

Aus dem

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Florian Holsboer

---

**Prävalenz, Verlauf und mögliche  
Prädiktoren einer  
Hypophysenvorderlappeninsuffizienz  
nach Schädel-Hirn-Trauma**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt von

Manfred Schneider

aus

Rosenheim

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. G.K. Stalla
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. J.-C. Tonn Prof. Dr. med. J. Schopohl
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. H. Schneider
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung	02.07.2009

## *Meinen Eltern*



## Abkürzungen

ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
BMI	body mass index
CBG	Cortison-bindendes Globulin
CCT	craniale Computertomographie
DAI	diffuse axonal injury
DI	Diabetes insipidus
EVD	Externe Ventrikeldrainage
FCI	free cortisol index
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
fT4	freies L-Thyroxin
GCS	Glasgow Coma Scale
GH	growth hormone
GHD	growth hormone deficiency
GHRH	growth-hormone-releasing hormone
GHRHP-6	growth-hormone-releasing peptide
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormon
HVI	Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
ICH-GCP	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Good Clinical Practice
IGF-1	insulin-like-growth-factor 1
IHT	Insulin-Hypoglykämie-Test
LH	luteinisierendes Hormon
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Imaging
NNR	Nebennierenrinde
ROC	receiver operating characteristic
SAB	Subarachnoidalblutung
SDS	standard deviation score
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
TBI	traumatic brain injury
Testo	Testosteron
TRH	Thyreotropin-Releasing Hormon
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon



## Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1 Einführung .....	1
1.2 Geschichtlicher Überblick.....	2
1.3 Erste systematische klinische Studien.....	5
1.4 Eigener „erster Fall“ – komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nach Treppensturz.....	5
1.5 Das Schädel-Hirn-Trauma .....	7
1.5.1 Definitionen .....	7
1.5.2 Epidemiologie .....	8
1.5.3 Pathophysiologie .....	8
1.5.4 Langzeitfolgen .....	9
1.4 Klinik der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.....	10
1.4.1 Corticotrope Achse .....	10
1.4.2 Thyreotrope Achse .....	10
1.4.3 Gonadotrope Achse.....	11
1.4.4 Somatotrope Achse .....	11
1.5 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	11
<b>2 METHODEN</b> .....	<b>12</b>
2.1 Ethische Aspekte .....	12
2.2 Studienpopulation .....	12
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	12
2.3 Studienablauf.....	13
2.3.1 Visite 1 .....	14
2.3.1.1 Klinische Daten.....	14
2.3.1.2 Hormonbestimmungen .....	15
2.3.2 Visite 2 .....	17
2.3.2.1 Klinische Daten.....	17
2.3.2.2 Hormonbestimmungen .....	17
2.4 Labormethoden .....	18
2.5 Definition der Hypophyseninsuffizienz / Hyperprolaktinämie .....	19
2.6 Statistik.....	20
<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	<b>21</b>
3.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	21
3.1.1 Screening und Ausschlussgründe .....	21
3.1.2 Demographische Daten .....	21
3.1.3 Klinische Daten.....	22

<b>3.2 Prävalenz der Hypophyseninsuffizienz nach 3 und 12 Monaten</b> .....	<b>24</b>
3.2.1 Visite 1 .....	24
3.2.2 Visite 2 .....	24
<b>3.3 Verlauf zwischen 3 und 12 Monaten</b> .....	<b>25</b>
3.3.1 Gesamtbetrachtung .....	25
3.3.2 Spezifische Aspekte einzelner Achsen.....	30
<b>3.4 Prädiktiver Wert der basalen Hormonmessungen</b> .....	<b>32</b>
<b>3.5 Mögliche Prädiktoren einer posttraumatischen Hypophyseninsuffizienz</b> .....	<b>34</b>
<b>3.6 Effekte einer Hormonsubstitution bei partieller Insuffizienz anhand einer Kasuistik</b> .	<b>38</b>
<b>4 DISKUSSION</b> .....	<b>39</b>
<b>4.1 Basales Screening und Stimulationstests</b> .....	<b>39</b>
4.1.1 Basales Screening .....	39
4.1.2 Stimulationstests.....	39
<b>4.2 Interpretation der gemessenen Hormonwerte</b> .....	<b>40</b>
4.2.1 Gonadotrope Achse .....	40
4.2.2 Corticotrope Achse .....	41
4.2.3 Thyreotrope Achse .....	44
4.2.4 Somatotrope Achse .....	45
4.2.5 Prolaktin .....	46
4.2.6 Vasopressin .....	46
<b>4.3 Einordnung der Ergebnisse in die bisherige Studienlage</b> .....	<b>47</b>
<b>4.4 Mögliche Prädiktoren und pathophysiologische Aspekte</b> .....	<b>49</b>
<b>4.5 Hypophyseninsuffizienz nach anderen Hirnschädigungen</b> .....	<b>52</b>
<b>4.6 Klinische Bedeutung der posttraumatischen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz</b> .	<b>53</b>
<b>4.7 Vorschläge für das diagnostische und therapeutische Vorgehen</b> .....	<b>55</b>
<b>4.8 Schlussfolgerung und Ausblick</b> .....	<b>56</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>59</b>
<b>6. LITERATUR</b> .....	<b>61</b>
<b>7. DANKSAGUNG</b> .....	<b>73</b>
<b>8. LEBENS LAUF</b> .....	<b>74</b>



# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Betrachtet man die exponierte Lage der Hypophyse und des Hypothalamus an der Schädelbasis, so erscheint die Möglichkeit einer Schädigung dieser Strukturen im Rahmen eines Schädel-Hirn-Traumas nahe liegend. Bis vor Kurzem wurde jedoch lediglich dem Diabetes insipidus, Folge einer Schädigung des Hypophysenhinterlappens, eine klinische Bedeutung zugeschrieben; andere Funktionsstörungen des hypothalamisch-hypophysären Systems galten als Rarität. Dies ist umso überraschender, als bereits in Autopsiestudien aus den 60er und 70er Jahren in einem hohen Prozentsatz (26,4% - 86%) Schädigungen des Hypothalamus oder des Hypophysenvorderlappens nachgewiesen werden konnten. Erst ab dem Jahr 2000 fanden Funktionsstörungen des Hypophysenvorderlappens zunehmend Interesse wissenschaftlicher Arbeitsgruppen.

In der bis dahin umfangreichsten Übersichtsarbeit fasste Benvenga in jenem Jahr insgesamt 367 in der Literatur beschriebene Fälle posttraumatischer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz zusammen. Kurz danach erschienen die ersten systematischen prospektiven Untersuchungen (Kelly et al., 2000; Liebermann et al., 2001) überhaupt, in denen die Prävalenz posttraumatischer Hypophysenfunktionsstörungen untersucht wurde. Hier zeigte sich nun eine überraschend hohe Rate (30%-70%) von zumindest partiellen Ausfällen einzelner Hypophysenachsen.

Da die Symptome einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz zum Teil sehr unspezifisch sind, können sie klinisch häufig nicht von den Symptomen eines Schädel-Hirn-Traumas unterschieden werden. Eine entsprechende spezifische Hormondiagnostik wird daher meist gar nicht erst veranlasst und die Diagnose eines Hormonmangels überhaupt nicht gestellt. Das Erkennen einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz ist für die Patienten jedoch von großer Bedeutung, da die dadurch bedingten geistigen und körperlichen Einschränkungen durch eine Hormonsubstitution behandelt werden können. Zudem sind Ausfälle der corticotropen und thyreotropen Achse potenziell lebensbedrohlich.

Die vorliegende Studie, die in den Jahren 2002 bis 2005 durchgeführt wurde,

untersucht die Prävalenz und erstmals auch den Verlauf hypophysärer Funktionsstörungen nach SHT. Ferner wird versucht, im Sinne einer explorativen Untersuchung Hinweise auf mögliche Prädiktoren für die Entwicklung einer posttraumatischen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz zu finden.

## 1.2 Geschichtlicher Überblick

Der erste veröffentlichte Bericht über eine klinisch vermutete posttraumatische Hypophyseninsuffizienz erschien 1918 in Form einer kurzen Notiz (Cyran, 1918):

„Am 12. Juli sprach in der Medizinischen Sektion der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur Herr Cyran über Hypophysenschädigung durch Schädelbasisfraktur. Vorstellung eines 48-jährigen Mannes, der 1902 mit dem Kopfe zwischen die Puffer zweier Eisenbahnwagen geraten war und sich eine Schädelbasisfraktur zugezogen hatte. Die linke Gesichtshälfte war anästhetisch, die Schilddrüse atrophisch. Auffallend ist das Fehlen der Haare in den Achselhöhlen und in der Genitalgegend.“

1921 beschrieb Reverchon einen 34jährigen Mann, der nach einem SHT einen DI sowie eine „Simondsche Kachexie“ entwickelte und der 6 Monate nach dem Unfall an einem „synkopalen Anfall“ verstarb. Die Sektion ergab eine Fraktur der Sella turcica mit Kallusbildung sowie eine fibrös umgewandelte Hypophyse mit Schwund des „spezifischen Gewebes“.

In größeren Autopsieserien wurden Hypophysenschädigungen in Zusammenhang mit erhöhtem intrakraniellen Druck (Wolman, 1956), Schock (Plaut, 1952; De Faria, 1962) sowie Hirnödem (Wanke, 1960) gefunden, also im Zusammenhang mit pathophysiologischen Phänomenen, wie sie auch beim SHT zu finden sind. Bis etwa in die 60erJahre hinein galt eine hypothalamische/hypophysäre Schädigung als Folge eines SHT jedoch als eher seltenes Ereignis und war lediglich Gegenstand von Fallsammlungen (Escamilla, 1942; Witter, 1957; Altman, 1961). Erst in den pathologischen Studien von Daniel (1959), Ceballos (1966), Kornblum (1969), Crompton (1971), Pierucci (1971), Cardauns (1978) sowie später Harper (1986) wurden die Schädigungen dieser Strukturen durch ein SHT erstmals systematisch untersucht (Tabelle 1). Daniel et al. (1959) beschrieben als Erste

Hypophysenvorderlappennekrosen bei 5 Autopsien nach SHT. Ceballos (1966) untersuchte die Hypophysen von 102 SHT-Patienten aus einer konsekutiven Serie von 2500 Autopsien; Schädigungen der Hypophyse, hauptsächlich Einblutungen und Nekrosen, wurden bei 88 (86,3%) Patienten gefunden. In diesen sowie in den nachfolgenden Arbeiten findet sich eine bemerkenswert konstante Größenordnung von Nekrosen des Hypophysenvorderlappen, die in 11,3% bis 38% der Fälle festgestellt wurden. Daneben wurden auch häufig Blutungen in den Hypophysenhinterlappen beobachtet (12% bis 35,5%). Abrisse des Hypophysenstiels waren hingegen in allen Untersuchungen sehr selten. In den pathologischen Studien wurden ganz überwiegend Patienten untersucht, die am SHT oder den unfallbedingten Begleitverletzungen verstorben waren. Schwere SHT waren daher überrepräsentiert. Klinisch bedeutsame Hypophysenvorderlappeninsuffizienzen wurden aber auch nach leichtem SHT festgestellt. So beschrieb bereits Witter (1957, S. 529) in seiner Fallsammlung einige Fälle einer HVI nach vergleichsweise leichtem SHT: „Das Bemerkenswerte bei den Fällen ... ist, dass die hypophysären Krankheitsbilder nach ganz leichten Schädeltraumen zustande kamen.“

Trotz der hohen Prävalenz hypophysärer Schädigungen in den pathologischen Studien folgten über die nächsten Jahrzehnte erstaunlicherweise keine systematischen klinisch-epidemiologischen Studien. Auch nach 1986 sind keine weiteren pathologischen Studien zu finden. Ein wichtiger Befund in der Übersichtsarbeit von Benvenga (2000) war, dass bei insgesamt 202 auswertbaren Fällen die Erstdiagnose einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bei 29% später als 1 Jahr nach dem SHT gestellt worden war, in einzelnen Fällen sogar später als 20 Jahre danach. Es ist daher davon auszugehen, dass eine posttraumatische Hypophysenvorderlappeninsuffizienz häufig längere Zeit nicht erkannt worden war. Die Diskrepanz zwischen neuropathologischen Befunden und den eher spärlichen Fallberichten zur posttraumatischen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz im Gegensatz zu den deutlich zahlreicheren Berichten über den posttraumatischen DI führen Yuan und Wade (1991) auf 3 Faktoren zurück:

1. Der Vorderlappen sei im Vergleich zum Hinterlappen weniger gefährdet, funktionell blockiert zu werden, da er nur vorübergehend von der Gefäßversorgung abgeschnitten wird, während der Hinterlappen durch Verletzungen primär denerviert wird

2. Patienten mit Vorderlappennekrosen haben häufiger schwere SHT und erleben die Folgen eines Hormonmangels meist nicht
3. Der Vorderlappen habe eine erhebliche „Reservekapazität“; 90% müssen zerstört sein, bevor die Hormonsekretion versiegt

**Tabelle 1:** Übersicht historisch bedeutsamer Arbeiten. Die Prozente addieren sich z.T. nicht auf 100%, da manche Patienten mehrere Schädigungen aufwiesen; k.A. = keine Angaben.

Befund	Ceballos	Kornblum	Crompton	Pierucci	Cardauns	Harper
n	102	100	53	110	62	100
Pathologischer Befund	88 (86,3%)	62 (62%)	14 (26,4%)	54 (76,8%)	36 (58%)	k.A.
<b>Vorderlappen</b>						
Nekrose	22 (21,6%)	22 (22%)	7 (13,2%)	34 (30,9%)	7 (11,3%)	38 (38%)
Blutung	4 (3,9%)	0	2 (3,8%)	15 (13,6%)	1 (1,6%)	3 (3%)
<b>Stiel</b>						
Nekrose	6 (5,9%)	6 (6%)		14 (12,7%)		
Blutung	28 (27,5%)			25 (22,7%)		
An-/Abriss		1 (1%)			4 (6,5%)	1 (1%)
<b>Hinterlappen</b>						
Nekrose	0	42 (42%)		3 (2,7%)		2 (2%)
Blutung	20 (19,6%)	(nicht differenziert)	7 (13,2%)	39 (35,5%)	10 (16,1%)	12 (12%)

### **1.3 Erste systematische klinische Studien**

Die erste systematische Kohortenstudie an SHT-Patienten zur Frage der Prävalenz einer HVI wurde erst im Jahr 2000 von Kelly et al. veröffentlicht. Die Autoren unterzogen 22 Patienten 3 bis 23 Jahre nach SHT (Grad I-III) einem IHT, TRH-Test sowie GnRH-Test und verglichen die Resultate mit denen einer aus 18 Probanden bestehenden, in Bezug auf Alter, Geschlecht und BMI angeglichenen Kontrollgruppe. Es fand sich bei 8 (36,4 %) der Patienten eine Unterfunktion mindestens einer Hormonachse. Die gonadotrope Achse war mit 5 Fällen am häufigsten betroffen, gefolgt von der somatotropen Achse. Zwei Patienten zeigten kombinierte Ausfälle. Lieberman et al. (2001) untersuchten 70 Patienten nach SHT. Neben basalen Hormonwerten wurde ein ACTH-Test durchgeführt, bei 48 Patienten zusätzlich ein Glucagontest, bei 20 auch noch ein L-Dopa-Test. Kein Patient hatte eine gonadotrope Insuffizienz, 45,7% jedoch ein erniedrigtes Morgencortisol von <193 nmol/l. Allerdings zeigten im ACTH-Test nur 7,1% eine verminderte Stimulierbarkeit (<500 nmol/l). Fünfzehn (21,7%) Patienten hatten Einschränkungen der thyreotropen Achse, 15% wurden als Wachstumshormon-defizient eingestuft. Einschränkungen mindestens einer Achse fanden sich bei 68,6%. Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich in diesen ersten Studien eine überraschend hohe Zahl an HVI nach SHT ergab. Meist zeigten sich Einschränkungen nur einer Achse, kombinierte Ausfälle waren selten.

### **1.4 Eigener „erster Fall“ – komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nach Treppensturz**

Einer der Auslöser, die vorliegende Studie durchzuführen, war ein Fall einer posttraumatischen HVI bei einem Patienten der Neurologischen Klinik Bad Aibling, den der Verfasser der vorliegenden Arbeit selbst betreut hat. Dieser Fall wird kurz dargestellt, da hier exemplarisch die Problematik der posttraumatischen HVI zu Tage tritt:

Ein 58jähriger Mann, der sich durch einen Treppensturz ein SHT Grad III zugezogen hatte, wurde, intubiert und beatmet, zur Frührehabilitation auf die Intensivstation der Neurologischen Klinik Bad Aibling übernommen. Im CCT zeigten sich frontale Kontusionsblutungen, eine größere Kontusionsblutung im Pons sowie eine Schädelbasisfraktur mit Einbeziehung der Sella turcica. Klinisch bot der somnolente

Patient ein minimal responsives Syndrom, er bewegte spontan die Extremitäten nur wenig und stark verlangsamt. Es fiel ein ungewöhnlicher, rigorartiger Muskeltonus auf. Auch die abdominelle Muskulatur war stark verhärtet. Die gesamte Muskulatur schien druckschmerzhaft zu sein, da der Patient bei passiven Bewegungen der Extremitäten regelmäßig ein schmerzhaftes Grimassieren zeigte. Zudem bestand kontinuierliches Fieber trotz einer mehrfach angepassten testgerechten Antibiotikatherapie. Im Blutbild zeigte sich eine nicht erklärte Eosinophilie. Die Entwöhnung vom Beatmungsgerät wurde durch rezidivierende Pleuraergüsse verhindert. Nachdem die bereits bei der Aufnahme erniedrigten Schilddrüsenwerte zunächst als „sick euthyroid syndrome“ interpretiert worden waren, wurden erst nach mehrwöchigem Verlauf, fehlender klinischer Besserung und wiederholt erniedrigten Schilddrüsenwerten weitere Hormone bestimmt. Hier zeigten sich nun auch ein sekundärer Hypogonadismus sowie ein ausgeprägter Hypocortisolismus (Cortisol basal 1,0 µg/dl). Nach adäquater Hydrocortison- und L-Thyroxin-Substitution waren das Fieber und die Pleuraergüsse rückläufig. Der Patient wurde kontaktfähig, sein Muskeltonus normalisierte sich, und er konnte die Intensivstation verlassen. Im weiteren Verlauf wurde noch ein Wachstumshormonmangel diagnostiziert und entsprechend substituiert.

Rückblickend waren bei diesem Patienten einige Symptome wie Bewusstseinsminderung, Fieber, Eosinophilie und schmerzhafte Muskelverspannungen durch einen Hypocortisolismus bedingt. Typisch an diesem Fall ist, dass die Bewusstseinsminderung primär auf die schwere Hirnschädigung und die Entzündungszeichen auf Infektionen zurückgeführt wurden, auch wenn gar kein Infektherd eruiert werden konnte. Eine hormonelle Ursache der schweren Erkrankung war zunächst gar nicht in Betracht gezogen worden. Auch die rezidivierenden Pleuraergüsse sind rückblickend möglicherweise Folge des Hypocortisolismus gewesen. Durch einen Hypocortisolismus kommt es zu einer Hypotonie mit einer kompensatorischen ADH-Ausschüttung und damit Wasserretention, die zu den Pleuraergüssen beigetragen haben kann.

Dieser Fall demonstriert, dass eine HVI bei SHT-Patienten leicht übersehen werden und im Einzelfall erhebliche Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf haben kann.

## 1.5 Das Schädel-Hirn-Trauma

### 1.5.1 Definitionen

Ein Problem, das sich bei allen epidemiologischen Untersuchungen zum SHT ergibt, ist die fehlende einheitliche Definition dafür, wann überhaupt ein SHT vorliegt, d.h. die Abgrenzung des leichten SHT von einer pathologisch unbedeutenden Gewalteinwirkung auf den Kopf. Rees (2003) schlägt in einer Übersichtsarbeit folgende klinische Minimalkriterien für das leichte SHT vor:

- *a credible mechanism of injury*
- *amnesia for blow*
- *disordered awareness*
- *finite posttraumatic amnesia*
- *craniofacial impact*

Kontrovers wird diskutiert, ob ein „whiplash injury“, also ein Schleudertrauma ohne direkte Krafteinwirkung auf den Schädel, eine Hirnverletzung bewirken kann und ob diese zur Kategorisierung als leichtes SHT ausreicht.

Es existieren unterschiedliche Schweregradeinteilungen. International durchgesetzt hat sich die Einteilung nach der Glasgow Coma Scale (GCS). Man spricht bei einem unmittelbar posttraumatisch erhobenen GCS von 3-8 Punkten von einem schweren, bei 9-12 Punkten von einem mittelschweren und bei 13-15 Punkten von einem leichten SHT. Vor der Erhebung des GCS müssen die Vitalfunktionen stabilisiert sein.

Die Dauer der posttraumatischen Amnesie, nicht jedoch die der retrograden Amnesie, ist ein guter Marker für den Schweregrad des SHT und ein Prädiktor für die Prognose des Patienten. Sie ist jedoch bei sedierten, intensivpflichtigen Patienten weniger hilfreich (Greenwood, 2002).

### **1.5.2 Epidemiologie**

Aufgrund unterschiedlicher Definitionen und Erhebungsgrundlagen streuen die erhobenen Inzidenzen z.T. erheblich (Mc Arthur, 2004). Nach einer rezenten Übersicht (Tagliaferri, 2006) liegen die Inzidenzen in der Europäischen Union zwischen 95 und 546/100 000/Jahr. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Inzidenz von 235/100 000. Die Prävalenz von Patienten, die unter Folgeschäden eines SHT leiden, wird in der Europäischen Union in dieser Arbeit auf ca. 7 775 000 geschätzt. Die häufigsten Ursachen sind Verkehrsunfälle und Stürze.

### **1.5.3 Pathophysiologie**

Grundsätzlich lassen sich primäre, d.h. unmittelbar durch das Trauma bewirkte, von sekundären Hirnschädigungen unterscheiden.

#### **1.5.3.1 Primäre Schädigung**

Eine Schädigung des Gehirns kann fokal (Blutungen, Kontusionen) und diffus (diffuse axonal injury) erfolgen. Blutungen können epidural, subdural, subarachnoidal sowie innerhalb des Hirnparenchyms lokalisiert sein. Nicht selten findet sich auch ein coup-contrecoup-Mechanismus, bei dem gegenüber einem Rindenprellungsherd durch Zugkräfte eine contrecoup-Läsion entsteht (Greenwood, 2002). Eine diffuse Schädigung zeigt sich im Rahmen des *diffuse axonal injury* (DAI). Dieses Konzept, das bereits Ende der 50er Jahre entwickelt wurde (Strich, 1956) und mittlerweile als dominanter Schädigungsmechanismus bei 40-50% der hospitalisierten SHT-Patienten vermutet wird (Meythaler, 2001), setzt sich erst seit einigen Jahren in der klinischen Praxis durch. Der DAI entsteht durch das Einwirken protrahierter Be- und Entschleunigungskräfte auf das Gehirn, wie sie z.B. bei Frontalzusammenstößen auftreten. Bedingt durch die Form der Schädelhöhle kommt es dabei zu einer vorwiegend rotatorischen Bewegung des Gehirns. Die dabei auftretenden Scherkräfte bewirken nicht nur ein direktes Zerreißen der Axone, sondern setzen über die Dehnung der Zellmembran und dem damit verbundenen Kalziumeinstrom in die Zelle eine pathophysiologische Kaskade in Gang, die zu einer sekundären Zerstörung des Axons führt. Der DAI findet vor allem in der parasagittalen weißen Substanz statt und breitet



sich mit zunehmender Schwere besonders nach zentripetal aus. Prädilektionsstellen sind das Corpus callosum, die Capsula interna, und, in schweren Fällen, der dorsolaterale Quadrant des Hirnstamms. Im CCT sind in einigen Fällen kleinste Scherblutungen zu sehen. In vielen Fällen jedoch ist das CCT blande und entspricht nicht dem Ausmaß der Bewusstseinsstörung. In diesen Fällen ist der Nachweis von multiplen Hämosiderinablagerungen mittels einer Gradienten-Echosequenz (T2\*) im NMR hilfreich. Mit dieser Methode kann auch Jahre nach einem SHT noch ein DAI nachgewiesen werden. Ein DAI ist häufig die Ursache für eine sofortige Bewusstlosigkeit und ein apallisches Syndrom.

### **1.5.3.2 Sekundäre Schädigung**

Durch supratentorielle Druckerhöhung im Schädelinneren, sei es durch ein diffuses Hirnödem, sei es durch Blutungen, kann es zu Einklemmungen von Anteilen des Temporallappens im Tentoriumsschlitz kommen, wodurch auch das Mittelhirn komprimiert werden kann. Eine fortschreitende Einklemmung kann zum Bulbärhirnsyndrom mit Ausfall sämtlicher Hirnstammfunktionen oder gar bis zur totalen Nekrose des Gehirns führen. Zusätzlich kann es durch Abklemmen insbesondere der Arteria cerebri posterior (am Tentoriumsschlitz) und der Arteria cerebri anterior (an der Falx) zu ischämischen Hirninfarkten kommen. Eine infratentorielle Druckentwicklung kann durch direkten Druck auf den Hirnstamm zu einem raschen Atemstillstand führen. Weitere sekundäre Schädigungsmechanismen sind Hirninfarkte durch traumatische Dissektionen der extrakraniellen Hirnarterien.

### **1.5.4 Langzeitfolgen**

Gehirnverletzungen haben erhebliche Langzeitfolgen für die Betroffenen und deren Familien. In einer rezenten prospektiven Kohortenstudie wurden 769 SHT-Patienten aller Schweregrade, die im Raum Glasgow in einer Klinik behandelt worden waren, 1 (n=475) und 5 bis 7 (n=219) Jahre nach dem Trauma u. a. mittels der Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) nachuntersucht (Thornhill, 2000; Whitnall, 2006). Nach 5 bis 7 Jahren waren 29% verstorben, 53% waren noch behindert, im Vergleich zum ersten Jahreszeitpunkt hatten sich 29% in der GOSE verbessert und 25%

verschlechtert. Gründe für die späte Verschlechterung waren ein kognitiver Abbau, psychiatrische Erkrankungen und Alkoholmissbrauch.

## **1.4 Klinik der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz**

Dargestellt sind hier die Symptome der einzelnen Hormonmangelzustände im Erwachsenenalter (Jockenhövel, 2002).

### **1.4.1 Corticotrope Achse**

Die Symptome eines chronischen sekundären Hypocortisolismus sind unspezifisch: Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Schwäche, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfälle, Muskel- und Gelenkschmerzen. Der Wegfall der permissiven und potenzierenden Wirkung auf die Effekte vasopressorischer Hormone führt zur Hypotonie. Der kompensatorische Anstieg von ADH hat eine Wasserretention und Hyponatriämie zur Folge. Cortisol besitzt insulinantagonistische Eigenschaften, ein Mangel kann daher zu Hypoglykämien führen. Ferner kommt es häufig zu einer normozytären normochromen Anämie mit leichter Neutropenie, Lymphozytose und Eosinophilie.

Der akute Glucocorticoidmangel, die so genannte Addison-Krise, ist ein medizinischer Notfall und lebensbedrohlich. Führende Symptome sind hier hypovolämischer Schock, Hypoglykämie, Fieber und Zeichen eines akuten Abdomens.

### **1.4.2 Thyreotrope Achse**

Die Symptome der sekundären Hypothyreose sind aufgrund der oft noch vorhandenen Restsekretion von TSH häufig subtiler als bei der primären Hypothyreose. Es zeigen sich Schwäche, Kälteintoleranz, psychomotorische Verlangsamung, Parästhesien, Konzentrationsstörungen, Obstipation, Gewichtszunahme, Gesichtssödeme, periphere Ödeme, trockene Haut, glanzloses Haar, Bradykardien sowie Schlaf-Apnoen.

### **1.4.3 Gonadotrope Achse**

Ein Testosteronmangel führt beim erwachsenen Mann in erster Linie zu Störungen von Libido und Potenz. Körperhaarwuchs und Bartwuchs schwinden, Muskeln atrophieren. Bei lange bestehendem Mangel kann es auch zur Osteoporose kommen. Daneben findet sich häufig eine normozytäre normochrome Anämie, die zum Leistungsverlust beiträgt. Bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter ist die sekundäre Amenorrhoe Leitsymptom der gonadotropen Insuffizienz. Langfristig kann auch hier eine Osteoporose die Folge sein.

### **1.4.4 Somatotrope Achse**

Die wesentliche Folge eines Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter ist eine veränderte Körperzusammensetzung mit reduzierter fettfreier Masse (Muskel, Knochen) und vermehrtem abdominellen Fett. Daneben zeigen sich häufig Übergewicht, verminderte Kraft- und Leistungsfähigkeit, vermindertes Wohlbefinden und depressive Verstimmungen.

## **1.5 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit**

Primäres Ziel war es, die Prävalenz der posttraumatischen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz 3 Monate nach SHT festzustellen. Ferner sollten auch die Prävalenz nach 12 Monaten ermittelt werden, zudem die Rate der neu aufgetretenen Fälle sowie der spontanen Normalisierungen.

Durch die Analyse klinisch-radiologischer Daten sollten Hinweise auf mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer posttraumatischen HVI exploriert werden.

## **2 Methoden**

### **2.1 Ethische Aspekte**

Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer vor (Aktenzeichen Nr. 02150, Bescheid vom 24.09.2002). Zudem wurde eine Probandenversicherung abgeschlossen (Gerling AG).

Die Patienten oder, bei fehlender Geschäftsfähigkeit, deren gesetzliche Vertreter wurden ausführlich mündlich und schriftlich über Ablauf und Ziele der Studie informiert und unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung. Die Studie wurde konform mit den ICH-GCP-Leitlinien und der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

### **2.2 Studienpopulation**

Für die Studie wurden über 1 Jahr hindurch stationäre Patienten der Neurologischen Klinik Bad Aibling rekrutiert. Die Neurologische Klinik Bad Aibling ist eine Fachklinik zur Behandlung und Rehabilitation neurologischer Erkrankungen aller Schweregrade, insbesondere von Patienten nach Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma.

Geplant war, 80 Patienten einzuschließen. Zum Zeitpunkt der 12 Monate nach SHT waren die meisten Patienten entlassen und wurden ambulant nachuntersucht.

### **2.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien waren:

- Ein SHT innerhalb der letzten 3 Monate, welches zur Aufnahme in die Neurologische Klinik Bad Aibling führte
- Alter 18 – 65 Jahre
- BMI 17 – 30 kg/m<sup>2</sup>
- Schriftliche Einverständniserklärung, bei nicht geschäftsfähigen Patienten durch

einen richterlich bestellten Betreuer

Ausschlusskriterien waren:

- Sepsis
- Fieber >38,5°C
- Beatmungspflichtigkeit
- Schwere Leber-, Nieren- oder Herzerkrankungen
- Bekannte hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung
- Zustand nach Hirnbestrahlung
- Aktive Malignome
- Wachstumshormonbehandlung innerhalb der letzten 12 Monate
- Behandlung mit intravenös oder oral verabreichten Glucocorticoiden für mehr als 7 Tage innerhalb von 3 Wochen vor Visite 1 oder Visite 2
- Gleichzeitige Teilnahme an einer Arzneimittelstudie
- Drogen- oder Alkoholmissbrauch

## **2.3 Studienablauf**

Im Screening wurden alle stationären Patienten mit SHT hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Patienten oder deren gesetzliche Vertreter wurden mündlich und schriftlich aufgeklärt. Nach Erhalt der schriftlichen Einverständniserklärung wurden an 2 Zeitpunkten untersucht:

- 3 Monate (+/- 2 Wochen) nach SHT (Visite 1)
- 12 Monate (+/- 1 Monat) nach SHT (Visite 2)

## 2.3.1 Visite 1

### 2.3.1.1 Klinische Daten

Hier wurden erfasst:

- Vorerkrankungen
- Größe, Gewicht, Blutdruck, Herzfrequenz
- EKG
- Medikation innerhalb der letzten 3 Wochen
- *modified Rankin scale*

Die *modified Rankin scale* wurde von Rankin 1957 eingeführt und von Lindley 1994 modifiziert. Die Skala wurde ursprünglich für Schlaganfallpatienten entwickelt, später jedoch zunehmend auch zur klinischen Beurteilung von Patienten nach SHT benützt. Es handelt sich hierbei um ein leicht anzuwendendes System zur Bewertung der Schwere von Behinderungen, bei dem folgende Punkte vergeben werden:

0 = symptomfrei

1 = geringe Symptome, aber keine Behinderung

2 = geringe Behinderung, selbstständig in allen ATL, aber Einschränkung im Vergleich zu prämorbidem Fähigkeiten

3 = mäßige Behinderung, keine unabhängige Lebensführung, benötigt regelmäßig Hilfe bei einem Teil der ATL, kann aber selbst gehen

4 = schwere Behinderung, keine unabhängige Lebensführung, nicht gehfähig, benötigt regelmäßig Hilfe bei einem Teil der ATL

5 = sehr schwere Behinderung, bettlägerig, inkontinent, vollkommen abhängig, ständige Betreuung in nahezu allen ATL erforderlich

6 = tot

Anhand der vorliegenden medizinischen Dokumentation, insbesondere der Entlassungsbriefe der Akutklinik und der zur Verfügung stehenden CCT und NMR, wurden die folgenden klinischen und radiologischen Parameter erfasst:

- Unfallart: Verkehrsunfall, Sturz, Schlag gegen den Kopf
- Isoliertes SHT oder SHT bei Polytrauma
- Initialer GCS: laut Notarztprotokoll oder laut Arztbrief der Akutklinik
- Dauer der Behandlung auf der Intensivstation
- Diabetes insipidus in der Akutphase
- Initiale Hypotension: Diese wurde angenommen, wenn ein systolischer Blutdruck von <90 mm Hg am Unfallort oder in der Notaufnahme dokumentiert war oder wenn unmittelbar transfusionspflichtige Blutungen vorlagen
- Initiale Hypoxie: Diese wurde angenommen, wenn sie entsprechend dokumentiert war oder wenn die Auffindsituation am Unfallort dafür sprach (Schnappatmung, Atemwegsverlegung)
- Neurochirurgische Intervention: Anlegen einer externen Ventrikeldrainage
- DAI, sub-/epidurale Hämatome, Schädelbasisfraktur, Clivus-/Sellafraktur, Kalottenfraktur, Gesichtsschädelfraktur
- Schädigung des Nervus opticus

### **2.3.1.2 Hormonbestimmungen**

Die Patienten waren am Tag der Untersuchung nüchtern. Bei Patienten, die über Magensonde ernährt wurden, wurde die Ernährung ab 22 Uhr des Vorabends eingestellt.

Für die Stimulationstests wurde ein venöser Zugang jeweils um ca. 7:30 Uhr, 30 Minuten vor der ersten Hormonbestimmung, gelegt. Die Patienten befanden sich während der gesamten Untersuchung in einer liegenden Position in einem ruhigen Raum.

Um ca. 8:00 Uhr erfolgte dann zunächst die Abnahme der basalen Hormone:

- TSH, T3, fT4
- LH, FSH, Testosteron (Männer), Östradiol (Frauen)
- Prolaktin
- IGF-1

Für den GHRH-Arginin-Test wurden zunächst ein Bolus von 50µg GHRH (GHRH Ferring) und anschließend 30 g L-Arginin in 250ml physiologischer Kochsalzlösung verabreicht. Die weiteren Probenentnahmen erfolgten dann nach 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten.

Für den anschließenden ACTH-Test wurden, nach Abnahme des basalen Cortisols, 250 µg ACTH (Synacthen Novartis) als Bolus verabreicht. Die Probenentnahme erfolgte dann nach 30 Minuten.

Im Falle einer insuffizienten corticotropen, thyreotropen oder gonadotropen Achse erfolgte eine Hormonsubstitution abhängig vom klinischen Bild des Patienten und der Beurteilung des Studienarztes, in Abstimmung mit einem Endokrinologen (Prof. G.K. Stalla, München).

Patienten mit corticotroper Insuffizienz erhielten in jedem Falle einen Notfallausweis. Allen Patienten mit Insuffizienz wurden eine endokrinologische Nachsorge empfohlen und entsprechende Adressen mitgeteilt.



## **2.3.2 Visite 2**

### **2.3.2.1 Klinische Daten**

Hier wurden erfasst:

- Zwischenzeitliche Erkrankungen
- Größe, Gewicht, Blutdruck und Herzfrequenz
- *modified Rankin scale*
- Medikation innerhalb der letzten 3 Wochen

### **2.3.2.2 Hormonbestimmungen**

Ein Teil der Patienten war zu diesem Zeitpunkt entlassen, sodass die Visite 2 hierbei im ambulanten Rahmen stattfand.

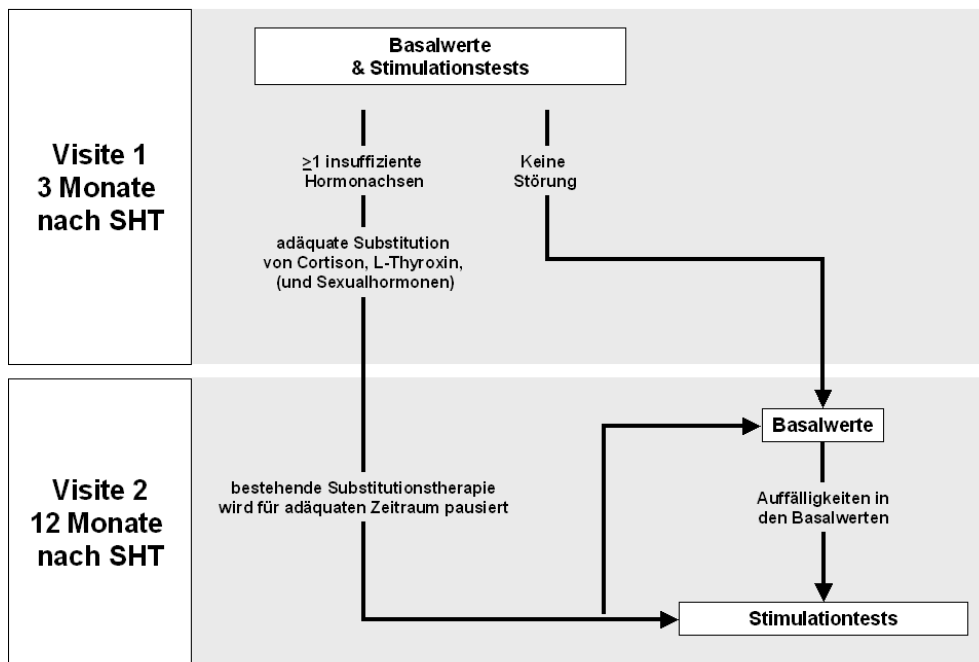
Eine bereits bestehende Hormonsubstitutionstherapie wurde vor den Hormonbestimmungen wie folgt pausiert:

- Hydrocortison 24 Stunden
- Sexualhormone 4 Wochen
- Schilddrüsenhormone 2 Wochen

Es erfolgte eine Bestimmung der basalen Hormone, wie bei Visite 1 beschrieben. Eine Stimulationstestung schloss sich nur an, wenn bei Visite 1 Insuffizienzen festgestellt worden waren oder wenn bei Visite 2 sich Auffälligkeiten in den basalen Hormonwerten ergaben. Stimulationstestung, Hormonsubstitution und Nachsorge erfolgten dann wie bei Visite 1 beschrieben.

Der Studienablauf wird durch Abbildung 1 veranschaulicht:

**Abbildung 1: Studienablauf**



## 2.4 Labormethoden

Das über einen liegenden venösen Zugang entnommene Blut wurde bei 3000 G für 10 Minuten zentrifugiert, das Serum bei  $-20^{\circ}\text{C}$  bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt. GH und IGF-1 wurden mittels Chemolumineszenz mit dem Nichols Advantage System (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, CA, USA) gemessen. Die übrigen Hormone wurden mittels Elektrochemolumineszenz mit dem Elecsys 2010 Analyzer (Roche Diagnostics, Basel, Schweiz).

Die maximalen Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizienten bei unterschiedlichen Hormonkonzentrationen waren wie folgt:

GH: 8% und 12%, IGF-1: 5% und 7%, TSH: 9% und 9%, T3: 5% und 5%, fT4: 3% und 7%, LH: 2% und 5%, FSH: 2% und 5%, Östradiol: 6% und 6%, Testosteron: 5% und 7%, Prolaktin: 3% und 4%, Cortisol: 3% und 5%.

## 2.5 Definition der Hypophyseninsuffizienz / Hyperprolaktinämie

Folgende Kriterien zur Diagnose einer Hypophyseninsuffizienz oder Hyperprolaktinämie wurden festgelegt:

### Corticotrope Achse

Ein Cortisol von  $<18,1 \mu\text{g/dl}$  nach Stimulation wurde als Hypocortisolismus klassifiziert; ein basales oder stimuliertes Cortisol von  $>18,1 \mu\text{g/dl}$  wurde als normal gewertet.

### Somatotrope Achse:

Ein maximaler GH Anstieg von  $<9 \text{ ng/ml}$  wurde als Hinweis auf eine Beeinträchtigung der somatotropen Achse gewertet.

### Thyreotrope Achse

Ein sekundärer Hypogonadismus wurde angenommen, wenn  $\text{fT4} <0,93 \text{ ng/dl}$  betrug und TSH dabei nicht erhöht war. Bei Patienten, die Phenytoin oder Carbamazepin erhielten, wurde ein solcher Befund nicht als sekundäre Hypothyreose gewertet (vgl. Diskussion).

### Gonadotrope Achse

Ein sekundärer Hypogonadismus bei Männern wurde angenommen, wenn der Testosteronwert  $<3,5 \mu\text{g/l}$  betrug und gleichzeitig die Gonadotropine nicht erhöht waren. Bei Frauen wurde ein sekundärer Hypogonadismus angenommen entweder bei Ausbleiben der Regelblutung nach dem Trauma bei prämenopausalen Frauen oder bei unangemessen niedrigen Gonadotropinen bei postmenopausalen Frauen.

### Hyperprolaktinämie

Eine Hyperprolaktinämie wurde bei Werten von über  $25 \text{ ng/ml}$  diagnostiziert. Prolaktin steigernde Medikamente wurden dokumentiert.

### Diabetes insipidus

Eine Trinkmenge von  $>2,5 \text{ l}$  oder eine unerklärte Polyurie waren Anlass für eine erweiterte Diagnostik nach Standardkriterien (Jockenhövel, 2002).

## **2.6 Statistik**

Alle Daten sind, wenn nicht anders gekennzeichnet, als Mittelwerte  $\pm$ Standardabweichung angegeben. Für den Vergleich zweier Patientengruppen wurde, wenn nicht anders gekennzeichnet, der zweiseitige t-Test verwendet. Korrelationen wurden mittels des Spearmanschen Korrelationskoeffizienten bestimmt. Als Statistikprogramm wurde SPSS 12.0 verwendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

#### 3.1.1 Screening und Ausschlussgründe

Insgesamt wurden innerhalb des Rekrutierungszeitraums 220 Patienten hinsichtlich einer möglichen Studienteilnahme geprüft.

Häufigste Gründe für nicht erfolgten Einschluss waren:

Alter >65 oder <18	41
Studie generell abgelehnt	20
Wohnort zu weit entfernt	19
Alkoholabusus	19
SHT vor mehr als 3 Monaten	14
Vorzeitige Entlassung	9
Begleiterkrankungen	4
BMI	2
Sonstige Gründe	14

Insgesamt konnten 78 Patienten für die Studie rekrutiert werden.

#### 3.1.2 Demographische Daten

Es wurden 52 Männer und 26 Frauen untersucht. Das durchschnittliche Alter betrug 36 Jahre, Männer und Frauen waren dabei im Mittel gleich alt. Die Altersverteilung der Studienpopulation zeigt einen Gipfel bei den unter 30Jährigen, entsprechend der bekannten Häufung der SHT in dieser Altersgruppe. Der zweite typische Altersgipfel im höheren Lebensalter (National Trauma Data Bank Report, 2007) wird aufgrund des gewählten Altersfensters der vorliegenden Untersuchung hingegen nicht erkennbar.

### 3.1.3 Klinische Daten

Es konnten nicht alle ursprünglich vorgesehenen Daten hinsichtlich der Akutphase erfasst werden, da die Arztbriefe der zuweisenden Akutkliniken oftmals lückenhaft waren.

Die Ursache des SHT ließ sich jedoch in allen Fällen dokumentieren:

- 53 Patienten hatten einen Verkehrsunfall
- 20 Patienten hatten sich ein SHT durch Sturz zugezogen
- 5 Patienten hatten einen Schlag auf den Kopf erlitten

Der initiale GCS konnte bei 63 Patienten eruiert werden. Der Median lag hier bei 6 Punkten. Die Schweregrade, graduiert nach initialem GCS, waren wie folgt verteilt:

- 41 schwere SHT
- 8 mittelschwere SHT
- 14 leichte SHT

Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass der primäre GCS nicht die in den ersten Tagen aufgetretenen Sekundärschäden widerspiegelt, die insbesondere durch zunehmenden Hirndruck entstehen: So verschlechterte sich bei den 14 Patienten mit einem leichten SHT nach GCS-Graduierung die Hälfte der Patienten neurologisch innerhalb der ersten Tage nach dem Trauma. Häufigste Ursache war Hirndruck aufgrund von Hirnödem oder -blutung.

Hinweise auf eine zusätzliche Hypoxie ergaben sich bei 10 Patienten (12,8%), auf eine hypotensive Kreislaufsituation bei 15 Patienten (19,2%); bei 8 Patienten (10,3%) lag vermutlich beides vor.

Ob und wie lange eine Behandlung auf der Intensivstation erfolgt war, konnte bei 77 Patienten erfasst werden. Die durchschnittliche Behandlungsdauer lag hier bei 28,9 Tagen, mit einem Maximum von 69 Tagen. Die Behandlungsdauer der schweren und mittelschweren SHT unterschied sich dabei nicht ( $33,6d \pm 15,2$  und  $33,6d \pm 19,4$ ), die der leichten SHT lag bei  $14,4d \pm 15,2$ . Bei 10 Patienten (12,8%) war in der Akutphase ein Diabetes insipidus dokumentiert worden. Bemerkenswert ist, dass dieser, bis auf eine Ausnahme, ausschließlich bei Patienten mit einem initialen GCS von  $<9$  auftrat ( $p=0,1$ ; Chi-Quadrat-Test). Lediglich ein Patient mit Diabetes insipidus hatte einen initialen GCS von 14, hatte dann jedoch ein erhebliches Hirnödem mit Intensivpflichtigkeit entwickelt.

Die Verletzungen des Gehirns und des knöchernen Schädels konnten anhand radiologischer Vorbefunde sowie des vorliegenden Bildmaterials erfasst werden. Intrakranielle Verletzungen und Schädelfrakturen gliederten sich dabei, geordnet nach Häufigkeit, wie folgt auf:

- Kontusionsblutungen (meist frontal) bei 50 Patienten (64%)
- Traumatische SAB bei 45 Patienten (58%)
- Sub- oder Epiduralhämatome bei 36 Patienten (46%)
- DAI bei 34 Patienten (44%)
- Gesichtsschädelfrakturen bei 28 Patienten (36%)
- Schädelbasisfrakturen bei 28 Patienten (36%)
- Kalottenfrakturen bei 24 Patienten (31%)

Bei 3 Patienten (3,9%) lag eine Schädelbasisfraktur mit Beteiligung des Clivus oder der Sella turcica vor. Bei 36 Patienten (46%) fand sich ein zusätzliches Polytrauma.

Fünfundvierzig Patienten (57,7%) hatten eine EVD erhalten. Quantitative Ergebnisse intrakranieller Druckmessungen wurden in nur wenigen Arztbriefen mitgeteilt und zudem häufig als artefaktbelastet gekennzeichnet, sodass eine Auswertung in dieser Arbeit nicht sinnvoll erschien.

## **3.2 Prävalenz der Hypophyseninsuffizienz nach 3 und 12 Monaten**

### **3.2.1 Visite 1**

Bei Visite 1 konnten bei einem Patienten nur basale Hormonwerte erfasst werden, da er eine Stimulationstestung ablehnte. Die corticotropen und somatotropen Achsen konnten daher nur bei 77 Patienten beurteilt werden. Die Beurteilung der thyreotropen Achse war bei einem Patienten nicht möglich, da die vorbestehende Substitution mit L-Thyroxin nicht pausiert worden war.

Vierundvierzig Patienten (58%) zeigten Einschränkungen wenigstens einer Hormonachse. Ein sekundärer Hypogonadismus fand sich bei 24 von 74 Patienten (32%), bei 3 prämenopausalen Frauen lagen keine Informationen über das Vorhandensein einer regelmäßigen Periodenblutung vor.

Ein Hypocortisolismus fand sich bei 15 von 77 Patienten (19%), eine gestörte Wachstumshormonsekretion bei 7 von 77 Patienten (9%), eine sekundärer Hypothyreoidismus bei 6 von 77 Patienten (8%).

Acht Patienten hatten eine kombinierte Störung zweier Hormonachsen:

Vier corticotrop und gonadotrop, 3 somatotrop und gonadotrop, 1 thyreotrop und somatotrop. In allen anderen Fällen war jeweils nur eine Achse betroffen.

Sechzehn Patienten zeigten eine Hyperprolaktinämie, 7 davon nahmen Hyperprolaktinämie-induzierende Medikamente. Ein Diabetes insipidus wurde nicht beobachtet.

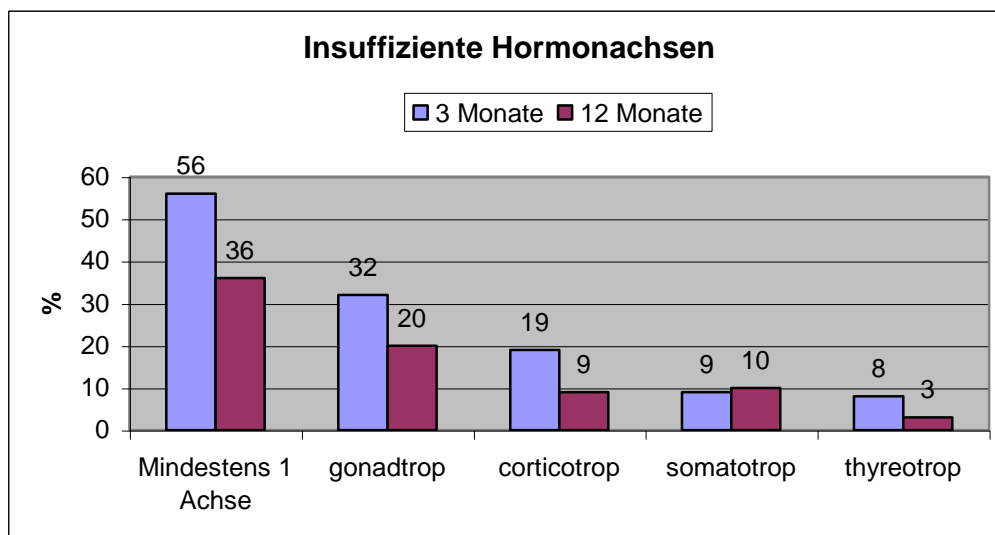
### **3.2.2 Visite 2**

Es nahmen 70 Patienten an der Visite 2 teil, 8 Patienten hatten eine erneute Hormonuntersuchung abgelehnt. Stimulationstests konnten bei 32 Patienten durchgeführt werden. Fünfundzwanzig von 70 Patienten (36%) zeigten zu diesem Zeitpunkt eine Störung mindestens einer Hormonachse. Nur bei 3 Patienten waren 2 Achsen betroffen. Die prozentuale Verteilung ist der Gesamtübersicht (Abbildung 2)



über die Ergebnisse beider Visiten zu entnehmen. Prolaktin war bei 10 Patienten erhöht, 4 davon nahmen Hyperprolaktinämie-induzierende Medikamente. Ein DI wurde nicht beobachtet.

**Abbildung 2:** Verteilung der insuffizienten Hormonachsen zu den Zeitpunkten 3 und 12 Monate nach SHT



Angaben jeweils in Prozent.

### 3.3 Verlauf zwischen 3 und 12 Monaten

#### 3.3.1 Gesamtbetrachtung

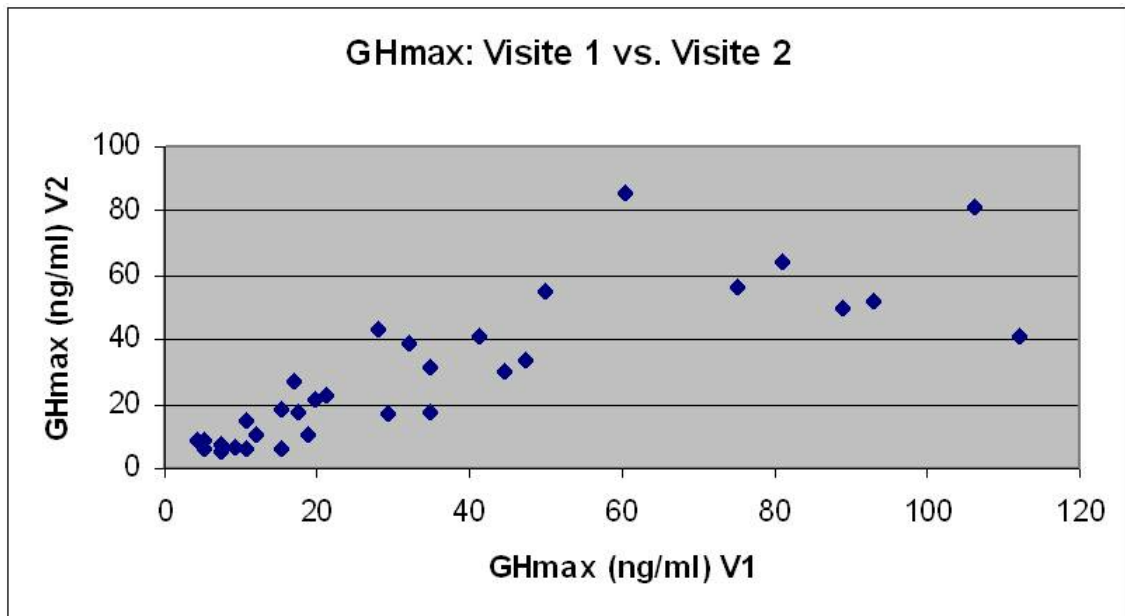
Die Verläufe der HVI zwischen 3 und 12 Monaten sind detailliert in Tabelle 2 wiedergegeben.

**Tabelle 2:** Veränderungen der beobachteten Insuffizienzen über den Beobachtungszeitraum

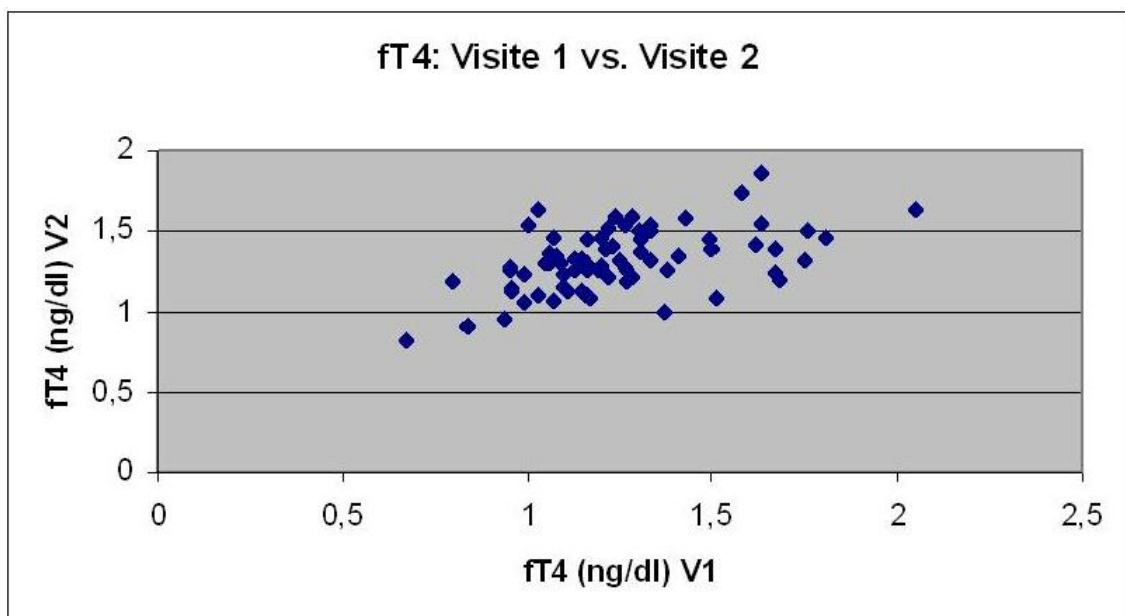
Veränderungen bei Visite 2	Irgendeine Insuffizienz	Sekundärer Hypogonadismus	Hypocortisolismus	Stimuliertes GH $\leq$ 9 ng/ml	Sekundärer Hypothyreoidismus
Vorher pathologisch, jetzt normalisiert	20/40	14/23	11/14	1/5	1/3
Unverändert pathologisch	20/40	9/23	3/14	4/5	2/3
Vorher normal, jetzt pathologisch	5/30	5/42	3/31	3/27	0/67
Unverändert normal	25/30	37/42	28/31	24/27	67/67

Im Weiteren wird im Einzelnen gezeigt, inwieweit die jeweiligen Hormonwerte nach 3 und 12 Monaten korrelierten. Wie die folgenden Grafiken verdeutlichen, korrelierten die Werte von GHmax (n=32, r=0,83, p<0.0001; Abbildung 3), fT4 (n=70, r=0,51, p<0,0001; Abbildung 4) und Testosteron (n=46, r=0,59, p<0,0001; Abbildung 5) über die Zeit jeweils gut, die stimulierten Cortisolwerte (n=33, r=0,13, p=ns; Abbildung 6) hingegen nicht.

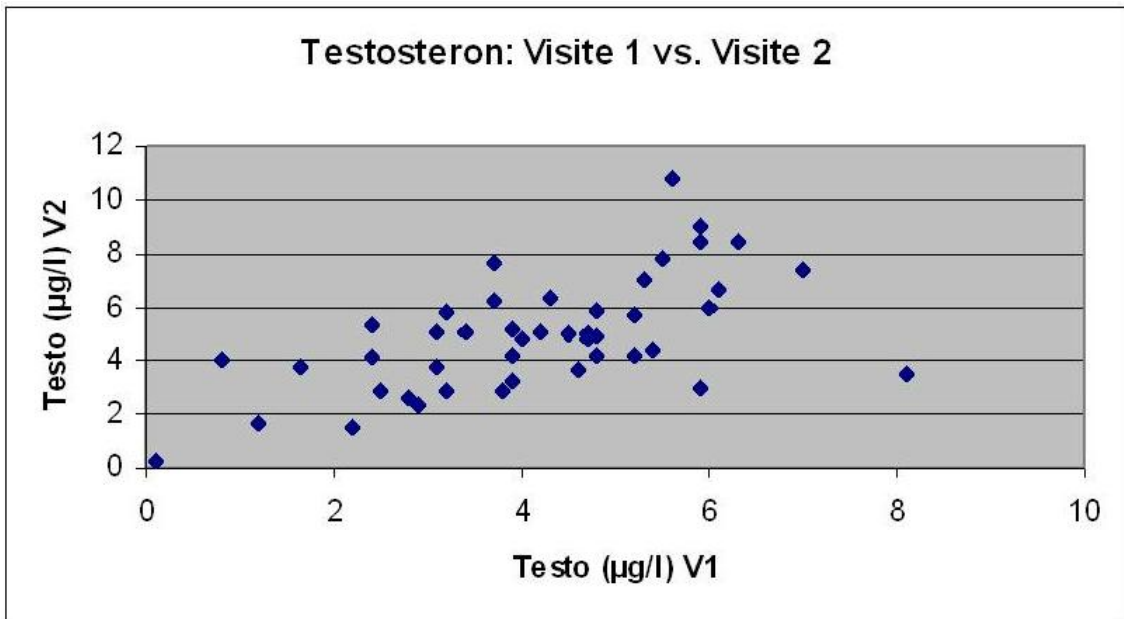
**Abbildung 3:** Korrelation der Wachstumshomonwerte nach Stimulation zu den Zeitpunkten 3 und 12 Monate nach SHT



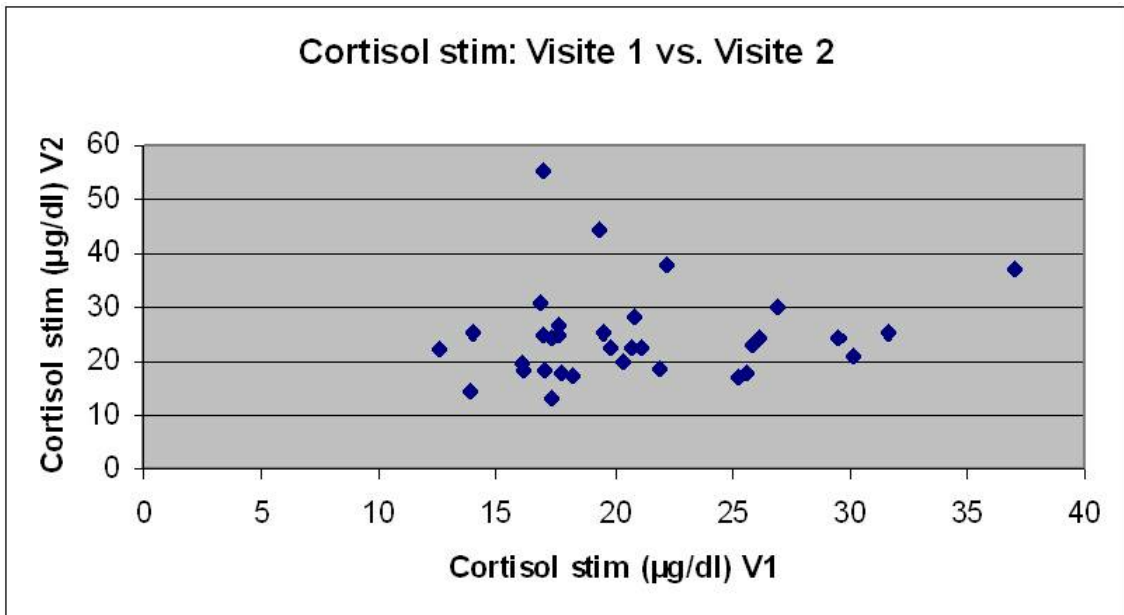
**Abbildung 4:** Korrelation des fT4 zu den Zeitpunkten 3 und 12 Monate nach SHT



**Abbildung 5:** Korrelation des Testosterons zu den Zeitpunkten 3 und 12 Monate nach SHT



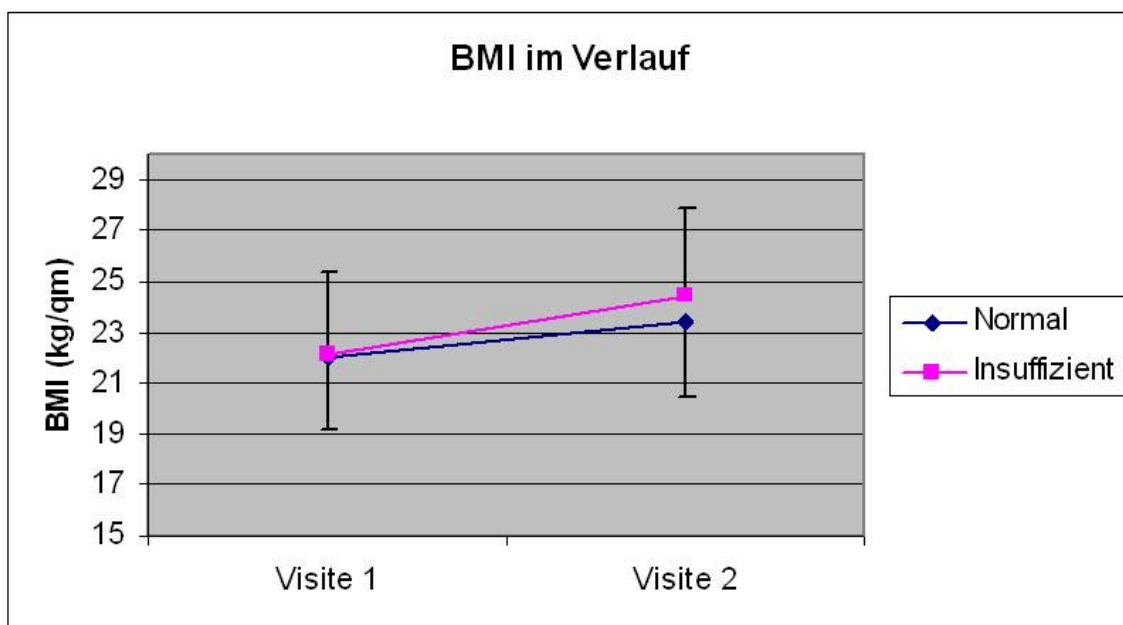
**Abbildung 6:** Korrelation des Cortisols nach Stimulation zu den Zeitpunkten 3 und 12 Monate nach SHT



Weder bei Visite 1 noch bei Visite 2 zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen insuffizienten und suffizienten Patienten hinsichtlich der Prävalenz einer nicht-medikamentös bedingten Hyperprolaktinämie.

Alle Patienten waren bei Studienaufnahme stationäre Patienten, ein Großteil der Patienten konnte vor der Visite 2 entlassen werden. Die stationäre Gesamtbehandlungsdauer war in der Gruppe mit normaler Hypophysenfunktion niedriger ( $85 \pm 61,9$  d vs.  $112,8 \pm 89,0$  d), der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Alle Patienten nahmen im Verlauf der Studie signifikant an Gewicht zu (mittlerer BMI-Zuwachs  $1,69 \pm 1,98$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ; Abbildung 7). Es zeigte sich ein leichter Unterschied an BMI-Zuwachs zwischen insuffizienten und suffizienten Patienten, dieser war jedoch nicht signifikant.

**Abbildung 7:** Verlauf des BMI bei Patienten mit und ohne Insuffizienz



Hier ist der BMI-Verlauf bei Patienten mit und ohne Insuffizienz dargestellt, beide Gruppen zeigen einen BMI-Zuwachs. Der Zuwachs war bei den Patienten mit Insuffizienz etwas größer, der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

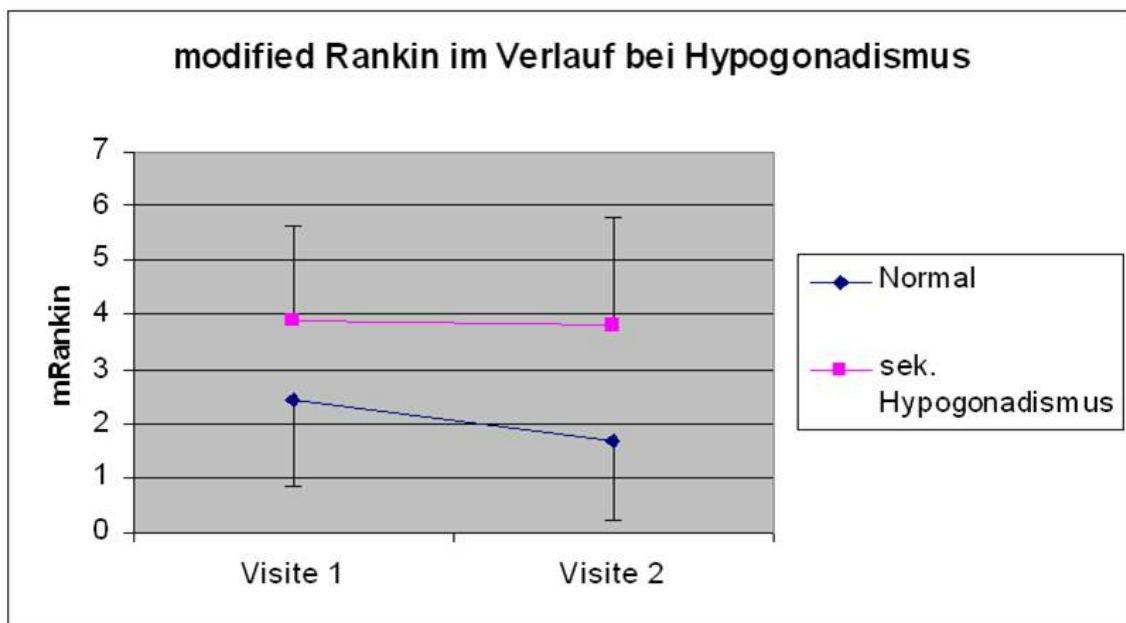
In der *modified Rankin scale* besserten sich ebenfalls alle Patienten, der Unterschied zwischen suffizienten und insuffizienten Patienten war bei beiden Visiten nicht signifikant (nicht gezeigt).

### 3.3.2 Spezifische Aspekte einzelner Achsen

#### 3.3.2.1 Gonadotrope Achse

Betrachtet man die Patienten mit Hypogonadismus, so zeigen sich zu beiden Zeitpunkten signifikante Unterschiede in der *modified Rankin scale* (Visite 1:  $3,9 \pm 1,7$  vs.  $2,4 \pm 1,6$ ,  $p < 0,001$ ; Visite 2:  $3,8 \pm 2,0$  vs.  $1,7 \pm 1,5$ ,  $p = 0,0001$ ; Abbildung 8).

**Abbildung 8:** Klinische Besserung bei Patienten mit und ohne sekundären Hypogonadismus

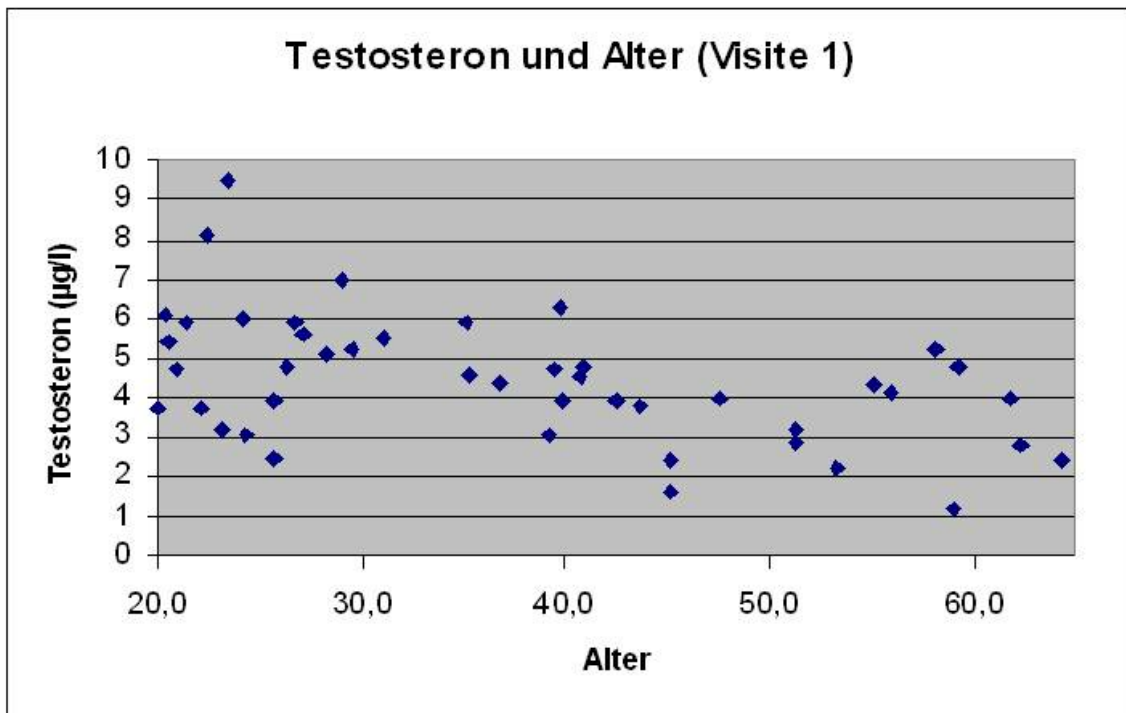


Gezeigt ist der Verlauf der *modified Rankin scale* in den beiden Gruppen; es ist der klinisch sehr deutliche Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu beachten: ein Wert von 4 entspricht einer schweren, ein Wert von 2 einer geringen Behinderung.

Auch die klinische Besserung, d.h. der Abfall in der *modified Rankin scale*, war bei hypogonaden Männern signifikant geringer ( $-0,3$  vs.  $-1,2$ ;  $p = 0,036$ ) und die stationäre Behandlungsdauer länger ( $125,7 \pm 90,8$  d vs.  $89,2 \pm 71,5$  d;  $p = 0,05$ ). Der BMI zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Eine negative Korrelation der Testosteronspiegel mit dem Alter ist bekannt; auch in der vorliegenden Untersuchung zeigt sich dieser Zusammenhang (n=51, r=0,32, p=0,02; Abbildung 9).

**Abbildung 9:** Altersabhängigkeit des Testosteronspiegels vom Alter



Die Abbildung zeigt eine leichte Abnahme des Testosteronspiegels von Männern mit zunehmendem Alter.

Prolaktin kann die gonadotrope Achse supprimieren, es zeigte sich jedoch zu beiden Zeitpunkten keinerlei Korrelation zwischen Hyperprolaktinämie und sekundärem Hypogonadismus.

### 3.3.2.2 Somatotrope Achse

Die Stimulierbarkeit der GH-Achse nimmt mit zunehmendem Alter und BMI ab.

In der vorliegenden Untersuchung waren die Patienten mit eingeschränkter Stimulierbarkeit der GH-Achse zu beiden Zeitpunkten älter und hatten einen höheren

BMI (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Zusammenhang eingeschränkter Stimulierbarkeit der Wachstumshormonachse mit dem Alter oder dem BMI

	Visite 1 (mit vs. ohne GHD)	Visite 2 (mit vs. ohne GHD)
BMI (kg/qm)	25,2 ± 4,2 vs. 21,7 ± 2,8 (p=0,0042)	27,5 ± 2,4 vs. 23,3 ± 3 (p=0,001)
Alter (a)	54 ± 5,9 vs. 34,2 ± 14,5 (p=0,0006)	52,5 ± 8,9 vs. 33,9 ± 14,2 (p=0,001)

Gezeigt werden die Unterschiede in BMI und Alter in den Gruppen der Patienten mit und ohne GHD zu beiden Visitenzeitpunkten. Zu beiden Zeitpunkten waren BMI und Alter in der GHD-Gruppe signifikant höher.

Es fand sich bei beiden Visiten hingegen kein signifikanter Unterschied des IGF-1-SDS.

Unsere Daten wurden mit den Ergebnissen des GHRH-Arginin-Tests an einer alters- und BMI-entsprechenden Kontrollgruppe von 38 gesunden Probanden (25 Männer, 13 Frauen, mittleres Alter 36,4 Jahre) verglichen (Schneider, 2006). In der Kontrollgruppe hatte lediglich 1 Proband (2,6%) ein GHmax von <9 ng/ml, allerdings war der Unterschied zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe nicht signifikant.

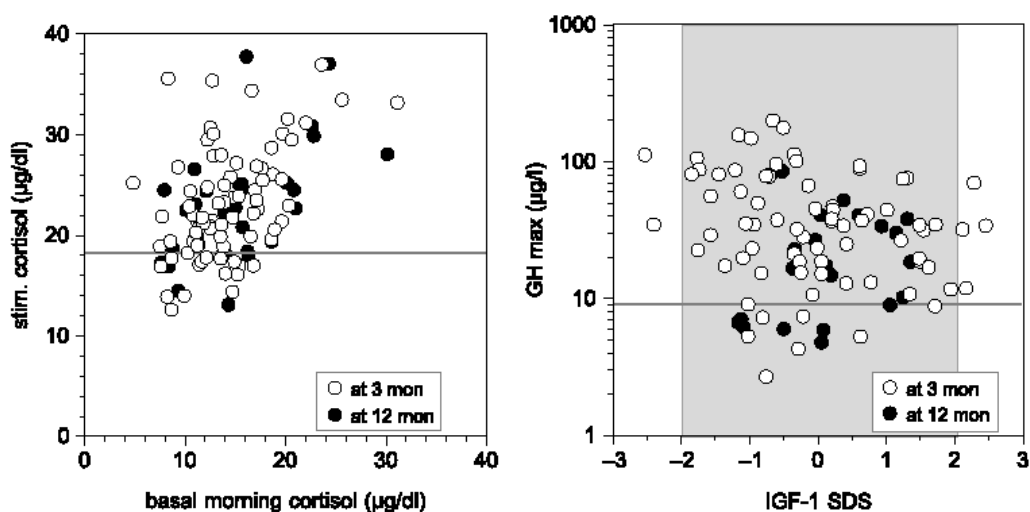
### 3.4 Prädiktiver Wert der basalen Hormonmessungen

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf Visite 1, da bei Visite 2 zu wenige Stimulationstests durchgeführt wurden, um die Frage nach dem prädiktiven Wert basaler Hormonmessungen beantworten zu können.

Weder das basale Morgencortisol noch IGF-1 korrelierten gut mit den Ergebnissen der Stimulationstests (Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Korrelation der basalen Hormonwerte mit den Ergebnissen der Stimulationstests



Die linke Grafik zeigt die schwache Korrelation des basalen Morgencortisols mit dem Cortisol nach Stimulation mit ACTH, jeweils zu den beiden Visitenzeitpunkten. Die quere Linie bezeichnet den von uns benutzten cut-off im ACTH-Kurztest (18,1 µg/dl). In der rechten Grafik sind die maximal gemessenen Wachstumshormonwerte logarithmisch gegen die basalen IGF-1 Werte aufgetragen. Die quere Linie bezeichnet wieder den cut-off im GHRH-Arginin-Test (9 µg/l), der Graubereich spiegelt die normwertigen IGF-1 Werte wieder; es zeigt sich unmittelbar, dass alle Patienten mit GHD ein normwertiges IGF-1 hatten (Abbildungen aus: Schneider, H.J., Schneider, M. et al., 2006).

Die ROC-Analyse ergab eine Sensitivität des Morgencortisols hinsichtlich einer insuffizienten Stimulierbarkeit des Cortisols im ACTH-Kurztest von 90% bei einem cut-off von 15,4 µg/dl und eine Spezifität von 90% bei einem cut-off von 9,3 µg/dl.

Für IGF-1 konnte eine Sensitivität von 90% für einen cut-off von 0,6 SDS und eine Spezifität von 90% für einen cut-off von -1,6 SDS gezeigt werden.

Legt man diese Parameter zu Grunde, so fanden sich bei 43 von 78 Patienten mindestens eine Auffälligkeit (basales Morgencortisol <9,3 µg/dl oder fT4 <0,93 ng/dl oder Testosteron <3,5 µg/l bei Männern bzw. eine Amenorrhoe bei Frauen oder IGF-1 <-1,6 SDS). Von diesen 43 Patienten hatten 36 Patienten eine isolierte oder kombinierte HVI nach Stimulationstestung (positiver prädiktiver Wert: 83,7%). Von den 35 Patienten mit normalen Basalwerten zeigten sich 27 auch in den Stimulationstests unauffällig (negativer prädiktiver Wert: 77,1%).

Dies ergibt eine Sensitivität von 81,8% und eine Spezifität von 79,4% für diese Herangehensweise.

Allerdings wären bei diesem Ansatz 5 von 15 (33,3%) der Patienten mit einem insuffizienten Anstieg im ACTH-Test sowie 3 von 7 (42,9%) der Patienten mit einem insuffizienten Anstieg des GH im GHRH-L-Arginin-Test aufgrund „unauffälliger“ basaler Hormonwerte nicht einer Stimulationstestung zugeführt worden.

### **3.5 Mögliche Prädiktoren einer posttraumatischen Hypophyseninsuffizienz**

Bei der Auswertung hinsichtlich potenzieller Prädiktoren wurden folgende Gesichtspunkte berücksichtigt:

- Da ein sekundärer Hypogonadismus auch durch eine schwere Erkrankung per se ausgelöst werden kann und möglicherweise nicht ein spezifisches Problem nach SHT darstellt, wurde dieser gesondert analysiert
- Hinsichtlich der somatotropen und corticotropen Achse wurde auf eine gesonderte Analyse verzichtet, da die Prävalenz bei Visite 2 aufgrund der geringen Anzahl der Stimulationstests unterschätzt sein dürfte und viele Werte fehlen
- Eine gesonderte Analyse der thyreotropen Achse erfolgte wegen der insgesamt geringen Zahl der betroffenen Patienten ebenfalls nicht
- Da es in diesem Teil der Arbeit um eine rein explorative Fragestellung geht, erfolgte keine statistische Korrektur bei multiplen Analysen

Betrachtet man die Gruppe der Patienten mit HVI über den gesamten Beobachtungszeitraum, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zur Gruppe der Patienten mit normaler Hypophysenfunktion hinsichtlich

- Alter
- Geschlecht

- Unfallart (Anteil der Verkehrsunfälle)
- Initialem GCS
- Dauer der Intensivbehandlung.

Betrachtet man jedoch die Gruppe der Patienten mit Hypogonadismus, so ergeben sich zumindest für den initialen GCS und die Dauer der Intensivbehandlung signifikante Unterschiede zu Patienten ohne Hypogonadismus (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Mögliche Prädiktoren für sekundärem Hypogonadismus

Parameter	Status	3 oder 12 Monate nach SHT	
		ACTH, TSH, LH/FSH oder GH	LH/FSH
Alter (Jahre)	normal	32,4	36,8
	insuffizient	38	34,6
	p	ns	ns
Geschlecht (% Anteil männlich)	normal	72	70
	insuffizient	60	60
	p	ns	ns
Unfallart (% Anteil VU)	normal	67	63
	insuffizient	62	76
	p	ns	ns
GCS	normal	7,9	<b>8,6</b>
	insuffizient	7	<b>5,4</b>
	p	ns	<b>0,005</b>
Dauer Intensivbehandlung (Tage)	normal	29	<b>27,4</b>
	insuffizient	33	<b>38</b>
	p	ns	<b>0,01</b>

Hier wird die Gesamtgruppe der Patienten, die irgendeine Insuffizienz zeigten (Spalte „ACTH, TSH, LH/FSH oder GH“) mit der Gruppe der Patienten mit sekundärem Hypogonadismus verglichen (Spalte „LH/FSH“).

In der Tabelle 5 ist das Vorhandensein einer Hypophyseninsuffizienz in Abhängigkeit von differenzierteren klinischen und radiologischen Befunden dargestellt. Dabei wurden Patienten mit Hypophyseninsuffizienz noch in Patienten mit und ohne Hypogonadismus unterschieden.

**Tabelle 5:** Klinische oder radiologische Faktoren und Hypophyseninsuffizienz

Klinischer oder radiologischer Faktor		3 oder 12 Monate nach SHT			n
		ACTH TSH LH/FSH oder GH	ACTH TSH oder GH	LH/FSH	
Transienter DI	n	60	41	32	68
	j	80	30	70	10
	p	ns	ns	<b>0,029</b>	
Hypoxie	n	60	43	33	68
	j	80	20	70	10
	p	ns	ns	<b>0,015</b>	
Hypotension	n	63	42	36	67
	j	64	27	45	11
	p	ns	ns	ns	
Polytrauma	n	60	45	28	42
	j	69	33	51	36
	p	ns	ns	<b>0,034</b>	
Externe Ventrikeldrainage	n	52	45	16	33
	j	71	36	56	45
	p	ns	ns	<b>&lt;0.0001</b>	

Optikusläsion	n	61	38	39	72
	j	83	67	33	6
	p	ns	ns	ns	
Diffuser Axonschaden	n	54	46	28	41
	j	73	32	51	37
	p	<b>0,039</b>	ns	<b>0,017</b>	
Gesichtsschädelfraktur	n	62	36	42	50
	j	64	46	29	28
	P	ns	ns	ns	
Schädelbasisfraktur	n	59	28	43	46
	j	69	56	32	32
	p	ns	<b>0,007</b>	ns	
Kalottenfraktur	n	69	42	48	52
	j	50	36	20	26
	p	ns	ns	<b>0,019</b>	
Sub-/ Epiduralhämatom	n	59	32	36	37
	j	66	46	41	41
	p	ns	ns	ns	

Hier wurde bei jedem einzelnen klinischen oder radiologischen Faktoren differenziert zwischen der Gesamtgruppe der Patienten mit Hypophyseninsuffizienz und deren Subgruppen mit und ohne sekundärem Hypogonadismus. Angaben in Prozent; n=nein, j=ja (modifiziert aus: Schneider, M., Schneider, H.J. et al., 2008).

Zusammengefasst kommen bei Patienten mit sekundärem Hypogonadismus in der Anamnese häufiger transienter DI, Hypoxie, Polytrauma, EVD und DAI vor; überraschenderweise aber weniger Kalottenfrakturen. In der Gesamtgruppe, d.h. bei Patienten mit mindestens einer Insuffizienz, scheint ein Zusammenhang mit Schädelbasisfrakturen und einem DAI möglich.

### **3.6 Effekte einer Hormonsubstitution bei partieller Insuffizienz anhand einer Kasuistik**

Die klinischen Effekte einer Hormonsubstitution waren nicht primärer Bestandteil dieser Untersuchung und wurden daher nicht systematisch erfasst. Dennoch sollen die bei der Hormonsubstitution gemachten klinischen Beobachtungen hier am Beispiel der Hydrocortisonsubstitution kurz dargestellt werden.

Nicht alle der partiell corticotrop insuffizienten Patienten wurden im Rahmen der Screening-Untersuchung mit Hydrocortison substituiert, da die Patienten z.T. klinisch keinerlei Cortisolmangelsymptome zeigten und überdies die Indikation zur Substitution bei partieller Insuffizienz unklar ist (vgl. Diskussion). Insgesamt wurde bei 10 Patienten eine Substitution begonnen, die in 4 Fällen eine deutliche Besserung des klinischen Zustands erbrachte, sodass hier ex juvantibus eine klinische Bedeutung der partiellen Insuffizienz anzunehmen war.

#### Fallbeispiel:

Bei einer 27jährigen Jurastudentin mit einem SHT Grad III (initialer GCS 5) durch PKW-Unfall war in der Phase der intensivmedizinischen Behandlung ein Diabetes insipidus diagnostiziert worden, die Patientin wurde zeitweise mit Vasopressin analog behandelt. Bei der Übernahme in unsere Klinik bestand kein DI mehr. Klinisch-neurologisch fielen über die nächsten Wochen eine ausgeprägte Verlangsamung sowie deutliche Aufmerksamkeitsstörungen und eine depressive Stimmungslage auf, - Symptome, die sich nur sehr langsam besserten. Bei Visite 1 war im ACTH-Test ein subnormaler Anstieg des Cortisols von 9,9 µg/dl auf 14,0 µg/dl festgestellt worden. Angesichts ungewöhnlich ausgeprägter kognitiver Einschränkungen wurde eine Hydrocortisonsubstitution mit einer Tagesdosis von 25 mg begonnen. Innerhalb von 1-2 Tagen kam es daraufhin zu einer erheblichen Besserung der psychomotorischen Verlangsamung und der Aufmerksamkeitsstörungen. Die Dosis konnte im Verlauf der Behandlung auf 20 mg reduziert werden; bei Visite 2 zeigte sich ein nun normaler ACTH-Test; Hydrocortison wurde abgesetzt.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Basales Screening und Stimulationstests**

#### **4.1.1 Basales Screening**

Zweck der basalen Hormonuntersuchungen war, diese auf ihre Verwendbarkeit als Screening-Untersuchung zu testen. Hier hat sich jedoch gezeigt, dass weder IGF-1 noch das Morgencortisol in der untersuchten Population geeignete Parameter sind, eine corticotrope oder somatotrope Insuffizienz auszuschließen, wie dies auch für andere Populationen gezeigt worden war (van Aken, 2005). Daher sind für beide Achsen weitere Stimulationstests notwendig. Für die Beurteilbarkeit der gonadotropen Achse sind, bei Frauen in Zusammenschau mit der Zyklusphase, die basalen Hormone ausreichend; dies gilt ebenso für die thyreotrope Achse (van Aken, 2006).

#### **4.1.2 Stimulationstests**

Goldstandard sowohl für die somatotrope als auch für die corticotrope Achse ist der Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT; Schneider, 2007a). Testprinzip ist hier die Erzeugung einer Hypoglykämie (Ziel: Blutzucker von  $<40$  mg/d oder klinische Symptome einer Hypoglykämie wie Schwitzen, Zittern, Unruhe, Tachykardie), die einen starken Reiz für die Ausschüttung insulinantagonistisch wirkender Hormone darstellt (GH, Cortisol). Diagnostisch für einen Wachstumshormonmangel ist ein GH von  $<3$  ng/ml (Growth Hormone Research Society, 1998), für einen Hypocortisolismus ein Cortisol von  $<500$  nmol/l (van Aken, 2005). Da der Test eine gewisse Mitarbeit des Patienten verlangt (Mitteilung von Symptomen), bei Epilepsie als kontraindiziert gilt und bei hirngeschädigten Patienten grundsätzlich von einem erhöhten Anfallsrisiko auszugehen ist, wurde er in der vorliegenden Studie nicht verwendet. Es sei an dieser Stelle jedoch darauf hingewiesen, dass andere Arbeitsgruppen trotz der Gefahr epileptischer Anfälle sogar bei Patienten mit symptomatischer Epilepsie diesen Test offensichtlich ohne Komplikationen verwendet haben: So haben beispielsweise Kelly et al. (2000) vor dem IHT lediglich die Adäquatheit der Serumspiegel der Antiepileptika bei Patienten mit bekannter Epilepsie vorausgesetzt.

Wir haben uns stattdessen zur Bestimmung der somatotropen Achse für den GHRH-L-

Arginin-Test entschieden, der eine gute Alternative darstellt (Aimaretti, 1998; Biller, 2002). Ein Nachteil dieses Tests ist allerdings das fehlende Erfassen hypothalamisch bedingter Wachstumshormonmängel. Hypothalamische Läsionen könnten jedoch bei einem Teil der SHT-Patienten Ursache für einen Wachstumshormonmangel sein, sodass in der vorliegenden Arbeit die Prävalenz des Wachstumshormonmangels möglicherweise unterschätzt wird.

Für die corticotrope Achse verwendeten wir den ACTH-Kurztest, der als zuverlässiger Ersatz für den IHT gilt (Lindholm, 1987). Da nach einigen Wochen eines ACTH-Mangels die NNR atrophiert, lässt sich auch ein sekundärer Hypocortisolismus mit dieser Methode nachweisen. Der von uns gewählte cut-off von 18,1 µg/dl (500 nmol/l) ist eher konservativ; einige Autoren empfehlen den sensitiveren cut-off von 21,7 µg/dl (600 nmol/l) (Abdu, 1999).

## **4.2 Interpretation der gemessenen Hormonwerte**

### **4.2.1 Gonadotrope Achse**

Es wurde eine hohe Prävalenz an gonadotropen Insuffizienzen zum Zeitpunkt 3 Monate gefunden. Prolaktin kann die gonadotrope Achse supprimieren. Der Hypogonadismus korrelierte in der vorliegenden Studie jedoch nicht mit einer Hyperprolaktinämie. Es ist bekannt, dass schwere Erkrankungen zum Hypogonadismus führen können (Woolf, 1985; Niermann, 1999). Ursächlich ist dabei wohl eine Suppression der Gonadotropine und nicht ein Mangel der Sexualsteroid-bindenden Globuline, wie er etwa im Rahmen einer Hypoproteinämie denkbar wäre (Woolf, 1985). Endogene Opiate, Dopamin sowie Interleukin-1 scheinen hier eine Rolle zu spielen (van den Berghe, 2000). In der vorliegenden Studie hatte sich ein klarer Zusammenhang des sekundären Hypogonadismus mit Zeichen, die für ein besonders schweres SHT sprechen, gezeigt. Insbesondere waren bei Patienten mit Hypophysenvorderlappeninsuffizienz der initiale GCS niedriger, die Dauer der Intensivbehandlung länger und das Outcome schlechter (vgl. auch 3.5). Die Tatsache allerdings, dass Kalottenfrakturen bei hypogonaden Patienten signifikant seltener waren, ist nicht ohne Weiteres zu erklären. Möglicherweise handelt es sich hier um ein Artefakt: Patienten mit Kalottenfraktur können eine relativ eng lokalisierte Hirnschädigung aufweisen, im Gegensatz z.B. zu Patienten mit DAI, d.h. sie sind



vergleichsweise leichter traumatisiert, werden aber aufgrund der Hirnschädigung ebenfalls einer Rehabilitation zugeführt.

Untersuchungen in der frühen Phase nach SHT haben ebenfalls einen Zusammenhang des Schweregrads mit dem Ausmaß des Hypogonadismus gezeigt (Woolf, 1985; Cernak, 1999). Es erscheint als wahrscheinlich, dass der sekundäre Hypogonadismus häufig primär Ausdruck der Schwere des SHT und seiner Begleitverletzungen und nicht Folge einer hypothalamisch/hypophysären Schädigung ist. Dafür spräche auch die von uns beobachtete hohe Erholungsrate von 60% innerhalb eines Jahres. Inwieweit ein sekundärer Hypogonadismus, insbesondere ein Testosteronmangel, wiederum den Rehabilitationsverlauf ungünstig beeinflusst, ist den vorliegenden Daten nicht zu entnehmen. Betrachtet man jedoch die Auswirkungen eines Testosteronmangels auf Muskelkraft und Knochendichte, so sind ungünstige Auswirkung zu erwarten (Agha, 2005). Letztlich muss die Frage nach der Effektivität einer Hormonsubstitution in placebo-kontrollierten klinischen Studien untersucht werden.

#### **4.2.2 Corticotrope Achse**

Wir fanden bei 19% der Patienten einen Hypocortisolismus bei Visite 1, bei Visite 2 bei immerhin noch 9%. Da bei Visite 2 nur bei 32 Patienten ein ACTH-Kurztest durchgeführt werden konnte, dürfte der reale Anteil höher sein. Da eine partielle corticotrope Insuffizienz in Stresssituationen potenziell lebensbedrohlich sein kann, erhielten alle diese Patienten einen Notfallausweis. Bei der Interpretation der gemessenen Cortisolspiegel sind jedoch verschiedene Aspekte zu berücksichtigen:

In die Messung des Gesamtcortisols geht die Konzentration des vorhandenen Cortison-bindenden Globulins (CBG) mit ein. In einer Arbeit von Dhillon (2002) wurde der Einfluss der Variabilität der CBG-Konzentration auf die Ergebnisse des ACTH-Kurztests an 30 gesunden Probanden untersucht. Dreizehn Probanden zeigten in diesem Test einen Anstieg auf Cortisolwerte von  $<550$  nmol/l, 5 blieben sogar unter 500 nmol/l. Keiner dieser Probanden mit erniedrigten Werten zeigte Symptome einer adrenalen Insuffizienz. Zudem wurde bei 9 der 13 Probanden mit einem 30 Minuten-Wert unter 550 nmol/l der Anstieg des Urin-Cortisol/Creatinin-Quotienten gemessen, der normal war. Die Probanden mit erniedrigten Cortisolwerten zeigten auch signifikant

niedrigere CBG-Konzentrationen. Der Cortisol/CBG-Quotient unterschied sich jedoch nicht von der Gruppe mit normalen Werten im ACTH-Kurztest. Die CBG-Konzentrationen zeigten insgesamt eine erhebliche inter-, aber auch intraindividuelle Variabilität. Allein durch dreißigminütiges Liegen fiel die CBG-Konzentration durchschnittlich um 16% und die Gesamtcortisolkonzentration um 18% ab.

Die Bedeutung der Messung von freiem Cortisol anstelle des Gesamtcortisols wird auch durch die Arbeit von Roux et al. (2003) unterstrichen. Hier wurden bei 31 Patienten Gesamtcortisol und CBG vor und unmittelbar im Anschluss an einen größeren chirurgischen Eingriff untersucht. Solche Eingriffe bedeuten einen massiven physiologischen Stress und sind ein sehr starker Stimulator für die HPA-Achse. Ursprünglich wurde der IHT sogar gegen größere operative Eingriffe validiert (Plumpton, 1967). Es zeigte sich ein durchschnittlicher Abfall der CBG-Konzentration um 30%, der nicht durch eine Flüssigkeitszufuhr während der Operation zu erklären war. Vielmehr wurde die Hypothese formuliert, CBG könne während der Akutphase nach dem Eingriff durch vermehrte Gefäßpermeabilität, verminderte Synthese in der Leber oder vermehrten Abbau absinken. Entsprechend stieg das Gesamtcortisol postoperativ nur um 55% an, bei 7 Patienten (23%) lag der postoperative Wert sogar unter 500 nmol/l. Der Quotient aus Cortisol und CBG („free cortisol index“, FCI) war in dieser Subgruppe jedoch nicht signifikant niedriger als in der Restgruppe, die Patienten zeigten auch klinisch keinerlei Hinweise auf eine Störung der HPA-Achse. Durchschnittlich stieg der FCI um 130% an.

Hamrahian et al. (2004) bestimmten bei 66 kritisch kranken Patienten sowie bei 33 gesunden Probanden Gesamtcortisol und freies Cortisol, jeweils vor und nach Stimulation mit ACTH, sowie Albumin und CBG. Basale und stimulierte Gesamtcortisolwerte waren signifikant niedriger in der Gruppe mit Hypoproteinämie, definiert als Albumin <2,5 g/dl. Vierzehn Patienten zeigten einen subnormalen Anstieg des Gesamtcortisols (<18,5 µg/dl). Alle 66 Patienten inklusive dieser 14 wiesen jedoch hoch-normale oder erhöhte basale und stimulierte Werte für freies Cortisol auf. Bei kritisch Kranken steigt also die Cortisolausschüttung deutlich an; dies spiegelt sich aber bei Patienten mit Hypoproteinämie nicht im Gesamtcortisol. Immerhin waren bei 40% der Patienten mit Hypoproteinämie die Werte für Gesamtcortisol subnormal, trotz normaler adrenaler Funktion mit ausreichend hohen Spiegeln freien „bioaktiven“ Cortisols. Von den Autoren wird abschließend die Einführung der Messung freien Cortisols empfohlen, um unnötige Substitutionstherapien mit Hydrocortison zu

vermeiden.

Obwohl diese Grundproblematik der Cortisolbestimmung bekannt ist, ist die Messung des freien Cortisols oder des salivären Cortisols, bei dem diese Problematik ebenfalls umgangen wird, nur in wenigen Zentren etabliert und wird auch nur in wenigen wissenschaftlichen Untersuchungen angewendet. Ziel unserer Studie war es u. a., ein klinisch praktikables Screening-/Stimulationstest-Konzept anzuwenden. Da rückblickend nur 4 von 10 Patienten klinisch merklich von einer Hydrocortisonsubstitution profitiert haben, kann man ex juvantibus vermuten, dass hier zugleich falsch positive Ergebnisse vorlagen. Die Frage, ab wann bei tatsächlich vorhandener partieller corticotroper Insuffizienz eine Substitution erfolgen muss, ist letztlich noch nicht durch klinische Studien belegt.

Da bei Patienten in der chronischen Phase nach SHT die notwendigen Substitutionsdosen wesentlich geringer sind als in der Intensivmedizin, ist ein Schaden durch einen Substitutionsversuch kaum zu erwarten. Allerdings ist bei Patienten mit partieller corticotroper Insuffizienz, das heißt erhaltener Restfunktion, möglicherweise eine geringere Substitutionsdosis von 10 mg/d anstatt der üblicherweise verabreichten 20 mg/d günstiger. Dies ist aus einer Studie von Agha (2004) zu schließen, in der 11-Stunden-Cortisol-Tageskurven von 10 partiell corticotrop insuffizienten Patienten unter 20mg/d versus 10mg/d Hydrocortison mit denen von 10 unbehandelten gesunden Probanden verglichen wurden und in der sich unter der höheren Dosis zu hohe Cortisolspiegel als Integral über den Tag ergaben.

Hinsichtlich der Genese des Hypocortisolismus ist neben hypophysär/hypothalamischen Schädigungen ein anderer möglicher pathophysiologischer Zusammenhang zu diskutieren. Ein Hypocortisolismus ist auch als Folge von chronischem Stress sowie schweren psychischen Traumatisierungen beschrieben worden und wird ebenfalls bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) gefunden (Raison, 2003). So zeigten Frauen, die in ihrer Kindheit einem Missbrauch zum Opfer gefallen waren, einen verminderten Anstieg von Cortisol im ACTH-Kurztest (Heim, 2001). Es ist aber keineswegs geklärt, wie hier der kausale Zusammenhang ist. So kam es bei Patienten nach Verkehrsunfall, die ein niedrigeres Urincortisol aufwiesen, umgekehrt häufiger zur Entwicklung einer PTBS (Delahanty, 2000). Patienten, die während einer Intensivbehandlung Hydrocortison in Stressdosis erhalten hatten, entwickelten weniger häufig eine PTBS (Schelling, 1999).

Hier ist allerdings zu bemerken, dass dies auch durch die bekannten negativen Effekte höherer Cortisolspiegel auf die Gedächtnisfunktionen bedingt sein kann (Brunner, 2006).

Möglicherweise prädisponiert ein SHT durch die negativen Auswirkungen auf die Kognition über eine verminderte Fähigkeit zur kognitiven Verarbeitung von traumatischen Erlebnissen zur Entwicklung einer PTBS. In einer prospektiven Kohortenstudie an 124 SHT-Patienten wurde eine kumulative Inzidenz von 11% sechs Monate nach dem Trauma gefunden (Bombardier, 2006). Dies entspricht in etwa der Größenordnung der in den systematischen Studien in der chronischen Phase gefundenen Anteile an Patienten mit Hypocortisolismus. Ein möglicher Zusammenhang mit PTBS ist in keiner der bislang publizierten Studien untersucht oder diskutiert worden. Auch in der vorliegenden Studie wurden PTBS-Symptome nicht standardisiert erfasst. Dies wäre angesichts der häufig schweren kognitiven Störungen unserer Patienten in dieser Untersuchung auch nur eingeschränkt möglich gewesen. Typische Symptome (Wiedererleben des Traumas, Vermeidungsverhalten, Übererregung) wurden zumindest auch von kognitiv weniger eingeschränkten Patienten nicht aktiv berichtet. Viele der untersuchten Patienten litten neben einer anterograden auch unter einer retrograden Amnesie und konnten sich z.T. nicht explizit an das Unfallereignis erinnern. Dies scheint aber Voraussetzung für die Entwicklung einer PTBS zu sein (Gil, 2005). Es stellt sich die Frage, inwieweit Abortivformen einer PTBS beim SHT denkbar sind. In zukünftigen Studien sollte deshalb vermehrt auf mögliche Symptome einer PTBS geachtet werden.

#### **4.2.3 Thyreotrope Achse**

Bei einer sekundären Hypothyreose zeigt sich typischerweise ein erniedrigtes bzw. niedrig normales fT4 bei normalem T3 und TSH (van Aken, 2005). Der TRH-Test weist bei der sekundären Hypothyreose nur eine Sensitivität von 50% auf (Faglia, 1973) und wurde daher in der vorliegenden Studie nicht verwendet.

Phenytoin und Carbamazepin, zwei häufig bei symptomatischen epileptischen Anfällen nach SHT eingesetzte Antiepileptika, können bei den damit behandelten Patienten ein Absinken des fT4 bewirken. Diese Fälle wurden daher von uns nicht als sekundär hypothyreot gewertet. Nach Surks und DeFesi (1996) scheint es sich dabei um ein

messtechnisches Artefakt der gängigen Assays zu handeln, das durch Verdünnung der Serumproben entsteht und bei Messung unverdünnten Serums mittels Ultrafiltration nicht in Erscheinung tritt. Die Autoren empfehlen daher, sich bei diesen Patienten am TSH zu orientieren. Allerdings ist gerade dies bei sekundären Hypothyreosen nicht möglich.

Eine Substitutionsindikation bei Verdacht auf eine sekundäre Hypothyreose muss daher bei Patienten mit SHT unter den genannten Antiepileptika auch von klinischen Parametern abhängig gemacht werden. Bestehen Unsicherheiten, so sollte eine Substitution erfolgen. Alternativ ist eine Umstellung auf modernere Antiepileptika zu erwägen, die diese messtechnischen Interaktionen nicht zeigen und häufig auch ein Nebenwirkungsprofil haben.

#### **4.2.4 Somatotrope Achse**

Die somatotrope Insuffizienz war der über die 12 Monate währende Beobachtungszeit stabilste Befund mit einer Rückbildungsquote von nur 20%. Die Interpretation der Testergebnisse des GHRH/Arginin-Tests wird allerdings durch das Problem der BMI-Abhängigkeit der GH-Sekretion erschwert. In verschiedenen Untersuchungen konnte eine stark negative Korrelation des BMI mit GHmax nach Stimulation gezeigt werden (z.B. Qu, 2005). Wir haben deshalb Patienten mit einem BMI von  $>30 \text{ kg/m}^2$  aus der Studie ausgeschlossen. Gleichwohl zeigt sich auch innerhalb der von uns gewählten BMI-Grenzen eine klare negative Korrelation zwischen BMI und GHmax. Auffällig dabei ist, dass alle Patienten mit Wachstumshormonmangel bei Visite 2 übergewichtig und über 40 Jahre alt waren. Wir verwendeten einen cut-off für GHmax von 9 ng/ml (Aimaretti, 1998). In der gesunden Kontrollgruppe war lediglich 1 Proband unter diesem cut-off, wenn auch der Unterschied zur Patientengruppe nicht signifikant war.

In den letzten Jahren ist dieser cut-off in Zweifel gezogen worden. So wurden nach Abschluss der vorliegenden Untersuchung erstmals folgende neue BMI-abhängige cut-offs vorgeschlagen (Corneli, 2007):

- für BMI  $<25 \text{ kg/m}^2$   $\leq 11,5 \text{ ng/ml}$
- für BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  und  $<30 \text{ kg/m}^2$   $\leq 8 \text{ ng/ml}$

- für BMI  $\geq 30 \text{ kg/ m}^2$   $\leq 4,2 \text{ ng/ml}$

Wendet man diese Kriterien auf die Patienten in der vorliegenden Studie an, so würden jeweils 2 Patienten bei Visite 1 und 2 nicht mehr als insuffizient klassifiziert werden können. Es wären dann nur 6,5% bei Visite 1 und 7,1% bei Visite 2 defizient in der somatotropen Achse.

#### **4.2.5 Prolaktin**

Hyperprolaktinämien können eine Vielzahl von Ursachen haben (Freeman, 2000). Die Mehrzahl der Patienten mit Hyperprolaktinämie in unserer Studie nahm zum Zeitpunkt der Prolaktinmessung keine Hyperprolaktinämie-induzierenden Medikamente ein. Die Ursache der Hyperprolaktinämien bei diesen Patienten konnte nicht im Einzelnen geklärt werden, eine stressbedingte Erhöhung ist, bei den meist noch stark alltagsbehinderten Patienten, sehr wahrscheinlich.

#### **4.2.6 Vasopressin**

Die Dysfunktion des Hypophysenhinterlappens hinsichtlich eines Diabetes insipidus stand nicht im Fokus dieser Arbeit. Die von uns gewählten Diagnosekriterien (s.o.) hätten nur einen klinisch auffälligen DI erkennen lassen. Derartige Hinweise ergaben sich jedoch im Beobachtungszeitraum bei keinem der Patienten, obwohl bei immerhin 10 Patienten (13%) ein DI in der Akutphase diagnostiziert worden war.

### **4.3 Einordnung der Ergebnisse in die bisherige Studienlage**

Dies ist die erste prospektive Studie, in der auch der Verlauf einer HVI erfasst wurde. Bislang lagen hierüber nur Einzelfallberichte vor, insbesondere über spontane Besserungen (Iglesias, 1996; Agha, 2005). Wir fanden bei mehr als der Hälfte der Patienten nach 3 Monaten eine partielle Insuffizienz mindestens einer Achse, nach 12 Monate waren noch 36% der Patienten betroffen. Da bei Visite 2 jetzt nur bei einer wesentlich geringeren Zahl von Patienten ein Stimulationstest durchgeführt werden konnte und da die basalen Hormonmessungen nach unseren Ergebnissen zur Diagnose einer somatotropen oder corticotropen Insuffizienz zu wenig sensitiv sind, dürfte die Prävalenz in beiden Achsen bei 12 Monaten eher höher liegen.

Bei der Hälfte der Patienten besserte sich die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz innerhalb des Zeitraums von 12 Monaten, nur bei einem kleineren Teil (5/30) trat sie neu auf. Diese Beobachtung deckt sich in etwa mit der gegenwärtigen Studienlage, in der sich ebenfalls ein Trend zur Normalisierung innerhalb des ersten Jahres nach SHT abzuzeichnen scheint (Schneider, 2007b).

Auch die Prävalenzen in unserer Studie stimmen gut mit den Resultaten rezenter prospektiver Studien überein. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die achsenspezifischen Prävalenzen der HVI in den systematischen Studien, in denen die Patienten frühestens nach 5 Monaten nach SHT, d.h. in einer stabilen, chronischen Phase, untersucht wurden.

**Tabelle 6:** Übersicht über prospektive Studien

Publikation	n	Somatotrope Insuffizienz	Gonadotrope Insuffizienz	Corticotrope Insuffizienz	Thyreotrope Insuffizienz	mind. 1 Achse	mult. Insuff.
Bondanelli et al., 2004	50	8	14	0	10	28	12
Aimaretti et al., 2005	70	20	11,4	5,7	7,1	22,9	10
Agha et al., 2005	102	10,8	11,8	12,7	1	28,4	5,9
Popovic et al., 2004	67	14,9	9	7,5	4,5	34,3	10,4
Leal-Cerro et al., 2005	170	5,9	17,1	6,5	5,9	24,7	8,8
Agha et al., 2005	48	10,4	12,5	18,8	2,1	k.A.	k.A.
<b>Schneider et al., 2006*</b>	<b>70</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>8,6</b>	<b>2,9</b>	<b>35,7</b>	<b>4,3</b>
Tanriverdi et al., 2006	52	32,7	7,7	19,2	5,8	50	9,6
Herrmann et al., 2006	76	7,9	17,1	2,6	2,6	23,7	6,6
Klose et al., 2007	104	15,4	1,9	4,8	1,9	15,4	5,8
<b>Mittelwert</b>	<b>809</b>	<b>13,6</b>	<b>12,3</b>	<b>8,6</b>	<b>4,4</b>	<b>29,2</b>	<b>8,2</b>

\* Daten der Visite 1 der vorliegenden Studie. Die Häufigkeit der Insuffizienzen ist jeweils in Prozent angegeben, n ist die Anzahl der untersuchten Patienten (modifiziert aus: Schneider, H.J. et al., 2007b).

Unsere Studie war die mit der häufigsten Prävalenz einer gonadotropen Insuffizienz. Dies dürfte am ehesten daran liegen, dass es sich bei der Neurologischen Klinik Bad Aibling um ein überregionales Zentrum zur Versorgung schwerst betroffener Patienten handelt, bei denen die gonadotrope Achse häufiger supprimiert ist.

Die Vergleichbarkeit der Studien ist, neben der Tatsache, dass Populationen mit unterschiedlichen SHT-Schweregraden untersucht wurden, durch weitere Faktoren eingeschränkt:

- den Zeitpunkt der Untersuchung nach SHT



- die Verteilung konfundierender Merkmale wie Alter, Geschlecht, BMI
- die Art der Stimulationstests
- die verwendeten Assays
- die Stringenz der diagnostischen Kriterien; z. B. war in einzelnen Studien ein wiederholter Stimulationstest zur Bestätigung der Diagnose gonadotrope Insuffizienz notwendig

#### **4.4 Mögliche Prädiktoren und pathophysiologische Aspekte**

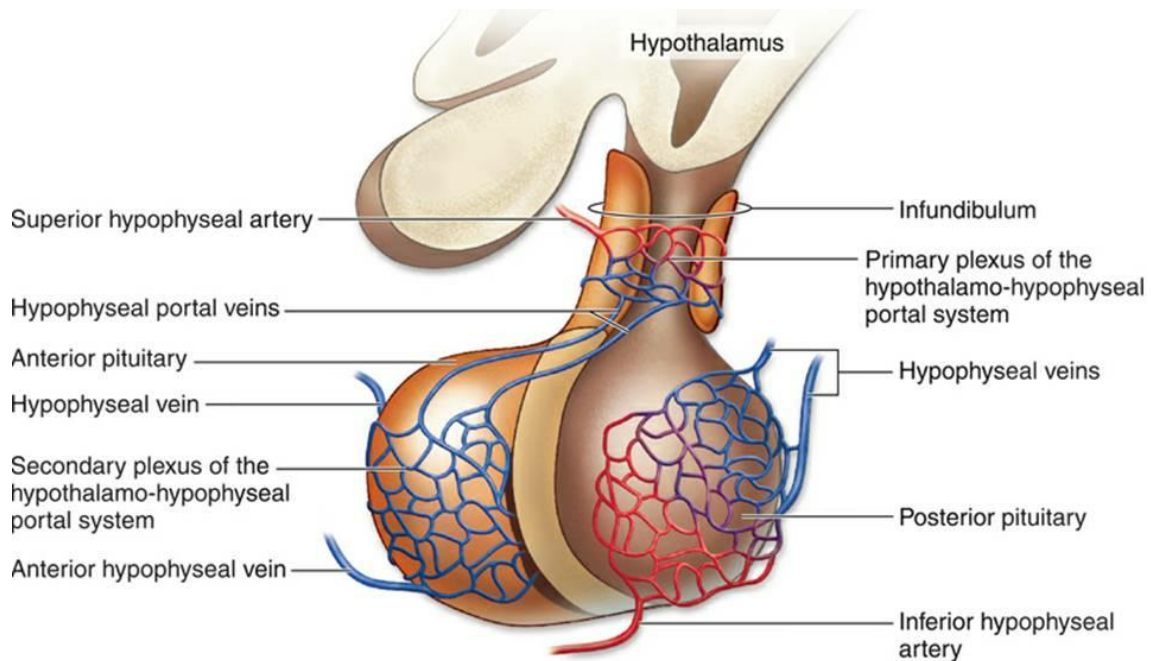
Nach Yuan und Wade (1991) sind neuroendokrine Störungen beim SHT allein schon deshalb zu erwarten, weil hier das zentrale Regulationsorgan, das normalerweise die Hormonantwort auf traumatische Ereignisse steuert, selbst betroffen ist.

Über diesen grundsätzlichen Aspekt hinaus lassen sich jedoch auch spezifische Faktoren hinsichtlich der hypothalamisch/hypophysären Hormonachsen erkennen.

Ein relativ konstanter Befund in den frühen pathologischen Studien (vgl 1.2) war das häufige Vorkommen von Hypophysenvorderlappennekrosen nach SHT. Bereits Kornblum und Fisher (1969) haben hier auf einen möglichen Pathomechanismus hingewiesen:

Der größte Teil des Hypophysenvorderlappens wird von den langen Portalvenen versorgt, die mit dem Hypophysenstiel durch das Diaphragma sellae ziehen (Abbildung 11). Nur ein kleiner Teil des Vorderlappens, der unmittelbar vor der Pars intermedia und der Neurohypophyse liegt, wird von den kurzen Portalvenen versorgt, die unterhalb des Diaphragma entspringen. Die einzige Region des Vorderlappens, die arterielles Blut erhält, ist eine schmale Schicht von peripheren, kapselnahen Zellen, die durch kleine kapsuläre Arterien mit Blut versorgt wird.

**Abbildung 11:** Anatomie der Gefäßversorgung der Hypophyse



(Abbildung aus: Human Anatomy. McKinley, Michael and Valerie Dean O'Loughlin., First Ed., McGraw Hill, ISBN-13: 9780073109411)

Kommt es im Rahmen eines SHT zu einem traumatisch bedingten Ödem der Hypophyse, so können die Portalvenen von der geschwollenen Hypophyse gegen den harten Rand des Diaphragma gepresst werden, die Durchblutung kommt zum Erliegen. Auch Scherverletzungen dieser Gefäße sind vorstellbar. Daniel und Prichard hatten 1956 gezeigt, dass das Unterbinden der Portalvenen zu Nekrosen des Vorderlappens führt, wie man sie bei Patienten nach Schock oder eben auch nach SHT findet. Aufgrund dieser Überlegungen dürften bei einem Teil der SHT-Patienten, die ja häufig polytraumatisiert sind, auch Schockzustände in der Akutphase eine pathogenetische Rolle spielen, selbst wenn dies in der vorliegenden Arbeit nicht gesichert werden konnte.

Hypophysenstielabrisse, wie sie bei stärkeren fronto-occipitalen Translationsbewegungen des Gehirns im Rahmen eines Verkehrsunfalls durch die relative Fixierung des Hypophysenstiels beim Durchtritt durch das Diaphragma sellae denkbar wären, sind in der pathologischen Literatur nur als Rarität (1-6,5%) beschrieben (Kornblum, 1969; Cardauns, 1978; Harper, 1986).

Crompton (1971) setzte in seiner Arbeit einen anderen Schwerpunkt. Er beschäftigte

sich primär mit hypothalamischen Schäden nach SHT und nur sekundär mit hypophysären Schädigungen. Er fand bei 45 von 106 Patienten (42,5%) Mikroblutungen und ischämische Läsionen im Hypothalamus. Einen Großteil der Schädigungen führte er dabei auf Scherkräfte zurück und zitierte an dieser Stelle die Originalarbeit von Strich (1961), die eine der wegweisenden Arbeiten bei der Entwicklung des Konzepts des DAI war.

Eine diffuse axonale Schädigung des Hypothalamus wird in der Literatur bereits seit Längerem mit der nach schwerem SHT häufig zu beobachtenden vorübergehenden Dysautonomie mit krisenhaften Hypertonien, Tachykardien und Temperaturregulationsstörungen sowie Hormonstörungen in Zusammenhang gebracht (Meythaler, 2001). In unserem Patientenkollektiv war der diffuse Axonschaden mit einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz assoziiert (Schneider et al. 2008). Allerdings wurde weder in der vorliegenden Arbeit noch in den bisher veröffentlichten Studien versucht, die Ebene der Schädigung (hypothalamisch/hypophysär) biochemisch, d.h. mittels differenzierter Hormontestung, genauer zu lokalisieren. Sollten hypothalamische Schäden eine größere Rolle spielen, wäre der GHRH-Arginin-Test ungeeignet zum Ausschluss einer somatotropen Insuffizienz.

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Assoziation der HVI mit Schädelbasisfrakturen konnte in den pathologischen Arbeiten nicht gefunden werden (Crompton, 1971; Kornblum, 1969). Auch massive, bis in die Sella turcica reichende Frakturen sind in der pathologischen Literatur nicht eindeutig mit einer Hypophysenschädigung assoziiert. Cardauns (1978) fand zwar tendenziell mehr Sellafrakturen bei Patienten mit Hypophysenschädigung (10 von 36 bzw. 27,8%), aber auch bei 4 von 26 (15,4%) Patienten ohne Zeichen einer Hypophysenschädigung. Auch Crompton (1971) konnte keine eindeutige Assoziation zwischen Hypophysenschädigung und Schädelbasisfraktur mit und ohne Beteiligung der Sella turcica finden. Es gibt allerdings einige Einzelfallbeschreibungen für eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nach Sellafrakturen (Kanade, 1978; Bistritzer, 1981). Insgesamt sind Sellafrakturen jedoch sehr selten. Eine größere Serie an 470 Patienten, die mittels CT untersucht wurden, ergab eine Häufigkeit von 3,6% (Ceviker, 1995). Es ist daher gut vorstellbar, dass in einzelnen Studien die Zahl zu gering war, um einen signifikanten Unterschied nachweisen zu können.

Aufgrund der Lagebeziehungen ist bei Schädigungen des Nervus opticus oder des

Chiasma eine Hypophysenschädigung zu erwarten und in der Literatur auch beschrieben worden (Hassan, 2002). In der vorliegenden Studie war dies jedoch nicht zu sichern. Dies könnte daran liegen, dass viele unserer Patienten zu einer differenzierten Gesichtsfeldtestung, wie sie zur Diagnose von Chiasmaläsionen notwendig sind, kognitiv nicht in der Lage waren.

In der bislang einzigen Arbeit zu bildgebenden Befunden bei Patienten mit posttraumatischer Hypophyseninsuffizienz fanden Schneider et al. (2007c) bei 22 Patienten nach SHT abnorme Befunde in der Sellaregion bei 80% der Patienten mit Hypophyseninsuffizienz (n=15), hingegen nur bei 29% der SHT-Patienten mit normaler Hypophysenfunktion (n=7, p=0,032). Die häufigsten abnormen Befunde waren ein Volumenverlust der Hypophyse oder eine *empty sella*, gefolgt von Signalauffälligkeiten in den nativen Aufnahmen.

#### **4.5 Hypophyseninsuffizienz nach anderen Hirnschädigungen**

Es ist bekannt, dass es nach Hirnbestrahlung zur HVI kommen kann (Darzy, 2005). Häufigkeit und Schwere der Ausfälle korrelieren dabei mit der Strahlendosis. In den letzten Jahren sind jedoch eine Reihe anderer Hirnschädigungen mit der Entwicklung einer HVI in Zusammenhang gebracht worden. So wurden in der Arbeit von Kelly (2000) neben SHT-Patienten erstmals auch 2 Patienten mit Subarachnoidalblutung (SAB) untersucht. Bei beiden fand sich ein Wachstumshormonmangel. Eine direkte Schädigung von Hypothalamus/Hypophyse durch Blut, das mit hohem Druck aus einem Aneurysma austritt, erscheint aufgrund der räumlichen Nähe des Circulus arteriosus Willisi, an dem sich typischerweise die meisten Aneurysmen finden, gut vorstellbar. Auch eine Schädigung durch Vasospasmus, erhöhten intrakraniellen Druck oder durch Zerrung des Hypophysenstiels, während einer neurochirurgischen Versorgung eines Aneurysmas erscheint möglich.

Ebenso wie beim SHT zeigen die Symptome im chronischen Stadium nach SAB Ähnlichkeiten mit denen einer HVI (Tidswell, 1995; van Aken, 2005). Trotzdem existierten vor der Arbeit von Kelly (2000) kaum Einzelfallberichte über HVI im Zusammenhang mit Aneurysmablutungen. In einer Falldarstellung (Vernet, 2001) wird von einem 42jährigen Mann berichtet, der 7 Monate nach einer Aneurysmablutung mit einer septisch bedingten hämodynamischen Insuffizienz, die nicht auf Katecholamine

anspruch, auf einer Intensivstation behandelt werden musste. Ursache war hier ein sekundärer Hypocortisolismus, daneben bestand auch eine thyreotrope und gonadotrope Insuffizienz. In den ersten größeren prospektiven Kohortenstudien zu dieser Problematik zeigten sich ähnlich hohe Prävalenzen wie nach SHT: Kreitschmann-Andermahr (2003) fand bei 9 von 21 (43%) Patienten Störungen mindestens einer Hormonachse, bei 4 waren die corticotrope, bei 3 die somatotrope und bei 2 Patienten beide Achsen betroffen. Gonadotrope oder thyreotrope Insuffizienzen wurden nicht beobachtet. In einer longitudinalen Untersuchung an 32 Patienten fand Aimaretti (2005) in 46,8% eine Störung mindestens 1 Achse nach 3 Monaten und bei 37,5% nach 12 Monaten. Am häufigsten war nach 12 Monaten der Wachstumshormonmangel (21,8%), gefolgt von einer thyreotropen (9,3%), corticotropen (6,25%) und gonadotropen (6,25%) Insuffizienz. In derselben Größenordnung lagen die Ergebnisse von Dimoupulou (2004), die bei 14 von 30 (47%) der Patienten Störungen einer Achse fand, am häufigsten einen Wachstumshormonmangel (37%), gefolgt von einem Hypogonadismus (13%). In der Übersicht von Schneider (2007b) ist eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nach SAB sogar signifikant häufiger als nach SHT.

Takada (1998) beschreibt eine komplette Hypophyseninsuffizienz bei einem Patienten mit Dissektion der Arteria basilaris mit konsekutiven ausgedehnten Hirnstamm- und Kleinhirnfarkten. Als Ursache wird eine Kompression der hypothalamisch/hypophysären Strukturen durch die verbreiterte Arteria basilaris sowie eine Schädigung durch erhöhten intrakraniellen Druck und Herniation des Hirnstamms nach kranial diskutiert.

## **4.6 Klinische Bedeutung der posttraumatischen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz**

Die vielfältigen Hirnschädigungen durch ein SHT können zu erheblichen kognitiven und affektiven Defiziten führen. Seit vielen Jahren wird versucht, durch pharmakologische Stimulation diese Defizite zu beeinflussen, offenbar mit guter Wirksamkeit einiger Substanzen (Neurobehavioral Guidelines Working Group, 2006). Angesichts der bekannten Symptome einer HVI (s.o.) ist es durchaus vorstellbar, dass posttraumatische HVI zur endokrinen Morbidität beitragen und die Patienten von einer

Hormonsubstitution profitieren könnten (Schneider, 2004a; Schneider, 2004b; Schneider, 2005).

In einer Studie an 67 Patienten mindestens 1 Jahr nach SHT fand Popovic (2004) eine signifikante Korrelation zwischen GHmax im GHRH+GHRHP-6-Test und den Ergebnissen eines verbalen Lerntests. Ferner zeigte sich eine signifikante Korrelation der visio-konstruktiven Fähigkeiten mit den Testosteron- und Gonadotropinspiegeln. Auch Kelly konnte 2006 an einer Gruppe von 44 Patienten 6 bis 9 Monate nach SHT zeigen, dass ein Wachstumshormonmangel, definiert als ein GHmax von <12 ng/ml im GHRH-Arginin-Test, signifikant mit dem Vorhandensein depressiver Symptome und einer schlechteren Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36, korreliert. Demgegenüber hat allerdings Bushnik (2007) bei 64 Patienten mindestens 1 Jahr nach SHT unerwartet einen signifikanten Zusammenhang einer Fatigue-Symptomatik, gemessen mit der Fatigue Severity Scale, mit hohen GHmax im Glucagon-Stimulationstest gefunden. Die Einordnung dieser Ergebnisse in die bisher bekannte Literatur ist nicht gelungen. Für einen Zusammenhang der Fatigue-Symptomatik mit niedrigen basalen Cortisolspiegeln fand sich zumindest ein Trend, welcher der klinischen Erwartung entsprechen würde. In einer Querschnittsstudie an 104 hospitalisierten SHT-Patienten konnte Klose (2007) bei Patienten mit Hypophysenvorderlappeninsuffizienz eine ungünstigere Körperzusammensetzung (Taillenumfang, Gesamtkörperfett) und Lipidprofile (LDH, Gesamtcholesterin) finden als bei Patienten ohne Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Die Gruppe mit Hypophysenvorderlappeninsuffizienz schnitt auch in der visuellen Analogskala des EuroQol-5D und im Quality of Life Assessment of GHD in Adults sowie in Teilen des Nottingham Health Profile schlechter ab, selbst wenn nach Alter, BMI und TBI-Schweregrad adjustiert wurde.

Insgesamt zeigt sich, dass die posttraumatische Hypophysenvorderlappeninsuffizienz für kognitive und emotionale Folgen nach SHT durchaus von Bedeutung sein kann.

In zahlreichen Studien hat sich zudem gezeigt, dass es nach einem SHT im Krankheitsverlauf zu einer sekundären Verschlechterung der Kognition und vermehrt zu psychiatrischen Erkrankungen kommen kann. Himanen (2006) untersuchte in einer 30 Jahre follow-up-Studie 61 Patienten im Mittel 2,5 und 31 Jahre nach SHT und verglich diese mit einer in Alter und Bildungsgrad ähnlichen Kontrollgruppe. Dabei zeigte sich bei 56% der Patienten ein kognitiver Abbau. Koponen (2002) fand am

gleichen Kollektiv bei der Erstuntersuchung bei 48,3% der Patienten eine Achse-I-Störung nach DSM-IV und 30 Jahre später bei 61,7% der Patienten. Die häufigsten, zwischenzeitlich neu aufgetretenen psychiatrischen Achse-I-Störungen waren Depression, Alkoholmissbrauch und Panikzustände. Vermutlich spielt die in der Literatur beschriebene (Benvenga, 2000) und auch von uns beobachtete späte Entwicklung einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz eine Rolle bei diesen sekundären kognitiven und psychiatrischen Verschlechterungen. Dieser mögliche Zusammenhang wurde bislang noch nicht untersucht.

Zieht man die bekannten guten Auswirkungen einer Hormonsubstitution bei Patienten mit somatotroper (Caroll, 1998; Gibney, 1999; Rosen, 1994), gonadotroper (Wang, 2000), corticotroper (Wichers, 1999) und thyreotroper (Bunevicius, 2000) Insuffizienz in Betracht, so sind auch bei Patienten mit posttraumatischer HVI positive klinische Effekte zu erwarten. Aufgrund der noch unklaren Substitutionsindikationen bei partiellen Insuffizienzen mit erhaltener Restfunktion (vgl. 4.7) sollten jedoch noch weitere placebo-kontrollierte Studien durchgeführt werden.

Es sei abschließend darauf hingewiesen, dass Hypophysenschädigungen nach Hirnschädigung auch quantitativ eine erhebliche Rolle spielen dürften: In einer kürzlich erfolgten Berechnung anhand der Inzidenzraten von SHT und SAB und der Inzidenzraten der dadurch bedingten Hypophyseninsuffizienzen wird von einer jährlichen Inzidenz einer durch SHT oder SAB bedingten Hypophyseninsuffizienz von 30/100 000 ausgegangen (Schneider, 2007b). Diese Quote übertrifft diejenige anderer Ätiologien bei Weitem (Regal, 2001).

## **4.7 Vorschläge für das diagnostische und therapeutische Vorgehen**

In einer Konsensuskonferenz des Jahres 2002 wurden erstmals Leitlinien für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nach Schädel-Hirn-Trauma vorgeschlagen (Ghigo, 2005). Hier folgt eine Zusammenfassung der wesentlichen Empfehlungen:

- Alle Patienten mit mittelschwerem und schwerem SHT, die Symptome aufweisen, die mit einer HVI vereinbar sind, sollten einer Hormondiagnostik

unterzogen werden

- Auch bei Vorhandensein möglicher Risikofaktoren wie Diabetes insipidus, anormalen Pupillenreaktionen, Hypotension/Hypoxie in der Akutphase, bei größeren pathologischen Befunden im CCT und Hirnödemen sowie bei Hyponatriämie oder Hypotension sollte eine Hormondiagnostik erfolgen
- Diese Diagnostik sollte das basale Cortisol, fT3, fT4, TSH, IGF-1, FSH, LH, Testosteron (Männer), Östradiol (Frauen), Prolaktin und Cortisol im 24h-Urin umfassen. Bei Patienten mit Polyurie sollten auch Diurese, Urindichte, Natrium im Serum sowie die Serumosmolalität bestimmt werden
- Ein Stimulationstest der somatotropen Achse sollte bei klinischem Verdacht auf einen Wachstumshormonmangel oder bei niedrigem IGF-1 durchgeführt werden
- Schwerstbetroffene Patienten im persistierenden vegetativen Status sollten im Hinblick auf den nur geringen Einfluss einer Geschlechtshormon- oder Wachstumshormonsubstitution auf ihre klinische Symptomatik lediglich hinsichtlich der corticotropen und thyreotropen Achse sowie eines Diabetes insipidus untersucht werden
- Endokrinologen sollten schon frühzeitig bei der Interpretation auffälliger Hormonwerte miteinbezogen werden

## **4.8 Schlussfolgerung und Ausblick**

In der vorliegenden Studie zeigt sich eine deutlich höhere Prävalenz an hypophysären Funktionsstörungen nach SHT, als aufgrund der geringen Anzahl von Fallberichten bislang zu vermuten war. In der vorliegenden Studie fanden sich ausschließlich partielle Insuffizienzen, d.h. die jeweiligen Hormonachsen zeigten noch eine Restfunktion. Möglicherweise manifestieren sich diese partiellen Insuffizienzen weniger deutlich als komplette Ausfälle, sodass sie klinisch bei dem hier untersuchten Patientengut vermutlich noch schwerer von den typischen unspezifischen Symptomen nach SHT zu unterscheiden sind, als dies bei kompletten Ausfällen der Fall wäre. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei einem Teil der Patienten die hypophysäre



Funktion innerhalb eines Jahres erholt, dass allerdings ein kleinerer Teil der Patienten Störungen erst im weiteren Verlauf entwickelt. Dies macht unter Umständen die wiederholte Untersuchung einzelner Patienten erforderlich.

Die vorliegenden Ergebnisse deuten des Weiteren darauf hin, dass die gonadotrope Insuffizienz wahrscheinlich häufig Folge der schweren Erkrankung im Sinne einer physiologischen Suppression dieser Achse ist und nicht immer eine Schädigung der Hypophyse oder des Hypothalamus widerspiegelt. Hinsichtlich der klinischen Prädiktoren einer posttraumatischen HVI ergeben sich Hinweise darauf, dass insbesondere beim Vorliegen eines diffusen Axonschadens an eine hypophysäre Störung im Krankheitsverlauf gedacht werden sollte. Insgesamt sollte die Schwelle, Patienten nach SHT endokrinologisch zu testen, niedrig angesetzt werden. Eine Hilfestellung zum konkreten Vorgehen liefern die bereits veröffentlichten Empfehlungen der Konsensuskonferenzen.

Angesichts des großen finanziellen und personellen Aufwands endokrinologischer Stimulationstestungen ist langfristig eine bessere Datenlage hinsichtlich der Prädiktoren anzustreben, um zu einer kosteneffektiven risikostratifizierten Vorgehensweise zu gelangen.

Nachdem mittlerweile in einer großen Zahl von Studien die hohe Prävalenz der HVI nach SHT bestätigt worden ist, stellt sich die Frage, welche Patienten von einer Hormonsubstitution profitieren (Agha, 2005, Kelly, 2006), - abgesehen von denen, die an einem kompletten Ausfall der corticotropen oder thyreotropen Achse leiden und bei denen die Substitution lebensnotwendig ist. In den bisherigen Studien zur HVI nach SHT wurden meist nur leichtere Einschränkungen der Funktion einzelner Achsen gefunden. Hier existiert ein „Graubereich“, der von der Problematik der Labor-Normwerte mitbestimmt wird. In allen bisherigen Studien wurden die an der Durchschnittsbevölkerung gewonnenen Normwerte bei der Beurteilung der Hormonachsen zugrunde gelegt. Nun ist keineswegs klar, ob diese Werte für die Population der SHT-Patienten ebenfalls gültig sind. So ist es durchaus denkbar, dass SHT-Patienten in der Phase der Frührehabilitation, in der sie aus vielerlei Gründen großem Stress ausgesetzt sind, einen erhöhten „Tagesbedarf“ an Cortisol haben, um die optimale geistige und körperliche Leistung zu erbringen. Des Weiteren ist unklar, welche Auswirkungen „erniedrigte“ Hormonspiegel in dieser Phase haben. So ist es zum einen beispielsweise vorstellbar, dass die supprimierte gonadotrope Achse bei

bettlägerigen Patienten ungünstige Auswirkungen auf die Muskelmasse und damit sekundär auf den Rehabilitationsverlauf haben kann. Zum anderen besteht die Gefahr, primär Laborwerte bei den betroffenen Patienten zu behandeln und damit lediglich „Laborkosmetik“ zu betreiben. Alle diese Fragen können letztlich nur in placebo-kontrollierten klinischen Hormonsubstitutionsstudien geklärt werden.

## 5. Zusammenfassung

Jährlich erleiden in der Europäischen Union etwa 200 pro 100 000 Einwohner ein SHT, das zu einer stationären Aufnahme führt. Die Auswirkungen eines SHT auf Kognition und affektives Wohlbefinden können erheblich sein. Im Rahmen eines solchen Traumas kann es zu einer Schädigung hypothalamischer oder hypophysärer Strukturen kommen, wie mehrere Autopsiestudien gezeigt haben. Die vorliegende Studie aus der Neurologischen Klinik Bad Aibling hat nachgewiesen, dass es auch zu Funktionsstörungen der Hypophyse kommen kann. Diese Störungen können zu den kognitiven und affektiven Problemen nach SHT beitragen und sind klinisch kaum von den Folgen der Hirnverletzung selbst abzugrenzen. Die Diagnosestellung ist im Falle einer corticotropen und thyreotropen Insuffizienz unter Umständen lebenswichtig. Darüber hinaus ist es denkbar und wurde in dieser Studie auch beobachtet, dass einzelne Patienten erheblich von einer Hormonsubstitution profitieren. Am häufigsten betroffen war 3 Monate nach SHT die gonadotrope Achse (32% der Patienten), gefolgt von der corticotropen Achse (19%) sowie somatotropen Achse (9%) und thyreotropen Achse (8%).

Erstmals wurde zudem der Verlauf dieser Funktionsstörungen beschrieben. Dabei ergab sich ein Absinken der Prävalenz von Funktionsstörungen mindestens einer Hormonachse von 56% nach 3 Monaten auf 36% nach 12 Monaten. In der Hälfte der Fälle normalisierte sich die Funktion, bei 7% wurde die Funktionsstörung erstmals nach 12 Monaten festgestellt.

In den Untersuchungen 12 Monate nach SHT war wiederum die gonadotrope Achse führend (21%), nun gefolgt von der somatotropen (10%), corticotropen (9%) und thyreotropen Achse (3%). Die Prävalenz von Störungen der corticotropen und somatotropen Achse zu diesem Zeitpunkt wurde vermutlich unterschätzt, da bei Visite 2 nur bei 32 Patienten (46%) ein Stimulationstest durchgeführt werden konnte.

Des Weiteren wurden erstmals in größerem Umfang klinische und radiologische Befunde hinsichtlich ihrer prädiktiven Bedeutung für die Entstehung einer posttraumatischen Hypophyseninsuffizienz untersucht. Dabei erwies sich insbesondere die Existenz eines diffusen Axonschadens als möglicher Prädiktor. Diese Beobachtung stimmt gut mit einzelnen früheren pathologischen Arbeiten überein. Aufgrund der geringen Fallzahl der vorliegenden Untersuchung sind jedoch noch weitere

diagnostische Studien zu fordern, die sich schwerpunktmäßig auf mögliche Prädiktoren konzentrieren sollten. Sie wären die Voraussetzung, um ein kosteneffektives, da risikostratifiziertes Screening ermitteln zu können. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind die bereits veröffentlichten Empfehlungen alleinige Orientierungshilfen für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei SHT-Patienten.

Zukünftige placebo-kontrollierte Hormonsubstitutionsstudien werden zeigen müssen, welche klinische Relevanz die beobachteten partiellen Hypophyseninsuffizienzen nach Schädel-Hirn-Trauma für die betroffenen Patienten besitzen.

## 6. Literatur

Original- und Übersichtsarbeiten des Autors sind durch Unterstreichung kenntlich gemacht.

- Abdu, T.A., Elhadd, T.A., Neary, R., Clayton, R.N. Comparison of the low dose short synacthen test (1 microg), the conventional dose short synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Mar; 84: 838-843.
- Agha, A. High risk of hypogonadism after traumatic brain injury: clinical implications. *Pituitary.* 2005; 8: 245-249.
- Agha, A., Ryan, J., Sherlock, M., Thompson, C.J. Spontaneous recovery from posttraumatic hypopituitarism. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005; 84: 381-385.
- Agha, A., Rogers, B., Sherlock, M., O'Kelly, P., Tormey, W., Phillips, J., Thompson, C.J. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4929-4936.
- Agha, A., Liew, A., Finucane, F., Baker, L., O'Kelly, P., Tormey, W., Thompson, C.J. Conventional glucocorticoid replacement overtreats adult hypopituitary patients with partial ACTH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60: 688-693.
- Agha, A., Phillips, J., O'Kelly, P., Tormey, W., Thompson, C.J. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. *Am J Med.* 2005; 118: 1416.
- Aimaretti, G., Ambrosio, M.R., Di Somma, C., Gasperi, M., Cannavo, S., Scaroni, C., Fusco, A., Del Monte, P., De Menis, E., Faustini-Fustini, M., Grimaldi, F., Logoluso, F., Razzore, P., Rovere, S., Benvenga, S., Degli Uberti, E.C., De Marinis, L., Lombardi, G., Mantero, F., Martino, E., Giordano, G., Ghigo, E. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 6085-6092.
- Aimaretti, G., Cornelli, P., Razzore, P., Bellone, S., Baffoni, C., Arvat, E., Camanni, F., Ghigo,

E. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 1615-1618.

Altman, R., Pruzanski, W. Post-traumatic hypopituitarism. *Ann Intern Med.* 1961; 55:149-154.

Benvenga, S., Campenní, A., Ruggeri, R.M., Trimarchi, F. Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1353-1361.

Biller, B.M., Samuels, M.H., Zagar, A., Cook, D.M., Arafah, B.M., Bonert, V., Stavrou, S., Kleinberg, D.L., Chipman, J.J., Hartman, M.L. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:2067-2079.

Bistritzer, T., Theodor, R., Inbar, D., Cohen, B.E., Sack, J. Anterior hypopituitarism due to fracture of the sella turcica. *Am J Dis Child.* 1981; 135: 966-968.

Bombardier, C.H., Fann, J.R., Temkin, N., Esselman, P.C., Pelzer, E., Keough, M., Dikmen, S. Posttraumatic stress disorder symptoms during the first six months after traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006; 18: 501-508.

Bondanelli, M., De Marinis, L., Ambrosio, M.R., Monesi, M., Valle, D., Zatelli, M.C., Fusco, A., Bianchi, A., Farneti, M., Degli Uberti, E.C. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2004; 21: 685-696.

Brunner, R., Schaefer, D., Hess, K., Parzer, P., Resch, F. and Schwab, S. Effect of High-Dose Cortisol on Memory Functions. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1071: 434-437.

Bryant, R.A. Disentangling mild traumatic brain injury and stress reactions. *N Engl J Med.* 2008; 358: 525-527.

Bunevicius, R., Prange, A.J. Mental improvement after replacement therapy with thyroxine plus triiodothyronine: relationship to cause of hypothyroidism. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2000; 3:167-174.

Burman, P., Broman, J.E., Hetta, J., Wiklund, I., Erfurth, E.M., Hagg, E., Karlsson, F.A. Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: Response to treatment

with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 3585-3590.

Bushnik, T., Englander, J., Katznelson, L. Fatigue after TBI: association with neuroendocrine abnormalities. *Brain Inj.* 2007; 21: 559-566.

Cardauns, H. [Pituitary changes after craniocerebral injuries and their correlation to localisation and time of surviving (author's transl)] *Z Rechtsmed.* 1978; 81: 285-297.

Carroll, P.V., Christ, E.R., Bengtsson, B.Å., Carlsson, L., Christiansen, J.S., Clemmons, D., Hintz, R., Ho, K., Laron, Z., Sizonenko, P., Sönksen, P.H., Tanaka, T., Thorne, M. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 382-395.

Ceballos, R. Pituitary changes in head trauma (analysis of 102 consecutive cases of head injury). *Ala J Med Sci.* 1966; 3: 185-198.

Cernak, I., Savic, V.J., Lazarov, A., Joksimovic, M., Markovic, S. Neuroendocrine responses following graded traumatic brain injury in male adults. *Brain Inj.* 1999; 13: 1005-1015.

Ceviker, N., Baykaner, K., Keskil, S., Işik, S., Tokyay, M., Kaymaz, M., Aykol, S. Sella turcica fractures in a trauma series and their clinical significance. *Surg Neurol.* 1995; 44: 28-30.

Corneli, G., Di Somma, C., Prodam, F., Bellone, J., Bellone, S., Gasco, V., Baldelli, R., Rovere, S., Schneider, H.J., Gargantini, L., Gastaldi, R., Ghizzoni, L., Valle, D., Salerno, M., Colao, A., Bona, G., Ghigo, E., Maghnie, M., Aimaretti, G. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157: 701-708.

Crompton, M.R. Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain.* 1971; 94: 165-172.

Cyran, E. Hypophysenschädigung durch Schädelbasisfraktur. *Dtsch Med Wochenschr.* 1918; 44: 1261.

Daniel, P.M., Prichard, M.M. Anterior pituitary necrosis; infarction of the pars distalis produced

experimentally in the rat. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci.* 1956; 41: 215-229.

Daniel, P.M., Prichard, M.M., Treip, C.S. (Traumatic infarction of the anterior lobe of the pituitary gland. *Lancet.* 1959; 2: 927-930.

Darzy, K.H., Shalet, S.M. Hypopopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy. *Pituitary.* 2005; 8: 203-211.

Darzy, K.H., Aimaretti, G., Wieringa, G., Gattamaneni, H.R., Ghigo, E., Shalet, S.M. The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent of the post-irradiation time interval. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 95-102.

De Faria, J.L., De Oliveira, N.R. Hypophysennekrose nach Schockzuständen. *Beitr Path Anat.* 1962; 127: 213-231.

Delahanty, D.L., Raimonde, A.J., Spoonster, E. Initial posttraumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims. *Biol Psychiatry.* 2000; 48: 940–947.

Dhillon, W.S. et al. Cortisol-binding globulin is important in the interpretation of dynamic testing of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J End.* 2002; 146: 231-235.

Dimopoulou, I., Kouyialis, A.T., Tzanella, M., Armaganidis, A., Thalassinos, N., Sakas, D.E., Tsagarakis, S. High incidence of neuroendocrine dysfunction in long-term survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2004; 35: 2884-2889.

Escamilla, R.F., Lisser, H. Simmonds Disease. *J Clin Endo.* 1942; 2: 65-96.

Faglia, G., Beck-Peccoz, P., Ferrari, C., Ambrosi, B., Spada, A., Travaglini, P., Paracchi, S. Plasma thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in patients with pituitary and hypothalamic disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973; 37: 595-601.

Freeman, M.E., Kanyicska, B., Lerant, A., Nagy, G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000; 80: 1523-1631.



- Ghigo, E., Masel, B., Aimaretti, G., León-Carrión, J., Casanueva, F.F., Dominguez-Morales, M.R., Elovic, E., Perrone, K., Stalla, G., Thompson, C., Urban, R. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2005; 19: 711-724.
- Gibney, J., Wallace, J.D., Spinks, T., Schnorr, L., Ranicar, A., Cuneo, R.C., Lockhart, S., Burnand, K.G., Salomon, F., Sonksen, P.H., Russell-Jones, D. The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 2596-2602.
- Gil, S., Caspi, Y., Ben-Ari, I.Z., Koren, D., Klein, E. Does memory of a traumatic event increase the risk for posttraumatic stress disorder in patients with traumatic brain injury? A prospective study. *Am J Psychiatry.* 2005; 162: 963-969.
- Greenwood, R. Head injury for neurologists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 73 (Suppl.1): i8-i16.
- Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 379-381.
- Hamrahian, A.H., Tawakalitu, S.O., Arafah, B.M. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1629-1638.
- Harper, C.G., Doyle, D., Hume Adams, J., Graham, D.I. Analysis of abnormalities in pituitary gland in non-missile head injury: study of 100 consecutive cases. *J Clin Pathol.* 1986; 39: 769-773.
- Hassan, A., Crompton, J.L., Sandhu, A. Traumatic chiasmal syndrome: a series of 19 patients. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002; 30: 273-280.
- Hatton, J., Rapp, R.P., Kudsk, K.A., Brown, R.O., Luer, M.S., Bukar, J.G., Chen, S.A., McClain, C.J., Gesundheit, N., Dempsey, R.J., Young, B. Intravenous insulin-like growth factor-I (IGF-I) in moderate-to-severe head injury: a phase II safety and efficacy trial. *J Neurosurg.* 1997; 86: 779-786.

- Heim, C., Newport, D.J., Bonsall, R., Miller, A.H., Nemeroff, C.B. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 575–581.
- Herrmann, B.L., Rehder, J., Kahlke, S., Wiedemayer, H., Doerfler, A., Ischebeck, W., Laumer, R., Forsting, M., Stolke, D., Mann, K. Hypopituitarism following severe traumatic brain injury. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006; 114: 316-321.
- Himanen, L., Portin, R., Isoniemi, H., Helenius, H., Kurki, T., Tenovuo, O. Longitudinal cognitive changes in traumatic brain injury: a 30-year follow-up study. *Neurology*. 2006; 66: 187-192.
- Iglesias, P., Gomez-Pan, A., Diez, J.J. Spontaneous recovery from post-traumatic hypopituitarism. *J Endocrinol Invest*. 1996;19: 320-323.
- Jockenhövel, F., Gerhards, S. Erkrankung von Hypothalamus und Hypophyse. 1. Auflage. Bremen. 2002. *UNI-MED Verlag*: 132-169.
- Kanade, A., Ruiz, A.E., Tornyo, K., Wakabayashi, I., Kastin, A.J. Panhypopituitarism and anemia secondary to traumatic fracture of the sella turcica. *J Endocrinol Invest*. 1978; 1: 263-268.
- Kelly, D.F., Gonzalo, I.T., Cohan, P., Berman, N., Swerdloff, R., Wang, C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg*. 2000; 93: 743-752.
- Kelly, D.F., McArthur, D.L., Levin, H., Swimmer, S., Dusick, J.R., Cohan, P., Wang, C., Swerdloff, R. Neurobehavioral and quality of life changes associated with growth hormone insufficiency after complicated mild, moderate, or severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2006; 23: 928-942.
- Klose, M., Juul, A., Poulsen, L., Kosteljanetz, M., Brennum, J., Feldt-Rasmussen, U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67: 193-201.
- Klose, M., Watt, T., Brennum, J., Feldt-Rasmussen, U. Posttraumatic hypopituitarism is

associated with an unfavorable body composition and lipid profile, and decreased quality of life 12 months after injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3861-3868.

Koponen, S., Taiminen, T., Portin, R., Himanen, L., Isoniemi, H., Heinonen, H., Hinkka, S. and Tenovuori, O. Axis I and II psychiatric disorders after Traumatic Brain Injury: A 30-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159: 1315-1321.

Kornblum, R.N., Fisher, R.S. Pituitary lesions in craniocerebral injuries. *Arch Path.* 1969; 88: 242-248.

Kreitschmann-Andermahr, I., Hoff, C., Niggemeier, S., Pruemper, S., Bruegmann, M., Kunz, D., Matern, S., Gilsbach, J.M. Pituitary deficiency following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74: 1133-1135.

Leal-Cerro, A., Flores, J.M., Rincon, M., Murillo, F., Pujol, M., Garcia-Pesquera, F., Dieguez, C., Casanueva, F.F. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62: 525-532.

Lieberman, S.A., Oberoi, A.L., Gilkison, C.R., Masel, B.E., Urban, R.J. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 2752-2756.

Lindholm, J., Kehlet, H. Re-evaluation of the clinical value of the 30 min ACTH test in assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Clin Endocrinol.* 1987; 26: 53-59.

Lindley, R.I., Waddell, F., Livingstone, M. Can simple questions assess outcomes after stroke? *Cerebrovasc Dis.* 1994; 4: 314-324.

McArthur, D.L., Chute, D.J., Villablanca, J.P. Moderate and severe traumatic brain injury: epidemiology, imaging and neuropathological perspectives. *Brain Pathol.* 2004; 14: 185-194.

Meythaler, J.M., Peduzzim, J.D., Eleftheriou, E., Novack, T.A. Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001; 82:

1461-1471.

National Trauma Data Bank Report 2007. American College of Surgeons:  
<http://www.facs.org/trauma/docpub.html> (letzter Zugriff: 24.08.2008).

Neurobehavioral Guidelines Working Group, Warden, D.L., Gordon, B., McAllister, T.W., Silver, J.M., Barth, J.T., Bruns, J., Drake, A., Gentry, T., Jagoda, A., Katz, D.I., Kraus, J., Labbate, L.A., Ryan, L.M., Sparling, M.B., Walters, B., Whyte, J., Zapata, A., Zitnay, G. Guidelines for the pharmacologic treatment of neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2006; 23: 1468-1501.

Niermann, D.M., Mechanick, J.I. Hypotestosteronemia in chronically critically ill men. *Crit Care Med*. 1999; 27: 2418-2421.

Pierucci, G., Gherson, G., Tavani, M. [Pituitary changes especially necrotic--following cranio-cerebral injuries]. *Pathologica*. 1971; 63: 71-88.

Plaut, A. Pituitary necrosis in routine necropsies. *Amer J Path*. 1952; 28: 883-893.

Plumpton, F.S., Besser, G.M. The adrenocortical response to surgery and insulin-induced hypoglycaemia in corticosteroid-treated and normal subjects. *Br J Surg*. 1967; 56: 216-219.

Popovic, V., Pekic, S., Pavlovic, D., Maric, N., Jasovic-Gasic, M., Djurovic, B., Medic Stojanoska, M., Zivkovic, V., Stojanovic, M., Doknic, M., Milic, N., Djurovic, M., Dieguez, C., Casanueva, F.F. 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.

Qu, X.D., Gaw Gonzalo, I.T., Al Sayed, M.Y., Cohan, P., Christenson, P.D., Swerdloff, R.S., Kelly, D.F., Wang, C. Influence of Body Mass Index and Gender on Growth Hormone (GH) Responses to GH-Releasing Hormone Plus Arginine and Insulin Tolerance Tests. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 1563-1569.

Raison, C.L., Miller, A.H. When Not Enough Is Too Much: The role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J*

*Psychiatry*. 2003; 160: 1554-1565.

Rankin, J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957; 2: 200-215.

Rees, P.M. Contemporary issues in mild traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003; 84: 1885-1894.

Regal, M., Páramo, C., Sierra, S.M., Garcia-Mayor, R.V. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 55: 735-740.

Reverchon, L., Worms, G. Lésions traumatiques de l'hypophyse dans les fractures de la base du crane. *Bull Mem Soc Chirurg Paris*. 1921; 47: 685-689.

Rosen, T., Wiren, L., Wilhelmsen, L., Wiklund, I., Bengtsson, B.Å. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol*. 1994; 40: 111-116.

le Roux, C.W., Chapman, G.A., Kong, W.M., Dhillon, W.S., Jones, J., Alagband-Zadeh, J. Free cortisol index is better than serum total cortisol in determining hypothalamic-pituitary-adrenal status in patients undergoing surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 2045-2048.

Schelling, G., Stoll, C., Kapfhammer, H.P., Rothenhausler, H.B., Krauseneck, T., Durst, K., Haller, M., Briegel, J. The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in survivors. *Crit Care Med*. 1999; 27: 2678-2683.

Schneider, H.J., Schneider, M., Rosen, F.V., Uhl, E., Stalla, G.K. [Pituitary insufficiency following head injury--how common is it, and what is to be done?] *MMW Fortschr Med*. 2004a; 146: 43-44.

Schneider, H.J., Schneider, M., Rosen, F.V., Stalla, G.K. Hypophyseninsuffizienz nach Schädel-Hirn-Trauma: Ein häufig unerkanntes Problem. *Dtsch Ärztebl*. 2004b; 101: A-712-717.

- Schneider, H.J.\*, Schneider, M.\*, Saller, B., Petersenn, S., Uhr, M., Husemann, B., von Rosen, F., Stalla, G.K. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154: 259-265. \*geteilte Erstautorschaft
- Schneider, H.J., Aimaretti, G., Kreitschmann-Andermahr, I., Stalla, G.K., Ghigo, E. Hypopituitarism. *Lancet.* 2007a; 369: 1461-1470.
- Schneider, H.J., Kreitschmann-Andermahr, I., Ghigo, E., Stalla, G.K., Agha, A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA.* 2007b; 298:1429-1438.
- Schneider, H.J., Sämann, P.G., Schneider, M., Croce, C.G., Corneli, G., Sievers, C., Ghigo, E., Stalla, G.K., Aimaretti, G. Pituitary imaging abnormalities in patients with and without hypopituitarism after traumatic brain injury. *J Endocrinol Invest.* 2007c; 30:RC9-RC12.
- Schneider, M., Schneider, H.J., Stalla, G.K. Anterior pituitary hormone abnormalities following traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2005; 22: 937-946.
- Schneider, M.\*, Schneider, H.J.\*, Yassouridis, A., Saller, B., von Rosen, F., Stalla, G.K. Predictors of anterior pituitary insufficiency after traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68: 206-212. \*geteilte Erstautorschaft
- Strich, S.J. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1956; 19: 163-185.
- Strich, S.J. Shearing of nerve fibres as a cause of brain damage due to head injury. *Lancet.* 1961; ii: 443-448.
- Surks, M.I., DeFesi, C.R. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. A paradox resolved. *JAMA.* 1996; 275: 1495-1498.
- Tagliaferri, F., Compagnone, C., Korsic, M., Servadei, F., Kraus, J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2006; 148: 255-268.

- Takada, T., Minematsu, K., Yamaguchi, T. [Panhypopituitarism following basilar artery dissection with extensive brainstem and cerebellar infarction: a case report]. *Rinsho Shinkeigaku*. 1998; 38: 122-126.
- Tanriverdi, F., Senyurek, H., Unluhizarci, K., Selcuklu, A., Casanueva, F.F., Kelestimur, F. 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.
- Thornhill, S., Teasdale, G.M., Murray, G.D., McEwen, J., Roy, C.W., Penny, K.I. Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study. *BMJ*. 2000; 320: 1631-1635.
- Tidswell, P., Dias, P.S., Sagar, H.J., Mayes, A.R., Battersby, R.D. Cognitive outcome after aneurysm rupture: relationship to aneurysm site and perioperative complications. *Neurology*. 1995; 45: 875-882.
- van Aken, M.O., Lamberts, S.W. Diagnosis and treatment of hypopituitarism: an update. *Pituitary*. 2005; 8: 183-191.
- van den Berghe, G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol*. 2000; 143: 1-13.
- Vernet, M., Rapenne, T., Beaurain, J., Verges, B., Combes, J.C., Freysz, M. Hypopituitarism after surgical clipping of a ruptured cerebral aneurysm. *Crit Care Med*. 2001; 29: 2220-2222.
- Wang, C., Swerdloff, R.S., Iranmanesh, A., Dobs, A., Snyder, P.J., Cunningham, G., Matsumoto, A.M., Weber, T., Berman, N. Testosterone Gel Study Group. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2839-2853.
- Wanke, R., Kricke, E. Histologische Veränderungen der Hypophyse bei traumatischen Hirnschäden und bei Hirntumoren. *Brun Beitr Klin Chir*. 1960; 200: 165-175.
- Whitnall, L., McMillan, T.M., Murray, G.D., Teasdale, G.M. Disability in young people and

adults after head injury: 5-7 year follow up of a prospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 640-645.

Wichers, M., Springer, W., Bidlingmaier, F., Klingmüller, D. The influence of hydrocortisone substitution on the quality of life and parameters of bone metabolism in patients with secondary hypocortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999; 50: 759-765.

Witter, H., Tascher, R. Hypophysär-Hypothalamische Krankheitsbilder nach stumpfem Schädeltrauma. *Fortschr Neurol Psychiat*. 1957; 25: 523-546.

Wolman, L. Pituitary necrosis in raised intracranial pressure. *J Path Bact*. 1956; 72: 575-586.

Woolf, P.D., Hamill, R.W., McDonald, J.V., Lee, L.A., Kelly, M. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 60: 444-450.

Woolf, P.D., Lee, L.A., Hamill, R.W., McDonald, J.V. Thyroid test abnormalities in traumatic brain injury: correlation with neurologic impairment and sympathetic nervous system activation. *Am J Med*. 1988; 84: 201-208.

Yuan, X-Q., Wade, C.E. Neuroendocrine abnormalities in patients with traumatic brain injury. *Frontiers Neuroendocrinol*. 1991; 12: 209-230.



## 7. Danksagung

Nach Fertigstellung meiner Arbeit gilt mein besonderer Dank:

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. G.K. Stalla, für die Überlassung des Themas, die allzeit vorhandene Hilfsbereitschaft und kompetente Unterstützung, sowie die Ermutigung, mich als angehende Neurologe eines endokrinologischen Themas anzunehmen.

Herrn Prof. Dr. med. E. Koenig für die Ermöglichung an der Neurologischen Klinik Bad Aibling die Patienten für diese Studie zu rekrutieren und für die Zurverfügungstellung der ausgezeichneten Infrastruktur dieser Klinik.

Herrn Dr. med. F. von Rosen für die Anregung und Anbahnung dieser Studie sowie für seine tatkräftige Hilfe bei der konkreten Umsetzung vor Ort.

Herrn Dr. med. H. J. Schneider für seine unschätzbar wertvolle Unterstützung bei Publikationen und bei der kritischen Auseinandersetzung mit den Daten.

Frau B. Schäpers für ihre sehr hilfreiche Unterstützung bei der Datenerhebung und Datenpflege.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Helga Drews für das fachlich ausgezeichnete, unermüdliche und äußerst akribische Korrekturlesen des Manuskriptes.

Tiefen Dank meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht und mich immer großzügig unterstützt haben, sowie meiner Frau, für seelische Unterstützung während des langen Weges bis zur Einreichung dieser Arbeit.

## 8. Lebenslauf

Manfred Schneider

Geb. am 1.7.1968 in Rosenheim

Verheiratet mit Dr. med. Bettina Drews-Schneider

Zwei Kinder

Eltern Friedrich Schneider, Finanzoberrat, a.D.

Karin Schneider, geb. Ley

Geschwister Manuela Schneider

### Berufserfahrung

Seit Februar 2008 Qualitätsbeauftragter der Neurologischen Klinik Bad Aibling

Seit Juli 2006 Oberarzt an der Neurologischen Klinik Bad Aibling,  
Gastwissenschaftler am MPI für Psychiatrie, München

März 2005 - Juni 2006 Funktionsoberarzt Neurologie, MPI für Psychiatrie, München

März 2005 Facharztprüfung Neurologie

Dez. 2004 - Dez. 2005 Assistenzarzt Psychiatrie, MPI für Psychiatrie, München

Sep. 1997 – Nov. 2004 AIP und Assistenzarzt Neurologie, Neurologische Klinik Bad Aibling

### Studium

1990 – 1997 Studium der Humanmedizin, LMU München

1989 - 1990 Studium der Physik und Mathematik (Lehramt an Gymnasien),  
LMU München

### Zivildienst

1987-1989 Klinikum Rosenheim

### Schule

1987 Abitur am Finsterwalder Gymnasium Rosenheim