

Anhang

10. 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
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, & Bullinger M. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ
- 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
- Albright AL, Hadjipanayis CG, Lunsford LD, Kondziolka D, Pollack IF, Adelson PD. Individualized treatment of pediatric craniopharyngiomas. *Childs Nerv System*, 21 :649-654, 2005
- Alen JF, Boto GR, Lagares A, de la Lama A, Gomez PA, Lobato RD. Intratumoural bleomycin as treatment for recurrent cystic craniopharyngioma. Case report an review of the literature. *Neurocirugia (Astur)* 13(6):479-485, 2002
- Allolio B. Neuroimmunoendokrinologie. In: *Praktische Endokrinologie* Herausgeber: Allolio B., Schulte H.M.), Urban und Schwarzenberg, München 1996
- 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
- Barnett-Connors EK, Khaw S, Yen CC. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate and cardiovascular disease. *New Engl J Med* 315: 1519-1524, 1986
- Baskin DS, Wilson CB. Surgical management of craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 65: 22-27, 1986
- Bauer HG. Endocrine and other clinical manifestations of hypothalamic disease. *Journal of Clinical Endocrinology* 14: 13-31, 1954
- Bauer, P., Köhne, K. (1994). Evaluation of experiments with adaptive interim analyses. *Biometrics* 50: 1029 -1041.
- Becker G, Kortmann RD, Skalej M, Bamberg M. The role of radiotherapy in the treatment of craniopharyngeoma – indications, results, side effects. Wiegand 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
- 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. Appetite disturbance and the problems of overweight. *Drugs*: 39, 1-19, 1990
- Blundell JE. Neuroregulators and feeding: Implications for the pharmacological manipulation of hunger and appetite. *Reviews in Pure and Applied Pharmacological Sciences*: 3, 381-462, 1982
- 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 propos 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, Servello D, Solero CL. Preliminary results of intracavitary treatment of craniopharyngioma with bleomycin. *J Neurosurg Sci* 33(1):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
- Buchfelder M, Nomikos P. Supraselläre Tumoren und entzündliche Erkrankungen: Therapieleitfaden Hypophysenerkrankungen, Uni-Med Verlag AG; Bremen, 101-104, 2006
- 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, Zabalgoitia G. Status of vision following surgical treatment of craniopharyngioma. *Acta Neurochir (Wien)* 73: 65-177, 1984
- Caldarelli M, Massimi L, Tamburrini G, Cappa M, Di Rocco C. Long-term results of the surgical treatment of craniopharyngioma: the experience at policlinico Gemelli, Catholic University, Rome. *Childs Nerv System*, 21 :747-757, 2005
- Carmel PW. Tumors of disordered embryogenesis. In Youmans JR (ed): *Neurological surgery*. Ed 3. Philadelphia, Saunders. 3223-3249, 1990
- Cavalheiro S, Dastoli PA, Silva NS, Toledo S, Lederman H, da Silva MC. Use of interferon alpha in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv System*, 21 :719-724, 2005
- 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
- Cavalheiro S, Sparapani FV, Franko JO, da Silva MC, Braga FM. Use of bleomycin in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. Case report. *J Neurosurg* 84(1):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, Alamercury 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
- Curran JG, O'Connor E. Imaging of craniopharyngioma. *Childs Nerv System*, 21 :635-639, 2005
- 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. *Klin Pädiatr* 207: 252, 1995
- Däumling E, Dierksen A, Wolff J, Jürgens H. FMH, a new instrument to measure quality of life. *Klin 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
- Dierksen A. Normalisierung eines Instrumentes zur Messung von Selbstständigkeit nach Tumortherapie, Inaugural-Dissertation, Universität Münster: 64-69, 1995
- DiPatri Jr AJ, Prabhu V. A history of the treatment of craniopharyngiomas. *Childs Nerv System*, 21 :606-621, 2005
- Ebeling P, Koivisto VA. Physiological importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet* 343: 1479-1481, 1994
- 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
- Erşahin Y, Yurtseven T, Özgiray E, Mutluer S. Craniopharyngiomas in children: Turkey experience. *Childs Nerv System*, 21: 766-772, 2005
- 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
- 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
- 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
- Flynn FG, Cummings JL, Tomiyasu U. Altered behavior associated with damage to the ventromedial hypothalamus: A distinctive syndrom. *Behav Neurol* 1: 49-58, 1988
- Frank F, Fabrizi AP, Frank G, Fiaravanti A. Stereotactic management of craniopharyngiomas *Stereotact Funct Neurosurg* 65(1-4):176-183, 1995
- 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
- 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
- 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
- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford University Press, Stanford, 1959
- Gutjahr P. *Krebserkrankungen im Kindesalter*. Deutscher Ärzteverlag. Köln. 4.Auflage. 1999
- Hader WJ, Steinbok P, Hukin J, Fryer C. Intratumoral therapy with bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children. *Pediatr Neurosurg* 33(4):211-218, 2005
- Halac I, Zimmerman D. Endocrine manifestations of craniopharyngioma. *Childs Nerv System*, 21 :640-648, 2005
- 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
- Harz KJ, Müller HL, Waldeck E, Pudel V, Roth C. Obesity in patients with craniopharyngioma: Assessment of physical activity and food intake. 2003. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5227–5231.
- Haugh RM, Marnesbery WR. Hypothalamic astrocytoma, obesity, and disturbances of behavior and endocrine function. *Arch. Neurol*: 40, 560-563, 1983

- Hernandez J, Morel C, Gonzalez A, Garcia S, Hernandez M, Zarate A. Uso de la bleomicina mediante un reservorio local en pacientes con craneofaringiomas quísticos. *Med Int Mex* 18(6):273-277, 2002
- 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, DeSilva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg* 76: 47-52, 1992
- Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Buncic JR, Armstrong DL, Jenkin RD. Management of craniopharyngioma in children. *J Neurosurg* 47: 218-227, 1977
- 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., et al. Transssphenoidal microsurgery for craniopharyngioma. *Surg Neurol* 37: 189-196, 1992
- Honegger J., Buchfelder M., Fahlbusch R. Surgical resection of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J Neurosurg* 90: 251 – 257, 1999
- Huenemann RL, Hampton MC, Behnke AR, Shapiro LR, Mitchell BM. Teenage nutrition and physique. Springfield, IL, (Hrg. Thomas CC), 1974
- Hukin J, Visser J, Sargent M, Goddard K, Fryer C, Steinbok P. Childhood craniopharyngioma: Vancouver experience. *Childs Nerv System*, 21 :758-765, 2005
- 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-Jeanrenaud F, Berthoud HR, Jeanrenaud 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
- Jiang R, Liu Z, Zhu C. Preliminary exploration of the clinical effect of bleomycin on craniopharyngiomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 78(2):84-94, 2002
- 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
- Kalapurakal JA. Radiation therapy in the management of pediatric craniopharyngiomas – a review. *Childs Nerv System*, 21 :808-816, 2005
- 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
- Kleihues, P, Cavenee WK, Tumours of the Nervous System, 15:244-246 IARC Press, Lyon 2000,
- 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
- Labrie F. At the cutting edge: Intracrinology. *Mole cell Endocrin.* 78: C113-C118, 1991
- Laws ER. Transssphenoidal removal of craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 21 (suppl): 57-63, 1994
- 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
- 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

- 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. The role of serotonin in eating disorder. *Drugs*: 39, 33-48, 1990
- Lena G, Paredes AP, Scavarda D, Giusiano B. Craniopharyngioma in children: Marseille experience. *Childs Nerv System*, 21:778-784, 2005
- 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
- Marchal JC, Klein O, Thouvenot P, Bernier V, Moret C, Chastanger P. Individualized treatment of craniopharyngioma in children: ways and means. *Childs Nerv System*, 21 :655-659, 2005
- 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
- Mason PW, Krawiecki N, Meacham LR. The use of dextroamphetamine to treat obesity and hyperphagia in children treated for craniopharyngioma. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 156: 887
- 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
- Merchant TE, Goloubeva O, Pritchard DL, Gaber MW, Xiong-Xiaoping, Danish RK, Lustig RH. Radiation dose-volume effects on growth hormone secretion. *Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys.* 2002; Apr 1; 52(5): 1264-70
- Merchant TE, Kiehna EN, Sanford RA, Mulhern RK, Thompson SJ, Wilson MW, Lustig RH, Kun LE.: Craniopharyngioma: the St. Jude Children's Research Hospital experience 1984-2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Jul 1;53(3):533-42
- Miller DC. Pathology of craniopharyngiomas: clinical import pathological findings. *Pediatr Neurosurg.* 21 (suppl1) 11-17, 1994
- Moon SH, Kim IH, Park SW, Kim I, Hong S, Park CI, Wang KC, Cho BK. Early adjuvant radiotherapy toward long-term survival and better quality of life for craniopharyngiomas – a study in single institute. *Childs Nerv System*, 21 :799-807, 2005
- Mottolese C, Stan H, Hermier M, Berlier P, Convert J, Frappaz D, Lapras C. Intracystic chemotherapy with bleomycin in the treatment of craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst* 17(12):724-730, 2001
- Mottolese C, Szathmari A, Berlier P, Hermier M. Craniopharyngiomas: our experience in Lyon. *Childs Nerv System*, 21 :790-798, 2005
- Müller HL, Albanese A, Calaminus G, Hargrave D, Garré ML, Gebhardt U, Saran F, Sörensen N, Spoudeas HA. Consensus and perspectives on treatment strategies in childhood craniopharyngioma – Results of a meeting of the craniopharyngioma study group (SIOP), Genova 2004. 2006 *J Pediatric Endocrinol Metab*, 19: 453-454
- Müller HL, Bruhnken G, Emser A, Faldum A, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Kolb R, Sörensen N. Longitudinal study on quality of life in 102 survivors of childhood craniopharyngioma. 2005 *Childs Nerv Syst*, 21: 975-980.
- 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. 2001. *Klin Pädiatr* 213: 244-249
- Müller HL, Emser A, Faldum A, Bruhnken G, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Oeverink R, Kolb R, Sörensen N. Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma. 2004 *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3298-3305
- Müller HL, Etavard-Gorris N, Korenke E, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Calaminus G, Sörensen N. Prognosis and sequela in patients with childhood craniopharyngioma - Results of HIT-ENDO and update on KRANIOPHARYNGEOM 2000. 2004 *Klin Pädiatr*, 216: 343-348
- Müller HL, Faldum A, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Oeverink R, Kolb R, Sörensen N. Functional capacity, obesity and hypothalamic involvement—cross-sectional study on 212 patients with childhood craniopharyngioma. 2003. *Klin Pädiatr* 215:310–314
- Müller HL, Gebhardt U, Etavard-Gorris N, Kolb R, Sörensen N. Current strategies in diagnostics and endocrine treatment of patients with childhood craniopharyngioma during follow-up – Recommendations in KRANIOPHARYNGEOM 2000. 2004 *Onkologie*, 28: 150-156.
- Müller HL, Gebhardt U, Faldum A, Emser A, Etavard-Gorris N, Kolb R, Sörensen N. Functional capacity and body mass index in patients with sellar masses – Cross-sectional study on 403 patients diagnosed during childhood and adolescence. 2005 *Child's Nerv Syst*, 21: 539-545

- Müller HL, Gebhardt U, Pohl F, Flentje M, Emser A, Warmuth-Metz M, Kolb R, Calaminus G, Sörensen N. Relapse pattern after complete resection and early progressions after incomplete resection of childhood craniopharyngioma - Update on KRANIOPHARYNGEOM 2000 and design of KRANIOPHARYNGEOM 2007. 2006 *Klin Pädiatr*, 218: 315-320
- Müller HL, Handwerker G, Gebhardt U, Faldum A, Emser A, Kolb R, Sörensen N. Melatonin treatment in obese patients with childhood craniopharyngioma and increased daytime sleepiness. 2006 *Cancer Causes and Control*, 17: 583-589
- Müller HL, Handwerker G, Wollny B, Sörensen N. Melatonin secretion and increased daytime sleepiness in childhood craniopharyngioma patients. 2002. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3993-3996.
- Müller HL, Heinrich M, Bueb K, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Kolb R, Sörensen N. Perioperative dexamethasone treatment in childhood craniopharyngioma – Influence on short-term and long-term weight development. 2003. *J Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111:330–334
- Müller HL, Kaatsch P, Warmuth-Metz M, Flentje M, Sörensen N. Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter – Diagnostische und therapeutische Strategien. 2003. *Monatsschr Kinderheilkd* 151:1056–1063
- Müller HL, Schneider P, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Kolb R, Sörensen N. Volumetric bone mineral density (BMD) in patients with childhood craniopharyngioma. 2003. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111:168–173
- Müller HL, Sörensen N (Herausgeber). Kraniopharyngeom 2000 – Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom. 2001. Universitätsverlag Aschenbeck & Isensee, Oldenburg.
- Müller HL (Herausgeber). KRANIOPHARYNGEOM 2007 – Prospektive, multizentrische Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom. 2007. Isensee Verlag, Oldenburg.
- Müller HL, Sörensen N. 2002. Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter In: Schmitt-Thomas B, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (ed.): Kurzfassete interdisziplinäre Leitlinien 2006, 5.Auflage, W Zuckschwerdt Verlag, München, 491-498
- Müller HL, Sörensen N. Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter - Neue Perspektiven in Diagnostik, Therapie und Nachsorge durch interdisziplinäre und multizentrische Kooperation. 2006 *Deutsches Ärzteblatt*, 103: 2634-2640
- Müller HL, Stöver S, Gebhardt U, Kolb R, Sörensen N, Handwerker G. Secondary narcolepsy may be an underrated cause of increased daytime sleepiness in obese patients after childhood craniopharyngioma. 2006 *J Pediatric Endocrinol Metab*, 19: 423-429
- Müller HL. Childhood craniopharyngioma – current strategies in laboratory diagnostics and endocrine treatment. 2003. *Lab Med* 27: 377-385
- Müller HL. Kraniopharyngeom – Klinik, Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Eine Übersicht aus pädiatrischer Sicht. 2004 *MedReport* 6, 28. 4
- Müller HL. Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter. 2003. *Kinderärztliche Praxis* 6: 417-419
- Müller HL. More or less – Treatment strategies in childhood craniopharyngioma. 2006 *Childs Nerv Syst*, 22: 156-157
- Müller HL. Childhood Craniopharyngioma – Recent Advances in Diagnosis, Treatment and follow up. 2007, *Hormone Research*, in press
- Müller HL, Gebhardt U, Kortmann RD, Pohl F, Flentje M, Warmuth-Metz M, Emser A, Kolb R, Wiener A, Calaminus G, Sörensen N. Hohe Rückfallsraten nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter – Neue Therapiestrategien in KRANIOPHARYNGEOM 2007, *Monatsschr Kinderheilkd*, 2007, in press
- Müller HL, Gebhardt G, Wessel V, Kolb R, Sörensen N, Maroske J, Hanisch E. First experiences with laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) in the treatment of obese patients with childhood craniopharyngioma. 2007 *Klin Pädiatr*, in press
- Müller-Scholden J, Lehrnbecher T, Müller HL, Bensch J, Hengen RH, Sörensen N, von Stockhausen HB. Radical Surgery in a Neonate with craniopharyngioma. 2001. *Pediatr Neurosurg* 33: 265-269.
- Okada A, Kubota A, Fukuzawa M, Imura K, Kamata S. Injection of bleomycin as a primary therapy of cystic lymphangioma. *J of Peditric Surgery* 27: 440-443, 1992
- Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocr* 59: 551
- Osoba D, Aaronson NK, Muller M, Sneeuw K, Hsu M-A, Yung WKA, Brada M, Newlands E. The development and psychometric validation of a brain cancer quality-of-life questionnaire for use in combination with general cancer-specific questionnaires. *Qual. Life Res.* (1996); 5: 139-150.
- Park DH, Park JY, Kim JH, Chung YG, Lee HK, Lee KC, Suh JK. Outcome of postoperative intratumoral bleomycin injection for cystic craniopharyngioma. *J Korean Med Sci* 17(2):254-259, 2002
- Pierre-Kahn A, Recassens C, Pinto G, Thalassinos C, Chokron S, Soubervielle JC, Brauner R, Zerah M, Sainte-Rose C. Social and psycho-intellectual outcome following radical removal of craniopharyngiomas in childhood. A prospective series. *Childs Nerv System*, 21 :817-824, 2005

- 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
- Prabhu VC, Brown HG. The pathogenesis of craniopharyngiomas. *Childs Nerv System*, 21 :622-627, 2005
- 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
- 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, Kramer S.: Pediatric craniopharyngiomas: long term results of combined treatment with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24(4):611-7.
- 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
- Rilliet B, Vernet O, Pica A. The Geneva and Lausanne (French-speaking Switzerland) experience: in favor of the transphenoidal approach when feasible. *Childs Nerv System*, 21 :725-728, 2005
- Riva D, Pantaleoni C, Devoti M, Saletti V, Nichelli F, Giorgi C. Late neuropsychological and behavioural outcome of children surgically treated for craniopharyngeoma. *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, Hunneman DH, Gebhardt U, Stoffel-Wagner B, Reinehr T, Müller HL. Reduced Sympathetic Metabolites in Urine of obese Patients with Craniopharyngeoma. *Ped Res*, 2007. *Pediatr Res*. 61(4):496-501
- Roth C, Lakomek M, Müller HL, Harz KJ. 2002. Adipositas im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 150: 329-336
- 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
- Rutkowski S, Warmuth-Metz M, Sörensen N, Faldum A, Pietsch T, Müller HL, Gnekow A, Göbel U, Wolff J, Fleischhack G, Kortmann R. Standards und neue Entwicklungen bei der Diagnostik und Therapie kindlicher Hirntumoren. 2006 *Der Onkologe*, in press.
- Rutkowski S, Warmuth-Metz M, Sörensen N, Pietsch T, Müller HL, Gnekow A, Wolff J, Bode U, Kortmann K. Hirntumoren im Kindesalter – Diagnostik und interdisziplinäre Therapiekonzepte. 2005 *Der Onkologe*, 11: 1090-1100.
- Sachs, L (1984) *Applied Statistics. A handbook of techniques*. Springer, New York
- Sagoh M, Murakami H, Hirose Y, Mayanagi K. Occlusive cerebrovasculopathy after internal radiation and bleomycin therapy for craniopharyngioma – case report. *Neurol Med-Chir (Tokyo)* 37(12):920-923, 1997
- Sainte-Rose C, Puget S, Wray A, Zerach M, Grill J, Brauner R, Boddaert N, Pierre-Kahn A. Craniopharyngioma: the pendulum of surgical management. *Childs Nerv System*, 21 :691-695, 2005
- Sanford RA, Muhlbauer MS. Craniopharyngioma in children. *Neurologic Clinics*. 9(2): 453-465, 1991
- Sanford RA. Craniopharyngioma: results of survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery. *Pediatr Neurosurg* 21 (suppl.1): 39-43, 1994
- Savas A, Arasil E, Batay F, Selcuki M, Kanpolat Y. Intracavitary chemotherapy of polycystic craniopharyngioma with bleomycin. *Acta Neurochir (Wien)* 141(5):547-548, 1999

- Savas A, Erdem A, Tun K, Kanpolat Y. Fatal toxic effect of bleomycin on brain tissue after intracystic chemotherapy for a craniopharyngioma: case report. *Neurosurgery* 46(1):21-216, 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
- Scott RM. Craniopharyngioma: a personal (Boston) experience. *Childs Nerv System*, 21 :773-777, 2005
- Shire R, Hayashi T, Tominaga T. Fronto-basal interhemispheric approach for craniopharyngiomas extending outside the suprasellar cistern. *Childs Nerv System*, 21 :669-678, 2005
- Sippell WG, Mönig H, Partsch CJ. *Endokrinologische Funktionsdiagnostik*. Schmidt & Klaunig, Kiel. 2005
- 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, Heiskanen O, Perheentupa J. Craniopharyngioma surgery in children: endocrine and visual outcome. *Childs Nerv Syst* 4: 97-99, 1988
- 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
- Sosa IJ, Krieger MD, McComb JG. Craniopharyngiomas of childhood: the CHLA experience. *Childs Nerv System*, 21 :785-789, 2005
- Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, Briody IN, Lee JW, Cowell CT. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 89: 81
- 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
- Stripp DC, Maity A, Janas AJ, Belasco JB, Tochner ZA, Goldwein JW, Moshang T, Rorke LB, Phillips PC, Sutton LN, Shu HK. Surgery with or without radiation therapy in the management of craniopharyngiomas in children and young adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.58(3):714-20, 2004
- Stripp DC, Maity A, Janss AJ, Belasco JB, Tochner ZA, Goldwein JW, Moshang T, Rorke LB, Phillips PC, Sutton LN, Shu HK: Surgery with or without radiation therapy in the management of craniopharyngiomas in children and young adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Mar 1;58(3):714-20.
- Sung DI: Suprasellar tumors in children: a review of clinical manifestations and managements. *Cancer*. 1982 Oct 1;50(7):1420-5.
- 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 intratumoral injection of bleomycin for craniopharyngioma in children. *J Neurosurg* 62(1):120-127, 1985
- Takahashi H, Nakazawa S, Shimura T. Evaluation of postoperative injection of bleomycin for craniopharyngioma in children. *J Neurosurg* 62: 120-127, 1985
- Takahashi H, Yamaguchi F, Teramoto A. Long-term outcome and reconsideration of intracystic chemotherapy with bleomycin for craniopharyngioma in children. *Childs Nerv System*, 21 :701-704, 2005
- 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
- Teo C. Application of endoscopy to the surgical management of craniopharyngiomas. *Childs Nerv System*, 21 :696-700, 2005
- Thompson D, Phipps K, Hayward R. Craniopharyngioma in childhood: our evidence-based approach to management. *Childs Nerv System*, 21 :660-659, 2005

- Tomita T, Bowman RM. Craniopharyngiomas in children: surgical experience at Children's Memorial Hospital. *Childs Nerv System*, 21 :729-746, 2005
- Tomita T, Bowman RM: Craniopharyngiomas in children: surgical experience at Children's Memorial Hospital. *Childs Nerv Syst.* 2005 Jul 26
- Tomita T. Editorial on Current surgical management of craniopharyngiomas. *Childs Nerv System*, 21 : 606-621, 2005
- 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
- Wang K-C, Hong SH, Kim S-K, Cho B-K. Origin of craniopharyngiomas: implication on the growth pattern. *Childs Nerv System*, 21 :628-634, 2005
- Warmuth-Metz M, Gnekow A, Müller HL, Sörensen N. Differential diagnosis of suprasellar tumors in children. 2004 *Klin Pädiatr*, 216: 323-330
- 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. *Klin 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
- Zanon N. Craniopharyngiomas: intratumoral chemotherapy with bleomycin in children and adolescents. Thesis, Sao Paulo 1997. *Arq Neuropsiquiatria* 56(4):859-864, 1998
- Zuccaro G. Radical resection of craniopharyngioma. *Childs Nerv System*, 21 :679-690, 2005

11. Aufklärungsbogen für Erziehungsberechtigte und Patienten:

Prospektive, multizentrische Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom – KRANIOPHARYNGEOM 2007

Studienleiter: Prof. Dr. med. Hermann Müller, Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Hämatologie / Onkologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg gGmbH, Dr.-Eden-Str. 10, 26133 Oldenburg Tel.: 0441-4032072, Fax: 0441-4032789, E-Mail: kikra.doku@klinikum-oldenburg.de

Patient/in:

geb. am

Bei Ihnen/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 Hirnanhangdrüse (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. Darüber hinaus 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 muss die Durchführung einer Bestrahlungstherapie erwogen werden.

Bis auf wenige Fälle, in denen die Hirnanhangdrüse (Hypophyse und Hypophysenstiel) nicht entfernt werden musste, werden Sie/ 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 drei Monate nach Operation/Behandlung und anschließend in jährlichem Abstand in der Klinik am Heimatort. Die Nachuntersuchungen beinhalten:

- körperliche Untersuchung und Messung,
- Kernspintomographische Bilder des Kopfes,
- Augenärztliche Untersuchung,
- Testungen/Fragebögen zur Intelligenzentwicklung, Konzentrationsfähigkeit, Essverhalten und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (entsprechende Fragebögen werden Ihnen in jährlichem Abstand zugehen bzw. vom behandelnden Arzt ausgehändigt werden mit der Bitte, diese ausgefüllt an die Studienleitung zurückzusenden).

- Neuropsychologische Untersuchungen erfolgen in jährlichen Abständen am Klinikum in Ihrer Nähe.
- Blutuntersuchungen zu Hormonspiegeln,

Wenn bei Ihrem Kind das Kraniopharyngeom nur teilweise entfernt werden konnte und Ihr Kind bei Operation 5 Jahre oder älter war, möchten wir Ihnen einen Vorschlag zur weiteren Behandlung machen. Zu Ihrer Information verweisen wir auf unser Aufklärungsformular, das Ihnen zusätzlich vorgelegt wird.

Über mögliche Risiken der Verwendung von Kontrastmittel bei der kernspintomographischen Untersuchung werden Sie vom zuständigen (Neuro-) Radiologen aufgeklärt. Die Bestimmung des Knochenalters, sowie der Körperzusammensetzung ist mit einer geringen Strahlenbelastung behaftet. Die Untersuchung der Körperzusammensetzung mittels DEXA empfehlen wir für Patienten, die eine ausgeprägtes Übergewicht nach Operation entwickeln. Die Untersuchung der Körperzusammensetzung beinhaltet eine geringe Strahlenbelastung, die in etwa der einer Handröntgenaufnahme vergleichbar ist. 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. Sämtliche Untersuchungen sind nicht schmerzhaft.

Die Zusammenhänge zwischen dem häufig drohenden Übergewicht und der Kraniopharyngeom-erkrankung 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 Faktoren untersuchen, die möglicherweise für das Übergewicht verantwortlich sind.

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.

Datum:
Sorgeberechtigte/r

Datum:
Patient/in

Datum:
Gesprächsführende/r Arzt/Ärztin

Datum:
Zeuge/Zeugin

PATIENTEN EINES ALTERS 5 JAHRE ODER ÄLTER NACH INKOMPLETTER RESEKTION
Aufklärungsbogen zur Randomisation für Erziehungsberechtigte und Patienten > 14 Jahre:**Prospektive, multizentrische Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom – KRANIOPHARYNGEOM 2007**

Studienleiter: Prof. Dr. med. Hermann Müller, Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Hämatologie/ Onkologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg gGmbH, Dr.-Eden-Str.10, 26133 Oldenburg, Tel.: 0441-4032072, Fax: 0441-4032789, E-Mail: kikra.doku@klinikum-oldenburg.de

Patient/in:**geb. am**

Bei Ihnen/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 Hirnanhangdrüse (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. Darüber hinaus 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.

Das Kraniopharyngeom konnte „leider“ nicht ganz entfernt werden in der Operation.

Die Behandlung eines Kindes oder Jugendlichen mit neu diagnostiziertem Kraniopharyngeom ist meist die Operation. Die Entscheidung über das operative Vorgehen (wie und wie viel operiert / entlastet werden kann) wurde vom Neurochirurgen, der Sie/ Ihr Kind operierte, verantwortungsvoll während der Operation getroffen. Im ersten Moment erscheint es enttäuschend, dass das Kraniopharyngeom bei Ihnen/ Ihrem Kind nicht ganz operativ entfernt werden konnte. Aber wir wissen aus Untersuchungen, dass komplette Entfernungen häufig zu Verletzungen des benachbarten Hirngewebes führen können, die zu Folgeerkrankungen führen, für die keine wirksame Behandlung verfügbar ist. Insofern erfolgte die nur teilweise Entfernung des Kraniopharyngeoms, um diese Folgeerkrankungen aufgrund von operativ bedingten Verletzungen zu vermeiden.

Was bedeutet der noch vorhandene Tumorrest des Kraniopharyngeoms für die weitere Gesundheit und Entwicklung Ihres Kindes ?

Sollten Teile des Kraniopharyngeoms operativ nicht zu entfernen sein, so kann die Durchführung einer erneuten Operation, eine Bestrahlungstherapie oder weiteres Abwarten erwogen werden. Eine erneute Operation hat ein hohes Risiko, da zum einen nach der Erstoperation Narben entstehen, die es dem Operateur schwerer machen, in einer weiteren Operation die komplette Entfernung zu erzielen. Eine Strahlentherapie bietet die Möglichkeit, ein weiteres Wachstum des Tumorrestes möglichst effektiv zu verhindern. Das abwartende Verhalten hat den Vorteil, dass man erst bei weiterem Wachstum des Tumorrestes eine Entscheidung zur Behandlung treffen kann/muss.

Welche Entscheidung zur Behandlung bei verbliebenen Tumorrest ist nun zu empfehlen ?

Diese Frage ist aufgrund unserer heutigen Kenntnisse und der Ergebnisse vorangegangener Untersuchungen nicht sicher zu beantworten. Eine direkt nach der ersten Operation durchgeführte Bestrahlung des verbliebenen Resttumors hätte den Vorteil, dass ein weiteres Tumorwachstum und damit weitere Operationen vermieden werden. In Voruntersuchungen musste festgestellt werden, dass Patienten mit gravierenden Spätfolgen und Begleiterkrankungen mehr operative Eingriffe hinter sich hatten, als Patienten, die kaum unter Folgeerkrankungen litten. Bei Tumorwachstum würde die Bestrahlung darüber hinaus die wichtigste Behandlungsmöglichkeit darstellen.

Andererseits ist das Kraniopharyngeom eine Fehlbildung und kein bösartiger Krebs. Insofern ist es schwierig voraus zu sehen, ob der verbliebene Resttumor in Zukunft (wieder) wachsen wird. In der wissenschaftlichen Literatur wird die Wahrscheinlichkeit eines Wachstums des Tumorrestes auf lange Sicht zwischen 80% und 100% angegeben. In eigenen Untersuchungen haben wir ein Wachstum des Tumorrestes innerhalb der ersten vier Jahre nach Operation bei der Hälfte der Patienten festgestellt.

Was würden wir Ihnen hinsichtlich der weiteren Therapie vorschlagen?

Wir möchten Ihnen vorschlagen, die Frage des Zeitpunktes der Strahlentherapie bei Vorliegen eines Tumorrestes nach Operation randomisiert zu untersuchen. Was bedeutet eine **Randomisation** für Sie/ Ihr Kind und die weitere Therapie? Da wir Ihnen keine fundierte Empfehlung geben können, ob es besser wäre, sofort nach inkompletter Operation oder erst bei weiterem Wachstum des Tumorrestes zu bestrahlen, möchten wir diese Frage wissenschaftlich untersuchen. Bei dieser randomisierten Untersuchung würden wir, wie bei allen anderen Tumorerkrankungen üblich und mit Ihrer Zustimmung, die Entscheidung, wann die Bestrahlung des Tumorrestes erfolgen soll per Zufallsentscheid treffen. Nur so können wir mit Ihrer Hilfe in einigen Jahren die Frage beantworten, welcher Zeitpunkt der optimale ist für die Strahlentherapie eines Tumorrestes nach inkompletter Operation des Kraniopharyngeoms. Die Zufallsentscheidung betrifft den Zeitpunkt, an dem eine Strahlentherapie des Tumorrestes durchgeführt wird. Die durchzuführende Strahlentherapie ist bei bestehendem Tumorrest eine anerkannte und effektive Therapie, die weitere Folgeerkrankungen verhindern kann. Der Zeitpunkt, wann diese effektive Therapie zum Einsatz kommen soll, ist bislang unklar und würde durch Zufallsentscheidung bestimmt werden.

Für Patienten, die in die Gruppe mit früher Strahlentherapie nach Operation randomisiert werden, besteht die Möglichkeit, dass eine Bestrahlung auch in den Fällen durchgeführt wird, bei denen kein Wachstum des verbliebenen Tumorrestes auftritt. Untersuchungen haben allerdings gezeigt, dass dies auf lange Sicht nur auf weniger als 10% der Patienten zutrifft. Das geringe Risiko, dass in wenigen Fällen eine Bestrahlung durchgeführt wird, die im Nachhinein nicht notwendig gewesen wäre, ist aber gegenüber dem Risiko abzuwägen, dass eine späte Bestrahlung oder Operation bei Tumorwachstum eine ausgedehntere Therapie mit möglichen negativen Auswirkungen auf die Gesundheit und Heilungschancen nach sich ziehen kann.

Welche Vorteile hat eine Randomisation für Ihr Kind und für die wissenschaftliche Untersuchung ?

Die Randomisation, d.h. die Zufallsentscheidung hinsichtlich des Zeitpunktes der Strahlentherapie für Sie/ Ihr Kind nach inkompletter Entfernung des Kraniopharyngeoms hat in Anbetracht der aktuellen Kenntnisse aus internationalen Untersuchungen keinen Nachteil. Niemand weiß, welcher Zeitpunkt für die Strahlentherapie der optimale wäre, um Folgeerkrankungen zu vermeiden. Untersuchungen in der Vergangenheit deuten darauf hin, dass die Lebensqualität bestrahlter Patienten mit Kraniopharyngeom nicht niedriger war, als die Lebensqualität nicht bestrahlter Patienten. Um heraus zu finden, welcher Zeitpunkt der beste wäre, um die notwendige Bestrahlung durchzuführen, ist eine Zufallsentscheidung für die wissenschaftliche Untersuchung notwendig. Nur so ist es möglich, in einer Untersuchung heraus zu finden, welche Empfehlung hinsichtlich der Bestrahlung gegeben werden kann.

Für den Fall, dass Sie/ Ihr Kind in den Therapiearm mit direkt an die Operation anschließender Bestrahlung randomisiert wird, ist sichergestellt, dass die Planung und Durchführung der Bestrahlung durch ein Referenzzentrum mitbeurteilt und geprüft wird, damit die Bestrahlung höchsten Qualitätsstandards entspricht. Die gleichen Qualitätsstandards und Beurteilung durch das Referenzzentrum für Strahlentherapie ist gewährleistet, wenn Sie/ Ihr Kind in den Behandlungsarm mit späterer Bestrahlung randomisiert wird.

Gibt es Nachteile hinsichtlich der Behandlung für Ihr Kind, die bei Randomisation entstehen ?

Es entstehen Ihnen/ Ihrem Kind keine Nachteile hinsichtlich der Behandlung durch die Teilnahme an der Randomisierung !

Wenn Sie weitere Fragen zur geplanten Randomisation haben, stehen wir Ihnen für Rückfragen gerne zur Verfügung.

Prof. Dr. Hermann Müller, Studienleiter KRANIOPHARYNGEOM 2007, Klinikum Oldenburg, Dr.-Eden-Strasse 10, 26133 Oldenburg,
Tel.: 0441-4032072, Fax: 0441-4032789, E-Mail: kikra.doku@klinikum-oldenburg.de

Datum:
Sorgeberechtigte/r

Datum:
Patient/in

Datum:
Gesprächsführende/r Arzt/Ärztin

Datum:
Zeuge/Zeugin

**PATIENTEN EINES ALTERS 5 JAHRE ODER ÄLTER NACH INKOMPLETTER RESEKTION
Aufklärungsbogen zur Randomisation für Patienten 7 - 13 Jahre:****Prospektive, multizentrische Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom – KRANIOPHARYNGEOM 2007**

Studienleiter: Prof. Dr. med. Hermann Müller, Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Hämatologie/Onkologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg gGmbH, Dr.-Eden-Str.10, 26133 Oldenburg, Tel.: 0441-4032072, Fax: 0441-4032789, E-Mail: kikra.doku@klinikum-oldenburg.de

Patient/in:**geb. am**

Lieber Patient, liebe Patientin,

es ist Dir bekannt, dass Du an einer Geschwulst (Gewebe, das da nicht hingehört) leidest, die man Kraniopharyngeom nennt. Das ist ein schwieriges Wort. Deswegen nennen wir das Kraniopharyngeom einfach Kranio, so wie es auch die meisten Patienten nennen. Das Kranio ist keine Krebserkrankung und hat daher auch nicht die bösartigen Eigenschaften von Krebsgeschwulsten. Man weiß bis heute nicht, warum die Geschwulst entsteht. Es ist aber sicher, dass weder Du noch irgendjemand anderes etwas falsch gemacht hat, was dann zu der Entstehung der Geschwulst geführt hat. Das Kranio ist eine Fehlbildung, die wahrscheinlich ganz früh, zum Teil schon vor der Geburt entsteht. Das Kranio ist eine sehr seltene Erkrankung. In Deutschland erkranken ungefähr 30 Kinder- und Jugendliche pro Jahr daran.

Trotzdem muss man das Kranio als Erkrankung sehr ernst nehmen. Das Kranio liegt nämlich im Kopf hinter den Augen an einem Ort, wo sich viele wichtige Teile des Gehirns befinden. In direkter Nachbarschaft zum Kranio liegt der Sehnerv, mit dem man sieht. Die Hirnanhangdrüse liegt auch direkt neben dem Kranio. In dieser Drüse werden Hormone gebildet, die man braucht, um zu wachsen, in die Pubertät zu kommen und genügend Energie zu haben, um fit zu sein. Möglicherweise hattest Du schon solche Beschwerden, bevor das Kranio festgestellt wurde. Das kam wahrscheinlich daher, dass das Kranio gewachsen war und auf die Drüse und den Sehnerv gedrückt hat.

Das Kranio konnte in der Operation „leider“ nicht ganz entfernt werden.

Bei der Operation ist es nicht gelungen, das Kranio ganz heraus zu operieren. Im ersten Moment war das sicher eine Enttäuschung für Dich und Deine Eltern. Aber Du musst Dir klar machen, dass es zu gefährlich gewesen wäre, das Kranio ganz heraus zu schneiden. Weil viele wichtige Organe neben dem Kranio liegen, muss man ganz vorsichtig operieren, um nichts in der Nachbarschaft zu verletzen. Wenn das Kranio in die Nachbarschaft eingewachsen war, kann man die Geschwulst nicht ganz heraus schneiden, ohne dass die wichtigen Organe in der Nachbarschaft verletzt werden. Wir hoffen, dass Du verstehst, dass man das Kranio deswegen nicht ganz entfernen konnte, weil alle wollen, dass es Dir nach der Operation gut geht.

Was wird jetzt mit dem Rest des Kranios ?

Erst mal ist es wichtig, dass Du Dich gut erholst von der Operation. Aber wir müssen uns schon Gedanken machen, was mit dem Rest des Kranios passieren wird. Bei anderen Patienten hat man gesehen, dass der Rest des Kranios sehr häufig wieder anfängt zu wachsen. Deswegen ist es wichtig, gemeinsam mit Dir, Deinen Eltern und den Ärzten zu überlegen, was wir tun sollen.

Wenn noch ein Rest des Kranios nach der Operation geblieben ist, so kann man noch mal versuchen zu operieren. Eine weitere Operation ist meist nicht einfach. Nach der ersten Operation entstehen neben dem Kranio Narben, die es schwerer machen, im zweiten Versuch die Geschwulst ganz zu entfernen. Man kann den Rest des Kranios auch mit Strahlen behandeln ohne noch mal zu operieren. Bei einer Behandlung mit Strahlen werden von außen Röntgenstrahlen in den Kranioest gestrahlt.

Die Strahlen machen das Gewebe des Kranios kaputt. Du kennst vielleicht eine ähnliche Situation von Röntgenaufnahmen oder dem Computertomogramm (CT), die durchgeführt wurden, um Bilder zu machen.

Bei einer Bestrahlung werden die Röntgenstrahlen sehr viel höher dosiert, so dass der bestrahlte Rest danach nicht mehr wachsen kann. Du musst bei der Bestrahlung eigentlich nur für eine Minute ruhig liegen und darfst Dich nicht bewegen. Die Bestrahlungstherapie wird allerdings ca. 5-6 Wochen dauern, mit jeweils einer Bestrahlung pro Tag. Man bestrahlt nur den Kraniaorest.

Wann sollen wir anfangen mit der Strahlenbehandlung ?

Wann man den Rest des Kranios am besten mit Strahlen behandelt, weiß niemand genau. Die einen sagen, dass es besser ist, bald mit Strahlen zu behandeln, damit der Rest nicht wieder wächst. Wir wissen, dass ein zu langes Warten und mögliche weitere Operationen nicht so gut sind für Deine Gesundheit. Eine weitere Möglichkeit wäre, zu warten bis der Rest des Kranios wieder wächst und dann die Strahlentherapie durchzuführen. Was nun die bessere Entscheidung ist, weiß im Moment niemand. Deswegen wäre es auch viel verlangt, wenn Du das entscheiden solltest.

Unser Vorschlag

Da es keine sicheren Erfahrungen gibt, wann der beste Zeitpunkt wäre, würden wir den Zufall entscheiden lassen. Eine solche Zufallsentscheidung (auch Randomisation genannt) machen wir, um dann in Zukunft besser zu wissen, wann der beste Zeitpunkt wäre. Die Strahlenbehandlung ist in jedem Fall die Gleiche und wird in beiden Fällen gleich gut gemacht. Wir würden nur entscheiden, wann sie stattfindet. Entweder würden wir entscheiden, dass relativ bald nach der letzten Operation die Strahlenbehandlung begonnen wird, oder die Strahlentherapie wird erst später nach neuen Bildern bei Wachstum des Kraniaorestes beginnen.

Gibt es Vorteile oder Nachteile?

Nein. Es gibt keine Vor- oder Nachteile - egal, wie die Entscheidung zum Beginn der Strahlentherapie getroffen wird.

Wenn Du weitere Fragen hast, wende Dich bitte an Deine Ärzte oder melde Dich per Tel., Fax oder E-Mail:

Prof. Dr. Hermann Müller, Studienleiter KRANIOPHARYNGEOM 2007,
Klinikum Oldenburg, Dr.-Eden-Strasse 10, 26133 Oldenburg,
Tel.: 0441-4032072, Fax: 0441-4032789, E-Mail: kikra.doku@klinikum-oldenburg.de

Datum:
Sorgeberechtigte/r

Datum:
Patient/in

Datum:
Gesprächsführende/r Arzt/Ärztin

Datum:
Zeuge/Zeugin

Aufklärungsbogen für Erziehungsberechtigte und Patienten:

Pilotstudie zur Epidemiologie und Inzidenz von Hypophysenadenomen, Xanthogranulomen, Meningeomen und Zystischen Raumforderungen bei Kindern und Jugendlichen – **HIT-Endo**

Studienleiter: Prof. Dr. med. Hermann Müller,
 Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Hämatologie/Onkologie, Zentrum für Kinder- und
 Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg gGmbH, Dr.-Eden-Str. 10, 26133 Oldenburg
 Tel.: 0441-403-2072, Fax: 0441-403-2887, E-Mail: kikra.doku@klinikum-oldenburg.de

Patient/in:**geb. am**

Bei Ihnen/Ihrem Kind wurde die Diagnose eines Hypophysenadenoms, Meningeoms, Xanthogranuloms bzw. einer Zystischen Raumforderung gestellt. Diese 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/in

Datum:

 Gesprächsführende/r Arzt/Ärztin

Datum:

 Zeuge/Zeugin

Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 und zur Entnahme und Verwendung von Kraniopharyngeomgewebe, Zystenflüssigkeit, Liquor- und Blutproben zu wissenschaftlichen Zwecken:

Studienleiter: Prof. Dr. med. Hermann Müller,
Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Hämatologie / Onkologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg gGmbH, Dr.-Eden-Str. 10, 26133 Oldenburg
Tel.: 0441-403-2072, Fax: 0441-403-2789, E-Mail: kikra.doku@klinikum-oldenburg.de

Ich wurde mit dem vorangehenden Aufklärungsbögen und im persönlichen Gespräch über folgende Punkte informiert:

- Das Studiendesign der Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007, die Randomisation des Zeitpunktes der Bestrahlungstherapie bei Patienten, deren Kraniopharyngeom im Alter von 5 Jahren oder älter nicht ganz entfernt werden konnte,
- 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,
- Der Aufklärungsbogen wurde mir ausgehändigt.

Ich stimme einer Teilnahme an der Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 zu und gebe mein Einverständnis zur Entnahme und Verwendung von Kraniopharyngeomgewebe, Zystenflüssigkeit, Liquor und Blutproben zu wissenschaftlichen Zwecken.

Mein Einverständnis zu 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

Datum:
Patient/in

Datum:
Gesprächsführende/r Arzt/Ärztin

Datum:
Zeuge/Zeugin

Einverständniserklärung zur Weitergabe und Verarbeitung von Daten

Prospektive, multizentrische Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom – **KRANIOPHARYNGEOM 2007**,
Pilotstudie zur Erfassung der Häufigkeiten von Hypophysenadenomen, Meningeomen,
Xanthogranulomen und Zystischen Raumforderungen im Kindes- und Jugendalter – HIT-Endo

Studienleiter: Prof. Dr. med. Hermann Müller,
Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Hämatologie / Onkologie, Zentrum für Kinder- und
Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg gGmbH, Dr.-Eden-Str. 10, 26133 Oldenburg
Tel.: 0441-403-2072, Fax: 0441-403-2887, E-Mail: kikra.doku@klinikum-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. Studienleiter der Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007

Prof. Dr. Hermann Müller, Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Hämatologie / Onkologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg gGmbH, Dr.-Eden-Str. 10, 26133 Oldenburg, Tel.: 0441-403-2072, Fax: 0441-403-2789, E-Mail: kikra.doku@klinikum-oldenburg.de

2. Studienkoordinator im Referenzzentrum für den neurochirurgischen Bereich

Prof. Dr. Niels Sörensen, Abt. für Pädiatrische Neurochirurgie, Neurochirurgische Universitätsklinik, Josef-Schneider-Str. 11, 97080 Würzburg, Tel.: 0931-201-24804, Fax: 0931-201-24540, E-Mail: soerensen@nch.uni-wuerzburg.de

3. Referenzzentrum für Neuroradiologie

Frau Prof. Dr. Monika Warmuth-Metz, Abt. für Neuroradiologie der Julius Maximilians Universität Würzburg, Josef-Schneider- Str. 11, 97080 Würzburg (Leiter: Prof. Dr. med. Laslo Solymosi) Tel.: 0931-34799; Fax: 0931-34803, E-Mail: hit@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de

4. Deutsches Kinderkrebsregister (einschl. gutartiger Hirntumoren)

Dr. Peter Kaatsch, Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) des Universitätsklinikums Mainz, (Direktorin Frau Prof. Dr. Maria Blettner), Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz. Tel.: 06131-173111, Fax: 06131-174462, E-Mail: kinderkrebsregister@imbei.uni-mainz.de

5. Referenzzentrum Biometrie der Hirntumorstudien im HIT-Netzwerk

Dr. Andreas Faldum, Frau Dipl. math. oec. Angela Emser, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) des Universitätsklinikums Mainz, (Direktorin: Frau Prof. Dr. Maria Blettner), Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz. Tel.: 06131-17-3938, Fax: 06131-473938, E-Mail: faldum@imbei.uni-mainz.de; emser@imbei.uni-mainz.de

6. Hirntumorreferenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie

Prof. Dr. Torsten Pietsch, Institut für Neuropathologie, Universitätskliniken Bonn (Direktor: Prof. Dr. T. Pietsch), Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel.: 0228-287-16602, Fax: 0228-287-14331, E-Mail: neuropath@uni-bonn.de

7. Referenzzentrum für perkutane Strahlentherapie

Prof. Dr. Michael Flentje, Klinik für Strahlentherapie (Direktor: Prof. Dr. Michael Flentje), Josef-Schneider-Str. 11, 97080 Würzburg, Tel.: 0931-201-28891, Fax: 0931-201-28221, E-Mail: flentje@strahlentherapie.uni-wuerzburg.de

Dr. Fabian Pohl, Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg, Tel: 0941-944-7616, Fax: 0941-944-7612, E-mail: fabian.pohl@klinik.uni-regensburg.de

Prof. Dr. Rolf-Dieter Kortmann, Referenzzentrum für Hirntumoren, Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Leipzig, Stephansstr. 9a 04103 Leipzig, E-mail: rolf-dieter.kortmann@medizin.uni-leipzig.de

8. Referenzzentrum gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIT-Leben)

Frau Dr. Gabriele Calaminus, Klinikum und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Münster, 48129 Münster, Tel.: 0251-83-58060, Fax: 0251-83-57874, E-mail: padleben@uni-muenster.de

9. Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen (RISK)

Prof. Dr. Normann Willich, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Radioonkologie, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster, Tel.: 0251-8347384, Fax: -7355, E-mail: willich@uni-muenster.de

10. Telematik-Plattform

Prof. Dr. Michael Spitzer Institut für Informatik und Biomathematik, Universität Münster (Leiter: Prof. Dr. Wolfgang Köpcke), Domagkstr. 9, 48149 Münster, Tel.: 0251-83-55262, Fax: 0251-83-55277, E-Mail: imib.me@uni-muenster.de

11. Landeskrebsregister des jeweiligen Bundeslandes

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.

Die Auswertungen 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/in

Datum:
Gesprächsführende/r Arzt/Ärztin

Datum:
Zeuge/Zeugin

Aufklärungsbogen für Patienten / Eltern zur Endokrinologie

Warum brauchen manche Hirntumorpatienten Hormone, obwohl ihre Drüsen gesund sind ?

Prof. Dr. Hermann Müller, Oldenburg

Hormone werden von Drüsen gebildet und in die Blutbahn abgegeben, wo sie zu den Geweben transportiert werden, um dort ihre Wirkung zu entfalten. Es gibt viele Hormondrüsen an den verschiedensten Stellen des Körpers: z.B. die Schilddrüse im Halsbereich, die Nebenniere oberhalb der Nieren, die Hirnanhangdrüse, die sich im Bereich der Schädelbasis sozusagen hinter den Augen befindet, die Geschlechtsdrüsen (Hoden beim Mann und Eierstöcke bei der Frau).

Die Hormonproduktion der Drüsen geschieht so, dass die Hormone bei Bedarf schnell ausgeschüttet werden, die Hormonproduktion aber auch schnell wieder heruntergefahren werden kann, wenn kein Bedarf für das Hormon besteht. Diese schnelle Reaktion der Drüsen auf den jeweiligen Bedarf des Körpers für das entsprechende Hormon wird dadurch geregelt, dass es im Körper mehrere zentrale Meldestellen gibt, die registrieren, wie der Bedarf ist. An diesen Meldestellen, die sich überwiegend im Gehirn befinden, wird gemessen, wie viel Hormon gerade in der Blutbahn zur Verfügung steht und wie viel notwendig wäre, um einen ausreichenden Hormonspiegel zu haben. Wenn mehr Hormon benötigt wird, produzieren diese Meldestationen sogenannte „stimulierende Hormone“. Diese Eiweiße werden in die Blutbahn abgegeben, wandern zu den Drüsen und führen dort dazu, dass die Drüse bei Bedarf mehr Hormon produziert. Wird weniger Hormon benötigt, produziert die Meldestation weniger „stimulierendes Hormon“ und signalisiert der Drüse, dass weniger Hormon produziert werden soll.

Das **Schilddrüsenhormon** (Thyroxin) wird in der Schilddrüse (im Halsbereich) produziert und hat für den Körper die gleiche Bedeutung wie das Benzin für ein Auto. Fließt zu viel Thyroxin in den Körper läuft der Organismus „heiß“. Man schwitzt, das Herz schlägt schnell, der Darm verursacht Durchfälle, es kann zu Fieber kommen. Wird zu wenig Thyroxin produziert, bleiben die meisten Stoffwechselfvorgänge fast stehen. Man friert, ist verstopft, müde, träge und kommt kaum in die Gänge. Die Schilddrüse untersteht der Hirnanhangdrüse als Meldezentrum, das die Hormonproduktion durch das Thyroxin-stimulierende Hormon (TSH) reguliert.

Auch die **Sexualhormone** (Östrogen, Testosteron) werden nur dann ausgeschüttet, wenn die Meldestation in der Hirnanhangdrüse durch Ausschüttung von stimulierenden Hormonen (LH, FSH) dazu anregt. Bei Kindern fängt das in der Pubertät an. Bei Frauen regulieren diese Faktoren den Zyklus der Monatsblutungen. Ist die Regulation gestört, bleibt die Pubertät aus oder die Monatsblutungen treten nicht mehr auf.

Das Stresshormon **Kortison** wird von der Nebenniere dann ausgeschüttet, wenn die Hirnanhangdrüse den Bedarf registriert und von dort das stimulierende Hormon ACTH in die Blutbahn ausschüttet. Im Blut wird ACTH zur Nebenniere transportiert und führt zur Produktion des Stresshormons Kortison. Schwerer Stress liegt immer vor bei Operationen und hohem Fieber.

Das **Wachstumshormon** wird direkt in der Hirnanhangdrüse gebildet. Die Wachstumswirkung wird durch andere Eiweiße (IGFs) vermittelt. Die Ausschüttung des Wachstumshormons erfolgt immer nur kurz in Schüben und besonders nachts im Schlaf. Neben der Steigerung des Längenwachstums hat das Wachstumshormon aber auch noch viele andere wichtige Stoffwechselwirkungen (Muskelaufbau, Knochenverkalkung, Fettabbau). Aufgrund dieser Effekte wird es bei nachgewiesenem Mangel auch bei ausgewachsenen Patienten medikamentös gegeben.

Das **antidiuretische Hormon** (ADH; Medikament **Minirin**) wird im hinteren Teil der Hirnanhangdrüse gebildet und sorgt dafür, dass wir mit dem Urin nicht zuviel Wasser verlieren. Ein Mangel an ADH / Minirin führt immer dazu, dass literweise wasserklarer Urin gelassen wird. Um nicht auszutrocknen, verspürt man bei ADH-/Minirinmangel (Diabetes insipidus) großen Durst und muss zwangsläufig extrem viel trinken. Wird zuviel Minirin verabreicht, lässt man nur noch wenig, dunklen und konzentrierten Urin. Das Wasser kann sich im Körper ansammeln und wird dann im Gewebe abgelagert (Ödeme).

Bei Hirntumorerkrankungen sind in der Regel die Hormondrüsen im Körper (Schilddrüse, Nebenniere, Eierstöcke und Hoden) selbst nicht betroffen und GESUND !

Die Hirnanhangdrüse kann aber aufgrund ihrer Lage in der Schädelbasis durch den Hirntumor, Operationen oder eine Bestrahlung in der Funktion gestört sein. Die Ausschüttung der stimulierenden

Hormone versagt. Das führt dazu, dass die Drüsen nicht mehr ausreichend von der Hirnanhangdrüse zur Hormonproduktion angeregt werden. Bei solchen Ausfällen der Hirnanhangdrüse ersetzt man der Einfachheit halber nicht die ausgefallenen stimulierenden Hormone der Hirnanhangdrüse sondern die Hormone der gesunden, aber nicht ausreichend stimulierten Drüsen.

Pubertät und Fruchtbarkeit: Bei Kindern leitet man die Pubertät dadurch ein, dass man die Sexualhormone der Eierstöcke (Östrogen) bzw. der Hoden (Testosteron) medikamentös verabreicht. Das ermöglicht dann eine normale Pubertät. Aber die Eierstöcke und Hoden stellen bei Gabe der Sexualhormone die eigene Hormon- und Spermienproduktion bzw. den Eisprung ein. Für jugendliche und erwachsene Hirntumorpatienten ist es wichtig zu wissen, dass sie trotz der hormonellen Störung fruchtbar sein können, d.h. ein Kind zeugen bzw. schwanger werden können. Das funktioniert aber nur dann, wenn anstatt der Sexualhormone die stimulierenden Hormone der Hirnanhangdrüse (LH und FSH) als Medikament verabreicht werden. LH und FSH regen dann den Hoden nicht nur zur Testosteronproduktion sondern auch zur Spermienbildung an. Bei Frauen kommt es unter Gabe von LH / FSH zum Eisprung. Die Durchführung einer solchen Therapie ist aufwendig und wird im Erwachsenenalter bei Kinderwunsch durchgeführt.

Hormontherapie:

- **Wachstumshormon** wird einmal täglich vom Patienten bzw. den Eltern unter die Haut gespritzt. Ein Zusammenhang mit Tumorrückfällen wird nicht nachgewiesen. Der Beginn der Therapie sollte nach Abschluss der Tumorbehandlung individuell festgelegt werden. Behandelt wird zunächst bis zum Abschluss des Wachstums. Jährliche Handröntgenaufnahmen sind notwendig, um festzustellen, ob die Wachstumsfugen der Knochen noch offen sind.
- **Schilddrüsenhormon (Thyroxin)** wird 1x/Tag als Tablette geschluckt. Die Dosierung richtet sich nach der Konzentration des Schilddrüsenhormons im Blut (Kontrolle des freien Thyroxin im Blut).
- **Stresshormon (Hydrocortison)** wird als Tablette meist dreimal pro Tag (morgens, mittags, abends) genommen. Die Dosis muss bei großem körperlichem Stress (Operation, Fieber, Unfälle u.a.) **sofort verdreifacht** werden – sonst kann akute Lebensgefahr drohen (Addison-Krise)! Auch wenn wegen Durchfall oder Erbrechen die Hydrocortisoneinnahme nicht sicher gewährleistet ist, droht Gefahr – dann muss der Patient in die Klinik, um ihm das Hydrocortison ggf. vorübergehend über die Vene zu verabreichen. Auch im Alltag können sich besondere Stresssituationen ergeben (Sport, Prüfung, u.a.). Es ist wichtig, die Dosierung flexibel zu handhaben und in solchen vorhersehbaren Situationen das Hydrocortison vorübergehend zu steigern.
- **Minirin** wird als Tablette oder über die Nasenschleimhaut mittels Spray oder Rhinyle ca. 2-3 mal / Tag eingenommen. Bei großer Urin- oder Trinkmenge muss die Dosis eher gesteigert werden. Bei Wassereinlagerungen im Gewebe muss die Dosis eher vermindert werden. Die richtige Dosis wird im Alltag anhand der Trinkmenge und nicht anhand von Laborwerten bestimmt. Die „richtige Dosis“ kann sich häufig ändern, insbesondere wenn die Aufnahme über die Nasenschleimhaut z.B. bei Schnupfen verändert ist.
- **Sexualhormon (Testosteron beim Mann)** wird zur Einleitung und während der Pubertät über regelmäßige intramuskuläre Injektionen verabreicht. Im Erwachsenenalter kann die tägliche Testosterongabe mittels Pflaster oder Testosteroncreme über die Haut erfolgen. Die Hoden bleiben bei einer Testosterongabe so klein wie vor der Pubertät. Um Fruchtbarkeit zu erzielen, muss die Therapie im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter auf regelmäßige Gaben des „stimulierenden Hormons“ umgestellt werden (s.o.).
- **Sexualhormone (Östrogene und Gestagene bei der Frau)** werden in Form von Tabletten bzw. für Östrogen auch in Form von Tropfen täglich genommen. Am Ende der Pubertät wird eine „Pille“ genommen, die durch den Gestagenanteil zu Menstruationsblutungen führt. Um Fruchtbarkeit zu erzielen, muss die Therapie im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter auf regelmäßige Gaben des „stimulierenden Hormons“ umgestellt werden (s.o.).

Die verfügbaren Präparate sind sicher. Regelmäßige endokrinologische Kontrolluntersuchungen sind notwendig. Immer den Notfallausweis dabei haben!

12. Wissenschaftliche Begleituntersuchung:

12.1. Epigenetische Regulationsstörungen in der Entstehung von Kraniopharyngeomen

Priv. Doz. Dr. M. Frühwald, Ph.D.,

Universitätsklinikum Münster, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Kraniopharyngeome machen bis zu 5% aller ZNS-Tumoren des Kindes- und Jugendalters aus. Sie sind damit nach den astrozytären Tumoren, den Medulloblastomen und den Ependymomen die vierthäufigste Diagnosegruppe bei Kindern mit ZNS-Tumoren. Im Gegensatz zu den anderen erwähnten Entitäten ist wenig über die genetischen Grundlagen dieser Tumorgruppe bekannt. Screeninganalysen mittels zytogenetischer Methoden konnten Veränderungen der Chromosomen 2 und 12 nachweisen, betroffene Genloci wurden bislang nicht definiert. Eine Studie zu Mutationen des Tumor Suppressor Gens *TP53* zeigte lediglich Normalbefunde dieses Gens.

Histogenetisch leiten sich Kraniopharyngeome von Überresten der Rathke'schen Tasche ab. Es liegt somit nahe, dass Abweichungen der normalen embryogenetischen Steuerung der Entwicklung in eine Adeno- und Neurohypophyse eine wichtige Rolle in der Entstehung von Kraniopharyngeomen spielen. Mehrere Arbeitsgruppen konnten belegen, dass die Differenzierung und Spezifizierung von Vorläuferzellen des ZNS epigenetischen Steuermechanismen wie z.B. DNA-Methylierung und Histondeazetylierung unterliegen. Wir und andere Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass epigenetische Veränderungen in bestimmten ZNS-Tumoren ein häufig anzutreffendes Phänomen sind (1, 2). Die Analyse abweichender DNA-Methylierung in Kraniopharyngeomen könnte dazu beitragen die Ursachen dieser Tumoren besser zu verstehen. Klinische Relevanz können epigenetische Veränderungen sowohl in der Prognostik als auch in der Therapie erlangen. Die Methylierung einer Reihe von Genen konnte mit der Prognose einer Vielzahl verschiedener Tumoren in Verbindung gebracht werden (3). Sowohl Hemmstoffe von Histondeazetylasen als auch DNA Methyltransferasen befinden sich in Phase I und II Studien bei Patienten mit Therapieresistenten Malignomen, aber auch bei gutartigen Veränderungen wie z.B. der Sichelzellanämie.

Die Hypothese, dass abweichende Methylierung eine Rolle in der Entstehung von Kraniopharyngeomen spielt wird in einem Screeningansatz an Paraffingewebe von Kraniopharyngeomen überprüft. Nach Mikrodisektion repräsentativer Tumoranteile (Zusammenarbeit PD Dr. Hasselblatt, Institut für Neuropathologie, Münster) werden Kandidatengene mittels Methylierungsspezifischer PCR und quantitativer COBRA (Combined Bisulfite Restriction Analysis) untersucht. Zu den Kandidatengenen gehören sowohl bekannte Methylierungszielgene wie z.B. die Tumorsuppressoren *RASSF1A* und *p16^{INK4A}*; aber auch Gene, die eine Rolle in der Entwicklung der Hypophyse spielen. Nach einem ersten Screening werden relevante Gene an mikrodiseziertem Primärtumormaterial auf ihre Expression untersucht. Durch eine enge Verknüpfung mit den Datenbanken der Studie gelingt die Einordnung der molekularen Befunde in klinische Kontexte (Prognostik, potentielle Therapie bei inkomplett resezierten Tumoren...).

Die Analyse von epigenetischen Veränderungen verspricht Einblicke in die molekulare Pathogenese von Kraniopharyngeomen. Ein besseres Verständnis dieser Vorgänge soll letztlich zu Verbesserungen in der klinischen Versorgung dieser Patienten führen.

Referenzen

1. **Mühlich J, Schwering A, Grotzer M, et al.** Epigenetic repression of *RASSF1A* but not *CASP8* in supratentorial PNET (sPNET) and atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT) of childhood. *Oncogene*. 2006;25(7):1111-7.
2. **Costello JF, Frühwald MC, Smiraglia DJ, et al.** Aberrant CpG-island methylation has non-random and tumour-type-specific patterns. *Nat Genet*. 2000;24(2):132-8.
3. **Frühwald MC.** DNA methylation patterns in cancer : novel prognostic indicators? *Am J Pharmacogenomics*. 2003;3(4):245-60.

Wissenschaftliche Begleituntersuchung

12.2. Tumorsuppressor- und Onkogene bei Kraniopharyngeom

Prof. Dr. W. Kamps, E. de Bont, Universitätskinderklinik Groningen, Niederlande

In this proposal we formulate the following goals:

1. To find and characterize potential tumor suppressor genes and/or oncogenes in areas of chromosomal aberrations.
2. To integrate the candidate genes (in chromosomal losses and/or gains) with the results of proteomics and results of the kinomics (kinase array) to obtain insight in the involved pathways to ultimately find new biological treatment strategies.

Plan of investigation

We will start with array comparative genomic hybridisation (array CGH) patient craniopharyngeoma tissue samples in close collaboration UMCG and Klinikum Oldenburg. With this method we will be able to identify areas with consistent, recurrent chromosomal aberrations in craniopharyngeoma. Moreover, proteomics and kinomics will demonstrate specific activated proteins related to chromosomal losses and gains. The unique combination of array CGH, proteomics and kinomics will lead to a direct insight in biological processes in craniopharyngeoma tissues. By pathway analysis we will be able to relate these candidate genes (found by array CGH) to signaling pathways (found by proteomics and kinomics). We will link our results to biological inhibitors of signaling pathways. At this specific moment pharmaceutical industries have an increased interest and availability of biological inhibitors of signaling pathways. When interesting chromosomal targets are identified a FISH technique can help to identify the specific marker in a larger number of patient samples while parafine embedded tissue can be used.

So, it will be clear that defining chromosomal aberrations AND protein levels AND tyrosine kinase activity in identical craniopharyngeoma tissues will lead to better understanding of the crucial events in ontogenesis, biological behaviour, therapy response as well as will help to design more rationale refined treatment strategies for (subgroups of) children with craniopharyngeoma.

Samples/Patients

Patient samples: preferably fresh-frozen tissue samples for array CGH, proteomics and kinomics (n=10-15). In the near future it seems that array CGH on parafine embedded material will be possible (easier available). For all these patients clinical data including treatment, late effects, follow up and survival data are available from Oldenburg. New in this proposal is the integration of array CGH analysis (UMCG) and proteomics (UMCN) with kinase array results.

Methods

Array CGH: The whole genome array contains ~7000 clones (BAC/PAC libraries) of Dr P de Jong and the Sanger Institute resulting in a resolution of 0,5 MB as described in more detail by Kok (K. Kok et al, 2005). DNA of craniopharyngeoma tissue will be compared with normal reference DNA thereby identifying areas of gains and losses.

Proteomics: 2D gel electrophoresis combined with Surface Enhanced Laser Desorption Ionization and Time of Flight (SELDI-TOF) and Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization Time-Of-Flight Mass Spectroscopy (MALDI-TOF MS). LTQ Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass spectrometer (FTMS). (studies performed at University Medical Center St Radboud, Nijmegen; Dr. LP van den Heuvel; Dr. JL Loeffen).

Kinomics: whole genome kinome array of Prof M Peppelenbosch (UMCG) will be used.

Statistics

Array CGH: To determine significant DNA copy number changes in the tumor compared to the reference DNA, the software program Bluefuse (Bluegnome Ltd, Cambridge) will be used. Common regions of loss or amplification will be selected using the software program CGH miner.

Proteomics and Kinomics will be analyzed only as (activated) proteins related to specific chromosomal gains and losses.

Wissenschaftliche Begleituntersuchung

12.3. Angiogenetisches Profil

Prof. Dr. W. Kamps, E. de Bont, Universitetskinderkliniek Groningen, Niederlande

Purpose:

To investigate the angiogenic profile in craniopharyngeoma as a possible future target for risk assessment.

Methods and Statistics:

From representative small areas in biopsies of formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue blocks, a tissue micro array (TMA) consisting of at least three representative 0.6 mm cores will be constructed. This technique is available in the department of pathology (in collaboration with Dr W den Dunnen) at the UMCG. TMAs are a significant advance over previous attempts to put multiple samples in a single paraffin block or even to use one slide for each individual tumor for stainings. There are many potential benefits of using TMAs. For instance, the ability to screen large numbers of cases in a single staining run, thereby minimizing run-to-run variability in immunohistochemical staining. They dramatically decrease costs of conducting immunohistochemical studies and increase numbers of studies that can be performed on small pieces of tissue, by using small cores of tissue rather than cutting sections of every block for each study.

Immunohistochemical stainings will be assessed for VEGF A, B, C, D, VEGF Receptors 1 and 2 and neuropilin-1 receptor and phosphorylation specific antibodies will be used for VEGFR-2. To address the question whether tumor cells are positive or selected cell subpopulations such as endothelial cells, larger conventional slides will be stained in a selected number of cases. In these conventional stainings vessel density can be measured. Moreover, information about the vessel morphology will be gained by stainings for FVIII-related antigen, collagen for the basal membrane, and anti smooth muscle actin, desmin and PDGFR beta for pericyte coverage.

Correlations between staining results of the individual samples in TMA blocks will be accessible by the created worksheet with univariate and multivariate analyses (Liu et al 2002). Even with hierarchical clustering analysis we will be able to assess relatedness within groups of craniopharyngeoma based on their immunostaining.

The results will be correlated to clinical relevant parameters. Meaningful profiles can be used in the future to stratify patients to specific targeted therapies .

Patient samples: paraffin embedded material of patient craniopharyngeoma samples. Preferably 80-100 when TMA blocks can be used. For all these patients clinical data including treatment, late effects, follow up and survival data are available from Oldenburg.

Wissenschaftliche Begleituntersuchung

12.4. Aktivierung des WNT-Signalweges in Kraniopharyngeomen und ihre klinische Bedeutung

Prof. Dr. Torsten Pietsch, Institut für Neuropathologie, Universität Bonn

Kraniopharyngeome stellen die häufigsten nicht-neuroepithelialen Tumoren des Kindesalters dar. In dieser Altersgruppe ist zumeist die adamantinomatöse Variante anzutreffen; die papilläre Variante kommt dagegen fast nur im Erwachsenenalter vor.

Zur molekulare Pathogenese des Kraniopharyngeoms gab es über lange Zeit kaum Daten. Vereinzelt cytogenetische Analysen zeigten Abnormalitäten des Chromosoms 2 und 12. Im Jahre 2002 beschrieben Sekine et al. erstmals häufige Mutationen im β -Catenin im adamantinomatösen Subtyp des Kraniopharyngeoms, welche zu einer Aktivierung des WNT-Entwicklungskontrollsignalweges führen. Dieser Signalweg ist in der Entwicklung hochkonserviert. Onkogene Mutationen sind in verschiedenen Neoplasien identifiziert worden (z.B. im Hepatoblastom, Koch et al., 1999). Dieser Befund ist von Kato et al. und Buslei et al. bestätigt worden. Damit ist erstmals ein mit der Entstehung dieser Tumoren assoziierter Signalweg identifiziert worden. Die Mutationen betreffen Phosphorylierungsstellen im N-terminalen Bereich des Proteins, die für den erfolgreichen Abbau des Proteins verantwortlich sind. Mutierte Proteine sind stabilisiert und wirken onkogen. Die Mutationen betreffen unterschiedliche Aminosäuren, ihr Vorkommen und Art ist möglicherweise mit histologischen Merkmalen assoziiert (Kato et al., 2004).

Ziel der Untersuchung soll es sein, den Mutationsstatus des β -Catenins und die Aktivierung des WNT-Signalweges an einem größeren Kollektiv festzustellen, und mit histologischen sowie klinischen Daten der Patienten zu korrelieren.

Hierzu wird Paraffin-eingebettetes Material histologisch charakterisiert, einschließlich immunhistochemischer Verfahren (Cytokeratin, Ki-67). Aus Leerschnitten wird nach Laser-Capture-Mikrodissektion genomische DNA aus den epithelialen Tumorzellen extrahiert, und das β -Catenin mittels Amplifikation und Sequenzierung (insbesondere des Exon 3) auf Mutationen untersucht. Bei Abwesenheit von Mutationen erfolgt eine Analyse der Komplexpartner von β -Catenin (Axin-1, Axin-2, und APC).

Die Aktivität des Signalweges wird zum einen durch immunhistochemische Darstellung der nukleären Lokalisation des β -Catenins, zum anderen bei Asservierung von tiefgefrorenem, unfixiertem Material durch die Quantifizierung spezifischer Zielgene (DKK-1, AXIN-2) mittels Real-time PCR belegt (Koch et al. 2005).

Danach wird die Korrelation von Vorkommen und Art der Mutationen bzw. Aktivierung des Signalweges mit histologischen Parametern (z.B. Proliferation) und mit Verlaufsparemtern mittels geeigneter statistischer Verfahren analysiert. Die Untersuchungen können an einem repräsentativen Kollektiv die mögliche diagnostische und prognostische Wertigkeit der Aktivierung des WNT-Signalweges bei Kraniopharyngeomen belegen.

Die Untersuchung des Signalweges ist auch deshalb sehr interessant, da er durch neu-identifizierte niedermolekulare Substanzen spezifisch hemmbar ist, und somit ein mögliches therapeutisches Target bei diesen Tumoren darstellt.

Referenzen:

Buslei R, Nolde M, Hofmann B, Meissner S, Eyupoglu IY, Siebzehrubl F, Hahnen E, Kreutzer J, Fahbusch R. Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. *Acta Neuropathol.* 2005; 109(6):589-97.

Sekine S, Shibata T, Kokubu A, Morishita Y, Noguchi M, Nakanishi Y, Sakamoto M, Hirohashi S. Craniopharyngiomas of adamantinomatous type harbor beta-catenin gene mutations. *Am J Pathol.* 2002; 161:1997-2001.

Kato K, Nakatani Y, Kanno H, Inayama Y, Ijiri R, Nagahara N, Miyake T, Tanaka M, Ito Y, Aida N, Tachibana K, Sekido K, Tanaka Y. Possible linkage between specific histological structures and aberrant reactivation of the Wnt pathway in adamantinomatous craniopharyngioma. *J Pathol.* 2004; 203:814-21.

Koch A, Denkhau D, Albrecht S, Leuschner I, von Schweinitz D, Pietsch T. Childhood hepatoblastomas frequently carry a mutated degradation targeting box of the beta-catenin gene. *Cancer Res.* 1999;59:269-73.

Koch A, Waha A, Hartmann W, Hrychuk A, Schuller U, Waha A, Wharton KA Jr, Fuchs SY, von Schweinitz D, Pietsch T. Elevated expression of Wnt antagonists is a common event in hepatoblastomas. *Clin Cancer Res.* 2005;11:4295-304.

Tumorbank – Einsendebogen

Patientendaten:

Patientenetikett:

Name:.....

Vorname:.....

Geburtsdatum:.....

Geschlecht: []w []m

OP-Datum:.....

Diagnose:.....

[] Erstdiagnose [] Verlaufskontrolle [] Rezidiv [] nach Chemotherapie [] nach KMT

Therapie-Studie:.....

Bemerkungen (z.B. 2. Rez.):

.....

.....

Untersuchungsmaterial:

Entnahme-Datum:.....

Bitte ankreuzen:

Lokalisation:

0 Tumor

.....

0 Tumortupfpräparate

.....

0 Blut (Monovette grün) für DNA-Extraktion

0 Blut (Glasmonovette) für Leukozytenisolation und Serum

0 Serum

0 Normalgewebe

.....

0 tumorzellhaltiges Knochenmark für Molekularbiologie (nicht Immunfluoreszenz!, für IF per Express übersenden)

0 Sonstiges:.....

Ansprechpartner (+ Telefon-Nr.):

(Stempel)

Datum:.....

Unterschrift:.....

Adresse:

Prof. Dr. T. Pietsch

Institut für Neuropathologie der Universität Bonn

Sigmund-Freud-Str. 25

53105 Bonn

Tel.: 0228-287 4398

Kurzanleitung zur Materialasservierung

WICHTIG: *immer* mit sterilen Handschuhen arbeiten, *steriles* Skalpell, anatomische Pinzette etc. verwenden (zum Schutz vor RNAsen und zur Erhaltung der Sterilität).

1. Vorgehensweise bei resektablem Tumor:

Der Tumor soll vom Pathologen aufgeschnitten und verteilt werden (Resektionsränder, Nekrosen beachten, beim Neuroblastom noduläre Areale immer asservieren).

Mindestens zwei repräsentative Blöcke **A** und **B** entnehmen (möglichst mehr: **C**, **D**, Größe ca. 1cm³).

A und **B** jeweils in 4 Stücke teilen: **A1, A2, A3, A4** und **B1, B2, B3, B4**. Übriges Tumorgewebe bekommt der örtliche Pathologe zur Diagnostik.

A2, A3 und **A4:** in flüssigem Stickstoff einfrieren.

A1: zuerst 10 Tupfpräparate für FISH herstellen und dann das Stück in 4%Formalin für die Bestimmung des Tumoranteiles geben. Tupfpräparate beschriften und *lufttrocknen*.

Mit **B1, B2, B3** und **B4** wie mit den **A**-Stücken verfahren.

Falls bei einem größeren Operationspräparat der Pathologe nicht das gesamte restliche Tumorgewebe zur Diagnostik braucht, übrig gebliebenes Tumorgewebe klein schneiden, in 50 ml Becher einfrieren und versenden. *Welches Tumorgewebe zusätzlich eingefroren werden kann, entscheidet der Pathologe!*

2. Vorgehensweise bei nichtresektablem Tumor:

Die Aufteilung des Tumorgewebes hängt von der Größe der Biopsie ab und soll vom *Pathologen* vorgenommen werden. Falls möglich, sollte der Chirurg beim Neuroblastom 2 unterschiedliche Areale **A** und **B** (Größe ca. 1cm³) entnehmen. Abhängig von der Biopsiegröße einen Teil für die histologische Diagnostik asservieren und restliche Tumorteile tiefgefrieren (s. o.). Bei kleinen Biopsien entscheidet der Pathologen, wie viel Gewebe eingefroren werden kann, was möglichst geschehen sollte.

Hinweise zum Einfrieren in flüssigem Stickstoff:

- 50ml Becher mit flüssigem Stickstoff füllen.
- Mehrere 1,8ml Röhren (ROT) beschriften (Name, Geburtsdatum, Lokalisation (**A**, **B**), OP-Datum), aufschrauben und offen im flüssigen Stickstoff vorkühlen.
- Tumorteile wenn sie nicht in die 1,8 ml Röhren passen klein schneiden.
- Schockgefrieren durch Fallenlassen in flüssigen Stickstoff (*NICHT mit der Pinzette in den Stickstoff eintauchen und Stücke NICHT an der Gefäßwand haften lassen!*).
- 1,8ml Röhren aus dem flüssigen Stickstoff nehmen.
- Gefrorene Stücke in 1,8ml Röhren überführen und verschließen (es darf KEIN flüssiger Stickstoff mehr in den Röhren sein!). Uhrzeit notieren.
- Verschlossene Röhren mit Tumorstücken in flüssigem Stickstoff gefroren halten.
- Falls erforderlich: Lagerung bis zum Versand bei -70 bzw. -80°C.

Vergleichsblut und Normalgewebe:

5-10ml peripheres Blut in Citrat-Monovette (grün) abnehmen und in flüssigem Stickstoff einfrieren.

4ml Blut in Glasmonovette (blau-schwarzer Stopfen) füllen. NICHT einfrieren, sondern im Deckel der Tumorbox ungefroren verschicken.

Vergleichsgewebe evt. klein schneiden und ebenfalls in flüssigem Stickstoff in 1,8ml Röhren (GRÜN) einfrieren.

Versand

Tiefgefrorene Tumorstücke (in 1,8ml Röhren), Normalgewebe und Citratblut auf Trockeneis in der Tumorbox per Express versenden. Kammer in der Tumorbox komplett mit Trockeneis füllen.

Tumortupfpräparate und Glasmonovette in den Deckel der Tumorbox (4°C) legen.

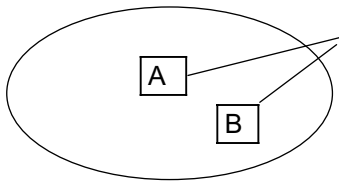
Anleitung zur Asservierung von Tumormaterial

A. Benötigtes Material

1. diese Anleitung
2. Tumorgewebe-Set:
 - 20 Superfrost-Objekträger für Tumortupfpräparate
 - 5 Objekträger-Boxen
 - 1 50 ml Becher für das Handling mit flüssigem Stickstoff
 - 7 1,8 ml Standröhrchen für tiefgefrorenes Frischgewebe (6 x ROT für Tumor, 1 x GRÜN für Normalgewebe)
 - 1 5 ml Citrat-Monovette für Vergleichsblut (DNA-Extraktion)
 - 1 4ml Glasmonovette (blau-schwarzer Stopfen) für Leukozytenisolation
 - 1 Einsendebogen
3. Bleistift und Permanentmarker (fein) zum Beschriften von Objekträgern und Röhrchen
4. Tumorbox
5. Sterile Kompressen, Skalpell, Pinzette, Handschuhe, Deuwer für Stickstoff
Die Sicherheitsvorschriften beim Arbeiten mit flüssigem Stickstoff müssen eingehalten werden.

B. Vorgehensweise

A/ und B werden vier gleiche Stücke geteilt, mindestens zwei Tumorstücke A/B sollten von morphologisch unterschiedlichen Arealen entnommen werden.



1	2
3	4

1 bevor das Tumorstück in Formalin fixiert wird (für Histologie, örtlicher Pathologie), 10 Tupfpräparate (z. B. für FISH) machen
2,3,4 Einfrieren in flüssigem Stickstoff

Resektabler Tumor:

1. Aufteilen des Tumormaterials

Gemeinsam mit dem zuständigen Pathologen Tumor aufschneiden, der Pathologe soll die Aufteilung des Tumors vornehmen. Gewebeprobe aus unterschiedlichen, aber mindestens zwei repräsentativen Arealen gewinnen **A** und **B** (Größe 1 cm³, wenn möglich mehr Tumorzellen gewinnen: **C**, **D** etc.; nicht vom Tumorrand (Resektionsränder!), kein Bindegewebe, keine nekrotischen Bezirke asservieren, beim Neuroblastom noduläre Areale immer asservieren). Falls mehr Stücke (C, D) gewonnen werden, neues Tumor-Röhrchenset verwenden. Die Stücke dann jeweils in 4 gleiche Stücke **A1**, **A2**, **A3**, **A4** und **B1**, **B2**, **B3**, **B4** (**C1**, **C2**, **C3**, **C4** etc.) teilen. Vor der Weiterverarbeitung vorsichtig steril Blut vom Tumorgewebe abtupfen. So schnell wie möglich verarbeiten (optimal: innerhalb von 30 Minuten nach der chirurgischen Entnahme). Übriges Tumorgewebe für die histologische Diagnostik in Formalin geben (örtlicher Pathologe). Falls bei einem größeren Operationspräparat der Pathologe nicht das gesamte restliche Tumorgewebe zur Diagnostik braucht, übrig gebliebenes Tumorgewebe klein schneiden, in 50 ml Becher einfrieren und versenden. Welches Tumorgewebe zusätzlich eingefroren werden kann, entscheidet der Pathologe!

2. Frischgewebe schockgefrieren

50 ml Becher mit flüssigem Stickstoff füllen und Deckel locker auflegen, damit die Verdunstung gering bleibt, jedoch auch kein Druck entsteht.
1,8 ml Standröhrchen (rot) mit Namen, Geburtsdatum, Operationsdatum und Tumorlokalisierung (**A2**, usw.) beschriften.
Danach aufschrauben. Deckel auf sterile Komresse legen, Röhrchen im Deuwer mit flüssigem Stickstoff vorkühlen.
Kompressen, Pinzette und Skalpell steril auspacken und bereitlegen.
Sterile Handschuhe anziehen (zum Schutz des Gewebes vor RNAsen an den Händen und zur Erhaltung der Sterilität)
Tumorteile **A**, **B** in 4 Teile **A1**, **A2**, **A3**, **A4**, **B1**, **B2**, **B3** und **B4** teilen (s. Skizze) und **A2**, **A3**, **A4**, **B2**, **B3**, und **B4** rasch, steril schockgefrieren. Falls die Stücke nicht in die Röhrchen passen teilen bzw. in kleine Stücke schneiden.

Schockgefrieren des Gewebes durch Fallenlassen der Tumorstücke in den flüssigen Stickstoff (im 50ml Becher). Dabei *nicht* mit der Pinzette eintauchen, weil dabei das Tumorgewebe an der Pinzette haften bliebe. Darauf achten, dass die Gewebestücke *nicht* an der Wand des 50 ml Bechers haften.

Aus vorgekühlten 1,8 ml Röhrchen flüssigen Stickstoff dekantieren. Dabei darauf achten, dass sich kein flüssiger Stickstoff mehr im 1,8ml Röhrchen befindet.

Schockgefrorenes Tumorgewebe aus dem 50ml Becher in die roten 1,8 ml Röhrchen transferieren, dabei nach **A** und **B** trennen, verschließen (Schraubdeckel) und im flüssigen Stickstoff gefroren halten.

Auf dem Einsendebogen die Dauer vom Zeitpunkt der Entnahme des Tumorgewebes bis zum Einfrieren notieren.

3. Herstellung von Tupfpräparaten und Formalinfixierung von Gewebe

2 Gefäße für die Histologie mit Namen, Geburtsdatum und Operationsdatum beschriften und mit gepufferter 4%iger Formalinlösung füllen. (Diese Gefäße sind nicht im Tumorgewebe-Set enthalten.)

Von den Tumorteilen **A1** und **B1** jeweils zehn Tumortupfpräparate herstellen. *Behutsames* Abtupfen der oberflächlichen Zellschicht der Tumorprobe auf *Superfrost-Objektträger* (ca. 6 Tupfungen pro Schnittfläche, max. 10 Objektträger pro Stück, nicht wischen). Präparate beschriften und *lufttrocknen*.

Danach die Tumorteile **A1** und **B1** unzerkleinert (!) in je 1 Histologiegefäß mit 4%iger Formalin-Lösung einbringen für den örtlichen Pathologen zur Bestimmung des Tumorzellgehalts.

Nichtresektabler Tumor:

1. Aufteilung des Tumormaterials

Die Aufteilung des Tumorgewebes hängt von der Größe der Biopsie ab und soll vom *Pathologen* vorgenommen werden. Falls möglich, sollte der Chirurg beim Neuroblastom 2 unterschiedliche Areale **A** und **B** (Größe ca. 1cm³) entnehmen. Vor der Weiterverarbeitung vorsichtig und steril Blut vom Tumorgewebe abtupfen. Abhängig von der Biopsiengröße einen Teil für die histologische Diagnostik asservieren und restliche Tumorteile tiefgefrieren (s. o.). Bei kleinen Biopsien entscheidet der Pathologen, wie viel Gewebe eingefroren werden kann, was möglichst geschehen sollte.

2. und 3. Verfahren wie bei resektablem Tumor.

C. Gewinnen von Vergleichs-DNA u. Leukozyten aus Citratblut u./o. Normalgewebe

Blut:

5-10 ml Begleitblut vom Patienten in Vacutainer-Citrat-Monovetten (**grün**) gewinnen, gut durchmischen (nicht schütteln) und unsepariert im Thermogefäß mit flüssigem Stickstoff einfrieren.

Tumorarten: alle

Glasmonovette (blau-schwarzer Stopfen) mit 4ml Blut füllen. Die Glasmonovette **NICHT** tiefrieren sondern im Deckel der Tumorbox (zusammen mit Tumortupf) verschicken.

Tumorarten: alle

Normalgewebe:

Wenn bei der gleichen Operation (z.B. Nephrektomie, Leberteilresektion) normales Gewebe aus chirurgisch technischen Gründen mitentfernt werden **muss**, eignet sich dies als Vergleichsgewebe noch besser. **Das darf aber keinesfalls zu einer zusätzlichen Resektion oder Erweiterung der Resektionsränder führen.**

Tumorarten: alle

Das Vergleichsgewebe wird wie das Tumorgewebe im **grünen** Röhrchen in flüssigem Stickstoff eingefroren.

D. Versand

1. Einsendebogen vollständig ausfüllen und mit dem Material in der Tumorbox an das zuständige Labor senden.
2. Tumorteile **A1** und **B1** bzw. **C1**, **D1** usw. (in 4% Formalin) und übriges Tumorgewebe vom zuständigen örtlichen Pathologen befunden lassen, evtl. mit Bitte um Referenzhistologie.
3. Schockgefrorene Tumorteile **A2**, **A3**, **A4** sowie **B2**, **B3**, **B4** (evtl. **C2**, **C3**, **C4** etc.) und Vergleichsblut bzw. Normalgewebe bis zum Versand bei -70 bzw. -80°C oder in flüssigem Stickstoff lagern. Der Versand erfolgt per Express tiefgefroren auf Trockeneis in der Tumorbox an das zuständige molekulargenetische Labor. Die gesamte Kammer der Tumorbox muss mit Trockeneis aufgefüllt werden. Die luftgetrockneten Tumortupfpräparate, Glasmonovette und evtl. Serum, Knochenmark im Deckel der Tumorbox (nicht auf Trockeneis) beilegen.

Adresse:

Prof. Dr. T. Pietsch
Institut für Neuropathologie der Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel.: 0228-287 16602

Standardisierte Rehamassnahmen

Eine der Hauptaufgaben der vorliegenden Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 ist die Untersuchung der Spätfolgen und Lebensqualität nach Behandlung eines Kraniopharyngeoms im Kindes- und Jugendalter. Ziel ist es, anhand der festgestellten somatischen und intellektuellen / kognitiven Spätfolgen Problembereiche für Kraniopharyngeompatienten zu definieren, die Unterstützungsmassnahmen zur Erreichung eines Rehabilitationserfolges notwendig machen. Darüber hinaus 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 wurde ein standardisiertes Konzept erarbeitet, das seit 5 Jahren erfolgreich eingesetzt wird. Erste Auswertungen der bisherigen Therapieerfolge deuten auf eine hohe Erfolgsrate und gute Akzeptanz hin.

Patienteninformation zu Reha-Maßnahmen für Kraniopharyngeompatienten Therapiekonzept der Klinik Hochried, Hochried 1-12, 82418 Murnau

Die Rehabilitation von Kindern- und Jugendlichen nach Kraniopharyngeomkrankung wirft häufig große Probleme auf, die bedingt werden durch Konzentrations- und Gedächtnisprobleme, Sehbeeinträchtigungen, 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 Kraniopharyngeom entwickelt. Wir hoffen, dass diese Reha-Maßnahmen erfolgreich verlaufen, weil sie speziell auf Kraniopharyngeompatienten, deren Familie und die besonderen Probleme bei dieser Erkrankung ausgelegt sind:

- Die Kleingruppen setzen sich ausschließlich aus Patienten vergleichbaren Alters mit derselben (Kraniopharyngeom) 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. Eine 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 sind 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 Kraniopharyngeompatienten 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.

Wir verweisen auf die Homepage der Kinderklinik Hochried: <http://www.klinikhochried.de>. Unter der Tel.: 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. Checklisten

13. 1. Checkliste: Präoperative Diagnostik

Anthropometrische Befunde (s. Seite 52):

- Körpergewicht
- Körperhöhe
- Pubertätsstadium n.Tanner (PH I-IV, B I-IV)

Ophthalmologische Befunde (s. Seite 54):

- Visus
- Augenhintergrund
- Gesichtsfeld

Bildgebung (s. Seite 53):

- MRT vor und nach Kontrastmittel
- CT ohne Kontrastmittel (obligat!)

Laboruntersuchungen (s. Seite 55):

- Diabetes Insipidus Diagnostik (Trink-/Urinmenge, spez. Gew. im 1.Morgenurin)
- Prolaktin im Serum
- Alpha-Fetoprotein, beta-HCG im Serum
- Schilddrüsenwerte (fT4, TSH)
- Cortisoltagesprofil Speichel bzw. Serum oder freies Cortisol 24h-Sammelurin

Dokumentationsbögen (s. Seite 155ff):

- Meldebogen (s.Seite 153f), an das Deutsche Kinderkrebsregister senden)
- Ersterhebungsbögen 1-4, ggf. 8

Funktionelle Kapazität (s. Seite 58, 129)

- Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg (FMH)

Neuropsychologische Befunde (s. Seite 58ff): (wenn möglich!)

- Bayley Scale of Infant and Toddler Development III (BSID III)
- Coloured Progresses Matrices (CPM/SPM)
- Kaufmann-Assessment-Battery for Children (K-ABC)
- Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIK IV/HAWIWA/WIE)
- Developmental Test of Visual-Motor-Integration (VMI)
- Continuous Performance Test (CPT)
- Child-Behavior Checklist (CBCL)

Lebensqualität (s. Seite 61): (wenn möglich!)

- PEDQOL 8-18 Jahre (Kinder und Elternversion)
- PEDQOL 4-7 Jahre (Kinder und Elternversion)
- SDQ (Kinder und Elternversion)
- HIT-Leben (Elternversion)

Intraoperative Entnahme und Asservierung von Liquor/Zystenflüssigkeit/Gewebe zum Aufbau einer Tumorbank (Versand an Adresse s. Seite 115)

13.2. Checkliste: Postoperative Diagnostik

Programm für Kontrolluntersuchungen 3 Mo nach OP

- MRT-Verlaufskontrolle + ggf. CT
- Baselineuntersuchung – Lebensqualität - (PEDQOL) 3. Monat (60-90 Tg)
- Rücksendung des ausgefüllten PEDQOL Bogens an die Studienzentrale Oldenburg
- Neuropsychologie (s. Instrumetarium Seite 58ff)
- Spätester Zeitpunkt (!) für eine Meldung des Patienten zur Randomisation ! (nach inkompletter Resektion im Alter $\geq 5J.$)

	3 Mo postOP	4-6 Mo. postop.	____.Jahr (jährliche Kontr.)
Anamnese			
Zwischenanamnese	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Klinische Untersuchung			
Anthropometrie		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neurologie	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
Ophthalmologie	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
Neuropsychologie (s. Seite 58ff)			
BSID III	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
CPM/SPM	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
K-ABC	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
HAWIK IV/HAWIWA/WIE	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
VMI	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
CPT	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
CBCL	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
Lebensqualität (s. Seite 61)			
PEDQOL 8 -18 Jahre	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
PEDQOL 4 -7 Jahre	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
SDQ	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
CHQ	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
Lebenssituation	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
Funktionelle Kapazität (s.Seite 58, 129)			
FMH	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
Laboruntersuchungen (s. 64)			
Endokr. Basalwerte (fT4, TSH, Cortisol, IGF-I)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Stimulationstestung (erst ab 6 Mo post OP)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bildgebende Diagnostik (s.Seite 57)			
Schädel-MRT	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
kranielles CT (bei Bedarf, d.h. Verkalkungen)	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
Dokumentation			
Statuserhebungsbogen (Form 6, Seite 161)			<input type="radio"/>
Verlaufsdokumentation (Form 5, Seite 160)			<input type="radio"/>
Ggf. bzw. bei durchgeführter Therapie:			
<input type="radio"/> Therapiedokumentation Strahlentherapie (Form 3, Seite 158)			
<input type="radio"/> Einsendebogen Neuroradiologie (Form 7, Seite 162)			
<input type="radio"/> Radiologische Kontrolle bei Tumorrest alle 3 Monate			

14. Testanleitungen

Releasinghormontests zur Prüfung der hypothalamisch-hypophysären Achsen (GnRH-, TRH-, CRH- und GHRH-Test) (Sippel 2005)

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 (Thyreoida-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 Krampfbereitschaft 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.

Clonidin-Test (Sippell, 2005)

Testprinzip: Clonidin ist ein zentraler alpha-adrenerger Agonist. Der Anstieg nach Clonidinstimulation des Wachstumshormon (GH) wird nicht durch GHRH vermittelt. Clonidin ist neben dem GHRH-Arginin-Test der stärkste pharmakologische GH-Stimulus in der klinischen Anwendung.

Kontraindikationen: Keine.

Vorbereitung und Durchführung: Legen eines venösen Zugangs eine Stunde vor Testbeginn. 1. Blutentnahme für die Bestimmung von GH (=0-min-Wert). Danach orale Gabe von Clonidin in einer Dosis von 0.075 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF). Weitere Blutentnahmen für die GH-Bestimmung nach 30, 60, 90 und 120 Minuten. Parallel erfolgen Blutzuckerbestimmungen.

Symptome: Müdigkeit, Somnolenz. Mit dem Auftreten von Hypoglykämien muss bei 2-3% der Patienten gerechnet werden (im Verlaufsprotokoll protokollieren). Eine Beobachtung des Patienten ist während und auch nach dem Test notwendig.

Beurteilung: Ein GH-Anstieg auf $> 15 \text{ ng/ml}$ nach 60-90 min gilt als Normalbefund.

Klinische Bemerkungen: Die verwendete Clonidin-Dosis von 75 ug/m^2 verursacht in der Regel keinen Blutdruckabfall. Ein Blutdruckabfall ist erst nach einer Dosis von 0.15 mg Clonidin pro m^2 KOF zu erwarten. Die intraindividuelle Reproduzierbarkeit des Clonidin-Testes ist etwas besser als die des Arginin-Testes. Auch beim Clonidintest ist mit falsch niedrigen GH-Anstiegen zu rechnen. Allerdings gehen die Angaben in der Literatur hierzu weit auseinander. Die Sensitivität und Spezifität zum Nachweis eines Wachstumshormonmangels liegt im Bereich des Arginintestes.

Clonidin-Test: Datum des Tests:

Körpergewicht: Körperhöhe: Körperoberfläche: ____ m^2 KO

Untersucher: Schwester: Pat./Eltern aufgeklärt? ja nein

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

1.BE: GH 60 Min. vor **oral** Clonidingabe (1.5 ml Blut) + BZ (____ mg/dl)

75 ug Clonidin / m^2 KOF per os = ____ ug Clonidin oral (Zeit: ____ Uhr)

2.BE: 30 Min. nach Clonidineinnahme 1,5 ml BZ ____ mg/dl, Zeit: ____ Uhr

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

4.BE: 90 Min. nach Clonidineinnahme 1,5 ml BZ ____ mg/dl, Zeit: ____ Uhr

5.BE: 120 Min. nach Clonidineinnahme 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 Entlassung des Patienten ist erst möglich, wenn der Patient vollständig wach und beschwerdefrei ist und eine altersentsprechende Mahlzeit verzehrt hat.

Desmopressin / DDAVP-Test (Sippell, 2005)

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 gleichzeitiger exakter Bestimmung der Trink- und Urinmenge.

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 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ KO für Säuglinge; 2 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ KO für Kinder).

Arginin-Infusions-Test (Sippell, 2005)

Testprinzip: Die Aminosäure Arginin stimuliert die Wachstumshormon-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 (Hindmarsh 1995; Tassoni 1990).

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 Stoffwechsellaage.

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).

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:

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 mg/dl <5.55 mmol/l	<100 mg/dl <5.55 mmol/l
nach 2 Stunden	<140 mg/dl <7.8 mmol/l	<120 mg/dl <6.7 mmol/l	<140 mg/dl <7.8 mmol/l
gestörte Glukosetoleranz Nüchtern	<140 mg/dl <7.8 mmol/l	< 120 mg/dl <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 mg/dl 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 mg/dl >6.7 mmol/l	>120 mg/dl >6.7 mmol/l
nach 2 Stunden	>200 mg/dl >11.1 mmol/l	>180 mg/dl >10.0 mmol/l	>200 mg/dl >11.1 mmol/l

15. Liste der Studienkommissionsmitglieder:**Prof. Dr. med. Markus Bettendorf**

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Stoffwechselforschung Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 153, 69120 Heidelberg, Tel.: 06221 – 568473, Fax: 06221 - 56-5565, E-Mail: Markus.Bettendorf@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Jürgen Brämwig

Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Universitätsklinik Münster, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster, Tel.: 0251-8347750, Fax: 0251-8347735, E-Mail: bramswi@uni-muenster.de

Dr. med. Gabriele Calaminus,

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Universitätsklinikum Münster, Domagkstr.24, 48149 Münster, Tel.: 0251-83-58060, Fax: 0251-83-57874, E-Mail: padleben@uni-muenster.de

Dr. med. Frank Deinlein,

Universitäts-Kinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Tel.: 0931-201-27839, Fax: 0931-201-27772, E-Mail: deinlein@mail.uni-wuerzburg.de

Dr. med. Friedrich Ebinger,

Universitätskinderklinik, Abt. Kinderneurologie, Im Neuenheimer Feld 150, 69120 Heidelberg, Tel: 06221-562311, Fax: 06221-565744, E-Mail: Friedrich.Ebinger@med.uni-heidelberg.de

Dipl. math. oec. Angela Emser,

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz Tel.: 06131-172433, Fax: 06131-17472268, E-Mail: emser@imbei.uni-mainz.de

Dr. rer. nat. Andreas Faldum,

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz Tel.: 06131-173938, Fax: 06131-17472268, E-Mail: faldum@imbei.uni-mainz.de

Prof. Dr. med. Michael Flentje,

Klinik für Strahlentherapie, Josef-Schneider-Str. 11, 97080 Würzburg, Tel.: 0931-201-28891, Fax: 0931-201-28221, E-Mail: flentje@strahlentherapie.uni-wuerzburg.de

PD Dr. med. Michael Frühwald Ph.D.,

Universitätskinderklinik Münster, Albert-Schweitzer-Strasse 33, D-48149 Münster Tel: 0251-83 –45644 Fax: 0251-83- 47828, E-Mail: fruhwald@uni-muenster.de

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.: 06841-1628397, Fax: 06841-1628302, 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.: 03045066261, Fax: 03045066926, E-Mail: annette.grueters@charite.de

Prof. Dr. med. Berthold P. Hauffa,

Universitätsklinikum Essen, Zentrum für Kinderheilkunde, Hufelandstraße 55, 45122 Essen, Tel: 0201 723 3370, Fax: 0201 723 3370/3371, E-Mail: berthold.hauffa@uni-essen.de

Prof. Dr. med. Rolf-Dieter Kortmann,

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Leipzig,
Stephanstr. 9a, 04103 Leipzig Tel: 0341-9718400, Fax: 0341-9718409
E-Mail: rolf-dieter.kortmann@medizin.uni-leipzig.de

Dr. med. Jürgen Krauß,

Abteilung für Pädiatrische Neurochirurgie, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Josef-Schneider-Str.
11, 9780 Würzburg, Tel.: 0931 201-24587, Fax: 0931-201-24540, E-Mail: krauss_j@nch.uni-
wuerzburg.de

PD Dr. med. Volker Mall,

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Mathildenstr. 1,
79106 Freiburg, Tel: 0761-270-4310, Fax: 0761-270-4344, E-Mail: volker.mall@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Hermann Müller,

Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Hämatologie/Onkologie, Zentrum für Kinder- und
Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg, Dr.-Eden-Strasse 10, 26133 Oldenburg,
Tel.: 0441-403-2072, Fax: 0441-403-2789, E-Mail: mueller.hermann@klinikum-oldenburg.de

Prof. Dr. med. Florian Heinen,

Zentrum für Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie, Dr. von Haunersches Kinderspital,
Lindwurmstr. 4, 80337 München, Tel: 089-5160-7851, Fax: 089-5160-7745, E-Mail:
florian.heinen@med.uni-muenchen.de

Prof Dr. med. Torsten Pietsch,

Hirntumor-Referenzzentrum, Institut für Neuropathologie der Universität,
Sigmund-Freud-Str. 25, D-35105 Bonn, Tel: 0228-287-16602, Fax: 0228-287-14331, E-Mail: pietsch-
t@uni-bonn.de

Dr. med. Fabian Pohl,

Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Regensburg Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053
Regensburg, Tel.: 0941-944-7616, Fax: 0941-944-7612, E-Mail: fabian.pohl@klinik.uni-regensburg.de

PD Dr. med. Christian Roth,

Pediatrics, Division of Endocrinology, Seattle Children's Hospital Research Institute,
1900 Ninth Avenue, Seattle, WA 98101, USA, E-Mail: christian.roth@seattlechildrens.org

Prof. Dr. med. Niels Sörensen,

Abteilung für Pädiatrische Neurochirurgie, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Josef-Schneider-Str.
11, 97080 Würzburg, Tel.: 0931-201-24804, Fax: 0931-201-24540, E-Mail: soerenzen@nch.uni-
wuerzburg.de

Dr. med. Edith Waldeck,

Kinderklinik Hochried, Hochried 1-12, 82418 Murnau,
Tel.: 08841-474-1116, Fax: 08841-474-222, E-Mail: waldeck@klinikhochried.de,

Prof. Dr. med. Martin Wabitsch,

Universitätskinderklinik Ulm Prittwitzstr. 43, 89075 Ulm,
Tel: 0731/502-7790, Fax: 0731/502-7789, E-Mail: Martin.Wabitsch@medizin.uni-ulm.de

Prof. Dr. med. Monika Warmuth-Metz,

Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Str. 11, 97080
Würzburg, Tel.: 0931-201-34799; Fax: 0931-201-34628 E-Mail: warmuth@neuroradiologie.uni-
wuerzburg.de

Dipl. Psych. Andreas Wiener,

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinikum Münster, Domagkstr.24, 48149 Münster,
Tel.: 0251-83-52424, Fax: 0251-83-57874, E-Mail: padleben@uni-muenster.de

16. Prüfervereinbarung

Prospektive, multizentrische Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom – KRANIOPHARYNGEOM 2007

Pilotstudie zur Erfassung der Häufigkeiten von Hypophysenadenomen, Meningeomen, Xanthogranulomen und Zystischen Raumforderungen im Kindes- und Jugendalter – HIT-Endo

Studienleiter: Prof. Dr. Hermann Müller, Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Hämatologie, Onkologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg gGmbH, Dr.-Eden-Str. 10, 26133 Oldenburg, Tel.: 0441-403-2072, Fax: 0441-403-2789, E-Mail: kikra.doku@klinikum-oldenburg.de

Die Prüfer der teilnehmenden Zentren verpflichten sich schriftlich:

- Die Studie gemäß dem vorliegenden Protokoll der Beobachtungsstudie KRANIOPHARYNGEOM 2007 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,
- das Studienprotokoll KRANIOPHARYNGEOM 2007 gemäß den örtlichen Gegebenheiten der lokalen Ethikkommission zur Begutachtung vorzulegen.

.....
Ort

.....
Datum

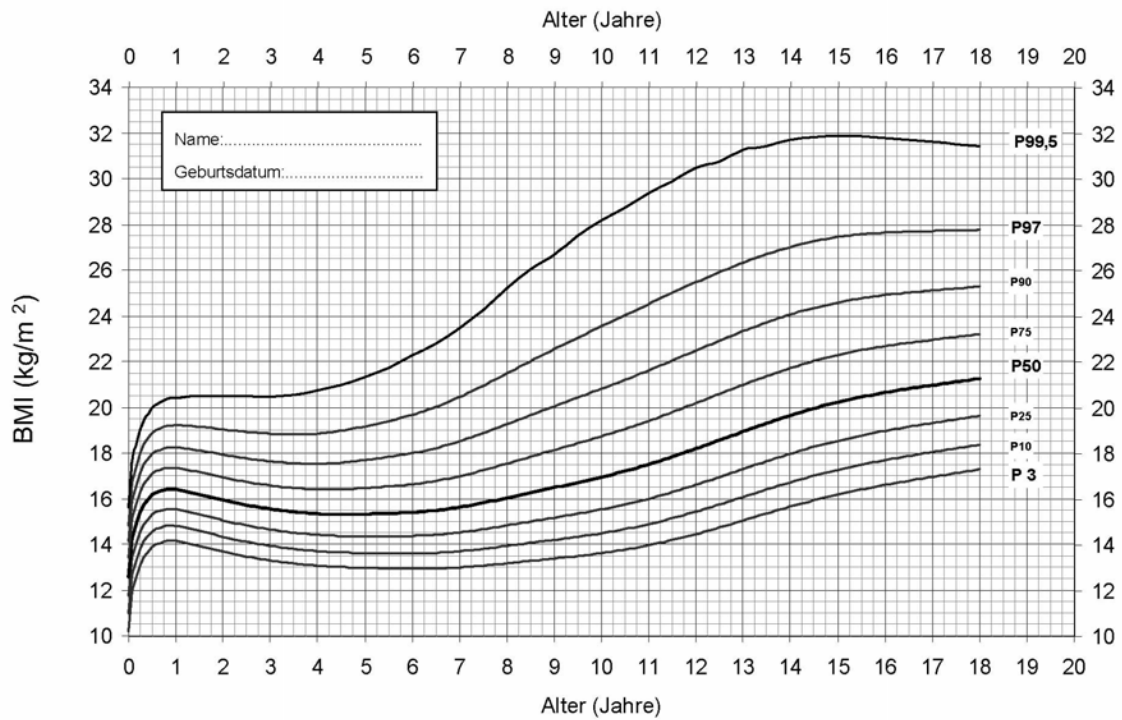
Stempel

.....
Unterschrift des Prüfers



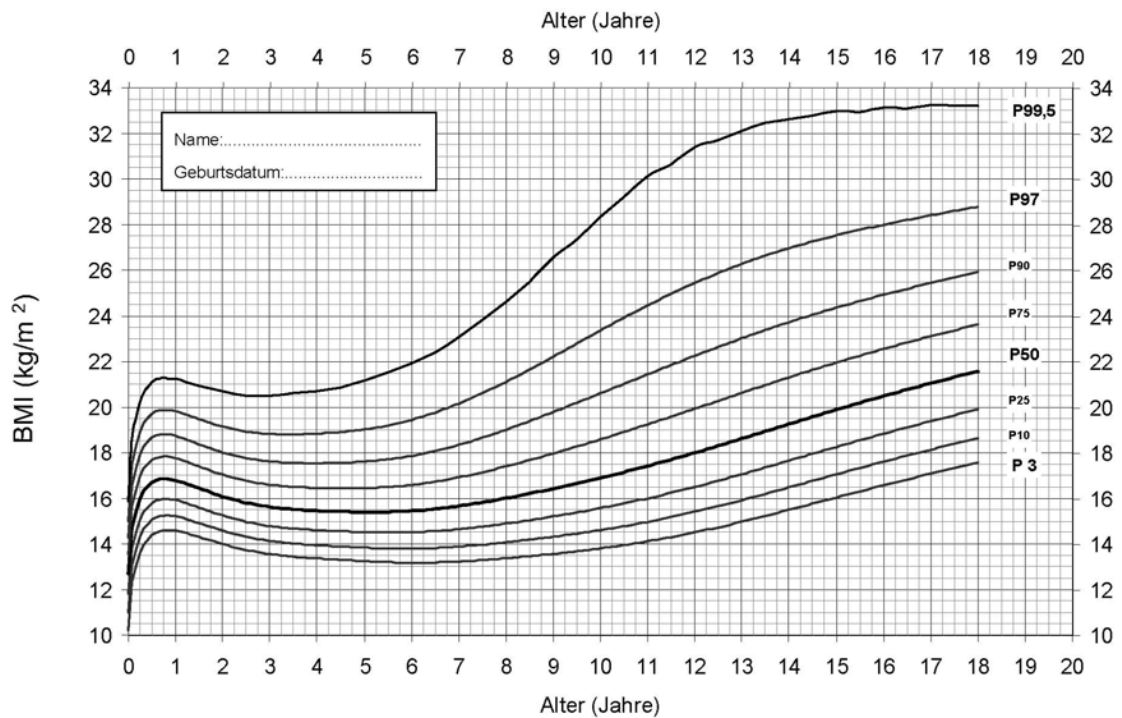
17. Normalwerte für den Body-Mass-Index (BMI) (www.a-g-a.de)

Perzentilkurven für den Body Mass Index (Mädchen 0 - 18 Jahre)



K. Kromeyer-Hauschild, M. Wabitsch, D. Kunze et al.: Monatsschr. Kinderheilk. 149 (2001) 807-818.

Perzentilkurven für den Body Mass Index (Jungen 0 - 18 Jahre)



K. Kromeyer-Hauschild, M. Wabitsch, D. Kunze et al.: Monatsschr. Kinderheilk. 149 (2001) 807-818.

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

18. 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 Rad fahren	<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

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

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

Verständigung**Ja** **Nein**

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

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

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

Pkte	40	50	60	70	80	90	100
0	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
2	1	1	1	1	1	1	1
3	2	2	2	2	2	2	2
4	2	2	2	2	2	2	3
5	2	2	2	2	2	2	3
6	2	2	2	2	2	2	4
7	2	2	2	2	2	3	4
8	2	2	2	2	2	3	5
9	2	2	2	2	2	3	6
10	2	2	2	2	2	3	6
11	2	2	2	2	2	4	6
12	2	2	2	2	2	4	7
13	2	2	2	2	2	4	7
14	2	2	2	2	2	4	8
15	2	2	2	2	2	5	8
16	2	2	2	2	2	6	9
17	2	2	2	2	2	6	9
18	2	2	2	2	3	6	10
19	2	2	3	3	3	7	12
20	3	2	3	3	3	7	12
21	3	3	3	3	4	8	14
22	3	3	3	4	4	8	15
23	3	3	3	4	5	9	16
24	3	3	4	4	6	9	18
25	4	4	4	4	6	10	19
26	4	4	4	4	7	12	20
27	4	4	4	4	7	13	21
28	4	4	4	5	8	15	22
29	4	4	4	6	9	16	23
30	4	4	5	7	10	18	25
31	5	5	6	8	12	19	27
32	6	6	7	9	13	20	29
33	7	7	8	10	15	21	31
34	8	8	9	12	16	23	33
35	9	9	9	13	18	25	35
36	10	10	10	14	19	27	37
37	12	12	12	15	20	30	39
38	14	13	13	16	21	32	41
39	16	15	15	18	23	34	45
40	18	16	16	19	25	36	48
41	19	18	18	21	28	38	50
42	20	19	19	23	31	40	54
43	22	21	21	25	34	42	60
44	24	23	23	28	37	46	64
45	25	25	25	31	41	48	68
46	25	30	30	34	44	50	72
47	29	35	35	37	46	58	75
48	33	40	40	41	48	64	75
49	37	45	45	44	50	75	87
50	42	50	50	46	64	82	90
51	46	56	56	48	75	90	92
52	50	62	62	50	82	92	94
53	75	75	75	75	90	94	95
54	90	90	90	90	95	95	97
55	95	95	95	95	97	97	99
56	100	100	100	100	100	100	100

Quelle: Dierksen A, Normalisierung eines Instrumentes zur Messung von Selbstständigkeit nach Tumortherapie, Inaugural-Dissertation, Universität Münster: 64-69, 1995