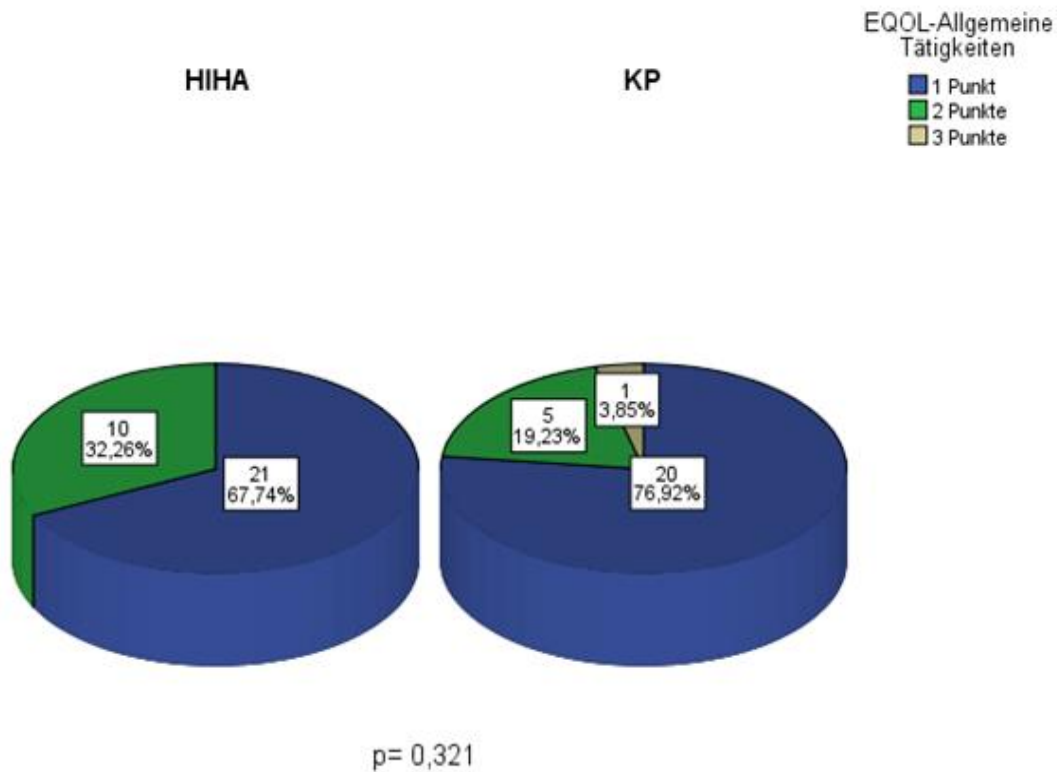


Abbildung 36:

Dieses Tortendiagramm stellt die Antworten auf die dritte Frage des Euro-Qol einander gegenüber. 20 Patienten (76,9 %) aus der Kraniopharyngeomgruppe und 21 Patienten (67,7 %) aus der Adenomgruppe erreichten einen Punkt, haben also keine Probleme bei alltäglichen Tätigkeiten, fünf Patienten (19,2 %) mit einem Kraniopharyngeom erreichte zwei Punkte, hat also einige Probleme bei alltäglichen Tätigkeiten, dies war auch bei 10 Patienten (32,3 %) mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom der Fall. Drei Punkte, also Unmöglichkeit der Verrichtung alltäglicher Tätigkeiten, wurde von einem Patienten (3,9 %) mit einem Kraniopharyngeom erreicht. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeiten vor ($p = 0,321$).

3.10.4.4 Vierte Frage: Schmerzen

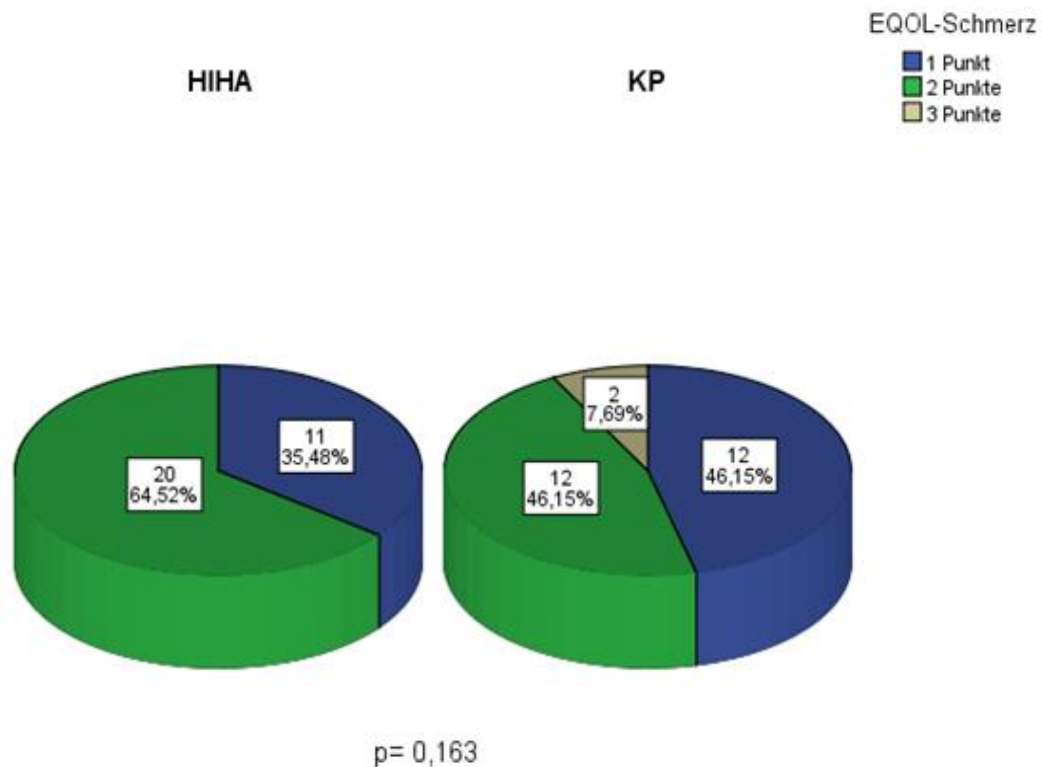


Abbildung 37:

Dieses Tortendiagramm zeigt die Beantwortung der vierten Frage des Euro-Qol. 12 Patienten (46,2 %) aus der Kraniopharyngeomgruppe und 20 Patienten (64,5 %) aus der Adenomgruppe erreichten einen Punkt, haben also keine Schmerzen, 12 Patienten (46,2 %) aus der Kraniopharyngeomgruppe und 11 Patienten (35,5 %) aus der Adenomgruppe erreichten zwei Punkte, haben also mäßige Schmerzen. Drei Punkte, also extreme Schmerzen, wurden lediglich von zwei Patienten (7,7 %) mit einem Kraniopharyngeom erreicht. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeiten vor ($p = 0,163$).

3.10.4.5 Fünfte Frage: Angst

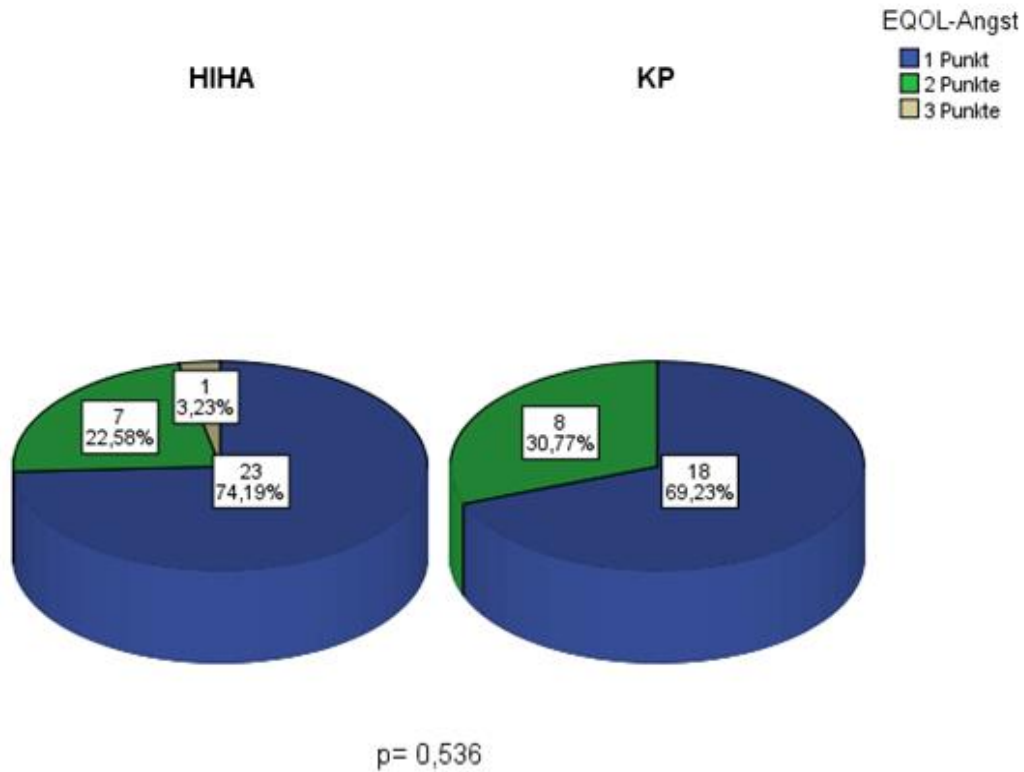


Abbildung 38:

Dieses Tortendiagramm stellt die Antworten auf die fünfte Frage des Euro-Qol einander gegenüber. 18 Patienten (69,2 %) aus der Kraniopharyngeomgruppe und 23 Patienten (74,2 %) aus der Adenomgruppe erreichten einen Punkt, sind also nicht ängstlich oder deprimiert, acht Patienten (30,8 %) mit einem Kraniopharyngeom erreichten zwei Punkte, sind also mäßig ängstlich oder deprimiert, dies war auch bei 7 Patienten (22,6 %) mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom der Fall. Drei Punkte, also extreme Angst oder Depression, wurden von einem Patienten (3,2 %) mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom erreicht. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeiten vor ($p = 0,536$).

3.10.4.6 Sechste Frage: Visuelle Analogskala

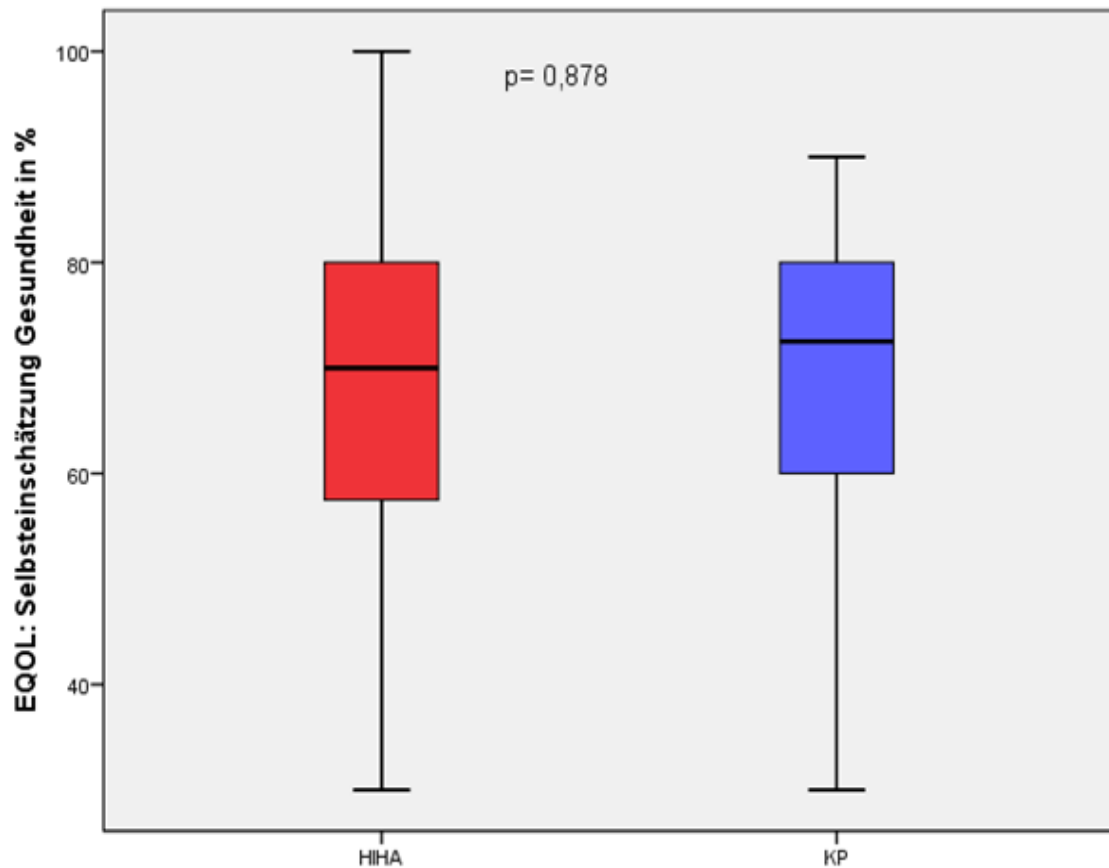


Abbildung 39:

Diese Graphik stellt mittels Boxplots die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes der Patienten auf einer Skala von 0 bis 100 dar, wobei die Zahl 0 für den schlechtesten und die Zahl 100 für den besten denkbaren Gesundheitszustand steht. Der Median liegt bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom bei 72,5 (Range: 30 bis 90) und bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom bei 70 (Range: 30 bis 100). Eine statistisch signifikante Differenz liegt nicht vor ($p = 0,878$).

3.10.5 FKB-20

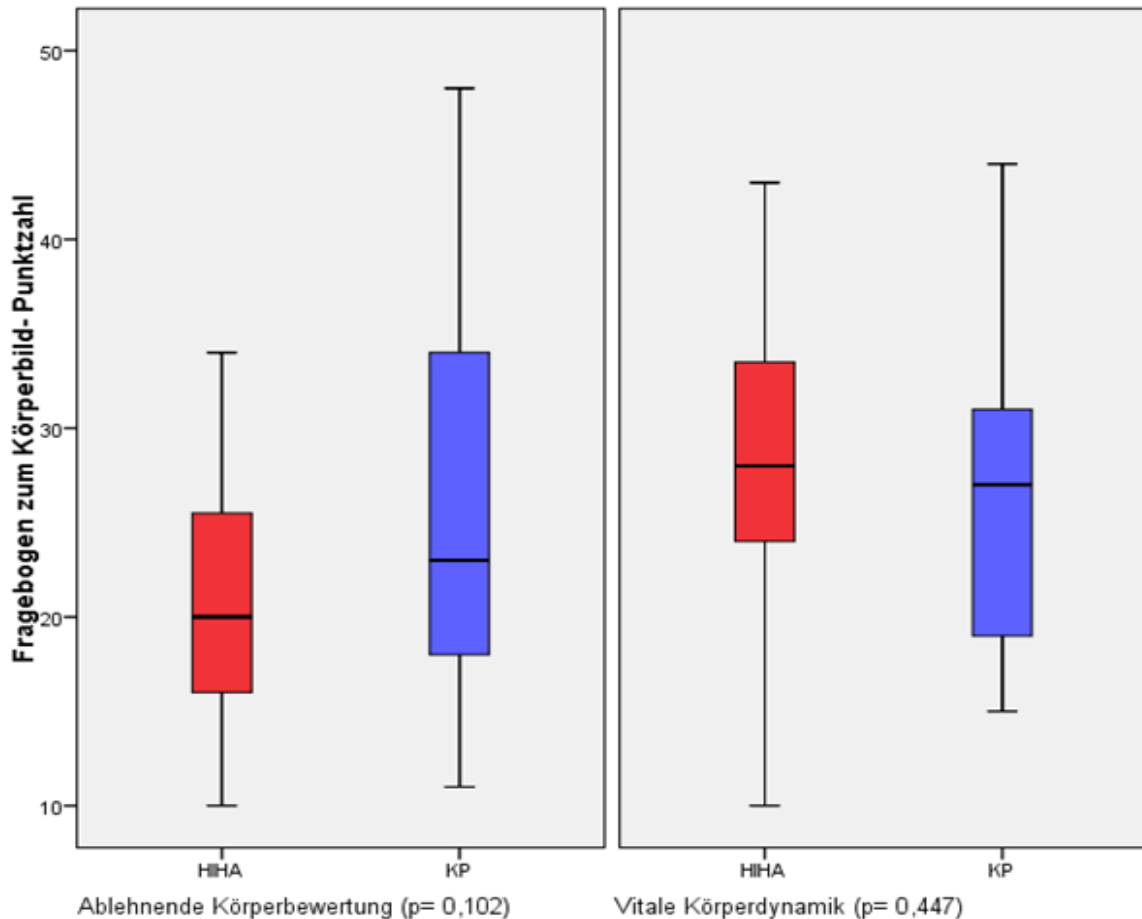


Abbildung 40:

Hier werden mit Boxplots die Punktzahlen im FKB-20 einander gegenübergestellt. Zuerst wird die Dimension „Ablehnende Körperbewertung“ des FKB-20 dargestellt. Die mediane Punktzahl beträgt 23 (Range: 11 bis 48) in der an einem Kraniopharyngeom erkrankten Patientengruppe und 20 (Range: 10 bis 34) in der an einem hormoninaktiven Hypophysenadenom erkrankten Patientengruppe. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,102$). Weiterhin zeigt diese Darstellung die Ergebnisse in der Dimension „Vitale Körperdynamik“ des FKB-20. Die mediane Punktzahl beträgt 27 (Range: 15 bis 44) in der an einem Kraniopharyngeom erkrankten Patientengruppe und 28 (Range: 10 bis 43) in der an einem hormoninaktiven Hypophysenadenom erkrankten Patientengruppe. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,447$).

3.10.6 STAI

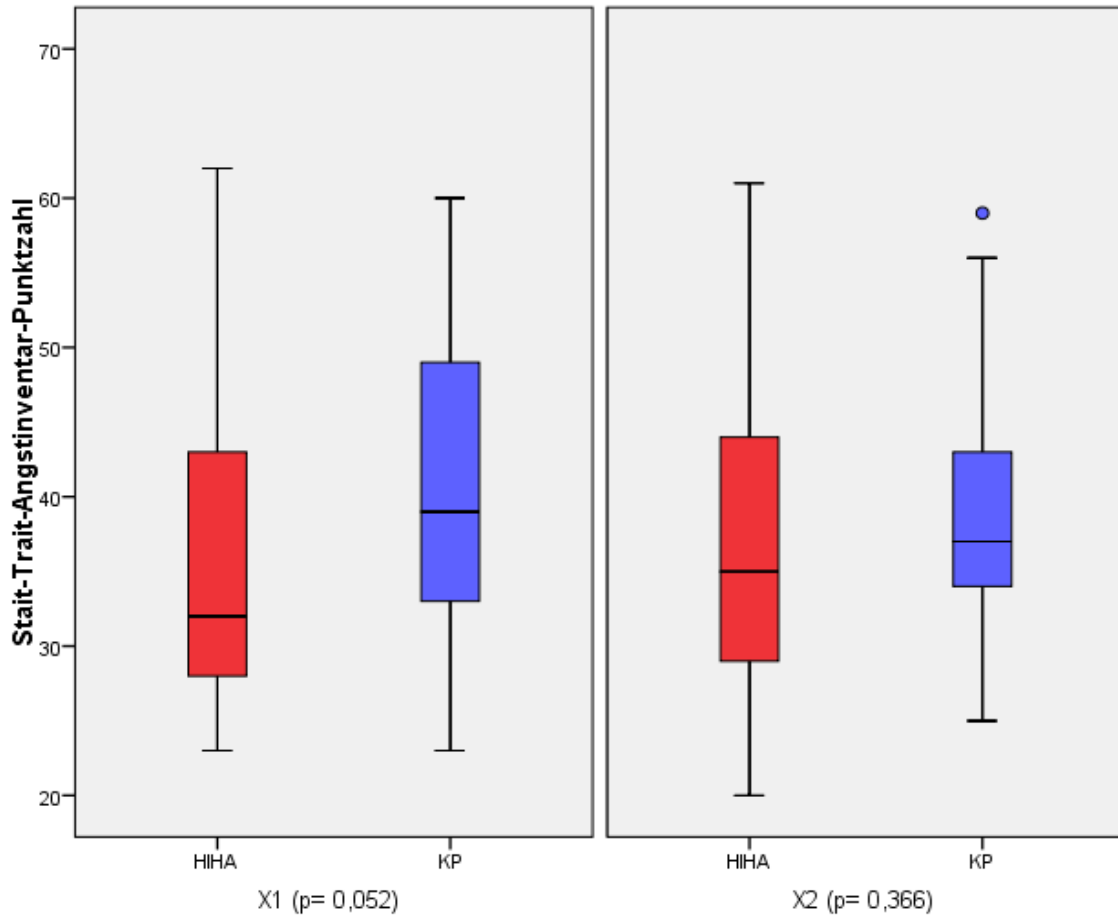


Abbildung 41:

In dieser Boxplot-Darstellung werden die Ergebnisse der Skalen X1 und X2 des STAI einander gegenübergestellt. Die mediane Punktzahl in der Skala X1 beträgt 39 (Range: 23 bis 60) in der Kraniopharyngeomgruppe und 32 (Range: 23 bis 62) in der Adenomgruppe. Dieser Unterschied erreicht keine statistische Signifikanz ($p = 0,052$). Die medianen Punktwerte der Skala X2 betragen 37 (Range: 25 bis 59) bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom und 35 (Range: 20 bis 61) bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt nicht vor ($p = 0,366$).

3.10.7 FEV

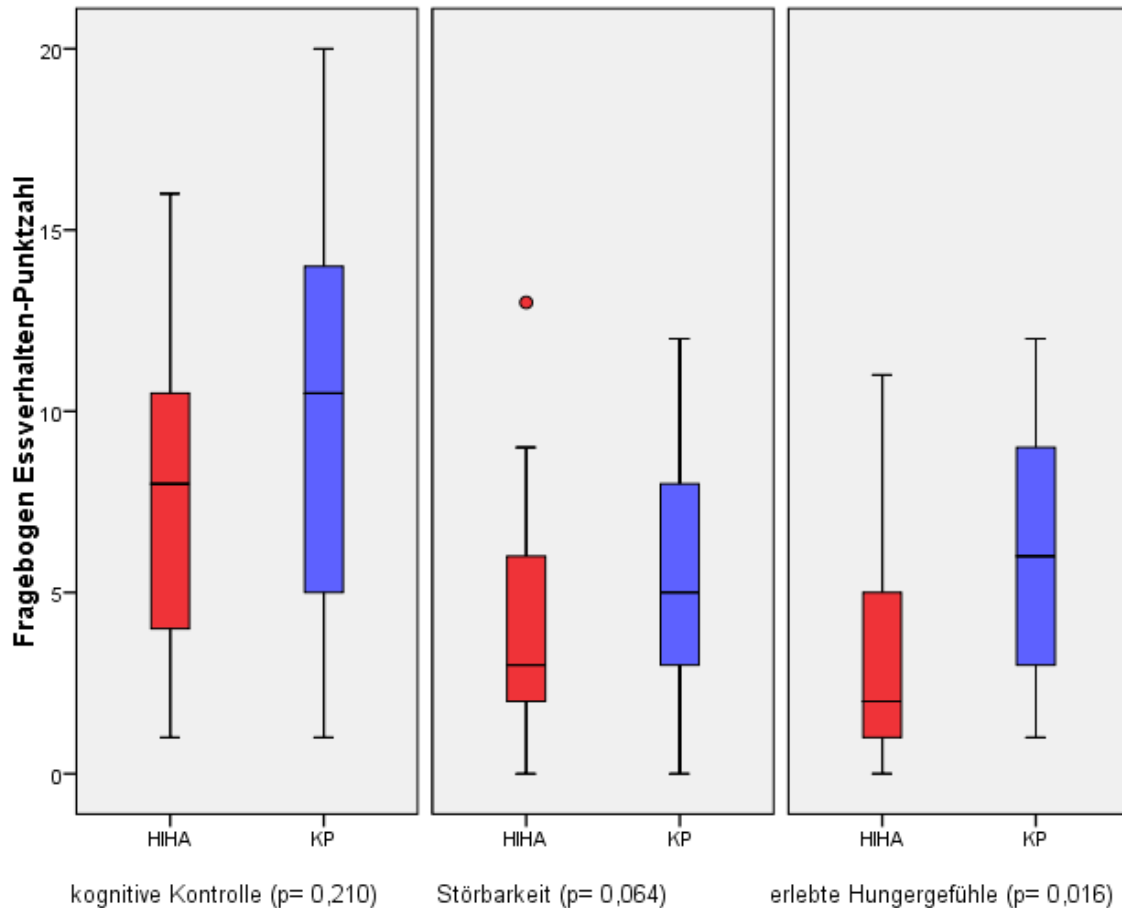


Abbildung 42:

Diese Abbildung zeigt mittels Boxplots die erreichten Punktwerte in den Subskalen „Kognitive Kontrolle, Störbarkeit, erlebte Hungergefühle“ des FEV. Der mediane Punktwert in der Subskala „Kognitive Kontrolle“ beträgt 10,5 (Range: 1 bis 20) in der an einem Kraniopharyngeom erkrankten Patientengruppe und 8 (Range:1 bis 16) in der an einem hormoninaktiven Hypophysenadenom erkrankten Patientengruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,210$). Die mediane Punktzahl in der Subskala „Störbarkeit des Essverhaltens“ beträgt 5 (Range: 0 bis 12) in der Kraniopharyngeomgruppe und 3 (Range: 0 bis 13) in der Adenomgruppe. Eine statistische Signifikanz wird knapp verfehlt ($p = 0,064$). Im letzten Drittel des Boxplotdiagramms werden die Resultate der Subskala „Erlebte Hungergefühle“ des FEV dargestellt. Während der Median bei den Patienten mit Kraniopharyngeom bei 6 Punkten

(Range: 1 bis 12 Punkte) liegt, liegt er bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom nur bei 2 Punkten (Range: 0 bis 11 Punkte). In dieser Subskala wird ein statistisch signifikanter Unterschied erreicht ($p = 0,016$).

3.10.8 Eating Disorder Examination Questionnaire

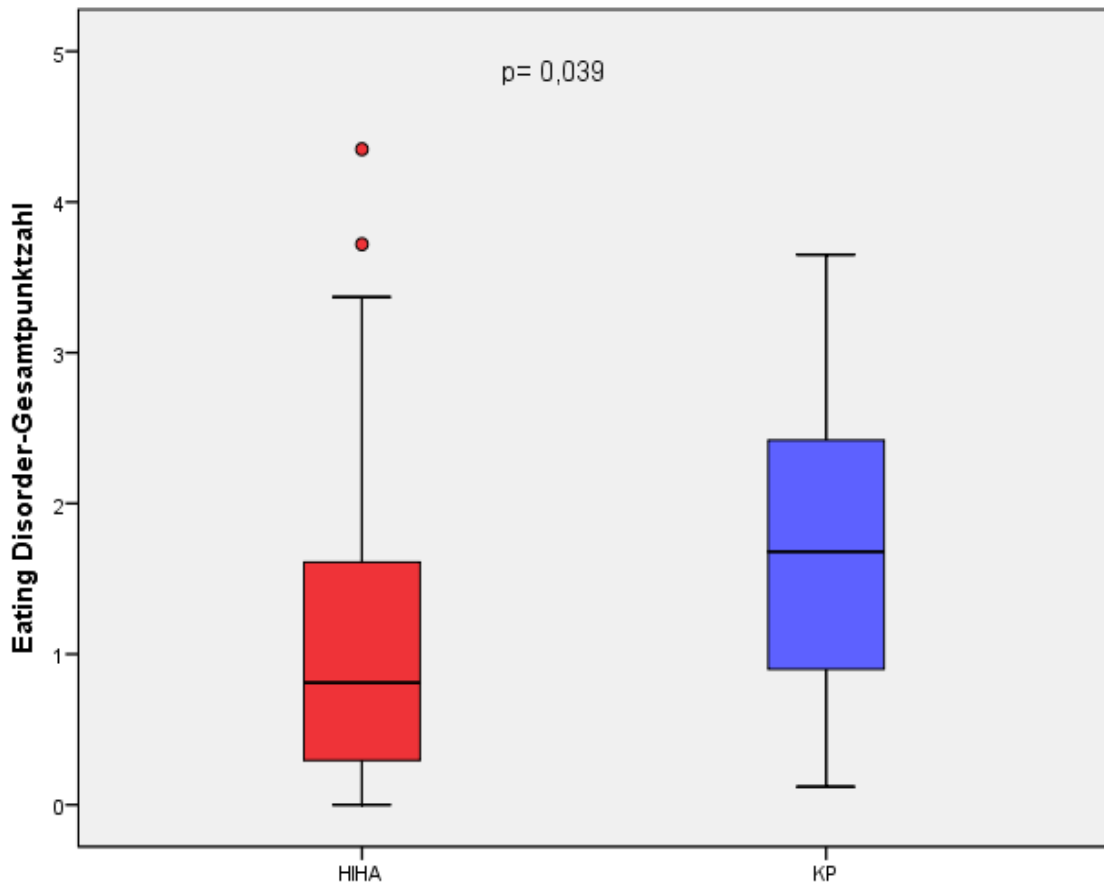


Abbildung 43:

Diese Abbildung stellt die Gesamtwerte des Eating Disorder Examination Questionnaire dar. Der mediane Gesamtwert beträgt 1,68 (Range: 0,12 bis 3,65) in der Kraniopharyngeomgruppe und 0,81 (Range: 0 bis 4,35) in der Adenomgruppe. Beide Gruppen unterscheiden sich statistisch signifikant ($p = 0,039$). Betrachtet man die Subskalen Restraint, Weight Concern, Eating Concern und Shape Concern, so zeigt sich nur in der Subskala Eating Concern ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,047$), hier lag der mediane Punktwert in der Kraniopharyngeomgruppe bei 2 (Range: 0 bis 5) und

in der Adenomgruppe bei 0,8 (Range: 0 bis 6). Die Ergebnisse für die anderen Subskalen, angegeben in Median und Range, lauten:

	Kraniopharyngeom	Hormoninaktives Hypophysenadenom	
Restraint	1,4 (0,0 bis 3,6)	0,4 (0,0 bis 4,8)	p = 0,129
Weight Concern	0,0 (0,0 bis 3,2)	0,0 (0,0 bis 4,0)	p = 0,727
Shape Concern	2,2 (0,0 bis 5,6)	1,3 (0,0 bis 6,0)	p = 0,092

Tabelle 8: Ergebnisse in den Unterskalen des Eating Disorder Examination Questionnaire

3.10.9 TPQ

3.10.9.1 TPQ-Skala NS

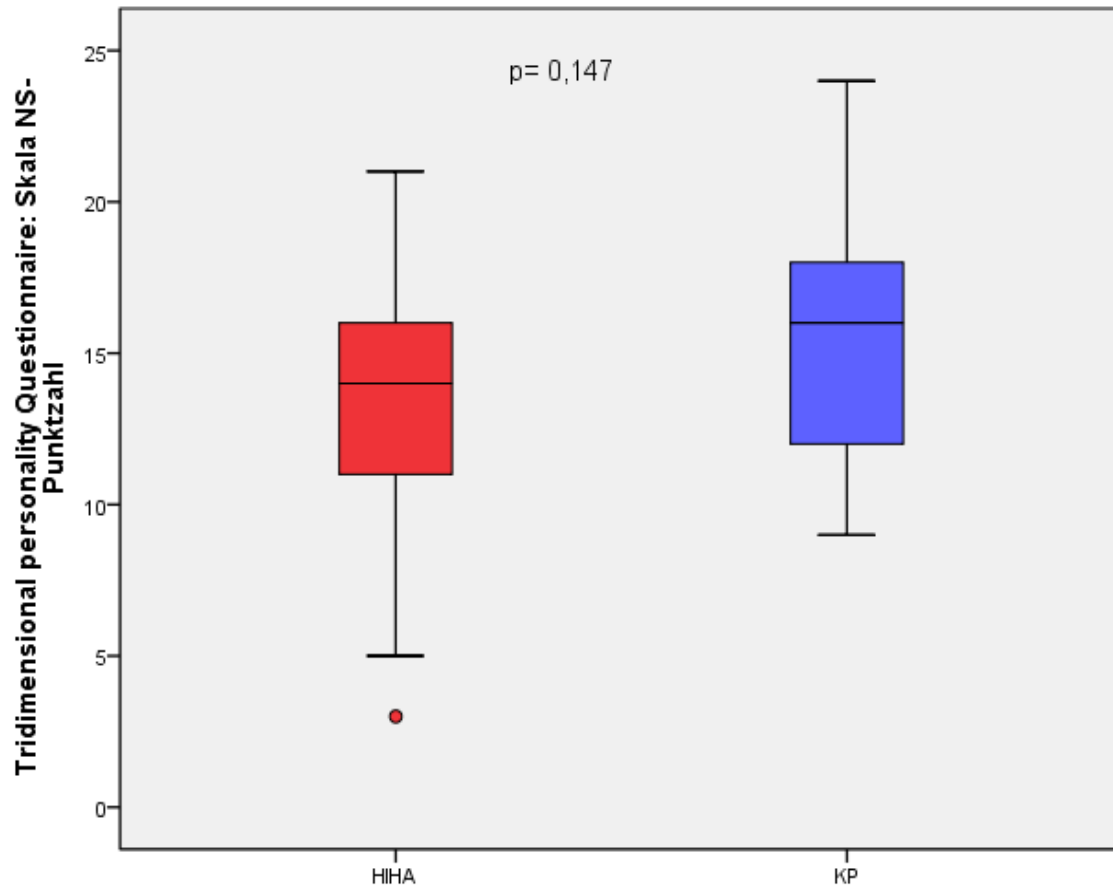


Abbildung 44:

Diese Abbildung vergleicht die Punktzahl in der Skala „Novelty Seeking“ des TPQ. Die mediane Punktzahl beträgt 14 (Range 3 bis 21) bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom und 16 (Range 9 bis 24) bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht nicht ($p = 0,147$).

3.10.9.2 TPQ-NS Subskalen

Die Skala „Novelty Seeking“ wird in vier Subskalen unterteilt, diese werden in der folgenden Graphik dargestellt:

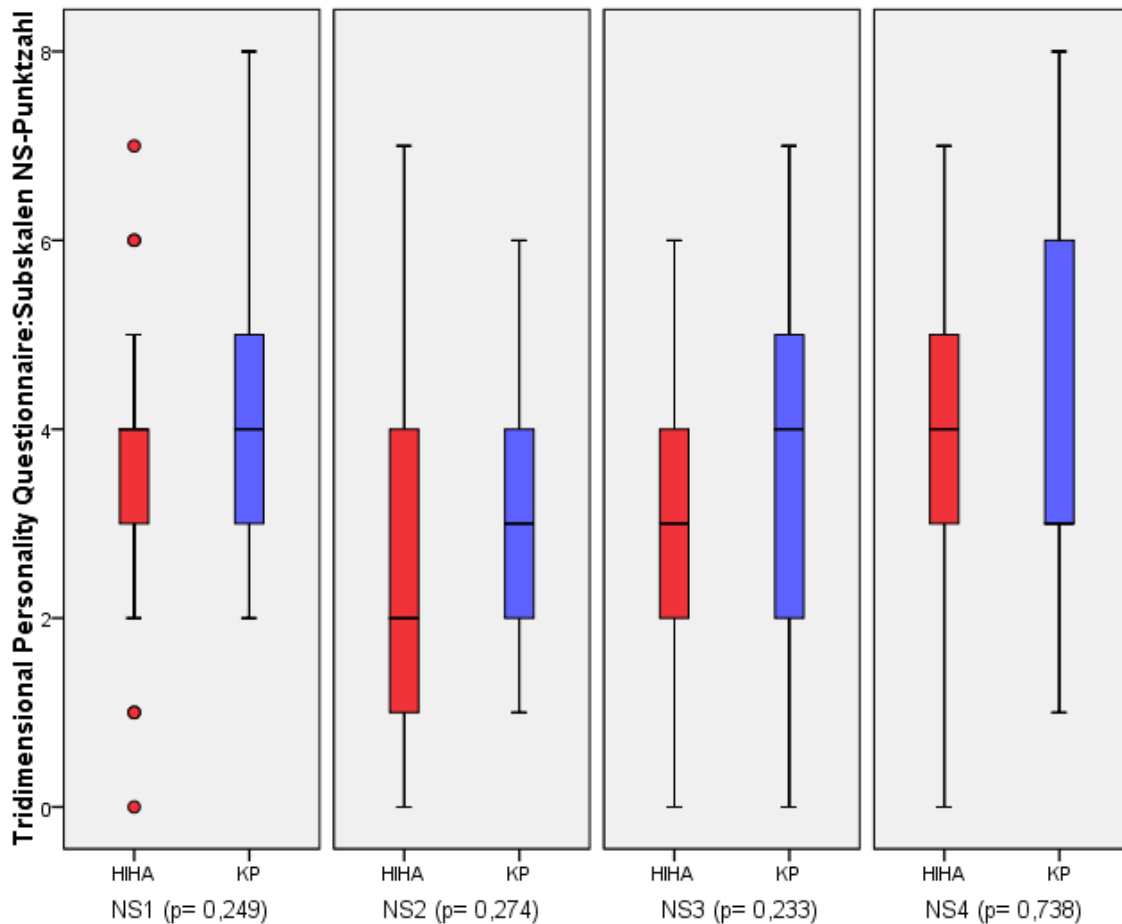


Abbildung 45:

In der Subskala NS 1 (Exploratory Excitability) betrug der mediane Wert 4 in beiden Gruppen (Range Adenomgruppe 0 bis 7, Range Kraniopharyngeomgruppe 2 bis 8). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,249$). In der Subskala NS 2 (Impulsiveness) beträgt die mediane Punktzahl der Adenompatienten 2 (Range: 0 bis 7), die mediane Punktzahl der Kraniopharyngeompatienten 3 (Range: 1 bis 6). Diese Differenz ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,274$). Weiterhin werden in dieser Abbildung die Punktwerte in der Subskala NS3 (Extravagance) einander gegenübergestellt. Während bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom der mediane Wert bei 3 (Range: 0 bis 6) liegt, liegt er bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom bei 4 (Range: 0 bis 7). Es ergibt sich keine statistische Signifikanz ($p = 0,233$). Im letzten Teil

der Graphik werden die Punktzahlen der Subskala NS4 (Disorderliness), der letzten Subskala der Skala „Novelty Seeking“ miteinander verglichen. Die mediane Punktzahl beträgt 4 (Range: 0 bis 7) bei den Adenompatienten und 3 (Range: 1 bis 8) bei Kraniopharyngeompatienten. Es liegt keine statistische Signifikanz bezüglich des Unterschieds vor ($p = 0,738$).

3.10.9.3 TPQ-Skala HA

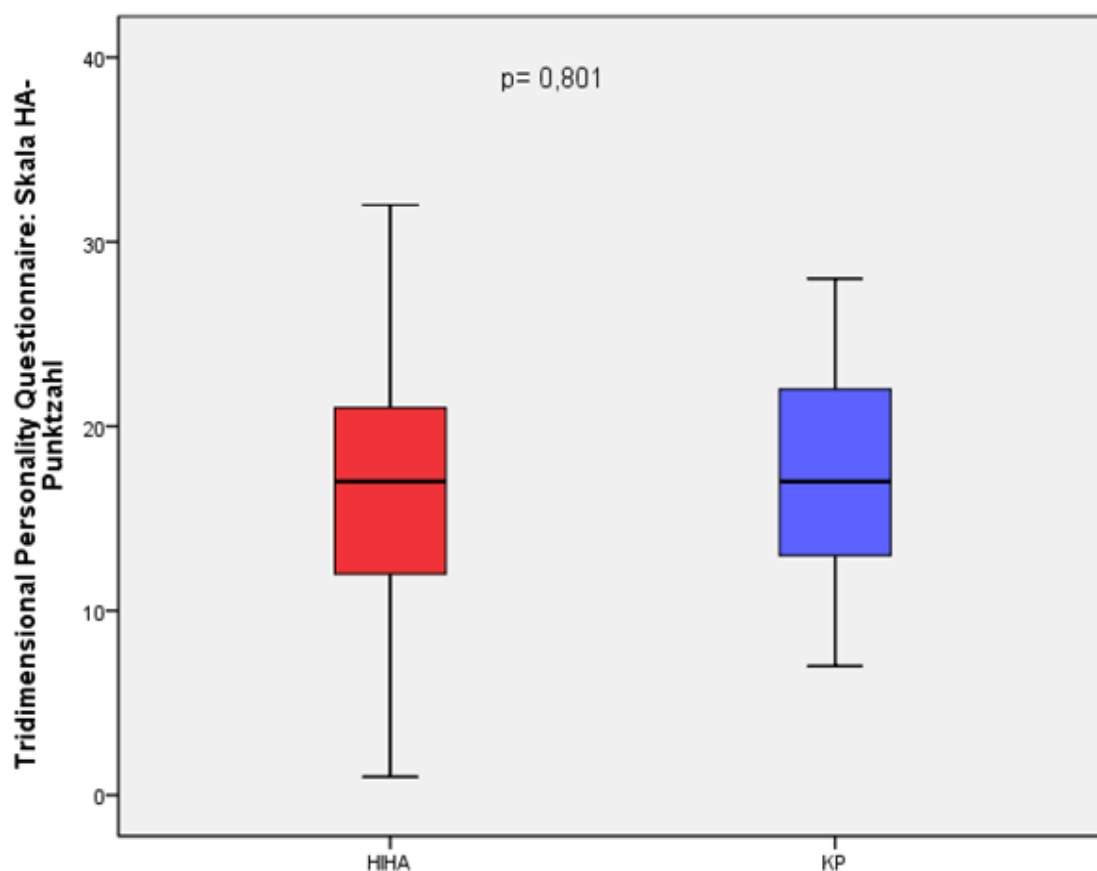


Abbildung 46:

Diese Boxplots zeigen die Ergebnisse der Skala „Harm Avoidance“. Der mediane Wert liegt in beiden Erkrankungsgruppen bei 17 Punkten (Range Adenommgruppe: 1 bis 32 Punkte, Range Kraniopharyngeomgruppe 7 bis 28). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,801$).

3.10.9.4 TPQ-HA Subskalen

Auch die Skala „Harm Avoidance“ ist in vier Subskalen unterteilt, die in den folgenden Boxplots dargestellt werden:

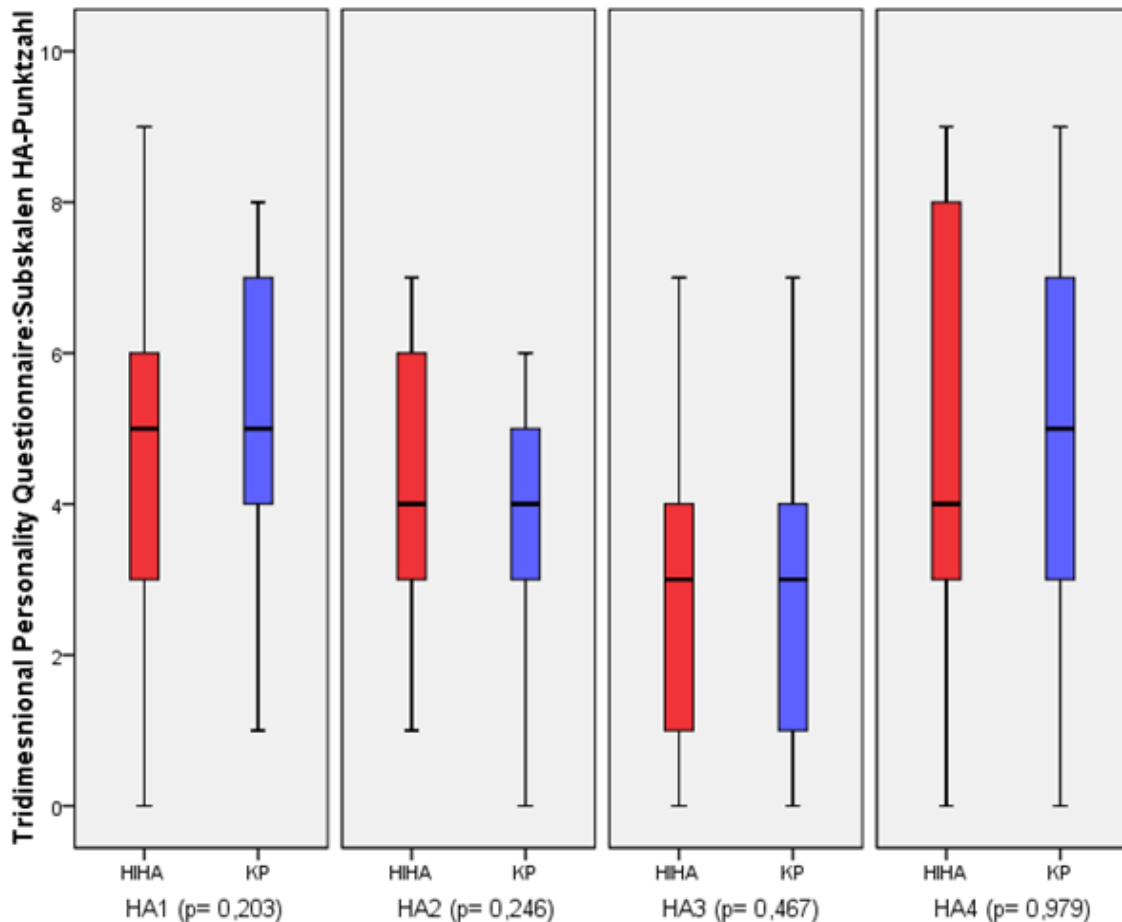


Abbildung 47:

Diese Abbildung stellt die Punktzahlen in den Subskalen HA1 bis HA 4 dar. In der Subskala HA1 (Anticipatory worry) lag bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom der Median bei 5 Punkten (Range: 0 bis 9 Punkte) und bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom ebenfalls bei 5 Punkten (Range: 1 bis 8 Punkte). Statistische Signifikanz besteht nicht ($p = 0,203$). Dann werden die Resultate der Subskala HA2 (Fear of uncertainty) des TPQ einander gegenübergestellt. Die mediane Punktzahl beträgt 4 (Range: 1 bis 7) bei den Adenompatienten und ebenfalls 4 (Range: 0 bis 6) bei Kraniopharyngeompatienten. Es liegt keine statistische Signifikanz bezüglich des Unterschieds vor ($p = 0,246$). In der Subskala HA3 (Shyness with strangers) liegt der mediane Wert in beiden Erkrankungsgruppen bei 3 (Range 0 bis 7 in beiden Gruppen). Es

liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,467$). Weiterhin stellt diese Abbildung die Punktzahlen in der Subskala HA4 (Fatigability) dar. Bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom lag der Median bei 4 Punkten (Range: 0 bis 9 Punkte) und bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom bei 5 Punkten (Range: 0 bis 9 Punkte). Statistische Signifikanz besteht nicht ($p = 0,979$).

3.10.9.5 TPQ-Skala RD

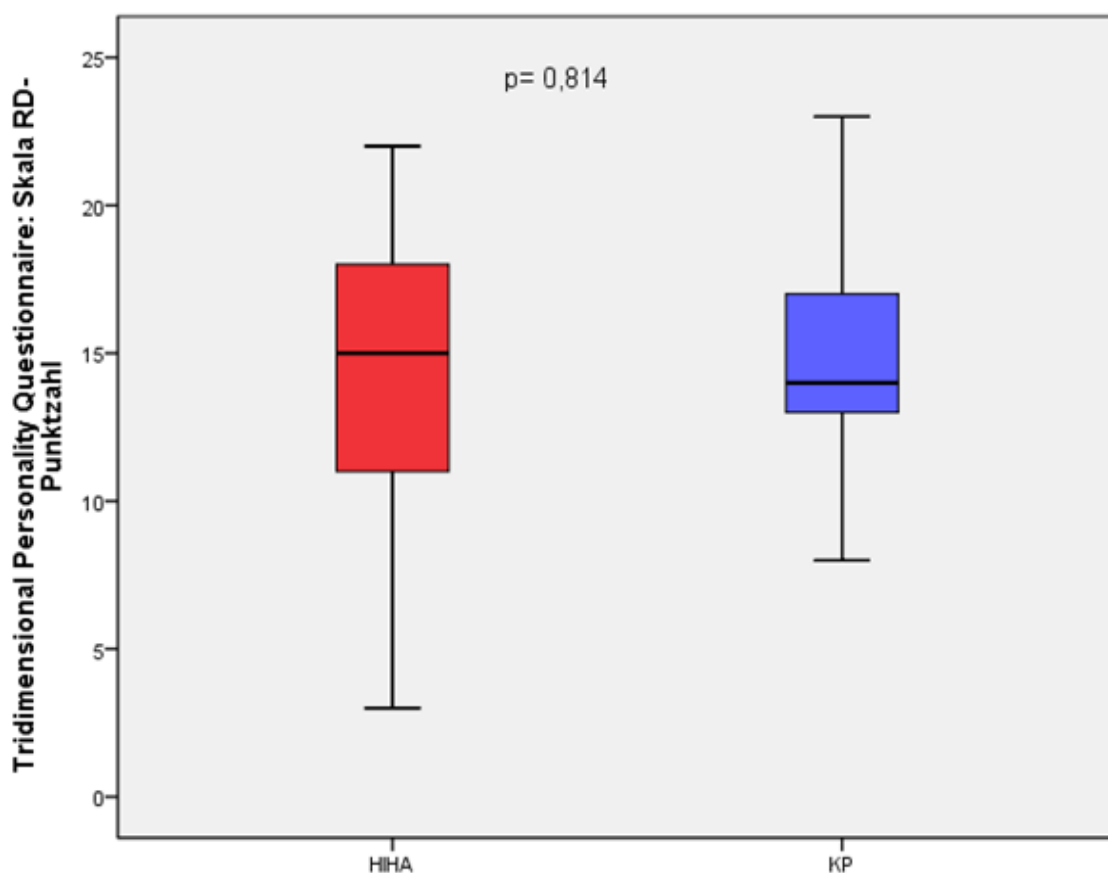


Abbildung 48:

Hier werden die Resultate der Skala „Reward Dependence“ einander gegenübergestellt. Die mediane Punktzahl beträgt 15 (Range: 3 bis 22) bei den Adenompatienten und 14 (Range: 8 bis 23) bei Kraniopharyngeompatienten. Es liegt keine statistische Signifikanz bezüglich des Unterschieds vor ($p = 0,814$).

3.10.9.6 TPQ-RD Subskalen

Auch die Skala RD ist in die Subskalen RD1 bis RD4 eingeteilt:

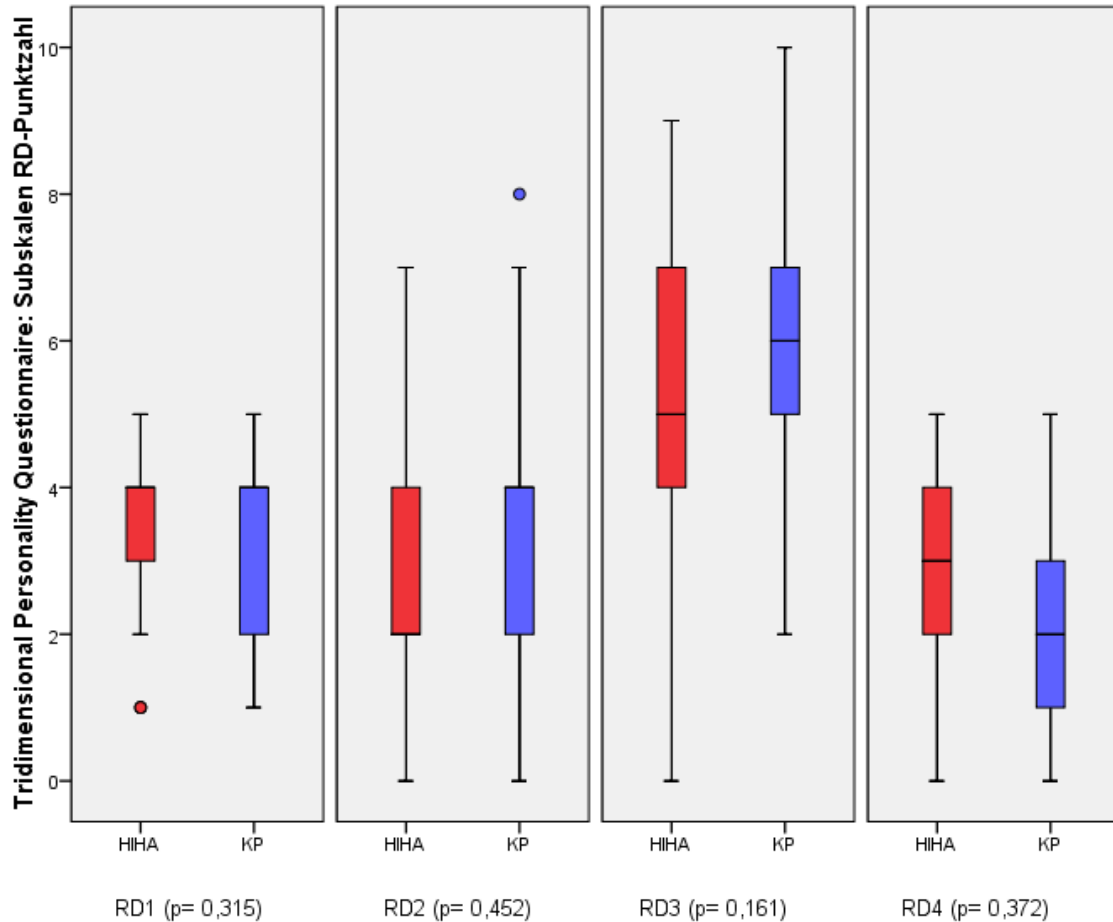


Abbildung 49:

In der Subskala RD1 (Sentimentality) lag der mediane Wert in beiden Erkrankungsgruppen bei 4 (Range 1 bis 5 in beiden Gruppen). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,315$). In der Subskala RD2 (Persistence) liegt bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom der Median bei 2 Punkten (Range: 0 bis 7 Punkte) und bei den Patienten mit einem Kраниopharyngeom bei 4 Punkten (Range: 0 bis 8 Punkte). Statistische Signifikanz besteht nicht ($p = 0,452$). Weiterhin werden in dieser Abbildung die Resultate der Subskala RD3 (Attachment) einander gegenübergestellt. Die mediane Punktzahl beträgt 5 (Range: 0 bis 9) bei den Adenompatienten und 6 (Range: 2 bis 10) bei Kраниopharyngeompatienten. Es liegt keine statistische Signifikanz bezüglich des Unterschieds vor ($p = 0,161$). Die letzten beiden Boxplots zeigen die Ergebnisse der Subskala RD 4 (Dependence). Der mediane Wert liegt in der Adenomgruppe bei 3

(Range: 0 bis 5) und in der Kraniopharyngeomgruppe bei 2 (Range: 0 bis 5). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,372$).

3.10.10 EPQ-RK

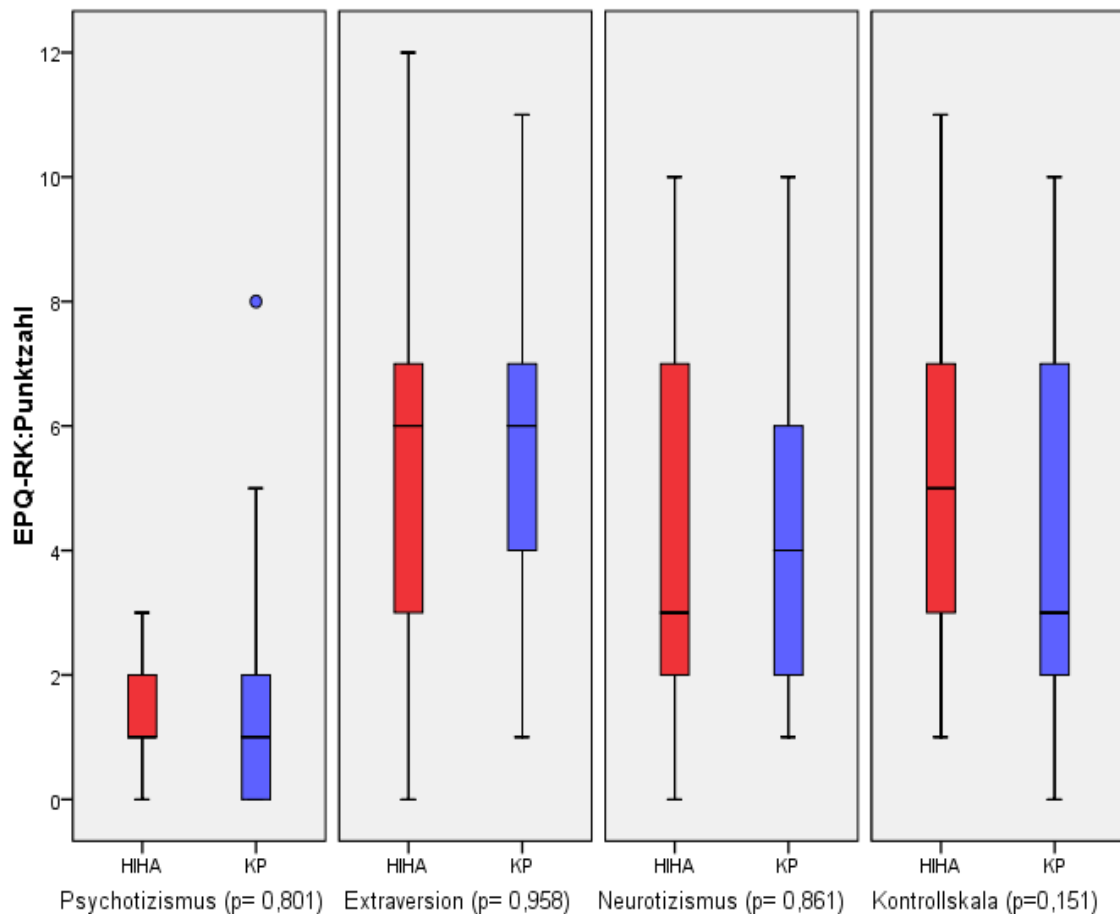


Abbildung 50:

Diese Abbildung stellt die Punktzahlen in den Skalen des EPQ-RK dar. Bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom lag in der Skala Psychotizismus der Median bei 1 Punkt (Range: 0 bis 3 Punkte) und bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom bei ebenfalls 1 Punkt (Range: 0 bis 8 Punkte). Statistische Signifikanz besteht nicht ($p = 0,801$). Weiterhin werden die Resultate der Skala „Extraversion“ einander gegenübergestellt. Die mediane Punktzahl beträgt 6 (Range: 0 bis 12) bei den Adenompatienten und 6 (Range: 1 bis 11) bei den Kraniopharyngeompatienten. Es liegt keine statistische Signifikanz bezüglich des Unterschieds vor ($p = 0,958$). In der Skala „Neurotizismus“ liegt der mediane Wert in der Adenomgruppe bei 3 (Range: 0 bis 10) und

in der Kraniopharyngeomgruppe bei 4 (Range: 1 bis 10). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,861$). Das letzte Viertel der Abbildung stellt die Punktzahlen in der Kontrollskala des EPQ-RK dar. Bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom lag der Median bei 5 Punkten (Range: 1 bis 11 Punkte) und bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom bei 3 Punkten (Range: 0 bis 10 Punkte). Statistische Signifikanz besteht nicht ($p = 0,151$).

3.10.11 SF-36

3.10.11.1 SF-36: Subskalen 1-4

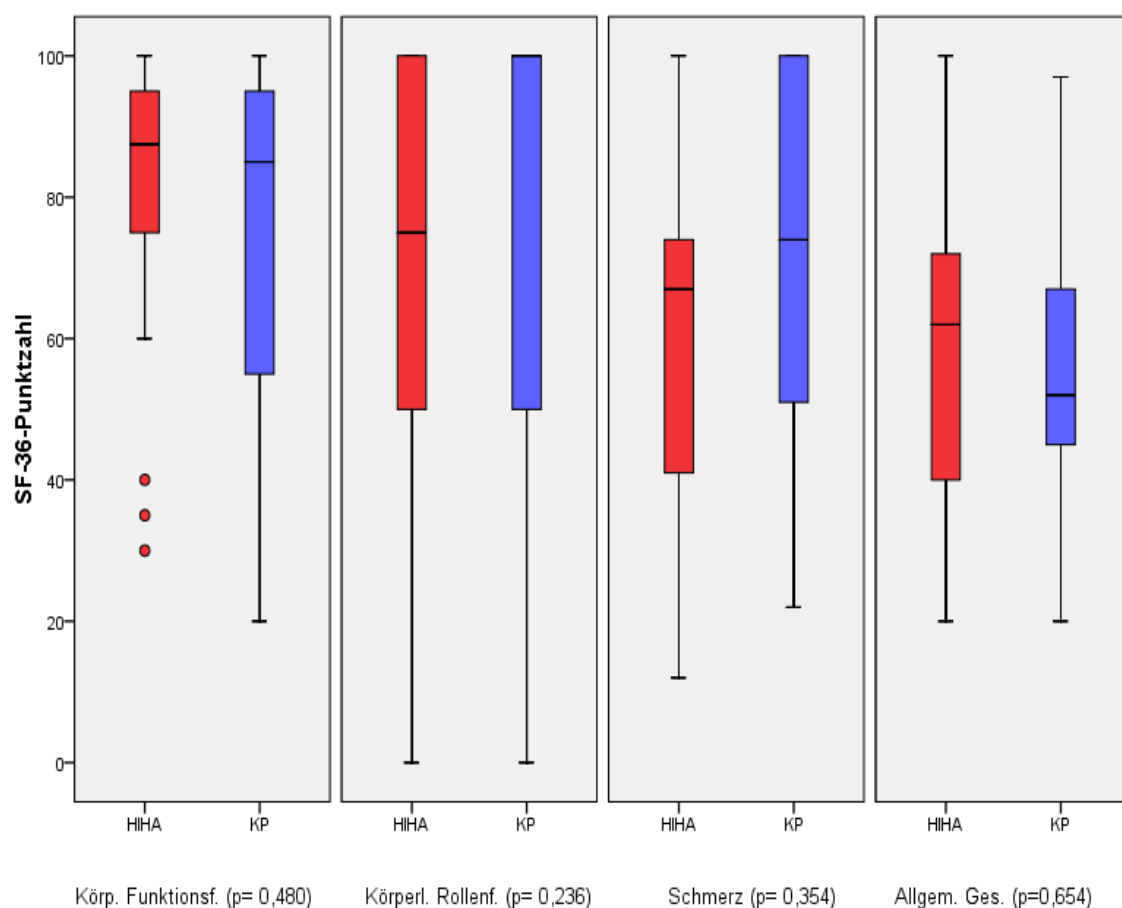


Abbildung 51:

Hier werden die Resultate in vier Skalen des SF-36 einander gegenübergestellt. Die mediane Punktzahl beträgt in der Skala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ 88 (Range: 30 bis 100) bei den Adenompatienten und 85 (Range: 20 bis 100) bei den Kraniopharyngeompatienten. Es liegt keine statistische Signifikanz bezüglich des Unterschieds vor ($p = 0,480$). Weiterhin zeigen die Boxplots die Ergebnisse der Skala

„Körperliche Rollenfunktion“. Der mediane Wert liegt in der Adenomgruppe bei 75 (Range: 0 bis 100) und in der Kraniopharyngeomgruppe bei 100 (Range: 0 bis 100). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,236$). Diese Abbildung stellt auch die Punktzahlen in der Skala Schmerz des SF-36 dar. Bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom lag der Median bei 67 Punkten (Range: 12 bis 100 Punkte) und bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom bei 74 Punkten (Range: 22 bis 100 Punkte). Statistische Signifikanz besteht nicht ($p = 0,354$). Schließlich werden die Resultate der Skala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36 einander gegenübergestellt. Die mediane Punktzahl beträgt 62 (Range: 20 bis 100) bei den Adenompatienten und 52 (Range: 20 bis 97) bei den Kraniopharyngeompatienten. Es liegt keine statistische Signifikanz bezüglich des Unterschieds vor ($p = 0,654$).

3.10.11.2 SF-36: Subskalen 5-8

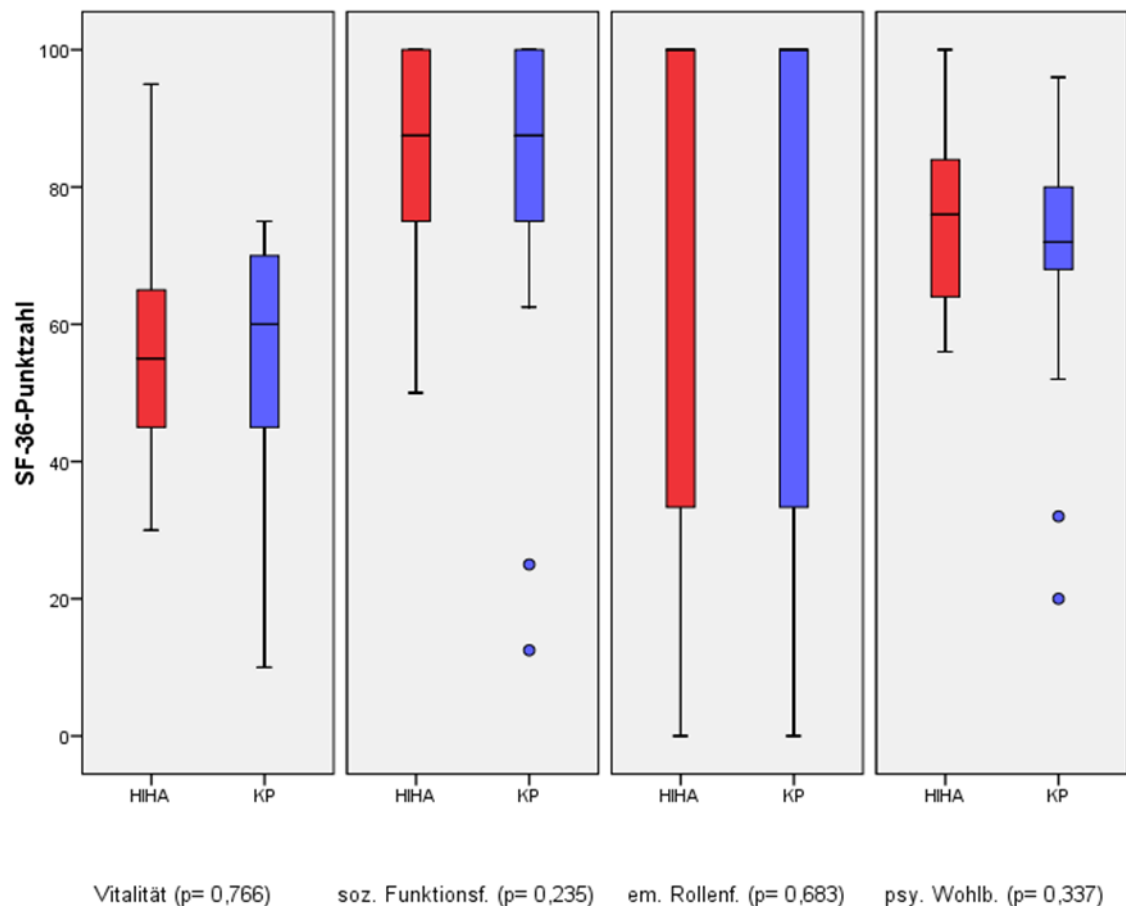


Abbildung 52:

Diese Boxplots zeigen die Ergebnisse der anderen vier Skalen des SF-36. In der Skala „Vitalität“ liegt der mediane Punktwert in der Adenomgruppe bei 55 (Range:30 bis 95) und in der Kraniopharyngeomgruppe bei 60 (Range:10 bis 75). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,766$). In der Skala „Soziale Funktionsfähigkeit“ liegt bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom der Median bei 88 Punkten (Range: 48 bis 100 Punkte) und bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom bei 88 Punkten (Range: 13 bis 100 Punkte). Statistische Signifikanz besteht nicht ($p = 0,235$). Weiterhin werden die Resultate der Skala „Emotionale Rollenfunktion“ des SF-36 einander gegenübergestellt. Die mediane Punktzahl beträgt 100 (Range: 0 bis 100) bei den Adenopatien und ebenfalls 100 (Range: 0 bis 100) bei den Kraniopharyngeopatien. Es liegt keine statistische Signifikanz bezüglich des Unterschieds vor ($p = 0,683$). In der Skala „psychisches Wohlbefinden“ liegt der mediane Wert in der Adenomgruppe bei 76 (Range: 56 bis 100) und in der Kraniopharyngeomgruppe bei 72 (Range: 20 bis 96). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,337$).

4. Diskussion

In zahlreichen Studien wurde ein vermehrtes Auftreten von Übergewicht und Adipositas nach Therapie eines Kraniopharyngeoms im Kindesalter belegt (Müller et al., 2001; De Vile et al., 1996; Sahkitrungruang et al., 2010; Müller et al., 2004; Villani et al., 1997). Jedoch kann oft auch schon vor Diagnosestellung eine Gewichtszunahme festgestellt werden und eine Gewichtszunahme ist nicht selten eines der ersten Symptome des Kraniopharyngeoms (Müller et al., 2004). Man spricht hier von einer hypothalamischen Fettsucht, die durch Beschädigung des Hypothalamus durch den Tumor selbst oder dessen Behandlung entsteht. Auch bei erwachsenen Kraniopharyngeompatienten konnte im Vergleich zu anderen Patienten mit Hypopituitarismus ein signifikant häufigeres Auftreten einer Adipositas beobachtet werden. In einer Studie von Crowley et al, an der überwiegend Patienten mit einer Erstdiagnose im Erwachsenenalter teilnahmen, lag bei 66 % der Kraniopharyngeompatienten eine Adipositas mit einem BMI über 30 kg/m² vor, während dies nur bei 47 % der Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom und bei 31 Prozent der Patienten mit einem posttraumatischen Hypopituitarismus der Fall war (Crowley et al., 2010). Auch in der von unserer Arbeitsgruppe durchgeführten Studie tritt eine Adipositas in der Kraniopharyngeomgruppe mit 54,6 % signifikant häufiger auf als in der Adenomgruppe mit 27,3 %. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Kraniopharyngeompatienten die Inzidenz des metabolischen Syndroms deutlich erhöht ist (Strinivasan et al., 2004; Sahakitrungruang et al., 2010; Simoneau-Roy, 2010). Der Hauptgrund dafür scheint- neben einem Wachstumshormonmangel- die häufig auftretende Adipositas zu sein. Jedoch bezogen sich die Studien, die bisher den Zusammenhang zwischen Kraniopharyngeomen und dem Auftreten eines metabolischen Syndroms untersuchten, auf Patienten im Kindes- und Jugendalter. Diese Studie soll diesen Zusammenhang für erwachsene Kraniopharyngeompatienten überprüfen. Man vermutet, dass eine abdominelle Fettsucht maßgeblich an der Entwicklung eines metabolischen Syndroms beteiligt ist (Grundy, 2005). Sie prädisponiert zu Hyperglykämie, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie und Hypertonie, welche Kriterien des metabolischen Syndroms sind.

Ein Kriterium des metabolischen Syndroms ist ein arterieller Hypertonus mit Blutdruckwerten über 130/85 mmHg (Alberti et al., 2005). In dieser Studie hatten die an einem Kraniopharyngeom erkrankten Patienten sowohl einen niedrigeren systolischen als

auch einen niedrigeren diastolischen Blutdruckwert als die Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom. Auch eine andere Studie mit Kraniopharyngeompatienten im Kindes- und Jugendalter zeigt keine Blutdruckerhöhung gegenüber Kontrollen (Simoneau-Roy et al., 2010). Der Hauptgrund für unsere Studienergebnisse dürfte die unterschiedliche Altersverteilung der beiden Patientengruppen sein. Eine Blutdruckerhöhung- besonders systolisch- ist bei älteren Menschen häufiger, mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz und Prävalenz der Hypertonie. Da bei dieser Studie die Patienten, die an einem hormoninaktiven Hypophysenhormon erkrankt sind, im Median 15 Jahre älter sind als die Kraniopharyngeompatienten, könnte dies der Grund dafür sein, dass man bei den Adenompatienten im Vergleich mit der Kraniopharyngeomgruppe höhere Blutdruckwerte auftreten.

Ein weiteres Kriterium des metabolischen Syndroms ist die Dyslipidämie. In einer Studie von Sahakitrungruang et al zeigten sich bei kindlichen Kraniopharyngeompatienten signifikant höhere Triglyzeridlevel als bei gleichaltrigen Kontrollen. Das mediane HDL-Cholesterin der Patienten war niedriger als das der Kontrollen, jedoch erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz (Sahakitrungruang, 2010). Das gleiche Ergebnis erbrachte eine andere Studie, in welcher ebenfalls der mittlere Triglyzeridspiegel bei Kraniopharyngeompatienten im Kindes- und Jugendalter signifikant höher war als bei den gleichaltrigen Kontrollen und das mittlere HDL-Cholesterin bei den Patienten niedriger war als bei den Kontrollen (Strinivasan et al., 2004). Auch in unserer Studienpopulation war der mediane Triglyzeridspiegel bei den Adenompatienten mit 106 mg/dl niedriger als bei den Kraniopharyngeompatienten mit 137 mg/dl, die statistische Signifikanz wurde jedoch knapp verfehlt. Auch die Häufigkeit von Triglyzeridwerten über 150 mg/dl (Grenzwert in der Definition des metabolischen Syndroms) war in der Kraniopharyngeomgruppe höher als in der Adenomgruppe, eine statistische Signifikanz konnte jedoch ebenfalls nicht erreicht werden. Trotzdem sprechen diese Ergebnisse für das gehäufte Auftreten von Hypertriglyzeridämien bei Kraniopharyngeompatienten. Bezüglich des HDL-Cholesterins unterscheiden sich die beiden Patientengruppen nicht. Betrachtet man aber den Prozentsatz der Patienten, die- gemäß der oben genannten Definition des metabolischen Syndroms- ein vermindertes HDL-Cholesterin haben, so ist dieser Prozentsatz bei den Kraniopharyngeompatienten mit einer Differenz von 18 % höher als bei den Adenompatienten. Diesbezüglich wurde jedoch ebenfalls keine statistische

Signifikanz erreicht, jedoch kann man sagen, dass Kraniopharyngeompatienten im Vergleich zu Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenhormon häufiger zu pathologisch erniedrigtem HDL-Cholesterin tendieren. Möglicherweise ist die Erhöhung der Triglyceride besonders bei Kraniopharyngeompatienten im Kindesalter von Bedeutung, so dass diese Patienten besonders gefährdet sind, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln. Dies erklärt, dass der Unterschied in den oben zitierten Studien, welche Patienten im Kindesalter untersuchten, signifikant war, während in unserer Studie mit Erwachsenen trotz klarer Tendenz zu höheren Werten die Signifikanz verfehlt wurde. Bezüglich des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins ergaben sich in dieser Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede und die medianen Werte lagen in der Kraniopharyngeomgruppe nur gering über den medianen Werten der Adenomgruppe.

Ein weiteres Kriterium des metabolischen Syndroms ist die Nüchternhyperglykämie. In unserer Studie war der Nüchternblutglukosewert in der Kraniopharyngeomgruppe signifikant höher als in der Adenomgruppe. Wie oben bereits erwähnt, lag ein größerer Altersunterschied zwischen den beiden Patientengruppen vor, das mediane Alter betrug 48 Jahre bei den Kraniopharyngeompatienten und 66 Jahre bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom. Da bei 66-jährigen Menschen eine höhere Inzidenz von Störungen des Glukosestoffwechsels zu erwarten ist als bei 48-jährigen Menschen, ist dieses Ergebnis unserer Studie überraschend. Es weist deutlich darauf hin, dass Patienten mit einem Kraniopharyngeom häufiger an Störungen des Glukosestoffwechsels leiden als Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom. Wenn man 90 mg/dl als obersten Grenzwert für eine normwertige Nüchternblutglukose annimmt, so haben in dieser Studie 90 % der Adenompatienten aber nur 72 % der Kraniopharyngeompatienten eine normale Nüchternblutglukose. Dieser Unterschied verfehlt knapp die statistische Signifikanz, es ist jedoch anzunehmen, dass bei Altersgleichheit der Patientengruppen oder einem größeren Patientenkollektiv eine statistische Signifikanz erreicht würde. Auch der 2-Stunden-Wert im OGTT war in der Gruppe der Kraniopharyngeompatienten höher, der Anteil der Patienten mit regelrechter Glukosetoleranz (≤ 140 mg/dl) war in der Gruppe der Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom höher. Beides erreichte keine statistische Signifikanz, ebenso wurde beim glykosilierten Hämoglobin kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Insgesamt erhielten 8 von den Kraniopharyngeompatienten eine antidiabetische Therapie, während dies bei nur einem der

Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom der Fall war, eine antidiabetische Medikation wurde also in der Kraniopharyngeomgruppe signifikant häufiger verabreicht. Vergleicht man diese Resultate hingegen mit anderen Studien, in welchen die Probanden noch nicht das Erwachsenenalter erreicht hatten, so erhält man unterschiedliche Ergebnisse. Insgesamt weisen diese Ergebnisse klar auf ein vermehrtes Auftreten von Glukosestoffwechselstörungen und damit auch auf ein vermehrtes Auftreten des metabolischen Syndroms bei Kraniopharyngeompatienten hin. In der von Srinivasan et al durchgeführten Studie hatten die Kraniopharyngeompatienten tendenziell niedrigere Nüchternglukoselevel als die Kontrollen (23), auch eine andere Studie zeigt niedrigere Nüchternglukosespiegel der Kraniopharyngeompatienten im Vergleich zu Kontrollen (Sahakitrungruang et al., 2010). Guran et al konnten zeigen, dass Patienten, die an hypothalamischer Fettsucht leiden, niedrigere Nüchternglukosewerte haben als Patienten mit Fettsucht aus anderen Gründen (Guran et al., 2009). Der Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnte die Tatsache sein, dass diese drei Studien Patienten im Kindesalter untersuchen, so dass man annehmen könnte, dass vor allem Kraniopharyngeompatienten mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter unter Störungen des Glukosestoffwechsels leiden. Ein weiterer Grund könnte sein, dass die Kontrollen in den 3 oben genannten Studien einen ähnlichen BMI wie die Patienten haben, in unserer Studie hingegen der BMI der Adenompatienten signifikant niedriger ist als der BMI der Kraniopharyngeompatienten. Diese Differenz war in unserer Studie aber Gegenstand der Untersuchung, schließlich sollte geklärt werden, ob Kraniopharyngeompatienten eher zu Adipositas und dadurch zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms neigen. Insgesamt zeigt sich also, dass Patienten mit einem Kraniopharyngeom eine höhere Nüchternglukose haben und öfter an behandlungsbedürftigem Diabetes mellitus erkranken.

Früher wurde das metabolische Syndrom oft auch als Insulinresistenzsyndrom bezeichnet. In der Tat ist die Insulinresistenz eine wichtige metabolische Komplikation der Adipositas. Der Goldstandard zur Bestimmung der Insulinresistenz ist der hyperinsulinämische, euglykämische Clamp-Test (Antuna-Puente et al., 2011; Matthews et al., 1985). Dieser Test wurde von uns nicht durchgeführt, da er invasiv und außerdem sehr aufwändig ist. Wir haben jedoch die HOMA-Methode zur Abschätzung der Insulinresistenz verwendet, bei welcher- wie oben beschrieben- die Nüchterninsulinkonzentration und die Nüchternglukosekonzentration zur Berechnung verwendet werden. Diese Methode zeigt

jedoch eine hohe Korrelation mit dem hyperinsulinämischen, euglykämischen Clamp-Test (Matthews et al., 1985). Die Insulinsensitivität wurde mit der bereits oben beschriebenen Formel nach Matsuda aus den Glukose- und Insulinwerten im OGTT berechnet, auch hier besteht eine gute Korrelation mit dem Clamp-Test (Matsuda et al., 1999). In unserer Studie zeigten sich bei den Kraniopharyngeompatienten ein höherer HOMA-Index und ein niedrigerer Insulinsensitivitätsindex im Vergleich zu den Adenompatienten, die statistische Signifikanz wird knapp verfehlt. Wenn man jedoch den unteren Grenzwert des HOMA-Index für eine Insulinresistenz mit 2,5 festlegt, wie von Rudenski et al und Turner et al empfohlen (Rudenski et al., 1991; Turner et al., 1979), so zeigt sich, dass die Patienten mit einem Kraniopharyngeom signifikant häufiger an einer Insulinresistenz leiden als die Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom. Obwohl die Insulinkonzentration in unserer Studie zu allen Zeitpunkten des OGTT (mit Ausnahme des 2-Stunden-Werts) in der Kraniopharyngeomgruppe höher ist als in der Adenomgruppe, wird auch dabei keine statistische Signifikanz erreicht. In der Vergangenheit wurden öfter erhöhte Nüchterninsulinspiegel bei Kraniopharyngeompatienten festgestellt (Pinto et al., 2000; Lustig et al., 1999). Bezüglich des erhöhten Nüchterninsulinspiegels gibt es zwei Hypothesen: Einige Autoren sind der Überzeugung, dass die erhöhten Insulinspiegel bei Kraniopharyngeompatienten durch eine durch den hypothalamischen Schaden bedingte verstärkte efferente vagale Stimulation entsteht. Durch diese Stimulation kommt es dann zu erhöhter Aktivität der β -Zellen des Pankreas und dadurch zur Hyperinsulinämie (Lustig et al., 1999). Aus dieser Hyperinsulinämie resultiert dann sekundär eine Appetitsteigerung und eine Gewichtszunahme. Bray und seine Mitarbeiter konnten zeigen, dass es bei Läsionen des ventromedialen Hypothalamus zu einer Verminderung der Aktivität des sympathischen Nervensystems und zu einer erhöhten glukoseinduzierten Insulinsekretion kommt (Bray et al., 1981). Eine andere Überlegung ist, dass das erhöhte Nüchterninsulin nicht die Ursache, sondern die Folge der hypothalamischen Fettsucht und der daraus resultierenden Insulinresistenz ist (Shaikh et al., 2008). Shaikh et al zeigten mit ihrer Studie, dass die Insulinlevel bei hypothalamischer Fettsucht zwar erhöht sind, dass es aber keinen Unterschied zu aus anderen Gründen fettsüchtigen Patienten gibt (Shaikh et al., 2008). Als normwertiger Insulinspiegel gilt für unsere Messmethode ein Insulinwert zwischen 3 und 20 μ U/ml, somit liegt bei unseren Kraniopharyngeompatienten eine Erhöhung des Nüchterninsulinspiegels vor. Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nüchterninsulinspiegel der Adenomgruppe besteht jedoch nicht und es ist wahrscheinlich,

dass die bei den Kraniopharyngeompatienten etwas höheren Werte dadurch verursacht werden, dass die Kraniopharyngeompatienten einen erhöhten BMI und mehr Fettmasse haben. Wenn eine erhöhte Insulinsekretion nüchtern und/oder während des OGTT die Ursache für die Adipositas wäre, würde man mit hoher Wahrscheinlichkeit einen viel größeren und dann auch statistisch signifikanten Unterschied beobachten. Unsere Daten deuten eher darauf hin, dass ein Hyperinsulinismus nicht die Ursache sondern die Folge der hypothalamischen Fettsucht und der daraus resultierenden Insulinresistenz ist. Obwohl in dieser Studie zwischen den Patientengruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich des absoluten HOMA-Index besteht, tritt eine Insulinresistenz - definiert als HOMA-Index größer als 2,5 - bei den Patienten mit Kraniopharyngeom signifikant häufiger auf. Als Ursache ist die erhöhte Fettmasse anzunehmen.

Nach den Kriterien der International Diabetes Foundation ist ein erhöhter Bauchumfang das Hauptkriterium des Metabolischen Syndroms (Albertiet al., 2005). Adipositas ist ein wichtiger Risikofaktor für das metabolische Syndrom. Es finden sich jedoch immer mehr Hinweise, dass es dabei mehr auf die Verteilung des Körperfetts als auf die Gesamtfettmasse ankommt (Sandeep et al., 2010; Fox et al., 2007). Eine überproportional große Rolle spielt dabei der viszerale Teil des abdominellen Fettgewebes, unter anderem deshalb, weil dessen Lipolyserate sehr hoch ist und besonders viele Fettsäuren freigesetzt werden (Despres, 2007; Despres et al., 1989). Viszerale Fettsucht ist mit allen Kriterien des metabolischen Syndroms assoziiert (Carr et al., 2004), dem subkutanen Teil des abdominellen Fetts oder dem extraabdominellen Fett kommt eine weniger bedeutsame Rolle zu (Sandeep et al., 2010; Fox et al., 2007). Für die Messung und Abschätzung des viszeralen Fettgewebes gibt es mehrere Methoden. Die Kernspintomographie und die Computertomographie sind direkte und genaue Methoden zur Messung des viszeralen Fettgewebes. (Thomas et al., 2003; Tanaka et al., 2006; Rössner et al., 1990). Da diese Untersuchungen sowohl aufwendig als auch sehr kostspielig sind und außerdem die computertomographische Untersuchung auch mit einer nicht unerheblichen Strahlenbelastung für den Patienten einhergeht, kamen diese Verfahren in unserer Studie nicht zur Anwendung. Mit der DXA-Messung kann das viszerale Fettgewebe im Gegensatz zu den oben genannten Methoden nicht direkt gemessen werden, es kann jedoch durch Definition spezieller Regions of Interest (ROI) und anthropometrischer Parameter abgeschätzt werden (Treuth et al., 1995). In unserer Studie wurde hingegen nur der

Gesamtkörperfettgehalt mit der DXA- Messung bestimmt, der viszerale Fettanteil wurde durch die anthropometrischen Parameter Taillenumfang und WHR sowie WHtR abgeschätzt. Während sich bezüglich des Taillenumfangs ein signifikanter Unterschied zeigte, war dies bei der WHR nicht der Fall. Einige klinische Studien konnten zeigen, dass der Taillenumfang zur Abschätzung der viszeralen Fettmasse besser geeignet ist als die WHR (Despres et al., 1991; Ho et al., 2001; Zamboni et al., 1998; Sampaio et al., 2007). Després et al beschreiben einen Korrelationskoeffizienten (Pearson) von 0,82 (Despres et al., 1991), während die Korrelation zwischen viszeraler Fettmasse und WHR niedriger ist (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,76). Auch andere Autoren beschrieben die WHR als eher schlechten Parameter zur Bestimmung des viszeralen Fettgewebes (Goodman-Gruen et al., 1996; Ketel et al., 2007). Neueren Studien zufolge ist vor allem die WHtR ein sehr guter - dem Taillenumfang sogar überlegener - Parameter zur Einschätzung des viszeralen Fettanteils (Schneider et al., 2011). In unserer Studie zeigten die Kraniopharyngeompatienten einen signifikant höheren Taillenumfang und eine signifikant höhere WHtR als die Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom. Daher ist anzunehmen, dass diese Patienten auch eine signifikant höhere viszerale Fettmasse haben, welche dann die Entstehung eines metabolischen Syndroms begünstigt. Im Vergleich zu den Adenompatienten zeigen die Kraniopharyngeompatienten signifikant öfter einen erhöhten Taillenumfang (über 94 cm bei Männern und über 80 cm bei Frauen) und weisen daher häufiger dieses Hauptkriterium des metabolischen Syndroms auf.

Man nimmt an, dass der hypothalamische Schaden nicht die alleinige Ursache für die nach einer Kraniopharyngeomtherapie sehr häufig auftretende Adipositas ist. Vielmehr könnte auch der nach Behandlung in der Mehrzahl der Fälle auftretende Hypopituitarismus einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung einer Adipositas haben (Strinivasan et al., 2004; Kendall-Taylor et al., 2005). Eine besondere Rolle wird hierbei dem Wachstumshormonmangel zugeschrieben. Es gibt viele Studien, die das Auftreten von metabolischen Veränderungen bei Wachstumshormonmangel untersuchen. Patienten mit Wachstumshormonmangel haben eine erhöhte Gesamtkörperfettmasse, besonders der abdominelle Fettanteil ist erhöht (Binnerts et al., 1992; Cuneo et al., 1992). GHD und Hypopituitarismus sind außerdem assoziiert mit Dyslipidämien und Insulinresistenz (Beshyah et al., 1999). Auch eine Erhöhung des Blutdrucks und ein verminderter nächtlicher Blutdruckabfall wird im Zusammenhang mit GHD berichtet (Sverrisdottir et

al., 2003; Conceicao et al., 2002). Wenn also bei Kraniopharyngeompatienten Kriterien des metabolischen Syndroms gefunden werden, so kann die Ursache neben der hypothalamischen Schädigung auch ein Wachstumshormonmangel sein. Neben der somatotropen Insuffizienz könnten auch andere beeinträchtigte Hypophysenachsen eine Ursache für metabolische Komplikationen sein. Aus diesen Gründen ist die Wahl von Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom als Kontrollgruppe in unserer Studie ein großer Vorteil im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation. In beiden Erkrankungsgruppen traten corticotrope, thyreotrope, gonadotrope und vor allem auch somatotrope Hypophyseninsuffizienzen etwa gleich häufig auf, nur die Hypophysenhinterlappeninsuffizienz mit Diabetes insipidus trat in der Gruppe der Kraniopharyngeompatienten signifikant öfter auf. Somit sind die beobachteten Unterschiede bezüglich anthropometrischen und metabolischen Parametern eher ein Resultat der nach Kraniopharyngeomtherapie oft auftretenden hypothalamischen Schädigung als eine Folge der Hypophyseninsuffizienz. Der Einfluss einer Hypophysenhinterlappeninsuffizienz konnte nicht ausgeschlossen werden, jedoch dürften hier eher Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts als metabolische Störungen im Vordergrund stehen. In unserer Studie wurden die hormonellen Defizite der Patienten mit Substitutionsmedikation behandelt. Nicht alle Patienten mit somatotroper und gonadotroper Insuffizienz erhielten eine Substitutionsmedikation, jedoch gibt es bezüglich des Verhältnisses von substituierten zu nichtsubstituierten Patienten bei allen Hypophysenachsen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Eine Schwäche unserer Studie ist die unterschiedliche Altersverteilung in den beiden Patientengruppen. Die Patienten in der Kraniopharyngeomgruppe sind jünger als die Patienten in der Adenomgruppe. Dieser Unterschied kam zustande, da Kraniopharyngeome oft schon im Kindesalter auftreten während hormoninaktive Hypophysenadenome im Kindesalter selten sind und oft erst im mittleren Erwachsenenalter entstehen. BMI und Fettmasse steigen mit zunehmendem Alter an (Bakker et al., 2003), es kommt zu Veränderungen im Glukosestoffwechsel und zu Diabetes mellitus Typ 2, eine Insulinresistenz tritt ebenfalls zunehmend öfter auf (Fink et al., 1983; Joseph et al., 2011), auch die Wahrscheinlichkeit eines Hypertonus oder einer Dyslipidämie nimmt mit steigendem Alter zu (Elkhalifa et al., 2011). Die Inzidenz und Prävalenz des metabolischen Syndroms steigt ebenfalls mit dem Lebensalter (Eckel et al., 2005). Deshalb muss man

davon ausgehen, dass die Ergebnisse von der Altersdifferenz zwischen den beiden Studiengruppen beeinflusst wurden und dass beispielsweise die Unterschiede bezüglich HOMA-Index und den Triglyzeriden, die knapp eine statistische Signifikanz verfehlten, bei Altersgleichheit signifikant wären. Auf der anderen Seite sind die Parameter mit signifikanten Unterschieden umso aussagekräftiger, zum Beispiel tritt trotz des jüngeren Alters bei den Kraniopharyngeompatienten signifikant häufiger eine Insulinresistenz auf. Trotz des geringeren Alters beobachtet man in der Kraniopharyngeomgruppe ein häufigeres Auftreten von Risikofaktoren des metabolischen Syndroms.

Verschiedene Faktoren werden als Ursache für die Entstehung einer hypothalamischen Adipositas nach Kraniopharyngeombehandlung angenommen. Neben einer autonomen Imbalance mit Übersekretion von Insulin wird auch eine Leptinresistenz vermutet. Roth und seine Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass Patienten mit einem suprasellären Tumor signifikant höhere Leptinspiegel als Patienten mit einem intrasellären Kraniopharyngeom haben (Roth et al., 1998). Eine andere Arbeitsgruppe verglich die Leptinspiegel von adipösen Kindern mit einem Tumor in der hypothalamischen Region mit den Leptinspiegel von ernährungsbedingt fettsüchtigen Kindern. Es zeigte sich, dass die Patienten mit hypothalamischer Fettsucht bezogen auf den BMI signifikant höhere Leptinspiegel haben (Guran et al., 2009). Shaik und Kollegen berichten von signifikant erhöhten Leptinwerten adjustiert für Fettmasse bei hypothalamischer Adipositas im Vergleich zu exogener Adipositas (Shaikh et al., 2008). In unserer Studie zeigte sich bei den Kraniopharyngeompatienten ein signifikant höherer Leptinspiegel als bei den Adenompatienten. Da die Leptinspiegel direkt proportional zur Fettmasse sind haben wir auch den Leptinspiegel pro Kilogramm Fettmasse bestimmt und es zeigt sich, dass bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom der Leptinspiegel pro Kilogramm Fettmasse ebenfalls signifikant höher ist. Dies bedeutet also, dass in unserer Studie der Unterschied im Leptinspiegel nicht allein auf die Unterschiede in der Fettmasse zwischen den Patientengruppen zurückzuführen ist, sondern dass auch unabhängig von der Fettmasse bei den Kraniopharyngeompatienten ein höherer Leptinspiegel vorliegt. Es könnte bei diesen Patienten eine Leptinresistenz des Hypothalamus vorliegen. Es kommt zu Leptinresistenz und zu erhöhten Leptinwerten, jedoch kann das Leptin trotz seiner Erhöhung seine Wirkung nicht ausreichend entfalten und der Feedbackmechanismus bezüglich der Nahrungsaufnahme ist unzureichend. Der freie Leptinindex (Verhältnis des Leptins zu

seinem Rezeptor) ist erhöht und die Leptinbindung ist herabgesetzt (Guran et al., 2009; Thomas et al., 2003). Eine solche Leptinresistenz kommt auch bei exogener Fettsucht vor, aber die Leptinresistenz bei der hypothalamischen Fettsucht scheint noch viel ausgeprägter zu sein. Also ist anzunehmen, dass eine gestörte Leptinwirkung verursacht durch hypothalamische Schädigung einer der Hauptgründe der hypothalamischen Adipositas ist.

Eine weitere Hypothese in unserer Studie ist, dass Patienten mit einem Kraniopharyngeom veränderte Ghrelinspiegel haben. Der Zusammenhang zwischen Ghrelin und der hypothalamischen Adipositas wurde schon öfters untersucht. Das Prader-Willi-Syndrom ist eine genetische Erkrankung, welche mit einer Funktionsstörung des Hypothalamus einhergeht. Es kommt zu Hyperphagie und Fettsucht. Beim Prader-Willi-Syndrom wurden erhöhte Ghrelinspiegel im Nüchternzustand nachgewiesen (Delparigi et al., 2002). Es wird vermutet, dass diese Erhöhung des Nüchternghrelins eine Ursache für das starke Hungergefühl und die Adipositas ist. Diese Feststellungen führten dazu, den Ghrelinspiegel bei Kraniopharyngeompatienten zu untersuchen, schließlich kommt es bei dieser Erkrankung ebenfalls zu hypothalamischen Schäden und Fettsucht, welche ebenfalls durch eine Erhöhung des Ghrelinspiegels bewirkt werden könnte. In einer von Kanumakala et al durchgeführten Studie zeigte sich jedoch keine Erhöhung des Nüchternghrelins bei adipösen Kindern mit erworbenen hypothalamischen Schäden im Vergleich zu adipösen Kontrollen (Kanumakala et al., 2005). In einer anderen Studie hatten die Patienten mit hypothalamischer Fettsucht sogar niedrigere Nüchternghrelinspiegel als BMI-gleiche Kontrollen (Daousi et al., 2003). Jedoch wurde von einer verspäteten Ghrelinsuppression im oralen Glukosetoleranztest bei Kraniopharyngeompatienten im Kindes- und Jugendalter berichtet, dies könnte die Ursache für ein verspätet eintretendes Sättigungsgefühl und eine dadurch erhöhte Nahrungsaufnahme sein (Batterham et al., 2003). In unserer Studie zeigten die Kraniopharyngeompatienten sowohl bezüglich des Nüchternghrelins als auch bezüglich des Ghrelinabfalls im OGTT keine Unterschiede zu den Adenompatienten, es findet sich also- anders als beim Prader-Willi-Syndrom- keine Erhöhung des Ghrelinspiegels. In der Ghrelinregulation spielt das Insulin eine wichtige Rolle. Beim Prader-Willi-Syndrom beobachtet man- bezogen auf die Fettmasse -eine Hypoinsulinämie während es bei den Kraniopharyngeompatienten nicht zur Hypoinsulinämie kommt. Es wird angenommen, dass die Differenz in den Insulinspiegeln mit Hypoinsulinämie beim Prader-Willi-Syndrom und Hyperinsulinämie bei hypothalamischer Fettsucht die Ursache

ist für die beobachteten Differenzen im Ghrelinspiegel (Kanumakala et al., 2005). Da in unserer Studie bei den Insulinkonzentrationen im Nüchternzustand und im OGTT kein Unterschied vorliegt, könnte dies zum Teil die ebenfalls nicht unterschiedlichen Ghrelinspiegel erklären. Unseren Studienergebnissen nach zu urteilen scheint eine Ghrelinerhöhung also nicht ursächlich für eine Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten zu sein. Man muss aber bedenken, dass in dieser Studie nur das Gesamtghrelin untersucht wurde und dass dies nicht notwendigerweise die Aktivität des Ghrelins widerspiegelt. Es ist nicht auszuschließen, dass bei Messung des acylierten Ghrelins Unterschiede aufgetreten wären.

Weiterhin vermuteten wir, dass auch die Hormone PYY und CCK bei Kraniopharyngeompatienten verändert sein könnten und eine Rolle in der Entstehung der hypothalamisch bedingten Fettleibigkeit spielen könnten. Während es über den Zusammenhang von CCK und der hypothalamischen Fettsucht bis dato noch keine Studienuntersuchungen und Studienergebnisse gibt, wurde die Rolle des PYY in der Entstehung der hypothalamischen Fettleibigkeit bereits untersucht (Roth et al., 2011; Daousi et al., 2003). Daousi et al. zeigten in ihrer Studie, dass im Vergleich zwischen Patienten mit hypothalamischer Fettsucht und anderweitig fettleibigen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des basal und nach einer Testmahlzeit gemessenen PYY (Daousi et al., 2003) besteht. PYY wird, wie bereits oben beschrieben, in den L-Zellen des terminalen Ileums, Colons und Rektums gebildet (Adrian et al., 1985). Interessant zu erwähnen ist, dass die PYY-Produktion innerhalb von 15 Minuten nach Nahrungsaufnahme einsetzt, also bereits dann, wenn ein Kontakt der Nahrungsmittel mit der Darmschleimhaut im distalen Darm, dem Hauptproduktionsort des PYY, noch nicht stattgefunden hat. Deshalb wurde postuliert, dass neben dem direkten Weg der PYY-Freisetzung noch ein anderer, indirekter Weg existiert, nämlich ein über autonome Nervenbahnen übertragener neurohormonaler Mechanismus. (Batterham et al., 2003). Bei hypothalamischer Schädigung sind die Kerngebiete, welche als Ursprung für autonome Nervenbahnen dienen, oft involviert, es könnte dadurch zu einer autonomen Imbalance kommen. Die Beschädigung der autonomen Kerngebiete könnte also zu einer Inhibition der frühen postprandialen PYY-Freisetzung und damit zu einem niedrigeren PYY-Spiegel mit verminderter Appetitsuppression führen (Daousi et al., 2003). In unserer Studie ergab sich weder bezüglich des im Nüchternzustand gemessenen noch bezüglich des 60 Minuten

postprandial gemessenen PYY ein statistisch signifikanter Unterschied. Auch der absolute und prozentuale PYY-Anstieg unterschied sich nicht zwischen den beiden Patientengruppen, jedoch kam es nur in der Gruppe der Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom zu einem signifikanten Anstieg 60 Minuten nach Glukosegabe, während dies in der Kraniopharyngeomgruppe nicht der Fall war. Obwohl sich somit nicht ausschließen lässt, dass eine Abschwächung der postprandialen PYY-Freisetzung an der Entstehung der hypothalamischen Adiposits beteiligt ist, sprechen unsere Studienergebnisse eher nicht für eine maßgebliche Rolle des PYY in der Entwicklung der hypothalamischen Fettleibigkeit. In unserer Studie sollte weiterhin eruiert werden, ob sich die nüchtern oder postprandial gemessenen CCK-Konzentrationen von Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom und Kraniopharyngeom signifikant voneinander unterscheiden. Die Ergebnisse zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Dies könnte dadurch begründet sein, dass das zentrale und autonome Nervensystem in der Steuerung des CCK nicht maßgeblich beteiligt ist, sondern dass die Freisetzung des CCK eher durch periphere Mechanismen bedingt ist. CCK scheint also in der Entstehung der hypothalamischen Fettsucht keine tragende Rolle zu spielen.

Ein weiteres Ziel unserer Studie war, die Lebensqualität, Persönlichkeit, Tagesmüdigkeit sowie einige weitere Faktoren anhand von Fragebögen miteinander zu vergleichen. Dazu wurden 11 Fragebögen verwendet, welche bereits im Methodenteil beschrieben sind. Zur Evaluation der Tagesmüdigkeit wurde der Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit verwendet. In der Gruppe der Kraniopharyngeome ergab sich mit einem Median von 9 Punkten eine höhere Tagesschläfrigkeit als in der Gruppe der Adenompatienten mit einem Median von 7 Punkten, dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Kraniopharyngeomen eine erhöhte Tagesschläfrigkeit vorliegt, als hauptsächlich zugrundeliegender Faktor wurde ein obstruktives Schlafapnoesyndrom angenommen, welches bei Fettleibigkeit, wie sie bei Kraniopharyngeompatienten häufig vorkommt, gehäuft besteht (Crowley et al., 2011). Eine weitere Hypothese ist, dass es durch die Schädigung hypothalamischer Strukturen, welche an der Regulation des Schlafrhythmus beteiligt sind, zur erhöhten Tagesschläfrigkeit kommt. Durch bestimmte Anteile des Hypothalamus, wie dem Nucleus suprachiasmaticus, wird die Melatoninfreisetzung reguliert. Eine Arbeitsgruppe aus Deutschland postulierte, dass eine Störung der Melatoninfreisetzung mit verminderter

nächtlicher Melatoninkonzentration sowie eine Veränderung des zirkadianen Rhythmus der Melatoninfreisetzung zu erhöhter Tagesschläfrigkeit führen (Müller et al., 2002). Zusammenfassend konnte in verschiedenen Studien eine erhöhte Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit Kraniopharyngeomen und anderen hypothalamischen Störungen beobachtet werden (Müller et al., 2002; Müller et al., 2010; Marcus et al., 2002). In diesen Studien wurden die Kraniopharyngeompatienten aber mit gesunden normalgewichtigen oder adipösen Kontrollpersonen und nicht- wie in unserer Studie- mit einer anderen Patientengruppe verglichen. Es ist also anzunehmen, dass neben der hypothalamischen Schädigung noch andere Mechanismen, wie zum Beispiel Störung der hypophysären Funktion, die erhöhte Tagesschläfrigkeit bei Kraniopharyngeompatienten bewirken. Weiterhin könnte angenommen werden, dass der unterschiedliche Altersdurchschnitt einen möglichen Unterschied relativiert. Es ist bekannt, dass jüngere Menschen ein anderes Schlafbedürfnis und andere Schlafgewohnheiten haben als ältere Menschen.

Zwei weitere Fragebögen, die in unserer Studie zum Einsatz kamen, sind der BDI-Fragebogen, welcher zur Erfassung von depressiver Symptomatik dient, und der STAI, der Angst als Zustand (X1) und als Persönlichkeitsmerkmal (X2) beschreibt. Von verschiedenen Arbeitsgruppen wurde eine erhöhte Depressivität, aber auch eine erhöhte Ängstlichkeit bei Patienten mit einer hypothalamischen Schädigung, zum Beispiel in Folge eines Kraniopharyngeoms, beobachtet (Martin et al., 1992; Spence et al., 1995; Dekkers et al., 2006). Dafür könnten verschiedene Faktoren in Frage kommen. Bei Kraniopharyngeompatienten ist dabei vor allem an die Folgen, die sich durch die Krankheit ergeben, wie zum Beispiel Hyperphagie, Fettleibigkeit, Hypersomnie, Sehstörungen, Störung der sozialen Rollenfunktion und Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen zu denken, welche eine depressive Symptomatik sowie eine erhöhte Ängstlichkeit mitverursachen können. Weiterhin könnte eine depressive oder ängstliche Symptomatik auch eine direkte Folge der Hirnschädigung sein. Schließlich können auch hormonelle Imbalancen eine depressive Störung bewirken. Es ist bekannt, dass bei einer primären oder sekundären Hypothyreose oft depressive Symptome auftreten (Pilhatsch et al., 2011) und dass die Gabe von Schilddrüsenhormonen die Wirkung antidepressiver Medikation beschleunigt und verstärkt (Pilhatsch et al., 2011). Auch ein Mangel von Wachstumshormon oder Geschlechtshormonen scheint eine depressive Symptomatik sowie eine vermehrte Angstbereitschaft zu bewirken, welche nach Substitution dieser

Hormone rückläufig sind (Zarrouf et al., 2009; Hintikka et al., 2009; Maric et al., 2010). Hypocortisolismus wird bei erhöhter Angstbereitschaft und Panikzuständen häufig beobachtet (Boyer, 2000). In unserer Studie zeigten die Kraniopharyngeompatienten sowohl im BDI als auch im STAI höhere Werte und somit eine erhöhte Depressivität und Angstsymptomatik. Statistische Signifikanz wurde zwar nicht erreicht, jedoch wurde die Grenze in der X1 Subskala des STAI mit $p = 0,052$ nur gering verfehlt. Es scheint also, dass die hormonellen Störungen, die sowohl bei den Kraniopharyngeom- als auch bei Adenompatienten vorhanden sind, neben anderen Faktoren eine wichtige Ursache für Depressionen und Angstsymptomatik bei Kraniopharyngeompatienten sind, denn im Gegensatz zum Vergleich mit gesunden Menschen zeigt sich im Vergleich mit ebenfalls hypophyseninsuffizienten Adenompatienten kein signifikanter Unterschied, wohl aber eine Tendenz zu erhöhter Angstbereitschaft und depressiver Symptomatik.

Die Lebensqualität von Patienten mit einem Kraniopharyngeom in der Anamnese war bereits öfters Gegenstand von Studien. In unserer Studie wurden dazu der SF-36, welcher die gesundheitsbezogene Lebensqualität überprüft, verwendet, sowie der QoL-AGHDA, welcher die Lebensqualität bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel untersucht, und der Euro-QoL zur speziellen Evaluation von 5 Kriterien, welche die Lebensqualität beeinflussen. Eine Arbeitsgruppe aus Australien verwendete ebenfalls den QoL-AGHDA zur Testung der Lebensqualität bei Kraniopharyngeompatienten. Hierbei zeigten Patienten, welche in der Kindheit ein Kraniopharyngeom hatten, im Vergleich zu Gesunden höhere Punktzahlen und damit eine geringere Lebensqualität (Dekkers et al., 2006). In unserer Studie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der erreichten Punktwerte. Auch der SF-36 diente anderen Arbeitsgruppen als Messinstrument der Lebensqualität. Dekkers und Kollegen fanden in den Subskalen „körperliche Funktionsfähigkeit“, „soziale Funktionsfähigkeit“ und „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ signifikant niedrigere Scores und daher eine stärkere Einschränkung der Lebensqualität (Dekkers et al., 2006). Dabei wurden auch die Faktoren, die die Lebensqualität besonders beeinträchtigen, untersucht. Jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, wiederholte Operationen, Gesichtsfelddefekte und vor allem multiple hormonelle Störungen führten zu erniedrigten Scores im SF-36. Letzteres könnte ein Grund sein, warum in unserer Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede in den SF-36-Subskalen auftraten, die hormonellen Funktionsstörungen waren schließlich in

beiden Erkrankungsgruppen vorhanden. Weiterhin ist natürlich zu beachten, dass auch mit steigendem Alter die gesundheitsbezogene Lebensqualität abnimmt, was in unserer Studienpopulation mit deutlich älteren Adenompatienten eine Rolle spielen könnte. Dasselbe gilt auch für den Euro-Qol, Faktoren wie Schmerzen, Mobilitätseinschränkung und Verminderung der Alltagskompetenz treten im Alter unabhängig von anderen Erkrankungen häufiger auf. Es gibt auch Studien, die eine verminderte Lebensqualität und verminderte SF-36-Punktzahlen bei Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen ergeben haben (Dekkers et al., 2006; Johnson et al., 2003). Auch dabei wurden hormonelle Störungen - trotz Substitution - als Hauptursache beschrieben, diese scheinen also in der Beeinträchtigung der Lebensqualität sowohl von Kraniopharyngeompatienten als auch von Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom die wichtigste Rolle zu spielen. Unsere Ergebnisse konnten also zeigen, dass die ohnehin schon reduzierte Lebensqualität durch den Hypopituitarismus bei Vorliegen einer Kraniopharyngeomkrankung nicht mehr weiter reduziert wird.

Ein weiteres Ziel war die Untersuchung des Essverhaltens und die Erfassung von Essstörungen als Ursache der hypothalamischen Fettsucht bei Kraniopharyngeomen. In unserer Studie verwendeten wir hierzu den Eating Disorder Examination-Fragebogen und den FEV. Der Zusammenhang zwischen gestörtem Essverhalten und hypothalamischer Fettsucht wurde schon von einigen Arbeitsgruppen untersucht. Eine Arbeitsgruppe aus Schweden postulierte, dass nicht eine höhere Kalorienzufuhr und Nahrungsaufnahme bei erwachsenen Kraniopharyngeompatienten zur Fettleibigkeit führt, sondern ein verminderter Energieverbrauch in Verbindung mit einer Beeinträchtigung der Hormone und Signalkaskaden, die die Nahrungsaufnahme regulieren (Holmer et al., 2010). In dieser Studie hatten die Kraniopharyngeompatienten eine geringere Energiezufuhr im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und übten eine größere Zurückhaltung im Bereich der Nahrungsaufnahme. Erhöhtes Essverlangen und eine Zunahme des Hungergefühls wurden nicht beobachtet. Auch bei Kindern mit Kraniopharyngeomen wurde keine erhöhte Energiezufuhr beobachtet. In dieser Studie wurde eher die Hypothese einer gestörten Energieverwertung und verminderter körperlicher Aktivität unterstützt (Harz et al., 2003). Auch Tierstudien zeigen, dass hypothalamische Fettsucht ohne Hyperphagie auftreten kann (Han, 1967). Andererseits beschreiben einige Autoren auch Hyperphagie und ausgeprägtes Verlangen nach Nahrung nach chirurgischer Entfernung eines Kraniopharyngeoms

(Skorzewska et al., 1989; Bray et al., 1975). Letztere Beobachtung wird auch durch unsere Studie unterstützt, in der Subskala „Erlebte Hungergefühle“ des FEV zeigte die Kraniopharyngeomgruppe signifikant höhere Werte und damit stärker erlebte Hungergefühle und eine höhere Motivation zur Nahrungsaufnahme. Bei einer weiteren Subskala des FEV „Störbarkeit des Essverhaltens“ erreichen die Kraniopharyngeompatienten ebenfalls höhere Punktwerte. Ein hoher Punktwert in dieser Subskala ist mit größerer Nahrungsaufnahme und einem höheren Körpergewicht assoziiert (Pudel, Westenhöfer, 1989). Jedoch wurde hier die statistische Signifikanz des Unterschieds knapp verfehlt. In der Subskala „Kognitive Kontrolle“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, offenbar liegt bei Kraniopharyngeompatienten kein ungezügelter Essverhalten vor. Im Eating Disorder Examination-Fragebogen zeigt sich in der Subskala „Eating Concern“ bei den Patienten mit einem Kraniopharyngeom ein signifikant höherer Punktwert, das heißt, diese Patienten beschäftigen sich gedanklich besonders häufig mit Essen, haben deshalb auch Schuldgefühle und Angst, die Kontrolle über das Essen zu verlieren. In den anderen drei Subskalen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Zusammenfassend liegen bei Kraniopharyngeompatienten im Vergleich zu Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom also sowohl ein erhöhtes Hungergefühl als auch eine stärker gedankliche Beschäftigung mit der Nahrung und erhöhte Besorgnis über die zugeführte Nahrung vor. Auf die tatsächlich aufgenommene Nahrungsmenge lässt sich aus diesen Angaben nur bedingt schließen. Da jedoch kein signifikanter Unterschied in der kognitiven Steuerung der Essmenge in der Studienpopulation vorliegt, die Kraniopharyngeompatienten ihr Essverhalten also nicht stärker zügeln, als die Vergleichsgruppe, kann - bei erhöhtem Hungergefühl der Kraniopharyngeompatienten - durchaus darauf geschlossen werden, dass auch die tatsächlich aufgenommene Nahrungsmenge bei den Kraniopharyngeompatienten in unserer Studie höher ist und dass eine erhöhte Nahrungsaufnahme durchaus an der Entstehung der hypothalamischen Fettsucht beteiligt ist. In unserer Studie wurde nicht untersucht, ob Unterschiede im Energieverbrauch vorliegen.

Zur Erfassung vom Erleben und von Störungen des Körperbilds verwendeten wir den FKB-20. In den beiden Skalen „Ablehnende Körperbewertung“ und „Vitale Körperdynamik“ ergab sich kein signifikanter Unterschied, auch wenn bei Kraniopharyngeompatienten tendenziell eher eine ablehnende Bewertung des Körperbilds

vorlag. Der FKB-20 dient hauptsächlich zur Erfassung von Körperbildstörungen. Trotz höherem Gewicht und höherem Taillen- und Hüftumfang besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienpopulationen, auch unter Beachtung der Tatsache, dass in der tendenziell jüngeren Kraniopharyngeomgruppe dem Körpergewicht eine entscheidendere Funktion zukommen dürfte als in der Gruppe der im Durchschnitt älteren Adenompatienten. Dies ist dadurch zu erklären, dass ein hoher Körperfettanteil und Körperumfang nicht zwangsläufig mit einem negativen Körperbild zusammenhängt. Auch adipöse Menschen empfinden ihr Körperbild möglicherweise positiv und schätzen möglicherweise die eigene Kraft, Fitness und Gesundheit positiv ein.

Abschließend kamen in unserer Studie die Fragebögen TPQ und EPQ-RK zum Einsatz, mit welchen die Ausprägung verschiedener Persönlichkeitsmerkmale bestimmt wurde. Es liegen bisher wenige Studien, welche den Zusammenhang zwischen Persönlichkeit und Kraniopharyngeomen oder hormoninaktiven Hypophysenadenomen untersuchen, vor, daher war es unser Ziel, darzulegen, ob sich das Persönlichkeitsprofil von Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen und Patienten mit Kraniopharyngeomen unterscheidet. In einer Studie aus dem Jahr 2009, welche oben genannte Persönlichkeitsfragebögen zum Vergleich von Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom und akromegalen Patienten verwendete, zeigten die Patienten mit wachstumshormonproduzierenden Hypophysenadenomen ein geringeres Neugierverhalten mit geringerer Impulsivität im Vergleich zu Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom (Sievers et al., 2009). Die beiden Patientengruppen in unserer Studie unterschieden sich in keiner der Skalen oder Subskalen des TPQ und in keiner der Skalen des EPQ. Zu beachten ist, dass in der oben genannten Studie aus dem Jahr 2009 Patienten mit einem Überschuss an Wachstumshormon und möglicherweise auch an weiteren Hormonen mit Patienten, die meist an einer Hypophyseninsuffizienz leiden, verglichen wurden. Die beiden Erkrankungsgruppen in unserer Studie haben hingegen beide eine hypophysäre Insuffizienz. Wenn man also davon ausgeht, dass die unterschiedliche Ausprägung von Persönlichkeitsmerkmalen im Unterschied des hormonellen Status begründet liegt, ist die Diskrepanz zwischen unserem Studienergebnis und dem oben zitierten Studienergebnis nicht verwunderlich. Weiterhin ist zu beachten, dass die Persönlichkeit eines Menschen von einer Vielzahl von ererbten und erworbenen Faktoren bestimmt und geprägt wird. Dazu gehören sowohl genetische Faktoren als auch

Einflussgrößen wie Elternhaus, Freunde, Kultur und soziale Schicht (Plomin et al., 1987). In dieser Vielzahl von Faktoren spielen hormonelle oder metabolische Störungen wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle. Die fehlende Diskrepanz in der Ausprägung von Persönlichkeitsmerkmalen in unserer Studie könnte dadurch erklärt werden.

5. Zusammenfassung

Kraniopharyngeome sind intracerebrale Tumore, die oft schon im Kindesalter oder im jungen Erwachsenenalter auftreten und die trotz ihrer Benignität für die Betroffenen nicht selten schwerwiegende und lebenslange Beeinträchtigungen zur Folge haben. Dazu gehören massive Adipositas, metabolische und endokrinologische Störungen sowie eine Einschränkung der Lebensqualität. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Kranioopharyngeompatienten im Vergleich zu Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom einen signifikant höheren Taillen- und Hüftumfang, einen signifikant höheren Körperfettanteil in BIA- und DXA-Messung, eine höhere Waist-to-height-ratio und auch einen höheren BMI haben. Adipositas-definiert durch einen BMI ab 30 kg/m²- trat bei Patienten mit einem Kranioopharyngeom im Vergleich zu Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom signifikant häufiger auf.

Ein Ziel dieser Studie war, herauszufinden, ob das metabolische Syndrom bei Kranioopharyngeompatienten häufiger auftritt als bei Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen. Unsere Studie konnte zeigen, dass Kranioopharyngeompatienten eine höhere Nüchternblutglukose sowie eine höhere absolute und viszerale Fettmasse aufweisen und öfter an einer Insulinresistenz leiden, all dies sind Kriterien des metabolischen Syndroms. Entscheidende Kriterien des metabolischen Syndroms treten bei Kranioopharyngeompatienten also signifikant häufiger auf als bei Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen. Die Einflüsse der endokrinologischen Störungen können in unserer Studie vernachlässigt werden, da diese Störungen in beiden Prüfgruppen ähnlich verteilt sind.

In unserer Studie sollte weiterhin untersucht werden, ob es bei Kranioopharyngeompatienten durch eine Störung der appetitregulierenden Hormone und deren Wirkungsstellen zur Adipositas kommt. Es zeigte sich, dass die Kranioopharyngeomgruppe höhere Leptinwerte- auch nach Adjustierung auf die Fettmasse- aufweist als die Adenomgruppe. Eine Hypothese ist, dass Leptin am durch den Tumor oder

dessen Therapie geschädigten Hypothalamus nur unzureichend binden kann, daher kommt es kompensatorisch zu einer Leptinerhöhung, es liegt also eine Leptinresistenz vor.

Auch wurden die Ghrelinspiegel zwischen den beiden Erkrankungsgruppen verglichen. Ghrelin führt zur Steigerung des Appetits und einer erhöhten Energiezufuhr. Im Gegensatz zu Kraniopharyngeompatienten zeigten bei Prader Willi-Syndrom, bei dem es auch zu Hyperphagie und hypothalamischer Dysfunktion kommt, mehrere Studien einen erhöhten Ghrelinspiegel. In unserer Studie konnte keine Ghrelinerhöhung festgestellt werden, eine erhöhte Gesamthrelinkonzentration scheint also nicht die Ursache für die Fettsucht bei Kraniopharyngeompatienten zu sein. Auch für die beiden anderen in unserer Studie untersuchten appetitregulierenden Hormone PYY und CCK konnte kein Zusammenhang mit Adipositas bei Kraniopharyngeomen festgestellt werden.

Ein anderer Teil unserer Studie diente zur Erfassung von Unterschieden in der Lebensqualität und anderen Faktoren mittels Fragebögen. Eine erhöhte Tagesmüdigkeit bei Kraniopharyngeompatienten konnte im Fragebogen für Tagesschläfrigkeit nicht gezeigt werden, obwohl einige Studien über erhöhte Tagesschläfrigkeit bei Kraniopharyngeompatienten berichten. Auch eine erhöhte Angstbereitschaft oder eine stärkere depressive Grundstimmung konnte bei den Kraniopharyngeompatienten nicht nachgewiesen werden, wobei Kraniopharyngeompatienten jedoch zu häufigerer Depressivität und erhöhter Angstbereitschaft tendieren, statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch nicht. Die Fragebögen FEV und Eating Disorder Examination zeigen, dass Patienten mit Kraniopharyngeomen stärker an Hungergefühlen leiden aber sich auch gedanklich stärker und öfter mit dem Essen beschäftigen als Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen, so dass einer erhöhten Nahrungszufuhr unter Umständen eine wichtige Rolle in der Entstehung von Adipositas bei Kraniopharyngeompatienten zugeschrieben werden kann. Bezüglich der subjektiven Bewertung des eigenen Körperbilds sowie der eigenen Kraft, Vitalität und Gesundheit haben sich im Fragebogen zum Körperbild (FKB-20) keine Unterschiede ergeben, obwohl die beiden Erkrankungsgruppen bezüglich BMI und Taillen- sowie Hüftumfang deutlich differierten. Auch in den beiden Persönlichkeitsfragebögen (EPQ-RK sowie TPQ) ergaben sich keine Unterschiede, am ehesten deswegen, weil die Persönlichkeit von zu vielen Faktoren determiniert wird, als dass singuläre Faktoren wie zum Beispiel Erkrankungen sich nennenswert auswirken können.

Insgesamt kann man also sagen, dass das metabolische Syndrom beziehungsweise dessen einzelne Determinanten bei Patienten mit Kraniopharyngeomen häufiger auftreten als bei Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen. Mit Ausnahme von Leptin scheinen die appetitregulierenden Hormone bei der Entstehung von Adipositas und metabolischem Syndrom bei Kraniopharyngeompatienten eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. Bezüglich Lebensqualität und Persönlichkeit finden sich keine wesentlichen Unterschiede. Die Unterschiede im Essverhalten zwischen den beiden Erkrankungsgruppen deuten darauf hin, dass eine vermehrte Nahrungsaufnahme an der Entwicklung der teilweise pathologischen Adipositas der Patienten mit Kraniopharyngeomen beteiligt ist.

6. Literaturverzeichnis

Adamson TE, Wiestler OD, Kleihues P, Yasargil MG Correlation of clinical and pathological features in surgically treated craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 1990;73:12–17

Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985 Nov;89(3): 1070-7

Ahmet A, Blaser S, Stephens D, Guger S, Rutkas JT, Hamilton J Weight gain in craniopharyngioma- a model for hypothalamic obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006 Feb;19(2):121-7.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J The metabolic syndrome- a new worldwide definition. *Lancet* 2005 Sep 24-30; 366(9491):1059-62

Al-Shoumer KA, Gray R, Anyaoku V, Hughes C, Beshyah S, Richmond W, Johnston DG: Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone(GH) on glucose homeostasis, insulin secretion and lipid metabolism in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*.1998 Jun;48(6):795-802

Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, Efstathiadou Z, Panagiotou A, Kita M Nonfunctioning Pituitary Adenomas: A single center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011

Anika SM, Houpt RT, Houpt KA Cholecystokinin and satiety in pigs *Am J Physiol* 1981;240:310-318

Antuna-Puente B, Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Capeau J, Bastard JP How can we measure insulin sensitivity/resistance. *Diabetes Metab* 2011 Mar

Asa SL Tumors of the pituitary gland. *AFIP Atlas of tumor pathology* 3rd series 1998;fascicle 22

Asa SL, Ezzat S The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocr Rev* 1998; 9:798–827

Bakker I, Twisk JW, Van Mechelen W, Kemper HC. Fat-free body mass is the most important body composition determinant of 10-yr longitudinal development of lumbar bone in adult men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2607-13.

Banks WA Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier. *Nutrition* 2001,17: 434-437

Baskin DS, Wilson CB Surgical management of craniopharyngiomas. A review of 74 cases. *J Neurosurg* 1986;65:22-27

Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR Inhibition of food intake in obese subjects by PYY 3-36. *N Engl J Med* 2003 Sep 4;349(10):941-8

- Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA, Cone RD, Bloom SR Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418:650-654
- Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561-71
- Behrends J, Bischofsberger J, Deutzmann R, Kurtz A *Duale Reihe: Physiologie* 2013, 3.Auflage, S.404
- Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest*. 1981 Dec;68(6):1456-67
- Beshyah SA, Johnston DG 1999 Cardiovascular disease and risk factors in adults with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:1–15
- Biller BMK, Daniels GH: *HPIM-14*, S.1993
- Binnerts A, Deurenberg P, Swart GR, Wilson JH, Lamberts SW 1992 Body composition in growth hormone-deficient adults. *Am J Clin Nutr* 55:918–923
- Bizzarri C, Rigamonti AE, Luce A, Cappa M, Cella SG, Berini J, Sartorio A, Müller EE, Salvatoni A Children with Prader-Willi syndrome exhibit more evident meal-induced responses in plasma ghrelin and peptide YY levels than obese and lean children. *Eur J Endocrinol* 2010 Mar;162(3):499-505
- Boguszewski CL, Paz-Filho G, Velloso LA Neuroendocrine body weight regulation: Integration between fat tissue, gastrointestinal tract and the brain. *Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology* 2010; 2,61
- Bohdanowicz-Pawlak A, Szymczak J, Bładowska J, Bednarek- Tupikowska G, Bidzinska B, Milewicz A Risk factors of cardiovascular disease in GH-deficient adults with hypopituitarism:a preliminary report *Med Sci Monit*. 2006 Feb;12(2):CR75-80
- Boyer P Do anxiety and depression have a common pathophysiological mechanism? *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;(406):24-9
- Brabant G, Horn R, Mayr B, von zur Muhlen A, Honegger J, Buchfelder M Serum leptin levels following hypothalamic surgery. *Horm Metab Res*1996 Dec;28(12):728-31
- Bray GA, Gallagher TF Jr Manifestations of hypothalamic obesity in man: a comprehensive of eight patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*1975 Jul;54(4):301-30
- Bray GA, Inoue S, Nishizawa Y Hypothalamic obesity. The autonomic hypothesis and the lateral hypothalamus. *Diabetologica* 1981;20: 366-377
- Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C, Young J, Alexopoulou O, Maiter D, Chanson P Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *European Journal of Endocrinology* 2010;163:193–200

- Bullinger M Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 Health Survey. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz. 2000;43(3):190-197
- Bullinger M, Kirchberger I SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. 1998 Goettingen:Hogrefe
- Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. J Neurosurg 1998;89:547–551
- Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinol Metab Clin N Am 2004;33:351–375
- Carr DB, Utschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE Intra-Abdominal Fat Is a Major Determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria for the Metabolic Syndrome. Diabetes 2004 Aug;53:2087-94
- Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarh DT, Adams JR, Frazier EG, Shen Z, Marsh DJ, Feighner SD, Guan XM, Ye Z, Nargund RP, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, MacNeil DJ, Qian S Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. Endocrinology 2004;145:2607-2612
- Chrisoulidou A, Beshyah SA, Rutherford O, Spinks TJ, Mayet J, Kyd P, Anyaoku V, Hayda A, Ariff B, Murphy M, Thomas E, Robinso S, Foale R, Johnston DG Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(10):3762 -9
- Clemet U, Löwe B Fragebogen zum Körperbild (FKB-20). Handanweisung. 1996, Göttingen:Hogrefe
- Cloninger CR A systematic method for clinical description and classification of personality variants. Archives of General Psychiatry 1987;44:573-588
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD Das Temperament- und Charakter-Inventar (TCI). 1999 Frankfurt: Swets & Zeitlinger
- Coll AP, Farooqi IS, O’Rahilly S The hormonal control of food intake. Cell. 2007 April 20;129(2): 251–262
- Conceicao FL, de Rooij Mansur VA, Brasil RR & Vaisman M. Ambulatory monitoring of blood pressure in growth hormone deficient adults. Blood Pressure Monitoring 2002,7,89–94
- Cone RD, Cowley MA, Butler AA, Fan W, Marks DL, Low MJ The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001 Dec;25 Suppl 5:S63-7
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 1996;334:292-295.

- Crawley, J. N. & Beinfeld, M. C. Rapid development of tolerance to the behavioural actions of cholecystokinin. *Nature* 1983; 302,703–706
- Crowley RK, Hamnvik OP, O’Sullivan EP, Behan LA, Smith D, Agha A, Thompson CJ Morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma after surgery. *Clinical Endocrinology* 2010;73;516-21
- Crowley RK, Woods C, Fleming M, Rogers B, Behan LA, O’Sullivan EP, Kane T, Agha A, Smith D, Costello RW, Thompson CJ Somnolence in adult craniopharyngioma patients is a common, heterogeneous condition that is potentially treatable. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Jun;74(6):750-5
- Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, Schwartz MW, Basdevant A, Weigle DS 2002 Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med* 8:643–644
- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002 May 23;346(21):1623-30
- Cummings DE: Ghrelin and the short- and longterm regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav* 2006;89:71–84
- Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sonksen PH 1992 The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 37:387–397
- Curtis J, Daneman D, Hoffman HJ, Ehrlich RM The endocrine outcome after surgical removal of craniopharyngiomas. *Pediatr Neurosurg* 1994;21(1):24-7
- Daly, A. F. et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91: 4769–4775
- Daousi C, MacFarlane IA, English PJ, Wilding JPH, Patterson M, Dovey TM, Halford JGC, Ghatei MA, Pinkney JH Is There a Role for Ghrelin and Peptide-YY in the Pathogenesis of Obesity in Adults with Acquired Structural Hypothalamic Damage? *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep;90(9):5025-30
- Dastoli PA, Nicacio JM, Silva NS, Capellano AM, Toledo SR, Ierardi D, Cavaleiro S Cystic craniopharyngioma chemotherapy with alpha interferon. *Arq Neuropsiquiatr* 2011 Feb;69(1)50-5
- Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002;123: 1120-1128
- Davis JR, Farrell WE, Clayton RN Pituitary tumours. *Reproduction* 2001;121:363–371 .
- de Boer H, Blok GJ, van Lingen A, Teule GJ, Lips P, van der Veen EA Consequences of childhood-onset growth hormone deficiency for adult bone mass. *J Bone Miner Res*. 1994 Aug;9(8).1319-26

- de Bruin TW, Kwekkeboom DJ, Van't Verlaat JW, Reubi JC, Krenning EP, Lamberts SW, et al. Clinically nonfunctioning pituitary adenoma and octreotide response to long term high dose treatment, and studies in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:1310-7.
- de Vile CJ, Grant DB, Hayward RD, Kendall BE, Neville BG, Stanhope R Obesity in childhood craniopharyngioma relation to post- operative hypothalamic damage shown by magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Jul;81(7):2734-7
- Deepak D, Daousi C, Javadpour M, Clark D, Perry J, Pinkney J, Macfarlane IA The influence of growth hormone replacement on peripheral inflammatory and cardiovascular risk markers in adults with severe growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2010 Jun;20(3):220-5
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R Glucose Clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979 Sep;237(3):E214-23
- Dekkers OM, Biermasz NR, Smit JW, Groot LE, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM Quality of life in treated adult craniopharyngioma patients. *Eur J Endocrinol.* 2006 Mar;154(3):483-9
- Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JHC, Neelis KJ, Schroijen MA, Smit JWA and Romijn JA Observation Alone after Transsphenoidal Surgery for Nonfunctioning Pituitary Makroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2006;91(5):1796–1801
- Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA Treatment and Follow-Up of Clinically Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, October 2008;93(10):3717–3726
- Dekkers OM, van der Klaauw AA, Pereira AM, Biermasz NR, Honkoop PJ, Roelfsema F, Smit JW, Romijn JA Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Sep;91(9):3364-9
- Delparigi A, Tschop M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, Bunt JC, Tataranni PA High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Dec;87(12):5461-4
- Despres JP Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Crit Pathw Cardiol* 2007 Jun;6(2):51-9
- Despres JP, Moorjani S, Ferland M, Tremblay A, Lupien PJ, Nadeau A, Pinault S, Theriault G, Bouchard C Adipose tissue distribution and plasma lipoprotein levels in obese women. Importance of intra-abdominal fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1989;9:203-210
- Despres JP, Prud'homme D, Pouliot MC, Tremblay A, Bouchard C. Estimation of deep abdominal adipose-tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 471 – 477
- Donovan LE, Corenblum B The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med* 1995;155:181–183

- Druce MR, Wren Am, Park AJ, Milton JE, Patterson M, Frost G, Ghatei MA, Small C, Bloom SR Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Sept;29(9):1130-6
- Eberlein GA, Eysselein VE, Schaeffer M, Layer P, Grandt D, Goebell H, Niebel W, Davis M, Lee TD, Shively JE, Reeve JR, Jr A new molecular form of PYY: structural characterization of human PYY (3-36) and PYY (1-36). *Peptides* 1989;10:797-803
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365 1415-1428.
- Elkhalifa AM, Kinsara AJ, Almadani DA Prevalence of hypertension in a population of healthy individuals. *Med Princ Pract* 2011; 20(2):152-5
- Eysenck HJ, Eysenck SBG *Manual of the Eysenck Personality Scales*. 1991 London: Hodder and Stoughton
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, Mc Cutcheon IE The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004;101:613–619
- Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg* 1999;90:237–250
- Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O’Rahilly S Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002;110:1093-1103
- Farooqi S, O’Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev* 2006;27:710–718
- Fink RI, Kolterman OG, Griffin J, Olefsky JM. Mechanisms of insulin resistance in aging. *J Clin Invest* 1983;71:1523-35.
- Fowelin J, Attvall S, Lager I, Bengtsson BA Effects of treatment with recombinant human growth hormone on insulin sensitivity and glucose metabolism in adults with growth hormone deficiency. *Metabolism*. 1993 Nov;42(11);1443-7
- Fox CS, Massaro JM, Pou KM, Liu C, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D’Agostino RB, O’Donnell CJ Abdominal visceral and subcutan adipose tissue compartments. Association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116:39
- Gibbs J, Young RC, Smith GP Cholecystokinin decreases food intake in rats *J Comp Physiol Psychol* 1973;84:488-95
- Goldstone AP, Patterson M, Kalingag N, Ghatei MA, Brynes AE, Bloom SR, Grossman AB, Korbonits M Fasting and postprandial hyperghrelinemia in Prader-Willi syndrome is partially explained by hypoinsulinaemia and is not due to peptide YY 3-36 deficiency or seen in hypothalamic obesity due to craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 May;90(5):2681-90
- Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. Sex differences in measures of body fat and body distribution in the elderly. *Am J Epidemiol* 1996;143:898-906.

Götherström G, Bengtsson BA, Bosaeus I, Johannsson G, Svensson J Ten-year GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2007 Jan;156(1):55-64

Götherström G, Svensson J, Koranyi J, Alpsten M, Bosaeus I, Bengtsson B, Johannsson G A prospective study of five years of GH replacement therapy in GH-deficient adults:sustained effects on body composition, bone mass and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct;86(10):4657-65

Greenman Y, Melmed S. Expression of three somatostatin receptor subtypes in pituitary adenomas: evidence for preferential SSTR5 expression in the mammosomatotroph lineage. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:724-9.

Greenman, Y. et al. postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2005;63,39–44

Grundey SM A constellation of complications: The Metabolic Syndrome. *Clin Cornerstone* 2005;7(2-3):36-45 Review

Guran T, Turan S, Bereket A , Akcay T, Unluguzel G, Bas F, Gunoz H, Saka N, Bundak R, Darendeliler F, Isguven P, Yildiz M, Adal E, Sarikaya S, Akin Baygin L, Memioglu N, Onal H, Ercan O, Haklar G The role of leptin, soluble leptin receptor, resistin, and insulin secretory dynamics in the pathogenesis of hypothalamic obesity in children. *Eur J Pediatr* 2009;168:1043–1048

Han PW Hypothalamic obesity in rats without hyperphagia. *Trans NY Acad Sci* 1967; 30: 229-243

Hana V, Silha V, Justova V, Lancinova Z, Stepan JJ, Murphy LJ The effect of GH replacement in adult GH-deficient patients: changes in body composition without concomitant changes in the adipokines and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004 Apr;60(4):442-450

Harz KJ, Müller HL, Waldeck E, Pudel V, Roth C. Obesity in patients with craniopharyngioma: assessment of physical activity and food intake. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88,5227–5231

Hew FL, Koschmann M, Christopher M, Rantza C, Vaag A, Ward G, Beck-Nielsen H, Alford F Insulin resistance in growth hormone-deficient adults: defects in glucose utilization and glycogen synthase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(2):555 -64

Hilbert A, Tuschen-Caffier B Eating Disorder Examination- Deutschsprachige Übersetzung. Verlag für Psychotherapie, PAG Institut für Psychologie AG, Münster 2006

Hintikka J, Niskanen L, Koivumaa-Honkanen H, Tolmunen T, Honkalampi K, Lehto SM, Viinamäki H Hypogonadism, decreased sexual desire, and long-term depression in middle-aged men. *J Sex Med.* 2009 Jul;6(7):2049-57.

Ho SC, Chen YM, Woo JLF, Leung SSF, Lam TH, Janus ED Association between simple anthropometric indices and cardiovascular risk factors. *International Journal of Obesity* 2001; 25, 1689–1697

- Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Freund J, Ho KK. Adults with growth hormone deficiency have abnormal body composition but normal energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80 (1): 72 -7
- Hoffman HJ Surgical management of craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 1994; 21 Suppl 1 44-9
- Holmer H, Pozarek G, Wirfält E, Popovic V, Ekman B, Björk J, Erfurth E Reduced energy expenditure and impaired feeding- related signals but not high energy intake reinforces hypothalamic obesity in adults with childhood onset craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec; 95(12):5395-402
- Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, Adams JE, Shalet SM Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Mar;(78)3:669-674
- Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J Neurosurg*. 1999 Feb; 90(2):251-7.
- Horn F, Lindenmeier G, Moc I, Grillhösl C, Berghold S, Schneider N, Münster B *Biochemie des Menschen*. 2004,2.Auflage, S.352-356
- Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Takano K, Kangawa K Ghrelin increases hunger and food intake in patients with restricting-type anorexia nervosa: a pilot study. *Endoc J*. 2009;56(9):1119-28
- Ironside JW 2003 Best Practice No 172: pituitary gland pathology. *J Clin Pathol* 56:561–568
- Itoh E, Hizuka N, Fukuda I, Takano K Metabolic disorders in adult growth hormone deficiency: A study of 110 patients at a single institute in Japan. *Endocr J* 2006 Aug;53(4):539-45
- Johansson JO, Fowelin J, Landin K, et al. Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism* 1995;44(9):1126 -9
- Johns MW A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14(6):540-545
- Johnson MD, Woodburn CJ, Vance ML Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary*. 2003 Sep;6(2):81-7.
- Joseph J, Svartberg J, Niólstad I, Schirmer H Risk factors for type 2 diabetes in groups stratified according to metabolic syndrome: a 10-year follow-up of the TromsØ Study. *Eur J Epidemiol*. 2011 Feb(2):117-24.
- Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999;20:68-100
- Kanumakala S, Greaves R, Pedreira CC, Donath S, Warne GL, Zacharin MR, Harris M Fasting Ghrelin Levels Are Not Elevated in Children with Hypothalamic Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2691-5.

- Karavitaki N, Collison K, Halliday J, Byrne JV, Price P, Cudlip S, Wass JA What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67:938–943
- Karavitaki N, Cudlip S, Adams CBT, Waas JAH Craniopharyngiomas. *Endocrine Reviews* 2006;27(4):371–397
- Kendall-Taylor P, Joensuu PJ, Abs R, Erfurth EM, Koltowska-Haeggstroem M, Price DA Verhelst J 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* 2005;152:557–567
- Ketel IJ, Volman MN, Seidell JC, Stehouwer CD, Twisk JW, Lambalk CB. Superiority of skinfold measurements and waist over waist-to-hip ratio for determination of body fat distribution in a population-based cohort of Caucasian Dutch adults. *Eur J Endocrinol* 2007;156:655-61
- Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Thornton J, Smith GP C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man. *Am J Clin Nutr.* 1981 Feb;34(2):154-60.
- Koda S, Date J, Murakami N, Shimbara T, Hanada T, Toshinai K, Niijima A, Furuya M, Inomata N, Osuye K, Nakazato M The role of the vagal nerve in peripheral ppy 3-36 induced feeding reduction in rats. *Endocrinology* 2005;146(5):2369-75
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656–660
- Kristopaitis T, Thomas C, Petruzzelli GJ, Lee JM Malignant Craniopharyngioma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1356–1360
- Lafferty AR & Chrousos GP. Pituitary tumors in children and adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84:317-323
- Lanes R, Soros A, Gunczler P, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O, Palacios A Growth hormone deficiency, low levels of adiponectin and unfavorable plasma lipids and lipoproteins. *J Pediatr.* 2006 Sep;149(3):324-9
- Laursen T, Jørgensen JOL, Christiansen JS The management of adult growth hormone deficiency syndrome *Expert Opin. Pharmacother.* (2008) 9(14)
- Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD: *Das State-Trait Angstinventar*, 1981 Beltz, Weinheim
- Le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martinez-Isla AM, Ghatei MA, Theodorou NA, Bloom SR Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Aug;90(8):4521-4
- Leber KA, Bergloeff J, Pendl G Dose response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 1998;88:43–50
- Lee M, Kalani MYS, Cheshier S, Gibbs IC, Adler JR, Chang SD Radiation therapy and CyberKnife Radiosurgery in the management of craniopharyngiomas. *Neurosurg Focus* 2008; 24 (5):E4

- Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, De Miranda PB, O’Kirwan F, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behaviour in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4531e6
- Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest* 1985;75:1144-1152
- Lin S, Boey D, Herzog H (2004) NPY and Y receptors: lessons from transgenic and knockout models. *Neuropeptides* 38:189-200
- Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Ribotto P, Terreni MR, Bianchi Marzoli S, Pieralli S, Giovanelli M Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J Neurosurg* 2008;108:525–532.
- Losa M, Valle M, Mortini P, Franzin A, Da Passano CF, Cenzato M, Bianchi S, Picozzi P, Giovanelli M. Gamma knife surgery for treatment of residual nonfunctioning pituitary adenomas after surgical debulking. *J Neurosurg* 2004;100:438–444
- Löwe B, Clement U Der „Fragebogen zum Körperbild (FKB 20):Literaturüberblick, Beschreibung und Prüfung eines Messinstruments. *Diagnostica* 1996;42: 352-376
- Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR, Danish RK, Burghen GA, Xiong X, Wu S, Merchant TE Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Endocrinol Metab* 2003 Feb;88(2):611-6
- Lustig RH, Rose SR, Burghen GA, Velasquez-Mieyer P, Broome DC, Smith K, Li H, Hudson MM, Heideman RL & Kun LE. Hypothalamic obesity caused by cranial insult in children: altered glucose and insulin dynamics and reversal by a somatostatin agonist. *Journal of Pediatrics* 1999 135 162–168
- Lustig, RH Pediatric endocrine disorders of energy balance. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2005;6:245–260
- Marcus CL, Trescher WH, Halbower AC, Lutz J Secondary narcolepsy in children with brain tumors. *Sleep* 2002 Jun 15;25(4):435-9
- Maric NP, Doknic M, Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Jasovic-Gasic M, Popovic V Psychiatric and neuropsychological changes in growth hormone-deficient patients after traumatic brain injury in response to growth hormone therapy. *J Endocrinol Invest.* 2010 Dec;33(11):770-5.
- Martin JB, Riskind PN Neurologic manifestations of hypothalamic disease. *Prog Brain Res.* 1992;93:31-40
- Matsuda M, DeFronzo RA Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes care* 1999;22: 1462-70
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in men. *Diabetologia.* 1985 Jul;28(7):412-9
- Mayer J, Thomas DW Regulation of food intake and obesity. *Science* 1967; 156:328-337

- Mazumdar A Imaging of the pituitary and sella turcica. *Expert Rev. Anticancer Ther* 6(9 Suppl). 2006
- McKenna SP, Doward LC, Alonso J, Kohlmann T, Niero M, Prieto L, Wiren L The QoL-AGHDA: An Instrument for the assessment of quality of life in adults with growth hormone deficiency. *Quality of Life Research* 1999;8:373-383
- Meister B Control of food intake via leptin receptors in the hypothalamus. *Vitam Horm* 2000;59:265-304
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997 Jun 26;387(6636):903-8
- Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF, Lowery T, Schwartz GJ Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *Am J Physiol* 1997; 272: R1245-1251
- Morley JE, Levine AS, Grace M, Kneip J Peptide YY (PYY), a potent orexigenic agent. *Brain Res* 1985;341:200-203
- Müller HL Increased daytime sleepiness in patients with childhood craniopharyngioma and hypothalamic tumor involvement: review of the literature and perspectives. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:519607.
- Müller HL, 2008 Childhood Craniopharyngioma- Recent Advantages in Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Horm Res* 2008;69:193–202
- Müller HL, Bueb K, Bartels U, Roth C, Harz K, Graf N, Korinthenberg R, Bettendorf M, Kühl J, Gutjahr P, Sörensen N, Calaminus G Obesity after childhood craniopharyngioma- German multicenter study on preoperative risk factors and quality of life. *Klin Pädiatr* 2001; 213:244-249
- Müller HL, Emser A, Faldum A, Bruhnken G, Etavard- Gorris N, Gebhardt U, Oevernik L, Kolb R, Sörensen N Longitudinal Study on Growth and Body Mass Index before and after Diagnosis of Childhood Craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2004, 89(7):3298–3305
- Müller HL, Faldum A, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Oeverink R, Kolb R, Sörensen N Functional capacity, obesity and hypothalamic involvement: cross-sectional study on 212 patients with childhood craniopharyngioma. *Klin Pädiatr.* 2003 Nov-Dec;215(6):310-4
- Müller HL, Handwerker G, Wollny B, Faldum A, Sörensen N. Melatonin secretion and increased daytime sleepiness in childhood craniopharyngioma patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002; 87(8):3993–3996.
- Müller MJ *Ernährungsmedizinische Praxis.* Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007:41
- Munzberg H Leptin-Signaling Pathways and Leptin Resistance. *Forum Nutr* 2010;63:123-132

- Murray RD, Columb B, Adams JE, Shalet SM. Low bone mass is an infrequent feature of the adult growth hormone deficiency syndrome in middle-age adults and the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1124-30
- Naidich MJ, Russell EJ Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:45-79
- Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-8
- Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, Jørgensen J, Kruse A, Stochholm K Nonfunctioning pituitary adenoma: incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function. *Pituitary* 2007;10:67-73
- Oliver JM, Simmons ME Depression as measured by the DSM-III and the Beck Depression Inventory in an unselected adult population. *J Consult Clin Psychol.* 1984 Oct;52(5):892-8
- Patel L, Cooper CD, Quinton ND, Butler GE, Gill MS, Jefferson IG, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JK, Ross RJ, Clayton PE. Serum leptin and leptin binding activity in children and adolescents with hypothalamic dysfunction. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2002 15:963-971
- Pateyjohns IR, Brinkworth GD, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM Comparison of three bioelectrical impedance methods in overweight and obese men *OBESITY* Vol. 14 No. 11:2065-2070, November 2006
- Pemberton CJ, Richards AM Biochemistry of ghrelin precursor peptides. *Vitam Horm* 2008;77:13-30
- Pereira AM, Schmid EM, Schutte PJ, Voormolen JH, Biermasz NR, van Thiel SW, Corssmit EPM, Smit JWA, Roelfsema F, Romijn JA 2005 High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngiomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62 :197-204
- Pereira CC, Stargatt R, Maroulis H, Rosenfeld J, Maixner W, Warne GL, Zacharin MR Health related quality of life and psychological outcome in patients treated for craniopharyngioma in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Jan;19(1):11-3
- Peters JH, Simasko SM, Ritter RC. Modulation of vagal afferent excitation and reduction of food intake by leptin and cholecystokinin. *Physiol Behavior* 2006; 89(4):477-85
- Petito CK, De Girolami U, Earle K Craniopharyngiomas. A clinical and pathological review. *Cancer* 1976;37:1944-1952
- Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol.* 1996 Dec; 271:941-51
- Pilhatsch M, Marxen M, Winter C, Smolka MN, Bauer M Hypothyroidism and mood disorders: integrating novel insights from brain imaging techniques. *Thyroid Res.* 2011 Aug 3;4 Suppl 1:S3

- Pinkney G, Wilding J, Williams G, Mac Farlane I Hypothalamic obesity in humans- what do we know and what can be done? *obesity reviews* 2002;3:27–34
- Pinto G, Bussieres L, Recasens C, Souberbielle JC, Zerah M, Brauner R Hormonal factors influencing weight and growth pattern in craniopharyngioma. *Hormone Research* 2000 53:163–169
- Plomin R, Daniels D: Why are children in the same family so different from one another. *Behavioural and Brain Sciences* 10 1987:1-16
- Pudel V, Westenhöfer J Fragebogen zum Essverhalten (FEV)-Handanweisung 1989,Hogrefe- Verlag in Göttingen
- Radikova Z, Koska J, Huckova M, Ksinantova L, Imrich R, Vigas M, Trnovec T, Langer P, Sebokova E, Klimes I Insulin sensitivity indices: a proposal of cut-off-points for simple identification of insulin-resistant subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006 May;11(5):249-56
- Rajan B, Ashley S, Gorman C, Jose CC, Horwich A, Bloom HJ, Marsh H, Brada M Craniopharyngioma – a long term results following limited surgery and radiotherapy. *Radiother Oncol* 1993 Jan; 26(1):1-10
- Reincke M, Allolio B, Saeger W, Menzel J, Winkelmann W The ‘incidentaloma’ of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *JAMA* 1990;263:2772–2776
- Renner U, Arzberger T, Pagotto U, Leimgruber S, Uhl E, Müller A, Lange M, Weindl A, Stalla GK Heterogeneous dopamine D2 receptor subtype messenger ribonucleic acid expression in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83:1368–1375.
- Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology* 1998;31(3):160-8
- Rössner S, Bo WJ, Hiltbrandt E, Hinson W, Karstaedt N, Santago P, Sobol WT, Crouse JR Adipose tissue determination in cadavers- a comparison between cross- sectional planimetry and computed tomography. *Int J Obes* 1990 Oct;14(10):893-902
- Roth C, Wilken B, Hanefeld F, Schroeter W, Leonhardt U Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinaemia and a failure in the downregulation of appetite. *European Journal of Endocrinology* (1998) 138:89–91
- Roth CL, Gebhardt U. Müller HL Appetite-regulating hormone changes in patients with craniopharyngioma. *Obesity* 2011;19, 36–42.
- Ruch W Die revidierte Fassung des Eysenck Personality Questionnaire und die Konstruktion des deutschen EPQ-R bzw. EPQ-RK. *Zeitschrift für differentielle und diagnostische Psychologie* 1999;20(1):1-24
- Rudenski AS, Matthews DR, Levy JC and Turner RC: Understanding insulin resistance: Both glucose resistance and insulin resistance are required to model human diabetes. *Metabolism.* 40, September 1991, S.908–917.

- Ruffin M, Nicolaidis S Electrical stimulation of the ventromedial hypothalamus enhances both fat utilization and metabolic rate that precede and parallel the inhibition of feeding behavior. *Brain Res* 1999 Oct 30;846(1):23-9
- Sahakitrungruang T, Klomchan T, Supornsilchai V, Wacharasindhu S Obesity, metabolic syndrome and insulin dynamics in children after craniopharyngioma surgery. *Eur J Pediatr* 2010 Nov;25
- Samii M, Tatagiba M Surgical Management of Craniopharyngiomas: a review. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1997;37:141-149
- Sampaio LR, Simoes E, Assis AMO, Ramos LR Validity and reliability of the sagittal abdominal diameter as predictor of visceral abdominal fat. *Arg Bras Endocrinol Metabol* 2007 August;51(6):980-86
- Sandeep S, Gokulakrishnan K, Velmurugan K, Deepa M, Mohan V Visceral & subcutaneous abdominal fat in relation to insulin resistance & metabolic syndrome in non-diabetic south Indians. *Indian J Med Res*, May 2010;131:629-35
- Schneider HJ, Klotsche J, Silber S, Stalla GK, Wittchen HU Measuring abdominal obesity effects of height on distribution of cardiometabolic risk factors using waist circumference and waist-to-height ratio. *Diabetes care* 2011 Jan;34 (1):e7.
- Shaikh MG, Grundy RG, Kirk JMW Hyperleptinaemia rather than fasting hyperinsulinaemia is associated with obesity following hypothalamic damage in children. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159:791–797
- Sievers C, Ising M, Pfister H, Dimopoulou C, Schneider HJ, Roemmler J, Schopohl J, Stalla GK Personality in patients with pituitary adenomas is characterized by increased anxiety-related traits: comparison of 70 acromegalic patients with patients with non-functioning pituitary adenomas and age- and gender-matched controls. *Eur J Endocrinol.* 2009 Mar;160(3):367-73.
- Simoneau-Roy J, O’Gorman C, Pencharz P, Adeli K, Daneman D, Hamilton J Insulin sensitivity and secretion in children and adolescents with hypothalamic obesity following treatment for craniopharyngioma. *Clinical Endocrinology* 2010;72, 364-70
- Skorzewska A, Lal S, Wasserman J, Guyda H Abnormal food seeking behavior after surgery for craniopharyngioma. *Neuropsychobiology* 1989;21:17-20
- Sone M, Osamura RJ Leptin and the pituitary. *Pituitary* 2001;4:15–23,
- Spence SA, Taylor DG, Hirsch SR Depressive disorder due to craniopharyngioma. *J R Soc Med.* 1995 Nov;88(11):637-8
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE Manual for the State-Trait Anxiety Inventory, 1970 Palo Alto USA
- Stacher G, Satiety effect of cholecystokinin and ceruletides in lean and obese men. *Ann NY Acad Sci* 1995;448:431-436

- Strinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, Briody JN, Lee JW, Cowell CT Features of the Metabolic Syndrome after Childhood Craniopharyngioma. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2004 89: 81-86
- Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC and Bloom SR The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocrine Journal* 2010;57(5),359-372
- Sverrisdottir YB, Elam M, Caidahl K, Soderling AS, Herlitz H, Johannsson G. The effect of growth hormone (GH) replacement therapy on sympathetic nerve hyperactivity in hypopituitary adults: a double-blind, placebo-controlled, crossover, short-term trial followed by long-term open GH replacement in hypopituitary adults. *Journal of Hypertension* 2003,21,1905–1914
- Seifert GT, Julow J, Slowik F, Balint K, Lanyi F, Pasztor E 1990 Pathological changes in cystic craniopharyngiomas following intracavitary 90 yttrium treatment. *Acta Chir Scand* 102:14–18
- Takahashi H, Nakazawa S, Shimura T Evaluation of postoperative injection of bleomycin for craniopharyngioma in children. *J Neurosurg* 1985;62,102-107
- Tanaka S, Yoshiyama M, Imanishi Y, Nakahira K, Hanaki T, Naito Y, Imai M, Tanaka M MR Measurement of visceral fat: assessment of metabolic syndrome. *Mag Reson Med Sci* 2006 Dec;5(4):207-10
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Treppner RI Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263–1271
- Thomas EL, Bell JD Influence of undersampling on magnetic resonance imaging measurements of intra-abdominal adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003 Feb;27(2):211-8
- Toogood AA, Adams JE, O'Neill PA, Shalet SM Elderly patients with adult-onset growth hormone deficiency are not osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 May;82(5):1462-6
- Treuth MS, Hunter GR, Kekes-Szabo T Estimating intraabdominal adipose tissue in women by dual-energy X-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 1995;62:527-32
- Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML: Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407:908–913
- Turner et al. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 28 1979:1086-96.
- Tuschen-Caffier B, Pook M und Hilbert A Diagnostik von Essstörungen und Adipositas. 2005; Göttingen: Hogrefe
- Ueno H, Yamaguchi H, Mizuta M, Nakazato M The role of PYY in feeding regulation. *Regulatory Peptides* 2008;145:12-16
- Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F Neuroendocrine control of food intake *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2008;18:158-168

- Van der Klaauw AA, Romijn JA, Biermasz NR, Smit JW, van Doorn J, Dekkers OM, Roelfsema F, Pereira AM Sustained effects of recombinant GH replacement after 7 years of treatment in adults with GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2006 Nov;155(5):701-8
- Van Effenterre R, Boch AL Craniopharyngioma in adults and children. *J Neurosurg* 2002;97:3–11
- Villani RM, Tomei G, Bello L, Sganzerla E, Ambrosi B, Re T, Giovanelli Barilari M. Long-term results of treatment for craniopharyngioma in children. *Childs Nerv Syst* 1997;13: 397– 405
- Von Schulenburg JM, Claes C, Greiner W, Uber A Die deutsche Version des Euro-Qol Fragebogens. *Z f Gesundheitswiss* 1998;6:3-20
- Waas JA, Karavitaki N Nonfunctioning pituitary adenomas: the oxford experience. *Nat Rev Endocrinol.* 2009 Sep;5(9):519-22
- Waber DP, Pomeroy SL, Chiverton AM, Kieran MW, Scott RM, Goumnerova LC, Rivkin MJ Everyday cognitive Funktion after craniopharyngioma in childhood. *Pediatr Neurol* 2006;34(1):13-9.
- Ware JE, Sherbourne CD The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992 Jun;30(6):473-83
- Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME, Kupersmith MJ, Cohen H, Zagzag D, Shiminski-Maher T, Flamm ES, Epstein FJ, Miller DC: Craniopharyngiomas: A clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurgery* 1994;35:1001-1010
- West DB, Fey D, Woods SC. 1984 Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *Am. J. Physiol.* 246, R776–R787
- Westenhöfer J, Stunkard AJ, Pudel V Validation of the flexible and rigid control dimensions of dietary restraint. *Int J Eat Disord* 1999 Jul;26(1): 53-64
- Wollons AC, Hunn MK, Rajapakse JR, Toomath R, Hamilton DA, Conaglen JV, Balakrishnan V Non-functioning pituitary adenomas: indications for postoperative radiotherapy. *Blackwell Science Ltd, Clinical Endocrinology* 2000;53,713-717
- Wren AM Gut hormones and obesity. *Front Horm Res.* 2008;36:165–81
- Wren AM, Bloom SR Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology* 2007;132:2116–2130
- Wren, A. M., Seal, L. J., Cohen, M. A., Brynes, A. E., Frost, G. S., Murphy, K. G., Dhillo, W. S., Ghatei, M. A. & Bloom, S. R. 2001a Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 5992
- Wu Z, Bidlingmaier M, Liu C, De Souza EB, Tschop M, Morrison KM, Strasburger CJ Quantification of the soluble leptin receptor in human blood by ligand-mediated immunofunctional assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2931-9

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

Zagzag D, Shiminski-Maher T, Flamm ES, Epsten FJ, Miller D Craniopharyngiomas: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurgery* 1994;35:1001–1011

Zamboni M, Turcato E, Armellini F, Kahn HS, Zivelonghi A, Santana H, Bergamo-Andreis IA, Bosello O Sagittal abdominal diameter as a practical predictor of visceral fat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998 Jul;22(7):655-60

Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, Sirbu C, Kommor M Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract.* 2009 Jul;15(4):289-305

Zelissen PM, Stenlof K, Lean ME et al. Effect of three treatment schedules of recombinant methionyl human leptin on body weight in obese adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:755–761

Zwirska-Korkzala K, Konturek SJ, Sadowski M, Wylezol M, Kurka D, Sowa P, Adamczyk-Sowa M, Kukla M, Berdowska A, Rehfeld JF, Bielanski W, Brozowski T Basal and postprandial plasma levels of PYY, Ghrelin, Cholecystokinin, Gastrin and Insulin in women with moderate and morbid obesity and metabolic syndrome. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2007, 58, Suppl 1, 13,35

7. Anhänge

7.1 Abkürzungsverzeichnis

AgrP: Agouti-related peptide

ALAT: Alanin-Aminotransferase

Allgem. Ges.: Allgemeine Gesundheit

ASAT: Aspartat-Aminotransferase

ATP: Adult Treatment Panel

AUC: Area under the curve

BDI: Beck-Depressions-Inventar

BIA: Bioimpedanzanalyse

BMI: Body Mass Index

CART: Cocaine- and amphetamine-regulated transcript

CCK: Cholezystokinin

CRH: Corticotropin-releasing hormone

CRP: C-reaktives Protein

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DHEA: Dehydroepiandrosteron

DPP: Dipeptidyl peptidase

DXA Dual energy x-ray absorptiometry

EDTA: Ethylendiamintetraessigsäure

EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay

Em. Rollenf.: Emotionale Rollenfunktion

EPQ-RK: Revised Eysenck Personality Questionnaire

FEV: Fragebogen zum Essverhalten

FKB-20: Fragebogen zum Körperbild

FSH: Follikelstimulierendes Hormon

fT3: Freies Trijodthyronin

fT4: Freies Tetrajodthyronin
Gamma- GT: Gamma- Glutamyltransferase
GHD: growth hormone deficiency
HbA1c: Glyciertes Hämoglobin
HDL: High-density lipoprotein
HGH: Human growth hormone
HIHA: Hormoninaktives Hypophysenadenom
HOMA: Homeostasis model assessment
HOMA-IR: Homeostasis model assessment- insulin resistance
HOMA- β : Homeostasis model assessment- insulin β -cell function
IDF: International Diabetes Foundation
IGF-1 BP: Insulin-like growth factor 1 binding protein
IGF-1: Insulin-like growth factor 1
ISI: Insulin sensitivity index
keV: Kiloelektronenvolt
Körp. Funktionsf.: Körperliche Funktionsfähigkeit
Körperl. Rollenf.: Körperliche Rollenfunktion
KP: Kraniopharyngeom
LDH: Laktatdehydrogenase
LDL: Low-density lipoprotein
LH: Luteinisierendes Hormon
MAD: Mittlerer arterieller Blutdruck
MCH: Mittleres corpuskuläres Hämoglobin
MCHC: Mittlere corpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV: Mittleres corpuskläres Volumen
mSV: Milisievert
NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program
NPY: Neuropeptide Y
OGTT: Oraler Glukosetoleranztest

POMC: Proopiomelanocortin

PPY: Polypeptide Y

Psy. Wohlb.: Psychisches Wohlbefinden

QoL AGHDA: Quality of Life Assessment of GHD in Adults

SF-36: Short Form 36

Soz. Funktionsf.: Soziale Funktionsfähigkeit

STAI: State-Trait-Angstinventar

TPQ: Tridimensional Personality Questionnaire

TRH: Thyreotropin-releasing hormone

TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

WHO: World Health Organization

WHR: Waist-to-hip ratio

WHtR: Waist-to-height ratio

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des metabolischen Syndroms nach den Kriterien der International Diabetes Foundation 2005

Tabelle 2: Ein- und Ausschlußkriterien

Tabelle 3: Therapieformen im untersuchten Patientenkollektiv aufgeteilt nach den beiden Patientengruppen

Tabelle 4: Hypophysäre Insuffizienzen in den Patientengruppen

Tabelle 5: Medikamentöse Substitutionstherapie in den Patientengruppen

Tabelle 6: Antihypertensive und antidiabetische Begleitmedikation in den Patientengruppen

Tabelle 7: Darstellung der Einteilung der OGTT-Ergebnisse nach den Kriterien der American Diabetes Association

Tabelle 8: Ergebnisse in den Unterskalen des Eating Disorder Examination Questionnaire

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Graphische Altersverteilung Kraniopharyngeome im Säulendiagramm

Abbildung 2: Graphische Altersverteilung der hormoninaktiven Hypophysenadenome im Säulendiagramm

Abbildung 3: Körperfettanteil ermittelt durch DXA im Boxplot

Abbildung 4: Körperfettanteil ermittelt durch BIA im Boxplot

Abbildung 5: Glukosekonzentration während des OGTT im Boxplot

Abbildung 6: HbA1c im Boxplot

Abbildung 7: Nüchternglukose im Tortendiagramm

Abbildung 8: Glukosetoleranz im Tortendiagramm

Abbildung 9: Insulinkonzentration während des OGTT im Boxplot

Abbildung 10: HOMA-IR im Boxplot

Abbildung 11: Insulinresistenz eingeteilt nach HOMA-IR im Tortendiagramm

Abbildung 12: ISI nach Matsuda im Boxplot

Abbildung 13: Insulinsensitivität eingeteilt nach ISI im Tortendiagramm

Abbildung 14: C-Peptid im Boxplot

Abbildung 15: Leptinkonzentration basal und nach 60 Minuten im Boxplot

Abbildung 16: PYY-36-Konzentration basal und nach 60 Minuten im Boxplot

Abbildung 17: Gesamtghrelin-Konzentration basal und nach 60 Minuten im Boxplot

Abbildung 18: CCK-Konzentration basal und nach 60 Minuten im Boxplot

Abbildung 19: Gesamtcholesterin, Triglyceride, HDL und LDL im Boxplot

Abbildung 20: HDL-Werte nach den Kriterien der IDF im Tortendiagramm

Abbildung 21: Triglyzeridwerte nach den Kriterien der IDF im Tortendiagramm

Abbildung 22: Taillen- und Hüftumfang im Boxplot

Abbildung 23: Taillenumfang nach den Kriterien der IDF im Tortendiagramm

Abbildung 24: WHR und WHtR im Boxplot

Abbildung 25: BMI im Boxplot

Abbildung 26: BMI zur Bewertung von Adipositas im Tortendiagramm

Abbildung 27: IGF-1 im Boxplot

Abbildung 28: Blutdruck im Boxplot

Abbildung 29: Systolischer Blutdruck nach den Kriterien der IDF im Tortendiagramm

Abbildung 30: Diastolischer Blutdruck nach den Kriterien der IDF im Tortendiagramm

Abbildung 31: Punktwerte BDI im Boxplot

Abbildung 32: Punktwerte Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit im Boxplot

Abbildung 33: Punktwert QoI-AGHDA im Boxplot

Abbildung 34: Euro-QoI-Mobilität im Tortendiagramm

Abbildung 35: Euro-QoI: Für sich selbst sorgen im Tortendiagramm

Abbildung 36: Euro-QoI: Allgemeine Tätigkeiten im Tortendiagramm

Abbildung 37 : Euro-QoI: Schmerzen im Tortendiagramm

Abbildung 38: Euro-QoI: Angst im Tortendiagramm

Abbildung 39: Euro-QoI: Einschätzung des Gesundheitszustandes im Boxplot

Abbildung 40: FKB-20-Punktwerte im Boxplot

Abbildung 41: STAI-Punktwerte im Boxplot

Abbildung 42: FEV-Punktwerte im Boxplot

Abbildung 43: Eating Disorder Examination Questionnaire-Punktwerte im Boxplot

Abbildung 44: TPQ-Skala NS: Punktzahl im Boxplot

Abbildung 45: TPQ-NS Subskalen: Punktzahlen im Boxplot

Abbildung 46: TPQ-Skala HA: Punktzahl im Boxplot

Abbildung 47: TPQ-HA Subskalen: Punktwerte im Boxplot

Abbildung 48: TPQ-Skala RD: Punktzahl im Boxplot

Abbildung 49: TPQ-RD Subskalen: Punktzahlen im Boxplot

Abbildung 50: EPQ-RK- Punktwerte im Boxplot

Abbildung 51: SF-36-Punktwerte im Boxplot Skala 1-4

Abbildung 52: SF-36-Punktwerte im Boxplot Skala 5-8

8. Danksagung

Ich möchte mich zunächst bei Herrn Prof. Dr. med. J. Schopohl für die Überlassung des Themas bedanken und für die Möglichkeit, in seiner neuroendokrinen Arbeitsgruppe mitzuwirken. Vielen Dank für die zahlreichen Tipps und Verbesserungsvorschläge während des Untersuchungszeitraums und vor allem für die Korrektur der Doktorarbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Josefine Römmler für die intensive Einarbeitung in die Thematik sowie die Untersuchungs- und Testmethoden. Durch die intensive Betreuung und auch Beratung bei der statistischen Auswertung ging so mancher Arbeitsschritt einfacher und schneller.

Vielen Dank auch an alle Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der neuroendokrinen Arbeitsgruppe. Hier gilt mein besonderer Dank Frau Rita Schwaiger, die mir nicht nur durch die Einweisung in das Labor und die Geräte sehr geholfen hat. Weiterhin will ich mich bei allen Mitarbeitern des endokrinen Labors bedanken für die Unterstützung bei den Hormonanalysen.

Bei den Mitarbeiterinnen im Funktionsraum der Medizinischen Klinik möchte ich mich herzlich für das nette Miteinander und die Unterstützung während der oralen Glukosetoleranzteste bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank allen Patienten, die an der Studie teilnahmen.

Mein Vater Georg hat mich bei den statistischen Auswertungen immer wieder mit zahlreichen Erklärungen und Verbesserungsvorschlägen unterstützt und stand mir mit seinen guten Statistikenkenntnissen immer hilfreich zur Seite.

9. Eidesstattliche Versicherung

Geigenberger, Veronika

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Vergleich von Stoffwechselfparametern, Lebensqualität und Körperzusammensetzung bei Patienten mit Kraniopharyngeomen und Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre weiterhin, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 15.01.2019

Ort, Datum

Veronika Geigenberger

Doktorandin