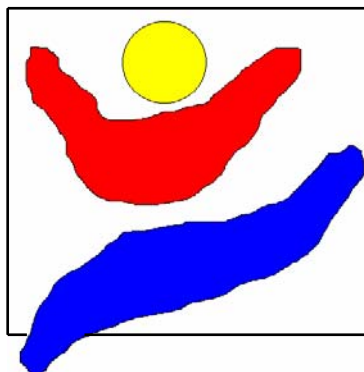


**Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Deutsches Kraniopharyngeomforum (DKF)**

Kraniopharyngeom 2000

**Prospektive, multizentrische
Beobachtungsstudie von Kindern und Jugendlichen
mit Kraniopharyngeom**



Studienprotokoll

**Fassung vom 01.09.2001
(www.kraniopharyngeom.com)**

**In Zusammenarbeit mit:
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO),
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR),
Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA)
der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG),
Deutsches Kinderkrebsregister.**

Studienkoordinator:

**Priv. Doz. Dr. med. Hermann Müller
Kinderklinik des Klinikums Oldenburg,
Cloppenburgerstrasse 363, 26131 Oldenburg,
Tel.: 0441-403-2013, Fax: 0441-403-2887
E-Mail: kranio-studie@kliniken-oldenburg.de**

für den neurochir. Bereich:

**Prof. Dr. med. Niels Sörensen
Abteilung für Pädiatrische Neurochirurgie
Neurochirurgische Universitätsklinik
Josef-Schneider-Strasse 11, 97080 Würzburg**

WICHTIGE HINWEISE

Die vorliegende prospektive und multizentrische Beobachtungsstudie von Kindern und Jugendlichen mit Kranioopharyngeom verfolgt einen multidisziplinären Ansatz unter Einbeziehung der an Diagnose, Therapie und Nachsorge beteiligten Fachdisziplinen Pädiatrische Endokrinologie, Neurochirurgie, Pädiatrische Onkologie, Neuroradiologie, Neuropädiatrie und Strahlentherapie. Die Studie ist somit offen für wissenschaftliche Begleituntersuchungen aus den genannten Bereichen und wirbt um Teilnahme und Mitarbeit. Material und Daten werden mit Zustimmung der Studienkommission den Kollegen zur Verfügung gestellt.

Die in diesem Studienprotokoll beschriebenen Therapiemassnahmen stellen in der vorliegenden Form und Kombination keine Empfehlungen für eine allgemein anerkannte Therapiestrategie zur Behandlung von Kranioopharyngeomen im Kindes- und Jugendalter dar, sondern sind vielmehr eine Bestandsaufnahme der derzeit praktizierten Therapiemodalitäten und Strategien zur Behandlung. Die Erarbeitung fundierter Therapieanweisungen ist Ziel der vorliegenden Beobachtungsstudie.

Bei der Fertigstellung des Protokolls wurde mit grösster Sorgfalt vorgegangen. Dennoch können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Es ist deshalb besonders darauf hinzuweisen, dass der jeweils behandelnde Arzt allein für die Therapie verantwortlich ist. Die Studienleitung übernimmt keine juristische Verantwortung für mögliche Folgen, die sich aus der Anwendung der in diesem Protokoll gemachten Empfehlungen ergeben.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden mit ® kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann jedoch nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Die Studienkoordinatoren betonen, dass vorliegende Studie mit keiner pharmazeutischen Firma oder sonstigen industriellen Interessen assoziiert ist und diesbezügliche Einflussnahmen für den Bereich der Studie Kranioopharyngeom 2000 nicht zulässt.

Die Studie wurde in der vorliegenden Fassung von der DKG nach GCP-Kriterien sowie fachgutachterlich (Pädiatrie, Lebensqualität, Neuroonkologie, Strahlentherapie, Neuro-radiologie, Biometrie) zertifiziert und erhielt das **Gütesiegel A**.

Der Druck des Studienprotokolls und die Durchführung der Studie wird finanziell unterstützt von der **Deutschen Kinderkrebsstiftung (www.kinderkrebsstiftung.de)**.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung.....	6
2.	Hintergrund.....	7
3.	Studienziele.....	19
4.	Patientenaufnahme.....	20
5.	Diagnostik bei Primärdiagnose.....	21
5.1.	Anamnese, Anthropometrische Daten.....	21
5.2.	Neuroradiologische Bildgebung.....	23
5.3.	Ophthalmologische Diagnostik.....	25
5.4.	Präoperative Untersuchungen zur Neuropsychologie / Lebensqualität.....	25
5.5.	Präoperative Labordiagnostik.....	25
5.6.	Präoperative endokrinologische Diagnostik.....	25
6.	Postoperative Diagnostik / Verlaufskontrollen.....	28
6.1.	Neuroradiologische Bildgebung.....	28
6.2.	Ophthalmologische Diagnostik.....	28
6.3.	Anthropometrie.....	29
6.4.	Neuropsychologie.....	30
6.5.	Lebensqualität.....	33
6.6.	Übersicht der Instrumentarien Neuropsychologie/Lebensqualität.....	36
6.7.	Messung der Knochendichte (pQCT) und Körperzusammensetzung (DEXA)..	37
6.8.	Endokrinologie.....	38
7.	Pathologie.....	41
8.	Therapie.....	42
8.1.	Neurochirurgische Therapie.....	42
8.2.	Strahlentherapie.....	42
8.2.1.	Strahlentherapietechnik.....	42
8.3.	Therapie bei Rezidiv / progressive disease.....	44
8.4.	Definitionen der Resektion und des Tumorresponse nach Strahlentherapie.....	45
8.5.	Medikamentöse Therapie.....	48
8.5.1.	Diabetes Insipidus centralis.....	48
8.5.2.	Hypocortisolismus.....	50
8.5.3.	Hypothyreose.....	50
8.5.4.	Wachstumshormonmangel.....	51
8.5.5.	Hypogonadismus.....	52
9.	Langzeitbeobachtung.....	54
9.1.	Nachsorgeprogramm.....	55
9.2.	Rehabilitation.....	56

9.3.	Adressen von Selbsthilfegruppen / Rehabilitationsstellen.....	57
10.	Befürwortung durch ein Ethikkomitee und Elterneinwilligung.....	59
10.1.	Votum der Ethikkommission.....	60
11.	Studienleitung und Studienüberwachung.....	61
11.1.	Dokumentation	62
11.2.	Auswertung / Statistische Methoden.....	64
12.	Literatur.....	67
13.	Anhang.....	75
13.1.1.	Aufklärungsbogen für Erziehungsberechtigte u. Patienten.....	76
13.1.2.	Aufklärungsbogen für Erziehungsberechtigte und Patienten/ Hypophysenadenomen und Meningeomen – HIT-Endo.....	78
13.1.3.	Einverständniserklärung zur Studienteilnahme.....	79
13.1.3.	Einverständniserklärung zur Weitergabe und Verarbeitung von Daten.....	80
13.2.	Wissenschaftliche Begleituntersuchungen.....	82
13.2.	Leptin- und NPY – Spiegel im Serum und intra-op gewonnenen Liquor.....	82
13.2.2.	Computerisierte Tests neuropsych. Exekutivfunktionen (Ottensmeier, Wbg)...	83
13.2.3.	Fettstoffwechsel (TM Kapellen, E Keller, W Kiess; Leipzig).....	84
13.2.4.	Ernährungspsychologische Untersuchung (Fr. Dr. Mayer; München).....	85
13.2.5.	Tagesmüdigkeit bei Kraniopharyngeompatienten – Polysomnographische und Neuroendokrinologische Untersuchungen.....	86
13.2.5.1	Epworth Schläfrigkeitsskala.....	87
13.2.6.	Standardisierte Rehabilitationsmassnahmen (Kinderklinik Hochried; Murnau) Postoperative Anschlussheilbehandlung.....	88
13.2.6.1	Elterninformationsblatt zu Reha-Massnahmen	89
14.	Checklisten.....	90
14.1.	Checkliste – Präoperative Diagnostik.....	90
14.2.	Checkliste – Postoperative Diagnostik.....	91
15.	Datenerhebungsbögen:.....	92
	Meldebogen für neu aufgenommene Patienten.....	92
	Erhebungsbogen zur Ophthalmologie.....	93
	Ersterhebungsbogen (I).....	94
	Ersterhebungsbogen (II) Anamnese.....	95
	Ersterhebungsbogen (III) Anthropometrie / Basislabor.....	96
	Ersterhebungsbogen (IV) Operatives Vorgehen.....	97
	Begleitschein zum Versand der Neuroradiologischen Bildgebung.....	98
	Rückmeldebogen zur neuroradiologischen Referenzbeurteilung.....	99

	Verlaufsbogen (I) Endokrinologie.....	100
	Verlaufsbogen (II) Endokrinologische Testung.....	101
	Therapiedokumentation – Strahlentherapie.....	102
	Erhebungsbogen Knochendichte / Körperzusammensetzung.....	103
	Statuserhebungsbogen.....	104
16.	Testanleitungen.....	105
	Releasing-Hormon-Tests.....	105
	Desmopressin / DDAVP-Test.....	108
	Insulin-Hypoglykämie-Test.....	109
	Arginin-Infusions-Test.....	111
	Oraler Glucose-Toleranz-Test.....	113
17.	Liste der Studienkommissionsmitglieder.....	115
18.	Liste der teilnehmenden Zentren.....	118
19.	Prüfvereinbarung.....	120
20.	Body-Mass-Index (BMI)-Perzentilen nach Kromeyer-Hauschild.....	121
21.	Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg (FMH).....	122
22.	PEDQOL-Fragebogen.....	124
23.	Voruntersuchung: Querschnittstudie zum Gewichtsverlauf und zur Lebensqualität nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter.....	130
24.	Behandlungsassoziierte Spätfolgen nach Strahlentherapie maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter.....	137
25.	Zertifizierung der DKG.....	138
26.	Diagnostische und therapeutische Standards in der Pädiatrischen Onkologie....	139
27.	Deutsche Kinderkrebsstiftung.....	145

1. Einleitung

Kraniopharyngeome sind dysontogenetische Mittellinientumoren, d.h. im eigentlichen Sinne Fehlbildungen aus der Rathke'schen Tasche bzw. dem Canalis (ductus) craniopharyngeus mit raumforderndem Tumorcharakter. Sie sind im Kindesalter überwiegend zystisch weniger oft überwiegend solide. Morphologisch besitzen sie keine Malignitätszeichen. Im Kindes- und Jugendalter überwiegt der adamantinöse, im Erwachsenenalter der papillöse histologische Typ. Mischtypen kommen vor. Kranio-pharyngeome sind zur Hälfte supra- bzw. supra- und intrasellär lokalisiert. Auffällig werden die Patienten durch neurologische, häufiger aber durch endokrinologische (Wachstumshormonmangel, Diabetes insipidus centralis, Hypogonadismus, Adipositas) und / oder ophthalmologische Zeichen (bitemporale Hemianopsie). Die Verdachtsdiagnose wird durch bildgebende Kriterien des Kranio-pharyngeoms erhärtet und histologisch gesichert.

Da es sich um histologisch benigne Tumoren handelt, steht die operative Resektion therapeutisch an erster Stelle. Die Entscheidung über die Behandlungsstrategie (primäre Absicht der Radikalexstirpation, Teilresektion, Zystenentlassung, Bestrahlungstherapie), den operativen Zugangsweg und den intraoperativ realisierbaren Resektionsgrad obliegt einem erfahrenen multidisziplinären Team aus Neurochirurgen, Neuroradiologen und Strahlentherapeuten.

Das individualisierte Vorgehen ist vor allem deswegen gerechtfertigt, weil die Prognose der Patienten vor dem Hintergrund der Spät komplikationen zu sehen ist. Endokrine Ausfälle, hormonelle Substitutionstherapie, hypothalamisch bedingte Essstörungen mit extremer Adipositas, Sehbeeinträchtigung und neuropsychologische Ausfälle prägen die postoperative Morbidität und Lebensqualität der Kranio-pharyngeompatienten (Gutjahr 1999).

Prospektive multizentrische Untersuchungen zum Einfluss der unterschiedlichen Therapiestrategien auf die Prognose von Patienten mit Kranio-pharyngeom existieren bislang nicht. Insofern ist die heftige Kontroverse zwischen den Verfechtern einer primär radikalen Operationsstrategie und den Befürwortern einer Biopsie mit nachfolgender Strahlentherapie bisher nicht entschieden.

Vorliegende Untersuchung versteht sich als prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie, die die Prognose von Kranio-pharyngeompatienten nach unterschiedlichen, derzeit praktizierten Therapiestrategien evaluiert. Primäres Ziel der Studie ist es, einen Qualitätsstandard zu schaffen und Unterschiede zwischen verschiedenen Therapieformen hinsichtlich ihrer Effektivität und Auswirkung auf die Lebensqualität der so behandelten Patienten zu untersuchen. Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Studie sollen Therapieempfehlungen erarbeitet werden.

2. Hintergrund:

Embryologie

Kraniopharyngeome nehmen ihren Ausgang von ektodermalen Überresten der Rathke'schen Tasche. Die Rathke'sche Tasche bildet sich aus einer Einstülpung des primitiven Stomatodeum. Kraniopharyngeome sind lokalisiert entlang dieser anatomischen Struktur. Eine andere Hypothese besagt, dass Kraniopharyngeome aus residualen Epithelverbänden der Adenohypophyse und des anterioren Infundibulums entstehen (Carmel 1989; Miller 1994).

Pathologie

Histologisch unterschieden werden: Kraniopharyngeome vom adamantinösen Typ, die überwiegend im Kindes- und Jugendalter auftreten und gekennzeichnet sind durch häufige Zystenbildung. Kraniopharyngeome vom papillären Typ, die meist im Erwachsenenalter angetroffen werden und selten mit Verkalkungen einhergehen, weisen häufiger solide als zystische Anteile auf. Mischtypen kommen vor. Der Zysteninhalt von Kraniopharyngeomen des adamantinösen Typs besteht aus einer cholesterinreichen, braun-gelben, öligen Flüssigkeit, mit z.T. festen Bestandteilen. Die Zystenflüssigkeit beim papillären Typ weist keine ölige Komponente auf (Weiner 1994; Miller 1994).

Kraniopharyngeome sind langsam wachsende Tumoren (Proliferationsindex <1%). Das angrenzende gesunde Hirngewebe reagiert mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Gliose, bestehend aus Rosenthal-Fasern, die makroskopisch als Pseudokapsel imponieren. Insbesondere das Kraniopharyngeom vom adamantinösen Typ zeigt trotz umgebender Gliose häufig Tumorausläufer im angrenzenden Hirngewebe, die sich einer op-mikroskopisch kompletten Resektion entziehen. Allerdings korreliert der histologische Nachweis einer solchen inkompletten Resektion nicht mit der Rezidivrate (Weiner 1994; Miller, 1994).

Immunhistochemisch lassen sich vornehmlich hochmolekulare Keratine im adamantinösen und niedrigmolekulare Keratine im papillären Typ nachweisen. Die Bedeutung von exprimierten P-Glykoprotein, Somatostatin- und Östrogenrezeptoren ist unklar.

In Einzelfällen wurden verschiedene chromosomale Auffälligkeiten (Chromosom 2 und 12) im Kraniopharyngeomgewebe nachgewiesen. Eine genetische Disposition für das Kraniopharyngeom ist bislang nicht nachgewiesen.

Epidemiologie

Das Kraniopharyngeom ist der häufigste nicht-gliale intracranielle Tumor im Kindesalter mit einer Inzidenz von $0,5 - 2 / 10^6 / J$, wobei 30 bis 50% der Fälle im Kindes- und Jugendalter manifest werden. Es repräsentiert 1,2 bis 4 % aller intracranieller Tumore im Kindesalter und 6 bis 9 % aller soliden Tumore im Kindesalter. Die Inzidenz zeigt altersbezogen eine zweigipflige Verteilung mit Peaks im Kindes- (5. bis 10. Lebensjahr) und Erwachsenenalter (50. bis 75. Lebensjahr) (Sanford 1991). Am Deutschen Kinderkrebsregister werden – entsprechend internationalen Richtlinien (Kramarova 1996) – Kraniopharyngeome systematisch erfasst. Hierbei ist allerdings bei den nicht chemotherapierten Hirntumoren allgemein, und damit speziell auch beim Kraniopharyngeom, der Vollständigkeitsgrad der Erfassung noch nicht zufriedenstellend hoch, um valide Inzidenzen berechnen zu können. Im Rahmen der vorgelegten Beobachtungsstudie Kraniopharyngeom 2000 sollte es gelingen, die Vollständigkeit bei der Erfassung der Kraniopharyngeome deutlich zu erhöhen.

Lokalisation

Die häufigste Lokalisation ist suprasellär mit intrasellärem Anteil. In ca. 20% der Fälle lokalisiert sich das Kraniopharyngeom ausschliesslich suprasellär, in ca. 5% der Fälle ausschliesslich intrasellär (Harwood Nash 1994). Eine Tumorausdehnung in die vordere

Schädelgrube wird in 30% angetroffen, während 23% der Fälle in der mittleren Schädelgrube sich ausdehnen.

Kraniopharyngeome vom beider histologischer Typen bieten häufig ein Wachstum im 3.Ventrikel (Weiner 1994). In 20% der Fälle mit retroclivaler Ausdehnung wird diese durch solide oder zystische Tumoranteile mitverursacht.

Klinische Symptomatik

Das klinische Bild bei Erstdiagnose wird häufig von unspezifischen Symptomen gesteigerten intrakraniellen Drucks dominiert. Weitere klinische Leitsymptome des Kraniopharyngeoms sind Sehstörungen (62-84% der Fälle, häufiger bei Erwachsenen als bei Kindern), endokrine Ausfälle (52-87% der Fälle, häufiger bei Kindern). Endokrine Ausfälle betreffen die hypothalamisch-hypophysären Achsen für Wachstumshormon (75%), Gonadotropine (40%), ACTH (25%) und TSH (25%). Ein Diabetes insipidus centralis besteht präoperativ bei 17% der betroffenen Kinder und 30% der Erwachsenen (Sklar 1994).

Bildgebende Diagnostik

Die Computertomographie (CT) ermöglicht den Nachweis von Kontrast-Enhancement der soliden Anteile und Zysten kapseln sowie von Verkalkungen. Im MRT erscheinen die zystischen Strukturen als scharf begrenzte homogene hyperintense Areale in der T1-Wichtung, während solide Tumoranteile und Zystenmembranen isointens mit häufig leicht heterogener Struktur imponieren. Unter Gadolinium-Enhancement kommen Kraniopharyngeomzysten überwiegend als isointense Strukturen mit positivem ringförmigen Enhancement im Kapselbereich zur Darstellung; solide Tumoranteile stellen sich hyperintens dar. (Harwood Nash 1994). Das Kraniopharyngeom vom papillären Typ zeichnet sich durch meist fehlende Verkalkungen und eine im Vergleich zum adamantinösen Typ homogenere Struktur in der Bildgebung aus (Crotty 1995; Miller, 1994). Die Kombination von soliden, zystischen und verkalkten Tumoranteilen weist dabei auf die Artdiagnose des Tumors hin, wobei andere, seltene raumfordernde Prozesse der Sellaregion, wie z.B. Zysten der Rathke'schen Tasche, Dermoiden, Epidermoiden, nekrotisierende Hypophysenadenome, Aneurysmata, Gliome, Kolloidzysten oder Granulosazelltumoren in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden müssen.

Natürlicher Verlauf

Kraniopharyngeome bestehen histologisch aus benignem, differenziertem Gewebe. Der klinische Verlauf der Erkrankung wird gekennzeichnet durch die Lokalisation des Tumors in Nähe von hypothalamisch-hypophysären Strukturen, Nervus optikus, Chiasma und die Fähigkeit des Kraniopharyngeoms umgebendes normales Gewebe zu infiltrieren. Ohne Therapie ist somit die Prognose als infaust einzuschätzen.

Operative Strategien: Hydrocephalus

Aufgrund einer tumorbedingten Liquorzirkulationsstörung liegt häufig präoperativ ein Hydrocephalus internus unterschiedlichen Ausmasses vor. Durch präoperative Dexamethasontherapie lässt sich häufig die Hirndrucksymptomatik lindern. Die perioperative Dexamethasontherapie ist indiziert zur Hirnödemprophylaxe und zur hormonellen Substitution bei drohendem postoperativen Hypocortisolismus. Die präoperative Implantation eines permanenten Liquorshunts wird kontrovers diskutiert. Neuere Arbeiten deuten auf eine schlechtere Prognose der so behandelten Patienten (Goel 1995). Bei tumorbedingter Liquorzirkulationsstörung ist die Tumorresektion die Therapie der ersten Wahl zur Wiederherstellung der freien Liquorpassage. Liquorableitende Operationen können erforderlich sein.

Zystenkatheeter

Die stereotaktische oder offen operative Implantation eines Zystenkatheeters mit Reservoir hat ihre Bedeutung als passagere Massnahme zur Zystenvolumenreduktion, die bei Kindern einen Aufschub von strahlentherapeutischen oder operativen Massnahmen ermöglicht. Insbesondere bei Patienten mit grossen raumfordernden Zysten und präoperativ deutlich eingeschränktem Visus wird ein zweizeitiges Vorgehen mit Zystendrainage und Druckentlastung zur Visusverbesserung und anschliessender Resektion diskutiert (Pierre-Kahn 1994). Allerdings betonen die Autoren auch, dass das zweizeitige Vorgehen und insbesondere die operative Zystendrainage ein ebenfalls nicht unbeträchtliches Risiko hinsichtlich einer Visusverschlechterung darstellen können.

Intendierte radikale operative Resektion:

Der Versuch einer OP-mikroskopisch kompletten Resektion unter Wahrung der optischen und hypothalamisch-hypophysären Funktion stellt die Therapie der ersten Wahl bei günstiger Lokalisation dar. Bei ungünstiger Lokalisation wird diese Therapieoption kontrovers diskutiert und ist gegen eine geplante begrenzte Resektion (Biopsie, partielle/subtotale Resektion) mit anschliessender Strahlentherapie abzuwägen. Die letzliche Entscheidung über das mögliche Ausmass der operativen Resektion wird intraoperativ vom Operateur getroffen.

Geplante begrenzte Resektion (Biopsie, partielle/subtotale Resektion):

Eine Literaturübersicht zeigt, dass die partielle Tumorsektion mit nachfolgender Strahlentherapie in 80% der Fälle eine lokale Tumorkontrolle erreicht. Die 10 Jahre Überlebensrate beträgt 77%. Drei Autoren berichten von einer 66% Überlebensrate nach 20 Jahren Nachbeobachtung (Becker 1999). In der grössten Serie berichten Rajan und Mitarbeiter (1993) von 173 Kraniopharyngeompatienten (davon 77 Kinder unter 16 Jahren) mit einem rezidivfreien Überleben von 83% nach 10 Jahren und 79% nach 20 Jahren. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Angaben der Literatur zu lokaler Tumorkontrolle, rezidivfreiem Überleben und Überlebensrate von radikal operierten Patienten mit Kraniopharyngeom (Becker 1999; Rajan 1993; Fahlbusch 1999). Prospektive multizentrische Untersuchungen zu Spätfolgen und Lebensqualität nach begrenzter Resektion und anschliessender Strahlenbehandlung im Vergleich mit geplanter radikaler Resektion existieren bislang nicht.

Kontroverse: Radikale Operation versus subtotale/partielle Resektion + Bestrahlung

Die o.g. Diskussion um die Behandlungsstrategie des Kraniopharyngeoms im Kindes- und Jungendalter wird heftig geführt und bleibt aufgrund der publizierten Daten kontrovers. Nach subtotaler Resektion erleiden 71% der Patienten eine Progression des Tumorrestes. Die Rezidivrate nach op-mikroskopisch kompletter Resektion wird für Kinder und Jugendliche mit 0-20%, für Kleinkinder (unter 3 Jahren) und Säuglinge als >30% angegeben (Choux 1991). Die Progressionsrate nach subtotaler Resektion und nachfolgender Bestrahlung liegt bei 21% (Einhaus 1999; Becker 1999).

Diese Ergebnisse suggerieren, dass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiestrategien hinsichtlich der Tumorkontrolle besteht. In die Kontroverse müssen aber die Spätfolgen und Lebensqualität der behandelten Patienten einbezogen werden. Prospektive multizentrische Untersuchungen hierzu liegen bislang nicht vor.

Ein Nachuntersuchung von 139 Kindern mit Kraniopharyngeom, die op-mikroskopisch radikal operiert wurden, ergab, dass die Lebensqualität der Patienten signifikant von der Erfahrung des operierenden Neurochirurgen abhing. Wenn ein Neurochirurg operierte, der zwei oder mehr Kraniopharyngeome pro Jahre resezierte, hatten die Patienten eine postoperative Lebensqualität, die in 87% der Fälle als gut eingestuft wurde. Hatte der Operateur weniger als zwei Kraniopharyngeome pro Jahr reseziert, wurde die Lebensqualität

der von ihm operierten Kraniopharyngeompatienten nur in 52% der Fälle als gut klassifiziert. Die Lebensqualität von subtotal operierten und bestrahlten Patienten wurde in 83% der Fälle als gut eingestuft (Sandford 1994).

Eine Hormonsubstitution wurde in 95% der Fälle nach radikaler Resektion notwendig (Becker 1999). 94% der subtotal resezierten und bestrahlten Patienten bedurften einer postoperativen hormonellen Substitution (Becker 1999). Ein Unterschied bestand dahingehend, dass radikal operierte Patienten frühzeitig nach Operation substitutionsbedürftig wurden, während subtotal operierte und bestrahlte Patienten hormonelle Defizienzen erst im weiteren Verlauf entwickelten (Einhaus 1999). Unterschiede werden hinsichtlich Gefäßkomplikationen berichtet, die nach radikalem Vorgehen in 8% versus 1–2% bei begrenzter Resektion und nachfolgender Strahlentherapie angegeben werden. Sehverschlechterungen sind bei radikalen Operationen in bis zu 20% der Fälle zu erwarten versus 10% bei subtotaler/partieller Resektion mit nachfolgender Strahlenbehandlung. Infektionskomplikationen und postoperative Verschlechterungen wie Krampfanfälle sind bei radikaler Operation im Vergleich zur begrenzten Operation gehäuft. Kognitive Verschlechterungen der Funktionen sind bei radikalen Operationen unter Einbeziehung des Hypothalamus beschrieben und bei den Patientengruppen mit begrenzter Operation und nachfolgender Strahlentherapie mit einer Wahrscheinlichkeit von 6 – 15 % im älteren Schriftentum angegeben. Radionekrosen sind vereinzelt beschrieben, allerdings mit einer geringer Inzidenz.

Operativer Zugangsweg

Der operative Zugangsweg wird im wesentlichen bestimmt von der Lokalisation und Ausdehnung des Kraniopharyngeoms. Ein Standardweg für den operativen Zugang ist der rechts frontotemporale Zugang, der einen guten anatomischen Überblick über die sellären und parasellären Strukturen ermöglicht. Bei sellären und prächiasmatischen Kraniopharyngeomen wird ein subfrontaler Zugangsweg favorisiert. Retrochiasmatische Kraniopharyngeome werden für gewöhnlich über einen kombiniert subfrontalen-pterionalen Zugangsweg angegangen. Der interhemisphärische, vordere transcallosale Zugangsweg wird empfohlen, wenn grössere Tumoranteile sich im 3.Ventrikel befinden. Kraniopharyngeome mit intrasellärer und infradiaphragmatischer Lokalisation können erfolgreich über einen transsphenoidalen Zugangsweg reseziert werden. Kleine und vornehmlich zystische Tumoren lassen sich über diesen Zugangsweg am besten resezieren (Einhaus 1999). Fahlbusch et al. berichten von einer geringeren Inzidenz endokriner Defizite nach Kraniopharyngeom-Resektion über einen transsphenoidalen Zugangsweg (Fahlbusch 1999).

Eine postoperative Rhinoliquirrhoe tritt in 13% der Fälle nach transsphenoidalem Zugangsweg auf (Laws 1994) und sistiert häufig unter Druckentlastung über eine lumbale Liquordrainage. Unabhängig vom operativen Zugangsweg tritt eine Rhinoliquirrhoe in 4% auf, wenn das Tuberkulum sellae reseziert wurde (Hoffman 1992).

Operative Techniken

Kraniopharyngeome bieten typischerweise eine subarachnoidale Lokalisation, so dass die Arachnoidea eine gewisse Grenzschicht zwischen Tumor, Gefässen und umgebendem Hirngewebe darstellt. Trotz der Schwierigkeiten, den Tumor von Infundibulum und Hypophysenstiel abzugrenzen, gelingt es in einigen Fällen, Kraniopharyngeome unter Erhalt der genannten Strukturen zu resezieren. In vielen Arbeiten wird von einer reaktiven gliotischen Zone zwischen Kraniopharyngeom und Strukturen des Hypothalamus berichtet, die bei fehlender Arachnoidea in diesem Bereich eine Abgrenzung und Resektion des Tumors erleichtert. Das operative Vorgehen wird von schrittweiser Dekompression im Wechsel mit Dissektion entlang der pseudokapsulären-arachnoidalen Trennzone geprägt. Besondere Vorsicht ist angezeigt bei Kontakt zu Gefässen (Aa. Carotis, cerebri media, cerebri anterior),

den N.optici oder dem Hypothalamus. Moderne operative Hilfsmittel wie Laser oder Ultraschall-Aspirator stossen bei der Kraniopharyngeomresektion häufig an ihre Grenzen, so dass der Operateur unter möglichst optimaler Sicht darauf angewiesen ist, mit mikrochirurgischem Instrumentarium Schritt für Schritt Tumormaterial zu entfernen.

Die operative Strategie ist hinsichtlich des intendierten Resektionsgrades in der Literatur umstritten. Die geplante radikale Resektion wird wegen operativ verursachter, vorwiegend hypothalamisch bedingter Folgeerkrankungen und der hohen Rezidivrate (10-20%) trotz kompletter Resektionen in vielen Arbeiten kritisch bewertet (Rajan 1993).

Eine inkomplette Resektion mit anschliessender Strahlentherapie hat im Falle eines Rezidivs für eine Reoperation aufgrund von Vernarbungsprozessen eine schlechtere Ausgangssituation als eine Rezidivoperation nach alleiniger Voroperation. Prospektive Untersuchungen zum Outcome der Patienten in Abhängigkeit von der gewählten Therapiestrategie liegen bislang nicht vor, erscheinen aber in Anbetracht der genannten Kontroverse dringend notwendig. Die Studie Kraniopharyngeom 2000 gibt insofern keine Behandlungsstrategie vor, sondern evaluiert den Outcome der Patienten in Abhängigkeit von den jeweils lokal getroffenen Therapieentscheidungen.

Strahlentherapie

Sowohl die Erfahrung der letzten Jahrzehnte bei der Strahlentherapie des Kraniopharyngeoms als auch die kontinuierliche Weiterentwicklung der strahlentherapeutischen Techniken führten zu einer klaren strahlentherapeutischen Vorgehensweise.

Die strahlentherapeutische Behandlung des Kraniopharyngeoms bedarf des Einsatzes optimaler Techniken. Hierzu ist insbesondere eine zuverlässige Immobilisation, d.h. täglich reproduzierbare Lagerung erforderlich. Es kann dazu sowohl ein Aufbissystem als auch eine individuelle thermoplastische Gesichtsmaske verwendet werden. Die Genauigkeit der täglichen Lagerung sollte in 95% der Applikationen bei 2-3 mm liegen. Die Zielvolumendefinition muss anhand der Bildkorrelation von CT und/oder MRT anhand der makroskopischen Raumforderung erfolgen. Der Sicherheitsabstand kann entsprechend der Auflösung und medizinischen Bildgebung knapp erfolgen und sollte bei entsprechender Lagerung 5 mm nicht überschreiten. An einzelnen anatomischen Strukturen (z.B. Chiasma) kann unter Berücksichtigung der Genauigkeit der Lagerung und der physikalischen und medizinischen Interpretationsgrenzen der zugrunde liegenden bildgebenden Verfahren ein geringerer Sicherheitsabstand gewählt werden. Bei Hypothalamusbeteiligung ist ein entsprechend grösserer Sicherheitsabstand auch bei der MRT-Planung zu fordern.

Zur Reduktion möglicher Spätnebenwirkungen soll die Einzeldosis 1,8 Gy nicht überschreiten. Entsprechend des Alters des Kindes muss sie eventuell auf 1,6 Gy reduziert werden. Die Fraktionierung erfolgt konventionell 5x pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 bis 54 Gy. Zum Schutz der strahlenempfindlichen Strukturen und um den maximalen Dosisabfall zu gesunden Strukturen zu gewährleisten, sind eine dreidimensionale Planung sowie Mehrfeldertechniken mit individuellen Feldformen (Kollimierung) zu fordern.

Die Erfahrungen mit stereotaktischer Gamma-Radiotherapie (y-knife) als Primär- oder Rezidivtherapie bei Kraniopharyngeom sind begrenzt. Signifikante Sehverschlechterungen werden in 10 bis 66% der Fälle nach y-knife Behandlung berichtet. Radiogene Schädigungen des Sehnerves im Rahmen der y-Knife Behandlung werden begünstigt durch vorherige konventionelle Radiatio. Es wird empfohlen, eine y-Knife Behandlung auf Patienten mit kleinen (<2 cm) Kraniopharyngeomen, die einen Abstand von 5 mm oder mehr vom Chiasma opticum aufweisen, zu beschränken (Lundsford 1994). Eine y-Knife Behandlung wird nicht empfohlen für Patienten mit überwiegend zystischen Kraniopharyngeom (Kobayoshi 1994). Aus Sicht der Studienverfasser hat aber die stereotaktische Einzeitkonvergenzbestrahlung (Linearbeschleunigung/Gamma-Knife) aus strahlenbiologischen Gründen bei der Behandlung von Kraniopharyngeomen keinen Stellenwert. Wie weit jedoch im Einzelfall bei sehr kleinem

Tumorrest oder R₁-Situation in einem klar umgrenzten Bereich eine stereotaktische Einzelzeitkonvergenzbestrahlung als primäre Behandlung oder als Aufsättigung sinnvoll sein kann, ist derzeit nicht zu klären.

Als alternative experimentelle Therapieoption ist bei vorwiegend monozystischen Kraniopharyngeomrezidiven die stereotaktische Instillation von Radioisotopen (³²Phosphor in USA, ⁹⁰Yttrium in Europa und Japan, ¹⁹⁸Gold und ¹⁸⁶Rhenium in einigen anderen Ländern) zu diskutieren (Lunsford 1994). Als pathophysiologische Wirkungsweise wird die radiogene Fibrose und funktionelle Zerstörung des flüssigkeitsproduzierenden Zystenepithels postuliert. Die Rückbildung der Zyste kann in 80–88 % erreicht werden und eine 5 Jahre Überlebensrate wird mit 80% angegeben (Voges 1997). Diese Behandlungsmethode ist jedoch auf zystische Kraniopharyngeome beschränkt und sollte nur bei Rezidiven nach Operation und nach perkutaner Strahlenbehandlung in Betracht gezogen werden.

Lokale Applikation sklerosierender Substanzen

Ausgehend von Berichten über einen guten therapeutischen Response von zystischen Lymphangiomen auf eine intraläsionale Bleomycininstillation (Yura 1977, Okada 1992), wurde dieser lokal-chemotherapeutische Ansatz auch bei Kraniopharyngeompatienten evaluiert.

Die Instillation von sklerosierenden Substanzen in Kraniopharyngeomzysten (Bleomycin) über einen stereotaktisch oder offen implantierten Zystenkatheter hat ihre Bedeutung als therapeutische Massnahme bei vorwiegend zystischem Rezidiv und schwieriger anatomischer Situation hinsichtlich einer erneuten Resektion (Cavalheiro 1996). Vor Instillation wird der radiologische Ausschluss eines Kontrastmittel-Lecks gefordert. Darüberhinaus sollte die Zystenmembran eine ausreichende Dicke aufweisen. Cavalheiro et al. instillierten 10 mg Bleomycin täglich über 8 Tage, nachdem zuvor jeweils Zystenflüssigkeit aspiriert wurde. Im Einzelfall führte dies zur kompletten Remission des vorwiegend zystischen Kraniopharyngeoms (Cavalheiro 1996).

Eine Beeinflussung des Wachstums solider Tumoranteile durch Instillation sklerosierender Substanzen in zystische Tumorkompartimente ist nicht zu erwarten. Takahashi et al. behandelten 7 Kraniopharyngeompatienten (Alter: 2-13 Jahre) zwei Wochen nach Biopsie und Implantation eines Omay-Reservoirs mittels Instillation von Bleomycin (1-5 mg/jeden 2.Tag; Range der Kumulativdosis: 13-95 mg). Nur zystische Kraniopharyngeome zeigten einen Therapieresponse (n=4), während Patienten, denen via Omayareservoir Bleomycin in den vorwiegend oder ausschliesslich soliden Tumor instilliert wurde (n=3) an einer Tumorprogression verstarben (Takahashi 1985).

Neuere Arbeiten (Savas 2000) berichten von gravierenden toxischen Nebenwirkungen einer intracavitären Bleomycin-Instillation auch nach vorhergehendem radiologischen Ausschluss eines Kontrastmittel-Lecks. Untersuchungen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung und speziell zur Dosierung in Abhängigkeit vom Zystenvolumen existieren bislang nicht.

Chemotherapie

Da es sich beim Kraniopharyngeom nicht um einen Tumor mit den histologischen Kriterien der Malignität sondern um eine Fehlbildung mit raumforderndem Charakter handelt, kommt der Chemotherapie in der Behandlung keine Bedeutung zu.

Endokrine Ausfälle

Unabhängig vom Grad der Resektion ist postoperativ in der überwiegenden Zahl der Fälle (85-95%) mit multiplen hypothalamisch-hypophysären Ausfällen bis hin zum Panhypopituitarismus zu rechnen (DeVile 1996). Eine Restitutio ad integrum präoperativ bestehender hormoneller Ausfälle wird nach Kraniopharyngeomresektion nur in

Ausnahmefällen beobachtet (Honegger 1999). Ein non-reversibler Diabetes insipidus tritt in 80 bis 93% der Fälle nach op-mikroskopisch kompletter Resektion auf (Yasargil 1990; Sanford 1994). Insbesondere intra- und früh-postoperativ ist auf Imbalancen des Salz-Wasserhaushaltes zu achten (Lehrnbecher 1998).

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

Adipositas und Essstörungen: Hyperphagie und Fettleibigkeit sind mit einer durchschnittlichen Rate von 50% bei Kraniopharyngeompatienten zu beobachten (Curtis 1994). Die Untersuchungsergebnisse variieren von 6 % (Galatzer 1981) bis zu einer Rate von 91 % (Imura 1987). Die Inzidenz einer ausgeprägten Adipositas nach Kraniopharyngeom-OP im Kindes- und Jugendalter wird zwischen 22 und 62% (Brauner 1987; Sorva 1988) angegeben.

Die Zerstörung hypothalamischen Gewebes, insbesondere eine Zerstörung im Bereich des ventromedialen Hypothalamus durch den Tumor und dessen Ausstrahlung in benachbarte Gehirnstrukturen wurde als wesentliche Ursache für Hyperphagie und Fettsucht erörtert.

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte die Bedeutung des ventromedialen und lateralen Hypothalamus für die Steuerung des Essverhaltens bestätigt werden (Anand 1962; Albert 1991; Eclander 1971). Die Ursache einer „hypothalamischen Fettsucht“ wurde auf eine Enthemmung des „Hungerzentrums“ im lateralen Hypothalamus zurückgeführt in Folge einer Zerstörung des „Sättigungszentrums“ im ventromedialen Hypothalamus (Stellar 1954; Blundell 1982, Blundell 1990).

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

Dem noradrenergen System wird insbesondere eine bedeutende Rolle bei der Initiierung des Essverhaltens beigemessen, während das serotonerge System im Hinblick auf Sättigung und Limitierung des Essverhaltens via Stimulation im ventromedialen Hypothalamus von Bedeutung zu sein scheint (Leibowitz 1987; Leibowitz 1988). Insbesondere der ventromediale paraventriculäre und suprachiasmatische Kern des medialen Hypothalamus zeigen eine besondere Sensitivität gegenüber einer serotonergen Stimulation (Leibowitz 1990). In einer Untersuchung von Jordaan, Roberts & Emsley (1995) zeigte sich eine Behandlung unkontrollierter Nahrungsaufnahme und Fettleibigkeit mit serotonergen Agonisten (Fluoxetine und Fenfluramin) als nicht wirksam. Die Autoren führten dies auf die Zerstörung serotonininsensitiver hypothalamischer Rezeptoren zurück.

Roth und Mitarbeiter (1998) untersuchten postoperativ Serumleptinspiegel von Kraniopharyngeompatienten (n=14) und fanden in Relation zum Body-Mass-Index signifikant

erhöhte Leptinkonzentrationen bei Patienten mit suprasellären Tumoranteilen, während Patienten mit ausschliesslich sellärer Tumorlokalisation niedrige Leptinspiegel aufwiesen. Eine Störung des Rückkopplungsprozesses zwischen dem in Fettzellen gebildeten Leptin und hypothalamischen Rezeptoren für Leptin wird als ein möglicher Faktor in der Pathogenese der Adipositas von Kraniopharyngeompatienten postuliert. Als Folge eines defizitären Leptin-Regelmechanismus wird die fehlende Appetithemmung diskutiert. Brabant und Mitarbeiter konnten an einem kleinen Kollektiv zeigen, dass im postoperativen Verlauf die Serumleptinkonzentrationen von Patienten mit Kraniopharyngeom bei exzessiver Gewichtszunahme überproportional anstiegen (Brabant 1996). Prospektive Studien über die prädiktive Wertigkeit von Leptinspiegeln für eine prä- oder postoperative Adipositas von Kraniopharyngeompatienten liegen bislang nicht vor.

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

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

Medikamentöse Therapieansätze bei hypothalamischer Adipositas

Im Tiermodell der Ratte führt die Schädigung des ventromedialen Hypothalamus zu Hyperphagie, Adipositas, Hyperinsulinismus und Insulinresistenz (Sorva 1988; Jeanrenaud 1985; Powley 1981). Als pathogenetische Ursachen werden eine direkte Schädigung neuraler Mechanismen der Appetitregulation bzw. eine Enthemmung des vagalen Tonus mit nachfolgender Insulinhypersekretion der pankreatischen Betazellen diskutiert (Jeanrenaud 1985; Ionescu 1983; Bray 1979).

In einer offenen, nicht placebo-kontrollierten Studie an 9 Patienten mit ausgeprägter hypothalamischer Adipositas wurde der Einfluss einer 6-monatigen Therapie mit einem Somatostatinanalogon (Octreotide[®]) auf die Insulinsekretion und Gewichtsentwicklung untersucht (Lustig 1999). Patienten mit hypothalamischer Adipositas wiesen eine exzessive Insulinhypersekretion auf, die sich unter regelmässiger, täglicher, subkutaner Gabe von Octreotide[®] (Startdosis: 5 ug/kg/d in 3 ED, Enddosis: 15 ug/kg/d in 3 ED) signifikant reduzierte. Der Gewichtsverlauf stagnierte in den ersten beiden Monaten unter Therapie; im 3.-6. Monat fand sich ein signifikanter ($p=0.0004$) Gewichtsverlust ($\Delta\text{BMI}: -2.0 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$ [Range: $-4.7 - +0.8 \text{ kg/m}^2$]). Fünf von 8 Patienten boten einen Gewichtsverlust, 3 Patienten eine Stabilisierung des Körpergewichts. Ein Patient mit Kraniopharyngeom (!) entwickelte nach einem Monat Octreotide[®]-Therapie Ödeme, so dass die Therapie vorzeitig beendet werden musste.

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

Ophthalmologische Befunde

In einer französischen Untersuchungsserie (I.S.P.C.91) boten 42% der Patienten eine Visuseinschränkung bei Diagnose eines Kraniopharyngeoms, in 17% mässigen, in 25% schweren Ausmasses. Okulomotoriuspareesen wurden in 8-13% der Fälle bei Diagnose beobachtet. Abducens- und Trochlearispareesen sind die Ausnahme (Choux 1991). Bei der Augenhintergrundspiegelung findet sich z.Z. der Diagnose eines Kraniopharyngeoms eine

Papillenatrophie in 35 bis 45 % der Fälle, häufiger noch als ein Papillenödem, das in 20 bis 35% der Fälle besteht (Choux 1991). Eine Metaanalyse aus 23 publizierten Serien ergab eine Gesichtsfeldeinschränkung in Form der bitemporalen Hemianopsie in 36% der Fälle z.Z. der Kraniopharyngeomdiagnose. Normalbefunde wurden in 30% der Fälle erhoben.

Eine retrospektive Analyse von 371 kindlichen Kraniopharyngeompatienten ergab im Vergleich zum präoperativen Visus eine postoperative Befundverbesserung in 61% der Fälle, während in 13% eine Visusverschlechterung auftrat (Choux 1991). Die postoperativen ophthalmologischen Befunde und Verläufe müssen in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen, Anamnesedauer und vorbestehenden Defiziten gewertet werden und sind daher in der Literatur oft schwer interpretierbar. Hoffmann et al. untersuchten prä- und postoperativ den Visus und fanden eine postoperative Visusverbesserung in 66% nach OP-mikroskopisch kompletter Resektion, in 46% nach subtotaler Resektion und in 1 von 6 Fällen nach Biopsie (Hoffmann 1977). Cabezudo et al. registrierten in 87% der Fälle mit einer präoperativen Anamnesedauer unter 12 Monaten eine postoperative Visusverbesserung, während dies bei nur 33% der Patienten mit längerer Anamnesedauer vorlag (Cabezudo 1984). Signifikante postoperative Unterschiede hinsichtlich des ophthalmologischen Status zwischen Kindern und Erwachsenen waren in einigen Studien nicht nachweisbar (Cabezudo 1984; Yasargil 1990). Andere Arbeiten wiesen eine Altersabhängigkeit im Sinne eines schlechteren ophthalmologischen Outcomes von Kindern unter 6 Jahren nach (Abrams 1997).

Die Interpretation vieler Studien leidet darunter, dass in den Studienkollektiven nicht zwischen Kindern und Erwachsenen unterschieden wird (Yasargil 1990; Van den Berge 1992) und dass präoperative Ausgangsbefunde häufig nicht vorliegen (Abrams 1997) bzw. keine Quantifizierung der Untersuchungsparameter erfolgt (Sorva 1988; Baskin 1986). Prospektive Untersuchungen zum ophthalmologischen Outcome in Abhängigkeit von unterschiedlichen Therapiemodalitäten wurden bislang nicht publiziert.

Neuropsychologische Defizite

Mit Hilfe tierexperimenteller Untersuchungsansätze konnte gezeigt werden, dass Aggressionsattacken und intermittierendes, explosives Verhalten durch elektrische Stimulation der Amygdala, der septalen Nuclei und des posterioren Hypothalamus ausgelöst werden können (King 1954). Tierexperimentelle Stimulationsversuche an Katzen zeigten zudem, dass elektrische Stimulation des posterioren lateralen Hypothalamus neben aggressiven Verhaltensattacken auch zu Hyperphagie führen kann. Insbesondere, wenn sich herausstellte, dass der ventromediale hypothalamische Kern betroffen war, resultierte in mehreren Fällen sowohl hyperphagisches als auch enthemmt-aggressives Verhalten (Flynn 1988; Reeves 1969; Haugh 1983).

Im Humanbereich wurden Läsionen im Bereich des Hypothalamus mit emotionaler Labilität, Wutattacken, abnormen sexuellen Verhaltensweisen und Defiziten in der Gedächtnisleistung und intellektuellen Leistungsfunktionen in Zusammenhang gebracht (Bauer 1954; Bray 1975). Flynn (1988) spricht von einem *neurobehavioralen Syndrom* mit den vier Hauptsymptomen: (1) episodische Wutanfälle, (2) emotionale Labilität, (3) Hyperphagie mit Fettsucht und (4) intellektuelle Beeinträchtigung. Nach Flynn ist dieses Syndrom insbesondere für eine Läsion des ventromedialen Hypothalamus kennzeichnend. Flynn weist darauf hin, dass die Behandlung des neurobehavioralen Syndroms überwiegend nicht erfolgreich ist. Hohe Dosen von Neuroleptika zeigten sich meist ebenso wirkungslos wie psychotherapeutische Verhaltensinterventionen.

Zudem wurden Probleme im Bereich der Langzeitaufmerksamkeit und Defizite im Kontroll- und Planungsverhalten beschrieben (Cohen 1991). Tumore im Bereich des dritten Ventrikels hatten bei Kindern Symptome der Amnesie, Konfusion und Bewusstseinsbeeinträchtigung zur Folge (Ellenberg 1987). Läsionen im ventromedialen präfrontalen Cortex wurden darüber

hinaus mit Symptomen fehlender Impulskontrolle und Aufmerksamkeitsdefiziten in Zusammenhang gebracht (Eslinger 1985).

Tonkonogy und Mitarbeiter (1992) schreiben dem posterioren Hypothalamus und dessen Verbindungen zu Teilen des limbischen Systems eine besondere Bedeutung zu, da insbesondere von dort die Hemmung von aggressiven Verhaltensprogrammen gesteuert werde. Falls aufgrund der bestehenden Tumorgrosse oder verursacht durch Narben infolge eines chirurgischen Eingriffs die Verbindung zwischen posteriorem Hypothalamus und limbischem System gestört ist, resultieren nach Ansicht der Autoren aggressive Verhaltensattacken.

Die Angaben der Literatur zu neuropsychologischen Befunden von Patienten mit Kraniopharyngeom sind kontrovers aufgrund kleiner Untersuchungskollektive und unterschiedlicher Untersuchungsinstrumentarien (Riva 1998). Daten zu präoperativen neuropsychologischen Befunden sind selten und Studien zum postoperativen, neuropsychologischen Outcome häufig nur schwer interpretierbar mangels präoperativer Baseline-Untersuchung. Die Evaluation prä- und postoperativer neuropsychologischer Ausfälle ist wichtig, um die Bedeutung unterschiedlicher operativer Strategien (intendierte radikale OP versus intendierte inkomplette Resektion und nachfolgende Strahlentherapie) für die spätere Lebensqualität der Patienten einzuschätzen.

In der Literatur werden überwiegend normale Intelligenzquotienten nach Kraniopharyngeom-OP im Erwachsenenalter angegeben (Clopper 1977; Hoffman 1992). Allerdings gibt es Einzelberichte über postoperative Intelligenzminderung (Katz, 1975; Weiss 1989). Honegger und Mitarbeiter untersuchten prospektiv ein kleines Kollektiv (n=13) erwachsener Kraniopharyngeompatienten nach überwiegend transsphenoidaler Resektion und fanden keine Beeinträchtigungen hinsichtlich des neuropsychologischen Status (Honegger 1998). Mehrere Untersuchungen von Kindern mit Kraniopharyngeom haben Störungen in den Bereichen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Impulskontrolle, Motivation und Sozialisation ergeben (Stelling 1986; Colangelo 1990; Fischer 1990; Cavazutti 1983; Fischer 1985; Galatzer 1981). Die Korrelation zwischen kognitiven Störungen und radikalem operativem Vorgehen wird kontrovers diskutiert (Fischer 1990; Anderson 1997). Die hohe Inzidenz neuropsychiatrischer Störungen nach Strahlentherapie ist belegt (Ellenberg 1987; Garcia-Perez 1993; Dennis 1992). Die neuropsychologischen Folgen nach Strahlenbehandlung sind abhängig vom Alter des Kindes, vom bestrahlten Volumen, von der Einzeldosis, dem Fraktionierungsmuster und der applizierten Gesamtdosis, sowie den krankheitsbedingten und anderen therapieassoziierten Veränderungen. Die neuropsychologischen Ausfälle erscheinen gravierender bei Patienten nach Rezidiv bzw. Rezidivtherapie eines Kraniopharyngeoms (Scott 1994). Prospektive Untersuchungen zum neuropsychologischen Outcome von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom liegen bislang nicht vor.

Lebensqualität

Kinder und Jugendliche mit Hirntumorerkrankungen können vielgestaltige Veränderungen ihrer somatischen Funktionen erleiden. Dies bezieht sich auf körperliche Ausfälle ebenso wie auf veränderte endokrinologische Funktionen, die sich in der Störung von physiologischen Vorgängen, die sich akut, zum Beispiel durch Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts, oder längerfristig auch durch Veränderungen des Wachstums, Störungen der Pubertät oder auch des Essverhaltens manifestieren können. Diese Störungen haben jedoch nicht nur körperliche Konsequenzen sondern können auch zu Veränderungen in der subjektiven Lebensqualität der jungen Patienten führen.

Die Bewertung der Lebensqualität ist wichtig, um zum einen die Tragweite der Erkrankung für das Kind ermessen zu können und auch die erfolgende Therapie aus seiner Sicht zu bewerten. Dies eröffnet die Möglichkeit zusätzliche Informationen zu erhalten und zu

berücksichtigen, die einer Therapieoptimierung dienen können. In den letzten Jahren wurden auch im europäischen Kontext vermehrt Studien zur Evaluation der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Tumorerkrankungen initiiert. Ein Schwachpunkt vieler dieser Erhebungen ist jedoch die uneinheitliche Wahl der Meßansätze und Meßinstrumentarien, die oft sehr heterogenen Probandenpopulationen und das meist retrospektive Design (Calaminus 1999).

In der Literatur finden sich lediglich unizentrische Querschnittsuntersuchungen an kleinen Kollektiven von Kraniopharyngeompatienten, die auf einer groben Einschätzung der somatischen und neuropsychologischen Spätfolgen beruhen und daraus Schlussfolgerungen auf die Lebensqualität ziehen (Villani 1997). Prospektive, multizentrische Untersuchungen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Selbstbefragung/Elternbefragung) liegen für Kraniopharyngeompatienten bisher nicht vor. Ziel muß es deshalb sein, mit einem einheitlichen Instrumentarium in prospektiven wie auch retrospektiven Untersuchungen an vergleichbaren Patientenkollektiven die Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom systematisch zu erfassen und zu bewerten.

Überlebensraten

Die Prognose von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom gemessen an perioperativer Mortalität, Rate von op-mikroskopisch kompletten Resektionen, Überlebensrate und ereignis-/rezidivfreier Überlebensrate hat sich mit den Fortschritten im Bereich der operativen Techniken im Laufe der letzten 20 Jahre verbessert. Die allgemeine Mortalitätsrate wird in der Literatur zwischen 8 und 24 % nach einer Beobachtungszeit von 3 bis 10 Jahren angegeben (Fischer 1990; Hoffman 1985; Choux 1990, Fischer 1998). Die Überlebensrate liegt nach 5 Jahren zwischen 70 und 100%, nach 10 Jahren zwischen 64 und 96%. Die 5 Jahre-rezidivfreie Überlebensrate wird für eine Serie von 45 Patienten mit $72\pm 7\%$ angegeben, die 10-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate lag bei $51\pm 9\%$ (Sorva 1986).

Eine grosse französische Studie an 370 Kindern mit Kraniopharyngeom ergab keine unterschiedlichen Überlebensraten in Abhängigkeit vom operativen Resektionsgrad. 252 Patienten hatten 10 Jahre nach op-mikroskopisch kompletter Resektion eine Überlebensrate von 92,5%, 118 Patienten nach subtotaler Resektion eine Überlebensrate von 85,6%. In der Gruppe der operierten und strahlentherapierten Patienten (n=88) lag die 10-Jahresüberlebensrate bei 90% (Choux 1991).

Im Vergleich zwischen kindlichen und erwachsenen Patienten mit Kraniopharyngeom fanden sich höhere Überlebensraten und niedrigere perioperative Mortalitätsraten für Kinder mit Kraniopharyngeom (Wen 1989).

Perioperative Lethalität

Die Mortalität durch die Operation hat sich durch die operationstechnischen und anästhesiologischen Fortschritte vermindert. Im älteren Schriftentum wird die Mortalität zwischen 0 und 43 % mit einem Median von 12 % angegeben (Choux 1991; Becker 1999), im jüngeren Schriftentum wurde die Mortalitätsrate in erfahrenen Zentren bei totaler Resektion auf 1 – 3 % reduziert und ist somit vergleichbar mit der Mortalitätsrate bei Teilresektion und nachfolgender Strahlentherapie (Fahlbusch 1999; Einhaus 1999; Becker 1999). Häufige perioperative Todesursachen waren: Blutungen, früh-postoperative endokrine und metabolische Entgleisungen und Infektionen.

Spätmortalität

Häufigste Ursachen für späte Mortalität sind endokrine Defizienzen bzw. Entgleisungen. Insbesondere die hohe Rate an infektiösen Todesursachen ist vor dem Hintergrund begleitender endokriner Ausfälle zu sehen. Fusiforme Aneurysmen der A. Carotis wurden in 19% bei Patienten nach Resektion verschiedener suprasellärer Tumoren nachgewiesen.

Operative Alterationen an der Gefäßwand werden ursächlich angenommen. Die Gefässerweiterungen traten z.T. erst spät (11 Jahre postoperativ) auf und bedurften in 10% der Fälle einer operativen Intervention (Sutton 1994; Bendszus 1998).

Spätfolgen – Strahlentherapie

Die Malignomrate nach Strahlentherapie eines Kraniopharyngeoms liegt zwischen 0 und 5%. Histologisch handelt es sich bei den Malignomen häufig um Glioblastome, Sarkome und Meningeome. Andere berichtete Spätfolgen nach Operation und nachfolgender Strahlentherapie eines Kraniopharyngeoms: Hirnstammnekrosen in 1,7%, Hirninfarkte in 1,7-5%, radiogen induzierte Vaskulitiden in 1,7% und Moya-Moya-Syndrom in 2% der Fälle (Hetelekidis 1993; Rajan 1993; Sanford 1994; Scott 1994).

Bei Kindern sind die Spätfolgen einer Strahlentherapie im allgemeinen stärker ausgeprägt als bei Erwachsenen, obwohl dies von dem bestrahlten Hirnabschnitt, dem einbezogenen Hirnvolumen und dem Dosisfraktionierungsschema abhängt. Die Auswirkungen der Strahlentherapie müssen daher insbesondere bei Kindern exakt untersucht werden. Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurden Spätfolgen der Radiotherapie bei Kindern, die wegen eines Kraniopharyngeoms bestrahlt wurden, nicht prospektiv untersucht, insbesondere nicht über einen längeren Zeitraum hinweg. Integraler Bestandteil einer Studie zum Outcome von Kraniopharyngeompatienten muss daher die prospektive Erfassung von Daten sein, die die Auswirkung einer Behandlung mit chirurgischer Resektion allein oder in Kombination mit Strahlentherapie zueinander in Beziehung setzt.

Ein systematisches und standardisiertes Nachsorge- und Dokumentationsprogramm von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter wird derzeit von der Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Radioonkologie (APRO) erarbeitet und nach Fertigstellung (voraussichtlich 09/2000) in vorliegendes Protokoll der Beobachtungsstudie Kraniopharyngeom 2000 integriert werden.

3. Studienziele:

Primäre Studienziele:

- Erfassung der angewandten Therapiestrategien bei Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter,
- Evaluation des Remissionsstatus nach unterschiedlichen Therapiestrategien / -modalitäten bei Kraniopharyngeom,
- Evaluation des Gesundheitsstatus (ophthalmologische, neuropädiatrische und endokrinologische Befunde) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen nach Behandlung eines Kraniopharyngeoms.

Sekundäre Studienziele:

- Untersuchung zur Häufigkeit des Kraniopharyngeoms im Kindes- und Jugendalter,
- Qualitätskontrolle der Diagnostik und Therapie von Kraniopharyngeomen im Kindes- und Jugendalter,
- Verbesserung der Langzeitbetreuung durch ein standardisiertes Nachsorgeprogramm,
- Erfassung behandlungsassoziierter Spätfolgen nach Strahlentherapie maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter im Rahmen der multizentrischen Untersuchung der APRO (s.S. 137)
- Evaluation der endokrinen Substitution bei postoperativem (Pan-) Hypopituitarismus,
- Prospektive Evaluation von Risikofaktoren für die Entwicklung einer Adipositas,
- Untersuchung zur Inzidenz und Ausprägung von Essstörungen,
- Untersuchung zur prädiktiven Wertigkeit der Neurotransmitterkonzentrationen von Leptin und Neuropeptid-Y in Liquor/Serum/Zystenflüssigkeit für die Entwicklung einer Adipositas von Kraniopharyngeompatienten,
- Aufbau einer Materialbank (Gewebe, Liquor, Zystenflüssigkeit, Serum) in Zusammenarbeit mit der GPOH (Prof.Dr.Berthold, Univ.Kinderklinik Köln),
- Erfassung der Häufigkeiten von Hypophysenadenomen und Meningeomen im Kindes- und Jugendalter im Rahmen der Studie HIT-Endo.

4. Patientenaufnahme:

Einschlusskriterien:

Als **Studienpatienten** werden in die Studie alle Patienten aufgenommen, die folgende Kriterien erfüllen:

1. Erstdiagnose eines Kraniopharyngeoms,
2. Alter bei Diagnose ≤ 18 Jahre,
3. Einverständnis von Erziehungsberechtigten und soweit einsichtsfähig auch das Einverständnis des Patienten.

Andere Patienten

Als **Beobachtungspatienten** werden Patienten mit rein zystischen sellären/parasellären Fehlbildung (Zysten der Rathke'schen Tasche, supraselläre Zysten u.a.) der Studie Kraniopharyngeom 2000 gemeldet und geführt.

Es liegt in der Entscheidung des einzelnen Therapiezentrums, ob auch ältere Patienten mit Kraniopharyngeom gemeldet und als Beobachtungspatienten registriert werden.

Der Allgemeine Meldebogen (s.Anhang S.92) ist in den Zentren vorrätig. Er ist für alle Tumoren gleich und wird nach Mainz an das Kinderkrebsregister (Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation) geschickt. Von dort wird dann der Kraniopharyngeom-Ersterhebungsbogen (I-IV) an die Zentren geschickt (s.Anhang S.94-98).

In Zusammenarbeit mit dem Kinderkrebsregister (Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz; Prof. Dr. J.Michaelis, Dr. P.Kaatsch) werden Daten zur Häufigkeit und Epidemiologie maligner und benignen Hirntumoren erhoben und ausgewertet.

Sonstige Patienten

Patienten, deren Bildgebung den Verdacht auf ein Kraniopharyngeom nahelegt, das aber histologisch ausgeschlossen werden kann, sollen entsprechend der Pathologie des Tumors in die jeweils zuständige Studie (HIT-MED'99, HIT-LGGS, HIT-GBM, SIOP CNS GCT'96, LCH) eingebracht werden.

Patienten mit **Hypophysenadenom** oder **Meningeom** sollen der Studienzentrale HIT-Endo gemeldet werden. Im Rahmen einer Pilotstudie werden Daten zur Häufigkeit und Inzidenz gesammelt, die in die Planung der zukünftigen Studien **HIT-Endo Adenom** und **HIT-Endo Meningeom** einfließen. (s.Aufklärungsbogen S.78, Einverständniserklärung S.80)

5. Diagnostik bei Primärdiagnose

Obligate Diagnostik bei Primärdiagnose:

OBLIGAT:	Fragestellung	s.Seite
Klinisch-neurologischer Befund		22
MRT nativ + Gadolinium	Tumorausdehnung	23
CT nativ	Verkalkungen	23
Ophthalmologischer Befund	Gesichtsfeld, Visus, STP	25
Anthropometrische Untersuchung	Körpermasse	22
Lebensqualität	PEDQOL, Flechtner J, CHQ-PF28	33
Labordiagnostik	Prolaktin, alpha-Fetoprotein, beta-HCG	25
	Abklärung Diabetes Insipidus centr.	25

Fakultative Diagnostik bei Primärdiagnose:

FAKULTATIV:	Fragestellung	s.Seite
Rö-Schädel	Verkalkung, chron.Hirndruckzeichen	23
Endokrinolog. Testung	prä-operative endokrine Ausfälle	26
Neuropsycholog. Diagnostik	präoperative Ausgangsbefunde	25

Ziel der präoperativen Diagnostik ist:

- die bildgebende Bestätigung der Verdachtsdiagnose sowie differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen sellären/parasellären Raumforderungen, sowie die Darstellung der Tumorausdehnung und der Nachweis von Zysten bzw. Verkalkungen zur operativen Planung,
- die Diagnose präoperativ bestehender, endokriner Ausfälle, die sofortiger hormoneller Substitution bedürfen,
- die ophthalmologische Bestimmung des Visus und Gesichtsfeldes,
- die Erhebung präoperativer Ausgangsbefunde zur Anthropometrie und Neuropsychiatrie.

5.1. Anamnese:

Präoperativ werden die Schwangerschaftsanamnese, sowie die auxiologische Anamnese des Patienten, seiner Eltern und Geschwister abgefragt. Darüberhinaus werden Angaben zum Pubertätsverlauf des Patienten und seiner Eltern erhoben. (s.Ersterhebungsbogen II, Anhang S.95)

5.2. Klinischer Befund / Anthropometrische Daten

a. Vollständige körperliche und neurologische Untersuchung:

Die Beurteilung des Pubertätsstatus erfolgt nach der Stadieneinteilung von Tanner (Tanner, 1955). Das Volumen (ml) beider Hoden sollte mittels Orchimeter nach Prader beurteilt werden.

b. Anthropometrische Messungen:

Körperhöhe, Körpergewicht, Taillenumfang, Hüftumfang, Sitzhöhe, Kopfumfang, (s. Ersterhebungsbogen III, Anhang S.96),

- Die **Körperhöhe** sollte im Stehen z.B. mit einem Harpenden-Stadiometer gemessen werden. Eine entsprechende Messung muss bei Säuglingen und Kleinkindern (bis zum 2. Lebensjahr) im Liegen erfolgen. Der endgültige Wert wird aus drei aufeinanderfolgenden Messungen gemittelt.
- Die **Sitzhöhe** wird vom Kopf bis zu den in der Hüfte um 90° abgewinkelten Beinen gemessen. Dafür sitzt der Patient mit auf der Sitzfläche aufliegenden Oberschenkeln auf einem genormten, in der Regel 60 cm hohen Hocker. Die Messung erfolgt wie bei der Körperhöhe. Anschliessend wird die Höhe des Hockers von dem Messergebnis abgezogen. Der endgültige Wert wird ebenfalls aus drei aufeinanderfolgenden Messungen gemittelt.
- Körperumfänge sollen mit einem nicht-elastischen Massband am nur leicht bekleideten Patienten (Unterwäsche) gemessen werden. Der **Taillenumfang (cm)** wird am stehenden Patienten in Expiration gemessen. Die Umfangsmessung mit einem nicht-elastischen Massband erfolgt horizontal an der Taille, d.h. aus Vorderansicht auf Höhe des schmalsten Umfangs des Rumpfes zwischen Rippenunterrand und Becken. Bei extrem adipösen Patienten wird es schwer diesen Punkt zu bestimmen. In diesen Fällen sollte die Umfangsmessung des Rumpfes zwischen Rippenunterrand und Becken mit dem niedrigsten Wert als Taillenumfang genommen werden (Lohman 1991). Der Taillenumfang ist ein anthropometrischer Marker für das subkutane und tiefe Fettgewebe (Huenemann 1974).
- Der **Hüftumfang (cm)** wird horizontal am stehenden Patienten auf Höhe des maximalen Körperumfangs über dem Gesäss gemessen. Das Fettgewebe in dieser Region ist überwiegend subkutan gelegen und korreliert mit der Fettmasse des unteren Körpersegments.
- Bestimmung des **Knochenalters** (Carpogramm der linken Hand) nach dem Atlas von Greulich und Pyle (Greulich u. Pyle, 1959).

5.2. Neuroradiologische Bildgebung:

- **Kernspintomographie (MRT) des Schädels nativ und nach Gadoliniumgabe,**
- **CT ohne KM zum Nachweis von Verkalkungen,**
- **Röntgenübersichtsaufnahme des Schädels seitlich (fakultativ)**

Kernspintomographie (MRT):

Die zerebrale Kernspintomographie ohne und mit Kontrastmittel ist die neuroradiologische Technik der Wahl bei Hirntumoren im Kindesalter. Bei Diagnosestellung werden folgende **MRT-Sequenzen** vorgeschlagen:

Vor Gadolinium-Injektion:

- T1-gewichtete sagittale und koronare Bilder (max. 3-4 mm dicke Schichten durch den Tumor),
- Protonengewichtete und T2-gewichtete axiale Bilder durch das gesamte Gehirn.

Nach Gadoliniumgabe:

- T1-gewichtete Bilder koronar und sagittal, wie vor Kontrastmittelgabe,
- T1-gewichtete Bilder axial wie T2.

Computertomographie (CT) (OBLIGAT!):

Die CT hat ihre diagnostische Bedeutung im Nachweis von häufig bestehenden Verkalkungen des Kraniopharyngeoms. Da diese Verkalkungen im MRT **nicht** dargestellt werden, kommt deren Nachweis und Lokalisationsbestimmung mittels CT eine hohe diagnostische Bedeutung für die operative Planung zu. Auch sind differentialdiagnostisch in Frage kommende diencephale Astrozytome durch den Kalknachweis auszuschliessen. Die Durchführung einer präoperativen CT zum Nachweis und zur genauen Lokalisation von Verkalkungen wird als **obligat** erachtet.

Postoperative native CT-Kontrollen (ohne Kontrastmittelgabe) werden in der Regel zum Ausschluss OP-bedingter Komplikationen routinemässig durchgeführt, auf denen evtl. Tumorreste mit Verkalkungen erkannt werden können. Früh-postoperative Untersuchungen (innerhalb der ersten 48 [-72h] postoperativ) sind nicht erforderlich, da es sich nicht um einen intrazerebralen Tumor handelt.

Röntgenübersichtsaufnahmen des Schädels (fakultativ):

Die präoperative Durchführung einer nativen seitlichen Röntgenschädelaufnahme bietet gegenüber CT/MRT folgende Zusatzinformationen / Vorteile:

- Nachweis von radiologischen Zeichen einer chronischen Hirndrucksteigerung,
- häufig zur OP-Vorbereitung / Lagerungsplanung benötigt.

Die Kernspintomographie mit und ohne Kontrastmittelgabe wird als geeignete bildgebende Technik für Verlaufskontrollen bei Patienten mit Resttumoren oder V.a. Rezidiv empfohlen. Sollte ein MRT nicht erreichbar sein, ist im Ausnahmefall die CT mit und ohne Kontrastmittel zur Verlaufskontrolle in Erwägung zu ziehen. Die kumulative Linsendosis bei wiederholten CT-Kontrollen ist aber zu beachten.

Hinweis: Die Originalbilder jeder Untersuchungsserie sollen zusammen mit der Befundung des örtlichen Radiologen dem Referenzzentrum für Neuroradiologie der Studie Kraniopharyngeom 2000 zur Verfügung gestellt werden:

Abt. für Neuroradiologie der Julius Maximilians Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 11, 97080 Würzburg (Leiter: Prof. Dr. L. Solymosi)
Tel.: 0931-2015791, -2626; Fax: 0931-2012685,
E-Mail: hit@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de

Name und Untersuchungsdatum sollten aus den Bildern zu entnehmen sein. Die Originalaufnahmen werden nach Scannen/Dokumentation durch das Referenzzentrum **innerhalb von 24 Stunden** zurückgesandt. Für den Versand sollte das Einsendeformular (s.Anhang S.98) verwendet werden.

Folgende Parameter zur neuroradiologischen Bildgebung werden durch das neuroradiologische Referenzzentrum erhoben und mittels **Datenerhebungsbogen zur neuroradiologischen Referenzbeurteilung** (s.Anhang S.99) den beteiligten Zentren rückgemeldet:

- Tumorgröße: Der Tumor (Primärtumor, Tumorrest oder Rezidiv) wird in allen drei Raumebenen vermessen. Dadurch ist sowohl die 2-dimensionale Größenbestimmung in den Ebenen der grössten Raumausdehnung mittels der Formel $a \times b$, als auch die Anwendung der Formel des Rotationselipsoids $a \times b \times c / 2$ zur dreidimensionalen Volumenannäherung möglich.
Vom gesamten Tumolvolumen werden dann Zystenanteile abgezogen, die nach demselben Prinzip ermittelt werden. So kann der solide Tumoranteil geschätzt werden. Die Berechnungen sind nur eine Näherung, da der Tumor in der Regel nicht harmonisch geformt ist und deshalb die benutzte Formel nicht exakt sein kann. Für eine Volumetrie fehlen jedoch die personellen und Hardware-Voraussetzungen. Die Bilder müssten elektronisch vorhanden sein, in einen Rechner eingelesen und Schicht für Schicht vermessen werden. Durch die geplante Erfassung der grössten Durchmesser in der craniocaudalen, anterior-posterioren und transversalen Ebene sind sowohl Vergleiche mit historischen Kollektiven möglich (meist nur in einer Ebene gemessen) als auch die Volumenannäherung.
- Tumorlokalisation,
- Tumorstruktur: Zystische, solide Anteile; Verkalkungen,
- Tumorrest post-OP,
- Tumorprogredienz (im Vergleich zum Vorbefund),
- Tumorgrenzen,
- Verdrängung angrenzender Hirnstrukturen,
- Aneurysmata,
- Hydrocephalus,
- Kontrastmittel-Aufnahme im MRT,
- ZNS-Defekte.

5.3. Präoperative ophthalmologische Diagnostik:

Visusbestimmung, Augenhintergrunduntersuchung (Quantifizierung der Stauungspapille in dpt), Gesichtsfelduntersuchung (Goldmann-Perimetrie oder computerisierte axiale Perimetrie), okuläre Motilität (Cover Test), fakultativ sind die Prüfung des Farbsehens (Ishihara- oder Matsubaro-Tafeln) und die Spaltlampenuntersuchung.

5.4. Präoperative Untersuchungen zur Neuropsychologie und Lebensqualität:

Die Durchführung neuropsychologischer Diagnostik wird präoperativ nur bei gutem klinischen Zustand des Patienten (nicht bei Hirndruck, Kopfschmerzen, red. AZ) empfohlen. Das operative Vorgehen sollte keinesfalls durch präoperative neuropsychologische Untersuchungen verzögert werden. Die präoperative Diagnostik liefert als Baseline-Untersuchung wichtige Ausgangsbefunde für die prospektive Verlaufsbeurteilung, muss sich aber hinsichtlich der Durchführbarkeit an den Kapazitäten und Ressourcen der Zentren vor Ort orientieren. Bei zeitlicher Beschränkung wird folgende Prioritätenliste hinsichtlich präoperativer neuropsychologischer Diagnostik vorgeschlagen:

1. CPM, 2. VMI, 3. Tapping, 4. Reaktionszeiten, 5. CPT (wenn vorhanden).

Die Durchführung einer Untersuchung mittels PEDQOL-Fragebogen (s.Seiten 124-129) wird präoperativ wenn immer möglich dringend empfohlen.

5.5. Präoperative Labordiagnostik:

- Blutbild mit Differentialblutbild,
- Serumkreatinin,
- Transaminasen,
- Serum-Elektrolyte,
- Harnsäure,
- LDH,
- Osmolalität in Serum/Urin,
- Nüchternblutzucker,
- spez. Gewicht des Urins besonders des 1.Morgenurins,
- Einfuhr/Ausfuhr.

5.6. Präoperative endokrinologische Diagnostik:

- DDAVP-Test bei V.a. Diabetes Insipidus centralis,
- Serumprolaktin,
- α_1 -Fetoprotein, β -HCG im Serum,
- T4, fT4, TSH,
- Cortisoltagesprofil im Serum oder Speichel, oder freies Cortisol im 24h-Sammelurin,
- Serum bzw. intraoperativ gewonnener Liquor zur Bestimmung von Neurotransmittern (s. wissenschaftliche Begleituntersuchungen S.82).

Diabetes Insipidus centralis: Eine erhöhte Serumnatrium-Konzentration mit erhöhter Serumosmolalität bei gleichzeitig erniedrigtem spezifischen Gewicht oder Osmolalität des Urins deuten auf einen Diabetes Insipidus centralis. Das Vorliegen eines Diabetes Insipidus centralis erscheint ausgeschlossen bei normaler Serumosmolalität und vorhandener Konzentrationsfähigkeit der Niere (spez. Gewicht des Urins >1.020 , Urinosmolalität >750 mosm/kg H_2O bzw. Quotient Urin-/ Serumosmolalität >2). Der DDAVP-Test unterscheidet zwischen Diabetes Insipidus centralis und renalis. Nach Diagnose des Diabetes Insipidus centralis Einleitung einer DDAVP-Substitution (nasale Lsg, parenterale Lsg; s. postoperative medikamentöse Therapie S.48).

Hypocortisolismus: Jeder Kraniopharyngeompatient bietet präoperativ einen manifesten Hypocortisolismus oder ein hohes Risiko, diesen perioperativ zu entwickeln. Trotz Ausschluss eines präoperativen Hypocortisolismus (Normalbefunde im Serum/Speichel Tagesprofil, 24h-Sammelurin, normaler CRF-Test) **muss** eine Hydrocortisonsubstitution in Stressdosis (Erhöhung der Bedarfsdosis [10-15 mg / qm KO / d] auf das 3-4 – fache, d.h. 30-50 mg / qm KO / d) auch bei unauffälligen laborchemischen Befunden präoperativ eingeleitet werden. Die Hydrocortisonsubstitution ist bei geichzeitiger perioperativer Dexamethasontherapie **nicht** notwendig. Der Beginn der Hydrocortisonsubstitution sollte während perioperativer Dexamethasontherapie zur Hirnödemprophylaxe/-therapie bis zu deren Ausschleichen (in der Regel spätestens am 10. postoperativen Tag) aufgeschoben werden.

Hypercortisolismus: Hinweisend auf das Vorliegen eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms (weitere funktionelle Diagnostik indiziert: Dexamethason-Hemmtest).

Hyperprolaktinämie: Extrem erhöhte basale Serumprolaktinwerte ($>250\mu\text{g/l}$, $>5000\text{mU/l}$) weisen auf das Vorliegen eines Prolaktinoms hin. In diesem Fall wird die Kontrolle des Serumprolaktinwertes vor und 30 Minuten nach i.v.-Bolusgabe von 5 μg TRH / kgKG (TRH-Stimulationstest; s.Testprotokoll im Anhang S.105-107) empfohlen.

Geringe Serumprolaktinerhöhungen sind durchaus vereinbar mit dem Vorliegen eines Kraniopharyngeoms.

Erhöhte Werte für α_1 -Fetoprotein und β -HCG im Serum/Liquor: Erhöhte Werte für α -Fetoprotein und β -HCG im Serum und insbesondere im Liquor sind beweisend für einen sezernierenden Keimzelltumor. (Weiteres diagnostisches und therapeutisches Vorgehen nach der Studie CNS-Keimzelltumoren der SIOP, Studienleitung: Fr.Dr.G.Calaminus, Düsseldorf). Bei eindeutig erhöhten Tumormarkern im Serum und / oder Liquor erübrigt sich der operative Eingriff zur histologischen Tumordiagnose.

Hypothyreose: Bei einer sekundären Hypothyreose sind die peripheren Schilddrüsenwerte (T_4 , fT_4) erniedrigt oder im unteren Normbereich (basale Sekretion). TRH-Test: bei sekundärer, hypophysär bedingter Hypothyreose ist der TSH-Anstieg nach TRH-Gabe vermindert, bei tertiärer, hypothalamisch bedingter Hypothyreose finden sich unterschiedliche Reaktionsmuster (s.Anhang, Testprotokoll S.105-107).

Wachstumshormonmangel: Erniedrigte Serumkonzentrationen für IGFBP-3 und/oder IGF-I erhärten den Verdacht auf einen Wachstumshormonmangel, weitere Diagnostik (HGH-Stimulationstests 3 Monate nach OP, s.Anhang S.109-112) oder Einleitung der Substitution ist präoperativ nicht notwendig und sollte nicht zur Verzögerung des operativen Vorgehens führen.

Wachstumshormonexzess: Signifikant erhöhte Serumkonzentrationen von IGFBP-3 und/oder IGF-I können auf einen Wachstumshormonexzess aufgrund eines seltenen HGH-produzierenden Hypophysenadenoms hinweisen. Weitere funktionelle Diagnostik wird notwendig: oraler Glukosetoleranztest zur Prüfung der HGH-Suppression unter Blutzuckeranstieg.

Hypogonadismus: Erniedrigte Serumkonzentrationen der Sexualsteroiden (Östradiol, Testosteron) bzw. der basalen Gonadotropine (LH, FSH) erhärten den V.a. sekundären oder tertiären Hypogonadismus bei pubertären und erwachsenen Patienten. Weitere Diagnostik bzw. Einleitung einer Substitutionstherapie ist präoperativ nicht notwendig und sollte nicht zur Verzögerung des operativen Vorgehens führen. Bei präpubertären Patienten sind die Serumkonzentrationen für Sexualsteroiden und Gonadotropine physiologischerweise sehr niedrig und meist unter der Nachweisgrenze. Eine Messung dieser Parameter erübrigt sich somit bei präpubertären Kranio-pharyngeompatienten vor Operation.

6. Postoperative Diagnostik:

Übersicht zur obligaten Verlaufsdiagnostik:

	Instrument	Häufigkeit		s.Seite
		1.Jahr post OP	im Weitem	
Klinisch-neurologischer Befund		3 Mo	1x /Jahr	29
Neuroradiologische Bildgebung	MRT	(3-) 6 Mo	(6-) 12 Mo	28
Ophthalmologischer Befund	GF, Visus, STP	3 Mo	(6-) 12 Mo	28
Anthropometrische Untersuchung	Körpermasse	3 Mo	1x /Jahr	29
Labordiagnostik	Endokrinologie	3 Mo	1x /Jahr	28
Neuropsychologie	CPM,CPT etc.	1 x	1x /Jahr	30-32
Lebensqualität	PEDQOL	1 x	1x /Jahr	33-35
Knochendichte	pQCT	1 x	alle 2 J.	37
Ganzkörperzusammensetzung	DEXA	1 x / J	alle 2 J.bei BMI>97P.	37

Labordiagnostik:

Perioperatives, intensivmedizinisches Monitoring des Elektrolyt- und Salz-Wasserhaushaltes zur Diagnose akuter Störungen des Salz-Wasserhaushaltes (Diabetes Insipidus centralis und Salzverlustsyndrom). Frühzeitiges Erkennen von polyurischen Phasen, Titration des Flüssigkeitsumsatzes mittels i.v.-Dauertropfinfusion, NaCl-Substitution und DDAVP-Dauertropfinfusion (s.postoperative medikamentöse Therapie S.48)

6.1. Neuroradiologische Verlaufskontrollen:

- **Kein Resttumor nach Resektion:** Kernspintomographie vor und nach Gadoliniumgabe alle (3-) **6 Monate** im 1. Jahr und alle (6-) **12 Monate** im weiteren Verlauf bis zum 5. Postoperativen Jahr.
- **Wurden präoperativ in der CT/Röntgenaufnahme Tumorverkalkungen nachgewiesen, so empfiehlt sich in den ersten postoperativen Tagen eine native CT-Verlaufkontrolle (ohne KM) zum Nachweis einer kompletten bzw. partiellen Resektion.**
- **Resttumor/Verkalkung nach Resektion:** Kernspintomographie mit Kontrastmittelgabe alle (3-) **6 Monate** im 1.Jahr und anschliessend jährlich in den ersten 5-8 Jahren.
- **Bei klinischer Fragestellung** ergibt sich **jederzeit** die Indikation zu einer kurzfristigen, bildgebenden Verlaufskontrolle.

6.2. Ophthalmologische Verlaufskontrollen:

Kontrollen des Augenhintergrundbefundes, Visus und Gesichtsfeldes sind im ersten und zweiten Jahr nach Operation alle 3 (-6) Monate notwendig, dann in jährlichem Abstand. Nach strahlentherapeutischer Behandlung ist individuell auch über eine höhere

Untersuchungsfrequenz zu entscheiden, insbesondere bei drohendem Visusverlust (s.Erhebungsbogen Ophthalmologie im Anhang, S.93).

6.3. Anthropometrische Verlaufskontrollen:

Messungen von Körperhöhe, Körpergewicht, Taillenumfang, Hüftumfang, Sitzhöhe, Kopfumfang, Pubertätsstatus nach Tanner, Hodenvolumen (Orchiometer n. Prader) sollten im ersten postoperativen Jahr alle 3 Monate anschliessend in 6-monatigem Abstand erfolgen.

Bestimmung des Knochenalters nach dem Atlas von Greulich und Pyle 1959 anhand jährlicher Kontrollen eines Carpogramms.

6.4. Neuropsychologische Verlaufskontrollen:

Das neuropsychologische Nachsorgeprogramm wurde so angelegt, dass die Durchführung ca. 1,5 Stunden beansprucht und somit in der Regel ambulant zu realisieren ist. Darüberhinaus wurden Verfahren ausgewählt, die auch von „Nicht-Psychologen“ angewandt werden können.

Folgende Testverfahren werden zur jährlichen Verlaufskontrolle empfohlen:

Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg (s. Anhang S.122-123)

Wolff et al. erarbeiteten und publizierten einen Fragebogen zur Messung der Lebensqualität von Hirntumorpatienten. Die Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg (FMH) wertet als Ausdruck für Lebensqualität die Selbständigkeit im täglichen Leben. Sie beinhaltet 57 Items. Beispiele sind: „Kann ohne Hilfsmittel gehen“ –ja/nein- und: „Verdient selbständig Geld“ – ja/nein-. Der durchschnittliche Zeitaufwand für erstmaliges Ausfüllen des Fragebogens ist 4,5 Minuten (Dabrock 1995). Die FMH-Skala wurde an 971 Probanden (45,5% weiblich) zwischen 0 und 101 Jahren normalisiert. Daraus ergaben sich altersabhängige Prozentränge. Deren Validität wurde an 10 pädiatrischen Hirntumorpatienten unterschiedlicher Behinderung überprüft. Eine positive Korrelation ($r=0,7$) besteht zum Intelligenzquotienten (Däumling 1994), noch besser stimmt die FMH-Skala aber mit einer halbquantitativen Globaleinschätzung durch den behandelnden Arzt ($p<0,001$) überein, und repetitive Messungen spiegeln die Lebensqualität im Verlauf einer Erkrankung gut wieder (Dabrock, 1995).

Die FMH-Skala ist diagnostischer Bestandteil der Studien HIT-LGGS und HIT-GBM der GPOH. Durch prospektive, multizentrische Evaluation mittels der FMH-Skala wird es somit möglich, Vergleiche zwischen Kraniopharyngeompatienten und Patienten mit niedriggradigen Gliomen, die sich in vergleichbarer anatomischer Lokalisation befinden, zu ziehen. Darüber hinaus ermöglicht der Fragebogen auch Vergleiche zwischen Kindern, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Kraniopharyngeom. (Durchführungsdauer: 5 Minuten).

CBCL/4-18 (Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4;0 bis 18;0) von T.M. Achenbach

Der Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL/4-18) ist eine deutsche Fassung der Child Behavior Checklist von Achenbach. Der Fragebogen erfasst das Urteil von Eltern über Kompetenzen, Verhaltensauffälligkeiten und emotionale Auffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 18 Jahren. Im ersten Teil des Fragebogens werden Kompetenzen des Kindes/Jugendlichen erfragt, der zweite Teil des Fragebogens besteht aus 120 Items, in denen Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und körperliche Beschwerden beschrieben werden. Die Itemformulierung ist einfach gehalten, so dass der Fragebogen auch von Eltern mit geringem Bildungsniveau beantwortet werden kann. (Durchführungsdauer: 20 Minuten).

Coloured Progressive Matrices (CPM)

(Altersstufen: 4;0 – 11;0 Jahre):

Von Raven JC, Court J, Raven JR.

Deutsche Bearbeitung: Raven-Matrizen-Test. Von Schmidtke A, Schaller S, Becker P. (2. verbesserte Auflage, Testmappe mit Manual, Testheft und Antwortbogen, Weinheim: Beltz. TA: Testzentrale, Robert-Bosch-Breite 25, 37079 Göttingen. PY: 1980).

Die „Coloured Progressive Matrices“ (CPM) stellen eine Weiterentwicklung der „Standard Progressive Matrices“ (SPM ab 10J.) von RAVEN zur Testung minderbegabter und jüngerer Kinder oder Personen mit eingeschränkten Intelligenzfähigkeiten dar. Die Qualität der Matrizen-Serien liegt in ihrer weitgehenden „Sprechfreiheit“ und der ökonomischen und leichten Anwendbarkeit. Zu den CPM liegen vielfältige Untersuchungsbefunde für verschiedene Behinderungsformen vor.

Ravens ursprüngliche Intention war die Konstruktion eines Intelligenztests, der eine relativ „reine“ Messung des SPEARMANschen „g“-Faktors erlauben sollte. Faktorenanalytische Untersuchungen zeigten allerdings, dass neben diesem Hauptfaktor zwei oder drei ladungsschwache Faktoren vorhanden sind, deren Bedeutsamkeit als Wahrnehmungs-/Intelligenzfaktoren oder statistische Artefakte umstritten ist. Später definierte RAVEN allerdings die von ihm entwickelten Tests als „... a test of observation and clear thinking ...“, „... to assess separately a person's present capacity of intellectual activity...“ (1947, 1958). Die angenommene Unabhängigkeit der Progressiven Matrizen von Sprache und Erziehung des Probanden führte zu einer Beurteilung als weitgehend „cultur fair“ und als sehr gutes Mass der „fluiden Intelligenz“. Von vielen Psychologen wurden die Tests der Progressiven Matrizenreihe daher auch als Instrument zur Erfassung der allgemeinen Intelligenz und vor allem als Mittel zur Abschätzung des Intelligenzpotentials bei spezifischen Subgruppen angesehen. (Durchführungsdauer: 10 bis 15 Minuten).

Den CPM wurde gegenüber dem K-ABC als Testinstrument der Vorzug gegeben wegen der kürzeren Durchführungzeit, der Durchführbarkeit auch für Nicht-Psychologen, den geringeren Kosten sowie der Sprachfreiheit der CPM.

Developmental Test of Visual-Motor Integration [VMI]**(Altersstufen: 2;6 – 18;0 Jahre):**

von Beery KE, Buktenica, 1982

Der VMI dient dazu, den Entwicklungsstand visumotorischer Fähigkeiten zu bestimmen. Bei der 3.Revision des Verfahrens von 1989 standen zur Normierung insgesamt 5.824 Kinder zur Verfügung. Die 3.Revision gibt Normen für Kinder ab 4;0 bis 17;11 Jahre. Der VMI gibt Hinweise auf neurologische/funktionelle Integrationsdefizite des Kindes vorrangig im Bereich der sensomotorisch orientierten Gestaltbildung. Er ergänzt damit die Erhebung der nicht-verbale Intelligenz. Es wird von der Testperson gefordert, geometrische Figuren unterschiedlicher Komplexität nachzuzeichnen.

(Durchführungsdauer: 5 - 10 Minuten).

6.5 Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ) bei Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein multidimensionales Konstrukt, das körperliche, emotionale, mentale, soziale und verhaltensbezogene Komponenten des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit aus der Sicht des Patienten und/oder von Beobachtern beinhaltet definiert.

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern mit Krebserkrankung ist durch die Tatsache kompliziert, daß eine große Anzahl unterschiedlicher Faktoren berücksichtigt werden müssen. Kinderonkologische Erkrankungen erfassen eine große Altersspanne, bezogen auf die unterschiedlichen Erkrankungen. 60% aller Neuerkrankungen betreffen Kinder unter 8 Jahren. Es wird jedoch generell davon ausgegangen, daß Kinder unterhalb dieses Alters nur begrenzt aufgrund der fehlenden Sprachmöglichkeiten selbst Auskunft über ihre Lebensqualität geben können.

Dies bedeutet, daß altersspezifische Meßinstrumente benötigt werden, und daß für Kinder unterhalb eines bestimmten Alters Proxies (meist die Eltern) befragt werden müssen, wobei zwar durch die Eltern die physische Funktionalität des Kindes beurteilt werden kann, über die emotionale Funktionalität jedoch nur eine unzureichende Aussage gemacht werden kann.

Instrumentarien zur Lebensqualitätsevaluation:

PEDQOL (Pediatric Quality of Life Questionnaire); deutscher Fragebogen, G. Calaminus 1998, modifiziert 1999. (s.Seite 124-129)

Nach der Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind die wesentlichen Dimensionen dieses Fragebogens die körperliche Verfassung, das psychische Befinden, die sozialen Beziehungen und die Funktionsfähigkeit im Alltagsleben, erfasst als Selbstbericht der Kinder und Jugendlichen in der Altersgruppe der 8 bis 17,11 Jahren. Diesen Basisdimensionen wurde noch die Dimension „Autonomie“ hinzugefügt. Das eingesetzte Instrument PEDQOL folgt einem krankheitsspezifischen Meßansatz eines patientenzentrierten Lebensqualitätskonzepts. Der Fragebogen hat insgesamt 50 Items, die sich auf das Erleben und Verhalten der Kinder beziehen. Die Kinder werden gebeten nachzudenken, wie sie sich in der letzten Woche gefühlt haben, da dieser Zeitraum sich als optimale Referenz für den Selbstbericht von Erlebnisinhalten bzw. Funktionszuständen in der Evaluationsforschung etabliert hat. Als Antwortmöglichkeit auf die Frage wurde eine vierstufige Likertskala im Häufigkeitsbereich gewählt, die nach jedem Statement eine Beantwortung zwischen „nie“, „selten“, „häufig“ oder „immer“ erfordert. Die notwendige Zeit zur Beantwortung des Fragebogens ist mit etwa 10 Minuten anzusetzen.

Der Fragebogen wurde an einer Normgruppe von 600 Kindern und Jugendlichen validiert (Calaminus 1999) und ist auch bereits in kleineren retrospektiven Studien sowohl bei Kindern mit Leukämie, mit soliden Tumoren (Calaminus 1999) und mit Hirntumoren (Calaminus 2000) eingesetzt worden. Die interne Konsistenz der Skalen reicht von 0.61-0.75 (Cronbach's Alpha). Die Konstruktvalidität zu anderen Instrumenten ist ebenfalls befriedigend. Die Patienten werden zu den Bereichen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion (Freunde, Familie), Lernverhalten und Körperbild sowie Autonomie befragt. Zusätzlich sind noch Items zu Schmerz, Krankheitsängsten und allgemeiner Gesundheits- und Lebensbewertung angefügt. Das Instrument ist nach psychometrischen Gütekriterien entwickelt. Parallel zu dieser Studie findet es auch Einsatz in einer Multizenterstudie bei Medulloblastompatienten.

Der **LKJ-J** (Lebensqualität Kinder- und Jugendpsychiatrie - Jugendlichenversion), deutscher Fragebogen, H. Flechtner 1999

Der LKJ-J ist ein generisches Instrument, das in der Kinder- und Jugendpsychiatrie entwickelt und validiert worden ist. Das Altersspektrum umfasst Jugendliche von 13-18 Jahren, wobei ein großer Anteil der Fragen auch noch für junge Erwachsene relevant ist. Der Fragebogen beschreibt 9 Domänen der Lebensqualität im Sinne von Funktionsskalen sowie 5 Symptomskalen. Inhalte betreffen hierbei: körperliche Funktion, emotionale Funktion und Symptome, Kognition und Schule, Verhalten zu/mit Freunden, Verhalten mit/in der Familie, Fragen zur allgemeinen Befindlichkeit, zur Spiritualität und auch zu Partnerschaft sind eingeschlossen. Insgesamt beinhaltet er 105 Items (inklusive 5 Freitextfragen) mit unterschiedlicher Skalierung. Die zur Beantwortung notwendige Zeit ist mit etwa 20 Minuten anzusetzen. Publierte Informationen über diesen Fragebogen sind im Druck (Flechtner et al., *Jahrb Med Psychol*, 2000). Der Bogen ist seit längerem in der Validierung und zeigt gute Werte für Reliabilität (Cronbach's alpha zwischen 0.70 bis 0.93) und auch Konstruktvalidität (Multitrait Scaling Analysen und Faktorenanalysen zeigen die erwartete Faktorenstruktur und den Skalierungserfolg der Items bezogen auf die zugehörigen Skalen). Der Bogen bietet den Vorteil, daß für die Gruppe der Älteren auch Bereiche eingeschlossen sind (Spiritualität, Sexualität, Zukunftsperspektiven), die für jugendliche Patienten und junge Erwachsene zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Die **Elternversion des Child Health Questionnaire**: Ursprungsversion von J. Landgraf und J. Ware 1993. Deutsche Version in der Kurzform CHQ-PF28 übersetzt und validiert von M. Bullinger und Mitarbeitern 1994.

Bei dem CHQ handelt es sich um ein generisches Instrument zur Erfassung von Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Er ist angelegt als Selbstbefragungsinstrument ab einem Alter von 5-15 Jahren und liegt zur Fremdbefragung als Elternversion vor. Der Fragebogen besteht aus einer allgemeinen Gesundheitseinschätzung auf einer stufenlosen Skala zwischen „ausgezeichnet“ und „schlecht“ und bezieht sich auf körperliche Fähigkeiten des Kindes, Schularbeiten, Schmerzen, Beschwerden, Zurechtkommen mit anderen, allgemeines Wohlbefinden, Zufriedenheit mit verschiedenen Lebensbereichen und Einschätzung des Gesundheitszustandes. Zusätzlich kann die Mutter eine Einschätzung ihrer allgemeinen Gesundheit und der Wirkung ihres Kindes auf sie hinsichtlich ihrer Befindlichkeit und seines Gesundheitszustandes durchführen. Der Fragebogen kann in einem Zeitraum von etwa 20 Minuten beantwortet werden.

Die benutzten Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität umfassen die zu erwartende Altersspannbreite der Kinder mit Kraniopharyngeom. Ihre Sensitivität für Veränderungen im Zeitverlauf ist überprüft und berücksichtigt so die entwicklungsbedingten Veränderungen der Kinder. Die generischen Instrumente LKJ-J, CHQ-PF 28 sind an Populationen von Kindern und Jugendlichen getestet und haben den notwendigen Hintergrund zum Vergleich der „Norm“ mit den im Projekt zu erfassenden Abweichungen bei den Patienten. Das Instrument (PEDQOL) ergänzt Fragen, die sich spezifischer auf die Erkrankung der Kinder und deren Folgen beziehen.

Bei allen Kindern soll ebenfalls eine ausführliche Sozialanamnese über Familienstatus, Anzahl der Geschwister und Ausbildungsstatus in Ergänzung zur Krankheitsanamnese erhoben werden.

Die prospektive Erhebung der Lebensqualität bei Kraniopharyngeompatienten erfolgt zu verschiedenen Zeitpunkten unter Therapie, wie auch in der Nachsorge abgestimmt auf die verschiedenen Behandlungsoptionen. Der erste **Erhebungszeitpunkt**, sollte wenn immer möglich **vor der Operation** liegen. Eine zweite Evaluation sollte dann **3 Monate nach Operation**, eine dritte, **4 Wochen nach Ende einer durchgeführten Strahlentherapie** und eine vierte Bewertung **1 Jahr nach Therapieende** erfolgen.

Datenauswertung

Die Datensammlung der Lebensqualitätsdaten und deren Auswertung erfolgen in Düsseldorf, da dort bereits entsprechende Datenbanken vorhanden sind. In regelmäßigen Abständen finden Datenabgleiche mit der Studienzentrale in Oldenburg statt, um Korrelationen zu klinischen Daten erstellen zu können.

**Die Verwendung des PEDQOL-Fragebogens ist nur
im Rahmen der vorliegenden Studie gestattet.
Jede weitere Anwendung und Verbreitung ist untersagt!**

6.6 Übersicht der Instrumentarien zur neuropsychologischen Untersuchung und Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Einsatzbereich	Testverfahren	Altersbereich	Dauer (ca.)
Neuropsychologie:			
Intellektuelle Leistungsfähigkeit:	CPM (Raven)	4 bis 11 Jahre	15 min.
Visumotorische Leistungsfähigkeit:	VMI	Ab 3 Jahre	20 Min.
Reaktionsvermögen:	ReacT	Ab 4 Jahre	5 Min.
Feinmotorik:	Tapping	Ab 4 Jahre	5 Min.
Aufmerksamkeit, Konzentration:	CPT	Ab 6 Jahre	8 Min.
Gesundheitszustand	FMH	0;1 – 18 Jahre	5 Min.
Elternfragebogen zu Verhalten/ psychosozialer Funktionalität:	CBCL	4 bis 18 Jahre	20 Min.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität:			
	PEDQOL	(6)8-18 Jahre	20 Min.
	Flechtner J	13 – 18 Jahre	20 Min.
	CHQ-PF28	5 – 15 Jahre	20 Min.

Das **Instrumentarium zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität** der Studie wird weitgehend auch in der Studie zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Spätfolgen bei krebskranken Kindern und Jugendlichen (des Pädiatrischen Kompetenznetzwerks Onkologie und Hämatologie, Studienleitung: Fr.Dr.G.Calaminus, Düsseldorf) verwendet. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, krankheitsspezifische Beeinträchtigungen der Lebensqualität von Kraniopharyngeompatienten mit denen anderer Hirntumorpatienten zu vergleichen.

Die **neuropsychologischen Instrumentarien**, testpsychologischen Materialien (CPM/VMI) und Auswertungsbögen bzw. Programme werden den teilnehmenden Zentren für jeden Patienten von der Studienzentrale zur Verfügung gestellt und nach Meldung zugesandt. Die benutzten Protokollbögen sollen mit anderen Materialien des Patienten an die Studienzentrale zurückgesendet werden. Die **computerorientierten neuropsychologischen Tests** der wissenschaftlichen Begleituntersuchung (s.Seite 83) benötigen eine Eingabetaste, die, falls sie noch nicht durch die neuropsychologischen ALL/Hirntumorstudien vorhanden ist, für diese Untersuchung zur Verfügung gestellt wird. Am Durchführungsort muß ein Computer vorhanden sein, der eine 3,5“ Diskette lesen kann und grundsätzlich ein DOS System laden kann (ab Prozessor 286). Die von der Studienzentrale zugesendete Startdiskette soll nach der Durchführung der Computeruntersuchungen ebenso an die Studienleitung zurückgeschickt werden. Sie enthält die Patiententestdaten.

6.7. Messung der Knochendichte (pQCT) und Körperzusammensetzung (DEXA):

Hypogonadismus und Wachstumshormonmangel führen unbehandelt zur Reduktion der Knochenmasse und prädisponieren zur Osteoporose. Eine Kortisonsubstitutionstherapie stellt bei Überdosierung ebenfalls einen Risikofaktor für die Osteoporoseentstehung dar. Insbesondere bei extremem Übergewicht der Patienten resultiert dies frühzeitig in klinischen Beschwerden.

Die Messung der Knochendichte postoperativ und im weiteren Verlauf ermöglicht Aussagen zu Inzidenz und Risikofaktoren für eine Reduktion der Knochenmasse von Kraniopharyngeompatienten. Die Durchführung einer Knochendichtemessung mittels **peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT)** zur Dokumentation des postoperativen Ausgangsbefundes wird im ersten postoperativen Jahr empfohlen. Im weiteren postoperativen Verlauf sollten Knochendichtemessungen mittels pQCT regelmässig alle 2 Jahre erfolgen.

Die Daten der pQCT-Messungen (s. Datenerhebungsbogen Knochendichte / Körperzusammensetzung S.103) werden korreliert mit den Daten zur endokrinologischen Verlaufsdagnostik und Therapie.

Die Messung der Ganzkörperzusammensetzung mittels **Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)** ermöglicht eine Objektivierung des Körperfettgehaltes und damit eine valide Gradierung der Adipositas (Van Loan 1992). Die DEXA-Daten sind elementarer Bestandteil der Untersuchung zu Inzidenz, Risikofaktoren und Therapie (Rehabilitation) der Adipositas von Kraniopharyngeompatienten. Insofern wird eine Messung der Körperzusammensetzung mittels DEXA im ersten postoperativen Jahr (ca. 3 Monate nach Operation) empfohlen. Bei Entwicklung einer Adipositas (BMI > 97. Perzentile, s.S. 121) werden regelmässige Verlaufsuntersuchungen zur Körperzusammensetzung mittels DEXA alle 2 Jahre empfohlen.

Vergleichbar mit der Knochenalterbestimmung mittels Carpogramm verstehen sich die nuklearmedizinischen Untersuchungen zur Knochendichtemessung (pQCT) und Körperzusammensetzung (DEXA) als empfohlene Indikationsuntersuchung. Die Gesamtstrahlenbelastung der Untersuchungen beträgt ca. 0,01 mSievert und entspricht damit ca. 1/100 der natürlichen jährlichen Exposition und ist um den Faktor 100 niedriger als die Strahlenbelastung einer CT-Untersuchung an einem modernen CT-Gerät.

- **Knochendichtemessung (pQCT) alle 2 Jahre bei allen Patienten**
- **Körperzusammensetzung (DEXA) alle 2 Jahre nur adipöse Patienten (BMI>97.P.)**

6.8. Endokrinologische Verlaufsdagnostik:**Zeitlicher Ablaufplan:**

	3. Mo	6. Mo	9. Mo	1x/ Jahr	Alle 2 Jahre	Bemerkung:	
	nach Operation						
Anthropometrie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		KA Greulich & Pyle Die häufige Frequenz der endokrinol. Verlaufsdagnostik im 1. Jahr post-OP zielt auf eine Analyse hormon.Faktoren für die früh-postoperative Gewichtszunahme Serum (1ml) an Studienleitung	
Carpogramm				<input type="radio"/>			
Knochendichte (pQCT)	<input type="radio"/>				<input type="radio"/>		
T4, ft4, TSH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
IGFBP-3 oder IGF-I	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Cortisoltagesprofil im Speichel oder Serum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
oder: f Cortisol 24h SU	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
DHEAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
LH / FSH (nur pub. Patienten)	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>			
Prolaktin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Neurotransmitter (Leptin, Neuropeptid Y)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Bei adipösen Patienten:							Untersuchung nur bei Adipositas (BMI>97.P., s.S.121)
Oraler Glukosetoleranztest	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>			
HbA _{1c}	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>			
Körperzusammensetzung (DEXA)	<input type="radio"/>				<input type="radio"/>		
Endokrinologische Testung:						Endokrine Testung stationär ca. 3 Monate post-OP durchführen. Medikation zuvor nach Plan absetzen. (s.nächste Seite) GnRH-Test nur bei Patienten > 14 Jahre.	
CRH-Test	<input type="radio"/>						
TRH-Test	<input type="radio"/>						
GnRH-Test (Pat.>14 Jahre)	<input type="radio"/>						
Insulintoleranztest	<input type="radio"/>						
Argininbelastung	<input type="radio"/>						
GHRH-Test	<input type="radio"/>						

Ca. 3 Monate nach Operation wird die **stationäre Durchführung endokrinologischer Diagnostik** empfohlen, um endokrine **Ausfälle nachzuweisen bzw. auszuschliessen**. Hierbei sollten Wachstumshormon-Stimulationsteste, Releasinghormonteste (TRH-, CRF-, GHRH- und bei Patienten > 14 Jahren GnRH-Teste) sowie ein Cortisoltagesprofil im Serum bzw Speichel oder die Bestimmung des freiesn Cortisols im 24h-Sammelurin nach vorherigem Absetzen/Ausschleichen der Medikation durchgeführt werden.

Ausschleichen/Absetzen der Medikation vor endokriner Diagnostik (3 Mo post-OP):

Hydrocortison: Ein abruptes Absetzen der Hydrocortisonmedikation würde nach einer Substitutionsdauer von 3 Monaten aufgrund der Suppression der Nebennierenrindenfunktion auch beim Gesunden zu einem primären Hypocortisolismus führen. Daher ist das „abrupte“ Absetzen der Hydrocortison-Medikation kontraindiziert und eine Gefahr für den Patienten.

Die Medikation sollte ab der 8. postoperativen Woche unter regelmässiger, wöchentlicher klinischer Kontrolle des Patienten ausgeschlichen werden. Bei Patienten, deren Hypophyse sicher operativ identifiziert werden konnte und reseziert werden musste, erübrigt sich der Auslassversuch und CRF-Test. Bei unklarer operativer Situation hinsichtlich einer Schonung der Hypophyse bzw. deren sicherem Erhalt wird empfohlen, die tägliche Hydrocortison-Substitutionsdosis in wöchentlichen Schritten zu halbieren und die Dosisverteilung (morgendliche Dosis ca. 50% der Tagesdosis) beizubehalten. Bei interkurrenten Infekten oder sonstigen Stresssituationen sollte das Ausschleichen der Hydrocortisonmedikation bzw. die stationäre Diagnostik im 3. postoperativen Monat aufgeschoben werden.

Thyroxin: Bei unklarer operativer Situation hinsichtlich einer Schonung der Hypophyse bzw. deren sicherem Erhalt wird empfohlen, vier Wochen vor stationärer endokrinologischer Diagnostik im 3. postoperativen Monat (basale und TRH-simulierte Schilddrüsenparameter) die L-Thyroxinmedikation abzusetzen.

Im ersten postoperativen Jahr:

- Zur Untersuchung **hormoneller Ursachen für die in 50% der Fälle früh-postoperativ, im ersten post-operativen Jahr einsetzende Gewichtszunahme** und Entwicklung einer ausgeprägten Adipositas wird die Messung folgender Parameter in 3-monatigem Abstand im ersten postoperativen Jahr empfohlen:
 - Anthropometrische Daten,
 - IGF-BP-3 und/oder IGF-I,
 - Schilddrüsenparameter (T4, fT4, TSH),
 - Cortisolprofil im Serum oder Speichel, oder freies Cortisol im 24h-Sammelurin,
- Es wird gebeten bei jeder Blutentnahme jeweils 1 ml Serum zu asservieren und der Studienleitung zur Bestimmung von Neurotransmittern (Leptin, Neuropeptid Y) gesammelt zukommen zu lassen.
- Knochendichtemessung (pQCT) und DEXA (einmalig, unabhängig vom BMI)
- Knochenalter nach Greulich & Pyle / Carpogramm (einmal pro Jahr),

Ab dem zweiten postoperativen Jahr: Jährliche Kontrollen

- Anthropometrische Daten,
- Knochenalter nach Greulich & Pyle / Carpogramm,
- IGF-BP-3 und/oder IGF-I,
- Schilddrüsenparameter (T4, fT4, TSH),
- Cortisolprofil im Serum oder Speichel, freies Cortisol im 24h-Sammelurin,
Die Kontrolle der Schilddrüsenwerte sowie des Cortisols im Serum/Speichel/Urin erfolgt unter Fortführung der Substitution entsprechender Hormone (L-Thyroxin, Hydrocortison), die hierzu nicht unterbrochen wird. Ziel der Diagnostik ist nicht der Nachweis eines sekundären/tertiären Hypocortisolismus/Hypothyreose sondern die Beurteilung der hormonellen Substitution und ggf. Therapieoptimierung. Die im Speichel radioimmunologisch gemessenen Cortisolkonzentrationen korrelieren gut mit den Serumkonzentrationen der Patienten (Aardal 1995).
- Prolaktin im Serum,
- Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS) im Serum,
- Knochendichte (pQCT) alle 2 Jahre,

- nur bei adipösen Patienten (BMI>97.P.): HbA_{1c}, (einmal pro Jahr),
Oraler Glukosetoleranztest (1x pro Jahr),
Körperzusammensetzung (alle 2 Jahre)
- bei Auffälligkeiten, die den Verdacht auf endokrine Ausfälle nahelegen (Polyurie/
Polydypsie, Adynamie, extreme Gewichtszunahme, pathologische Wachstumsrate),
werden vorzeitige Wiedervorstellungen zur weiteren Diagnostik notwendig,
- bei bislang nicht diagnostiziertem DI, Polyurie, Polydypsie, Nykturie: Einfuhr/Ausfuhr,
spez. Gewicht im Morgenurin, Serumelektrolyte und Osmolalität, DDAVP-Test,
- bei ausbleibender Pubertätsentwicklung (Tanner PH I, B I, G I im Alter von E≥13J.
Γ≥14J.), vorzeitiger Pubertätsentwicklung (Pubarche/Thelarche E<8J.; Γ<9J.) oder
Hypogonadismus: GnRH-Test, Östradiol, Testosteron im Serum,
- bei path. IGFBP-3/IGF-I, path. Wachstumsrate oder path. Gewichtszunahme:
Wachstumshormonstimulationstests (Insulintoleranztest, Arginintest, GHRH-Test; soweit
noch nicht durchgeführt),
- bei pathologisch erniedrigten Schilddrüsenparametern (T4, fT4, TSH): TRH-Test

**Die häufige Frequenz der Kontrollen endokrinologischer Parameter
im ersten post-operativen Jahr (alle 3 Mo) wird empfohlen
zur Abklärung hormoneller Ursachen der früh einsetzenden Gewichtszunahme
adipöser Kraniopharyngeompatienten.**

7. Pathologie

Aufgrund der Schwierigkeiten, die die exakte Zuordnung Hirntumoren im Kindesalter oft bereitet, hält die Studienleitung es für unabdingbar, dass die Tumorproben aller, in die Kraniopharyngeomstudie gemeldeter Patienten einer einheitlichen Beurteilung unterzogen werden. Daher sollten von jedem Patienten repräsentative Paraffinblöcke bzw. Ausstriche der Zystenflüssigkeit an das Hirntumorreferenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie in Bonn gesandt werden. Alle eingesandten Blöcke werden nach Bearbeitung umgehend wieder zurückgegeben. Das Material soll dort mit konventionellen lichtmikroskopischen Färbeverfahren und mit immunhistochemischen Reaktionen untersucht werden. Bei ungewöhnlichen und diagnostisch schwierigen Fällen werden dort weitere auswärtige Experten konsiliarisch zu Rate gezogen. Alle Befunde werden auf einem für diese Therapiestudie konzipierten Berichtbogen erstellt und sowohl dem einsendenden örtlichen Pathologen als auch dem Studiensekretariat übersandt. Standardisierte histopathologische Untersuchungsparameter jedes Patienten werden in einem Datenbankprogramm abgelegt. Das Untersuchungsmaterial und die Datenbank stehen allen an dieser Studie beteiligten Kollegen zur Mitbeurteilung zur Verfügung. Bei der Diagnosestellung werden die Klassifikationskriterien der WHO zu Grunde gelegt, dabei soll die neue Fassung der WHO-Klassifikation zur Anwendung kommen (Kleihues 1996).

Referenzpathologie:

Prof. Dr. O.D.Wiestler
Institut für Neuropathologie
Universitätskliniken Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 BONN

Tel.: 0228-2876602, Fax: 0228-2874331
E-Mail: neuropath@uni-bonn.de

Da im Rahmen dieser Studie als wissenschaftliche Begleituntersuchung auch Tumormaterial hinsichtlich der Expression von Leptin- und Neuropeptid-Y-Rezeptoren untersucht wird, möchte die Studienleitung an alle Therapiezentren appellieren, Material für die genannten Untersuchungen zur Verfügung zu stellen. Für die genannten Untersuchungen wird neben einer unfixierten Tumorgewebeprobe auch eine Blutprobe (5 ml Heparinblut) als Quelle für Referenz-DNA benötigt (s.Anhang: Wiss. Begleituntersuchungen S.83).

Das Tumormaterial und zeitgleich entnommene Serum-, Liquor- und Zystenflüssigkeitsproben werden in einer Gewebe-/Materialbank asserviert. Auf Anfrage und mit Zustimmung der Studienkommission wird Material für weitere wissenschaftliche Untersuchungen anderen Zentren zur Verfügung gestellt.

8. Therapie:

8.1. Neurochirurgische Therapie

Der Versuch einer op-mikroskopisch kompletten Resektion unter Erhalt der Funktion der Nachbarregionen sollte bei Erstdiagnose eines Kraniopharyngeoms im Kindes- und Jugendalter als Therapie der 1. Wahl mit in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung über die operative Radikalität wird intraoperativ vom Operateur anhand der anatomischen Gegebenheiten getroffen.

Der Eingriff sollte von einem auf dem Gebiet erfahrenen Operateur vorgenommen werden. Eine Nachuntersuchung von 139 Kindern mit Kraniopharyngeom, die op-mikroskopisch radikal operiert wurden, ergab, dass die Lebensqualität der Patienten signifikant von der Erfahrung des operierenden Neurochirurgen abhing. Wenn ein Neurochirurg operierte, der zwei oder mehr Kraniopharyngeome pro Jahr resezierte, hatten die Patienten eine postoperative Lebensqualität, die in 87% der Fälle als gut eingestuft wurde. Hatte der Operateur weniger als zwei Kraniopharyngeome pro Jahr reseziert, wurde die Lebensqualität der von ihm radikal operierten Kraniopharyngeompatienten nur in 52% der Fälle als gut klassifiziert (Sanford 1994).

Die Studie Kraniopharyngeom 2000 ist als Beobachtungsstudie konzipiert, die Daten zum therapeutischen Vorgehen und zum postoperativen Outcome der Patienten sammelt. Empfehlungen zum operativen Vorgehen können mangels valider Daten nicht gegeben werden. Ziel der Studie ist es, anhand prospektiv erhobener Daten zum Remissionsstatus und der Lebensqualität, Hypothesen zur Effizienz und Verträglichkeit der derzeit angewandten Therapiestrategien zu generieren, die es in einer Folgestudie prospektiv zu prüfen gilt.

8.2. Strahlentherapie des Kraniopharyngeoms

Grundsätzlich wird ein **kombiniertes neurochirurgisches und strahlentherapeutisches Vorgehen** angestrebt, was auch eine gemeinsame präoperative Vorbesprechung sinnvoll erscheinen läßt. Folgende Strategie wird vorgeschlagen:

- Bei neurochirurgischer Totalexstirpation (R_0) abwartendes Verhalten,
- Im Rezidivfall erneute operative neurochirurgische Intervention mit postoperativer Nachbestrahlung,
- Bei Inoperabilität R_1 oder R_2 -Resektion (subtotal, partiell):
 - a.) **anschliessende lokale Bestrahlung** mit 50,4 - 54 Gy Zielvolumendosis (ICRU₅₀) (Einzeldosis 1,8 Gy), **oder:**
 - b.) **abwartendes Verhalten**, bei Progredienz Vorgehen wie unter a.)
- Für Kinder unter 6 Jahren sollte bei subtotaler Resektion ggf. zunächst eine Nachbeobachtung zur Beurteilung der Tumorprogression in Erwägung gezogen werden. Es sollte nur in Ausnahmefällen eine Strahlentherapie durchgeführt werden.

Technik

Sowohl die Erfahrung der letzten Jahrzehnte bei der Strahlentherapie des Kraniopharyngeoms als auch die kontinuierliche Weiterentwicklung der strahlentherapeutischen Techniken führten zu einer klaren strahlentherapeutischen Vorgehensweise.

Die strahlentherapeutische Behandlung des Kraniopharyngeoms bedarf des Einsatzes optimaler Techniken. Hierzu ist insbesondere eine zuverlässige Immobilisation, d.h. täglich reproduzierbare Lagerung erforderlich. Es kann sowohl ein Aufbißsystem als auch eine individuelle thermoplastische Gesichtsmaske / Stereotaxiemaske verwendet werden. Die Genauigkeit der täglichen Lagerung sollte in 95% der Applikationen bei 2-3 mm liegen.

Die Planung des Zielvolumens muß zum einen mittels der Bildkorrelation von CT und/oder MRT anhand der makroskopischen Raumforderung erfolgen und mit dem Operateur abgeklärt werden. Dies bedeutet, daß nur makroskopischer Rest (R_2) bzw. der vom Neurochirurgen fraglich im Gesunden resezierte (R_1) Bereich behandelt werden sollte. Dabei richtet sich der einzuhaltende Sicherheitssaum nach der Sicherheit der Angaben von Bildgebung/Operateur, sollte aber im Allgemeinen 5 mm nicht überschreiten. An einzelnen Anteilen wie dem Chiasma opticum kann unter Berücksichtigung der Genauigkeit der Lagerung, medizinischen Interpretations-grenzen der zugrunde liegenden bildgebenden Verfahren sowie der Information durch den Operateur der Sicherheitssaum knapper als 5 mm erfolgen. Bei Hypothalamusinfiltration ist ein entsprechend größerer Sicherheitsabstand auch bei der MRT-Planung nötig.

Zum Schutz strahlenempfindlicher Strukturen und um den maximalen Dosisabfall zu gesunden Strukturen zu gewährleisten, sind eine dreidimensionale Planung sowie Mehrfeldertechniken mit individuellen Feldformen (Kollimierung) anzuwenden. Die Einzeldosis wird auf 1,8 Gy festgelegt bei einer zu erreichenden Gesamtdosis von 50,4 - 54 Gy. Die Behandlung erfolgt an fünf Tagen in der Woche. Behandlungspausen sind nicht vorgesehen.

Neben dem Erfassungsbogen für Strahlentherapie bitten wir um Zusendung des Bestrahlungsplanes sowie der Feldsimulationen mit Feldkontrollaufnahmen sowie der Ersteinstellung auch mindestens einmalig unter Therapie.

Aus strahlenbiologischen Gründen hat die stereotaktische Einzeitkonvergenzbestrahlung (Linearbeschleunigung/Gamma-Knife) bei der Behandlung von Kraniopharyngeomen aus Sicht der Studienverfasser keinen Stellenwert. Wie weit jedoch im Einzelfall bei sehr kleinem Tumorrest oder R_1 -Situation in einem klar umgrenzten Bereich eine stereotaktische Einzeitkonvergenzbestrahlung als primäre Behandlung oder als Aufsättigung sinnvoll sein kann, ist derzeit nicht zu klären. Aus diesem Grund können hier auch keine verbindlichen Zielvolumen- oder Dosisangaben gemacht werden. Die Vorgehensweise liegt dann beim behandelnden Radioonkologen.

Als alternative, experimentelle Therapieform bei vorwiegend monozystischen Kraniopharyngeomrezidiven ist die stereotaktische Instillation von Radioisotopen wie ^{90}Y trium zu diskutieren (Lunsford 1994). Als pathophysiologische Wirkungsweise wird die radiogene Fibrose und funktionelle Zerstörung des flüssigkeitsproduzierenden Zystenepithels postuliert. Die Rückbildung der Zyste kann in 80–88 % erreicht werden, und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80% wird angegeben (Voges 1997). Diese Behandlungsmethode ist jedoch auf zystische Kraniopharyngeome beschränkt und sollte nur bei Rezidiven nach Operation und nach perkutaner Strahlenbehandlung in Erwägung gezogen werden. Vor Instillation von Radioisotopen sollte neuroradiologisch abgeklärt werden, ob die Zyste eine Leckage zum Liquorraum aufweist. Bei Nachweis einer solchen Leckage ist die Instillation aufgrund der Nebenwirkungen nach Übertritt des Radioisotops in den Liquorraum und in die systemische Zirkulation kontraindiziert.

8.3. Therapie bei Rezidiv oder Progression eines Tumorrestes nach subtotaler Resektion

Bei Tumorrezidiv kommen in Abhängigkeit von Lokalisation und Alter des Patienten sowie Wachstumsprogression eine erneute Resektion und/oder die strahlentherapeutische Behandlung in Frage. Bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren sollte wegen der altersbedingten Vulnerabilität des umliegenden Hirngewebes eine Strahlentherapie nur in Ausnahmefällen erfolgen.

Die Drainage vorwiegend zystischer Rezidive mittels Zystenkateter beeinflusst nicht das Wachstum solider Tumoranteile und kann kompliziert werden durch Katheterokklusionen. Das Auftreten weiterer Zysten erfordert erneute (operative) Intervention. Die Implantation eines Rickhamreservoirs eröffnet die Möglichkeit/Notwendigkeit wiederholter Zystenentlastungen und schafft häufig nur vorübergehend eine Druckentlastung. Die radikale Resektion eines Kraniopharyngeomrezidivs wird erschwert durch lokale postoperative Veränderungen nach Primär-OP, die die Abgrenzbarkeit des Kraniopharyngeomrezidivs oder Resttumors gegenüber Gefäßen, Nerven und Hirngewebe (insbesondere im Hypothalamusbereich) erschweren.

Instillation von sklerosierenden Substanzen in Tumorzysten (z.B. Bleomycin)

Die Instillation von sklerosierenden Substanzen in Kraniopharyngeomzysten (Bleomycin) über einen stereotaktisch oder offen implantierten Zystenkateter hat ihre Bedeutung als therapeutische Massnahme bei vorwiegend zystischem Rezidiv und schwieriger anatomischer Situation hinsichtlich einer erneuten Resektion (Cavalheiro 1996). Vor Instillation wird der radiologische Ausschluss eines Kontrastmittel-Lecks gefordert. Darüberhinaus sollte die Zystenmembran eine ausreichende Dicke (min. mm, Prof. Dr. Sörensen, pers. Mitteilung) aufweisen. Cavalheiro et al. instillierten 10 mg Bleomycin täglich über 8 Tage, nachdem zuvor jeweils Zystenflüssigkeit aspiriert wurde. Takahashi et al. behandelten 7 Kraniopharyngeompatienten (Alter: 2-13 Jahre) zwei Wochen nach Biopsie und Implantation eines Omayo-Reservoirs mittels Instillation von Bleomycin (1-5 mg/jeden 2.Tag; Range der Kumulativdosis: 13-95 mg). Eine Beeinflussung des Wachstums solider Tumoranteile durch Instillation sklerosierender Substanzen in zystische oder solide Tumorkompartimente ist nicht zu erwarten (Takahashi 1985).

8.4. Definitionen der Resektion und des Tumorresponse nach Strahlentherapie

Für die Studie Kraniopharyngeom 2000 wurden in Anlehnung an die Low grade glioma study (HIT-LGGS) in modifizierter Form die Minimalkriterien zur Definition des Resektionsausmasses und des Response nach Strahlentherapie übernommen, wie sie durch das Hirntumor-Subcommittee der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP) entwickelt wurden (Gnekow 1995).

Intendierte Operationsradikalität:

- Intendierte Totalexstirpation
- Intendierte subtotale/partielle Resektion
- Intendierte Probebiopsie

Ausmass der Resektion:

Die Klassifikation des Resektionsausmasses sollte sich auf die neuroradiologischen sowie auf die chirurgischen Angaben stützen. Sie sollte jedoch vorrangig eine neuroradiologische Klassifikation sein, die gestützt wird durch den OP-Bericht. Zu berücksichtigen sind sowohl solide als auch reproduzierbar zystische Anteile des Tumors. Die Auswertung des neuroradiologischen Referenzzentrums berücksichtigt beide Tumorformen.

Resektionsausmass – chirurgisches Urteil

- S1** – totale Resektion, op-mikroskopisch kein erkennbarer Resttumor, Zystenmembran komplett reseziert
- S2** – erkennbarer Resttumor < 1,5 cm, möglicherweise repräsentiert dies eine lokale Tumorinvasion
- S3** – Resttumor von einer Grösse > 1,5 cm
- S4** – Biopsie
- S5** – Zystenpunktion, Zystendrainage

Ausmass der Resektion – radiologische Befundung

- R1** – kein erkennbarer Resttumor auf dem postoperativen CT oder MRT, das ohne und mit Kontrastmittelgabe durchgeführt wurde (total)
- R2** – girlandenförmige Anreicherung des Kontrastmittels im Bereich der Operationshöhle (Rand) bzw. Zystenmembran und / oder einzelne Verkalkungsstruktur
- R3** – Resttumor einer ausmessbaren Grösse (Produkt von 2 Durchmessern – „lump“) oder reproduzierbare Zyste (Produkt von 2 Durchmessern)
- R4** – keine erkennbaren Veränderungen im Vergleich zur präoperativen Tumorgrosse (minimale Veränderungen) bzw. Zystengrosse

	Radiologie	Chirurgie
I Total	R1 Total	S1 Total
II Subtotal	R1/R2 Total oder Rand/Kalk	S2, winziger Resttumor, örtliche Invasion
III Partial	R3 erkennbarer Tumorrest	S1/S3 jeder Rest
IV Biopsie	R4 minimale Veränderung	S4 Biopsie
V Zystenentlastung	R2-R4	S5 Zystenpunktion/Drainage

Eine **vollständige Resektion** kann nur konstatiert werden, wenn chirurgische und radiologische Beurteilung übereinstimmen (S1-R1).

Subtotale Resektion: Sollte intraoperativ ein kleiner Resttumor zurückgelassen werden, der möglicherweise lokal invasives Wachstum darstellt, so kann bei der neuroradiologischen Untersuchung eine girlandenförmige Kontrastmittelanreicherung oder eine isolierte Verkalkungsstruktur erkennbar sein oder auch nicht (S2, R1-2).

Partielle Resektion: Sollte die postoperative neuroradiologische Untersuchung einen messbaren Tumor einer definierbaren Grösse zeigen, kann die chirurgische Beurteilung übereinstimmen oder nicht (S1-3, R3).

Biopsie: Falls nur eine Biopsie durchgeführt wurde, sollten der Operationsbericht und die radiologischen Befunde übereinstimmen (S4, R4).

Somit definieren sich die unterschiedlichen Ausmasse einer chirurgischen Resektion folgendermassen:

Totale Resektion:

Zum Zeitpunkt des Operationsendes wurde kein erkennbarer Tumor in der Operationshöhle zurückgelassen (entsprechend dem Operationsbericht). Etwaige Zysten wurde entlastet und die Zystenmembran komplett reseziert. Dieser Befund wird durch die postoperative Untersuchung mittels CT/MRT mit Kontrastmittel bestätigt.

Inkomplette Resektion / subtotale / partielle Resektion:

Jeder postoperative Tumorrest, der durch die postoperative Untersuchung mittels CT oder Kernspintomographie vor und nach KM bestätigt wird. In diesem Fall muss das Ausmass der Tumorresektion durch den Vergleich von prä- und postoperativen Kontrastmittel-CT/ Kernspin-Bildern bewertet werden.

Biopsie:

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

Zystenentlastung:

Der chirurgische Eingriff wird ausschliesslich zur operativen Entlastung einer Zyste per Punktion, Zystenwandfensterung oder Implantation eines Katheters vorgenommen. Die Diagnosestellung erfolgt anhand der zytologischen Untersuchung der Zystenflüssigkeit.

Kriterien der neuroradiologischen Tumorresponse:

Komplette Response:

Keine radiologischen Hinweise für einen Tumorrest auf Kontrastmittel-CT/MRT-Bildern.

Partielle Response:

Tumorreduktion um über 50%, gemessen am Produkt aus den zwei grössten, senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser des soliden Tumors in einer Ebene.

Objektive Response:

Verminderung der Grösse aller eindeutigen Tumorreste zwischen 25 und 50% radiologisch. Es bestehen keine Hinweise auf Tumorprogression und keine erkennbaren neuen Tumorerläsionen.

Stabile Erkrankung:

Tumolvolumenreduktion um weniger als 25%; gemessen an dem Punkt der zwei maximalen, senkrecht zueinander stehenden Tumordurchmesser. Es besteht kein radiologischer Hinweis für eine Tumorprogression.

Tumorprogression:

Jeder radiologische oder klinische Hinweis auf eine Tumorprogression mit einer Tumolvolumenzunahme von > 25% oder Nachweis neuer Läsionen.

Die Entwicklung eines isolierten Hydrocephalus oder andere Hinweise für eine mögliche Tumorprogression sollten nicht zwangsweise als Ausdruck eines Tumorwachstums gewertet werden. Es sollte sorgfältig danach gesucht werden, ob eine neurologische Verschlechterung z.B. im Gefolge eines gesteigerten Kortisonbedarfs in Stresssituationen, sonstiger endokriner Defizienzen, Krampfanfälle oder postiktaler Störungen vorliegen.

Komplette, partielle, objektive Response und stabile Erkrankung werden als positive Response im Rahmen dieser Studie betrachtet.

8.5. Medikamentöse Therapie

8.5.1. Diabetes Insipidus centralis:

Mittel der Wahl zur Behandlung des Diabetes Insipidus centralis ist Desmopressin (DDAVP: 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin, Minirin®). DDAVP ist ein Vasopressin-Arginin Analog, das nur an den antidiuretischen V2-Vasopressin-Rezeptoren bindet und deshalb keine pressorischen Nebenwirkungen hat. Bedingt durch die fehlende α -Aminogruppe hat DDAVP im Vergleich zu AVP eine deutlich verlängerte Halbwertszeit.

Derzeit in Deutschland verfügbare Präparationen von Desmopressin (DDAVP)

Handelsname	Applikation	Konzentration	Einzeldosis	Wirkdauer
Minirin mit Rhinyle®	Nasenlösung	250 ug / 2.5 ml	5 – 20 ug	8 – 20 h
Minirin Rhinette®	Einzeldosispipetten zur nasalen Anw.	20 ug / 0,2 ml	20 ug	8 – 20 h
Minirin-Dosierspray®	Nasenspray	ca.10ug / Hub	10 – 30 ug	8 – 20 h
DDVP 0,1 mg Tbl.® Minirin 0,2 mg Tbl.®	Tabletten	100 ug Tabl. 200 ug Tabl.	0.1 – 0.8 mg	12 h
Minirin parenteral®	Subkutane, intramuskuläre, intravenöse Inj.	4 ug / ml	1 – 4 ug	12 – 24 h

Die antidiuretische Wirkung einer intranasalen Gabe von 20 ug DDAVP hält ungefähr 10 h an. Die Bioverfügbarkeit intranasal beträgt etwa 10% und oral 1%. 20 ug DDAVP intranasal, 1 ug DDAVP i.v. und 400-600 ug oral stellen in etwa äquivalente Einzeldosen dar mit allerdings grossen intra- und interindividuellen Schwankungen.

Perioperativ Therapie des Diabetes Insipidus centralis:

Massnahmen: Substitution von ADH (DDAVP), intraoperativ und in der früh-postoperativen Phase, exakte Bilanzierung und Titration der Salz-Wasserhaushaltes mittels kontinuierlicher DDAVP-Infusion, intravenöser Dauertropfinfusion und Salzzufuhr, Blasenkatheter, Monitoring von spezifischem Gewicht / Osmolalität im Urin und Serumelektrolyten.

Behandlungsstrategie (nach Lehrnbecher 1998):

- Exakte und permanente Kontrolle von Einfuhr und Ausfuhr (Blasenkatheter),
- Bei Polyurie errechnet sich die notwendige intravenöse Flüssigkeitssubstitution aus Urinvolumen + Perspiratio insensibilis,

- Während polyurischer Phasen wird Flüssigkeit ausschliesslich in Form von NaCl-freien Infusionslösungen i.v. ersetzt,
- Falls die Zeichen eines Diabetes Insipidus centralis (Polyurie) für mehr als 2 h persistieren oder die Flüssigkeitsverluste über die Urinausscheidung nicht mehr substituiert werden können:
 - 1.) DDAVP i.v. in niedriger Dosierung (4-20 ng/kg i.v. als Bolus),
 - 2.) Flüssigkeitszufuhr zurücknehmen,
 - 3.) Wechsel der Flüssigkeitssubstitution auf i.v. Infusionslösungen mit hohem NaCl-Gehalt (0.7-0.9% NaCl),
- Bei Persistenz der Polyurie: Erneute i.v. Bolus-Gabe einer höheren DDAVP-Dosis,
- Bei erneuter Polyurie: Wiederholung der i.v. Bolus-Gabe von DDAVP,
- In seltenen Fällen kann es passager zu einem SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) kommen, das sich durch Oligurie ohne vorherige DDAVP-Applikation, Anstieg der Osmolalität/spez.Gewicht im Urin und Absinken der Serum-Na-Konzentration äussert.
- Bei Anzeichen eines SIADH:
 - 1.) sofortige Flüssigkeitsrestriktion der i.v. Zufuhr
 - 2.) Ersatz der i.v.-Infusionslösung durch Lösungen mit hohem NaCl-Gehalt (0.7-0.9% NaCl),

In Fällen von Diabetes Insipidus centralis und anscheinender Therapierefraktärität auf DDAVP sollte zunächst der individuell sehr unterschiedliche DDAVP-Bedarf bedacht und ggf. die Dosis weiter erhöht werden. Als Adjuvantien zur Verbesserung der DDAVP-Wirkung werden in der Literatur folgende Substanzen diskutiert (Reeves 1998):

Adjuvante Therapie bei Diabetes Insipidus centralis:

Pharmakon	Appli- kation	Dosis	Wirkdauer	Bemerkungen
Thiaziddiuretika	p.o.	50–100 mg/d	12 – 24 h	Hohes Serum-Na ⁺ mindert Effektivität
Chlorpropramid	p.o.	250-750 mg/d	24 – 36 h	Sinnvoll bei part. DI centr. Cave: Hypoglykämien !
Clofibrat	p.o.	250-500 mg alle 6-8 h	6 – 8 h	Sinnvoll bei part. DI centr. Cave: häufige NW !

Zentrales Salzverlustsyndrom:

Hyponatriämie vergesellschaftet mit gesteigerter Natriurese sind charakteristische Befunde eines zentralen Salzverlustsyndroms. Erhöhte Plasmakonzentrationen von brain natriuretic factor (BNF) und erniedrigte Serummineralokortikoidkonzentrationen werden als

pathogenetische Faktoren postuliert (Berendes 1997). Das zentrale Salzverlustsyndrom wurde bei Patienten mit unterschiedlichen ZNS-Erkrankungen u.a. bei sellären/parasellären Prozessen beschrieben (Nakayama 1999). Bei Hyponatriämie muss das Zentrale Salzverlustsyndrom differentialdiagnostisch vom SIADH abgegrenzt werden, da ein unterschiedliches therapeutisches Vorgehen resultiert (Ganong 1993; Laredo 1996). Flüssigkeitsrestriktion ist im Falle eines Zentralen Salzverlustsyndroms kontraindiziert. Ausreichende Substitution von Flüssigkeit und NaCl in Form von i.v.-Infusionslösung mit hohem NaCl-Gehalt werden notwendig. Bei Therapierefraktärität werden günstige Effekte einer mineralocortikoiden Medikation beschrieben. Sowohl Hydrocortison als auch Fludrocortison waren therapeutisch wirksam (Berendes 1992; Sakarcan 1998).

Langzeittherapie des Diabetes Insipidus centralis:

Für den Gebrauch bei Kindern und Säuglingen empfiehlt sich DDAVP-Nasenlösung (Minirin mit Rhinyle[®]) zu verwenden. Kleinkinder und Säuglinge benötigen häufig niedrigere Dosierungen (0.15-0.5 ug/kg/d), so dass sich empfiehlt, die DDAVP-Nasenlösung mit physiologischer Kochsalzlösung (1:10) zu verdünnen (d.h. 1 ug DDAVP = 0.1 ml der 1:10 verdünnten Minirin Rhinyle Lsg[®]). Für Patienten, die mehr als 10 ug DDAVP als Einzeldosis benötigen steht ein Dosierspray zur Verfügung (ca. 10ug/Hub).

Die parenterale Präparation von DDAVP findet ihre Anwendung als perioperative, venöse Dauertropfinfusion oder postoperativ bei beeinträchtigter nasaler Resorption insbesondere nach transssphenoidalem operativen Zugangsweg (0.03-0.12 ug/kg als ED).

Erster Schritt der Einstellung im Rahmen der Langzeittherapie des Diabetes Insipidus centralis ist die Gabe/Dosisfindung einer abendlichen DDAVP-Dosis, die es dem Patienten ermöglicht, ohne Nykturie durchzuschlafen. Die Dosis sollte so gewählt sein, dass es in den Morgenstunden zum Wiedereinsetzen der Diurese kommt. Der Minirinbedarf unterliegt grossen intra- und interindividuellen Schwankungen.

Überdosierung von DDAVP oder unkontrollierte Flüssigkeitsaufnahme unter DDAVP insbesondere bei Störungen des Durstempfindens können zur Überwässerung und Hyponatriämie führen. Erst nach Einsetzen der Polyurie darf die morgendliche DDAVP-Dosis verabreicht werden, die es idealerweise dem Patienten ermöglichen sollte ohne polyurische Phasen über den Tag zu kommen. Idealerweise erfolgt die Einstellung auf eine morgendliche und eine abendliche DDAVP-Gabe. In Einzelfällen sind häufigere Gaben nach Bedarf insbesondere um die Mittagszeit notwendig. In den ersten postoperativen Wochen muss mit einem wechselhaften DDAVP-Bedarf gerechnet werden. Im weiteren Verlauf ist bei Infekten der oberen Luftwege mit Rhinitis von einer reduzierten nasalen Resorptionsrate auszugehen, die eine Dosiserhöhung notwendig macht.

Perioperative Hirnödemp Prophylaxe (OBLIGAT): Dexamethason (ca. 8 mg / m² / KO / d)
in vier Einzeldosen, alle 6 h)

8.5.2. Hypocortisolismus:

Unter Dexamethasongabe zur Hirnödemprophylaxe erübrigt sich die perioperative Hydrocortisonsubstitution. Frühpostoperativ (nach wenigen Tagen postoperativ) Ausschleichen des Dexamethasons und überlappendes Umsetzen auf eine Hydrocortisonsubstitution (10-20 mg/qmKO/d, in 2-3 Dosen, ca. 50% der Tagesdosis morgens, ca. 30% mittags, ca. 20% abends). In Stresssituationen ist es notwendig die

Substitutionsdosis kurzfristig und vorübergehend zu verdreifachen. Die Substitutionstherapie mit Hydrocortison ist im Notfallausweis zu vermerken.

8.5.3. Hypothyreose:

Substitution mit Levothyroxin (ca. 100ug/qmKO/d p.o.). Kontrolle der Schilddrüsenparameter (T4, fT4, TSH) 6-8 Wo nach Therapiebeginn, anschl. in (6-)12 monatigem Abstand bzw. bei klinischen Auffälligkeiten (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, etc.).

8.5.4. Wachstumshormonmangel:

Ein hypothalamisch-hypophysärer Wachstumshormonmangel sollte vor Substitution rekombinanten Wachstumshormons mittels Testung (geplant bei Nachsorgeuntersuchung 3 Monate nach OP/Kraniopharyngeomdiagnose) laborchemisch nachgewiesen werden. Zwei pathologische Stimulationsteste (Insulintoleranztest, Argininbelastung; Testprotokolle im Anhang, S.89/90) werden zum laborchemischen Nachweis eines Wachstumshormonmangels gefordert. Bei pathologischen Testergebnissen sollte die Substitution von rekombinantem Wachstumshormon bei pathologischer Wachstumsrate (<10.Perzentile für die Wachstumsrate nach Prader et. al, 1988) oder bei auffallender Gewichtszunahme in Erwägung gezogen werden.

Substitution mit rekombinantem Wachstumshormon:

Präpubertär und pubertär in einer Dosierung von 2,0(-3,0) IE/qmKO/d (=0,7-1,0 mg/qmKO/d) als einmalige tägliche s.c. Injektion. Teilweise wird empfohlen, die genannte Dosis während der Pubertät zu erhöhen. Kontrollierte Studien, die einen günstigen Effekt einer solchen Dosiserhöhung auf 3,0 – 4,0 IE /qm KO/d belegen, existieren allerdings nicht.

Postpubertär ist die Substitution von rekombinantem Wachstumshormon indiziert und wird von den Krankenkassen finanziert bei laborchemischem Nachweis eines hypothalamisch-hypophysären Wachstumshormonmangels (zwei pathologische Stimulationsteste). Die Substitution erfolgt in einer niedrigeren (Erwachsenen-) Substitutionsdosis beginnend mit 0,5 IE/d /s.c. (=0,16 mg/d) und einschleichend bis zu einer maximalen Erhaltungsdosis von 0,036 IE/kg/d s.c..

Mögliche Nebenwirkungen:

Insbesondere im postpubertären Erwachsenenalter auftretende Nebenwirkungen wie Ödeme, Pseudotumor cerebri, Arthralgien, Myalgien oder psychische Alterationen veranlassen zur Dosisreduktion und ggf. zur Beendigung der Substitutionstherapie.

**Ein Zusammenhang zwischen Wachstumshormonsubstitution und
Rezidiv bzw. Progression eines Kraniopharyngeoms ist nicht belegt.**

8.5.5. Hypogonadotroper Hypogonadismus:

Therapie bei Jungen:

Die therapeutischen Möglichkeiten einer Pubertätsinduktion und der Zeitpunkt des Therapiebeginns sollten ab einem chronologischen Alter von 14 Jahren mit Patient und Erziehungsberechtigten besprochen werden (Holl 1993). Hierbei müssen die Endlängenprognose sowie der Leidensdruck des Patienten wegen Pubertas tarda bedacht werden. In Abhängigkeit vom Alter des Patienten und vom gewünschten Therapieerfolg (Pubertätsentwicklung, Hodenwachstum oder Fertilität) sollte eine der drei Behandlungsmöglichkeiten des hypogonadotropen Hypogonadismus für Jungen gewählt werden:

- Substitution mit **Testosteron** zur Pubertätsinduktion: Die Gabe von Testosteron stellt für die meisten pädiatrischen Patienten die Methode der Wahl dar. Entsprechend dem physiologischen Pubertätsverlauf wird einschleichend dosiert:

Testoviron Depot [®] :	zu Beginn:	50 mg, 1x/Mo i.m.
	nach 12 Monaten:	100 mg, 1x/Mo i.m.
	ab 24 Monaten:	250 mg, alle 3-4 Wo i.m.

Oft tritt die Virilisierung für die Patienten zu langsam ein. Hier muss auf die Zeitspanne der physiologischen Pubertätsentwicklung hingewiesen werden. Das Hodenvolumen bleibt unter Testosteronsubstitution klein. Eine bleibende Hodenschädigung ist bislang nicht gesichert.

- Behandlung mit **HCG/HMG**: Wenn eine Stimulierung des Hodenwachstums aus psychologischer Indikation gewünscht wird, kann eine intramuskuläre Therapie mit HCG (Predalon[®], Pregesin[®], Primogonyl[®]) erfolgen. 2-3 Injektionen pro Woche von zunächst 500 bis 1000 E, später Erhöhung auf 2500-5000 E. Die Dosis wird anhand des klinischen Erfolges sowie des Serumtestosteronwertes gesteuert. Bei Fertilitätswunsch ist meist zusätzlich HMG i.m. (Pergonal[®]) notwendig (pro Woche 3 Injektionen von ½ bis 2 Ampullen à 75 E). Dies empfiehlt sich auch, wenn unter alleiniger HCG-Gabe kein ausreichendes Hodenwachstum erfolgt. Als häufige Nebenwirkung entwickelt sich unter HCG-Therapie eine Gynäkomastie.
- **Pulsatile LHRH-Therapie** ausschliesslich bei hypothalamischen Formen: Dieses physiologische Verfahren ist sehr aufwendig (Pumpentherapie) und in der Kinderheilkunde kaum sinnvoll. Als Indikation gilt die Induktion der Spermatogenese bei Versagen der HCG/HMG-Therapie.

Therapie bei Mädchen:

Die therapeutischen Möglichkeiten einer Pubertätsinduktion und der Zeitpunkt des Therapiebeginns sollten ab einem chronologischen Alter von 13-14 Jahren mit Patientin und Erziehungsberechtigten besprochen werden (Holl 1993). Hierbei müssen die Endlängenprognose sowie der Leidensdruck der Patientin wegen Pubertas tarda bedacht werden.

Zu Therapiebeginn: tgl. niedrig-dosiert natürliche Östrogen für 3 Wo, anschl. 1 Wo Pause
0,3 mg/d natürliches Östrogene (Presomen 0,3[®]) für 3 Wo, 1 Wo Pause

nach 6-12 Monaten: Erhöhung der tgl. Östrogendosis und Zusatz von Gestagen in der 4. Wo
0,6-0,9 mg/d Östrogen (1-1 1/2 Tbl. Presomen 0,6[®]) für 3 Wo +
in der 4. Woche: Norethisteron (Primolut-Nor-5[®])
oder:
Wechsel auf ein Sequenzpräparat (Trisequens[®], Cycloprogynova[®],
Presomen 0,6 / 1,25 compositum[®]).

**Planung und Durchführung der endokrinologischen Diagnostik und Therapie
muss durch einen (pädiatrischen) Endokrinologen erfolgen !**

9. Langzeitbeobachtung

Eines der wichtigsten Ziele dieser Studie ist es, die Spätfolgen der jeweils durchgeführten Behandlung zu bewerten. Daher sollten zu Beginn der Behandlung / bei Diagnosestellung zahlreiche Ausgangsbefunde in Bezug auf anthropometrische, endokrine, ophthalmologische, intellektuelle und psychologische Merkmale (s.präoperative Diagnostik, S.21) erhoben werden.

Die Standardisierung, Evaluation und Qualitätskontrolle der Diagnostik und Therapie im Langzeitverlauf ist eine der Hauptaufgaben der Studie Kraniopharyngeom 2000. Hierzu wurde in Anlehnung an das Design der Studien HIT-LGGS (Fr.Dr.Astrid Gnekow) und Endokrinologische Spätfolgenstudie von HIT-MED'99 (Prof.Dr. Helmuth Dörr, Prof.Dr.Jörn Beck, Erlangen) ein Nachsorgeprogramm (s.folgende Seite) entwickelt, das folgende Ziele verfolgt:

- Standardisierung der endokrinologischen Diagnostik und Substitutionstherapie,
- Qualitätssicherung der endokrinologischen, bildgebenden, ophthalmologischen und neuropsychologischen Nachsorge diagnostik,
- Qualitätssicherung der hormonellen Substitutionstherapie.

Nach Vorliegen des Strahlentherapeutischen Nachsorgekonzepts, dessen Erarbeitung derzeit durch die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO) erfolgt, wird dieses als wichtiges Nachsorge modul in den Nachsorgeplan eingefügt.

Die Bewertung des kindlichen Entwicklungsgrades sollte zur Diagnosestellung und anschliessend jährlich erhoben werden. Die weitere Verlaufsbeurteilung der Patienten ist im Rahmen der geplanten Anschlussstudie vorgesehen.

Jede Klinik sollte bemüht sein, die Kinder lange und auch jenseits der pädiatrischen Altersgruppe in Zusammenarbeit mit einem (pädiatrischen) Endokrinologen zu verfolgen.

Infolge der sehr ungleichen Methodologie zur Beurteilung der kindlichen Entwicklung sowohl national als auch international besteht derzeit kein Konsens über ein standardisiertes Vorgehen bei der Evaluation therapieinduzierter neuropsychologischer Effekte.

Die vorliegende Studie orientiert sich insofern an der HIT-LGGS (Fr.Dr.A.Gnekow, Augsburg), der Spätfolgenstudie der GPOH (Prof.Dr.J.Beck, Erlangen) sowie an dem TP 11 Kompetenznetzwerk Pädiatrische Onkologie und Hämatologie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Spätfolgen bei krebskranken Kindern und Jugendlichen (Fr.Dr.G.Calaminus, Düsseldorf). Der Einsatz von Evaluationsmethoden, die in o.g. Studien bereits angewandt werden, ermöglicht einen Vergleich mit Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit anderen cerebralen Raumforderungen. Im Rahmen einer querschnittlichen Evaluation von 125 bereits erfassten Kraniopharyngeompatienten wird das Instrumentarium pilotisiert und auf Praktikabilität geprüft (Laufzeit 10/99 – 08/00).

Zeitlicher Ablauf, Untersuchungsprogramm und Dokumentation des Nachsorgeprogramms Kraniopharyngeom 2000 im Langzeitverlauf (>1 Jahr post-OP):

Untersuchung	Programm	Zeitpunkt	Dokumentation/ Erhebungsbogen
Anthropometrie	Körperhöhe, Sitzhöhe Körpergewicht, Kopfumfang, Taillenumfang, Hüftumfang,	jährlich	Verlaufsbogen Endokrinologie (I) (s.Anhang S.100)
Anamnese	s. Erhebungsbogen	jährlich	Statuserhebungsbogen (s.Anhang S. 104)
Knochenalter	Rö. Li Hand Knochenalter nach Greulich u. Pyle	jährlich	Verlaufsbogen Endokrinologie (I) (s.Anhang S.100)
Knochendichte	pQCT	alle 2 Jahre	Dokumentationsbogen (s.Anhang S.103)
Körperzusammensetzung	DXA	alle 2 Jahre nur bei Adipositas BMI>97.Perz.	Dokumentationsbogen (s.Anhang S.103)
Endokrinologie (Basalwerte)	IGF-I u./o. IGFBP-3, Schilddrüsenwerte, Prolaktin, Testosteron bzw. Östradiol, HbA1c (b.Adipositas BMI>97.P.), Cortisol: 24h-Sammelurin oder Tagesprofil Speichel bzw. Serum, Serum für wiss. Untersuchung	jährlich	Verlaufsbogen Endokrinologie (I) (s.Anhang S.100) Versand an Stud.zentr.
Endokrinologie (Testung)	Insulintoleranztest, Argininbelastung, TRH-Test, GHRH-Test, GnRH-Test, CRH-Test OGTT (bei Adipositas BMI>97.P.)	Nur bei Bedarf (Indikationen zur Testung s. S.38)	Verlaufsbogen Endokrinologie (II) (s.Anhang S.101)
Hormonelle Therapie (Dokumentation)	Tagesdosis und Beginn der Therapie in genannter Dosis: Rekombin. Wachstumshormon, L-Thyroxin, Hydrocortison, Sexualsteriode, Minirin,	jährlich	Verlaufsbogen Endokrinologie (I) (s.Anhang S.100)
Neuropsychologie	CPM (Raven), VMI Tapping, CPT, CBCL, React PEDQOL, FMH	jährlich	Instrumentarium, wird nach Patienten- meldung an jew. Zentren versandt.
Strahlentherapeutische Nachsorge	Protokoll der APRO (wird nachgereicht)		
Ernährungspsychologie	IEG-Kind	jährlich	Fragebogen werden an Zentren versandt
Neuroradiologie	MRT: vor und nach KM-Gabe, T1, T2. CT ohne KM: (b. Bedarf)	alle (6-) 12 Mo 5-8 J. post OP, bei Bed. öfter	Einsendebogen S.98 Neuroradiologie
Ophthalmologie	Visus, Fundus, Gesichtsfeld, Farbsehen, Okulomotorik	min. 1x / Jahr	Erhebungsbogen Ophthalmologie (s.Anhang S.93)
Rehabilitationsmassnahmen	Stationäre Rehabilitations- massnahmen	bei Bedarf: alle 1-2 Jahre	s.a. Wissenschaftliche Begleituntersuchung (s.Anhang S.88)

9.2. Rehabilitation

Die Behandlung und Rehabilitation eines Patienten mit Kranioopharyngeom erfordert in Anbetracht der möglichen Defizite im endokrinologischen, neuropsychologischen und ophthalmologischen Bereich ein multidisziplinäres Team unter Einbeziehung von pädiatrischen Endokrinologen, Neurologen/Neuropädiatern, Psychologen, Psychotherapeuten, Physiotherapeuten und Sozialpädagogen. Die Nachsorge sollte langfristig und insbesondere im Kindes- und Jugendalter familienorientiert erfolgen. Stationäre Rehabilitationsmassnahmen sollten an Institutionen erfolgen, die spezielle Erfahrung und ein standardisiertes Konzept für die Rehabilitation von Kranioopharyngeompatienten aufweisen.

Folgende Massnahmen sollten im Rahmen der Rehabilitation in Erwägung gezogen werden:

	Zeitpunkt	Bemerkung
○ Notfallausweis	Bei Entlassung aus stat. Behandlung	Zu beziehen über: Netzwerk Hypophysen-& Nebennierenerkrankungen e.V., (s.Selbsthilfegruppen)
○ Aufklärung / Schulung von Lehrern u. Betreuern	Vor Entlassung aus stat. Behandlung	Minirin-Applikation nasal bei Polyurie, Hypoglykämien, Hydrocortisonmedikation
○ Schulpsychologische Diagnostik	Bei Bedarf / Wahl des Schultyps	Auswahl des adäquaten Schultyps
○ Hausunterricht	Bei Bedarf	Zu beantragen über Heimatschule beim zuständigen Schulamt
○ Ärztliches Attest zur Befreiung von Disziplinen im Schulsport	Bei Entlassung aus stat. Behandlung	Ausdauersportarten, ggf. Wettkampfsport
○ Leistungen der Pflegeversicherung	Bei Bedarf	Geldleistungen für die Familie (und)/ oder ambulante Pflegeleistungen
○ Antrag auf Schwerbehindertenausweis	Bei Bedarf	Steuerliche Vergünstigungen, Förderung durch Arbeitsamt, div.Vergünstigungen, etc.
○ Ernährungsberatung	Bei Bedarf	Fettreduzierte, ballaststoffreiche Kost
○ Erweiterte ernährungspsychologische Diagnostik	Bei Bedarf	ggf. Rücksprache mit Studienleitung/ Fr.Dr.Mayer, wiss.Begleitunters.
○ Psychotherapeutische Therapie bei Essstörungen	Bei Bedarf	ggf. Rücksprache mit Studienleitung/ Fr.Dr.Mayer, wiss.Begleitunters.
○ Krankengymnastik	Bei Bedarf	
○ Rehabilitationsmassnahmen	In 1-2 jährlichem Abstand	

9.3. Adressen von Patientenselbsthilfegruppen / Rehabilitationsstellen:

Selbsthilfegruppe von Patienten mit Kraniopharyngeom

Vorsitzende:

Frank Kress, Oberzellerstr. 14, 97295 Waldbrunn,
Valentin Bachem, Adolf-Engelhardt-Str. 44/1, 69124 Heidelberg,
Tel: 0171-3430825, Fax: 06221-789904
E-Mail: Bachem@kraniopharyngeom.com
Internet: <http://www.kraniopharyngeom.com>

Deutsche Kinderkrebsstiftung

Joachimstr. 20, 53113 Bonn
Tel.: (0228) 9139430, Fax: (0228) 9139433
E-Mail: info@kinderkrebsstiftung.de
Internet: www.kinderkrebsstiftung.de

Netzwerk Hypophysen- & Nebennierenerkrankungen e.V.

Krankenhausstr. 1-3, 91054 Erlangen,
Tel.: (09131) 601881, Fax.: (09131) 815047
E-Mail: glandula@rzmail.uni.erlangen.de
Internet: <http://www.uni-erlangen.de/glandula>

Deutsche Krebshilfe

Thomas Mann Str. 40, Postfach 1467, 53111 Bonn
Tel.: (0228) 729900, Fax: 0228-7299011
E-Mail: deutsche@krebshilfe.de
Internet: www.krebshilfe.de
(Finanzielle Unterstützung bedürftiger Familien)

Kindernetzwerk e.V.

Hanauer Str. 15, 63739 Aschaffenburg
Tel.: (06021) 12030 oder (0180) 5213739
Internet: <http://www.kindernetzwerk.de>

Bundesverband Kleinwüchsiger Menschen und ihre Familien e.V.

Westerstr. 98-104, 28199 Bremen
Tel.: (0421) 502122, Fax: (0421) 505752
E-Mail: BKMF.Bremen@t-online.de,
Internet: <http://www.bkmf.de>

Bundesarbeitsgemeinschaft Hilfe für Behinderte e.V.

Kirchfeldstr. 149, 40215 Düsseldorf
Tel.: (0211) 310060
(Rechtsberatung möglich)

Herzenswünsche e.V.

(Verein für erkrankte Kinder und Jugendliche, der Herzenswünsche erfüllt)
Nienkamp 75, 48147 Münster
Tel.: (0251) 20202124

Kinderklinik Hochried

OÄ Fr. Dr. Edith Waldeck

Hochried 1-12, 82418 Murnau

Tel.nr.: 08841-474-210, Fax: 08841-474-222

E-Mail: waldeck@klinikhochried.de,

Internet: <http://www.klinikhochried.de>

(strukturiertes Reha-Programm für Kraniopharyngeompatienten s.Anhang S.88)

10. Befürwortung durch ein Ethikkomitee und Elterneinwilligung

In Abhängigkeit von örtlichen Gepflogenheiten sollte die Zustimmung des Ethikkomitees der teilnehmenden Institutionen gesucht werden. Für die Gesamtstudie wurde von der Studienleitung das Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians Universität Würzburg eingeholt. Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians Universität Würzburg hat in ihrer Sitzung am 15.11.1999 die Studie Kraniopharyngeom 2000 anhand des vorliegenden Studienprotokolls geprüft und ein positives Votum abgegeben (s.nächste Seite). Die Studie steht im Einklang mit der revidierten Deklaration von Helsinki vom 10.10.1975.

Vor Aufnahme von Patienten in die Studie muss im Rahmen eines Eltern- und (bei Einsichtsfähigkeit) Patientengespräches die Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten und ggf. des Patienten zur Datenerhebung, Datenverarbeitung und Weiterleitung der Daten sowie zur Studienteilnahme (s.Seite 79-81) schriftlich eingeholt werden.

Bei der Aufklärung der Patienten und ihrer Sorgeberechtigten soll Folgendes erklärt werden:

- das Studiendesign als Beobachtungsstudie, die keine therapeutischen Entscheidungen oder Randomisationen vorschreibt, sondern Daten sammelt zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge,
- die erbetene Erlaubnis zur elektronischen Datenverarbeitung personenbezogener Informationen,
- die Gewähr, dass aus einer Ablehnung der Teilnahme keinerlei Nachteile in der Behandlung des Patienten entstehen,
- die Abnahme und Verwendung von Tumormaterial, Blut, Liquor und Zystenflüssigkeit zu wissenschaftlichen Zwecken.

Diese Informationen sind im Informationsblatt für Eltern/Patienten (s.Seite 76-77) enthalten. Dieses Informationsblatt ersetzt aber nicht die persönliche Aufklärung der Erziehungsberechtigten und des Patienten.

Von jeder an Diagnostik und Therapie beteiligten Disziplin (Neurochirurgie, Radiotherapie, Endokrinologie, Neuroradiologie) muss ein gesondertes Aufklärungsgespräch über die spezifischen Nutzen und Risiken der angebotenen diagnostischen und therapeutischen Massnahmen geführt werden.

**10.1. Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians
Universität Würzburg vom 15.11.1999**

11. Studienleitung und Studienüberwachung

Die Studienleitung der Kraniopharyngeomstudie wird von der Studienkommission wahrgenommen. Die personelle Zusammensetzung der Studienkommission reflektiert den multidisziplinären Studienansatz und die multidisziplinäre Trägerschaft durch die entsprechenden Fachgesellschaften. Die Zusammensetzung der Studienkommission ist im Protokoll festgelegt (Liste im Anhang S.115-117).

Material das zum Studienmonitoring benötigt wird:

- Originalfilme der MRT/CT-Bildgebung (werden nach Scannen/Dokumentation innerhalb von 24 Stunden zurückgesandt). Der Versand von Kopien der relevanten radiologischen Filme bei Diagnose und im Verlauf wird nur in Ausnahmefällen empfohlen.
- Kopien der radiologischen Befundungen,
- Operationsberichte,
- Erhebungsbögen (s.Anhang S. 93-97),
- Dokumentationsbögen zu Spätfolgen nach Operation bzw. Strahlentherapie (Bögen werden nachgereicht),
- Serumproben bei Diagnosestellung, sowie 3, 6, 9 und 12 Monate nach Diagnose / OP,
- Intraoperativ gewonnene Liquorprobe / Zystenflüssigkeit / unfixiertes Tumormaterial,
- Kopien von Arztbriefen.

11.1. Dokumentation

Die Dokumentation orientiert sich an den Erfahrungen der HIT-Studien. Sie besteht aus:

Allgemeinem Meldebogen: (s. Anhang S.92)

Dieser Bogen ist der einzige, der in den Zentren vorrätig ist. Er ist für alle malignen Erkrankungen sowie für alle ZNS-Tumoren (gleichgültig welcher Dignität) gleich und wird nach Mainz an das Kinderkrebsregister (Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation) geschickt. Von dort werden dann die Kraniopharyngeom-Ersterhebungsbögen an die Zentren geschickt.

Kraniopharyngeom-Ersterhebungsbögen: (s. Anhang S.94-97)

Der Ersterhebungsbogen wird vom Kinderkrebsregister in Mainz an die behandelnde Klinik geschickt, dort ausgefüllt und von dort an den Studienkoordinator PD Dr. H.Müller gesendet. Als Informationen, die in die spezifische Auswertung der Kraniopharyngeomstudie eingehen sollen, enthält er: Alter des Patienten, präoperative Symptomatik, Symptombdauer, anthropometrische Daten zu Patient und Familie und endokrinologische Befunde, Lokalisation und Grösse des Primärtumors, operative Strategie (intendierte komplette Resektion), Ausmass der Resektion, Grösse des postoperativen Tumorrestes.

Datenerhebungsbögen:

- Meldebogen für neu aufgenommene Patienten (s. Seite 92)
- Erhebungsbogen zur Ophthalmologie (s. Seite 93)
- Ersterhebungsbogen (I) (s. Seite 94)
- Ersterhebungsbogen (II) Anamnese (s. Seite 95)
- Ersterhebungsbogen (III) Anthropometrie / Basislabor (s. Seite 96)
- Ersterhebungsbogen (IV) Operatives Vorgehen (s. Seite 97)
- Begleitschein zum Versand der Neurorad. Bildgebung an das Referenzzentrum (s. Seite 81)
- Verlaufsbogen Statuserhebung (s. Seite 104)
- Verlaufsbogen (I) Endokrinologie / Basislabor (s. Seite 100)
- Verlaufsbogen (II) Endokrinologische Testung (s. Seite 101)
- Therapiedokumentation - Strahlentherapie (s. Seite 102)
- Spätkomplikationen nach Operation und Strahlentherapie (wird nachgereicht)

Dokumentationsbögen zur neuro- und ernährungspsychologischen Untersuchung werden den Zentren nach Patientenmeldung vom Studienkoordinator PD Dr. H.Müller zugeschickt.

Arztbriefe, die Bestandteil der üblichen Patientenversorgung sind, sollen als Kopie an den Studienkoordinator PD Dr. H.Müller geschickt werden.

Referenzhistologie: Der Befund der konsiliarischen Untersuchung der Histologie durch das Referenzzentrum wird sowohl an den zusendenden Pathologen/Neuropathologen, als auch an den betreuenden Kliniker und die Studienzentrale geschickt (s. Seite 41).

Referenzradiologie: Originale der CT- und MRT-Bilder der Erstuntersuchung, der postoperativen Untersuchung und weiterer Verlaufsbefunde sollen an das neuroradiologische Referenzzentrum in Würzburg geschickt und dort zentral ausgewertet werden. Das Verschicken der primären MRT/CT-Bilder ist obligat. Die Referenzbeurteilung

der Bildgebung wird den teilnehmenden Zentren kurzfristig via E-Mail oder Fax rückgemeldet.

Die **Archivierung der Studiendokumentation** erfolgt durch den Studienkoordinator (PD Dr. H.Müller). Die Daten des Meldebogens werden im Kinderkrebsregister archiviert.

11.2. Auswertung / Statistische Methoden

Die Betreuung der Datenerhebung und der Auswertung erfolgt durch das Kinderkrebsregister (Dr. P. Kaatsch), das am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz (IMSD, Leiter Prof. Dr. J. Michaelis) angesiedelt ist. Grundsätzlich werden alle ZNS-Tumoren anhand des Meldebogens direkt an das Kinderkrebsregister gemeldet. Von dort erfolgt die Versendung eines mit der jeweiligen Studienleitung abgesprochenen Ersterhebungsbogens. Dieses Vorgehen ist seit vielen Jahren Bestandteil eines integrierten Informationsverbundes zwischen pädiatrisch-onkologischen Kliniken, Studienleitungen und Kinderkrebsregister und wird auch im Rahmen anderer pädiatrischer Hirntumorstudien praktiziert.

Während der Vollständigkeitsgrad der am Kinderkrebsregister erfassten Erkrankungen allgemein bei etwa 95% liegt, ist dieser bei den nicht chemotherapierten ZNS-Tumoren, und damit auch bei den Kraniopharyngeomen, deutlich niedriger. Es ist Ziel, den Erfassungsgrad auch für diese Erkrankungen auf ein hohes Niveau zu bringen und damit eine Vergleichbarkeit der deutschen mit den internationalen Daten zu erzielen.

Studienbeginn: voraussichtlich 01.09.2001

Rekrutierungsphase: 2001 - 2006

Erwartete Fallzahl: insges.ca. 120 Patienten in 5 Jahren
(basierend auf einer Inzidenz von $0,5 - 2 / 10^6 / J$, wobei 30 bis 50% der Fälle im Kindes- und Jugendalter manifest werden)

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der individuell gewählten Therapiestrategien soll auf verschiedene Arten beurteilt werden:

Endpunkte:

- Überleben: Das Kriterium ist der Zeitpunkt des Todes. Es wird nicht unterschieden, ob der Tod kausal mit der Erkrankung oder der Therapie in Verbindung steht oder nicht.
- Ereignisfreies Überleben: Als Ereignis werden gewertet: Tod, Rezidiv, Progression des Tumorstrestes.
- Lebensqualität: Als Parameter für die Lebensqualität werden gewertet: Perzentilenränge auf der FMH-Fertigkeitenskala und PEDQOL-Scores.

Einflussgrößen:

Untersucht wird der Einfluss folgender prognostischer Faktoren:

- Operative Behandlungsstrategie (geplante radikale OP versus Biopsie mit nachfolgender Strahlentherapie),
- Resektionsgrad (OP-Berichte),
- Tumorlokalisierung und Ausdehnung (Bildgebung),
- Qualität der Strahlentherapie (Strahlentherapeutisches Referenzzentrum),
- Histologischer Befund, Grad der Tumor-Verkalkung (Referenzpathologischer Befund),
- Qualität der endokrinologischen Nachsorge / Therapie (endokr. Verlaufsbeobachtung),
- Adipositas (Body-Mass-Index SDS),

- Esstörungen (IEP),
- Sehvermögen (ophthalmologische Befunde),
- Intelligenzminderungen (CPM),
- Motorik, Visumotorik (R-Tapping, VMI)
- Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen (Reaktionszeiten, CPT)
- Verhaltensauffälligkeiten (CBCL/4-18).

Ziele:

- Erarbeitung wissenschaftlich fundierter Therapieempfehlungen,
- Standardisierung und Qualitätskontrolle von Diagnostik, Therapie und Nachsorge.

Anschlussuntersuchung:

Im Rahmen einer Anschlussuntersuchung ist nach Ablauf der Rekrutierungsphase (2001-2006) die weitere Nachbeobachtung der Patienten vorgesehen. Erste Auswertung 24 Monate nach Abschluss der Rekrutierungsphase (September 2008)

Kriterien für Protokolländerungen:

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse bezüglich des diagnostischen oder therapeutischen Vorgehens bei Kraniopharyngeom werden mit Zustimmung der Studienkommission den teilnehmenden Zentren per Rundbrief schriftlich mitgeteilt. Aufgrund des Beobachtungscharakters der Studie ergibt sich hieraus keine Notwendigkeit zu Protokolländerungen.

Notwendige Änderungen oder Ergänzungen des Studienprotokolls bedürfen der Zustimmung der Mehrheit der Studienkommission. Die vorgenommenen Änderungen und Ergänzungen müssen den teilnehmenden Zentren vom Studienkoordinator PD Dr. H.Müller schriftlich mitgeteilt werden.

Kriterien für den Studienabbruch:

Aus Gründen der Patientensicherheit werden folgende Kriterien für den Abbruch der gesamten Studie definiert:

- Sollte in anderen, multizentrischen, prospektiven Studien vor Ende der Rekrutierungsphase der vorliegenden Studie der signifikante Vorteil einer definierten Therapiemodalität hinsichtlich der Prognose der Patienten nachgewiesen und publiziert werden, so wird nach Beratung und Beschlussfassung in der Studienkommission (einfache Mehrheit) die Beobachtungsstudie Kraniopharyngeom 2000 beendet und dies den teilnehmenden Zentren umgehend mitgeteilt. Die gesammelten Daten werden für den Fall eines Studienabbruchs vom Studienkoordinator PD Dr. H.Müller archiviert.

Studienmonitoring:

Die Studienkommission wird in Ihrer ersten Sitzung einen Studienmonitor benennen. Die Mitgliedschaft des Studienmonitors in der Studienkommission ist ausgeschlossen.

Statistische Methoden:

Die Datenauswertung erfolgt unter Beratung durch das Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (IMSD) der Universität Mainz mit einem kommerziellen Statistikprogramm (SPSS für Windows[®], SPSS Inc.). Es werden Standardverfahren der deskriptiven Statistik verwandt mit dem Ziel, Hypothesen zu generieren, die es in einer prospektiven Folgestudie zu prüfen gilt.

Die statistische Auswertung erfolgt 24 Monate nach Beendigung der Rekrutierungsphase (September 2008). Eine Zwischenauswertung ist nach einer Laufzeit von 3 Jahren (September 2004) vorgesehen.

Publikation von Studienergebnissen:

Bezüglich der Publikation von Ergebnissen hat die Studienkommission die Entscheidungsbefugnis. Die Studienergebnisse werden in jedem Fall veröffentlicht. Die Modalitäten werden von der Studienkommission festgelegt.

12. Literatur:

- Aardal E, Holm AC. Cortisol in saliva – Reference ranges and relation to cortisol in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 33: 927-932, 1995
- Abrams LS, Repka MX. Visual outcome of craniopharyngioma in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 34: 223-228, 1997
- Ahlskog JE, Randall PK, Hoebel BG. Hypothalamic hyperphagia: dissociation from hyperphagia following destruction of noradrenergic neuroma. *Science*: 190, 399-401, 1975
- Albert DJ, Petrovic DM, Jonik RH, Walsh ML. Enhanced defensiveness and increased food motivation each contribute to aggression and success in food competition by rats with medial hypothalamic lesions. *Physiol Behav* 49 (1): 13-9, 1991
- Anand BK. Nervous regulation of food intake. *Physiology Review*: 41, 677-708, 1962
- Anderson AC, Wilkening GN, Filley CM, Reardon MS, Kleinschmidt-DeMasters. Neurobehavioral outcome in pediatric craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 26: 255-260, 1997
- Backlund EO, Axelsson B, Bergstrand CG, et al. Treatment of craniopharyngiomas-the stereotactic approach in a ten to twenty-three years`perspective. I. Surgical, radiological and ophthalmological aspects. *Acta Neurochir* 99: 11-19, 1989
- Baskin DS, Wilson CB. Surgical management of craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 65: 22-27, 1986
- Bauer HG. Endocrine and other clinical manifestetations of hypothalamic disease. *Journal of Clinical Endocrinology* 14: 13-31, 1954
- Becker G, Kortmann RD, Skalej M, Bamberg M. The role of radiotherapy in the treatment of craniopharyngeoma – indications, results, side effects. Wiegel T, Hinkelbein T, Brock M, Hoell T (eds): *Controversies in Neuro-Oncology*. Front Radiat Ther Oncol. Basel, Karger, vol 33: 100-113, 1999
- Bendszus M, Sörensen N, Hofmann E, Roll E, Solymosi L. Fusiform dilatations of the internal carotid artery following surgery for pediatric suprasellar tumors. *Pediatr Neurosurg* 29: 304-308, 1998.
- Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, Schulte M, von Wild K, Scherer R. Secretion of brain natriuretic peptide in patioents with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 349: 245-249, 1997
- KE Bloch, OD Schoch, JN Zhang, EW Russi. German version of the Epworth Sleepness Scale. *Respiration* 66: 440-447, 1999
- Blum WF. Insulin-like growth factors and their binding proteins. In: *Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents* (Hrg.: Ranke M.B.), J&J Verlag, Mannheim, S. 102 – 118, 1992
- Blundell JE. Neuroregulators and feeding: Implications for the pharmacological manipulation of hunger and appetite. *Reviews in Pure and Applied Pharmacological Sciences*: 3, 381-462, 1982
- Blundell JE. Appetite disturbance and the problems of overweight. *Drugs*: 39, 1-19, 1990
- Brabant G, Horn R, Mayr B, von zur Mühlen A, Honegger J, Buchfelder M. Serum leptin levels following hypothalamic surgery. *Horm Metab Res* 28: 728-731, 1996.
- Brauner R., Malandry F., Rappaport R., et al. Craniopharyngiomes de l'enfant. Evaluation et traitement endocriniens. A porpos de 37 cas. *Arch Fr Pediatr* 44: 765-769, 1987
- Bray GA, Gallagher TF. Manifestations of hypothalamic obesity in man: a comprehensive investigation of eight patients and a review of the literature. *Medicine* 54: 301-330, 1975

- Bray GA, York DA. Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. *Physiol Rev* 59: 719-809, 1979
- Broggi G, Giorgi C, Franzini A, et al. Preliminary results of intracavitary treatment of craniopharyngioma with bleomycin. *J Neurosurg Sci* 33: 145-148, 1989
- Bucher H, Zapf J, Torresani T, Prader A, Froesch ER, Illig R. Insulin-like growth factors I and II, prolactin, and insulin in 19 growth hormone deficient children with excessive, normal or decreased longitudinal growth after operation for craniopharyngioma. *N Engl J Med* 309: 1142-1146, 1983
- Bunin G.R., Surawicz T.S., Witman P.A., Preston-Martin S., Davis F., Bruner J.M. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg* 89: 547 – 551, 1998
- Cabezudo AJM, Vaquero CJ, Bravo G, Zabalgaitia G. Status of vision following surgical treatment of craniopharyngioma. *Acta Neurochir (Wien)* 73: 65-177, 1984
- Calaminus G, Kiebert G. Health-related Quality of Life Studies in the European Setting. *Int J Cancer. Supplement* 12: 83-86, 1999
- Calaminus, G. Health related Quality of Life in Children with Cancer: first psychometric results of the PEDQOL core questionnaire in german children. *MPO* 33: 253, 1999
- Calaminus G, Weinspach S, Teske C, Göbel U. Quality of Life in children and adolescents with cancer, first results of an evaluation of 49 patients with the PEDQOL questionnaire. *Klin Pädiatr.* in press, June 2000
- Calaminus G, Wiener A, Janssen G. Long term effects and quality of life in childhood medulloblastoma survivors. International symposium on Pediatric Neurooncology June 2000, (to be published as abstract) in *J Neurooncol*, 2000
- Carmel PW. Tumors of disordered embryogenesis. In Youmans JR (ed): *Neurological surgery*. Ed 3. Philadelphia, Saunders. 3223-3249, 1990
- Cavalheiro S, DeCastro Sparapani FV, Franco JO, Da Silva MC, Braga FM. Use of bleomycin in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. *J Neurosurg* 84: 124-126, 1996
- Cavazzuti V, Fischer EG, Welch K, Belli JA, Winston KR. Neurological and psychophysiological sequelae following different treatments of craniopharyngioma in children. *J Neurosurg* 59: 409-417, 1983
- Chatelain P, Alamercery Y, Blanchard J, Boissel JP, Morre M, Evain-Brion D, Olivier M, Sizonenko P, Van Vliet G. Growth hormone (GH) response to a single intravenous injection of synthetic GH-releasing hormone in prepubertal children with growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 387-394, 1987
- Choux M, Lena G, Genitori L. Craniopharyngioma in children. *Neurochirurgie* 37 (suppl 1): 1-174, 1991
- Clopper RR, Meyer WJ, Udvarhelyi GB, Money J, Aarabi B, Mulvihill JJ, Piasio M. Postsurgical IQ and behavioral data on twenty patients with a history of childhood craniopharyngioma. *Psychoneuroendocrinology* 2: 365-372, 1977
- Cohen RA, Albers HE. Disruption of human circadian and cognitive regulation following a discrete hypothalamic lesion: a case study. *Neurology* 41 (5): 726-729, 1991
- Colangelo M, Ambrosio A, Ambrosio C. Neurological and behavioral sequelae following different approaches to craniopharyngioma. Long-term follow-up review and therapeutic guidelines. *Child Nerv Syst* 6: 379-382, 1990
- Crotty TB, Scheithauer BW, Young WF, Davies DH, Shaw EG, Miller GM, Burger PC. Papillary craniopharyngioma: a clinicopathological study of 48 cases. *J Neurosurg* 83: 206-214, 1995.
- Curtis J, Daneman D, Hoffman HJ, Ehrlich RM. The endocrine outcome after surgical removal of craniopharyngiomas. *Pediatr Neurosurg* 21 (Suppl 1): 24-27, 1994

- Dabrock A, Jürgens H, Däumling E, Dierksen A, Wolff J. Assessment of quality of life of children with cancer by FMH-questionnaire. *Klein Pädiatr* 207: 252, 1995
- Däumling E, Dierksen A, Wolff J, Jürgens H. FMH, a new instrument to measure quality of life. *Klein Pädiatr* 206: 351, 1994
- Dennis M, Siegler BJ, Obonsawin MV, Maria BL, Cowell C, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Bailey JD, Ehrlich RM. Brain tumors in children and adolescents: III. Effects of radiation and hormone status on intelligence and on working, associative and serial-order memory. *Neuropsychologia* 30: 257-275, 1992
- DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD, Stanhope R. Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch Dis Child* 75: 108-114, 1996
- DeVile CJ, Grant DB, Kendall BE, Neville BGR, Stanhope R, Watkins KE, Hayward RD. Management of childhood craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be predicted? *J Neurosurg* 85: 73-81, 1996
- Eclancher F, Karli P. Interspecific aggressive and feeding behavior: Effects of lesions of the ventromedial hypothalamic nucleus. *Brain Research*: 26 (1), 71-79, 1971
- Einhaus S.L., Sanford R.A. Craniopharyngiomas. In: Principles and practice of Pediatric Neurosurgery (Hrg.: Albright A.L., Pollack, I.F., Adelson P.D.), Thieme, New York, Stuttgart, S. 545 – 562, 1999
- Ellenberg L, McComb G, Siegel SE, Stowe S. Factors affecting intellectual outcome in pediatric brain tumor patients. *Neurosurgery* 21: 638-644, 1987
- Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology* 35 (12): 1731-1741, 1985
- Fahlbusch R., Buchfelder M. Tests of endocrine function for neurosurgical patients, in Crockard A., Hayward R., Hoff J.T. (eds) *Neurosurgery: The scientific basis of clinical practice*. Boston, Blackwell Scientific, 798-808, 1992
- Fahlbusch, R., Honegger J., Paulus W., Huk W., Buchfelder M. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg* 90 237 – 250, 1999
- Finkelstein JW, Kream J, Ludan A, Hellman L. Sulfation factor (somatomedin): An explanation for continued growth in the absence of immunoassayable growth hormone in patients with hypothalamic tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 35: 13-17, 1972
- Fisher PG, Jenab J, Goldthwaite PT, Tihan T, Wharam MD, Foer DR, Burger PC. Outcomes and failure patterns in childhood craniopharyngiomas. *Child's Nerv Syst* 14: 558-563, 1998.
- Fischer EG, Welch K, Belli J, Shillito J, Winston KR, Cassady R. Treatment of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg* 62: 496-501, 1985
- Fischer EG, Welch K, Shillito J, Winston KR, Tarbell NJ. Craniopharyngiomas in children. Long-term effects of conservative surgical procedures combined with radiation therapy. *J Neurosurg* 73: 534-540, 1990
- Flynn FG, Cummings JL, Tomiyasu U. Altered behavior associated with damage to the ventromedial hypothalamus: A distinctive syndrom. *Behav Neurol* 1: 49-58, 1988
- Galatzer A, Nofar E, Beit-Halachmi N, Aran O, Shalit M, Roitman A, Laron Z. Intellectual and psychosocial function of children, adolescents and young adults before and after operation for craniopharyngioma. *Child Care health Dev* 7: 307-316, 1981
- Ganong CA, Kappy MS. Cerebral salt wasting in children. The need for recognition and treatment. *Am J Dis Child* 147: 167-169, 1993
- Garcia-Perez A, Narbona-Garcia J, Sierrasesumago L, Aguirre-Ventalló M, Calvo-Manuel F. Neuropsychological outcome of children after radiotherapy for intracranial tumors. *Dev Med Child Neurol* 35: 139-148, 1993

- Geffner ME. The growth without growth hormone syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25: 649-663, 1996
- Ghigo E, Aimaretti G, Gianotti L, Bellone J, Arvat E, Camanni F. New approach to the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Eur J Endocrinol* 134: 352-356, 1996
- Gnekow A. Recommendations of the brain tumor subcommittee for the reporting of trials. *Med Ped Onc* 24: 104-108, 1995
- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford University Press, Stanford, 1959
- Goel A. Preoperative shunts in suprasellar tumors. *Br J Neurosurg* 9: 189-193, 1995
- Gold RM. Hyperthalamic obesity: the myth of the ventromedial nucleus. *Science* 182: 488-490, 1973
- Gutjahr P. *Krebserkrankungen im Kindesalter*. Deutscher Ärzteverlag. Köln. 4.Auflage. 1999.
- Hald JK, Eldevik OP, Quint DJ, Chandler WF, Kollevold T. Pre- and postoperative MR imaging of craniopharyngiomas. *Acta Radiologica* 37: 806-812, 1996.
- Hartz, AJ, Rupley DC, Rimm AA. The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *Am J Epidemiol* 119: 71-80, 1984
- Harwood Nash DC. Neuroimaging of childhood craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 21 (Suppl): 2-10, 1994
- Haugh RM, Marnesbery WR. Hypothalamic astrocytoma, obesity, and disturbances of behavior and endocrine function. *Arch. Neurol*: 40, 560-563, 1983
- Hetelekidis S, Barnes PD, Tao ML, Fischer EG, Schneider L, Scott RM, Tarbell NJ. 20-year experience in childhood craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 189-195, 1993
- Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Buncic JR, Armstrong DL, Jenkin RD. Management of craniopharyngioma in children. *J Neurosurg* 47: 218-227, 1977
- Hoffman HJ, DeSilva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg* 76: 47-52, 1992
- Hogeveen M, Noordam C, Wit JM, Massa G. Growth before and during growth hormone treatment in children operated for craniopharyngioma. *Horm Res* 48: 258-262, 1997
- Holl, R. Hypophysäre Störungen. In: *Pädiatrische Endokrinologie* (Hrg.: Kruse K.), Enke Verlag, Stuttgart, S.1 – 29, 1999
- Honegger J, Barocka A, Sadri B, Fahlbusch R. Neuropsychological results of craniopharyngioma surgery in adults: a prospective study. *Surg Neurol* 50: 19-29, 1998
- Honegger J., Buchfelder M., Fahlbusch R. Surgical resection of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J Neurosurg* 90: 251 – 257, 1999
- Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R., et al. Transsphenoidal microsurgery for craniopharyngioma. *Surg Neurol* 37: 189-196, 1992
- Huenemann RL, Hampton MC, Behnke AR, Shapiro LR, Mitchell BM. Teenage nutrition and physique. Springfield, IL, (Hrg. Thomas CC), 1974
- Imura H, Kato Y, Nakai Y. Endocrine aspects of tumors arising from suprasellar, third ventricular regions. *Prog Exp Tumor Research* 30: 313-324, 1987
- Ionescu E, Rohner-Jeanraud F, Berthoud HR, Jeanraud B. Increases in plasma insulin levels in response to electrical stimulation of the dorsal motor nucleus of the vagus nerve. *Endocrinology* 112: 904-910, 1983

- Janazer RC, Burger PC, Giangaspero F. Craniopharyngioma. In: Pathology and Genetics of Tumors of the central nervous system. (Hrg.: Kleihues P, Cavenee WK), International Agency for Research on Cancer. 1999
- Jeanrenaud B. An hypothesis on the aetiology of obesity: dysfunction of the central nervous system as a primary cause. *Diabetologia* 28: 502-513, 1985
- Jordaan GP, Roberts MC, Emsley RA. Serotonergic agents in the treatment of hypothalamic obesity syndrom: a case report. *International Journal of Eating Disorders* 20 (1): 111-113, 1996
- Katz EL. Late results of radical excision of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg* 42: 86-90, 1975
- King A, Costain D. Electrical stimulation of the amygdala and hypothalamus in the kitten. *Exp Neurol*, 10: 81-90, 1954
- Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histopathological typing of tumors of the central nervous system. Springer Verlag, Berlin, 1993
- Kobayoshi T, Tanaka T, Kida Y. Stereotactic gamma radiosurgery of craniopharyngiomas. *Pediatric Neurosurg* 21 (Suppl): 69-74, 1994
- Kramarova E, Stiller C. The international classification of childhood cancer. *Int J Cancer* 68: 759-765, 1996
- Laredo S, Yuen K, Sonnenberg B, Halperin ML. Coexistence of central diabetes insipidus and salt wasting: the difficulties in diagnosis, changes in natremia, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 7: 2527-2532, 1996
- Laws ER. Transsphenoidal removal of craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 21 (suppl): 57-63, 1994
- Leibowitz SF. The role of serotonin in eating disorder. *Drugs*: 39, 33-48, 1990
- Leibowitz SF, Weiss GF, Shor-Posner G. Medial hypothalamic serotonin in the control of eating behavior. *International Journal of Obesity* 11: 110-123, 1987
- Leibowitz SF, Weiss GF, Shor-Posner G. Hypothalamic serotonin: Pharmacological, biochemical and behaviour analyses of its feeding-suppressive action. *Clinical Neuropharmacology* 11: 51-71, 1988
- Lehrnbecher T, Müller-Scholden J, Danhauser-Leistner I, Sörensen N, von Stockhausen HB. Perioperative fluid and electrolyte management in children undergoing surgery for craniopharyngioma – A 10-year experience in a single institution. *Child's Nerv Syst* 14: 276-279, 1998
- Lunsford LD, Pollock BE, Coffey RJ, et al. Stereotactic options in the management of craniopharyngioma. *Pediatric Neurosurg* 21 (Suppl): 90-97, 1994
- Lustig RH, Rose SR, Burghen GA, Velasquez-Mieyer P, Broome DC, Smith K, Li H, Hudson MM, Heideman RL, Kun LE. Hypothalamic obesity caused by cranial insult in children: altered glucose and insulin dynamics and reversal by a somatostatin agonist. *J Pediatr* 135: 162-168, 1999
- Maira G, Anile C, Rossi GF, Colosimo C. Surgical treatment of craniopharyngiomas: an evaluation of the transsphenoidal and pterional approaches. *Neurosurgery* 36: 715-724, 1995
- Masago A, Ueda Y, Kanai H, Nagai H, Umemura S. Pituitary apoplexy after pituitary function test: a report of two cases and review of the literature. *Surg Neurol* 43: 158-164, 1995
- Masson EA, Atkin SL, Diver M, White MC. Pituitary apoplexy and sudden blindness following the administration of gonadotrophin releasing hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 38: 109-110, 1993
- Miller DC. Pathology of craniopharyngiomas: clinical import pathological findings. *Pediatr Neurosurg*. 21 (suppl1) 11-17, 1994
- 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 pre-operative risk factors and quality of life. *Klin Pädiatr* 213: 244-249, 2001

- Müller HL, Schneider P, Bueb K, Bartels U, Roth C, Bettendorf M, Graf N, Korinthenberg R, Sörensen N. Reduced bone mineral density (BMD) in lean male patients with childhood craniopharyngioma – Results of a German multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 (in press).
- Pierre-Kahn A, Sainte-Rose C, Renier D. Surgical approach to children with craniopharyngiomas and severely impaired vision: special considerations. *Pediatr Neurosurg* 21 (suppl) 50-56, 1994
- Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. (Hrg. Pizzo PA, Poplack DG) Lippincott-Raaven Publishers Philadelphia, New York, 677-679, 1998
- Powle TL, Laughton W. Neural pathways involved in the hypothalamic integration of autonomic responses. *Diabetologia* 20: 378-387, 1981
- Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age: First Zürich longitudinal study of growth and development. *Helv paediatr Acta Suppl* 52: 1-125, 1988.
- Price DA, Wilton P, Jönsson P, Albertson-Wikland K, Chatelain P, Cutfield W, Ranke MB. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with prior craniopharyngioma: an analysis of the Pharmacia and Upjohn international growth database (KIGS) from 1988 to 1996. *Horm Res* 49: 91-97, 1998
- Okada A, Kubota A, Fukuzawa M, Imura K, Kamata S. Injection of bleomycin as a primary therapy of cystic lymphangioma. *J of Pediatric Surgery* 27: 440-443, 1992
- Quabbe HJ, Müller OA, Oelkers W, Willig RP. Hypothalamus und Hypophyse. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg) Rationelle Diagnostik in der Endokrinologie, Thieme, Stuttgart-New York, p30, 1993
- Rajan B, Ashley S, Gorman C, Jose CC, Horwich A, Bloom HJG, Marsh H, Brada M. Craniopharyngioma – long-term results following limited surgery and radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 26: 1-10, 1993
- Reevers AC, Plum F. Hyperphagia, rage, and dementia accompanying a ventromedial hypothalamic neoplasm. *Arch. Neurol*: 20, 616-624, 1969
- Reeves WB, Bichet DG, Andreoli TE. Posterior pituitary and water metabolism. In: Williams Textbook of Endocrinology. (Eds Wilson JD et al.) 9th edition. WB Saunders, Philadelphia, 1998
- Regine WF, Mohiuddin M, Kramer S. Long-term results of pediatric and adult craniopharyngiomas treated with combined surgery and radiation. *Radiotherapy Oncol* 27: 13-21, 1993
- Riva D, Pantaleoni C, Devoti M, Saletti V, Nichelli F, Giorgi C. Late neuropsychological and behavioural outcome of children surgically treated for craniopharyngioma. *Child's Nerv Syst* 14: 179-184, 1998
- Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body mass index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutrition* 45: 13-21, 1991.
- Roth C, Wilken B, Hanefeld F, Schröter W, Leonhardt U. Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinemia and a failure in the downregulation of appetite. *Eur J Endocrinology* 138: 89-91, 1998
- Rutka JT, Hoffman HJ, Drake JM, et al. Suprasellar and sellar tumors in childhood and adolescence. *Neurosurg Clin N Am* 3(4): 803-820, 1992
- Sachs, L (1984) Applied Statistics. A handbook of techniques. Springer, New York
- Sakarcan A, Bocchini J. The role of fludrocortisone in a child with cerebral salt wasting. *Pediatr Nephrol*. 12: 769-771, 1998
- Sanford RA. Craniopharyngioma: results of survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery. *Pediatr Neurosurg* 21 (suppl.1): 39-43, 1994
- Sanford RA, Muhlbauer MS. Craniopharyngioma in children. *Neurologic Clinics*. 9(2): 453-465, 1991

- Savas A, Erdem A, Kagan T, Kanpolat Y. Fatal toxic effect of bleomycin on brain tissue after intracystic chemotherapy for a craniopharyngioma: a case report. *Neurosurgery* 46: 213-217, 2000
- Scott RM, Hetelekidis S, Barnes PD, Goumnerova L, Tarbell NJ. Surgery, radiation, and combination therapy in the treatment of childhood craniopharyngioma: A 20-year experience. *Pediatr Neurosurg* 1: 75-81, 1994
- Sippell WG, Mönig H, Partsch CJ. *Endokrinologische Funktionsdiagnostik*. Schmidt & Klaunig, Kiel. 1999.
- Sklar CA. Craniopharyngioma: endocrine abnormalities at presentation. *Pediatr Neurosurg* 21 (Suppl 1): 18-20, 1994
- Sklar CA. Craniopharyngioma: endocrine sequelae of treatment. *Pediatr Neurosurg* 21 (Suppl 1): 120-123, 1994
- Sorva R. Children with craniopharyngioma. Early growth failure and rapid postoperative weight gain. *Acta Paediatr Scand* 77: 587-592, 1988
- Sorva R. Craniopharyngioma in Finland. A study of 123 cases. *Acta-Neurochir Wien* 81: 85-89, 1986
- Sorva R, Heiskanen O, Perheentupa J. Craniopharyngioma surgery in children: endocrine and visual outcome. *Childs Nerv Syst* 4: 97-99, 1988
- Stahnke N. Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindesalter. In: *Endokrinologische Einzelschriften* (Hrg.: Stahnke N.), Walltor-Verlag, Giessen, 13: S. 1 – 32, 1998
- Stellar E. The physiology of motivation. *Psychological Review*: 61, 5-22, 1954
- Stelling MW, McKay SE, Carr WA, Walsh JW, Baumann RJ. Frontal lobe lesions and cognitive function in craniopharyngioma survivors. *Am J Dis Child* 140: 710-714, 1986
- Stricker EM. Hyperphagia. *New England Journal of Medicine* 298: 5-22, 1978
- Sutton LN. Vascular complications of surgery for craniopharyngioma and hypothalamic glioma. *Pediatr Neurosurg* 21 suppl 1: 124-128, 1994.
- Takahashi H, Nakazawa S, Shimura T. Evaluation of postoperative injection of bleomycin for craniopharyngioma in children. *J Neurosurg* 62: 120-127, 1985
- Takeuchi E: Effect of bleomycin on brain tumors, in Carter SK, Ichikawa T, Mathe G, et al (eds): *Fundamental and clinical studies of bleomycin*. Gann Monograph on cancer research No.19. Tokyo: Japan Scientific Societies Press, pp 117-132, 1976
- Takumi A, Lüdecke DK. Transnasal surgery for infradiaphragmatic craniopharyngiomas in pediatric patients. *Neurosurgery*, 44: 957-964, 1999
- Tanner JM. *Growth and adolescence*. Blackwell Scientific Publication. Oxford. 1955
- Tonkonogy JM, Geller JL. Hypothalamic lesions and intermittent explosive disorder. *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci*: 4 (1), 45-50, 1992
- Van den Berge JH, Blaauw G, Breeman WA, Rahmy A, Wijngaarde R. Intracavitary brachytherapy of cystic craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 77: 545-550, 1992
- Van Loan MD, Mayclin PL. Body composition assessment: dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) compared to reference methods. *Eur J Clin Nutr* 46: 125-130, 1992
- Villani RM, Tomei G, Bello L, Sganzerla E, Ambrosi B, Re T, Barilari MG. Long-term results of treatment for craniopharyngioma in children. *Child's Nerv Syst* 13: 397-405, 1997
- Voges J, Sturm V, Lehrke R, Treuer H, Gauss C, Berthold F. Cystic craniopharyngioma: long-term results after intracavitary irradiation with stereotactically applied colloidal beta-emitting radioactive sources. *Neurosurgery* 35: 1001-1010, 1997

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

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

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

WHO Study Group. Diabetes mellitus. WHO technical report series. 727: 9-25, 1985

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

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

Yura J, Hashimoto T, Tsuruga N. Bleomycin treatment for cystic hygroma in children. *Arch Jpn Chir* 46: 607-614, 1977

13. Anhang:

Aufklärungsbögen und Einverständniserklärungen

- Aufklärungsbogen für Erziehungsberechtigte und Patienten
- Einverständniserklärung zur Studienteilnahme
- Einverständniserklärung zur Weitergabe und Verarbeitung von Daten

Wissenschaftliche Begleituntersuchungen:

- Leptin- und Neuropeptid Y – Spiegel im Serum und intraoperativ gewonnenem Liquor
- Expression von Leptin- und Neuropeptid-Y-Rezeptoren in Kraniopharyngeomgewebe
- Fettstoffwechselstörungen und Fettleber bei Patienten nach Kraniopharyngeom
- Ernährungspsychologische Untersuchung
- Standardisierte stationäre Rehabilitationsmassnahmen

Checklisten:

- Checkliste – Präoperative Diagnostik
- Checkliste – Postoperative Diagnostik

Datenerhebungsbögen:

- Meldebogen für neu aufgenommene Patienten
- Erhebungsbogen zur Ophthalmologie
- Ersterhebungsbogen (I)
- Ersterhebungsbogen (II) Anamnese
- Ersterhebungsbogen (III) Anthropometrie / Basislabor
- Ersterhebungsbogen (IV) Operatives Vorgehen
- Begleitschein für Versand der Neuroradiologischen Bildgebung an das Referenzzentrum
- Rückmeldebogen zur neuroradiologischen Referenzbeurteilung

- Verlaufsbogen (I) Endokrinologie / Basislabor
- Verlaufsbogen (II) Endokrinologische Testung
- Therapiedokumentation – Strahlentherapie
- Dokumentation – Spätfolgen nach Strahlentherapie / OP (Bögen werden nachgereicht)
- Erhebungsbogen Knochendichte / Körperzusammensetzung
- Staturerhebungsbogen

Testanleitungen:

- Releasing-Hormon-Tests (GnRH-, TRH-, CRH- und GHRH-Test)
- Desmopressin / DDAVP-Test
- Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT)
- Arginin-Infusions-Test
- Oraler Glucose-Toleranz-Test

Liste der Studienkommissionsmitglieder

Liste der teilnehmenden Zentren

Prüfvereinbarung

Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg (FMH)

BMI-Scores

PEDQOL-Fragebogen

13.1.1. Aufklärungsbogen für Erziehungsberechtigte und Patienten:

Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom – Kraniopharyngeom 2000

Studienkoordinator: PD Dr. med. Hermann Müller,

Kinderklinik des Klinikums Oldenburg, Cloppenburgerstr. 363, 26131 Oldenburg,

Tel.: 0441-403-2013, Fax: 0441-403-2887, E-Mail: kranio-studie@kliniken-oldenburg.de

Patient:

geb. am

Bei Ihren/Ihrem Kind wurde die Diagnose eines Kraniopharyngeoms gestellt. Das Kraniopharyngeom ist eine Fehlbildung, die von Gewebe ausgeht, das in seiner Entwicklung bereits embryonal d.h. noch vor der Geburt gestört wurde. Die Gründe für diese Störung sind bislang nicht bekannt. Der auf kernspintomographischen Bildern sichtbare Tumor ist also keine bösartige Geschwulst sondern eine Art Fehlbildung. Allerdings liegt das Kraniopharyngeom in direkter Nähe zu Gehirnteilen, die sehr wichtig sind für die körperliche und geistige Entwicklung. Die Nähe zum Sehnerven kann zu Sehbeeinträchtigungen bis hin zum Sehverlust führen. Benachbarte Hirnteile wie Hypophyse und Hypothalamus sind für die Bildung vieler Hormone verantwortlich, die für Wachstum, Gewichtsregulation, Pubertätsentwicklung und Flüssigkeitshaushalt verantwortlich sind. Häufig bestehen die ersten Beschwerden der Patienten in Ausfallserscheinungen dieser Hormone, die durch das Kraniopharyngeom hervorgerufen werden. Darüberhinaus werden in direkter Nachbarschaft zum Kraniopharyngeom Eiweisse im Gehirn gebildet, die für den Tag-Nacht-Rhythmus, die Konzentrationsfähigkeit und das Essverhalten der Patienten eine wichtige Rolle spielen.

Die Behandlung eines Kindes oder Jugendlichen mit neu diagnostiziertem Kraniopharyngeom wird meist die Operation sein. Die Entscheidung über das operative Vorgehen (wie und wieviel operiert / entlastet werden soll) wird der Sie betreuende Arzt / Neurochirurg mit Ihnen besprechen. Sie werden darüber aufgeklärt werden, dass das Kraniopharyngeom häufig nicht ganz entfernt werden kann, weil sonst schwere Schäden an den benachbarten Gehirnteilen zu befürchten sind. Andererseits gibt es auch Kraniopharyngeome, die trotz kompletter Entfernung wiederauftreten. Sollten Teile des Kraniopharyngeoms operativ nicht zu entfernen sein, so kann die Durchführung einer erneuten Operation oder eine Bestrahlungstherapie erwogen werden.

Bis auf wenige Fälle, in denen die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse und Hypophysenstiel) nicht entfernt werden musste, wird Ihr Kind nach der Operation regelmässig und lebenslang Hormone in Form von Tabletten, Nasentropfen oder subkutanen Spritzen nehmen müssen. Ungefähr die Hälfte aller Patienten mit Kraniopharyngeom entwickeln nach der Behandlung ein z.T. erhebliches Übergewicht. Beeinträchtigungen des Sehvermögens, die vor Operation bestehen, bilden sich häufig nicht zurück. Störungen der Gedächtnisleistung und der Aufmerksamkeit werden bei Kraniopharyngeompatienten beschrieben.

Da bislang ungeklärt ist, inwieweit die Behandlung der Patienten o.g. Folgeerkrankungen verhindert oder möglicherweise noch verstärkt, erheben wir Daten zur Behandlung und zur Gesundheit nach Abschluss der Therapie. Ziel unserer Untersuchung ist es, Aussagen darüber zu machen, welche Form der Behandlung die effektivste und gleichzeitig schonenste für Kinder und Jugendliche mit dieser Erkrankung ist. Wir wollen Daten zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge erheben und auswerten. Ihr Einverständnis zur Datenverarbeitung wird mit einem gesonderten Formblatt schriftlich erbeten. Um diese Informationen über die

Gesundheit und das Befinden nach der Behandlung zu erhalten, bedarf es regelmässiger Nachuntersuchungen. Diese Nachuntersuchungen erfolgen für alle Patienten im ersten Jahr nach Operation/Behandlung in dreimonatigem Abstand, anschliessend in jährlichem Abstand in der Klinik am Heimatort. Die Nachuntersuchungen beinhalten:

- körperliche Untersuchung und Messung,
- Kernspintomographische Bilder des Kopfes,
- Augenärztliche Untersuchung,
- Testungen/Fragebogen zu Intelligenzentwicklung, Konzentrationsfähigkeit, Essverhalten und gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- Blutuntersuchungen zu Hormonspiegeln,
- Messung des Kalksalzgehalts im Knochen und Körperzusammensetzung (alle 2 Jahre),
- Bestimmung des Knochenalters mittels Handröntgenaufnahme (jährlich).

Über mögliche Risiken der Verwendung von Kontrastmittel bei der kernspintomographischen Untersuchung werden Sie vom zuständigen (Neuro-) Radiologen aufgeklärt. Die Bestimmung des Knochenalters, des Kalksalzgehaltes im Knochen sowie der Körperzusammensetzung ist mit einer geringen Strahlenbelastung behaftet: Das Knochenalter wird jährlich aufgrund einer Röntgenaufnahme der linken Hand bestimmt. Die Knochenalterbestimmung ist wichtig um die körperliche Entwicklung und das Wachstum Ihres Kindes zu beurteilen und ggf. Störungen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Die Untersuchungen zum Kalksalzgehalt und zur Körperzusammensetzung beinhalten eine Strahlenbelastung, die in etwa der einer Handröntgenaufnahme vergleichbar ist. Sinn der Untersuchungen ist es, eine Minderung des Kalksalzgehaltes im Knochen frühzeitig zu erkennen und ein Mass für den Fettanteil am Körpergewicht zu erhalten. Sämtliche Untersuchungen sind nicht schmerzhaft.

Die Zusammenhänge zwischen dem häufig drohenden Übergewicht und der Kraniopharyngeomkrankung sind nur unzureichend bekannt. Die Behandlung der Fettsucht ist sehr schwierig. Um die Zusammenhänge besser zu verstehen und vielleicht in Zukunft auch Behandlungsmöglichkeiten anbieten zu können, wollen wir einen Teil des operativ entnommenen Kraniopharyngeomgewebes bzw. punktierte Zystenflüssigkeit und gleichzeitig entnommene Blutproben auf Eiweisse (Leptin, Neuropeptid-Y) untersuchen, die möglicherweise für das Übergewicht verantwortlich sind. Darüberhinaus sollen Blutproben in regelmässigen Abständen (3, 6, 9, 12 Monate nach Operation, anschliessend in jährlichem Abstand) untersucht werden, um auch den Einfluss anderer Hormone auf die Entwicklung der betroffenen Patienten abzuschätzen. Der Zeitpunkt der Entnahmen fällt zusammen mit Blutentnahmen, die zur Kontrolle von Hormonwerten wichtig und unabdingbar sind, so dass keine zusätzlichen Blutentnahmen notwendig werden.

Die Auswertung erfolgt unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Ihr Einverständnis zu der Datenverarbeitung ist freiwillig. Für den Fall, dass Sie Ihre Mitwirkung versagen, entsteht Ihnen bzw. Ihrem Kind daraus kein Nachteil. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit widerrufen.

13.1.2. Aufklärungsbogen für Erziehungsberechtigte und Patienten:**Pilotstudie zur Epidemiologie und Inzidenz von Hypophysenadenomen und Meningeomen bei Kinder und Jugendlichen – HIT-Endo**

Studienkoordinator: PD Dr. med. Hermann Müller,

Kinderklinik des Klinikums Oldenburg, Cloppenburgerstr. 363, 26131 Oldenburg,

Tel.: 0441-403-2013, Fax: 0441-403-2887, E-Mail: kranio-studie@kliniken-oldenburg.de

Patient:**geb. am**

Bei Ihren/Ihrem Kind wurde die Diagnose eines Hypophysenadenoms bzw. Meningeoms gestellt. Beides sind sehr seltene Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Wir erbitten Ihr Einverständnis, die personenbezogenen Daten Ihres Kindes zu erfassen, weiterzuleiten und bezüglich der Häufigkeit dieser seltenen Erkrankungen auszuwerten.

Diese Auswertung soll eine geplante Untersuchung vorbereiten, die das Ziel hat, die Verträglichkeit und Effektivität der jeweiligen Behandlung zu untersuchen.

Die Auswertung erfolgt unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Ihr Einverständnis zu der Datenverarbeitung ist freiwillig. Für den Fall, dass Sie Ihre Mitwirkung versagen, entsteht Ihnen bzw. Ihrem Kind daraus kein Nachteil. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit widerrufen. Die gespeicherten Daten können von Patienten bzw. Sorgeberechtigten eingesehen werden.

Datum:
Sorgeberechtigte/r

Datum:
Patient

Datum:
Gesprächsführender Arzt

Datum:
Zeuge

Kraniopharyngeom 2000 - Studienkoordinator: PD Dr. med. Hermann Müller,
 Kinderklinik des Klinikums Oldenburg, Cloppenburgerstr. 363, 26131 Oldenburg,
 Tel.: 0441-403-2013, Fax: 0441-403-2887, E-Mail: kranio-studie@kliniken-oldenburg.de

**13.1.3. Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Beobachtungsstudie
 Kraniopharyngeom 2000 und zur Entnahme und Verwendung von Kraniopharyngeom-
 gewebe, Zystenflüssigkeit, Liquor- und Blutproben zu wissenschaftlichen Zwecken:**

Ich wurde mit dem Aufklärungsbogen und im persönlichen Gespräch informiert über:

- Das Studiendesign der Beobachtungsstudie Kraniopharyngeom 2000, die keine therapeutischen Entscheidungen vorschreibt, sondern Daten sammelt zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge,
- Das Nachsorgeprogramm (zeitlicher Ablauf, Untersuchungen),
- Die erbetene Erlaubnis zur elektronischen Datenverarbeitung personenbezogener Informationen,
- Die Gewähr, dass aus einer Ablehnung der Teilnahme keinerlei Nachteile in der Behandlung des Patienten entstehen,
- Die Abnahme und Verwendung von Kraniopharyngeomgewebe, Blut, Liquor und Zystenflüssigkeit zu wissenschaftlichen Zwecken.

Ich stimme einer Teilnahme an der Studie Kraniopharyngeom 2000 zu und bin damit einverstanden, dass Tumorgewebe meines Kindes zur Erforschung der Kraniopharyngeom-erkrankung in ihren molekularen, genetischen, immunologischen und anderen, mit der Krankheit direkt verbundenen Merkmalen untersucht und ggf. für die Entwicklung neuer Behandlungsverfahren eingesetzt wird. Die Entnahme des Tumorgewebes erfolgt schmerzlos im Rahmen der für Ihr Kind notwendigen chirurgischen Tumorentfernung bzw. während der zur Diagnosestellung erforderlichen Probeentnahme aus dem Tumor. Falls bei der Tumorentfernung aus medizinisch chirurgischen Notwendigkeiten gesundes Gewebe mitentfernt werden muss, darf dieses als Vergleichsgewebe für die Tumoreigenschaften eingesetzt werden. Eine medizinisch nicht notwendige Erweiterung des chirurgischen Eingriffs erfolgt dazu nicht. Zugestimmt wird der Entnahme einer Blutprobe während der Narkose (je nach Alter 2-10ml) als Vergleichsmaterial für die Eigenschaften des Tumors. Tumor, Vergleichsgewebe und Vergleichsblut werden zentral in einer Tumorbank der GPOH gelagert und kostenfrei und anonymisiert Wissenschaftlern, die in universitären Einrichtungen oder in Krankenhäusern tätig und in GPOH-Studien kooperativ eingebunden sind, für die obengenannten krankheitsbezogenen Untersuchungen zur Verfügung gestellt. Auf diese Weise sollen die Diagnosestellung sicherer gemacht werden, das biologische Verständnis der Erkrankung verbessert und neue therapeutische Ansätze gefunden werden

Mein Einverständnis zur Teilnahme an o.g. Studie ist freiwillig. Für den Fall, dass ich meine Mitwirkung versage, entsteht mir bzw. meinem Kind daraus kein Nachteil. Ich kann mein Einverständnis jederzeit widerrufen. Die gespeicherten Daten können von Patienten bzw. Sorgeberechtigten eingesehen werden.

Datum:

 Sorgeberechtigte/r Patient

Datum:

 Gesprächsführender Arzt Zeuge

13.1.4. Einverständniserklärung zur Weitergabe und Verarbeitung von Daten

**Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie von Kindern und Jugendlichen mit
Kraniopharyngeom – Kraniopharyngeom 2000,
Pilotstudie zur Erfassung der Häufigkeiten von Hypophysenadenomen und Meningeomen
im Kindes und Jugendalter – HIT-Endo**

Studienkoordinator: PD Dr. med. Hermann Müller,

Kinderklinik des Klinikums Oldenburg, Cloppenburgerstr. 363, 26131 Oldenburg,

Tel.: 0441-403-2013, Fax: 0441-403-2887, E-Mail: kranio-studie@kliniken-oldenburg.de

Einverständniserklärung zur Weitergabe und Verarbeitung personenbezogener Daten

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass von mir personenbezogene Daten (Name, Geburtsdatum, Wohnort, Diagnose mit Befunderhebung und andere medizinische Daten) bzw. die personenbezogenen Daten meines Sohnes / meiner Tochter

....., geb. am

verarbeitet werden (Übermittlung, Speicherung und Auswertung). Das Verarbeiten der Daten dient der medizinischen Dokumentation im Rahmen der Zusammenarbeit mehrerer Kliniken. Eine rasche Zusammenarbeit der Kinderkliniken untereinander soll dadurch gewährleistet werden (z.B. Erarbeiten der Diagnose, Überwachung der Therapie). Eine solche Dokumentation ist als wichtiges Hilfsmittel einer zeitgemässen Behandlung anzusehen. Die Daten werden hierzu an folgende Zentren übermittelt:

1. Studienkoordinator der Studie Kraniopharyngeom 2000

Priv.Doz. Dr. med. Hermann Müller,

Kinderklinik des Klinikums Oldenburg,

Cloppenburgerstr. 363, 26131 Oldenburg,

Tel.: 0441-403-2013, Fax: 0441-403-2887, E-Mail: kranio-studie@kliniken-oldenburg.de

2. Studienkoordinator der Studie Kraniopharyngeom 2000 / Neurochirurgie

Prof. Dr. med. Niels Sörensen

Abt. für Pädiatrische Neurochirurgie, Neurochirurgische Universitätsklinik,

Josef-Schneider-Str. 11, 97080 Würzburg

Tel.: 0931-2015804, Fax: 0931-2012540, E-Mail: soerensen@nch.uni-wuerzburg.de

3. Referenzzentrum für Neuroradiologie der Studie Kraniopharyngeom 2000

Abt. für Neuroradiologie der Julius Maximilians Universität Würzburg, Josef-Schneider-Str. 11, 97080 Würzburg (Leiter: Prof. Dr. med. Laslo Solymosi) Tel.: 0931-2015791,-2626; Fax: 0931-2012685, E-Mail: hit@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de

4. Deutsches Kinderkrebsregister (einschl. gutartiger Hirntumoren)

Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (IMSD) der Universität Mainz
(Direktor Prof. Dr. J. Michaelis, Dr. med. P. Kaatsch), Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz
Tel.: 06131-173111, Fax: 06131-174462, E-Mail: kinderkrebsregister@imsd.uni-mainz.de

5. Hirntumorreferenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie

Institut für Neuropathologie, Universitätskliniken Bonn (Direktor: Prof. Dr. O. D. Wiestler)
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn,
Tel.: 0228-2876602, Fax: 0228-2874331, E-Mail: neuropath@uni-bonn.de

6. Referenzzentrum für perkutane Strahlentherapie

Klinik für Strahlentherapie (Direktor: Prof. Dr. med. Michael Flentje), Josef-Schneider-
Str. 11, 97080 Würzburg, Tel.: 0931-2015891, Fax: 0931-2012396,
E-Mail: flentje@strahlentherapie.uni-wuerzburg.de

7. Untersuchung der behandlungsassoziierten Spätfolgen nach Strahlentherapie maligner Erkrankungen im Kindesalter der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Radioonkologie (APRO)

Klinik für Strahlentherapie (Direktor: Prof. Dr. med. N. Willich), Albert-Schweitzerstr.
33, 48129 Münster, Tel.: 0251-8347384, Fax: 0251-8347355,
E-Mail: radtox@uni-muenster.de

Sollte sich herausstellen, dass es sich um eine andere Erkrankung handelt, die im Rahmen einer anderen Studie für Hirnerkrankungen bei Kindern behandelt wird, würden die Daten an die entsprechende Studienleitung zur weiteren Speicherung und Auswertung übermittelt werden. Es kann sich dabei um folgende Studienzentralen handeln: HIT 2000, HIT-GBM, HIT-LGGS, LCH, SIOP CNS GCT'96).

Die Auswertung erfolgen unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Mein Einverständnis zu der Datenverarbeitung ist freiwillig. Für den Fall, dass ich meine Mitwirkung versage, entsteht mir bzw. meinem Kind daraus kein Nachteil. Ich kann mein Einverständnis jederzeit widerrufen. Die gespeicherten Daten können von Patienten bzw. Sorgeberechtigten eingesehen werden.

Datum:
Sorgeberechtigte/r

Datum:
Patient

Datum:
Gesprächsführender Arzt

Datum:
Zeuge

13.2. Wissenschaftliche Begleituntersuchungen:

13.2.1. Leptin- und Neuropeptid-Y-Spiegel im Serum (prä- und postoperativ) sowie im intraoperativ gewonnenen Liquor / Zystenflüssigkeit Leptin- und Neuropeptid-Y-Rezeptordichte auf Kraniopharyngeomgewebe

- In Zusammenarbeit mit:** PD Dr. Christian Roth, Universitätskinderklinik Bonn
PD Dr. Werner Blum, Universitätskinderklinik Giessen
- Hintergrund:** s. Seite 13 (Kapitel Hintergrund)
- Material:** Serum (1 ml), Liquor (1 ml), unfixiertes Tumorgewebe (1cm³),
intraoperativ gewonnene Zystenflüssigkeit (1 ml)
- Entnahmezeitpunkt:** **prä-OP, 3, 6, 9 und 12 Monate post-OP:** Serum
intraoperativ: Liquor, Zystenflüssigkeit, Tumorgewebe
- Fragestellung:** a.) Diagnostische Wertigkeit der Serum- und Liquorkonzentrationen von Leptin, freiem Leptin und Neuropeptid-Y als frühe Marker für eine postoperative Esstörung und Adipositas.
b.) Prognostische Bedeutung der Expression von Leptin- und Neuropeptid-Y-Rezeptoren auf Kraniopharyngeomgewebe für die Entstehung einer Adipositas.
- Untersuchungsparameter:** Konzentrationen von Leptin, freiem Leptin, Neuropeptid-Y in Serum, Liquor, Kraniopharyngeomzystenflüssigkeit.
- Auswertung:** Die o.g. Parameter werden korreliert mit den im Verlauf evaluierten Daten zur Gewichtsentwicklung, Endokrinologie und Ernährungs-/Neuropsychologie.
- Versand:** **a.) Serum, Liquor, Kraniopharyngeomzystenflüssigkeit:**
ungekühlt, über Nacht, am Fr/Sa nach tel. Anmeldung unter:
- Versandadresse:** PD Dr. med. Hermann Müller, Kinderklinik der Städtischen Kliniken Oldenburg, Cloppenburgerstr. 363, 26131 Oldenburg,
Tel.: 0441-403-2013, Fax: 0441-403-2887,
E-Mail: kranio-studie@kliniken-oldenburg.de
- Versand:** **b.) Kraniopharyngeomgewebe**
schockgefroren, in Biocase (zu beziehen über)
und zu versenden an:
- Versandadresse:** GPOH-Tumorbank, Prof. Dr. F.Berthold, Univ.-Kinderklinik,
Joseph-Stelzmannstr. 9, 50924 Köln, Tel.: 0221-478 4390

13.2. Wissenschaftliche Begleituntersuchungen:

13.2.2. Computerisierte Tests neuropsychologischer Exekutivfunktionen

- In Zusammenarbeit mit:** Dr. Holger Ottensmeier, Universitätskinderklinik Würzburg
- Instrumente:** (RTAP) Rapid Tapping, basale motorische Schnelligkeitstestung, Fingertapping)
(REACT) einfache Reaktionszeit visuell/auditiv
(CPT) komplexe Reaktionszeiten, d.h. spezifische Reaktionszeiten auf spezifische Reize. Zur Messung der Aufmerksamkeit.
- Fragestellung:** Erfassung psychologischer und neuropsychologischer Parameter zur Feststellung entsprechender Defizite oder Ausfälle.
- Durchführung:** Die Untersuchungen sollen, wenn möglich, von den Untersuchungszentren durchgeführt werden. Die mit dem Kind durchzuführenden Untersuchungen dauern ca. ½ Std. und sind auch von Nicht-Psychologen durchführbar.
- Zeitpunkte:** Es werden jährliche Verlaufskontrollen empfohlen.
- Testmaterial:** Die computerorientierten neuropsychologischen Tests benötigen eine Eingabetaste, die, falls noch nicht durch die neuropsychologischen ALL/Hirntumorstudien vorhanden, für diese Untersuchung zur Verfügung gestellt wird. Am Durchführungsort muss ein Computer vorhanden sein, der eine 3,5“ Diskette lesen kann und grundsätzlich ein DOS System laden kann (ab Prozessor 286). Die von der Studienzentrale zugesendete Startdiskette soll nach der Durchführung der Computeruntersuchungen an die Studienzentrale zurückgeschickt werden. Sie enthält die Patiententestdaten.
- Ansprechpartner:** Dipl. Psych. Dr. Holger Ottensmeier, Universitäts-Kinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg,
Tel.: 0931-2013755, Fax: 0931-201-3720,
E-Mail: ottensmeier@mail.uni-wuerzburg.de

13.2. Wissenschaftliche Begleituntersuchungen:

13.2.3. Begleituntersuchung zur Fettstoffwechselstörung und Fettleber bei Patienten nach Kraniopharyngeom

Durchführung: TM Kapellen, E Keller, W Kiess, Universitätskinderklinik Leipzig

Hintergrund: Nach eigenen Beobachtungen und Angaben der Literatur (Basenau 1994, Takano 1997) kommt es in Abhängigkeit vom Grad der Adipositas bei Patienten mit Kraniopharyngeom zur Ausbildung eines Metabolischen Syndroms. Übergänge in eine Leberzirrhose wurden beschrieben (Basenau 1997). Günstige Einflüsse einer Substitution von rekombinantem Wachstumshormon auf die bestehende Fettstoffwechselstörung werden in Einzelberichten beschrieben (Takano 1997).

Methode:

- prospektive Evaluation von Fettstoffwechselfparametern (Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride) und Transaminasen,
- sonographische Kontrolle der Lebergröße und Echogenität alle 3 Monate

Material: 1 ml Serum, morgendliche **Nüchternblutentnahme**

Zeitplan: Prä-op, 3., 6., 9. Monat postoperativ, anschl. jährliche Kontrolle

Fragestellung: Häufigkeit von Fettstoffwechselstörungen in Abhängigkeit vom Grad der Adipositas bei Patienten mit Kraniopharyngeom,

Einfluss einer Substitution von rekombinantem Wachstumshormon auf die Stoffwechselfparameter (Lipide, HbA1c) und sonographische Lebermorphologie bei Metabolischem Syndrom von Kraniopharyngeompatienten

Versand: ungekühlt, per Post, an folgende Adresse

Labor: TM Kapellen, Prof. Dr. E. Keller
Abteilung Auxiologie / Endokrinologie
Universitätskinderklinik
Oststr. 21-25, 04317 Leipzig
Tel.: 03419726, Fax: 03419726009

Literatur:

Basenau D, Stephani U, Fischer G. Entwicklung einer kompletten Lebercirrhose bei Hyperphagie-bedingter Fettleber. Klin Pädiatr 206: 62-63, 1994

Takano S, Kanakazi S, Sato M, Kubo T, Seino Y. Effects of growth hormone on fatty liver in panhypopituitarism. Arch Dis Child 76: 537-538, 1997

13.2. Wissenschaftliche Begleituntersuchungen:

13.2.4. Untersuchung zum Essverhalten/Ernährungspsychologie

In Zusammenarbeit mit: Fr. Dr. med. Eleonore Mayer, München

Methode: Eltern- und Patientenfragebögen, die nach Meldung an die Zentren oder nach Rücksprache direkt an die Familien verschickt und eigenständig von diesen bearbeitet werden können:

- a) Fragebogen an die Eltern zur Erfassung der Familiensituation, der Ernährungsgewohnheiten und des Essverhalten des Patienten (40 Items; Bearbeitungsdauer ca. 20 Minuten)
- b) Fragebogen über das Verhalten der Kinder/ Jugendlichen – Child Behaviour Checklist für Eltern (s.Neuropsychologie S.27)
- c) Bei Patienten > 10 Jahre: Inventar zum Essverhalten und Gewichtsproblemen für Kinder (JM Diehl 1999; 64 Items)

Pilotisierung dieses Untersuchungsinstrumentariums im Rahmen einer querschnittlichen Untersuchung an 125 bereits erfassten Kraniopharyngeompatienten (12/1999-08/2000).

Zeitplan: vor Therapie; 3 Monate (nur a), 6 Monate (nur a), 12 Monate und 24 Monate nach Therapie

Fragestellung:

- Prävalenz / Inzidenz und Art von Essstörungen vor / nach Therapie
- Einstellung der Patienten zum Essen, zum eigenen Ernährungsverhalten und zur Gewichtsentwicklung
- Bedeutung der psychosozialen Anpassung und der Persönlichkeit des Patienten bei der Entwicklung einer Essstörung nach Therapie

Organisation und Verteilung:

PD Dr. med. Hermann Müller, Kinderklinik des Klinikums Oldenburg,
Cloppenburgerstr. 363, 26131 Oldenburg,
Tel.: 0441-403-2013, Fax: 0441-403-2887,
E-Mail: kranio-studie@kliniken-oldenburg.de

13.2. Wissenschaftliche Begleituntersuchungen:

13.2.5. Tagesmüdigkeit bei Kraniopharyngeompatienten – Polysomnographische und neuroendokrinologische Untersuchungen

Ansprechpartner: PD Dr. H.Müller, Kinderklinik des Klinikums Oldenburg, Cloppenburgerstr. 363, 26131 Oldenburg, Tel.: 0441-403-2013, Fax: 0441-403-2887, Dr. G. Handwerker, Kinderklinik Passau, Tel: 0851-72050 (g.handwerker@gmx.de);

Hintergrund: Tumoren im Bereich des Hypothalamus können die Vigilanz und das Schlafverhalten verändern. Es existieren eine Reihe von Einzelfallberichten über Patienten mit Hypersomnolenz oder narkolepsieähnlichen Symptomen bei Läsionen im Bereich des Hypothalamus.^{1;2} Bei Läsionen des Nucleus suprachiasmaticus, der als wichtigster Rhythmusgenerator des Gehirns gilt, kommt es zu erheblichen Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus.³ Dieser Kern spielt eine wichtige Rolle in der Modulation des endogenen Melatonin-Rhythmus. Neuere Arbeiten weisen auf weitere Verbindungen zwischen Neuropeptiden aus dem lateralen Hypothalamus (Orexin A und B) und Schlaf-Wach-Verhalten hin.⁴ Bei vielen Patienten nach Kraniopharyngeomoperation (Ca. 1/3 nach eigenen Daten) besteht das Problem erhöhter Tagesmüdigkeit. In der Untersuchung soll geklärt werden, inwiefern bisher nicht berücksichtigte Faktoren (Störung der hypothalamischen Schlafregulation durch den Tumor und die Therapie) zu diesem Zustand beitragen.

Methode: Screening-Fragebogen; Polysomnographische Untersuchung im Schlaflabor; Langzeit-Aktimetrie zur Rhythmusanalyse; Melatonin-Tagesprofile im Speichel und im Blut; Bestimmung von Orexin A im Liquor (intraoperativ gewonnen) oder im Plasma (spezielle Abnahmebedingungen beachten: Aprotinin-EDTA-Plasma, gekühlt).

Studiendesign: Geeignete Patienten sollen in eine prospektive, cross-over, doppel-blind-Studie zur therapeutischen Wirksamkeit von Melatonin eingeschlossen werden. Die Studie erstreckt sich für den Patienten über einen Zeitraum von sechs Monaten. Dabei werden nach 0, 2 und 5 Monaten Polysomnographische Untersuchungen unter stationären Bedingungen durchgeführt. Vorgesehen ist für jeweils zwei Monate die Einnahme von Medikament bzw. Plazebo und einen Monat dazwischen ohne Einnahme von Medikament bzw. Plazebo. Bei ungenügendem Therapieerfolg kommt bei nachgewiesener Hypersomnolenz eine Stimulanzien-Therapie in Betracht.

Patientenmeldung: Patienten mit auffälliger Tagesmüdigkeit (Epworth-Skala > 10 Punkte, s.nächste Seite) bitte an Studienleitung (PD Dr. H.Müller) melden.

¹ Martin-JB et al., Neurologic manifestations of hypothalamic disease. Prog. Brain Res. 1992; 93:31-40

² Stahl-SM et al., Continuous Cataplexy in a patient with a midbrain tumor : the Limp Man Syndrome. Neurology 1980; 30(10):1115-8

³ Ibata-Y et al., Functional morphology of the suprachiasmatic nucleus. Frontiers in neuroendocrinology 1999; 20, 241-268

⁴ Chemelli RM et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. Cell 1999; 98: 437-51.

Epworth Schläfrigkeitsskala¹

Name: _____

Datum : _____

Alter (in Jahren): _____

Geschlecht: _____

Körpergewicht: _____

Körpergröße: _____

Wie wahrscheinlich ist es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen, sich also nicht nur müde fühlen ? Dies bezieht sich auf Ihren Alltag in der letzten Zeit. Selbst wenn Sie einige der Situationen in letzter Zeit nicht erlebt haben, versuchen Sie bitte, sich vorzustellen, wie diese auf Sie gewirkt hätten. Benutzen Sie die folgende Skala, um die *am besten passende Zahl* für jede Situation auszuwählen.

0 = würde *niemals* einnicken

1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken

3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

Situation	Wahrscheinlichkeit des Einnickens
im Sitzen lesen	
Fernsehen	
ruhiges Sitzen an einem öffentlichen Ort (z.B. Theater oder Versammlung)	
als Mitfahrer in einem Auto, während einer Stunde Fahrt ohne Unterbrechung	
sich nachmittags zum Ausruhen hinlegen, wenn es die Umstände erlauben	
mit jemandem zusammensitzen und sich unterhalten	
ruhiges Sitzen nach einem Mittagessen ohne Alkohol	
in einem Auto, während man für wenige Minuten im Verkehr anhält	

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit !

¹ KE Bloch, OD Schoch, JN Zhang, EW Russi. German version of the Epworth Sleepness Scale. Respiration 66: 440-447, 1999

13.2. Wissenschaftliche Begleituntersuchung:

13.2.6. Standardisierte Rehamassnahmen (in Zusammenarbeit mit der Kinderklinik Hochried)

Eine der Hauptaufgaben der vorliegenden Studie Kraniopharyngeom 2000 ist die Untersuchung der Spätfolgen und Lebensqualität nach Behandlung eines Kraniopharyngeoms im Kindes- und Jugendalter. Ziel ist es auch, anhand der festgestellten somatischen und intellektuellen / kognitiven Spätfolgen Problembereiche für Kraniopharyngeompatienten zu definieren, die Unterstützungsmassnahmen zur Erreichung eines Rehabilitationserfolges notwendig machen. Die Ergebnisse können Grundlage sein zur Erstellung einer Bedarfsanalyse für Rehabilitationsmassnahmen. Darüberhinaus liesse sich eine Optimierung der Rehabilitation erreichen durch frühzeitige Erfassung des Rehabilitationsverlaufs und damit Identifikation von Patienten, die einer Intensivierung der Rehabilitationsbemühungen (z.B. stationärer Rehabilitationsmassnahmen bei Adipositas) bedürfen.

Wissenschaftliche Untersuchungen zur Effizienz von stationären Rehabilitationsmassnahmen in der Nachsorge von adipösen Kraniopharyngeompatienten existieren bislang nicht. In Zusammenarbeit mit der Kinderklinik Hochried (CA Dr.med. Hermann Mayer, Fr. OÄ Dr.med. Edith Waldeck) wurde ein standardisiertes Konzept erarbeitet, das bereits an ca. 20 Patienten im Rahmen von 4-6 wöchigen Rehabilitationsmassnahmen pilotisiert wurde. Erste Auswertungen¹ der bisherigen Therapieerfolge deuten auf eine hohe Erfolgsrate und gute Akzeptanz hin. Einer der Kernpunkte des Konzepts ist die Betreuung der Patienten und Familien in erkrankungsspezifischen Kleingruppen à 4-6 Patienten mit jeweils einem Elternteil. Eine Wiederholung der Rehabilitationsmassnahmen ist in jährlichem bis zweijährlichem Abstand vorgesehen, um einen langfristigen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten und zu festigen.

Postoperative Anschlussheilbehandlung:

In einer Querschnittsuntersuchung² von 214 Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom fand sich eine ausgeprägte Adipositas bei 44% der Patienten. Die Gruppe der adipösen Patienten zeichnete sich dadurch aus, dass das Kraniopharyngeom häufiger eine hypothalamische Beteiligung aufwies und die Patienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnose einen höheren Body Mass Index boten. Die Patienten mit ausgeprägter Adipositas entwickelten insbesondere im ersten postoperativen Jahr eine deutliche Gewichtszunahme.

Ausgehend von dieser Beobachtung wird für Risikopatienten die Durchführung einer postoperativen Anschlussheilbehandlung in direktem zeitlichen Anschluss an die postoperative stationäre Betreuung empfohlen. In Zusammenarbeit mit der Kinderklinik Hochried wurde ein Konzept erarbeitet, im Rahmen präventiver Massnahmen die Gewichtsentwicklung dieser Risikopatienten frühzeitig zu beeinflussen.

1. H Mayer. Rehabilitation übergewichtiger Kraniopharyngeompatienten. Aktuelle Ernährungsmedizin 25, (abstract) 1999
2. Müller HL, Bueb K, Bartels U, Roth C, Harz K, Graf N, Bettendorf M, Korinthenberg R, Bettendorf M, Kühl J, Gutjahr P, Sörensen N, Calaminus G.. Adipositas nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter – Multizentrische Querschnittstudie zu präoperativen Risikofaktoren und Lebensqualität. **Klin Pädiatr** 213: 244-249, 2001 (s.Seite: 131).

13.2.6.1. Patienteninformation zu Reha-Massnahmen für Kranioopharyngeompatienten **Therapiekonzept der Klinik Hochried, Hochried 1-12, 82418 Murnau**

Die Rehabilitation von Kindern- und Jugendlichen nach Kranioopharyngeomkrankung wirft häufig grosse Probleme auf, die bedingt werden durch Konzentrations- und Gedächtnisprobleme, Sehbeeinträchtigung, Schulschwierigkeiten und Probleme am Arbeitsplatz, Essstörungen und starke Gewichtszunahme, sowie hormonelle Ausfälle, die eine regelmässige Medikamenteneinnahme notwendig machen.

Rehabilitationsmassnahmen in speziellen Kliniken und Einrichtungen verfolgen das Ziel, dem Patienten und seiner Familie Hilfestellung und Lösungsvorschläge bei o.g. Problemen zu bieten. Leider ist der Erfolg solcher Massnahmen häufig nur vorübergehend.

Zusammen mit der Kinderklinik Hochried haben wir Rehabilitationsmassnahmen speziell für Kinder- und Jugendliche nach Kranioopharyngeom entwickelt. Wir hoffen, dass diese Reha-Massnahmen erfolgreicher verlaufen, weil sie speziell auf Kranioopharyngeompatienten, deren Familie und die besonderen Probleme bei dieser Erkrankung ausgelegt sind:

- Die Kleingruppen setzen sich ausschliesslich aus Patienten vergleichbaren Alters mit derselben (Kranioopharyngeom) Erkrankung zusammen. Der Erfahrungsaustausch der betroffenen Patienten und Familien wird gefördert.
- Die Mitaufnahme der Mutter oder des Vaters bietet die Möglichkeit, auch die Familie und Erziehungsberechtigten mit einzubeziehen.
- Die Klinikschule in Hochried ermöglicht den weiteren Schulbesuch während der Reha-Massnahme für alle Schulformen, so dass keine schulischen Fehlzeiten entstehen. Ausführliche Untersuchung von Schul- und Lernproblemen ist vorgesehen und soll im Einzelfall zu Hilfsangeboten führen.
- Nach medizinischer Untersuchung wird mit jedem Patienten bzw. dem Erziehungsberechtigten ein Programm abgesprochen, wie auf Dauer und vor allem später nach Abschluss der Rehabilitationsmassnahme eine Gewichtsreduktion bzw. Stabilisierung des Gewichts bewirkt und gehalten werden kann.
- Der Aufenthalt und die Therapie während der Rehabilitationsmassnahme ist so angelegt, dass bei einer Wiederholung der Reha-Massnahme in regelmässigen Abständen auf die vorliegenden Erfahrungen und Ergebnisse der vorhergehenden Aufenthalte aufgebaut werden kann.
- Nur die Erfahrung im Umgang mit den Problemen von Kranioopharyngeompatienten verspricht Erfolge in der Rehabilitation. Geschultes Personal und die wissenschaftliche Auswertung der Erfolge und auch Misserfolge der Reha-Massnahme sichern die Qualität der Rehabilitation.
- Die enge Zusammenarbeit der Klinik Hochried mit den jeweils betreuenden Kliniken / Ärzten am Heimatort ist geplant und verbessert die Vorbereitung, Durchführung und Nachbetreuung der Reha-Massnahme.

Wenn Sie über einen Zugang zum Internet verfügen, verweisen wir auf die Homepage der Kinderklinik Hochried: <http://www.klinikhochried.de>. Unter der Tel.nr.: 08841-474-210 oder Fax: 08841-474-222 oder E-Mail: waldeck@klinikhochried.de können Sie bei Fragen Kontakt mit der zuständigen Kollegin der Kinderklinik Hochried: OÄ Fr. Dr.med. Edith Waldeck Kontakt aufnehmen. Sie sind herzlich eingeladen, die Klinik in Hochried vorab einmal zu besuchen, um sich dort vor Ort ein Bild zu machen.

13.3. Checkliste:**Präoperative Diagnostik****○ Anthropometrische Befunde (s.Seite 22):**

- Körpergewicht
- Körperhöhe, Sitzhöhe, Kopfumfang
- Pubertätsstatus n.Tanner
- Taillenumfang, Hüftumfang
- Carpogramm / Knochenalter

○ Ophthalmologische Befunde (s.Seite 25):

- Visus
- Augenhintergrund
- Gesichtsfeld

○ Bildgebung (s.Seite 23):

- MRT vor und nach KM
- ggf. CT ohne KM
- Röntgen-Schädel seitlich

○ Laboruntersuchungen (s.Seite 25):

- Diabetes Insipidus Diagnostik
- Prolaktin im Serum
- Alpha-Fetoprotein, beta-HCG im Serum
- T4, fT4, TSH
- Cortisoltagesprofil im Speichel bzw. Serum oder freies Cortisol 24h-SU
- IGFBP-3 oder IGF-I

○ Dokumentationsbögen (s.Seite 92ff):

- Meldebogen
- Erhebungsbogen Ophthalmologie
- Ersterhebungsbögen I – IV
- Fragebogen zum Essverhalten (wird nach Meldung verschickt)

○ Neuropsychologische Befunde (s.Seite 30ff)

- Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg (FMH)
- Coloured Progressive Matrices (CPM Raven) Intelligenztest
- Continuous Performance Test (CPT), Rapid-Tapping, ReacT
- Developmental Test of Visual-Motor Integration (VMI)
- CBCL
- Instrumentarium der ernährungspsychologischen Begleituntersuchung

○ Lebensqualität (S.33ff): PEDQOL, CHQ-PF28, Flechtner (wann immer möglich!)**○ Asservieren von Serum zur Bestimmung von Neurotransmittern****○ Intraoperative Entnahme und Asserv. von Liquor/Zystenflüssigkeit/Gewebe**

13.3. Checkliste:**Postoperative Diagnostik**

	3 Mo. postop.	6 Mo. Postop.	9 Mo. Postop.	____.Jahr (jährliche Kontr.)
Anamnese				
Zwischenanamnese	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Klinische Untersuchung				
Anthropometrie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neurologie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ophthalmologie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neuropsychologie				
Fragebogen - Essverhalten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
FMH	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
CPT	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
CPM	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
VMI	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
CBCL	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Tapping	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
React	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Lebensqualität				
PEDQOL, CHQ-PF28, Flechtner	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Laboruntersuchungen				
Hormone (Basalwerte)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Stimulationstestung	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Serum für Neurotransmitter	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Weitere Diagnostik				
Schädel-MRT/CCT (b.Bed.)		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
Carpogramm	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
OGTT (bei Adipositas BMI>97.P.)	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Knochendichte (pQCT) :	<input type="radio"/>			<input type="radio"/> alle 2 Jahre
Körperzusammensetzung (DEXA / nur bei Adipos.BMI>97.P.)	<input type="radio"/>			<input type="radio"/> alle 2 Jahre
Dokumentation				
Stuserhebungsbogen				<input type="radio"/>
Endokrin. Verlaufsbogen (I,II)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ophthalmologie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Essverhalten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>

bei Durchführung:

Therapiedokumentation Strahlentherapie, Einsendebogen Neuroradiologie

Meldebogen für neu aufgenommene Patienten

Kraniopharyngeom 2000 – Ersterhebungsbogen (II)

Name, Vorname	Pat.nr.	Klinik	Geschl.	Geb.datum	IZ-Code
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Geburtsanamnese:

Geburtsdatum	Tag Mo Jahr	<input type="text"/>	Entbindung (normal = 1, Beckenendlage = 2, Kaiserschnitt = 3, andere = 4):	<input type="text"/>
Geschlecht (männl.=1, weibl.= 2):	<input type="text"/>	Anmerkung:	<input type="text"/>	
Schwangerschaftsdauer (Wo):	<input type="text"/>	Hilfsmittel (keine=1, Vacuumextr.=2, Zange=3)	<input type="text"/>	
Geburtslänge (cm):	<input type="text"/>	Nationalität:	<input type="text"/>	
Geburtsgewicht (g):	<input type="text"/>	Stilldauer (Monate insges.):	<input type="text"/>	
Kopfumfang bei Geburt (cm):	<input type="text"/>	voll MM-gestillt (Mo):	<input type="text"/>	
Apgar-Index:	<input type="text"/>	MM-teilgestillt (Mo):	<input type="text"/>	
	1 min 5 min 10 min			

Familienanamnese:

	Alter		Körperhöhe cm	Körper- Gewicht Kg	berichtet=1 gemessen=2 nicht bek.=3	Pubertät (Früh=1, normal=2, spät=3, k.A.=4)	Geschlecht (Männl.=1 Weibl.=2)
	Jahre	Monate					
Mutter	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vater	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Geschwister	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Erkrankungen in der Familie: _____

Beruf der Eltern: Mutter: _____ Vater: _____

Ausbildung der Eltern: Mutter: _____ Vater: _____

Familienstand Eltern: verheiratet geschieden verwitwet unverheiratet

Bemerkung:

Datum

Stempel

Unterschrift

Kraniopharyngeom 2000 – Ersterhebungsbogen (III)

Name, Vorname Pat.nr. Klinik Geschl. Geb.datum IZ-Code

Anthropometrische Daten

Basislabor

Datum der Untersuchung: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Uhrzeit <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Uhr	
Tag Mo Jahr		Tag Mo Jahr			
Körperhöhe (cm)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	FT4	<input type="text"/>	Wert	[Einheit]
Sitzhöhe (cm)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	oder:			
Körpergewicht (kg)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	T4	<input type="text"/>		[]
Kopfumfang (cm)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	TSH	<input type="text"/>		[]
Taillenumfang (cm)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Testosteron	<input type="text"/>		[]
Hüftumfang (cm)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bzw.			
Pubes (PH) n. Tanner	<input type="text"/>	Östradiol	<input type="text"/>		[]
Brust (B) n. Tanner	<input type="text"/>	LH (nur pub.)	<input type="text"/>		[]
Menarche (ja=1, nein=2)	<input type="text"/>	FSH (nur pub.)	<input type="text"/>		[]
Falls ja, wann	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	IGF-I	<input type="text"/>		[]
	Jahr Mo	oder			
Hodenvolumen (ml)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	IGFBP-3	<input type="text"/>		[]
Orchiometer n. Prader	Re. links	DHEAS	<input type="text"/>		[]
Knochenalter G/P (JJMM)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Cortisol	<input type="text"/>		[]
	Jahr Mo	f. Cortisol im	<input type="text"/>		[]
Datum der Röntgenaufnahme	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	24h S-Urin	<input type="text"/>		[]
	Tag Mo Jahr	Cortisol im	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		[]
Bemerkungen:		Speichelprofil			[]
		Prolaktin	<input type="text"/>		[]
		α-Fetoprotein	<input type="text"/>		[]
		β-HCG	<input type="text"/>		[]
Stempel	Datum	Unterschrift			
			Material für wiss. Begleituntersuchung asserviert		
			Serum <input type="radio"/> ja	Liquor <input type="radio"/> ja	Zyst.fl. <input type="radio"/> ja

Kraniopharyngeom 2000 – Ersterhebungsbogen (IV) Operatives Vorgehen

Name, Vorname _____ Pat.nr. _____ Klinik _____ Geschl. _____ Geb.datum _____ IZ-Code _____

<u>Operative Strategie bei 1. OP:</u>	<u>Geplantes OP-Vorgehen</u>	<u>Realisierte Operation</u>																
Radikale Resektion	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein																
Partielle Resektion	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein																
Subtotale Resektion	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein																
Biopsie (offen)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein																
Biopsie (stereotaktisch)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein																
Stereotaktische Zystenentlastung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein																
Offene Zystenentlastung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein																
Implantation eines Reservoirs	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein																
Ventriculo-peritonealer-Shunt	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein																
Sonstiges _____																		
Datum des 1. operativen Eingriffs	<table border="1"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td>Tag</td><td>Mo</td><td colspan="2">Jahr</td><td colspan="4"></td> </tr> </table>									Tag	Mo	Jahr						
Tag	Mo	Jahr																
Neurochirurg / Institution: _____																		
Operativer Zugangsweg bei 1.OP	<input type="radio"/> pterional <input type="radio"/> transsphenoidal <input type="radio"/> u.a. komb. Zugänge: _____																	
Resektionsgrad bei 1.OP:	<input type="radio"/> total <input type="radio"/> subtot. <input type="radio"/> partiell <input type="radio"/> Biopsie																	
Intraoperative Komplikationen:	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Welche: _____																	
Dexamethason (perioperativ):	Therapiedauer: <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> Tage																	
Hypophysenstiel (intraoperativ):	<input type="radio"/> reseziert <input type="radio"/> erhalten <input type="radio"/> nicht identifiziert																	
Hypothalamusinfiltration (intraoperativ):	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> nicht beurteilbar																	
Histologische Dgn. aus Tumorgewebe:	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Material für wiss Studie asserviert:																	
Zytologische Dgn. aus Zystenfüssigkeit:	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein																	
<u>Zweizeitiges operatives Vorgehen:</u>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> geplant																	
Datum des 2. operativen Eingriffs	<table border="1"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td>Tag</td><td>Mo</td><td colspan="2">Jahr</td><td colspan="4"></td> </tr> </table>										Tag	Mo	Jahr					
Tag	Mo	Jahr																
Neurochirurg / Institution _____																		
Operativer Zugangsweg bei 2.OP	<input type="radio"/> pterional <input type="radio"/> Tr.sphenoidal <input type="radio"/> _____																	
Resektionsgrad bei 2.OP	<input type="radio"/> total <input type="radio"/> subtot. <input type="radio"/> partiell <input type="radio"/> Biopsie																	
Sonstiges _____																		
Bemerkungen:																		
Datum _____	Stempel _____	Unterschrift _____																

Kraniopharyngeom 2000 – Begleitschein zum Versand der Neuroradiologischen Bildgebung an das Neuroradiologische Referenzzentrum Würzburg

Name, Vorname	Pat.nr.	Klinik	Geschl.	Geb.datum	IZ-Code
_____	_ _ _ _	_ _ _ _	_	_ _ _ _ _	_ _ _ _

BITTE BEI VERSAND VON BILDERN BEILEGEN !

Bitte Originalaufnahmen an das neuroradiologische Referenzzentrum verschicken:

Abt. für Neuroradiologie der Julius Maximilians Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 11, 97080 Würzburg (Leiter: Prof. Dr. Solymosi)
Tel.: 0931-2015791, -2626; Fax: 0931-2012685,
E-Mail: hit@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de

Die Originalaufnahmen werden nach Scannen / Dokumentation am gleichen Tag an die Zentren zurückgeschickt. Die Referenzbeurteilung der neuroradiologischen Befunde (s. Erhebungsbogen auf der nächsten Seite) geht den Zentren innerhalb weniger Tage zu.

Mehrfachnennungen sind möglich			
Diagnose:	_____	Datum letzte OP:	_ _ _ _ _
Untersuchung:	<input type="radio"/> bei Primärdiagnose	Datum der MRT:	_ _ _ _ _
	<input type="radio"/> im Verlauf	Datum der CT:	_ _ _ _ _
		Datum Rö-Schädel:	_ _ _ _ _
		Tag Mo Jahr	
Bildgebung:	CT <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ohne KM	<input type="radio"/> mit KM
	MRT <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> T1-gewichtet	<input type="radio"/> mit KM
		<input type="radio"/> T2-gewichtet	<input type="radio"/> ohne KM
	Rö-Schädel <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Bemerkungen:			
Bitte Filme im Original an Studienleitung schicken!			
Datum des Versands:	_ _ _ _ _		
Datum der Befundung:	_ _ _ _ _		
Bilder zurückgeschickt:	_ _ _ _ _		
	Tag Mo Jahr		
Datum	Stempel	Unterschrift	

Kraniopharyngeom 2000 – Rückmeldebogen zur neuroradiologischen Referenzbeurteilung (nicht ausfüllen ! – wird aus Würzburg rückgemeldet !)

Name, Vorname	Pat.nr.	Klinik	Geschl.	Geb.datum	IZ-Code
_____	_____	_____	_____	_____	_____

Mehrfachnennungen sind möglich			
Diagnose: _____	Datum der OP:	_____	_____
Untersuchung:	<input type="radio"/> bei Primärdiagnose	Datum der MRT:	_____
	<input type="radio"/> im Verlauf	Datum der CT:	_____
Bildgebung:	CT <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ohne KM	<input type="radio"/> mit KM
	MRT <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> T1-gewichtet	<input type="radio"/> mit KM
		<input type="radio"/> T2-gewichtet	<input type="radio"/> ohne KM
	Rö-Schädel <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> Sella auffällig	<input type="radio"/> Verkalkungen
	Datum:	<input type="radio"/> Zeichen der chron. Hirndrucksteigerung	
Tumorlokalisation	<input type="radio"/> intrasellär	<input type="radio"/> intra&extrasellär	<input type="radio"/> extrasellär
Maximaler Tumor-Durchmesser (mm):	Cranio-caudal: _____ mm	Begrenzung:	<input type="radio"/> glatt, rund
	Ant-posterior: _____ mm		<input type="radio"/> multilobulär
	Rechts-links: _____ mm		<input type="radio"/> scharf
Verdrängung von:	Gehirnstrukturen:	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Gefäßen:
	<input type="radio"/> Seitenventrikeln	<input type="radio"/> Hypophysenstiel	<input type="radio"/> A.cerebri anterior
	<input type="radio"/> III.Ventrikel	<input type="radio"/> Chiasma Optik.	<input type="radio"/> A.cerebri media
	<input type="radio"/> Vord.Hypothalamus	<input type="radio"/> Frontallappen	<input type="radio"/> A.basilaris
	<input type="radio"/> Hint. Hypothalamus	<input type="radio"/> Temporallappen	<input type="radio"/> A. carotis interna
Fusiforme Erweiterungen cerebraler Arterien	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> A.carotis links	<input type="radio"/> A.carotis rechts
		<input type="radio"/> Communicans	
Hydrocephalus	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> Seitenventrikel	<input type="radio"/> III.Ventrikel
CT-Bewertung: (präoperatives CT)			
Dichtemessung (Bezug auf graue Hirnsubst.)	<input type="radio"/> Hypodens	<input type="radio"/> Isodens	<input type="radio"/> Hyperdens
Verkalkungen	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> fleckförmig	<input type="radio"/> ringförmig
CT-Bewertung: (postoperatives CT)			
Verkalkungen	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> fleckförmig	<input type="radio"/> ringförmig
MRT-Bewertung:			
KM-Aufnahme:	<input type="radio"/> homogen	<input type="radio"/> inhomogen	<input type="radio"/> randständig
Signal T1	<input type="radio"/> hypointens	<input type="radio"/> isointens	<input type="radio"/> hyperintens
Signal T2	<input type="radio"/> hypointens	<input type="radio"/> isointens	<input type="radio"/> hyperintens
Tumorstruktur:	<input type="radio"/> solide	<input type="radio"/> zystisch	<input type="radio"/> gemischt
ZNS-Defekte	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Lokalisation:	_____
Bemerkungen: Bitte Filme im Original an Studienleitung schicken !			
Datum	Stempel	Unterschrift	

Kraniopharyngeom 2000 – Endokrinologie Verlaufsbogen (I)

Name, Vorname Pat.nr. Klinik Geschl. Geb.datum IZ-Code

Untersuchungszeitpunkt: 3 Mo. postop. 6 Mo. Postop. 9 Mo. Postop. ____Jahr (jährl. Kontr.)

Anthropometrische Daten

Basislabor

Datum der Untersuchung: <input type="text"/> Tag <input type="text"/> Mo <input type="text"/> Jahr		<input type="text"/> Tag <input type="text"/> Mo <input type="text"/> Jahr		Uhrzeit <input type="text"/> Uhr	
Körperhöhe (cm)	<input type="text"/>	FT4	<input type="text"/>	Wert	Einheit
Sitzhöhe (cm)	<input type="text"/>	oder: T4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	[<input type="text"/>]
Körpergewicht (kg)	<input type="text"/>	TSH	<input type="text"/>	<input type="text"/>	[<input type="text"/>]
Kopfumfang (cm)	<input type="text"/>	Testosteron	<input type="text"/>	<input type="text"/>	[<input type="text"/>]
Taillenumfang (cm)	<input type="text"/>	bzw. Östradiol	<input type="text"/>	<input type="text"/>	[<input type="text"/>]
Hüftumfang (cm)	<input type="text"/>	LH (nur pub.)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	[<input type="text"/>]
Pubes (PH) n. Tanner	<input type="text"/>	FSH (nur pub.)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	[<input type="text"/>]
Brust (B) n. Tanner	<input type="text"/>	IGF-I	<input type="text"/>	<input type="text"/>	[<input type="text"/>]
Menarche (ja=1, nein=2)	<input type="text"/>	IGFBP-3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	[<input type="text"/>]
Falls ja, wann	<input type="text"/> Jahr <input type="text"/> Mon.	DHEAS	<input type="text"/>	<input type="text"/>	[<input type="text"/>]
Hodenvolumen (ml)	<input type="text"/> Re. <input type="text"/> links	Cortisol	<input type="text"/>	<input type="text"/>	[<input type="text"/>]
Orchiometer n. Prader		f Cortisol im 24h-SU	<input type="text"/>	<input type="text"/>	[<input type="text"/>]
Knochenalter G/P (JJMM)	<input type="text"/> Jahr <input type="text"/> Mon.	Cortisol im Speichelprofil	<input type="text"/>	<input type="text"/>	[<input type="text"/>]
Datum der Röntgenaufnahme	<input type="text"/> Tag <input type="text"/> Mo <input type="text"/> Jahr	Prolaktin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	[<input type="text"/>]

Wachstumshormon seit: <input type="text"/>	Hydrocortison	<input type="text"/>	seit
Tagesdosis: <input type="text"/> IE/d	Tagesdosis:	<input type="text"/> mg/d	
	Aufteilung:	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> mg/d	
L-Thyroxin seit: <input type="text"/>	Sexualsteroid	<input type="text"/>	seit
Tagesdosis: <input type="text"/> ug/d	Präparat:	<input type="text"/>	
Minirin seit: <input type="text"/>	Sonstige:	<input type="text"/>	
<input type="radio"/> nasal, <input type="radio"/> p.os			

Datum <input type="text"/>	Stempel <input type="text"/>	Unterschrift <input type="text"/>	Bemerkungen:
			Serum für wiss. Begleituntersuchung asserviert
			<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

Kraniopharyngeom 2000 – Endokrinologie Verlaufsbogen (II) Testung

Name, Vorname Pat.nr. Klinik Geschl. Geb.datum IZ-Code

Untersuchungszeitpunkt: 3 Mo. postop. ___ Monate post OP ___ Jahr post OP (bei Bedarf, bei Zeichen der horm. Insuff.)

Wachstumshormonstimulationstests

Test	Datum	Max.Peak	Einheit	Bemerkungen
Insulintoleranztest	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Argininbelastung	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Tag Mo Jahr

TRH-Test

	Datum	basal	Max.Peak	Minuten	Einheit
TSH	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Prolaktin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Tag Mo Jahr

GnRH-Test

	Datum	basal	Max.Peak	Minuten	Einheit
LH	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
FSH	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

CRH-Test

	Datum	basal	Max.Peak	Minuten	Einheit
Cortisol	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ACTH	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) (1,75 g/kg; max 75 g Dextro OGT®)

	Datum	Basaler Blutzucker	60 min BZ	120 min BZ	Einheit
Blutglukose	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Bemerkungen:

Datum Stempel Unterschrift

Kraniopharyngeom 2000 – Therapiedokumentation – Strahlentherapie

Name, Vorname

Pat.nr.

Klinik

Geschl.

Geb.datum

IZ-Code

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

Nach**subtot./part.Resektion:**
 Strahlentherapie in
direktem Anschluss

 zunächst abwartende
Haltung, xRT bei Progress
Externe Bestrahlung:
 ja nein
Therapiebeginn: Therapieende:
Tag Mo JahrGesamtdosis: Gy Energie: Einzelfractionen: GyFeldgröße (cm): Länge Breite Volumen (90%-Isodose) (ccm): ccm

Bestrahlungstechnik: _____

3D-Planung

 ja nein**Seed-Implantation**
 ja nein
Datum:
Tag Mo Jahr

Strahler: _____

Yttrium-Instillation
 ja nein
Datum: **Stereotaktische Therapie**
 ja nein
Datum:
Tag Mo JahrLinearbeschleuniger: ja neinGamma-knife-Therapie: ja nein**Komplikationen:**
 ja nein
Welche: _____**Behandelnder
Strahlentherapeut:**

**Wir bitten um Zusendung des Bestrahlungsplanes, der Feldsimulationsaufnahmen und
der Feldkontrollaufnahmen der Ersteinstellung
mindestens einmalig auch unter Therapie an:**

Prof. Dr. Flentje, Klinik für Strahlentherapie, Josef-Schneider-Str. 11, 97080 Würzburg,
Tel.: 0931-2015891, Fax: 0931-2012396, E-Mail: flentje@strahlentherapie.uni-wuerzburg.de

Bemerkungen

Datum

Stempel

Unterschrift

Kraniopharyngeom 2000–Erhebungsbogen
Knochendichte / Körperzusammensetzung

Name, Vorname	Pat.nr.	Klinik	Geschl.	Geb.datum	IZ-Code
	_ _ _ _	_ _ _ _	_ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _

Knochendichtemessung (pQCT)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Datum:	_ _ _ _ _ _ _ <small>Tag Mo Jahr</small>	
		Mineralgehalt	T-score	
	Radius gesamt:	_ _ _ _ mg/cm ³	_ _ _ _	_ _ _ _
	Radius Spongiosa:	_ _ _ _ mg/cm ³	± _ _ _ _ ± _ _ _ _	_ _ _ _

Körperzusammensetzung (Ganzkörper-DEXA)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Datum:	_ _ _ _ _ _ _ <small>Tag Mo Jahr</small>
		Körpergewicht:	_ _ _ _ kg
		Ganzkörper:	_ _ _ _ g/cm ²
	Gewebezusammensetzung:	Muskulatur:	_ _ _ kg
		Fettgewebe:	_ _ _ kg _ _ _ %
		Knochenmineralgehalt:	_ _ _ kg

Bemerkungen		
Datum	Stempel	Unterschrift

Die Durchführung einer DEXA / pQCT wird einmalig im 1.postoperativen Jahr empfohlen. Verlaufskontrollen der Knochendichtemessung (pQCT) werden in 2-jährigem Abstand empfohlen. Verlaufskontrollen der Körperzusammensetzung sollten nur bei Vorliegen einer Adipositas in 2-jährigem Abstand erfolgen.

Kraniopharyngeom 2000 – Stuserhebungsbogen

Name, Vorname: _____ Pat.nr. _____ Klinik _____ Geschl. _____ Geb.datum _____ IZ-Code _____
 [| | | | |] [| | | |] [| | | |] [] [| | | | |] [| | | | |]

Datum der Untersuchung: [| | | | |] Grösse: _____ cm Gewicht: _____ kg
Zustand des Patienten: Vollremission (CR) Teilremission / Resttumor (PR) Stillstand (SD) Progression (PD) Sonstiges: _____

Wurde seit der letzten Dokumentation eine neue spezifische Therapie begonnen?

Nein Ja Operation / Tumorresektion: komplett subtotal
 Datum: [| | | | |] Ort: _____
 Tag Mo Jahr

Strahlentherapie
 Datum: [| | | | |] Ort: _____

Zystendrainage: offen stereotaktisch
 Datum: [| | | | |] Ort: _____

Reservoirimplant.:
 Datum: [| | | | |] Ort: _____

Ventrikulo-perit Shunt:
 Datum: [| | | | |] Ort: _____

Gamma-knife:
 Datum: [| | | | |] Ort: _____

Bleomycininstillation:
 Datum: [| | | | |] Ort: _____

sonst.: _____
 Datum: [| | | | |] Ort: _____

Bei Verstorbenen: Sterbedatum: [| | | | |]
 Tag Mo Jahr
 Todesursache: Bedingt durch Tumor Andere Todesursache
 Tumorprogression Tumorabhängigkeit nicht entscheidbar
 Hypothalamische Ausfälle therapiebedingt

Bemerkungen: _____

Datum _____ Stempel _____ Unterschrift _____

Releasinghormontests zur Prüfung der hypothalamisch-hypophysären Achsen (GnRH-, TRH-, CRH- und GHRH-Test)

(Sippel 1999)

Häufige Fehler: Die jeweiligen Trockensubstanzen werden nicht vollständig aufgelöst oder nicht vollständig in die Spritzen aufgezogen. Nach Injektion in einen venösen Zugang verbleibt ein Teil des Injektionsvolumens in der Braunüle oder wird mit dem zurücklaufenden Blut herausgespült. Wichtig ist das ausreichende Nachspülen mit Kochsalz und das sorgfältige Vermeiden eines Verlustes von Injektionsvolumen.

GnRH-Test: GnRH wird im Hypothalamus synthetisiert und bewirkt nach Ausschüttung in die Blutbahn die Freisetzung der Gonadotropine FSH und LH aus der Hypophyse. Bleibt ein Anstieg der Gonadotropine auf Gabe von GnRH aus, ist ein Hypophysenschaden anzunehmen. Das Ausmass des Anstiegs der Serumgonadotropine gibt auch Aufschluss über den pubertären Reifungsgrad der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Bei präpubertären Patienten keinen GnRH-Test durchführen, da präpubertär kein Gonadotropinanstieg nach LHRH-Gabe zu erwarten ist. Nebenwirkungen: selten Überempfindlichkeitsreaktionen

TRH-Test: Testprinzip: Das hypothalamische Releasing-Hormon TRH führt zur Ausschüttung von TSH (Thyreoidea-stimulierendes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen. Bei Insuffizienz dieser Funktion unterbleibt der Anstieg von TSH. Keine Kontraindikationen, keine speziellen Vorbereitungen. Nicht selten wird über kurzfristige Übelkeit und Flush geklagt. Bei Kindern mit Krampfnäigung oder Epilepsie kann durch TRH ein Krampfanfall ausgelöst werden. Nach Applikation von TRH und/oder GnRH sind Fälle von akuter Infarzierung der Hypophyse (pituitary apoplexy) aufgetreten (Masago 1995; Masson 1993). Der intranasale oder orale TRH-Test ist bei Kindern unzuverlässig.

CRH-Test: Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) wird im Hypothalamus gebildet und führt an den corticotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens zur Freisetzung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH), das seinerseits die Sekretion von Cortisol aus der Nebennierenrinde stimuliert. Keine Kontraindikationen. Nebenwirkungen: Flushsymptomatik, Geschmacksmissempfindungen, gelegentlich leichter Blutdruckabfall. Speichelprofil (Speichelentnahme morgens, mittags, abends) nicht am Tag des CRH-Testes durchführen. Als unauffällige Befunde werden Basalwerte >200 nmol/l (7,2 µg/dl) und ein Anstieg des Cortisols um mindestens 50% gewertet (Quabbe 1993).

GHRH-Test: Die Applikation des hypothalamischen Releasing-Hormons GHRH führt über die Bindung an spezifischen Rezeptoren zur Freisetzung von GH aus dem Hypophysenvorderlappen. Vorbereitung: min. zwei Stunden nüchtern; zu jeder Tageszeit durchführbar. Keine Kontraindikationen. Nebenwirkungen: Kurzzeitiger Flush (ca. 14% der Patienten), Blässe, eigenartiger Geschmack im Mund, Kopfschmerz und Übelkeit möglich (jeweils in ca. 1% der Patienten) (Chatelain 1987).

Der GHRH-Test hat eine limitierte klinische Bedeutung. Die HGH-Antwort unterliegt einer grossen intra- und interindividuellen Variabilität (Chatelain 1987; Ghigo 1996). Auch bei Gesunden kann der Test ohne signifikanten HGH-Anstieg ausfallen (z.B. durch hohen Somatostatin-Tonus oder postprandial). Adipositas kann den Test negativ beeinflussen. Der GHRH-Test ist zum Nachweis eines HGH-Mangels nicht geeignet, da die Ergebnisse nicht mit denen der klassischen HGH-Stimulationstests (Arginin-Infusionstest, IHT) korrelieren.

Name, Vorname

Pat.nr.

Klinik

Geschl.

Geb.datum

IZ-Code

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

Releasinghormontests zur Prüfung der hypothalamisch-hypophysären Achsen:

Patient:

Geb.datum:

Datum des Tests:

Körpergrösse:

Körpergewicht:

Körperoberfläche:

Station:

Untersucher:

Schwester:

1. Basale Blutentnahme vor Testbeginn (Serum, als Null-Wert beschriften)

Intravenöse Gabe der Testsubstanzen als Bolusinjektionen um _____ Uhr

60 ug LHRH / m² KO = _____ ug LHRH i.v.,100 ug TRH / m² KO = _____ ug TRH i.v. (max. 200 ug)

1 ug GHRH / kg KG = _____ ug GHRH i.v.,

1 ug CRF / kg KG = _____ ug CRF i.v.,

2. Blutentnahme: 30 min. nach Injektion der Testsubstanzen um _____ Uhr
(Serum)

3. Blutentnahme: 60 min. nach Injektion der Testsubstanzen um _____ Uhr
(Serum)

Bestimmung von HGH, TSH, Cortisol, Prolaktin, LH und FSH
in den Serumproben basal, 30 min., 60 min.

Desmopressin / DDAVP-Test (Sippell, 1999)

Testprinzip: Normalpersonen konzentrieren nach etwa 12-16 Stunden Flüssigkeitsentzug den Urin auf ca. 900-1200 mosmol/kg, wohingegen Patienten mit komplettem Diabetes insipidus centralis ihren Urin auf meist nur weniger als 250 mosmol/kg konzentrieren können. Die Durchführung eines Durstversuchs zum Nachweis eines Diabetes insipidus wird nicht empfohlen wegen der Gefahr eines Flüssigkeitsdefizits mit hypotensiven Kreislaufstörungen. Als Alternative wird die Bestimmung der Osmolalität im 1.Morgenurin und zeitgleich entnommenem Serum empfohlen.

Bei Polyurie/Polydypsie und V.a. Diabetes insipidus wird die Durchführung des Desmopressin-Tests als diagnostische und gleichzeitig erste therapeutische Massnahme empfohlen.

Durchführung: Messung von Flüssigkeitseinfuhr und Urinausfuhr sowie Osmolalität im Serum und Urin vor und nach i.v. Gabe von Desmopressin (Dosis: 0,5 µg/m² KO für Säuglinge; 2 µg/m² KO für Kinder).

Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT) (Sippell, 1999)

Testprinzip: Die Hypoglykämie induziert über Stress und Substratmangel eine alpha-adrenerge Stimulation, was zur Sekretion von ACTH, GH, und Prolaktin führt.

Ziel: Stimulation der HGH-Sekretion durch Absenken **des Blutzuckers <40 mg/dl bzw. auf < 50% des Ausgangsblutzuckers**. d.h. der Blutzuckerabfall ist Ziel der Untersuchung und keine Komplikation, die zum Testabbruch führt.

Kontraindikationen: Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder unter 4 Jahren sollten wegen der Gefahr einer sehr raschen Hypoglykämie und der Entwicklung einer metabolischen Azidose nicht mit dem ITT getestet werden. Cave: Vitium cordis, Koronarinsuffizienz und Epilepsie.

Vorbereitung: Aus Sicherheitsgründen sollte der IHT unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. Kontinuierliche Überwachung mit schriftlichem Verlaufsprotokoll muss gewährleistet sein. Ein Arzt muss während des gesamten Tests auf Station anwesend sein. Legen eines venösen Zugangs vorzugsweise am Vorabend des Tests. Bei labilen bzw. schwierigen Venenverhältnissen muss ein zweiter venöser Zugang vor Testbeginn gelegt werden. Eine 20 ml-Spritzen mit 10-20%iger Glucoselösung muss vor der Insulingabe aufgezogen werden und bereitliegen. Die errechnete Menge an Insulin soll vom Arzt mit NaCl 0.9% auf 1.0 ml Volumen verdünnt werden.

Symptome: Unwohlsein, Schwitzen, Hunger, Durst, Müdigkeit, Zitterigkeit, Unruhe (im Verlaufsprotokoll protokollieren)

Fazit: Engmaschige BZ-Messung **und** BE -20', 0', 15', 30', 60', 90' und 120' zur HGH-Bestimmung **auf alle Fälle** durchführen.

Cave: Patient darf auf keinen Fall einschlafen! Bei (drohendem) Bewusstseinsverlust oder sonstigen Komplikationen (Krämpfe, Tachykardie) muss nach Blutentnahme zur BZ- und Hormonbestimmung Glukose 20% (2 ml/kg i.v.) langsam über 3 Minuten intravenös gegeben werden. Anschliessend Glukose-DTI (10 mg/kg/min). Monitorüberwachung! Glucagon-Spritze (1 mg i.m.) muss für Notfälle vorhanden sein.

Name, Vorname	Pat.nr.	Klinik	Geschl.	Geb.datum	IZ-Code
_____	□□□□	□□□□	□	□□□□□□	□□□□□□

Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT):

Datum des Tests:

Körpergewicht: Pat./Eltern aufgeklärt? ja nein

Station: Untersucher: Schwester:

Durchführung: Blutentnahmen (BE) jeweils 1.5 ml Blut + Blutzucker (BZ) bedside

1.BE: HGH 20 Min. vor Insulingabe (1.5 ml Blut) + BZ (____ mg/dl)

2.BE: Basalwert von HGH (1.5 ml Blut) + BZ (____ mg/dl) (Zeit:____ Uhr)

0.1 E Normalinsulin / kgKG i.v. = ____E Normalinsulin i.v. (Zeit:____ Uhr)**Anschliessend Zugang mit NaCl 0.9% ausreichend spülen !**

i.v. Bolus-Insulingabe von ____ E vorgenommen von _____ Unterschrift:

**Der Insulin-injizierende Kollege ist zuständig für den Testverlauf und
muss in der Nähe des Patienten bleiben !**

3.BE: 15 Min. nach Insulingabe 1,5 ml BZ _____ mg/dl, Zeit: ____ Uhr

4.BE: 30 Min. nach Insulingabe 1,5 ml BZ _____ mg/dl, Zeit: ____ Uhr

5.BE: 60 Min. nach Insulingabe 1,5 ml BZ _____ mg/dl, Zeit: ____ Uhr

6.BE: 90 Min. nach Insulingabe 1,5 ml BZ _____ mg/dl, Zeit: ____ Uhr

7.BE: 120 Min. nach Insulingabe 1,5 ml BZ _____ mg/dl, Zeit: ____ Uhr

Protokoll der klinischen Symptome und des Testverlaufs:

(Im Verlaufsprotokoll sind festzuhalten: Puls, Blutdruck, Bewusstseinslage und Hypoglykämiesymptome wie Hungergefühl, Blässe, Schwitzen, Schwindel etc. Weiterhin Dokumentation der BZ-Werte. Diese müssen nach der Blutentnahme sofort gemessen werden. Die Patientenbeobachtung muss bis 30 Minuten nach Testende fortgesetzt werden.)

Arginin-Infusions-Test (Sippell, 1999)

Testprinzip: Die Aminosäure Arginin stimuliert die GH-Sekretion durch alpha-adrenerge und serotoninerge Stimuli sowie durch Somatostatin-Suppression.

Kontraindikation: Azidose, eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion.

Voraussetzungen: Patient nüchtern ab Vorabend (Wasser erlaubt), morgendliche Durchführung. Bei Kindern empfiehlt sich das Legen des venösen Zugangs am Vorabend, um eine stressbedingte Verfälschung der Testergebnisse zu vermeiden.

Nebenwirkungen: Späthypoglykämien besonders bei dystrophen Kindern und unterernährten Erwachsenen möglich (Arginin ist auch ein Sekretagogum für Insulin). Verstärkung einer vorbestehenden Azidose möglich (Blutgasanalyse überwachen). Erbrechen in seltenen Fällen.

Beurteilung: GH-Maximum > 10 ng/ml bei 30-60 min schliesst einen klassischen, nicht jedoch einen funktionellen/hypothalamischen Wachstumshormonmangel (Neurosekretorische Dysfunktion) aus. Eine Kombination des Tests mit dem GHRH-Test und / oder dem TRH-Test ist möglich. Der Arginin-Infusionstest hat eine relativ niedrige Sensitivität und Spezifität (Youlton 1969; Hindmarsh 1995). Er ist mit bis zu 25% falsch niedrigen Testergebnissen zu rechnen (Tassoni 1990). Die Korrelation zwischen den GH-Maxima bei Testwiederholung ist niedrig (Youlton 1969; Zadik 1990). Entsprechend findet sich ein hoher intraindividueller Variationskoeffizient (4-125%) für das GH-Maximum (Hindmarsh1995; Tassoni 1990).

Name, Vorname

Pat.nr.

Klinik

Geschl.

Geb.datum

IZ-Code

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

Arginin-Infusions-Test:

Datum des Tests:

Körpergewicht:

Untersucher:

Durchführung:

1. **Blutentnahme:** 30 Minuten vor Infusionsbeginn: 1,5 ml Blut in Serumröhrchen

2. **Blutentnahme** (1,5 ml Blut in Serumröhrchen): bei Infusionsbeginn von

0.5 g L-Argininhydrochlorid / kg KG als KI i.v. über 30 Min. (max. 30 g)

= g L-Argininhydrochlorid
(0,2107 g L-Arginin / ml L.-Argin. 21.07% Lsg.)

= g L-Arginin : 0,2107

= ml L-Argininhydrochlorid 21.07%-Lsg.

Errechnete Menge (ml) Argininhydrochlorid 21.07% in gleichem Volumen NaCl 0.9% lösen.

Infusionsbeginn: _____ Uhrzeit

Infusionsende: _____ Uhrzeit

3. **Blutentnahme** 30 min nach Infus.beginn: 1,5 ml Blut _____ Uhrzeit

4. **Blutentnahme** 60 min nach Infus.beginn: 1,5 ml Blut _____ Uhrzeit

5. **Blutentnahme** 90 min nach Infus.beginn: 1,5 ml Blut _____ Uhrzeit

6. **Blutentnahme** 120 min nach Inf.beginn: 1,5 ml Blut _____ Uhrzeit

Sofortiger Abbruch der Arginininfusion bei allergischer Reaktion !

Besonderheiten / Auffälligkeiten bei der Testdurchführung:

Oraler Glucose-Toleranz-Test (Sippell, 1999)

Testprinzip: Durch eine definierte orale Glucosebelastung (bei Kindern: 1,75 g/kg KG) steigt der Blutzucker physiologischerweise an. Ein Überschreiten definierter Grenzwerte erlaubt die Diagnose einer gestörten Glucosetoleranz oder einer bereits manifesten diabetischen Stoffwechsellage.

Kontraindikation: manifester Diabetes mellitus

Voraussetzungen: Nahrungskarenz von 10-16 Stunden. Patient nüchtern ab Vorabend (Wasser erlaubt), morgendliche Durchführung.

Häufige Fehler: Nichtbeachten unterschiedlicher Normwerte für kapillär/venöses Blut oder Plasma. Testung mit Geräten zur Blutzucker-Selbstmessung (naßchemische Methode erforderlich). Falsche Berechnung der Glukosemenge (Glucosemenge entspricht anhydrierter Glucose).

Beurteilung: nach WHO-Kriterien (WHO Study Group, 1985)

WHO-Kriterien (1985)	Plasma (venös)	Blut (venös)	Blut (kapillär)
normal nüchtern	<115 mg/dl <6.38 mmol/l	<100 mgdl <5.55 mmol/l	<100 mg/dl <5.55 mmol/l
nach 2 Stunden	<140 mg/dl <7.8 mmol/l	<120 mgdl <6.7 mmol/l	<140 mg/dl <7.8 mmol/l
gestörte Glukosetoleranz nüchtern	<140 mg/dl <7.8 mmol/l	<120 mgdl <6.7 mmol/l	<120 mg/dl <6.7 mmol/l
nach 2 Stunden	140-200 mg/dl 7.8-11.1 mmol/l	120-180 mgdl 6.7-10.0 mmol/l	140-200 mg/dl 7.8-11.1 mmol/l
Diabetes mellitus nüchtern	>140-200 mg/dl >7.8-11.1 mmol/l	>120 mgdl >6.7 mmol/l	>120 mg/dl >6.7 mmol/l
nach 2 Stunden	>200 mg/dl >11.1 mmol/l	>180 mgdl >10.0 mmol/l	>200 mg/dl >11.1 mmol/l

Name, Vorname

Pat.nr.

Klinik

Geschl.

Geb.datum

IZ-Code

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

Oraler Glucose-Toleranz-Test:

Datum des Tests:

Körpergewicht:

Untersucher:

Durchführung:

1. Nüchtern-Glucosebestimmung (0 Minuten)
2. Trinken von 1,75 Gramm Glucose / kg KG (bei Kindern), 75 g Glucose in 300 ml Wasser (bei Jugendlichen und Erwachsenen)
3. nach 60 Minuten Blutentnahme zur Glucosebestimmung
4. nach 120 Minuten Blutentnahme zur Glucosebestimmung
5. keine körperlichen Aktivitäten während des Tests

Besonderheiten / Auffälligkeiten bei der Testdurchführung:

17. Liste der Studienkommissionsmitglieder:**PD Dr. med. G. Becker,**

CA der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Klinik am Eichert, Postfach 660,
72006 Göppingen,
Tel.: 07161-642205, Fax: 07161-6452205
e-Mail:

PD Dr. med. Markus Bettendorf,

Universitätskinderklinik, Im Neuenheimer Feld 150, 69120 Heidelberg
Tel.: 06221-562311, Fax: 06221-564624
e-Mail:

Prof. Dr. med. Jürgen Brämwig,

Universitätskinderklinik, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster,
Tel.: 0251-8347730, Fax: 0251-8347735,
e-Mail: bramswi@uni-muenster.de

Dr. med. Gabriele Calaminus,

Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Kinderklinik der Heinrich-Heine-
Universität, Moorenstr. 5, 40001 Düsseldorf,
Tel.: 0211-8117680, Fax: 0211-8116206,
e-Mail: pedqol@uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. Michael Flentje,

Klinik für Strahlentherapie, Josef-Schneider-Str. 11, 97080 Würzburg,
Tel.: 0931-2015891, Fax: 0931-2012396,
e-Mail: flentje@strahlentherapie.uni-wuerzburg.de

Fr. Dr. med. Astrid Gnekow,

I.Kinderklinik des KZVA, Stenglinstr., 86156 Augsburg
Tel.: 0821-4003615, Fax: 0821-4003332
e-Mail: KZVA.HIT-LGG@t-online.de

Prof. Dr. med. Norbert Graf,

Universitätskinderklinik, 66421 Homburg/Saar,
Tel.: 06841-168397, Fax: 06841-168397
e-Mail: kingra@med-rz.uni-saarland.de

Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich,

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Virchow Klinikum, Augustenburgerplatz 1, 13353 Berlin,

Tel.: 030-45066261, Fax: 030-45066926,

e-Mail: annette.grueters@charite.de

Prof. Dr. med. P.Gutjahr,

Universitätskinderklinik, Langenbeckstr., 55101 Mainz,

Tel.: 06131-171, Fax: 06131-176693,

e-Mail: gutjahr@kinder.klinik.uni-mainz.de

Dr. med. P. Kaatsch,

Kinderkrebsregister, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (IMSD) der Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz

Tel.: 06131-173111, Fax: 06131-174462,

e-Mail: kinderkrebsregister@imsd.uni-mainz.de

Prof. Dr. med. Rudolf Korinthenberg,

Universitäts-Kinderklinik, Abteilung Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg,

Tel.: 0761-2704315, Fax: 0761-2704475,

e-Mail: rudokori@kkl200.ukl.uni-freiburg.de

PD Dr. med. Joachim Kühl,

Universitäts-Kinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg

Tel.: 0931-201-3728, Fax: 0931-201-2242,

e-Mail: kuehl@mail.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. D. Lüdecke,

Neurochirurgische Klinik, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg,

Tel.: 040-428030, Fax: 040-428033799,

e-Mail:

PD Dr. med. Hermann Müller,

Kinderklinik des Klinikums Oldenburg, Cloppenburgerstr. 363, 26131 Oldenburg,

Tel.: 0441-403-2013, Fax: 0441-403-2887

E-Mail: kranio-studie@kliniken-oldenburg.de

Internet: www.kraniopharyngeom.com

Fabian Pohl,

Klinik für Strahlentherapie, Josef-Schneider-Str. 11, 97080 Würzburg

Tel.: 0931-2015891, Fax: 0931-2012396,

e-Mail: pohl@strahlentherapie.uni-wuerzburg.de

PD Dr. med. Christian Roth,

Universitätskinderklinik, Adenauerallee 119, 53113 Bonn,
Tel.: 0228-2873321, Fax: 0228-2873314
e-Mail: .de

Prof. Dr. med. Niels Sörensen,

Abteilung für Pädiatrische Neurochirurgie, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Josef-Schneider-Str. 11, 97080 Würzburg,
Tel.: 0931-201-5804, Fax: 0931-201-2540,
e-Mail: soerensen@nch.uni-wuerzburg.de

OÄ Fr. Dr. med. Edith Waldeck,

Kinderklinik Hochried, Hochried 1-12, 82418 Murnau,
Tel.nr.: 08841-474-210, Fax: 08841-474-222,
e-Mail: waldeck@klinikhochried.de,
Internet: <http://www.klinikhochried.de>

PD Dr. med. Monika Warmuth-Metz,

Abteilung für Neuroradiologie, Josef-Schneider-Str. 11, 97080 Würzburg,
Tel.: 0931-2015791,-2626; Fax: 0931-2012685,
e-Mail: hit@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de

18. Liste der teilnehmenden Zentren:

Aachen	Kinderklinik der Med.Fakultät der RWTH	0241-8080-902
Aarau	Kinderklinik-Kantonsspital	0041-62-838-4906
Augsburg	I.Kinderklinik der KZVA	0821-400-3405/3389
St. Augustin	Johanniter-Kinderklinik, Station 1B	02241-2491
Bamberg	Kinderklinik	0951-5030
Basel	Baseler Kinderspital	0041-61-69-0, 12626
Bayreuth	Klinikum Bayreuth-Kinderklinik	0921-400-6206
Berlin	Campus Virchow-Klinikum, Zentrum f.Kinderheilkunde	030-450-66032
Berlin	II.Kinderklinik des Klinikums Berlin-Buch	030-9401-23592352
Bielefeld	Kinderzentrum Gilead	0521-144-2712
Bonn	Zentrum f.Kinderheilkunde der Universität	0228-287-0, 3254
Braunschweig	Städt.Klinikkum-Kinderklinik	0531-595-0, 1277
Bremen	Prof.-Hess-Kinderklinik	0421-497-1
Celle	Chefarzt der Kinderklinik, Allg.Krankenhaus	0514172-1350
Chemnitz	Klinik für Kinder-u.Jugendmedizin, Klinikum Chemnitz	0371-33 32 41 30
Coburg	Klinikum Coburg GmbH.-Kinderklinik	09561-5551
Cottbus	Carl-Thiem-Klinikum-Kinderklinik	0355-46-2332
Datteln	Vestische Kinderklinik, Universität Witten	02363-975-1, 223
Dornbin	Krankenhaus Dornbirn-Pädiatrie	0043-5572-303-0, 1111
Dortmund	Kinderklinik der Städt.Kliniken	0231-502-1, 1721
Dresden	Univ.-Carl Gustav Carus, Klinik f. Kinderheilkunde	0351-458-3164/2242
Duisburg	Städtische Kinderklinik	0203-733-3201,3202
Düsseldorf	Universitäts-Kinderklinik	0211-811-8590/7680
Erfurt	Kinderklinik des Klinikums Erfurt	0361-39131-0
Erlangen	Universitäts-Kinderklinik	09131-853-1, 3185
Essen	Universitäts-Kinderklinik	0201-723-2453/2351
Feldkirch	Landeskrankenhaus Feldkirch, Kinderklinik	0043-5522-303-0
Freiburg	Universitäts-Kinderklinik	0761-270-1, 4506
Gießen	Justus-Liebig-Universität, Zentrum für Kinderheilkunde	0641-99-43420/43532
Göttingen	Georg-August-Universität, Zentrum Kinderheilkunde	0551-39-0, 6210/6214/62559
Göttingen	Georg-August-Universität, Zentrum Kinderheilkunde	0551-39-6299/6210
Graz	LKH-Univ.-Klinikum Graz, Univ.-Kinderklinik	0043-316-385-0, 2630/3485
Greifswald	Universitäts-Kinderklinik	03834-86-6325/6324
Gummersbach	Kreiskrankenhaus-Kinderklinik	02261-17-0, 1601
Halle-Wittenberg	Martin-Luther-Universität, Zentrum f. Kinderheilkunde	0345-557-0
Hamburg	Universitäts-Kinderklinik	040-4717-2900
Hamburg	Univ.-Kinderklinik Eppendorf	040-428032725
Hannover	Kinderklinik IV der MHH	0511-532-0, 6711
Heide	Kreiskrankenhaus Heide, Kinderklinik	0481-794-420/21
Heidelberg	Universitäts-Kinderklinik	06221-56-0, 2383, 8378
Herdecke	Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke Kinderabteilung	02330-62-1, 3914/3037
Homburg-Saar	Univ.-Kinderklinik	06841-16-0, 83998409
Innsbruck	Universitäts-Kinderklinik A.ö.Landeskrankenhaus	0043-512-504-0, 3525
Jena	Klinik für Kinder-u.Jugendmedizin „Jussuf Ibrahim“	03641-938-270
Karlsruhe	Städt.Klinikum-Kinderklinik	0721-974-3265
Kassel	Kinderklinik Klinikum Kassel	0561-980-3365
Kempten	Kinderklinik, Klinikum Kepten Oberallgäu	0831-530-0
Kiel	Universitäts-Kinderklinik	0431-597-1622
Klagenfurt	A.ö.Krankenhaus-Kinderklinik	0043-463-538-0, 24021
Koblenz	Städt.Krankenhaus-Kinderklinik	0261-499-0, 2602/2610
Köln	Universitäts-Kinderklinik	0221-478-0, 4380
Konstanz	Klinik für Kinder und Jugendliche	07531-8010
Krefeld	Städt.Krankenhäuser Krefeld Kinderklinik	02151-32-2375
Landshut	Kinderkrankenhaus St. Marien	0871-8520
Leipzig	Universitäts-Kinderklinik	0341-9726201,114
Leoben	Landeskrankenhaus Leoben	
Linz	A.ö.Krankenhaus d.Barmh.Schwestern	0043-732-281841-0
Linz	Landeskrankenhaus, Kinderklinik	0043 732-6923-0
Lübeck	Medizinische Universität, Kinderklinik	0451-500-2567,2556,2557

Magdeburg	Otto-von-Guericke-Universität Med.Fakultät-Kinderheilkd.	0391-67-17210
Mainz	Universitäts-Kinderklinik	06131-17-2112
Mannheim	Universitäts-Kinderklinik	0621-383-2348
Marburg	Zentrum f.Kinderheilkunde der Philipps-Universität	06421-28-2671/2650
Minden	Kinderklinik des Klinikums Minden	0571-801-0, 4601/4674
München	Ludwig-Maximilians-Universität	089-5160-3701
München	Städt.Krankenhaus M.Schwabing, Kinderklinik der TU	089-3068-2352
München	Dr.-von-Haunersches Kinderspital	089-5160-2842
München	Städt.Krankenhaus Harlaching, Kinderabteilung	089-6210-1, 2710
Münster	Kinderklinik der Universität	0251-83-47742/4778
Neuss	Kinderklinik	02131-8883501
Neuwied	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	02631-821219
Nürnberg	Cnopf'sche Kinderklinik, Onkologie	0911-33-4002
Nürnberg	Stadt Nürnberg-Klinikum Süd, Kinderklinik-Onkologie	0911-398-2290/2217
Oldenburg	Kinderklinik des Klinikums	0441-403-2013
Osnabrück	Paracelsus-Klinik	0541-56020
Osnabrück	Marienhospital-Kinderklinik	0541-326-4551/4552
Regensburg	Klinik St.Hedwig	0941-2080-493
Rostock	Universitäts-Kinderklinik K1	0381-494-7262
Salzburg	Landeskrankenanstalten Salzburg, Kinderspital	0043-662-4482/4773
Schwerin	Kinderklinik Station A2	0385-520-2710
Siegen	Deutsches Rotes Kreuz, Kinderklinik	0271-2345-0
St.Gallen	Ostschweizerisches Kinderspital, St.Gallen – Onkologie	0041-71-2437111, 2437381
Steyer	Landeskrankenhaus Steyer	
Stuttgart	Olgahospital-Kinderklinik	0711-992-2460/2461-2741
Trier	Mutterhaus der Borromäerinnen, Krankenhaus Trier	0651-947-2654
Tübingen	Universitäts-Kinderklinik, Abt.Kinderheilkunde I	07071-29-84744/84735
Ulm	Universitäts-Kinderklinik	0731-502-27751
Vechta	St.Marienhospital-Kinderabteilung	04441-990
Wien	Allg.Krankenhaus der Stadt Wien, Univ.-Kinderklinik	0043-1-40400-3232
Wien	St.Anna-Kinderspital	0043-1-40170-250
Wolfsburg	Stadtkrankenhaus Wolfsburg, Kinderklinik	05361-801379
Wuerzburg	Universitäts-Kinderklinik	0931-201-3728
Wuppertal	Klinikum Barmen-Kinderklinik	0202-896-2273

19. Prüfervereinbarung

Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom – Kraniopharyngeom 2000, Pilotstudie zur Erfassung der Häufigkeiten von Hypophysenadenomen und Meningeomen im Kindes und Jugendalter – HIT-Endo

Studienkoordinator: PD Dr. med. Hermann Müller,

Kinderklinik des Klinikums Oldenburg, Cloppenburgerstr. 363, 26131 Oldenburg,

Tel.: 0441-403-2013, Fax: 0441-403-2887, E-Mail: kranio-studie@kliniken-oldenburg.de

Die Prüfer der teilnehmenden Zentren verpflichten sich schriftlich:

- Die Studie gemäss dem vorliegenden Protokoll der Beobachtungsstudie Kraniopharyngeom 2000 durchzuführen,
- Bei der Studiendurchführung die Deklaration von Helsinki zu beachten,
- Patienten erst nach schriftlicher Einwilligung des Patienten und/oder der Sorgeberechtigten in die Studie aufzunehmen,

Die Studienkoordinatoren empfehlen, das Protokoll der Beobachtungsstudie Kraniopharyngeom 2000 gemäss den örtlichen Gegebenheiten der lokalen Ethikkommission zur Begutachtung vorzulegen.

.....
Ort

.....
Datum

Stempel

.....
Unterschrift des Prüfers

Name, Vorname

Pat.nr.

Klinik

Geschl.

Geb.datum

IZ-Code

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

20. Normalwerte für den Körpermassenindex (BMI = kg / [m x m]²)
nach Kromeyer-Hauschild, Jena

(siehe: www.a-g-a.de)

Name, Vorname	Pat.nr.	Klinik	Geschl.	Geb.datum	IZ-Code
_____	_____	_____	_____	_____	_____

21. Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg (FMH)

Heutiges Datum _____ Geschlecht: männlich weiblich

Name: _____

Geburtsdatum: _____ Muttersprache: _____

Liegt eine Krankheit oder Behinderung vor ? ja nein
Wenn „Ja“ welche ?

Fortbewegung: **Ja** **Nein**

- | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|
| Kann beide Arme und Beine bewegen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann sich vom Bauch auf den Rücken drehen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann sich alleine aufsetzen und sitzt frei | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann allein Rollstuhl fahren | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann mit Hilfe (Stock, Geländer) Treppen hinauf und hinunter gehen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann ohne Hilfsmittel gehen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Geht frei eine Treppe hinauf und hinunter | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann ohne Stützräder radfahren | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann allein mit Bus oder Bahn fahren | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Hat einen Führerschein für Auto und /oder Motorrad | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann in einer fremden Stadt Auto fahren | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Essen / Trinken **Ja** **Nein**

- | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|
| Kann Eßbares von nicht Eßbarem unterscheiden | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann allein aus einer Tasse/Becher trinken | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann allein mit einem Löffel essen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann sich ein Brot schmieren | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann ein einfaches Gericht selbst kochen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Achtet allein auf eine ausgeglichene Ernährung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Körperpflege **Ja** **Nein**

- | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Ist tags trocken | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Ist nachts trocken | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann sich selbst die Hände waschen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann leicht zu schließende Knöpfe zu machen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann allein die Toilette benutzen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann ohne fremde Hilfe baden oder duschen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Zieht sich selbst vollständig an | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kann sich selbst die Nägel schneiden | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Name, Vorname	Pat.nr.	Klinik	Geschl.	Geb.datum	IZ-Code
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Allgemeine Unabhängigkeit**Ja** **Nein**

- Kann sehen Ja Nein
- Kann tags mindestens eine Stunde allein bleiben Ja Nein
- Kann bei geschlossener Tür ohne Licht schlafen Ja Nein
- Kennt die eigene Adresse Ja Nein
- Geht allein einkaufen Ja Nein
- Kann eine ganze Nacht allein bleiben Ja Nein
- Kann allein Behördengänge ausführen Ja Nein
- Wohnt unabhängig von Eltern/Erziehern od. Pflegekräften Ja Nein
- Verdient selbständig Geld Ja Nein
- Leitet eine Abteilung oder ein Unternehmen Ja Nein

Verständigung**Ja** **Nein**

- Kann hören Ja Nein
- Versteht unmittelbar bevorstehende Ereignisse
(z.B. „nach dem Essen gehen wir spazieren“)
 Ja Nein
- Sagt einzelne Worte Ja Nein
- Kann einfache Sätze bilden Ja Nein
- Spricht von sich selbst als „ich“ Ja Nein
- Benutzt richtig Vergangenheit und Zukunft Ja Nein
- Ruft an und führt ein Telefongespräch Ja Nein
- Kann eine längere Geschichte erzählen Ja Nein
- Kann die Uhr lesen Ja Nein
- Kann mit Argumenten und Gegenargumenten diskutieren Ja Nein
- Kann eine Fremdsprache sprechen Ja Nein

Schreiben / Lesen / Rechnen**Ja** **Nein**

- Unterscheidet eins und viele Ja Nein
- Kann bis drei zählen Ja Nein
- Versteht Bildergeschichten Ja Nein
- Schreibt einfache Wörter ohne abzuschreiben Ja Nein
- Kann im Zahlenraum bis 100 rechnen Ja Nein
- Liest einfache Lesebücher Ja Nein
- Kann ein Datum richtig angeben Ja Nein
- Kann einen kurzen Brief schreiben Ja Nein
- Hat im letzten Jahr etwas für die Öffentlichkeit geschrieben
(z.B. einen Aufsatz veröffentlicht) Ja Nein
- Kann Wahrscheinlichkeitsrechnungen durchführen Ja Nein

Name, Vorname

Pat.nr.

Klinik

Geschl.

Geb.datum

IZ-Code

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

Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern
und Jugendlichen im Alter von 8-18 Jahren

PEDQOL[©]



© 1999 by G. CALAMINUS
All rights reserved. Reproduction
or modification in whole
or in part without express written
permission is prohibited

**Die Verwendung des PEDQOL-Fragebogens ist nur
im Rahmen der vorliegenden Studie gestattet.
Jede weitere Anwendung & Verbreitung ist untersagt!**

Name, Vorname

Pat.nr.

Klinik

Geschl.

Geb.datum

IZ-Code

_____	□□□□	□□□□	□	□□□□□□□□	□□□□□□□□
-------	------	------	---	----------	----------

Hallo, _____

(trage hier Deinen Vor- und Nachnamen ein)

wir würden gerne herausfinden wie es Dir im Moment geht und wie Du Dich in der letzten Woche gefühlt hast.

Danke, daß Du uns helfen willst, das herauszufinden und die folgenden Sätze beantwortest.

- ☺ Lies zunächst die Sätze in Ruhe und sorgfältig durch.
- ☺ Überlege wie Du Dich fühlst und wie es Dir in der letzten Woche ging.
- ☺ Kreuze bei jedem Satz die Antwort an, die am besten zu Dir paßt.
- ☺ Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten.

Und nun ein paar allgemeine Fragen.....

Heute ist der _____ .

Ich bin _____ Jahre alt.

Ich bin ein Mädchen Junge

Hast Du Geschwister? Nein Ja Wenn ja, wieviele? _____

In was für eine Schule gehst Du?

Grundschule Gymnasium Gesamtschule

Realschule Hauptschule Sonderschule

Name, Vorname

Pat.nr.

Klinik

Geschl.

Geb.datum

IZ-Code

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

In der letzten Woche.....

Nie	selten	häufig	immer
-----	--------	--------	-------

...konnte ich mit meinen Freunden beim Sport mithalten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

...habe ich beim Spielen und beim Sport lieber zugesehen als mitgespielt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

...habe ich mich stark gefühlt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

...fühlte ich mich fit genug, um nach der Schule mit meinen Freunden zu spielen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

...fühlte ich mich zu schwach um zu spielen oder zum Sport zu gehen, obwohl ich das gerne getan hätte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

... konnte ich ohne Schwierigkeiten Treppen -steigen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

... hatte ich Schmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
-------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

...bin ich nachts aufgewacht, weil ich Schmerzen hatte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

...fühlte ich mich schlapp und lustlos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

...fühlte ich mich alleine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
----------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

...war ich ärgerlich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

...fühlte ich mich glücklich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

...hatte ich Angst krank zu werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
------------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

...bin ich nachts aufgewacht, weil ich schlecht geträumt habe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

...habe ich viel gelacht und Spaß gehabt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

In der letzten Woche.....	Nie	selten	häufig	immer
... war ich gut drauf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fühlte ich mich in Gruppen von Gleichaltrigen ausgeschlossen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...habe ich lieber was alleine gemacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...habe ich mich mit meinen Freunden gut verstanden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte ich mit meinen Freunden über das reden, was mir wirklich Sorgen machte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...haben meine Eltern viel Wirbel um mich gemacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...habe ich meinen Eltern Kummer gemacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...habe ich meiner Familie Kummer gemacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...habe ich mich mit meinen Eltern gut verstanden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte ich mit meinen Eltern über das reden, was mir wirklich Sorgen machte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fiel es mir leicht neue Dinge zu lernen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fiel es mir schwer, mich zu konzentrieren	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...war ich genauso schlau wie alle Anderen aus der Klasse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte ich mir Sachen gut merken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...brauchte ich sehr lange, um meine Schularbeiten zu machen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

In der letzten Woche.....	Nie	selten	häufig	immer
...war ich stolz auf mich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte ich mit Gleichaltrigen mithalten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte ich erreichen, was ich wollte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte ich Dinge selbst entscheiden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte ich alles machen, was ich wollte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...durfte ich alleine weggehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...habe ich mich auf die Zukunft gefreut	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...haben mich meine Eltern wie ein kleines Kind behandelt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...war ich zufrieden mit meinem Leben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...war ich zufrieden mit meiner Gesundheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

PEDIATRIC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (PEDQOL) german

© 1999 G. Calaminus

**Die Verwendung des PEDQOL-Fragebogens ist nur
im Rahmen der vorliegenden Studie gestattet.
Jede weitere Anwendung und Verbreitung ist untersagt!**

Zum Schluß möchten wir Dich bitten, die folgenden allgemeinen Sätze zu beantworten:

Nie	selten	häufig	immer
-----	--------	--------	-------

Ich bin anders als meine Freunde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
----------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Ich bin zufrieden mit meiner Größe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
------------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Ich bin zufrieden mit meinem Gewicht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--------------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Ich bin zufrieden mit meinem Gesicht und meinem Haar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Ich bin zufrieden mit meinem Aussehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---------------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Andere mögen mein Aussehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
----------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Andere finden, daß ich ungewöhnlich aussehe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Ich habe es leicht, Freunde zu finden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---------------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Ich bin beliebt bei meinen Freunden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
-------------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Ich fühle, daß ich anders bin als meine Freunde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

PEDIATRIC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (PEDQOL) german

© 1999 G. Calaminus

Vielen Dank für Deine Mitarbeit !



24. Behandlungsassoziierte Spätfolgen nach Strahlentherapie maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Studienleiter: Prof. Dr. N. Willich, OA Dr. Schuck

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie / Radioonkologie, Albert-Schweitzerstr. 33

48149 Münster, Tel.: 0251-8347384, Fax: 0251-8347355, E-Mail: radtox@uni-muenster.de

Hintergrund:

Die Radiotherapie ist eine wesentliche Therapiemodalität in der Behandlung von Tumoren im Kindes- und Jugendalter, speziell auch des Kraniopharyngeoms. Wie bei jedem therapeutischen Verfahren wird beim Einsatz der Strahlentherapie eine Abwägung zwischen zu erwartendem Nutzen und in Kauf zu nehmenden Nebenwirkungen getroffen. Insofern kommt neben der Erfassung der lokalen Kontrollraten der Erfassung der radiogen induzierten Nebenwirkungen, vor allem der Spätnebenwirkungen, eine wesentliche Rolle zu. In der Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Radioonkologie (APRO) wurde das nachfolgende Konzept zur Erfassung radiogener Nebenwirkungen im Kindes- und Jugendalter studienübergreifend erarbeitet. Die zentrale Erfassung der Dokumentation wird im „Register für radiogene Spätnebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen“ (RISK) in Münster durchgeführt.

Konzept zur Erfassung radiogener Spätfolgen:

Bei der Durchführung der Radiotherapie wird vom Radioonkologen eine Dokumentation der Technik der Strahlentherapie sowie der Bestrahlungsdosen an Risikoorganen durchgeführt und an das zentrale Register eingeschickt.

2 Monate nach Abschluss der Radiotherapie sowie in der Folge in jährlichem Abstand erfolgt die Wiedervorstellung beim behandelnden Strahlentherapeuten zur Erfassung radiogener Nebenwirkungen, die nach dem Strahlentherapie-spezifischem RTOG/EORTC-Score klassifiziert werden. Die tumorbezogene Nachsorge bleibt weiterhin ausschließlich beim betreuenden Pädiater.

Protokoll und Dokumentationsbögen sind abrufbar unter:
<http://medweb.uni-muenster.de/institute/radonk/radtox.htm>

Dokumentationsunterlagen bitte einsenden an:

Klinik für Strahlentherapie - Radioonkologie - der WWU

z.H. Dr. Schuck

Albert-Schweitzer-Str. 33

48129 Münster

Tel: 0251-8347384, Fax: 0251-8347355

E-Mail: radtox@uni-muenster.de

26. Diagnostische und therapeutische Standards in der Pädiatrischen Onkologie

LEITLINIEN: KRANIOPHARYNGEOM (im Kindes- und Jugendalter)

1. Definition und Basisinformation

Fehlbildungstumor ausgehend von ektodermalen Überresten der Rathke'schen Tasche. Lokalisation sellär und parasellär, morphologisch keine Malignitätszeichen. Inzidenz 0,5–2/10⁶/Jahr, 30-50% im Kindes- und Jugendalter, zweigipflige Peak-Inzidenz: Kinder 5–10 Jahre und Erwachsene 50–75 Jahre. Häufigster nicht-glialer intracranieller Tumor im Kindesalter, 1,2–4% aller intracranieller Tumoren im Kindesalter.

Morbidität: Visusbeeinträchtigung, Gesichtsfeldausfälle, Hirndrucksymptomatik, endokrine Ausfälle (Hypopituitarismus, Kleinwuchs, Adipositas, Diabetes Insipidus neurohormonalis), hypothalamische Störungen (Eßstörungen 25-50%), neuropsychologische Störungen.

Mortalität: Operativ: im Kindesalter bei Erst-OP 0–2%, bei Zweit-OP 3-9%. Postoperativ: im Erwachsenenalter bei Erst-OP 2%, bei Zweit-OP 10%. Überlebensrate nach 5 Jahren: 80%. 5/10-Jahre rückfallfreies Überleben nach kompletter Resektion: 87/81%.

2. Histologische Klassifikation:

- adamantinöser Typ (vornehmlich im Kindes- und Jugendalter) gekennzeichnet durch häufige Zystenbildung, Verkalkungen,
- papillärer Typ (vornehmlich im Erwachsenenalter) selten mit Verkalkungen, mehr solide als zystische Anteile,
- gemischter adamantinös-papillärer Typ.

3. Leitsymptome:

Hirndruckzeichen: Kopfschmerzen, Erbrechen.

Augensymptome: bitemporale Hemianopsie, Visusstörungen, Stauungspapille.

Endokrine Ausfälle: Polyurie, Polydypsie, pathologische Wachstumsrate, Gewichtszunahme, Pubertas tarda, Pubertätsstillstand.

4. Diagnostik

4.1 Notwendige präoperative Diagnostik bei Erstdiagnose

1. Neurologische Untersuchung.
2. Bildgebung: Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels nativ und nach Gadoliniumgabe, CT der Tumorregion ohne Kontrastmittelgabe zum Nachweis von Verkalkungen. Empfohlene MRT-Sequenzen bei Diagnosestellung: Vor Gadolinium-Injektion: T1-gewichtete sagittale und koronare Bilder (max. 3-4 mm dicke Schichten durch den Tumor), Protonengewichtete und T2-gewichtete axiale Bilder durch das gesamte Gehirn. Nach Gadoliniumgabe: T1-gewichtete Bilder koronar und sagittal, wie vor Kontrastmittelgabe, T1-gewichtete Bilder axial wie T2.
3. Ophthalmologische Diagnostik: Funduskopie, Bestimmung des Visus und Gesichtsfeldes.
4. Labordiagnostik: Blutbild mit Differentialblutbild, Serumwerte für: Kreatinin, Transaminasen, Elektrolyte, Harnsäure, LDH, Nüchternblutzucker, Prolaktin, alpha-Fetoprotein, beta-HCG. Osmolalität in Serum/Urin (besonders im ersten Morgenurin), Einfuhr/Ausfuhr.
5. Endokrinologie: Diagnose endokriner Ausfälle, die sofortiger hormoneller Substitution bedürfen (Diabetes insipidus neurohormonalis, sekundärer Hypocortisolismus).
6. Diabetes insipidus neurohormonalis: Eine erhöhte Natriumchlorid-Konzentration mit erhöhter Serumosmolalität bei gleichzeitig erniedrigtem spezifischen Gewicht oder Osmolalität des Urins aufgrund einer fehlenden Konzentrierungsfähigkeit des Urins

erhärten den Verdacht auf einen Diabetes insipidus neurohormonalis. **CAVE:** Kein Durstversuch! Das positive Ansprechen im DDAVP-Test beweist den Diabetes insipidus neurohormonalis und differenziert gegenüber dem DI renalis. Nach Diagnose eines DI Einleitung einer DDAVP-Substitution (nasale Lsg via Rhinyle, i.v., oral). Ausschluss des DI bei normalen Serum-Elektrolyten, normaler Serumosmolalität, normaler Konzentrierungs-fähigkeit der Niere (spez.Gewicht>1020, Urinosmolalität>750 mosm/kg).

7. Hypocortisolismus: Pathologische Befunde im Cortisoltagesprofil (Serum oder Speichel) bzw. Cortisol im 24h-Sammelurin. Eine perioperative Dexamethasontherapie **muß** auch bei unauffälligen laborchemischen Befunden eingeleitet werden zur Prophylaxe einer perioperativen Addisonkrise.
8. Hypercortisolismus: Hinweisend auf das Vorliegen eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms.
9. Hyperprolaktinämie: Bei extrem erhöhten Werten hinweisend auf ein Prolaktinom.
10. Alpha-Fetoprotein und beta-HCG: erhöhte Werte im Serum/Liquor bei sezernierendem Keimzelltumor.

4.2 Empfehlenswerte präoperative Diagnostik:

1. Anthropometrie: Körperhöhe (Stadiometer), Körpergewicht, Pubertätsstadium nach Tanner, Hodenvolumen (Orchiometer n.Prader), neuropsychologischer Status.

4.3 Intraoperative und früh-postoperative Diagnostik:

1. *Labordiagnostik:* Einfuhr/Ausfuhr, Flüssigkeitsbilanzierung, Serumelektrolyte, Serum- und Urinosmolalität, spez. Gewicht im Urin, Blutbild, Blutgasanalyse, Körpergewicht.
2. *Salz/Wasserhaushalt:* Monitoring des Flüssigkeitsumsatzes, frühzeitiges Erkennen polyurischer Phasen, Titration des Umsatzes mittels i.v.-Dauertröpfinfusion, NaCl-Substitution und DDAVP-Dauerinfusion.
3. *Apparative Diagnostik:* bei präoperativem Nachweis von Tumorverkalkungen: native CT-Verlaufskontrolle in den ersten postoperativen Tagen zum Nachweis einer kompletten oder partiellen Resektion. Da es sich um einen extraaxialen Tumor handelt, ist eine frühe postoperative Bildgebung zur Rest-Tumorbestimmung wie bei intraaxialen Tumoren nicht obligat. Ein Basis-MRT als Ausgangsbefund zur Verlaufskontrolle wird 6-12 Wochen nach Operation empfohlen.

4.4 Postoperative Diagnostik und Nachsorge

4.4.1 Apparative Diagnostik:

- 1.a. nach kompletter Resektion: MRT des Schädels nativ und nach Gadoliniumgabe alle (3-) 6 Monate im 1.Jahr und alle 12 Monaten im weiteren Verlauf bis zum 5. Jahr post OP.
- 1.b. bei Tumorrest: MRT des Schädels nativ und nach Gadoliniumgabe alle 3 (-6) Monate im 1.Jahr und alle (6-) 12 Monaten im weiteren Verlauf bis zum 5.-8. Jahr post OP.
- 1.c. bei klinischer Verschlechterung: sofortige bildgebende Verlaufskontrolle.
2. ophthalmologische Untersuchung (Augenhintergrund, Perimetrie) zweimal pro Jahr bis zum 5. Jahr post OP, bei klinischer Verschlechterung sofort.
3. Knochenalterbestimmung mittels Carpogramm einmal pro Jahr.

4.4.2 Labordiagnostik

1. 3 (-6) Monate post-OP: Diagnostik zum Nachweis/Ausschluss hormoneller Ausfälle (CRF-, TRH-,GHRH-Test, LHRH-Test bei Tannerstadium>I, Arginin-Infusions-Test und Insulin-Hypoglykämie-Test bei path. Wachstumsrate) nach vorsichtigem Ausschleichen der perioperativen hormonellen Substitutionsmedikation.

2. Im weiteren Verlauf bei unauffälligem klinischen Befund: jährliche Kontrollen von: Serumelektrolyten, IGFBP-3 oder IGF-I, TSH, T4, Prolaktin, DHEAS, Cortisol-Tagesprofil im Speichel oder Serum bzw. Cortisolausscheidung im 24h-Sammelurin.
3. Bei bislang nicht diagnostiziertem DI und Auftreten von Polyurie, Polydypsie, Nykturie: Einfuhr/Ausfuhr, spez. Gewicht im Morgenurin, Serumelektrolyte und Osmolalität, DDAVP-Test.
4. Bei pathologischem IGFBP-3 und/oder IGF-I im Serum und pathologischer Wachstumsrate:
 - Arginin-Infusions-Test: Infusion von 0.5 g L-Argininhydrochlorid / kg KG als KI über 30 Minuten (max. 30g), gelöst in gleichem Volumen NaCl 0.9%. BE für STH: -30, 0, 30, 60, 90, 120 Minuten. Kontraindikationen: Azidose, eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion. Voraussetzungen: nüchtern ab Vorabend.
 - Insulin-Hypoglykämie-Test: Bolusgabe von 0.1 E Normalinsulin / kg KG intravenös, anschliessend Zugang ausreichend spülen. BE für (engmaschige) Blutzucker, Cortisol und STH-Messung: -20, 0, 15, 30, 60, 90, 120 Minuten. Kontraindikationen: Alter unter 4 Jahren, Epilepsie, Vitium cordis. Voraussetzungen: nüchtern ab Vorabend, ärztliche Überwachung, sicherer i.v.-Zugang. Ziel: Absinken des Blutzuckers unter 40 mg/dl oder 50% des Ausgangswertes.
5. Bei ausbleibender Pubertätsentwicklung (Tanner-Stadium PHI, BI, GI im Alter von E≥13J.; Γ≥14J.) oder vorzeitiger Pubertätsentwicklung (Pubarche/Thelarche E<8J.; Γ<9J.): GnRH-Test, Östradiol bzw. Testosteron im Serum.
6. Bei Adipositas (BMI [Körpergewicht/Körperhöhe²] kg/m² >97. Perzentile nach Kromeyer et.al [www.a-g-a.de]): jährliche Kontrollen von HbA_{1c}, oGTT, Serumlipide, Blutdruck (s.a. Empfehlungen der AGA-Leitlinien zur Komorbiditätsdiagnostik: www.a-g-a.de).

4.4.3. Klinische Verlaufsdagnostik

1. Anthropometrie: Körperhöhe (Stadiometer), Körpergewicht, Pubertätsstadium n.Tanner, Hodenvolumen (Orchiometer n. Prader) in halbjährlichen Abständen.
2. Neuropsychologische Untersuchungen: Bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen auf neuropsychologische Probleme (Schulleistungen, psychosomatische Symptome) wird regelmässige, jährliche Testdiagnostik empfohlen.

5. Therapie

In Anbetracht vielfach kontrovers diskutierter Therapiestrategien (Versuch der OP-mikroskopisch kompletten Resektion vs. subtotale Resektion + Strahlentherapie; Rezidivtherapie, Management der hypothalamischen Eßstörung, Adipositas) bieten die vorliegenden Leitlinien mangels fundierter Daten aus prospektiven, kontrollierten Studien keine Vorgabe einer bestimmten Therapiestrategie. Die Entscheidung über die Therapie im Einzelfall gerade bei kontrovers diskutierten Konstellationen obliegt einem multidisziplinären, erfahrenen Team.

5.1 Chirurgische Therapie:

Der Versuch einer op-mikroskopisch kompletten Resektion unter Erhalt der Funktion des Hypothalamus und Schonung der benachbarten Hirnnerven und Gefässe sollte die Therapie der 1.Wahl bei Erstdiagnose sein. Bei nicht resektablen, grossen monozystischen Kraniopharyngeomen: stereotaktische Zystenentlastung.

5.2 Strahlentherapie:

Ein kombiniertes, neurochirurgisches und strahlentherapeutisches Vorgehen wird angestrebt. Folgende Strategie wird vorgeschlagen:

1. Bei neurochirurgischer Totalexstirpation (R₀) abwartendes Verhalten,

2. Im Rezidivfall erneute neurochirurgische Operation mit postoperativer Nachbestrahlung,
3. Bei Inoperabilität R₁ oder R₂ –Resektion (subtotal, partiell): a.) **anschliessende lokale Bestrahlung** mit 50,4 - 54 Gy Zielvolumendosis (ICRU₅₀) (Einzeldosis 1,8 Gy), **oder:** b.) **abwartendes Verhalten**, bei Progredienz: Vorgehen wie unter a.)
4. Für Kinder unter 6 Jahren sollte bei subtotaler Resektion ggf. zunächst eine Nachbeobachtung zur Beurteilung der Tumorprogression in Erwägung gezogen werden. Es sollte nur in Ausnahmefällen eine Strahlentherapie durchgeführt werden.

5.3 Medikamentöse Therapie:

1. Perioperative Prophylaxe eines Hirnödems und einer Addisonkrise bei sekundärem Hypocortisolismus: Dexamethason (ca. 8 mg / m² KO / d in 4 ED alle 6 h).
2. Diabetes insipidus neurohormonalis: Intraoperativ und in der frühpostoperativen Phase exakte Bilanzierung und Titration der Salz/Wasserhaushaltes mittels kontinuierlicher DDAVP-Infusion, intravenöser Dauertropfinfusion und Salzzufuhr. Im postoperativen Verlauf nasale Applikation (DDAVP [Minirin[®]] via Rhinyle: Konzentration 250ug/2.5 ml; ED: 5-20 ug; Wirkdauer: 8-20 h) oder orale Substitution (Minirin 0.2mg Tbl.; ED: 0.1-0.8 mg, Wirkdauer: ca.12h). Therapieziel: a.) Einstellung auf eine abendliche DDAVP-Dosis, die Nachtruhe ohne Nykturie ermöglicht; b.) bei/nach morgendlicher Polyurie: Gabe einer Morgendosis, die eine Polyurie im Tagesverlauf verhindert.
3. Hypocortisolismus: Trotz Ausschluß eines präoperativen Hypocortisolismus (Normalbefunde im Serum/Speichel-Tagesprofil, 24h-Sammelurin) **muß** perioperativ eine Dexamethasontherapie (8 mg/m²KO/d) eingeleitet werden. Unter perioperativer Dexamethasontherapie postoperativ überlappend Umsetzen auf eine Hydrocortison-Substitution (zunächst in Stressdosis: 30-50mg/m²KO/d). Frühpostoperativ wenn möglich rasche Reduktion der Hydrocortison-Stressdosis auf eine orale Erhaltungsdosis (10-20 mg/m²KO/d, in 2-3 Dosen, ca.50% der Tagesdosis morgens, ca. 30% mittags, ca. 20% abends). Die adäquate Erhaltungsdosis muss anhand des klinischen Zustandes und der Cortisolwerte im Profil bzw. Sammelurin ermittelt werden. In Streßsituationen ist es notwendig die Substitutionsdosis passager zu verdreifachen.
4. Hypothyreose: Substitution mit Levothyroxin (ca. 100ug/m² KO/d p.o.).
5. Wachstumshormonmangel: Substitution mit rekombinantem Wachstumshormon. Präpubertär und pubertär in einer Dosierung von 0.7–1.0 mg/m² KO/d als einmalige tägliche subkutane Injektion. Postpubertär in einschleichender Dosierung, beginnend mit 0.2 mg/d, nach Verträglichkeit und Effekt bis zur Erhaltungsdosis von 0.02 mg /kg KG/d (maximal 1.0 mg/d) s.c.
6. Hypogonadismus: Substitution mit Sexualsteroiden (Testosteron bzw. Östrogen/Gestagen), Behandlung mit HCG oder (bei hypothalamischen Formen) LHRH-Pumpentherapie in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und vom gewünschten Therapieerfolg (Pubertätsentwicklung, Hodenwachstum bzw. Fertilität).

Therapie bei gross-zystischem Kraniopharyngeom (bes. im Säuglings- u. Kleinkindalter)
Stereotaktische oder offene Katheterimplatation zur Druckentlastung ggf. mit Instillation sklerosierender Substanzen

Therapie bei Rezidiv bzw. Progression

Bei Tumorrezidiv oder Progression eines bestehenden Tumorrestes kommen in Abhängigkeit von Lokalisation und Alter des Patienten eine erneute Resektion und/oder die strahlentherapeutische Behandlung oder die Drainage bzw. Instillation von sklerosierenden Substanzen/Radioisotopen in Tumorzysten (z.B. Bleomycin, ⁹⁰Yttrium) in Frage.

Rehabilitation

Die Rehabilitation eines Patienten mit Kraniopharyngeom erfordert ein multidisziplinäres Team unter Einbeziehung von Pädiatrischen Endokrinologen, Neurologen/Neuropädiatern, Psychologen, Psychotherapeuten, Physiotherapeuten und Sozialpädagogen. Die Nachsorge sollte langfristig und insbesondere im Kindes- und Jugendalter familienorientiert erfolgen. Stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sollten an Institutionen erfolgen, die Erfahrung und ein standardisiertes Konzept in der Rehabilitation von Kraniopharyngeompatienten aufweisen.

Spezielle Maßnahmen im Bedarfsfall: Notfallausweis, regelmäßige Ernährungsberatung und ggf. psychotherapeutische Behandlung von Eßstörungen, Aufklärung und Schulung von Lehrern/Betreuern, ggf. Antrag auf Schwerbehindertenausweis, ggf. ärztliches Attest zur Befreiung von bestimmten Disziplinen im Schulsport, schulpsychologische Diagnostik.

Patienten-Selbsthilfegruppe:

Selbsthilfegruppe von Patienten mit Kraniopharyngeom –

E-mail: vbachem@gmx.de oder email@fkress.de

Internet: <http://www.kraniopharyngeom.com>

Literatur

Becker G, Kortmann RD, Skalej M, Bamberg M. The role of radiotherapy in the treatment of craniopharyngeoma – indications, results, side effects. Wiegel T, Hinkelbein T, Brock M, Hoell T (eds): Controversies in Neuro-Oncology. Front Radiat Ther Oncol. Basel, Karger, Vol 33: 100-113, 1999

Choux M, Lena G, Genitori L. Craniopharyngioma in children. Neurochirurgie 37 (Suppl 1): 1-174, 1991

DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD, Kendall BE, Neville BGR, Stanhope R. Obesity in childhood craniopharyngioma: Relation to post-operative hypothalamic damage shown by magnetic resonance imaging. J Clin Endocrinol Metab 81: 2734-2737, 1996

Einhaus SL, Sanford RA. Craniopharyngiomas. In: Principles and practice of Pediatric Neurosurgery (Hrg.: Albright A.L., Pollack, I.F., Adelson P.D.), Thieme, New York, Stuttgart, S. 545 – 562, 1999

Fahlbusch, R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. J Neurosurg 90 237 – 250, 1999

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

Lehrnbecher T, Müller-Scholden J, Danhauser-Leistner I, Sörensen N, von Stockhausen HB. Perioperative fluid and electrolyte management in children undergoing surgery for

craniopharyngioma – A 10-year experience in a single institution. Child's Nerv Syst 14: 276-279, 1998

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 craniopharyngioma during childhood and adolescence – German multicenter study on preoperative risk factors and quality of life. Klin Pädiatr 213: 2001.

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

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

Mitglieder der Arbeitsgruppe:

*B.Allolio, Würzburg; M.Bamberg, Tübingen; M.Bettendorf, Heidelberg;
J.Brämswig, Münster; G.Calaminus, Düsseldorf; M.Flentje, Würzburg; A.Gnekow,
Augsburg; P.Gutjahr, Mainz, N.Graf, Homburg/Saar; A.Grüters-Kieslich, Berlin;
G.Henze, Berlin; N.Jorch, Bielefeld, R.Korinthenberg, Freiburg; J.Kühl, Würzburg;
l'Allemand, D., Zürich, H.L.Müller, Würzburg; C.Niemeyer, Freiburg; Ostertag,
Freiburg; H.Ottensmeier, Würzburg; F.Pohl, Würzburg; C.Roth, Göttingen;
N.Sörensen, Würzburg; L.Solymosi, Würzburg; E.Waldeck, Murnau; M.Wabitsch, Ulm;
M.Warmuth-Metz, Würzburg; O.D.Wiestler, Bonn; N.Willich, Münster.*

Redaktion:

H.L.Müller, N.Sörensen

Korrespondenzadressen:

Prof. Dr. med. Ursula Creutzig
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
- Hämatologie und Onkologie –
Albert-Schweitzer-Strasse 33
48129 Münster

Prof. Dr. med. Günter Henze
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Onkologie / Hämatologie
Charité Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Fassung vom: 20. März 2001

Revision geplant: 2003