

Aus dem

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. Elisabeth Binder

Die Auswirkungen von im Erwachsenenalter erworbenem Wachstumshormonmangel (AO-GHD) auf die Gehirnanatomie, beurteilt durch MRT-Volumetrie mit speziellem Fokus auf die Volumina der grauen Substanz des Hippocampus

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Anja Maren Brunner

aus München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Günther Stalla

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Olaf Dietrich
Prof. Dr. Franziska Dorn

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr.med. Matthias Auer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung:	5
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
1. Einleitung	10
1.1 Hintergrund	10
1.2 Wachstumshormonmangel - Ein Überblick über den "State of the Art"	12
1.2.1 Pathomechanismen und klinisches Bild	13
1.2.2 Diagnoseleitlinien und Behandlungsmöglichkeiten.....	14
1.3 AO-GHD, Kognition und Gehirnvolumina	16
1.4 Forschungsfrage und Hypothesen.....	20
1.5 Begründung der Originalität der vorgelegten Arbeit	22
2. Material und Methoden	23
2.1 Studiendesign	23
2.2 Zielsetzung	23
2.2.1 Primärziel.....	23
2.2.2 Sekundärziele	23
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	24
2.3.1 Einschlusskriterien.....	24
2.3.2 Ausschlusskriterien.....	25
2.4 Probandenkollektiv	26
2.5 Studienverlauf und -durchführung	27
2.5.1 Krankengeschichte und anthropometrische Parameter.....	27
2.5.2 Blutentnahme.....	28
2.5.3 Kognitionstests	29
2.5.4 Magnetresonanztomographie (MRT): Bildakquisition und Morphometrie.....	31
2.6 Statistische Analyseverfahren	34
2.7 Ethikkommission und Datenschutz.....	34
2.8 Eigenanteil an der vorgelegten Arbeit.....	35
3. Ergebnisse	35
3.1 IGF1/IGF-BP3/BDNF-Spiegel und kognitive Funktionstests	37
3.2 Hippocampale Volumina.....	40
4. Diskussion	44
4.1 Stärken und Schwächen unserer Arbeit	48
5. Konklusion und Ausblick	50

Literaturverzeichnis	51
Anhang A: Patientenaufklärung	68
Anhang B: Patientenliste	70
Anhang C: Fragebögen	80
Anhang C1: Anthropometrische Daten	80
Anhang C2: Baecke Fragen zur körperlichen Aktivität	81
Anhang C3: BDI Beck Depression Inventory	82
Anhang D: Psychometrische Testbögen	84
Anhang D1: Verbales Kurzzeitgedächtnis (Zahlenspanne)	84
Anhang D2: Episodisches Gedächtnis.....	85
Anhang D3: Aufmerksamkeit / Flexibilität (Trail Making Test)	86
Anhang D4: Aufmerksamkeit (d2).....	90
Anhang D5: Störempfindlichkeit (Stroop Test).....	94
Anhang D6: Wortflüssigkeit.....	96
Anhang E: Ethikvotum	97
Anhang F: Studienprotokoll	111
Danksagung	123
Affidavit	124

Zusammenfassung:

Hippocampale Volumina spielen eine wesentliche Rolle bei der Gedächtniskonsolidierung, der Verarbeitung von Emotionen, sowie für höhere kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit und die Koordinierung von Gedächtnisinhalten. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass ein reduziertes Hippocampusvolumen (hervorgerufen z.B. durch Alterungsprozesse, chronischem emotionalen Stress oder hormonellen Mangelzuständen) mit spezifischen kognitiven Ausfallserscheinungen verbunden ist.

Schlüsselemente in der Regulation dieser Gehirnfunktionen sowie der neuronalen Plastizität des Gehirns sind vor allem die Wachstumsfaktoren IGF1 und GH. Sie fördern gleichzeitig die Neurogenese, Synaptogenese und Angiogenese im adulten Hippocampus und verbessern den kortikalen Metabolismus, was allgemein zu gesteigerten Gedächtnisleistungen führt.

Patienten mit IGF1-, bzw. GH-Mangel (Wachstumshormonmangel, kurz "GHD") im Erwachsenenalter klagen dementsprechend über Aufmerksamkeits- und Gedächtnisdefizite. Diese sind auch bildlich durch Marker, die eine verminderte neuronale Integrität in der Protonen-MR-Spektroskopie detektieren (van Dam et al. 2005), nachweisbar.

Es ist jedoch bisher weder klar, ob bei diesen Patienten auch verminderte Gehirnvolumina vorliegen, noch ob diese Verminderung in kausalem Zusammenhang mit dem diagnostizierten IGF1/GH-Mangel stehen könnte. Eine Studie, die Kinder mit GHD-Syndrom (CO-GHD) untersucht hat, konnte zwar bestätigen, dass in diesem Fall verminderte Serum-Konzentrationen von GH und IGF1 mit geringeren hippocampalen Volumina assoziiert sind (Webb, E.A. et al. 2012). Noch ist aber unklar, ob sich diese Ergebnisse auch auf AO-GHD Patienten übertragen lassen. Die Ergebnisse aus Tiermodellen und der Akromegalie-Forschung legen jedoch nahe, dass auch bei Erwachsenen ein GH-Mangel zu einem effektiven Volumenverlust führt, der mit der kognitiven Dysfunktion von GHD-Patienten Verbindung gebracht werden könnte.

Schließlich gibt es zwar Hinweise darauf, dass eine GH-Substitution zu einer Verbesserung der kognitiven Gedächtnisfunktionen dieser Patienten führt. Es ist aber noch unklar inwieweit eine solche Therapie in der Lage ist, auch noch im Erwachsenenalter so fundamentale strukturelle Gehirnveränderungen wie einen hippocampalen Volumenverlust wieder auszugleichen.

Die vorliegende Arbeit verfolgt daher drei wesentliche Ziele:

1. Untersuchung des Einflusses von AO-GHD auf die makroskopische Gehirnarchitektur, insbesondere hippocampaler Strukturen
2. Klärung der Frage nach dem Einfluss einer GH-Therapie bei Erwachsenen mit AO-GHD auf die Gehirnarchitektur, insbesondere im Hinblick auf einen potentiellen Ausgleich verminderter Gehirnvolumina
3. Klärung der Frage nach dem Einfluss einer GH-Therapie auf funktionelle Aspekte des Gehirns wie das Denk- und Konzentrationsvermögen

Die folgenden Hypothesen werden getestet:

4. AO-GHD führt zu verminderten hippocampalen Gehirnvolumina im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.
5. Patienten mit GH-Substitution über mindestens 5 Jahre vor Studienteilnahme zeigen größere hippocampale Gehirnvolumina als Patienten ohne Substitution.
6. Patienten mit GH-Substitution zeigen ein verbessertes Denk- und Konzentrationsvermögen im Vergleich mit Patienten ohne GH-Substitution
7. Es gibt einen positiven Zusammenhang zwischen den besseren kognitiven Leistungen der GH-substituierten Patienten und den größeren hippocampalen Volumina dieser Patienten.

Der Studienablauf ist vierteilig, und umfasst neben der Erhebung der allgemeinen Krankengeschichte eine Blutentnahme, die Durchführung von psychometrischen Kognitionstests und die Erstellung eines Nativ-MRTs. Zur statistischen Auswertung wird ein lineares Mehrfachregressionsmodell eingesetzt um die Unterschiede in den MRT-basierten Volumenmarkern zwischen den Probandengruppen und der Kontrollgruppe herauszuarbeiten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass erwachsene Patienten mit Wachstumshormonmangel in der Tat signifikant geringere hippocampale Volumina ($F_{1,73} = 4.243$, 7638.4 mm^3 IQR [7184.4-8444.5] mm^3 , Kontrollen: 7915.2 mm^3 IQR [7499.9-8626.1] mm^3 , durchschnittliche Differenz 3.5%, $p=0.043$) und einen vermehrten altersabhängigen Volumenverlust (Gruppe \times Alters-Interaktion: $F_{1,72} = 5.958$, $p=0.017$) aufweisen als gesunde Kontrollpersonen. Im Gegensatz zu den aufgestellten Hypothesen gibt es jedoch keinen Unterschied zwischen den Probanden, die langfristige Substitutionstherapien durchliefen, und denjenigen mit "offener", bzw. unbehandelter Erkrankung. Es konnten weder signifikante Abweichungen im Hinblick auf kognitive Funktionen der beiden Probandengruppen aufgezeigt werden, noch eine Korrelation des hippocampalen Volumenverlustes mit den kognitiven Funktionen, insbesondere der Gedächtnisfunktion, nachgewiesen werden.

Dies könnte darauf hindeuten, dass eine Hormonbehandlung im Erwachsenenalter sowohl ungeeignet ist, die GHD-assoziierten negativen Auswirkungen auf die Gehirnmorphologie umzukehren, als auch eine signifikante Verbesserung von Gedächtnisleistungen zu erzielen.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 T1-Bild eines Patientenfalls, allgemeine FreeSurfer-Segmentierung und hippocampale Subregional-Segmentierung	32
Abbildung 2 Exemplarische Studiensitzung	33
Abbildung 3 Hippocampale Volumina.....	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Anthropometrische Parameter.....	37
Tabelle 2 Krankengeschichte und hormonelle Insuffizienzen.....	38
Tabelle 3 Substitutionshistorie, Blutwerte und kognitive Funktionstests.....	39

Abkürzungsverzeichnis

ACTH = Adrenokortikotrophes Hormon

AG = Arbeitsgruppe

ANOVA = analysis of variance (dt: Varianzanalyse)

AO-GHD = Adult-Onset GHD (dt: im Erwachsenenalter erworbener WH-Mangel)

BDI = Beck Depression Inventory

BDNF= Brain Derived Neurotrophic Factor (dt: vom Gehirn stammender neurotropher Faktor)

BMI = Body Mass Index

CO-GHD = Childhood-Onset GHD (dt: im Kindesalter erworbener / kongenitaler WH-Mangel)

DDAVP = 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin

EDTA = Ethylendiamintetraacetat

GCP = Good Clinical Practice (dt: Gute klinische Praxis)

GH = Growth Hormone (dt: Wachstumshormon)

GHD = Growth Hormone Deficiency (dt: Wachstumshormonmangel)

GHRH = GH-Releasing Hormone (dt: Wachstumshormon - Releasing-Hormon)

HDL = High Density Lipoprotein

HOMA = Homeostasis Model Assessment

IGF = insulin-like-growth-factor (dt: insulinähnlicher Wachstumsfaktor)

IGHD = isolated GHD (dt: isolierter WH-Mangel)

LDL = Low Density Lipoprotein

MPHD = multiple pituitary hormone deficiency (dt: multipler Hypophysenhormonmangel)

MPI = Max-Planck-Institut

MRT = Magnetresonanztomographie

SGHD = Substituierter GHD (Proband)

TAP-M = Attentional Performance Test Version Mobility (dt: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Version Mobilität)

TSH = Thyreotropes Hormon

UGHD = unsubstituierter GHD (Proband)

VBM = Voxel-basierte Morphometrie

VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Der Hippocampus- oft als eine Art "Tor zum Gedächtnis" bezeichnet (Fokus Magazin 2012)- ist eine zum limbischen System gehörige Struktur im Temporallappen des Gehirns, die aus Gyrus dentatus, Cornu ammonis und Subiculum besteht. Hippocampale Volumina spielen eine wesentliche Rolle bei der Gedächtniskonsolidierung, der Verarbeitung von Emotionen, sowie für höhere kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit und die Koordinierung von Gedächtnisinhalten. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass ein reduziertes Hippocampusvolumen (hervorgerufen z.B. durch Alterungsprozesse, chronischem emotionalen Stress oder hormonellen Mangelzuständen) mit spezifischen kognitiven Ausfallerscheinungen verbunden ist. Laut Videbech und Ravnkilde (2004) weisen beispielsweise Personen mit (unipolarer) Depression ein vermindertes Hippocampusvolumen auf. Ebenso wurden bei Opfern schwerer emotionaler Traumata (wie z.B. bei Vietnam-Veteranen oder nach sexuellem Missbrauch) ähnliche Gehirnveränderungen nachgewiesen (Stein, et al. 1997; Brenner et al. 1999). Doch was tun, wenn die "kleinen grauen Zellen" schwinden? Bis in die 80er Jahre galt es als unverrückbares Dogma, dass die Nervenbahnen im erwachsenen Gehirn starr seien - "alles kann sterben, nichts kann sich erneuern." (Schlütter 2013). Inzwischen ist klar, dass der Hippocampus als einziger Ort im Gehirn in der Lage ist, postnatale Neurogenese zu betreiben und selbst bis ins hohe Alter hinein ungefähr 1400 neue Nervenzellen pro Tag bildet (Schlütter 2013). Als Schlüsselemente dieser Neurogenese gelten vor allem die Wachstumsfaktoren GH (Growth Hormone) und IGF1 (Insuline-Like Growth Factor 1).

Beide Polypeptide werden sowohl im Gehirn selbst (Han 1995; Johansson und Bengtsson 1997), als auch außerhalb des ZNS synthetisiert. In letzterem Fall müssen sie allerdings erst die Blut-Hirn-Schranke passieren (Burman et al. 1996) bevor sie an ihre spezifischen Rezeptoren im Gehirn gelangen können. Diese befinden sich hauptsächlich im Plexus Choroideus, im Putamen, im Hypothalamus und im Hippocampus (Adem et al. 1989; Nyberg 2000). Abgesehen von den neuroprotektiven Effekten, die beiden Hormonen zugeschrieben werden, spielen IGF1 und GH

vor allem eine Rolle bei der Regulation von Gehirnfunktionen und dem Nervenzellwachstum¹. So sind sie beispielsweise wesentlich an der neuronalen Zellproliferation, Differenzierung und Myelinisierung während der fetalen Entwicklung beteiligt (O'Kusky et al. 2000; Ransom et al. 2004; Ajo et al. 2003); IGF1 fördert aber gleichzeitig auch die Neurogenese, Synaptogenese und Angiogenese im adulten hippocampalen Gyrus Dentatus (O'Kusky et al. 2000; Aberg et al. 2006). Dies hat weitreichende Konsequenzen für die Plastizität des Gehirns, denn führt ein Überschuss an IGF1, wie er beispielsweise bei Akromegalie vorkommt², zu einem vergrößerten Gehirnvolumen, so bewirkt ein IGF1-Mangel, wie er beispielsweise bei hypomorphen Mutationen (Woods et al. 1997) aber auch im normalen Alterungsprozess zu beobachten ist (Fernandez et al. 2007), den gegenteiligen Effekt (D'Ercole et al. 1996; Beck et al. 1995).

Die neurotrophen Fähigkeiten von IGF1 und GH beeinflussen auch funktionale Aspekte des Gehirns wie Kognition und Gedächtnisleistung. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass die systemische Gabe von IGF1 die neuronale Aktivität in der subventrikulären Zone erhöht, einem wachstumsfördernden Gehirnareal das für kognitive Funktionen zuständig ist (Aberg et al. 2006). Bei Ratten zum Beispiel provoziert die parenterale Applikation von IGF1 die Transkription des NMDA-Rezeptors im Hippocampus, der wesentlich zur synaptischen Plastizität, Lern- und Erinnerungsprozessen beiträgt (Le Greves et al. 2005). Aber auch bei älteren menschlichen Versuchspersonen zeigte sich, dass höhere Serum-IGF1-Werte mit einem verbesserten kortikalen Metabolismus im linken Prä-Motorkortex und dorsolateralen präfrontalen Kortex, sowie mit besseren Gedächtnisleistungen assoziiert waren (Arwert et al. 2005). Dieses Ergebnis deckt sich mit

¹ Was postnatale Gehirnzellproliferation und -differenzierung angeht, wurde IGF1 bisher eingehender untersucht als GH. Dies ist vor allem dadurch zu erklären, dass bei systemischer Gabe von GH jedes Mal auch IGF1 sowohl von der Leber, als auch lokal vom Gehirn in den Organismus abgegeben wird (Frago et al. 2002; Lopezfernandez et al. 1996; Mathews et al. 1986). Dies erschwert die Differenzierung zwischen den Auswirkungen der jeweiligen Hormone auf die Vorgänge im Gehirn enorm; umso mehr, als auch mit potenziellen Cross-Aktivierungen der jeweiligen Rezeptoren zu rechnen ist.

² Obwohl empirische Forschungen belegen konnten, dass GH/IGF1 die Gedächtnisleistung positiv beeinflusst, wurde festgestellt, dass chronischer GH/IGF1-Überschuss, wie er z.B. bei Akromegalie vorkommt, zu dauerhaften Veränderungen in der Gehirnstruktur und -funktionalität führt (Grundman et al. 2002). Sekundäre Komorbiditäten die indirekt durch den Hormonüberschuss hervorgerufen werden wie Diabetes und Bluthochdruck können ebenso als Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigung gewertet werden (Jack et al. 2000; Webb et al. 2012; van Dam et al. 2005).

anderen Studien, die eine positive Korrelation zwischen IGF1-Spiegeln und kognitiven Leistungen in gesunden älteren Patienten festgestellt haben (Arwert et al. 2005; Aleman et al. 1999; 2000); ein Grund, warum IGF1 und GH heute bereits als potentielle Kandidaten für innovative Behandlungsmöglichkeiten von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ins Gespräch gebracht werden (Carro et al. 2005; 2006; Clayton et al. 2006; Sievers et al. 2008).

1.2 Wachstumshormonmangel - Ein Überblick über den "State of the Art"

Patienten mit IGF1-, bzw. GH-Mangel (Wachstumshormonmangel, kurz "GHD") leiden dementsprechend an einer Reihe von physischen und psychischen Problemen. Charakteristisch für diese Erkrankung sind u.a. eine verminderte Körper- und Muskelmasse, ein erhöhter Fettanteil und Veränderungen im Lipidprofil, eine erniedrigte Knochendichte und psychische Symptome (De Boer et al. 1995; Carroll et al. 2000). Patienten mit Wachstumshormonmangel lassen sich prinzipiell in zwei Kategorien einteilen: Patienten, denen der Mangel an GH angeboren ist ("childhood-onset GHD", oder kurz CO-GHD), und Patienten, die im Erwachsenenalter an einer Hypophysenfunktionsstörung erkranken, die zu einer verminderten Produktion von GH führt ("adult-onset GHD", oder AO-GHD). Weiterhin untergliedert man gemäß dem Ausmaß der Hypophysenfunktionsstörung in Patienten, bei denen ein isolierter Wachstumshormonmangel vorliegt (IGHD) und Patienten, bei denen zusätzlich auch die Sekretion anderer hypophysärer Hormone wie ACTH, TSH oder der Gonadotropine LH und FSH beeinträchtigt ist (MPHD) (Arwert et al. 2005). Epidemiologische Statistiken beziffern die Häufigkeit von GHD auf ca. eins zu 3000/ eins zu 4000 (Lindsay et al. 1994; Vimpani et al. 1981), wobei die mögliche Reversibilität dieser Erkrankung diese Zahlen wahrscheinlich etwas verfälscht. Der idiopathische Wachstumshormonmangel ist hierbei die bei weitem häufigste Diagnose (Dattani und Preece 2004).

1.2.1 Pathomechanismen und klinisches Bild

Während bei Kindern ein Wachstumshormonmangel generell entweder organisch bedingt ist oder aber eine Ursache hat, die sich nicht festlegen lässt (d.h. die als idiopathisch gewertet wird), haben AO-GHD Patienten ihre Erkrankung erworben. Hierzu zählen (a) Patienten, die bereits als Kind unter einem Wachstumshormonmangel gelitten haben; (b) Patienten bei denen GHD als Folge einer strukturellen Läsion oder Traumas aufgetreten ist und (c) Patienten mit idiopathischem GHD (Molitch et al. 2011). Die häufigsten Ursachen einer AO-GHD sind Tumore in der Hypophysen-/Hypothalamusregion bzw. deren operativen Entfernung und/oder Bestrahlung³. Höchstwahrscheinlich ist die Hypophysenfunktionsstörung hier die Folge einer Kompression von Portalgefäßen im Hypophysenstiel entweder durch die Ausdehnung der Tumormasse selbst oder indirekt über den intrasellären Druckanstieg (Arafah et al. 2000). Aber auch neurochirurgische Eingriffe und Radiotherapie können die Hypophyse schädigen und zu einer Insuffizienz führen, wobei hier relativ häufig zumindest eine partielle Wiederherstellung der hypophysären Funktion nach Beendigung des Eingriffs zu beobachten ist (Arafah 1986; Arafah et al. 1994; Webb et al. 1999)⁴. Schließlich spielen auch Traumata und Subarachnoidalblutungen eine Rolle in der Entwicklung von GHD und vorübergehender bzw. permanenter Hypophysenunterfunktion (Agha et al. 2004; Aimaretti et al. 2004; Schneider et al. 2007).

Klinisch manifestiert sich AO-GHD durch abnormale Veränderungen sowohl in Körper(fett)zusammensetzung als auch Substratmetabolismus (Astrom und Lindholm 1989). Zusätzlich berichten Patienten über eine allgemeine und andauernde physische Mattheit, die möglicherweise mit einer Verkürzung der Tiefschlafphasen zusammenhängen könnte; Störungen der Thermoregula-

³ Dies sind meistens Hypophysenadenome oder Kraniopharyngeome, aber auch Rathke Zysten, Arachnoidalzysten, Meningeome, Tumormetastasen und Astrozytome bzw. Gliome. Makroadenome sind häufiger mit hypophysären Funktionsstörungen assoziiert als Mikroadenome; laut (Molitch 2008) haben 30 - 60% der Patienten mit Makroadenom einen Mangel an jenen Hormonen, die vom Hypophysenvorderlappen ausgeschüttet werden.

⁴ Laut Molitch et al. (2011) ist GH für gewöhnlich das erste Hormon das bei einer Hypophysenvorderlappenpathologie von einem Mangel betroffen ist; verglichen mit z.B. ACTH, TSH oder den Gonadotropinen ist es auch weniger wahrscheinlich, dass sich dieser Mangel selbstständig rückbildet (Arafah 1986).

tion sowie Beeinträchtigungen der Vitalität, Muskelkraft und der Fähigkeit, sich körperlich zu betätigen (Carroll et al. 2000). Einige Studien legen außerdem nahe, dass GH auch gewisse psychologische Prozesse beeinflusst. Hayashi et al. (1992) sowie Rotnem et al. (1977, 1979) beobachteten beispielsweise, dass Kinder mit Wachstumshormonmangel tendenziell eher unter Schlafstörungen leiden und psychologische Unreife sowie eine gestörte Persönlichkeitsentwicklung aufweisen. Erwachsene mit GHD hingegen sind mit höherer Wahrscheinlichkeit Single und arbeitslos (Dean et al. 1985) und zeigen eine subjektiv schlechtere Lebensqualität/ein schlechteres Wohlbefinden als gesunde Erwachsene (McGauley et al. 1990; Mitchell et al. 1986; Deijen et al. 1996). Dies bezieht sich v.a. auf die Bereiche soziale Einbindung, physische Mobilität, Schlaf und emotionales Wohlbefinden (Björk et al. 1989), aber auch auf Konzentration- und Gedächtnisleistung⁵ (Cuneo et al. 1992; Deijen et al. 1996; Oertel et al. 2004).

1.2.2 Diagnoseleitlinien und Behandlungsmöglichkeiten

Die aktuellen Leitlinien zur Diagnose von AO-GHD basieren hauptsächlich auf den Empfehlungen des GH Research Consensus von Port Stevens in 1997, sowie deren Aktualisierung und Ergänzung in 2007 (Ho 2007; Ghigo et al. 2008). Laut dieser Leitlinien wird die Diagnose "GHD" biochemisch auf Basis der Nutzung sogenannter Provokationstests gestellt, d.h. einer inadäquaten Hormonantwort auf Reize (Hindmarsh 1995). Sowohl die Anwendung dieser Art von Tests als auch deren Interpretation ist hoch kontrovers (Rosenfeld et al. 1995; Shalet et al. 1998; GH Research Society 2000; Saggese et al. 1998; Sizonenko et al. 2001), einerseits aufgrund von Sicherheitsbedenken⁶ (Shah 1992), aber auch aufgrund der Vielzahl verfügbarer Tests und Auswertungsinstrumente die allesamt eine hohe Fehlerrate aufweisen (Molitch et al. 2011; Tillmann et al. 1997; Mitchell et al. 1999). Der Insulin-Toleranztest (ITT) gilt als allgemein akzeptierter Goldstandard, laut dem ein "schwerer Wachstumshormonmangel" als Serum-GH-Spiegel von

⁵ Erniedrigte GH/IGF1-Level sind charakteristisch sowohl für CO-GHD als auch AO-GHD. finden sich aber auch im normalen Alterungsprozess; eine Beobachtung, die nahelegt, dass die GH/IGF1-Axe eine wichtige Rolle beim altersbedingten kognitiven Fähigkeitsabbau spielt (van Dam und Aleman 2004).

⁶ Der Insulin-Toleranztest (ITT) erhöht beispielsweise das Risiko für Epilepsiepatienten, einen Anfall zu erleiden und ist auch bei kardiovaskulären Erkrankungen problematisch.

unter 3 µg/L definiert ist (Ghigo et al. 2008). Ein alternativer Test, die kombinierte Gabe von GHRH und Arginin (Aimaretti et al. 1998), wird heute aufgrund seines geringeren Hypoglykämierisikos und seiner ausgeprägten Spezifität immer häufiger eingesetzt, um eine GHD-Erkrankung hypophysären Ursprungs zu diagnostizieren. Wenn es darum geht, GHD hypothalamischen Ursprungs zu diagnostizieren, ist der GHRH/Arginin-Test allerdings problematisch, weil GHRH direkt die Hypophyse stimuliert und so eine falsch-negative GH-Antwort in Patienten hervorrufen kann, die z.B. eine Bestrahlung der hypothalamisch-hypophysären Region erhalten haben (Darzy 2003).

Obwohl eine lebenslange Hormonsubstitution inzwischen zur Standardtherapie in der Behandlung einer Hypophyseninsuffizienz geworden ist, ist es nach wie vor umstritten, die Substitution von GH als Standardprozedur für AO-GHD anzuerkennen. Dies liegt vor allem an den hohen Kosten einer Wachstumshormontherapie, sowie dem fehlenden Konsensus innerhalb der Forschungsgemeinde was den tatsächlichen therapeutischen Nutzen einer solchen Substitution für Erwachsene betrifft⁷ (Arwert et al. 2005). Sollte eine Wachstumshormontherapie eingeleitet werden, ist es zunächst wichtig, sicherzugehen, dass eventuelle andere hypophysäre Hormondefizienzen ausgeglichen sind, da ansonsten die Interaktionen zwischen der GH/IGF1-Axe und Glukokortikoiden, Schilddrüsenhormonen und Steroiden eine angemessene Evaluation der Schwere des GHD unmöglich machen (Weaver et al. 1994; Jorgensen et al. 1989; Wolthers et al. 2001; Johansson et al. 2005). Laut GRS-Leitlinien sollte GH anfänglich niedrig dosiert und allmählich gesteigert werden (Nilsson et al. 2007) um Nebenwirkungen möglichst gering zu halten⁸. Bei Patienten zwischen 30 und 60 Jahren gilt allgemein eine Anfangsdosis von 200 – 300mg/Tag als nebenwirkungsfrei; diese Dosis kann dann bei Bedarf alle 1 - 2 Monate um 100 –

⁷ Es gibt inzwischen einige plazebo-kontrollierte Langzeitstudien die in der Tat eine signifikante Verbesserung in den meisten somatischen und biochemischen Parametern, sowie im subjektiven Empfinden der Lebensqualität der substituierten GHD-Patienten zeigen (Bengtsson et al. 1993; McGauley 1989; Mardh et al. 1994; Burman et al. 1995). Nichtsdestotrotz sind viele Patienten skeptisch, möglicherweise auch aufgrund der Einbuße der Lebensqualität die eine tägliche Injektion unweigerlich mit sich bringt.

⁸ GH-Substitution bei AO-GHD gilt allgemein als relativ sicher, obwohl gewisse Bedenken bezüglich einer Erhöhung des Krebsrisikos und Tumorrückbildung bestehen bleiben (Svensson und Bengtsson 2009).

200mg angehoben werden⁹. Das Ziel ist eine angemessene klinische Antwort, bzw. der Ausgleich der metabolischen, funktionellen und psychischen Abnormalitäten die mit AO-GHD assoziiert sind¹⁰ (Ho 2007). Wie lange eine solche Substitution erfolgen soll ist unklar; allgemein gilt aber dass eine Therapie, die nach einem Jahr Anwendungszeit immer noch keine subjektiv oder objektiv erkennbaren Vorteile bringt, abgesetzt werden kann; auch im Hinblick auf die hohen Kosten, die mit der Therapie verbunden sind (Molitch et al. 2011).

1.3 AO-GHD, Kognition und Gehirnvolumina

AO-GHD-Patienten beklagen sehr oft auch Aufmerksamkeits- und Gedächtnisdefizite, obwohl sie im Hinblick auf Nebennieren-, Schilddrüsen-, und Geschlechtshormone gut substituiert sind. Dies legt nahe, dass Wachstumshormon (GH) selbst positive Effekte auf psychologische Fähigkeiten ausübt, und ein Mangel desselben folglich mit einer mehr oder minder ausgeprägten Beeinträchtigung kognitiver Funktionen einhergeht (Oertel et al. 2004). Einige neuropsychologische Studien konnten bereits direkte Belege für eine derartige Verbindung zwischen GH und ZNS-Funktionen erbringen (Deijen et al. 1996; Lijffijt et al. 2003; Van Dam et al. 2005), aber auch eine Anzahl prospektiver Forschungsarbeiten stützen diese Hypothese (Almqvist et al. 1986; Degerblad et al. 1990; Sartorio et al. 1995; Baum et al. 1998; Deijen et al. 1998; Pavel et al. 2003; Stouthart et al. 2003; Oertel et al. 2004; Arwert et al. 2005a,b); davon Placebo-kontrolliert und doppelblind: (Degerblad et al. 1990; Baum et al. 1998; Deijen et al. 1998; Oertel et al. 2004). Zusammenfassend suggerieren diese Studien, dass bei GHD-Patienten eine strukturelle Störung in neurokognitiven Netzwerken vorliegt, die auch durch Bildgebung sichtbar gemacht werden kann (van Dam et al. 2005). Diese Beeinträchtigung ist besonders schwerwiegend in Bereichen die für Aufmerksamkeit, Gedächtnis und ausführende Prozesse zuständig sind (Falleti et al. 2006).

⁹ Da ältere Patienten eine erhöhte Suszeptibilität für GH-bedingte Nebenwirkungen aufweisen wird generell bei älteren Patienten niedriger, bei jüngeren höher dosiert (Underwood 2003).

¹⁰ Das bedeutet konkret eine Verbesserung der Körpermassenzusammensetzung, eine Normalisierung der kardiovaskulären Risikofaktoren, die Beibehaltung eines normalen IGF1-Niveaus und die Wiederherstellung der körperlichen als auch psychischen Funktionsfähigkeit.

Trotz dieser Erkenntnislage gibt es derzeit keinen Konsens, wenn es darum geht, den Nutzen zu beurteilen, den AO-GHD-Patienten aus einer Substitution mit Wachstumshormon ziehen könnten. In den vergangenen Jahren wurden zwar einige Studien veröffentlicht, die die Auswirkungen einer GH-Therapie auf die kognitiven Funktionen von erwachsenen GHD-Patienten untersuchen, die Ergebnisse fielen jedoch widersprüchlich aus: Während in einer Open-Label Studie (Sartorio et al. 1995), einer Metaanalyse von dreizehn Studien (Falletti et al. 2006) und fünf plazebo-kontrollierten Arbeiten die Behandlung mit Wachstumshormon eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungen zur Folge hatte (Almqvist et al. 1986; Deijen et al. 1998; Soares et al. 1999; Sathivageeswaran et al. 2007), konnte die ebenfalls plazebo-kontrollierte Studie von Papadakis et al. (1996), sowie eine Metaanalyse aus vier Studien (Arwert et al. 2005b) keinen nennenswerten Effekt der Hormontherapie auf Gehirnfunktionen feststellen (Degerblad et al. 1990; Baum et al. 1998). Erschwerend kommt hinzu, dass die beschriebenen positiven Auswirkungen einer GH-Therapie von Studie zu Studie äußerst variabel sind. Laut Sartorio et al. (1995) fanden sich Verbesserungen vor allem im Symbol-Nummer-Assoziationstest, der ein Maß für kognitive und prozedurale Geschwindigkeit darstellt. Deijen et al. (1998) und Sathivageeswaran et al. (2007) beschreiben eine bessere Merkleistung. Almqvist et al. (1986) beschreiben eine Verbesserung im Gesichtserkennungstest ohne jedoch anderweitige Veränderungen der kognitiven Funktion nachweisen zu können. Soares et al. (1999) fanden schließlich, dass eine Hormontherapie nur dann zu verbesserten Aufmerksamkeitsleistungen führt wenn sie mindestens sechs Monate lang durchgeführt wird. Eine Studie von Oertel et al. (2004) kommt zu einem ähnlichen Ergebnis, wobei dieser eine Steigerung der Aufmerksamkeitsleistung bereits nach dreimonatiger Therapie wahrnehmen kann. Falletti's Metaanalyse von sowohl Querschnitts- als auch prospektiven Studien zeichnet schließlich ein ambivalentes Bild: während die Querschnittsstudien, die von ihm untersucht wurden nahelegen, dass eine GH-Substitution die kognitiven Beeinträchtigungen von GHD-Patienten auch nach sechzehnjähriger Therapie nicht normalisieren kann, zeigen die prospektiven Arbeiten in seiner Studie eine deutliche Verbesserung aller Aspekte der kognitiven Funktion nach bereits drei-bis sechsmonatiger Wachstumshormontherapie. Die positiven Veränderungen konnten auch nach Ende der Therapie weiterhin nachgewiesen werden: bis zu zwölf Monate in den Bereichen "Aufmerksamkeit", "räumliches Vorstellungsvermögen" und "ausführende Hirnfunktionen", im Bereich "Merkfähigkeit" sogar bis zu zehn Jahre (Falletti et al. 2006).

Um diese teils widersprüchlichen Erkenntnisse richtig einzuordnen und zu deuten sind mehrere caveats nötig. Allem voran muss gesagt werden, dass die meisten Studien, die sich in den letzten zwanzig Jahren mit dem Effekt von GH-Substitution auf psychologische Funktionen beschäftigt haben, eine positive Auswirkung der Behandlung auf die Lebensqualität der Patienten ausmachen konnten (Almqvist et al. 1986; Attanasio et al. 1997; Burman et al. 1995; Degerblad et al. 1990; Mardh et al. 1994; McGauley et al. 1990; Whitehead et al. 1992)¹¹. Dennoch gibt es Widersprüche und Unstimmigkeiten zwischen den Studienergebnissen. Wir glauben, dass diese aber größtenteils auf unterschiedliche methodologische Entscheidungen zurückzuführen sind und nicht unbedingt auf eine tatsächliche faktische Inkongruenz hinweisen. Beispielsweise evaluieren Forscher oft nur eine schmale Breite psychologischer Funktionen, was dazu führt, dass die Ergebnisse nur eine geringe externe Validität aufweisen (Deijen and van der Veen, 1996). Ein weiteres Problem ist oft der zu kleine Stichprobenumfang (zu wenige Patienten mit zu heterogenen Auswahlkriterien¹²) und das Fehlen einer Kontrollgruppe (Deijen et al. 1998; Arwert et al. 2005). Schließlich spielen auch unterschiedliche Begriffsdefinitionen eine entscheidende Rolle; was beispielsweise genau unter dem Schlagwort "Lebensqualität" zu verstehen ist, variiert stark je nach Forscherteam, und dementsprechend sind auch die Studienergebnisse nur annäherungsweise vergleichbar.

Während es inzwischen relativ viele Studien gibt, die sich mit dem Effekt einer GH-Therapie auf die Gedächtnisleistung von AO-GHD Patienten beschäftigen, gibt es unserem Wissen nach

¹¹ Die meisten dieser Studien wurden an erwachsenen Patienten mit AO-GHD durchgeführt. Hierbei wurde aber auch klar, dass die Auswirkungen von GHD und einer GH-Substitutionstherapie auf das allgemeine Wohlbefinden der Patienten unterschiedlich ausfallen, je nachdem ob es sich um AO-GHD oder um CO-GHD handelt. Attanasio et al. (1997) konnten beispielsweise nachweisen, dass CO-GHD-Patienten zwar ihre Lebensqualität besser bewerteten als AO-GHD-Patienten, ein tatsächlicher Effekt der Hormontherapie aber nur bei AO-GHD Patienten erkennbar war.

¹² Alter, Geschlecht, medizinische Vorgeschichte, Dauer der GHD-Erkrankung etc.

hingegen kaum Arbeiten, die sich mit GHD, bzw. GH-Substitution und seiner Wirkung auf strukturelle Gehirnveränderungen im Erwachsenenalter¹³ auseinandersetzen. In der Tat kennen wir keine Arbeit, die den Einfluss von erniedrigten GH/IGF1-Spiegeln auf das Gehirnvolumen dokumentiert. Fest steht bisher, dass ein Anstieg von GH/IGF1, z.B. durch physische Aktivität, die Zellgenese und andere Aspekte der Hirnplastizität erhöht¹⁴. Die Studie, die in dieser Hinsicht unserer Arbeit am ähnlichsten ist, befasst sich mit den gehirnmorphometrischen Veränderungen von Akromegalie-Patienten in Folge von dauerhaft erhöhten Levels von GH und IGF1 und deren potentielltem Einfluss auf die Gedächtnisleistung dieser Patienten (Sievers et al. 2012). Sievers et al. zeigen via MRT-Volumetrie, dass bei Akromegalie-Patienten in der Tat die graue und weiße Substanz sowohl global als auch spezifisch im Hinblick auf den Hippocampus signifikant vergrößert ist, kann aber diesen strukturellen Abnormalitäten keine prediktive Kapazität zuschreiben. Ihrer Meinung nach existiere keine lineare Ursache-Wirkung-Beziehung zwischen gehirnvolumetrischen Veränderungen und eventuellen kognitiven Beeinträchtigungen. Eine frühere Akromegalie-Studie von Sievers et al. (2009), die ebenfalls MRT-Volumetrie basiert ist hatte bereits ähnliche Ergebnisse erbracht; die Beziehung zwischen verändertem Gehirnphänotyp und funktionellen und kognitiven Defiziten konnte hier allerdings mangels Datenauswertung ebenfalls nicht geklärt werden (Beck et al. 1995; Carson et al. 1993; D'Ercole et al. 2002). Wenn man nun Akromegalie als spiegelbildliche Erkrankung zu GHD betrachtet, lässt sich die Hypothese aufstellen, dass ein Mangel an GH/IGF1 auch noch im Erwachsenenalter zu einem verminderten Gehirnvolumen führen könnte; inwieweit sich dies auch negativ auf kognitive Funktionen auswirkt kann derzeit ebenfalls nur Gegenstand von Vermutungen sein.

¹³ Verschiedene Studien, u.a. die von Sara und Lazarus (1974) und Sara et al. (1974) zeigen dass künstliche GH-Zufuhr bei Ratten während der Schwangerschaft durchaus eine Zunahme des Gehirnvolumens, und damit auch verbesserte kognitive Fähigkeiten zur Folge hat.

¹⁴ Eine Studie über Londoner Taxifahrer (Maguire et al. 2000) konnte beispielsweise aufzeigen dass der posteriore Hippocampus dieser Fahrer, der wahrscheinlich für die räumliche Darstellung der Umgebung zuständig ist, signifikant voluminöser als der von Vergleichspersonen war. Die Größenzunahme korrelierte mit der Anzahl der Dienstjahre der Fahrer, und war höchstwahrscheinlich eine Folge von adulter Zellgenese, die durch das Bedürfnis nach einem verbesserten räumlichen Gedächtnis hervorgerufen wurde.

1.4 Forschungsfrage und Hypothesen

Zusammenfassend stechen folgende Erkenntnisse besonders hervor:

- AO-GHD Patienten leiden unter verminderten GH/IGF1-Spiegeln sowohl im Serum als auch im Liquor, was zu verschiedensten körperlichen und psychischen Beeinträchtigungen führt (Oertel et al. 2004; Carroll et al. 2000).
- AO-GHD-Patienten leiden unter moderat bis schweren kognitiven Funktionsstörungen. Diese sind auch bildlich durch Marker¹⁵, die eine verminderte neuronale Integrität in der Protonen-MR-Spektroskopie detektieren (van Dam et al. 2005), nachweisbar.
- Es ist unklar, inwieweit diese Funktionsstörungen auf strukturelle Gehirnmorphologieveränderungen zurückzuführen sind. Genauer gesagt: Es ist unklar inwieweit eine verminderte Konzentration von GH und IGF1 Auswirkungen auf die Gehirnmorphologie im Allgemeinen und auf hippocampale Volumina im Spezifischen hat. Eine Studie, die Kinder mit GHD-Syndrom (CO-GHD) untersucht hat, konnte zwar bestätigen, dass in diesem Fall verminderte Serum-Konzentrationen von GH und IGF1 mit geringeren hippocampalen Volumina assoziiert sind (Webb, E.A. et al. 2012). Noch ist aber unklar, ob sich diese Ergebnisse auch auf AO-GHD Patienten übertragen lassen. Die Ergebnisse aus Tiermodeellen und der Akromegalie-Forschung legen jedoch nahe, dass auch bei Erwachsenen ein GH-Mangel zu einem effektiven Volumenverlust führt, der mit der kognitiven Dysfunktion von GHD-Patienten Verbindung gebracht werden könnte.
- GH-Substitution führt zu einer erhöhten Konzentration von GH und IGF1 im Liquor (Johansson et al. 1995); positive Effekte auf das Arbeits- und Langzeitgedächtnis bei AO-GHD Patienten sind jedoch nicht konklusiv erwiesen (siehe z.B. Arwert et al. (2006) vs. Arwert et al. (2005)).

¹⁵ Van Dam et al. (2005) führten neuropsychologische Assessment-Tests mit 11 Patienten mit CO-GHD durch, wobei Gedächtnis, geistige Prozessierungsgeschwindigkeit, Lesevermögen und ausführende Funktionen getestet wurden. Um die neuronale Integrität der Versuchspersonen zu evaluieren verwendeten van Dam et al. die Ratio "NAA (N-Acetylaspartat)/Cholin" als Marker.

- Es ist ebenso unklar inwieweit eine GH-Substitution in der Lage ist, auch noch im Erwachsenenalter strukturelle Gehirnveränderungen wie einen eventuellen Volumenverlust wieder auszugleichen.

Die Doktorarbeit, im Rahmen derer ich dieses Projekt bearbeite, verfolgt daher drei wesentliche Fragestellungen:

1. Welchen Einfluss hat AO-GHD auf die makroskopische Gehirnarchitektur, insbesondere auf hippocampale Strukturen?
2. Welchen Einfluss hat eine Wachstumshormontherapie bei Erwachsenen mit AO-GHD auf die Gehirnarchitektur? Kann eine Wachstumshormontherapie eventuell verminderte Gehirnvolumina wieder ausgleichen?
3. Kann die Wachstumshormontherapie auch funktionelle Aspekte, wie z.B. das Denk- und Konzentrationsvermögen beeinflussen?

Hierzu stellt meine Arbeit folgende Hypothesen auf:

1. AO-GHD führt zu verminderten hippocampalen Gehirnvolumina im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.
2. Patienten mit GH-Substitution über mindestens 5 Jahre vor Studienteilnahme zeigen größere hippocampale Gehirnvolumina als Patienten ohne Substitution.
3. Patienten mit GH-Substitution zeigen ein verbessertes Denk- und Konzentrationsvermögen im Vergleich mit Patienten ohne GH-Substitution.
4. Es gibt einen positiven Zusammenhang zwischen den besseren kognitiven Leistungen der GH-substituierten Patienten und den größeren hippocampalen Volumina dieser Patienten.

1.5 Begründung der Originalität der vorgelegten Arbeit

Nach meinem Wissen gibt es bisher keine Studien, die die Verbindung von AO-GHD und Gehirnvolumina, bzw. die möglichen Wirkungen einer GH-Therapie bei AO-GHD-Patienten auf Gehirnvolumina untersuchen. Zwar wurde eine ähnliche Fragestellung bereits mit Bezug auf Akromegalie-Patienten formuliert (Sievers et al. 2009; 2012), da beide Erkrankungen oft als spiegelbildlich gesehen werden (Hormonüberschuss versus Hormonmangel). Dennoch lassen sich die Ergebnisse der Akromegalie-Studien nicht ohne weiteres auf AO-GHD-Patienten übertragen. Schließlich sind auch existierende Studien über die Verbindung zwischen GH-Therapie bei AO-GHD und kognitive Funktionsveränderungen inkonklusiv. Während beispielsweise Falletti et al. (2006) und Oertel et al. (2004) eine deutliche Funktionsverbesserung erkennen, kommen Arwert et al. (2005) sowie Degerblad et al. (1990) zu dem Schluss, dass GH-Therapie keine signifikanten kognitiven Verbesserungen bei AO-GHD-Patienten bewirken kann. Der Ansatz der Forschungsgruppe Stalla bezüglich all dieser Fragestellungen ist insofern neuartig, als dass wir eine mögliche Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten bei AO-GHD-Patienten unter GH-Therapie einer durch die Hormonsubstitution erhöhten hippocampalen Neuronenanzahl zuschreiben. Dies ist ein Erklärungsansatz der nach meinem Wissen so noch nie zuvor formuliert wurde, da die meisten Studien lediglich die Effekte einer Hormontherapie auf die ausführenden Hirnfunktionen messen wollen, sich aber nicht mit eventuellen strukturellen Veränderungen, die eine Hormontherapie mit sich bringt, auseinandersetzen. Wir überprüfen unsere Hypothese mittels einer Kombination aus bildgebenden Verfahren (MRT-Volumetrie), Blutanalyse und psychometrischen Tests und bieten damit einen alternativen Beitrag zu einem von der Wissenschaft bisher relativ vernachlässigten Forschungsfeld.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der Wachstumshormonstudie um eine nicht-interventionelle diagnostische Fall-Kontrollstudie im Querschnittsdesign.

2.2 Zielsetzung

2.2.1 Primärziel

Die Primäraufgabe der Arbeit besteht darin, die Unterschiede im hippocampalen Gesamtvolumen zwischen Erwachsenen mit substituiertem versus Erwachsenen mit nicht-substituiertem AO-GHD zu messen.

2.2.2 Sekundärziele

Zusätzlich zum oben genannten Primärziel verfolgt die vorliegende Arbeit folgende Zweitziele:

(a) Identifikation der Unterschiede in hippocampalen Subregionen und hippocampalem Volumen, sowohl für graue als auch für weiße Substanz, zwischen Erwachsenen mit substituiertem versus Erwachsenen mit nicht-substituiertem AO-GHD;

(b) Identifikation der Unterschiede im hippocampalen Gesamtvolumen, sowie der Unterschiede in hippocampalen Subregionen und hippocampalen Volumen, sowohl für graue als auch für weiße Substanz, zwischen Erwachsenen mit substituiertem und nicht-substituiertem AO-GHD versus gesunden Kontrollpersonen;

(c) Erfassung des Einflusses der Moderatorvariable "Therapiedauer" (in Monaten) und mittlerer GH-Dosis auf hippocampale Marker;

- (d) Erfassung des Einflusses des Gruppenstatus auf das (Gesamt)-Volumen von grauer und weißer Substanz;
- (e) Erfassung des Einflusses der Moderatorvariable "Geschätzte Erkrankungsdauer ohne Hormonsubstitution" (in Monaten) auf die Volumenmarker;
- (f) Untersuchung der Zusammenhänge zwischen IGF1, IGF2, IGF-BP3 sowie brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und den Volumenmarkern;
- (g) Untersuchung der Unterschiede zwischen den Probandengruppen im Hinblick auf die kognitive Testung;
- (h) Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Volumenmarkern und kognitiven Parametern innerhalb der Patientengruppen.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Kriterien für die Rohdatenkontrolle, klinischen Screeningprotokolle und MRT-basierten Ausschlusskriterien wurden bereits in anderen Studien (Johansson et al. 1995, 57 - 66; und Arwert et al. 2006, 12 - 19) eingehend beschrieben.

2.3.1 Einschlusskriterien

Zum Einschluss als Proband bzw. Kontrollproband mussten Patienten eine medizinisch belegte AO-GHD-Erkrankung aufweisen, die entweder durch eine pathologische Antwort auf den GHRH-Arginin-Test oder den Insulin-Hypoglykämie-Test (Ho et al. 2007) festgestellt und dokumentiert wurde. Weitere zwingend notwendige Kriterien zur Aufnahme in die Studie waren Volljährigkeit sowie die Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung durch den behandelnden Arzt.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien rechtfertigten den Ausschluss von der Studienteilnahme als Proband bzw.

Kontrollproband:

- Unwilligkeit bzw. Unfähigkeit, eine Einwilligungserklärung abzugeben
- Geschäftsunfähigkeit
- Krankengeschichte beinhaltet hormonproduzierende Adenome
- Krankengeschichte beinhaltet Bestrahlung von Hirnmass
- GHD als Folge eines Hirn-Traumas entstanden
- Absolute Kontraindikation zur MRT-Behandlung (wie z.B. Schwangerschaft, Tattoo oder permanentes Make-Up, elektronische oder magnetische Implantate o.ä., Metallfragmente, schwere Klaustrophobie...)
- Krankengeschichte beinhaltet schweren territorialen Hirninfarkt
- MRT-basierte Ausschlusskriterien (Gehirneoplasien, schwere Entwicklungsanomalien)
- Unkontrollierter Diabetes Mellitus (HbA1c > 6,5%)
- BMI > 40 kg/m²
- Einnahme oraler Kontrazeptiva bei Frauen

2.4 Probandenkollektiv

Das finale Probandenkollektiv der Arbeit umfasst:

- 20 Erwachsene mit AO-GHD mit kontinuierlicher Hormonsubstitution die schon mindestens 56 Monaten vor Studien-Baseline begonnen hat
- 20 Erwachsene mit AO-GHD die seit mindestens 56 Monaten vor Studien-Baseline keine Hormontherapie erhalten haben
- 38 gesunde, in Alter und Geschlecht entsprechend ähnlich ausgewählte Kontrollpersonen

Die Probanden wurden zwischen Mai 2016 und Mai 2017 aus der Patientendatenbank¹⁶ der Abteilung für Neuroendokrinologie des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München ausgewählt und schriftlich zur Studienteilnahme eingeladen. Einige Patienten wurden zusätzlich in der neuroendokrinologischen Ambulanz von Prof. Dr. med. Günter K. Stalla im Max-Planck-Institut für Psychiatrie als passende Studienkandidaten identifiziert und auf die Möglichkeit zur Teilnahme aufmerksam gemacht. Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden diese Patienten dann unabhängig von ihrem Therapiestatus in die jeweiligen Probandengruppen (ohne Hormonsubstitution/ mit Hormonsubstitution) eingeteilt. Dies hatte keinen Einfluss auf die weitere Behandlung der Patienten. Die 38 alters- und geschlechtsabgestimmten Kontrollpersonen wurden im Zuge einer anderen, nicht mit dieser Studie in Zusammenhang stehenden und von der Ethikkommission der LMU München genehmigten Neuroimaging-Studie rekrutiert (BECOME-Studie [N=5] (Brückl et al. 2020), Diffusion Spectral Imaging Study [N=13], Switch-Box-Studie [N=20], beide nicht veröffentlicht) und zeigten in ihrer klinischen Vorgeschichte keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen.

¹⁶ Diese Datenbank enthält u.a. ca. 200 Patienten mit Wachstumshormonmangel.

2.5 Studienverlauf und -durchführung

Der Studienablauf ist vierteilig, und umfasst neben der Erhebung der allgemeinen Krankengeschichte eine Blutentnahme, die Durchführung von Kognitionstests und die Erstellung eines Nativ-MRTs.

2.5.1 Krankengeschichte und anthropometrische Parameter

Die Krankengeschichte der Probanden wurde auf Basis der Patientenakte und einem kurzen klinischen Gespräch erhoben. Folgende Informationen wurden für diese Studie erfragt: Allgemeine somatische und psychische Beschwerden, partielle/komplette Hypophyseninsuffizienz (kortikotrop, thyreotrop, gonadotrop, somatotrop), Gefäßerkrankungen (Arterielle Hypertension, KHK, Apoplex, Myokardinfarkt), Diabetes Mellitus, Medikamenteneinnahme, sowie eine ausführliche Beschreibung der Krankengeschichte und des Verlaufs des Wachstumshormonmangels und (falls vorhanden) der Substitutionstherapie. Außerdem wurden Informationen über Nikotinabusus, körperliche Aktivität und depressive Symptomatik via separaten Fragebögen erfasst.

Die anthropometrischen Parameter wurden wie folgt erhoben: Die Größe wurde mit Hilfe eines Harpenden Stadiometer (HoltainLtd, Crymch, UK) auf 0,1 cm genau, und das Gewicht (leichte Kleidung ohne Schuhe) auf 0,5kg genau gemessen. Taillen- und Hüftumfang wurden mit Hilfe eines Maßbandes bestimmt. Alle diese Angaben wurden als essenziell gewertet, da sie Gehirnvolumenmaße im Allgemeinen, sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren beeinflussen könnten, die ihrerseits wiederum Auswirkungen auf Gehirnmorphologie und Denkvermögen haben. Die Hypophysenfunktion wurde anhand basaler Messwerte von Thyreotropin (TSH), freiem Thyroxin (fT4), freiem Trijodthyronin (fT3), luteinisierendem Hormon (LH), follikelstimulierendem Hormon (FSH) und Gesamttestosteron (bei Männern) bzw. Östradiol (bei Frauen) bewertet. Zusätzlich wurde eine potentielle Nebenniereninsuffizienz mit Hilfe des ACTH-Stimulationstests oder dem Insulin-Toleranztest überprüft. Bei Frauen im fruchtbaren Alter definierten wir sekundären Hypogonadismus als Kombination aus erniedrigtem LH/FSH und sekundärer Amenorrhö über einen Zeitraum von mindestens einem (1) Jahr; bei Frauen in der Postmenopause hingegen musste dafür ein für diese Altersspanne unnatürlich niedriger LH/FSH-Spiegel vorliegen. Bei Männern

definierten wir diesen Parameter schließlich über einer Kombination aus erniedrigtem Testosteron- und inadäquatem LH/FSH-Spiegel. Als sekundäre Hypothyreose definierten wir erniedrigtes fT4 zusammen mit einem inadäquat niedrigen Serum-TSH-Spiegel. Probanden mit Nebenniereninsuffizienz wurden mit konventionellem Hydrokortison (für gewöhnlich 2-3 Anwendungen pro Tag) behandelt; Probanden mit sekundärer Hypothyreose hingegen erhielten Levothyroxin. Gonadotrope Insuffizienz wurde bei Männern mit Testosteron (in Form von transdermaler Salbe oder i.m. Injektionen) und bei Frauen mit Östrogen/Progesteron-Ersatz behandelt; im Falle einer vorhergegangenen Hysterektomie erhielten diese Frauen nur Östradiol. Wachstumshormonmangel selbst wurde mit rekombinantem menschlichen GH substituiert.

2.5.2 Blutentnahme

Für die Untersuchung der Laborparameter wurden 7,5ml Serum und 2,7ml EDTA-Blut entnommen¹⁷. Nach einem Gerinnungszeitraum von ca. 30 - 60 Minuten wurde das Serum zentrifugiert und bei -80 Grad Celsius bis zur Analyse aufbewahrt. Die Blutproben dienten dazu, Risikobiomarker für zerebrovaskuläre Erkrankungen und Kognition einzuschätzen und zu bewerten. Zu diesen Markern zählen Nüchternblutglukose, glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c), Triglyzeride, Gesamtcholesterol, High-Density-Lipoprotein (HDL) und Low-Density-Lipoprotein (LDL). Eine potenzielle Insulinresistenz wurde gemäß dem HOMA-Index abgeschätzt (Nüchternplasmainsulinspiegel, $\mu\text{U/ml} \times \text{Nüchternblutglukose, mg/dl} / 405$). Außerdem wurden IGF1¹⁸, IGF-BP3, BDNF und die Thrombozytenzahl gemessen, da diese Spiegel erwiesenermaßen die Gehirnplastizität beeinflussen. Aufgrund von technischen Schwierigkeiten konnten diese Hormonwerte jedoch letztendlich nur bei 32 der 40 Probanden bestimmt werden. Das Serum-IGF1 und IGF-BP3 wurden mit Hilfe von IDS-iSYS¹⁹- Analysen gemessen, die eine Schwankungsbreite von 4,0 - 8,7% für IGF1, sowie eine Sensitivität von 8,8 ng/ml für IGF1 und 0,04 ng/ml für GH aufwiesen (Bidlingmaier et al. 2014,

¹⁷ Dies fand in den meisten Fällen im Rahmen einer Routinekontrolle am Morgen und nach zwölfstündiger Fastenperiode statt; bei ungefähr einem Drittel der Probanden wurde die Blutentnahme jedoch im nicht-nüchternen Zustand durchgeführt. Dies könnte auch Auswirkungen auf die Ergebnisse haben und muss bei der Auswertung der Arbeit berücksichtigt werden.

¹⁸ Eine Normalisierung des IGF1-Spiegels ist das Hauptziel einer Wachstumshormonsubstitutionstherapie.

¹⁹ Immunodiagnostic Systems (IDS) Ltd., Boldon, England, UK

1712 - 1721; Manolopoulo et al. 2012, 1446 - 1456). Die Quantifizierungsgrenze für IGF-BP3 lag bei 50ng/ml, und die Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten (CVs) waren 4,2% (Intraassay-CV) bzw. 6,9% (Interassay-CV; Wallaschofski et al. 2014, 1675 - 1686). Die endogenen BDNF-Spiegel wurden wie bereits bei Begliuomini et al. (2007, 995 - 1002) und Hellweg et al. (2006, 63 - 71) beschrieben bestimmt.

2.5.3 Kognitionstests

Die psychometrischen Tests wurden von mir persönlich nach Anleitung durch Neuropsychologin Dr. med. Anna-Katherine Brem (Leiterin der Abteilung für Neuropsychologie des MPI) durchgeführt und umfassten folgende Aufgaben:

(a) Verbales Kurzzeitgedächtnis (Zahlenspanne): Hierbei sollten die Testpersonen eine laut vorgelesene Zahlenreihe (z.B. 3-4-2-8) aus dem Gedächtnis zunächst originalgetreu, und anschließend in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Die Zahlenreihe wurde nach jedem korrekt absolvierten Durchgang um eine Ziffer erweitert, wobei die minimale Anzahl an Ziffern zwei, und die maximale Anzahl sieben Ziffern betrug. Jede fehlerfrei wiedergegebene Zahlenspanne entsprach einem Punkt (Balzer et al. 2011).

(b) Episodisches Gedächtnis: Um das Kurzzeitgedächtnis der Testpersonen abzuschätzen wurde ihnen bei diesem Test eine vierzeilige Geschichte vorgelesen, die sie direkt nach dem Vorlesen möglichst wort- und sinngemäß wiedergeben sollten. Der Test wurde im Abstand von 30 Minuten noch einmal durchgeführt um auch das Langzeitgedächtnis der Patienten zu evaluieren (Wechsler 2008)

(c) Aufmerksamkeit/Flexibilität (Trail Making Test): Bei dem ersten Teil dieses Tests (TMT-A) wurde den Probanden ein Blatt Papier mit fünfundzwanzig (25) durchnummerierten Kreisen darauf ausgeteilt, die sie in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich miteinander verbinden sollten, ohne den Stift vom Papier zu nehmen (i.e. 1-2-3-4 etc.). In einem zweiten Durchgang (TMT-B) erhielten die Probanden ein anderes Blatt Papier, auf dem neben Kreisen mit Zahlen auch Kreise mit Buchstaben gedruckt waren. Es wurde von den Testpersonen verlangt, auch

diese Kreise in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden, wobei sie dieses Mal allerdings zwischen Zahlen und Buchstaben alternieren sollten (i.e. 1-A-2-B etc.). Bei diesem Test wurde die Zeit gestoppt (Balzer et al. 2011).

(d) Aufmerksamkeit (d2): Dieser Test sollte die Konzentrationsfähigkeit der Probanden evaluieren. Den Patienten wurde ein Papier mit 14 Zeilen vorgelegt, wobei jede Zeile aus einer zufälligen Buchstabenreihenfolge (bestehend aus den Buchstaben b, d, p und q) zusammengesetzt war. Jeder der Buchstaben "d" war zusätzlich mit ein- bis drei Strichen markiert. Den Probanden wurde als Aufgabe gestellt, innerhalb von zwanzig Sekunden pro Zeile alle Kopien eines bestimmten Zielbuchstaben ("d" mit zwei Strichen) deutlich zu markieren; alle anderen Buchstaben (b, q, p oder der Buchstabe "d" mit einem oder drei Striche) sollten ignoriert werden (Brickenkamp et al. 2010).

(e) Störempfindlichkeit (Stroop Test): Um die Empfindlichkeit gegenüber geistigen Störsignalen zu evaluieren wurden den Patienten drei Farbtafeln mit verschiedenfarbigen Punkten und Wörtern vorgelegt. Bei der ersten Tafel sollten die Probanden möglichst schnell die Farbe jedes angezeigten Punktes benennen, bei der zweiten Tafel sollten sie die Farbe der angezeigten Wörter benennen. Auf der dritten Tafel wurden den Probanden Farbnamen (z.B. "blau" oder "gelb") gezeigt, die in einer anderen Farbe als das jeweilige Farbwort abgedruckt waren (z.B. war das Wort "gelb" mit roter Farbe gedruckt, oder das Wort "grün" mit blauer Farbe). Die Patienten sollten nun wie bei der zweiten Tafel die Farbe der angezeigten Wörter benennen, ohne sich von der Tatsache beirren zu lassen, dass der geschriebene Inhalt (i.e. der Name der Farbe) nicht mit der Farbe des Druckes übereinstimmte. Fehler wurden protokolliert, die Zeit wurde gestoppt (Balzer et al. 2011).

(f) Wortflüssigkeit: Bei diesem Test sollten die Versuchspersonen während einer vorgegebenen Zeit (3 Minuten) möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben "S" produzieren ohne sich zu wiederholen oder "verbotene" Wörter zu nennen, wie z.B. Eigennamen, Ortsnamen, oder Worte mit gleichem Wortstamm (Balzer et al. 2011).

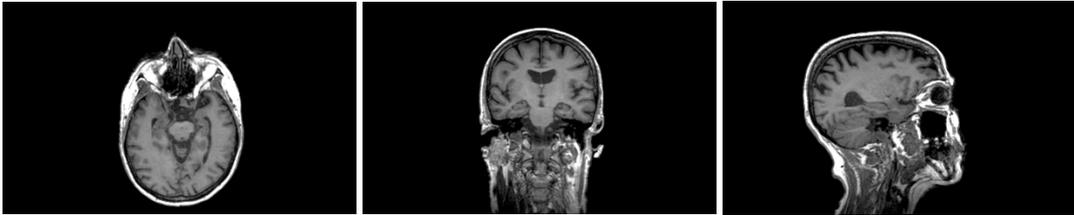
(g) Planungstest: Hier wurden den Patienten verschiedene Bilder aus farbigen Kreisen am Computer gezeigt die sie mit so wenigen Zügen wie möglich aus einer vorgegebenen Konstellation heraus nachstellen sollten. Dies sollte vor allem ihre Fähigkeit zur Problemlösung evaluieren.

2.5.4 Magnetresonanztomographie (MRT): Bildakquisition und Morphometrie

Die MRT-Messungen wurden in der Neuroimaging Core Unit des MPI für Psychiatrie (Leitung: Dr. rer. nat. M. Czisch) unter der Supervision von Dr. med. P.G. Sämann durchgeführt. Die Morphometrie basierte auf einer sagittal aufgenommenen, T1-gewichteten hochaufgelösten Sequenz (T1-gewichtetes Bild, engl. T1 weighted image [T1WI]), die auf einem 3 Tesla-MRT-Gerät aufgenommen wurde (MR750, General Electric, Milwaukee, USA). Die Sequenzparameter hierbei waren: 3D-FSPGR-Sequenz, TR 6.1 ms, TE 2.2 ms, TI 450 ms, NEX=1, Matrix 256 × 256, 196 Schichten, Field-of-View 25 x 25 cm², in-plane-Auflösung 1.0×1.0 mm², Schichtdicke 1.0 mm, Voxelgröße 1×1×1 mm³). Die Volumenmarker wurden durch ein umfangreich validiertes vollautomatisches Segmentierungsverfahren ermittelt, die ein Teil des FreeSurfer-Software-Paketes ist (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Alle Segmentierung wurden nach Umwandlung der Bilder aus dem DICOM-Rohformat in das NIFTI- und weiter in das Freesurfer spezifische mgz-Format im Rahmen der automatischen Gesamt-Pipeline durch den Befehl ‚recon-all‘ mit der Version 6.0 der FreeSurfer-Software auf einem Linux-Cluster-System am MPI für Psychiatrie durchgeführt. Im Anschluss an die allgemeine Segmentierung wurden die Subregionen des Hippocampus durch einen automatischen Algorithmus segmentiert, der ausgehend vom allgemeinen Hippocampus-Umriss, gestützt durch manuell segmentierte *in-vivo* und *ex-vivo* Daten (Iglesias et al., 2015) und basierend auf Bayesianischen Verfahren pro Hemisphäre 12 Subregionen ermittelt. Diese wurden einer standardisierten Qualitätskontrolle unterzogen, die am MPIP entwickelt und inzwischen publiziert wurde (Sämann et al., 2022). Die folgende Abbildung zeigt in jeweils drei Ebenen ein T1-Bild eines Patientenfalles, die allgemeine FreeSurfer-Segmentierung und eine hippocampale Subregional-Segmentierung.

Abbildung 1: T1-Bild eines Patientenfalls, allgemeine FreeSurfer-Segmentierung und hippocampale Subregional-Segmentierung

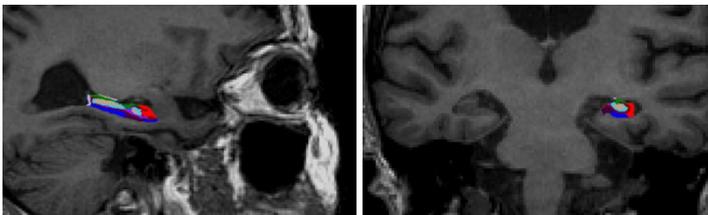
T1-Bild des Patienten in drei Ebenen:



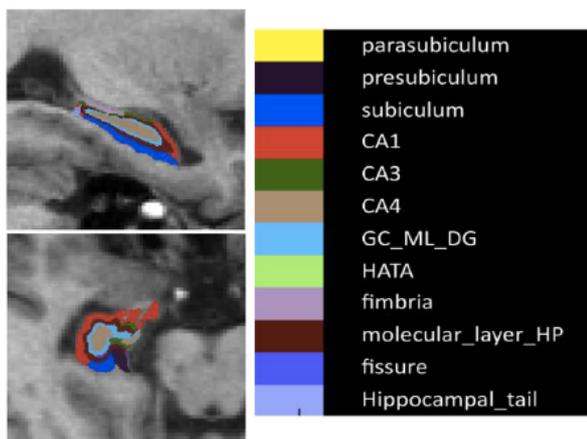
Allgemeine FreeSurfer-Segmentierung bezogen auf den o.g. Patientenfall:



Hippocampale Subregion-Segmentierung bezogen auf den o.g. Patientenfall:



Farblgende zur Auswertung der hippocampalen Subregionen:



Die folgende Übersicht beschreibt den Ablauf einer exemplarischen Studiensitzung:

Abbildung 2: Exemplarische Studiensitzung

n=40

Aufklärung und Unterzeichnung der Einwilligungserklärung	x
Erhebung der Krankengeschichte: <ul style="list-style-type: none"> • Geschätzter Zeitpunkt des Krankheitsbeginns (AO-GHD) • Schweregrad des Wachstumshormonmangels • Erfassung kardialer oder zerebrovaskulärer Vorerkrankungen, einschließlich Herzinfarkt und Schlaganfall • Erfassung neurologischer oder psychiatrischer Vorerkrankungen • Zeitpunkt des Beginns und des Absetzens, Dauer und mittlere Dosis der GH-Therapie • Derzeitige Erkrankungen, insbesondere Diabetes und arterielle Hypertension • Einnahme von Medikamenten, insbesondere orale Antidiabetika, Antihypertensiva, Statine, Insulin und Antidepressiva 	x
Körperliche Untersuchung:	x
Blutentnahme: <ul style="list-style-type: none"> • IGF-1, IGF-2, IGF binding protein 3 (IGF-BP3), Nüchterninsulin, Nüchtern glukose, HbA1c, brain derived neurotrophic factor (BDNF), HDL/LDL-Cholesterin, Triglyzeride. 	x
Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> • BDI (Beck Depression Inventory) • Baecke Fragebogen zur körperlichen Aktivität • Nikotinabusus (Packyears), derzeit, früher, Zeit seit Suchtaufgabe, Alkoholkonsum 	x
Hypophysenfunktion: <ul style="list-style-type: none"> • Substitution und Dosierung von Hydrocortison, L-Thyroxin, GH, DDAVP und Sexualhormonen 	x
Kognition: <ul style="list-style-type: none"> • Verbales Kurzzeitgedächtnis (Zahlenspanne) • Episodisches Gedächtnis • Aufmerksamkeit / Flexibilität (Trail Making Test) • Aufmerksamkeit (d2) • Störeffindlichkeit (Stroop Test) • Wortflüssigkeit 	x
MRT: <ul style="list-style-type: none"> • MRT-Aufnahme vom Kopf ohne Kontrastmittelzugabe im Anschluss an ein hirnvolumetrisches Protokoll (VBM) 	x

2.6 Statistische Analyseverfahren

Zur statistischen Auswertung wurde ein lineares Mehrfachregressionsmodell²⁰ eingesetzt um die Unterschiede in den MRT-basierten Volumenmarkern zwischen den Probandengruppen und der Kontrollgruppe herauszuarbeiten. Demographische Daten und allgemeine Charakteristika wurden mithilfe von Median und Interquartilbereich dargestellt, für kategorische Variablen wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Außerdem kam der Fisher-Test zur Anwendung, wenn wir es für sinnvoll erachteten. Die Gehirnvolumina wurden mittels ANCOVA verglichen und folgende Kontrollparameter berücksichtigt: Geschlecht, Alter (zum Zeitpunkt des Scans) und das intrakranielle Volumen. Wir führten auch den Levene-Test durch und prüften die Daten auf Normalverteilung, um sicherzustellen, dass alle nötigen Voraussetzungen erfüllt waren. Die p-Werte für das Signifikanzniveau wurden für die exploratorischen Analysen der hippocampalen Subregionen und extrahippocampalen Strukturen angeglichen, um eine Kontrolle der False Discovery Rate zu erreichen (Benjamini und Yekutieli 2001). Wir verwendeten die Spearman-Korrelation um die Beziehung zwischen neuronalen Volumina und kognitiven Testscores einerseits, und IGF1, IGF-BP3 und BDNF-Spiegeln andererseits abzuschätzen. Hierbei wurde ein p-Wert < 0.05 als signifikant erachtet.

2.7 Ethikkommission und Datenschutz

Gemäß des Weltärztebundes zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen wurde diese Studie im Einklang mit den Prinzipien der Helsinki-Erklärung (1964) sowie ihren Nachfolgeerklärungen²¹ durchgeführt. Sie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität bewilligt und folgt den Standards guter klinischer Praxis (GCP).

²⁰ Diese Arbeit nutzt die Software SPSS Version 21.0 für Windows (SPSS Inc).

²¹ Tokio 1975; Venedig 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996; Edinburgh 2000; Washington 2002; Tokio 2004; Seoul 2008; und Fortaleza 2013.

2.8 Eigenanteil an der vorgelegten Arbeit

Neben der schriftlichen Erstellung dieser Doktorarbeit bestand der Beitrag der Doktorandin Anja Brunner hauptsächlich in der Mitwirkung bei der Rekrutierung von Patienten für die durchgeführten Untersuchungen und Kontrollen an der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Universität München und der neuroendokrinen Ambulanz von Prof. Dr. med. Günter K. Stalla des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie München, sowie bei der Erhebung von Studiendaten (insbesondere der psychometrischen Tests) und der Pflege einer umfassenden Datenbank.

3. Ergebnisse

Bei unseren Patienten war GHD in der Mehrzahl der Fälle (70%) auf ein hormoninaktives Hypophysenadenom (NFPA) zurückzuführen, und nur bei einer Minderheit der Probanden auf ein Kraniopharyngeom (22,5%) oder andere hormonell inaktive Tumoren der Sella-Region (7,5%).

Wie von uns im Vorfeld schon erwartet waren substituierte Patienten wesentlich jünger als nicht substituierte Probanden (im Schnitt 54 J, IQR 46 - 64 bei SGHD versus 68 J, IQR 64 - 76 bei UGHD; $p = 0.001$) und wiesen auch eine höhere Anzahl an Gesamtschul- und Ausbildungsjahren auf (Tabelle 1). Es gab jedoch keine größeren Unterschiede was die Ursachen des Wachstumshormonmangels, operative Therapien oder die Prävalenz von zusätzlich vorbestehenden Hypophyseninsuffizienzen angeht; allerdings fand sich bei substituierten Probanden häufiger ein Diabetes insipidus (DI; $p = 0.049$) und weniger oft ein Diabetes mellitus (DM; $p = 0.012$, siehe Tabelle 2).

Bei substituierten Patienten wurde der Wachstumshormonmangel in der Regel früher diagnostiziert, nämlich um das 40. Lebensjahr (IQR 33 - 47.5), während die Erstdiagnose bei nicht-substituierten Patienten um das 50. Lebensjahr (IQR 40 - 57) herum gestellt wurde ($p = 0.008$). Bei Letzteren (UGHD) lagen im Schnitt 17 Jahre (IQR 10-24) zwischen Erstdiagnose der Krankheit und Studiendurchführungszeitpunkt; bei ersteren (SGHD) nur neun Jahre (IQR 7-18.5; $p < 0.001$).

Die UGHD-Patienten hatten im Median vor 9 Jahren (IQR 4 - 11) jegliche Hormonsubstitutionstherapie beendet. Während diese Probanden schätzungsweise 11 Jahre (IQR 5 - 19) mit offenem, bzw. unbehandeltem Wachstumshormonmangel lebten, so betrug diese Zeit der Nicht-Substitution für SGHD-Patienten nur 1,5 Jahre (IQR 0.25 - 6.50, $p < 0.001$). Zwei Probanden hatten sich noch nie zuvor einer Wachstumshormontherapie unterzogen (Tabelle 3).

3.1 IGF1/IGF-BP3/BDNF-Spiegel und kognitive Funktionstests

Obwohl IGF1 und IGF-BP3-Spiegel in UGHD-Patienten signifikant niedriger ausfielen (IGF1: 69 ng/mL IQR 47.5-93.25 vs. 112 ng/mL IQR 85,75-164 und IGF-BP3: 2280.5µg/l IQR1771.8-3472.5 vs. 3605.0 IQR 2893.3-4607.5; $p = 0.007$) konnten wir keine Unterschiede bezüglich der BDNF-Spiegel feststellen. Da sich aber die Referenzbereiche mit steigendem Alter verändern, lokalisierten sich unerwarteterweise mehr SGHD-Patienten unterhalb der Referenzwerte als UGHD-Patienten (22.2% vs. 7.7%); dieser Befund war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0.352$). Trotz des höheren Alters und der kürzeren Schul- und Ausbildungszeit der UGHD-Patienten im Vergleich zu SGHD-Patienten gab es keine signifikanten Leistungsunterschiede in den kognitiven Funktionstests (Tabelle 3). Erwartungsgemäß veränderte sich dies nicht, auch wenn die Ergebnisse mittels ANCOVA für Alter und Ausbildungsjahre korrigiert wurden (Daten hier nicht dargestellt).

Tabelle 1: Anthropometrische Parameter

	UGHD (N=19)			SGHD (N=21)			Mann-Whitney
	Median	Perzentil		Median	Perzentil		
		25	75		25	75	
Alter [Jahre]	68	64	76	54	46	64	0.001
Schule [Jahre]	10	8	13	13	10	13	0.027
Ausbildung [Jahre]	4	3	6	3	2.5	3.5	0.008
BMI [kg/m ²]	27.1	24.65	31.775	27.7	24.5	29.725	0.553

Tabelle 2: Krankengeschichte und hormonelle Insuffizienzen

		UGHD	%	SGHD	%	P
Ursache des GHD	NFPA	14	73.7	14	66.7	0.841
	Kraniopharyngeom	4	21.1	5	23.8	
	Weitere	1	5.3	2	9.5	
Operative Eingriffe		19	100.0	20	95.2	0.335
Anzahl der Hypophyseninsuffizienzen	1	3	15.8	2	9.5	0.280
	2	2	10.5	4	19.0	
	3	1	5.3	5	23.8	
	4	13	68.4	10	47.6	
Diabetes insipidus		5	26.3	12	57.1	0.049
Thyreotrope Insuffizienz		15	78.9	15	71.4	0.583
Sekundäre gonadotrope Insuffizienz		14	73.7	17	81.0	0.583
Unbehandelter Sexualhormonmangel*		8	42.1	6	28.6	0.370
Sekundäre Nebenniereninsuffizienz		14	73.7	11	52.4	0.165
Diabetes mellitus		5	26.3	0	0.0	0.012
Arterielle Hypertension		7	36.8	6	28.6	0.577

*Unsubstituierter primärer oder sekundärer Hypogonadismus

Tabelle 3: Substitutionshistorie, Blutwerte und kognitive Funktionstests

	UGHD			SGHD			Mann-Whitney
	Median	Perzentil		Median	Perzentil		
Jahre seit Erstdiagnose	17	10	24	9	7	18.5	< 0.001
Alter bei Erstdiagnose	52	40	57	40	33	47.5	0.008
Jahre mit Hormonsubstitution	3	1	8	7.5	6	13.25	0.005
Jahre seit Beendigung der Hormonsubstitution	9	4	11	NA	NA	NA	< 0.001
Jahre ohne Hormonsubstitution	11	5	19	1.5	0.25	6.5	< 0.001
Blutwerte							
IGF1 [ng/mL]	69	47.5	93.25	112	85.75	164.5	0.025
IGF-BP3 [ng/ml]	2280.5	1771.8	3472.5	3605.0	2893.3	4607.5	0.007
BDNF [pg/ml]	4795.0	3951.2	8205.1	5318.3	4126.4	7502.2	0.667
Kognitionstests							
TG_SD	8	6	10	9	5.5	10.5	0.893
TG_LD	9	6	12	9	6	12.5	0.851
Stroop_C_stroopF	2	0	3	2	0	2	0.667
Stroop_Zeit_CminusA	19.1	12.2	29.0	13.5	9.7	24.9	0.095
WF_right	27	20	34	26	21	37.5	0.728
Number range_V_Points	8	7	9	7	5	8.5	0.333
Number range_R_P	5	4	6	6	5	8	0.187
TMTB/A	2.0	1.5	2.5	2.0	1.6	2.5	0.922
d2_KL	114	97	132	123.5	76.75	150.75	0.620

NA: nicht zutreffend

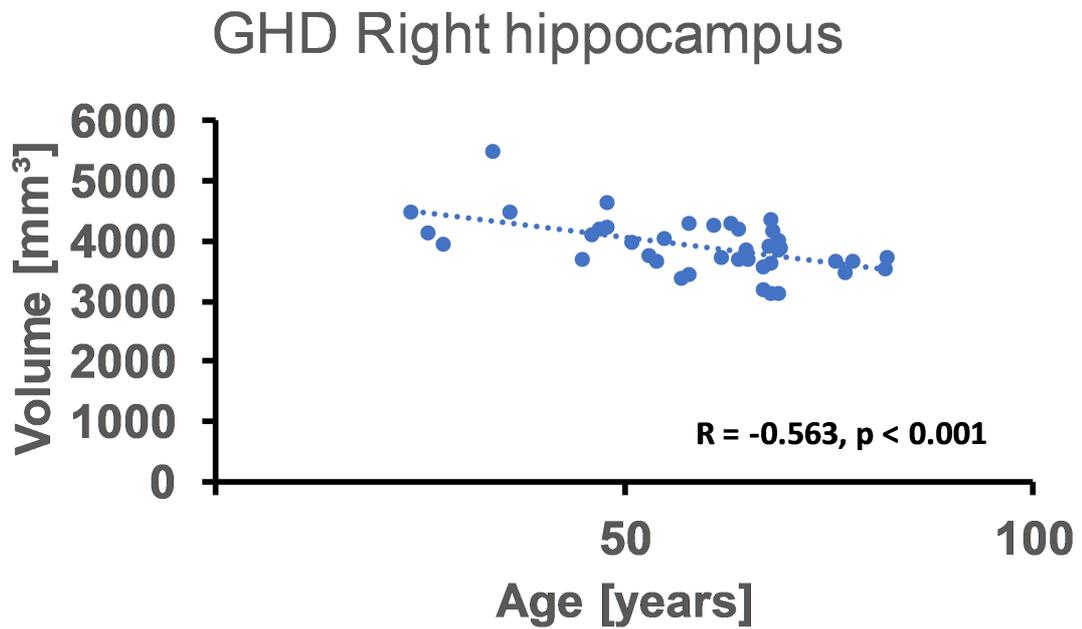
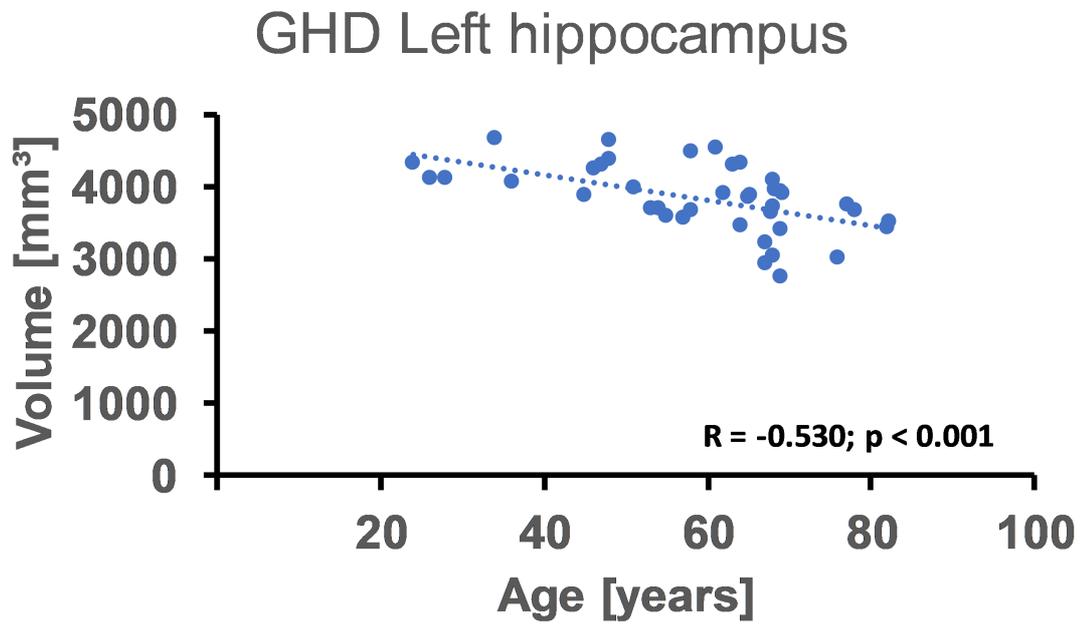
3.2 Hippocampale Volumina

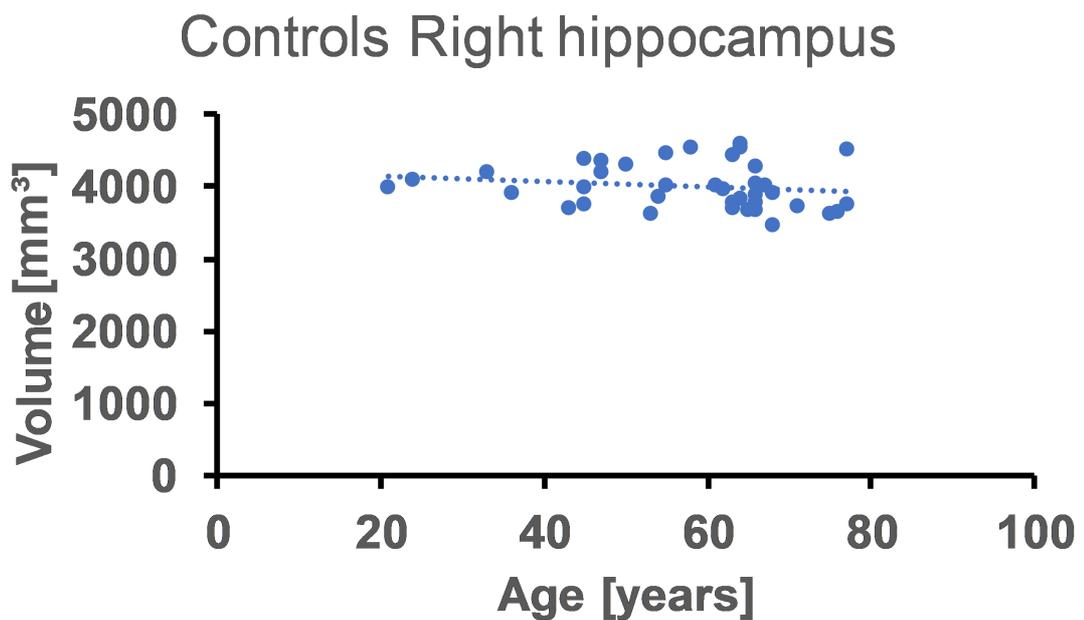
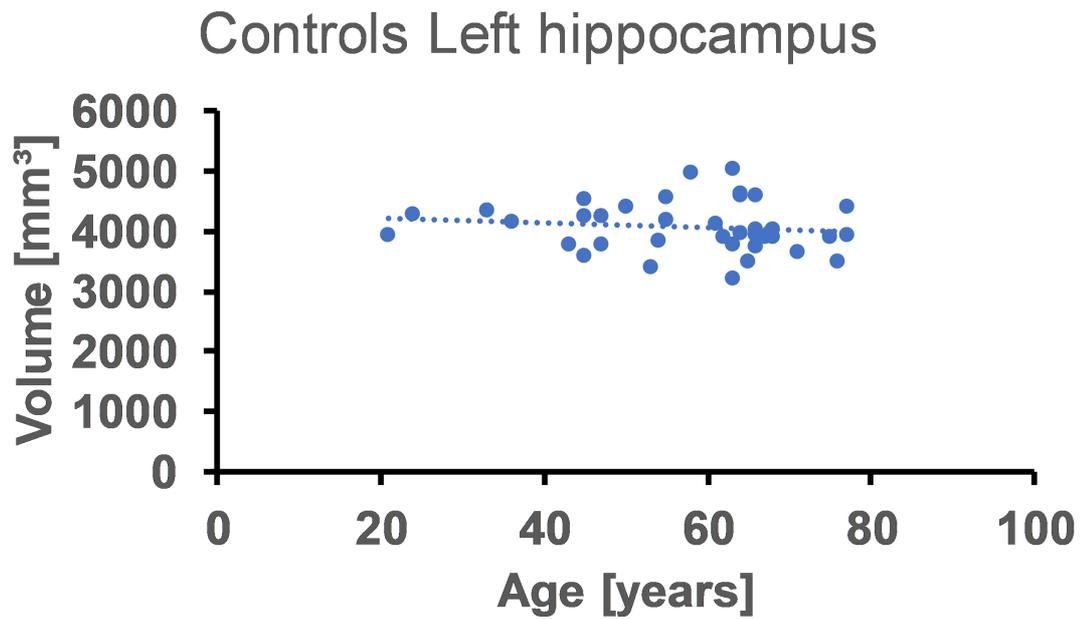
Zunächst stellten wir fest, dass bei unseren Probanden das bilaterale Gesamt-Hippocampusvolumen in der Tat um 3.5% geringer war als in der Kontrollgruppe ($F_{1,73} = 4.243$; 7638.4 mm^3 IQR [7184.4-8444.5] mm^3 vs. 7915.2 mm^3 IQR [7499.9-8626.1] mm^3 ; $p = 0.043$), und dass es außerdem eine signifikante Alter \times Gruppen-Wechselwirkung ($F_{1,72} = 5.958$, $p = 0.017$) gab, die auf einen beschleunigten Volumenverlust bei GHD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen hindeutete. Dieser Interaktionseffekt dominierte dann das Modell dahingehend, dass der Gruppen-Haupteffekt auf Trendniveau abgeschwächt wurde ($F_{1,72} = 3.510$, $p = 0.065$).

Wenn man das linke und das rechte Hippocampusvolumen getrennt voneinander betrachtete, blieb dieser Gruppeneffekt signifikant für den linken Hippocampus ($F_{1,73} = 6.346$; 3864.5 mm^3 IQR [3549.7–4196.7] mm^3 vs. 3957.7 mm^3 IQR [3779.78-4365.0] mm^3 ; $p = 0.014$), jedoch nicht für den rechten Hippocampus ($F_{1,73} = 1.475$; $p = 0.228$), während Wechselwirkungen für beide Seiten signifikant blieben (Linker Hippocampus: $F_{1,72} = 4.504$, $p = 0.037$, rechter Hippocampus: $F_{1,72} = 5.926$; $p = 0.017$). Nur im Falle des rechten Hippocampus war trotz des Interaktionseffektes der Gruppen-Haupteffekt weiterhin signifikant ($F_{1,72} = 4.293$, $p = 0.042$), so dass insgesamt die Effekte im rechten Hippocampus als etwas stärker angesehen werden können.

Bei der Analyse von hippocampalen Subregionen stellten wir signifikante Gruppen \times Alter-Effekte für den linken und den rechten Gyrus dentatus, die Übergangszone zwischen rechtem Hippocampus und Amygdala (HATA), CA3, CA4 und die Molekularschicht fest. Diese Ergebnisse verloren nach einer Korrektur für multiples Testen jedoch ihre Signifikanz. In Einklang mit den Interaktionseffekten waren die Spearman-Korrelationskoeffizienten für Alter und hippocampales Volumen bei den GHD-Patienten höher (linker Hippocampus: $R = -0.530$; $p < 0.001$, rechter Hippocampus: $R = -0.563$, $p < 0.001$) als bei den gesunden Kontrollpersonen (linker Hippocampus: $R = -0.377$, $p = 0.020$; rechter Hippocampus: $R = -0.335$, $p = 0.040$) (Abb. 3).

Abbildung 3: Hippocampale Volumina und Zusammenhang mit dem Alter





Im Gegensatz zu unseren Anfangshypothesen fanden wir keine Unterschiede zwischen UGHD und SGHD-Patienten was die hippocampalen Volumina betraf (linker Hippocampus: $F_{1,40} = 0.892$, $p = 0.351$, rechter Hippocampus: $F_{1,40} = 0.717$, $p = 0.403$). Wir konnten auch keine Gruppen \times Alter-Effekte feststellen. Diese Ergebnisse veränderten sich auch nicht nachdem wir die Berechnungen mit den Variablen "Geschätzte Anzahl der Gesamtjahre mit unbehandeltem GHD"

oder "Vergangene Zeit seit letzter Dosis Hormonsubstitution" weiter anpassten (Daten nicht gezeigt). Ebenso wenig korrelierten die hippocampalen Volumina mit den IGF1, IGF-BP3 und BDNF-Spiegeln oder den Ergebnissen der Kognitionstests sobald wir für die Variablen Alter, Geschlecht und intrakranielles Gesamtvolumen kontrollierten (Daten nicht gezeigt).

Im Zuge einer weiteren explorativen Analyse in der wir andere Gehirnvolumina miteinander verglichen, stellten wir signifikante Gruppen \times Alter-Effekte für den linken und rechten Thalamus, das subkortikale Hirnvolumen und das linke Putamen fest. Mit Ausnahme des Putamens hielten diese Effekte einer Korrektur auf multiples Testen stand (linker Thalamus: $F_{1,72} = 10.356$; $p = 0.002$; FDR 0.03; rechter Thalamus: $F_{1,72} = 9.868$, $p = 0.002$; FDR 0.03; subkortikales Hirnvolumen: $F_{1,72} = 9.267$, $p = 0.003$, FDR 0.03).

Da sich ganz offensichtlich existierende Gruppeneffekte nicht durch den Hormonsubstitutionsstatus erklären ließen, entschlossen wir uns, im Rahmen einer explorativen Analyse zu untersuchen ob zusätzliche Hypophyseninsuffizienzen²² die hippocampalen Volumina beeinflussen. Es gab jedoch weder signifikante Gruppeneffekte für die Parameter "Nebenniereninsuffizienz" (ja/nein) und "tägliche Hydrocortison-Dosierung" (< 20 mg vs ≥ 20 mg/d), noch für die Variable "unbehandelte gonadotrope Insuffizienz" (ja/nein; Daten nicht gezeigt).

²² Es ist hier insbesondere die Rede von Cortisol und Sexualhormonen, die schon früher mit Kognition und hippocampalen Volumina in Verbindung gebracht wurden.

4. Diskussion

In unserer Auswertung konnten wir zeigen, dass erwachsene Patienten mit Wachstumshormonmangel in der Tat signifikant geringere hippocampale Volumina ($F_{1,73} = 4.243$, 7638.4 mm^3 IQR [7184.4-8444.5] mm^3 , Kontrollen: 7915.2 mm^3 IQR [7499.9-8626.1] mm^3 , durchschnittliche Differenz, 3.5%, $p=0.043$) und einen vermehrten altersabhängigen Volumenverlust (Gruppe \times Alters-Interaktion: $F_{1,72} = 5.958$, $p=0.017$) aufweisen als unsere gesunden Kontrollpersonen. Im Gegensatz zu unseren Anfangshypothesen gab es jedoch keinen Unterschied zwischen den Probanden, die langfristige Substitutionstherapien durchliefen, und denjenigen mit "offener", bzw. unbehandelter Erkrankung. Wir konnten weder signifikante Abweichungen im Hinblick auf kognitive Funktionen der beiden Probandengruppen aufzeigen, noch schien der hippocampale Volumenverlust mit den kognitiven Funktionen, insbesondere der Gedächtnisfunktion, zu korrelieren.

Eine von unserer Forschungsgruppe vor kurzem durchgeführte Studie an erwachsenen Kraniopharyngeom-Patienten hat gezeigt, dass diese Patienten ebenfalls volumetrische Gehirnveränderungen aufweisen. Die meisten von ihnen litten zusätzlich an einem Wachstumshormonmangel, und trotz der Tatsache, dass nur 76 Prozent mit Wachstumshormon therapiert wurden, zeigten sich die IGF1-Spiegel in allen Patienten sowohl alters- als auch geschlechtsspezifisch im Normbereich. Ähnlich wie in unserer Arbeit wurden auch hier signifikante Abweichungen der hippocampalen Volumina festgestellt (7.5% im linken Hippocampus und 6.3% im rechten Hippocampus verglichen mit Kontrollpersonen desselben Alters und Geschlechts), wobei hier diese Volumina mit der semantischen Gedächtnisfunktion positiv korrelierten. Die Ergebnisse sind jedoch nur schwer vergleichbar, da sich die Methodik dieser Studie von unserer Arbeit in wichtigen Punkten unterscheidet: zum einen wurden die Probanden nicht nach ihrer GHD-Krankengeschichte differenziert, zum Anderen wurde bei den meisten von ihnen der Wachstumshormonmangel bereits im Kindesalter diagnostiziert. Außerdem hatten sich 39 Prozent der Probanden einer kranialen Radiotherapie unterzogen, von der bekannt ist dass sie substantielle Auswirkungen auf hippocampale Volumina hat²³.

²³ Im Durchschnitt verlieren solche Patienten innerhalb eines Jahres ungefähr 5 Prozent ihres Hippocampusvolumens (Seibert et al. 2017)

Die Tatsache, dass Kinder ein ganz besonders hohes Risiko für strukturelle Gehirnveränderungen aufweisen wurde bereits von Weber et al. (2012) unterstrichen. Sie zeigten damals, dass bei Kindern mit GHD, verglichen mit Kontrollpersonen mit idiopathischem Kleinwuchs (ISS), distinktive Veränderungen in der Gehirnmorphologie zu beobachten waren, die gleichzeitig mit Defiziten in kognitiver Funktion und motorischer Leistung einhergingen. Eine andere kürzlich veröffentlichte Studie mit GHD-Kindern deutet außerdem darauf hin, dass sich die Auswirkungen eines Wachstums Mangels möglicherweise nicht nur auf das "makro"-morphologische Niveau beschränken lassen. Die Autoren dieser Arbeit führten eine funktionale Konnektivitätsdichteanalyse des Gesamtgehirns bei 31 Kindern mit Wachstumshormonmangel durch und zeigten, dass diese Kinder signifikante Unterschiede in der Vernetzungsdichte von somatosensorischen, somatomotorischen und Kleinhirn-Hirnarealen verglichen mit ISS-Kontrollkindern aufweisen (Hu et al. 2019).

Im Licht dieser neuen Erkenntnisse ist es gerechtfertigt, die Ergebnisse unserer Arbeit noch einmal kritisch zu hinterfragen. Warum weisen erwachsene GHD-Patienten zwar geringere Hippocampusvolumina als gesunde Kontrollen auf, zeigen aber dennoch ähnliche Ergebnisse in den kognitiven Tests? Mehr noch, warum scheint es sowohl im Hinblick auf den hippocampalen Volumenverlust als auch auf die kognitiven Leistungen irrelevant zu sein ob Probanden GH-substituiert sind oder nicht?

Wir denken, dass es zwei mögliche Erklärungen für diese Widersprüche gibt. Zum einen (1) könnte es sein, dass GHD die hippocampale Morphologie letztendlich irreversibel verändert; zum anderen (2) könnten weitere, von uns nicht erfasste Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen die hippocampalen Volumina beeinflusst haben.

Wir wollen zunächst die erste Möglichkeit näher in Betracht ziehen. Es gibt nur wenig Daten über Neurogenese im Erwachsenenalter beim Menschen, aber der beschleunigte hippocampale Volumenverlust in unserer Kohorte war zumindest teilweise einer Verminderung der Gehirnvolumina im Gyrus dentatus und der externen Körnerschicht zuzuschreiben. Die letztere zählt vom

Neuronenumsatz her zu den Regionen des Gehirns von denen die meisten Forscher noch annehmen, dass sie auch im Alter noch aktiv sein könnten (Boldrini et al. 2018); ein Verlust dieser Gehirnareale würde sich demzufolge schwerwiegender auf das Hirnvolumen auswirken, da die neuronale Regenerationsrate zusätzlich beeinträchtigt wäre.

Dies ist insbesondere interessant, da die Neurogenese - zumindest in Nagern - von IGF1 induziert wird (O'Kusky, Ye und D'Ercole 2000; Trejo, Carro und Torres-Aleman 2001). Eine Studie von Lichtenwalner et al. (2006) beispielsweise konnte zeigen, dass ein kurzzeitig hervorgerufener GH/IGF1-Mangel in Ratten mit simuliertem AO-GHD zwar nicht die Neuronproliferationsrate zu beeinflussen scheint, aber zu einer signifikant niedrigeren Überlebensrate dieser Neuronen im Gyrus dentatus führt. Wir könnten uns vorstellen, dass dieser Effekt stärker wird, je länger der GH/IGF1-Mangel anhält.

Wenn wir nun auch noch annehmen, dass die Neuronproliferation mit steigendem Alter signifikant abnimmt (Sorrells et al. 2018), ist es wahrscheinlich, dass solche schwindenden Neuronkapazitäten nicht vollständig, oder sogar nicht einmal teilweise durch GH-Substitution "abgepuffert" werden können. Dies ist ein besonders wichtiger Punkt, denn im Gegensatz zu GHD im Kindesalter wo eine retardierte Wachstumskurve als Anhaltspunkt für einen möglichen Wachstumshormonmangel gelten kann, wird die Diagnose "GHD" im Erwachsenenalter meist verzögert gestellt. Hier zeigt sich ein Wachstumshormonmangel nur in subtilen Symptomen, die auf die finale Diagnose hindeuten; besonders gilt dies für die somatotrope Axe, die für gewöhnlich als Erste von einem intrasellären Tumorwachstum beeinträchtigt wird (Arafah 1986).

Zusammenfassend können wir also davon ausgehen, dass die schädigenden Auswirkungen von GHD auf die neuronale Integrität der Patienten letztlich nicht mehr umkehrbar sind, sollten zwischen Ausbruch der Krankheit und der finalen Diagnosestellung bzw. der Behandlung mit Wachstumshormon mehrere Jahre vergehen.

Wir wenden uns nun dem zweiten möglichen Erklärungsversuch zu. Bereits veröffentlichte Studien konnten zeigen, dass neben GHD auch andere hormonelle Störungen Gehirnvolumina beeinflussen können. Am offensichtlichsten ist dies bei Hyperkortisolismus bzw. Morbus Cushing der Fall, wo Hirnvolumina (einschließlich dem Hippocampus) dauerhaft verändert werden können (Starkman et al. 1992; Andela et al. 2013) und diese Abberationen auch dann bestehen bleiben, wenn der Kortisolüberschuss korrigiert wird (Bourdeau et al. 2002; Merke et al. 2005). Aber auch Substitutionstherapien mit Glukokortikoiden die bereits geringfügig höher dosiert sind als 20mg p.d. können metabolische Störungen hervorrufen (Auer et al. 2016) und sogar zu einer beschleunigten Telomerverkürzung (also auch einem frühzeitigeren Alterungsprozess) führen (Athanasoulia-Kaspar et al. 2018). Dennoch konnten wir keine hippocampalen Voluminaunterschiede zwischen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz und Patienten ohne Nebenniereninsuffizienz feststellen²⁴.

Verschiedene Studien haben auch die Bedeutung von Sexualhormonen für Gehirnmorphologie und Kognition hervorgehoben. Die meisten Arbeiten auf diesem Feld beschäftigen sich mit den Auswirkungen der Menopause, bzw. primärer gonadotroper Insuffizienz auf Gehirnvolumina und Kognition (Lu et al. 2018; Kim et al. 2018; Braden et al. 2017); Studien an Männern sind hingegen eher rar (Witte et al. 2010; Lessov-Schlaggar et al. 2005). Die bisherigen Forschungsergebnisse sind gemischt: Auf der einen Seite fand eine Studie von Kantarci et al. (2016) die sich über einen Beobachtungszeitraum von 4 Jahren erstreckte keine Hinweise darauf, dass sich eine Hormonersatztherapie positiv auf die Hirnstruktur auswirken könnte. Auf der anderen Seite konnten Albert et al. (2017) beispielsweise zeigen, dass eine dreimonatige Behandlung mit 2mg Estradiol p.d.²⁵ eine bilaterale Volumenzunahme der grauen Substanz des posterioren Hippocampus zur Folge hatte, während kleinere Dosierungen von nur 1mg p.d. keinen solchen Effekt nach sich zogen.

²⁴ Ein wichtiger Caveat ist hier jedoch die Tatsache dass die Probandengruppe derjenigen, die eine Glukokortikoid-Tagesdosis von über 20mg erhielten, zu klein für weitere Schlussfolgerungen war.

²⁵ Diese Ergebnisse verstehen sich immer im Vergleich mit der Plazebogruppe.

Da es keine überzeugende Begründung für die Annahme gibt, dass sich ein primärer Hypogonadismus anders auf die Gehirnmorphologie auswirken sollte als ein sekundärer Hypogonadismus, wurden unsere Probanden rein danach klassifiziert ob sie an einem unbehandelten Sexualhormonmangel litten oder nicht; wir differenzierten nicht nach Krankheitsursache. Wir konnten jedoch auch hier keine Verbindung zwischen Sexualhormonspiegel und Gehirnvolumina feststellen²⁶.

4.1 Stärken und Schwächen unserer Arbeit

Eine ganz klare Stärke unserer Arbeit ist seine Rolle als Vorreiter in einem bisher noch relativ unerforschten Gebiet. Es ist in der Tat die erste Studie, die die Verbindung zwischen Gehirnvolumina und kognitiven Funktionen in erwachsenen Patienten mit Hypophyseninsuffizienz beleuchtet; es gibt bislang keine andere Arbeit mit einem vergleichbaren Studiendesign. Eine weitere Stärke liegt in unserer Methodologie: zum einen haben wir bei der Probandenauswahl absichtlich relativ stringente Einschlusskriterien gewählt um zu vermeiden dass Variablen, die nichts mit der Hormoninsuffizienz *per se* zu tun haben (wie z.B. Strahlentherapie, hormonaktive Tumoren oder bereits erlittene Hirntraumata) unsere Ergebnisse verfälschen. Zum anderen haben wir versucht, den Verlauf der GHD-Erkrankung sowie die Behandlungsgeschichte bei unseren Probanden lückenlos zu dokumentieren.

Wir müssen jedoch zugeben, dass Variablen wie z.B. die Jahre, die ein Proband mit einer unbehandelten GHD-Erkrankung lebt, nur als sehr approximative Schätzgröße gesehen werden können, da, wie bereits erwähnt, der Erkrankungszeitpunkt bei GHD meistens weit vor der Erstdiagnose liegt. Diese wird für gewöhnlich eher "zufällig" gestellt, wenn andere hormonelle Axen betroffen sind oder der Tumor sichtbare Störungen hervorruft (Ferrante et al. 2006)

²⁶ Es ist aber durchaus möglich, dass einerseits die Fallzahl unserer Arbeit nicht ausreicht um für solche Auswirkungen Signifikanz zu erreichen; andererseits machen es auch die vielfachen Überschneidungen die es zwischen verschiedenen Arten von Hypophyseninsuffizienzen gibt schwer, in dieser Hinsicht valide Schlussfolgerungen zu ziehen.

Eine weitere Problematik liegt in unserer Wahl eines 5-Jahres Zeitraums als Grenze für Inter-Gruppenvergleiche. Da es bisher keine anderen Studien über Gehirnvolumina in erwachsenen hypophyseninsuffizienten Patienten gibt, mussten wir unsere Entscheidung einerseits auf ein hypothetisches Konstrukt von beobachteten hippocampalen Voluminaänderungen in gesunden Erwachsenen, und andererseits auf Wissen über Neuronenumsatz im Erwachsenenalter basieren.

Es kommt erschwerend hinzu, dass die Compliance unserer Probanden im Hinblick auf ihre GH-Behandlung nicht immer sicher abzuschätzen ist. Hilding et al. (1999) zeigten zum Beispiel, dass die Befolgung der ärztlichen Behandlungspläne bei der Hormonsubstitution von Patient zu Patient höchst variabel ist. Leider ist inzwischen auch bekannt, dass IGF1-Spiegel bei der Beurteilung dieser Compliance nicht sehr hilfreich sind, da es speziell mit steigendem Alter eine weite Überschneidung der IGF1-Werte im normalen Referenzbereich gibt (Dahlgren et al. 2014).

Schließlich können wir auch nicht ausschließen, dass unsere Arbeit einen gewissen Selektionsbias enthält, insofern als dass diejenigen Probanden, die von einer Hormonsubstitution profitierten, diese auch eingehalten haben, während diejenigen, die keinen spürbaren Benefit bemerkten, die Behandlung abgebrochen haben. Normalerweise ist unsere Vorgehensweise die, dass wir Patienten - speziell in den höheren Altersbereichen - in regulären Intervallen "Entzugsversuchen" aussetzen, um sicherzugehen, dass sie immer noch einen subjektiven Nutzen aus dieser teuren Behandlung ziehen. Dies erklärt auch, warum es uns nicht möglich war, UGHD und SGHD nach Alter zuzuordnen und warum wir unser Modell für die Variable "Alter" korrigieren mussten.

5. Konklusion und Ausblick

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass Patienten mit nicht-aktiven Verletzungen der Sella-Region und begleitendem Wachstumshormonmangel ein um im Gruppenmittel 3.5% signifikant reduziertes hippocampales Volumen und zusätzlich eine stärkere Abnahme mit höherem Alter aufweisen. Dieses Ergebnis steht jedoch - im Gegensatz zu unserer Anfangshypothese - in keiner Beziehung zum Hormonsubstitutionsstatus. Dies könnte darauf hindeuten, dass eine Hormonbehandlung im Erwachsenenalter ungeeignet ist, die GHD-assoziierten negativen Auswirkungen auf die Gehirnmorphologie umzukehren. In der Praxis wirft das insbesondere die Frage nach der Sinnhaftigkeit einer solch kostspieligen Therapie bei AO-GHD-Patienten auf, da eine GH-Substitution ganz offenbar nicht in der Lage ist, den hippocampalen Volumenverlust der Patienten zu konterkarieren, oder sich positiv auf die kognitive Funktion auszuwirken. Unserer Ansicht nach ist die Verordnung einer Hormonsubstitution im Erwachsenenalter jedoch angebracht sofern und solange die Patienten tatsächlich subjektiv eine Lebensqualitätsverbesserung als Folge der Therapie erzielen; laut unserer Ergebnislage ist es aber nicht klar angebracht, sie zur potentiellen Verbesserung von Gedächtnisleistungen einzusetzen.

Wir können aber auch nicht ausschließen, dass weitere noch unerkannte Störfaktoren zu den von uns beobachteten Gruppenunterschieden beigetragen haben. Es gäbe daher eine Reihe von Möglichkeiten für zukünftige Forscher, unser Studiendesign zu verändern um eventuell weitere Fortschritte auf diesem noch recht untererforschten Gebiet zu erzielen. Einerseits wäre es interessant, die Fallzahl zu erhöhen, um eine höhere statistische Signifikanz zu erreichen, sofern sich genügend geeignete Probanden finden lassen. Weiterhin könnten zusätzliche Störfaktoren identifiziert werden, die nicht in unser Studiendesign eingeflossen sind, sich aber möglicherweise auf unsere Ergebnisse ausgewirkt haben. Der vielversprechendste Ansatz wäre unserer Meinung nach aber die Durchführung von longitudinalen, plazebo-kontrollierten Studien um die Auswirkungen von GHD auf die Gehirnmorphologie über eine längere Zeitperiode zu untersuchen, und diese Erkenntnisse wiederum in Relation zur kognitiven Funktion zu setzen.

Literaturverzeichnis

Åberg, David, Gustafson Brywe Katarina und Jörgen Isgaard. 2006. "Aspects of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Related to Neuroprotection, Regeneration, and Functional Plasticity in the Adult Brain". *The Scientific World Journal* 6, pp. 53–80

Adem, A., Jossan, S.S., d'Argy R., Gillberg P.G., Nordberg A., Winblad B. und V. Sara. 1989. "Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptors in the human brain: quantitative autoradiographic localization". *Brain Res.*, pp. 299–303.

Agha A., Rogers B., Sherlock M., O'Kelly P., Tormey W., Phillips J., und Thompson C.J. 2004. "Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89, p. 4929–4936

Ahnqvist, O., Thoren, M., Stir'fir, M. und Eriksson, O. 1986. "Effects of growth hormone substitution on mental performance in adults with growth hormone deficiency: A pilot study." *Psychoneuroendocrinology* 11, pp. 347 - 352.

Aimaretti Gianluca, Corneli G., Razzore P., Bellone S., Baffoni C., Arvat E., Camanni F., und Ghigo E. 1998. "Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone". *J Clin Endocrinol Metab.* 83(5), pp. 1615 - 8.

Aimaretti Gianluca, Ambrosio Maria Rosaria, Di Somma Carolina, Fusco Alessandra, Cannavò Salvatore, Gasperi Maurizio, Scaroni Carla, De Marinis Laura, Benvenga Salvatore, Carlo degli Uberti Ettore, Lombardo Gaetano, Mantero Franco, Martino Enio, Giordano Giulio und Ghigo Ezio. 2004. "Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury". *Clin Endocrinol.* 61, p. 320–326

Ajo R., Cacicedo L., Navarro C., und Sanchez-Franco F. 2003. "Growth hormone action on proliferation and differentiation of cerebral cortical cells from fetal rat". *Endocrinology* 144, pp. 1086–1097.

Albert, Kimberley, Hiscox Jessica, Boyd Brian, Dumas Julie, Taylor Warren und Paul Newhouse. 2017. "Estrogen enhances hippocampal gray-matter volume in young and older postmenopausal women: a prospective dose-response study". *Neurobiology of aging* 56, pp. 1-6.

Aleman A., Verhaar H.J., De Haan E.H., De Vries W.R., Samson M.M., Drent M.L., Van der Veen E.A., und Koppeschaar H.P. 1999. "Insulin-like growth factor-I and cognitive function in healthy older men". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84, pp. 471–475

Aleman A., de Vries W.R., de Haan E.H., Verhaar H.J., Samson M.M., und Koppeschaar H.P. 2000. "Age-sensitive cognitive function, growth hormone and insulin-like growth factor 1 plasma levels in healthy older men". *Neuropsychobiology* 41, pp. 73–78

Almqvist, O., Thoren, M., Saaf, M., und Eriksson, O. 1986. "Effects of growth hormone substitution on mental performance in adults with growth hormone deficiency: a pilot study". *Psychoneuroendocrinology* 11, pp. 347–352

Andela, Cornelia D., van der Werff Steven J.A., Pannekoek Nienke J., van den Berg Susan M., Meijer Onno C., van Buchem Mark A., Rombouts Serge A.R.B., van der Mast Roos C., Romijn Johannes A., Tiemensma Jitske, Biermasz Nienke R., van der Wee Nic J.A., und Alberto M. Pereira. 2013. "Smaller grey matter volumes in the anterior cingulate cortex and greater cerebellar volumes in patients with long-term remission of Cushing's disease: a case–control study". *European journal of endocrinology* 169(6), pp. 811-819.

Arafah B.M. 1986. "Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas". *J Clin Endocrinol Metab* 62, pp. 1173–1179

Arafah B.M., Kailani S.H., Nekl K.E., Gold R.S., und Selman W.R. 1994. "Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas." *J Clin Endocrinol Metab* 79, pp. 348–354

Arafah B.M., Prunty D., Ybarra J., Hlavin M.L. und Selman W.R. 2000. "The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas". *J Clin Endocrinol Metab* 85, pp. 1789–1793

Arwert, Lucia I., Deijen, J.B., Müller, M., und M.L. Drent. 2005a. "Longterm growth hormone treatment preserves GH-induced memory and mood improvements: a 10-year follow-up study in GH-deficient adult men." *Horm. Behav.* 47, pp. 343–349.

Arwert, Lucia I., Deijen J.B., Witlox J. und M.L. Drent. 2005b. "The influence of growth hormone (GH) substitution on patientreported outcomes and cognitive functions in GH-deficient patients: a meta-analysis." *Growth Horm. IGF Res.* 15, pp. 47–54.

Arwert, Lucia I., Veltman Dick, Deijen Jan Berend van Dam Sytze P., und Madeleine L. Drent. 2006. "Effects of growth hormone substitution therapy on cognitive functioning in growth hormone deficient patients: a functional MRI study". *Neuroendocrinology* 83(1), pp. 12-19

Astrom C. und J. Lindholm. 1989. "Growth hormone-deficient young adults have decreased deep sleep." *Neuroendocrinology* 51, pp. 82-84

Attanasio. A. F., Lamberts, S. W. J., Matranga, A. M., Birkett, M. A., Bates, P. C., Valk, N. K., Hilsted, J., Bengtsson. B. und Strasburger, C. J. 1997. "Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82, pp. 82 - 88

Athanasoulia-Kaspar, A.P., Auer Matthias, Stalla Günther K. und Mira Jakovcevski. 2018. "Shorter telomers associated with high doses of glucocorticoids: the link to increased mortality?" *Endocrine Connections* 1(aop).

Auer, M.K., G.K. Stalla, und M.R. Stieg. 2016. "Investigating the role of cortisol and growth hormone in fatty liver development: fatty liver index in patients with pituitary adenomas". *Pituitary* 19(5), pp. 461-471.

Balzer, C., Berger J.M., Caprez G., Gonser A., Gutbrod K., und M. Keller. 2011. *Materialien und Normwerte für die neuropsychologische Diagnostik MNND.* Rheinfelden: Verlag Normdaten.

Baum, H.B.A., Katznelson, L., Sherman, J.C., Biller, B.M.K., Hayden, D.L., Schoenfeld, D.A., Cannistraro, K.E., und Klibanski, A. 1998. "Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life in patients with adult-onset GH deficiency." *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, pp. 3184–3189

Beck K.D., Powell-Braxton L., Widmer H.R., Valverde J., und Hefti F. 1995. "IGF1 gene disruption results in reduced brain size, CNS hypomyelination, and loss of hippocampal granule and striatal parvalbumin-containing neurons." *Neuron* 14, pp. 717–730

Begliuomini, S., Casarosa E., Pluchino N., Lenzi E., Centofanti M., Freschi L., Pieri M., Genazzani A.D., Luisi S., und Andrea R. Genazzani. 2007. "Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor". *Human Reproduction* 22(4), pp. 995 - 1002

Bengtsson, B.A., Edén S., Lönn L., Kvist H., Stokland A., Lindstedt G., Bosaeus I., Tölli J., Sjöström L., und O.G. Isaksson. 1993. "Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76, pp. 309–317.

Benjamini, Y. und D. Yekutieli. 2001. "The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency". *The annals of statistics* 29(4), pp. 1165-1188.

Bidlingmaier Martin, Friedrich Nele, Emeny Rebecca, Spranger Joachim, Wolthers Ole, Roswall Josefine, Körner Antje, Obermayer-Pietsch Barbara, Hübener Christoph, Dahlgren Jovanna, Frystyk Jan, Pfeiffer Andreas, Doering Angela, Bielohuby Maximilian, Wallaschofski Henri, und Ayman Arafat. 2014. "Reference Intervals for Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-I) From Birth to Senescence: Results From a Multicenter Study Using a New Automated Chemiluminescence IGF-I Immunoassay Conforming to Recent International Recommendations." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99(5), pp. 1712-1721.

Björk S., Jönsson B., Westphal O., und Levin J-E. 1989. "Quality of life of adults with growth hormone deficiency: a controlled study". *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 356, pp. 55-59

Boldrini Maura, Fulmore Camille, Tartt Alexandria, Simeon Laika, Pavlova Ina, Poposka Verica, Rosoklija Gorazd, Stankov Aleksandar, Arango Victoria, Dwork Andrew, Hen René, und Mann John. 2018. "Human Hippocampal Neurogenesis Persists Throughout Aging". *Cell Stem Cell*, April 5, 22(4), pp. 589 – 599.

Bourdeau, Isabelle, Bard Céline, Noel Bernard, Leclerc Isabelle, Cordeau Marie-Pierre, Bé-lair Manon, Lesage Jacques, Lafontaine Lucie und André Lacroix. 2002. "Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(5), pp. 1949-1954.

Braden, Blair B., Dassel Kara, Bimonte-Nelson Heather, O'Rourke Holly, Connor Donald, Moorhous Sallie, Sabbagh Marwan, Caselli Richard und Leslie Baxter. 2017. "Sex and post-

menopause hormone therapy effects on hippocampal volume and verbal memory". *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 24(3), pp. 227-246.

Bremner J.D. 1999. "Does stress damage the brain?" *Biol. Psychiatry* 45, pp. 797–805

Brickenkamp, R., L. Schmidt-Atzert, und D. Liepmann. 2010. "d2-R - Test d2 – Revision". Göttingen: Hogrefe Publishing.

Brückl, Tanja M, Victor I Spoomaker, Philipp G Sämann, Anna-Katharine Brem, Lara Henco, Darina Czamara, Immanuel Elbau, Norma C Grandi, Lee Jollans, Anne Kühnel, Laura Leuchs, Dorothee Pöhlchen, Maximilian Schneider, Alina Tontsch, Martin E Keck, Leonhard Schilbach, Michael Czisch, Susanne Lucae, Angelika Erhardt, Elisabeth B Binder. 2020. "The biological classification of mental disorders (BeCOME) study: a protocol for an observational deep-phenotyping study for the identification of biological subtypes", *BMC Psychiatry* 20(1), pp. 213

Burman, P., Broman, J.E., Hetta, J., Wiklund, I., Erfurth, E.M., Hagg, E., und Karlsson, F.A. 1995. "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.* 80, pp. 3585–3590

Burman, P., J. Hetta, L. Wide, J.E. Mansson, R. Ekman, und F.A. Karlsson. 1996. "Growth hormone treatment affects brain neurotransmitters and thyroxine." *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, pp. 319–324

Carro E., Trejo J.L., Fernandez S., Fernandez A.M., und Torres-Aleman I. 2005. IGF-1 and neuroprotection. Academic Press, London

Carro E., und Torres-Aleman I. 2006. "Serum insulin-like growth factor I in brain function". *Keio J Med* 55, pp. 59–63

Carroll, Paul V., Emanuel R. Christ und Peter H. Sönksen. 2000. "Growth Hormone Replacement in Adults with Growth Hormone Deficiency: Assessment of Current Knowledge". *TEM* 11(6), pp. 231 - 238

- Carson M.J., Behringer R.R., Brinster R.L., und McMorris F.A. 1993.** "Insulin-like growth factor I increases brain growth and central nervous system myelination in transgenic mice". *Neuron* 10, pp. 729 – 740
- Clayton P.E., Ayoola O., und Whatmore A.J. 2006.** "Patient selection for IGF-I therapy". *Hormone Research* 65 (Suppl 1), pp. 28–34
- Cuneo R.C., Salomon F., McGauley G.A., und Sönksen P.H. 1992.** "The growth hormone deficiency syndrome in adults". *Clin. Endocrinol.* 37, pp. 387–397
- Darzy K.H., Aimaretti G., Wieringa G., Gattamaneni H.R., Ghigo E., und Shalet S.M. 2003.** "The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GHdeficiency is dependent on the postirradiation time interval". *J Clin Endocrinol Metab* 88, pp. 95–102
- Dattani, Mehul und Michael Preece. 2004.** "Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment". *The Lancet* 363, pp. 1977 - 1987
- Dean H.J., McTaggart T.L., Fish D.G., und Friesen H.G. 1985.** "The educational, vocational, and marital status of growth hormone-deficient adults treated with growth hormone during childhood". *Am J Dis Child* 139, pp. 1105-1110
- De Boer, H., G.J. Blok, und E.A. van der Veen. 1995.** "Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults". *Endocr. Rev*, pp. 63–86
- Degerblad, M., Almkvist O., Grunditz R., Hall K., Kaijser R., Knutsson E., Ringertz H. und M. Thorén. 1990.** "Physical and psychological capabilities during substitution therapy with recombinant growth hormone in adults with growth hormone deficiency". *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 123, pp. 185–193.
- Deijen J.B., H. de Boer, G. J. Blok und E. A. van der Veen. 1996.** "Cognitive impairments and mood disturbances in growth hormone deficient men". *Psychoneuroendocrinology* 21(3), pp. 313-322
- Deijen, J.B., de Boer, H., und van der Veen, E.A. 1998.** "Cognitive changes during growth hormone replacement in adult men". *Psychoneuroendocrinology* 23, pp. 45–55.

Deijen, J. B. und van der Veen E, A. 1996. "Growth hormone replacement and psychological changes in adults with growth hormone deficiency," *Endocrinology and Metabolism* 3 (Suppl. A), pp. 25 - 30.

D'Ercole, A.J., Ye, P., Calikoglu, A.S., und Gutierrez-Ospina, G. 1996. "The role of the Insulin-like growth factors in the central nervous system." *Molecular Neurobiology* 13, pp. 227 - 255

D'Ercole A.J., Ye P., und O'Kusky J.R. 2002. "Mutant mouse models of insulin-like growth factor actions in the central nervous system." *Neuropeptides* 36, pp. 209–220.

Falletti, Marina, Maruff Paul, Burman Pia und Alan Harris. 2006. "The effects of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on cognitive performance in adults: A meta-analysis of the current literature." *Psychoneuroendocrinology* 31, pp. 681 - 691

Fernandez, S., A.M. Fernandez, C. Lopez-Lopez, und I. Torres-Aleman. 2007. "Emerging roles of insulin-like growth factor-I in the adult brain". *Growth Hormone & IGF Research* 17, pp. 89–95

**Ferrante, Emanuele, Ferraroni Monica, Castrignano Tristana, Menicatti Laura, Anagni Mas-
cia, Reimondo Giuseppe, Del Monte Patrizia, Bernasconi Donatella, Loli Paola, Faustini-
Fustini Marco, Borretta Giorgio, Terzolo Massimo, Losa Marco, Morabito Alberto, Spada
Anna, Beck-Peccoz Paolo und Andrea G. Lania. 2006.** "Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumours". *European Journal of Endocrinology* 155, pp. 823 - 829.

Focus Magazin. 2012. "Das Tor zum Gedächtnis". No. 7, online unter https://www.focus.de/wissen/mensch/tid-25184/titel-mehr-iq-mehr-iq-das-tor-zum-gedaechtnis_aid_720599.html (aufgerufen am 16.10.2018)

Frago, L.M., Paneda, C., Dickson, S.L., Hewson, A.K., Argente, J., und Chowen, J.A. 2002. "Growth hormone (GH) and GH-releasing peptide-6 increase brain insulin-like growth factor I expression and activate intracellular signaling pathways involved in neuroprotection". *Endocrinology* 143, pp. 4113–4122.

Ghigo E., G. Aimaretti und G. Corneli. 2008. " Diagnosis of adult GH deficiency." *Growth Hormone & IGF Research* 18, pp. 1–16

GH Research Society. 2000. "Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85, pp. 3990–93.

Grundman, Michael, Sencakova Drahomira, Jack Jr. Clifford R., Petersen Ronald, Kim Hyun, Schultz Arlan, Weiner Myron, DeCarli Charles, DeKosky Steven, van Dyck Christopher, Thomas Ronald, und Leon Thal. 2002. "Brain MRI hippocampal volume and prediction of clinical status in a mild cognitive impairment trial". *Journal of Molecular Neuroscience* 19(1-2), pp. 23-27.

Giedd, J.N. und J.L. Rapoport. 2010. "Structural MRI of pediatric brain development: what have we learned and where are we going?" *Neuron* 67(5), pp. 728-734.

Han, VK. 1995. "Is the central nervous system a target for growth hormone and insulin-like growth factors?" *Acta Paediatr* 411, pp. 3-8

Hayashi M, Shimohira M, Saisho S, Shimozawa K, und Iwakawa Y. 1992. "Sleep disturbance in children with growth hormone deficiency". *Brain Dev* 14, pp. 170-174

Hellweg, Rainer, Lohmann Peter, Huber Roman, Kühl Alexander und Riepe Matthias. 2006. "Spatial navigation in complex and radial mazes in APP23 animals and neurotrophin signaling as a biological marker of early impairment". *Learning & Memory* 13(1), pp. 63-71.

Hilding, A., Hall K., Wivall-Helleryd I.L., Sääf M., Melin A.L., und M. Thorén. 1999. "Serum levels of insulin-like growth factor I in 152 patients with growth hormone deficiency, aged 19–82 years, in relation to those in healthy subjects." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84(6), pp. 2013-2019.

Hindmarsh P.C. und Swift P.G. 1995. "An assessment of growth hormone provocation tests". *Arch Dis Child* 72, pp. 362–7.

Ho, K.K. 2007. "Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia." *European Journal of Endocrinology* 157(6), pp. 695-700

Hu, Yumin, Liu Xiaozheng, Chen Xiaojun, Chen Tao, Ye PeiPei, Jiang LeZhen, Fu Yuchuan, Xie Xiaoling, Shan Xiaoou und Zhihan Yan. 2019. "Differences in the functional connectivity density of the brain between individuals with growth hormone deficiency and idiopathic short stature." *Psychoneuroendocrinology* 103, pp. 67-75.

Iglesias, Juan Eugenio, Jean Augustinack, Khoa Nguyen, Christopher Player, Allison Player, Michelle Wright, Nicole Roy, Matthew Frosch, Ann McKee, Lawrence Wald, Bruce Fischl, Koen Van Leemput, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2015. "A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI". *Neuroimage* 115, pp. 117 – 137.

Jack, Jr. C.R., Petersen R.C., Xu Y., O'Brien P.C., Ivnik R.J., Boeve B.F., Tangalos E.G., und E. Kokmen. 2000. "Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD". *Neurology* 55(4), pp. 484-490

Johansson, J.O., Larson G., Andersson M., Elmgren A., Hynsjö L., Lindahl A., Lundberg P.A., Isaksson O.G., Lindstedt S., und B.A. Bengtsson. 1995. "Treatment of growth hormone-deficient adults with recombinant human growth hormone increases the concentration of growth hormone in the cerebrospinal fluid and affects neurotransmitters." *Neuroendocrinology* 61(1), pp. 57-66

Johansson JO und BA Bengtsson. 1997. "Central nervous effects of growth hormone." *Endocrinol Metab* 4(Suppl B), pp. 103-107

Johannsson, G., J. Gibney, T. Wolthers, K.C. Leung, und K.K. Ho. 2005. "Independent and combined effects of testosterone and growth hormone on extracellular water in hypopituitary men". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, pp. 3989–3994

Jørgensen, J.O.L., S.A. Pedersen, P. Laurberg, J. Weeke, N.E. Sakkeb.k, und J.S. Christiansen. 1989. "Effects of growth hormone therapy on thyroid function of growth hormone-deficient adults with and without concomitant thyroxine-substituted central hypothyroidism", *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 69, pp. 1127–1132.

Kantarci, Kejal, Tosakulwong Nirubol, Lesnick Timothy, Zuk Samantha, Gunter Jeffrey, Gleason Carey, Wharton Whitney, Dowling Maritza, Vemuri Prashanti, Senjem Matthew, Shuster Lynne, Bailey Kent, Rocca Walter, Jack Jr. Clifford, Asthana Sanjay, und Virginia

- Miller. 2016.** "Effects of hormone therapy on brain structure: a randomized controlled trial." *Neurology* 87(9), pp. 887-896.
- Kim, G.-W., K. Park, und G.-W. Jeong. 2018.** "Effects of sex hormones and age on brain volume in post-menopausal women." *The journal of sexual medicine* 15(5), pp. 662-670.
- Le Greves M., Le Greves P., und Nyberg F. 2005.** "Age-related effects of IGF-1 on the NMDA, GH- and IGF-1-receptor mRNA transcripts in the rat hippocampus". *Brain Research Bulletin* 65, pp. 369–374
- Lessov-Schlaggar, C., Reed T., Swan G.E., Krasnow R.E., DeCarli C., Marcus R., Holloway L., Wolf P.A., und D. Carmelli. 2005.** "Association of sex steroid hormones with brain morphology and cognition in healthy elderly men." *Neurology* 65(10), pp. 1591-1596.
- Lichtenwalner, Robin J., Forbes Elizabeth, Sonntag William, und David Riddle. 2006.** "Adult-onset deficiency in growth hormone and insulin-like growth factor-I decreases survival of dentate granule neurons: Insights into the regulation of adult hippocampal neurogenesis." *Journal of Neuroscience Research* 83(2), pp. 199-210.
- Lijffijt, M., van Dam, P.S., Kenemans, J.L., Koppeschaar, H.P.F., de Vries, W.R., Drent, M.L., Wittenberg, A., und Kemner, C. 2003.** "Somatotropic-axis deficiency affects brain substrates of selective attention in childhood-onset growth hormone deficient patients". *Neurosci. Lett.* 353, pp. 123–126
- Lindsay R., Feldkamp M., Harris D., Robertson J., und M. Rallison. 1994.** "Utah growth study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency". *J Pediatr* 125, pp. 29–35
- Lopezfernandez, J., Sanchezfranco, F., Velasco, B., Tolon, R.M., Pazos, F., und Cacicedo, L. 1996.** "Growth hormone induces somatostatin and insulin like growth factor I gene expression in the cerebral hemispheres of aging rats". *Endocrinology* 137, pp. 4384–4391.
- Lu, Weizhao, Guo Wei, Hou Kun, Zhao Huihui, Shi Liting, Dong Kejiang, und Jianfeng Qiu. 2018.** "Grey matter differences associated with age and sex hormone levels between premenopausal and perimenopausal women: A voxel-based morphometry study". *Journal of Neuroendocrinology* 30(12), pp. e12655.

- Maguire, E.A., Gadian, D.G., Johnsrude, I.S., Good, C.D., Ashburner, J., Frackowiak, R.S., und Frith, C.D. 2000.** "Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers". Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97, pp. 4398–4403
- Manolopoulou, Jenny, Alami Jounes, Petersenn Stephan, Schopohl Jochen, Wu Zida, Strasburger Christian, und Martin Bidlingmaier. 2012.** "Automated 22-kD Growth Hormone–Specific Assay without Interference from Pegvisomant." Clinical Chemistry 58(10), pp. 1446–1456.
- Mardh, G., Ludin, K., Borg, G., Jonsson, B., und Lindeberg, A. 1994.** "Growth hormone replacement therapy in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: Combined data from 12 european placebo-controlled clinical trials." Endocrinol. Metab. 1 (Suppl. A), pp. 43–49
- Mathews, L.S., Norstedt, G., und Palmiter, R.D. 1986.** "Regulation of insulin-like growth factor I gene expression by growth hormone". Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 83, pp. 9343–9347.
- McGauley, G.A. 1989.** "Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency." Acta Paediatr. Scand. 356 (Suppl.), pp. 70–72
- McGauley G.A., Cuneo R.C., Salomon F., und Sönksen P.H. 1990.** "Psychological well-being before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency". Horm Res 33(4), pp. 52-54.
- Merke, D.P., Giedd Jay N., Keil Margaret, Mehlinger Sarah, Wiggs E.A., Holzer Stuart, Rawson Erin, Vaituzis Catherine, Stratakis Constantine, und George Chrousos. 2005.** "Children experience cognitive decline despite reversal of brain atrophy one year after resolution of Cushing syndrome." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 90(5), pp. 2531-2536.
- Mitchell C.M., Joyce S., Johanson A.J., Libber S., Plotnick L., Migeon C.J., und Blizzard R.M. 1986.** "A retrospective evaluation of psychological impact of long-term growth hormone therapy." Clin Pediatr 25, pp. 17 - 23
- Mitchell H., Dattani M.T., Nanduri V., Hindmarsh P.C., Preece M.A., und Brook C.G. 1999.** "Failure of IGF-I and IGFBP-3 to diagnose growth hormone insufficiency". Arch Dis Child 80, pp. 443–47.

- Molitch, Mark E., David R. Clemmons, Saul Malozowski, George R. Merriam, und Mary Lee Vance. 2011.** "Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *J Clin Endocrinol Metab* 96(6), pp. 1587–1609
- Molitch Mark E. 2008.** "Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas." *Endocrinol Metab Clin North Am* 37, pp. 151–171
- Nilsson, Anna G., Johan Svensson, und Gudmundur Johannsson. 2007.** "Management of growth hormone deficiency in adults". *Growth Hormone & IGF Research* 17, pp. 441–462
- Nyberg F. 2000.** "Growth hormone in the brain: characteristics of specific brain targets for the hormone and their functional significance." *Front. Neuroendocrinol.*, pp. 330–348
- Oertel, H., Schneider H.J., Stalla, G.K., Holsboer F., und J. Zihl. 2004.** "The effect of growth hormone substitution on cognitive performance in adult patients with hypopituitarism." *Psychoneuroendocrinology* 29, pp. 839 - 850
- O'Kusky, J.R., Ye, P., und D'Ercole, A.J. 2000.** "Insulin-like growth factor-I promotes neurogenesis and synaptogenesis in the hippocampal dentate gyrus during postnatal development". *J. Neurosci.* 20, pp. 8435–8442
- Papadakis M.A., Grady D., Black D., Tierney M.J., Gooding, G.A, Schambelan M., und C. Grunfeld. 1996.** "Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability." *Ann Intern Med.* 24, pp. 708–16.
- Pavel, M.E., Lohmann, T., Hahn, E.G., und Hoffman, M. 2003.** "Impact of growth hormone on central nervous activity, vigilance, and tiredness after short-term therapy in growth hormone-deficient adults." *Horm. Metab. Res.* 35, pp. 114–119.
- Ransome M.I., Goldshmit Y., Bartlett P.F., Waters M.J., und Turnley A.M. 2004.** "Comparative analysis of CNS populations in knockout mice with altered growth hormone responsiveness." *European Journal of Neuroscience* 19, pp. 2069 – 2079.
- Rosenfeld R.G., Albertsson-Wikland K., Cassorla Goluboff F., Douglas Frasier, S., Hasegawa Yukihiro, Hintz Raymond, Lafranchi Stephen, Lippe Barbara, Loriaux Lynn, Melmed Shlomo, Preece Michael, Ranke Michael, Reiter Edward, Rogol Alan, Underwood Louis,**

Werther George. 1995. "Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 80, pp. 1532 – 40.

Rotnem D., Cohen D.J., Hinz R.L., und Genel M. 1979. "Psychological sequelae of relative 'treatment failure' for children receiving human growth hormone replacement." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 18, pp. 505 - 521

Rotnem D., Genel M., Hintz R.L. und Cohen D.J. 1977. "Personality development in children with growth hormone deficiency." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 16, pp. 412 – 426

Sämman, Philipp G., Iglesias Juan Eugenio, Gutman Boris, Grotegerd Dominik, Leenings Ramona, Flint Claas, Dannlowski Udo, Clarke-Rubright Emily, Morey Rajendra, van Erp Theo, Whelan Christopher, Han Laura, van Velzen Laura, Cao Bo, Augustinack Jean, Thompson Paul, Jahanshad Neda, und Schmaal Lianne. 2022. "FreeSurfer-based segmentation of hippocampal subfields: A review of methods and applications, with a novel quality control procedure for ENIGMA studies and other collaborative efforts". *Human Brain Mapping* 43(1), January, pp. 207 – 233.

Saggese G., Ranke M.B., Saenger P., Rosenfeld RG., Tanaka T., Chaussain JL., und Savage, MO. 1998. "Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the Availability of Recombinant Human Growth Hormone Workshop, Mar 27–28, Pisa." *Hormone Research in Paediatrics* 50(6), pp. 320–40.

Sara V. R., und Lazarus L. 1974. "Prenatal action of growth hormone on brain and behaviour." *Nature* 250, pp. 257- 258.

Sara V. R., Lazarus L., Stuart M. C., und King T. 1974. "Fetal brain growth: selective action by growth hormone." *Science* 186, pp. 446 - 447.

Sartorio, A., Molinari, E., Riva, G., Conti, A., Morabito, F., und Faglia, G. 1995. "Growth hormone treatment in adults with childhood onset growth hormone deficiency: effects on psychological capabilities." *Horm. Res.* 44, pp. 6–11

- Sathivageeswaran M., Burman P., Lawrence D., Harris A.G., Falleti M.G., Maruff P. und Wass J. 2007.** "Effects of GH on cognitive function in elderly patients with adult-onset GH deficiency: a placebo-controlled 12-month study." *European Journal of Endocrinology* 156(4), pp. 439 – 47
- Schlütter, Jana. 2013.** "Neurogenese: Unerwarteter Fallout." *Der Tagesspiegel*, online unter <http://www.tagesspiegel.de/wissen/neurogenese-unerwarteter-fallout/8312776.html> (aufgerufen am 16.10.2018)
- Schneider H.J., Kreitschmann-Andermahr I., Ghigo E., Stalla G.K., und Agha A. 2007.** "Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review." *JAMA* 298, pp. 1429–1438
- Seibert, T.M. et al. 2017.** "Radiation Dose–Dependent Hippocampal Atrophy Detected With Longitudinal Volumetric Magnetic Resonance Imaging." *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 97(2), pp. 263 - 269.
- Shah A., Stanhope R., und Matthew D. 1992.** "Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood". *BMJ* 304, pp. 173 – 74
- Shalet S.M., Toogood A., Rahim A., und Brennan B.M. 1998.** "The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults". *Endocr Rev* 19, pp. 203 – 23.
- Sievers, Caroline, P.G. Sämann, H. Pfister, C. Dimopoulou, M. Czich, J. Roemmler, J. Schopohl, G. K. Stalla und J. Zihl. 2012.** "Cognitive function in acromegaly: description and brain volumetric correlates." *Pituitary* 15, pp. 350–357
- Sievers, Caroline et al. 2009.** "Macroscopic brain architecture changes and white matter pathology in acromegaly: a clinicoradiological study." *Pituitary* 12(3), pp. 177 - 185
- Sievers, C., Schneider H.J., und Stalla G.K. 2008.** "Insulin-like growth factor-1 in plasma and brain: regulation in health and disease". *Front Biosci* 13, pp. 85 – 99
- Sizonenko P.C., Clayton P.E., Cohen P., Hintz R.L., Tanaka T., und Laron Z. 2001.** "Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence: part 1—diagnosis of growth hormone deficiency". *Growth Hormone & IGF Research* 11, pp. 137 – 65.

- Soares, C.N., Musolino, N.R., Cunha, N.M., Caires, M.A., Rosenthal, M.C., Camargo, C.P., und Bronstein, M.D. 1999.** "Impact of recombinant human growth hormone (RH-GH) treatment on psychiatric, neuropsychological and clinical profiles of GH deficient adults. A placebo-controlled trial." *Arq. Neuropsiquiatr.* 57, pp. 182 – 189
- Sorrells, S.F. et al. 2018.** "Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults." *Nature* 555(7696): pp. 377.
- Starkman, M.N. et al. 1992.** "Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome." *Biological psychiatry* 32(9), pp. 756 - 765.
- Stein, M.B. et al. 1997.** "*Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse*". *Psychol. Med.* 27, pp. 951–959
- Stouthart, P.J.H.M., Deijen, J.B., Roffel, M., und Delemarre-van de Waal, H.A. 2003.** "Quality of life of growth hormone (GH) deficient young adults during discontinuation and restart of GH therapy." *Psychoneuroendocrinology* 28, pp. 612 – 626.
- Svensson J., und Bengtsson B.A. 2009.** "Safety aspects of GH replacement." *Eur J Endocrinol* 161(Suppl 1), pp. 65 – 74
- Tillmann V., Buckler J.M., und Kibirige M.S. et al. 1997.** "Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency." *J Clin Endocrinol Metab* 82, pp. 531–35.
- Trejo, J.L., E. Carro, and I. Torres-Alemán. 2001.** "Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus." *The Journal of Neuroscience* 21(5), pp. 1628-1634.
- Underwood L.E., Attie K.M., und Baptista J. 2003.** "Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study." *J Clin Endocrinol Metab* 88, pp. 5273–5280
- Van Dam, P.S. und A. Aleman. 2004.** "Insulin-like growth factor-I, cognition and brain aging." *Eur. J. Pharmacol.* pp. 87–95
- Van Dam, P.S., A. Aleman et al. 2000.** "Growth hormone, insulin-like growth factor 1 and cognitive function in adults". *Growth Hormone & IGF Research, Supplement B*, pp. 69 - 73

- Van Dam, P. S. et al. 2005.** "Childhood-onset growth hormone deficiency, cognitive function and brain N-acetylaspartate." *Psychoneuroendocrinology* 30(4), pp. 357 - 363
- Videbech, P. und B. Ravnkilde. 2004.** "*Hippocampal volume and depression*". *Am. J. Psychiatry* 161, pp. 1957–1966
- Vimpani GV, Vimpani AF, Pocock SJ und Farquhar JW. 1981.** "Differences in physical characteristics, perinatal histories, and social backgrounds between children with growth hormone deficiency and constitutional short stature." *Arch Dis Child* 56, pp. 922 – 928
- Wallaschofski, H. et al. 2014.** "Age- and Sex-Specific Reference Intervals Across Life Span for Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP-3) and the IGF-I to IGFBP-3 Ratio Measured by New Automated Chemiluminescence Assays." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99(5), pp. 1675-1686.
- Weaver, J.U., L. Thaventhiran, und K. Noonan, et al. 1994.** "The effect of growth hormone replacement on cortisol metabolism and glucocorticoid sensitivity in hypopituitary adults". *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 41, pp. 639–648
- Webb, E.A., et al. 2012.** "Effect of growth hormone deficiency on brain structure, motor function and cognition." *Brain*, p. 216 - 227
- Webb S.M., Rigla M., Wagner A., Oliver B., und Bartumeus F. 1999.** "Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas." *J Clin Endocrinol Metab* 84, pp. 3696–3700
- Wechsler, D. 2008.** *WAIS-IV administration and scoring manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Whitehead, H. M., Boreham, C., McIlrath, E. M., Sheridan. B., Kennedy. L., Atkinson, A. B. und Itadden, D, R. 1992.** "Growth hormone treatment of adults with growth hormone deficiency: results of a 13-month placebo controlled cross-over study." *Journal of Endocrinology* 36, pp. 45 - 52.
- Witte, A.V. et al. 2010.** "Regional sex differences in grey matter volume are associated with sex hormones in the young adult human brain." *Neuroimage* 49(2), pp. 1205-1212.

Wolthers, T., D.M. Hoffman, A.G. Nugent, M.W. Duncan, M. Umpleby, und K.K. Ho. 2001.

"Oral estrogen antagonizes the metabolic actions of growth hormone in growth hormone-deficient women." *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 281, pp.1191 – 1196.

Woods, K.A., Camacho-Hubner, C., Barter, D., Clark, A.J., und Savage, M.O. 1997.

"Insulin-like growth factor I gene deletion causing intrauterine growth retardation and severe short stature." *Acta Paediatr. Suppl.* 423, pp. 39–45.

Anhang A: Patientenaufklärung

MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR PSYCHIATRIE DEUTSCHE FORSCHUNGSANSTALT FÜR PSYCHIATRIE

KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE, PSYCHOSOMATIK UND NEUROLOGIE
ZENTRUM FÜR NERVENHEILKUNDE



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

Max-Planck-Institut • Kraepelinstr. 2-10 • D-80804 München

DIREKTOR DER KLINIK UND CHEFARZT
PROF. DR. DR. MARTIN E. KECK

Studienleiter:

Prof. Dr. med. Günter Stalla

Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Kraepelinstr. 2-10, 80804 München

Tel. (089) / 30 622-270

Patienteninformation

Einfluss eines Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen auf das mittels Kernspinuntersuchung gemessene Gehirnvolumen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

folgend finden sie ein Merkblatt, mit dem wir Sie über die Hintergründe und Ziele unserer Studie „**Einfluss eines Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen auf das mittels Kernspinuntersuchung gemessene Gehirnvolumen**“ informieren möchten.

Studienziel

Wir konnten in früheren Studien bereits zeigen, dass eine erhöhte Bildung von Wachstumshormon im Rahmen von Wachstumshormonproduzierenden Hypophysentumoren zu strukturellen Veränderungen im Bereich des Gehirnes führt, die mittels kernspintomographischer Untersuchungen nachgewiesen werden können. Welche funktionelle Bedeutung diesen Veränderungen zukommt ist bisher unklar. Aus Studien bei Kindern mit Wachstumshormonmangel weiß man, dass auch diese in bestimmten Bereichen des Gehirns Auffälligkeiten aufweisen, die sich unter einer Wachstumshormontherapie zurückbilden können. Diese Veränderungen gehen auch mit einer reduzierten Konzentrations- und allgemein verminderten Leistungsfähigkeit einher. Welchen Einfluss eine Wachstumshormontherapie bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel auf die Gehirnarhitektur hat und ob diese auch funktionelle Aspekte wie z.B. das Denk- und Konzentrationsvermögen beeinflussen kann, ist bisher nicht erforscht worden.

Kraepelinstr. 2-10
D-80804 München

Tel.: +49(0)89 30622-0
Fax: +49(0)89 30622-605

info@psych.mpg.de
www.psych.mpg.de



MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR PSYCHIATRIE

DEUTSCHE FORSCHUNGSANSTALT FÜR PSYCHIATRIEKLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND
PSYCHOTHERAPIE, PSYCHOSOMATIK UND NEUROLOGIE
ZENTRUM FÜR NERVENHEILKUNDE



MAX-PLANCK-GESellschaft

Einverständniserklärung zur Studienteilnahme an der Studie „Einfluss eines Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen auf das mittels Kernspinuntersuchung gemessene Gehirnvolumen“

Patient/in:

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____

Ich _____ habe eine Kopie der Patienteninformation und Einverständniserklärung ausgehändigt bekommen. Ich habe beide Dokumente gelesen und verstanden. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Studienteilnahme zu überdenken und frei zu treffen. Nach ausführlicher Aufklärung durch die/den unten genannte/n Ärztin/Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie und nach Kenntnisnahme der Patienteninformation sind alle mir dazu entstehenden Fragen geklärt worden. Zusätzlich zu der schriftlichen Information wurden folgende Punkte besprochen:

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und ich diese jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden kann, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen. **Mir ist bewusst, dass das Verwerfen meiner Daten und Proben nur vor der Anonymisierung erfolgen kann.**

ja

nein

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie bereit entsprechend der Patienteninformation bereit

ja

nein

Ort, Datum: _____ Patient: _____

(Unterschrift)

Ort, Datum: _____ Aufklärender Arzt: _____

Anhang B: Patientenliste

Patier	Name	Vorname	Geb.datum	Untersuchung	Alter	Geschlec	Schuljahre	Bildungsjahr
1				10.10.16	68	w	8	2
2				11.10.16	58	w	10	3
3				11.10.16	28	m	10	3
4				27.1.17/25.3.17	38	w	13	10
5				19.10.16	68	m	14	1
6				24.10.16	66	m	13	9,5
7				25.10.16	52	w	13	3
8				25.10.16	60	m	14	6
9				27.10.16	71	m	10	3,5
10				07.11.16	84	m	10	3
11				08.11.16	49	w	10	3
12				09.11.16	70	w	13	3
13				15.11.16	72	m	10	2
14				18.11.16	60	w	13	2
15				23.11.16	68	w	8	4
16				23.11.16	80	w	10	4
17				24.11.16	78	m	8	3,5
18				06.12.16	26	w	13	3
19				12.12.16	62	w	5	0
20				14.12.16	70	m	13	3,5
21				20.12.16	54	w	13	3
22				21.12.16	71	w	10	3
23				05.01.17	53	w	13	0
24				24.01.17	69	m	13	7
25				31.01.17	69	w	10	5
26				09.02.17	67	w	10	4,5
27				21.02.17	66	m	10	3,5
28				21.03.2017/17.03.17	48	w	13	3,5
29				05.04.17	66	m	8	4,5
30				26.04.17	79	m	10	3
31				16.05.17	54	w	10	3
32				04.07.17	57	m	13	3,5
33				07.07.17	45	w	13	3
34				21.08.17	69	w	13	3
35				05.09.17	48	w	13	4,5
36				05.10.17	26	w	12	4
37				12.10.17	49	m	13	4
38				17.10.17	64	w	13	3
39				15.11.17	82	m	8	0
40				18.12.17	34	m	13	6

Bildungsstand	Diagnose	Therapie/Medikation	BMI in kg/m	RR	HF
	Kraniopharyngeom bei	Euthyrox 88 µg 1 x 1 Tabl. (keine Einnahme am Unters.tag)			Plenadren 20
Hauptschulabsch	Z. n. transspenoidaler	Genotropin 0,2 mg 0-0-1 Dulc	34,3	103/71	60
	Z.n. transspenoidaler	Minirin Spray 1 - 0 - 1 Genotr	19,8		
	Kraniopharyngeom bei	Euthyrox 112 µg 1-0-0 Gynvital Omnitrope pausiert			
	Z.n. Rezidiv eines horm	Hydrocortison 10 mg 1 - 1 - 0	23,3		
	Hormoninaktives Hypop	Hydrocortison 10 mg 1-1-0, Pl	29		
Kaufmännische A	Z.n. transspenoidaler	Plenadren 20 mg 1-0-0 Estrio	27,8	136/77	77
	Z.n. erfolgreicher trans	keine Medikamente	23,5	140/80	55
	hormoninaktives Makro	Hydrocortison 10 mg 1-0-0 L-	29,3		
	hormoninaktives Hypop	L-Thyroxin 75 µg 1-0-0 Ramip	28		
	Z. n. transspenoidaler	Prednisolon 7,5 mg pro Tag P	31,3		
	Kraniopharyngeom mit	Hydrocortison 10 - 5 - 0 mg E	19,8		
keine Angaben, f	hormoninakt. Hypophys	Tamsulosin 0,4 mg 1 - 0 - 0 P	28,3	139/62 (9/17)	51 (9/17)
Altenpflegerin	hormoninaktives Hypop	L-Thyroxin 75 µg 1-0-0, Miniri	27,6	125/85 (7/16)	76 (7/16)
	Z.n. transspenoidaler f	L-Thyroxin 75 µg 1 - 0 - 0 Corc	25,6		
mittlere Reife, L	Hormoninaktives Hypop	L-Thyroxin 100 µg 1 - 0 - 0, H	24,5	160/90 (8/16)	68 (8/16)
keine Angaben	Z.n. transspenoidaler	Hydrocortison 10 mg 1 - 0 - 0	25	130/90 (8/16)	60 (8/16)
	partielle Hypophysenvol	L-Thyroxin 100 µg 1-0-0 Qlair	24,9		
keine Angaben	Z.n. OP eines Hypophys	L-Thyroxin 125 µg 1-0-0 (nich	33,3	152/58 (6/17)	46 (6/17)
	Z.n. transspenoidaler	Minirin 0,2 mg 1/2-1/2-1/2 T	28,7		
Bürokauffrau	Z.n. Kranioopharyngeom	Plenadren 20 mg 1 - 0 - 0, De	29,2	112/72	81
	Z.n. transspenoidaler f	BisoHexal 5 mg 1/2-0-0, Fluor	32,1		
keine Angaben	Z.n. transspenoidaler	Plenadren 20 mg, Nebido alle	24,8	123/80	72
keine Angaben, f	Hormoninaktives Hypop	Hydrocortison 10 mg 1 - 1 - 0,	22,6	151/90	69
Hauptschulabsch	Z. n. OP eines Kraniooph	Plenadren 20 mg 1-0-0, L-Thy	32	162/83	59
Mittlere Reife, F	Z.n. transspenoidaler	Thyronajod 75 µg 1 x 1 Tabl.,	26,2	170/85	76
KFZ-Mechaniker	Z.n. transspenoidaler u	Plenadren 20 mg 1 - 0 - 0, L-T	33,7	143/78	62
	Hormoninaktives Makro	Gynokadin Gel 2 x 1 Hub pro T	25,5		
Elektromeister	Komplette HVL-Insuffizi	Plenadren aktuell pausiert, Hy	31,7	153/75	48
Hauptschulabsch	Hormoninaktives Hypop	Euthyrox 100 µg 1 - 0 - 0, Neb	26	140/76 (11/16)	87 (11/16)
Küchenhilfe	Z.n. transspenoidaler	Minirin 0,2 mg 1 - 0 - 0,5, Am	31,6	156/85	67
Psychologe	Hormoninaktives Hypop	Hydrocortison 10 mg 1 - 0,5 -	29,2	126/80	63
	Kraniopharyngeom bei	Hydrocortison 10 mg 1-1-0 od	33,4	109/66	83
MTA	Z.n. transspenoidaler f	Hydrocortison 10 mg 1 - 1 - 0,	16,5	129/84 (3/17)	60 (3/17)
Angestellte	Kraniopharyngeom bei	Desmotabs 0,1 mg 1/2 - 1/2 -	24,4	110/58	57
Schülerin (2011)	Rathkesche Zyste bei Z.	Evra-Pflaster seit 2 Monaten	19,4	144/80	70
Kaufmännischer	Z.n. transspenoidaler f	Odefsey® 200 mg/25mg/25m	25,7	126/75	60
	Makroprolaktinom, aktu	L-Thyroxin 88 µg 1-0-0, Nordi	29,9	146/73	72
keine Angaben	Z.n. transspenoidaler	Euthyrox 50 µg 1 - 0 - 0, Test	24,7		
Sozialpädagoge,	komplette Hypophyseni	L-Thyroxin 137,5 µg 1-0-0, Hy	31,7	123/83	67

Größe	Gewicht	GHD seit	Substituiert	Dauer Substitution	Kommentar
160,7	89	2000	ja	seit mind. 2010	
180	64	2003	ja	seit mind. 2010	CO-GHD!!
167	88	2012	nein	seit 2016	seit 16 substituiert; zählt al
177	65	2003	ja	seit 2005	
161,1	91	1992	nein	früher, 2000 - 2005	
181,3	71,8	2014	ja	seit 2015	
179	76,9	1999	nein	bis 2001	
	94	2012	nein	kurz in 2014	
	88,5	2007	nein		
175	96	2001	ja	seit 2002	
165	54	2001	nein	schon vor 2010 nicht mehr	
166	78	1995	ja	seit 2000	
168	78	2008	ja	seit 2008	
163,2	68	1993	nein	früher, 1993 - 1997	
166	67,5	1996	nein	früher, 96 - 2006	
175	76,5	1993	nein	früher mal	
159	63	unbekannt	ja	seit 2007	Groß- und Außenhandelska
150	75	2004	nein	bis 2012	
174	87	1992	ja	seit 1994	
167,7	82,5	2004	ja	seit 2013	
164	86,5	1984	nein	früher, 1987 - 2013	
167,3	69,4	2011	ja	2011 - 2016	war bis 16 substituiert; zäh
176	69,4	2015	nein	2016	
160	82	1991	nein	seit 2014 Whtherapie pausiert; 2011 einmal probiert, A	
161 (1/18)	68 (1/18)	2005	nein	früher	
178	107,1	2007	nein	früher, 2010 - 2012	
166	70,4	2009	ja	seit 2009	
167	88,4	2005	nein	früher, bis 2008	
188	92	1995	nein	vor 20 Jahren kurz	
163,3	84	23.11.2009	ja	seit 21.12.2009	
172,2	86,4	2010	ja	seit 2010	
167,8	94,4	2008	ja	seit 2009	
165	45	1990	ja	seit 1998	
165,7	67,3	2009	ja	seit 2010	
167	54	2011	ja	seit 2011	
173,9	78,3	2009	ja	seit 2012	
153,5	70,3	1982	ja	seit 2007	
172	73	1992	nein	früher, um 2002	
180,2	102,8	1990	nein	früher, 1999 - 2007	

TG_SD	TG_SD_PR	TG_SD_inkl	TG_SD_inkl_PR	TG_LD	TG_LD_PR	TG_LD_inkl
4	9	6	17	10	79	10
9	42	9	28	3	7	3
6	12	6,5	8	7	34	7
16	79	16	61	14	72	14
12	69	12,5	56	13	88	13,5
13	59	13	37	10	45	10
12	65	12	44	12	76	12
8	16	8	8	11	60	11
10	53	11,5	50	11	79	13
9	42	9	33	4	15	4
10	53	11	44	10	68	10
5	6	5	4	6	25	6,5
11	65	12	61	14	94	14,5
8	36	9	37	7	50	7
8	36	8	24	8	60	8
7	23	7	14	8	55	8
6	20	6	11	6	39	6
5	9	5	5	6	25	6
1	6	1	4	0	7	0
7	16	7	8	6	25	6
5	6	6	5	5	11	5
8	32	9	33	10	72	11
11	65	11,5	50	12	82	12
11	42	11	28	15	90	15
4	4	4,5	3	1	1	1,5
5	7	5,5	5	2	4	4
8	27	9	28	12	82	13
9	27	10	24	10	55	11,5
10	53	10	37	12	85	12
11	65	11,5	56	12	85	13,5
7	23	7,5	17	5	20	6
4	3	4,5	2	14	88	14
13	73	14	65	13	82	15
5	6	6	6	4	9	5
10	36	11,5	37	9	45	11,5
7	12	8,5	14	6	15	8
10	36	10	24	13	79	13
10	42	10	28	7	34	7,5
8	53	8,5	44	9	76	9
9	23	11,5	28	8	29	12

TG_LD_inkl_PR	Stroop_A_Ze	Stroop_A_F	Stroop_B_Ze	Stroop_B_st	Stroop_B_an	Stroop_C_Ze	Stroop_C_str
60	28,23	3	37,49	0	0	54,73	5
3	24,12	0	31,53	0	0	52,75	2
20	20,4	0	20,37	0	0	30,06	2
60	22	0	31	0	0	51	2
76	2302	0	25	0	0	42,26	0
22	40,26	3	40,39	0	2	72,76	0
60	19	1	24	0	0	33	1
41	17	0	22,5	0	0	32	1
76	28	1	27,06	0	1	39,4	2
5	25	0	36	0	0	45	0
49	26,09	0	26,33	0	0	30,06	0
13	31,66	0	33,16	0	0	41,87	0
87	49,89	2	37,89	0	0	57,1	2
26	29,26	0	32	0	1	45,33	2
37	22	0	30	0	0	38	0
31	25,99	1	37,86	0	5	45,1	1
20	44,79	0	39,,03	0	1	57,03	3
16	23	0	21	0	0	26	0
4	35	2	45	0	0	75	6
9	37	0	41	0	0	47	1
5	37	0	32	0	0	43	0
60	22	0	28	0	1	33	4
68	20	0	30	0	1	40	4
76	18	0	23	0	0	38	3
1	34	0	32	0	0	63	3
4	24	0	28	0	0	44	4
76	33	0	46	1	0	57	2
49	24	1	32	0	1	34	0
68	31	1	43	0	1	62	3
80	38	0	52	1	0	54	2
16	20	0	28	0	0	50	0
72	19	1	22	1	0	30	2
84	21	0	26	3	0	55	2
5	37	0	35	0	1	65	4
49	18	0	23	0	0	29	4
20	17	0	21	0	0	32	2
64	18	0	24	0	0	31	0
29							
60	30	0	35	0	0	48	0
49	26	0	26	0	0	32	0

Stroop_C_stroopFr_Pf	Stroop_C_an	Stroop_Zeit	Stroop_C-A_Zeit_PR	WF_Richtige	WF_Richtige	WF_Perseve
4	0	26,5	98	23	27	3
20	0	28,63	87	18	11	1
20	0	9,66	27	19	11	2
10	0	29	49	40	53	1
41	0	19,24	100	47	97	0
41	0	32,5	100	34	35	0
41	0	14	100	39	73	1
20	0	15	100	23	11	1
20	0	11,4	100	30	58	1
77	0	20	100	40	86	1
77	0	3,97	100	28	43	1
41	0	10,21	100	42	84	2
20	0	7,21	100	14	5	1
20	0	16,07	100	24	27	3
77	0	16	100	23	17	4
41	2	19,11	100	37	76	4
10	2	12,24	100	12	2	1
77	0	3	30	20	7	1
4	0	40	100	20	35	2
20	0	10	100	26	31	0
77	0	6	100	24	11	1
6	0	11	100	28	39	0
6	1	20	98	27	31	0
6	0	20	100	17	3	0
10	0	29	100	27	27	0
4	0	20	100	28	31	0
20	0	24	100	24	31	0
77	0	10	100	33	39	0
10	2	31	98	17	9	0
20	0	16	100	15	7	2
77	0	30	68	22	12	0
10	0	11	100	39	81	0
20	0	34	24	42	81	0
4	0	28	100	18	3	0
4	0	11	100	36	53	0
20	0	15	21	41	76	0
77	0	13	100	28	31	0
				25	14	1
77	0	18	100	22	43	0
77	0	6	99	29	27	0

WF_Perseve	WF_Regelbr	WF_Regelbr	WF_Fehler_	WF_Fehler_	Zahlenspann	Zahlenspann	Zahlenspann
32	0	59	13	14	7	53	9
83	0	59	6	40	4	2	6
32	0	59	11	18	7	25	10
53	0	59	3	63	10	88	8
83	0	59	0	87	11	98	7
83	2	3	6	40	10	88	4
53	3	1	10	21	11	95	6
83	0	59	4	53	9	77	6
83	0	59	3	63	7	53	6
83	0	59	3	63	9	88	7
53	0	59	4	53	9	69	5
53	0	59	5	47	8	76	7
83	0	59	7	34	7	53	4
32	2	3	21	4	4	2	5
19	0	59	17	9	10	95	5
19	0	59	11	18	9	88	7
83	1	11	17	9	8	76	4
53	0	59	5	47	8	48	9
32	1	11	15	11	7	48	5
83	1	11	4	53	7	53	6
83	1	11	8	29	8	53	6
83	1	11	4	53	7	53	5
83	0	59	0	87	4 <2		1
83	0	59	0	87	6	28	3
83	0	59	0	87	6	28	6
83	0	59	0	87	9	88	3
83	2	3	8	29	7	53	4
83	1	11	3	63	6	13	6
83	2	3	12	16	12 >98		5
53	1	11	20	5	7	53	6
83	0	59	0	87	11	95	7
83	0	59	0	78	12	98	9
83	0	59	0	87	8	53	10
83	0	59	0	87	7	53	4
83	0	59	0	87	5	2	5
83	0	59	0	87	5	5	5
83	0	59	0	87	8	53	6
83	2	3	12	16	4	2	4
83	0	59	0	87	5	15	5
83	0	59	0	87	5	8	5

Zahlenspann	TMTA_Zeit	TMTA_Zeit_PR	TMTB_Zeit	TMTB_Zeit	TMTB/A	d2_KL	d2_KL_PR
93	49,57	10-20	155,31	<10	3,13314505	123	27
38	31,09	40-50	70,06	40-50	2,2534577	156	58
56	27,19	20-30	62,69	20-30	2,30562707	131	24
73	30	30-40	86	10-20	2,86666667	187	75
78	30,7	60-70	49,5	>90	1,61237785	164	66
9	38,48	10-20	135,39	<10	3,51845114	103	10
34	22	80-90	54	70-80	2,45454545	174	76
38	33,4	20-30	66	40-50	1,9760479	151	54
53	32,5	40-50	66,93	60-70	2,05938462	130	34
78	69	10-20	160	10-20	2,31884058	74	1
13	29,5	60-70	57,82	70-80	1,96	128	31
78	84,63	<10	85,72	<10	1,01287959	136	38
13	75,82	<10	122,67	<10	1,61791084	86	3
12	39,31	20-30	69,27	60-70	1,76214704	53	<1
27	30	80	84	50-60	2,8	122	27
78	39,82	50-60	86,16	50-60	2,16373682	134	38
13	46,6	50-60	112,17	50-60	2,40708155	102	10
75	27	20	50	40-50	1,85185185	124	18
12	51	<10	85	20-30	1,66666667	79	2
53	29	80-90	87	30-40	3	124	27
34	32	40-50	62	50	1,9375	106	12
27	53	10-20			0	110	16
<2	38	20			0		
5	42	10-20			#BEZUG!		
53	48	10-20	76	10-20	1,80952381	106	12
5	41	20	128	<10	3,12195122	115	18
13	48	29	64	70-80	1,33333333	87	3
34	22	80-90	38	>90	1,72727273	174	76
27	39	40-50	80	<10	2,05128205	92	5
53	88	<10	172	<10	1,95454545	108	13
52	36	20-30			0		
88	26	60-70			0		
92	21	80-90			0	109	13
13	50	10-20	253	<10	5,06	74	2
13	20	80-90	49	80-90	2,45	70	1
17	19	70	70	<10	3,68421053	146	54
34	35	30	74	20-30	2,11428571	26	<1
9	126	<10	254	<10	2,01587302		
27	40	80-70	79	80-90	1,975	35	<1
12	30	30-40			0	127	21

d2_BZO	d2_BZO_PR	d2_F%	d2_F%_PR	d2_AF	d2_VF
144	21	14,58	27-31	18	3
162	42	3,7	86-88	6	0
143	16	8,39	50-54	12	0
213	86	12,2	34-38	26	0
191	76	14,13	27-31	27	0
123	7	16,2	21-24	18	2
199	82	12,5	38	25	0
166	46	9,03	56-62	14	1
145	21	10,34	50-54	15	0
133	12	44,3	<1	57	2
150	27	14,66	27-31	22	0
145	21	6,2	75-76	9	0
94	<1	8,5	62-66	7	1
170	54	70	7-7,5	104	15
142	18	14	31	18	2
138	16	2,8	88-90	4	0
109	2	6,4	75-76	7	0
141	13	12,05	34-38	15	2
96	1	3	88	15	2
131	12	5,3	79-82	5	2
112	3	5,3	79-82	6	0
114	3	3,5	86-88	4	0
126	8	15,8	24-27	18	2
115	3	0	>99	0	0
106	2	17,9	18-21	17	2
205	86	15,12	24-27	31	0
128	10	28	2	35	1
114	3	4,38	86-88	5	2
121	5	9,91	54-58	12	0
98	1	26,5	3	12	14
169	50	58	1	0	99
151	27	3,31	86-88	4	1
71	<1	63	<1	45	0
68	<1	48	<1	28	5
138	12	7,9	54-58	11	

Notiz
Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2
Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2
Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2 und MNND
laut eigener Aussage mind. 20 Jahre Weiterbildung, Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2 und MNND
Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2 und MNND
Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2 und MNND
Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2
Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2
kein d2
d2 im minusbereich- auswertung nicht möglich// Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2
Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2
Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2
rot-grün blind, Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2
Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2
Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2 und MNND und zahlenspanne
kommt am 18.4. um 10 Uhr für Tests, dann 11.30 Arzt// d2 im Minusbereich-Auswertung nicht möglich//TMT-B ni
d2 ausgeschlossen
Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2
bei d2 auch (p) gestrichen- nicht interpretierbar
kein stroop, kein d2.
Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2 und MNND
Alter liegt außerhalb des Normbereichs bei d2

Anhang C: Fragebögen

Anhang C1: Anthropometrische Daten

CASE REPORT FORM (CRF)

Einfluss eines Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen auf das mittels Kernspinuntersuchung gemessene Gehirnvolumen

Max-Planck-Institut
für Psychiatrie
Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie



Prof. Dr. Stalla
Max-Planck-Institut für Psychiatrie München
Kraepelinstr. 2-10
80804 München

Patienten-ID _____

Anhang C2: Baecke Fragen zur körperlichen Aktivität

Bei meiner Arbeit sitze ich	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> oft	<input type="checkbox"/> immer
Bei meiner Arbeit stehe ich	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> oft	<input type="checkbox"/> immer
Bei meiner Arbeit laufe ich	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> oft	<input type="checkbox"/> immer
Bei meiner Arbeit muss ich schwer heben	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> oft	<input type="checkbox"/> immer
Nach meiner Arbeit bin ich müde	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> oft	<input type="checkbox"/> immer
Bei meiner Arbeit schwitze ich	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> oft	<input type="checkbox"/> immer
Im Vergleich zu Gleichaltrigen, schätze ich meine Arbeit ein als körperlich	<input type="checkbox"/> Sehr viel leichter	<input type="checkbox"/> Viel leichter	<input type="checkbox"/> Genauso leicht oder schwer	<input type="checkbox"/> Viel schwerer	<input type="checkbox"/> Sehr viel schwerer
Treiben Sie Sport?					<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Wenn ja, welchen Sport betreiben sie am meisten					
Wieviele Stunden pro Woche ?	<input type="checkbox"/> <1 ₍₁₎	<input type="checkbox"/> 1-2 ₍₂₎	<input type="checkbox"/> 2-3 ₍₃₎	<input type="checkbox"/> 3-4 ₍₄₎	<input type="checkbox"/> >4 ₍₅₎
An wievielen Monaten im Jahr	<input type="checkbox"/> <1 ₍₁₎	<input type="checkbox"/> 1-3 ₍₂₎	<input type="checkbox"/> 4-6 ₍₃₎	<input type="checkbox"/> 7-9 ₍₄₎	<input type="checkbox"/> >9 ₍₅₎
Welchen anderen Sport betreiben Sie ?					
Wieviele Stunden pro Woche ?	<input type="checkbox"/> <1 ₍₁₎	<input type="checkbox"/> 1-2 ₍₂₎	<input type="checkbox"/> 2-3 ₍₃₎	<input type="checkbox"/> 3-4 ₍₄₎	<input type="checkbox"/> >4 ₍₅₎
Wieviele Monate im Jahr	<input type="checkbox"/> <1 ₍₁₎	<input type="checkbox"/> 1-3 ₍₂₎	<input type="checkbox"/> 4-6 ₍₃₎	<input type="checkbox"/> 7-9 ₍₄₎	<input type="checkbox"/> >9 ₍₅₎
Im Vergleich zu Gleichaltrigen, schätze ich dass meine körperliche Aktivität in meiner Freizeit	<input type="checkbox"/> Viel weniger ₍₁₎	<input type="checkbox"/> weniger	<input type="checkbox"/> gleich	<input type="checkbox"/> mehr	<input type="checkbox"/> Sehr viel mehr
In meiner Freizeit schwitze ich	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> oft	<input type="checkbox"/> immer
In meiner Freizeit treibe ich Sport	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> oft	<input type="checkbox"/> immer
In meiner Freizeit schaue ich fern	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> oft	<input type="checkbox"/> immer
In meiner Freizeit gehe ich spazieren	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> oft	<input type="checkbox"/> immer
In meiner Freizeit fahre ich Rad	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> oft	<input type="checkbox"/> immer
Wieviele Minuten gehen Sie zusammengekommen pro Tag zu Fuß oder fahren Sie Fahrrad ?	<input type="checkbox"/> <5 ₍₁₎	<input type="checkbox"/> 5-15 ₍₂₎	<input type="checkbox"/> 15-30 ₍₃₎	<input type="checkbox"/> 30-45 ₍₄₎	<input type="checkbox"/> >45 ₍₅₎

Anhang C3: BDI Beck Depression Inventory

BDI II

ID NR	Alter	Geschlecht m / w	Datum
-------	-------	---------------------	-------

Anleitung: Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe eine **Aussage** heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in den **letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben**. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben (0, 1, 2 oder 3). Falls in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderung der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderungen des Appetits).

1. Traurigkeit

- 0 Ich bin nicht traurig
- 1 Ich bin oft traurig
- 2 Ich bin ständig traurig
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte

2. Pessimismus

- 0 Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft
- 1 Ich sehe mutloser in die Zukunft als sonst
- 2 Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird
- 3 Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird

3. Versagensgefühle

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager
- 1 Ich habe häufiger Versagensgefühle
- 2 Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein

4. Verlust von Freude

- 0 Ich kann die Dinge genauso gut genießen wie früher
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher
- 2 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen
- 3 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen

5. Schuldgefühle

- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle
- 1 Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen
- 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle
- 3 Ich habe ständig Schuldgefühle

6. Bestrafungsgefühle

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu sein
- 1 Ich habe das Gefühl vielleicht bestraft zu werden
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein

7. Selbstablehnung

- 0 Ich halte von mir genauso viel wie immer
- 1 Ich habe Vertrauen in mich verloren
- 2 Ich bin von mir enttäuscht
- 3 Ich lehne mich völlig ab

8. Selbstvorwürfe

- 0 Ich kritisiere oder tadle mich nicht mehr als sonst
- 1 Ich bin mir gegenüber kritischer als sonst
- 2 Ich kritisiere mich für all meine Mängel
- 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert

9. Selbstmordgedanken

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte

10. Weinen

- 0 Ich weine nicht öfter als früher
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher
- 2 Ich weine beim geringsten Anlass
- 3 Ich möchte gern weinen, aber ich kann nicht

Bitte wenden →

11. Unruhe

- 0 Ich bin nicht unruhiger als sonst
- 1 Ich bin unruhiger als sonst
- 2 Ich bin so unruhig, dass es mir schwer fällt, stillzusitzen
- 3 Ich bin so unruhig, dass ich mich ständig bewegen oder etwas tun muss

12. Interessenverlust

- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren
- 1 Ich habe weniger Interesse an anderen Menschen oder an Dingen als sonst
- 2 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Dingen zum größten Teil verloren
- 3 Es fällt mir schwer, mich überhaupt für irgend etwas zu interessieren

13. Entschlussunfähigkeit

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer
- 1 Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen
- 2 Ich habe viel größere Schwierigkeiten als sonst Entscheidungen zu treffen
- 3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen

14. Wertlosigkeit

- 0 Ich fühle mich nicht wertlos
- 1 Ich halte mich für weniger wertvoll und nützlich als sonst
- 2 Verglichen mit andern Menschen fühle ich mich viel weniger wert
- 3 Ich fühle mich völlig wertlos

15. Energieverlust

- 0 Ich habe so viel Energie wie immer
- 1 Ich habe weniger Energie als sonst
- 2 Ich habe so wenig Energie, dass ich kaum noch etwas schaffe
- 3 Ich habe keine Energie mehr, um überhaupt noch etwas zu tun

16. Veränderungen der Schlafgewohnheiten

- 0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert
- 1a Ich schlafe etwas mehr als sonst
- 1b Ich schlafe etwas weniger als sonst
- 2a Ich schlafe viel mehr als sonst
- 2b Ich schlafe viel weniger als sonst
- 3a Ich schlafe fast den ganzen Tag
- 3b Ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewöhnlich und kann dann nicht mehr einschlafen

17. Reizbarkeit

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst
- 1 Ich bin reizbarer als sonst
- 2 Ich bin viel reizbarer als sonst
- 3 Ich fühle mich dauernd gereizt

18. Veränderungen des Appetits

- 0 Mein Appetit hat sich nicht verändert
- 1a Mein Appetit ist etwas schlechter als sonst
- 1b Mein Appetit ist etwas größer als sonst
- 2a Mein Appetit ist viel schlechter als sonst
- 2b Mein Appetit ist viel größer als sonst
- 3a Ich habe überhaupt keinen Appetit
- 3b Ich habe ständig Heißhunger

19. Konzentrationsschwierigkeiten

- 0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer
- 1 Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie sonst
- 2 Es fällt mir schwer, mich längere Zeit auf irgend etwas zu konzentrieren
- 3 Ich kann mich überhaupt nicht mehr konzentrieren

20. Ermüdung oder Erschöpfung

- 0 Ich fühle mich nicht müder oder erschöpfter als sonst
- 1 Ich werde schneller müde oder erschöpft als sonst
- 2 Für viele Dinge, die ich üblicherweise tue, bin ich zu müde oder erschöpft
- 3 Ich bin so müde oder erschöpft, dass ich fast nichts mehr tun kann

21. Verlust an sexuellem Interesse

- 0 Mein Interesse an Sexualität hat sich in letzter Zeit nicht verändert
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sexualität als früher
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität
- 3 Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren

Summe Seite 1:

Summe Seite 2:

Gesamt Seite 1 +
2:

Anhang D: Psychometrische Testbögen

Anhang D1: Verbales Kurzzeitgedächtnis (Zahlenspanne)

Name d. Pat.: Datum:

ZAHLENSPANNE Brechen Sie ab, wenn beide Versuche mißlingen. Führen Sie immer beide Versuche durch, auch wenn der erste gelang.					2, 1 od. 0 Punkte
ZAHLENSPANNEN VORWÄRTS					
Aufgabe	1. Versuch	1 od. 0	2. Versuch	1 od. 0	
1	6-2-9		3-7-5		
2	5-4-1-7		8-3-9-6		
3	3-6-9-2-5		6-9-4-7-1		
4	9-1-8-4-2-7		6-3-5-4-8-2		
5	1-2-8-5-3-4-6		2-8-1-4-9-7-5		
6	3-8-2-9-5-1-7-4		5-9-1-8-2-6-4-7		
Max. = 12 Gesamt vorwärts					
ZAHLENSPANNEN RÜCKWÄRTS Bitte auch durchführen, wenn zuvor 0 Punkte.					2, 1 od. 0 Punkte
Aufgabe	1. Versuch	1 od. 0	2. Versuch	1 od. 0	
1	5-1		3-8		
2	4-9-3		5-2-6		
3	3-8-1-4		1-7-9-5		
4	6-2-9-7-2		4-8-5-2-7		
5	7-1-5-2-8-6		8-3-1-9-6-4		
6	4-7-3-9-1-2-8		8-1-2-9-3-6-5		
Max. = 12 Gesamt rückwärts					Max. Gesamt=24

BLOCKSPANNE Brechen Sie ab, wenn beide Versuche mißlingen. Führen Sie immer beide Versuche durch, auch wenn der erste gelang.					2, 1 od. 0 Punkte
BLOCKSPANNEN VORWÄRTS					
Aufgabe	1. Versuch	1 od. 0	2. Versuch	1 od. 0	
1	2-6		8-4		
2	2-7-5		8-1-6		
3	3-2-8-4		2-6-1-5		
4	5-3-4-6-1		3-5-1-7-2		
5	1-7-2-8-5-4		7-3-6-1-4-8		
6	8-2-5-3-4-1-6		4-2-6-8-3-7-5		
7	7-5-6-3-8-7-4-2		1-6-7-4-2-8-5-3		
Max. = 14 Gesamt vorwärts					
BLOCKSPANNEN RÜCKWÄRTS Bitte auch durchführen, wenn zuvor 0 Punkte.					2, 1 od. 0 Punkte
Aufgabe	1. Versuch	1 od. 0	2. Versuch	1 od. 0	
1	3-6		7-4		
2	6-8-5		3-1-8		
3	8-4-1-6		5-2-4-1		
4	4-6-8-5-2		8-1-6-3-7		
5	7-1-8-3-6-2		3-8-1-7-5-4		
6	1-5-2-7-4-3-8		6-7-4-3-1-5-2		
Max. = 12 Gesamt rückwärts					Max. Gesamt=26

Anhang D2: Episodisches Gedächtnis

Textgedächtnis TG:
Form A

normdaten

Durchführung: Der unten stehende Text wird in normalem Sprechtempo vorgelesen. Wiedergabe in Dialekt ist erlaubt.

Instruktion: Unmittelbarer Abruf SD: „Ich lese Ihnen jetzt eine kurze Geschichte vor. Hören Sie bitte gut zu, denn Sie sollen mir anschließend alles genau wiedererzählen.“ Nach dem Vorlesen des Textes wird die Anweisung gegeben: „Erzählen Sie mir bitte möglichst genau, was ich Ihnen gerade vorgelesen habe“. Wenn die Testperson fragt „ganz genau?“ soll man die Antwort geben: „So gut Sie können!“. Wenn die Geschichte überhaupt nicht abgerufen werden kann, fragt der Testleiter: „Können Sie sich noch an die Geschichte von dem Dampfer erinnern?“ Unangekündigter Spätabruf LD nach 30 Minuten: „Bitte erzählen Sie noch einmal die Geschichte, die ich Ihnen vor einiger Zeit vorgelesen habe“. Wenn die Geschichte überhaupt nicht abgerufen werden kann, fragt der Testleiter: „Können Sie sich noch an die Geschichte von dem Dampfer erinnern?“

Protokollierung: Damit eine spätere genaue Auswertung möglich ist, sollten die Nacherzählungen der Testperson wortwörtlich mitgeschrieben werden. Auf jeden Fall muss protokolliert werden, wenn ein Hinweisreiz (Zusatzfrage) für den Abruf notwendig war.

Auswertung: Für jedes vollständig wiedergegebene Element wird ein Punkt, für die teilweise Wiedergabe ein halber Punkt vergeben. Dabei wird sowohl beim unmittelbaren Abruf SD als auch beim Spätabruf LD eine getrennte Auswertung für wortwörtliche Wiedergabe und für wortwörtliche einschließlich sinngemäße Wiedergabe vorgenommen. Als sinngemäße Wiedergabe gilt der Gebrauch eines Synonyms (z.B. „Klippe“ statt „Felsen“). Bei Unklarheiten kann ein Thesaurus (z.B. Winword) beigezogen werden. Wortwörtliche Wiedergabe bitte auf dem Protokollblatt mit einer durchgezogenen Linie (——), sinngemäße mit einer gepunkteten (.....) Linie versehen. Konfabulationen rot unterstreichen.

Unmittelbarer Abruf SD

Am Montagabend | stieß der amerikanische | Dampfer | „New York“ | in der Nähe | von Hamburg | auf einen Felsen. | Trotz Dunkelheit | und heftigem | Schneesturm | wurden die 60 | Passagiere, | darunter 18 | Frauen, | alle gerettet, | obwohl die Boote | wie Nussschalen | auf den gewaltigen Wellen | hin und her geworfen wurden. | Am nächsten Tag | brachte sie | ein englisches Schiff | an Land.

mit Stichwort: „Können Sie sich noch an die Geschichte von dem Dampfer erinnern?“

Protokollierung:

Spätabruf LD (30 Minuten)

Am Montagabend | stieß der amerikanische | Dampfer | „New York“ | in der Nähe | von Hamburg | auf einen Felsen. | Trotz Dunkelheit | und heftigem | Schneesturm | wurden die 60 | Passagiere, | darunter 18 | Frauen, | alle gerettet, | obwohl die Boote | wie Nussschalen | auf den gewaltigen Wellen | hin und her geworfen wurden. | Am nächsten Tag | brachte sie | ein englisches Schiff | an Land.

mit Stichwort: „Können Sie sich noch an die Geschichte von dem Dampfer erinnern?“

Protokollierung:

Auswertung:

Unmittelbarer Abruf SD:		
wörtlich:	Anzahl richtige Elemente ohne Stichwort: _____	(mit Stichwort): _____
wörtlich inkl. sinngemäß:	Anzahl richtige Elemente ohne Stichwort: _____	(mit Stichwort): _____
Spätabruf LD:		
wörtlich:	Anzahl richtige Elemente ohne Stichwort: _____	(mit Stichwort): _____
wörtlich inkl. sinngemäß:	Anzahl richtige Elemente ohne Stichwort: _____	(mit Stichwort): _____
Konfabulationen:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein falls ja: Anzahl Konfabulationen: _____	

name/ Vorname: _____ Datum: _____

Anhang D3: Aufmerksamkeit / Flexibilität (Trail Making Test)

Seite 34

Trail Making Test A und B (Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen)

Zahlen (Test A) oder Zahlen und Buchstaben (Test B) sollen in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich verbunden werden. Die benötigte Zeit wird gestoppt.

Übungsblatt A

„Auf diesem Blatt hat es verschiedene Nummern. Beginnen Sie bei der Zahl 1 und zeichnen Sie einen Strich von 1 nach 2, von 2 nach 3, von 3 nach 4 usw., bis Sie am Ende sind.“

Während der Erklärung Schritte zeigen, von 1 - Ende

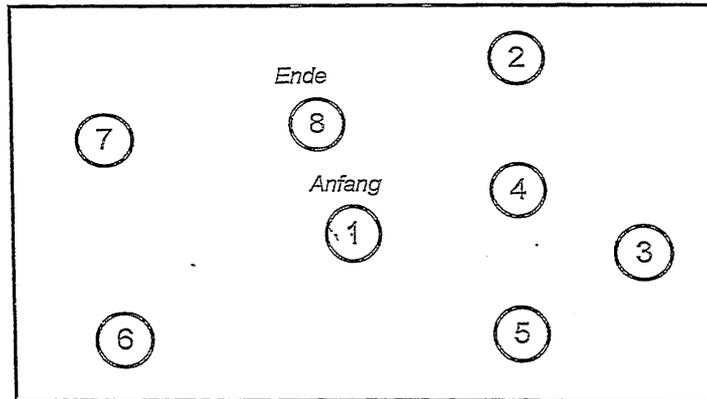
„Zeichnen Sie die Linien so schnell wie möglich und entfernen Sie den Bleistift nicht vom Papier!“

Wenn Übungsblatt A verstanden wurde, zur Testung übergehen.

Falls die TP im Übungsbeispiel einen Fehler macht, wird sie sofort darauf aufmerksam gemacht!

Trail Making Test A:

Übungsbeispiel



Zeit Test A Sek.

Fehler Test A

Seite 36

ID-Nr.:

--	--	--	--	--

Untersuchungsdatum:

Tag	Monat	Jahr	

9. Trail Making Test A

„Bitte verbinden sie alle Zahlen von 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge. Zeichnen Sie die Linien so schnell wie möglich ein und entfernen Sie den Bleistift nicht vom Papier!“

Erst jetzt das Blatt geben.

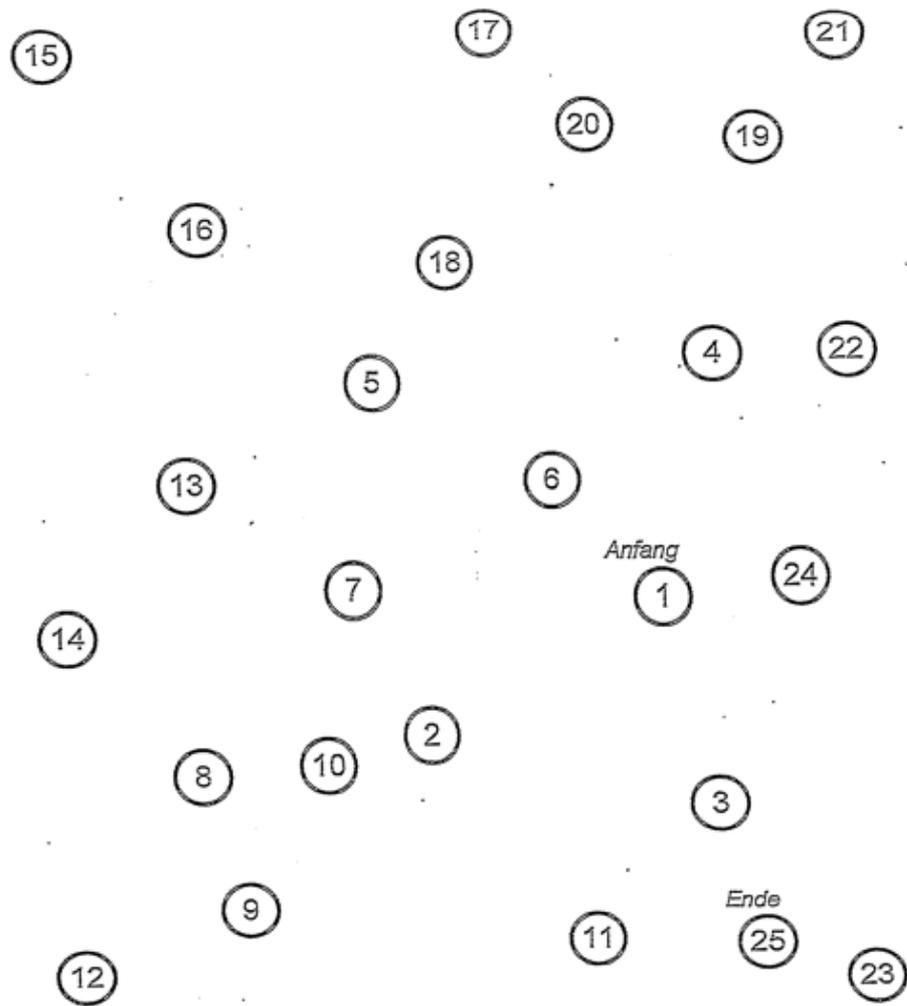
„Hier ist ihr Anfang. Los!“

Parallel zum „Los!“ Stoppuhr drücken.

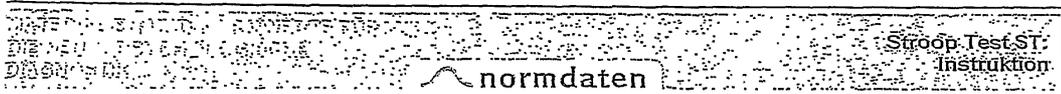
Wenn die TP einen Fehler macht, sofort darauf aufmerksam machen und Fehler korrigieren lassen, d.h. zum letzten richtigen Kreis zurückkehren und von dort aus weiterfahren. Zeit weiter laufen lassen.

Bewertung: Zeit (in Sek.); Fehler werden vor allem indirekt, durch die zusätzlich aufgewendete Zeit bewertet. Die Striche der TP sollen die Kreise mindestens berühren (darauf hinweisen, zählt aber nicht als Fehler).

Abbruch Test A nach 3 Min.



Anhang D4: Aufmerksamkeit (d2)



Durchführung

Die drei Tafeln A, B und C (siehe Testvorlagen Stroop Test) sind in der angegebenen Reihenfolge vorzugeben. Die Testperson soll möglichst schnell die Farbe der Punkte bzw. Wörter benennen. Die Zeit wird genommen, sobald die Testperson die erste Farbe sagt. Kommt es zu einer falschen Nennung, ohne dass die Testperson sich selbst spontan korrigiert, so deutet der Testleiter mit dem Finger auf den falsch benannten Punkt bzw. das falsch benannte Wort. Falls die Testperson die Geste nicht versteht, soll verbal auf den Fehler hingewiesen werden (Zeit dabei anhalten).

Instruktion

Tafel A (Farbe von Punkten benennen)
„Benennen Sie die Farbe der Punkte so schnell Sie können. Beginnen Sie hier“ (Anfang zeigen) „und gehen Sie linienweise von links nach rechts vor.“

Tafel B (Farbe von Nicht-Farbwörtern benennen)
„Benennen Sie nun die Farbe dieser Wörter so schnell Sie können. Beginnen Sie wieder hier“ (Anfang zeigen) „und folgen Sie der Linie von links nach rechts.“ Falls nötig, verdeutlichen: „Benennen Sie die Farbe, in der die Wörter geschrieben sind.“

Tafel C (Farbe von Farbwörtern benennen)
„Benennen Sie wieder die Farbe, in der die Wörter gedruckt sind, so schnell Sie können.“ Falls nötig, verdeutlichen: „Lesen Sie nicht das Wort, sondern sagen Sie, in welcher Farbe es gedruckt ist.“

Protokollierung

Der Testleiter verfolgt anhand der unten aufgeführten Tabellen die Richtigkeit der von der Testperson gemachten Nennungen. Fehler werden in den Tabellen so gekennzeichnet, dass das Wort (z.B. blau) in dem entsprechenden Feld durchgestrichen wird. Korrekte Nennungen müssen nicht gesondert gekennzeichnet werden. In Tabelle B und C wird zusätzlich zwischen *Stroop-Fehlern* und *anderen Fehlern* unterschieden. Handelt es sich um einen *Stroop-Fehler* (Lesen der Wortbedeutung statt Benennen der Druckfarbe), so wird der in Klammern geschriebene Anfangsbuchstabe in dem entsprechenden Feld angestrichen. Handelt es sich um einen *anderen Fehler*, so wird das korrekte Wort (grün, blau, gelb oder rot) an der entsprechenden Stelle in der Tabelle angestrichen. Wenn sich die Testperson selbst korrigiert oder nur die erste Teilsilbe falsch sagt, so gilt dies bereits als Fehler.

Für jede Tafel muss neben der Anzahl Fehler auch die benötigte Zeit erfasst und protokolliert werden.

Tafel A (Punkte)

grün	blau	gelb	rot
gelb	rot	grün	blau
blau	grün	gelb	rot
blau	gelb	rot	grün
rot	grün	blau	gelb
gelb	grün	blau	rot
grün	gelb	rot	blau
rot	blau	gelb	grün
blau	rot	grün	gelb

Tafel B (Nicht-Farbwörter)

grün (w)	blau (k)	gelb (u)	rot (o)
gelb (o)	rot (w)	grün (k)	blau (u)
blau (o)	grün (u)	gelb (w)	rot (k)
blau (u)	gelb (o)	rot (k)	grün (w)
rot (k)	grün (u)	blau (o)	gelb (w)
gelb (u)	grün (w)	blau (k)	rot (o)
grün (u)	gelb (o)	rot (w)	blau (k)
rot (o)	blau (u)	gelb (w)	grün (k)
blau (o)	rot (w)	grün (k)	gelb (u)

Tafel C (Farbwörter)

grün (bl)	blau (ge)	gelb (ro)	rot (gr)
gelb (gr)	rot (bl)	grün (ge)	blau (ro)
blau (gr)	grün (ro)	gelb (bl)	rot (ge)
blau (ro)	gelb (gr)	rot (ge)	grün (bl)
rot (ge)	grün (ro)	blau (gr)	gelb (bl)
gelb (ro)	grün (bl)	blau (ge)	rot (gr)
grün (ro)	gelb (gr)	rot (bl)	blau (ge)
rot (gr)	blau (ro)	gelb (bl)	grün (ge)
blau (gr)	rot (bl)	grün (ge)	gelb (ro)

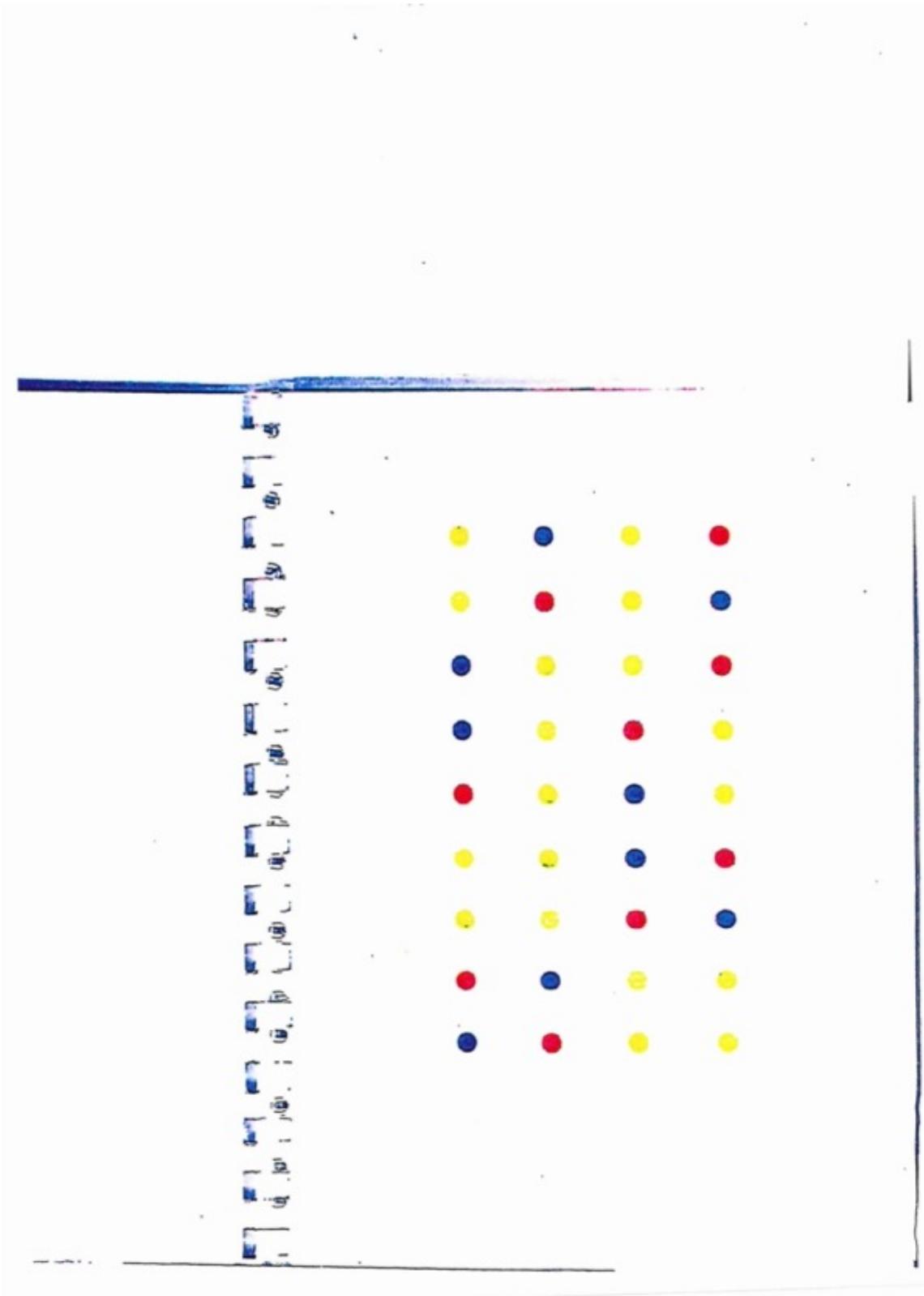
Zeit:
 Fehler:

Zeit:
 Stroop -Fehler:
 andere Fehler:

Zeit:
 Stroop -Fehler:
 andere Fehler:

Name/Vorname: _____

Datum: _____



Anhang D5: Störempfindlichkeit (Stroop Test)

Kurzanleitung

d2-R

Name/Code-Nr.: _____ Datum: _____

Alter: _____ Jahre Geschlecht: männlich weiblich

Schulart/Klasse: _____

Sehhilfe benötigt?

Händigkeit:

oder Studienfach: _____

ja, verwendet

rechtshändig

oder Beruf: _____

ja, aber nicht verwendet

linkshändig

nein

Jedes d, das zwei Striche hat, durchstreichen!

II d	d II	I d I
2 Striche oben	2 Striche unten	1 Strich oben 1 Strich unten

Nicht durchstreichen:

d mit weniger oder mehr als 2 Strichen:	I d	d I	I d I	II d I	II d II
p, egal mit wie vielen Strichen:	II p	I p	II p	I p	II p

Übung 1: Jedes d mit 2 Strichen (weiße Felder) durchstreichen!

II d	I p	I d	I d	I d	I d	I d	II d	I p	II p	II d	d	d	II d	d	I p	II p	II d	I d	II d	I d	d	II p
---------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	---------	--------	---------	---------	---	---	---------	---	--------	---------	---------	--------	---------	--------	---	---------

Übung 2: Nun ohne Hilfe jedes d mit 2 Strichen durchstreichen!

II d	I p	II d	II p	I d	d	II p	I d	II d	II p	d	II d	I d	I p	II p	II d	I d	d	II p	I d	II p	d
---------	--------	---------	---------	--------	---	---------	--------	---------	---------	---	---------	--------	--------	---------	---------	--------	---	---------	--------	---------	---

Im Test bitte beachten:

- Von links nach rechts arbeiten.
- Bei „Halt! Nächste Zeile!“ *sofort* mit der nächsten Zeile anfangen.
- *Schnell und dabei möglichst fehlerfrei arbeiten!*

Anhang D6: Wortflüssigkeit

Word-Fluency-WF:
Instruktion

normdaten

Durchführung
 Die Testperson soll während drei Minuten möglichst viele Wörter aufzählen, die mit dem Buchstaben S beginnen, ohne sich dabei zu wiederholen. Falls die Testperson mehrere Wörter mit dem gleichen Wortstamm aufzählt (z.B. *singen, Singvogel, Singunterricht*), so soll sie korrigiert werden. Bei der Protokollierung ist für jede halbe Minute eine neue Spalte vorgesehen.

Instruktion
„Zählen Sie möglichst viele Wörter auf, die mit dem Buchstaben S beginnen. Achten Sie darauf, dass Sie kein Wort mehrmals nennen, nicht mehrmals den gleichen Wortstamm gebrauchen und keine Orts- und Personennamen angeben, also z.B. nicht Schweden oder Susanne. Wörter, die mit St oder Sch beginnen, sind auch gültig. Sie haben drei Minuten Zeit.“

Auswertung
 Gezählt werden die Anzahl richtiger Wörter, die Anzahl Perseverationen und die Anzahl Regelbrüche, d.h. Wörter mit anderem Anfangsbuchstaben oder Orts- und Personennamen. Mehrere Wörter mit dem gleichen Wortstamm gelten als Perseverationen, außer bei der ersten Nennung.

	bis ½ Minute	½-1 Minute	1-1½ Minuten	1½-2 Minuten	2-2½ Minuten	2½-3 Minuten
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9	9
10	10	10	10	10	10	10
11	11	11	11	11	11	11
12	12	12	12	12	12	12
13	13	13	13	13	13	13
14	14	14	14	14	14	14
15	15	15	15	15	15	15
16	16	16	16	16	16	16
17	17	17	17	17	17	17
18	18	18	18	18	18	18
19	19	19	19	19	19	19
20	20	20	20	20	20	20

Anzahl Richtige: _____

Anzahl Perseverationen: _____

Anzahl Regelbrüche: _____

NAME/VORNAME: _____ LEHRER: _____

Anhang E: Ethikvotum

Antragsformular für Nicht- AMG/ Nicht-MPG- Studien

(Ergänzend ist ein eigenständiges Studienprotokoll vorzulegen)

(s. auch „Erläuterungen des Antrags für Nicht- AMG/Nicht MPG- Studien)

1 Antragssteller: Name, Anschrift, Tel. /Fax- Nr.:	Prof. Dr. Günter Karl Stalla Max Planck Institute of Psychiatry Kraepelinstraße 2-10 80804 München
2 Titel des Forschungsvorhabens:	Impact of adult-onset growth hormone deficiency (AoGHD) on brain morphology assessed by MRI-volumetry with a special focus on hippocampal grey matter volume.
3 Ausbildungsdaten und Prüferfahrung:	<i>separat anbei s. CV Prof. G. K. Stalla</i>
4 Monozentrische oder multizentrische Studie: Bei multizentrischen Studien: Leiter der Klinischen Prüfung Übrige Prüfzentren Zentrale Auswertungsstelle Voten anderer EKs	monozentrische Studie <input checked="" type="checkbox"/> multizentrische Studie <input type="checkbox"/>
5 Erklärung, dass die Grundsätze der Deklaration von Helsinki in Ihrer derzeit gültigen Fassung berücksichtigt werden.	Ich /wir erklären, dass die Grundsätze der Deklaration von Helsinki in der derzeit gültigen Fassung berücksichtigt werden Ort, Datum, Unterschrift
6 Studienbedingte Belastungen : a) Strahlenbelastung Falls ja: b) Diagnostische Untersuchungen c) Blut - / Gewebeentnahme	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input checked="" type="checkbox"/> Ich /wir erklären, dass vor Beginn der Studie die Genehmigung des BfS eingeholt wird. Ort, Datum, Unterschrift Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

7 Wissenschaftliche Angaben zum Forschungsvorhaben:	
7.1 Fragestellung/Studienziel	Primary aim: Differences of total hippocampal volume between adults with substituted and unsubstituted AoGHD
7.2 Studiendesign	Mit Kontrollgruppe Ja <input checked="" type="checkbox"/> X Nein <input type="checkbox"/> O Mit Gesunden Ja <input type="checkbox"/> O Nein <input checked="" type="checkbox"/> X
7.3 Statistische Beratung - Fallzahlschätzung und Auswertungskonzept	Ja <input checked="" type="checkbox"/> X Durch wen?: PD Dr. Caroline Sievers Max Planck Institute of Psychiatry (MPIP) Klinische Neuroendokrinologie Kraepelinstr. 2-10 80804 Munich Nein <input type="checkbox"/> O Bitte begründen:
7.4 Studiendauer	Voraussichtlicher Beginn: 1.3.2016 Voraussichtliches Ende: 31.12.2017
8 Diskussion der ethisch-rechtlich relevanten Probleme	
8.1. Diskussion der Nachteile, Risiken, Belastungen und des möglichen Nutzens der Studie	Risk of the study is expected to be low. Blood drawing includes the risk of a post-traumatic hematoma, infection or the injury of adjacent structures. Since this is a common clinical procedure the risk for the incidence of one of these events is low. The total amount of blood which is sampled is 10,2ml, which is not associated with any particular health concerns. The MRI procedures will be performed without contrast media, therefore no adverse reaction is expected. The benefit of growth hormone substitution in growth hormone deficient adults is hard to measure and there is even less known about the effects on cognition though the GH/IGF-1system. Other studies indicate that cognitive impairment may be present in GHD deficient individuals; however these changes may be subtle and can only be detected by extensive investigations such as a neuropsychiatric testing battery. Though we do not expect to detect severe cognitive impairments due to GHD in our patients, the

	study may help to improve the assessment of the benefit of treatment in the whole GHD population in the future. On the other hand it must not be forgotten that GH-replacement is a very costly treatment and the subjective benefit is sometimes hard to assess. Therefore our study may also help to identify patients according to neurocognitive outcome in the future that may benefit from treatment and those who probably will not.
8.2. Einschluss Nicht- Einwilligungsfähiger <u>Falls vorgesehen</u>	Vorgesehen <input type="radio"/> Nicht vorgesehen <input checked="" type="radio"/> Angabe von Gründen
8.3. Forschung an Minderjährigen <u>Falls vorgesehen</u>	Vorgesehen <input type="radio"/> Nicht vorgesehen <input checked="" type="radio"/> Angabe von Gründen
9 Datenschutz: <u>Falls pseudonymisierte Verwendung</u>	Irreversibel anonymisierte Verwendung der Proben /Daten (ohne Personenbezug) <input type="radio"/> Pseudonymisierte Verwendung der Proben /Daten <input checked="" type="radio"/> (Verschlüsselung) All acquired personal data will be pseudonymized tagged with an abbreviation (GHD) plus an individual number between 001-100 which is randomly generated (http://rechneronline.de/zufallszahlen/) and which does not include any personal information such as initials or date of birth. This number will provide reassurance that data cannot be related to an individual person without the key. The key file linking clinical data to personal identifiers will be password protected (TrueCrypt©) and stored locally at the corresponding centre. Data entry will be performed by Dr. med. Matthias Auer and Dr. Mareike Stieg. Only Dr. med. Matthias Auer and Dr. Mareike Stieg will have access to the password and key-file. Blood samples will be collected, tagged with the pseudonymization code and stored to be analysed together at the end of the study. Remaining samples will be immediately destroyed. After the end of the study period (31th December 2017) and before data analysis and publication, the identifying number will be removed and substituted with a new randomly generated number, without providing a key-file, hence anonymizing the data.
10 Versicherung:	Erklärung, dass eine Versicherung abgeschlossen wird /wurde <input type="radio"/>

	<p>Warum eine Versicherung nicht notwendig ist <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Participation in the Study is not related to any additional health risk. General insurance as for any patient is provided by the business liability insurance of the Max-Planck-Institute of Psychiatry.</p> <p>Wurde eine Wegeversicherung abgeschlossen</p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p> <p>Nein <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>11 Finanzierung:</p> <p>a) Finanzierung des Forschungsprojektes</p> <p>b) Honorierung Ärzte/ Patienten /Probanden</p>	<p>Individuals willing to participate in the study will not receive financial compensation. Financing of the study will base on the regular budget of the Max-Planck Institute of Psychiatry and a research grant by NovoNordisk. The participation is on a voluntary basis.</p>
<p>12 Aufwandsentschädigung für die EK:</p>	<p>Die Kosten der Aufwandsentschädigung werden übernommen <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Antrag auf Reduktion der Aufwandsentschädigung (Begründung beifügen) <input type="checkbox"/></p> <p>Rechnungsanschrift (angeben, wenn abweichend von Anschrift des Antragsstellers):</p>
Datum, Unterschrift	



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Herrn
 Prof. Dr. Günter Karl Stalla
 Max-Planck-Institut f. Psychiatrie
 Kraepelinstr. 2-10
 80804 München

Vorsitzender:
 Prof. Dr. W. Eisenmenger
 Telefon+49 (0)89 440055191
 Telefax+49 (0)89 440055192
 Ethikkommission@
 med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
 Pettenkoferstr. 8a
 D-80336 München

23.02.2016 Hb /sc

Unser Zeichen: **64-16** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach Fakultätsrecht

Studientitel: Impact of adult-onset growth hormone deficiency (AoGHD) on brain morphology assessed by MRI- volumetry with a special focus on hippocampal grey matter volume.
 Antragsteller: Prof. Dr. Günter Karl Stalla , Max-Planck-Institut f. Psychiatrie, Kraepelinstr. 2-10, 80804 München

Sehr geehrter Herr Prof. Stalla,

die Ethikkommission hat Ihren Antrag zur o.g. Studie auf der Basis der vorgelegten Unterlagen und Informationen geprüft.

Auch wenn keine grundsätzlichen ethisch- rechtlichen Bedenken erhoben wurden, so macht die EK die Zuerkennung der Unbedenklichkeit von der Beantwortung von Fragen bzw. Erfüllung von Auflagen abhängig:

1. Die Vielzahl der auszuwertenden Parameter und der Zusammenhang mit dem primären Studienziel ist wesentlich deutlicher darzustellen. Wie und unter welcher Fragestellung werden diese Parameter ausgewertet?
2. Auf welchen Annahmen beruht die Fallzahlschätzung?
3. Bitte die Informationsschrift in folgenden Punkten verbessern:
 - a) Sie ist mit „Patienteninformation und Einwilligungserklärung zu überschreiben.
 - b) Sie ist durchgehend – mit Angabe der Gesamtseitenzahl – zu paginieren.
 - c) Sie ist hinsichtlich kleinerer orthographischer Unkorrektheiten zu überprüfen (z. B. „Ausfälligkeiten“ und „Kernspinnuntersuchung“).

Mitglieder der Kommission:
 Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. C. Bausewein, PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. K. Hahn, Dr. B. Henrikus, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. D. Nowak, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. A. Yassouridis, Dr. Ch. Zach

064-15 1

23.02.2016

SEITE 2 VON 2

Bitte achten Sie darauf, dass in den geänderten Unterlagen (die der Ethikkommission nochmals einzureichen sind) alle Streichungen, Änderungen / Ergänzungen optisch kenntlich gemacht werden. Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit die in gängigen Textbearbeitungsprogrammen verfügbare Funktion 'Änderungen nachverfolgen'.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Prof. Dr. Günter Karl Stalla
Max-Planck-Institut f. Psychiatrie
Kraepelinstr. 2-10
80804 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

20.04.2016/kl Hb

Unser Zeichen: **64-16** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

**Beratung nach Fakultätsrecht
Ergänzung zum Votum vom 23.02.2016**

Studientitel: Impact of adult-onset growth hormone deficiency (AoGHD) on brain morphology assessed by MRI-volumetry with a special focus on hippocampal grey matter volume.
Antragsteller: Prof. Dr. Günter Karl Stalla, Max-Planck-Institut f. Psychiatrie, Kraepelinstr. 2-10, 80804 München

Sehr geehrter Herr Prof. Stalla,

besten Dank für Ihr Schreiben vom 14.04.2016 mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen

- Protokoll
- Patienteninformation

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

Dennoch möchten wir Sie noch bitten, die **Patienteninformation zu paginieren**.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

Allgemeine Hinweise:

- Änderungen im Verlauf der Studie sind der EK zur erneuten Prüfung vorzulegen.
- Schwerwiegende unerwartete Ereignisse im Rahmen der Studie sind der EK mitzuteilen.
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis vorzulegen.
- Die ärztliche und juristische Verantwortung bei der Durchführung der Studie verbleibt uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern.

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. C. Bausewein, PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. K. Hahn, Dr. B. Henrikus, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. D. Nowak, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. A. Yassouridis, Dr. Ch. Zach

064-16 2

20.04.2016

SEITE 2 VON 2

Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]

Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR PSYCHIATRIE

DEUTSCHE FORSCHUNGSANSTALT FÜR PSYCHIATRIE

KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE, PSYCHOSOMATIK UND NEUROLOGIE
ZENTRUM FÜR NERVENHEILKUNDE

MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

Max-Planck-Institut • Kraepelinstr. 2-10 • D-80804 München

DIREKTOR DER KLINIK UND CHEFARZT
PROF. DR. DR. MARTIN E. KECKEthikkommission bei der LMU München
Pettenkoferstr. 8 IV,
Zi. I 4.07 bis I 4.10
80336 München

10. Oktober 2016

Amendment Ethikantrag: „*Impact of adult-onset growth hormone deficiency (AoGHD) on brain morphology assessed by MRI-volumetry with a special focus on hippocampal grey matter volume.*“,
Projekt-Nr. 64-16.

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Eisenmenger,

anbei übersende ich Ihnen ein Amendment zum Ethikantrag zu unserer Studie mit der Projekt-Nr. **64-16** mit bitte um Prüfung.

Es wurden folgende Änderungen vorgenommen und im Antrag hervorgehoben.

1. Mit der Endokrinologischen Ambulanz der Medizinische Klinik und Poliklinik IV der LMU soll ein weiteres Zentrum an der Untersuchung teilnehmen. Das Einverständnis von Herrn Prof. Reincke wurde Ihnen bereits separat übersandt. Die zusätzlichen Patienten werden dort rekrutiert, alle studienbedingten Untersuchungen finden jedoch am Max-Planck Institut statt.
2. Es wurden Änderungen in den einzelnen neuropsychologischen Testungen vorgenommen.

Mit herzlichen Grüßen,



Prof. Dr. med. Günter Stalla

Kraepelinstr. 2-10
D-80804 MünchenTel.: +49(0)89 30622-0
Fax: +49(0)89 30622-605info@psych.mpg.de
www.psych.mpg.de

Antragsformular für Nicht- AMG/ Nicht-MPG- Studien**(Ergänzend ist ein eigenständiges Studienprotokoll vorzulegen)**

(s. auch „Erläuterungen des Antrags für Nicht- AMG/Nicht MPG- Studien)

1 Antragssteller: Name, Anschrift, Tel. /Fax- Nr.:	Prof. Dr. Günter Karl Stalla Max Planck Institute of Psychiatry Kraepelinstraße 2-10 80804 München
2 Titel des Forschungsvorhabens:	Impact of adult-onset growth hormone deficiency (AoGHD) on brain morphology assessed by MRI-volumetry with a special focus on hippocampal grey matter volume.
3 Ausbildungsdaten und Prüferfahrung:	<i>separat anbei s. CV Prof. G. K. Stalla</i>
4 Monozentrische oder multizentrische Studie: Bei multizentrischen Studien: Leiter der Klinischen Prüfung Übrige Prüferzentren Zentrale Auswertungsstelle Voten anderer EKs	monozentrische Studie <input type="radio"/> multizentrische Studie <input checked="" type="radio"/> 2. Zentrum: Medizinische Klinik und Poliklinik IV Klinikum der Universität München Campus Innenstadt Ziemssenstr. 1, 80336 München PI: Prof. Jochen Schopohl
5 Erklärung, dass die Grundsätze der Deklaration von Helsinki in Ihrer derzeit gültigen Fassung berücksichtigt werden.	Ich /wir erklären, dass die Grundsätze der Deklaration von Helsinki in der derzeit gültigen Fassung berücksichtigt werden <i>München, 11.10.16</i>  Ort, Datum, Unterschrift

6 Studienbedingte Belastungen : a) Strahlenbelastung <u>Falls ja:</u> b) Diagnostische Untersuchungen c) Blut - / Gewebeentnahme	Ja <input type="radio"/> Nein <input checked="" type="radio"/> Ich /wir erklären, dass vor Beginn der Studie die Genehmigung des BfS eingeholt wird. Ort, Datum, Unterschrift Ja <input checked="" type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja <input checked="" type="radio"/> Nein <input type="radio"/>
7 Wissenschaftliche Angaben zum Forschungsvorhaben:	
7.1 Fragestellung/Studienziel	Primary aim: Differences of total hippocampal volume between adults with substituted and unsubstituted AoGHD
7.2 Studiendesign	Mit Kontrollgruppe Ja <input checked="" type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Mit Gesunden Ja <input type="radio"/> Nein <input checked="" type="radio"/>
7.3 Statistische Beratung - Fallzahlschätzung und Auswertungskonzept	Ja <input checked="" type="radio"/> Durch wen?: PD Dr. Caroline Sievers Max Planck Institute of Psychiatry (MPIP) Klinische Neuroendokrinologie Kraepelinstr. 2-10 80804 Munich Nein <input type="radio"/> Bitte begründen:
7.4 Studiendauer	Voraussichtlicher Beginn: 1.3.2016 Voraussichtliches Ende: 31.12.2017
8 Diskussion der ethisch-rechtlich relevanten Probleme	
8.1. Diskussion der Nachteile, Risiken, Belastungen und des möglichen Nutzens der Studie	Risk of the study is expected to be low. Blood drawing includes the risk of a post-traumatic hematoma, infection or the injury of adjacent structures. Since this is a common clinical

	<p>procedure the risk for the incidence of one of these events is low. The total amount of blood which is sampled is 10,2ml, which is not associated with any particular health concerns.</p> <p>The MRI procedures will be performed without contrast media, therefore no adverse reaction is expected.</p> <p>The benefit of growth hormone substitution in growth hormone deficient adults is hard to measure and there is even less known about the effects on cognition though the GH/IGF-1 system. Other studies indicate that cognitive impairment may be present in GHD deficient individuals; however these changes may be subtle and can only be detected by extensive investigations such as a neuropsychiatric testing battery. Though we do not expect to detect severe cognitive impairments due to GHD in our patients, the study may help to improve the assessment of the benefit of treatment in the whole GHD population in the future. On the other hand it must not be forgotten that GH-replacement is a very costly treatment and the subjective benefit is sometimes hard to assess. Therefore our study may also help to identify patients according to neurocognitive outcome in the future that may benefit from treatment and those who probably will not.</p>
8.2. Einschluss Nicht- Einwilligungsfähiger	<p>Vorgesehen <input type="radio"/></p> <p>Nicht vorgesehen <input checked="" type="checkbox"/></p> <p><u>Falls vorgesehen</u></p> <p>Angabe von Gründen</p>
8.3. Forschung an Minderjährigen	<p>Vorgesehen <input type="radio"/></p> <p>Nicht vorgesehen <input checked="" type="checkbox"/></p> <p><u>Falls vorgesehen</u></p> <p>Angabe von Gründen</p>
9 Datenschutz:	<p>Irreversibel anonymisierte Verwendung der Proben /Daten (ohne Personenbezug) <input type="radio"/></p> <p><u>Falls pseudonymisierte Verwendung</u></p> <p>Pseudonymisierte Verwendung der Proben /Daten (Verschlüsselung) <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>All acquired personal data will be pseudonymized tagged with an abbreviation (GHD) plus an individual number between 001-100 which is randomly generated (http://rechneronline.de/zufallszahlen/) and which does not include any personal information such as initials or date of birth. This number will provide reassurance that data cannot be related to an individual person without the key. The key file linking clinical data to personal identifiers will be password protected (TrueCrypt©) and</p>

	<p>stored locally at the corresponding centre. Data entry will be performed by Dr. med. Matthias Auer and Dr. Mareike Stieg. Only Dr. med. Matthias Auer and Dr. Mareike Stieg will have access to the password and key-file. Blood samples will be collected, tagged with the pseudonymization code and stored to be analysed together at the end of the study. Remaining samples will be immediately destroyed. After the end of the study period (31th December 2017) and before data analysis and publication, the identifying number will be removed and substituted with a new randomly generated number, without providing a key-file, hence anonymizing the data.</p>
10 Versicherung:	<p>Erklärung, dass eine Versicherung abgeschlossen wird /wurde <input type="radio"/></p> <p>Warum eine Versicherung nicht notwendig ist <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Participation in the Study is not related to any additional health risk. General insurance as for any patient is provided by the business liability insurance of the Max-Planck-Institute of Psychiatry.</p> <p>Wurde eine Wegeversicherung abgeschlossen</p> <p>Ja <input type="radio"/></p> <p>Nein <input checked="" type="radio"/></p>
11 Finanzierung: a) Finanzierung des Forschungsprojektes b) Honorierung Ärzte/ Patienten /Probanden	<p>Individuals willing to participate in the study will not receive financial compensation. Financing of the study will base on the regular budget of the Max-Planck Institute of Psychiatry and a research grant by NovoNordisk. The participation is on a voluntary basis.</p>
12 Aufwandsentschädigung für die EK:	<p>Die Kosten der Aufwandsentschädigung werden übernommen <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Antrag auf Reduktion der Aufwandsentschädigung (Begründung beifügen) <input type="radio"/></p> <p>Rechnungsanschrift (angeben, wenn abweichend von Anschrift des Antragsstellers):</p>
<p><i>11.10.16</i> Datum, Unterschrift</p>	



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

ETHIKKOMMISSION BEI DER LMU MÜNCHEN



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Prof. Dr. Günter Karl Stalla
Max-Planck-Institut f. Psychiatrie
Kraepelinstr. 2-10
80804 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

17.10.2016 Hb/ck

Projekt Nr. **64-16** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Nachträgliche Änderungen;

Studientitel: Impact of adult-onset growth hormone deficiency (AoGHD) on brain morphology assessed by MRI-volumetry with a special focus on hippocampal grey matter volume.

Antragsteller: Prof. Dr. Günter Karl Stalla , Max-Planck-Institut f. Psychiatrie, Kraepelinstr. 2-10, 80804 München

Sehr geehrter Herr Prof. Stalla,

die Ethikkommission hat Ihren Antrag vom 10.10.2016 auf der Basis der unten gelisteten Unterlagen geprüft:

- überarbeitetes Antragsformular
- Protocol Version 1.3 (10.10.2016)
- überarbeitete Patienteninformation
- Zustimmung Prof. Dr. Reincke

Es bestehen keine Bedenken gegen die geplanten Änderungen.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. C. Bausewein, PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. K. Hahn, Dr. B. Henrikus, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. D. Nowak, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. A. Yassouridis, Dr. Ch. Zach

Anhang F: Studienprotokoll

UTN: U1111-1166-6440
Prof. Dr. Günter Stalla

Version: 2.0 - Final
Date: 17-Apr-2015

Study Title

Impact of adult-onset growth hormone deficiency (AoGHD) on brain morphology assessed by MRI-volumetry with a special focus on hippocampal grey matter volume.

Research question

Is GH deficiency in adults associated with brain volume alterations, in particular with regard to the hippocampus in comparison to age- and gender matched healthy controls and are these potential changes preventable by GH-substitution?

Study Synopsis

Introduction: Growth Hormone Deficiency (GHD) can lead to a variety of mental and physical impairments. Several studies indicate that cognitive function, particularly attention and memory, in adults with GHD might be impaired and reversible upon GH substitution.

These findings may be attributable to the central effects, exerted by local and peripherals expression of IGF-1. IGF-1 has been shown to be a major contributor to neurogenesis and myelination in the brain. Postnatal neurogenesis can almost exclusively be found in the hippocampus, a brain region which is widely associated with various mental dysfunctions such as depression and cognition. Neuronal turn-over in this particular brain region is assumed in the order of 1,75% annually in humans and it has been shown that neurogenesis declines with age. The same is true for the hippocampal volume which in turn is associated with cognitive decline. This is further in accordance with the decline in GH secretion in older individuals.

That GH/IGF-1 has a role in human brain morphology has been demonstrated by our group in patients suffering from long-lasting GH-excess in acromegaly. In these patients, global increase in white matter and hippocampal grey matter volume was observed, a finding which may persist despite achievement of biochemical control. It has further been demonstrated before that GH-deficient children suffer from impaired cognition as well as a decrease in brain volume, in particular in the hippocampal area. In contrast, to date, no study has been conducted to study the effects of adult-onset GH deficiency on brain volumes and to answer the question if GH substitution is capable to restore any potential brain volume decrease in this population.

Aims: In this study we want to investigate the effects of adult-onset GH-deficiency with regard to macroscopic brain architecture, with a special focus on hippocampal structure assessed by MRI based volumetry. Subjects will be compared to age- and gender-matched healthy controls. We further want to address the question how estimated time of un-substituted GH-deficiency affects brain morphology and cognition.

UTN: U1111-1166-6440
Prof. Dr. Günter Stalla

Version: 2.0 - Final
Date: 17-Apr-2015

Design:

Study population:

- Adults with AoGHD without or < 56 months of GH-substitution (N=20).
- Adults with Adult-onset (Ao)-GHD with > 56 month of continuous GH substitution (N=20)
- Healthy age- and-gender matched controls (N = 60)

Primary Outcome:

- Differences in total hippocampal volume, subregional volumes and total hippocampal grey and white brain matter volume as assessed by MRI-measurement using a 3 Tesla MR scanner (General Electric, MR750, Milwaukee, USA) between the three groups.

Rationale for the Study and general need for data:

In a recent meta-analysis in GHD patients, moderate to large impairments in attention, memory and executive function were found when compared with matched controls. Furthermore it has been shown that GH-substitution might have beneficial effects on these impairments [1]. The underlying mechanisms for these findings are only poorly understood so far, but the presence of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptors in many areas of the brain, the fact that both hormones are produced in the brain and strong evidence that both, GH and IGF-1, likely pass the blood-brain-barrier, suggest relevant clinically effects of the somatotrophic system on the central nervous system [2].

In animal models, systemic administration of IGF-1 was found to induce neuronal activity, expression of genes, neuroplasticity, and neurogenesis [3-5]. In rodents e. g. it has been demonstrated that artificial overexpression [6] or external application [7] of IGF-1 results in an increase in myelinisation, overall brain size and neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus [6, 7], a brain region which is widely involved in brain functions such as cognition, memory and mood [8, 9]. Vice versa, GH-deficiency in rodents results in smaller brain size, deficient myelinisation patterns, and a decrease in hippocampal formation of new neurons [10]. In rodents also GH/IGF-I deficiency which is first induced during adulthood leads to a significant decrease in the survival of the new neurons [11].

Neurogenesis is also present in the human hippocampus [12] and, as demonstrated in a recent study, it is assumed, that up to about 2% of human hippocampal neurons are turned over annually [13]. The mean average volume loss per annum in normal aging is expected to be in the

UTN: U1111-1166-6440
Prof. Dr. Günter Stalla

Version: 2.0 - Final
Date: 17-Apr-2015

range of 0.9% per year. Human subjects above the age of 50 show an even increased annual shrinkage of the HC of about 1.2% [14]. A variety of studies have shown that hippocampal volume is associated with cognition in humans [15, 16] and that its longitudinal change is associated with cognitive change both in healthy and pathological aging [17]. It has recently been demonstrated that GH-deficient children suffer from cognitive deficits, a finding which was associated with a decrease of volume of several brain structures, including the hippocampus [18]. In GH-deficient adults, cognitive dysfunction has been associated with markers of reduced neuronal integrity in proton MR spectroscopy [19]. It has been shown that GH substitution in GH-deficient adults results in a large increase of GH and IGF-1 levels measured in the cerebrospinal fluid (CSF) [20]. Further, preliminary studies indicate, that GH-substitution in childhood and adult onset-GH deficiency may be beneficial in terms of long-term and working memory performance [21, 22], still, the impact of such intervention on brain volume in adults has not been studied so far.

More recently we have reported that in the case of acromegaly which may be considered a model mirroring GHD, there is an increase of global grey and white matter volume at the expense of CSF [23]. In accordance to data from animal models, there is also a significant increase of hippocampal grey matter, suggesting a relevant role of peripheral IGF-1 in modifying human hippocampal morphology also in the adult brain. In acromegaly, these morphological changes tend to persist, despite biochemical control [23, 24]. Given that these findings are in accordance with the results from animal models of GH/IGF-access, we hypothesize that corresponding changes may also be observed in the case of adult-GH deficiency.

In summary, animal findings of IGF-1 being involved in brain development and neurotrophic processes, evidence for hippocampal neurogenesis in humans, and GH-over expression in rodents as well as in human acromegaly leading to an increase in hippocampal neurons, all indicate that the IGF-1 system is also highly active in terms of human hippocampal neuroplasticity. From a clinical point of view, GH-deficiency is associated with reduced cognitive function and mood alterations, both functions that are convolved with hippocampal circuitries, further suggesting functional relevance of IGF-1 mediated neuroplasticity in the human brain.

Since hippocampal neurogenesis and neurotrophic processes continue throughout adulthood it will be interesting to see if adult-onset GH-deficiency impacts hippocampal grey matter volume. Since in adulthood, due to various reasons, GH-deficiency is not necessarily substituted early enough although it is efficient in reversing clinical impairment, the time of GH-substitution will also be considered in respective statistical models.

UTN: U1111-1166-6440
Prof. Dr. Günter Stalla

Version: 2.0 - Final
Date: 17-Apr-2015

Research design and methods

Design

Study population

Subjects will be recruited from our patient database (includes ca. 200 with GHD) and will be invited by letter to participate in this study. In addition, eligible patients will be identified at routine visits in our outpatient clinic.

Subjects included:

- Adults with AoGHD with > 56 month of continuous GH substitution (N=20)
- Adults with AoGHD without or < 56 months of GH-substitution (N=20).
- Healthy age- and-gender matched controls (N = 60)

There is an average turnover of hippocampal neuron of about 1,75% per year and an average decline in hippocampal volume of 0.9% annually in humans. In rats, two weeks of GH depletion leads to a 15% decreased survival rate of hippocampal neurons. MRI brain volume assessments in GH-deficient children have shown significant differences in volume of different brain structures ranging from 5-25%. In our previous study on acromegalic patients an expected increased IGF-1 exposure of less than 10 years in adult patients resulted in an average increase in grey and white hippocampal matter of about 5%. Longitudinal studies in humans have shown that 12 weeks of moderate physical exercise are sufficient to induce detectable changes in hippocampal volume, a finding for which an increase of IGF-1 penetrating the blood-brain barrier has suggested to a play major role [25]. Taken these findings together we estimate that any differences between the groups with regard to decline in hippocampal volume during 5 years of unsubstituted GH-deficiency can be adequately detected by the methods in the present study.

UTN: U1111-1166-6440
Prof. Dr. Günter Stalla

Version: 2.0 - Final
Date: 17-Apr-2015

Primary Outcome:

- Differences of total hippocampal volume, hippocampal subregions and hippocampal volume separated by grey and white matter between adults with AoGHD, who have received GH-substitution therapy for more than 56 months in comparison to adults with AoGHD who have received GH-substitution therapy for less than 56 months or who have never received any GH substitution therapy.

Further Outcomes

- Moderator influence of duration of therapy (in months) and mean GH-dose on hippocampal markers,
- Influence of group status on total (global) grey matter and white matter volume,
- Moderator influence of estimated unsubstituted GH-deficiency in months and volume markers,
- Association of IGF-1, IGF-2, IGF-BP3, brain-derived-neurotrophic factor (BDNF) with volume markers,
- Group differences with regard to cognition (alertness test (TAP), Vigilance, Go/Nogo-test (TAP), VLMT),
- Association of volume markers with parameters of cognition within the patient and control group

Inclusion & exclusion criteria**Inclusion criteria:**

- Age > 18
- Informed consent

Subjects with

- a history of adult-onset GH-deficiency (Pathological response in GHRH-Arginine-test according to [26])
 - with continuous GH-substitution > 56 month prior to baseline
 - without treatment for at least 56 month prior to baseline

UTN: U1111-1166-6440
Prof. Dr. Günter Stalla

Version: 2.0 - Final
Date: 17-Apr-2015

Exclusion criteria

- Not willing to give informed consent
- Legally incompetent patients
- History of any hormone-secreting adenoma
- Any history of brain irradiation
- GH-deficiency due to traumatic brain injury
- Territorial brain infarction
- Diabetes mellitus
- BMI > 40kg/m²
- Oral contraceptives intake in women

MRI data acquisition and image post processing

MRI will be performed at the Neuroimaging Core unit of the MPI for Psychiatry (Head of the Department Dr. rer. nat. M. Czich) by Dr. med. P.G. Sämann.

All subjects will undergo MRI volumetric measurements of the whole brain, with a special focus on hippocampal morphology. Briefly, morphometry will be based on a sagittal T1-weighted high resolution image (T1WI) obtained on a 3 Tesla clinical MR scanner (MR750, General Electric, Milwaukee, USA). Volume markers are extracted based on VBM-like preprocessing of the T1WI combined with cytoarchitectonic maps of the hippocampus, resulting in grey and white matter volume of the entire hippocampus, similarly to a previous report [27]. From the same steps, global GM, WM and CSF volumes emerge. In addition, subregional volumes (CA1, CA2-3, CA4/dentate gyrus, presubiculum, subiculum) are defined from the same images, as operationalized in respective validated software tools (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>).

Laboratory assessment

IGF1, IGF2, IGF binding protein 3 (IGF-BP3), fasting insulin, fasting glucose, HbA1c, brain derived neurotropic factor (BDNF), HDL/LDL-cholesterol, triglycerides.

Additional variables assessed

Nicotine abuse, alcohol consumption, height, weight, BMI, age of diagnosis, other hormone deficiencies, duration of therapy, estimated time of unsubstituted GH-deficiency, history of major depression, GH-deficiency present at diagnosis (yes/no), mean GH-dose, physical activity assessed by standardized questionnaires.

UTN: U1111-1166-6440
Prof. Dr. Günter Stalla

Version: 2.0 - Final
Date: 17-Apr-2015

Study medication

No study medication will be administered. Thus no regulatory issues with regard to labelling, storage and drug accountability have to be accounted for.

Ethical issues

This study does not include any invasive procedures. Extra blood for this study will be collected during a routine blood drawing at a visit at our clinic. MRI procedures are performed without contrast agents. All patients will receive written and oral information regarding the benefits, aims and associated risk of the study and provide their written informed consent which can be withdrawn at any time during study participation. The study will be performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approval will be obtained by the local Ethical Review board of the Ludwig Maximilian University in Munich. Guidelines of good clinical practice will be followed (GCP).

Adverse event reporting (Pharmacovigilance)

Though no study drug will be administered as part of the study protocol any occurring adverse events which might be associated with the use of GH in the participating subject will be reported to the NovoNordisk (NN) affiliate safety department, the local drug regulatory authority and the Institutional Review Board according to SOP014048. The report will be submitted to NN within 15 days of the investigator's first knowledge about an adverse event. Same applies for any occurring pregnancy during the time of the use of the product.

Adverse events (**AE**) are defined as follows: Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered/using a product and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment. An Adverse Event can therefore be any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a product, whether or not considered related to the product. **Serious Adverse event (SAE):** A Serious Adverse event is an experience that at any dose results in any of the following: death, life-threatening experience, inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, a persistent or significant disability in capacity or is a congenital anomaly/birth defect. Important medical events that may not result in death, be life-threatening, or require hospitalization may be considered a serious adverse event when, based upon appropriate medical judgement, they may jeopardize the patient or subject or require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed in this definition.

UTN: U1111-1166-6440
Prof. Dr. Günter Stalla

Version: 2.0 - Final
Date: 17-Apr-2015

Suspicion of transmission of infectious agents must always be considered an SAE. Note: The term life-threatening in the definition of serious refers to an event in which the patient was at risk of death at the time of the event. It does not refer to an event, which hypothetically might have caused death if it was more severe.

Statistical methods

Descriptive statistics

For characterization reasons, demographic data will be presented by means and standard deviations and frequencies. Group comparisons will be done by comparison of means (dependent on the dimension of the variable independent two sided T-tests, ANOVA or Chi-square). The software used will be SPSS version 18 or higher. Correction will be done according to age, gender and BMI for further analysis.

Analysis of group differences of MRI based volumetric markers

In order to derive disease-related deviation of brain volumes from a normative sample, applied multiple linear regression analyses will be applied (regressors age, gender and constant) on each volume between the groups. From the resulting beta coefficients and constant, volumes theoretically expected for age and gender will then be calculated for all patients. Finally, percentage deviations of actually measured volume from the predicted value (based on the regression models) will be determined. This approach can in principle be applied to all volume markers. Compared with the classical ANCOVA approach, the advantage here is that individual deviation values from an expected value can be determined and directly correlated with other clinical markers. To derive typical group results, the respective patients' deviations can be averaged and tested against zero (also see [26]).

Potential confounding variables that will be included in a multivariate model are BMI, whole brain volume, smoking status (packyears), alcohol consumption (glasses/week), physical activity, estimated time of GH-deficiency and degree of pituitary deficiency.

Rational for power calculation

For statistical analysis of the different variables error probability of less than 5% ($p < 0.05$ [two-sided]) for falsely rejecting the null hypothesis as a viable possibility is accepted. Most of these variables have not been studied in this context before. Due to simultaneous investigation of different parameters, corrected alpha error of 0,5% has been applied. Regarding the missing data

UTN: U1111-1166-6440
Prof. Dr. Günter Stalla

Version: 2.0 - Final
Date: 17-Apr-2015

from other studies, we had to rely on data in other populations e.g. regarding hippocampal volume change in acromegaly [27]. For the most sensitive parameters power calculation (<http://www.dssresearch.com/Knowledge-Center/toolkitcalculators/samplesizecalculators.aspx>) leads to an estimate of adequate sample size of N=20 subjects for substituted GHD and unsubstituted GHD. All secondary aims are explorative and hypotheses-generating, therefore we did not perform a power-calculation.

Study timeline

Timeframe: 01.12.2015-31.03.2017 (*16 months*)

Workpackage 1 (WP1): Preparation of the final protocol and submission to the Ethical Review Board (01.12.2015-31.01.2016, *2 months*)

- **Milestone 1 (MS1):** Approval of the protocol by the Ethical Review Board (31.01.2016)

Workpackage 2 (WP2): Patient inclusion and analysis I (01.02.2016-30.06.16, *5 months*)

- **Milestone 2 (MS2):** Report on the inclusion of the first 20 patients (30.06.16)

Workpackage 3 (WP3): Patient inclusion and analysis II (01.07.16-30.11.2016, *5 months*)

- **Milestone 3 (MS3):** Report on the inclusion of the last 20 patients (30.11.2016)

Workpackage 4 (WP4): Statistical analysis and preparation of the manuscript (01.12.2016-28.02.17, *3 months*)

- **Milestone 4 (MS4):** Confirmation of submission of the manuscript to a peer-review journal (28.02.17)

Workpackage 5 (WP5): Summary of the research project and final report (01.03.2017-31.03.17, *1 month*)

- **Milestone 5 (MS5):** Submissions of the final report to Novo Nordisk (31.03.17)

UTN: U1111-1166-6440
Prof. Dr. Günter Stalla

Version: 2.0 - Final
Date: 17-Apr-2015

Funding Request Section

Total Funding Requested		72.000 €
Direct Labor Costs Subtotal	40* 125€	5.000€
<i>(IGF1, IGF2, IGF binding protein 3 (IGF-BP3), fasting insulin, fasting glucose, HbA1c, brain derived neurotropic factor (BDNF), HDL-/LDL-cholesterol, triglycerides.)</i>		
Direct Study Costs Subtotal		
• MRI time	40* 500€	20.000€
• Physician 6PM (preparation of the protocol for ethical review board approval, analysis of the data, preparation of the manuscript)		35.000€
Institutional Overhead Subtotal		12.000€
Institutional Overhead %		20%

Funding Schedule

Funding schedule	2015		2016		
Date	31.01.2016 (MS1)	30.06.16 (MS2)	30.11.2016 (MS3)	28.02.17 (MS4)	31.03.17(MS5)
Amount (€)	10.000€	26.000€	26.000€	5.000€	5.000€

UTN: U1111-1166-6440
Prof. Dr. Günter Stalla

Version: 2.0 - Final
Date: 17-Apr-2015

References

1. Falletti, M.G., et al., *The effects of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on cognitive performance in adults: A meta-analysis of the current literature*. *Psychoneuroendocrinology*, 2006. **31**(6): p. 681-691.
2. Schneider, H.J., U. Pagotto, and G.K. Stalla, *Central effects of the somatotrophic system*. *Eur J Endocrinol*, 2003. **149**(5): p. 377-92.
3. Trejo, J.L., et al., *Role of insulin-like growth factor I signaling in neurodegenerative diseases*. *J Mol Med*, 2004. **82**(3): p. 156-62.
4. Carro, E., et al., *Brain repair and neuroprotection by serum insulin-like growth factor I*. *Mol Neurobiol*, 2003. **27**(2): p. 153-62.
5. Aberg, N.D., K.G. Brywe, and J. Isgaard, *Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain*. *ScientificWorldJournal*, 2006. **6**: p. 53-80.
6. O'Kusky, J.R., P. Ye, and A.J. D'Ercole, *Insulin-like growth factor-I promotes neurogenesis and synaptogenesis in the hippocampal dentate gyrus during postnatal development*. *The Journal of Neuroscience*, 2000. **20**(22): p. 8435-8442.
7. Trejo, J.L., E. Carro, and I. Torres-Alemán, *Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus*. *The Journal of Neuroscience*, 2001. **21**(5): p. 1628-1634.
8. Bremner, J.D., et al., *Hippocampal volume reduction in major depression*. *American Journal of Psychiatry*, 2000. **157**(1): p. 115-118.
9. Treves, A. and E.T. Rolls, *Computational analysis of the role of the hippocampus in memory*. *Hippocampus*, 1994. **4**(3): p. 374-391.
10. Beck, K.D., et al., *Igf1 gene disruption results in reduced brain size, CNS hypomyelination, and loss of hippocampal granule and striatal parvalbumin-containing neurons*. *Neuron*, 1995. **14**(4): p. 717-730.
11. Lichtenwalner, R.J., et al., *Adult-onset deficiency in growth hormone and insulin-like growth factor-I decreases survival of dentate granule neurons: Insights into the regulation of adult hippocampal neurogenesis*. *Journal of Neuroscience Research*, 2006. **83**(2): p. 199-210.
12. Eriksson, P.S., et al., *Neurogenesis in the adult human hippocampus*. *Nature medicine*, 1998. **4**(11): p. 1313-1317.
13. Spalding, Kirsty L., et al., *Dynamics of Hippocampal Neurogenesis in Adult Humans*. *Cell*, 2013. **153**(6): p. 1219-1227.
14. Raz, N., et al., *Differential aging of the medial temporal lobe: A study of a five-year change*. *Neurology*, 2004. **62**(3): p. 433-438.
15. Wolf, H., et al., *Hippocampal volume discriminates between normal cognition; questionable and mild dementia in the elderly*. *Neurobiology of Aging*, 2001. **22**(2): p. 177-186.
16. Grundman, M., et al., *Brain MRI hippocampal volume and prediction of clinical status in a mild cognitive impairment trial*. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2002. **19**(1-2): p. 23-27.
17. Jack, C.R., et al., *Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD*. *Neurology*, 2000. **55**(4): p. 484-490.
18. Webb, E.A., et al., *Effect of growth hormone deficiency on brain structure, motor function and cognition*. *Brain*, 2012: p. awr305.
19. Sytze van Dam, P., et al., *Childhood-onset growth hormone deficiency, cognitive function and brain N-acetylaspartate*. *Psychoneuroendocrinology*, 2005. **30**(4): p. 357-363.

UTN: U1111-1166-6440
Prof. Dr. Günter Stalla

Version: 2.0 - Final
Date: 17-Apr-2015

20. Johansson, J.-O., et al., *Treatment of growth hormone-deficient adults with recombinant human growth hormone increases the concentration of growth hormone in the cerebrospinal fluid and affects neurotransmitters*. *Neuroendocrinology*, 1995. **61**(1): p. 57-66.
21. Arwert, L.I., et al., *Effects of growth hormone substitution therapy on cognitive functioning in growth hormone deficient patients: a functional MRI study*. *Neuroendocrinology*, 2006. **83**(1): p. 12-19.
22. Sartorio, A., et al., *Growth hormone treatment in adults with childhood onset growth hormone deficiency: effects on psychological capabilities*. *Hormone Research in Paediatrics*, 2008. **44**(1): p. 6-11.
23. Sievers, C., et al., *Macroscopic brain architecture changes and white matter pathology in acromegaly: a clinicoradiological study*. *Pituitary*, 2009. **12**(3): p. 177-185.
24. Sievers, C., et al., *Cognitive function in acromegaly: description and brain volumetric correlates*. *Pituitary*, 2012. **15**(3): p. 350-357.
25. Pereira, A.C., et al., *An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007. **104**(13): p. 5638-5643.
26. Ho, K.K., *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia*. *European Journal of Endocrinology*, 2007. **157**(6): p. 695-700.
27. Sievers, C., et al., *Cognitive function in acromegaly: description and brain volumetric correlates*. *Pituitary*. **15**(3): p. 350-357.

Danksagung

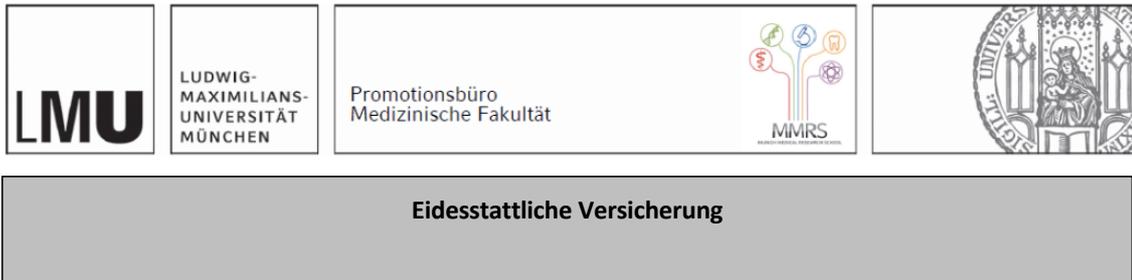
Ich bedanke mich zuerst einmal bei meiner Familie für die moralische Unterstützung während der Entstehung dieser Doktorarbeit, und vor allem bei meinem Mann, der mir in mühevoller Kleinarbeit bei der Formatierung geholfen hat. Ein ganz besonderes Dankeschön aber gilt meiner Mutter, Anne Brunner, ohne deren unermüdliche und tatkräftige Unterstützung insbesondere bei der Betreuung meiner zwei Kleinkinder die Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Günther Stalla, Herrn Dr. med. Matthias Auer und der Arbeitsgruppe des Max Planck Instituts für Psychiatrie (insbesondere Frau Dr. med. Kathrin Popp und Frau Dr. med. Mareike Stieg) für die Überlassung des Themas und die kompetente Betreuung dieser Arbeit.

Ein besonderes Dankeschön gebührt außerdem Herrn Dr. P. Sämann von der Neuroimaging Unit des MPI für die MRT-Aufnahmen und die Auswertung des statistischen Teils dieser Arbeit, sowie für seine intensive organisatorische und fachliche Unterstützung bei der Fertigstellung derselben.

Zuletzt möchte ich mich sehr herzlich bei den Probanden und Probandinnen für ihre Teilnahme an der Studie bedanken.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Brunner, Anja Maren

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Die Auswirkungen von im Erwachsenenalter erworbenem Wachstumshormonmangel (AO-GHD) auf die Gehirnarchitektur, beurteilt durch MRT-Volumetrie mit speziellem Fokus auf die Volumina der grauen Substanz des Hippocampus“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Regensburg, 4.8.2021
Ort, Datum

Anja Brunner
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand