

# **Einfluss von Oxytocin auf die Appetitregulation und sozial-emotionale Kompetenzen bei Patienten mit Kraniopharyngeom des Kindes- und Jugendalters**

## **Förderphase**

2014-II

## **Antragssteller:**

Prof. Dr. Hermann L. Müller und Prof. Dr. Christiane M. Thiel

## **Zusammenfassung Abschlussbericht:**

Kraniopharyngeome (KP) sind seltene, histologisch gutartige Fehlbildungstumore im Bereich der sellären/parasellären Region, die im Bereich der Sehnervenkreuzung, Hypophyse und Hypothalamus liegen. Eine Schädigung des Hypothalamus durch den Tumor oder die Therapie ist dabei mit besonders schweren neuroendokrinen Ausfällen, Verhaltensstörungen und hypothalamischer Adipositas assoziiert. Neben einer strukturellen Schädigung des Hypothalamus könnte auch ein Ausfall des Neuropeptids Oxytocin, das im Hypothalamus gebildet wird, wesentlich für die Probleme der Patienten sein. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen hatten wir angenommen, dass der Oxytocin-Metabolismus bei KP-Patienten verändert ist und dass diese Veränderungen mit Gewichtsproblemen und einem gesundheitlich bedenklichen Essverhalten einhergehen. Ausgehend von eigenen Beobachtungen im klinischen Alltag hatten wir zudem angenommen, dass Patienten mit einer Schädigung des Hypothalamus Einschränkungen in sozial-kognitiven Kompetenzen aufweisen und dass diese Einschränkungen mit einer reduzierten Oxytocin-Konzentration im Speichel assoziiert sein könnten.

Entgegen unserer Annahme war die Oxytocin-Sekretion nur bei der kleinen Gruppe der KP-Patienten mit einer Schädigung des vorderen Hypothalamus verändert. Wir nehmen an, dass bei diesen Patienten die Oxytocin-produzierenden Kerne des Hypothalamus durch den Tumor oder die Therapie geschädigt wurden (**veröffentlicht: Daubenbüchel et al., 2016 [1]**). In Bezug auf das Essverhalten war feststellbar, dass eine nur geringe Zunahme (oder gar Abnahme) der Oxytocinkonzentration nach einer Hauptmahlzeit i) bei Patienten wie auch Kontrollprobanden mit einem besonders ungünstigen Essverhalten einherging und ii) bei Patienten mit einem höheren Body Mass Index assoziiert war. Ein besonders bemerkenswerter Befund war, dass Patienten mit unterschiedlichen Graden der Hypothalamusschädigung sich im Essverhalten deutlich unterschieden. Während Patienten mit einer isolierten Schädigung des vorderen Hypothalamus (die i.d.R. auch weniger stark von hypothalamischer Adipositas betroffen sind) angaben, ihr Essverhalten bewusst zu kontrollieren, war eine kombinierte Schädigung vorderer und hinterer Hypothalamusareale mit einem Essverhalten assoziiert, das eine Adipositas begünstigt (**eingereicht: Daubenbüchel et al. [2]**).

Im Hinblick auf sozial-kognitive Leistungen konnten wir feststellen, dass die Gruppe der KP-Patienten mit hypothalamischer Schädigung, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, weniger gut in der Lage war, Gedanken, Gefühle und Absichten anderer zu verstehen. Sie waren zudem weniger erfolgreich im Erkennen von sozialen Signalen, die für die zwischenmenschliche Kommunikation eine hohe Relevanz haben. Mit unseren Stichproben konnten wir jedoch keine Hinweise darauf finden,

dass die Defizite in sozial-kognitiven Funktionen mit einer veränderten Oxytocin-Konzentration zusammenhängen (**eingereicht: Özyurt et al.** [3]).

Da Einschränkungen in sozial-kognitiven Leistungen mit einer Hypothalamusschädigung allein nicht erklärbar sind, haben wir zusätzlich untersucht, ob bei KP-Patienten Veränderungen in limbischen Arealen vorliegen, die für diese Leistungen relevant sind. Dazu nutzten wir anatomische Daten aus einer früheren MRT-Untersuchung mit KP-Patienten. Die Ergebnisse der Analyse mit voxelbasierter Morphometrie bestätigten unsere Annahme, dass eine tumor- und therapiebedingte Schädigung des Hypothalamus zu weitreichenden diskreten Schädigungen in benachbarten limbischen aber auch frontalen Hirnregionen führen kann. (**veröffentlicht: Özyurt et al., 2017** [4]). Mit einer Schädigung hypothalamisch-limbischer Netzwerke ist auch der Befund vereinbar, dass KP-Patienten hohe Apathiewerte in der Fremdbeurteilung aufweisen, die sich signifikant von jenen der Kontrollprobanden unterscheiden. Hirnnetzwerke, die bei KP-Patienten durch den Tumor oder die Behandlung geschädigt sein können, haben eine starke Überlappung mit motivationalen Netzwerken, deren Schädigung zu einer hohen Ausprägung von apathischen Symptomen führen kann (**eingereicht: Mehren et al.** [5]).

#### **Veröffentlichungen (peer-reviewed) und eingereichte Arbeiten, die aus dem Projekt hervorgegangen sind**

1. Daubenbuchel AM, Hoffmann A, Eveslage M, Ozyurt J, Lohle K, Reichel J, Thiel CM, Martens H, Geenen V, Muller HL (2016) Oxytocin in survivors of childhood-onset craniopharyngioma. *Endocrine* 54:524-531
  2. Daubenbuchel AM, Hoffmann A, Warmuth-Metz M, Eveslage M, Özyurt J, Müller HL (submitted) Eating Behavior and Oxytocin in Childhood-onset Craniopharyngioma Patients.
  3. Özyurt J, Mehren A, Müller HL, Thiel CM (submitted) Impaired Social-Cognitive Skills in Childhood-Onset Craniopharyngioma Patients with Hypothalamic Involvement.
  4. Ozyurt J, Muller HL, Warmuth-Metz M, Thiel CM (2017) Hypothalamic tumors impact gray and white matter volumes in fronto-limbic brain areas. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 89:98-110
  5. Mehren A, Özyurt J, zu Klampen P, Thiel CM, Müller HL (submitted) Self- and Informant-rated Apathy in Childhood-Onset Craniopharyngioma Patients
-