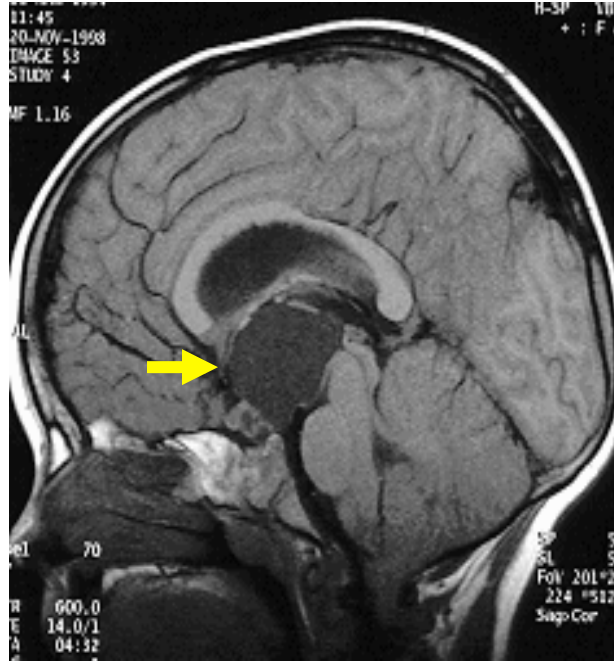


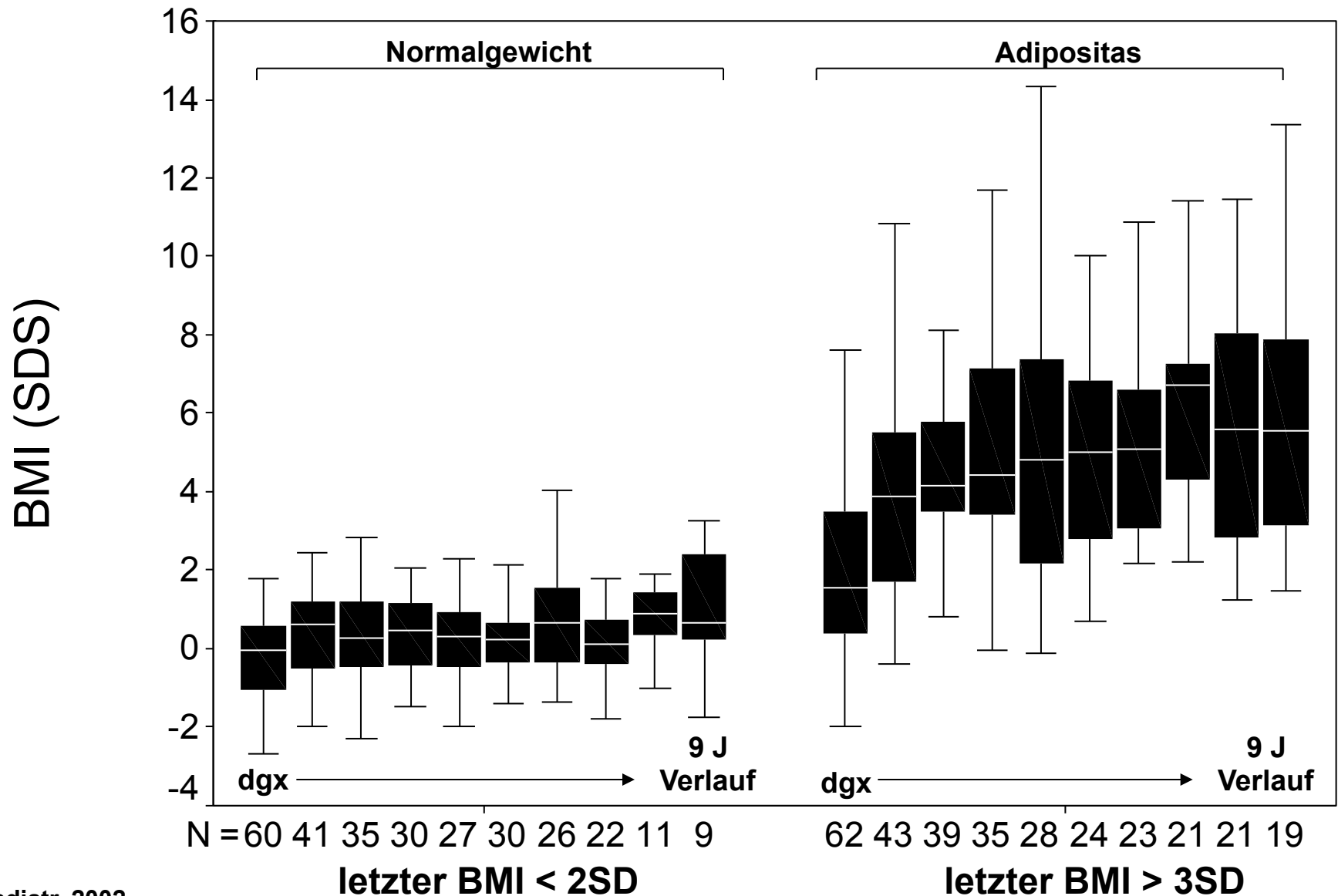
Hypothalamische Adipositas

Prof. Dr. med. Hermann L. Müller, Oldenburg

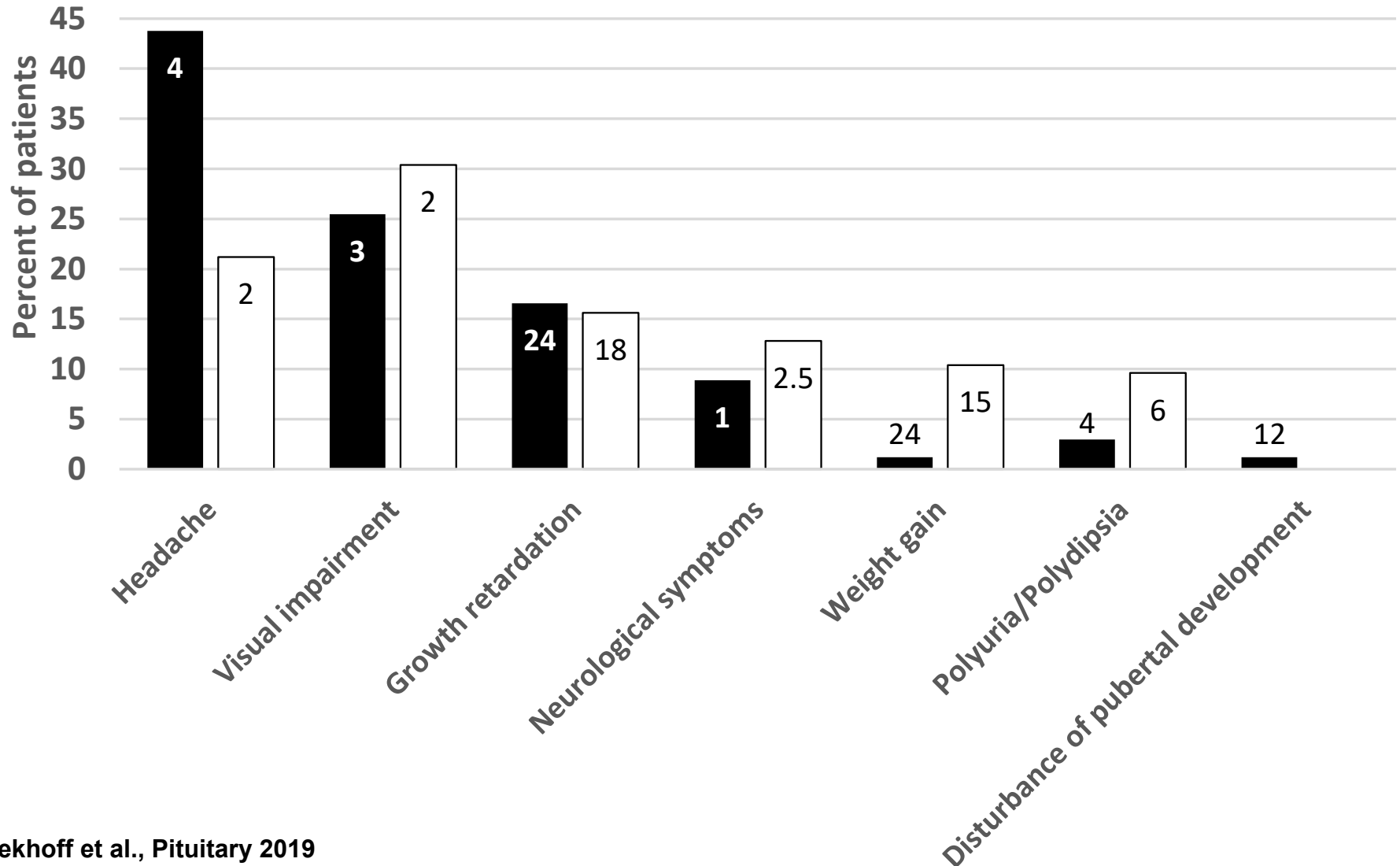
27. Überregionaler Hypophysen- und Nebennierentag
10. - 12. November 2023, Magdeburg



Body mass index (BMI) bei Diagnose und in jährlichem Abstand nach Kraniopharyngeom-Diagnose



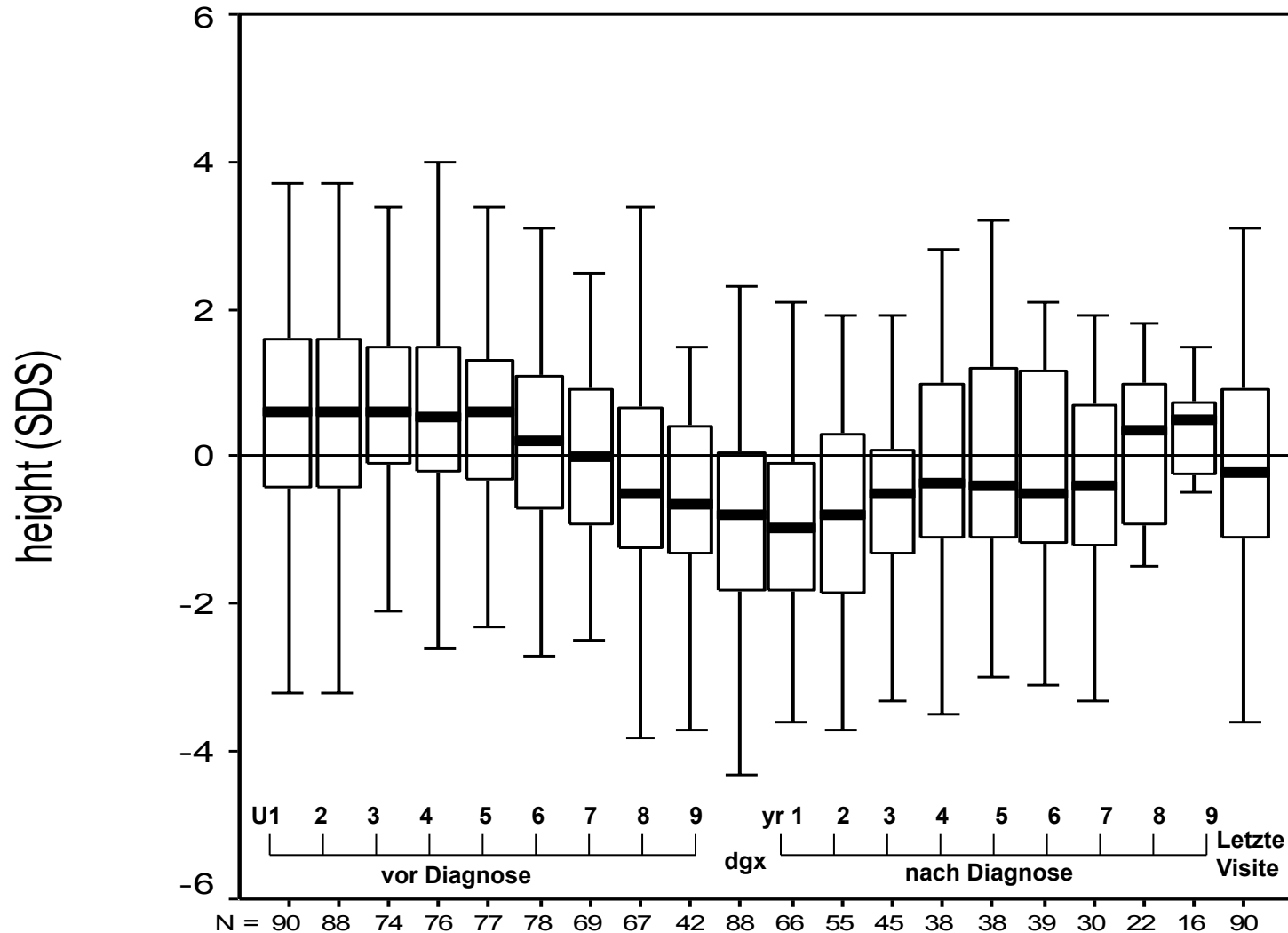
Symptome vor Diagnose eines Kraniopharyngeoms im Kindesalter



Vorsorgeuntersuchungen

- U1 – Geburt
- U2 – 3. bis 10. Lebenstag
- U3 – 4. bis 6. Lebenswoche
- U4 – 3. bis 4. Lebensmonat
- U5 – 6. bis 7. Lebensmonat
- U6 – 10. bis 12. Lebensmonat
- U7 – 21. bis 24. Lebensmonat
- U8 – 43. bis 48. Lebensmonat
- U9 – 60. bis 64. Lebensmonat

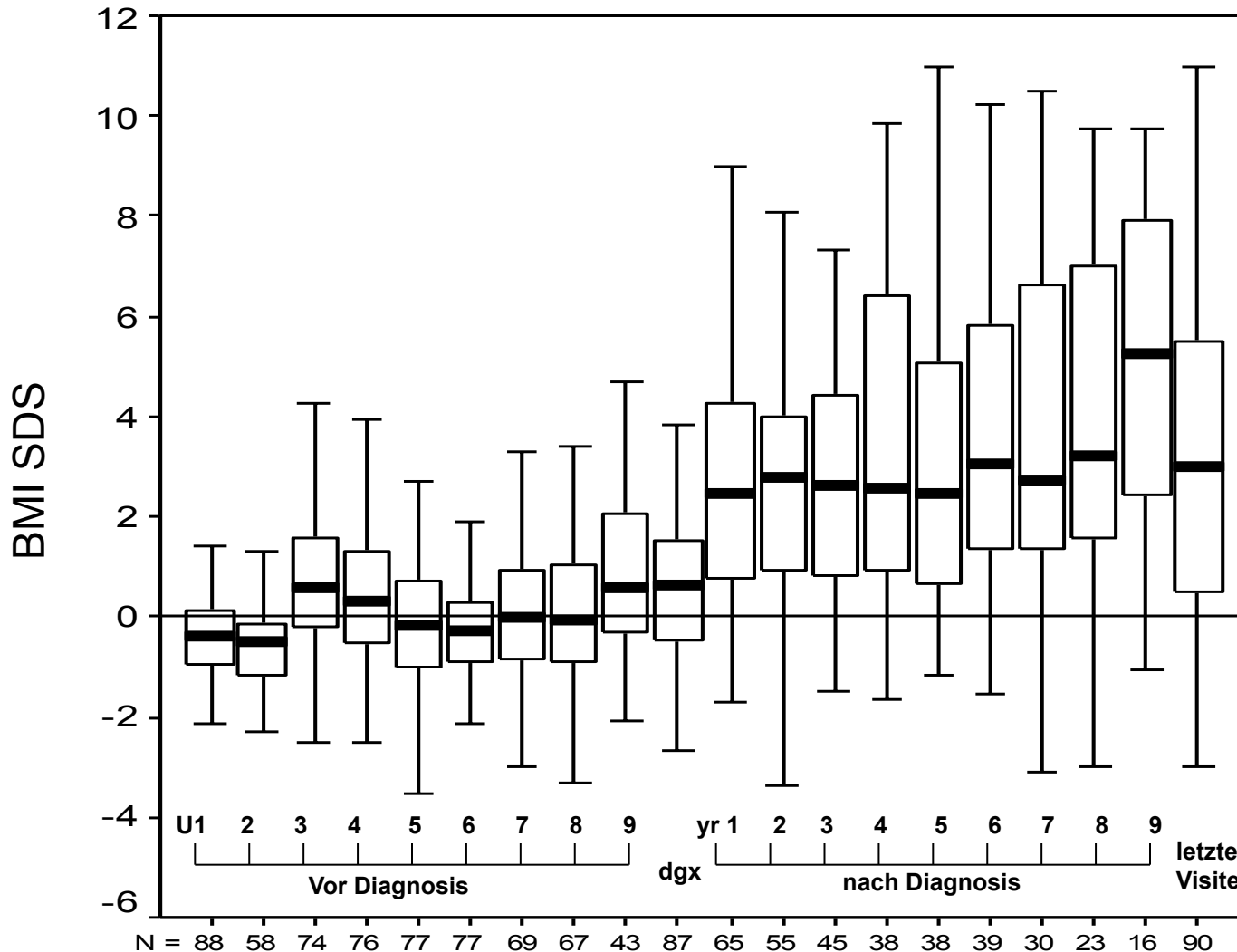
Wachstum vor und nach Diagnose Kraniopharyngiom

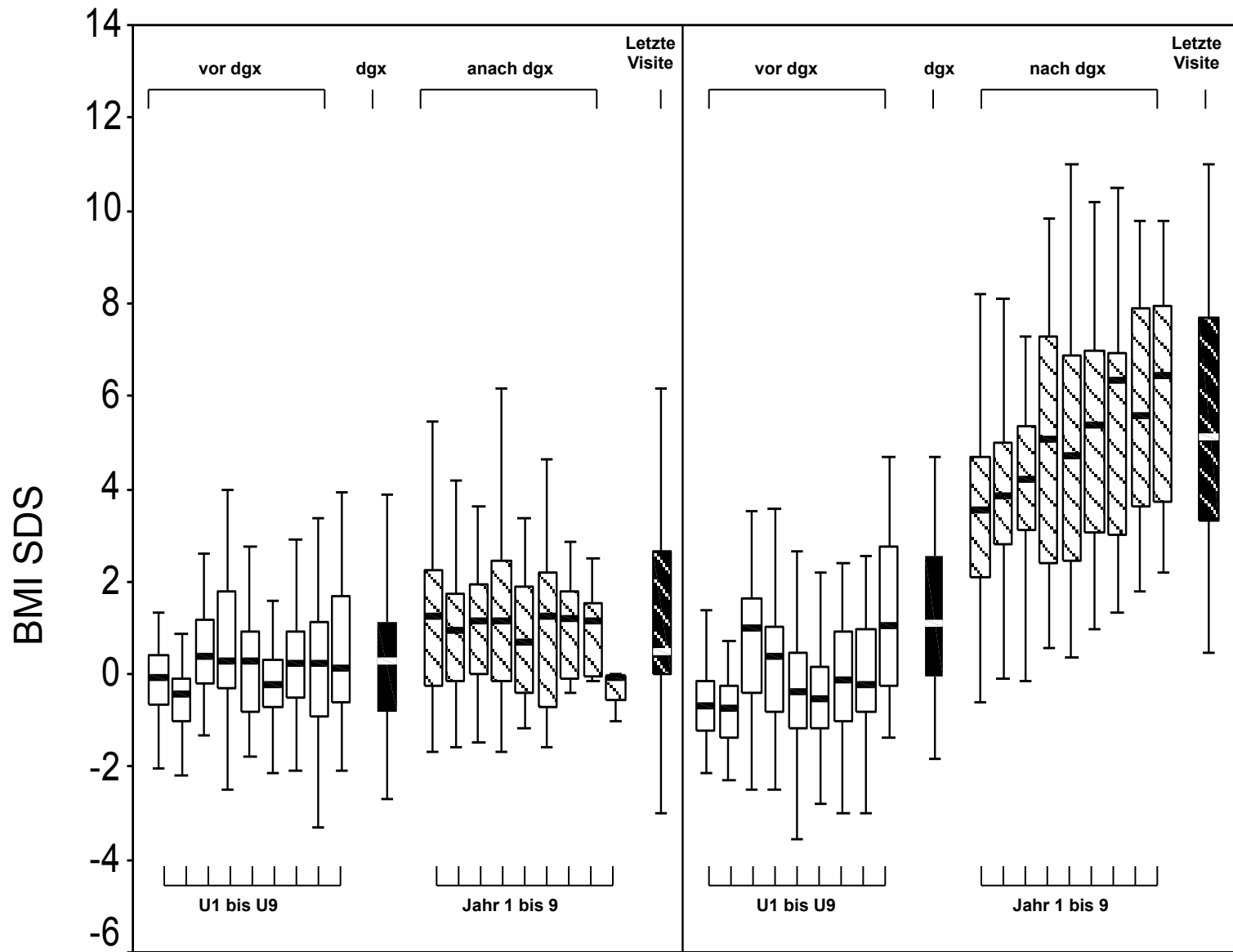


Vorsorgeuntersuchungen

- U1 – Geburt
- U2 – 3. bis 10. Lebenstag
- U3 – 4. bis 6. Lebenswoche
- U4 – 3. bis 4. Lebensmonat
- U5 – 6. bis 7. Lebensmonat
- **U6 – 10. bis 12. Lebensmonat**
- U7 – 21. bis 24. Lebensmonat
- U8 – 43. bis 48. Lebensmonat
- U9 – 60. bis 64. Lebensmonat

Gewichtsentwicklung vor und nach Kraniopharyngiom-Diagnose





N = 42 30 37 38 37 38 34 34 23 40 29 25 21 14 16 17 12 8 3 42

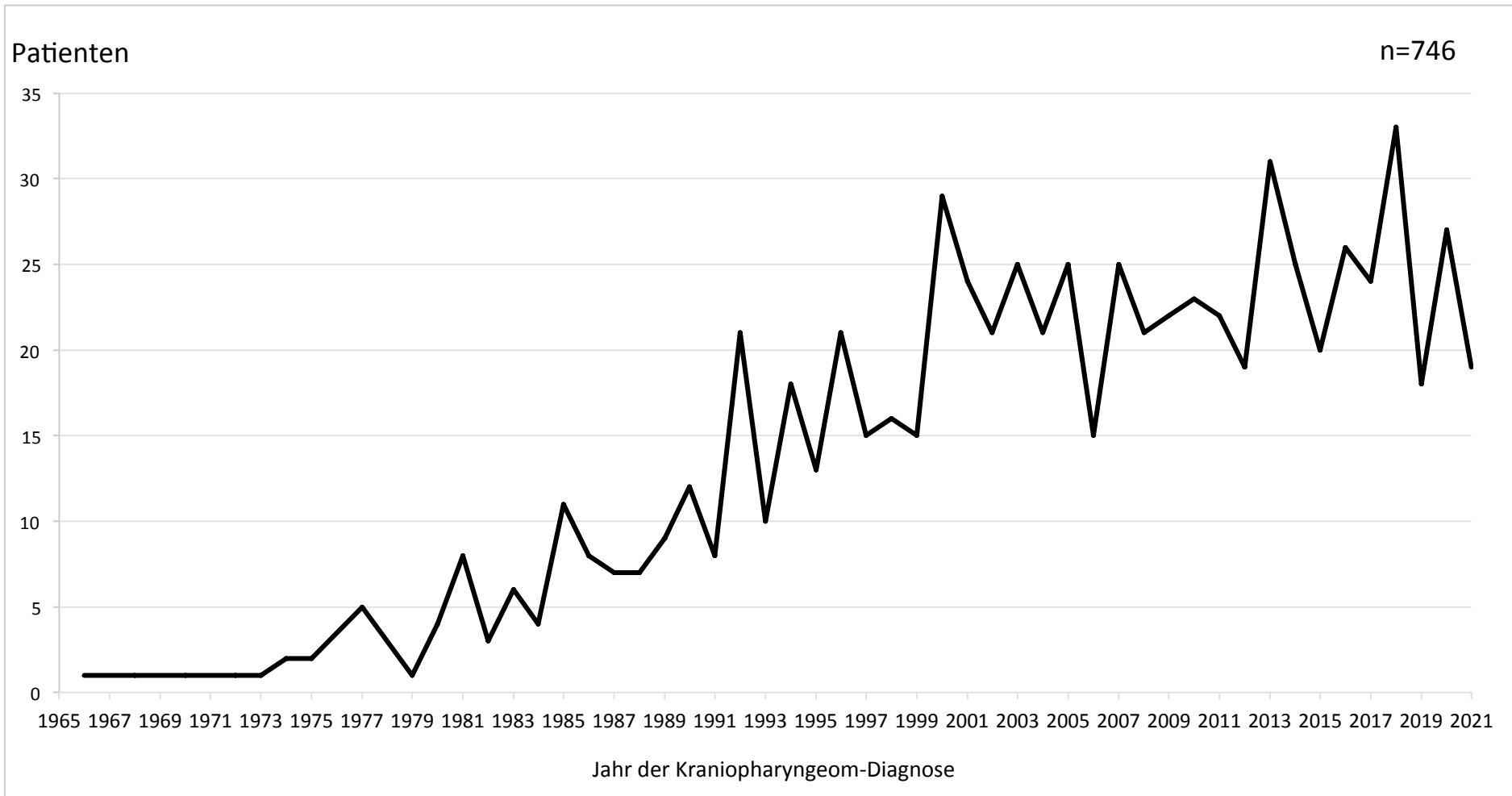
48 28 37 38 40 39 35 33 20 47 36 30 24 24 22 22 18 15 13 48

mit hypothalamischer Beteiligung

ohne hypothalamische Beteiligung

Deutsche Kraniopharyngeom-Register

Patientenmeldungen pro Jahr



Langzeit-Prognose nach Kraniopharyngiom Im Kindes- und Jugendalter

German Craniopharygioma Registry
Patienten erfasst 1966 – 2014
Kindliche Kraniopharyngiome **n = 576**

KRANIO 2000
Pat. diagnostiziert
2001–2007
n = 131

HIT Endo
Pat. diagn.
1966 – 2001
n = 280

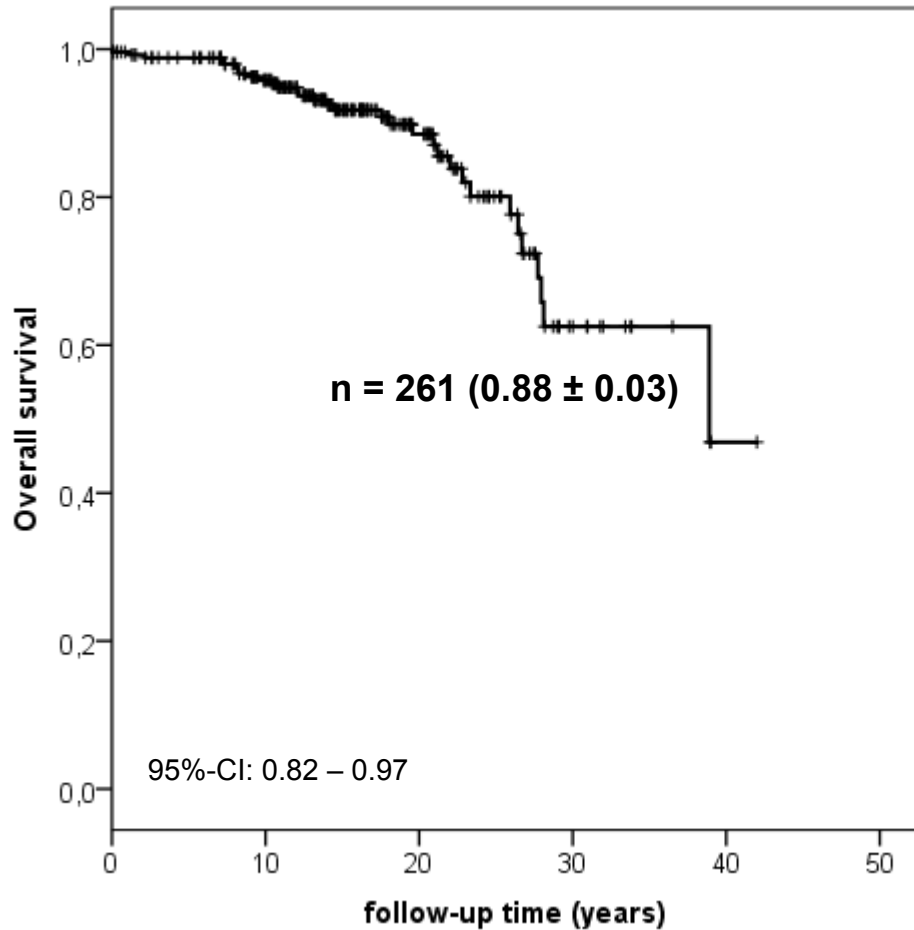
KRANIO 2007
Pat. diagnostiziert
2007–10/14
n = 165

Überlebensraten (OS, PFS)
(overall / progression-free survival)
n = 261

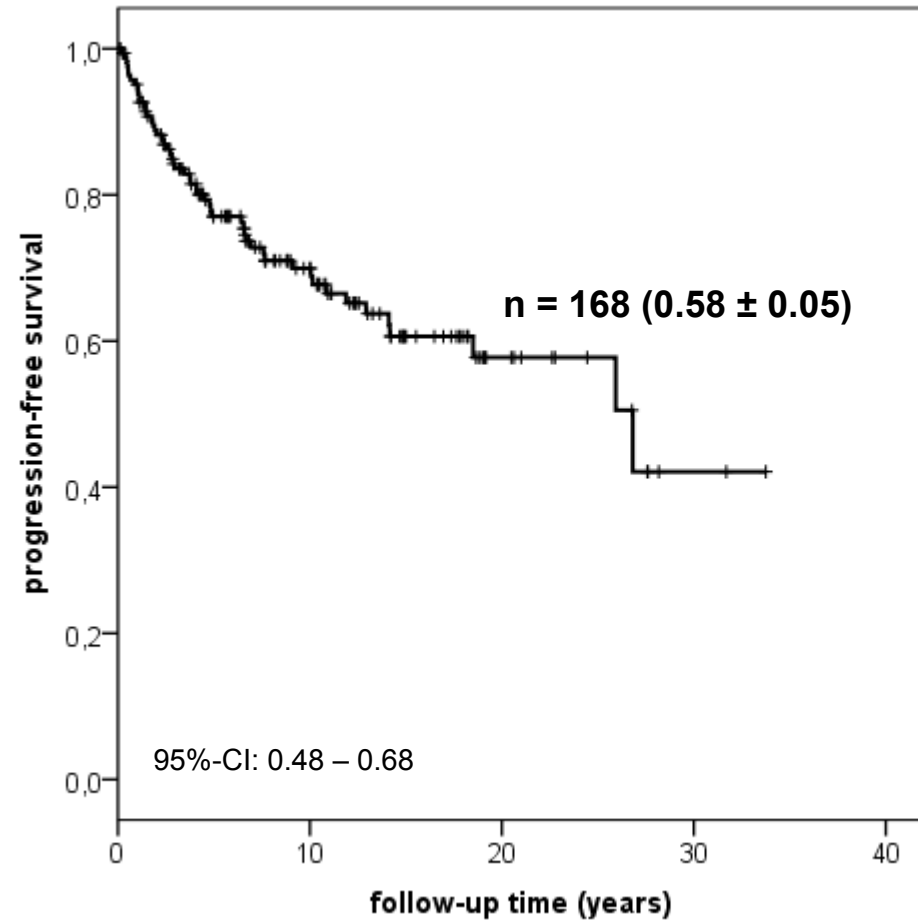
QoL / Psychosozialer Status
QoL und psychosozialer status
n = 108

20-Jahre Überlebensraten bei Kraniopharyngeom

Gesamtüberleben / Overall survival



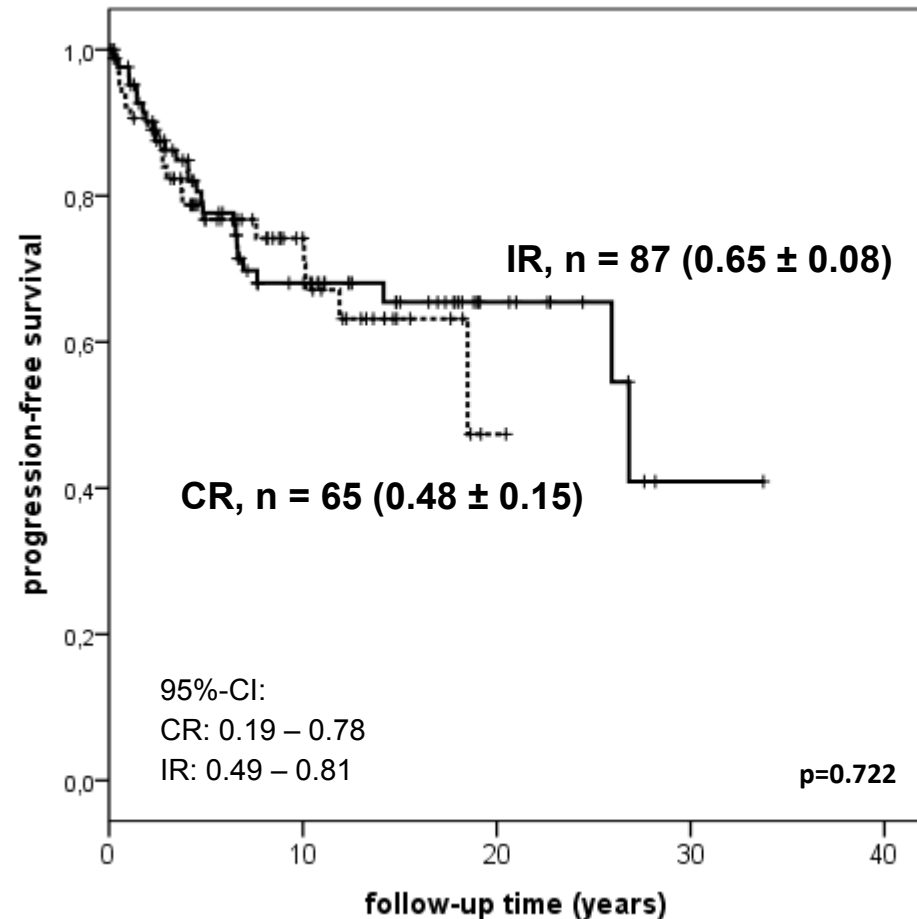
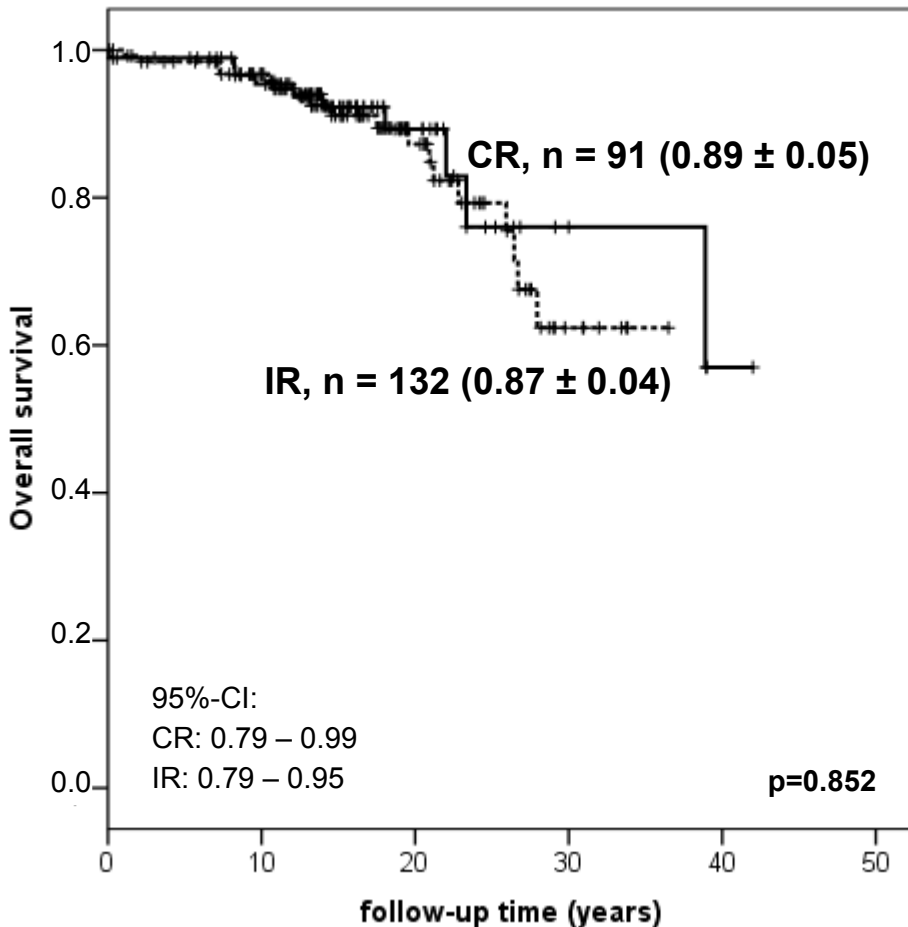
Progressions-freies Überleben



20-Jahre Überlebensraten bei Kraniopharyngeom und Ausmaß der operativen Resektion

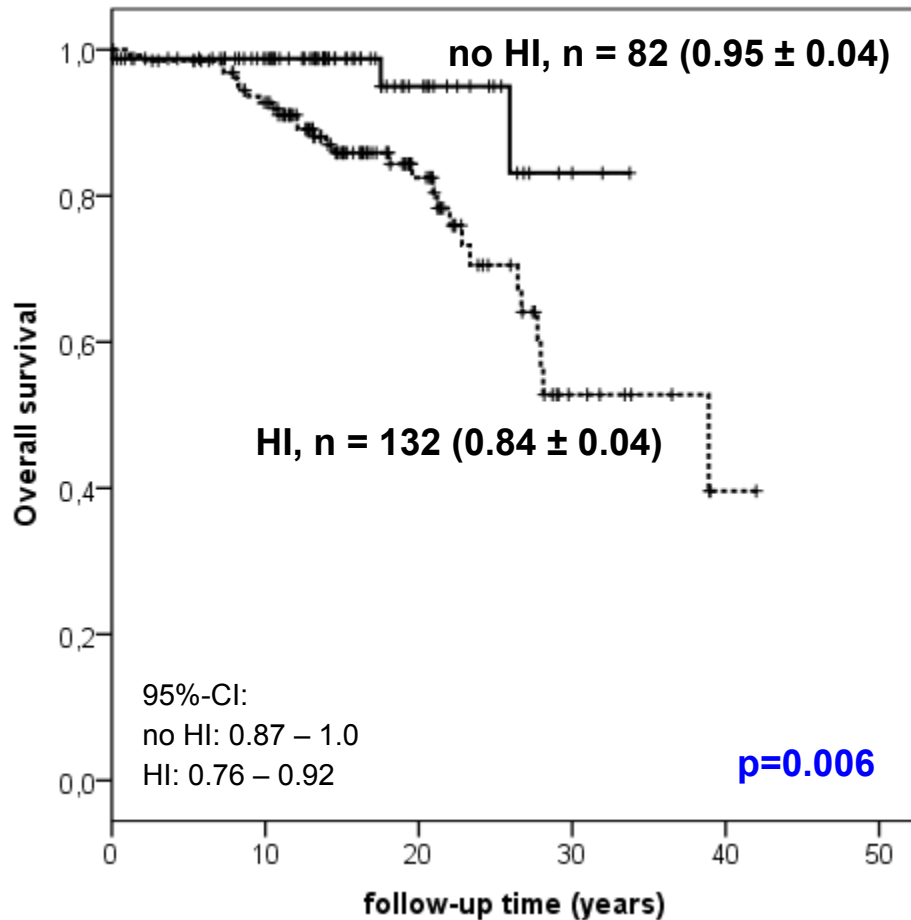
Gesamtüberleben / Overall survival

Progressions-freies Überleben

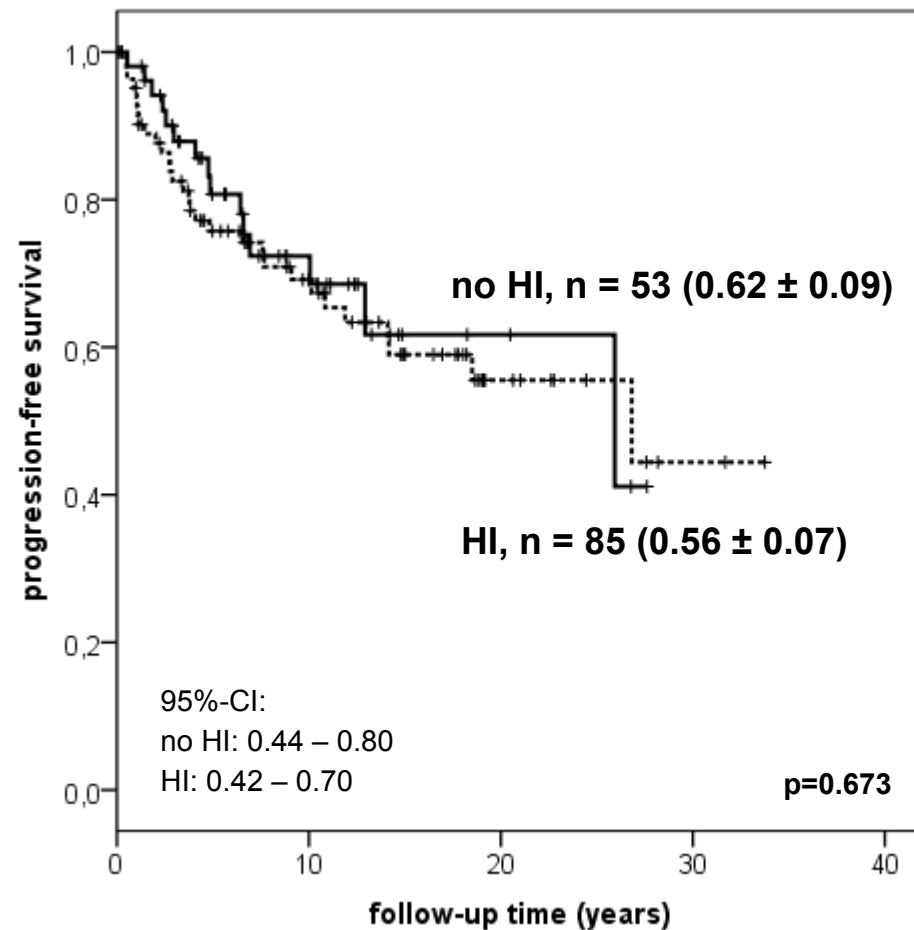


20-Jahre Überlebensraten bei Kraniopharyngeom und Hypothalamus-Beteiligung

Gesamtüberleben / Overall survival



Progressions-freies Überleben



HI = hypothalamic involvement of childhood-onset craniopharyngioma

Todesfälle von Patienten mit und ohne Hypothalamusbeteiligung eines Kraniopharyngeoms

Todesursachen n (%)	32 Patienten verstorben	28 Patienten mit HI	4 Patienten ohne HI
Akute Nebenniereninsuffizienz	6 (19%)	6 (21%)	
Elektrolytentgleisung	2 (6%)	1 (3.6%)	1 (25%)
Intracerebrale vaskuläre Komplikationen	4 (13%)	3 (11%)	1 (25%)
Tumorwachstum	4 (13%)	3 (11%)	1 (25%)
Selbstmord	2 (6%)	2 (7%)	
Multimorbidität	2 (6%)	2 (7%)	
Leberzirrhose	1 (3%)	1 (3.6%)	
Keine Angaben	11 (34%)	10 (36%)	1 (25%)

	Patienten (%) n = 108	Patienten mit HI (%) n = 52	Patienten ohne HI (%) n = 25
Ärztliche Betreuung			
Endocrinologe	71 (66%)	35 (67%)	16 (64%)
Neurochirurg	16 (15%)	9 (17%)	3 (12%)
Allgemeinarzt	75 (69%)	37 (71%)	16 (64%)
andere Fachärzte	40 (37%)	25 (48%)	4 (16%)
keine med. Betreuung	10 (9%)	4 (8%)	2 (8%)
Medikamente	101 (94%)	52 (100%)	22 (88%)
Cortison	92 (85%)	46 (88%)	19 (76%)
DDAVP (Minirin)	87 (81%)	44 (85%)	16 (64%)
L-Thyroxine	94 (87%)	46 (88%)	21 (84%)
Wachstumshormon	52 (48%)	26 (50%)	12 (48%)
Sexualsteroide	84 (78%)	41 (79%)	19 (76%)
Psychopharmaka	8 (7%)	4 (8%)	1 (4%)
andere Medikamente	37 (34%)	24 (46%)	3 (12%)

Lebensqualität und psychosozialer Status von 108 Überlebenden

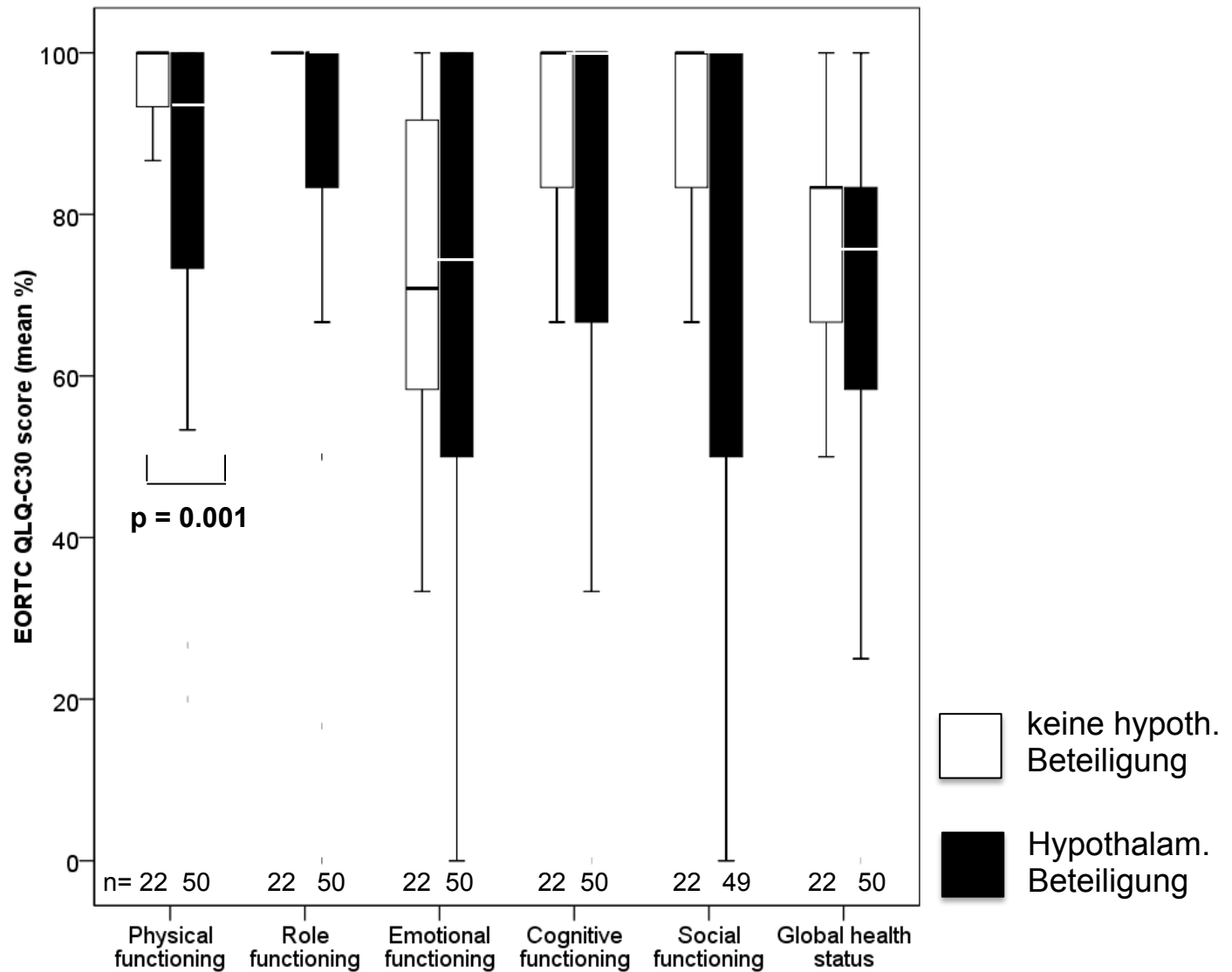
(diagnostiziert vor 2001)

Instrumente: EORTC QLQ-C30,
MFI-20,
Fragebogen zu psychosozialem Status

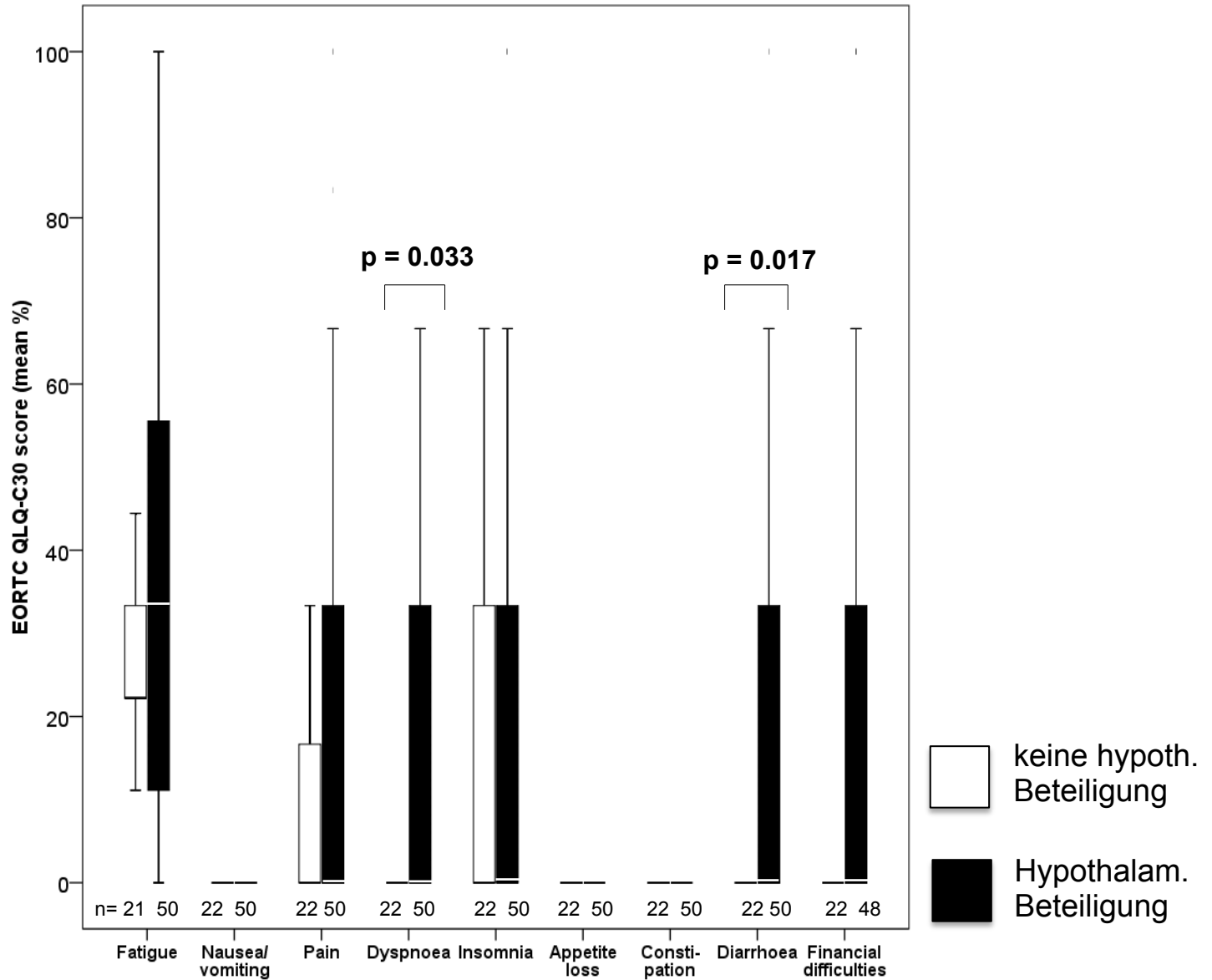
Patienten: 108 Kraniopharyngeom-Patienten

Risikofaktor: Hypothalamische Beteiligung

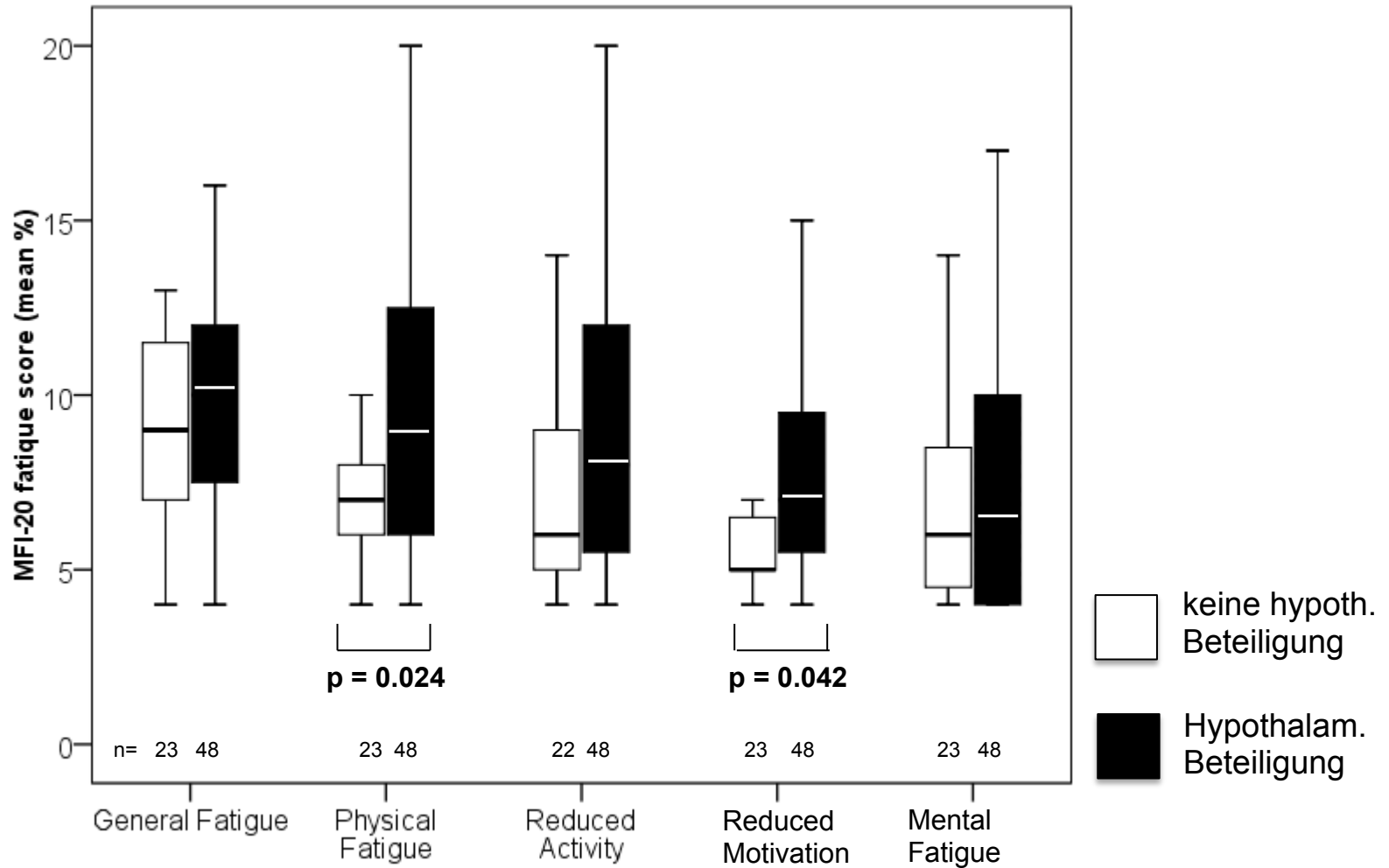
EORTC QLQ-C30 Funktionsdomänen bei Kraniopharyngeom



EORTC QLQ-C30 Symptomskalen bei Kraniopharyngeom



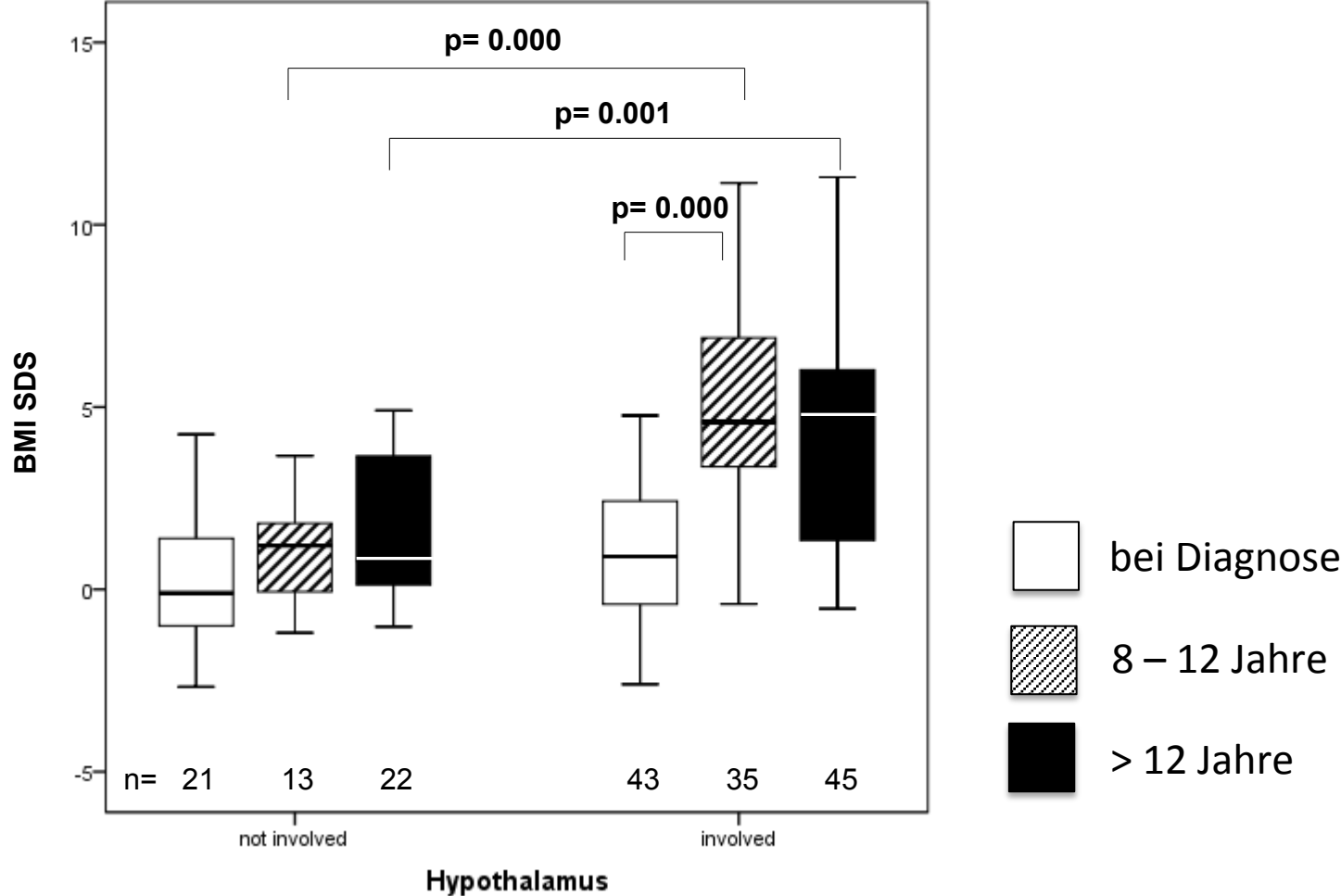
MFI-20 Fatigue Bestimmung bei Kraniopharyngeom



Psychosocial status of craniopharyngioma patients with and without hypothalamic involvement

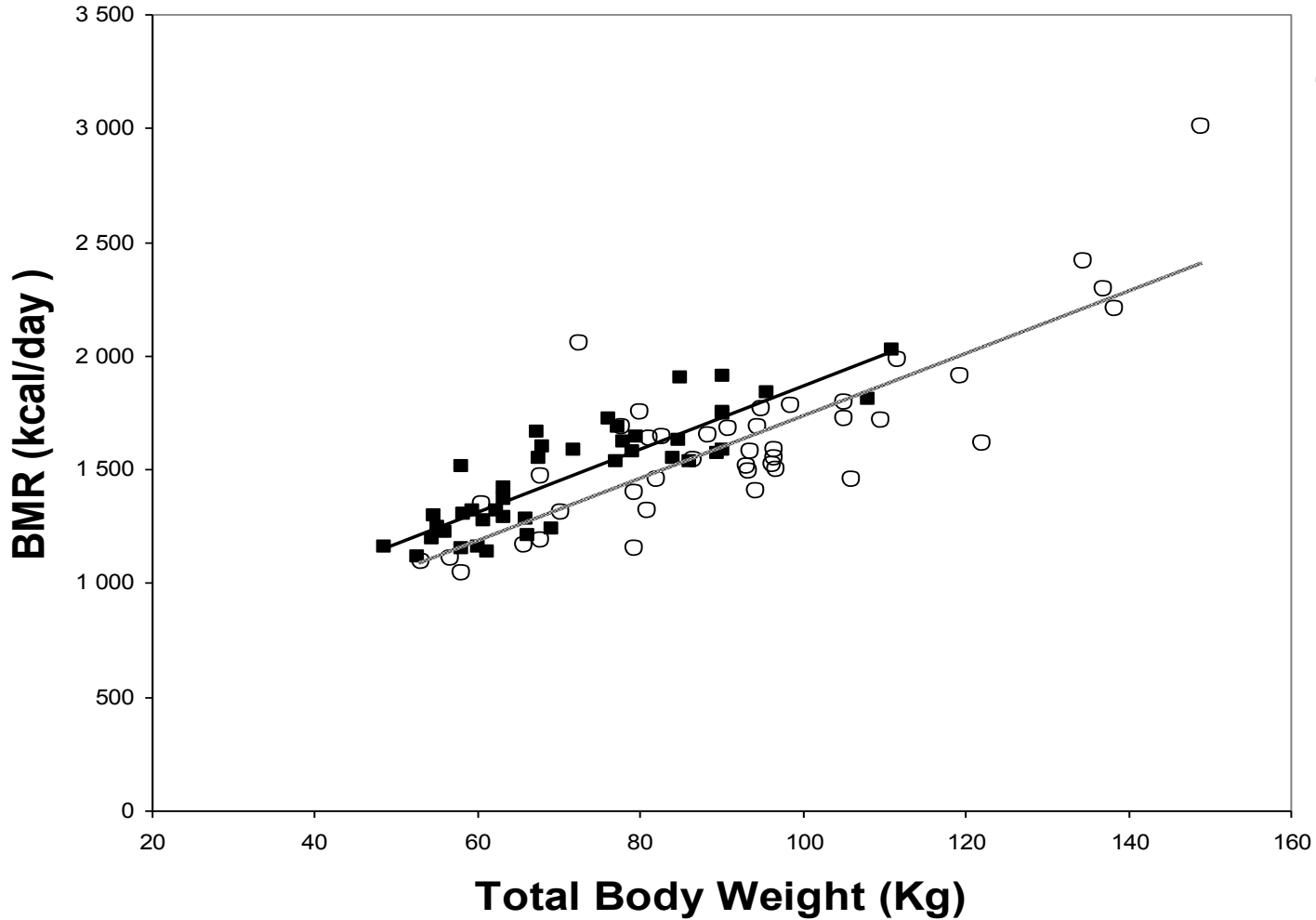
	Patienten n (%)	Pat. mit HI n (%)	Pat. ohne HI n (%)	P Wert
Anzahl Patientn	89	42	22	
verheiratet / Partner	15 (17), 9 n.a.	4 (10)	7 (32), 1 n.a.	0.036
Kinder / Schwangers.	2 (2), 10 n.a.	0 (0), 5 n.a.	2 (9), 2 n.a.	n.s
Freunde / soziale Funktion	57 (46), 4 n.a.	28 (67)	20 (91)	n.s
Berufliche Ausbildung	76 (85)	36 (86)	22 (100)	n.s
Berufl. Beschäftigung	62 (70), 3 n.a.	28 (67)	19 (86)	n.s
Führerschein	53 (60), 2 n.a.	21 (50)	19 (86)	0.012
Psycholog. Behandlung	38 (35)	13 (31)	9 (41)	n.s

Langfristige Gewichtsentwicklung bei Kraniopharyngeom

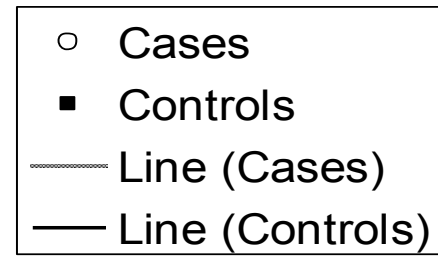


Reduced Energy Expenditure and Impaired Feeding-Related Signals But Not High Energy Intake Reinforces Hypothalamic Obesity in Adults with Childhood Onset Craniopharyngioma

Helene Holmer, Gabriella Pozarek, Elisabet Wirfält, Vera Popovic, Bertil Ekman, Jonas Björk, and Eva-Marie Erfurth

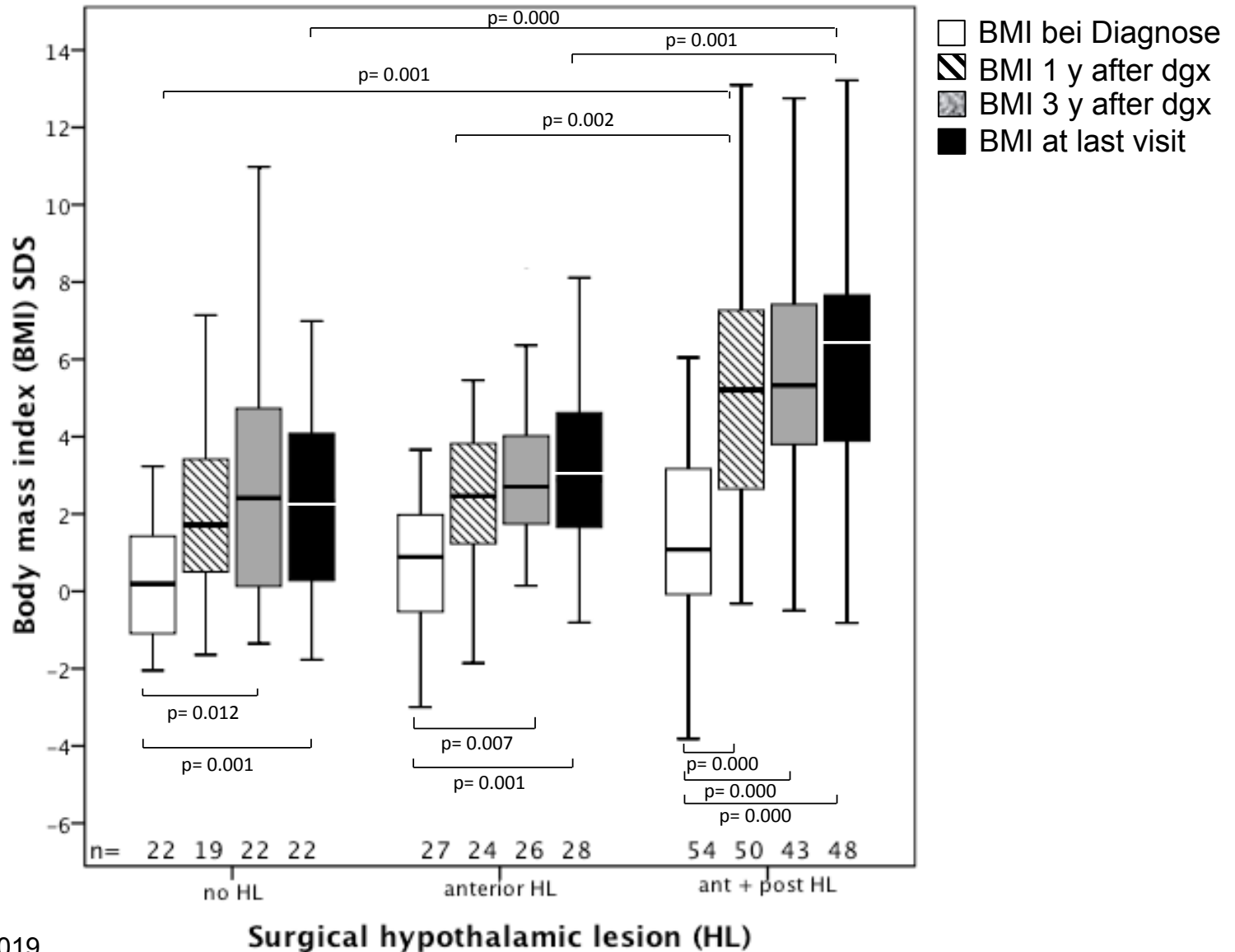


- 90 kcal/24 h
1 month= 2700 kcal



BMI SDS nach Kraniopharyngeom

bei Patienten mit HI in Abhängigkeit vom Grad der Hypothalamusläsionen



GLP-1R-Agonisten

Pharmaceutical agent	Mechanism of action	Patient cohorts	Outcomes	Authors
Exenatide	GLP-1 receptor agonists, improved insulin sensitivity, increased satiety feeling, reduced speed of gastric emptying	5 adult CP 1 ped hamartoma 1 adult astrocytoma 1 adult germinoma	Improved cardiovascular and metabolic profile, sustained weight reduction	Zoicas <i>et al.</i> 70
		4 ped CP 2 adult CP	No significant weight loss in total cohort, stable or decreased weight in responders (60%)	Lomenick <i>et al.</i> 69
Liraglutide		1 adult CP	BMI reduction from 41.8 to 35.3 after 8 mo intervention	Zoicas <i>et al.</i> 70

Oxytocin, Thyroxin

Pharmaceutical agent	Mechanism of action	Patient cohorts	Outcomes	Authors
Oxytocin (Oxy) and naltraxone	Naltroxane (opiate antagonist) decreases appetite and potentiates anorexigenic Oxy effects	1 ped CP	Improvement of hyperphagia and weight loss	Hsu <i>et al.</i> 81
Supraphysiologic supplementation of T3	T3 increases energy expenditure by induction of thermogenesis	1 adult pt (no CP) 3 ped pts (no CP)	Weight reduction under 3 x10 µg T3/d for 11–27 months	Fernandes <i>et al.</i> 54

Zentrale Stimulantien

Pharmaceutical agent	Mechanism of action	Patient cohorts	Outcomes	Authors
Caffeine and ephedrine-HCl	Metamphetamine analogue with sympaticomimetic effect	2 ped CP	Mean weight loss 13.9%, 6 mo after 2.6–5.5 yrs intervention	Greenway <i>et al.</i> 61
Mazindol	Sympaticomimetic amine similar to amphetamine	1 adult CP	Weight reduction from 70 kg to 60 kg after 3 week intervention	Sadatomo <i>et al.</i> 60
Methylphenidate	Central stimulant, dopamine reuptake inhibition	1 ped CP	Beneficial against weight gain	Elfers <i>et al.</i> 62

Setmelanotide

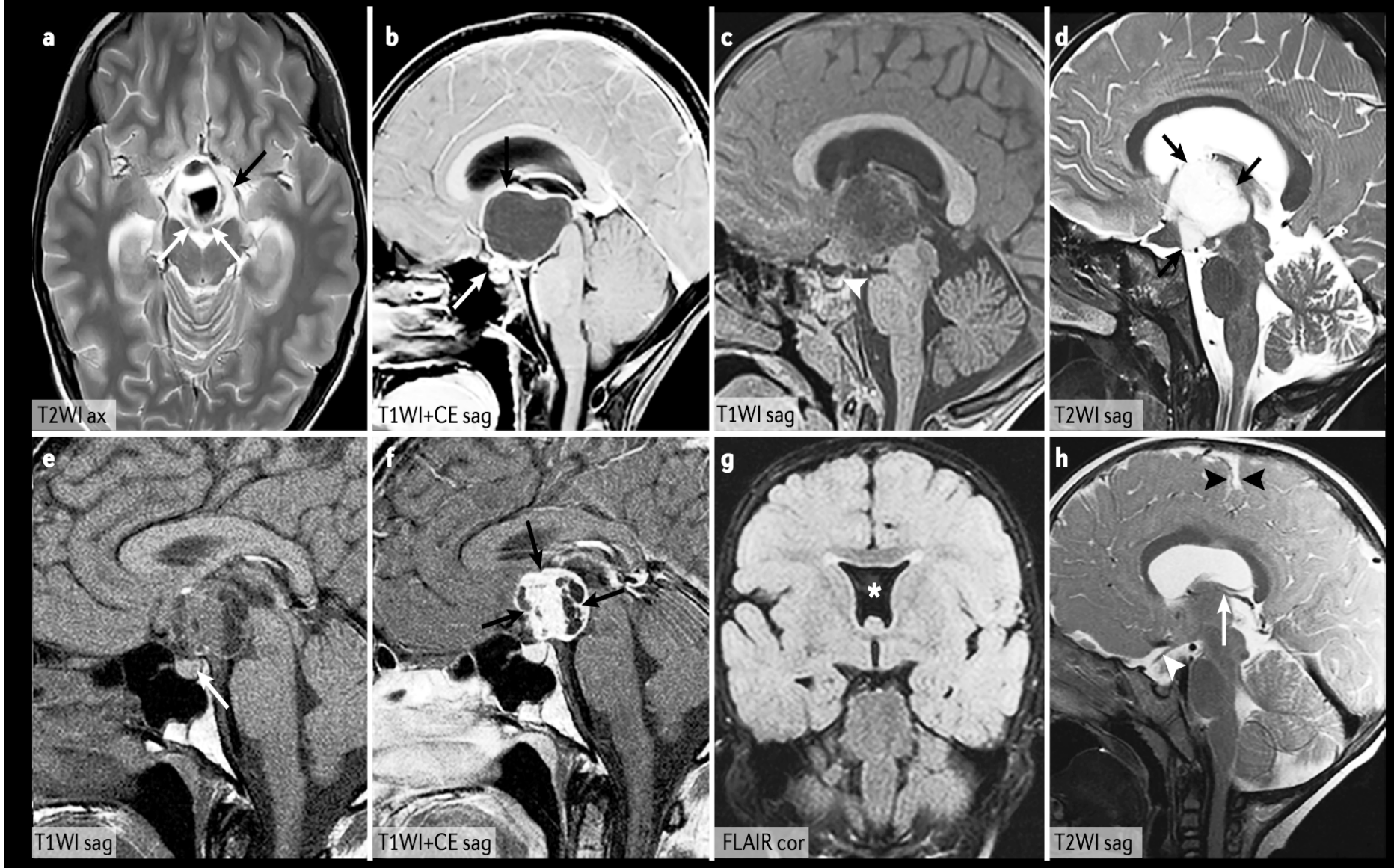
- Melanocortin-4-Rezeptoragonist
- Guter Effekt (Gewichtsverlust und Hungergefühl)
- Nebenwirkung: Magen/Darm, Hautpigmentation
- demnächst: Randomisierte Studie

Hypothalamisches Syndrom

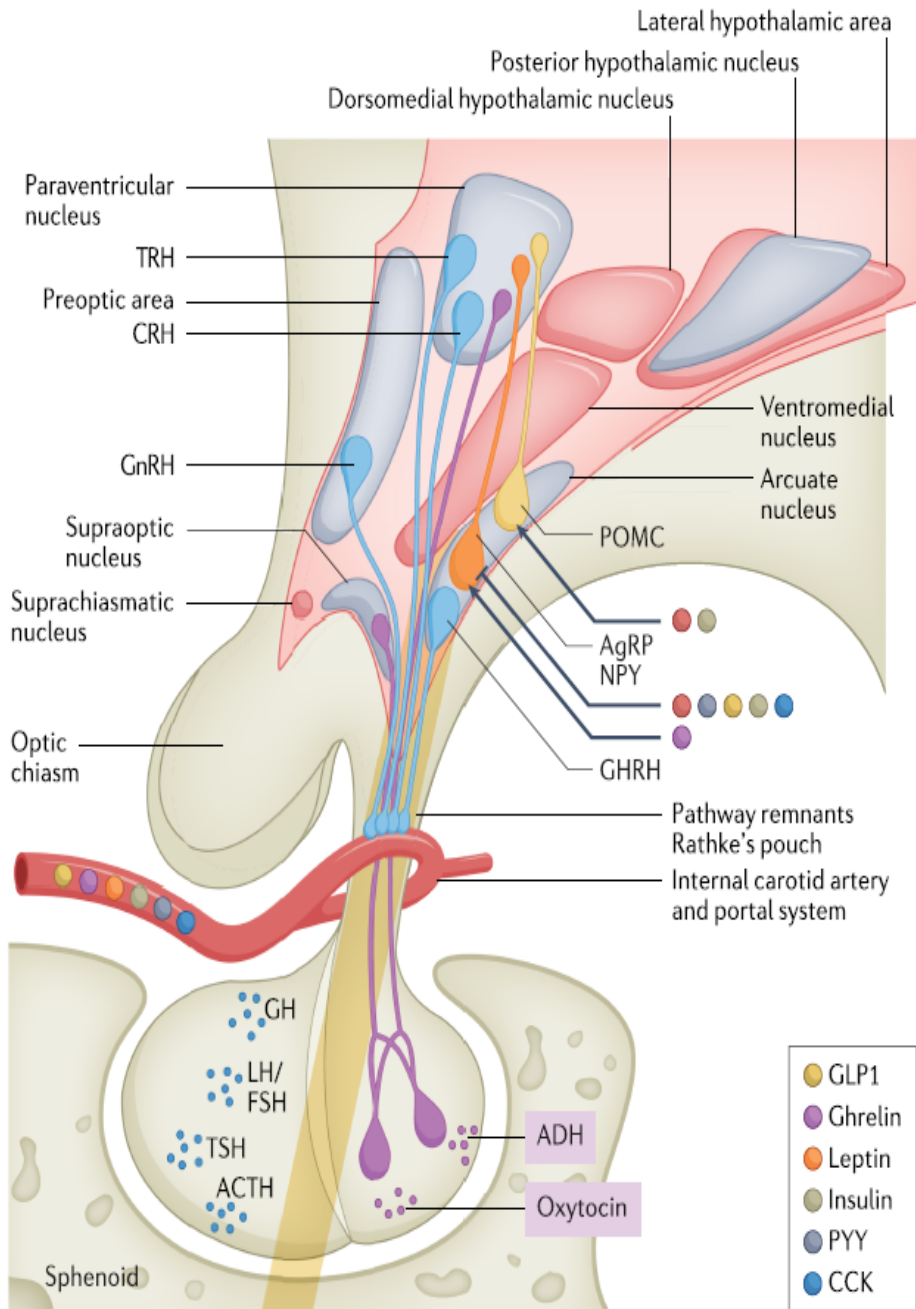
Table 1 | **Epidemiology of suprasellar masses associated with hypothalamic syndrome**

Condition	Frequency ^a	Estimated prevalence of HS (%)	Cohort or region	Refs ^b
Craniopharyngioma	Incidence range 0.05–0.19	50	Paediatric and adult	17,274–277
	Incidence range 0.12–0.21	50	Paediatric	276,278,279
Germ cell tumour	Incidence range 0.06–0.09	30	Paediatric and adult	280
	Incidence 0.17	30	Japan	281
Chiasmatic hypothalamic glioma	Incidence range 3.00–4.00	80	Paediatric	31,282
Rathke’s cleft cyst	0.51–3.5% of sellar and parasellar lesions	20	Paediatric and adult	24
Langerhans cell histiocytosis	Incidence range 0.46–0.89	20	Paediatric	33,35,36
Prader–Willi syndrome	Prevalence range 3.30–10.00	100	Paediatric and adult	39
Septo-optic dysplasia	Incidence 0.05	20	Paediatric and adult	283
ROHHADNET syndrome	100 cases reported worldwide	100	Paediatric and adult	125

HS, hypothalamic syndrome; ROHHADNET, rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic, autonomic dysregulation, and neural tumour. ^aIncidence values are per 100,000 persons per year, and prevalence values are per 100,000 persons. ^bOnly the most recent and relevant of the published epidemiology studies of the conditions associated with hypothalamic syndrome are included in the table.



a / b craniopharyngioma; c / d hypothalamic glioma;
 e / f germ cell tumor; g / h septo-optic dysplasia



Schematic overview of the nuclei in the human hypothalamus. The hypothalamus consists of many hypothalamic nuclei, which are highly connected through neural pathways. The connection between the AN and paraventricular nucleus is emphasized. Afferent and efferent blood vessels provide a pipeline for pituitary hormones, as well as hunger and satiety hormones that stimulate hypothalamic neuron orexigenic and anorexigenic responses, respectively.

AN, arcuate nucleus; SCN, supraoptic nucleus; SO, supraoptic nucleus; VMN, ventromedial hypothalamus

Score für hypothalamisches Syndrom

	Score	Total score
Clinical criteria		
Hyperphagia ^a	0 = no 1 = mild (can be controlled by parental restriction or patient itself) 2 = mild after specific intervention for hyperphagia OR severe (cannot be controlled by parents or patient itself or steals food)	1 = minor criterion 2 = major criterion
Hypophagia/ failure to thrive (diencephalic syndrome)	0 = no 1 = mild (can be stimulated to eat by parents/caregivers) 2 = severe (cannot be stimulated to eat by parents/caregivers or requires tube feeding for eating)	1 = minor criterion 2 = major criterion
Body Mass Index (kg/m ²) ^b	0 = Normal weight or overweight (BMI using the Cole criteria, or age and gender specific) 2 = Normal weight after specific intervention for hypothalamic obesity OR overweight after specific intervention for hypothalamic obesity ** OR obesity (BMI using the Cole criteria * or age and gender specific)	2 = major criterion
Behavioural problems ^c	0 = none 1 = mild (can be corrected by parents/caregivers) OR score > 22.2 on PWSBQ 2 = mild after specific intervention for hypothalamic behavioural problems OR severe (cannot be corrected by parents/caregivers, requires specialist treatment) OR score > 55.7 on PWSBQ	1 = minor criterion 2 = major criterion
Sleep disorder ^d	0 = no, Epworth Scale score 0-10 1 = mild (one or more sleep symptoms without disruption of school and/or family) OR Epworth Scale score 11-17 2 = mild after specific intervention such as melatonin OR severe (disrupts school and/or family, diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome OR Epworth Scale score > 18)	1 = minor criterion 2 = major criterion

	Score	Total score
Clinical criteria		
Temperature regulation disorder ^e	0 = no 1 = mild, core-temperature multiple times between 35-36 degrees or above 37.5 2 = severe (needs intervention such as specialized heat clothing), core-temperature measured below < 35 degrees	1 = minor criterion 2 = major criterion
Pituitary dysfunction ^f	0 = no pituitary dysfunction 1 = partial or complete pituitary dysfunction (with or without diabetes insipidus (with adequate thirst feeling) or SiADH) OR history of central precocious puberty 2 = (partial or complete) pituitary dysfunction including diabetes insipidus AND adipsia, (inadequate thirst feeling)	1 = minor criterion 2 = major criterion
Radiological (MRI) criteria (for children with suprasellar tumors)		
Müller grading ^g	0= grade 0: no hypothalamic involvement or lesion; 1= grade I: hypothalamic involvement or lesion of the anterior hypothalamus that does not involve the hypothalamic area of the mammillary bodies and beyond; 2= grade II: hypothalamic involvement or lesion of the anterior and posterior hypothalamic area	1 = minor criterion 2 = major criterion
Pre-test probability (for children with no suprasellar tumors)		
Genetic syndrome or diagnosis present ?	0= no known genetic syndrome or diagnosis associated with hypothalamic dysfunction 1= genetic syndrome or diagnosis present which may be associated with hypothalamic dysfunction (e.g. Smith Magenis syndrome) 2= genetic syndrome or diagnosis present of which has been proven to be associated with hypothalamic dysfunction, such as	1 = minor criterion 2 = major criterion

Criterion	Dutch CP cohort, Registry 2022 N=30	Dutch LGG cohort Registry 2022 N=30	KRANIOPHARYNGEOM Registry 2007 and 2019 N=60
Hyperphagia ^a			
0	n=14 (46.7%)	n=18 (60.0%)	n=12 (20.0%)
1	n=10 (33.3%)	n=4 (13.3%)	n=11 (18.3%)
2	n=6 (20.0%)	n=2 (6.7%)	n=6 (10.0%)
Missing	n=0 (0.0%)	n=6 (20.0%)	n=31 (51.7%)
Hypophagia/ failure to thrive (diencephalic syndrome or anorexia)			
0	n=29 (96.7%)	n=24 (80%)	n=25 (41.7%)
1	n=0 (0.0%)	n=0 (0.0%)	n=2 (3.3%)
2	n=1 (3.3%)	n=4 (13.3%)	n=2 (3.3%)
Missing	n=0 (0.0%)	n=2 (6.7%)	n=31 (51.7%)
Body Mass Index (kg/m ²) ^b			
0	n=22 (73.3%)	n=20 (66.7%)	n= 39 (65.0%)
2	n=8 (26.7%)	n=10 (23.3%)	n=21 (35.0%)
Missing	n=0 (0.0%)	n=0 (0.0%)	n=0 (0.0%)
Behavioural problems			
0	n=14 (46.7%)	n=9 (30.0%)	n=6 (10.0%)
1	n=10 (33.3%)	n=9 (30.0%)	n=7 (11.7%)
2	n=3 (10.0%)	n=3 (10.0%)	n=2 (3.3%)
Missing	n=3 (10.0%)	n=9 (30.0%)	n=45 (75.0%)
Sleep disorder ^d			
0	n=19 (63.3%)	n=14 (46.7%)	n=10 (16.7%)
1	n=8 (26.7%)	n=15 (50.0%)	n=11 (18.3%)
2	n=3 (10.0%)	n=0 (0.0%)	n=11 (18.3%)
Missing	n=0 (0.0%)	n=1 (3.3%)	n=28 (46.7%)
Temperature regulation disorder ^e			
0	n=11 (36.7%)	n=4 (13.3%)	n=22 (36.7%)
1	n=6 (20.0%)	n=5 (16.7%)	n=3 (5.0%)
2	n=0 (0.0%)	n=2 (6.7%)	n=1 (1.7%)
Missing	n=13 (43.3%)	n=19 (63.3%)	n=34 (56.7%)
Pituitary Dysfunction ^f			
0	n=2 (6.7%)	n=23 (76.7%)	n=3 (5.0%)
1	n=26 (86.7%)	n=6 (20.0%)	n=55 (91.7%)
2	n=2 (6.7%)	n=1 (3.3%)	n=2 (3.3%)
Missing	n=0 (0.0%)	n=0 (0.0%)	n=0 (0.0%)
Müller grading ^g			
0	n=5 (16.7%)	n=7 (23.3%)	n=2 (3.3%)
1	n=9 (30.0%)	n=12 (40.0%)	n=15 (25.0%)
2	n=15 (50.0%)	n=11 (36.7%)	n=43 (71.7%)
Missing	n=1 (3.3%)	n=0 (0.0%)	n= 0 (0.0%)
Presence of HS	n=15 (50.0%)	n=12 (40.0%)	n=36 (60.0%)

Table 4. Hypothalamisches Syndrom Score in 120 Patienten suprasellärem Hirntumor. (90 Kraniopharyngeome, 30 niedrig-gradige Hypothalamusgliome)

Hypothalamisches Syndrom liegt vor, wenn:

≥3 Hauptkriterien erfüllt werden ODER

“wenigstens” 4 Nebenkriterien ODER

“wenigstens” 1 radiolog. Nebenkriterium und 2

Hauptkriterien erfüllt werden OR

2 Haupt- and “wenigstens” 2 Nebenkriterien ODER

1 radiolog. Hauptkriterium und Adipositas ODER

1 radiolog. Hauptkriterium und “at wenigstens” 2 Nebenkriterien.

Resultate

52 % (63 / 120) Hypothalamisches Syndrom

- 77 % (92 / 120) Panhypopituitarism,
- 32 % (39 / 120) Hyperphagie,
- 40 % (48 / 120) Schlafstörungen,
- 14 % (17 / 120) Temperaturregulationsstörungen.
- Fehlende Angaben (>50% der Fälle) für Temperaturregulationsstörungen, Verhaltens- und Schlafstörungen

Unterschiedliche Symptome bei unterschiedlichen Grunderkrankungen

Schlussfolgerungen

Hypothalamisches Syndrom (Adipositas)

- Vielfältige Symptome neben Adipositas
- Vielversprechende neue Medikamente
- Keine sicheren Ergebnisse aus random. Studien
- D.h. derzeit kaum behandelbar
- D.h. Prävention von Hypothalamusschäden (OP)
- Behandlung IMMER durch kompetentes Team aus verschiedenen Fachrichtungen

Teilnehmer für den Abschluss unserer Studie gesucht

Studie zu Veränderungen im Verhalten und Erleben bei Patienten nach einem Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter

Studienleitung: Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Hämatologie/Onkologie, Klinikum Oldenburg (Prof. H.L. Müller) & Biologische Psychologie, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg (Dr. J. Özyurt und Dr. A. Mehren)

Wozu machen wir diese Studie?

Kraniopharyngeom-Patienten leiden oft unter ganz bestimmten Krankheitsfolgen im Erleben, Verhalten und in ihrer Leistungsfähigkeit. Fast alle leiden unter Ausfallerscheinungen verschiedener Hormone und viele erfahren eine starke Gewichtszunahme. Wir möchten an einer möglichst großen Gruppe von Patienten herausfinden, welche Schwierigkeiten im körperlichen, sozialen und emotionalen Bereich sowie in der Leistungsfähigkeit vorliegen können. Schließlich interessieren wir uns auch dafür, welche Rolle bestimmte Faktoren für die Folgen der Erkrankung spielen (Lokalisation des Tumors, Schädigung bestimmter Hirnstrukturen, Art der Behandlung, Alter bei Diagnose usw.).

Wie läuft die Studie ab, was muss ich machen und wieviel Zeit nimmt sie in Anspruch?

Zunächst erhalten Sie Fragebögen, die Sie bei sich zu Hause bearbeiten können. Mit diesen sollen Sie sich selbst einschätzen, z.B. im Hinblick auf Tagesmüdigkeit, Depression, usw. Für manche der Fragebögen gibt es auch eine zweite Version, mit der Ihnen nahestehende Personen Sie einschätzen sollen (z.B. hinsichtlich Apathie).

Weitere Untersuchungen finden in Oldenburg statt und werden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Wir bezahlen Ihre Reise- und Hotelkosten. Am ersten Tag finden morgens im Klinikum die endokrinologischen Untersuchungen statt sowie ein Gespräch mit Prof. Müller. Am Nachmittag bearbeiten Sie am Computer oder mit Papier und Bleistift verschiedene Aufgaben (Neuropsychologie). Am zweiten Tag finden morgens die Untersuchungen im Magnetresonanztomographen (MRT) statt. **Bitte beachten Sie, dass Sie sich auch entscheiden können, nur an einem Teil der Untersuchungen teilzunehmen.** Detailliertere Informationen stellen wir Ihnen gerne zur Verfügung. Aus einer Nichtteilnahme erfolgt für Sie kein Nachteil. **Seit 2017 haben wir in Oldenburg 105 Patienten untersucht. Um die Studie abschließen und auswerten zu können, benötigen wir noch 5 Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren.**

Ansprechpartner und Kontaktdaten für die Studie:

Dr. Jale Özyurt
Tel.: 0171 2214981
jale.oezyurt@uni-oldenburg.de

Prof. Dr. Hermann L. Müller
Tel: 0441 403-2013
mueller.hermann@klinikum-oldenburg.de