

Aus der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und
Gastroenterologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz als Folge von
Schädel-Hirn-Trauma
und Subarachnoidalblutung**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin
Berlin

von

Stephanie Lehmann

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. U. Plöckinger
2. Priv.-Doz. Dr. med. I. Kreitschmann-Andermar
3. Prof. Dr. med. M. Buchfelder

Datum der Promotion: 09.05.2008

1. Einleitung	04
1.1. Die Hypophyse	04
1.2. Schädel-Hirn-Trauma	06
1.3. Subarachnoidalblutung	07
1.4. Hypophyseninsuffizienz	08
1.5. Literaturlage.....	08
1.6. Fragestellung der Arbeit.....	10
2. Patientengut und Methodik	11
2.1. Patienten.....	11
2.2. Basisdiagnostik.....	13
2.3. Endokrinologische Funktionstests	17
2.3.1. LHRH-Test	17
2.3.2. TRH-Test.....	18
2.3.3. Arginin-GRH-Test.....	18
2.3.4. Metopirontest	19
2.4. Bildgebende Verfahren	19
2.5. Statistische Methoden	20
3. Ergebnisse	21
3.1. Basisdiagnostik.....	22
3.2. Endokrinologische Funktionstests	26
3.2.1. Vergleich der Laborwerte von Basisdiagnostik und Test.....	27
3.2.2. LHRH-Test	32
3.2.3. TRH-Test.....	36
3.2.4. Arginin-GRH-Test.....	42
3.2.5. Metopirontest	45
3.3. Substitutionspflichtige Befunde.....	48
3.4. Gesamtauswertung.....	48
4. Diskussion	51
4.1. Inzidenz der Schädigung des HVL.....	51
4.2. Insuffiziente Achsen des HVL	51
4.3. Substitutionspflichtige Befunde.....	55
4.4. Vorhersagekraft der Parameter der Basisdiagnostik	56
4.5. Risikofaktoren einer endokrinologischen Funktionsstörung.....	58
4.6. Nicht getestete Patienten mit auffälliger Basisdiagnostik.....	59
4.7. Nicht getestete Patienten mit unauffälliger Basisdiagnostik.....	60
4.8. Nicht untersuchte Patienten.....	60
5. Zusammenfassung	62
6. Anhang	64
7. Glossar	69
8. Literaturverzeichnis	70
9. Eidesstattliche Erklärung	74
10. Tabellarischer Lebenslauf	75
11. Danksagung	76

1. Einleitung

In Folge eines Schädel-Hirn-Traumas oder einer Subarachnoidalblutung kann es zu einer Schädigung der Hypophyse kommen. Dies kann zu zahlreichen Störungen im gesamten Hormonhaushalt des Körpers führen, für den die Hypophyse regulierende Aufgaben übernimmt.

1.1. Die Hypophyse

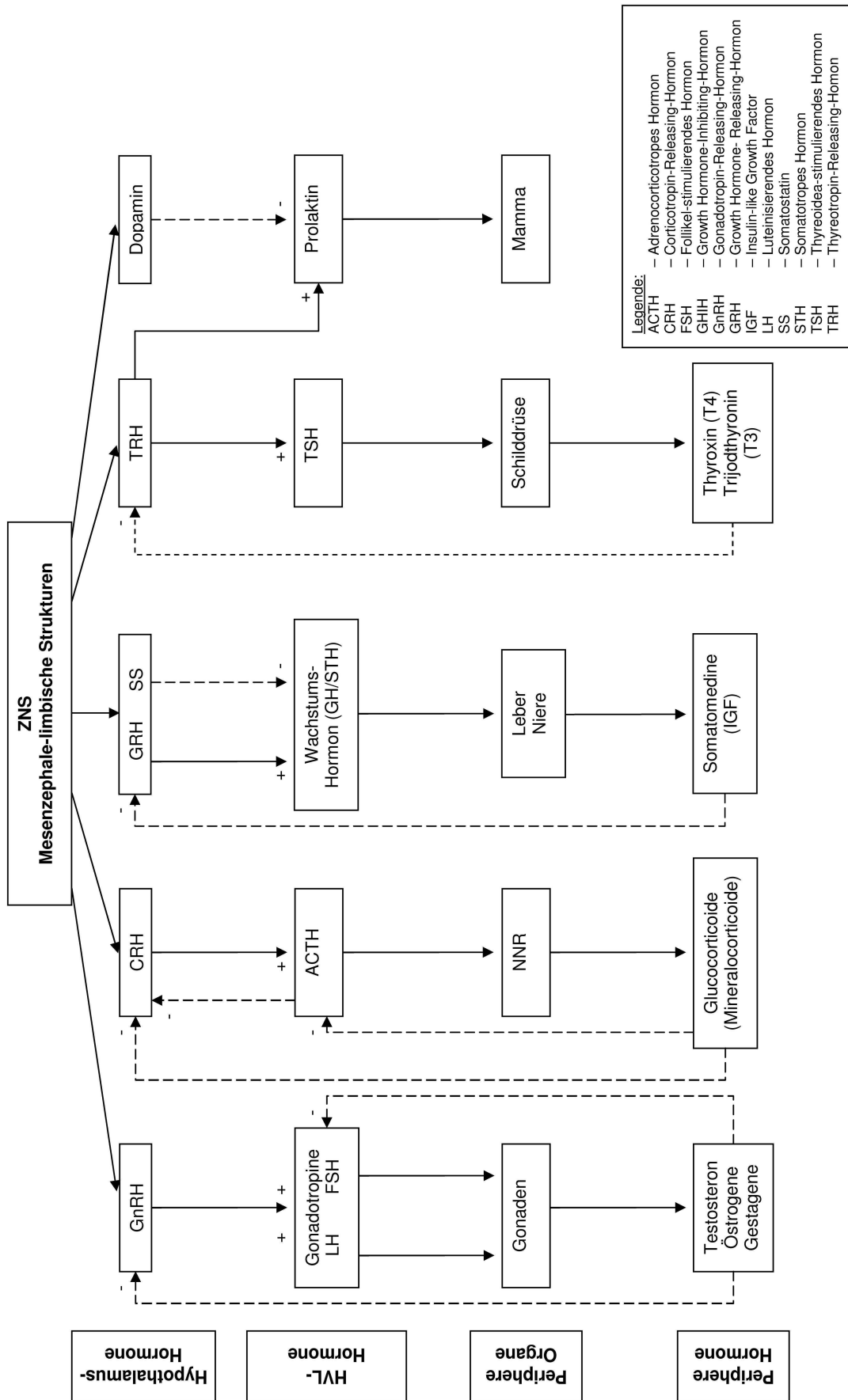
Die Hypophyse liegt in der Sella turcica und wird nach oben vom Diaphragma sellae, einer Duplikatur der harten Hirnhaut, begrenzt. Der Hypophysenstiel mit seinen Blutgefäßen durchdringt das Diaphragma sellae, das an dieser Stelle fenestriert ist. Die arterielle Versorgung der Hypophyse erfolgt über die A. carotis interna. Der venöse Abfluss erfolgt über verschiedene Venen in den Sinus cavernosus.

Der Hypophysenvorderlappen, die so genannte Adenohypophyse, synthetisiert verschiedene Hormone. Man unterteilt die vorhandenen Zellen entsprechend ihrer endokrinen Aktivität in somatotrope (Wachstumshormon), laktotrope (Prolaktin), somatomammotrope (Wachstumshormon und Prolaktin), kortikotrope (Proopiomelanocortin-Abkömmlinge), thyreotrope (TSH) und gonadotrope (LH und FSH) Zellen. Die Hypophysenvorderlappen-Funktion wird vertikal durch hypothalamische hypophysiotrope Neurohormone gesteuert, die über das Portalvenensystem übermittelt werden.

Der Hypophysenhinterlappen, auch Neurohypophyse genannt, ist eine Extension des ventralen Hypothalamus in die Sella turcica. Im Gegensatz zur Adenohypophyse erstrecken sich marklose Nervenfasern in die Neurohypophyse, in denen neurosekretorische Granula nachweisbar sind. Diese Neurone stammen hauptsächlich aus den supraoptischen und paraventrikulären Kernarealen des Hypothalamus. Sie enden im Hypophysenhinterlappen in Form verdickter Strukturen an einem weit verzweigten Kapillarnetz, in das sie ihre Produkte Vasopressin, Oxytocin und Neurophysine abgeben (1).

Die Abbildung 1.1 zeigt die Regulation der Hormone des HVL in vereinfachter Form (2).

Abb. 1.1 Regulation der Hormone des HVL (vereinfacht)



1.2. Schädel-Hirn-Trauma

Die Inzidenz des Schädel-Hirn-Traumas in Deutschland liegt bei ca. 200 bis 300 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (3). Damit ist das SHT eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Schädel-Hirn-Verletzungen können in geschlossene und offene Schädel-Hirn-Verletzungen eingeteilt werden. Die geschlossenen Traumata können weiterhin unterteilt werden in Comotio cerebri (Gehirnerschütterung), Contusio cerebri (Gehirnprellung) und Compressio cerebri (Gehirnquetschung).

Für die Beurteilung der Schwere eines Schädel-Hirn-Traumas werden die Dauer und Tiefe der Bewusstlosigkeit eines Patienten herangezogen. Bewusstlos ist ein Patient dann, wenn er auf Schmerzreize weder eine verbale Reaktion zeigt, noch die Augen öffnet. Die Tiefe der Bewusstlosigkeit kann erheblich schwanken: Bei leichter Bewusstlosigkeit sind noch Abwehrbewegungen möglich, bei sehr tiefer Bewusstlosigkeit kann die Atmung gestört sein. Mit Hilfe der Glasgow Coma Scale (Tabelle 1.1) kann die Tiefe der Bewusstlosigkeit dokumentiert werden. Der maximal erreichbare Score von 15 entsteht durch Addition der vergebenen Punkte. Er entspricht einem Patienten, der keine neurologischen Ausfälle zeigt, die Augen spontan öffnet (4 Punkte), zu Person, Ort und Zeit orientiert ist (5 Punkte) sowie eine spontane Motorik zeigt (6 Punkte).

Tab. 1.1 Glasgow-Coma-Scale (4)

Pkt.	Augenöffnung	Beste verbale Reaktion	Beste motor. Reaktion
6			Spontan
5		Orientiert	Auf Aufforderung
4	Spontan	Verwirrt	Gezielte Abwehr
3	Auf Ansprache	Unangemessen	Beugen auf Schmerzreiz
2	Auf Schmerzreiz	Unverständlich	Strecken auf Schmerzreiz
1	Keine	Keine	Keine

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen einem niedrigen Glasgow-Coma-Score (GCS) und einer schlechten klinischen Prognose bei einem schweren Schädel-Hirn-Trauma. Das Schädel-Hirn-Trauma 1. Grades, bzw. das leichte SHT, kann als kurz dauernde funktionelle Störung des Gehirns aufgefasst werden und wird definiert durch einen GCS zwischen 15 und 13 Punkten. Die vegetativen

Störungen beim Schädel-Hirn-Trauma 2. Grades, bzw. beim mittelschweren SHT, können erheblich sein und erfordern fast immer stationäre Aufnahme und Behandlung des Patienten. Der GCS beträgt in diesem Fall 12-8 Punkte. Das Schädel-Hirn-Trauma 3. Grades wird auch schweres SHT genannt und ist gekennzeichnet durch eine länger als eine Stunde andauernde primäre Bewusstlosigkeit. Der GCS liegt zwischen 3 und 7 Punkten.

1.3. Subarachnoidalblutung

Die Inzidenz der Subarachnoidalblutung beträgt 10,5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei das Verhältnis von Frauen zu Männern ca. 1,5:1 beträgt (5). Bei der SAB findet definitionsgemäß eine nicht raumfordernde Blutbeimengung zum Liquor cerebrospinalis statt. Die meist spontan auftretenden Subarachnoidalblutungen sind zum größten Teil Folge der Ruptur eines angeborenen Aneurysmas. In 80% der Fälle liegt eine Blutung aus einem Aneurysma der basalen Hirnarterien vor (6). Eine Aneurysmaruptur geschieht aufgrund der Wandschwäche eines jeden Aneurysmas. Sie kann in völliger Ruhe auftreten, wird aber meist durch mit Blutdruckanstieg im Kopf einhergehende Tätigkeiten (Bücken, Pressen, Husten) ausgelöst. Die Entstehung dieser Blutungen durch Gefäßruptur führt in der Regel zum plötzlichen Beginn der Symptomatik. Nach Ausmaß und Ort der Blutung richtet sich die Dramatik der klinischen Erscheinungen, die vom leichten, meist okzipitalen Kopfschmerz über Hirndruckzeichen infolge von Massenverschiebungen bis zur tiefen Bewusstlosigkeit reichen können.

Die Tabelle 1.2 zeigt die Einteilung in Schweregrade der klinischen Befunde bei Subarachnoidalblutung nach Hunt und Hess (7).

Tab. 1.2 Einteilung SAB nach Hunt & Hess

Grad I	Leichter Kopfschmerz, leichte Nackensteifigkeit
Grad II	Kopfschmerz, Nackensteifigkeit, Hirnnervenausfälle, keine Bewusstseinsstörung
Grad III	Bewusstseinsstrübung, noch ansprechbar, neurologische Herdsymptomatik
Grad IV	Somnolenz oder Sopor, Hemiparese, eventuell Streckkrämpfe
Grad V	Koma, Streckkrämpfe, gestörte vitale Funktionen

1.4. Hypophyseninsuffizienz

Die Schädigung der Hypophyse kann den Ausfall eines oder mehrerer hormoneller Regelkreisläufe zur Folge haben. Die klinischen Symptome sind häufig unspezifisch und setzen langsam ein. Symptome von FSH- und LH-Mangel sind bei Frauen Zyklusstörungen und Amenorrhoe und bei Männern Libido- und Potenzverlust. Bei beiden Geschlechtern kann es zur Infertilität kommen. Ein Mangel an ACTH führt zu Schwäche und Müdigkeit, Gewichtsverlust und Übelkeit und kann in seltenen Fällen Ursache einer Hypoglykämie sein. STH-Mangel bewirkt bei Erwachsenen eingeschränkte Leistungsfähigkeit und führt zu Fettstoffwechselstörungen, Osteoporose und Depressivität. Patienten mit TSH-Mangel leiden unter Lethargie, Kälteintoleranz und Gewichtszunahme (8).

Durch Hypophyseninsuffizienz kann es, unabhängig von der Ursache, zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität eines Patienten und, nach Schädel-Hirn-Trauma oder Subarachnoidalblutung, zu einer deutlichen Verzögerung der Rehabilitation kommen. Mit Hilfe der Hormonersatztherapie können die Hormonmangelzustände in den meisten Fällen gut behandelt und den Betroffenen somit eine Wiederaufnahme ihres früheren Lebens ermöglicht werden (9).

1.5. Literaturlage

Erste klinische Beobachtungen von Hypophyseninsuffizienz nach Schädel-Hirn-Trauma gab es schon vor mehr als 80 Jahren (10), diese konnten jedoch noch nicht durch entsprechende Hormonbestimmungen bestätigt werden.

In den 60er und 70er Jahren wurde das Thema in Fallberichten wieder aufgenommen und durch erste hormonanalytische Untersuchungen konkretisiert. Die Thematik fand auch von pathologischer Seite Beachtung (11, 12). Betrachtungen der Hypophysenvorderlappen von nach SHT verstorbenen Patienten zeigten durch das Trauma hervorgerufene Läsionen wie Rupturen des Hypophysenstiels und ischämische Nekrosen.

Aus der klinischen Forschung wurden einige Fallberichte von Patienten, die nach einem SHT an den typischen Symptomen der Hypophyseninsuffizienz litten, veröffentlicht (13, 14). Diese konnten zum Teil schon durch hormonanalytische

Messungen konkretisiert werden (14). Die Autoren betonten die Bedeutung der endokrinologischen Untersuchung bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma.

In den letzten Jahren hat das Interesse an endokrinologischen Folgestörungen von Schädel-Hirn-Trauma und Subarachnoidalblutung wieder zugenommen und es wurden einige Studien diesbezüglich veröffentlicht.

Diese Studien wurden zum größten Teil an Patientengruppen mit 50 oder weniger Teilnehmern durchgeführt (15-20). In den letzten zwei Jahren wurden jedoch auch Studien an größeren Patientenkollektiven publiziert (21-25). Die Auswahl der Patienten beschränkte sich bei den meisten Studien entweder auf Patienten mit SHT oder SAB. Nur wenige Arbeiten umfassen beide Gruppen (19, 24, 26).

Der Schweregrad eines Schädelhirntraumas wurde in allen Studien durch die Glasgow Coma Scale ermittelt. In die meisten Studien wurden Patienten unabhängig vom Schweregrad ihres SHT eingeschlossen. Nur wenige Autoren untersuchten ausschließlich Patienten mit mittelschwerem und schwerem SHT (21, 25, 27).

Der größte Teil der Arbeiten waren retrospektive Studien, deren endokrinologische Funktionstests nicht zu einheitlichen Zeitpunkten durchgeführt werden konnten (15-17, 19, 21-23, 27, 28). In den letzten zwei Jahren wurde auch über prospektive Studien berichtet (20, 24, 29, 30). Die Patienten wurden dabei zum Teil an zwei Zeitpunkten untersucht (24, 29, 30).

Der kleinere Teil der Studien untersuchte Funktionsausfälle der Neurohypophyse (20-22, 24, 27, 29). Deutlich mehr Autoren konzentrierten sich auf die Insuffizienz des HVL. Die Inzidenz der Hypophyseninsuffizienz lag hier zwischen 24,7% (21) und 68,6% (28). Ein Ausfall des STH war die am häufigsten betroffene hormonelle Achse in 8 Studien (15, 16, 24, 27, 30). Fünf Arbeiten fanden am häufigsten eine Insuffizienz der gonadotropen Achse (18, 19, 21, 25, 29). Die corticotrope Achse war nur in zwei (17, 23) und die thyreotrope Achse nur in einer Studie (28) am stärksten betroffen. Ein kombinierter Ausfall von mehreren Achsen wurde bei bis zu 22,7% (19) der Patienten beobachtet.

Zwei Studien verglichen ihre Ergebnisse mit den Messungen an gesunden Probanden, die als Kontrollgruppe fungierten (20, 29).

1.6. Fragestellung der Arbeit

Wie die Auswertung der Literatur zeigt, fand das Thema hypothalamisch-hypophysärer Folgeschäden nach Schädel-Hirn-Trauma oder Subarachnoidalblutung schon in einigen Studien Beachtung. Dabei handelte es sich jedoch im Wesentlichen um retrospektive Analysen von Patienten, wobei die Evaluation zwischen 6 Wochen und 30 Jahren nach dem Trauma stattfand. Prospektive Untersuchungen zu standardisierten Untersuchungszeiten nach Schädel-Hirn-Trauma oder Subarachnoidalblutung bei einer größeren Anzahl von unselektionierten Patienten liegen nicht vor.

Ziel dieser prospektiven Studie ist die Klärung folgender Fragen:

1. Wie hoch ist die Inzidenz der Hypophyseninsuffizienz bei Patienten mit Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma oder Subarachnoidalblutung?
2. Welche hormonellen Achsen sind von der Hypophyseninsuffizienz betroffen?
3. Wie hoch ist der Anteil substitutionspflichtiger Störungen?
4. Lassen sich die auftretenden Störungen durch Bestimmung der peripheren Hormone diagnostizieren?
5. Gibt es bestimmte Faktoren, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer endokrinologischen Funktionsstörung nach SHT bzw. SAB darstellen?

2. Patientengut und Methodik

2.1. Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Schädelhirntrauma oder Subarachnoidalblutung. 93 von ihnen wurden nach dem jeweiligen Ereignis auf einer neurochirurgischen Intensivstation in der Charité, Campus Virchow Klinikum behandelt, 6 Patienten im Klinikum Frankfurt/Oder und 1 Patient im Klinikum Neukölln.

Einschlußkriterien: Patienten mit moderaten/schweren Störungen (GCS 3-12) nach

- Schädel-Hirn-Trauma
- Aneurysmatischer Subarachnoidalblutung
- Traumatischer Subarachnoidalblutung
- Altersgrenze: 18 – 65 Jahre

Ausschlußkriterien: Patienten

- mit leichtem/r SHT/SAB (GCS 13-15)
- mit schwersten bleibenden Störungen (apallische Patienten, GOS 2)
- mit Diabetes mellitus (HbA1c >8%)
- im späten Stadium einer Tumorerkrankung

Ziel der Studie war die Durchführung der Basisdiagnostik und ggf. endokrinologische Funktionstestung von insgesamt 100 Patienten mit moderatem oder schwerem Schädel-Hirn-Trauma oder Subarachnoidalblutung.

Insgesamt erfüllten im Zeitraum von März 2003 bis November 2006 209 Patienten primär die Einschlußkriterien der Studie. Einhundert von ihnen wurden nach dem weiteren Studienprotokoll untersucht.

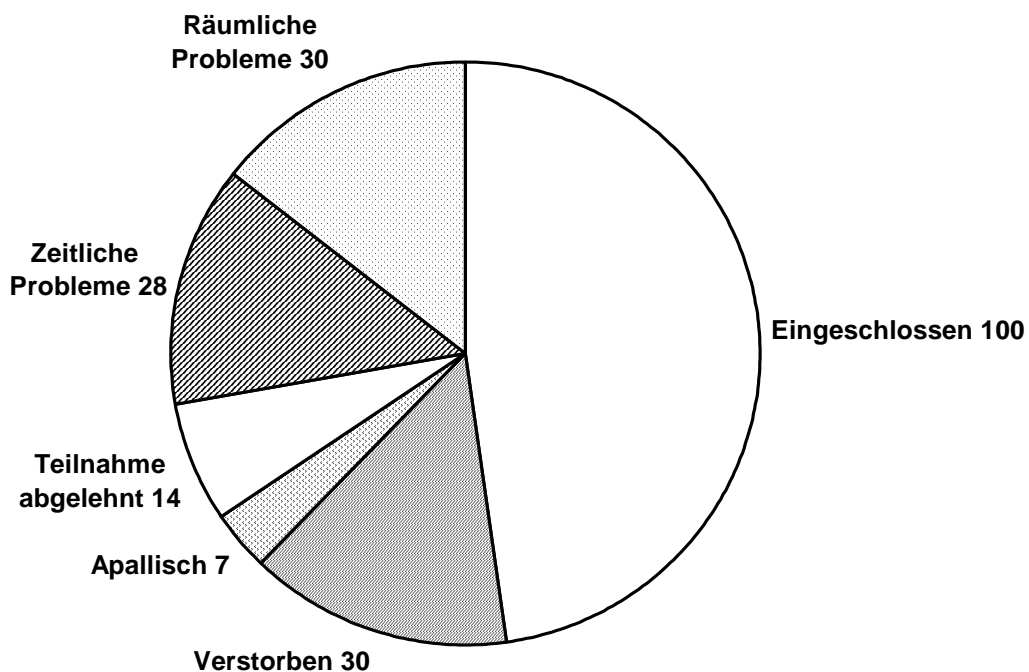
Die Tabelle 2.1 stellt die Charakteristika der Patienten dar, bei denen die Basisdiagnostik durchgeführt wurde.

Tab. 2.1 Patienten mit durchgeführter Basisdiagnostik

Patienten weiblich	45
Patienten männlich	55
Patienten mit SHT gesamt	49
davon weiblich	13
davon männlich	36
Moderates SHT (GCS 8 – 12)	18
Schweres SHT (GCS 3 – 7)	31
Ursache: Verkehrsunfall	30
Sturz	15
direkte Gewalt	4
Patienten mit SAB gesamt	51
davon weiblich	32
davon männlich	19
Moderate SAB (GCS 8 – 12)	21
Schwere SAB (GCS 3 – 7)	30
Ursache: atraumatisch/aneurysmatisch	47
traumatisch	4

Die Gründe für den nachträglichen Ausschluss bzw. für die Nichtteilnahme an der Studie einiger Patienten sind in Abbildung 2.1 dargestellt.

Abb. 2.1 Anzahl ein- und ausgeschlossener Patienten (N=209)



Eine große Anzahl von Patienten konnte aufgrund von logistischen Problemen nicht im Rahmen der Studie untersucht werden. Bei 28 von ihnen wurde dies durch den begrenzten Zeitraum von 6 Wochen verursacht, in der die Basisdiagnostik durchgeführt werden sollte. Durch z. T. mehrmaligen Wechsel der Rehaklinik oder fehlende zeitliche Kapazitäten der betreuenden Ärzte in den Rehakliniken konnte die Blutentnahme nicht im vorgegebenen Zeitrahmen erfolgen. Räumliche Probleme ergaben sich bei 30 Patienten. Dazu gehörten Patienten, deren Aufenthaltsort nach Entlassung aus der Primärklinik nicht bekannt war, sowie ausländische Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung nicht mehr in Deutschland aufhielten.

2.2. Basisdiagnostik

Die Basisdiagnostik soll als Screeninguntersuchung Patienten mit einem hohen Risiko einer endokrinen Funktionsstörung identifizieren, um diese dann einer endokrinologischen Funktionsdiagnostik und ggf. einer Substitutionstherapie zuzuführen. Die Untersuchung soll daher eine hohe Sensitivität in der Entdeckung behandlungsbedürftiger Störungen haben. Die Spezifität kann gering sein. Ziel der Untersuchung ist es, eine langfristige substituionspflichtige Störung zu diagnostizieren. Nicht einbezogen werden sollen akute endokrinologische Störungen, da in der Akutphase schwerer Erkrankungen die Diagnostik leichter endokriner Funktionsausfälle nicht möglich ist. Aus diesem Grund ist die Durchführung der endokrinologischen Basisdiagnostik zum Zeitpunkt 3 Monate \pm 3 Wochen nach dem jeweiligen Ereignis festgelegt worden. Die Blutentnahme erfolgte in Abhängigkeit von Aufenthaltsort und Mobilität bei 57 Patienten in der jeweiligen Rehabilitationsklinik, in 38 Fällen im Stoffwechselzentrum der Charité und 5 Mal beim jeweiligen Hausarzt.

Die orientierende Laboruntersuchung umfasst die Bestimmung von Prolaktin, Östradiol bei Frauen, Testosteron bei Männern, Cortisol, IGF-1 und freiem T4.

Bei Schädigungen im Bereich des Hypophysenstiels und bei hypothalamischen Störungen können erhöhte Prolaktin-Werte auftreten (Frauen $>25 \mu\text{g/l}$, Männer $>18 \mu\text{g/l}$). Bei der Bewertung sollten unspezifische Faktoren, die zu einer Prolaktinerhöhung führen können (Medikamente wie Metoclopramid, Neuroleptika, α -Methyldopa oder trizyklische Antidepressiva, außerdem chronische Niereninsuffizienz, Stress, etc.),

berücksichtigt werden. Liegen diese Faktoren nicht vor und bestätigt sich der erhöhte Wert bei einer Zweitbestimmung, sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen.

Bei einer prämenopausalen Frau mit normalem Zyklus ist eine Störung der Gonadotropinfreisetzung aus der Hypophyse ausgeschlossen und eine weitere Diagnostik überflüssig. Bei Amenorrhoe weist ein Östradiolkonzentration <35 ng/l auf eine Störung der Ovarialfunktion hin. Ist diese verursacht durch eine hypophysäre Störung, liegen die Werte für LH und FSH im erniedrigten oder niedrig-normalen Bereich. Hohe LH- und FSH-Konzentrationen zeigen einen primären Ausfall der Ovarialfunktion an. Bei der postmenopausalen Frau liegen grundsätzlich niedrigere Werte für Östradiol (<35 ng/l) vor. Sie sind charakteristischerweise verbunden mit hohen LH- und FSH-Werten. Inadäquat niedrige LH- und FSH-Konzentrationen (FSH <26 U/l, LH $<7,7$ U/l) weisen bei der postmenopausalen Frau auf eine gestörte Hypophysenfunktion hin.

Der Referenzbereich für Testosteron beim Mann liegt bei $2,8-8,0$ µg/l. Eine Konzentration $<2,8$ µg/l deutet auf einen Hypogonadismus hin und sollte weiter abgeklärt werden. Bei Vorliegen einer Hypophyseninsuffizienz sind die niedrigen Testosteronwerte üblicherweise kombiniert mit niedrigen oder niedrig normalen Werten für LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel-stimulierendes Hormon). Hohe LH- und FSH-Konzentrationen bei niedrigem Testosteron weisen nicht auf eine Störung der Hypophysenfunktion, sondern auf eine gestörte Hodenfunktion hin.

Die basale Cortisol-Konzentration im Serum ändert sich im Tagesverlauf und hat ihr Maximum in den Morgenstunden. Deshalb wurden alle Proben zwischen 8 und 10 Uhr morgens entnommen. Der Normbereich liegt hier bei $62-194$ µg/l. Bei einem basalen Cortisol-Wert <90 µg/l besteht bereits ein hohes Risiko für eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz. In diesen Fällen sollte eine weiterführende endokrinologische Funktionsdiagnostik erfolgen. Cortisol-Werte >90 µg/l machen eine Nebennieren-Insuffizienz zwar unwahrscheinlich, schließen sie aber im Einzelfall nicht sicher aus. Bei klinischen Hinweisen ist daher auch bei normaler basaler Cortisol Konzentration eine weitere Diagnostik sinnvoll. Zu beachten ist, dass synthetische Glukokortikoide in der Bestimmung von Cortisol nicht erfasst werden. Unter laufender, höherdosierter Therapie mit Glukokortikoiden treten daher regelhaft niedrige Cortisol-Konzentrationen

durch Supprimierung der endogenen Cortisol-Produktion auf. In der untersuchten Gruppe erhielt keiner der Patienten zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung eine Therapie mit Glukokortikoiden.

Der Insulin like Growth Factor 1 (IGF-1) gibt die Konzentration des Wachstumshormons wieder. Aufgrund der im Alter abnehmenden IGF-1 Werte und der Geschlechtsunterschiede, ist ein IGF-1 Wert immer in Bezug auf den alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereich zu beurteilen. Eine auf Alter und Geschlecht bezogene erniedrigte IGF-1 Konzentration weist mit großer Sicherheit auf einen Wachstumshormonmangel hin. In diesen Fällen sollte eine Abklärung durch einen Stimulationstest erfolgen. Da ein normaler IGF-1 Wert einen Wachstumshormonmangel nicht ausschließt, sollte, wenn der klinische Verdacht besteht und insbesondere wenn weitere Funktionsausfälle der Hypophyse vorliegen, auch bei normaler IGF-1 Konzentration ein Stimulationstest erfolgen.

Die Konzentration von fT4 spiegelt die periphere Versorgung mit Schilddrüsenhormonen wieder. Bei einer Hypophyseninsuffizienz mit Störung der Schilddrüsenfunktion findet sich typischerweise ein erniedrigtes fT4 (<12 pmol/l). Die in diesem Fall erforderliche zusätzliche Bestimmung von TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon) zeigt dann einen normalen oder erniedrigten Spiegel. Eine niedrige fT4 Konzentration bei gleichzeitig erhöhtem TSH weist nicht auf eine hypophysäre Störung, sondern auf eine primäre Schilddrüsenerkrankung hin.

Tab. 2.2 Referenzwerte der Basisdiagnostik

Prolaktin (Serum)	Männer	2,1 – 18 µg/l
	Frauen (Follikelphase)	2,8 – 18 µg/l
	Frauen (Lutealphase)	4,4 – 25 µg/l
	Frauen (ab 50. LJ)	2,8 – 25 µg/l
Östradiol (Serum)	Frauen (Follikelphase)	13 – 166 ng/l
	Frauen (Zyklusmitte)	86 – 498 ng/l
	Frauen (Lutealphase)	44 – 211 ng/l
	Frauen (Postmenopause)	<35 ng/l
Testosteron (Serum)	Männer (altersabhängig)	2,8 – 8,0 µg/l
Cortisol (Serum, 7-10Uhr)	Erwachsene	62 – 194 µg/l
IGF-1 (Serum)	Männer (altersabhängig)	46 – 494 µg/l
	Frauen (altersabhängig)	62 – 576 µg/l
Freies T4 (Serum)	Erwachsene	12 – 22 pmol/l

Die Tabelle 2.2 zeigt die Referenzwerte des Zentrallabors für die untersuchten Parameter der Basisdiagnostik. Die Konzentrationen von Prolaktin, Östradiol, Testosteron, Cortisol und fT4 wurden mithilfe eines elektrochemischen Lumineszenzimmunoassays (ECLIA) der Firma Roche erhoben. Die Intra- bzw. Interassayvarianz betrug dabei für Prolaktin 3,2% bzw. 3,6%, für Östradiol 5,7% bzw. 6,2%, für Testosteron 4,6% bzw. 7,4%, für Cortisol 1,3% bzw. 1,6% und für fT4 1,6% bzw. 3,5%. Die Bestimmung der Serumwerte für IGF-1 erfolgte mittels Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) der Firma DPC. Das Labor nimmt an den Ringversuchen teil.

Zum Zeitpunkt der Basisdiagnostik wurden mit Hilfe eines Datenerfassungsbogens (Anhang 1) Angaben zu Barthel Index, Glasgow Outcome Score, eingenommenen Medikamenten sowie bei Frauen das Datum der letzten Menstruation und ggf. der Zeitraum der letzten Einnahme oraler Kontrazeptiva dokumentiert.

Der Barthel-Index (31) (Anhang 2) ist ein Verfahren zur Erfassung grundlegender Alltagsfunktionen. Dabei werden 10 unterschiedliche Tätigkeitsbereiche mit Punkten bewertet. Der maximal erreichbare Score beträgt 100 Punkte und beschreibt einen in allen Alltagssituationen unabhängigen Menschen.

Der Glasgow Outcome Score (32) wird häufig in der Rehabilitation zur Beurteilung der körperlichen und geistigen Fähigkeiten im Verlauf einer Erkrankung verwendet. Die Skala (Tabelle 2.3) ist in 5 Abschnitte unterteilt, wobei das Maximum von 5 Punkten das optimale Outcome des Patienten beschreibt. Der ungünstigste Verlauf (Tod des Patienten) wird mit einem Punkt beurteilt.

Tab. 2.3 Glasgow Outcome Score (32)

1	Patient verstorben
2	Apallisches Syndrom
3	Schwere Behinderung (zur Bewältigung des täglichen Lebens auf ständige fremde Hilfe angewiesen)
4	Mäßige Behinderung
5	Keine/minimale Behinderung

2.3. Endokrinologische Funktionstests

Zur erweiterten Diagnostik wurden die endokrinologischen Funktionstests bei Patienten mit erniedrigten oder niedrignormalen Werten (im unteren Drittel des Normbereichs) für die peripheren Hormone durchgeführt. Zur möglichst exakten Diagnostik der Hypophysenschädigung müssen Sensitivität und Spezifität der Tests hoch sein.

Aus organisatorischen Gründen musste die Bestimmung der Laborwerte zum Zeitpunkt der Funktionstests in einem anderen Labor als zur Basisdiagnostik erfolgen.

Östradiol und Testosteron wurden mittels Radioimmunoassay (RIA) der Firma DPC bestimmt. Die Intra- bzw. Interassayvarianz betrug für Östradiol 5,3% bzw. 6,8%, für Testosteron 8,6% bzw. 9,1%. Zur Bestimmung der Werte für LH und FSH wurde ein Enzymimmunoassay (EIA) der Firma Biosource eingesetzt. Die Intra- bzw. Interassayvarianz betrug für LH 3,2% bzw. 5,0% und für FSH 0,9% bzw. 8,2%.

Die Messung von Prolaktin erfolgte mittels EIA der Firma Biosource. Intra- bzw. Interassayvarianz betragen 5,2% bzw. 9,5%. Freies T₃, fT₄ und TSH wurden mithilfe eines CLIA der Firma Bayer bestimmt. Für fT₃ lagen Intra- bzw. Interassayvarianzkoeffizient bei 2,4% bzw. 2,9%, für fT₄ bei 2,3% bzw. 2,0% und für TSH bei 2,7% bzw. 4,0%.

IGF-1 wurde mittels RIA der Firma Mediagnost, STH mittels EIA der Firma Biosource erhoben. Die Intra- bzw. Interassayvarianz betrug für IGF-1 7,2% bzw. 8,6% und für STH 5,4% bzw. 6,0%.

Die Bestimmung von Cortisol erfolgte mittels RIA der Firma DPC, von ACTH mittels RIA der Firma Brahms sowie von 11-Desoxy-Cortisol mittels RIA der Firma DRG Diagnostics. Die Intra- bzw. Interassayvarianz betrug für Cortisol 3,1% bzw. 7,1%, für ACTH 3,2% bzw. 4,4% sowie für 11-Desoxy-C 5,9% bzw. 14,6%.

2.3.1. LHRH-Test

Aufgabe des LHRH-Tests ist es, die Stimulierbarkeit der gonadotropen Zellen des HVL zu überprüfen. Nach der initialen Bestimmung von Östradiol bei Frauen und Testosteron bei Männern sowie LH und FSH bei beiden Geschlechtern werden dem Patienten 100 µg Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (LHRH bzw. GnRH) i.v. injiziert. Nach 15, 30, 45 und 60 Minuten erfolgen erneute Blutentnahmen zur Messung

von LH und FSH. Im Normalfall steigt beim erwachsenen Mann das Luteinisierende Hormon um das 2- bis 4-fache und das Follikel stimulierende Hormon um das 2-fache an. Bei der Frau steigt in der Follikelphase LH um mindestens das 3-fache und FSH um das 2-fache an. In der periovulatorischen Phase können die LH-Basalwerte und die Stimulierbarkeit erheblich gesteigert sein. Auch in der Postmenopause können stark erhöht Basalwerte, insbesondere von FSH, sowie ein überschießender Anstieg der Gonadotropine nach LHRH-Gabe gemessen werden. Nach einer Zerstörung der gonadotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens ist kein Anstieg von LH und FSH nachweisbar.

2.3.2. TRH-Test

Der TRH-Test dient zur Untersuchung von Thyreotropin (TSH) und Prolaktin. Die Stimulation des endogenen TSH durch exogenes Releasing-Hormon führt physiologischerweise zu einem ausgeprägten TSH-Anstieg. Nach Serumgewinnung für fT3 und fT4 sowie den TSH-Basalwert (0,4 – 4 mU/l), folgt die i.v.-Injektion von 200 µg TRH. Nach 30 Minuten wird eine weitere Blutprobe für die Bestimmung des stimulierten TSH-Werts entnommen. Mit einer normal funktionierenden Hypophyse müsste das TSH um mehr als 2,5 mU/l ansteigen. Für die Bestimmung des Prolaktins werden ebenfalls ein basaler Wert und ein Wert 30 Minuten nach TRH-Injektion bestimmt. Der stimulierte Wert sollte hier mindestens das 4-fache des Basalwerts betragen. Bei Patienten mit pathologischer Hypophysenfunktion ist nur ein sehr geringer oder gar kein Anstieg von TSH und Prolaktin zu verzeichnen (33).

2.3.3. Arginin-GRH-Test

Der Arginin-GRH-Test dient zur Überprüfung der Funktion der somatotropen Achse bzw. zum Ausschluss eines Wachstumshormon-Mangels. Dazu werden dem Patienten zuerst 0,5 g/kg Körpergewicht L-Arginin Monochlorid gelöst in 150 ml 0,9% NaCl über 30 Minuten infundiert. Die maximale Dosis beträgt 30 g Arginin, die minimale Verdünnung ist 1:1. Zum Zeitpunkt 30 Minuten folgt die Injektion von 100 µg Growth Hormone Releasing Hormon (GRH). Vor Beginn der Infusion, sowie nach 30, 45, 60, 75, 90, 120 und 150 Minuten werden Blutproben zur Bestimmung des Wachstumshormons (STH) entnommen. Bei intaktem Hypophysenvorderlappen steigt

das Wachstumshormon auf über 10 µg/l an, dadurch ist ein absoluter STH-Mangel ausgeschlossen. Beim Vorliegen einer Hypophyseninsuffizienz wäre nur ein sehr geringer (<3 µg/l) oder gar kein Anstieg des Wachstumshormons zu beobachten (33).

2.3.4. Metopiron-Test

Der Metopirontest gilt als sensitivster Test für den Nachweis einer verminderten ACTH-Reserve. Sein Prinzip beruht auf der Hemmung des Enzyms 11β-Hydroxylase in der Nebennierenrinde, die zum Cortisol - Abfall im Blut führt. Bei intakter hypothalamisch-hypophysärer Regulation kommt es dadurch zur Sekretion des Adrenocorticotropen Hormons, welches direkt und indirekt, durch Anstieg des Cortisol-Präkursors 11-Desoxy-Cortisol, gemessen werden kann. Zur Durchführung müssen 30 mg Metopiron/kg Körpergewicht oral mit einer leichten Mahlzeit um 24 Uhr eingenommen werden. Um 8 Uhr des folgenden Tages werden Blutproben zur Bestimmung von Cortisol, ACTH und 11-Desoxycortisol entnommen. Als Indikator einer ausreichenden Hemmung der Cortisol - Synthese, sollte die Konzentration des Serum-Cortisol unter 200 nmol/l liegen. Unter physiologischen Bedingungen ist ein Anstieg des ACTH auf über 150 pg/ml und ein Anstieg des 11-Desoxycortisol auf 80–250 µg/l zu erwarten. Bei Patienten mit Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens findet keine adäquate ACTH-Ausschüttung und somit auch kein Anstieg des 11-Desoxy-Cortisol statt (33).

2.4. Bildgebende Verfahren

Alle Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, wurden in der jeweiligen erstversorgenden Einrichtung mithilfe der Computertomographie (CT) untersucht. Initial, sowie bei Bedarf im Verlauf des stationären Aufenthalts, erfolgten CT-Aufnahmen des Schädels. Neueste Erkenntnisse besagen, dass durch die bildgebenden Verfahren, die Wahrscheinlichkeit, eine Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens zu entwickeln, nicht vorausgesagt werden kann. Die Durchführung einer endokrinologischen Funktionsdiagnostik kann nicht von den Ergebnissen der Bildgebung abhängig gemacht werden (34). Auf eine Auswertung der Schädel-CTs nach der Marshall New Classification (35), wurde daher im Rahmen dieser Studie verzichtet.

2.5. Statistische Methoden

Alle Daten wurden in einer Datenbank auf der Grundlage von "Microsoft ACCESS" erfasst und mittels SPSS ausgewertet. Bei Normalverteilung wurden die individuellen Mittelwerte (\pm SE) eines Datenblocks verwendet, andernfalls die Mediane (Bereich). Die Überprüfung der Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Die Signifikanz von Unterschieden zwischen Gruppen wurde mittels Wilcoxon's Signed Rank Test für gepaarte Werte, bzw. Mann-Whitney U-Test für ungepaarte Werte berechnet. Für Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson benutzt.

Diese Studie wurde unter Beachtung der Kriterien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Einwilligung der Ethik-Kommission der Charité lag vor. Alle Studien-Patienten wurden mündlich und schriftlich aufgeklärt und erklärten schriftlich ihr Einverständnis.

3. Ergebnisse

Die Anzahl der in der Basisdiagnostik untersuchten Patienten betrug 100 (45 Frauen und 55 Männer). Neunundvierzig Patienten hatten ein SHT (13 Frauen, 36 Männer) und 51 eine SAB (32 Frauen, 19 Männer) erlitten. Das mittlere Alter betrug $44,3 \pm 1,3$ Jahre, wobei das Alter der Frauen 10 Jahre höher lag als das der Männer ($49,7 \pm 1,4$ vs. $39,8 \pm 1,9$ Jahre, $p=0,001$).

Der Median des GCS betrug 6 (Bereich 3-12), ohne Unterschied zwischen den Geschlechtern (Frauen 6, Bereich 3-12; Männer 6, Bereich 3-12). Patienten mit SHT hatten einen etwas geringeren GCS als Patienten mit SAB [5 (Bereich 3-12) vs. 7 (3-12), $p=ns$].

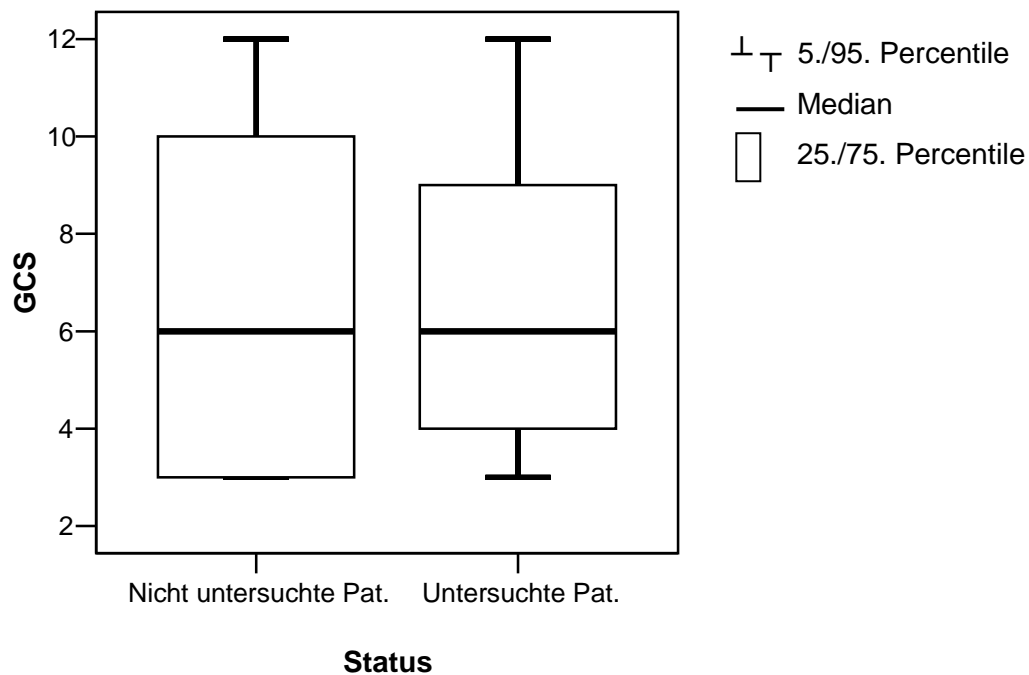
Die Tabelle 3.1 zeigt die Charakteristika aller Patienten, die primär die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Die Anzahl dieser Patienten betrug 209. Aus den im Methodikteil beschriebenen Gründen konnte nur bei 100 von ihnen die Basisdiagnostik durchgeführt werden. Es wurden die Charakteristika der untersuchten Patienten mit denen der Patienten verglichen, die im Weiteren keine Untersuchung erhielten. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlecht, Diagnose, Alter und GCS.

Tab. 3.1 Vergleich der Charakteristika von untersuchten und nicht untersuchten Patienten

	Gesamte Pat. (N=209)	Nicht untersuchte Pat. (N=109)	Untersuchte Pat. (N=100)	p
Alter (Jahre)	$45,7 \pm 0,9$	$47,0 \pm 1,3$	$44,3 \pm 1,3$	0,113
Frauen (%)	38,3	32,1	45,0	0,056
Männer (%)	61,7	67,9	55,0	0,056
SHT (%)	52,6	56,0	49,0	0,315
SAB (%)	47,4	44,0	51,0	0,315
GCS	6 (3-12)	6 (3-12)	6 (3-12)	0,957
GCS bei SHT	6 (3-12)	6 (3-12)	5 (3-12)	0,748
GCS bei SAB	7 (3-12)	7 (3-12)	7 (3-12)	0,706

Die Abbildung 3.1 zeigt die Mediane des GCS für die Gruppen der untersuchten sowie der nicht untersuchten Patienten. Es besteht kein signifikanter Unterschied.

Abb. 3.1 Mediane des GCS für untersuchte und nicht untersuchte Patienten



3.1. Basisdiagnostik

In der Basisdiagnostik wurden bei 100 Patienten entsprechend des Studienprotokolls die Werte für Prolaktin, Östradiol, Testosteron, Cortisol, IGF-1 und freies T4 gemessen. Die erhaltenen Werte wurden in die 5 Gruppen „Erniedrigt“, „Normalbereich unteres Drittel“, „NB mittleres Drittel“, „NB oberes Drittel“ sowie „Erhöht“ unterteilt. Die Abbildungen 3.2 bis 3.7 zeigen die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen für jedes Hormon. Die als erniedrigt, als erhöht sowie als NB unteres Drittel klassifizierten Werte unterschieden sich signifikant von den Werten im mittleren und oberen Drittel des Normalbereichs. Für Östradiol und Testosteron gab es jeweils nur einen Patienten in der Gruppe der erhöhten Werte (Östradiol 534 ng/l, Testosteron 9,4 µg/l), für Cortisol zeigte ebenfalls nur 1 Patient eine erniedrigte Serumkonzentration (55 µg/l), eine Statistik ist hier nicht möglich.

Hervorzuheben ist die Tatsache, dass 8/16 (50%) Patienten mit erhöhter Prolaktin Konzentration zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung Medikamente einnahmen, die zu einer gesteigerten PRL Ausschüttung führen können. Bei diesen Patienten wurden trotz der evtl. nur medikamentös ausgelösten Hyperprolaktinämie alle Untersuchungen im Rahmen dieser Studie wie vorgesehen durchgeführt.

Aufgrund der Gesamtanzahl von 100 Patienten, bei denen die Basisdiagnostik durchgeführt wurde, entsprechen, wenn nicht anders angegeben, die absoluten Zahlen den Prozentangaben.

Abb.3.2 Anzahl der Patienten für die Quintile der Prolaktin Konzentration

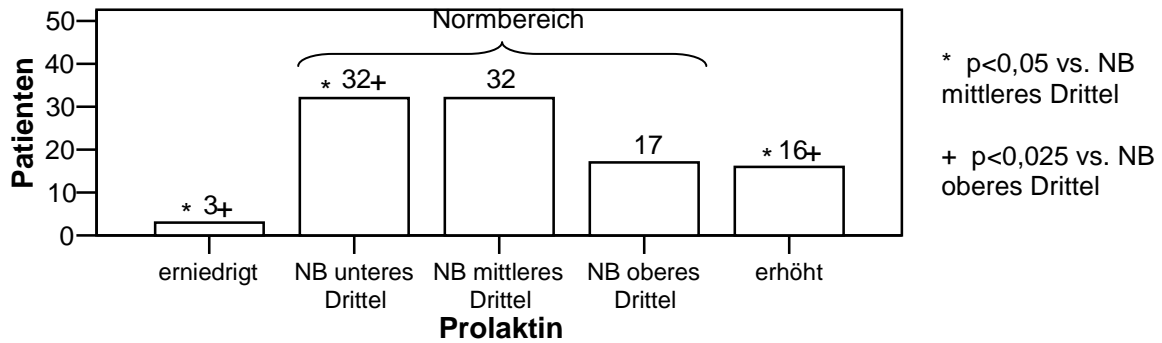


Abb. 3.3 Anzahl der Patienten für die Quintile der Östradiol Konzentration

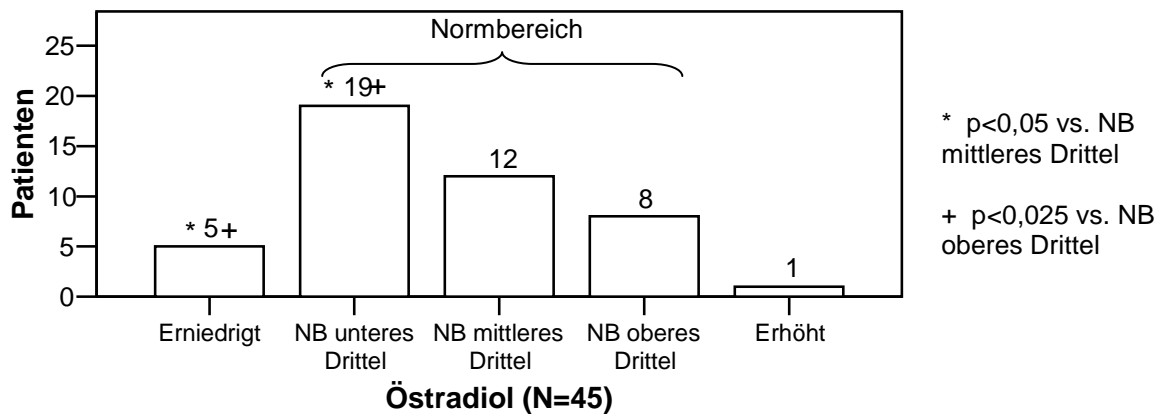


Abb. 3.4 Anzahl der Patienten für die Quintile der Testosteron Konzentration

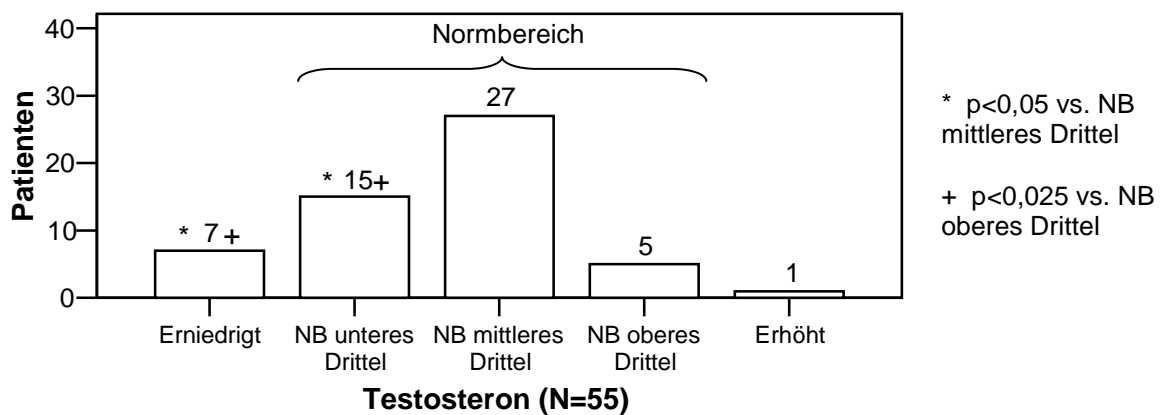


Abb. 3.5 Anzahl der Patienten für die Quintile der Cortisol Konzentration

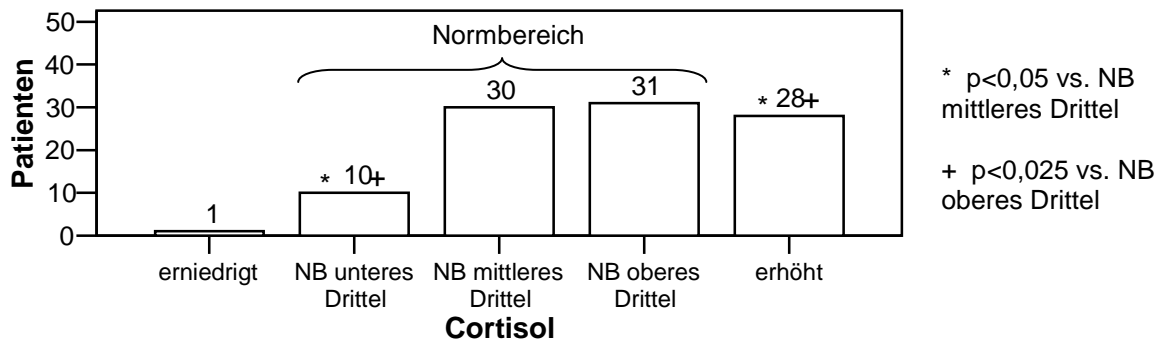


Abb. 3.6 Anzahl der Patienten für die Quintile der IGF-1 Konzentration

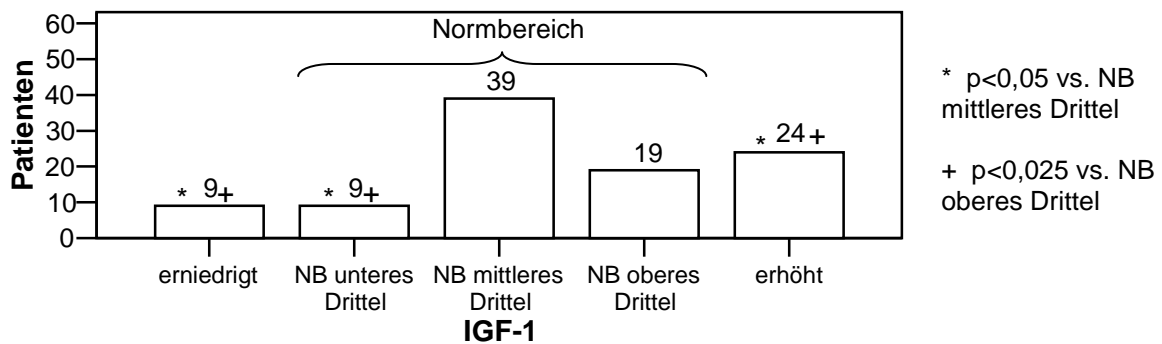
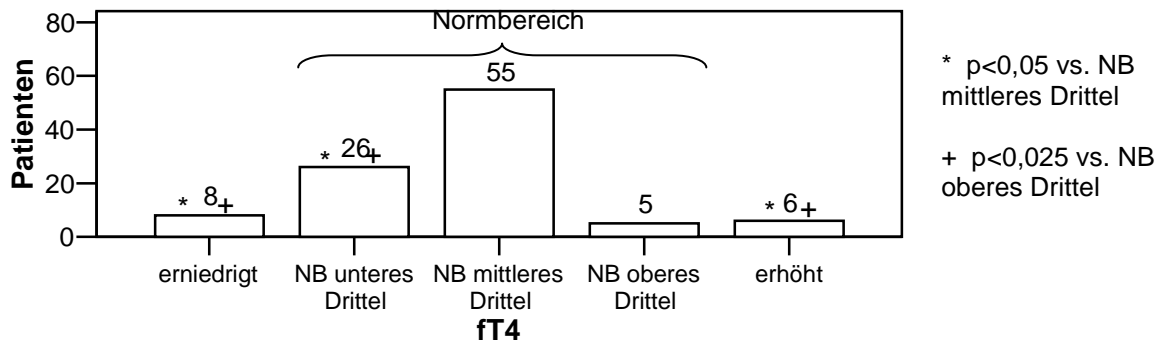
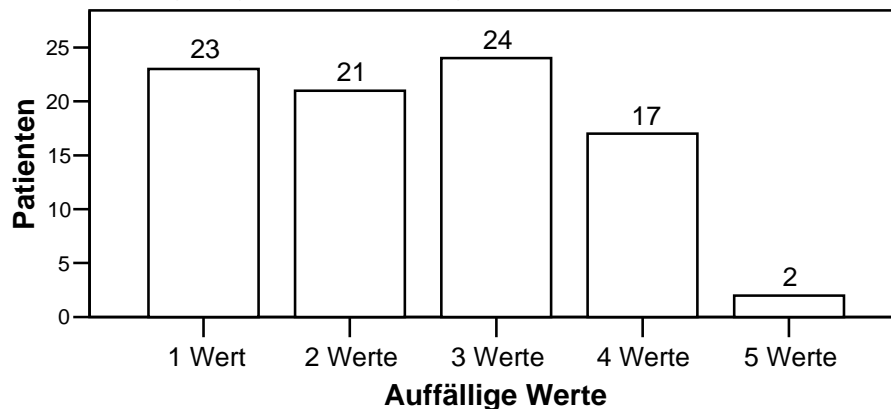


Abb. 3.7 Anzahl der Patienten für die Quintile der fT4 Konzentration



Definitionsgemäß hatten 87 Patienten ein positives Screeningergebnis, d.h. mindestens einen auffälligen Laborwert. Dazu gehörten Patienten mit pathologisch erniedrigten (N=35) oder erhöhten (N=69) Hormonkonzentrationen, sowie mit Werten im unteren Drittel des Normbereichs (N=112) als Hinweis auf eine Funktionsstörung. Wie in Abbildung 3.8 dargestellt, waren von den 5 bei jedem Patienten gemessenen Werten, bei 23 Personen nur 1 Wert auffällig. Bei 21 Patienten wichen 2 Werte von der Norm ab, bei 24 wurden 3 und bei 17 Personen 4 auffällige Messwerte gefunden. Bei 2 Patienten wurden bei allen 5 gemessenen Werten Abweichungen verzeichnet.

Abb. 3.8 Patienten mit Hormonkonzentrationen, die Anlass zu weiteren Untersuchungen gaben (Erniedrigt, NB unteres Drittel, Erhöht)



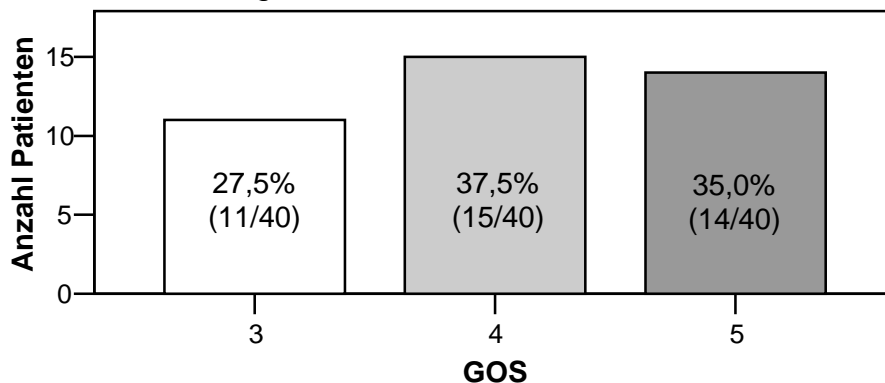
Nur 13 Patienten zeigten keinerlei Auffälligkeiten in der Screeninguntersuchung. Diese bedurften gemäß des Studienprotokolls keiner weiteren Kontrolle. Weitere 5 Patienten wurden ebenfalls nicht den Funktionstests unterzogen. Sie zeigten lediglich leicht erhöhte, sehr wahrscheinlich streßinduzierte, Cortisol-Werte. Alle anderen Hormonwerte lagen im mittleren oder oberen Drittel des Normbereichs. Da dies nicht auf eine Hypophyseninsuffizienz hindeutete, wurde auf eine weiterführende Untersuchung im Rahmen dieser Studie verzichtet und demzufolge 18/100 (18%) Patienten als gesund betrachtet.

Nach der Screeninguntersuchung wurde für 82 Patienten die Durchführung eines endokrinologischen Funktionstests angestrebt. Nur 40/82 (48,8%) Patienten konnten tatsächlich untersucht werden. Neunundzwanzig Patienten lehnten die weitere Teilnahme an der Studie ab. Der größte Teil dieser Patienten gab als Grund für die Ablehnung subjektives Wohlbefinden an, ein kleinerer Teil wollte aufgrund der erst kürzlich überstandenen langen Krankenhaus- und anschließenden Rehabilitationsaufenthalte keine weiteren Untersuchungen zulassen. Sechs Patienten bedurften nach der Akutversorgung eines dauerhaften Aufenthalts in Pflegeeinrichtungen, in denen die endokrinologischen Funktionstests im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt werden konnten. Sieben Patienten konnten nach Entlassung aus der Rehabilitationsklinik weder schriftlich noch telefonisch erreicht werden und gingen so für die Studie verloren.

3.2. Endokrinologische Funktionstests

Unter den getesteten Patienten befanden sich 19/40 (47,5%) Frauen und 21/40 (52,5%) Männer. Zwanzig von vierzig (50%) Patienten hatten ein SHT (4 Frauen, 16 Männer) und ebenso viele eine SAB (15 Frauen, 5 Männer) erlitten. Das mittlere Alter betrug $42,9 \pm 2,3$ Jahre, die Frauen waren älter als die Männer ($48,7 \pm 2,2$ vs. $37,7 \pm 3,4$ Jahre; $p=0,011$). Der mittlere GCS betrug $6,4 \pm 0,5$, ohne Unterschied zwischen den Geschlechtern (Frauen $6,4 \pm 0,7$; Männer $6,4 \pm 0,8$; $p=ns$) oder der Diagnose (SHT $5,9 \pm 0,8$; SAB $6,9 \pm 0,7$; $p=ns$). Der Median des Barthel-Index betrug 100 Punkte (Bereich 15-100). Auch hier gab es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern [Frauen 100 (30-100); Männer 100 (15-100); $p=ns$] oder der Diagnose [SHT 100 (15-100); SAB 100 (25-100); $p=ns$]. Die Abbildung 3.9 zeigt den GOS der getesteten Patienten. Elf von 40 (27,5%) Patienten (5 Frauen, 6 Männer) litten zum Testzeitpunkt noch unter schweren Behinderungen (GOS=3), moderate Behinderungen (GOS=4) hatten 15/40 (37,5%) Patienten (8 Frauen, 7 Männer) und leichte oder keine Behinderungen (GOS=5) hatten 14/40 (35%) Patienten (6 Frauen, 8 Männer).

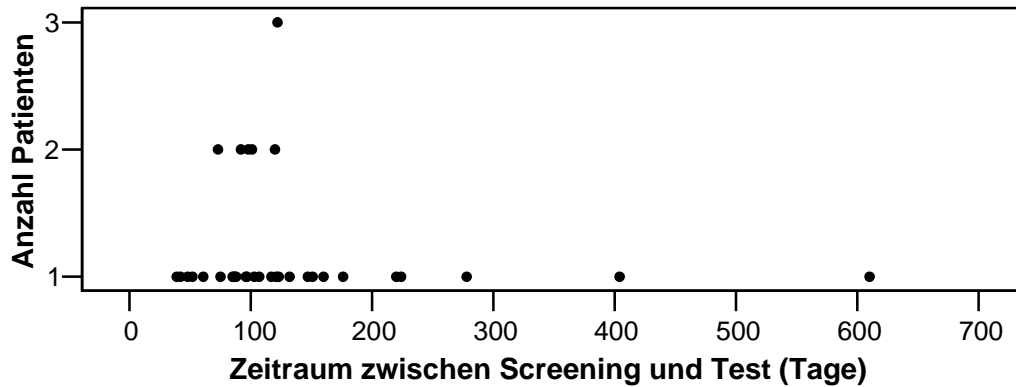
Abb. 3.9 GOS der getesteten Patienten



Während für den Zeitpunkt der Screeninguntersuchung eine Zeitspanne von 3 Monaten \pm 3 Wochen (Median 83; Bereich 69-109 Tage) eingehalten wurde, konnte dies für die weiterführende Diagnostik nicht immer gewährleistet werden. Die Durchführung der endokrinologischen Funktionstests fand im Median 102 Tage (39-610) nach der Screeninguntersuchung statt. Dabei gab es einzelne Ausreißer, 30/40 (75%) Patienten wurden jedoch in einem Zeitraum zwischen 52 und 151 Tagen nach der

Screeninguntersuchung getestet. Die Abbildung 3.10 zeigt den Zeitraum zwischen Screening und Test.

Abb. 3.10 Zeitraum zwischen Screening und Funktionstest



Ein Vergleich der Gruppe der getesteten (N=40/82; 48,8%) mit der Gruppe der Patienten, die trotz auffälliger Laborwerte nicht getestet werden konnte (N=42/82; 51,2%), zeigt keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, GCS, GOS, Barthel-Index und Screeningergebnissen. Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, dass die Funktionstests für beide Gruppen ähnliche Ergebnisse zeigen würden.

3.2.1. Vergleich der Laborwerte von Basisdiagnostik und Test

Die Laborwerte der Screeninguntersuchung wurden mit den Messwerten der basalen Hormone zum Zeitpunkt der endokrinologischen Funktionstests für die 40 untersuchten Patienten verglichen.

Die Abbildung 3.11 zeigt für Prolaktin einen Vergleich der Mittelwerte in den 5 Gruppen: Erniedrigt, NB unteres, mittleres und oberes Drittel sowie Erhöht. Es bestehen innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen Screening und Funktionstest. Eine Statistik für die als erniedrigt klassifizierten Werte ist aufgrund der geringen Gruppengröße (N jeweils =1) nicht möglich. Die Gruppen setzen sich zu den verschiedenen Zeitpunkten nicht zwingend aus denselben Patienten zusammen. In Abbildung 3.12 ist die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen zur Basisdiagnostik bzw. zum Zeitpunkt des Funktionstests dargestellt. Es ist erkennbar, dass eine Verschiebung einzelner Patienten zwischen den Gruppen stattgefunden hat.

Abb. 3.11 Vergleich der MW für Prolaktin innerhalb der Quintile von Screening und Funktionstest (N=40)

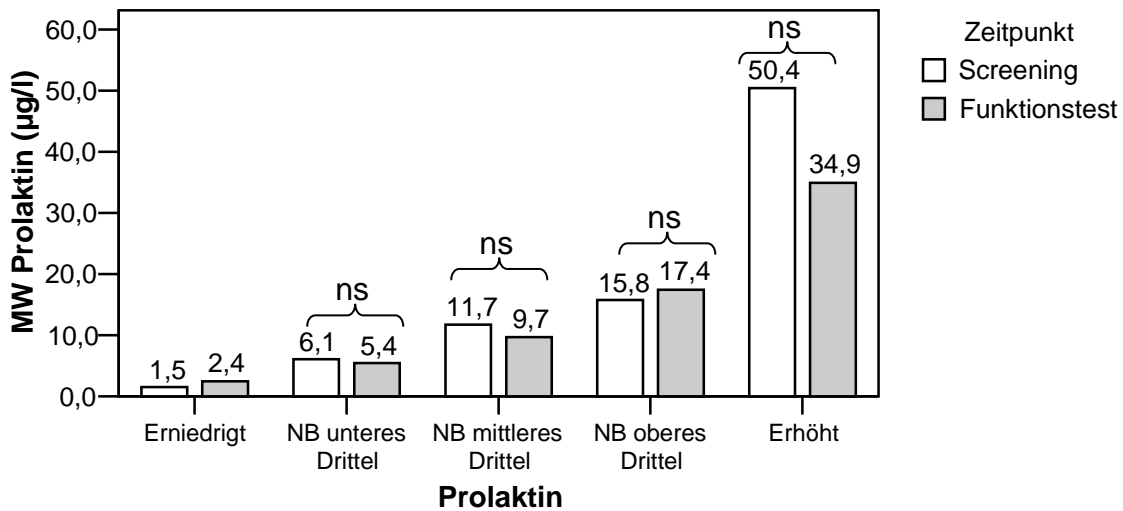
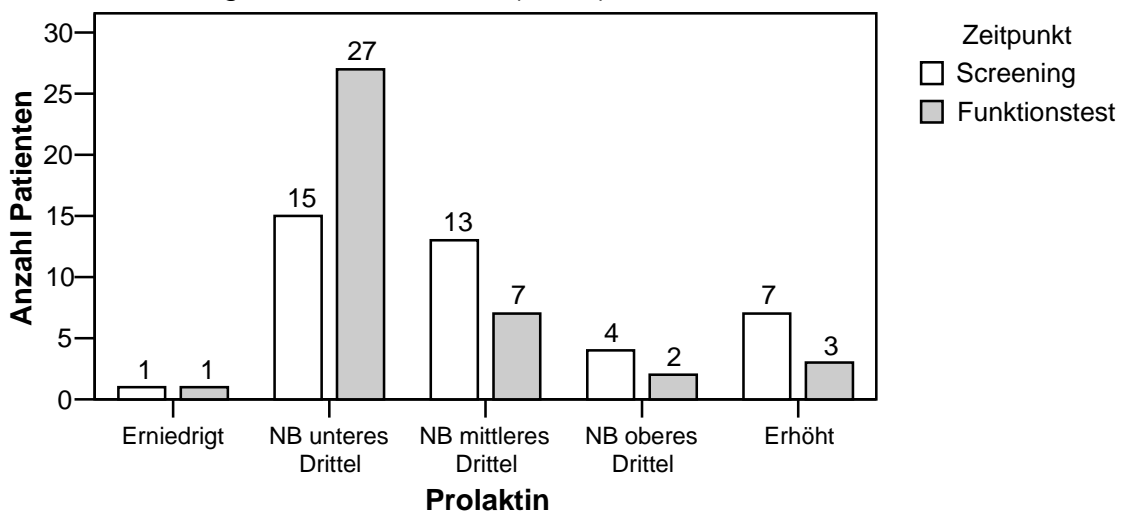


Abb. 3.12 Vergleich der Anzahl der Patienten innerhalb der Quintile für Prolaktin zwischen Screening und Funktionstest (N=40)



Die Abbildung 3.13 zeigt einen Vergleich der Mittelwerte in den Quintilen für Östradiol. Es bestehen innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen Screening und Funktionstest. Bei den im Funktionstest untersuchten Frauen lag eine Hormonkonzentration im erniedrigten und erhöhten Bereich nicht vor. Die Gruppen setzen sich zu den verschiedenen Zeitpunkten nicht zwingend aus denselben Patienten zusammen. In Abbildung 3.14 ist die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen zur Basisdiagnostik bzw. zum Zeitpunkt des Funktionstests dargestellt. Auch hier fand eine Verschiebung einzelner Patienten zwischen den Gruppen statt.

Abb. 3.13 Vergleich der MW für Östradiol innerhalb der Quintile von Screening und Funktionstest (N=7)

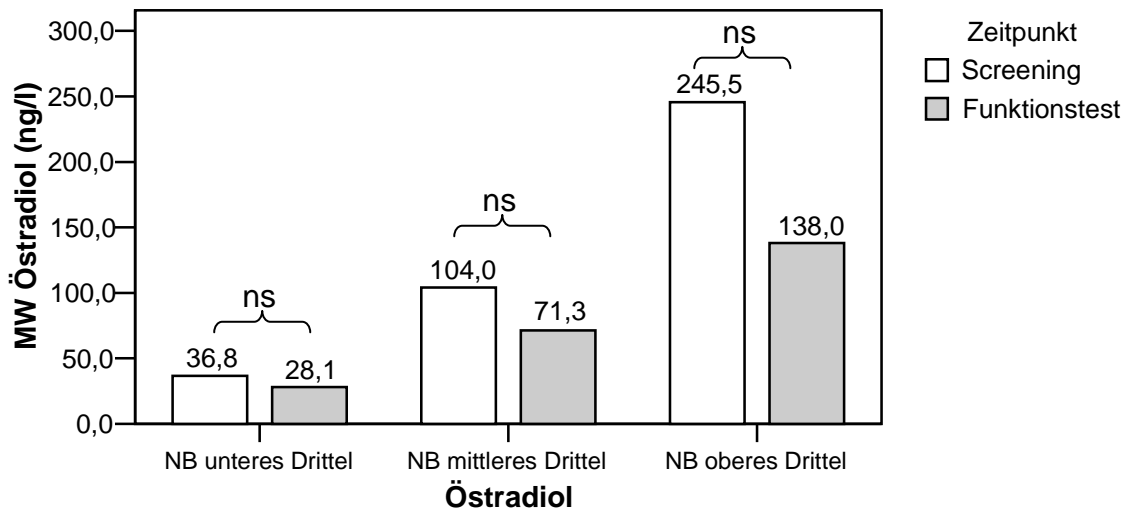
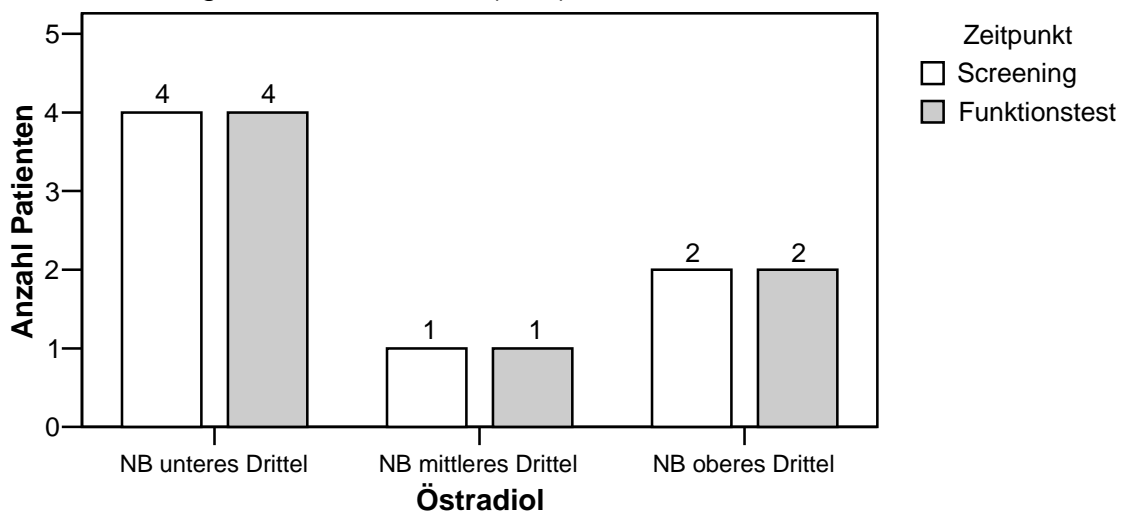


Abb. 3.14 Vergleich der Anzahl der Patienten innerhalb der Quintile für Östradiol zwischen Screening und Funktionstest (N=7)



Die Abbildung 3.15 zeigt für Testosteron einen Vergleich der Mittelwerte in den Quintilen. Es bestehen innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen Screening und Funktionstest. Die Gruppen setzen sich zu den verschiedenen Zeitpunkten nicht zwingend aus denselben Patienten zusammen. In Abbildung 3.16 ist die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen zur Basisdiagnostik bzw. zum Zeitpunkt des Funktionstests dargestellt. Es ist erkennbar, dass eine Verschiebung einzelner Patienten zwischen den Gruppen stattgefunden hat.

Abb. 3.15 Vergleich der MW für Testosteron innerhalb der Quintile von Screening und Funktionstest (N=19)

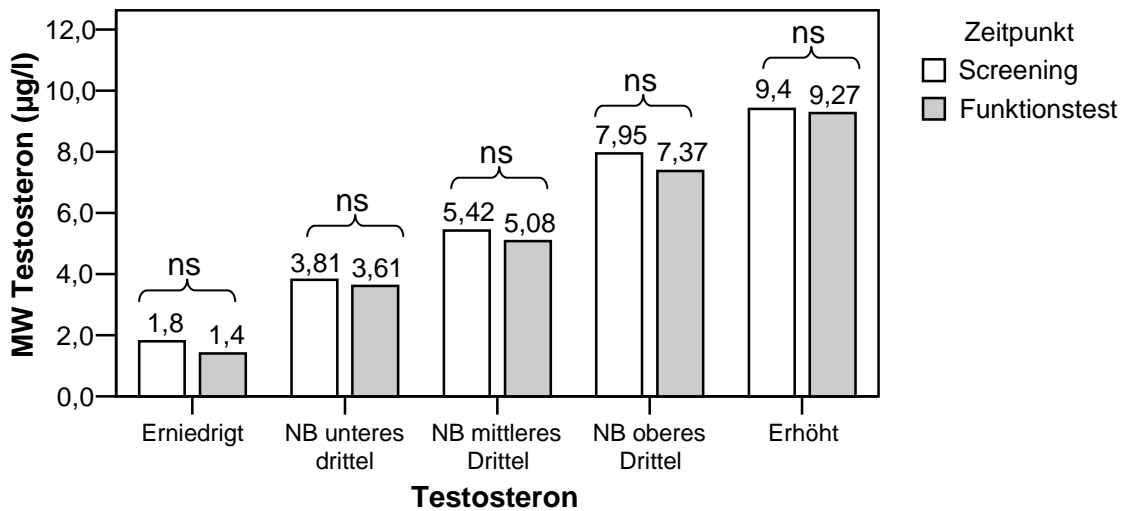
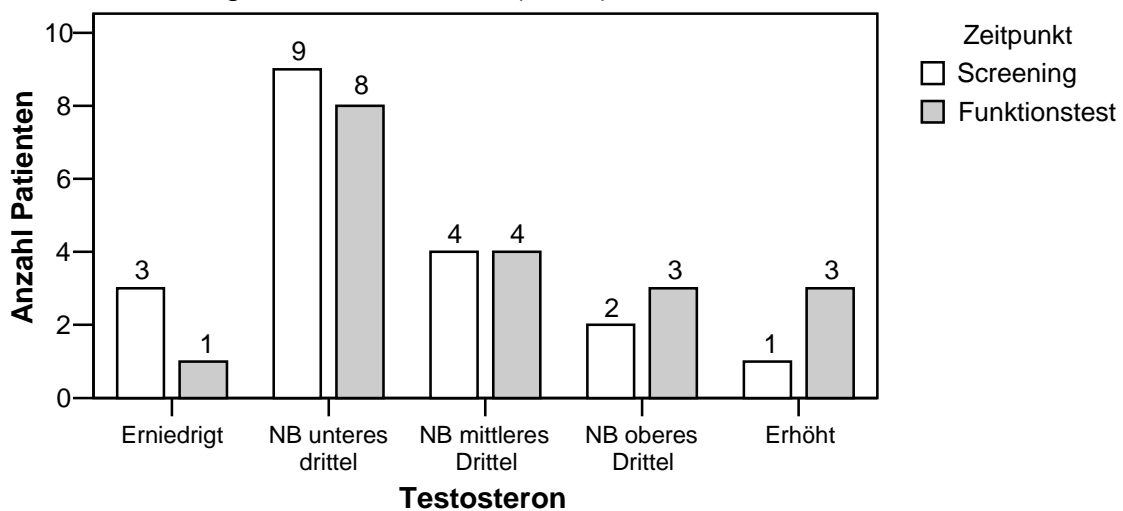


Abb. 3.16 Vergleich der Anzahl der Patienten innerhalb der Quintile für Testosteron zwischen Screening und Funktionstest (N=19)



Die Werte für ft4 und Cortisol können nur semiquantitativ verglichen werden, da die Messungen dieser Parameter zum Zeitpunkt des Funktionstests in einer von der Screeninguntersuchung abweichenden Einheit vorgenommen wurden. Ein Vergleich der absoluten Messwerte für IGF-1 ist aufgrund der altersbedingten Schwankungen nicht möglich. Die Abbildungen 3.17 bis 3.19 zeigen die Anzahl der Patienten in den Quintilen im Vergleich zwischen Screening und Funktionstest. Eine Verschiebung von Patienten zwischen den Gruppen hat auch hier stattgefunden.

Abb. 3.17 Vergleich der Anzahl der Patienten innerhalb der Quintile für Cortisol zwischen Screening und Funktionstest (N=40)

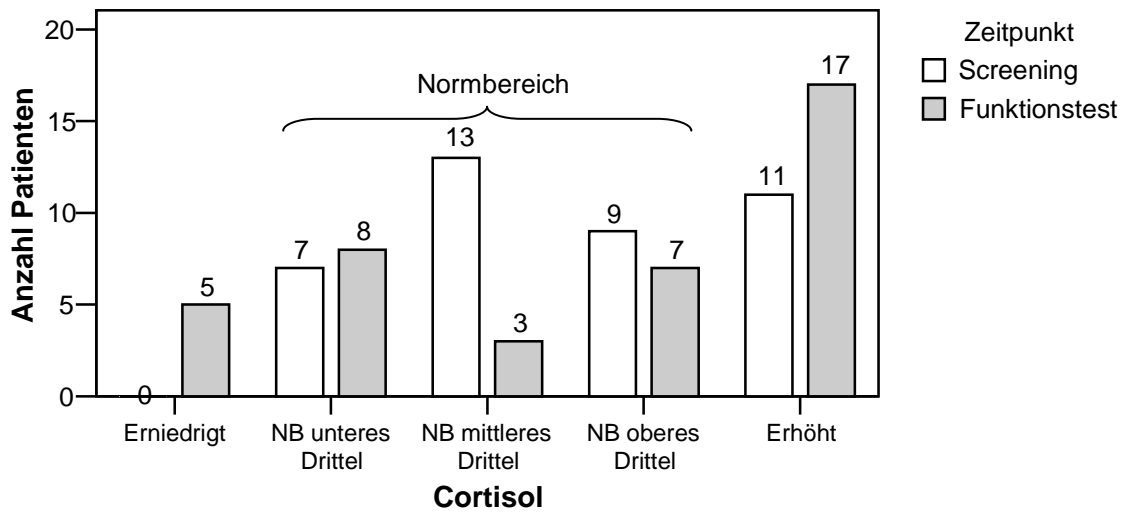


Abb. 3.18 Vergleich der Anzahl der Patienten innerhalb der Quintile für IGF-1 zwischen Screening und Funktionstest (N=40)

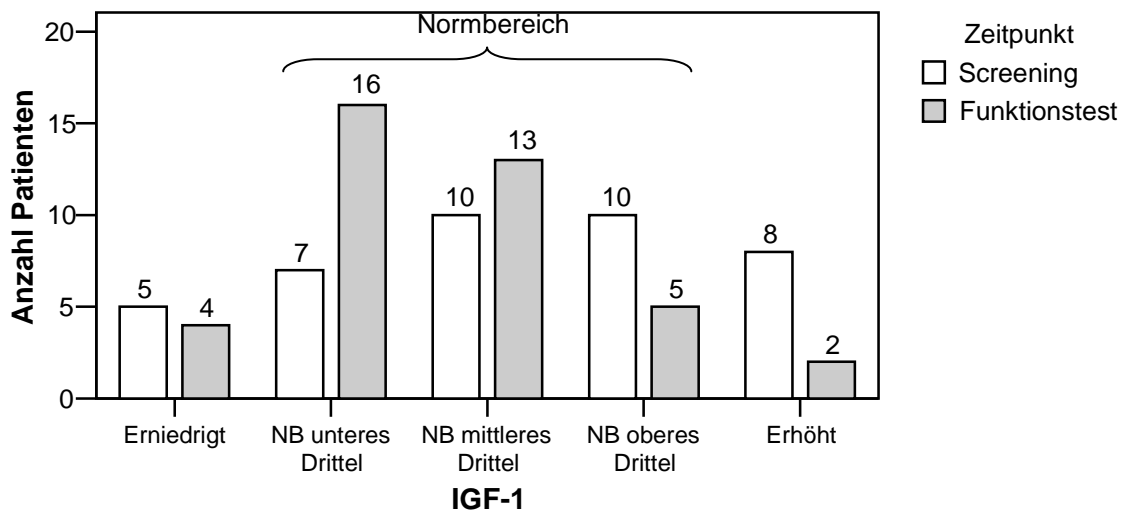
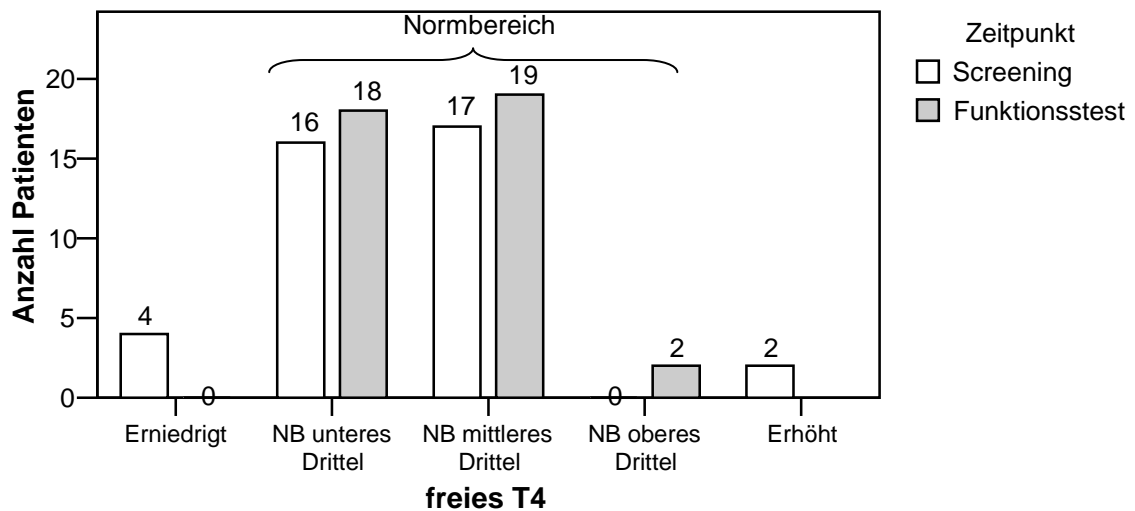


Abb. 3.19 Vergleich der Anzahl der Patienten innerhalb der Quintile für fT4 zwischen Screening und Funktionstest (N=39)



Der Vergleich der basalen Hormonkonzentrationen zeigt, dass während des Intervalls zwischen Screening und endokrinologischem Funktionstest für das untersuchte Kollektiv innerhalb der Quintilen keine signifikanten Änderungen auftraten. Das heißt, bis zur Durchführung der endokrinologischen Funktionstests fand keine Erholung der Hypophyse statt. Dabei ist jedoch zu beachten, dass eine Verschiebung einiger Individuen zwischen den Quintilen stattgefunden hat.

3.2.2. LHRH-Test

Der LHRH-Test wurde nur bei 26 der getesteten Patienten durchgeführt, darunter 7 Frauen und 19 Männer. Vierzehn Patienten wurden wegen Menopause (N=10), Einnahme oraler Kontrazeptiva (N=2) und bekanntem primären Hypogonadismus (N=2) nicht untersucht.

Der Anstieg von LH war bei allen 26 Patienten adäquat. Für FSH zeigte sich bei 13 Patienten ebenfalls ein adäquater Anstieg auf die Stimulation mit LHRH, 13 Patienten zeigten hier aber eine Insuffizienz. Diese 13 Patienten waren alle männlich. Die Abbildung 3.20 zeigt die Mittelwerte der LH-Konzentration während des LHRH-Tests. Abbildung 3.21 zeigt den mittleren Anstieg der FSH-Konzentration bei gesunden Patienten (N=13) und Patienten mit Insuffizienz der gonadotropen Achse (N=13).

Abb. 3.20 MW der LH-Konzentration während des LHRH-Tests

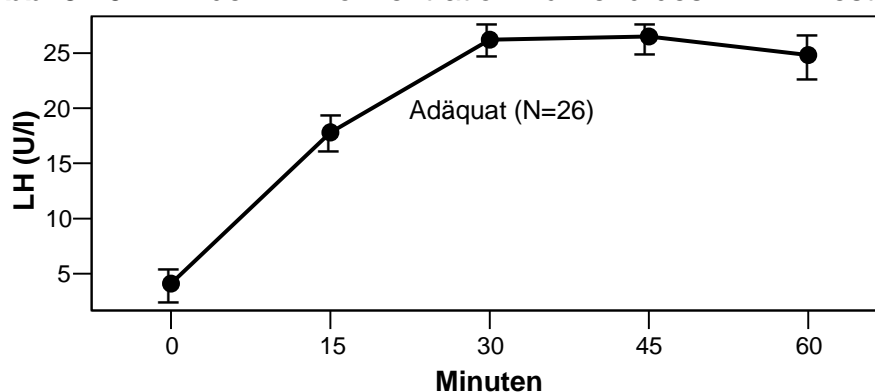
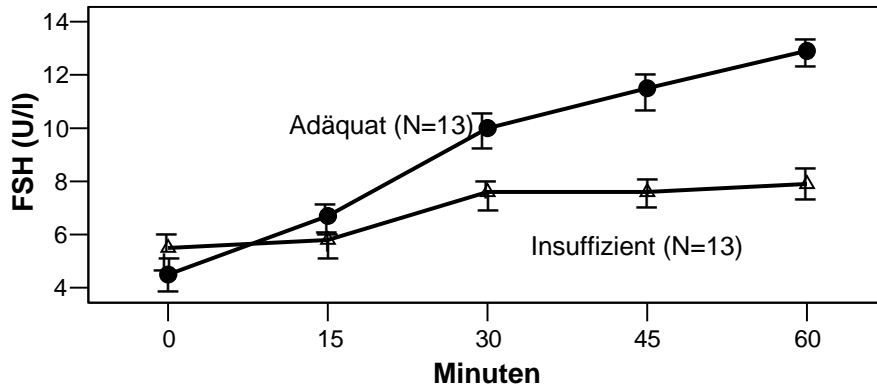


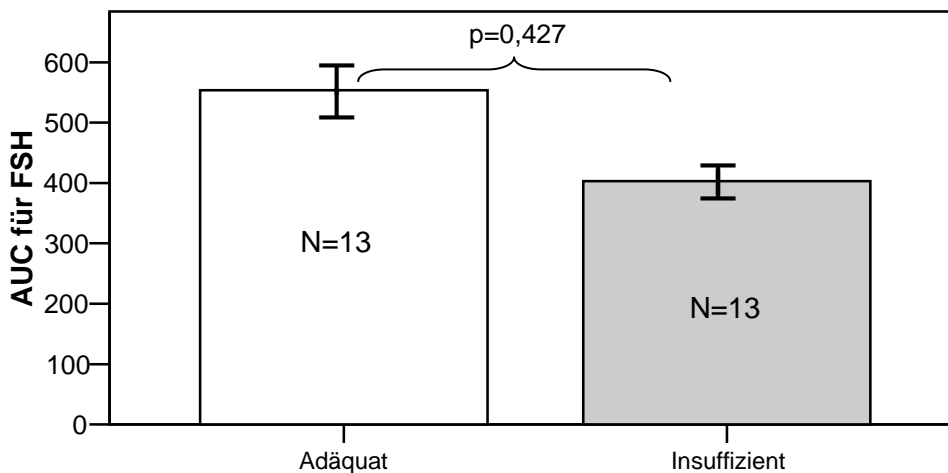
Abb. 3.21 MW der FSH-Konzentration während des LHRH-Tests



Neun der 13 FSH-insuffizienten Patienten hatten ein SHT, 4 eine SAB erlitten. Acht Patienten hatten einen GCS unter 8, also eine schwere/s SHT oder SAB, 5 Patienten hatten einen GCS zwischen 8 und 12 und damit eine mittelschwere/s SHT bzw. SAB. Vier Patienten hatten zum Testzeitpunkt noch schwere Behinderungen (GOS=3), 5 Patienten hatten mäßige (GOS=4) und 4 Patienten hatten nur leichte oder keine Behinderungen (GOS=5).

Die Abbildung 3.22 zeigt die mittlere AUC des FSH-Anstiegs im Vergleich zwischen adäquat reagierenden (N=13) und insuffizienten (N=13) Patienten. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht signifikant, dies ist wahrscheinlich auf die geringe Gruppengröße zurückzuführen.

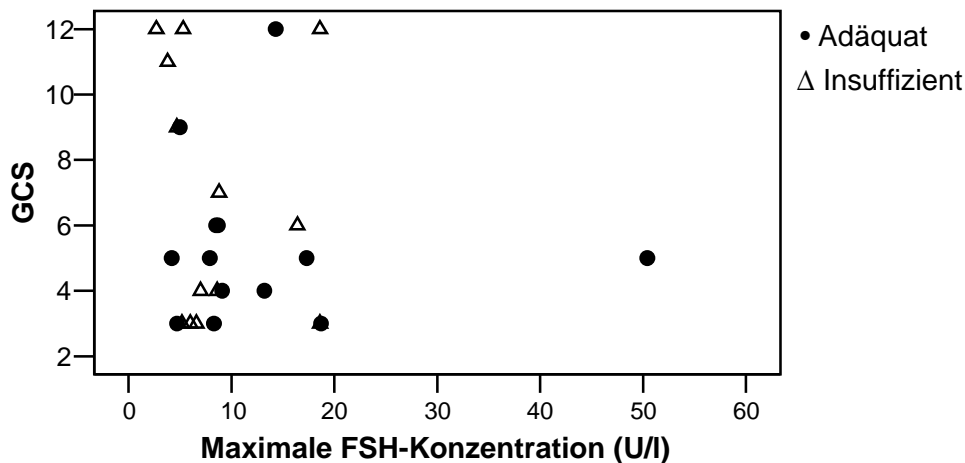
Abb. 3.22 Vergleich der AUC für FSH (Adäquat reagierende vs. Insuffiziente Patienten)



Die Gruppen der adäquat reagierenden und der insuffizienten Patienten zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Diagnose (SHT oder SAB), GCS, GOS, Barthel-Index und Zeitraum zwischen Screening und Funktionstest. Die insuffiziente Gruppe enthielt signifikant mehr männliche Patienten als die adäquat reagierende (13/13 vs. 6/13 Pat, $p=0,002$).

Die Abbildung 3.23 stellt die Korrelation zwischen der Schwere des Traumas (GCS) und der maximalen FSH-Konzentration im LHRH-Test dar. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($r= -0,115$, $p=0,575$).

Abb. 3.23 Korrelation GCS und maximale FSH-Konzentration



Von den 26 getesteten Patienten hatten 9 bei der Basisdiagnostik unauffällige Werte (mittleres und oberes Drittel NB) für Östradiol bzw. Testosteron. Von diesen 9 erwiesen sich 5 Patienten in der endokrinologischen Funktionsdiagnostik ebenfalls als unauffällig (initial richtig negativ), 4 Patienten jedoch zeigten beim Test eine Insuffizienz der gonadotropen Achse (initial falsch negativ).

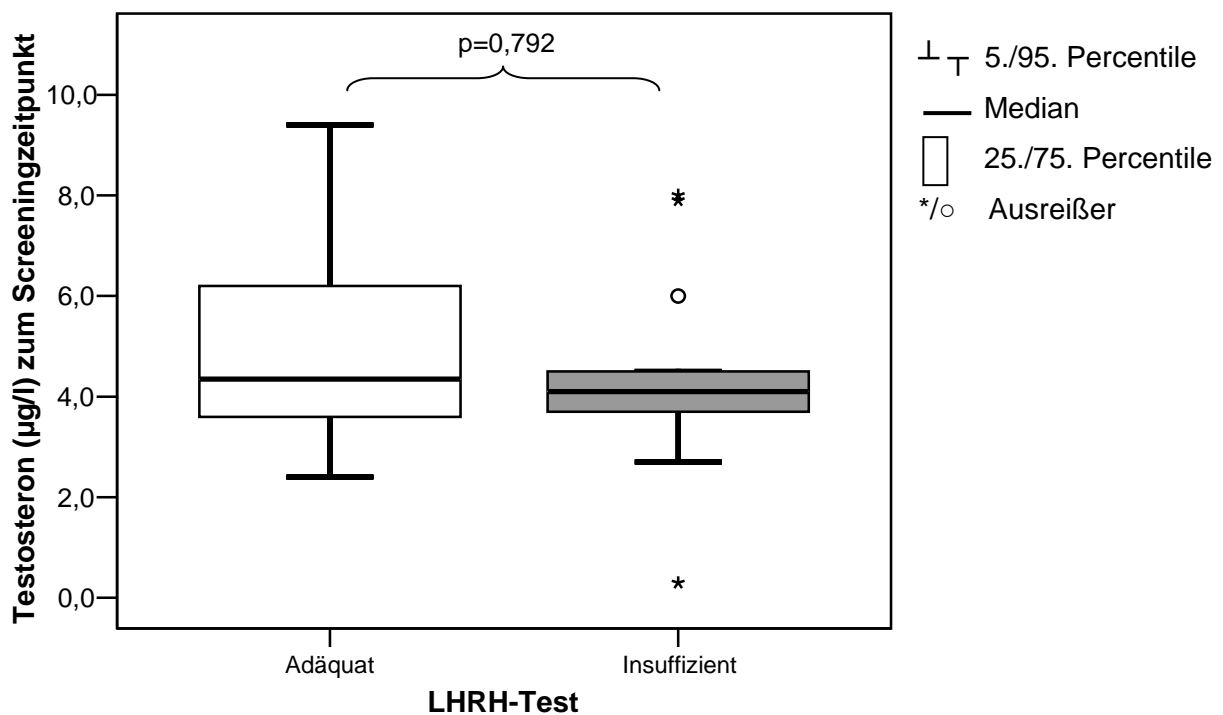
Siebzehn von 26 Patienten hatten initial auffällige Werte für Östradiol bzw. Testosteron (3 erniedrigt, 13 unteres Drittel NB, 1 erhöht). Von ihnen konnte bei 8 Patienten mithilfe des Stimulationstests eine Insuffizienz ausgeschlossen werden (initial falsch positiv), bei 9 Patienten wurde eine insuffiziente gonadotrope Achse bestätigt (initial richtig positiv).

Insgesamt zeigten 13 Patienten (alle männlich) eine Insuffizienz der gonadotropen Achse, davon waren 9 (2 Erniedrigt, 7 unteres Drittel NB) bereits beim Screening

auffällig (initial richtig positiv). Vier dieser 13 insuffizienten Patienten zeigten initial Werte im mittleren und oberen Drittel des Normbereichs (initial falsch negativ). Zur besseren Übersicht sind diese Angaben im Anhang in Tabellenform (Tabelle 6.3.1) wiedergegeben.

Die Abbildung 3.24 zeigt die Testosteron Werte der getesteten Männer zum Screeningzeitpunkt getrennt für Patienten mit adäquater Reaktion auf den LHRH-Test und Patienten mit Insuffizienz der gonadotropen Achse. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,792$).

Abb. 3.24 Vergleich der Testosteron Konzentrationen der Basisdiagnostik zwischen adäquat reagierenden und insuffizienten Patienten des LHRH-Tests



Zusammenfassend zeigten von 26 getesteten Patienten 13 (alle männlich) eine Insuffizienz der gonadotropen Achse des HVL. Eine Vorhersage dieser Insuffizienz war aufgrund einer Messung der basalen Testosteron Konzentration nicht möglich. Die insuffizienten Patienten unterschieden sich in den untersuchten Charakteristika nicht von den adäquat Reagierenden.

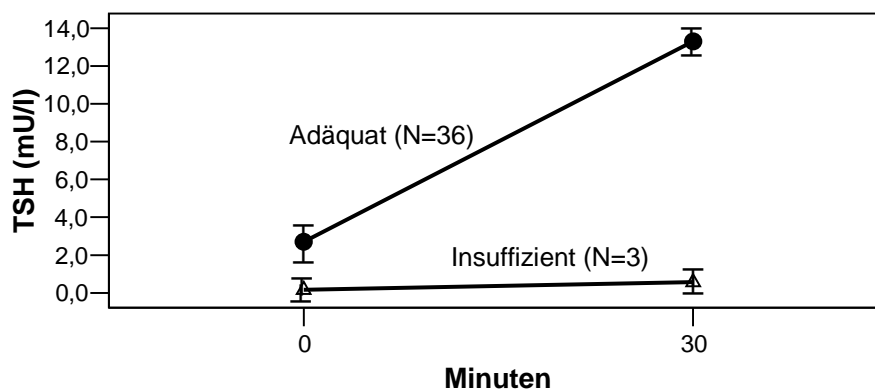
3.2.3. TRH-Test

3.2.3.1. Messung von TSH

Die Messung von TSH wurde an 39 Patienten (19 Frauen, 20 Männer) durchgeführt. Ein männlicher Patient wurde wegen bekannter primärer Hypothyreose und Einnahme von L-Thyroxin nicht untersucht.

Nach Stimulation mit TRH zeigte sich ein adäquater Anstieg des TSH bei 36 Patienten (je 18 Frauen und Männer), bei 3 Patienten (1 Frau, 2 Männer) wurde eine Insuffizienz der thyreotropen Achse gefunden. Die Abbildung 3.25 stellt den mittleren Anstieg der TSH Konzentration im Vergleich zwischen adäquater und insuffizienter Gruppe dar.

Abb. 3.25 MW der TSH Konzentrationen während des TRH-Tests

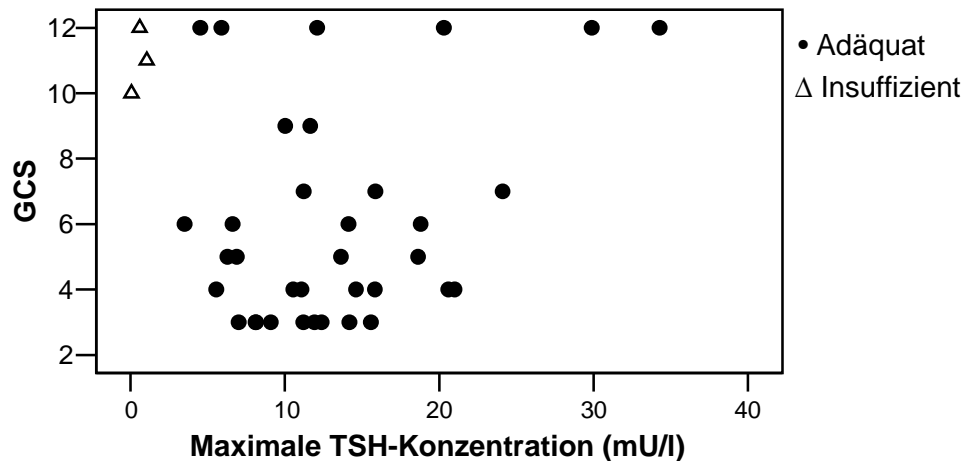


Zwei der 3 TSH - insuffizienten Patienten hatten ein SHT, 1 eine SAB erlitten. Alle 3 hatten einen GCS zwischen 8 und 12 und damit eine mittelschwere/s SHT bzw. SAB. Ein Patient litt zum Testzeitpunkt noch unter schweren Behinderungen (GOS=3), 1 Patient hatte mäßige (GOS=4) und 1 Patient hatte nur leichte oder keine Behinderungen (GOS=5).

Die Gruppen der adäquat reagierenden und der insuffizienten Patienten zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Diagnose (SHT oder SAB), GOS, Barthel-Index und Zeitraum zwischen Screening und Funktionstest. Die adäquat reagierende Gruppe hatte einen signifikant niedrigeren GCS als die Gruppe der insuffizienten Patienten ($6,1 \pm 0,5$ vs. $11 \pm 0,6$; $p=0,039$).

Die Abbildung 3.26 stellt die Korrelation zwischen der Schwere des Traumas (GCS) und der maximalen TSH Konzentration im TRH-Test dar. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($r=0,049$, $p=0,769$).

Abb. 3.26 Korrelation GCS und maximale TSH Konzentration



Von den 39 getesteten Patienten hatten 17 bei der Basisdiagnostik unauffällige Werte (mittleres und oberes Drittel NB) für fT4. Von diesen 17 erwiesen sich alle Patienten in der endokrinologischen Funktionsdiagnostik ebenfalls als nicht insuffizient (initial richtig negativ), keiner dieser Patienten zeigte beim Test eine Insuffizienz der thyreotropen Achse (initial falsch negativ).

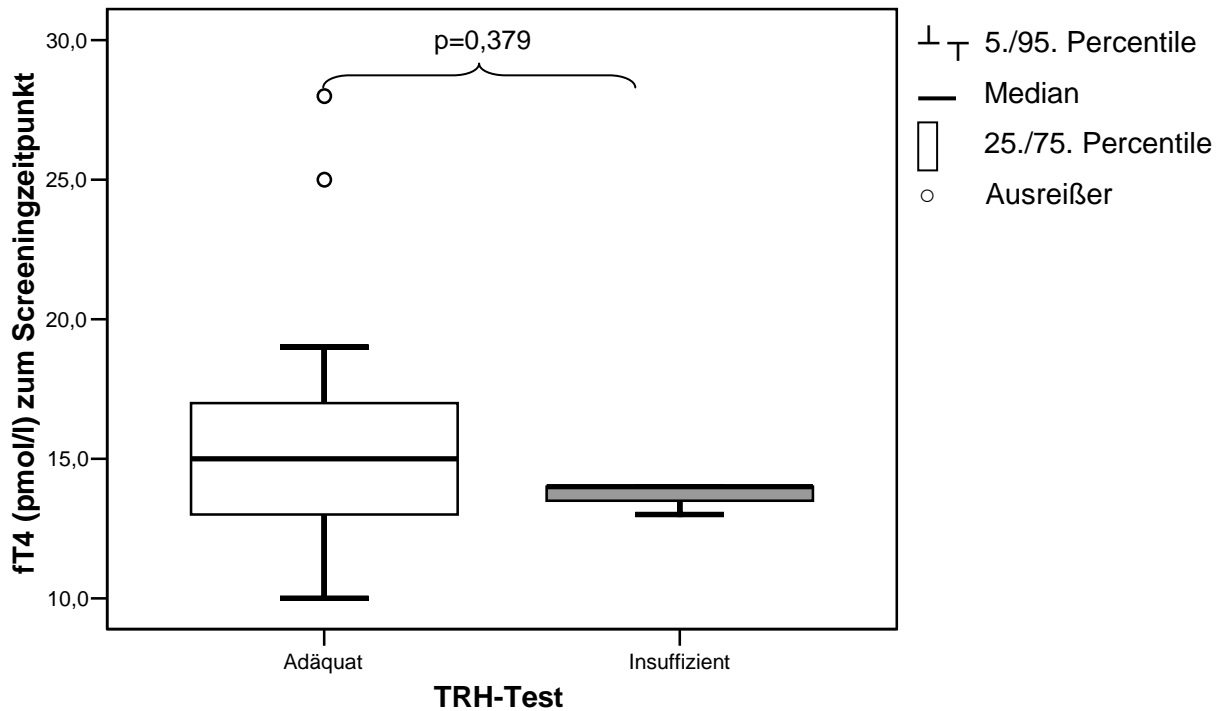
Zweiundzwanzig von 39 Patienten hatten initial auffällige Werte für fT4 (4 erniedrigt, 16 unteres Drittel NB, 2 erhöht). Von ihnen konnte bei 19 Patienten mithilfe des Stimulationstests eine Insuffizienz ausgeschlossen werden (initial falsch positiv), bei 3 Patienten wurde eine insuffiziente thyreotrope Achse bestätigt (initial richtig positiv).

Insgesamt zeigten 3 Patienten (1 Frau, 2 Männer) eine Insuffizienz der thyreotropen Achse, davon waren alle (3 unteres Drittel NB) bereits beim Screening auffällig (initial richtig positiv). Keiner dieser 3 insuffizienten Patienten zeigte initial Werte im mittleren und oberen Drittel des Normbereichs (initial falsch negativ).

Zur besseren Übersicht sind diese Angaben im Anhang in Tabellenform (Tabelle 6.3.2) wiedergegeben.

Die Abbildung 3.27 zeigt die fT4 Werte der getesteten Personen zum Screeningzeitpunkt getrennt für Patienten mit adäquater Reaktion auf den TRH-Test und Patienten mit Insuffizienz der thyreotropen Achse. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,379$).

Abb. 3.27 Vergleich der fT4 Konzentrationen der Basisdiagnostik zwischen adäquat reagierenden und insuffizienten Patienten des TRH-Tests



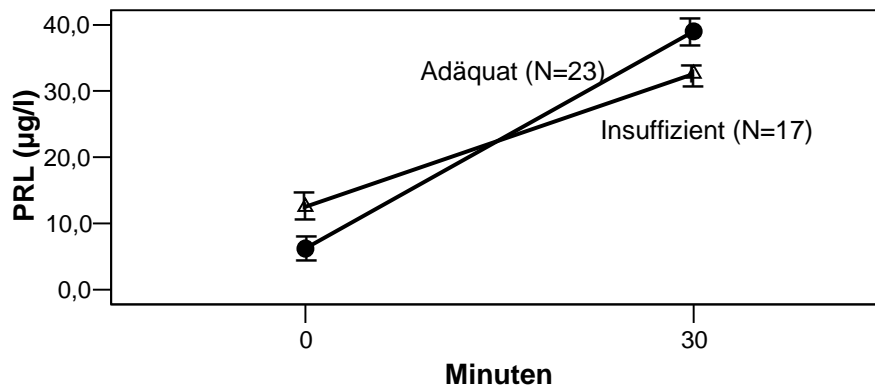
Von 39 getesteten Patienten zeigten 3 (1 Frau, 2 Männer) eine Insuffizienz der thyreotropen Achse des HVL. Eine Vorhersage dieser Insuffizienz war aufgrund einer Messung der basalen fT4 Konzentration nicht möglich. Die adäquat reagierende Gruppe hatte einen signifikant niedrigeren GCS als die Gruppe der insuffizienten Patienten ($6,1 \pm 0,5$ vs. $11 \pm 0,6$; $p=0,039$).

3.2.3.2. Messung von Prolaktin

Initial zeigte sich eine Hyperprolaktinämie bei 7 Patienten (2 Frauen, 5 Männer). Keiner dieser Patienten nahm Medikamente ein, die eine Prolaktinerhöhung verursachen könnten. Die vorliegende Konzentrationserhöhung kann daher Hinweis auf eine hypothalamische Störung sein.

Die Messung von Prolaktin nach Stimulation mit TRH wurde an allen 40 getesteten Patienten vorgenommen. Es zeigte sich ein adäquater Anstieg bei 23 Patienten und eine Insuffizienz bei 17 Patienten (6 Frauen, 11 Männer). Die Abbildung 3.28 stellt den mittleren Anstieg der PRL Konzentration im Vergleich zwischen adäquater und insuffizienter Gruppe dar.

Abb. 3.28 MW der PRL Konzentrationen während des TRH-Tests

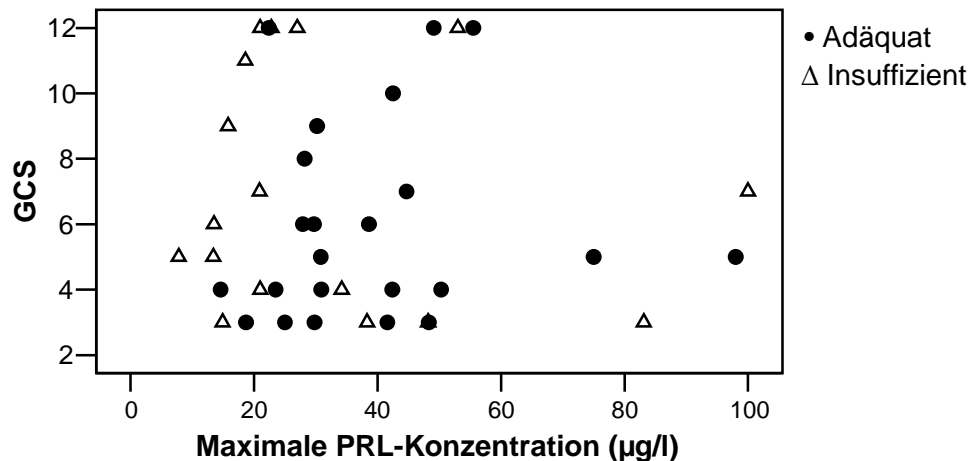


Acht der 17 PRL-insuffizienten Patienten hatten ein SHT, 9 eine SAB erlitten. Elf Patienten hatten einen GCS unter 8 also eine schwere/s SHT oder SAB, 6 Patienten hatten einen GCS zwischen 8 und 12 und damit eine mittelschwere/s SHT bzw. SAB. Drei Patienten hatten zum Testzeitpunkt noch schwere Behinderungen (GOS=3), 7 Patienten hatten mäßige (GOS=4) und 7 Patienten hatten nur leichte oder keine Behinderungen (GOS=5).

Die Gruppen der adäquat reagierenden und der insuffizienten Patienten zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Diagnose (SHT oder SAB), GCS, GOS, Barthel-Index und Zeitraum zwischen Screening und Funktionstest.

Die Abbildung 3.29 stellt die Korrelation zwischen der Schwere des Traumas (GCS) und der maximalen PRL Konzentration im TRH-Test dar. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($r = -0,055$, $p = 0,736$).

Abb. 3.29 Korrelation GCS und maximale PRL Konzentration



Von den 40 getesteten Patienten hatten 17 bei der Basisdiagnostik unauffällige Werte (mittleres und oberes Drittel NB) für Prolaktin. Von diesen 17 erwiesen sich 11 Patienten in der endokrinologischen Funktionsdiagnostik ebenfalls als unauffällig (initial richtig negativ), 6 Patienten jedoch zeigten beim Test eine Insuffizienz der lactotropen Achse (initial falsch negativ).

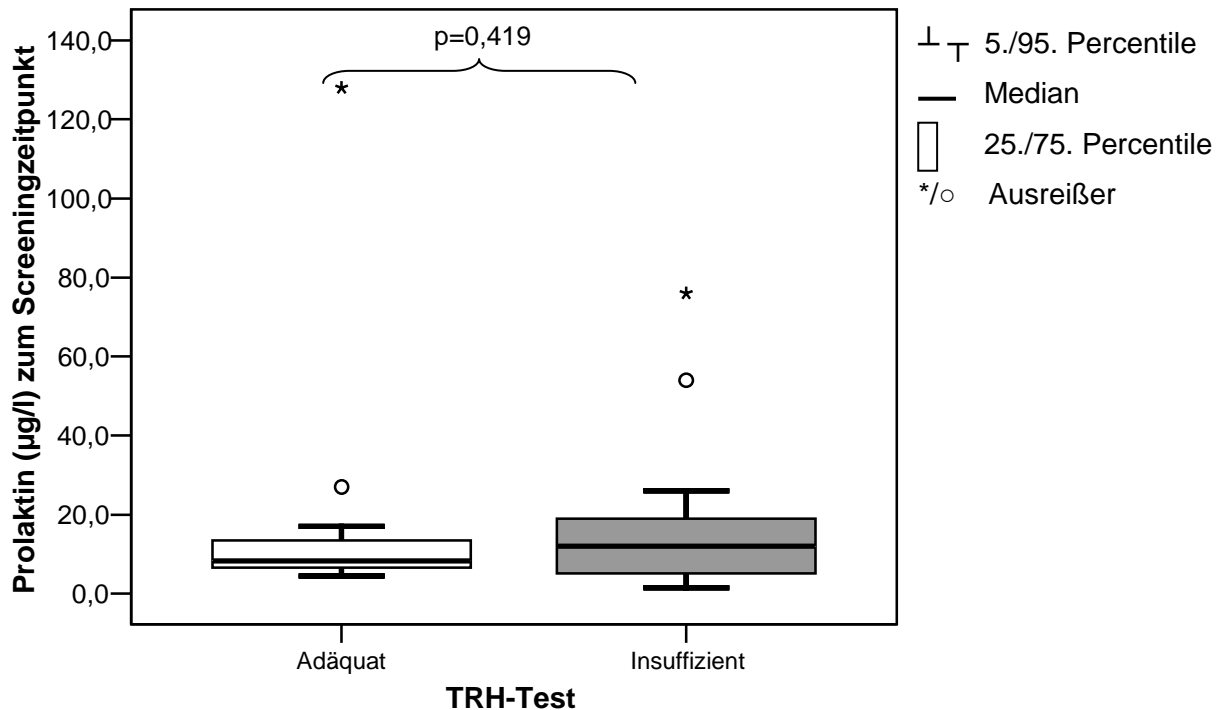
Dreiundzwanzig von 40 Patienten hatten initial auffällige Werte für Prolaktin (1 erniedrigt, 15 unteres Drittel NB, 7 erhöht). Von ihnen konnte bei 12 Patienten mithilfe des Stimulationstests eine Insuffizienz ausgeschlossen werden (initial falsch positiv), bei 11 Patienten wurde eine insuffiziente lactotrope Achse bestätigt (initial richtig positiv).

Insgesamt zeigten 17 Patienten (6 Frauen, 11 Männer) eine Insuffizienz der lactotropen Achse, davon waren 11 (1 Erniedrigt, 5 unteres Drittel NB, 5 Erhöht) bereits beim Screening auffällig (initial richtig positiv). Sechs dieser 17 insuffizienten Patienten zeigten initial Werte im mittleren und oberen Drittel des Normbereichs (initial falsch negativ).

Zur besseren Übersicht sind diese Angaben im Anhang in Tabellenform (Tabelle 6.3.3) wiedergegeben.

Die Abbildung 3.30 zeigt die Prolaktin Werte der getesteten Personen zum Screeningzeitpunkt getrennt für Patienten mit adäquater und insuffizienter Reaktion auf den TRH-Test. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,419$).

Abb. 3.30 Vergleich der PRL Konzentrationen der Basisdiagnostik zwischen adäquat reagierenden und insuffizienten Patienten des TRH-Tests



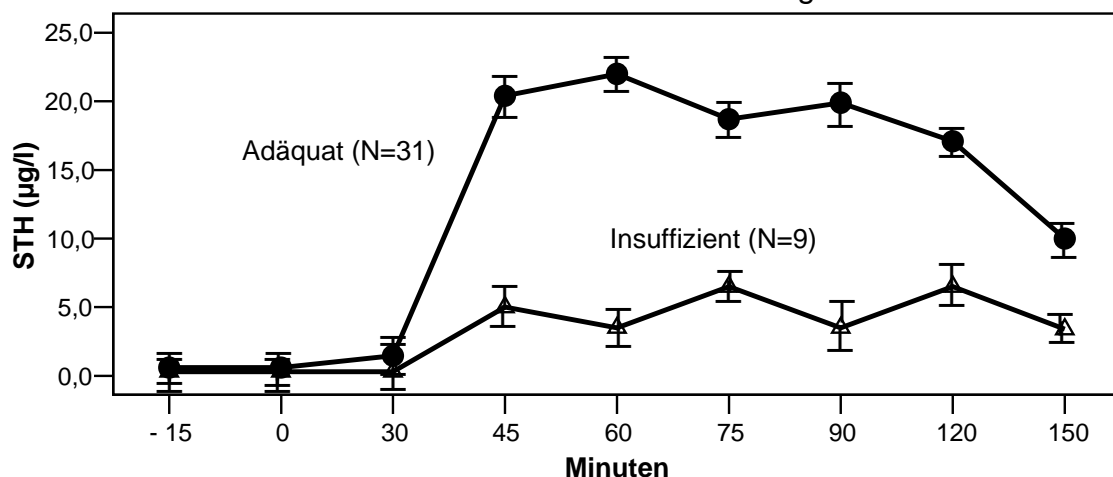
Siebzehn von 40 Patienten (42,5%) zeigten eine Insuffizienz der lactotropen Achse. Eine Vorhersage dieser Insuffizienz war aufgrund einer Messung der basalen Prolaktin Konzentration nicht möglich. Die insuffizienten Patienten unterschieden sich in den untersuchten Charakteristika nicht von den adäquat Reagierenden.

In der Screeninguntersuchung wurde bei 16 Patienten eine Hyperprolaktinämie festgestellt. Acht von diesen Patienten nahmen zu diesem Zeitpunkt Medikamente wie Neuroleptika oder Metoclopramid ein, die eine Erhöhung der Prolaktin Konzentration hervorrufen können. Bei 4 dieser 8 Patienten konnte die endokrinologische Funktionsdiagnostik durchgeführt werden. Zu diesem zweiten Untersuchungszeitpunkt zeigten alle diese Patienten eine PRL Konzentration im Normbereich. Einer von Ihnen nahm das in Frage kommende Medikament noch ein, bei den anderen 3 Patienten war die Einnahme nicht mehr nötig. Alle 4 Patienten zeigten nach Stimulation im TRH-Test einen adäquaten Anstieg des Prolaktins. Eine Beeinflussung des Testergebnisses im Sinne einer scheinbaren Insuffizienz der lactotropen Achse des HVL durch die Einnahme der betreffenden Medikamente ist somit nicht zu befürchten.

3.2.4. Arginin-GRH-Test

Bei allen 40 Patienten wurde ein Arginin-GRH-Test zur Evaluation der somatotropen Achse durchgeführt. Bei 9 von Ihnen (4 Frauen, 5 Männer) war nach Stimulation mit Arginin und GRH kein adäquater Anstieg des Wachstumshormons auf mehr als 10 µg/l messbar, sie zeigten somit eine Insuffizienz der somatotropen Achse. Drei von ihnen hatten eine komplette Insuffizienz mit einem stimulierten STH von unter 3 µg/l, bei 6 von ihnen ließ sich STH auf Werte zwischen 3-10 µg/l stimulieren, sie zeigten eine eingeschränkte Reaktion auf Stimulation des HVL. Die Abbildung 3.31 zeigt die Mediane des Anstiegs der STH-Konzentration bei gesunden Patienten (N=31) und Patienten mit Insuffizienz der somatotropen Achse (N=9).

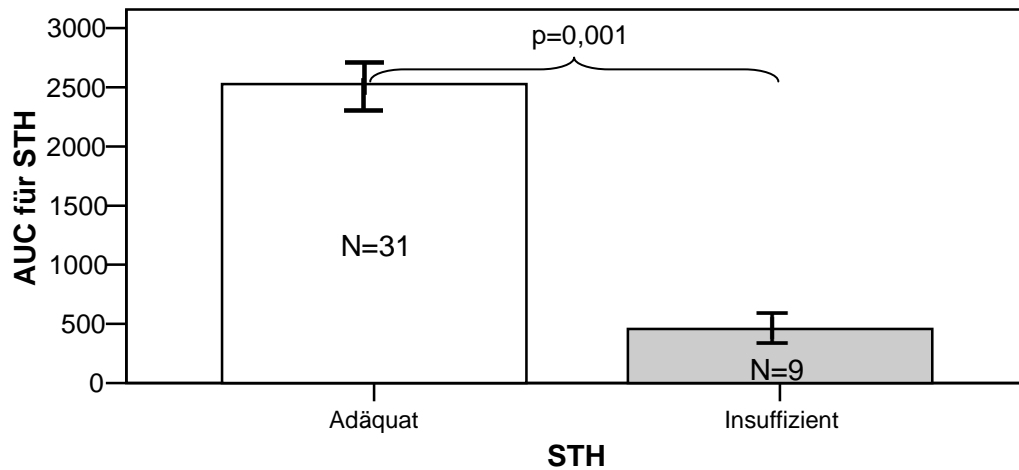
Abb. 3.31 MW der STH Konzentrationen während des Arginin-GRH-Tests



Drei der neun STH-insuffizienten Patienten hatten ein SHT, 6 eine SAB erlitten. Sieben Patienten hatten einen GCS unter 8, also eine schwere/s SHT oder SAB, 2 Patienten hatten einen GCS zwischen 8 und 12 und damit eine mittelschwere/s SHT bzw. SAB. Drei Patienten hatten zum Testzeitpunkt noch schwere Behinderungen (GOS=3), 2 Patienten hatten mäßige (GOS=4) und 4 Patienten hatten nur leichte oder keine Behinderungen (GOS=5).

Die Abbildung 3.32 zeigt die mittlere AUC des STH-Anstiegs im Vergleich zwischen adäquat reagierenden (N=31) und insuffizienten (N=9) Patienten. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

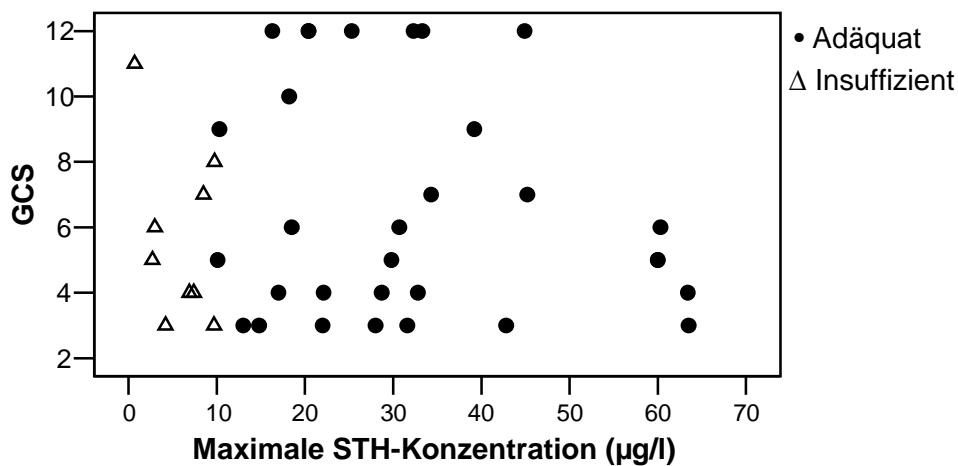
Abb. 3.32 Vergleich der AUC für STH (Adäquat reagierende vs. Insuffiziente Patienten)



Die Gruppen der adäquat reagierenden und der insuffizienten Patienten zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Diagnose (SHT oder SAB), GCS, GOS, Barthel-Index und Zeitraum zwischen Screening und Funktionstest.

Die Abbildung 3.33 stellt die Korrelation zwischen der Schwere des Traumas (GCS) und der maximalen STH-Konzentration im Arginin-GRH-Test dar. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($r = -0,058$, $p = 0,721$).

Abb. 3.33 Korrelation GCS und maximale STH-Konzentration



Von den 40 getesteten Patienten hatten 20 bei der Basisdiagnostik unauffällige Werte (mittleres und oberes Drittel NB) für IGF-1. Von diesen 20 erwiesen sich 16 Patienten in der endokrinologischen Funktionsdiagnostik ebenfalls als unauffällig (initial richtig negativ), 4 Patienten jedoch zeigten beim Test eine Insuffizienz der somatotropen Achse (initial falsch negativ).

Zwanzig von 40 Patienten hatten initial auffällige Werte für IGF-1 (5 erniedrigt, 7 unteres Drittel NB, 8 erhöht). Von ihnen konnte bei 15 Patienten mithilfe des Stimulationstests eine Insuffizienz ausgeschlossen werden (initial falsch positiv), bei 5 Patienten wurde jedoch eine insuffiziente somatotrope Achse bestätigt (initial richtig positiv).

Insgesamt zeigten 9 Patienten (4 Frauen, 5 Männer) eine Insuffizienz der somatotropen Achse, davon waren 5 (1 Erniedrigt, 1 unteres Drittel NB, 3 erhöht) bereits beim Screening auffällig (initial richtig positiv). Vier dieser 9 insuffizienten Patienten zeigten initial Werte im mittleren und oberen Drittel des Normbereichs (initial falsch negativ).

Zur besseren Übersicht sind diese Angaben im Anhang in Tabellenform (Tabelle 6.3.4) wiedergegeben.

Die Abbildungen 3.34 und 3.35 zeigen die IGF-1 Werte der getesteten Patienten zum Screeningzeitpunkt getrennt für weibliche und männliche Patienten. Ein deutlicher Unterschied zwischen adäquat reagierenden und insuffizienten Patienten ist nicht ersichtlich.

Abb. 3.34 IGF-1 Konzentrationen der weiblichen Patienten in der Basisdiagnostik

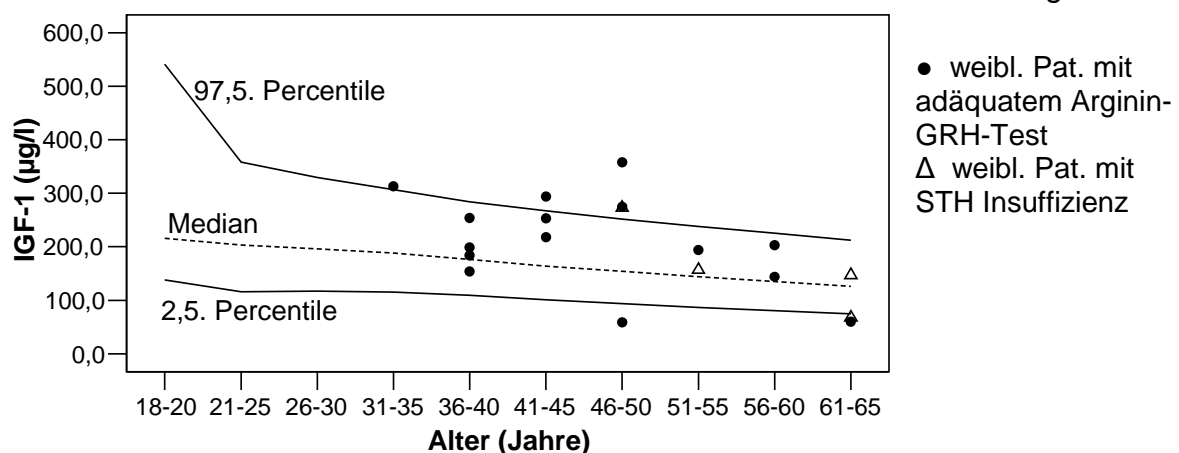
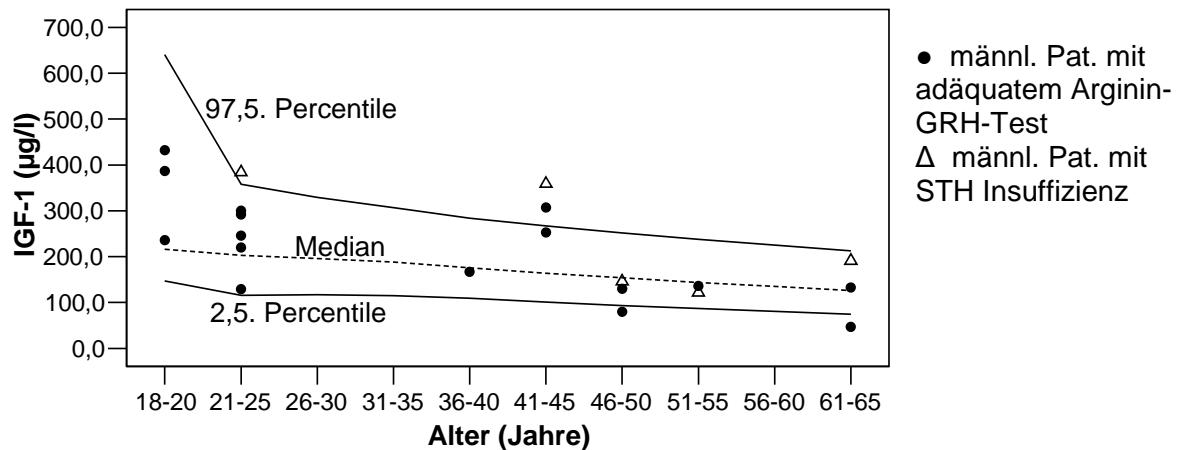


Abb. 3.35 IGF-1 Konzentrationen der männlichen Patienten in der Basisdiagnostik



Von 40 getesteten Patienten zeigten 9 (4 Frauen, 5 Männer) eine Insuffizienz der somatotropen Achse des HVL. Eine Vorhersage dieser Insuffizienz war aufgrund einer Messung der basalen IGF-1 Konzentration nicht möglich. Die insuffizienten Patienten unterschieden sich in den untersuchten Charakteristika nicht von den adäquat Reagierenden.

3.2.5. Metopirontest

Bei allen 40 untersuchten Patienten wurde ein Metopirontest durchgeführt. Als Indikator einer ausreichenden Hemmung der Cortisol-Synthese durch Metopiron sollte die Konzentration des Serum-Cortisols unter 200 nmol/l liegen. Dies war nur bei 10 Patienten der Fall. Von den übrigen 30 getesteten Patienten zeigten jedoch 24 trotz mangelnder Supprimierung des Cortisols einen ausreichenden Anstieg des ACTH, sodass die Testergebnisse dieser Personen ebenfalls ausgewertet werden konnten. Lediglich bei 6 Patienten konnte weder ein ausreichender Abfall der Cortisol-Konzentration, noch ein Anstieg des ACTH gemessen werden. Diese Patienten wurden bei der Auswertung des Metopiron-Tests nicht berücksichtigt. Von den verbliebenen 34 Patienten zeigten 22 einen adäquaten Anstieg von 11-Desoxy-Cortisol und 12 Patienten (4 Frauen, 8 Männer) eine Insuffizienz der corticotropen Achse.

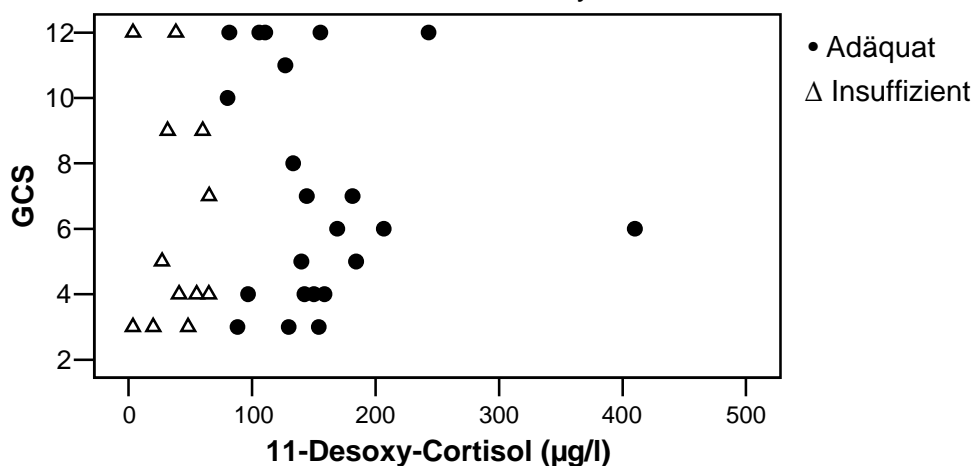
Sechs der 12 insuffizienten Patienten hatten ein SHT, 6 eine SAB erlitten. Acht Patienten hatten einen GCS unter 8 also eine schwere/s SHT oder SAB, 4 Patienten hatten einen GCS zwischen 8 und 12 und damit eine mittelschwere/s SHT bzw. SAB.

Drei Patienten hatten zum Testzeitpunkt noch schwere Behinderungen (GOS=3), 4 Patienten hatten mäßige (GOS=4) und 5 Patienten hatten nur leichte oder keine Behinderungen (GOS=5).

Die Gruppen der adäquat reagierenden und der insuffizienten Patienten zeigen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Diagnose (SHT oder SAB), GCS, GOS, Barthel-Index und Zeitraum zwischen Screening und Funktionstest.

Die Abbildung 3.36 stellt die Korrelation zwischen der Schwere des Traumas (GCS) und dem Anstieg des 11-Desoxy-Cortisols dar. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($r=0,018$, $p=0,921$).

Abb. 3.36 Korrelation GCS und 11-Desoxy-C



Von den 34 beurteilbaren getesteten Patienten hatten 19 bei der Basisdiagnostik unauffällige Werte (mittleres und oberes Drittel NB) für Cortisol. Von diesen 19 erwiesen sich 14 Patienten in der endokrinologischen Funktionsdiagnostik ebenfalls als nicht insuffizient (initial richtig negativ), 5 Patienten jedoch zeigten beim Test eine Insuffizienz der corticotropen Achse (initial falsch negativ).

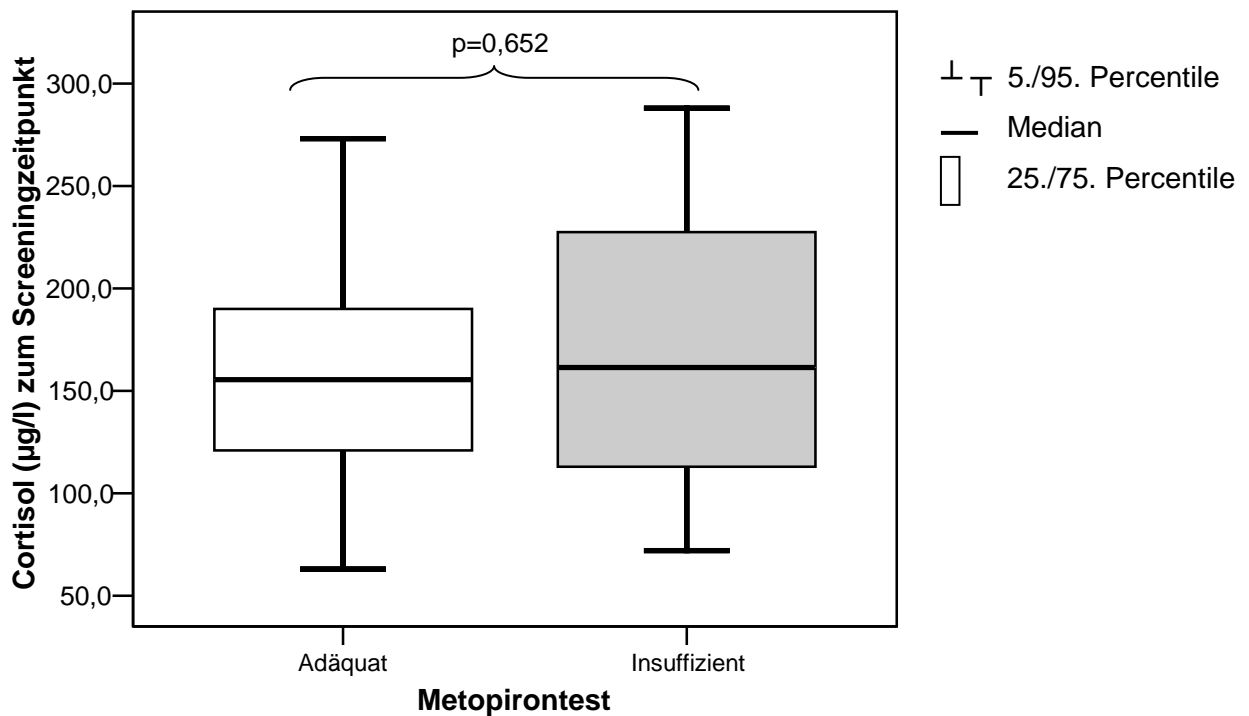
Fünfzehn der vierunddreißig Patienten hatten initial auffällige Werte für Cortisol (5 unteres Drittel NB, 10 erhöht). Von ihnen konnte bei 8 Patienten mithilfe des Stimulationstests eine Insuffizienz ausgeschlossen werden (initial falsch positiv), bei 7 Patienten wurde eine insuffiziente somatotrope Achse bestätigt (initial richtig positiv).

Insgesamt zeigten 12 Patienten (4 Frauen, 8 Männer) eine Insuffizienz der corticotropen Achse, davon waren 7 (2 unteres Drittel NB, 5 erhöht) bereits beim Screening auffällig

(initial richtig positiv). Fünf dieser 12 insuffizienten Patienten zeigten initial Werte im mittleren und oberen Drittel des Normbereichs (initial falsch negativ). Zur besseren Übersicht sind diese Angaben im Anhang in Tabellenform (Tabelle 6.3.5) wiedergegeben.

Die Abbildung 3.37 zeigt die Cortisol Werte der getesteten Personen zum Screeningzeitpunkt getrennt für Patienten mit adäquater und insuffizienter Reaktion auf den Metopiron-Test. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,652$).

Abb. 3.37 Vergleich der Cortisol Konzentrationen der Basisdiagnostik zwischen adäquat reagierenden und insuffizienten Patienten des Metopiron-Tests



Von 34 getesteten Patienten zeigten 12 (4 Frauen, 8 Männer) eine Insuffizienz der corticotropen Achse des HVL. Eine Vorhersage dieser Insuffizienz war aufgrund einer Messung der basalen Cortisol Konzentration nicht möglich. Die insuffizienten Patienten unterschieden sich in den untersuchten Charakteristika nicht von den adäquat Reagierenden.

3.3. Substitutionspflichtige Befunde

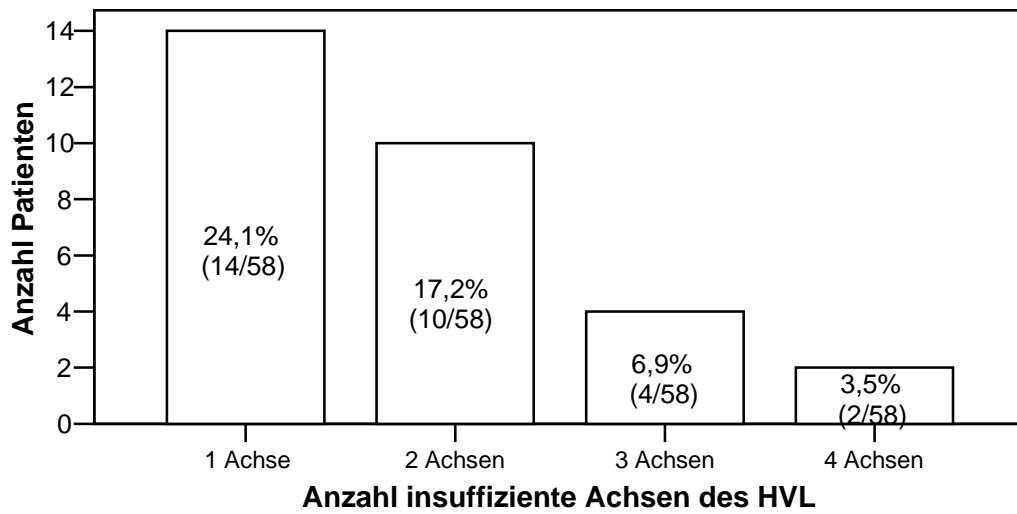
Alle 30 Patienten, bei denen eine Insuffizienz von mindestens einer Achse des Hypophysenvorderlappens nachgewiesen werden konnte, wurden hinsichtlich der klinischen Relevanz ihres jeweiligen Befundes untersucht. Dabei ergab sich eine Indikation zur Substitutionstherapie bei 5/30 (16,7%) Patienten. Drei Patienten (2 Frauen, 1 Mann) mit Insuffizienz der somatotropen Achse erhielten eine Therapie mit Wachstumshormon (STH), bei 2 Patienten (1 Frau, 1 Mann) mit Insuffizienz der corticotropen Achse wurde Cortisol substituiert.

Das Alter der substituierten Patienten lag im Mittel 17 Jahre höher als das der nicht substituierten ($56,6 \pm 3,4$ vs. $39,4 \pm 2,8$ Jahre, $p=0,007$). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlecht, Diagnose, GCS, GOS, Barthel-Index sowie der Anzahl der insuffizienten Achsen.

3.4. Gesamtauswertung

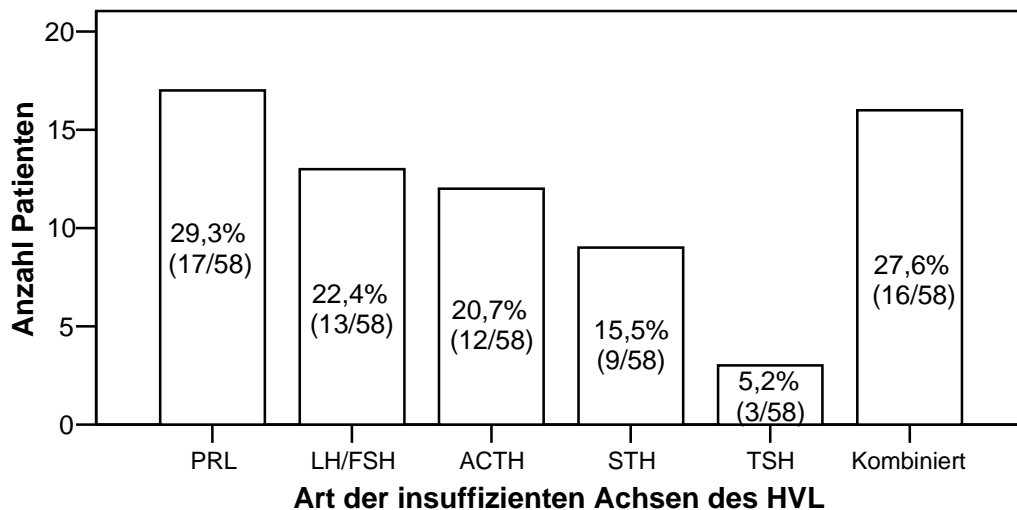
Von 100 Patienten mit durchgeführter Basisdiagnostik zeigten 18 Patienten keine auffälligen Laborwerte und wurden daher im Rahmen dieser Studie als gesund betrachtet. Vierzig von 82 Patienten, die einer weiteren Diagnostik bedurften, wurden mithilfe endokrinologischer Funktionsdiagnostik untersucht. Die Summe der nach dem Studienprotokoll vollständig untersuchten Patienten betrug also 58. Insgesamt zeigten 30 dieser 58 (51,7%) Patienten (12 Frauen, 18 Männer) mindestens eine insuffiziente Achse des Hypophysenvorderlappens. Bei 14/58 (24,1%) Patienten (9 Frauen, 5 Männer) war nur eine Achse betroffen (PRL 4, STH 4, ACTH 4, FSH 1, TSH 1 Patient), bei 10/58 (17,2%) Patienten (3 Frauen, 7 Männer) waren es 2 Achsen (FSH+PRL 4, STH+PRL 2, ACTH+PRL 2, FSH+ACTH 2 Patienten). Bei 4/58 (6,9%) männlichen Patienten wurden 3 betroffene Achsen (FSH+ACTH+PRL 2, FSH+STH+PRL 1, FSH+STH+ACTH 1 Patient) gefunden und bei 2/58 (3,5%) männlichen Patienten zeigten sich eine Insuffizienz von 4 Achsen (FSH+STH+PRL+TSH und FSH+ACTH+PRL+TSH). Es gab keine Patienten mit 5 betroffenen Achsen bzw. kompletter Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens. Die Abbildung 3.38 zeigt die Anzahl der betroffenen Achsen.

Abb. 3.38 Anzahl der betroffenen Achsen aller Patienten in der endokrinologischen Funktionsdiagnostik



Zusammengefasst wurde bei 17/58 (29,3%) Patienten eine Insuffizienz der lactotropen Achse festgestellt, die gonadotrope Achse war bei 13/58 (22,4%), die corticotrope Achse bei 12/58 (20,7%), die somatotrope Achse bei 9/58 (15,5%) und die thyreotrope Achse bei 3/58 (5,2%) betroffen. Eine kombinierte Insuffizienz mehrerer Achsen trat bei 16/58 (27,6%) Patienten auf. Dies ist in Abbildung 3.39 dargestellt.

Abb. 3.39 Art der insuffizienten Achsen in der Funktionsdiagnostik



Die Tabelle 3.2 zeigt einen Vergleich der Patienten mit vorhandener Insuffizienz mindestens einer Achse des Hypophysenvorderlappens mit den Patienten ohne Insuffizienz.

Tab. 3.2 Vergleich insuffiziente und gesunde Patienten

	Pat. ohne Insuffizienz N=28	Pat. mit Insuffizienz N=30	p
Frauen	12/28 (42,9%)	12/30 (40%)	0,671
Männer	16/28 (57,1%)	18/30 (60%)	0,671
Alter (Jahre)	41,5 ± 2,7	42,3 ± 2,7	0,904
SHT	16/28 (57,1%)	15/30 (50%)	0,603
SAB	12/28 (42,9%)	15/30 (50%)	0,603
GCS	7,0 ± 0,6	6,3 ± 0,6	0,316
GOS	4,0 ± 0,2	4,1 ± 0,2	0,535
Barthel-Index	100 (5-100)	100 (15-100)	0,936
Zeit Ereignis bis Screening (d)	89 (69-110)	83 (69-109)	0,366
Zeit Screening bis Test (d)	122 (61-176)	100 (39-610)	0,432

Innerhalb der in dieser Studie untersuchten Kohorte bestehen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlecht, Alter, Diagnose, GCS, GOS, Barthel-Index oder Zeitraum bis zum Screening bzw. Test zwischen den Patienten mit und ohne Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens.

4. Diskussion

4.1. Inzidenz der Schädigung des Hypophysenvorderlappens

In der vorliegenden prospektiven Studie wurde die Funktion des Hypophysenvorderlappens von 58 Patienten mit moderatem/r oder schwerem/r Schädel-Hirn-Trauma bzw. Subarachnoidalblutung untersucht. Die Inzidenz der Hypophyseninsuffizienz betrug 51,7%. Dieses Ergebnis entspricht dem einiger Studien (15-18, 29, 30), stellt jedoch auch einen Kontrast zu den Ergebnissen anderer Autoren (21, 23, 25) dar, die nur eine Inzidenz von 24-28,4% fanden. Dies könnte durch den voneinander abweichenden Studienaufbau sowie unterschiedliche Studienpopulationen verursacht worden sein. Die kontrastierenden Studien sind alle retrospektiv mit nicht einheitlichen Untersuchungszeitpunkten von 1 bis 60 Monaten nach dem Ereignis. Des Weiteren wurden in diesen 3 Studien ausschließlich Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma untersucht. Leal-Cerro et al. (21) ließen alle Patienten zu Beginn der Studie einen Fragebogen zur ihrer Lebensqualität (QoL-AGHDA) ausfüllen. Siebenundfünfzig von 170 (33%) wurden allein aufgrund des Fragebogens als gesund betrachtet und nicht weiter untersucht. Agha et al. (23) sowie Herrmann et al. (25) bestimmten zur Klärung der Insuffizienz der gonadotropen und thyreotropen Achse nur die basalen Hormone Östradiol und Testosteron bzw. Thyroxin und Trijodthyronin sowie LH und FSH bzw. TSH und führten keine dynamischen Stimulationstests durch.

4.2. Insuffiziente Achsen des Hypophysenvorderlappens

Die in dieser Studie am häufigsten insuffiziente Achse des HVL ist die lactotrope Achse, sie war bei 29,3% der Patienten betroffen. Ein Vergleich dieses Ergebnisses ist nur mit der Arbeit von Kelly et al. (19) möglich. Dieser fand bei keinem Patienten einen inadäquaten Anstieg von Prolaktin nach Stimulation mit TRH, was einen deutlichen Gegensatz zur vorliegenden Studie darstellt. Eine Evaluation dieser Achse mittels TRH-Test wurde außer bei Kelly nur noch bei Leal-Cerro et al. (21) erwähnt. Hier wurden jedoch die Ergebnisse dieser Stimulation nicht beschrieben, sodass kein Vergleich möglich ist. Alle übrigen Autoren von Studien mit ähnlicher Thematik beschränken sich in der Beurteilung der lactotropen Achse auf die einmalige Bestimmung der basalen Prolaktin Konzentration und beschreiben zum größten Teil lediglich den Anteil der

Patienten mit Hyperprolaktinämie als Hinweis auf eine hypothalamische Störung. Die Angaben reichen von 3% (25) bis hin zu 59% (18) der Patienten mit erhöhten PRL Konzentrationen. Angaben über erniedrigte Prolaktin Werte finden sich nur in drei Studien (15, 27, 29) und reichen von 7% (27) bis 19,5% (29). Für die meisten Autoren besteht keine Indikation zur Durchführung eines dynamischen Stimulationstests zur Evaluation dieser Achse, da eine mangelnde Prolaktin-Produktion durch den Hypothalamus bzw. eine insuffiziente Prolaktin-Ausschüttung durch den HVL nur geringe klinische Relevanz hat. Lediglich eine erhöhte PRL Konzentration verhindert eine normale Ausschüttung von LH und FSH und führt zu konsekutivem Hypogonadismus und Galaktorrhoe (9).

Die gonadotrope Achse war bei 22,4% der Patienten insuffizient. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch einige weitere Autoren (18, 19, 21, 24, 25, 29). Deutlich kleinere Zahlen erhielten Kreitschmann et al. (17), Liebermann et al. (28) und Popovic et al. (27), die gar keine (17) oder lediglich in 1,4% (28) bzw. 9% (27) der Fälle eine Insuffizienz fanden. Diese Studien waren alle retrospektiv und führten die Untersuchungen zu stark variierenden Zeitpunkten nach dem Ereignis durch. Popovic et al. (27) führten, wie auch viele andere Autoren (15, 16, 18, 19, 24, 25, 27, 29, 30), nur Messungen der basalen Hormone durch und verwendeten keinen dynamischen Stimulationstest. Diese Art der Untersuchung der gonadotropen Achse wird auch in einem Übersichtsartikel von Schneider et al. (36) empfohlen. Laut Consensus Guidelines von Ghigo et al. (37) sollte jedoch bei allen Patienten mit auffälligen Ergebnissen der basalen Hormone immer ein endokrinologischer Stimulationstest durchgeführt werden.

Hervorzuheben ist in der vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechts. Die Patienten mit Insuffizienz der gonadotropen Achse waren ausschließlich männlich. Dies entspricht dem Ergebnis von Herrmann et al. (25) mit 12/13 (92,3%) männlichen insuffizienten Patienten. Zu bedenken ist hier jedoch, dass in der vorliegenden Studie allein bei 10/40 (25%) getesteten Patienten aufgrund der bereits erreichten Menopause der LHRH-Test nicht durchgeführt wurde. Es wäre denkbar, dass sich unter diesen Patientinnen ebenfalls Fälle mit Insuffizienz der gonadotropen Achse befinden.

Die corticotrope Achse war bei 20,4% der Patienten betroffen. Dieses Ergebnis entspricht denen einiger anderer Studien (16, 23, 29), ist aber deutlich höher als die Messungen vieler anderer Autoren (15, 19, 24, 25, 27, 28), die nur maximal 8,5% (24) Insuffizienzen fanden. Ursache dafür sind wahrscheinlich die unterschiedlichen Testmethoden. Bondanelli et al. (15), Popovic et al. (27) und Aimaretti et al. (24) führten keinen Stimulationstest durch und bestimmten nur die basalen Cortisol-Werte in Blut und Urin. Diese reichen jedoch zur Diagnose einer corticotropen Insuffizienz nicht aus (38). Kelly et al. (19) sowie Hermann et al. (25) verwendeten den Insulin-Hypoglykämie-Test (IHG). Dieser Test wird allgemein als Goldstandard für die Untersuchung der corticotropen Achse betrachtet. Er ist jedoch aufgrund der hervorgerufenen Insulinhypoglykämie potentiell gefährlich und bei Patienten mit cerebralen Anfallsleiden, cerebrovaskulärer Insuffizienz und koronaren Herzerkrankungen kontraindiziert. Wegen eines erhöhten Risikos für Krampfanfälle bei SHT-Patienten wird nach neuesten Richtlinien (37) deshalb ein alternativer Stimulationstest empfohlen. In der vorliegenden Studie wurde bei allen Patienten der Metopirontest durchgeführt. Er liefert zuverlässige Ergebnisse und wird aufgrund der größeren Sicherheit für den Patienten sowie der deutlich weniger komplizierten Durchführung uneingeschränkt zur Untersuchung der corticotropen Funktion des HVL empfohlen (39, 40, 41). Als Zeichen einer ausreichenden Hemmung der Cortisol-Synthese sollte dabei die Cortisol-Konzentration im Serum nach Einnahme von Metopiron auf Werte unter 200 nmol/l absinken. Dies war bei 30/40 (75%) Patienten nicht der Fall. Metopiron kann in den ersten Stunden nach der Einnahme abdominelle Krämpfe, Übelkeit und auch Erbrechen verursachen, wodurch eine mangelnde Suppression verursacht werden könnte. In dieser Studie gab jedoch nur 1 Patient an, nach der entsprechenden Einnahme erbrochen zu haben. Eine weitere Fehlerquelle kann durch den Abbau von Metopiron über das Cytochrom P450 System entstehen. Medikamente wie Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin, die dieses System induzieren, führen zu einem vermehrten Abbau von Metopiron, sodass keine ausreichende Plasmakonzentration erreicht wird. Bei Patienten, die einen dieser Wirkstoffe einnehmen, müsste die Metopirondosis verdoppelt werden, um eine adäquate Konzentration im Plasma zu erzielen. In dieser Studie gab keiner der Patienten die Einnahme entsprechender Pharmaka an, sodass keine Dosisanpassung vorgenommen werden musste.

Bei 26/30 (86,6%) der nicht ausreichend supprimierten Patienten konnten die Messwerte für 11-Desoxy-Cortisol aufgrund eines ausreichenden Anstiegs von ACTH trotzdem ausgewertet werden. Lediglich die Ergebnisse von 4 Patienten waren nicht verwertbar, trotzdem muss davon ausgegangen werden, dass der Metopirontest unter dieser Fragestellung nicht der ideale Test ist. Er sollte stattdessen durch einen anderen Test, wie den IHG, short ACTH- oder CRH-Test ersetzt werden.

Die Insuffizienz der somatotropen Achse ist in vielen Studien (15, 16, 24, 27, 30) die am häufigsten vorkommende. Ihre Inzidenz wird mit bis zu 37% (16) angegeben. Die in dieser Studie gefundene deutlich geringere Inzidenz von 15,5%, ist dennoch mit einigen Studien (19, 23, 28) vergleichbar. Die für die somatotrope Achse stark divergierenden Ergebnisse reichen von 5,8% (21) über 14,6% (28) bis hin zu 37% (16). Ursachen dafür könnten die unterschiedlichen Studienpopulationen, verschiedene Tests sowie abweichende Cutoff-Level sein. Leal-Cerro et al. (21) verwendeten den GHRH-GHRP-6-Test und verglichen dessen Ergebnisse zusätzlich mit denen zweier weiterer Tests (IHG und GST). Liebermann et al. (28) arbeiteten mit dem Glucagon-Stimulationstest (GST) und bei einigen Patienten zusätzlich mit dem L-Dopa-Test. Beide Tests werden heute als nicht ausreichend aussagekräftig angesehen. Dimopoulou et al. (4%) führten lediglich basale Messungen von IGF-1 durch. Der Insulin-Hypoglykämie-Test ist auch für die Untersuchung der somatotropen Achse Goldstandard (42), da er die Evaluation der gesamten hypothalamisch-hypophysären Achse ermöglicht. Wie oben schon erwähnt, kann er jedoch nicht bei allen Patienten durchgeführt werden. Der in dieser Studie verwendete Arginin-GRH-Test hat nahezu gleich hohe Sensitivität und Spezifität (43, 44) und kann daher als beste Alternative zum IHG gesehen werden. Ein Vergleich mit Arginin- und L-Dopa-Test (43) zeigt eine deutlich geringere diagnostische Präzision dieser beiden Tests. Die Messung von IGF-1 zur Evaluation der somatotropen Achse ist nötig, kann jedoch allein keine exakten Informationen liefern. Eine IGF-1 Konzentration innerhalb des altersentsprechenden Referenzbereichs kann eine Insuffizienz des Wachstumshormons nicht ausschließen (42). Lediglich sehr niedrige IGF-1 Werte unterhalb der 3. Perzentile haben eine ausreichende Spezifität (43, 45). Die endgültige Diagnose sollte daher durch einen Stimulationstest abgesichert werden. In dieser Studie wurde mit dem Arginin-GRH-Test also ein empfohlener Test mit hoher Sensitivität und Zuverlässigkeit bei relativer Kontraindikation des IHG durchgeführt.

Für die thyreotrope Achse wurde in dieser Studie eine Insuffizienz von 5,2% gefunden. Dieses Ergebnis entspricht denen einiger Studien (19, 21, 24, 30), weicht aber deutlich von denen anderer Autoren ab. Dimopoulou et al. (18) und Liebermann et al. (28) fanden deutlich höhere Inzidenzen von 15% (18) bzw. 14,8% (28). Im Gegensatz dazu wurden in der Studie von Agha et al. (23) nur bei 0,9% der Patienten Schädigungen der thyreotropen Zellen des HVL gefunden. Als Ursache kommen auch hier am ehesten unterschiedliche Studienpopulationen sowie von der vorliegenden Studie abweichende Testmethoden in Frage. Die genannten Autoren führten basale Messungen von Thyroxin, Trijodthyronin sowie TSH und keine dynamischen Stimulationstests durch. Wie bei der gonadotropen Achse gibt es auch über die Evaluation der thyreotropen Achse divergierende Meinungen. Schneider et al. (36) halten die Messung von fT4, T3 sowie TSH für ausreichend, Ghigo et al. (37) befürworten dynamische Funktionstests zur Überprüfung auffälliger Ergebnisse der basalen Hormone.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Studie, bei der Überprüfung der insuffizienten Achsen des HVL an einer größeren Patientengruppe, zu Ergebnissen kommt, die mit einigen der bisher veröffentlichten Studien zu diesem Thema vergleichbar sind. Es ergeben sich aber auch deutliche Unterschiede bezüglich der Inzidenz sowie der Verteilung der betroffenen Achsen zu den Ergebnissen anderer Autoren.

Ein direkter Vergleich zwischen einzelnen Studien ist aufgrund des voneinander abweichenden Studienaufbaus, unterschiedlicher Studienpopulationen, divergierender Testmethoden sowie verschiedener Cutoff-Level nicht uneingeschränkt möglich.

In dieser Studie wurden zur Evaluation der Achsen des Hypophysenvorderlappens allgemein empfohlene Tests verwendet.

4.3. Substitutionspflichtige Befunde

Fünf von 30 (16,7%) insuffizienten Patienten benötigten aufgrund der klinischen Relevanz ihrer HVL-Schädigung eine Substitutionstherapie mit Wachstumshormon (3 Patienten) oder Cortisol (2 Patienten). In den bisher veröffentlichten Studien mit ähnlichen Untersuchungen wurden bezüglich der substitutionspflichtigen Befunde keine Angaben gemacht. Ein Vergleich ist daher in diesem Punkt nicht möglich.

Da Patienten von einer Hormonersatztherapie profitieren, wird diese bei Insuffizienz des HVL generell empfohlen (34, 37). Sie kann deutlich zur Verbesserung von Lebensqualität, Morbidität und Mortalität nach einer Hypophysenschädigung beitragen (36). Aufgrund von möglicherweise lebensbedrohlichen Folgen sollte eine Insuffizienz der corticotropen Achse schnellstmöglich therapiert werden. Die Substitution von Wachstumshormon kann zur Verbesserung von Lebensqualität und Körperzusammensetzung (46), sowie der kognitiven Funktionen beitragen (47, 48). Bei Männern mit Insuffizienz der gonadotropen Achse kann eine Substitution mit Testosteron zur Normalisierung von Knochen- und Muskelmasse sowie Sexualfunktion führen (49). Frauen sollten bis zum Erreichen der Menopause mit Östrogen substituiert werden. Beide Geschlechter benötigen eine Hormonersatztherapie mit Levothyroxin, wenn eine Hypothyreose festgestellt wird (36).

Obwohl die Anzahl von 5 Patienten angesichts der großen Gruppe von 100 in der Basisdiagnostik dieser Studie untersuchten Patienten eher gering erscheint, kann die Diagnosestellung der HVL-Insuffizienz und die konsekutive Substitutionstherapie für diese Patienten eine deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität, eine effizientere Rehabilitation und eine frühere Wiederaufnahme des Berufslebens ermöglichen und evtl. sogar lebensrettend sein. Daher sollte eine Evaluation der Hypophysenfunktion bei allen Patienten nach SHT bzw. SAB erfolgen.

4.4. Vorhersagekraft der Parameter der Basisdiagnostik

Ein Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob sich die auftretenden Störungen des Hypophysenvorderlappens durch die Bestimmung der basalen Hormone diagnostizieren lassen.

Die basale Messung von Prolaktin war in dieser Studie nicht dazu geeignet, eine Insuffizienz der lactotropen Achse vorauszusagen. Sechs von 17 insuffizienten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Basisdiagnostik PRL Konzentrationen im mittleren und oberen Drittel des Normbereichs. Zwölf Patienten hatten trotz auffälliger Screeningparameter eine adäquate Reaktion im Funktionstest. In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Unterschiede der Prolaktin Konzentration zwischen insuffizienten Patienten und Gesunden festgestellt werden. In den bisher veröffentlichten Studien liegen keine vergleichbaren Angaben zur Vorhersagekraft von

Prolaktin vor, generell wird bei einer Störung der hypothalamisch-hypophysären Achse jedoch eine erhöhte Prolaktin Konzentration erwartet.

Auch die Messwerte der gonadotropen und thyreotropen Hormone (Östradiol/Testosteron bzw. fT4) erwiesen sich nicht als brauchbare Parameter zur Evaluation der Hypophyseninsuffizienz. Die Testosteron Konzentration der insuffizienten Männer unterschied sich nicht signifikant von der der Gesunden. Ebenso verhielt es sich mit den Messungen für Thyroxin. Vier von dreizehn Patienten mit mangelnder Gonadotropin-Ausschüttung hatten bei der Screeninguntersuchung einen Testosteron Wert im mittleren oder oberen Drittel des Normbereichs, während 8 initial auffällige Patienten ein normales Testergebnis zeigten. Alle 3 Thyreotropin-insuffizienten Patienten waren bereits beim Screening auffällig, allerdings gab es hier 19 Patienten mit auffälligen fT4 Konzentrationen, die eine adäquate Reaktion nach Gabe von TRH aufwiesen. Dynamische Tests zur Klärung der gonadotropen und thyreotropen Beeinträchtigung des HVL wurden nur in wenigen Studien verwendet (21, 17, 28). Diese Autoren berichteten jedoch leider nicht über ihre Ergebnisse bezüglich des Vorhersagewerts der Screeningparameter. Der größte Teil der Studien (15, 16, 18, 23-25, 27, 29, 30) beschränkte sich bei der Evaluation dieser Achsen auf die basalen Messungen von Östradiol, Testosteron, FSH und LH bzw. fT4, T3 sowie TSH und kann daher mit dieser Studie nicht verglichen werden.

Ein Vergleich der IGF-1 Konzentrationen von adäquat reagierenden und insuffizienten Patienten (siehe Abbildungen 3.34 und 3.35) ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und besitzt daher eine geringe diagnostische Sensitivität. Vier Patienten mit Messwerten im mittleren und oberen Drittel des Normbereichs zeigten nicht adäquate Reaktionen im Stimulationstest, während 15 initial auffällige Patienten ein normales Testergebnis hatten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen einige weitere Autoren (15, 27, 29, 45), andere Studien fanden bei Patienten mit somatotroper Insuffizienz im Mittel zwar ein niedrigeres IGF-1 (28, 43) beschrieben aber auch eine deutliche Überschneidung mit den Werten der gesunden Patienten, sodass eine Aussage allein aufgrund des IGF-1 nicht getroffen werden konnte. Eine Ausnahme bilden sehr niedrige IGF-1 Werte unterhalb der 3. Percentile, diese können bei einem großen Teil der Patienten als Nachweis einer Insuffizienz des Wachstumshormons gelten (45). Eine IGF-1 Konzentration im Normbereich hingegen, kann eine Schädigung

der Hypophyse nicht ausschließen. Das Ergebnis muss durch einen Stimulationstest gesichert werden.

Die Cortisol Konzentration als Marker der corticotropen Achse war in dieser Studie ebenfalls nicht dazu geeignet, eine Insuffizienz vorherzusagen oder auszuschließen. Fünf von 12 (41,6%) insuffizienten Patienten zeigten initial Werte im mittleren und oberen Drittel des Normbereichs, 5/12 sogar erhöhte Cortisol Werte. Acht Patienten hatten trotz auffälliger Screeningparameter eine adäquate Reaktion im Stimulationstest. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Cortisol Konzentrationen der adäquat reagierenden und der insuffizienten Gruppe. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Schneider et al. (29).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass die Screeningparameter Prolaktin, Östradiol bzw. Testosteron, Cortisol, IGF-1 und fT4 keine ausreichende Vorhersagekraft zur definitiven Feststellung einer Insuffizienz der jeweiligen Achse haben. Eine weiterführende Diagnostik ist notwendig und sollte daher für potentiell substituionspflichtige Achsen empfohlen werden.

4.5. Risikofaktoren einer endokrinologische Funktionsstörung

Von allen Patienten wurden bei Aufnahme in die Studie Geschlecht, Alter, Diagnose und GCS sowie bei der Screeninguntersuchung bzw. beim Funktionstest GOS, Barthel-Index und der Zeitraum zwischen Ereignis und Untersuchung erhoben.

Bei der Auswertung des LHRH-Tests gab es signifikant mehr Männer in der Gruppe der Patienten mit Insuffizienz der gonadotropen Achse, als in der Gruppe der adäquat reagierenden (13/13 vs. 6/13, $p=0,002$). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Herrmann et al. (25) mit 12/13 männlichen insuffizienten Patienten.

Die Patienten mit Insuffizienz der thyreotropen Achse hatten einen signifikant höheren GCS als Patienten mit adäquater Reaktion auf die Stimulation ($11\pm 0,6$ vs. $6,1\pm 0,5$, $p=0,039$). Dies kann eine Folge der geringen Gruppengröße der insuffizienten Patienten sein ($N=3$).

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlecht, Alter, Diagnose, GCS, GOS, Barthel-Index oder Zeitraum bis zum Screening bzw. Test zwischen den Gruppen der insuffizienten und gesunden Patienten. Eine Reihe anderer Autoren (17,

19, 23-25) kam zu ähnlichen Ergebnissen. Sie fanden ebenfalls keine signifikanten Alters-, Geschlechts- oder GCS-Unterschiede. Zwei Studien erhielten keine signifikanten Abweichungen des GOS (15, 17). Einen Zusammenhang zwischen der Schwere des Traumas (GCS) und einer Hypophysenschädigung konnten zwei Autoren feststellen. Bei Bondanelli et al. (15) hatten die insuffizienten Patienten einen signifikant niedrigeren GCS, bei Dimoupoulou et al. (18) korrelierte ein niedriger GCS positiv mit einer Unterfunktion der gonadotropen Achse. Kelly et al. (19) fanden bei insuffizienten Patienten einen signifikant niedrigeren GOS als bei Gesunden. In den Studienpopulationen von Dimopoulou et al. (18) sowie Schneider et al. (29) waren Patienten mit Schädigung des HVL signifikant älter. Nur in einzelnen Studien wurden also Faktoren wie die Schwere des Traumas, schlechteres Outcome oder höheres Alter als Risiko für die Entwicklung einer endokrinologischen Funktionsstörung gefunden. In den meisten Studien unterschieden sich die insuffizienten nicht signifikant von den gesunden Patienten. Auch in der vorliegenden Studie war es nicht möglich, diesbezügliche Risikofaktoren zu identifizieren. Aufgrund der hohen Inzidenz von Hypophysenschädigungen nach Schädel-Hirn-Trauma oder Subarachnoidalblutung sollten alle Patienten unabhängig von Alter, Geschlecht, Schwere des Traumas oder Outcome mithilfe endokrinologischer Funktionstests untersucht und bei Bedarf einer geeigneten Therapie zugeführt werden.

4.6. Nicht getestete Patienten mit auffälliger Basisdiagnostik

Zweiundvierzig von 82 (51,2%) Patienten konnten, trotz auffälliger Ergebnisse der basalen Hormone in der Screeninguntersuchung, nicht durch endokrinologische Funktionstests untersucht werden. Der größte Teil dieser Patienten lehnte die weitere Teilnahme an der Studie aufgrund subjektiven Wohlbefindens ab oder wollte wegen langer stationärer Aufenthalte keine weiteren Untersuchungen zulassen. Sechs Patienten konnten aufgrund eines dauerhaften Aufenthalts in Pflegeeinrichtungen nicht getestet werden. Sieben Patienten konnten nach Entlassung aus der Rehabilitationsklinik weder schriftlich noch telefonisch erreicht werden und gingen so für die Studie verloren.

Ein Vergleich der Daten dieser Patienten (N=42) mit der Gruppe der getesteten Patienten (N=40), zeigt keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, GCS, GOS, Barthel-Index und Laborwerten. Aus diesem Grund kann einerseits davon

ausgegangen werden, dass die Funktionstests für beide Gruppen ähnliche Ergebnisse zeigen würden. Die Inzidenz der Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz würde sich in diesem Fall nicht verändern. Andererseits wäre es durchaus möglich, dass die Patienten, die aufgrund subjektiven Wohlbefindens keine weitere Untersuchung wünschten, tatsächlich keine Schädigung des Hypophysenvorderlappens erlitten haben. Die Inzidenz der Insuffizienz des HVL wäre dann um einiges geringer.

4.7. Nicht getestete Patienten mit unauffälliger Basisdiagnostik

Bei 13 Patienten dieser Studie befanden sich alle in der Basisdiagnostik gemessenen Hormonkonzentrationen im mittleren oder oberen Drittel des Normbereichs. Weitere 5 Patienten zeigten lediglich leicht erhöhte, wahrscheinlich streßinduzierte Cortisol-Werte. Da die basalen Messungen dieser Patienten nicht auf eine Insuffizienz des HVL hinwiesen, wurden keine weiteren Untersuchungen vorgenommen.

Bei den übrigen Patienten wurden unabhängig von der Art der auffälligen Werte der Basisdiagnostik das komplette Programm der Stimulationstests durchgeführt. Alle Patienten erhielten LHRH-TRH-, Arginin-GRH- und Metopiron-Test.

Bei der Auswertung wurde ersichtlich, dass viele Patienten, die initial Laborwerte im mittleren und oberen Normbereich einer HVL-Achse zeigten, trotzdem eine Insuffizienz dieser Achse hatten. Die Bestimmung der peripheren Hormone lieferte keine verlässlichen Informationen über die Achsen des Hypophysenvorderlappens.

Unter den 18 Patienten, bei denen in der Screeninguntersuchung ausschließlich normale bzw. für Cortisol leicht erhöhte Werte gemessen wurden, sind möglicherweise einige Fälle von HVL-Insuffizienz, die nicht entdeckt wurden. Dies würde eine weitere Steigerung der Inzidenz dieser Erkrankung bedeuten. In der Konsequenz sollte daher die Hypophysenfunktion bei allen Patienten mit Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma oder Subarachnoidalblutung unabhängig von Alter und Geschlecht, von der Schwere des Traumas oder des Outcome und auch unabhängig von der Plasmakonzentration der peripheren Hormone mithilfe dynamischer Funktionstests untersucht werden.

4.8. Nicht untersuchte Patienten

Ursprünglich erfüllten im Zeitraum von März 2003 bis November 2006 209 Patienten primär die Einschlusskriterien dieser Studie. Einhundert von ihnen wurden nach dem

weiteren Studienprotokoll untersucht, 109 Patienten konnten oder wollten nicht an der Studie teilnehmen. Dreißig dieser 109 (27,5%) Patienten verstarben vor der Durchführung der Screeninguntersuchung, 7/109 (6,5%) waren zu diesem Zeitpunkt apallisch, was zum Ausschluss aus der Studie führte und weitere 14/109 (12,8%) Patienten lehnten die Teilnahme ab. Ein großer Teil der Patienten konnte jedoch aus logistischen Gründen nicht im Rahmen der Studie untersucht werden. Bei 28/109 (25,7%) von ihnen wurde dies durch den begrenzten Zeitraum von 6 Wochen verursacht, in der die Basisdiagnostik durchgeführt werden sollte. Durch z. T. mehrmaligen Wechsel der Rehaklinik oder fehlende zeitliche Kapazitäten der betreuenden Ärzte in den Rehakliniken konnte die Blutentnahme nicht im vorgegebenen Zeitrahmen erfolgen. Räumliche Probleme ergaben sich bei 30/109 (27,5%) Patienten. Dazu gehörten Patienten, deren Aufenthaltsort nach Entlassung aus der Primärklinik nicht bekannt war sowie ausländische Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung nicht mehr in Deutschland aufhielten. Allein aufgrund der Logistik gingen also 58/109 (53,2%) Patienten für die Studie verloren.

Trotz großer Bemühungen konnten also bei einer großen Anzahl von Patienten keine endokrinologischen Stimulationstests durchgeführt werden. Dies zeigt, dass die Empfehlung, bei jedem Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma oder Subarachnoidalblutung die Funktion des HVL zu überprüfen, in der Praxis sehr schwer in die Tat umzusetzen sein wird.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in einer prospektiven Studie, die Inzidenz der Schädigung des Hypophysenvorderlappens bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma oder Subarachnoidalblutung zu untersuchen. Außerdem sollten Risikofaktoren für die Entwicklung einer derartigen endokrinologischen Funktionsstörung identifiziert werden.

Ursprünglich erfüllten 209 Patienten im Zeitraum von März 2003 bis November 2006 die Einschlusskriterien der Studie. Bei 100 von ihnen konnte 3 Monate nach dem jeweiligen Ereignis eine Screeninguntersuchung mit Bestimmung der basalen Hormone Prolaktin, Östradiol bzw. Testosteron, Cortisol, IGF-1 und Thyroxin durchgeführt werden. Bei positivem Screeningergebnis erfolgten weitere Untersuchungen des Hypophysenvorderlappens mithilfe endokrinologischer Funktionstests. Die gonadotrope und thyreotrope Achse wurden mit dem kombinierten LHRH-TRH-Test untersucht. Zur Evaluation der somatotropen Achse diente der Arginin-GRH-Test, die Funktion der corticotropen Achse wurde mithilfe des Metopirontests bewertet. Es wurden demographische Daten der Patienten sowie Informationen bezüglich Schwere des Traumas und funktionellem Outcome der Patienten erhoben.

Die Inzidenz der Schädigung des HVL lag in dieser Studie bei insgesamt 51,7%. D.h., mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten litt an einer Dysfunktion von mindestens einer hypophysären Achse. Die am häufigsten betroffene Achse war die lactotrope (29,3%), gefolgt von der gonadotropen (22,4%) und der corticotropen Achse (20,7%). Bei 15,5% der Patienten war die somatotrope und bei 5,2% die thyreotrope Achse geschädigt. Unter einer kombinierten Insuffizienz mehrerer Achsen litten 27,6% der Patienten.

Durch Messung der peripheren Hormone Prolaktin, Östradiol bzw. Testosteron, Cortisol, IGF-1 und Thyroxin in der Basisdiagnostik konnte keine verlässliche Voraussage bezüglich des Auftretens einer Funktionsstörung der jeweiligen hypophysären Achse getroffen werden.

Bei 5% aller untersuchten Patienten bzw. 16,7% der Patienten mit HVL-Insuffizienz fanden sich substitutionspflichtige Befunde. Dabei bedurften 3 Patienten einer Substitution von Wachstumshormon, 2 Patienten benötigten Cortisol-Gaben.

Beim Vergleich von Geschlecht, Alter, Schwere des Traumas (GCS) und funktionellem Outcome (GOS, Barthel Index) der insuffizienten Patienten mit der Gruppe der gesunden Patienten konnten in dieser Studie keine Risikofaktoren für die Entwicklung einer endokrinologischen Funktionsstörung identifiziert werden.

6. Anhang

6.1. Datenerfassungsbogen

Untersuchungen zu endokrinen Funktionsstörungen der Hypophyse nach Schädel Hirn Trauma und Arachnoidal Blutung

*in Kooperation mit der Med. Klinik m.S. Hepatologie, Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel der Charité,
Campus Virchow-Klinikum, Stoffwechsel-Centrum, Ostring 3, Ebene 2, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin*

Ansprechpartner:

*Frau I. Klasen Tel 030 450 553790 Fax 030 450 553985
e-mail: inge.klasen@charite.de*

Absender Stempel

Absender Arzt

Telefonnummer:

Patienten Daten

PatNr

bitte keine Patientenummer eingeben

Name Vorname GebDatum Geschlecht

Strasse

PLZ Ort Telefon Patient

Hausarzt Name Hausarzt Vorname

Hausarzt Strasse

Hausarzt PLZ Hausarzt Ort

Hausarzt Tel

REHA Klinik Name REHA Klinik Strasse

REHA Klinik PLZ REHA Klinik Ort

REHA Klinik Tel

Angaben zum Krankheitsverlauf

Datum des Unfalls Datum der KH-Aufnahme Akut KH

Datum der Entlassung/Verlegung aus Akut KH

Datum der Aufnahme in Rehabilitation

Datum der Entlassung aus Rehabilitation

Angaben zum Trauma

Bitte nur eine Möglichkeit ankreuzen, falls keine der Angaben zutrifft bitte unter Sonstig Art des Traumas angeben (in Druckbuchstaben)

Sturz Verkehrsunfall Traumatische SAB Atraumatische SA Direkte Gewalteinwirkung

Initiales CCT/MRT vorhanden J=ja, N=nein Verschlechterung nachfolgender CTs J=ja, N=nein

Sonstige

Bewusstlosigkeit J=ja, N=nein Dauer der Bewusstlosigkeit < 12 h, < 24 h, < 48 h, > 48 h

Glasgow Coma Scale Dauer des Aufenthaltes Intensivstation < 1d, 1-2d, 3-5d, 6-8d, 9-11d, >11d

Angaben bei Blutentnahme

Letzte Menstruation bitte Datum eintragen

Orale Antikonception J=ja, N=nein

Letzte Einnahme d. "Pille" bitte eine der angegebenen Möglichkeiten eintragen

< 1 Tag (24h), < 7Tage (1 Woche), < 28 Tage (4 Wochen), < 56 Tage (8 Wochen) < 84 Tage (3 Mo), > 84 Tage (> 3 Mo)

Blutentnahme Datum Blutentnahme Uhrzeit siehe

Glasgow Outcome Scale zum Zeitpunkt B Barthel Index Anlage

Glasgow Outcome Scale

1. Tod

2. Vegetativer Zustand (keine Kommunikationsaufnahme mit der Umwelt, reagiert nicht auf äussere Reize)

3. Schwere Beeinträchtigung

3.3 Kommunikation möglich, minimale emotionale Antworten, vollständige oder fast vollständige Abhängigkeit in Hinblick auf die Aktivitäten des täglichen Lebens

3.4 Teilweise Abhängigkeit in Hinblick auf die Aktivitäten des täglichen Lebens, Wiederaufnahme der früheren Aktivitäten nicht möglich

4. Teilweise Unabhängigkeit für die Aktivitäten des täglichen Lebens, unabhängig aber behindert

4.5 Unabhängig für die Aktivitäten des täglichen Lebens, kann öffentliche Verkehrsmittel benutzen, aber keine Wiederaufnahme der früheren Aktivitäten (Arbeit, Sozial) möglich, trotz erheblicher Einschränkungen ist eine Aktivität auf niedrigerem Level als vor dem Ereignis möglich

5. Gute Rehabilitation

5.7 Normale Wiederaufnahme der täglichen Aktivitäten, nur geringe physische/psychische oder mentale Defizite und Klagen

6. Resitutio ad integrum

Ergebnisse der Blutentnahme

Cortisol (nMol/L)

freies T4 (ng/L)

Östrogen (pg/ml)

Testosteron (ng/ml)

Prolaktin (µg/L)

IGF-1 (µg/L)

Medikamente zum Zeitpunkt der Blutentnahme *bitte Generic und Dosierung/d eingeben*

Medikamente 1

Medikamente 5

Medikamente 2

Medikamente 6

Medikamente 3

Medikamente 7

Medikamente 4

6.2. Barthel – Index (45)

Funktion	Punkte
Essen	
Unfähig, allein zu essen	0
Braucht etwas Hilfe, z.B. beim Fleisch schneiden	5
Selbständig, braucht keine Hilfe	10
Baden	
Abhängig von fremder Hilfe	0
Selbständig, braucht keine Hilfe	5
Körperpflege (Rasieren, Kämmen, Zähneputzen)	
Abhängig von fremder Hilfe	0
Selbständig, braucht keine Hilfe	5
An- und Auskleiden	
Unfähig, sich allein an- und auszuziehen	0
Braucht etwas Hilfe, kann aber ca. 50% allein durchführen	5
Selbständig, braucht keine Hilfe	10
Stuhlkontrolle	
Inkontinent	0
Gelegentlich inkontinent (max. 1x pro Woche)	5
Ständig kontinent	10
Urinkontrolle	
Inkontinent	0
Gelegentlich inkontinent (max.1x pro Tag)	5
Ständig kontinent	10
Toilettenbenutzung	
Abhängig von fremder Hilfe	0
Braucht Hilfe wegen fehlenden Gleichgewichts oder beim Ausziehen	5
Selbständig, braucht keine Hilfe	10
Bett- bzw. Stuhltransfer	
Abhängig von fremder Hilfe, fehlende Sitzbalance	0
Erhebl. physische Hilfe beim Transfer erforderlich, Sitzen selbständig	5
Geringe physische bzw. verbale Hilfe o. Beaufsichtigung erforderlich	10
Selbständig, braucht keine Hilfe	15
Mobilität	
Immobil bzw. Strecke <50m	0
Unabhängig mit Rollstuhl incl. Ecken, Strecke >50m	5
Unterstütztes Gehen möglich, Strecke >50m	10
Selbständiges Gehen möglich (Hilfsmittel erlaubt), Strecke >50m	15
Treppensteigen	
Unfähig, allein Treppen zu steigen	0
Benötigt Hilfe oder Überwachung beim Treppensteigen	5
Selbständiges Treppensteigen möglich	10
Summe maximal	100

6.3. Tabellen

Tab. 6.3.1 Östradiol/Testosteron Konzentration im Screening für Patienten mit und ohne Insuffizienz der gonadotropen Achse

	N	
Screening für Östradiol/Testosteron	26	
● unauffällige Pat. (mittleres und oberes Drittel NB)	9	
→ nicht insuffiziente Pat.	5	Initial richtig negativ
→ insuffiziente Pat.	4	Initial falsch negativ
● auffällige Pat. (erniedrigt, unteres Drittel NB und erhöht)	17	
→ nicht insuffiziente Pat.	8	Initial falsch positiv
→ insuffiziente Pat.	9	Initial richtig positiv
Insuffiziente Patienten	13	
● beim Screening auffällig	9	Initial richtig positiv
● beim Screening unauffällig	4	Initial falsch negativ

Tab. 6.3.2 fT4 Konzentration im Screening für Patienten mit und ohne Insuffizienz der thyreotropen Achse

	N	
Screening für fT4	39	
● unauffällige Pat. (mittleres und oberes Drittel NB)	17	
→ nicht insuffiziente Pat.	17	Initial richtig negativ
→ insuffiziente Pat.	0	Initial falsch negativ
● auffällige Pat. (erniedrigt, unteres Drittel NB und erhöht)	22	
→ nicht insuffiziente Pat.	19	Initial falsch positiv
→ insuffiziente Pat.	3	Initial richtig positiv
Insuffiziente Patienten	3	
● beim Screening auffällig	3	Initial richtig positiv
● beim Screening unauffällig	0	Initial falsch negativ

Tab. 6.3.3 PRL Konzentration im Screening für Patienten mit und ohne Insuffizienz der lactotropen Achse

	N	
Screening für PRL	40	
● unauffällige Pat. (mittleres und oberes Drittel NB)	17	
→ nicht insuffiziente Pat.	11	Initial richtig negativ
→ insuffiziente Pat.	6	Initial falsch negativ
● auffällige Pat. (erniedrigt, unteres Drittel NB und erhöht)	23	
→ nicht insuffiziente Pat.	12	Initial falsch positiv
→ insuffiziente Pat.	11	Initial richtig positiv
Insuffiziente Patienten	17	
● beim Screening auffällig	11	Initial richtig positiv
● beim Screening unauffällig	6	Initial falsch negativ

Tab. 6.3.4 IGF-1 Konzentration im Screening für Patienten mit und ohne Insuffizienz der somatotropen Achse

	N	
Screening für IGF-1	40	
● unauffällige Pat. (mittleres und oberes Drittel NB)	20	
→ nicht insuffiziente Pat.	16	Initial richtig negativ
→ insuffiziente Pat.	4	Initial falsch negativ
● auffällige Pat. (erniedrigt, unteres Drittel NB und erhöht)	20	
→ nicht insuffiziente Pat.	15	Initial falsch positiv
→ insuffiziente Pat.	5	Initial richtig positiv
Insuffiziente Patienten	9	
● beim Screening auffällig	5	Initial richtig positiv
● beim Screening unauffällig	4	Initial falsch negativ

Tab. 6.3.5 Cortisol Konzentration im Screening für Patienten mit und ohne Insuffizienz der corticotropen Achse

	N	
Screening für Cortisol	34	
● unauffällige Pat. (mittleres und oberes Drittel NB)	19	
→ nicht insuffiziente Pat.	14	Initial richtig negativ
→ insuffiziente Pat.	5	Initial falsch negativ
● auffällige Pat. (erniedrigt, unteres Drittel NB und erhöht)	15	
→ nicht insuffiziente Pat.	8	Initial falsch positiv
→ insuffiziente Pat.	7	Initial richtig positiv
Insuffiziente Patienten	12	
● beim Screening auffällig	7	Initial richtig positiv
● beim Screening unauffällig	5	Initial falsch negativ

7. Glossar

µg	Mikrogramm
11-Desoxy-C	11-Desoxy-Cortisol
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ARG	Arginin
AUC	Area under the curve, Fläche unter der Kurve
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CT	Computertomographie
ECLIA	Elektrochemischer Lumineszenzimmunoassay
EIA	Enzymimmunoassay
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
GH	Growth Hormon/Wachstumshormon
GHIH	Growth Hormon Inhibiting Hormon
GRH	Growth Hormon Releasing Hormon
GHRP-6	Growth Hormon Releasing Peptid-6
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon/LHRH
GST	Glucagon-Stimulationstest
HHL	Hypophysenhinterlappen
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IHG	Insulin-Hypoglykämie-Test
L-Dopa	Levodopatest
LH	Luteotropes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon/GnRH
LJ	Lebensjahr
MD	Median
mg	Milligramm
mMol	Millimol
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NaCl	Natrium-Chlorid
NB	Normbereich
nMol	Nanomol
ns	nicht signifikant
Pat	Patient/en
PRL	Prolaktin
RIA	Radioimmunoassay
SAB	Subarachnoidalblutung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SS	Somatostatin
STH	Wachstumshormon/Growth Hormon
TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
vs	versus

8. Literaturverzeichnis

- 1 Trepel M. Hypophyse. In: Neuroanatomie Struktur und Funktion. 2. Auflage. Urban und Fischer Verlag, 1999, München, Jena: 173-176.
- 2 Silbernagl A, Despopoulos A. Hormone, Reproduktion. In: Taschenatlas der Physiologie. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag, 2001, Stuttgart, New York: 266-309.
- 3 Firsching R, Woischneck D. Present Status of Neurosurgical Trauma in Germany. World J Surg 2000; 25:1221-1223.
- 4 Firsching R. Schädel-Hirn-Traumata. In: Moskopp D, Wassmann H. (Eds). Neurochirurgie. Schattauer, 2005, Stuttgart, New York: 301-311.
- 5 Linn F, Rinkel G, Algra A. Incidence of Subarachnoid Hemorrhage. Stroke 1996; 27: 625-629.
- 6 Sengupta RP. Subarachnoid Hemorrhage. Springer Verlag, 1986, Berlin, Heidelberg.
- 7 Hunt W, Hess R. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. J Neurosurg 1968; 28: 14-20.
- 8 Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Lehnert H (Ed). Hypothalamus und Hypophyse. In: Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Georg Thieme Verlag, 2003, Stuttgart, New York: 19-30.
- 9 Vance ML. Hypopituitarism. N Engl J Med 1994; 330: 1651-1662.
- 10 Cyran E. Hypophysenschädigung durch Schädelbasisfraktur. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1918; 44: 1261.
- 11 Daniel P, Oxon D. Traumatic Infarction of the Anterior Lobe of the Pituitary Gland. Lancet 1959; 2: 927-930.
- 12 Kornblum RN, Fisher RS. Pituitary Lesions in Craniocerebral Injuries. Arch Path 1969; 88: 242-248.
- 13 Altman R, Pruzanski W. Post-Traumatic Hypopituitarism; Anterior Pituitary Insufficiency Following Skull Fracture. Annals of Internal Medicine 1961; 55: 149-154.
- 14 Dzur J, Winternitz W. Posttraumatic Hypopituitarism: Anterior Pituitary Insufficiency Secondary to Head Trauma. Southern Medical Journal 69 1976; 10: 1377-1379.
- 15 Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, et al. Occurrence of Pituitary Dysfunction Following Traumatic Brain Injury. J Neurotrauma 2004; 21: 685-696.

- 16 Dimopoulou I, Kouyialis AT, Tzanella M, et al. High Incidence of Neuroendocrine Dysfunction in Long-Term Survivors of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: 2884-2889.
- 17 Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Saller B, et al. Prevalence of Pituitary Deficiency in Patients after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4986-4992.
- 18 Dimopoulou I, Tsagarakis S, Theodorakopoulou M, et al. Endocrine Abnormalities in Critical Care Patients with Moderate to Severe Head Trauma: Incidence, Pattern and Predisposing Factors. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1051-1057.
- 19 Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, et al. Hypopituitarism Following Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Preliminary Report. *J Neurosurg* 2000; 93: 743-752.
- 20 Agha A, Sherlock M, Phillips J, et al. The Natural History of Post-Traumatic Neurohypophysial Dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 371-377.
- 21 Leal-Cerro A, Flores JM, Rincon M, et al. Prevalence of Hypopituitarism and Growth Hormone Deficiency in Adults Long-Term after Severe Traumatic Brain Injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 525-532.
- 22 Agha A, Thornton E, O'Kelly P, et al. Posterior Pituitary Dysfunction after Traumatic Brain Injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5987-5992.
- 23 Agha A, Rogers B, Sherlock M, et al. Anterior Pituitary Dysfunction in Survivors of Traumatic Brain Injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10): 4929-4936.
- 24 Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, et al. Residual Pituitary Function after Brain-Injury Induced Hypopituitarism: A Prospective 12-Month Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 6085-9092.
- 25 Herrmann BL, Rehder J, Kahlke S, et al. Hypopituitarism Following Severe Traumatic Brain Injury. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114: 316-321.
- 26 Giordano G, Aimaretti G, Ghigo E. Variations of Pituitary Function Over Time after Brain Injuries: The Lesson from a Prospective Study. *Pituitary* 2005; 8: 227-231.
- 27 Popovic V, Pekic S, Pavlovic D, et al. Hypopituitarism as a Consequence of Traumatic Brain Injury (TBI) and its Possible Relation with Cognitive Disabilities and Mental Distress. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 1048-1054.
- 28 Liebermann SA, Oberoi AL, Gilkison CR, et al. Prevalence of Neuroendocrine Dysfunction in Patients Recovering from Traumatic Brain Injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2752-2756.
- 29 Schneider HJ, Schneider M, Saller B, et al. Prevalence of Anterior Pituitary Insufficiency 3 and 12 Months after Traumatic Brain Injury. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 259-265.

- 30 Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci AS, et al. High Risk of Hypopituitarism after Traumatic Brain Injury: A Prospective Investigation of Anterior Pituitary Function in the Acute Phase and 12 Months after Trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2105-2111.
- 31 Mahoney FI, Barthel D. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Med Journal* 1965; 14: 61-65.
- 32 Jennet B, Bond M. Assessment of Outcome after Severe Brain Damage. *Lancet* 1975; 1(7905): 480-484.
- 33 Herrmann F, Müller P, Lohmann T. Hypophysendiagnostik. In: *Endokrinologie für die Praxis*. 4 Auflage. Georg Thieme Verlag, 2002, Stuttgart, New York: 247-279.
- 34 Schneider HJ, Stalla GK, Buchfelder M. Expert Meeting: Hypopituitarism after Traumatic Brain Injury and Subarachnoid Haemorrhage. *Acta Neurochir* 2006; 148(4): 449-456.
- 35 Marshall LF, Bowers Marshall S, Klauber MR, et al. A New Classification of Head Injury Based on Computerized Tomography. *J Neurosurg* 1991; 75: S14-S20.
- 36 Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, et al. Hypopituitarism. *Lancet* 2007; 369: 1461-1470.
- 37 Ghigo E, Masel BE, Aimaretti G, et al. Consensus Guidelines on Screening for Hypopituitarism Following Traumatic Brain Injury. *Brain Injury* 2005; 19(9): 711-724.
- 38 Faust M. Hypopituitarism. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2006; 131:S78-S81.
- 39 Courtney CH, McAllister AS, McCance DR, et al. The Insulin Hypoglycaemia and Overnight Metyrapone Tests in the Assessment of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Following Pituitary Surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 309-312.
- 40 Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, et al. The Overnight Single-Dose Metyrapone Test is a Simple and Reliable Index of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 603-609.
- 41 Steiner H, Bähr V, Exner P, et al. Pituitary Function Tests: Comparison of ACTH and 11-Deoxy-Cortisol Responses in the Metyrapone Test and with the Insulin Hypoglycaemia Test. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 33-38.
- 42 Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with Growth Hormone Deficiency: Summary Statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 379-381.
- 43 Biller BMK, Samuels MH, Zagar A, et al. Sensitivity and Specificity of Six Tests for the Diagnosis of Adult GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 2067-2079.

- 44 Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, et al. Comparison Between Insulin-Induced Hypoglycaemia and Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone + Arginine as Provocative Tests for the Diagnosis of GH Deficiency in Adults. *J Endocrinol Metab* 1998; 83(5): 1615-1618.
- 45 Aimaretti G, Corneli G, Baldelli R, et al. Diagnostic Reliability of a Single IGF-1 Measurement in 237 Adults with Total Anterior Hypopituitarism and Severe GH Deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 56-61.
- 46 Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5): 1621-1634.
- 47 Deijen JB, de Boer H, van der Veen EA. Cognitive Changes During Growth Hormone Replacement in Adult Men. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 45-55.
- 48 Oertel H, Schneider HJ, Stalla GK, et al. The Effect of Growth Hormone Substitution on Cognitive Performance in Adult Patients with Hypopituitarism. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 839-850.
- 49 Nieschlag E, Behre HM, Bouchard, P, et al. Testosterone Replacement Therapy: Current Trends and Future Directions. *Hum Repr Update* 2004; 10(5): 409-419.

9. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Stephanie Lehmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz als Folge von Schädel-Hirn-Trauma und Subarachnoidalblutung“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

11. Danksagung

Ich danke Frau PD Dr. med. U. Plöckinger für die freundliche Überlassung des Themas, die erfahrene hilfreiche Begleitung und konstruktive Anleitung besonders in der Endphase dieser Dissertation.

Frau Dr. med. K. Sari und Herrn Dr. med. H.-G. Schlosser danke ich für die fachliche Unterstützung.

Ebenso danke ich allen Mitarbeitern des Stoffwechselcentrums der Charité, Campus Virchow Klinikum. Besonders hervorheben möchte ich Frau Inge Klasen, Frau Sabine Kurrat und Frau Susanne Wirth. Mit ihren unschätzbaren fachlichen Kenntnissen, grenzenloser Geduld, unzähligen Hilfestellungen und vor allem durch ihre persönliche Unterstützung haben sie mir das Leben sehr viel leichter gemacht.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Familie, für die Ermöglichung des Studiums, ohne das diese Arbeit nie zustande gekommen wäre, für ihr Vertrauen und die uneingeschränkte Unterstützung.

Meinen Freunden möchte ich danken für ihr stetiges Interesse, speziell am Fortgang dieser Arbeit und die aufmunternden Worte, die mir oft über die nächste Hürde geholfen haben.