

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Aus der 3. Medizinischen Klinik
Direktor: Prof. Dr. med R. Stahl
Sektion Endokrinologie und Diabetologie

Frühe postoperative Substitution von Wachstumshormonen bei Patienten mit Hypophysenadenom mit begleitender Hypophyseninsuffizienz – Eine prospektive Analyse

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Inga Döing aus Recklinghausen

Hamburg 2012

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 20.12.2012

**Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. J. Aberle

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. J. Flitsch

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: PD Dr. P. Algenstaedt

Inhaltsverzeichnis	Seitenzahl
1. Abkürzungsverzeichnis	5
2. Einleitung	7
2.1. Die Hypophyse	
2.1.1. Anatomie der Hypophyse	8
2.1.2. Tumore der Hypophyse	9
2.1.3. Klinische Manifestation	10
2.1.4. Operative Behandlungsmöglichkeiten	12
3. Wachstumshormon HGH	12
3.1. Wachstumshormonmangel des Erwachsenen	14
3.2. Diagnosestellung eines HGH-Mangels	15
3.3. Auswirkungen einer Wachstumshormonsubstitution	15
3.3.1. Veränderte Körperzusammensetzung	15
3.3.2. Lipidstoffwechsel	16
3.3.3. Kardiovaskuläre Funktion	17
3.3.4. Knochendichte	18
3.3.5. Lebensqualität	19
3.4. Wer profitiert von einer Behandlung?	20
3.5. Substitution	20
3.5.1 Nebenwirkungen	21
4. Material und Methoden	21
4.1. Studiendesign	21
4.1.1. Studienpatienten	21
4.1.2. IHT	23
4.1.3. Auswertung IHT	24
4.2. Fragebögen	24
4.2.1. QLS-H	24
4.2.2. SF-36	25
4.3. Messung der Körperzusammensetzung	25
4.4. BMI	27

4.5. Laborwerte	27
5. Ergebnisse	28
5.1. Darstellung der IHT- Ergebnisse	28
5.2. Auswertung der Körperzusammensetzung und des Gewichts	30
5.3. Auswertung der Fragebögen	33
5.4. Auswertung der Laborparameter	35
6. Diskussion	39
6.1. Zusammenfassung und kritische Betrachtung	39
7. Quellenverzeichnis	44
8. Anhang	49
8.1. Fragebögen	49
8.2. Danksagung	56
8.3. Lebenslauf	57
8.4. Eidesstattliche Erklärung	58

1. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	=	Adreno-Corticotropes-Hormon
ADH	=	Antidiuretisches Hormon
AIP	=	Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein
ApoA1	=	Apolipoprotein A1
ApoB	=	Apolipoprotein B
BIA	=	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	=	Body Mass Index
BPH	=	Benigne Prostata Hyperplasie
cAMP	=	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CT	=	Computertomographie
C-Peptid	=	Connecting-Peptide
FGF	=	Fibroblast Growth Factor
FSH	=	Follikelstimulierendes Hormon
ft3	=	Freies Trijodthyronin
ft4	=	Freies Thyroxin
GHRH	=	Growth-Hormone-Releasing-Hormone
Hb	=	Hämoglobin
HbA1c	=	Hämoglobin A1c
HDL	=	High Density Lipoprotein
HGH	=	Human Growth Hormone
IGF-1	=	Insulin-Like Growth Factor 1
IHT	=	Insulin-Hypoglykämie-Test
JAK	=	Janus – Kinase
kg	=	Kilogramm
KG	=	Körpergewicht
KHK	=	Koronare Herzkrankheit
KHz	=	Kilohertz
LDL	=	Low Density Lipoprotein
LH	=	Luteinisierendes Hormon
Lp(a)	=	Lipoprotein a
MEN	=	Multiple endokrine Neoplasie

MRT	=	Magnetresonanztomographie
NIH	=	National Institute of Health
PRL	=	Prolaktin
PSA	=	Prostata-spezifisches Antigen
QLS-H	=	Questions on Life Satisfaction- Hypopituitarism
SF-36	=	Short Form 36
SSTR	=	Somatostatinrezeptor
STAT	=	Signal Transducers and Activation of Transcription
TG	=	Triglyzeride
TSH	=	Thyroidea-Stimulierendes Hormon
WC	=	Waist Circumference
WHO	=	World Health Organisation

2. Einleitung

Gutartige Veränderungen der Hypophyse machen 5-10 % aller intrakraniellen Tumore aus. Es wird unterschieden zwischen Mikro- und Makroadenomen. Makroadenome sind durch eine Größe von $> 1\text{cm}$ definiert und in 30-40% der Fälle durch eine hormonale Hypersekretion gekennzeichnet (Vance, 1994). Therapie der Wahl ist bei solchen hormoninaktiven Adenomen, die 75% aller zu operierenden Adenome ausmachen, die Adenomresektion. Dies ist insofern sinnvoll, da die Tumore auch oft das umliegende Gewebe durch Größenwachstum schädigen. Auch bei einer noch vor der OP scheinbar normal funktionierenden Hypophyse, kann sich nach der Resektion, die in über 90% transsphenoidal durchgeführt wird, eine komplette oder nur einige Hormonachsen betreffende Hypophyseninsuffizienz entwickeln (Honegger et al., 1999).

Die Substitution der bei einer Insuffizienz fehlenden Wachstumshormone kann zu einem Anstieg der Lebensqualität und einer Reduktion klinischer Symptome eines Wachstumshormonmangels führen.

In vielen Fällen werden Patienten jedoch nicht adäquat mit Hormonen behandelt und die Substitution beginnt postoperativ erst nach 6-12 Monaten.

Das Ziel dieser Studie ist, zu überprüfen, ob Patienten vor allem durch die frühe postoperative Substitution von Wachstumshormonen einen Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe erlangen, die nicht substituiert wurde.

2.1.1. Die Anatomie der Hypophyse

Die Hypophyse liegt in der Sella turcica des Os sphenoidale und grenzt nach vorne und teilweise unten an die Keilbeinhöhle, die als Sinus sphenoidalis bezeichnet wird (Abb.1). Links und rechts grenzt ein venöses Geflecht, der Sinus cavernosus an, welcher die Arteria carotis interna beinhaltet. Ebenfalls durch den Sinus cavernosus laufen einige Hirnnerven, der Nervus oculomotorius, abducens und trochlearis, die die geraden und schrägen Augenmuskeln innervieren. Auch Teile des 5. Hirnnervens, nämlich der 1. und der 2. Ast des Nervus Trigemini, befinden sich im Sinus cavernosus. Diese sind für die Sensibilität im Gesicht verantwortlich. Oberhalb der Hypophyse befinden sich der Hypophysenstil und das Chiasma Opticum (Abb.2). Die Hypophyse selbst besteht aus zwei Anteilen, dem direkt neuronal gesteuerten Hypophysenhinterlappen und dem endokrin aktiven Hypophysenvorderlappen. Die Durchblutung des Hypophysenvorderlappens ist mit 0,8 ml/g/min recht hoch. Dies ist notwendig, da die Botenstoffe des Hypothalamus, die hypothalamischen Releasinghormone, humoral über das Portalvenengeflecht die Freisetzung der Hypophysenhormone stimulieren oder inhibieren (Inhibiting-Hormone) (Praxis der Viszeralchirurgie, 2. Auflage, 2007).

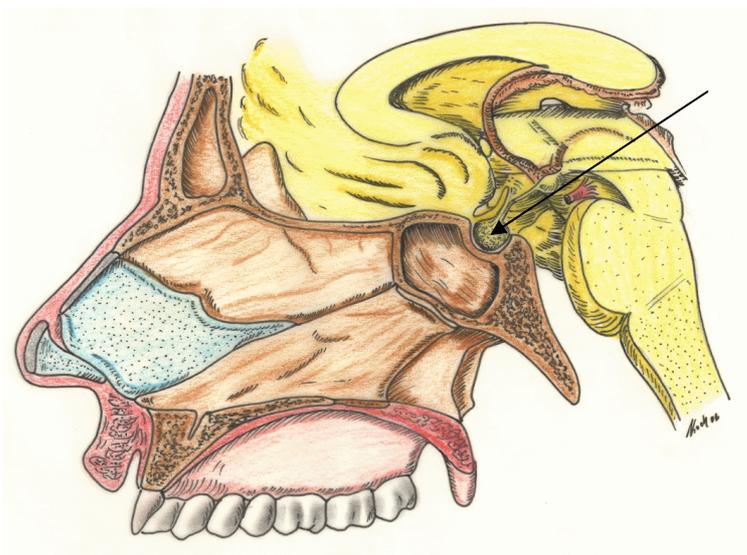


Abb. 1: Anatomische Lage der Hypophyse
Zeichnung J. Koch, Foto- und
Grafikabteilung UKE

2.1.2. Tumore der Hypophyse

Der Hypophysentumor ist einer der häufigsten intrazerebralen Tumore (Tab.1).

Primär hypophysäre Erkrankungen gliedern sich in gutartige und selten bösartige Tumore der einzelnen Zelltypen der Adenohypophyse, die nicht notwendigerweise zu einer Funktionseinschränkung führen müssen. Tumore der Neurohypophyse sind sehr selten.

Tumorart	Prozent
Glioblastom	52,1
Meningeom	18,4
Astrozytom	10,1
Hypophysenadenom	5,7
Akustikusneurinom	2,2
Hämangiom	1,9
Kraniopharyngeom	1,4
Medulloblastom	1,3
Ependymom	1,3
Oligodendrogliom	1,0
Sarkom	0,9
Pinealom	0,3
Chordom	0,2
Andere	3,1
Insgesamt	99,9

Tab.1: Histologisch bestätigte intrakranielle Neoplasien im Erwachsenenalter

Aus: Schoenberg, BS, Schoenberg, DG, Christine, BW, Gomez, MR. The epidemiology of primary intracranial neoplasms of childhood: A population study. Mayo Clin Proc 1976; 51:51

Generell können alle Zellen des Hypophysenvorderlappens entarten. Zu unterscheiden ist zwischen hormoninaktiven- und hormonaktiven Tumoren.

Obwohl etwa 50% der Zellen der Adenohypophyse Wachstumshormone produzieren, ist der häufigste hormonproduzierende Tumor das Prolaktinom. Häufig treten gemischtzellige somatotrope und laktotrope Tumore auf, die sowohl Wachstumshormon (HGH), als auch Prolaktin (PRL) produzieren (Basseti et al., 1986). Wesentlich seltener sind Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)-produzierende Tumore, die zum Cushing-Syndrom führen können, ebenso Luteinisierendes Hormon

(LH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH) oder Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH)-produzierende Adenome.

Die Pathogenese der Hypophysenadenome ist noch weitgehend ungeklärt. Es gibt jedoch Hinweise, dass die Mutation einiger folgender Gene eine Rolle bei der Entstehung spielen könnte. Dem autosomal dominant vererbten multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) -1-Syndrom zum Beispiel liegt eine Mutation eines Tumorsuppressorgens vor, sodass unter anderem gehäuft Neoplasien der Hypophyse auftreten (Bassett, JH et al., 1998).

Außerdem verantwortlich gemacht für Hypophysenadenome vor allem im frühen Lebensalter wird eine heterozygot vererbte Punktmutation im Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein (AIP) -Gen. Festgestellt wurde diese Mutation in 4 verschiedenen Familien in Nordirland. Um die Vererbung zu überprüfen, mussten auch frühere Generationen getestet werden. Dies gelang im Genom eines im 18. Jahrhundert lebenden Iren mit Gigantismus, der die gleiche Mutation trug (Harvinder S. Chahal et al., 2011).

Unter den Wachstumsfaktoren ist die Familie der Fibroblastenwachstumsfaktoren (FGF) für die Tumorgenese von Bedeutung. Besonders häufig finden sich Veränderungen im FGF-4 Rezeptor bei PRL-produzierenden Tumoren. Transgene Mäuse, die diese Mutation in ihren laktotropen Zellen hatten, entwickelten ein Prolaktinom (Ezzat et al. 2002).

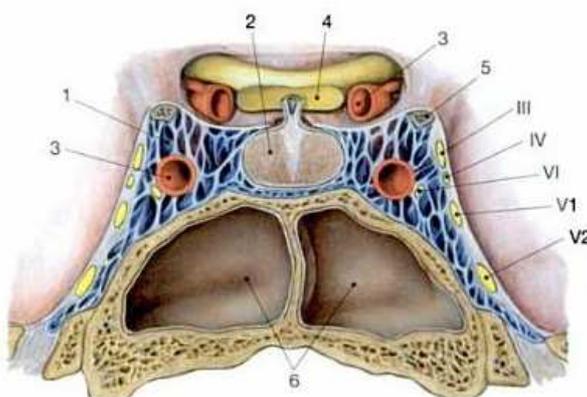
2.1.3. Klinische Manifestation

Aufgrund der räumlichen Nähe zum Chiasma Opticum (siehe Abb.2) kommt es bei einer suprasellären Raumforderung häufig zu einer Kompression der Sehbahn, zum Chiasmasyndrom. Die Sehstörungen äußern sich in einem Gesichtsfelddefekt, der bitemporalen Hemianopsie. Durch laterales Tumorwachstum können außerdem die Hirnnerven III, IV und VI komprimiert werden und zu Augenmotilitätsstörungen, wie Ptose, Mydriasis und zum Auftreten von Doppelbildern führen. Durch Kompression treten auch Hormonmangelzustände auf, sodass ein Hypophysenadenom häufig mit einem sekundären Hypogonadismus, einer sekundären Hypothyreose und einer sekundären Nebenniereninsuffizienz vergesellschaftet ist. Seltener kommt es bei hormoninaktiven Adenomen zu einer Beeinflussung des Hypophysenhinterlappens mit der klinischen Manifestation eines zentralen Diabetes Insipidus. (Praxis der

Viszeralchirurgie, 2. Auflage, 2007). Dieser ist durch eine vermehrte Ausscheidung von Urin und vermehrtes Durstgefühl gekennzeichnet, das aufgrund eines Mangels des diuretisch wirksamen Hormons ADH (Antidiuretisches Hormon) entsteht, welches im Hypothalamus gebildet, und im Hypophysenhinterlappen gespeichert wird.

Die klinische Manifestation hormonaktiver Adenome gestaltet sich durch die jeweilige Überfunktion der Hypophysenvorderlappenhormone. Bei einem Adenom somatotroper Zellen und somit einer pathologischen Überproduktion von HGH kann im Erwachsenenalter eine Akromegalie auftreten, die durch eine Vergrößerung und Vergrößerung der Akren, wie Kinn, Ohren, Hände und Füße gekennzeichnet ist. (Praxis der Viszeralchirurgie, 2. Auflage, 2007). Bei einer Kompression des Hypophysenstiels kann es zu einer Enthemmungsprolaktinämie durch den Wegfall des, die Prolaktinausschüttung hemmenden, Dopamins kommen. Diese Hyperprolaktinämie kann ebenfalls durch ein Adenom der prolaktin-sezernierenden Zellen entstehen. Eben solche Prolaktinome sind die häufigste Form endokrin aktiver Tumore. Klinisch zeigt sich ein solches Prolaktinom bei Frauen durch Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Libido- und Fertilitätsstörungen und bei Männern durch Impotenz, Libidostörungen und selten auch Gynäkomastie und Galaktorrhoe.

Sind ACTH-produzierende Zellen von dem Adenom betroffen, zeigt sich ein Hyperkortisolismus, der sich klinisch manifestiert als ein Morbus Cushing mit stammbetonter Fettsucht und Muskelatrophien. Frauen sind dabei im Verhältnis 4:1 häufiger betroffen als Männer. Thyreotrope Adenome sind mit einer Inzidenz von <1% sehr selten und manifestieren sich klinisch als eine Hyperthyreose. Auch Gonadotropin-produzierende Adenome sind sehr selten und fallen meistens nicht durch eine Hormonmehrsekretion, sondern durch Raumforderungszeichen in der Bildgebung auf (Praxis der Viszeralchirurgie, 2. Auflage, 2007).



- 1. Sinus cavernosus
- 2. Hypophyse
- 3. A. carotis interna
- 4. Chiasma opticum
- 5. Processus clinoideus anterior
- 6. Keilbeinhöhle
- III. N. oculomotorius
- IV. N. trochlearis
- V1. N. ophthalmicus
- V2. N. maxillaris
- VI. N. abducens

Abb. 2: Begleitstrukturen der Hypophyse
 Martin Trepel, Neuroanatomie, Struktur und Funktion 4. Aufl. 2008 S. 312

2.1.4. Operative Behandlungsmöglichkeiten

Der in den meisten Fällen gewählte Zugang für die Hypophysen(teil)-resektion ist der transnasale Zugang, auch transsphenoidaler Zugang genannt. Hermann Schloffer, ein österreichischer Chirurg, berichtete 1907 zum ersten Mal über eine Operationmethode auf transsphenoidalem Wege (Lindholm, 2007). Aufgrund schlechter Vergrößerungs- und Beleuchtungsmechanismen geriet diese Methode allerdings fast in Vergessenheit. Erst um 1965 wurde die transsphenoidale Technik von Hardy und Guiot weiterentwickelt (de Divitiis, Cappabianca, 2004). Heutzutage kann man in bis zu 90% die transsphenoidale Technik bei Hypophysenadenomen einsetzen. Sowohl prä- als auch intraoperative Hormonmessverfahren werden zur Diagnostik und besseren Tumorlokalisierung, sowie zur Erfolgskontrolle bei hormonaktiven Adenomen eingesetzt. Auch die Möglichkeit der intraoperativen Bildgebung durch CT oder MRT machen die transsphenoidale Operationsmethode zur vorrangig genutzten Technik.

3. Wachstumshormon HGH

Das Human-Growth-Hormone oder auch Somatotropin wird in den Alpha-Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet.

Die Freisetzung von HGH wird vom Hypothalamus über growth-hormone-releasing-hormone (GHRH) und Somatostatin (SMS), auch growth-hormone-releasing-inhibiting-hormone (GHRIH) genannt, gesteuert (siehe Abb.3). Diese Hormone binden an spezifische Oberflächen-Rezeptoren auf den somatotropen Zellen (Ho et al., 2004 und Hartman et al., 1993).

Ebenso regulierend wirkt der Insulin-Like Growth-Faktor (IGF-1), welcher die HGH - Freisetzung inhibiert und so am Regelkreis teilnimmt.

Darüber hinaus beeinflusst das in gastrointestinalen Geweben gebildete Ghrelin die Wachstumshormonbildung, indem es sie anregt (Renz, 2009). Ähnlich wie in bestimmten Ernährungszuständen, wie Fasten oder Unterernährung, ist auch die Insulin induzierte Hypoglykämie ein starker Stimulus für die HGH-Freisetzung. Dieser Umstand wird sich in der Diagnose eines Wachstumshormonmangels mittels Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT) zu Nutze gemacht.

Die tägliche Sekretion von HGH ist in der Pubertät am höchsten, in der ein Peak von bis zu 150 µg/kg/KG erreicht wird. Dieser Wert fällt bis zum 55. Lebensjahr auf bis zu 25 µg/kg/KG ab (Giustina, Veldhuis, 1998).

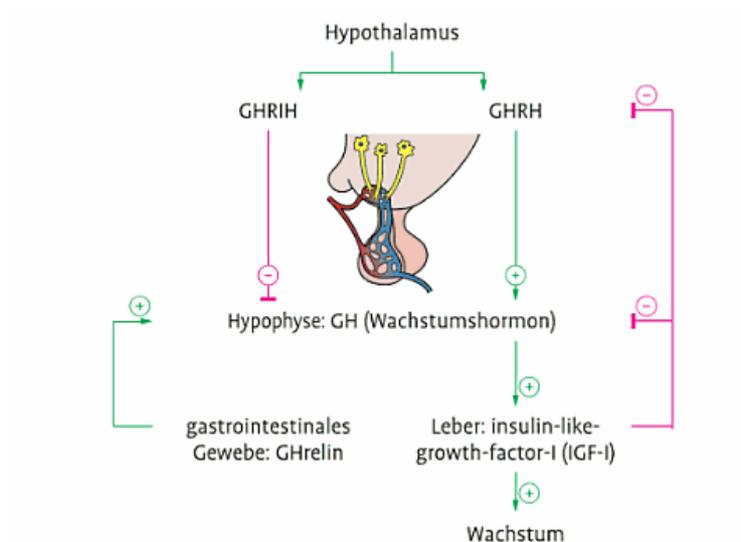


Abb. 3: Regelkreis des Growth-Hormone (GH)
Harald Renz, Praktische Labordiagnostik,
De Gruyter 2009, S. 303

Die HGH- Freisetzung erfolgt pulsatil, die Konzentrationen in der Nacht liegen im Durchschnitt bei $1,0 \pm 0,2$ ng/mL und sind somit höher als am Tage. Hier liegen sie bei $0,6 \pm 0,1$ ng/mL (Toogood et al., 1997).

HGH bindet an spezifische Rezeptoren, die vor allem in der Leber lokalisiert sind.

Der Rezeptor ist ein Zytokinrezeptor, der den JAK/STAT - Signalweg aktiviert.

Der überwiegende Effekt der HGH –Bindung an den Rezeptor ist die vermehrte Expression und Sekretion des Proteins IGF-1, auch Somatomedin C genannt. Der Name Insulin-Like-Growth-Factor entstand, da eine hohe Sequenzhomologie zu Insulin besteht. IGF-1 ist ein hochpotenter Differenzierungs- und Wachstumsfaktor (Herrington, Carter-Su, 2001).

HGH ist nicht nur für das altersgemäße Wachstum im Kindesalter zuständig, sondern erfüllt auch einige metabolische Aufgaben, wie Stimulation der Proteinsynthese, Antagonisierung der Insulinwirkung, Phosphat-, Natrium- und Wasserretention, Lipolyse und Mobilisation von eingelagerten Triglyzeriden (TG).

3.1. Wachstumshormonmangel des Erwachsenen

Der häufigste Grund für einen adulten Wachstumshormonmangel ist in 76% ein Hypophysenadenom oder die Behandlung eines dort lokalisierten Tumors durch chirurgische Interventionen oder Bestrahlung (Bates et al., 1996).

Typischerweise fällt, bedingt durch ein Hypophysenadenom, zuerst die somatotrope Achse aus, gefolgt von der gonadotropen. Ein Ausfall der adrenokortikotropen und der thyreotropen Achse ist deutlich seltener (Praxis der Viszeralchirurgie, 2. Auflage, 2007) (Abb. 4).

Studien haben gezeigt, dass Patienten mit adultem Wachstumshormonmangel gekennzeichnet sind durch eine veränderte Körperzusammensetzung, veränderten Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel und eine Verminderung der Knochendichte. Außerdem stieg das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und die Lebensqualität sank (Molitch et al., 2006)

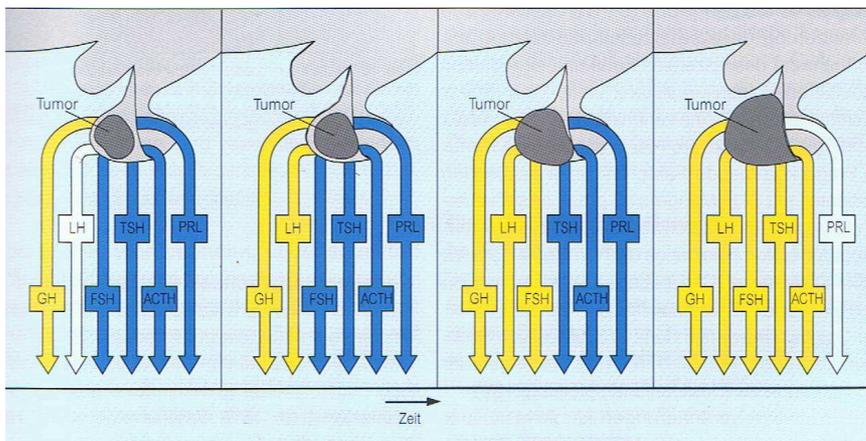


Abb. 4: Charakteristische Sequenz des Hormonverlust bei Hypophyseninsuffizienz
Aus: Besser, G.M. Cudworth, A.G. (eds.): Clinical endocrinology, an illustrated text. Gower Medical Publishing, London, 1987

3.2. Diagnosestellung eines HGH-Mangels

Da die Symptome eines Wachstumshormonmangels sehr unspezifisch sind, wird ein Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen meist dann erst diagnostiziert, wenn ein bildmorphologisches Korrelat an der Hypophyse schon bekannt ist. Die alleinige klinische Diagnose eines Wachstumshormonmangels wird immer wahrscheinlicher je mehr Hormonachsen, zum Beispiel TSH, ACTH und Gonadotropine, ebenfalls betroffen sind. In einer retrospektiven Studie mit 817 Erwachsenen, zeigte sich, dass bei einer Insuffizienz mindestens 3 anderer Hormonachsen, in bis zu 95% auch eine Wachstumshormoninsuffizienz bestand. (Hartmann et al., 2002).

Die Messung der HGH-Konzentration im Serum erlaubt keine zuverlässige Diagnose eines Hormonmangels bei Erwachsenen. Bestätigt wird ein HGH- Mangel anhand des Serum-IGF-1. Liegt der Wert niedriger, als die alterspezifische Untergrenze, ist ein Mangel wahrscheinlich (Biller et al., 2002). Bestätigt ist ein Mangel, wenn mindestens ein Stimulationstest einen Mangel an HGH aufdeckt. Provokationstests, wie der IHT sind ein gutes Verfahren einen HGH- Mangel nachzuweisen. Eine HGH - Serum Konzentration von <5,1 ng/mL ist als pathologisch zu werten.

3.3. Auswirkungen einer Wachstumshormonsubstitution

3.3.1. Veränderte Körperzusammensetzung

Die Besserung der Körperzusammensetzung ist der vielleicht am besten dokumentierte Effekt einer Wachstumshormonbehandlung bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel. Einige Studien, wie die von De Boer et al., 1992; Binnerts et al., 1992 und Rosèn et al., 1993, haben gezeigt, dass, verglichen mit Patienten mit normaler HGH – Sekretion, unbehandelte Patienten mit Wachstumshormonmangel zu einer ungünstigeren Fettverteilung und einer verringerten Muskelmasse neigen. In einer Doppel – blind – Studie mit 10 Patienten, in der mit Placebos und Wachstumshormon über 6 Monate gearbeitet wurde, zeigte sich im CT ein Rückgang der subkutanen Fettmasse um 13% und ein Rückgang der viszeralen Fettmasse um 30 Prozent (Abb. 5). Die Muskelmasse nahm während der Gabe von Wachstumshormonen jedoch um 5% zu (Bengtsson et al., 1993).

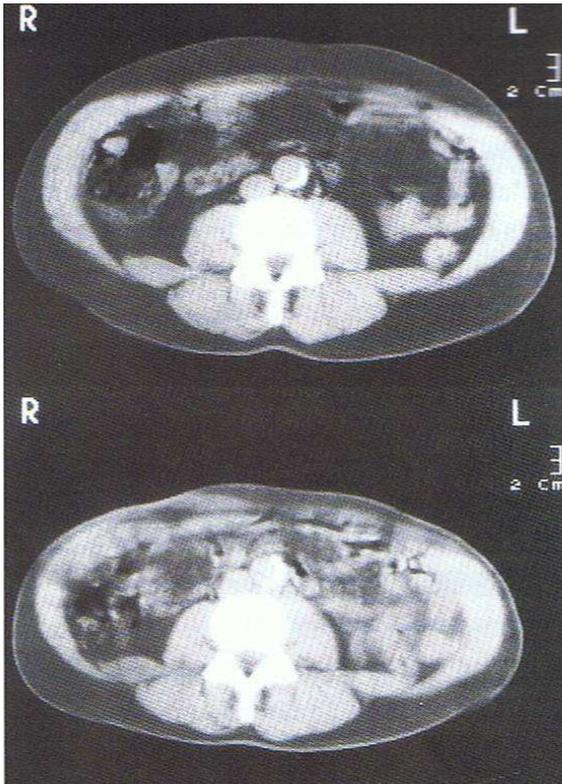


Abb. 5: CT in der Ebene L3-L4 bei einem Erwachsenen mit HGH-Mangel vor (oben) und 26 Wochen nach (unten) HGH-Therapie. Die untere Aufnahme zeigt eine deutliche Verringerung des viszeralen und subkutanen Fettgewebes
 (aus: Bengtsson, B.-A. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993; 76: 309-317).

3.3.2. Lipidstoffwechsel

Die bisher erhobenen Daten in Bezug auf den Lipidstoffwechsel sind weniger eindeutig.

De Boer stellte 1994 fest, dass Patienten mit HGH - Mangel eine höhere Konzentration an Low- Density-Lipoprotein (LDL) aufwiesen, als Patienten ohne einen Mangel. Die Ergebnisse der High-Density-Lipoprotein (HDL) – Messungen variierten jedoch stark. Auch die Messungen des Lipoprotein(a) (Lp(a)), welches als kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen wird (Luc et al., 2002), waren unter der HGH – Therapie nicht eindeutig. In zwei Studien, bei Sesmilo et al., 2000 und O'Halloran et al., 1996, stieg die Lp(a)-Konzentration und in einer Studie von Leese et al., 1998 fand sich kein Unterschied zur Kontrollgruppe.

3.3.3. Kardiiovaskuläre Funktion

Obwohl es widersprüchliche Daten gibt, geht man davon aus, dass ein Wachstumshormonmangel das Herzkreislauf-System beeinflusst. In einer retrospektiven Studie wurden Patienten mit allen ihnen mangelnden Hormonen substituiert, jedoch nicht mit Wachstumshormonen. Diese Patientengruppe hatte eine doppelt so hohe Mortalitätsrate aufgrund von kardiiovaskulären Ereignissen, als die in Alter und Geschlecht entsprechende Kontrollgruppe (Rosèn, Bengtsson 1990) (Abb. 6). Wachstumshormontherapie scheint für eine hohe Anzahl von kardiiovaskulären Faktoren bedeutend zu sein. So gibt es eine Doppel – blind – Studie von Böger et al., 1996, in der der kardiiale Auswurf unter Substitution um 30 bis 40 % anstieg und sich gleichzeitig der periphere Widerstand senkte. In einer Studie verringerte sich schon nach einem Jahr Substitution (Borson-Chazot et al., 1999), in einer anderen erst nach 5 Jahren (Colao et al. 2008), die Dicke der Intima-Media der Karotiden. Die ebenfalls für die Atherosklerose eine große Rolle spielenden Akute - Phase - Proteine untersuchten andere Studien. So sanken bei Sesmilo et al., 2000 bei HGH-Substitution die Konzentration an C-reaktivem Protein und Interleukin-6. Dabei schien die Dauer der Behandlung mit Wachstumshormonen von enormer Bedeutung zu sein. In einer 12-monatigen prospektiven Studie mit einer Kohorte von 20 Frauen und Männern mit HGH-Mangel besserte sich unter Substitution das Lipid-Profil, die Plasmafibrinogenkonzentration und die systolische Auswurfkraft. Die Werte der gesunden Kontrollgruppe wurden aber dennoch nicht erreicht. Dies lässt vermuten, dass höchstens eine längere Behandlungszeit mit Wachstumshormonen über 12 Monate hinaus zu einer Normalisierung der kardiiovaskulären Risikofaktoren führen könnte (Colao et al., 2001). In einer Meta-Analyse von 16 Studien und 468 Erwachsenen mit HGH-Mangel zeigte sich, dass die Substitution mit einem signifikanten Anstieg der linksventrikulären Wanddicke, des enddiastolischen Durchmessers und des Auswurfsvolumens einhergeht (Maison, Chanson 2003).

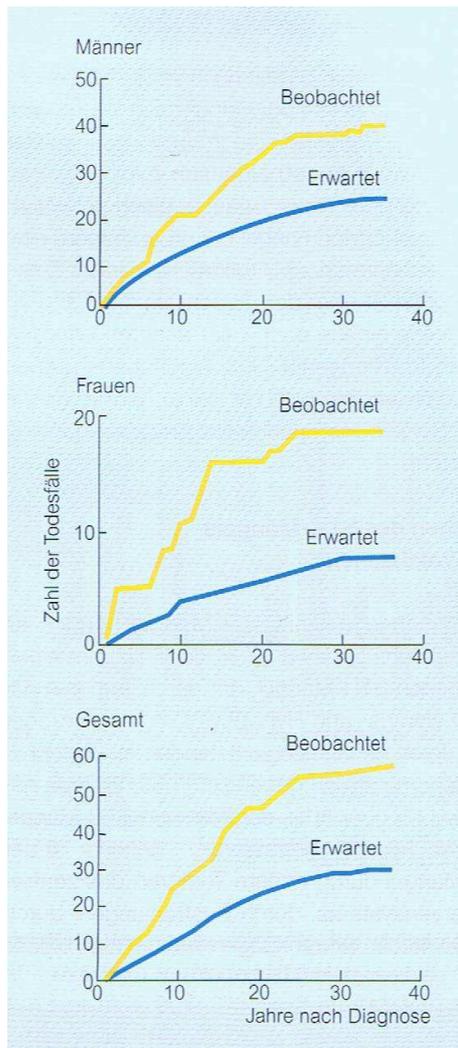


Abb. 6: Die Zahl der Todesfälle infolge kardiovaskulärer Erkrankungen ist bei hypopituitären Patienten unter üblicher Substitutionstherapie höher als erwartet (204 Männer, 129 Frauen), verglichen mit Kontrollen gleichen Alters und Geschlechts (Aus: Rosen u. Bengtsson, 1990)

3.3.4. Knochendichte

In einigen Studien wie denen von Holmes et al., 1994; Johansson et al., 1992 und Wuster et al., 2001, zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Lumbalwirbelsäule eine geringere Knochendichte bei unbehandelten Patienten mit im Erwachsenenalter erworbenen Wachstumshormonmangel. Der Grad der Osteopenie schien direkt mit dem Grad des Mangels an HGH zu korrelieren. Auch schien es einen geschlechtsspezifischen Unterschied zu geben. In einer zwei Jahre

dauernden, Placebo - kontrollierten Studie von Synder et al., 2007, wurden 67 Männer und Frauen mit Wachstumshormonmangel substituiert. Das HGH hatte eindeutige Auswirkungen auf die Knochendichte der Wirbelsäule bei den Männern, nicht jedoch bei den Frauen. Auch bei Degerblad et. al., 1992, stieg die Knochendichte am Unterarm im Laufe der Therapie unter Substitution an (Abb. 7).

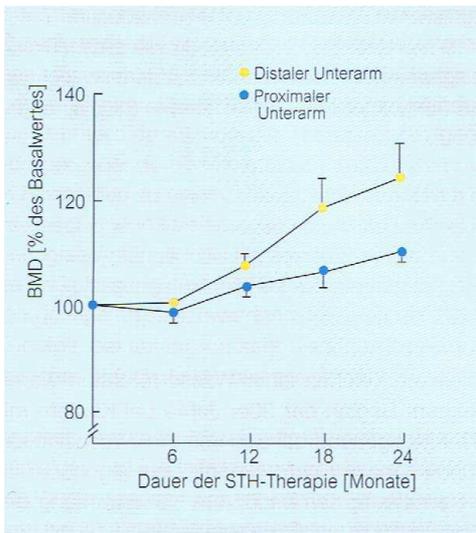


Abb. 7: Knochenmineraldichte (BMD) an zwei Stellen des Unterarms vor und während einer STH-Substitutionstherapie durch Einzel-Photon-Absorptionsmessung ermittelt.

aus: Degerblad, M., et al: Acta Endocrinol. 1992; 126: 387-393

3.3.5. Lebensqualität

Patienten mit einem im Erwachsenenalter erworbenen HGH-Mangel nehmen sich selbst oft als weniger gesund und weniger energiegeladener wahr, als gesunde Menschen desselben Alters. In einigen Placebo-kontrollierten Studien sind die Ergebnisse allerdings widersprüchlich. In einer Studie wurde die Behandlung mit HGH und Placebos an 36 Patienten mit Wachstumshormonmangel über neun Monate getestet.

Probanden, die substituiert wurden, gaben an, weniger oft das Gefühl von psychischem Stress zu haben (McGauley 1989). Im Gegensatz dazu, zeigten zwei andere Studien keinen Effekt von HGH auf die Lebensqualität (Hoffman et al., 2004; Baum et al., 1996).

3.4. Wer profitiert von einer Behandlung mit HGH?

Die Meinungen, wer von einer Behandlung mit Wachstumshormonen profitiert, gehen auseinander (Frohman, 2002). Bei einem zweifelsfreien Beweis eines HGH-Mangels im Erwachsenenalter aufgrund von organischen Erkrankungen ist eine Substitution jedoch anzuraten. Die „Endocrine Society Guidelines“ postulieren, dass die HGH-Substitution ohne Zweifel Patienten mit Wachstumshormonmangel nütze und ermutigt zum Schritt der Substitution (Molitch et al., 2006).

3.5. Substitution

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel wurden verschiedene Aufbereitungen von rekombinantem HGH erprobt. Rekombinantes HGH wird einmal am Tag subkutan verabreicht, gewöhnlich am Abend. Um Nebenwirkungen zu vermeiden, wird mit einer initial niedrigen Dosis von 0,1 mg begonnen und dann nach Bedarf gesteigert.

Sollten Nebenwirkungen auftreten, oder die Serum IGF-1-Konzentration über ein normwertiges Level ansteigen, sollte die HGH-Dosis wieder reduziert werden.

Die beste Methode, den Erfolg der Therapie zu bestimmen, ist die Messung der Serum-IGF-1-Konzentration. Die schlussendliche HGH-Dosis sollte optimalerweise so angepasst werden, dass eine IGF-1-Serumkonzentration eingehalten wird, die der eines Gesunden mittleren Alters entspricht (Ho 2007) (Tab. 2). Dieser Wert sollte aber nicht überschritten werden, um eine Übersubstitution zu vermeiden.

Alter	Normwert
2. LM – 5. LJ	20-250 ng/ml
6.-9. LJ	100-476 ng/ml
9.-11. LJ	110-600 ng/ml
11.-16. LJ	250-1100 ng/ml
17.-55. LJ	125-460 ng/ml
> 55. LJ	70-290 ng/ml

Tab. 2: Altersspezifische Normwerte von IGF-1

3.5.1. Nebenwirkungen

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen einer Therapie mit HGH sind periphere Ödeme, ein Karpaltunnelsyndrom, Parästhesien, Gelenkschmerzen und Glukoseintoleranz (Holmes, Shalet 1995).

Die Substitution von HGH scheint nicht mit einem Auftreten von Hypophysentumoren oder deren Rezidiven assoziiert zu sein. Dies wurde in einer Studie mit 100 Patienten dargestellt. Obwohl viele dieser Patienten sogar bestrahlt worden sind, gab es keinen Hinweis, dass eine HGH-Substitution zu jeglichem Wachstum von Tumorgewebe geführt hat (Frajese et al., 2001). Dementsprechend lässt sich schlussfolgern, dass die Anwesenheit von Tumorrestgewebe nicht unbedingt einer Therapie von Wachstumshormonen im Weg steht. Ein aktiver maligner Prozess ist jedoch als Kontraindikation einer HGH-Therapie anzusehen, da theoretisch die Möglichkeit eines Tumorwachstums gegeben ist, auch wenn es dazu keine verlässliche Datenlage gibt (Sheppard, 2006).

Bei einigen Patienten kam es nach HGH-Substitution zu Makula-Ödemen oder proliferativen Rethinopathien, ohne dass ein Diabetes Mellitus vorbekannt war (Koller et al., 1998). Dass diese Nebenwirkung aber nur selten auftrat, zeigten die Fundoskopien, bei Blank et al., 2000, von 61 mit HGH - substituierten Erwachsenen, deren Retina keine Auffälligkeiten zeigte. Insgesamt sind Nebenwirkungen bei älteren, adipösen oder übersubstituierten Patienten häufiger (Holmes, Shalet, 1995).

4. Material und Methoden

4.1. Studiendesign

4.1.1. Studienpatienten

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive klinische Studie. Es wurden zwei Patientengruppen miteinander verglichen. Insgesamt wurden 21 Patienten in die Studie aufgenommen.

Diese mussten bestimmte Eingangskriterien erfüllen. Es handelt sich um erwachsene Patienten zwischen 18 und 80 Jahren, die eine nachgewiesene Hypophyseninsuffizienz mit Insuffizienz der Wachstumshormonachse hatten. Die Insuffizienz der Wachstumshormonachse wurde zu Anfang der Studie mittels IHT verifiziert.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt (Tab. 3). Hierbei befanden sich in Gruppe A die Patienten, die ab der ersten Visite post-OP mit Wachstumshormonen behandelt wurden und in Kontrollgruppe B diejenigen, deren Hormonmangelzustände substituiert wurden, jedoch kein HGH bekamen.

Die Substitutionstherapie anderer Hormonmangelzustände wurde kontinuierlich mit L-Thyroxin 50-75µg und/oder Hydrocortison 15-20 mg durchgeführt. Die Behandlungsgruppe erhielt zusätzlich 0,1 mg HGH. Die HGH-Dosis wurde falls nötig nach 4 Wochen angeglichen.

Der Durchführungszeitraum der Studie betrug 1 Jahr. Follow-up Visiten fanden bei allen Patienten in den gleichen Abständen, nach 1, 4, 12, 24 und 52 Wochen postoperativ, statt. Bei jeder Visite wurde ein Laborprofil erstellt, die Körpermaße jedes Patienten bestimmt und die Lebensqualität mithilfe von Fragebögen erfasst.

	Behandlungsgruppe A	Kontrollgruppe B
Anzahl	11	10
Geschlecht(m/w)	8/3	7/3
Alter(Jahre)	51,6 ± 10,7	59,8 ± 17,6
Größe(cm)	179 ± 9,2	172,6 ± 8,9
Gewicht(kg)	83,8 ± 13,5	83,4 ± 19,1
BMI(kg/m²)	25,8 ± 2,8	27,4 ± 3,5

Tab. 3: Charakterisierung des Patientenkollektivs

4.1.2. Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT)

Der IHT wurde zur sicheren Diagnose einer Hypophyseninsuffizienz herangezogen und 4 bis 5 Tage nach Operation der Hypophysenregion durchgeführt. Er überprüft die Hormonantwort von Cortisol und GH auf eine starke Stressreaktion des Körpers. Diese Stressreaktion wird künstlich durch die intravenöse Gabe von Insulin hervorgerufen. Die Insulindosierung liegt bei 0,15 IE/kg KG Normalinsulin. Bei Akromegalie, Adipositas und Diabetes mellitus wurden Dosierungen von bis zu 0,25 IE/kg Körpergewicht eingesetzt.

Die Durchführung des Testes begann morgens um 8 Uhr. Die Patienten mussten nüchtern sein und durften ihre verordneten Hormon-Präparate noch nicht genommen haben. Zunächst wurde den Patienten ein venöser Zugang gelegt, über den im weiteren Verlauf die Blutabnahmen vollzogen wurden.

Die erste Blutentnahme war die Basis-Entnahme bei -10 Minuten: Dafür im Labor angefordert wurden ein kleines Blutbild, Natrium, Kalium, Kreatinin, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Apolipoprotein A1 (ApoA1), Apolipoprotein B (ApoB), Lp(a), Triglyceride, Glukose, Hämoglobin A1c (HbA1c), Insulin, ACTH, Cortisol, TSH, freies Trijodthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4), LH, FSH, GH, Connecting-Peptide (C-Peptid) und IGF-1, Progesteron und 17 β -Östradiol bei Frauen, bzw. Testosteron und Prostataspezifisches Antigen (PSA) bei Männern.

Die darauffolgenden Blutentnahmen beinhalteten nur noch ACTH, Cortisol, GH und Blutglukose und wurden bei 0 Minuten, 15 Minuten, 30 Minuten, 45 Minuten, 60 Minuten, 90 Minuten und 120 Minuten nach Beginn des Tests abgenommen.

Nach der 0-Minuten-Blutentnahme wurde die zuvor bereitgelegte, gewichtsadaptierte Menge Insulin als Bolus gegeben. Von da an wurde mit einem Blutzuckermessgerät (Accu-Chek® Sensor) bei jeder Blutentnahme und gegebenenfalls auch als Zwischenmessung der Blutzuckerwert gemessen und notiert.

Ein Testabbruch wurde durchgeführt, wenn Symptome der Hypoglykämie, wie Nervosität, Zittern, kalte Schweißausbrüche, Schwindel und Müdigkeit überhand nahmen und/oder eine Hypoglykämie mit einem Blutzuckerwert (BZ) von < 40mg/dl eintrat.

Nach Beendigung des Testes wurde dem Patienten eine 10%ige Glucoselösung intravenös verabreicht, sowie ein ausgiebiges Frühstück gereicht. Zur Sicherheit des Patienten wurde nach etwa einer Stunde nochmals der Blutzucker kontrolliert.

4.1.3. Auswertung des IHT

Um eine sichere Hypophyseninsuffizienz aufzuweisen, darf der Cortisolwert nicht über 180µg/l (Erturk et al. 1998) und der HGH-Wert nicht über 4,1ng/ml ansteigen (Biller et al., 2002).

Im Verlauf der nächsten Tage wurden nun die Laborwerte ausgewertet und die Patienten mit sicherer Insuffizienz der Hypophyse in die Studie aufgenommen.

4.2. Fragebögen

Um die Unterschiede und Entwicklungen in der Lebensqualität der einzelnen Patienten festzuhalten, wurden zwei Fragebögen benutzt, die von den Patienten bei jeder Sitzung selbst ausgefüllt wurden.

4.2.1. QLS-H

(Questions on Life Satisfaction- Hypopituitarism)

Fragen zur Lebenszufriedenheit

Dieser Fragebogen wurde speziell von dem pharmazeutischen Unternehmen *Eli Lilly and Company* für Patienten mit Hypophyseninsuffizienz entwickelt. Die Patienten sollen hier ihre Lebenszufriedenheit im Rückblick auf die letzten vier Wochen beschreiben.

Die Patienten werden dazu aufgefordert anzugeben, wie wichtig ihnen die vorgestellten Items sind und wie zufrieden sie mit ihnen sind. Folgende Inhalte werden berücksichtigt: Die allgemeine Belastbarkeit, Figur bzw. das eigene Aussehen, Selbstvertrauen, sexuelle Erregbarkeit, Konzentrationsfähigkeit, körperliche Ausdauer, Unternehmungsgeist und Tatkraft, wie die Patienten mit Ärger zurechtkommen und wie sie Unruhe und Lärm aushalten können. Die Auswertung geschieht über einen speziellen Score, den Z-Score, der bei jeder Visite ermittelt wird und alle Items, das Geschlecht und Alter der Patienten, berücksichtigt.

4.2.2. SF-36

Quality of Life Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand Short Form 36

Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten. Auch dieser Fragebogen bezieht sich auf die vergangenen 4 Wochen. Er erfasst Punkte, die sich in die Bereiche körperliche Gesundheit und psychische Gesundheit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden einordnen lassen (Bullinger, Kirchberger 1998).

4.3. Messung der Körperzusammensetzung

Die Messung der Körperzusammensetzung wurde mit der Bio-Impedanzwaage Tanita BC 418 MA durchgeführt. Mit Hilfe der Bioelektrischen-Impedanz-Analyse (BIA) können der Körperfettanteil, das Gesamtkörperwasser, sowie die fettfreie Masse bestimmt werden. Die Messung der Körperzusammensetzung erfolgt bei der BIA indirekt. Ein elektrisches Signal (50Khz, 800µA) sendet mittels der Druckkontakte an Händen und Füßen Elektroden durch den Körper, die im Fußteil des Gerätes untergebracht sind. Die Körperfettwaage misst nun Gewicht und Impedanz, alle anderen Werte, wie Körperfettanteil, fettfreie Masse, Gesamtanteil an Körperwasser, werden mit Hilfe einer Gleichung berechnet, die auf diesen und weiteren Werten, wie Größe, Alter, Geschlecht und Körperbau, basiert. Mageres Gewebe, wie Muskeln und Blut, verfügt über einen hohen Anteil an Wasser und Elektrolyten und stellt daher für ein elektrisches Signal einen Leiter dar. Fettgewebe ist vergleichsweise wasserfrei und bildet einen Widerstand für den Fluss eines elektrischen Signals. Ein steigender Anteil der Fettmasse führt zu einem höheren Impedanzwert und korreliert mit einem gestiegenen Körperfettanteil (Abb.8).

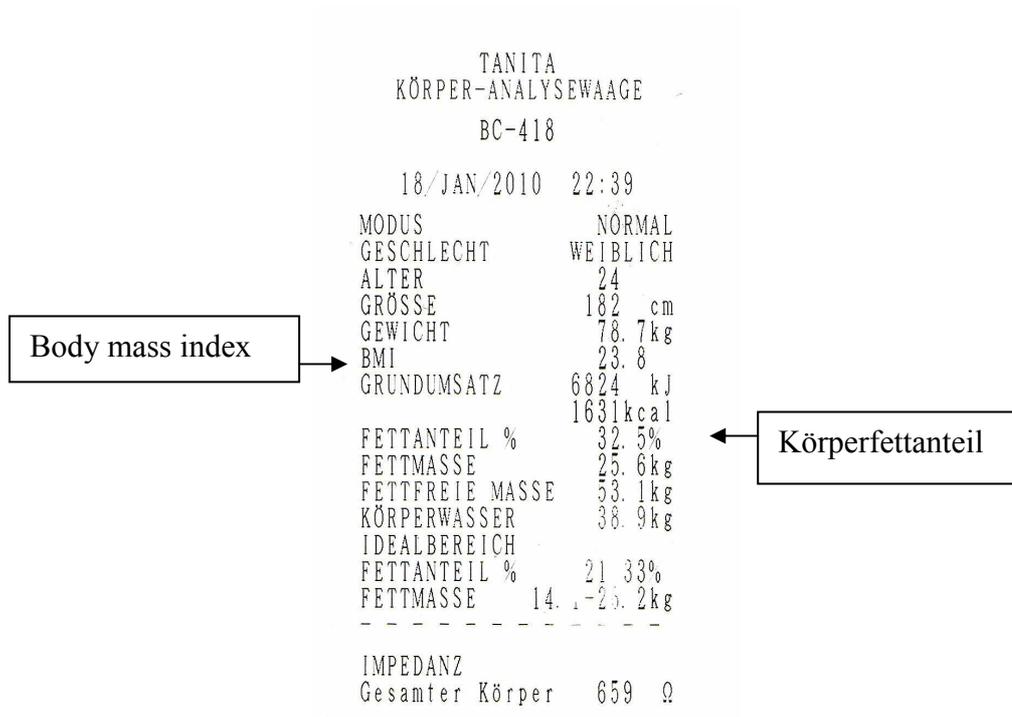


Abb. 8: Auswertungsbogen Körper-Analysewaage Tanita BC-418 - Muster

Der Körperfettanteil wurde bei jeder Visite gemessen und konnte somit über ein Jahr hinweg vergleichend untersucht werden. Ergänzend wurden die Grafiken von den Richtlinien des National Institute of Health (NIH) und der World Health Organisation (WHO) angeschaut, ob die gemessenen Werte im Normalbereich liegen (Abb. 9).

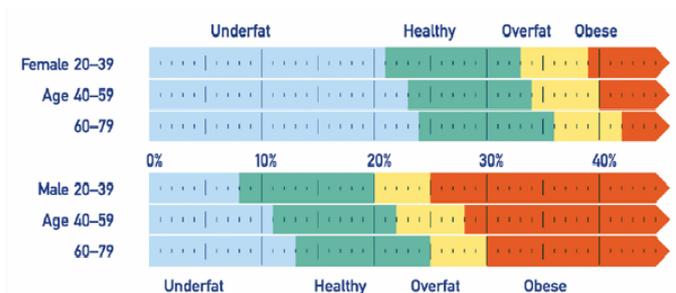


Abb. 9: Gesunder Körperfettanteil für den durchschnittlichen Erwachsenen. Basierend auf Richtlinien der NIH/WHO BMI. Nach Angaben von Gallagher et al am NY Forschungszentrum für Fettleibigkeit

4.4. BMI

Ebenso wie die Körperfettmasse wurde bei jeder Visite der Body-Mass-Index (BMI) jedes Patienten errechnet. Der BMI lässt sich über das Gewicht in kg geteilt durch die Körperhöhe in m zum Quadrat berechnen (kg/m^2). Um die sich ergebenden BMI-Werte einordnen zu können, wurde die Internationale Klassifikation von Untergewicht, Übergewicht und Adipositas für Erwachsene der WHO benutzt (Abb.10).

Classification	BMI(kg/m)	
	Principal cut-off points	Additional cut-off points
Underweight	<18.50	<18.50
Severe thinness	<16.00	<16.00
Moderate thinness	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Mild thinness	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal range	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99 23.00 - 24.99
Overweight	≥ 25.00	≥ 25.00
Pre-obese	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49 27.50 - 29.99
Obese	≥ 30.00	≥ 30.00
Obese class I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49 32.50 - 34.99
Obese class II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49 37.50 - 39.99
Obese class III	≥ 40.00	≥ 40.00

Abb.10: Internationale Klassifikation des BMI
aus.: WHO, 1995, WHO, 2000 und WHO 2004

4.5. Laborwerte

Die bei jeder Visite entnommenen Laborwerte dienten der Überprüfung der Hormonsubstitution. So wurden fT3, fT4 und TSH gemessen, um gegebenenfalls eine ausreichende Schilddrüsenhormonsubstitution sicherzustellen, Cortisol und ACTH, um eine Hydrocortisontherapie zu überprüfen und Testosteron, bzw. 17- β -Östradiol, um die Verfügbarkeit von Geschlechtshormonen sicherzustellen. Die Kontrolle der Wachstumshormontherapie in der Studiengruppe erfolgte über das IGF-1, welches im oberen Normbereich liegen sollte. Außerdem lieferten die Laborwerte wichtige Hinweise auf das Lipidprofil der Studienpatienten in Studien- und Kontrollgruppe. Genau angeschaut wurden deswegen das HDL, LDL und das Lp(a), dessen Anstieg als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen gilt. Optimalerweise wurde unter Wachstumshormontherapie ein Anstieg des HDL und

ein Abfall von LDL und Lpa erhofft. Eine hohe HDL-Konzentration ist dabei erwünscht, da HDL überflüssiges Cholesterin der Leber zuführt und somit dazu beiträgt, den Cholesterinspiegel im Blut zu senken. Die Konzentration an LDL sollte optimalerweise niedriger werden, da LDL Cholesterin in die Körperzellen einschleust, und somit ein erhöhtes Artherosklerose - Risiko birgt, wenn überschüssiges Cholesterin im Körper akkumuliert.

5. Ergebnisse

5.1. Darstellung der Ergebnisse der IHTs

Durch Insulingabe fiel der Blutzuckerwert der Patienten im Durchschnitt von einem Anfangswert von 84,2 (\pm 8,6) mg/dl auf einen Endwert von 29,5 (\pm 7) mg/dl. Dabei stieg die Wachstumshormonkonzentration im Mittel auf maximale Werte von 0,35 (\pm 0,39) ng/ml. Bei keinem der Studienpatienten kam es zu einem Wachstumshormonanstieg über 4,1 ng/ml, womit der Beweis einer Insuffizienz der Wachstumshormonachse erbracht war. Die Cortisolkonzentration unter Insulingabe stieg auf Werte bis zu 124,6 (\pm 100) μ g/l. Die Standardabweichung ist hier sehr hoch. Einige Patienten hatten zum Zeitpunkt des Tests neben der Wachstumshormoninsuffizienz ebenfalls eine Insuffizienz der corticotropen Achse, dies war insgesamt bei 16 von 21 Patienten der Fall. Es gab jedoch auch Patienten, deren Cortisolwert über 180 μ g/l gestiegen ist, und somit per definitionem keine Insuffizienz vorlag.

Die Abbildungen 11 bis 13 stellen grafisch den Abfall des Blutzuckerspiegels, den Verlauf des Wachstumshormons und den Anstieg des Cortisols während des IHT dar.

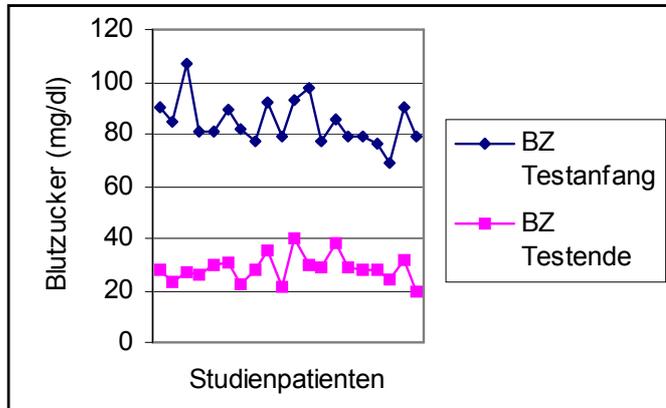


Abb. 11: Abfall des Blutzuckerspiegels im Verlauf des IHT, Blutzucker bei Testanfang (blaue Linie), Blutzucker bei Testende (rote Linie).

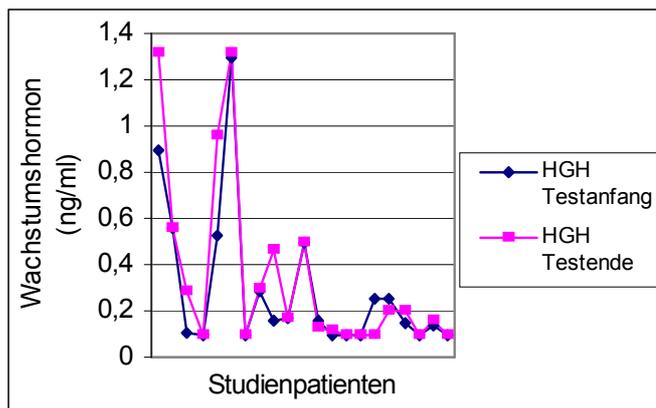


Abb. 12: HGH- Anstieg im Verlauf des IHT Wachstumshormon bei Testanfang (blaue Linie), Wachstumshormon bei Testende (rote Linie).

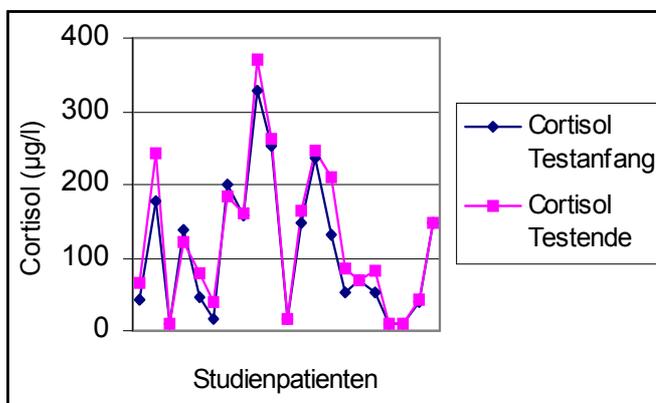


Abb. 13: Anstieg des Cortisolspiegels im Verlauf des IHT Cortisol bei Testanfang (blaue Linie), Cortisol bei Testende (rote Linie).

5.1. Auswertung der Körperzusammensetzung und des Gewichts

In Tabelle 4 sind die untersuchten Messwerte dargestellt. Sowohl Bauchumfang, Gewicht und somit auch der BMI stiegen im Laufe des untersuchten Jahres bei Behandlungs- und Kontrollgruppe an. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht zu erkennen. Der Körperfettanteil in % und die Fettmasse in kg nahmen in der Kontrollgruppe stärker zu, als in der Behandlungsgruppe. Hier zeigte sich sogar eine geringfügige Abnahme des Körperfettgehalts von 27,7 ($\pm 7,5$) auf 26,8 ($\pm 10,2$)%. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich allerdings nicht. Bei einem Konfidenzintervall von 95% signifikant, waren allerdings die Zunahme der fettfreien Masse und die Zunahme des Körperwassers in der Behandlungsgruppe. Die mit der Bioimpedanzwaage gemessene fettfreie Masse nahm im Mittel in der Behandlungsgruppe um 5,8 kg zu. Die der Kontrollgruppe nur um 1,2 kg. Daraus ergibt sich mittels T-Test ein p-Wert von 0,017.

Der ebenfalls mit einem p-Wert von 0,02 signifikante Unterschied in der Zunahme des Körperwassers stellt sich in der Behandlungsgruppe mit einer Zunahme von 4,2 kg im Mittel, nämlich von 43,6 ($\pm 8,6$) kg auf 47,8 ($\pm 11,3$) kg. In der Kontrollgruppe beträgt die Zunahme lediglich 0,9 kg (Abb.14).

Auch die Impedanz, gemessen in Ohm, ist von Visite 1 zu Visite 5 in der Behandlungsgruppe mit einem p-Wert von 0,022 deutlich zurückgegangen (Tab. 4). Sie lag im Mittel zu Anfang der Studie bei 605,6 ($\pm 87,7$) Ω und fiel auf einen Durchschnittswert von 544 ($\pm 119,5$) Ω ab.

Messwerte	Behandlungsgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert Signifikanz 2- seitig
	Visite 1	Visite 5	Visite 1	Visite 5	
Bauchumfang (cm)	100,6 (±9,2)	102,6 (±13,1)	105,6 (±12,1)	108,2 (±12,1)	0,799 n.s.
Gewicht (kg)	83,9 (±13,5)	89,5 (±17,7)	83,4 (±19,1)	86,4 (±20,3)	0,334 n.s.
BMI	25,9 (±2,8)	27,6 (±3,9)	27,5 (±3,5)	28,4 (±4,1)	0,374 n.s.
Fettanteil (%)	27,7 (±7,5)	26,8 (±10,2)	29,6 (±2,8)	31,0 (±3,4)	0,168 n.s.
Fettmasse (kg)	22,7 (±6,8)	24,1 (±10,8)	25,8 (±7,2)	28,1 (±8,0)	0,684 n.s.
Fettfreie Masse (kg)	59,5 (±11,8)	65,3 (±15,4)	60,7 (±12,0)	61,9 (±11,8)	0,017
Körperwasser (kg)	43,6 (±8,6)	47,8 (±11,3)	44,4 (±8,8)	45,3 (±8,7)	0,02
Impedanz (Ω)	605,6 (±87,7)	544,4 (±119,5)	550,4 (±59,2)	539,5 (±52,5)	0,022

Tab. 4: Auswertung der Körperzusammensetzung und des Gewichts in Behandlungs- und Kontrollgruppe

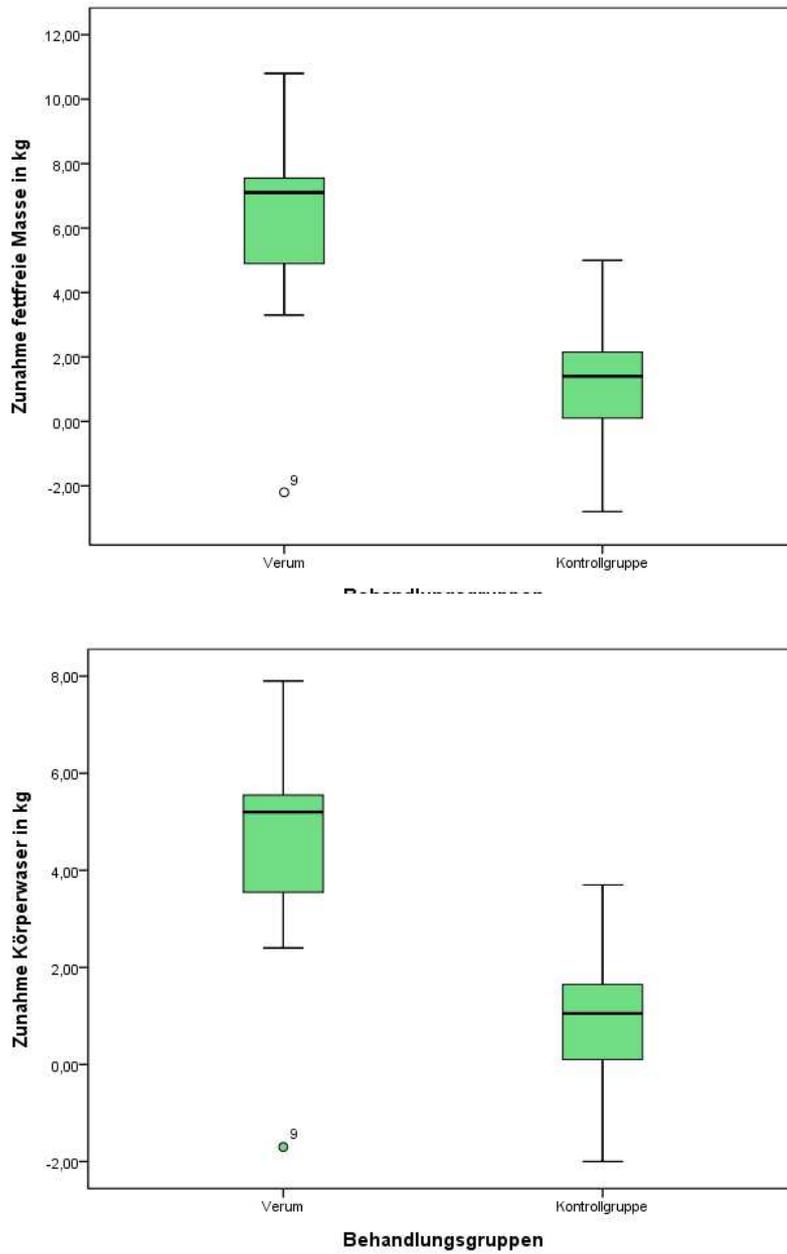


Abb. 14: Grafische Darstellung der Zunahme der fettfreien Masse und des Körperwassers in Behandlungs- und Kontrollgruppe

5.3. Auswertung der Fragebögen

Mithilfe zweier Fragebögen wurden der Gesundheitszustand und die subjektive Einschätzung der Lebensqualität der Patienten untersucht.

Der QLS-H Fragebogen fragt ab, wie gut die Patienten im alltäglichen Leben zurechtkommen und wie zufrieden sie sind. Die Auswertung des Fragebogens geschieht über den Z-score, der alle Absolutwerte der einzelnen Fragen vereint und Geschlecht und Alter der Patienten berücksichtigt. Ein Z-score von 0 ist als Durchschnittswert anzusehen, ein negativer bedeutet eine unterdurchschnittliche Lebensqualität. Sowohl bei Behandlungs- als auch bei der Kontrollgruppe besteht bei Visite 1 eine unterdurchschnittliche Lebensqualität von $-0,9 (\pm 1,2)$ Punkten bzw. $-1,2 (\pm 1,5)$ Punkten. Bis zur Visite 5 steigert sie sich auf Werte von $-0,2 (\pm 1,4)$ bei der Kontrollgruppe und $+0,2 (\pm 1,9)$ in der Behandlungsgruppe. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (Tab. 5).

Der ebenfalls genutzte Fragebogen SF-36 beinhaltet Fragen zum Gesundheitszustand, sowie zum Umgang mit anderen Personen und die Einschätzung, wie sich der Gesundheitszustand im Vergleich zum letzten Jahr verändert hat. Ihren derzeitigen Gesundheitszustand im Allgemeinen beurteilten sowohl Behandlungs-, als auch Kontrollgruppe im Mittel mit „gut“ mit $3,2 (\pm 0,5)$ Punkten in der Behandlungsgruppe und $3,3 (\pm 0,8)$ Punkten in der Kontrollgruppe (siehe Legende Tab. 5). Im Verlauf des Jahres besserte sich der Gesundheitszustand ebenfalls in beiden Gruppen, in der Behandlungsgruppe auf Werte von $2,7 (\pm 0,6)$ und in der Kontrollgruppe auf Werte von $3,1 (\pm 1,0)$ (Tab. 5).

Der einzig signifikante Unterschied mit einem p-Wert von 0,026 zeigte sich in der Beschreibung des Gesundheitszustandes im Vergleich zum vorherigen Jahr (Abb.15). Die Behandlungsgruppe gab im Mittel bei Visite 1 an, sich etwa so wie vor einem Jahr zu fühlen und vergab im Mittel Punkte von $3,4 (\pm 1,0)$. Bei Visite 5 fühlten sie sich jedoch „etwas besser“ als vor einem Jahr mit Werten von $2,0 (\pm 0,8)$.

In der Kontrollgruppe jedoch gab es keinen Unterschied zwischen Visite 1 und 5; sie gaben an, sich „etwa genauso“ wie vor einem Jahr zu fühlen (Tab 5).

Bei der Frage, ob Kontakte zu anderen Personen, die Ihnen nahestehen, wie Freunde und Familie, beeinträchtigt waren, antworteten beide Gruppen bei der ersten Visite mit „Manchmal“ bis „Selten“. Bei Visite 5 gibt es in beiden Gruppen einen Trend zum „Selten“, es zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zu guter Letzt wurde fragebogenunabhängig die Anzahl der Tage erfasst, die die Patienten in den letzten 4 Wochen angaben, nicht arbeitsfähig gewesen zu sein. Im Durchschnitt betrug dies bei der Behandlungsgruppe 5,1(±11,3) Tage bei Visite 1 und 11,2 (±14,5) Tage bei der Kontrollgruppe. Mit einem Follow Up von 2,5 (±8,4) bzw. 2,8 (±8,9) Tagen bei Visite 5, ist dieser Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant (Tab. 5). Auch zwischen Visite 1 und Visite 2, der ersten Visite, die 4 Wochen nach Substitutionsanfang stattfand, bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

	Behandlungsgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert Signifikanz 2- seitig
	Visite 1	Visite 5	Visite 1	Visite 5	
Z-score	-0,9 (±1,2)	0,2 (±1,9)	-1,2 (±1,5)	-0,2 (±1,4)	0,993 n.s.
Gesundheitszustand ¹	3,2 (±0,5)	2,7 (±0,6)	3,3 (±0,8)	3,1 (±1,0)	0,431 n.s.
Vergleich zum vorherigen Jahr ²	3,4 (±1,0)	2,0 (±0,8)	2,4 (±1,5)	2,4 (±1,6)	0,026
Eingeschränkte Kontaktfähigkeit ³	3,9 (±0,8)	4,5 (±1,0)	3,6 (±1,4)	3,7 (±1,3)	0,439 n.s.
Wieviele Tage nicht arbeitsfähig	5,1 (±11,3)	2,5 (±8,4)	11,2(±14,5)	2,8 (±8,9)	0,363 n.s.

¹ Beschreibung des Gesundheitszustandes	² Beschreibung des Gesundheitszustandes im Vergleich zum vorherigen Jahr	³ Wie häufig waren Kontakte zu anderen Menschen beeinträchtigt
1 Ausgezeichnet	1 Derzeit viel besser	1 Immer
2 Sehr gut	2 Derzeit etwas besser	2 Meistens
3 Gut	3 Etwa genauso	3 Manchmal
4 Weniger gut	4 Derzeit etwas schlechter	4 Selten
5 Schlecht	5 Derzeit viel schlechter	5 Nie

Legende: Fragestellung im Fragebogen SF - 36

Tab. 5 : Auswertung der Fragebögen QLS-H und SF-36 mit Legende

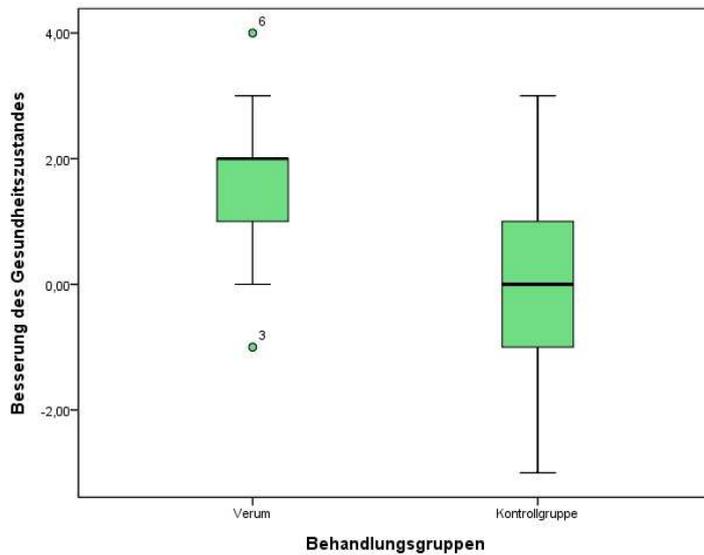


Abb. 15 : Signifikante Besserung des Gesundheitszustandes im Laufe des Studienjahres

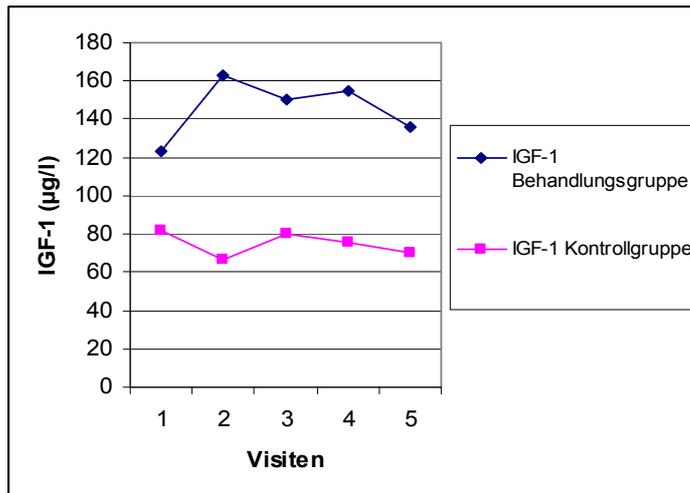
5.4. Auswertung der Laborparameter

Der zuerst untersuchte Laborwert ist das IGF-1. Dieser Wert erlaubt die Kontrolle der Wachstumshormontherapie. Bei Visite 1 lag der Durchschnittswert in der Behandlungsgruppe bei $123,1(\pm 63,9)$ $\mu\text{g/l}$ und in der Kontrollgruppe bei $81,7 (\pm 36,7)$ $\mu\text{g/l}$, womit zu Anfang kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorlag (Tab. 6).

Ab Visite 2 stieg der IGF-1 Wert bei der Behandlungsgruppe auf Werte bis zu $163,1(\pm 58,8)$ $\mu\text{g/l}$, in der Kontrollgruppe jedoch fällt er ab auf Werte bis zu $66,7 (\pm 28,2)$ $\mu\text{g/l}$. Der Unterschied zwischen den Gruppen bleibt bis zu Visite 5 statistisch signifikant. Der größte Unterschied befindet sich jedoch zwischen Visite 1 und 2 (Abb.16).

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5
IGF-1 ($\mu\text{g/l}$) Behandlungsgruppe	123,1 (\pm 63,9)	163,1 (\pm 58,8)	150,3 (\pm 33,8)	155 (\pm 34,2)	136,1 (\pm 40)
IGF-1 ($\mu\text{g/l}$) Kontrollgruppe	81,7 (\pm 36,7)	66,7 (\pm 28,2)	80,4 (\pm 48,4)	75,5 (\pm 26,7)	70,4 (\pm 21,6)
p-Wert (Signifikanz 2-seitig)	0,093 n.s.	0,000	0,001	0,000	0,000

Tab. 6: IGF-1-Werte in Behandlungs- und Kontrollgruppe über den Zeitraum von einem Jahr



**Abb. 16: IGF-1 Werte im Laufe des Studienjahres.
Behandlungsgruppe blaue Linie,
Kontrollgruppe rote Linie.**

Daraufhin wurden die Lipidwerte untersucht. Das auch schon in vorhergehenden Studien untersuchte LDL lag in der Behandlungsgruppe zu Studienbeginn bei 143,9 ($\pm 49,6$) mg/dl und in der Kontrollgruppe bei 122,8 ($\pm 28,2$) mg/dl. In beiden Gruppen stieg der LDL-Wert bis zum Ende der Studie an, in der Behandlungsgruppe um 2,6 mg/dl und in der Kontrollgruppe im Mittel um 10,2 mg/dl. Mit einem p-Wert von 0,60 ist der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Die Auswertung der HDL-Werte ergibt Folgendes. In der Behandlungsgruppe nahm von Visite 1 zu Visite 5 der HDL-Wert um 0,2 mg/dl ab. In der Kontrollgruppe jedoch stieg er leicht um 2,1 mg/dl an. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,52 nicht signifikant.

Die Triglyceride nahmen im Mittel in der Behandlungsgruppe um 24,7 mg/dl und in der Kontrollgruppe um 46,7 mg/dl zu, was zu einem p-Wert von 0,55 auch hier zu keiner Signifikanz führte. Wie bei den Triglyceriden stieg auch das Gesamtcholesterin in der Kontrollgruppe mehr als in der Behandlungsgruppe an, nämlich um 23,5 mg/dl, von 197,9 ($\pm 36,1$) mg/dl auf 221,4 ($\pm 37,5$) mg/dl. Im Vergleich stieg der Gesamtcholesterinwert in der Behandlungsgruppe um nur 19,7 mg/dl an, was dennoch mit einem p-Wert von 0,8 nicht zu einem signifikanten Unterschied führt. Das Lipoprotein a, als prädiktiver Marker für kardiovaskuläre

Ereignisse, stieg in beiden Gruppen, in der Behandlungsgruppe im Mittel um 4,1 mg/dl und in der Kontrollgruppe um 2,7 mg/dl. Dies ergibt ebenfalls mit einem p-Wert von 0,73 keinen signifikanten Unterschied. Auch die Messung des Langzeitblutzuckerwertes HbA1c verhielt sich in Behandlungs- und Kontrollgruppe ähnlich (Tab. 7).

Lipidwert	Behandlungsgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert Signifikanz 2- seitig
	Visite 1	Visite 5	Visite 1	Visite 5	
LDL (mg/dl)	143,9 (±49,6)	146,5 (±56,2)	122,8 (±28,2)	132,8 (±24,6)	0,60
HDL (mg/dl)	52,4 (±17,9)	52,2 (±15,9)	46,4 (±13,5)	48,5 (±14,7)	0,52
Triglyceride (mg/dl)	120,1 (±41,5)	144,8 (±65,6)	142,9 (±32,1)	189,6 (±115,2)	0,55
Gesamtcholesterin (mg/dl)	220,3 (±60,6)	240,0 (±70,5)	197,9 (±36,1)	221,4 (±37,5)	0,80
Lpa (mg/dl)	18,2 (±15,8)	14,1 (±13,4)	20,8 (±19,7)	18,1 (±26,0)	0,73
HbA1c (%)	5,6 (±0,3)	5,5 (±0,3)	5,5 (±0,3)	5,4 (±0,4)	0,67

Tab. 7 : Veränderung der Lipidwerte. Im Vergleich Visite 1 und Visite 5 in Studien- und Kontrollgruppe

Zusätzlich zu den Lipidwerten wurden die Hormone des Hypophysenvorderlappens gemessen. Das luteinisierende Hormon nahm in der Behandlungsgruppe um 0,6 U/l zu, während es in der Kontrollgruppe im Mittel um 0,1 U/l abnahm. Der Unterschied dieser Werte ist zwischen Visite 1 und Visite 5 mit einem p-Wert von 0,28 dennoch nicht signifikant. Auch bei den FSH-Werten gibt es in der Behandlungsgruppe im Laufe der Studie einen deutlichen Anstieg um 0,8 U/l von 2,3 (±1,2) U/l auf 3,1(±2,8) U/l. In der Kontrollgruppe nimmt der Wert um 0,2 U/l im Mittel ab. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,24 jedoch nicht signifikant. Bei der Auswertung des TSH gibt es zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe keinen nennenswerten Unterschied (Tab. 8).

Hormonwert	Behandlungsgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert Signifikanz 2- seitig
	Visite 1	Visite 5	Visite 1	Visite 5	
LH (U/l)	0,8 (±0,9)	1,3 (±1,7)	0,7 (±1,4)	0,6 (±1,0)	0,28
FSH (U/l)	2,3 (±1,2)	3,1(±2,8)	1,8 (±2,6)	1,6 (±1,8)	0,24
TSH (mU/l)	0,8 (±1,1)	0,9 (±0,8)	0,3 (±0,3)	0,4 (±0,6)	0,90

Tab.8 : Veränderung der Hormonwerte LH, FSH und TSH im Laufe eines Jahres

Der Wert des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) liegt bei Visite 1 in der Behandlungsgruppe bei 0,7 (±0,5) µg/l, am Ende der Studie bei einem Durchschnittswert von 1,0 (±0,6) µg/l, steigt also um 0,3 µg/l an. In der Kontrollgruppe steigen die Werte von 2,0 (±2,3) µg/l auf 4,5 (±4,0) µg/l. Der Unterschied zwischen den Studiengruppen ist mit einem p-Wert von 0,049 2-seitig signifikant (Tab.9).

Hormonwert	Behandlungsgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert Signifikanz 2- seitig
	Visite 1	Visite 5	Visite 1	Visite 5	
PSA (µg/l)	0,7 (±0,5)	1,0 (±0,6)	2,0 (±2,3)	4,5 (±4,0)	0,049

Tab. 9 : Zunahme der PSA –Werte im Laufe des Studienjahres

6. Diskussion

6.1. Zusammenfassung und kritische Betrachtung

In Studien, wie denen von De Boer et al., 1992, Bengtsson et al. 1993, und Mc Gauley, 1989 wurden bereits ähnliche Untersuchungen in Bezug auf die Veränderungen des Organismus unter Wachstumshormontherapie gemacht. Einige dieser Ergebnisse ließen sich hier reproduzieren, andere führten jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen. Um die Wirkung der Wachstumshormontherapie an sich zu überprüfen, wurden die Serum-IGF-1-Werte ausgewertet. Dies erlaubt die Kontrolle des substituierten Wachstumshormons in der Behandlungsgruppe. Wie erwartet, steigen die IGF-1-Werte in der Behandlungsgruppe nach der 1. Visite an, da diese Gruppe direkt nach der 1. Visite mit der Substitution von HGH anfing. Die Substitution war hiermit erfolgreich und die Patienten der Behandlungsgruppe lagen mit ihren IGF-1-Werten innerhalb des altersspezifischen Normbereichs (Tab.2). Die IGF-1-Werte der Kontrollgruppe jedoch fallen nach der 1. Visite signifikant ab und steigen auch nicht mehr über ein Level von 80µg/l an. Diese Patienten haben einen klaren Wachstumshormonmangel, während die Behandlungsgruppe ausreichend substituiert ist.

Die Auswertung der Körperzusammensetzung stellt sich erfreulicherweise in etwa der gleichen Art dar, wie bei De Boer et al., 1992. Sie maßen mittels BIA bei Patienten mit Wachstumshormonmangel einen signifikanten Anstieg der Impedanz. Mit einem p-Wert von 0,022 ist auch hier der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant. Ein niedriger Impedanzwert, wie er in der Behandlungsgruppe gemessen wurde, korreliert mit einem hohen Anteil mageren Gewebes, der über einen hohen Wasseranteil verfügt. Tatsächlich nahm im Verlauf der Studie auch der Körperwassergehalt in der Behandlungsgruppe signifikant mit einem p-Wert von 0,02 zu.

Obwohl auf den ersten Blick eine Zunahme des Gesamtkörpergewichtes von 5,6 kg im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer Zunahme von 3 kg nicht allzu günstig erscheint, geht diese Veränderung vor allem auf die Zunahme der fettfreien Masse zurück, die im Mittel um 5,8 kg, bei der Kontrollgruppe jedoch nur um 1,2 kg ansteigt. Der Fettanteil hingegen sinkt in der Behandlungsgruppe um 0,9% während er bei der Kontrollgruppe ansteigt. Ähnlich ist es bei der Fettmasse, diese steigt in der

Kontrollgruppe stärker an. Insgesamt scheint es, als ob die Substitution von HGH innerhalb eines Jahres zu einer positiven Umverteilung in Richtung geringeren Fettanteils und höherer fettfreier Masse und somit zu einer Abnahme der Impedanz geführt hat. Da die fettfreie Masse vor allem aus Wasser und Skelettmuskeln besteht, wäre eine Anschlussstudie, die mehr auf die Veränderung der Fett- und Muskelmasse eingeht, wünschenswert. Zum Beispiel wie bei De Boer et al., 1992 eine Hautfaltenmessung oder eine CT-Untersuchung wie bei Bengtsson et al., 1993, die die Veränderungen der viszeralen und subkutanen Fettmassen zeigt.

Insgesamt stellte sich bei der Auswertung beider Fragebögen heraus, dass sich die Lebensqualität bei beiden Gruppen im Laufe des Jahres verbesserte.

Durchschnittlich besserte sich der Gesundheitszustand in der Behandlungsgruppe von „gut“ auf „sehr gut“, während er in der Kontrollgruppe bei „gut“ verblieb.

Die einzige Frage, die einen statistisch signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen aufwies, war die Beschreibung des Gesundheitszustandes im Vergleich zum vorherigen Jahr.

Die Behandlungsgruppe beschrieb ihn am Ende des Jahres als „derzeit etwas besser als vor einem Jahr“ und die Kontrollgruppe als „etwa genauso wie vor einem Jahr“.

Insgesamt ist der Einsatz von Fragebögen im Augenblick zwar das beste zur Verfügung stehende Mittel zur objektiven Erfassung von Lebensqualitäten, jedoch gehen viele Störfaktoren ein. Dass sich in beiden Patientengruppen die Lebensqualität im Laufe des Jahres hebt, ist durch die Erholung von Krankheit und andauernden Krankenhausaufenthalten nur allzu gut zu erklären. Die zum Teil sehr feinen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen herauszustellen, ist jedoch recht schwierig. Einzig und allein durch individuelle Stimmungs- und Gemütszustände am Visitentag kann ein ganzer Datensatz unbeabsichtigt verfälscht werden.

Auch die Anzahl der Tage, die die Studienpatienten nicht fähig waren zu arbeiten, gibt keine verlässlichen Ergebnisse. Die Differenz der nicht arbeitsfähigen Tage zwischen Visite 1 und 5 bei der Kontrollgruppe ist zwar höher als in der Behandlungsgruppe, dennoch scheint hier die Zahl der „nicht arbeitsfähigen Tage“ schon bei Visite 1 mit im Durchschnitt 11,2 Tagen im letzten Monat recht hoch zu sein. Hier spielt mit Sicherheit die schon vor der OP dagewesene Klinik des Hypophysenadenoms eine große Rolle und hat Einfluss auf die Anzahl der beschriebenen Tage.

Die Auswertung der Lipidwerte stellt sich sehr variabel dar. Triglyzeride, Gesamtcholesterin und LDL nehmen, wenn auch nicht signifikant, in der Kontrollgruppe mehr zu, als in der Behandlungsgruppe. Die Zunahme dieser Lipidwerte bedeutet eine Zunahme des kardiovaskulären Risikos. Zu vergleichen sind die hier entstandenen Ergebnisse mit denen von De Boer et al., 1994. Dieser stellte in seiner Studie fest, dass Patienten mit HGH-Mangel eine höhere Konzentration von LDL haben, als Patienten ohne Mangel (De Boer et al., 1994). Denkt man die These, HGH führe zu einer günstigeren Lipidverteilung, weiter, müsste der HDL-Wert in der Behandlungsgruppe auf die Dauer ansteigen. HDL ist ein Lipoprotein und das wichtigste Transportmolekül, um Cholesterin aus dem Gewebe abzutransportieren, daher wirkt es Artherosklerose entgegen.

Die Auswertung ergibt nicht das erhoffte Ergebnis. Der HDL-Wert in der Behandlungsgruppe fällt im Laufe der Studie um 0,2 mg/dl, während er in der Kontrollgruppe um 2,1 mg/dl ansteigt.

Die Abnahme des Lipoprotein a von 4,1 mg/dl in der Behandlungsgruppe, im Vergleich zu 2,7 mg/dl in der Kontrollgruppe passt wieder eher in das Bild der Protektivität des HGH vor kardiovaskulären Ereignissen. Ein erhöhtes Lipoprotein a ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für KHK und Herzinfarkt verbunden (Luc et al., 2002).

Insgesamt zeigt der Trend am ehesten eine Zunahme von Triglyceriden, Gesamtcholesterin und LDL in der Patientenkohorte mit HGH-Mangel. Signifikant war jedoch keines der Ergebnisse, sodass man überlegen muss, ob eine Fallzahl von 21 Patienten einfach zu wenig ist. Auch muss man den eventuellen Einfluss von Lipidsenkern, wie Statinen, bei einigen Patienten, herausrechnen, um zu einem repräsentativen Ergebnis zu kommen. Bei der Auswertung des HDL müsste man ebenfalls eine Folgestudie ohne lipidsenkende Mittel anstellen, um den alleinigen Effekt von HGH auf den LDL/HDL-Quotienten beurteilen zu können.

Eine der Nebenwirkungen der HGH-Substitution kann die Verschlechterung der Glukosetoleranz sein. Aus diesem Grund wurde der Langzeitblutzuckerwert HbA1c gemessen, der Rückschlüsse auf die Blutzuckerwerte der letzten 8-12 Wochen zulässt. Bei der Auswertung stellte sich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe praktisch kein Unterschied dar. Mit einem HbA1c-Endwert von 5,5% in der Behandlungs- und 5,4% in der Kontrollgruppe kann man nicht von einer gestörten Glukosetoleranz sprechen.

Des Weiteren wurden die Hypophysenhormone untersucht und ausgewertet, um eine mögliche Regeneration der verbliebenden Hypophysenzellen und/oder einen Zusammenhang zwischen Regeneration und Substitution von Wachstumshormonen darzustellen. Tatsächlich nahm die LH- und FSH- Konzentration, wenn auch nicht signifikant, in der Behandlungsgruppe zu, während sie in der Kontrollgruppe leicht abnahm. Beim TSH-Wert zeigte sich jedoch kein Unterschied.

Die Ergebnisse sind jedoch höchst kritisch zu sehen. Jeder Patient mit einem zusätzlichen Hormonmangelzustand, außer HGH, wurde mit dem entsprechenden Hormon ausreichend substituiert. L-Thyroxin, Testosterone, oder auch Östrogene wirken sich jedoch über die negative Rückkopplung auf das jeweilige Hypophysenhormon aus, sodass die Werte von LH, FSH und TSH verfälscht werden können. Hinzu kommt noch, dass einige Patienten unterschiedliche Hormonmangelzustände aufwiesen und diese nicht unbedingt gleich auf die beiden Studien-Gruppen aufgeteilt waren. Um eine definitive Aussage zu machen, müsste man eine Studie durchführen, in der als einziges Hormon HGH substituiert würde. Dieses wäre jedoch bei einem Mangel an Thyroxin und/oder Cortisol ethisch nicht vertretbar.

PSA ist ein Gewebemarker zur Diagnostik von Prostataerkrankungen. Er ist sowohl bei Prostatakarzinomen, als auch bei der BPH und Prostatitiden erhöht. In der Kontrollgruppe stieg der Wert von 2,0 µg/l in Visite 1 auf 4,5 µg/l in Visite 5 und liegt somit über dem Referenzbereich, der bis 2 µg/l geht. Die Erhöhung des PSA-Wertes bei Wachstumshormonmangel ist jedoch kritisch zu betrachten, da der p-Wert mit 0,049 nur mäßig signifikant ist. Hinzu kommt, dass der Altersdurchschnitt der männlichen Patienten bei 57 Jahren liegt. Die Inzidenz eines Prostataadenoms steigt im 6. Lebensjahrzehnt auf über 50%. Außerdem lassen verschiedene äußere Faktoren den PSA-Wert ansteigen. Aufgrund der Altersverteilung und des zu geringen Probandenumfangs von 15 Männern, könnte es sein, dass es trotz Signifikanz keinen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Wachstumshormonen und dem Anstieg des PSA gibt. Ob eine Korrelation vorherrscht, müssten weitere Studien klären, in der das Patientenkollektiv einen höheren Stichprobenumfang aufweist und das Alter des Patientenkollektivs berücksichtigt wird.

Insgesamt kann man sagen, dass entsprechend den Hinweisen der „Endocrine Society Guidelines“ nichts gegen eine frühe Substitution von HGH bei Wachstumshormonmangel spricht und diese sich nicht negativ auf den Patienten

auswirkt. Auch der subjektive Eindruck der Patienten, die sich in der Behandlungsgruppe befanden, war durchaus positiver, als sich in Fragebögen herausstellen ließ.

Interessant zu verfolgen wäre die Körperfettanalyse. Hier schien es, als ob die Substitution von HGH innerhalb eines Jahres zu einer positiven Umverteilung von einem hohen Anteil an Körperfett zu mehr fettfreier Masse und einem höheren Anteil an Körperwasser führte.

Um eine statistisch relevante Veränderung und einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen herauszufinden, müssten sicherlich Anschlussstudien mit einem größeren Patientenkollektiv, beispielsweise einer Metaanalyse erfolgen. Wünschenswert wäre in diesem Hinblick sicherlich auch eine Untersuchung der Veränderungen der Knochendichte, die in diesem Umfang leider nicht möglich war.

7. Quellenverzeichnis

1. Bassett, JH, et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Hum Genet* 1998; 62:232.
2. Basseti, M, Spada, A, Arosio, M, et al. Morphological studies on mixed growth hormone (GH)- and prolactin (PRL)- secreting human pituitary adenomas. Coexistence of GH and PRL in the same secretory granule. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:1093.
3. Bates, AS, Hoff, W, Vant, Jones, PJ, et al. The effect of Hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1169.
4. Baum, HB, Biller, BMK, Finkelstein, JS, et al. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:883.
5. Bengtsson, BA, Eden, S, Lonn, I, et al. effects of physiologic growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:309-317.
6. Besser, G.M. Cudworth, A.G. (eds.): *Clinical endocrinology, an illustrated text*. Gower Medical Publishing, London, 1987.
7. Biller, BM, Samuels, MH, Zagar, A, et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87:2067.
8. Binnerts, A, Deurenberg, P, Swart, GR, et al. Body composition in growth hormone deficient adults. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:918.
9. Blank, D, Riedl, M, Reitner, A, et al. Growth hormone replacement therapy is not associated with retinal changes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:634.
10. Böger, RH, Skamira, C, Bode-Böger, SM, et al. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Invest* 1996; 98:2706.
11. Borson-Chazot, F, Serusclat, A, Kalfallah, Y, et al. Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone (GH) treatment on adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1329.

- 12.** Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.
- 13.** Colao, A, Di Somma, C, Cuocolo, A, et al. Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 month of growth hormone (GH) replacement in young adult patients with GH deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1874.
- 14.** Colao, A, Di Somma, C, Spiezia, S, et al. Growth hormone treatment on atherosclerosis: results of a 5-year open, prospective, controlled study in male patients with severe growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3416.
- 15.** De Boer, H, Blok, GJ, Voerman, HJ, et al. Body composition in adult growth hormone – deficient men, assessed by anthropometry and bioimpedence analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:833.
- 16.** De Boer, H, Blok, GJ, Voerman, HJ, et al. Serum lipid levels in growth hormone deficient men. *Metabolism* 1994; 43:199.
- 17.** De Divitiis, E., Cappabianca P. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery 2004, *American Journal of Neuroradiology* 25:661-662.
- 18.** Degerblad, M., et al: Potent effect of recombinant growth hormone on bone mineral density and body composition in adults with panhypopituitarism. *Acta Endocrinol.* 1992; 126: 387-393.
- 19.** Erturk et al., 1998; Streeten et al., 1984 GRS Consensus Guidelines 1998.
- 20.** Ezzat, S, Zheng, L, Zhu, XF, et al. Targeted expression of a human pituitary tumorderived isoform of FGF receptor-4 recapitulates pituitary tumorigenesis. *J Clin Invest* 2002; 109:69.
- 21.** Frajese, G, Drake, WM, Loureiro, RA, et al. Hypothalamo-pituitary surveillance imaging in hypopituitary patients receiving long-term GH replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5172.
- 22.** Frohman, LA. Controversy about treatment of growth hormone-deficient adults: a commentary. *Ann Intern Med* 2002; 137:202.
- 23.** Giustina A, Veldhuis, JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the humans. *Endocr Rev* 1998; 19:717.
- 24.** Harald Renz, *Praktische Labordiagnostik, De Gruyter* 2009, S. 303.

- 25.** Hartmann, ML, Crowe, BJ, Biller, BM, et al. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency?. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:477.
- 26.** Hartman, ML, Veldhuis, JD, Thorner, MO. Normal control of growth hormone secretion. *Horm Res* 1993; 40:37.
- 27.** Harvinder S. Chahal, M.B., B.S., Karen Stals, B.Sc., Martina Unterländer, Dipl.Biol., et al: AIP Mutation in Pituitary Adenomas in the 18th Century and Today. *N Engl J Med* 2011; 364:43-50.
- 28.** Herrington, J, Carter-Su, C. signalling pathways activated by growth hormone receptor. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12:252.
- 29.** Ho, KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:695.
- 30.** Ho, Y, Liebhaber, SA, Cooke, NE. Activation of the human GH gene cluster: roles for targeted chromatin modification. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15:40.
- 31.** Hoffman, AR, Kuntze, JE, Baptista, J, et al. growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset GH deficiency: Effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2048.
- 32.** Holmes, SJ, Economou, G, Whitehouse, RW, et al. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:669.
- 33.** Holmes, SJ, Shalet, SM. Which adults develop side-effects of growth hormone replacement?. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:143.
- 34.** Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R. Surgical treatment of craniopharyngeomas: endocrinological results. *J Neurosurg* 1999; 90:251-257.
- 35.** Johansson, AG, Burman, P, Westermarck, K, et al. The bone mineral density in acquired growth hormone deficiency correlates with circulating levels of insulin-like growth factor I. *J Intern Med* 1992; 232:447.
- 36.** Koller, EA, Green, L, Gertner, JM, et al. Retinal changes mimicking diabetic retinopathy in two nondiabetic, growth hormone-treated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2380.

- 37.** Leese, GP, Wallymahmed, M, VanHeyningen, C, et al. HDL – cholesterol reductions associated with adult growth hormone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49:673.
- 38.** Lindholm J. A century of pituitary surgery: Schloffer's legacy. *Neurosurgery* 2007 Oct; 61(4):865-7.
- 39.** Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al.: Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. In: *Atherosclerosis*. 163, Nr. 2, August 2002, S. 377–84.
- 40.** Maison, P, Chanson, P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation* 2003; 108:2648.
- 41.** Martin Trepel, *Neuroanatomie, Struktur und Funktion* 4. Aufl. 2008 S. 312.
- 42.** McGauley, GA. Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 356:70.
- 43.** 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 Metabol* 2006; 91:1621-34.
- 44.** O'Halloran, DJ, Wieringa, G, Tsatsoulis, A, et al. Increased serum lipoprotein(a) concentrations after growth hormone (GH) treatment in patients with isolated GH deficiency. *Ann Clin Biochem* 1996; 33:330.
- 45.** *Praxis der Viszeralchirurgie, Rothmund Endokrine Chirurgie, 2. Auflage, Siewert, Rothmund, Schumpelick, Redaktion: D. Bartsch, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007(Kapitel1, Seite2).*
- 46.** Rosèn, T, Bengtsson, BA. Premature mortality due cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990; 336:285.
- 47.** Rosèn, T, Bosaeus, I, Tölli, J, et al. Increased body fat mass and decreased extracellular fluid volume in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1993; 38:63.
- 48.** Schoenberg, BS, Schoenberg, DG, Christine, BW, Gomez, MR. The epidemiology of primary intracranial neoplasms of childhood: A population study. *Mayo Clin Proc* 1976; 51:51.
- 49.** Sesmilo, G, Biller, BM, Llevadot, J, et al. Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2000; 133:111.
- 50.** Sheppard, MC. Growth hormone therapy does not induce cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2:532.

51. Synder, PJ, Biller, BM, Zagar, A, et al. Effect of growth hormone replacement on BMD in adult-onset growth hormone deficiency. *J Bone Miner Res* 2007; 22:762.

52. Toogood, AA, Nass, RM, Pezzol, SS, et al. Preservation of growth hormone pulsatility despite pituitary pathology, surgery, and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2215.

53. Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994; 330:1651-1662.

54. Wuster, C, Abs, R, Begtsson, BA, et al. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J bone Miner Res* 2001; 16:398.

8. Anhang

8.1. Fragebögen

QLS-H[®] Fragen zur Lebenszufriedenheit - MUSTER

Die folgenden Aspekte der Gesundheit kommen vor allem bei Personen mit Hormon-Mangelzuständen in Betracht. Bitte geben Sie an, wie **wichtig** die einzelnen Aspekte für Sie persönlich sind, und wie **zufrieden** Sie damit sind. Bitte beantworten Sie alle Fragen. Lassen Sie sich nicht davon beeinflussen, wie Sie sich im Augenblick fühlen, sondern versuchen Sie, bei Ihrer Beurteilung **die letzten vier Wochen** zu berücksichtigen.

Bitte kreuzen Sie zunächst an, wie wichtig jeder einzelne Aspekt in den vergangenen vier Wochen für Ihre Gesundheit war. Bevor Sie beginnen, schauen Sie bitte erst alle Aspekte an.

Wie wichtig ist (es) für Sie...	nicht wichtig	etwas wichtig	ziemlich wichtig	sehr wichtig	extrem wichtig
1. Belastbarkeit	<input type="radio"/>				
2. Figur / Aussehen	<input type="radio"/>				
3. Selbstvertrauen	<input type="radio"/>				
4. sexuelle Erregbarkeit	<input type="radio"/>				
5. Konzentrationsfähigkeit	<input type="radio"/>				
6. körperliche Ausdauer	<input type="radio"/>				
7. Unternehmungsgeist/Tatkraft	<input type="radio"/>				
8. mit Ärger zurechtzukommen	<input type="radio"/>				
9. Trubel (Unruhe/Lärm) aushalten zu können	<input type="radio"/>				

Bitte kreuzen Sie an, wie zufrieden Sie mit den einzelnen Ihrer Gesundheit sind.

Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer / Ihrem...

	unzufrieden	eher unzufrieden	eher zufrieden	ziemlich zufrieden	Sehr zufrieden
1. Belastbarkeit	<input type="radio"/>				
2. Figur / Aussehen	<input type="radio"/>				
3. Selbstvertrauen	<input type="radio"/>				
4. sexuelle Erregbarkeit	<input type="radio"/>				
5. Konzentrationsfähigkeit	<input type="radio"/>				
6. körperliche Ausdauer	<input type="radio"/>				
7. Unternehmungsgeist/Tatkraft	<input type="radio"/>				

Wie zufrieden sind Sie damit, wie Sie...

8. mit Ärger zurechtzukommen	<input type="radio"/>				
9. Trubel (Unruhe/Lärm) aushalten zu können	<input type="radio"/>				

Gab es in den letzten vier Wochen irgendwelche Ereignisse von bleibendem Einfluss auf Ihre Lebenszufriedenheit? Falls ja, welche?

Wo und unter welchen Umständen haben Sie den Fragebogen ausgefüllt?

Ort _____ Datum _____ Uhrzeit _____

Ruhige Umgebung Laute Umgebung Allein in Begleitung



In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ausgezeichnet.....1
- Sehr gut.....2
- Gut.....3
- Weniger gut.....4
- Schlecht.....5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Derzeit viel besser als vor einem Jahr.....1
- Derzeit etwas besser als vor einem Jahr.....2
- Etwa so wie vor einem Jahr.....3
- Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr.....4
- Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr.....5

3. Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zelle nur eine Zahl an)

Tätigkeiten	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a) anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b) mittelschwere Tätigkeiten z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c) Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d) mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e) einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f) sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g) mehr als einen Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h) mehrere Straßenkreuzungen zu Fuß gehen	1	2	3
i) eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j) sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zelle nur eine Zahl an)

Schwierigkeiten	JA	NEIN
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b) ich habe weniger geschafft, als ich wollte	1	2
c) ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d) ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich musste mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zelle nur eine Zahl an)

Schwierigkeiten	JA	NEIN
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b) ich habe weniger geschafft, als ich wollte	1	2
c) ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht.....1
 Etwas.....2
 Mäßig.....3
 Ziemlich.....4
 Sehr.....5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ich hatte keine Schmerzen.....1
 Sehr leicht.....2
 Leicht.....3
 Mäßig.....4
 Stark.....5
 Sehr Stark.....6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht.....1
 Ein bisschen.....2
 Mäßig.....3
 Ziemlich.....4
 Sehr.....5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren sie in den vergangenen 4 Wochen...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a. ...voller Schwung	1	2	3	4	5	6
b. ...sehr nervös	1	2	3	4	5	6
c. ...so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte	1	2	3	4	5	6
d. ...ruhig und gelassen	1	2	3	4	5	6
e. ...voller Energie	1	2	3	4	5	6
f. ...entmutigt und traurig	1	2	3	4	5	6
g. ...erschöpft	1	2	3	4	5	6
h. ...glücklich	1	2	3	4	5	6
i. ...müde	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Immer.....1
 Meistens.....2
 Manchmal.....3
 Selten.....4
 Nie.....5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Aussagen	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft nicht zu
a. ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

12. Wie würden Sie ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

Sehr gut gut mittelmäßig schlecht sehr schlecht

8.2. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei allen Patientinnen und Patienten bedanken, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen. Ohne die Geduld und das Interesse wäre diese Arbeit nie gelungen.

Mein ganz besonderer Dank geht an die gute Betreuung von Herrn PD Dr. med. Aberle und Frau Dr. med. Dannheim, die mir stets hilfreich zur Seite standen, und ohne die ich diese Danksagung sicherlich nicht formulieren bräuchte.

Außerdem danke ich den Mitarbeiterinnen der endokrinologischen Ambulanz, Frau Thom, Frau Hinz und Frau Mombrei, die mir in organisatorischen Dingen sehr beistanden.

Meinem Freund Robin Brinkhaus und meiner Schwester Laura Döing möchte ich für den emotionalen Rückhalt danken, mit dem sie mich durch Hochs und Tiefs begleiteten.

Einen lieben Dank möchte ich auch an meine Eltern aussprechen, die mir das Studium erst ermöglicht und immer hinter mir gestanden haben.

8.3. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Inga Döing
Geburtsdatum: 24. August 1985
Wohnort:
Geburtsort: 45657 Recklinghausen

Schulbildung

Studium

Famulaturen

PJ-Tertiale

Berufsausbildung

8.4. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: