

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
Klinikum der Universität  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Martin Reincke

Definition neuer Assay-spezifischer Cut-off-Werte für 22kDa  
Wachstumshormon nach Glukosebelastung bei prämenopausalen  
Frauen in Abhängigkeit von oraler Östrogeneinnahme

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

vorgelegt von  
Laura Schwerdt  
aus Wildeshausen

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Jochen Schopohl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Thomas Kolben  
Prof. Dr. Dr. Christian Sommerhoff

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. K. Schilbach  
Dr. med. M. Bidlingmaier

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.04.2022

Für meine Freunde  
und Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	<i>Akromegalie.....</i>	1
1.1.1	Definition, Geschichtliches und Epidemiologie.....	1
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese.....	1
1.1.2.1	Hypothalamus-Hypophysen-Achse.....	2
1.1.2.2	Regulierende Faktoren der Wachstumshormon-Sekretion.....	2
1.1.2.3	Metabolische Wirkung von hGH und IGF-I.....	3
1.1.3	Klinik.....	4
1.1.3.1	Wachstumseffekte.....	4
1.1.3.2	Volumeneffekte.....	5
1.1.3.3	Assoziierte Komorbiditäten.....	5
1.1.4	Diagnostik.....	6
1.1.4.1	Relevanz und Problematik der Diagnosestellung.....	6
1.1.4.2	Vorgehen.....	7
1.1.5	Therapie.....	8
1.1.5.1	Operative Therapie.....	8
1.1.5.2	Pharmakotherapie.....	8
1.1.5.3	Radiotherapie.....	9
1.1.5.4	Behandlung der Komplikationen und Nachsorge.....	9
1.1.6	Prognose.....	10
1.2	<i>Menstruationszyklus.....</i>	10
1.2.1	Überblick.....	10
1.2.2	Zentrale Sexualhormone LH und FSH.....	11
1.2.3	Periphere Sexualhormone Östrogen und Progesteron.....	11
1.2.4	Wirkmechanismus orale Kontrazeption.....	12
1.2.5	Menopause.....	13
1.2.6	Prolaktin.....	13
<b>2</b>	<b>Zielsetzung.....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>Probanden, Material und Methoden.....</b>	<b>14</b>
3.1	<i>Studienprotokoll.....</i>	14
3.1.1	Probandensuche.....	14
3.1.2	Probandenpopulation.....	15
3.1.3	Probandeninformation und Einverständniserklärung.....	15

3.1.4	Risiken und Maßnahmen .....	16
3.1.5	Studiendesign.....	16
3.2	<i>Labormessungen</i> .....	17
3.2.1	Probensammlung .....	17
3.2.2	Untersuchungsparameter .....	18
3.2.2.1	Messung von hGH und IGF-I .....	19
3.2.2.2	Messung von Estradiol.....	19
3.2.2.3	Messung des basalen Blutzuckers .....	19
3.3	<i>Erhebung anthropometrischer und anamnestischer Daten</i> .....	19
3.4	<i>Liste der Reagenzien und Materialien</i> .....	21
3.5	<i>Statistik</i> .....	21
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>22</b>
4.1	<i>Demographie</i> .....	22
4.2	<i>hGHN</i> .....	24
4.2.1	Ausreißer .....	26
4.2.2	Einflussgrößen.....	28
4.2.2.1	BMI.....	28
4.2.2.2	Alter .....	31
4.2.2.3	Einnahme oraler Kontrazeption.....	32
4.2.2.4	weitere potentielle Einflussgrößen.....	32
4.2.2.5	Zusammenfassung .....	33
4.2.3	Cut-off-Werte hGHN .....	34
4.2.3.1	Berücksichtigung des BMIs .....	35
4.2.3.2	Ausschluss der extremen Ausreißer .....	35
4.2.3.3	Zusammenfassung .....	36
4.2.4	oGTT .....	37
4.2.4.1	Glukosestatus der Probandinnen .....	37
4.2.4.2	hGH Konzentration .....	38
4.3	<i>IGF-I</i> .....	40
4.3.1	Einflussgrößen.....	41
4.3.1.1	Alter .....	41
4.3.1.2	BMI.....	43
4.3.1.3	Einnahme oraler Kontrazeption.....	44
4.3.1.4	Zusammenfassung .....	46
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>47</b>

5.1	<i>hGHN</i> .....	47
5.1.1	Einflussgrößen.....	47
5.1.1.1	BMI.....	47
5.1.1.2	Alter .....	48
5.1.1.3	Einnahme oraler östrogenhaltiger Kontrazeption/ Menstruationszyklusphase.....	49
5.1.1.4	Betrachtung weiterer potentieller Einflussgrößen .....	50
5.1.1.5	Cut-off-Werte des hGHN .....	50
5.1.2	oGTT: Relevanz des Tests und seiner Messzeitpunkte.....	52
5.2	<i>IGF-I</i> .....	53
5.2.1	Einflussgrößen.....	53
5.2.1.1	Alter .....	53
5.2.1.2	BMI.....	53
5.2.1.3	Einnahme oraler Kontrazeption.....	53
5.3	<i>Limitationen der Studie</i> .....	54
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>56</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>57</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>57</b>
<b>10</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>VI</b>
10.1	<i>Danksagung</i> .....	VI
10.2	<i>Veröffentlichungen</i> .....	VI
10.3	<i>Eidesstattliche Versicherung</i> .....	VIII

## Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADA	American Diabetes Association
BMI	Body Mass Index in kg/m <sup>2</sup>
BZ	Blutzucker
CLIA	Chemilumineszenz-Assay
CRP	C-reaktives Protein, ein Entzündungsparameter
CT	Computertomographie
EDTA	Ethylendiamintetraacetat, ein Komplexbildner
E2	Estradiol, ein Östrogen
FFA	free fatty acids, freie Fettsäuren
Fpost	postmenopausale Frauen
Fpre	prämenopausale Frauen in der Gesamtzahl
Fpre-FP	prämenopausale Frauen in der Follikelphase
Fpre-LP	prämenopausale Frauen in der Lutealphase
Fpre-POP	prämenopausale Frauen in der periovulatorischen Phase
Fpre-oc	prämenopausale Frauen mit Einnahme oraler östrogenhaltiger Kontrazeption
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
hGHRH	human Growth Hormone Releasing Hormone
GIP	dependent insulinotropic peptide
GLP 1	Glucagon like peptide
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GOT	Glutamat Oxalacetat Transaminase
GPT	Glutamat Pyruvat Transaminase
gGT	gamma-Glutamyltransferase
hGH	human Growth Hormone, Wachstumshormon
hGHBP	human Growth Hormone Binding Protein
hGHN	human Growth Hormone Nadir
HWZ	Halbwertszeit
IBM	International Business Machines Corporation
IDS-iSYS	Immunodiagnostic System -Speciality Immunoassay System
IFG	impaired fasting glucose, gestörte Nüchtern glukose
IGF-I	Insulin like Growth Factor-I
IGFBP	Insulin like Growth Factor Binding Protein
IGT	impaired glucose tolerance, gestörte Glucosetoleranz
ISI	Insulin Sensitivity Index
LH	Luteinisierendes Hormon

MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
NGT	normale Glucosetoleranz
oGTT	oraler Glucose Toleranz Test
PRL	Prolaktin
ROC	receiver operating characteristic
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SRIF	Somatotropin release-inhibiting factor, Somatostatin
SPSS	Marke der Softwarefirma IBM
SSA	Somatostatin Analoga
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
T2D	Diabetes Mellitus Typ 2
WtHR	Waist to Height Ratio

# 1 Einleitung

## 1.1 Akromegalie

### 1.1.1 Definition, Geschichtliches und Epidemiologie

Die Erkrankung Akromegalie wird durch einen Überschuss an Wachstumshormon (hGH, human Growth Hormone) nach Schluss der Epiphysenfugen hervorgerufen. Ursächlich ist meist ein Hypophysenadenom. Der Ursprung des Wortes stammt aus dem Altgriechischen von „akros“ -„äußerst“ und „megas“ -„groß“.

Erstmals verwendet wurde dieser Begriff von dem französischen Neurologen Marie Pierre im Jahre 1886. Ende des 19. Jahrhunderts stellte er die Hypothese auf, dass Akromegalie durch einen Hypophysentumor verursacht wird [1]. 1909 wurde diese Hypothese durch den amerikanischen Arzt H. W. Cushing bestätigt, dem die Heilung eines akromegalen Patienten durch die operative Entfernung seines Hypophysentumors gelang [2].

Akromegalie zählt zu den seltenen Erkrankungen. Von einer Million Menschen erkranken jährlich etwa 3-4 Personen. Die Prävalenz liegt bei 70 Fällen/ 1 Mio. Einwohner. Die geschätzte Patientenzahl in Deutschland liegt bei 5000-10000 [3]. Dabei sind Frauen etwas häufiger betroffen als Männer [4]. Der Altersgipfel bei Erstmanifestation liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahrzehnt. Die Latenz bis zur Diagnosestellung beträgt 5-10 Jahre [5].

### 1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

In 98% der Fälle wird die erhöhte hGH-Produktion und Sekretion durch ein Hypophysenvorderlappenadenom verursacht. Diese hormonaktiven Adenome lassen sich immunhistochemisch klassifizieren. Dazu zählen das Wachstumshormon produzierende Adenom sowie das mammasomatotrophe Adenom und das azidophile Stammzelladenom, die beide zusätzlich zum hGH PRL (Prolaktin) sezernieren. Des Weiteren existiert das plurihormonale Adenom, welches zudem eine Produktion von PRL, adrencorticotropem Hormon (ACTH) oder Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH) aufweisen kann. In solchen Fällen kann Akromegalie zusammen mit einer Hyperprolaktinämie, Morbus Cushing oder einer Schilddrüsenüberfunktion auftreten [6].

Seltener kann das Krankheitsbild durch einen ektopen Wachstumshormon-produzierenden Tumor hervorgerufen werden. Bei diesem handelt es sich meist um einen Pankreasinselzelltumor, ein Lymphom oder einen Tumor sonstiger Entität im Abdomen.

Auch eine erhöhte Produktion des human Growth Hormone Releasing Hormone (hGHRH), welche durch einen Hypothalamustumor oder neuroendokrine Neoplasien hervorgerufen werden kann, ist eine mögliche Ursache für Akromegalie. Solche neuroendokrinen

Neoplasien, die hGHRH sezernieren können, kommen als kleinzelliges Bronchialkarzinom oder als medulläres Schilddrüsenkarzinom vor [7], [8].

### 1.1.2.1 Hypothalamus-Hypophysen-Achse

Das Wachstumshormon wird in den somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet und durch Neuropeptide aus dem Hypothalamus reguliert: hGHRH stimuliert die Ausschüttung von Wachstumshormon, während Somatostatin (Somatotropin release-inhibiting factor, SRIF) diese inhibiert. Auf beide hypothalamischen Hormone wirkt hGH rückwirkend für kurze Zeit inhibitorisch. hGH wiederum fördert die Sekretion von Insulin like Growth Factor-I (IGF-I) aus der Leber. Durch einen negativen Feedback-Mechanismus kann IGF-I die weitere Freisetzung von hGH langfristig hemmen. Da jede Ausschüttung von hGH auch eine Erhöhung von IGF-I auslöst, ist ungeklärt, ob hGH seine eigene Sekretion womöglich mittels einer Ultrashort-Feedback-Hemmung beeinflussen kann [9].

Bei Patienten mit Akromegalie bleiben diese Regulationsmechanismen wirkungslos, da die Zellen des -in den meisten Fällen vorliegenden- Hypophysenadenoms autonom hGH synthetisieren und freisetzen.

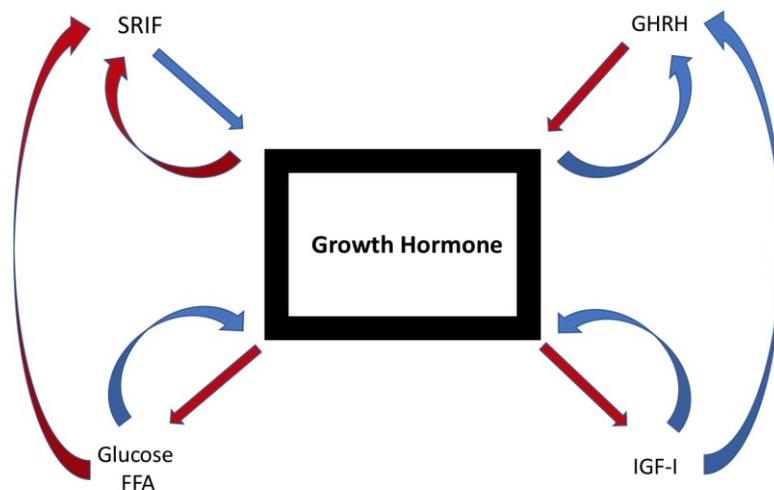


Abbildung 1: Regulation des Wachstumshormons durch die Hormone aus dem Hypothalamus, Somatostatin (somatotropin release-inhibiting factor, SRIF) und human Growth Hormone Releasing Hormone (hGHRH), sowie durch das peripher wirkende Hormon Insulin like Growth Factor-I (IGF-I), Glucose und freie Fettsäuren (free fatty acids)  
Stimulation, Inhibition

### 1.1.2.2 Regulierende Faktoren der Wachstumshormon-Sekretion

Die Sekretion von hGH erfolgt pulsatil und ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Die Ausschüttung variiert sowohl im Verlauf des Lebens als auch tageszeitabhängig [10]. Die hGH-Sekretion erhöht sich während der Pubertät und nimmt im Alter ab. [11] Die Freisetzung im Tagesverlauf ist geschlechtsabhängig. Männer weisen tagsüber eine geringeren

Basalspiegel an hGH bei Frauen, haben dafür aber zu Beginn der Nacht eine höhere hGH-Ausschüttung. Bei Frauen geschieht die Sekretion gegenteilig. Am Tag haben sie einen hohen Basalspiegel, in der Nacht ist die Sekretion vermindert. Insgesamt wird aber bei beiden Geschlechtern trotz unterschiedlicher Verteilung die gleiche Gesamtmenge an hGH sezerniert. [12]

Ernährungsbedingt haben vor allem das gastrointestinale Hormon Ghrelin, Glukose und freie Fettsäuren (free fatty acid, FFA) Einfluss auf die hGH-Ausschüttung. In Hungerperioden wird vermehrt hGH ausgeschüttet, während Nahrungsaufnahme die hGH-Ausschüttung vermindert [13]. Somit sind sowohl Glukose als auch FFA starke Inhibitoren der hGH-Ausschüttung einhergehend mit verminderter Ansprechbarkeit auf hGHRH [14-16]. Übergewichtige weisen folglich erniedrigte hGH-Spiegel auf [17].

Ghrelin wiederum, welches in Fastenzeiten sezerniert wird, bewirkt synergistisch mit hGHRH eine starke Erhöhung der hGH-Sekretion [18]. Das Fasten induziert zusätzlich eine rasche Abnahme des frei zirkulierenden IGF-I, während die Gesamtmenge an IGF-I aufgrund seiner mehrtägigen Halbwertszeit erst nach ungefähr 5 Tagen abnimmt [19]. Dadurch fällt die Hemmung auf hGH weg und die hGH-Konzentration steigt zusätzlich weiter an.

Sexualhormone haben ebenfalls Einfluss auf die hypophysäre hGH-Synthese, wenn auch die Zusammenhänge zum Teil noch ungeklärt sind. In der Pubertät steigt die hGH-Konzentration Östrogen-vermittelt und auch Testosteron kann die hGH-Pulsamplitude bei Männern erhöhen. So konnte beispielsweise durch eine transdermale Verabreichung von Testosteron bei Jungs mit konstitutioneller Wachstumsverzögerung eine Erhöhung des hGH-Spiegels erzielt werden. Der gleiche Therapieversuch bei älteren Männern, die eine verminderte Konzentration an Testosteron und hGH aufweisen, hatte stattdessen einen Abfall der hGH-Konzentration zur Folge. Die Parallelen zwischen somatotropen und gonadalen Parametern bedeuten daher nicht, dass die gleichen Mechanismen zugrunde liegen.

Indirekt können Sexualhormone auch über die Regulierung der hepatischen IGF-I-Synthese Einfluss auf die hGH-Sekretion nehmen. [9]

### *1.1.2.3 Metabolische Wirkung von hGH und IGF-I*

hGH ist ein anaboles Hormon, das im Fasten- und Stresszustand wirksam wird. Als wichtiger Regulator von Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsel gilt seine Hauptfunktion bei kurzfristiger Einwirkung der Aufrechterhaltung des Proteinspeichers, vor allem zulasten von Fettreserven. Dieser Effekt tritt am häufigsten im basalen postabsorptiven Zustand, zum Beispiel nach nächtlichem Fasten, auf. hGH verursacht eine Lipolyse und Ketogenese mit folglichem Anstieg der FFA und Ketonkörper im Blut [20]. Zugleich besteht die Vermutung,

dass hGH die Lipogenese hemmt und somit einen entscheidenden Einfluss auf die Reduktion und Verteilung der Körperfettmasse hat [21].

Die langfristigen Effekte einer dauerhaften hGH Einwirkung werden durch IGF-I vermittelt. Durch die wiederholte pulsatile hGH-Freisetzung kommt es aufgrund vermehrter hepatischer IGF-I-Synthese und einer verstärkten Suppression von Insulin-like-growth factor-binding-protein (IGFBP) zu einer erhöhten Konzentration an IGF-I [22]. Erhöhte Spiegel von frei zirkulierendem IGF-I verstärken den Proteinspeicher schützenden Effekt von hGH. Die damit einhergehende Reduktion der Körperfettmasse führt zu einer Erniedrigung des BMI [21].

Im Kohlenhydratstoffwechsel ruft ein erhöhter hGH-Spiegel eine erhöhte Insulinresistenz hervor [23]. Durch die Einwirkung von hGH kommt es zu einer verminderten Glukoseaufnahme in den Muskel [24]. Ob die Aufnahme direkt durch hGH gehemmt wird oder die Aufnahme aufgrund lokaler Fettverwertung nicht mehr notwendig ist, ist momentan noch ungeklärt [25]. hGH bewirkt zudem einen erhöhten Glukoseumsatz. Bei Patienten mit Akromegalie liegt die Ursache dafür in einer Erhöhung des Glukose/Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Substratzyklus in Leber und Niere [26].

Im Proteinstoffwechsel erhält hGH den Proteinspeicher durch einen verminderten Abbau im Muskel und eine verminderte hepatische Harnstoff-Bildung aufrecht. Zugleich wird auch eine gemäßigte anabole Wirkung von hGH auf die Proteinsynthese vermutet [27]. Dieser anabole Effekt wird durch eine längere Einwirkung von hGH verstärkt, da hGH wiederum die Freisetzung von IGF-I, Insulin und FFA erhöht [21].

Ein weiterer Effekt von hGH ist die Erhöhung des Grundumsatzes. Zum Teil wird dieser Umstand durch eine von hGH verstärkt stimulierte Serokonversion der Schilddrüsenhormone von T4 zu T3 und durch eine von hGH verursachte Erhöhung des Herzzeitvolumens mit der Folge einer erhöhten Durchblutung der inneren Organe erklärt [28, 29].

hGH ist also das einzig anabole Hormon, welches in katabolen Zuständen, wie Fasten, Sport oder Stress, ausgeschüttet wird und bewirkt, dass freie Fettsäuren anstelle von Glucose und Proteinen als metabolisches Substrat verwendet werden [30].

### 1.1.3 Klinik

#### 1.1.3.1 Wachstumseffekte

Das klassische klinische Erscheinungsbild der Akromegalie tritt bei Erwachsenen bzw. nach Ende der Pubertät auf, da ab diesem Zeitpunkt die Epiphysenfugen geschlossen sind und ein Längenwachstum des Körpers durch erhöhte hGH-Konzentration nicht mehr möglich ist. Nach dem Schluss der Epiphysenfugen bewirkt eine dauerhafte hGH-Einwirkung vor allem eine Akro- und Viszeromegalie. Es kommt zu einer Proliferation von Knorpel, Knochen und Epithelien. Die Akromegalie umfasst eine Vergrößerung des Schädels sowie der Hände und

Füße. Folglich bemerkbar wird diese schleichende Symptomatik durch eine zunehmende Schuh-, Ring- oder Hutgröße mit zunehmender Erkrankungsdauer. Zusätzlich verändert sich die Physiognomie der Patienten. Die Gesichtszüge vergrößern sich. Die Gesichtshaut erscheint verdickt und faltig [31].

Aufgrund einer Vergrößerung des Kehlkopfs und der Zunge können eine tiefere kloßige Stimme sowie eine obstruktive Schlafapnoe mit Schnarchen als weitere Symptome auftreten. Im Gesichtsbild kann ebenfalls ein Auseinanderweichen der Zähne durch eine Vergrößerung des Kiefers auffällig werden [32].

Durch eine angenommene ödematöse Schwellung der Sehnenscheiden kommt es im Bereich des Handgelenks häufig zum Auftreten eines Karpaltunnelsyndroms. Kopf- und Gliederschmerzen zählen ebenfalls zu den häufigen Begleiterscheinungen [8].

Die Viszeromegalie äußert sich zudem durch eine Struma, eine Kardio-, eine Hepato- und eine Splenomegalie [33].

#### *1.1.3.2 Volumeneffekte*

Lokal bewirkt die Vergrößerung der Hypophyse Sehstörungen, vor allem in Form einer bitemporalen Hemianopsie. Hinzukommend können neurologische Symptome wie Kopfschmerzen und Lähmungen der Hirnnerven III, IV, V/1, V/2 und VI auftreten. Durch eine Vergrößerung der Adenohypophyse kann es durch Verdrängung zu einer Einschränkung ihrer Funktion kommen [32].

#### *1.1.3.3 Assoziierte Komorbiditäten*

Akromegale Begleiterkrankungen treten in kardiovaskulären, respiratorischen, gastrointestinalen, metabolischen, endokrinologischen, nephrologischen, orthopädischen, neoplastischen sowie in psychologischen Bereichen auf.

Kardiovaskuläre Komorbiditäten sind die arterielle Hypertonie, die Kardiomyopathie, Herzklappenerkrankungen, Arrhythmien sowie die koronare Herzerkrankung [34, 35].

Respiratorische und pulmonale Komorbiditäten der Akromegalie sind Schlafapnoe, ein Faszthorax, eine Hypertrophie der Laryngealschleimhaut sowie eine daraus resultierende respiratorische Insuffizienz [36].

Im gastrointestinalen Bereich weisen Patienten mit Akromegalie teilweise ein verlängertes Sigma, Darmpolypen und in seltenen Fällen ein Kolonkarzinom auf [37].

Akromegalie ist in 65% der Fälle mit einer pathologischen Glukosetoleranz vergesellschaftet. Bei 15% der Patienten manifestiert sich dies als Diabetes mellitus [8]. Es kann auch zu

Veränderungen im Lipidstoffwechsel kommen. Weitere, aber seltene endokrinologische Manifestationen können eine Schilddrüsenunterfunktion oder eine Hyperkalzämie sein [38].

Bei Frauen treten Irregularitäten des Menstruationszyklus oder eine sekundäre Amenorrhoe auf. Auch eine durch Akromegalie hervorgerufene Infertilität ist möglich. Zudem klagen Patienten mit Akromegalie nicht selten über Hyperhidrosis sowie Hypertrichosis [32].

Im orthopädischen Bereich leiden Akromegalie-Patienten an erhöhter Knochenbrüchigkeit und daraus resultierend vermehrt an Frakturen, vor allem im Bereich der Wirbelkörper [39]. Ihre Fähigkeit, schwere Lasten zu tragen, ist vermindert [34].

Die häufigsten mit Akromegalie assoziierten Neoplasien sind das Kolon- und das Schilddrüsenkarzinom [40].

Aufgrund der körperlichen Entstellung, dem Leistungsabfall und den internistischen Komorbiditäten verschlechtert sich die psychosoziale Situation der Patienten [41].

## 1.1.4 Diagnostik

### 1.1.4.1 *Relevanz und Problematik der Diagnosestellung*

Die derzeitige Latenz zwischen dem Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung liegt bei 7 bis 10 Jahren [42]. Eine Verkürzung dieses Zeitraums ist aus mehreren Gründen erstrebenswert. Zum einen geht Akromegalie mit mehreren irreversiblen lebensverkürzenden Komorbiditäten einher [43], deren Eintreten durch eine frühere Diagnose und somit schnellerer Therapieeinleitung verhindert werden kann. Zum anderen umfasst die Therapie in den meisten Fällen eine vollständige oder auch teilweise operative Entfernung des Hypophysenadenoms. Diese Entfernung gestaltet sich in früheren Krankheitsstadien aufgrund der geringeren Tumorgröße leichter und hat höhere Remissionsraten zur Folge [44].

Die Gründe für die lange Latenzzeit bis zu Diagnosestellung sind vielfältig. Aktuell wird mittels erhöhter IGF-I Level mithilfe eines IGF-I Assays auf Akromegalie gescreent. Eine zusätzliche fehlende Suppression von hGH während eines oGTT dient zur Bestätigung der Diagnose. Als konkreter Wert dient dazu der Tiefstwert der gemessenen hGH Konzentrationen, genannt hGH Nadir (hGHN). Dabei treten folgende Schwierigkeiten auf:

Da die Hormone IGF-I und HGH durch unterschiedliche Faktoren unabhängig voneinander modifiziert werden können, gibt es häufig große Diskrepanzen zwischen diesen beiden Biomarkern, die eine sichere Diagnosestellung erschweren.

Zudem existieren mehrere kommerzielle Assays mit großen Unterschieden in ihrer Spezifität, die die Festlegung einheitlicher Normwerte beider Biomarker nahezu unmöglich machen [45, 46].

Diese unterschiedlichen Spezifitäten kommen durch voneinander abweichender Kalibrierung, Antikörper-Spezifität, Isoform-Erkennung sowie Interferenz mit hGH-Bindungsproteinen (hGHBP) und Pegvisomant zustande. Neben der häufigsten und bioaktivsten hGH-Isoform, dem 22kDa HGH, ist das 20kDa HGH die zweithäufigste hGH-Isoform. In den üblichen hGH-Assays wird das 20kDa komplett, nur teilweise oder auch überhaupt nicht erfasst. Der hGH-Rezeptor-Antagonist Pegvisomant führt ebenfalls zu unterschiedlichen Messergebnissen in den einzelnen Assays. Dabei werden teilweise zu niedrige oder auch zu hohe Fehlmessungen induziert. Die hGHBP binden zum Teil bis zu 50% des frei zirkulierenden hGH, sodass die für den Assay benötigten Epitope besetzt werden und je nach verwendetem Antikörper gleichermaßen zu den unterschiedlichen Messergebnissen beitragen [47].

Daraus resultiert die Empfehlung bei einem Patienten immer mit demselben Assay zu arbeiten. Eine genaue interassay vergleichbare Messung ist dabei wichtig für die korrekte Diagnosestellung und Evaluation des Therapieerfolgs.

#### *1.1.4.2 Vorgehen*

Wie schon erwähnt, sind HGH und IGF-I die beiden wichtigsten Biomarker für die Diagnostik bei Akromegalie. Die Empfehlungen für das diagnostische Vorgehen haben sich im Laufe der letzten Jahrzehnte immer wieder geändert [48]. Derzeit wird als Erstmaßnahme bei typischen klinischen Manifestationen von Akromegalie, d.h. akralen und fazialen Veränderungen, oder auch dem gemeinsamen Auftreten mehrerer mit Akromegalie assoziierten Erkrankungen ohne typische klinische Manifestationen die Durchführung eines IGF-I Assays empfohlen. Wichtig für eine korrekte Diagnostik ist die Interpretation der Ergebnisse des Assays im Kontext, da verschiedene Faktoren Einfluss auf die IGF-I Sekretion haben. Bei erhöhten alters- und geschlechtsspezifischen IGF-I Spiegeln muss für die Diagnosestellung zudem eine fehlende Suppression von hGH  $<1\mu\text{g/L}$  bzw.  $<0,4\ \mu\text{g/L}$  im oGTT nachgewiesen werden [49]. Des Weiteren kann die Diagnosestellung bei einer Erhöhung des Wachstumshormonkonzentration im Serum im Tagesprofil oder einem einmalig gemessenen erhöhten alterskorrigierten IGF-I Wert erfolgen.

Bei Nachweis dieser beiden Diagnosekriterien ist eine Bildgebung des Kopfes zur Darstellung eines etwaigen Hypophysenadenoms indiziert. Goldstandard ist eine Magnetresonanztomographie (MRT) der suprasellären Region. Empfohlen werden 2mm Schichtaufnahmen zur Erfassung kleinster Mikroadenome sowie eine T2 gewichtete Aufnahme für die Therapieplanung. Ist eine MRT-Aufnahme kontraindiziert, soll eine Computertomographie (CT) angefertigt werden. Bei fehlender Nachweisbarkeit eines Hypophysenadenoms muss an anderen Lokalisationen nach einem endokrinen Tumor gesucht werden [5]. Die häufigsten Lokalisationen für einen ektopen hGHRH sezernierendem Tumor sind Bronchien, Thymus und Pankreas [50]. Falls eine Ausdehnung des Hypophysenadenoms

über die supraselläre Region hinaus erkennbar ist, muss eine Gesichtsfeldanalyse durchgeführt werden.

Zur vollständigen Diagnostik zählt neben der Diagnosestellung der Akromegalie ein Screening auf die häufigsten assoziierten Komorbiditäten. Dazu gehören an lebensverkürzenden systemischen Erkrankungen Diabetes mellitus Typ 2, der im oGTT miterfasst wird, arterielle Hypertension und Schlafapnoe. Zusätzlich werden eine Koloskopie zum Screening auf ein Kolonkarzinom und eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung für die Feststellung von Irregularitäten, wie einem Knoten oder Karzinom, empfohlen [51].

### 1.1.5 Therapie

Zielsetzung der Therapie ist eine kontrollierte Krankheitsaktivität. Diese wird definiert durch normale alters- und geschlechtsspezifische IGF-I-Werte sowie eine hGHN-Suppression  $<1$   $\mu\text{g/L}$  während des oGTT. Die Normalisierung der Hormonspiegel hat eine verbesserte Lebensqualität zur Folge.

Für die Behandlung stehen verschiedene Therapieoptionen zur Auswahl, die je nach Gesundheitszustand und persönlichen Vorlieben des Patienten ausgewählt werden.

#### 1.1.5.1 Operative Therapie

Bei einem existenten operablen Hypophysentumor wird die operative Entfernung angestrebt. Vorangehend werden Somatostatin-Analoga (SSA) 1. Generation verabreicht, um die Operabilität des Patienten durch eine Volumenreduktion des Tumors und Verbesserung des klinischen Zustandes des Patienten zu erhöhen [52]. Durch die Gabe von SSA wird die gesamte kardiovaskuläre Kapazität des Patienten gesteigert und die Intubation durch eine Anschwellung des Weichteilgewebes im Bereich der oberen Atemwege erleichtert [53]. Mittel der Wahl ist eine transsphenoidale Adenektomie. Der Erfolg ist abhängig von der Tumorgroße, -lokalisierung und -ausdehnung sowie der hGH-Konzentration und der persönlichen Erfahrung des Chirurgen. Die Erfolgsrate liegt bei Mikroadenomen bei 70-90% und bei Makroadenomen bei 30-50% [54]. Doch auch bei unvollständiger Entfernung des Tumors ist ein besseres Ansprechen auf die medikamentöse Therapie zu erwarten.

#### 1.1.5.2 Pharmakotherapie

Sollte der Tumor nicht operabel sein und trotz initialer Pharmakotherapie inoperabel bleiben, wird versucht durch alleinige Therapie mit SSA eine kontrollierte Krankheitsaktivität zu erreichen [5]. Zu den SSA 1. Generation zählen Lanreotid (s.c. alle 28-56 Tage je nach Dosis) und Octreotid (i.m. alle 28-30 Tage je nach Dosis). Sie gelten als sichere und gut verträgliche Medikation. In 50% der Fälle erreichen SSA eine Volumenreduktion des Tumors und eine

Normalisierung der hGH-Sekretion. Die Erfolgsrate wird bei der Pharmakotherapie ebenfalls durch verschiedene Faktoren beeinflusst: Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, Tumorgröße und hGH-Konzentration [55].

Neben Lanreotid und Octreotid gibt es Pasireotid, das den SSA der neuen Generation angehört. Diese SSA weisen eine höhere Affinität zum Somatostatin-Rezeptor Typ-5 auf, wirken dafür allerdings diabetogen [56].

Pasireotid und Pegvisomant (s.c. täglich) werden als Mittel der 2. Wahl eingesetzt.

Bleibt eine alleinige Therapie mit SSA 1. Generation sowie die alternative Therapie mit SSA 2. Generation oder hGH-Rezeptor Antagonisten ohne Erfolg, so kann die medikamentöse Therapie mit weiteren Wirkstoffen eskaliert werden [5].

Möglich ist eine Kombination von SSA mit dem hGH-Rezeptor-Antagonisten Pegvisomant, dem Dopamin-Agonisten Cabergolin oder dem Zytostatikum Temozalomid. Pegvisomant wirkt peripher und kann daher nur eine Normalisierung der IGF-I-Spiegel erreichen. Cabergolin wird bei hGH- und Prolaktin-sezernierenden Tumoren eingesetzt und vor allem dazu genommen, wenn die Maximaldosis von SSA vom Patienten nicht vertragen wird [57]. Temazolamid wird bei besonders aggressiven und malignen Tumoren mit SSA kombiniert [58].

#### *1.1.5.3 Radiotherapie*

Die Radiotherapie ist meist das Mittel der letzten Wahl und wird vor allem bei therapierefraktären Tumoren eingesetzt [59]. Der Grund dafür sind die geringen Therapieerfolge. Bei nur 40% der Patienten wird innerhalb von 10 Jahren eine Normalisierung der IGF-I-Werte erzielt. Zudem kann ein Hypopituitarismus auftreten. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind zerebrale Vaskularisationsschäden, die Entstehung sekundärer Neoplasien und strahleninduzierte Schäden des Sehnervs. Wird diese Therapieoption dennoch gewählt, so wird nach Möglichkeit eine stereotaktische Bestrahlung der konventionellen Strahlentherapie vorgezogen [5].

#### *1.1.5.4 Behandlung der Komplikationen und Nachsorge*

Die Behandlung der lebensverkürzenden Komorbiditäten ein wichtiger Bestandteil der Therapie und auch der Nachsorge bei Akromegalie.

Eine regelmäßige Nachsorge bei Akromegalie-Patienten ist essentiell für die Sicherung des Therapieerfolges und um den Krankheitsverlauf mit eventuellen Komplikationen zu überwachen. Der Erfolg wird durch Messung der Hormonwerte und einer Bildgebung kontrolliert. Nach vollständiger operativer Entfernung wird ein hGH Assay nach einer Woche und ein IGF-I Assay nach 3 Monaten durchgeführt. Bei laboratorisch festgestellten normalisierten Hormonleveln und keinen Hinweisen auf Gesichtsfelddefekte oder eine

Hypophyseninsuffizienz ist keine Bildgebung erforderlich. Bei unvollständiger Resektion soll nach 3-4 Monaten eine MRT vom Schädel angefertigt werden. Auch bei Pharmakotherapie wird eine MRT innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn sowie die sporadische Durchführung von IGF-I und hGH- Assays empfohlen [5].

Die Kontrolle der Komorbiditäten erfolgt alljährlich mittels Blutdruckmessung, EKG, Echokardiographie, Polysomnographie, Schilddrüsenultraschall, Koloskopie sowie einer Kontrolle der Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechselwerte, der Sexual- und Schilddrüsenhormone im Blut.

### 1.1.6 Prognose

Bei Patienten mit Akromegalie verkürzt sich die Lebenserwartung im Vergleich zur Normalbevölkerung um circa 10 Jahre und die Mortalität erhöht sich insgesamt um 30%. Die Ursache liegt in den mit Akromegalie einhergehenden Komorbiditäten. Der vorzeitige Tod wird am häufigsten durch kardiovaskuläre Komplikationen hervorgerufen, gefolgt von respiratorischen und neoplastischen Erkrankungen [5]. Durch eine Normalisierung der IGF-I Werte und eine Senkung des hGH Spiegels unter 2,5 ng/mL kann die durchschnittliche Lebenserwartung der Normalpopulation erreicht werden [60].

## 1.2 Menstruationszyklus

### 1.2.1 Überblick

Der Menstruationszyklus der Frau dauert individuell 25 bis 31 Tage. Unterteilt wird er durch die Ovulation in zwei Zyklushälften. Die erste Zyklushälfte beginnt definitionsgemäß mit dem ersten Tag der Menstruationsblutung und wird als Follikelphase bezeichnet, da in diesen 12-15 Tagen die Follikel unter dem Einfluss des Follikel stimulierenden Hormons (FSH) im Ovar heranreifen. Durch einen Peak des Luteinisierendem Hormon (LH) kommt es zum Eisprung, der den Beginn der Lutealphase, der 2. Zyklushälfte, kennzeichnet. In dieser 14 Tage andauernden Phase produziert der Gelbkörper, auch Lutealkörper genannt, das Gestagen Progesteron.

In der Follikelphase kommt es durch die pulsatile Freisetzung von Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) aus dem Hypothalamus zu einer permanenten Ausschüttung der hypophysären Hormone LH und FSH. LH stimuliert die Synthese der Östrogenvorstufen in den Thecazellen des Ovars, während FSH die Östrogensynthese in den Granulosazellen selbst stimuliert. Die Konzentration an Östrogen nimmt somit innerhalb der Follikelphase immer weiter zu. Ab einem ausreichend hohen Östrogenplasmaspiegel bewirkt Östrogen eine positive Rückkopplung auf LH und FSH, sodass es zu einem LH-Peak kommt, der die Ovulation induziert. Nach dem Eisprung sinkt die Östrogenkonzentration ab und besitzt nun

konzentrationsabhängig einen hemmenden Einfluss auf FSH und LH. Gleichzeitig vermittelt LH die Umwandlung des Graaf-Follikels in das Corpus luteum, welches in der Lutealphase für die Produktion des Leithormons Progesteron zuständig ist. Wird die Eizelle nicht befruchtet, geht der Lutealkörper unter. Die abnehmende Progesteronkonzentration führt daraufhin zur Abbruchblutung [61].

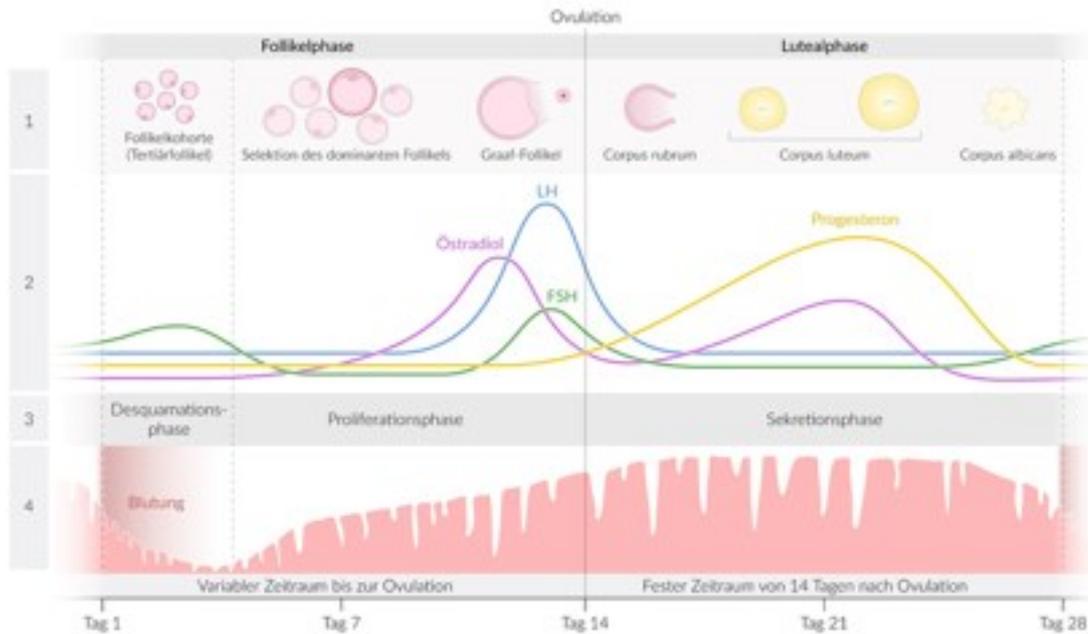


Abbildung 2: Menstruationszyklus [62]

### 1.2.2 Zentrale Sexualhormone LH und FSH

LH und FSH werden abhängig von der pulsatilen GnRH Ausschüttung aus der Adenohypophyse freigesetzt. Das luteinisierende Hormon LH stimuliert in der Follikelphase die Androgensynthese, eine Vorstufe des Östrogens. Aufgrund des ansteigenden Östrogenspiegel kommt es durch einen LH-Peak zum Eisprung. In der Lutealphase wird der nach dem Eisprung im Ovar verbliebene Follikelkörper unter LH-Einwirkung zum Gelbkörper umgewandelt. In der weiteren Lutealphase sinkt die Konzentration an LH aufgrund der niedrigen Östrogen- und der steigenden Gestagenkonzentration.

Das follikelstimulierende Hormon FSH induziert in den Eizellen die 1. Reifeteilung und unterstützt die Follikelreifung in der ersten Zyklushälfte. Zudem stimuliert FSH die Östrogensynthese [63].

### 1.2.3 Periphere Sexualhormone Östrogen und Progesteron

Die Ausschüttung der peripher gebildeten Hormone Östrogen und Progesteron wird durch die zentralen Sexualhormone vermittelt.

Neben dem Ovar erfolgt die Östrogensynthese bei nicht schwangeren Frauen zudem in der Nebennierenrinde und dem Fettgewebe.

Die Wirkung von Östrogen ist vielseitig. In Bezug auf die weibliche Fortpflanzung erleichtert Östrogen durch eine vermehrte Spinnbarkeit des Zervixschleims sowie einer Weitstellung der Zervix die Spermienaszension. Unter Östrogeneinfluss proliferiert das Endometrium und ermöglicht so die Nidation der befruchteten Eizelle [63].

Ein weiterer wichtiger Wirkmechanismus bezüglich der Thematik dieser Doktorarbeit ist die bei oraler Einnahme von Östrogen hervorgerufene erhöhte Ausschüttung des hGH [64]. Somit werden in den Ergebnissen höhere hGHN-Werte bei prämenopausalen Frauen mit oraler östrogenhaltiger Pilleneinnahme erwartet. Die transdermale Applikation von Östrogenen erzielt keine so starke Ausschüttung von hGH [65]. Dieser Effekt wird wahrscheinlich durch den First-Pass Effekt der Leber verursacht. Die hepatische IGF-I-Synthese wird reduziert und somit vermindert sich die negative Feedback-Hemmung auf die hGH Sekretion.

Die Synthese von Gestagen findet in der Follikelphase in der Theca interna des Ovars und in der Lutealphase im Corpus luteum statt.

Gestagen wird umgangssprachlich als das sogenannte Schwangerschaftshormon bezeichnet, da es optimale Bedingungen für die Schwangerschaft schafft. Im Uterus wandelt sich das Endometrium um und das Myometrium erschlafft. Der Zervikalkanal wird undurchlässiger. Die basale Körpertemperatur steigt um  $0,5^{\circ}\text{C}$  [66].

#### 1.2.4 Wirkmechanismus orale Kontrazeption

Als verschiedene Formen der oralen hormonellen Kontrazeption existieren Östrogen-Gestagen-Präparate sowie reine Gestagen-Monopräparate. Im Folgenden wird ausschließlich der Wirkmechanismus der klassischen „Antibabypille“ im Sinne eines Östrogen-Gestagen-Kombipräparates erläutert, da in dieser Studie nur Probandinnen mit der Einnahme dieser Präparate als oraler Kontrazeption eingeschlossen wurden.

Die hormonelle Kontrazeption erfolgt über drei Wirkmechanismen: Ovulationshemmung, Verdickung des Zervikalsekrets und Veränderung des Endometriums.

Für sich genommen haben sowohl Östrogen als auch Gestagen die Fähigkeit, die Ovulation zu hemmen. Wenn die Dosierung über der Ovulationshemmdosis liegt, wird der ovulationshemmende Effekt in Kombinationspräparaten primär durch Gestagen vermittelt, während Östrogen der Zyklusstabilisierung dient. Im physiologischen Regelkreislauf wird die Ovulation durch einen präovulatorischen LH-Gipfel induziert. Die in der Pille enthaltenen Östrogene und Gestagene supprimieren über eine negative Feedback-Hemmung die GnRH-Ausschüttung im Hypothalamus. Östrogen verstärkt dabei den antigonadotropen Effekt des Gestagens, indem es eine vermehrte Expression von Progesteronrezeptoren induziert [67,

68]. Infolgedessen vermindert sich die hypophysäre LH- und FSH-Ausschüttung. Somit wird die Follikelreifung nicht stimuliert, die Konzentration für den LH-Peak wird nicht erreicht und die Ovulation bleibt aus [69].

Der anderen Wirkmechanismen sind rein Gestagen-vermittelt. Unter Gestageneinfluss erhöht sich die Viskosität des Zervixsekrets und die Tubenmotilität wird vermindert. Dies hat eine erschwerte Spermienaszension zur Folge.

Die sekretorische Umwandlung des Endometriums erschwert die Nidation [67].

### 1.2.5 Menopause

Im 4. bis 5. Lebensjahrzent der Frau sind alle Primordialfollikel verbraucht. Die ovariale Synthese des Östradiols kommt daher zum Erliegen. Die Menopause tritt ein. Aufgrund der fehlenden Feedback-Hemmung des Östrogens steigen die Gonadotropinspiegel an. Das FSH/LH-Verhältnis erhöht sich ebenfalls, da auch die im Ovar stattfindende Synthese von Inhibin ausfällt [66].

### 1.2.6 Prolaktin

Prolaktin wird in der Adenohypophyse synthetisiert und unterliegt dort dem modulierenden stimulierenden Einfluss von Östrogen und dem inhibierenden von Dopamin. Das laktatrophe Hormon stimuliert in der Schwangerschaft die Differenzierung der Brustdrüse zur Milchdrüse und fördert die Milchproduktion [63].

Eine Hyperprolaktinämie führt bei Frauen zu Zyklusstörungen, die sich zunächst als eine Verkürzung der Lutealphase und dann als Amenorrhoe äußern.

## 2 Zielsetzung

Aktuell wird Akromegalie durch eine fehlende Suppression von hGH  $<1\mu\text{g/L}$  während des oGTT diagnostiziert. Dieser Wert gilt neben einem Cut-off von hGHN  $<0,4\mu\text{g/L}$  bei einem kontrollierten Krankheitsverlauf postoperativer Akromegalie-Patienten als Goldstandard. Durch die Entwicklung neuer spezifischerer und sensitiverer Assay-Methoden können nun niedrige hGH-Konzentrationen genau gemessen werden, während es in den alten hGH-Assays im Bereich niedriger hGH-Konzentrationen zu Fehlmessungen kam. Mit der Möglichkeit dieser neuen Technologie, in dieser Arbeit der IDS-iSYS hGH, stellt sich somit die Frage, ob der hGHN gesunder Menschen während des oGTT nicht unterhalb der bisherigen Cut-off Werte liegt und der bisherige Cut-off zu hoch gewählt ist. Resultierend aus dieser Annahme könnten mit genaueren niedrigeren Cut-off Werten falsch positive Diagnosestellung vermieden und die aktuelle Unsicherheit bei der Diagnosestellung vermindert werden.

Genauere Diagnosekriterien sollen eine sichere frühzeitigere Diagnosestellung der Erkrankung ermöglichen. Die daraus resultierende schneller eingeleitete Therapie soll das Eintreten irreversibler und lebensverkürzender Komplikationen vermindern. Daher erscheint eine Überprüfung und eventuelle Korrektur der derzeitigen Cut-off Werte sinnvoll, vor allem da die hGH-Konzentration während Glukosebelastung nach wie vor zusammen mit IGF-I-Serumspiegeln das einzige Diagnosekriterium für Akromegalie darstellt.

Ein weiterer Grund diese Thematik zu untersuchen, ist zudem die bisher spärliche Datenlage zu einzelnen biologischen Variablen. Die für diese Doktorarbeit gewählten Variablen beziehen sich ausschließlich auf die weibliche Bevölkerung. Es werden gezielt die Auswirkungen der Zyklusphase sowie die Einnahme oraler Kontrazeption bei prämenopausalen Frauen und im Unterschied zu postmenopausalen Frauen auf den hGHN während des oGTT und die IGF-I-Serumkonzentration untersucht. Auch der eventuelle Zusammenhang zwischen Östrogen-, Prolaktinspiegeln und dem hGHN sollen analysiert werden.

Zur Klärung dieser Fragen wurden prämenopausale Frauen mit und ohne Pilleneinnahme sowie postmenopausale Frauen einem oralen Glukosetoleranztest unterzogen. hGH und IGF-I wurden während des Testes in regelmäßigen Abständen gemessen. Zusätzlich wurden Hormonprofile der Probandinnen mit Östrogen, Progesteron und Prolaktin angefertigt.

Daraus ergeben sich konkret folgende Fragestellungen:

Beeinflusst die Einnahme oraler Kontrazeption bei prämenopausalen Frauen den hGHN und gegebenenfalls auch IGF-I?

Welche weiteren Faktoren zeigen Einfluss auf den hGHN?

Ist der aktuelle Grenzwert aussagekräftig?

Wie könnte man neue Grenzwerte definieren und wie würden diese lauten?

Wie sollte die Durchführung des oGTT zur optimalen Akromegalie-Diagnostik ablaufen?

## 3 Probanden, Material und Methoden

### 3.1 Studienprotokoll

#### 3.1.1 Probandensuche

Die Probanden wurden im Zeitraum Mai 2016 bis Oktober 2017 rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte mittels Aushängen in Kliniken, Hausarztpraxen, gynäkologischen Praxen, der Universität und der Veröffentlichung des Aushangs in den sozialen Medien.

Der Aushang ist als Anlage beigefügt.

### 3.1.2 Probandenpopulation

Insgesamt nahmen 108 Frauen an der Studie teil, die, wie folgt, eingeteilt werden:

Fpre-oc: prämenopausale Frauen mit Einnahme östrogenhaltiger oraler Kontrazeptiva

Fpre: prämenopausale Frauen ohne orale Kontrazeptiva

Fpost: postmenopausale Frauen ohne östrogenhaltige Hormonersatztherapie

Fpost-ee: postmenopausale Frauen mit östrogenhaltiger Hormonersatztherapie

Es wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Vorliegen der schriftlichen unterzeichneten Einverständniserklärung
- Frauen zwischen 18 und 45 Jahren vor der Menopause mit regelmäßigem Menstruationszyklus ohne bisherige Schwangerschaft mit/ohne orale Kontrazeption
- Frauen zwischen 50 und 75 Jahren nach der Menopause
- BMI zwischen 17 und 45 kg/m<sup>2</sup>

Es wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- nicht vorhandene unterschriebene Einverständniserklärung
- bekannter Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2
- bekannte pathologische Glukosetoleranz
- BMI < 17 kg/m<sup>2</sup> und > 45 kg/m<sup>2</sup>
- medikamentöse Therapie mit zentral wirksamen Medikamenten
  - Ausnahmen:
    - L-Thyroxin, wobei hier eine euthyreote Stoffwechsellage nachgewiesen werden muss
    - orale Kontrazeptiva
- Vorliegen einer bekannten hypophysären Insuffizienz
- Zustand nach Bestrahlung des Kopfes
- Hyper-/hypothyreote Schilddrüsenerkrankung
- Alkohol- oder Drogenmissbrauch bis 6 Monate vor Einschluss in die Studie
- Vorangegangene oder bestehende Schwangerschaft

### 3.1.3 Probandeninformation und Einverständniserklärung

Vor der Teilnahme an der Studie wurde jeder Proband ausführlich in einem persönlichen Gespräch über die Zielsetzung der Studie, den Untersuchungsablauf sowie die Risiken informiert. Dabei wurde besonders die Freiwilligkeit der Teilnahme und die jederzeit

bestehende Möglichkeit eines Austritts aus der Studie hervorgehoben. Falls der Proband nach Klärung aller Fragen und ausreichender Bedenkzeit in die Teilnahme einwilligte, erfolgte der Einschluss in die Studie.

Probandeninformation und Einverständniserklärung sind als Anlage 2 beigefügt.

#### 3.1.4 Risiken und Maßnahmen

Die Risiken für den Probanden waren ausgesprochen niedrig. Die einzige invasive Maßnahme war der oGTT, der eine Routineuntersuchung darstellt.

Die notwendige Nüchternheit kann zu einem Unwohlsein des Probanden vor Beginn des oGTT führen. Beim Anlegen der Venenverweilkanüle kann es aufgrund psychischen Stresses in seltenen Fällen zu Bewusstlosigkeit des Probanden kommen. Die Venenverweilkanüle an sich birgt das geringe Risiko einer lokalen Infektion sowie der Bildung eines Hämatoms. Die entnommene Blutmenge von 75ml über 4 Stunden stellt kein Risiko für die Gesundheit des Patienten dar. Während des oGTT besteht die Möglichkeit einer leichten reaktiven Hypoglykämie. Deshalb wurde der Test unter ärztlicher Aufsicht und engmaschigen Blutzuckerkontrollen in der endokrinologischen Ambulanz durchgeführt. Somit war die Diagnosestellung einer reaktiven Hypoglykämie und eine gegebenenfalls notwendige Verabreichung von Glukose zu jedem Zeitpunkt gegeben.

#### 3.1.5 Studiendesign

Nachdem der Proband am ersten Vorstellungstermin in die Studienteilnahme einwilligte, erfolgte die Erhebung folgender anamnestischer Daten:

- Geschlecht, Alter, Geburtsjahr, Größe, Gewicht
- Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer gestörten Glukosetoleranz
- Schwangerschaft, Prä-/Postmenopause, 1. Tag der letzten Regelblutung, Länge des Menstruationszyklus
- Pilleneinnahme, Wirkstoff, Dosierung, aktuell Pillenpause, Tag der Einnahme zum geplanten Untersuchungstermin
- Medikamente, Begleiterkrankungen
- sportliche Tätigkeit
- Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum

Im Anschluss wurde ein zeitnaher Untersuchungstermin vereinbart und der Proband an die Nüchternheit am Morgen der Untersuchung erinnert.

Am Tag der Untersuchung kam der Patient morgens nüchtern zwischen 7 und 9:30 Uhr in das Klinikum. Der Zeitpunkt der letzten Mahlzeit wurde erfasst. Zuerst fand die

Bioimpedanzmessung mittels der TANITA-Biowaage statt. Ermittelt wurden Gewicht, BMI, fettfreie Körpermasse und Körperfettanteil. Der Bauch- und Taillenumfang wurden ebenfalls vermessen.

Danach fand der oGTT unter standardisierten Bedingungen im Funktionsraum der endokrinologischen Ambulanz statt. Nach Anlage der Venenverweilkanüle Vasofix® Braunüle® in eine Unterarmvene wurde die erste Blutprobe zum Zeitpunkt 0 entnommen. Bei einem Nüchtern-BZ <126 mg/dl startete der oGTT mit dem Trinken der Glukoselösung (Accu Chek® Dextrose O.G-T. Saft). Die anschließenden Blutentnahmen erfolgten zu den Zeitpunkten 30, 60, 90, 120 und 180min, um zu allen Zeitpunkten BZ, Insulin, hGH und IGF-I zu ermitteln. In der basalen Blutentnahme wurden zusätzlich einmalig ein kleines BB, CRP, Kreatinin, Ferritin, gGT, GOT, GPT und TSH angefertigt, um ernsthafte systemische Erkrankung auszuschließen, und es wurden die Hormone Estradiol, LH, FSH, Progesteron, Testosteron und Prolaktin bestimmt. Während des oGTT wurde eine NaCl-Infusionslösung 500ml angehängen, um den Zugang offen zu halten.

Nach dem oGTT war der Untersuchungstermin beendet und der Proband wurde nach Hause entlassen. Eine Nahrungsaufnahme war unverzüglich möglich.

Über Auffälligkeiten der Laborparameter wurde der Proband informiert. Die Ergebnisse der Hormonanalyse wurden postalisch versandt. Auf Wunsch des Probanden wurden die Ergebnisse sowie eventuelle Abweichungen der Blutwerte in einem persönlichen Gespräch mit der Studienleiterin Dr. med. K. Schilbach besprochen.

Alle Probandendaten wurden pseudonymisiert.

## 3.2 Labormessungen

### 3.2.1 Probensammlung

Bei der basalen Messung wurden 1x 7,5ml Serum-, 1x 2,7 ml EDTA- und 1x 7,5ml Li-Heparinmonovette abgenommen. Zu allen Zeitpunkten wurden 1x 7,5ml Serum-, 1x 7,5ml Plasma- und 1x 2,7ml Na-Fluoridmonovette entnommen. Die 7,5ml Plasmamonovette war dabei permanent gekühlt und wurde direkt nach ihrer Entnahme mit dem Proteaseinhibitor cComplete® behandelt. Alle Blutentnahmen erfolgten in S-Monovetten®. Die Probenabnahme wurde für jeden Probanden nach SOP dokumentiert.

Die Na-Fluorid-, EDTA-, Li-Heparin- sowie eine der basalen Serummonovette (TSH-Messung) gelangten unverzüglich nach der Entnahme in das Zentrallabor. Basal wurden dort ein kleines Blutbild, CRP, Kreatinin, Ferritin, gGT, GOT, GPT, TSH sowie zu allen Zeitpunkte Glukose und Insulin bestimmt. Die anderen Serum- und Plasmamonovetten aller Zeitpunkte wurden im endokrinologischen Labor weiterverarbeitet. Diese Proben standen mindestens 20min bis zur

10minütigen Zentrifugation bei 3000rpm, wobei die Plasmamonovetten permanent sowohl beim Ruhen als auch in der Zentrifuge (ROTANTA 46 RC) auf +4°C gekühlt wurden.

Der Überstand der Plasmamonovetten wurde abpipettiert, 2fach in Kryoröhrchen aliquotiert und bei -80°C im Freezer GFK 29 eingefroren. Aus diesen Proben wurden Glucagon like Peptide 1 (GLP-1) und Glucose dependent insulinotropic peptide (GIP) bestimmt.

Aus den beiden basalen Serummonovetten ergaben sich 5 Aliquots für die Messung von C-Peptid, Insulin, hGH und IGF-I plus ein extra Kryoröhrchen von NUNC für die Bestimmung von Testosteron und SHGB. Diese Aliquots wurden bis zur endgültigen Auswertung bei -20°C eingefroren und gelagert.

### 3.2.2 Untersuchungsparameter

Die Bestimmung der Laborparameter erfolgte im Endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV.

Parameter	Analyseverfahren	
	Anbieter / Kit	Verfahren
Wachstumshormon (22 kDa hGH)	IDS-iSYS human Growth Hormone	automatisierter Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)
IGF-I	IDS-iSYS Insulin Like Growth Factor -I	
Prolaktin	DiaSorin LIAISON® Prolactin xt	
Luteinisierendes Hormon (LH)	DiaSorin LIAISON® LH	
Follikel Stimulierendes Hormon (FSH)	DiaSorin LIAISON® FSH	
Östradiol (E2)	DiaSorin LIAISON® Estradiol	
Progesteron	DiaSorin LIAISON® Progesterone	
Insulin	DiaSorin LIAISON® Insulin	
C-Peptid	DiaSorin LIAISON® C-Peptid	
Testosteron	IDS-iSYS Totales Testosteron	
Thyreoid simulierendes Hormon (TSH)	Roche cobas® 6000 e601	
Serum-Insulin	DiaSorin LIAISON® Insulin	
Triglyzeride (TG)	Roche cobas® 8000 c702	CHOD-PAP Methode
Plasma-Glukose (Gc)	Roche cobas® 8000 c702/c311	Hexokinase Methode

Tabelle 1: Laborparameter mit ihrem jeweiligen Analyseverfahren

### 3.2.2.1 *Messung von hGH und IGF-I*

Die hGH- (und IGF-I-)Konzentration wurden mithilfe eines automatisierten Chemilumineszenz-Immunoassay ermittelt. Zuerst wurde die Probandenprobe zusammen mit Biotin markierten Anti-hGH-Antikörpern und Streptavidin gekennzeichneten magnetischen Partikeln inkubiert. In einem sich anschließenden Waschschrift wurden die ungebundenen Bestandteile der Serumprobe entfernt und die magnetischen Partikel mit einem Magneten eingefangen. Darauf wurde das Chemilumineszenz Acridinium hinzugefügt, welches wiederum an einen anti-hGH Antikörper gebunden war und sich somit während einer zweiten Inkubationsphase mit dem hGH der Serumprobe verband. Nach einem weiteren finalen Waschschrift und der Hinzugabe einiger Trigger-Reagenzien konnte der Kit ausgewertet werden. Dabei war die emittierte Lichtmenge direkt proportional zur Menge an hGH in der Serumprobe. Das Lumineszenzsignal wurde in Units gemessen und mittels einer logistischen Regression in die korrespondierende Konzentration an hGH umgewandelt [70].

### 3.2.2.2 *Messung von Estradiol*

Estradiol wurde mit einem Chemilumineszenz-Assay gemessen. Bei der anfänglichen Inkubation löst sich das Estradiol aus der Patientenprobe von seinen Bindungsproteinen und wird neu an mit Magnetpartikeln behaftete Antikörper im Assay-Puffer gebunden. Das im Anschluss hinzugegebene markierte Estradiol konkurriert mit dem Estradiol aus dem Patientenserum um die freien Bindungsstellen der spezifischen Antikörper. Durch einen Waschschrift wird überschüssiges Estradiol entfernt. Zum Auslösen der Chemilumineszenzreaktion werden Starter-Reagenzien hinzugefügt. Das dadurch entstehende Lichtsignal in RLU gibt umgekehrt proportional die Estradiolkonzentration im Patientenserum an [71].

### 3.2.2.3 *Messung des basalen Blutzuckers*

Der basale Blutzucker wurde mit dem Blutzucker-Analysegerät Super GL ambulance bestimmt. Vorab erfolgte die Eichung und Kalibrierung des Standardgefäßes mit drei Kontrollproben. 20 µl venösen Blutes wurden mithilfe einer Mikrokapillare in das Probengefäß pipettiert und nach Durchmischung vom Analysegerät gemessen.

## 3.3 Erhebung anthropometrischer und anamnestischer Daten

Beim ersten Vorstellungstermin wurde das Alter in Jahren, die Körpergröße in m (bis auf zwei Nachkommastellen) und das Gewicht in kg (bis auf eine Nachkommastelle) erfasst. Das Geburtsdatum wurde je nach Datum in der ersten oder zweiten Jahreshälfte mit 1.1./1.7.JJJJ anonymisiert

Die Berechnung des BMI (Body-Mass-Index) erfolgte durch die Division des Gewichts der Person in kg durch die Körpergröße in m zum Quadrat.

Der Taillenumfang wurde morgens im nüchternen Zustand des unbedeckten Probanden an der schmalsten Stelle des Abdomens vermessen, wobei das Ergebnis auf ganze Zentimeterangaben aufgerundet wurde.

WtHR wurde durch das Verhältnis von Taillenumfang in cm zu Körpergröße in cm errechnet.

Die Körperfettmasse wurde durch eine bioelektrische Impedanzmessung (Tanita BC-418, Tanita Corporation, Japan) bestimmt.

Kontrazeption: Das Präparat inklusive der Wirkstoffe mit Dosierung wurde dokumentiert.

Menstruationszyklus: Der erste Tag der letzten Monatsblutung wurde erhoben. Anhand seines gegenwärtigen Zyklustages wurde der Proband in Follikelphase (< 15. Zyklustag) oder Lutealphase (>15. Zyklustag) oder periovulatorische Phase (15. Zyklustag oder anderer Zyklustag mit LH/FSH peak beide >15 mIU/mL) eingeteilt. Laborchemisch wurde diese Einteilung gegebenenfalls korrigiert.

Die Angabe des Nikotinkonsums erfolgte in Pack years: die Anzahl der Jahre des Rauchens mit durchschnittlich 20 Zigaretten pro Tag.

Regelmäßige Medikamenteneinnahme wurde durch Angabe von Präparat und Dosierung dokumentiert.

Der „Insulin Sensitivity Index“ (ISI,  $ISI = 10000/\sqrt{[(Glucose_0 \cdot insulin_0)^* (Glucose_{\text{mean}(0',30',60',120')}) \cdot insulin_{\text{mean}(0',30',60',120')})]}$ ) wird mittels der Insulin- und Glucosewerte nach Matsuda errechnet. Er gibt die auf den ganzen Körper (d.h. nicht nur auf die Leber) bezogene Insulinsensitivität an [72]. Ein ISI-Index <5 wird als gestörte Insulinsensitivität und -resistenz eingeordnet [73]. Bewertung und Klassifizierung des Glucosetoffwechsels erfolgt nach den Kriterien der American Diabetes Association (ADA) von 2017 [74]. Je nach Plasma-Glucose während des oGTT wurden die Probanden in normale Glucosetoleranz (NGT), gestörte Nüchternglukose (IFG), gestörte Glucosetoleranz (IGT) und Diabetes mellitus (T2D) eingeteilt. Die Klassifizierung lautet, wie folgt:

	Glukose 0min in mg/dl	Glukose 120min in mg/dl
NGT	<100	<140
IFG	>100 und <126	<140
IGT	<100	≥ 140 und <200
IFG + IGT	>100 und <126	≥ 140 und <200
T2D	≥126	≥200

Tabelle 2: Klassifikation des Glucosetoffwechsels nach den Kriterien der ADA  
Plasmaglukose zum Zeitpunkt 0. und 120. Minute im oralen Glucose Toleranz Test  
normale Glucosetoleranz (NGT), gestörte Nüchternglukose (IFG), gestörte Glucosetoleranz (IGT) und Diabetes mellitus (T2D)

### 3.4 Liste der Reagenzien und Materialien

#### Materialien

- Cryoröhrchen 1,8 ml, Fa. NUNC (Roskilde, Dänemark)
- Intrafix® SafeSet, 180 cm
- Einmal-Kapillarpipetten 20µl, openend®, Natrium-heparinisiert (Hirschmann Laborgeräte, Deutschland)
- S-Monovetten Kalium-EDTA rot 2,7 ml, Fa. Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
- S-Monovetten EDTA rot 7,5 ml, Fa. Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
- S-Monovetten Glukose-Fluorid gelb 2,7 ml, Fa. Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
- S-Monovetten Serum-Gel braun 7,5 ml, Fa. Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
- S-Monovetten Lithium-Heparin orange flüssig 7,5 ml, Fa. Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
- Vasofix® Braunüle® 1,10 x 33 mm G 20 rosa, FEP

#### Reagenzien, Trinklösungen und Infusionen

- cOmplete Protease Inhibitor Cocktail Tablets, Roche diagnostics GmbH
- Dextro OGT (75 g Glukose, 300 ml), Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Deutschland)
- Glucocapil Kalibrierlösung Dr. Müller, vordosiert 2.0ml/1700ul
- Glucocapil Reaktionsgefäße Dr. Müller, vordosiert 2.0ml/1000ul
- GL Control N/P 650ul
- NaCl 0,9 % Infusionslösung, Braun (Melsungen, Deutschland)

### 3.5 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgt mit IBM SPSS-Software 26 (IBM Analytics).

Für alle in dieser Arbeit verwendeten statistischen Tests wird 0.05 als Signifikanzniveau  $p$  festgelegt. Ein hochsignifikantes Ergebnis liegt bei  $p < 0.01$ , ein signifikantes Ergebnis bei  $0.01 < p < 0.05$  und ein schwach signifikantes Ergebnis liegt bei  $0.05 > p > 0.1$  vor [75].

Die Verteilung der Daten wird stets mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Kann eine Normalverteilung der Daten nicht vorausgesetzt werden, wird beim Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Dieser Test stellt eine nichtparametrische Alternative zur Varianzanalyse dar. Voraussetzung ist lediglich eine formgleiche Merkmalsverteilung der unterschiedlichen Populationen [76]. Für den Fall, dass die Ausprägung einer Variablen nur zwischen zwei unabhängigen Stichproben getestet

werden soll, wird der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet. Dessen Voraussetzung ist gleiche Form der Datenverteilung in den beiden Gruppen, wobei eine Verschiebung um einen bestimmten Betrag erlaubt ist [77].

Zusammenhänge sowohl ordinal skaliertes als auch nichtnormalverteilter metrischer Merkmale werden mit einer Korrelation nach Spearman getestet. Für metrisch normalverteilte Daten wird der empirische Korrelationskoeffizienten nach Bravais-Pearson verwendet.

Zur Ermittlung signifikanter Zusammenhänge im multivariaten Fall, also bei Berücksichtigung mehrerer Einflussgrößen, wird eine sequentielle Regressionsanalyse durchgeführt. Aufgrund fehlender Normalverteilung der Daten wird vorab eine logarithmische Transformation des hGHN durchgeführt, nach der eine annähernde Normalverteilung erreicht wird.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographie

	Fpre FP	Fpre POP	Fpre LP	Fpre OC	Fpost	p-Values
<b>Anzahl</b>	<b>10</b> (9.3%)	<b>11</b> (10.2%)	<b>14</b> (13.0%)	<b>38</b> (35.2%)	<b>35</b> (32.4%)	
<b>Alter</b> (Jahre)	<b>27 ± 4.5</b> (22 - 35)	<b>33 ± 5.5</b> (22 - 44)	<b>25 ± 3.7</b> (20 - 31)	<b>25 ± 4.1</b> (20 - 36)	<b>56 ± 4.6</b> (49 - 70)	Pop vs. LP: .005, Pop vs. Post: <.001, Pop vs. Post:<.001, FP vs. Post:<.001, LP vs. Post:<.001, Post vs. OC: <.001, all other: n.s.
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	<b>22.7±2.6</b> (17.8 - 26.9)	<b>23.3 ± 3.9</b> (18.2 - 30.7)	<b>21.1 ± 1.4</b> (17.3 - 23)	<b>23.1 ± 3.8</b> (17.7 - 33.7)	<b>27.5 ± 7.3</b> (18 - 53.1)	FP vs. Post: .018, LP vs. Post: <.001, Post vs. OC: .021, all other: n.s.
<b>WtHR</b>	<b>0.44 ± 0.04</b> (0.37 - 0.51)	<b>0.45 ± 0.06</b> (0.39 - 0.57)	<b>0.42 ± 0.03</b> (0.38 - 0.5)	<b>0.44 ± 0.05</b> (0.35 - 0.61)	<b>0.51 ± 0.09</b> (0.37 - 0.8)	FP vs. Post: .005; LP vs. Post <.001, OC vs. Post: .001, all other: n.s
<b>Körperfett- masse (in %)</b>	<b>29 ± 4.8</b> (22.4 - 39.9)	<b>29 ± 8.6</b> (12 - 44.4)	<b>24 ± 2.9</b> (18 - 28.3)	<b>27 ± 7.4</b> (10.9 - 41.8)	<b>36 ± 7.8</b> (21.4 - 52)	FP vs. LP: .048, FP vs. Post: .018, LP vs. Post <.001, Post vs. OC<.001
<b>Insulin_0</b> (mU/L)	<b>6.6 ± 3.92</b> (2.5 - 15.4)	<b>6.2 ± 3.59</b> (2.6 - 13)	<b>6.9 ± 3.22</b> (2.8 - 14)	<b>8.1 ± 3.2</b> (2.3 - 16.4)	<b>9.8 ± 6.44</b> (1.4 - 34.2)	all: n.s.
<b>ISI Matsuda</b>	<b>8 ± 3.8</b> (3.5 - 14.23)	<b>8 ± 3.97</b> (3.01 - 15.78)	<b>7 ± 3.13</b> (3.19 - 13.66)	<b>7 ± 3.48</b> (2.02 - 19.76)	<b>5 ± 3.64</b> (1.13 - 16.83)	all: n.s.
<b>LH</b> (IU/L)	<b>5 ± 2</b> (2 - 8.8)	<b>22 ± 21.8</b> (6.12 - 76.9)	<b>4 ± 2.7</b> (0.86 - 11.9)	<b>2 ± 1.7</b> (0.2 - 6.93)	<b>28 ± 11.8</b> (13.9 - 69.4)	FP vs. OC: .007, FP vs. Post:<.001, LP vs. OC: .046, LP vs. Post: <.001, OC vs. Post: <.001, all other: n.s
<b>FSH</b> (IU/L)	<b>8 ± 1.9</b> (5.55 - 12.3)	<b>11 ± 5.4</b> (4.79 - 19.8)	<b>4 ± 2.3</b> (1.39 - 8.58)	<b>4 ± 2.7</b> (0.27 - 9.86)	<b>86 ± 36.0</b> (20.3 - 184.8)	FP vs LP: .010, FP vs OC: .001, FP vs. Post: <.001, POP vs. LP: .012, POP vs. OC: .007, POP vs. Post: <.001, LP vs. Post: <.001, OC vs. Post: <.001, all other: n.s
<b>Östradiol</b> (ng/L)	<b>71 ± 77</b> (25 - 280)	<b>183 ± 93</b> (59.9 - 339)	<b>115 ± 56</b> (35.1 - 187)	<b>20 ± 15</b> (10.3 - 75)	<b>28 ± 34</b> (10.2 - 166)	FP vs. POP: .05, POP vs. OC: .001, POP vs. Post: .002, LP vs. OC: <.001,

<b>Progesteron</b> (ug/L)	<b>0.39 ± 0.16</b> (0.2 - 0.62)	<b>4.48 ± 7.02</b> (0.3 - 19)	<b>7.37 ± 6.27</b> (0.26 - 17.3)	<b>0.46 ± 0.17</b> (0.16 - 0.81)	<b>0.69 ± 2.06</b> (0.13 - 12.5)	LP vs. Post: <.001, all other: n.s FP vs. LP: .008, LP vs. OC: .009, LP vs. Post: .012, all other: n.s
<b>Prolaktin</b> (uU/mL)	<b>338 ± 125</b> (146.3 - 572.5)	<b>482 ± 226</b> (171.6 - 922.6)	<b>450 ± 188</b> (220.3 - 843.4)	<b>396 ± 264</b> (150.8 - 1454)	<b>224 ± 87</b> (96.73 - 441.6)	Pop vs. Post: .023, LP vs. Post: .004, Post vs. OC: .004, all other: n.s. OC vs. Post: .003, all other n.s
<b>TSH</b> (uU/mL)	<b>2.1 ± 1</b> (0.92 - 4.04)	<b>2.7 ± 1.1</b> (0.88 - 4.69)	<b>2.2 ± 0.6</b> (1.43 - 3.37)	<b>2.5 ± 1</b> (0.07 - 4.48)	<b>1.7 ± 0.7</b> (0.29 - 2.74)	

Tabelle 3: Kennzahlen einiger Merkmale der Probandinnengruppen

– bei prämenopausalen Frauen (Fpre) in den verschiedenen Menstruationszyklusphasen (FP-Follikelphase, POP-periovulatorische Phase, LP-Lutealphase) bei prämenopausalen Frauen mit oraler östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie bei postmenopausalen Frauen (Fpost); angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung, darunter die Varianz (Minimum-Maximum), n.s. = keine Signifikanz, BMI Body Mass Index, ISI Matsuda Insulin Sensitivity Index nach Matsuda

Es wurden 108 gesunde Probandinnen einem oralen Glukose-Toleranz Test unterzogen. Darunter waren 35 prämenopausale Frauen, die keine östrogenhaltige Pille einnahmen. Nach anamnestischen Angaben und Durchführung einer Hormonanalyse dieser Frauen fanden sich folgende Fallzahlen in den einzelnen Menstruationsphasen: 10 Frauen in der Follikelphase, 11 Frauen in der periovulatorischen Phase und 14 Frauen in der Lutealphase (siehe Abbildung 2: Menstruationszyklus). Zudem wurden 38 prämenopausale Frauen mit Einnahme einer östrogenhaltigen Pille sowie 35 postmenopausale Frauen in die Studie eingeschlossen.

Bei den Kennzahlen der anthropometrischen Variablen finden sich folgende Auffälligkeiten: Generell weist diese Kohorte einen überwiegend normalen BMI auf (BMI insgesamt:  $24,2 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$  ( $17,3\text{-}53,1 \text{ kg/m}^2$ )). In der Gruppe der postmenopausalen Frauen liegt ein höherer BMI vor, der allerdings altersentsprechend ebenfalls als normalgewichtig klassifiziert wird (BMI  $27,5 \pm 7,3 \text{ kg/m}^2$  ( $18\text{-}53,1 \text{ kg/m}^2$ ), Alter  $56,3 \text{ Jahre} \pm 4,6 \text{ Jahre}$  ( $49\text{-}70 \text{ Jahre}$ )). WtHR sowie die Angabe des prozentualen Anteils der Körperfettmasse bestätigen, dass es sich bei dieser Kohorte um eine größtenteils normalgewichtige Population handelt.

Die Hormonwerte der prämenopausalen Frauen spiegeln den normalen Ablauf des Menstruationszyklus wider. In der periovulatorischen Phase steigen die Konzentrationen an Östradiol, LH und FSH an, während in der Lutealphase vor allem das Leithormon Progesteron erhöht ist. Die Frauen mit östrogenhaltiger Kontrazeption weisen, wie erwartet, supprimierte Werte aller weiblichen Sexualhormone auf. Bei den postmenopausalen Frauen zeigen sich die hypophysären Hormone LH und FSH erhöht.

Der ISI Index nach Matsuda zeigt für alle Probandengruppen eine physiologische Insulinsensitivität an (ISI Matsuda insgesamt  $6,5 \pm 3,6$  ( $1,1\text{-}19,8$ )) [68].

Die TSH-Werte lassen in der gesamten Probandenpopulation auf eine normale oder medikamentös gut eingestellte Schilddrüsenfunktion schließen (TSH in allen Gruppen  $< 3 \mu\text{U/mL}$ )

Alle Probandinnengruppen werden paarweise miteinander verglichen. Beim paarweisen Vergleich ist besonders die Gruppe der postmenopausalen Frauen auffällig. Nicht nur in Alter,

BMI, Körperfettmasse und WtHR weist diese Probandinnengruppe einen signifikanten Unterschied zu den anderen Probandinnengruppen auf, sondern auch in der Prolaktinkonzentration und in der IGF-I-Konzentration weicht diese Gruppe signifikant von allen anderen Gruppen ab (Games-Howell-Post-Hoc-Test,  $p < 0.05$ ).

## 4.2 hGHN

Zu den Messzeitpunkten im oGTT ergeben sich in den Probandinnengruppen folgende hGH Konzentrationen.

		hGHN	hGH 0'	hGH 30'	hGH 60'	hGH 90'	hGH 120'	hGH 180'
<b>Fpre</b> <b>_POP</b>	MW $\pm$ SD	.19 $\pm$ .13	5.41 $\pm$ 3.58	1.47 $\pm$ 1.50	.59 $\pm$ .59	.27 $\pm$ .22	.27 $\pm$ .20	2.56 $\pm$ 2.54
	Median	.15	4.57	1.12	.33	.21	.18	1.93
	Min-Max	.05 $\pm$ .51	1,32 $\pm$ 11.94	.16 $\pm$ 5.40	.12 $\pm$ 2.04	.07 $\pm$ .85	.05 $\pm$ .60	.10 $\pm$ 6.68
<b>Fpre</b> <b>_FP</b>	MW $\pm$ SD	.26 $\pm$ .31	4.90 $\pm$ 5.14	2.06 $\pm$ 2.98	1.57 $\pm$ 2.9	.57 $\pm$ .79	.6 $\pm$ 1.03	.9 $\pm$ .98
	Median	.12	2.94	.67	.39	.21	.13	.30
	Min-Max	.04 $\pm$ .98	.17 $\pm$ 17.17	.12 $\pm$ 8.62	.06 $\pm$ 9.47	.07 $\pm$ 2.59	.07 $\pm$ 3.41	.04 $\pm$ 2.59
<b>Fpre</b> <b>_LP</b>	MW $\pm$ SD	.26 $\pm$ .22	6.39 $\pm$ 5.70	2.49 $\pm$ 2.59	1.13 $\pm$ 1.13	.62 $\pm$ .49	.64 $\pm$ .68	2.13 $\pm$ 2.87
	Median	.19	4.62	1.76	.58	.57	.38	1.21
	Min-Max	.04 $\pm$ .76	.26 $\pm$ 19.02	.16 $\pm$ 8.97	.04 $\pm$ 3.00	.07 $\pm$ 1.37	.07 $\pm$ 2.15	.11 $\pm$ 10.75
<b>Fpost</b>	MW $\pm$ SD	.19 $\pm$ .42	2.56 $\pm$ 2.61	.67 $\pm$ .76	.37 $\pm$ .52	.29 $\pm$ .56	.23 $\pm$ .46	.66 $\pm$ .77
	Median	.08	1.87	.39	.22	.12	.10	.33
	Min-Max	.04 $\pm$ 2.54	.04 $\pm$ 9.68	.04 $\pm$ 3.57	.04 $\pm$ 2.81	.04 $\pm$ 2.80	.04 $\pm$ 2.70	.04 $\pm$ 2.62
<b>Fpre</b> <b>_oc</b>	MW $\pm$ SD	.631 $\pm$ .05	7.90 $\pm$ 4.86	3.19 $\pm$ 3.03	1.88 $\pm$ 2.79	.95 $\pm$ 1.40	.98 $\pm$ 1.39	2.69 $\pm$ 2.78
	Median	.34	7.83	2.60	1.05	.53	.49	1.79
	Min-Max	.05 $\pm$ 5.46	.05 $\pm$ 16.20	.05 $\pm$ 15.10	.05 $\pm$ 13.08	.05 $\pm$ 6.01	.05 $\pm$ 5.65	.12 $\pm$ 12.72
<b>Insges</b> <b>amt</b>	MW $\pm$ SD	.36 $\pm$ .70	5.44 $\pm$ 4.77	2.00 $\pm$ 2.51	1.14 $\pm$ 2.03	.59 $\pm$ .97	.59 $\pm$ .99	1.78 $\pm$ 2.32
	Median	.15	3.85	.94	.47	.23	.26	.78
	Min-Max	.04 $\pm$ 5.46	.04 $\pm$ 19.02	.04 $\pm$ 15.10	.04 $\pm$ 13.08	.04 $\pm$ 6.01	.04 $\pm$ 5.65	.04 $\pm$ 12.72

Tabelle 4: Kennzahlen hGH zu unterschiedlichen Zeitpunkten im oGTT bei unterschiedlichen Probandinnengruppen

– bei prämenopausalen Frauen (Fpre) in den verschiedenen Menstruationszyklusphasen (FP-Follikelphase, POP-periovulatorische Phase, LP-Lutealphase) bei prämenopausalen Frauen mit oraler östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie bei postmenopausalen Frauen (Fpost);

hGH human growth hormone, hGHN human growth hormone nadir, oGTT oraler Glukosetoleranztest, angegeben sind MW Mittelwert, SD Standardabweichung, Median sowie Min-Max Minimum und Maximum

Vor Glukosegabe (0 min) liegt in allen Probandinnengruppen die höchste hGH Konzentration vor. Nach der oralen Glukoseeinnahme sinkt die hGH Konzentration bei allen Probandinnen ab, bis sie bei den Messzeitpunkten 90. und 120. Minute ihr Minimum findet. Nach drei Stunden ist die hGH Konzentration wieder angestiegen, liegt aber weiterhin unter der Konzentration bei der basalen Messung. Zu allen Zeitpunkten findet sich in der Gruppe der postmenopausalen Frauen die niedrigste hGH Konzentration.

Im Folgenden sind die unterschiedlichen hGHN aller Probandinnengruppen dargestellt.

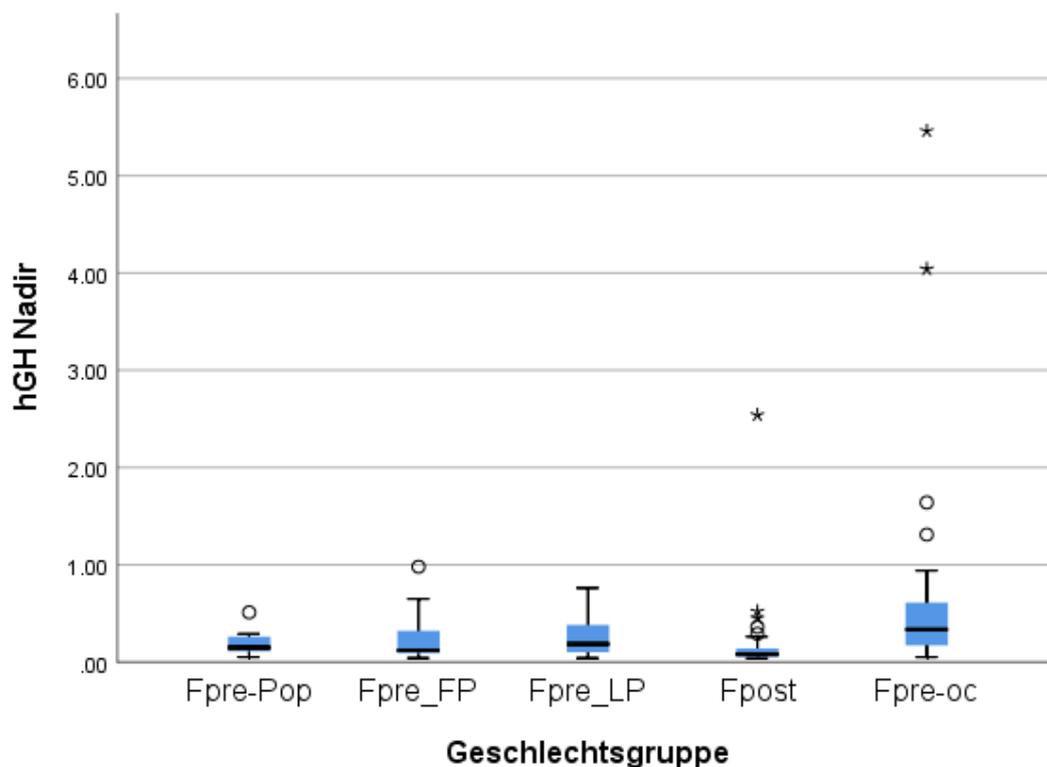


Abbildung 3: hGHN der einzelnen Probandinnengruppen – bei prämenopausalen Frauen (Fpre) in den verschiedenen Menstruationszyklusphasen (FP-Follikelphase, POP-periovulatorische Phase, LP-Lutealphase) bei prämenopausalen Frauen mit oraler östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie bei postmenopausalen Frauen (Fpost); hGH human growth hormone, mittlerer schwarzer Balken = Median, Kreis = Wert ist mehr als 1,5 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt, Sternchen = Wert ist mehr als 3 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt

Zwischen den in Abbildung 1 gezeigten Probandinnengruppen zeigen sich hochsignifikante Unterschiede in der hGHN-Verteilung (Kruskal-Wallis-Test,  $p < 0.01$ ).

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig. <sup>a</sup>
Fpre_FP-Fpre-Pop	2.150	13.670	.157	<b>.875</b>	<b>1.000</b>
Fpre_FP-Fpre_LP	-6.293	12.954	-.486	<b>.627</b>	<b>1.000</b>
Fpre-Pop-Fpre_LP	-4.143	12.606	-.329	<b>.742</b>	<b>1.000</b>

Tabelle 5: Vergleich hGHN zwischen Zyklusphasen bei prämenopausalen Frauen (Fpre) - FP-Follikelphase, POP-periovulatorische Phase, LP-Lutealphase, Sig = Signifikanz, Korr. Sig. = korrigierte Signifikanz nach Bonferroni

Beim Vergleich der verschiedenen Menstruationszyklusphasen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (Tab.3). Daher werden die prämenopausalen Frauen in den verschiedenen Zyklusphasen zu einer Gesamtgruppe (Fpre) zusammengefügt.

Gruppen	Teststatistik	Std. Fehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig. <sup>a</sup>
Fpost-Fpre	-17.671	7.479	-2.363	<b>.018</b>	<b>.054</b>
Fpost-Fpre-oc	-35.247	7.330	-4.809	<b>.000</b>	<b>.000</b>
Fpre-Fpre-oc	17.576	7.330	2.398	<b>.016</b>	<b>.049</b>

*Tabelle 6: Vergleich hGHN zwischen Fpre, Fpreoc, Fpost - prämenopausale Frauen ohne orale Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc), postmenopausale Frauen (Fpost)*

Hochsignifikante Unterschiede zeigen sich zwischen der Gruppe Fpre-oc und Fpost (Tab.3). Es ergibt sich folgende Rangfolge:

	Fpre,Fpre-oc,Fpost	N	Mittlerer Rang
<b>hGHN</b>	Fpost	35	36.37
	Fpre	35	54.04
	Fpre-oc	38	71.62

*Tabelle 7: hGHN Rangfolge von Fpre, Fpre-oc, Fpost - prämenopausale Frauen ohne orale Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie postmenopausale Frauen (Fpost), hGHN human growth hormone nadir, N Anzahl, ermittelt mit dem Mann-Whitney-U-Test*

Die höchsten hGHN Werte finden sich bei den prämenopausalen Probandinnen mit Pilleneinnahme, die niedrigsten bei den postmenopausalen Probandinnen (Tab.5).

#### 4.2.1 Ausreißer

Ermittelt man nun die hGHN in den drei Probandinnengruppen mit der neu definierten Gruppe Fpre, stellen sich die Werte, wie folgt, graphisch dar.

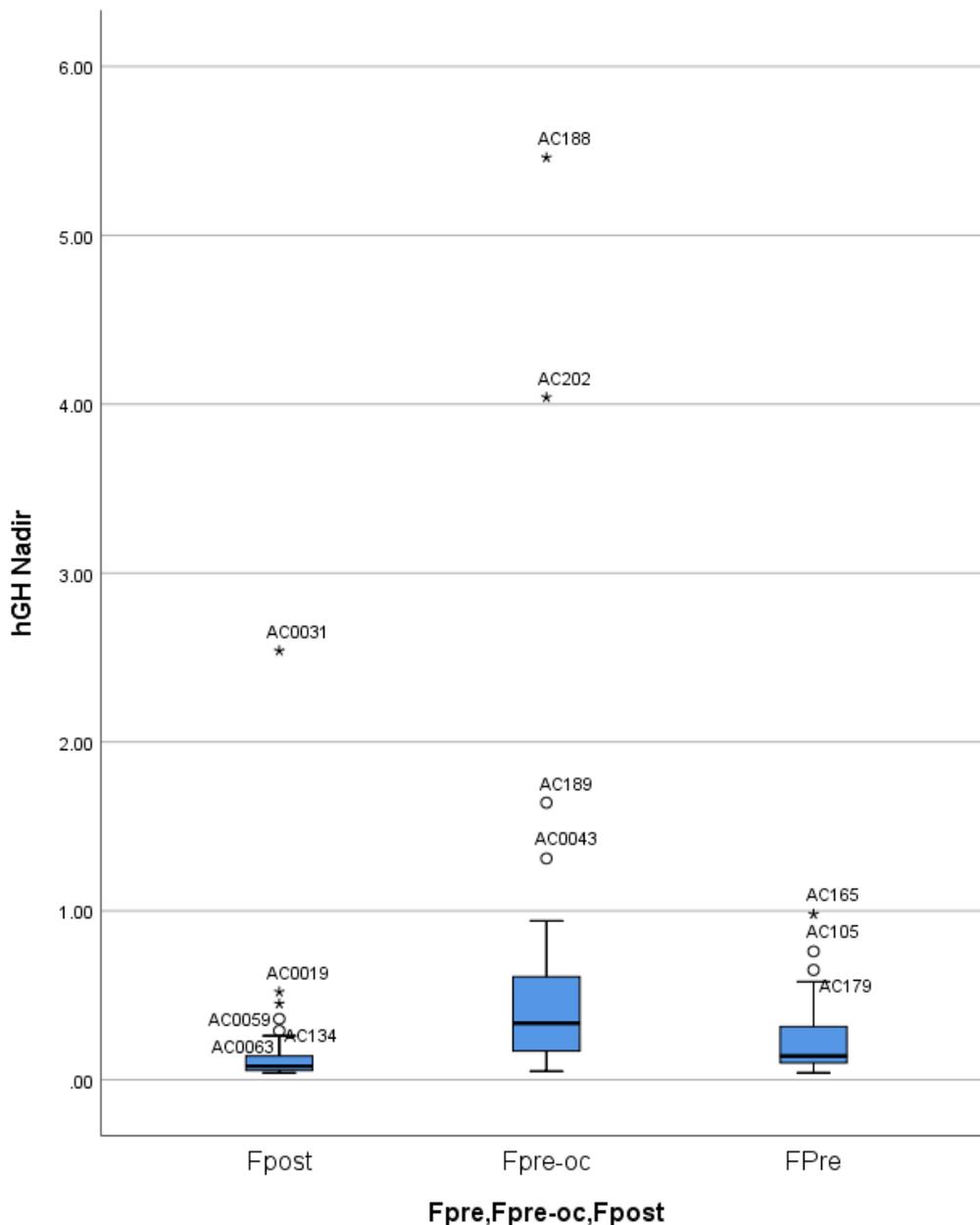


Abbildung 4: hGHN Ausreißer in Fpre, Fpost, Fpreoc - prämenopausale Frauen ohne orale Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie postmenopausalen Frauen (Fpost), Kreis: leichte Ausreißer (Wert ist mehr als 1,5 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt), Sternchen: extreme Ausreißer (Wert ist mehr als 3 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt), hGHN human growth hormone nadir in ug/L

In den drei neu definierten Probandinnengruppen finden sich sechs extreme Ausreißer, d.h. der hGHN dieser Probandinnen weicht mehr als drei Standardabweichungen vom Mittelwert dieser Gruppe ab. Von diesen extremen Ausreißern finden sich drei in der Gruppe der postmenopausalen Frauen, zwei in der Gruppe der prämenopausalen Frauen mit und eine in der Gruppe der prämenopausalen Frauen ohne Pilleneinnahme.

Pat.ID	BMI	Körperfett- masse in %	MW_Glukose	hGHN	IGF-I_T0	Östradiol	LH	FSH	MW_Insulin	ISI Matsuda
AC019	23,3	31,1	111,5	0,52	245	14.9	44.6	136.7	78,88	3,45
AC031	24,1	34,1	140,75	2,54	131	10.7	19.5	94.9	119,9	1,74
AC059	19,3	31	175,5	0,45	93	35.3	69.4	114.6	39,85	4,65
AC165	24,4	32,2	102,5	0,98	216	53.6	8.80	7.55	54,68	4,97
AC188	20,3	15,3	77,5	5,46	139	13.7	<0.2	<0.25	16,98	13,02
AC202	21,9	20,1	98,75	4,04	143	<10.0	<0.2	<0.25	52,2	4,6

Tabelle 8: Merkmale der extremen Ausreißer

ACXXX anonymisierte Bezeichnungen für die jeweilige Probandin, BMI body mass index in  $\text{kg/m}^2$ , MW Glukose Mittelwert der Glukosekonzentration in  $\text{mg/dl}$  im Blut, hGHN human growth hormone nadir in  $\mu\text{g/L}$ , IGF-I\_T0 IGF-I Konzentration in  $\text{ng/mL}$  zum Zeitpunkt 0min im oGTT, Östradiol in  $\text{ng/L}$ , LH und FSH in  $\text{IU/L}$ , MW Insulin Mittelwert Insulin in  $\text{mU/L}$ , ISI Matsuda Insulin sensitivity index nach Matsuda

Auffällig an den beiden Probandinnen der Gruppe Fpreoc ist, dass beide einen sehr schlanken BMI sowie eine geringe Körperfettmasse vorweisen. Die Blutzuckerwerte während des oGTT sind niedrig. Der höchste Blutzuckerwert während des oGTT wurde bei beiden Probandinnen zum Zeitpunkt  $t = 30\text{min}$  gemessen (Glukose\_30 = 117 und 88  $\text{mg/dl}$ ). Die Östradiol- sowie LH- und FSH-Konzentrationen liegen ebenfalls weit unter dem Durchschnitt der entsprechenden Gruppe.

Die prämenopausale Probandin ohne Pilleneinnahme liegt mit ihrem BMI und ihrer Körperfettmasse über dem Durchschnitt ihrer Gruppe. Allerdings ist die Östradiolkonzentration wie bei den anderen Probandinnen im Vergleich zur entsprechenden Gruppe stark erniedrigt. Die beiden postmenopausalen Probandinnen weisen ebenfalls einen erniedrigten BMI sowie einen niedrigeren prozentualen Körperfettanteil als ihre Vergleichsgruppe auf. Auch bei diesen beiden Ausreißern sind die Östradiolkonzentrationen sehr niedrig (Tab. 1 und 6).

#### 4.2.2 Einflussgrößen

Im Folgenden wird untersucht, ob die Parameter Alter, BMI, Pilleneinnahme sowie die Prolaktinkonzentration Einfluss auf den hGHN haben.

Zuerst werden die Kategorien, z.B. BMI-Kategorien „normal-, übergewichtig und adipös“, je nach sinnvoller Fallzahlgröße innerhalb der Einflussgrößen, wie z.B. BMI, festgelegt. Zwischen den verschiedenen Gruppen wird auf signifikante Unterschiede getestet und bei ausreichendem Signifikanzniveau eine Rangfolge ermittelt. Somit kann eine Tendenz angegeben werden.

Diese Tendenzen werden mit Korrelationen überprüft. Letztendlich wird mittels einer multivariaten Regressionsanalyse ermittelt, ob die einzelnen Variablen auch unabhängig voneinander einen Einfluss auf hGHN zeigen.

##### 4.2.2.1 BMI

In den einzelnen Probandinnen- und BMI-Gruppen ergeben sich folgende Fallzahlen.

		BMI-Gruppe			
		<25	25-30	>30	Gesamt
Fpre	Anzahl	31	3	1	35
	%	88.6%	8.6%	2.8%	100.0%
Fpost	Anzahl	15	11	9	35
	%	42.9%	31.4%	25.7%	100.0%
Fpre-oc	Anzahl	29	7	2	38
	%	76.3%	18.4%	5.3%	100.0%
Gesamt	Anzahl	75	21	12	108
	%	69.4%	19.4%	11.1%	100.0%

*Tabelle 9: Fallzahlen in den einzelnen BMI-Kategorien von Fpre, Fpreoc, Fpost - prämenopausale Frauen ohne orale Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie postmenopausalen Frauen (Fpost), % = prozentualer Anteil innerhalb der Probandinnengruppe, BMI body mass index in kg/m<sup>2</sup>*

Aufgrund zu kleiner Gesamtfallzahl in der BMI Gruppe >30 kg/m<sup>2</sup> (N=12) wurden zwei neue BMI Kategorien festgelegt: BMI <25 kg/m<sup>2</sup> (normalgewichtig) und BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup> (übergewichtig).

		BMI Klasse		
		<25	≥25	Gesamt
Fpre	Anzahl	31	4	35
	%	88.6%	11.4%	100.0%
Fpost	Anzahl	15	20	35
	%	42.9%	57.1%	100.0%
Fpre-oc	Anzahl	29	9	38
	%	76.3%	23.7%	100.0%
Insgesamt	Anzahl	75	33	108
	%	69.4%	30.6%	100.0%

*Tabelle 10: Fallzahlen in den neuen BMI-Kategorien von Fpre, Fpreoc, Fpost - prämenopausale Frauen ohne orale Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie postmenopausalen Frauen (Fpost), % = prozentualer Anteil innerhalb der Probandinnengruppe, BMI body mass index in kg/m<sup>2</sup>*

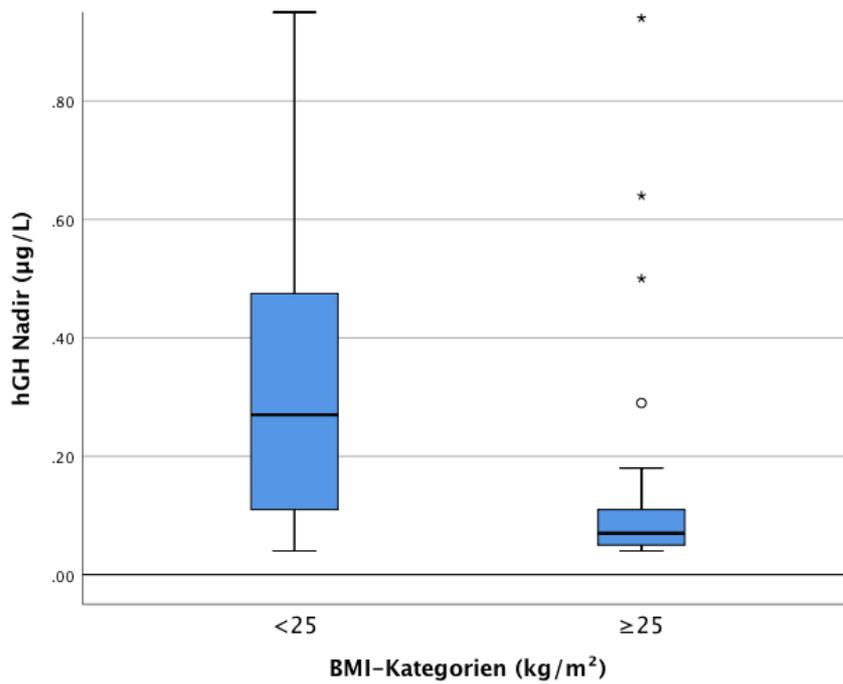


Abbildung 5: hGHN in den BMI-Kategorien

BMI body mass index, Kreis: leichte Ausreißer (Wert ist mehr als 1,5 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt), Sternchen: extreme Ausreißer (Wert ist mehr als 3 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt), hGHN human growth hormone nadir in ug/L

	BMI Klasse	N	Mittlerer Rang
hGH Nadir	<25	75	64.37
	≥25	33	32.06
	Gesamt	108	

Tabelle 11: hGHN in den BMI-Kategorien

In der Gruppe BMI <25 kg/m² liegen signifikant höhere hGHN-Werte vor als in der Gruppe BMI ≥25 kg/m² (Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0.01$ ). Der Mittelwert in der Gruppe BMI <25kg/m² beträgt 0,46 (SD= 0,81; Min-Max 0,04-5,46), in der Gruppe BMI ≥25 kg/m² 0,14 (SD= 0,19; Min-Max 0,04-0,95).

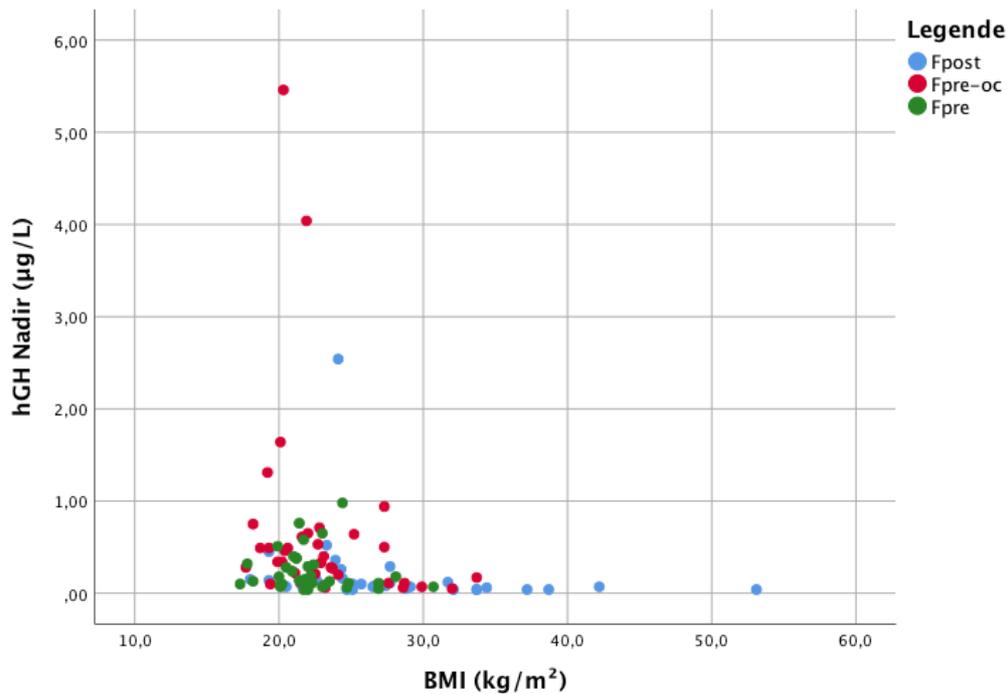


Abbildung 6: Korrelation von BMI und hGHN aller Probandinnen  
- prämenopausale Frauen ohne orale Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie postmenopausalen Frauen (Fpost)

#### 4.2.2.2 Alter

In den einzelnen Probandinnen- und Altersgruppen ergeben sich folgende Fallzahlen.

		Altersgruppe		Gesamt
		≤ 29	>29	
Fpre	Anzahl	22	13	35
	% innerhalb von	62.9%	37.1%	100.0%
	Geschlechtsgruppe			
Fpost	Anzahl	0	35	35
	% innerhalb von	0.0%	100.0%	100.0%
	Geschlechtsgruppe			
Fpre-oc	Anzahl	33	5	38
	% innerhalb von	86.8%	13.2%	100.0%
	Geschlechtsgruppe			
Gesamt	Anzahl	55	53	108
	% innerhalb von	50.9%	49.1%	100.0%
	Geschlechtsgruppe			

Tabelle 12: Fallzahlen in den Altersklassen von Fpre, Fpre-oc, Fpost  
- prämenopausale Frauen ohne orale Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie postmenopausalen Frauen (Fpost)

Es zeigen sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen (Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0.01$ ).

	Altersklassen	N	Mittlerer Rang
hGH Nadir	≤ 29	55	67.33
	> 29	53	41.19

Tabelle 13: hGHN in den Altersklassen  
hGH human growth hormone, N Anzahl

In der jüngeren Altersgruppe bis 29 Jahre liegen niedrigere hGHN Werte vor. Der Mittelwert in der Altersgruppe bis 29 Jahre liegt bei 0,52 (SD= 0,9; Min-Max 0,04-5,46), in der Altersgruppe älter als 29 Jahre bei 0,2 (SD= 0,37; Min-Max 0,04-2,54).

#### 4.2.2.3 Einnahme oraler Kontrazeption

In den beiden Probandinnengruppen prämenopausaler Frauen mit und ohne Pilleneinnahme ergeben sich folgende Fallzahlen.

	Pille	N	Mittlerer Rang
hGH Nadir	Fpre	35	30.20
	Fpre-oc	38	43.26

Tabelle 14: hGHN bei Fpre und Fpre-oc  
- prämenopausale Frauen ohne orale Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) hGH human growth hormone, N Anzahl

In der Gruppe der prämenopausalen Frauen mit Pilleneinnahme liegen signifikant höhere hGHN Werte vor als in der Gruppe der prämenopausalen Frauen ohne Pilleneinnahme (Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0.05$ , Tab. 12).

#### 4.2.2.4 weitere potentielle Einflussgrößen

Abgesehen von den bisher auch in anderen Veröffentlichungen angenommenen Einflussgrößen werden weitere Parameter auf ihren potentiellen Einfluss auf hGHN getestet.

	Einflussgröße		hGH Nadir
Spearman-Rho	Östradiol	Korrelationskoeffizient	-.192
		Sig. (2-seitig)	.053
		N	102
LH	LH	Korrelationskoeffizient	-.369**
		Sig. (2-seitig)	.000
		N	102
FSH	FSH	Korrelationskoeffizient	-.308**
		Sig. (2-seitig)	.002
		N	100
Progesteron	Progesteron	Korrelationskoeffizient	.153
		Sig. (2-seitig)	.115
		N	107

Prolaktin	Korrelationskoeffizient	.170
	Sig. (2-seitig)	.079
	N	108
ISI	Korrelationskoeffizient	.301**
	Sig. (2-seitig)	.002
	N	108

Tabelle 15: Korrelationen zwischen verschiedenen Einflussgrößen und hGHN  
hGH human growth hormone, ISI Insulin Sensitivity Index, Sig. Signifikanz, N Anzahl

Es zeigt sich, dass LH und FSH einen signifikanten negativen Zusammenhang mit hGHN aufweisen. Je höher die Konzentration der hypophysären Hormone ist, desto niedriger wird hGHN. Auch zwischen ISI und hGHN kann ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden: Je höher der ISI, desto höher ist auch hGHN.

#### 4.2.2.5 Zusammenfassung

		Prolaktin	Alter	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
Spearman-Rho	hGH Nadir	Korrelationskoeffizient	.170	-.410**	-.466**
		Sig. (2-seitig)	.079	.000	.000
		N	108	108	108

Tabelle 16: Korrelationen zwischen Alter, BMI, Prolaktin und hGHN

In der Korrelation nach Spearman zeigen sich folgende signifikante Zusammenhänge: Je höher das Alter ist, desto niedriger ist der hGHN. Je höher der BMI ist, desto niedriger ist der hGHN. Ein Einfluss des Prolaktins auf den hGHN ist nicht nachweisbar.

Nun wird mittels Regression untersucht, ob auch im multivariaten Fall - bei gleichzeitiger Berücksichtigung mehrerer Einflussgrößen - noch Signifikanzen bestehen.

Unabhängige Variablen	Koeffizienten		Signifikanz
	Nicht standardisierte Koeffizienten	Standardisierte Koeffizienten	
	Regressionskoeffizient B	Betagewicht	
(Konstante)	.535		.177
Prolaktin	.000	-.112	.291
Alter	-.005	-.058	.609
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-.048	-.364	.001
Pille	.312	.352	.003

abhängige Variable: hGHN

Tabelle 17: Regressionsanalyse verschiedener Einflussgrößen auf hGHN  
Regressionskoeffizient B gibt den absoluten Einfluss der unabhängigen Variable auf den hGHN an, Betagewicht gibt die relative Stärke zwischen den unabhängigen und der abhängigen Variable an, Signifikanz <0,05 zeigt an, dass ein linearer Zusammenhang zwischen den unabhängigen und der abhängigen Variable besteht

Hochsignifikanten Einfluss auf den hGHN haben demnach BMI und Pilleneinnahme ( $p < 0.01$ ). Der vorher indizierte Einfluss des Alters mittelt sich nun heraus.

### 4.2.3 Cut-off-Werte hGHN

Nimmt man nun als vorgeschlagenen Cut-off-Wert die 95% Perzentile, ergeben sich folgende Grenzwerte:

		Geschlechtsgruppe		
		Fpre	Fpost	Fpre-oc
hGH Nadir	Perzentil 95	.76	.52	4.04

Tabelle 18: 95% Perzentile von hGHN in Fpre, Fpreoc, Fpost - prämenopausale Frauen ohne orale Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie postmenopausalen Frauen (Fpost)

Im Anschluss wird geprüft, wie viele der gesunden Probanden als falsch-positiv klassifiziert werden würden, wenn man den alten Cut-off- Werte von 0,4 ug/L und die in Tabelle 16 neu berechneten Cut-off Werte auf die Probandenpopulation anwendet.

		hGHN (neue Grenzwerte, Cut-off >95%)			
		negativ ( $\leq 95\%$ )	positiv (>95%)	Gesamt	
hGHN (aktueller Grenzwert, 0.4ug/L)	negativ ( $\leq 0.4$ )	Anzahl	84	0	84
		%	100.0%	0.0%	100.0%
0.4ug/L)	positiv (> 0.4)	Anzahl	22	2	24
		%	91.7%	8.3%	100.0%
Gesamt		Anzahl	106	2	108
		%	98.1%	1.9%	100.0%

Tabelle 19: >95%Perzentile als neuen Cut-off von hGHN  
Negativ = der Patient wird mittels hGH-Messung im oGTT als gesund klassifiziert, Positiv = der Patient wird mittels hGH-Messung im oGTT als krank klassifiziert  
% = prozentualer Anteil, der innerhalb dieser Gruppe als positiv klassifiziert wird

Mit den alten Cut-off Werten von 0,4 ug/L würden 24 der 108 gesunden Frauen als falsch-positiv eingestuft werden. Wählt man den neuen Cut-off bei >95% Perzentile, würden 2 der 108 Probandinnen (1,9%) in die Kategorie falsch-positiv eingeordnet werden.

		hGHN (neue Grenzwerte, Cut-off $\geq 95\%$ )			
		negativ (<95%)	positiv ( $\geq 95\%$ )	Gesamt	
hGHN (aktueller Grenzwert, 0.4ug/L)	negativ ( $\leq 0.4$ )	Anzahl	84	0	84
		%	100.0%	0.0%	100.0%
0.4ug/L)	positiv (> 0.4)	Anzahl	17	7	24
		%	70.8%	29.2%	100.0%
Gesamt		Anzahl	101	7	108
		%	93.5%	6.5%	100.0%

Tabelle 20:  $\geq 95\%$  Perzentile als neuen Cut-off von hGHN  
Negativ = der Patient wird mittels hGH-Messung im oGTT als gesund klassifiziert, Positiv = der Patient wird mittels hGH-Messung im oGTT als krank klassifiziert

% = prozentualer Anteil, der innerhalb dieser Gruppe als positiv klassifiziert wird

Legt man den Cut-off bei  $\geq 95\%$  Perzentile fest, würde bei mehr Probanden (n=7, 6,5%) fälschlicherweise eine Akromegalie diagnostiziert werden.

#### 4.2.3.1 Berücksichtigung des BMIs

Da sich ein signifikanter Einfluss der Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie des BMIs auf den hGHN gezeigt hat, werden diese beiden Faktoren in der folgenden Tabelle zusammengetragen. Es ergeben sich folgende Grenzwerte.

			BMI-Kategorie	
			<25	$\geq 25$
			Geschlechtsgruppe	Geschlechtsgruppe
hGH Nadir	Fpre	Perzentil 95	.76	.18
	Fpost	Perzentil 95	2.54	.21
	Fpre-oc	Perzentil 95	4.04	.94

Tabelle 21: 95% Perzentile des hGHN der BMI-Kategorien in Fpre, Fpre-oc, Fpost - prämenopausale Frauen ohne orale Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie postmenopausalen Frauen (Fpost)

#### 4.2.3.2 Ausschluss der extremen Ausreißer

Es folgen die 95%-Perzentile unter Ausschluss der extremen Ausreißer.

		Geschlechtsgruppe		
		Fpre	Fpost	Fpre-oc
hGH Nadir	Perzentil 95	.65	.29	1.31

Tabelle 22: 95% Perzentile des hGHN unter Ausschluss der Ausreißer

Im Anschluss wird geprüft, wie viele der gesunden Probanden als falsch-positiv klassifiziert werden würden, wenn man die in Tabelle 20 neu berechneten Cut-off Werte unter Ausschluss der extremen Ausreißer auf die Probandenpopulation anwendet.

		hGHN (neue Grenzwerte, Cut-off >95%)			
		negativ ( $\leq 95\%$ )	positiv (>95%)	Gesamt	
hGHN (aktueller Grenzwert, 0.4ug/L)	negativ ( $\leq 0.4$ )	Anzahl	83	1	84
		%	98,8%	1,2%	100,0%
	positiv (> 0.4)	Anzahl	17	7	24
		%	70,8%	29,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	100	8	108
		%	92,6%	7,4%	100,0%

Tabelle 23: >95%Perzentile als neuen Cut-off von hGHN  
Negativ = der Patient wird mittels hGH-Messung im oGTT als gesund klassifiziert, Positiv = der Patient wird mittels hGH-Messung im oGTT als krank klassifiziert  
% = prozentualer Anteil, der innerhalb dieser Gruppe als positiv klassifiziert wird

Wählt man den neuen Cut-off bei >95% Perzentile, würden 8 der 108 Probandinnen (7,4%) in die Kategorie falsch-positiv eingeordnet werden.

		hGHN (neue Grenzwerte, Cut-off $\geq 95\%$ )			
		negativ (< 95%)	positiv ( $\geq 95\%$ )	Gesamt	
hGHN (aktueller Grenzwert, 0.4 $\mu\text{g/L}$ )	negativ ( $\leq 0.4$ )	Anzahl	82	2	84
		%	97,6%	2,4%	100,0%
	positiv (> 0.4)	Anzahl	13	11	24
		%	54,2%	45,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	95	13	108
		%	88,0%	12,0%	100,0%

Tabelle 24:  $\geq 95\%$  Perzentile als neuen Cut-off von hGHN

Negativ = der Patient wird mittels hGH-Messung im oGTT als gesund klassifiziert, Positiv = der Patient wird mittels hGH-Messung im oGTT als krank klassifiziert

% = prozentualer Anteil, der innerhalb dieser Gruppe als positiv klassifiziert wird

Legt man den Cut-off bei  $\geq 95\%$  Perzentile fest, würde bei mehr Probanden ( $n=13$ , 12%) fälschlicherweise eine Akromegalie diagnostiziert werden.

Es folgen die Grenzwerte unter Ausschluss der extremen Ausreißer unterteilt in die beiden BMI-Kategorien normal- und übergewichtig.

			BMI-Kategorie	
			<25	$\geq 25$
			Geschlechtsgrup	Geschlechtsgrup
			pe	pe
hGH Nadir	Fpre	Perzentil 95	.65	.18
	Fpost	Perzentil 95	.36	.21
	Fpre-oc	Perzentil 95	1.31	.94

Tabelle 25: 95% Perzentile des hGHN unter Ausschluss der Ausreißer in den BMI-Kategorien

#### 4.2.3.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend finden sich vorläufig folgende Grenzwerte für den hGHN, die für die drei Probandinnengruppen prämenopausale Frauen mit und ohne Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption sowie postmenopausale Frauen vorgeschlagen wurden. Diese können, falls gewünscht, weiter nach BMI-Kategorie unterteilt werden. Alle Grenzwerte sind unter dem Ausschluss der extremen Ausreißer (o.A.) ebenfalls aufgelistet.

	Fpre	Fpre-oc	Fpost
Anzahl	35(32.4%)	38 (35.2%)	35(32.4%)
hGHN	0.24 ± 0.22 (0.76) - o.A:(0.65)	0.63 ± 1.05 (4.04) - o.A:(1.31)	0.19 ± 0.42 (0.52) - o.A:(0.29)
BMI <25	0.26 ± 0.23 (0.76) - o.A:(0.65)	0.74 ± 1.18 (4.04) - o.A:(1.31)	0.35 ± 0.62 (2.54) - o.A:(0.36)
BMI ≥25	0.1 ± 0.06 (0.18) - o.A:(0.18)	0.29 ± 0.32 (0.94) - o.A:(0.94)	0.08 ± 0.06 (0.21) - o.A:(0.21)

Tabelle 26: zusammenfassende Cut-off-Werte des hGHN

- prämenopausale Frauen ohne orale Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie postmenopausalen Frauen (Fpost),

hGHN human growth hormone nadir in ug/L, BMI body mass index in kg/m<sup>2</sup>

Mittelwert ± Standardabweichung (Cut-off-Wert) – o.A.: (Cut-off-Wert ohne Ausreißer)

## 4.2.4 oGTT

### 4.2.4.1 Glukosestatus der Probandinnen

	Glukose 0	Glukose 30	Glukose 60	Glukose 90	Glukose 120	Glukose 180
<b>Fpre_FP</b>	88 ± 9	139 ± 16	122 ± 20	104 ± 16	99 ± 16	78 ± 20
<b>Fpre_POP</b>	91 ± 5	142 ± 30	126 ± 29	101 ± 26	97 ± 21	78 ± 23
<b>Fpre_LP</b>	88 ± 5	133 ± 27	121 ± 34	103 ± 33	99 ± 24	87 ± 24
<b>Fpre-oc</b>	86 ± 7	134 ± 25	117 ± 39	104 ± 28	104 ± 22	85 ± 22
<b>Fpost</b>	95 ± 8	161 ± 24	148 ± 43	133 ± 40	123 ± 35	87 ± 25
<b>Insgesamt</b>	90 ± 8	144 ± 27	129 ± 40	113 ± 35	109 ± 28	85 ± 23

Tabelle 27: Glukosekonzentration zu den einzelnen Zeitpunkten von Fpre, Fpre-oc, Fpost

- prämenopausale Frauen ohne östrogenhaltige Kontrazeption (Fpre) in den verschiedenen Zyklusphasen (FP-Follikelphase, POP-periovulatorische Phase, LP-Lutealphase), mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie postmenopausale Frauen (Fpost), angegeben sind je Mittelwert ± Standardabweichung

In Tabelle 23 sieht man den Blutzucker in den einzelnen Probandinnengruppen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten, an denen getestet wurde. Der Nüchtern-Blutzucker zum Zeitpunkt 0 liegt im Mittel bei ungefähr 90 mg/dl. Innerhalb der ersten halben Stunde steigt der Blutzucker am stärksten an, erreicht sein Maximum in der 30. Minute und fällt anschließend wieder ab. Die Endkonzentration nach 3 Stunden liegt dabei im Schnitt unter der Nüchtern-Konzentration. Die Gruppe der postmenopausalen Frauen weist zu allen Zeitpunkten die höchste Glukosekonzentration auf.

Definiert nach den Kriterien der ADA (siehe S. 23) ergeben sich in den einzelnen Untergruppen folgende Häufigkeiten.

Glukose-Gruppe	Gesamt
----------------	--------

			NGT	IFG	IGT	IFG+IGT	T2D	
Geschlechtsgruppe	Fpre	Anzahl	33	1	1	0	0	35
		%	94.3%	2.8%	2.8%	0.0%	0.0%	100.0%
	Fpost	Anzahl	19	6	5	4	1	35
		%	54.3%	17.1%	14.3%	11.4%	2.9%	100.0%
	Fpre-oc	Anzahl	35	1	1	1	0	38
		%	92.1%	2.6%	2.6%	2.6%	0.0%	100.0%
Gesamt		Anzahl	87	8	7	5	1	108
		%	80.6%	7.4%	6.5%	4.6%	0.9%	100.0%

*Tabelle 28: Fallzahlen in den Glukosegruppen von Fpre, Fpreoc, Fpost - prämenopausale Frauen ohne östrogenhaltige Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie postmenopausale Frauen (Fpost) NGT normal glucose tolerance, IFG impaired fasting glucose, IGT impaired glucose tolerance, T2D Diabetes mellitus Typ 2  
% = prozentualer Anteil innerhalb der jeweiligen Probandinnengruppe*

Über 90% der prämenopausalen Frauen mit und ohne Pille weisen eine normale Glukosetoleranz auf. Bei keiner wurde ein Diabetes Typ 2 festgestellt. Allein in der Gruppe der postmenopausalen Frauen weisen knapp die Hälfte der Frauen eine Störung des Glukosestoffwechsels auf (45,7%), wobei nur bei einer Probandin ein manifester Diabetes Typ 2 diagnostiziert wurde.

#### 4.2.4.2 hGH Konzentration

Wichtig für die richtige Diagnosestellung Akromegalie ist die richtige Methodik. Im Folgenden wird überprüft, zu wie vielen und an welchen Zeitpunkten die hGH-Konzentration gemessen werden muss, damit der hGHN erfasst wird.

Es zeigen sich folgende hGHN in den einzelnen Untergruppen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

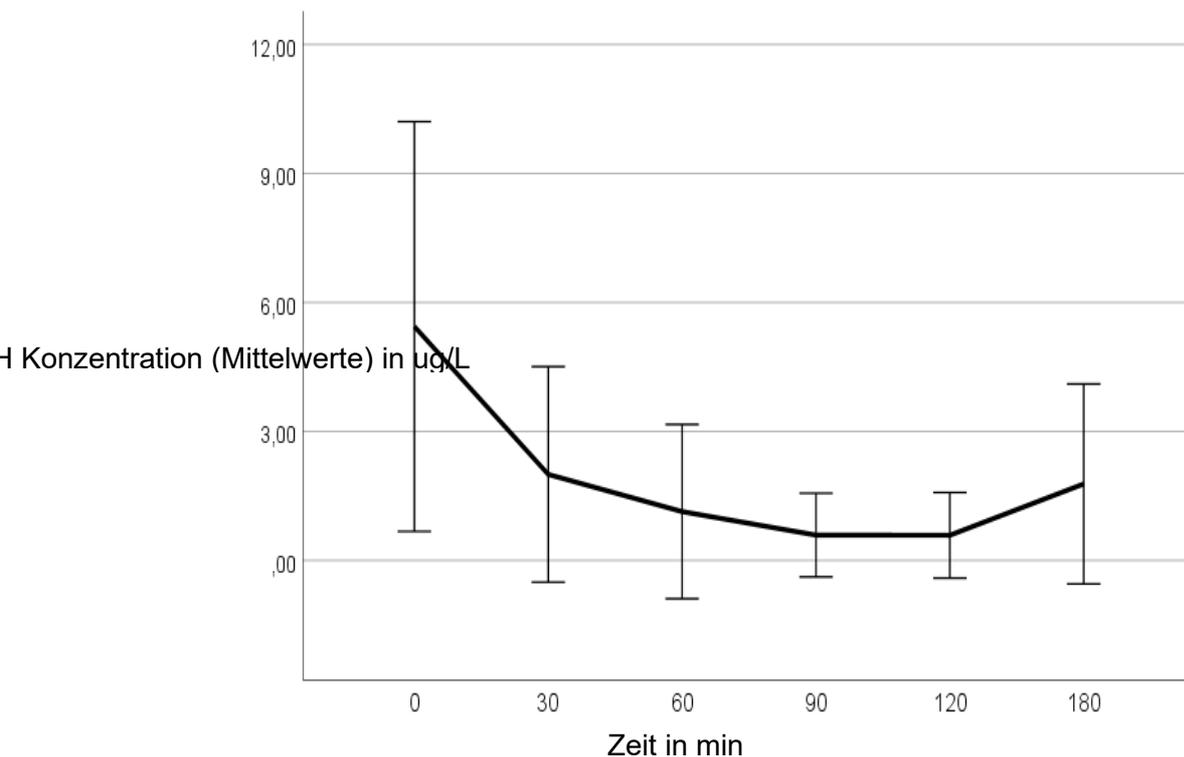


Abbildung 7: hGH Konzentration zu unterschiedlichen Zeitpunkten  
hGH human Growth Hormone, Fehlerbalken +/- eine Standardabweichung

Wie man dem Graphen in Abbildung 4 entnehmen kann, sinkt die hGH Konzentration in der ersten halben Stunde des oGTT von einer mittleren hGH Konzentration von 5,44 µg/L um mehr als 3 µg/L ab. Die hGH Konzentration sinkt in den folgenden 1,5 Stunden immer weiter ab. In der darauffolgenden Stunde - von der 120. bis zur 180. Minute - nimmt die Konzentration wieder zu, bleibt aber unterhalb der des 30min-Wertes.

	Keine Übereinstimmung		Übereinstimmung	
	Anzahl		Anzahl	
ohne_0	0	108		
ohne_30	2	106		
ohne_60	4	104		
ohne_90	25	83		
ohne_120	42	66		
ohne_180	16	92		
base_120_180	31	77		

Tabelle 29: Überlegung, an welchen Zeitpunkten hGHN-Erfassung

Für die Testung werden die hGHN aller 108 Probandinnen gesammelt betrachtet.

Lässt man die Messung zu den ersten drei Zeitpunkt (0, 30, 60 min) aus, stimmt der hGHN nur noch in 102 Fällen mit dem hGHN des Datensatzes, der alle Zeitpunkte berücksichtigt,

überein. Bei 6 Probandinnen wird ohne diese Messungen der eigentliche hGHN nicht erfasst. Der neue hGHN liegt somit höher und stimmt mit dem ursprünglich gemessenen Ergebnis nicht mehr überein. Wird die Messung zum Zeitpunkt 90. Minute ausgelassen, kommt man nur noch auf 83 der ursprünglichen hGHN-Werte.

Verzichtet man auf die Messung zum Zeitpunkt 120. und 180. Minute, stimmen die Werte in nur in je 66 und 92 Fällen überein. In 58 Fällen (53,7%) stimmt der hGHN nicht mit dem des gesammelten Datensatzes überein.

Wenn lediglich die drei Zeitpunkte: 0,120 und 180 verwendet werden, kommt man auf 77 Übereinstimmungen (s. Tab. 25).

Die folgende Graphik veranschaulicht, dass keine Korrelation zwischen basaler hGH Konzentration und dem hGHN bestehen.

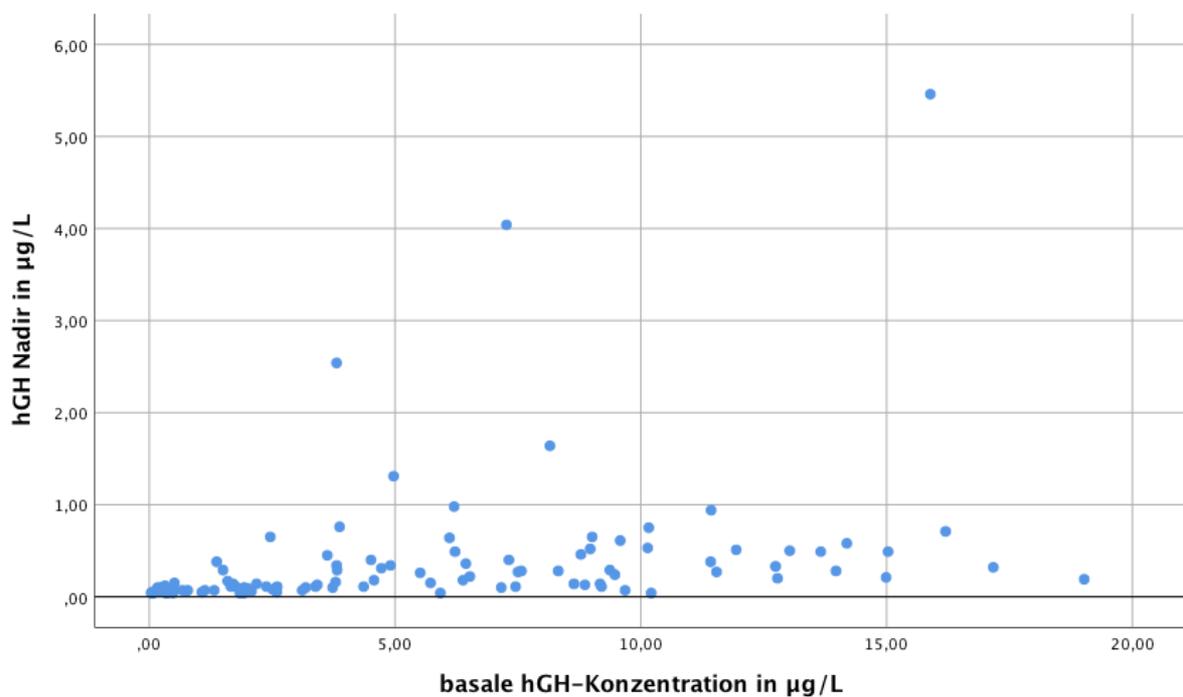


Abbildung 8: Korrelation der basalen hGH-Konzentration mit dem hGHN gezeigt sind die Werte aller 108 Probandinnen

### 4.3 IGF-I

Die IGF-I Konzentration wird im Gegensatz zu hGH nicht im supprimierten Zustand im oGTT sondern einmalig zu einem beliebigen Zeitpunkt gemessen, im Fall dieser Arbeit zum Zeitpunkt  $t=0$  min.

### 4.3.1 Einflussgrößen

Für IGF-I existieren bereits valide alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte [46]. Im Folgenden wird untersucht, ob die Parameter BMI sowie vor allem die Einnahme oraler Kontrazeption Einfluss auf die IGF-I-Konzentration haben. Da diese aber zum Teil altersabhängige Einflussgrößen sind, wird die Einflussgröße Alter ebenfalls betrachtet.

Zwischen den verschiedenen Gruppen wird auf signifikante Unterschiede getestet und bei ausreichendem Signifikanzniveau eine Rangfolge ermittelt. Somit kann eine Tendenz angegeben werden.

Letztendlich wird mittels einer multivariaten Regressionsanalyse ermittelt, ob die einzelnen Variablen auch unabhängig voneinander einen Einfluss auf IGF-I zeigen.

#### 4.3.1.1 Alter

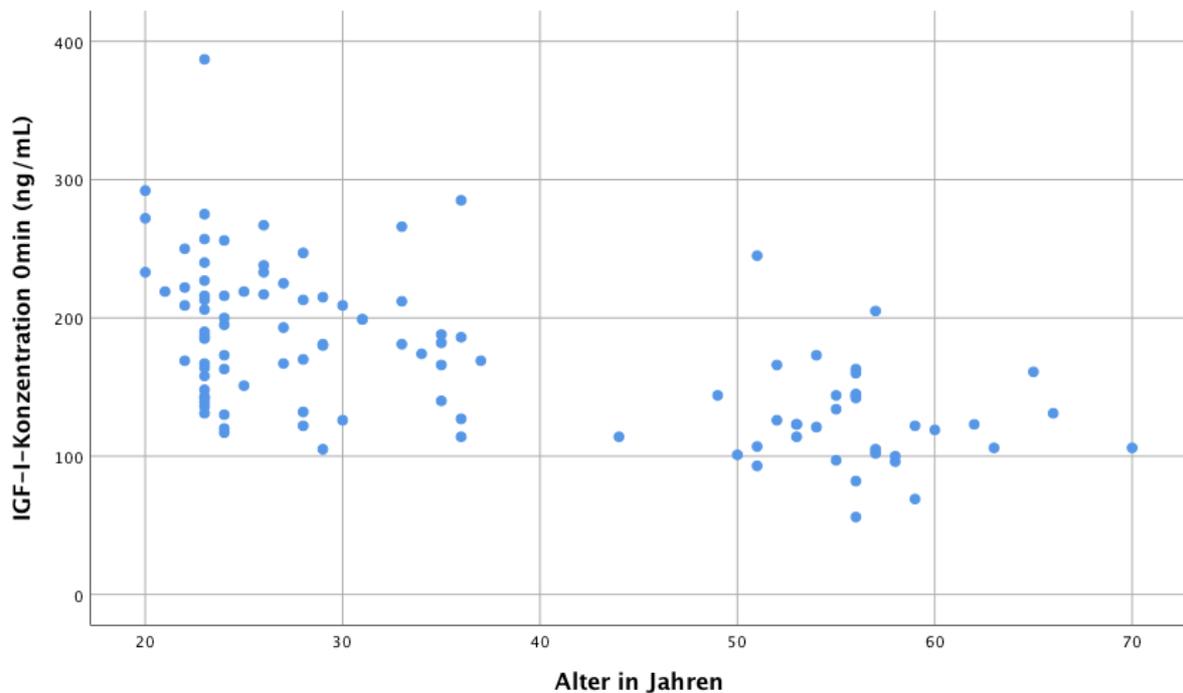


Abbildung 9: IGF-I Konzentrationen in Abhängigkeit des Alters

Betrachtet man Abbildung 7, so erkennt man eine Abnahme der IGF-I Konzentrationen bei ansteigendem Alter.

Obwohl nach Abbildung 7 eine Unterteilung bei ca. 40 Jahren ebenfalls sinnvoll gewesen wäre, wurden aufgrund der relativ kleinen Fallzahl dieser Studie und der Symmetrie zum hGH-Kapitel die zwei Alterskategorien ( $\leq 29$  Jahre und  $> 29$  Jahre) gewählt.

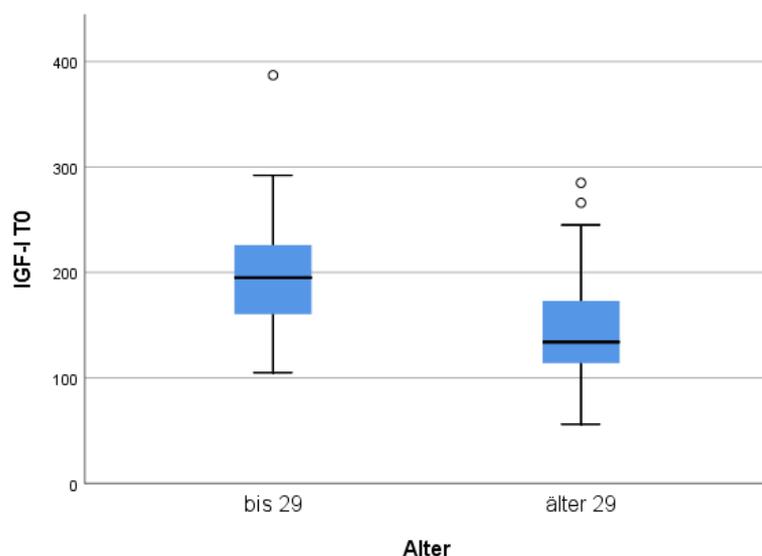


Abbildung 10: IGF-I Konzentration in Abhängigkeit der Altersklassen

	Altersklasse	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
IGF-I T0	bis 29	55	69.39	3816.50
	älter 29	53	39.05	2069.50

Tabelle 30: IGF-I bei Altersklassen  
N Anzahl

Der Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen ist signifikant (Mann-Whitney-U-Test,  $p < .001$ ). Die Jüngeren weisen entsprechend Abbildung 7 signifikant höhere IGF-I-Konzentrationen auf. Der Mittelwert in der Altersgruppe bis einschließlich 29 Jahre beträgt 197 (SD= 53; Min-Max 105-387), in der Altersgruppe älter als 29 Jahre 145 (SD= 47; Min-Max 56-285).

IGF-I T0					
Fpre,Fpre-oc,Fpost	Alter	MW	SD	Perzentil 2.5	Perzentil 97.5
Fpost	56 ± 4,6	127	37	56	245
Fpre-oc	25 ± 4,1	184	57	105	387
Fpre	28 ± 4,3	202	44	114	292

Tabelle 31: Kennzahlen und Alter in den Probandinnengruppen  
- prämenopausale Frauen ohne östrogenhaltige Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie postmenopausale Frauen (Fpost), MW Mittelwert, SD Standardabweichung

#### 4.3.1.2 BMI

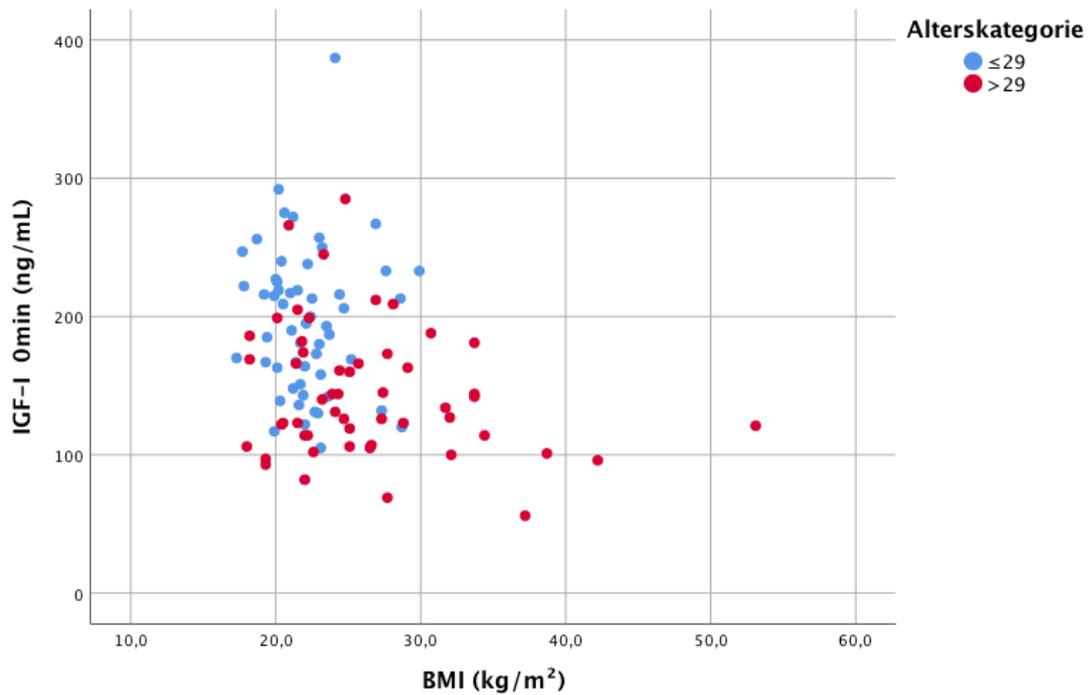
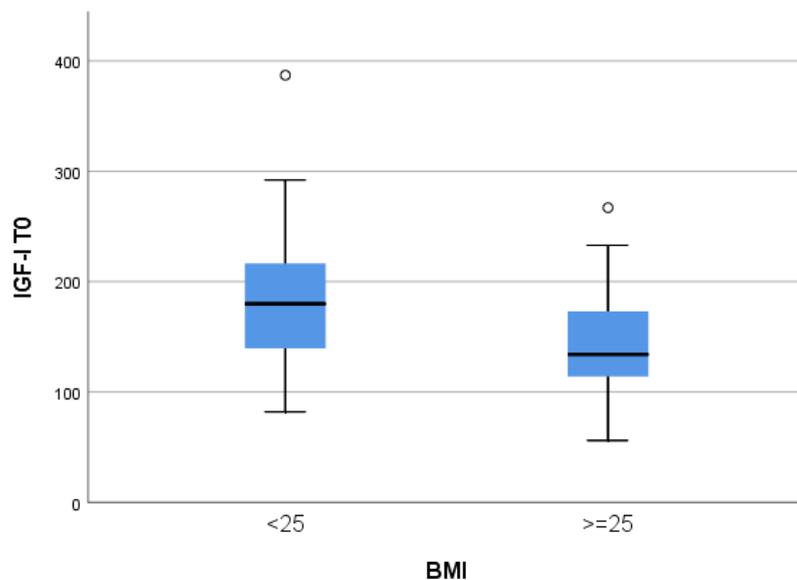


Abbildung 11: IGF-I Konzentrationen in Abhängigkeit des BMIs

In Abbildung 9 lässt sich eine geringe Abnahme der IGF-I Konzentration bei Zunahme des BMI vermuten. Jedoch scheint dieser Zusammenhang alterskorreliert aufzutreten, da der BMI vor allem bei den Probandinnen, die älter als 29 Jahre sind, erhöht ist.



	BMI Klasse	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
IGF-I T0	< 25	75	60.53	4539.50
	≥ 25	33	40.80	1346.50

Abbildung 12: Korrelation von BMI und basaler IGF-I-Konzentration in allen Probandinnen

BMI body mass index in  $\text{kg}/\text{m}^2$ , N Anzahl

Bei der Korrelation von BMI und basaler IGF-I Konzentrationen zeigen sich zunächst signifikante Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test,  $p < .001$ ). Die Probandinnen mit einem BMI  $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$  weisen signifikant niedrigere IGF-I Konzentrationen auf als jene mit einem BMI  $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ . Der Mittelwert der IGF-I Konzentration in der Gruppe BMI  $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$  liegt bei 147 (SD= 49, Min-Max 56-267), in der Gruppe BMI  $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$  182 (SD= 56; Min-Max 82-387).

#### 4.3.1.3 Einnahme oraler Kontrazeption

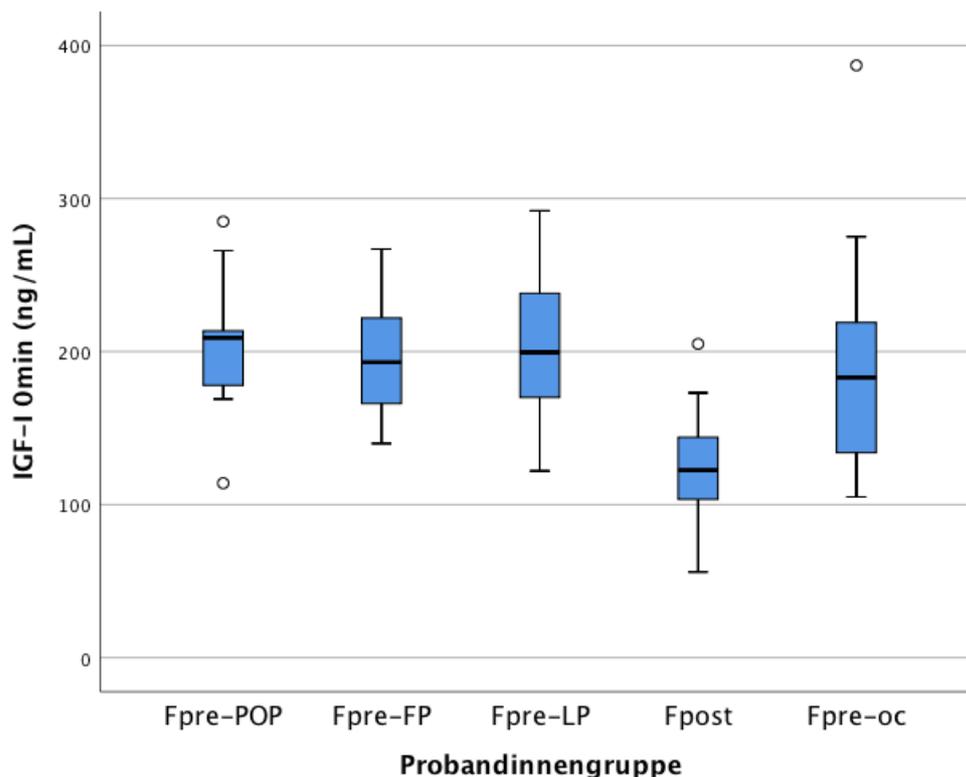


Abbildung 13: basale IGF-I Konzentration in den jeweiligen Probandinnengruppen – bei prämenopausalen Frauen (Fpre) in den verschiedenen Menstruationszyklusphasen (FP-Follikelphase, POP-periovulatorische Phase, LP-Lutealphase) bei prämenopausalen Frauen mit oraler östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie bei postmenopausalen Frauen (Fpost); IGF-I Insulin-Like-Growth-Factor I, mittlerer schwarzer Balken = Median, Kreis = Wert ist mehr als 1,5 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt

Es zeigen sich im Gegensatz zu hGHN keine extremen Ausreißer.

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig. <sup>a</sup>
Fpre FP-Fpre-Pop	1.145	13.684	.084	.933	1.000
Fpre FP-Fpre LP	-3.636	12.967	-.280	.779	1.000
Fpre-Pop-Fpre LP	-2.490	12.619	-.197	.844	1.000

Tabelle 32: Vergleich IGF-I in den Zyklusphasen

- FP-Follikelphase, POP-periovulatorische Phase, LP-Lutealphase, Sig =Signifikanz, Korr. Sig. = korrigierte Signifikanz nach Bonferroni

Zwischen den IGF-I-Werten der prämenopausalen Frauen in den verschiedenen Zyklusphasen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Diese drei Gruppen werden daher zu einer Gesamtgruppe der prämenopausalen Frauen (Fpre) zusammengelegt.

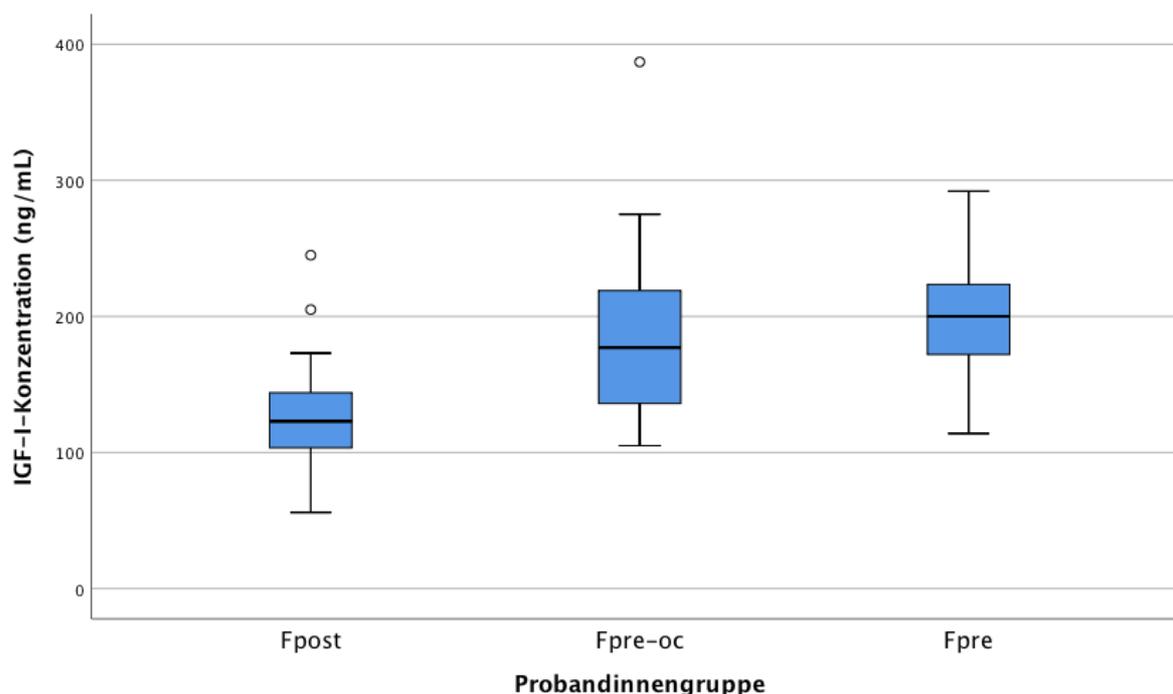


Abbildung 14: IGF-I Konzentration in den Probandinnengruppen

- prämenopausale Frauen ohne östrogenhaltige Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie postmenopausale Frauen (Fpost)

Die Kennzahlen zu den IGF-I Konzentrationen lauten, wie folgt:

Probandinnengruppe	Kennzahlen	
Fpost	MW ± SD	127 ± 37
	Min- Max	56 - 245
Fpre-oc	MW ± SD	184 ± 57
	Min- Max	105 - 387
Fpre	MW ± SD	202 ± 44
	Min- Max	114 - 292

Tabelle 33: Kennzahlen zu den IGF-I Konzentrationen in den Probandinnengruppen

- prämenopausale Frauen ohne östrogenhaltige Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie postmenopausale Frauen (Fpost)

MW Mittelwert SD Standardabweichung Min-Max Minimum-Maximum

Für die drei Probandinnengruppen wurden folgende Referenzintervalle berechnet. Die Intervallgrenzen wurden wie in vorherigen Studien bei der 2,5. und 97,5. Perzentile gewählt, um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen [46].

	Perzentil 2,5-97,5	Geschlechtsgruppe		
		Fpre	Fpost	Fpre-oc
IGF-I T0		114-292	56-245	105-387

Tabelle 34: Referenzintervall (2,5-97,5%-Perzentile) von IGF-I in Fpre, Fpreoc, Fpost - prämenopausale Frauen ohne orale Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie postmenopausalen Frauen (Fpost)

#### 4.3.1.4 Zusammenfassung

In der Korrelation nach Spearman zeigen sich folgende signifikante Zusammenhänge: Je höher das Alter ist, desto niedriger ist die IGF-I Konzentration. Je höher der BMI ist, desto höher ist die IGF-I Konzentration. Bei prämenopausalen Frauen mit Pille sind niedrigere IGF-I Konzentrationen nachweisbar.

Nun wird mittels Regression untersucht, ob auch im multivariaten Fall - bei gleichzeitiger Berücksichtigung mehrerer Einflussgrößen - noch Signifikanzen bestehen.

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten	Standardisierte Koeffizienten	Signifikanz
	Regressionskoeffizient B	Beta	
(Konstante)	304,297		,000
Prolaktin	-,015	-,068	,548
Alter	-3,470	-,344	,006
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	,145	,009	,936
Pille	-30,218	-,294	,017

Tabelle 35: Regressionsanalyse verschiedener Einflussgrößen auf hGHN  
Regressionskoeffizient B gibt den absoluten Einfluss der unabhängigen Variable auf den hGHN an, Betagewicht gibt die relative Stärke zwischen den unabhängigen und der abhängigen Variable an, Signifikanz <0,05 zeigt an, dass ein linearer Zusammenhang zwischen den unabhängigen und der abhängigen Variable besteht

Da die Zielvariable IGF-I annähernd normalverteilt ist, kann bei der Regressionsanalyse ohne Transformation gearbeitet werden. Hochsignifikanten Einfluss auf die IGF-I Konzentration hat demnach nur das Alter ( $p=.006$ ,  $b=-3.470$ ). Einen schwach signifikanten Einfluss auf die IGF-I Konzentration hat die Pilleneinnahme. Prämenopausale Frauen mit Einnahme oraler östrogenhaltiger Kontrazeption weisen geringere IGF-I Konzentrationen auf ( $p=.017$ ,  $b=-30.218$ ). Der vorher anzunehmende Einfluss des BMIs auf die IGF-Konzentration lässt sich in der Regressionsanalyse nicht bestätigen.

## 5 Diskussion

### 5.1 hGHN

Diese Doktorarbeit hatte zum Ziel zu untersuchen, wie die Cut-off-Werte für den hGHN beim oGTT als Bestätigungstest mit den modernen sensitiveren hGH Assays, in diesem Fall der IDS-iSYS hGH Assay, ausfallen. Schwerpunktmäßig wurde die Fragestellung untersucht, ob die Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption bei prämenopausalen Frauen Auswirkungen auf den hGHN hat. Zudem wurden weitere biologische potentielle Merkmale der Studienteilnehmer auf ihren Einfluss auf den hGHN hin getestet.

Im Anschluss wurde untersucht, ob der aktuelle Cut-off-Wert von  $0,4\mu\text{g/L}$  sich in Bezug auf die hier erhobene Studienpopulation als aussagekräftig erweist und es wurden anhand der in dieser Studie erhobenen Daten neue mögliche Cut-off-Werte vorgeschlagen. Zuletzt wurden die optimale Durchführung des oGTT bzw. die Zeitpunkte der Erhebung der Glukose- sowie hGH-Konzentrationen diskutiert.

#### 5.1.1 Einflussgrößen

##### 5.1.1.1 BMI

In der vorliegenden Arbeit hat sich gezeigt, dass sich der hGHN in den beiden BMI Gruppen, „normalgewichtig“ ( $\text{BMI} < 25\text{kg/m}^2$ ) und „übergewichtig“ ( $\text{BMI} \geq 25\text{kg/m}^2$ ), hochsignifikant voneinander unterscheidet. In der Gruppe der normalgewichtigen Probandinnen liegt der hGHN wesentlich höher als in der Gruppe der übergewichtigen Probandinnen. Bei der vorab durchgeführten Betrachtung der demographischen Daten der Studienpopulation zeigte sich eine altersabhängige BMI-Verteilung in den Probandinnengruppen. Daher wurde eine multivariate Regression durchgeführt, nach der der BMI altersunabhängig als maßgebender Einflussfaktor auf den hGHN bestehen blieb.

In anderen Veröffentlichungen zu hGH Messungen wurde der BMI in die klassischen 3 Gruppen „normalgewichtig“, „übergewichtig“ und „adipös“ kategorisiert [78, 79]. In dieser Doktorarbeit wurde initial ebenfalls eine solche Einteilung vorgenommen, aber aufgrund der kleinen Fallzahlen wurden die Gruppen „übergewichtig“ ( $25 < \text{BMI} \leq 30\text{ kg/m}^2$ ) und „adipös“ ( $\text{BMI} > 30\text{ kg/m}^2$ ) zusammengefasst.

In der Literatur ist die Tatsache, dass die hGH Konzentrationen bei übergewichtigen niedriger als bei schlanken Personen ist, bereits mehrfach beschrieben worden [78, 79]. Zwar wurden in anderen Studien hGH-Provokationstests statt hGH-Suppressionstests durchgeführt, aber dennoch erwiesen sich in den erwähnten Veröffentlichungen BMI-spezifische Grenzwerte für hGH als sinnvoll. Veldhuis et al. erklären in ihrer Arbeit die grundlegenden Mechanismen für diesen auch bei uns erneut nachgewiesenen Zusammenhang. Adipositas wirkt dabei als hemmender Einflussfaktor sowohl auf die Frequenz als auch auf die Amplitude der pulsatilen

Sekretionsschübe von hGH. Hinzukommend bewirkt die bei adipösen Menschen erhöhte hGH-Clearance eine Verminderung der Halbwertszeit von hGH [80, 81].

#### 5.1.1.2 *Alter*

In unserer gesunden Studienpopulation erwies sich das Alter nach multivariater Regressionsanalyse nicht als signifikanter Einflussfaktor auf den hGHN. Das Durchschnittsalter unserer Probandengruppe lag bei 34 Jahren. Die beiden Altersgruppen wurden mit  $\leq 29$  und  $>29$  Jahre definiert. Zunächst zeigte sich in der Korrelationsanalyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und hGHN: Je niedriger das Alter, desto höher der hGHN. Diese Korrelation verschwand im multivariaten Regressionsmodell nach Einbezug des Confounders BMI, der ebenfalls altersabhängig ist.

In anderen Veröffentlichungen finden sich verschiedene Ergebnisse bezüglich des Einflusses des Alters auf den hGHN. So konnten Arafat et al. einen signifikanten Einfluss des Alters sowohl auf den hGHN als auch auf die basale hGH-Konzentration nachweisen. Die Altersgruppen in dieser Studie waren, wie folgt, definiert: Gruppe 1 zwischen 20-52,9 Jahren mit 106 Probanden und Gruppe 2 über 53 Jahre mit 107 Probanden [82]. Die Fallzahl war demnach doppelt so hoch wie in unserer Studie, dafür war die Altersgrenze höher angesetzt. Die Veröffentlichung von Freda et al. stützt unser Ergebnis, da auch in dieser Studie kein signifikanter Einfluss des Alters auf den hGHN nachgewiesen werden konnte. Deren Studienpopulation weist mit 40 Jahren ein erheblich jüngeres Durchschnittsalter als die Population von Arafat et al. auf. Die Fallzahl ist mit insgesamt 46 Probanden jedoch relativ klein [83].

Die Definition der Altersgruppen sowie das Durchschnittsalter der Studienpopulation scheint sich somit auf die Nachweisbarkeit einer signifikanten Korrelation zwischen Alter und hGHN auszuwirken. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung einer Akromegalie Erkrankung liegt bei Männern bei ungefähr 41 Jahren und bei Frauen bei ungefähr 47 Jahren [84]. Die Latenzzeit von dem Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung beträgt laut der retrospektiven Analyse von Esposito et al. ca. 5,5 Jahre [84]. Bei 24% der eingeschlossenen Akromegalie-Patienten überschritt die Latenzzeit eine Dauer von 10 Jahren [42]. Aufgrund dieser Tatsachen erscheint eine Festlegung der hGH-Grenzwerte nach oraler Glukosezufuhr durch die Testung einer jüngeren Referenzgruppe sinnvoll. Um eine Erstdiagnose zum Symptombeginn ohne langjährige Verzögerung ermöglichen zu können, werden hGH-Referenzwerte für diese Alterskategorie, in der die Diagnosestellung erfolgen sollte, benötigt. Ein Durchschnittsalter von 35-40 Jahren erscheint somit für eine gesunde Referenzgruppe fundiert.

### 5.1.1.3 Einnahme oraler östrogenhaltiger Kontrazeption/ Menstruationszyklusphase

Unsere Ergebnisse zeigen signifikant unterschiedliche hGHN-Konzentrationen zwischen den prämenopausalen Probandinnen mit und denen ohne Einnahme oraler östrogenhaltiger Kontrazeptiva. Dabei lagen in der Gruppe Fpre-oc wesentlich höhere hGHN-Werte vor. Auch nach der multivariaten Regressionsanalyse blieb die Einnahme oraler östrogenhaltiger Kontrazeption als relevanter Einflussfaktor auf den hGHN erhalten. Dass eine orale Applikation von Östrogenen zu erhöhten hGH-Konzentrationen und zeitgleichem Absinken der IGF-I-Konzentration führt, zeigten bereits Weissberger et al. im Jahr 1991. Grundlegender Mechanismus scheint dabei die durch Östrogen ausgelöste Hemmung der hepatischen IGF-I-Synthese zu sein. Folglich bleibt die negative Feedback-Hemmung von IGF-I auf die hGH Sekretion aus, sodass es zu einer Erhöhung der hGH-Konzentration kommt [65].

Zu allen Messzeitpunkten war die hGH-Konzentration in der Gruppe der prämenopausalen Frauen mit Pilleneinnahme am höchsten und in der Gruppe der postmenopausalen Frauen am niedrigsten. Niedrigere hGH-Konzentrationen bei postmenopausalen Frauen wurden ebenfalls von Weissberger et al. nachgewiesen. Deren aufgestellte These, dass die niedrigeren hGH-Konzentrationen auf einen postmenopausalen Östrogenmangel zurückzuführen sind, bewahrheitete sich nicht. Eine weitere mögliche Erklärung für die hohen hGH-Konzentrationen in der Gruppe Fpre-oc und die niedrigen hGH-Konzentrationen in der Gruppe Fpost könnte die unterschiedliche BMI-Verteilung in den jeweiligen Gruppen sein (Fpre-oc: 22,35 kg/m<sup>2</sup> vs. Fpost 27,47 kg/m<sup>2</sup>). Nachdem wir eine negative Korrelation zwischen BMI und hGHN bereits nachweisen konnten, scheint die Auswirkung des BMI für diese Ergebnisse eine mögliche Erklärung zu sein.

Ein Einfluss der Menstruationszyklusphase auf den hGHN konnte nicht nachgewiesen werden (s. Tabelle 3). Auch eine wie in der Studie von Ovesen et al. nachgewiesene Erhöhung der basalen hGH-Konzentration in der periovulatorischen Phase im Vergleich zur frühen Follikelphase zeigte sich bei unseren Probandinnen Fpre-pop nicht [85]. Die Aussagekraft sowohl unserer als auch der Studie von Ovesen et al. ist jedoch durch die kleine Fallzahl (n=11 vs. n=16) begrenzt. Aufgrund der fehlenden Definition der Zyklusphasen bei Ovesen et al. und deren Durchführung der Messungen mit älteren hGH-Assays ist die Vergleichbarkeit der Studien erschwert. Arafat et al. stellten nicht nur eine Erhöhung der basalen hGH sondern auch der hGHN-Konzentrationen im oGTT während der periovulatorischen Phase fest [86]. Deren Probandinnengruppe umfasst 13 gesunde Frauen und stellt mit mehrmals durchgeführten hGH Messungen im Suppressionstest an denselben Probandinnen eine verbundene Stichprobe dar, während es sich in unserer Studie um unterschiedliche Probandinnen handelt, die je nach Zyklusphase eingeteilt wurden. Somit ist auch bei diesen beiden Studien die Vergleichbarkeit eingeschränkt. Eine akkuratere Untersuchung dieser

Fragestellung fand in unserer Multicenter-Studie an 405 gesunden Probandinnen statt. Dort konnten wir zeigen, dass der hGHN keinen Zyklus-abhängigen Veränderungen unterliegt [87].

Zwischen der einzeln gemessenen Östradiolkonzentration im Serum und dem hGHN konnte nur eine schwache negative Korrelation nachgewiesen werden ( $p=0.053$ , s.Tabelle 13). Von einem Effekt der kumulativen Östradiolkonzentration auf die hGH-Konzentration ist jedoch auszugehen.

#### *5.1.1.4 Betrachtung weiterer potentieller Einflussgrößen*

In der Auswertung zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen ISI und hGHN, d.h. je niedriger der ISI, desto niedriger ist auch hGHN. Eine Verminderung des ISI gibt eine Insulinresistenz an, während eine Erhöhung des Index eine erhöhte Insulinsensitivität anzeigt. Eine positive Korrelation dieser beiden Parameter ist zu diskutieren.

Die Manifestation einer Insulinresistenz ist ein Frühsymptom bei Patienten mit Akromegalie [88]. Da Patienten mit einer Akromegalie-Erkrankung im oGTT erhöhte hGHN aufweisen, wäre zunächst eine negative Korrelation zwischen hGHN und ISI anzunehmen.

Betrachtet man die beiden Parameter aber im Zusammenhang mit dem BMI, weisen sowohl ISI als auch hGHN eine negative Korrelation mit dem BMI auf. Clausen et al. wiesen in ihrer Veröffentlichung einen negativen Zusammenhang der anthropometrischen Daten BMI, prozentualer Körperfettmasse, Taillenumfang, Taille-Hüft-Quotient mit dem ISI nach. Davon erklärte der BMI 29% der Variation des ISI bei Männern und 12% der Variation des ISI bei Frauen [89]. In unserer Studie konnte die bekannte negative Korrelation zwischen BMI und hGHN, wie in Kapitel 5.1.1.1 bereits beschrieben, bestätigt werden. Da wir in unserer Studienpopulation ausschließlich gesunde Probandinnen untersucht haben, ist die gefundene positive Korrelation zwischen ISI und hGHN anscheinend nur bei gesunden Menschen valide.

#### *5.1.1.5 Cut-off-Werte des hGHN*

Für die Ermittlung neuer hGHN-Grenzwerte stehen mehrere Optionen zur Verfügung. Üblicherweise werden zur Berechnung die Messwerte gesunder Probanden mit denen erkrankter Patienten verglichen und mittels ROC-Analysen (receiver-operating characteristic) ausgewertet. Eine Anwendung dieser Vorgehensweise wäre bei unserer Studie jedoch nicht sinnvoll gewesen, da wir versuchen hGH-Konzentrationen im oGTT bei gesunden bzw. früh erkrankten Personen zu detektieren und anhand derer Cut-off-Werte für hGHN zu ermitteln. Bei gesunden bzw. früh erkrankten Menschen finden sich niedrigere Konzentrationen als bei Patienten mit einem klinisch ausgeprägten Erscheinungsbild einer Akromegalie. Somit würden ROC-Analysen erneut zu erhöhten hGHN-Cut-off-Werten führen. Daher liegen die von uns

vorgeschlagenen Cut-off-Werte bei der 95%-Perzentile der berechneten hGHN-Werte unserer gesunden Probandinnen. Dies ist eine andere mögliche Methode, um Grenzwerte festzulegen. Bei dieser Überlegung muss diskutiert werden, ob der Cut-off-Wert bei >95% oder ≥95% liegen soll. Bei einem Cut-off von >95% werden nur 1,6% (2 Probandinnen) unserer Studienpopulation als falsch-positiv eingestuft (s. Tabelle 17). Dies entspricht einer Spezifität von 98%. Bei einem Cut-off von ≥95% würden 6,5% (7 Probandinnen) aufgrund ihrer zu hohen hGHN-Werte formal die Diagnose einer Akromegalie gestellt bekommen (s. Tabelle 18). Dies kommt einer Spezifität von 93,5% gleich.

Die Aussagekraft des aktuell gültigen hGHN-Cut-offs haben wir ebenfalls an unserer gesunden Referenzgruppe getestet. 24 der 108 Probandinnen (22,2%) wären demnach positiv. Die Spezifität des oGTT läge demnach bei 77,8%. Über die Sensitivität des oGTT mit unseren Grenzwerten, kann an dieser Stelle keine Aussage getroffen werden, da eine Errechnung der Sensitivität anhand einer gesunden Studienpopulation nicht möglich ist. Generell geht die Entscheidung für eine höhere Spezifität immer mit einer geringeren Sensitivität einher. Ziel der Definition neuer Cut-off-Werte soll eine akkuratere Diagnosestellung sein. Das heißt mit einem negativen Testergebnis im oGTT soll die Erkrankung mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Testung soll also eine hohe Spezifität aufweisen, vor allem da es sich um einen Bestätigungstest handelt.

Resultierend soll eine Klassifikation im oGTT als positiv erfolgen, wenn der hGHN *größer als* die hier präsentierten Grenzwerte sind.

Eine weitere wichtige Überlegung bei der Definition neuer Grenzwerte ist, ob die Ausreißer bei der Errechnung der Grenzwerte ausgelassen werden sollen. Versuchsweise wurden Grenzwerte ohne die Ausreißer definiert. Diese Grenzwerte liegen alle unter den Grenzwerten mit eingeschlossenen Ausreißern. Differenzen treten nur in den Gruppen mit BMI <25kg/m<sup>2</sup> auf. Diese sind am gravierendsten in der Gruppe Fpre-oc (Cut-off-hGHN mit Ausreißer 4,04 vs. ohne Ausreißer 1,31). In der Gruppe der postmenopausalen Frauen sinkt der Cut-off für den hGHN nach Exklusion der Ausreißer von 2,54 auf 0,36 und bei den prämenopausalen Frauen von 0,76 auf 0,65. Da die Ausreißer in der Gruppe der prämenopausalen Frauen mit Pilleneinnahme die extremsten Abweichungen in ihrem hGHN aufweisen, ist auch die extreme Abweichung in den Cut-off Werten nicht verwunderlich. Die Ausreißer weisen abgesehen von ihrem sehr schlanken BMI keine Auffälligkeiten in den Laborparametern oder anthropometrischen Daten auf und können somit auch in der auf die zu schließende Normalbevölkerung auftreten. Daher wurde sich gegen einen Ausschluss der Ausreißer entschieden.

Da sich die orale Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption und der BMI als die maßgebenden Einflussgrößen auf den hGHN erwiesen haben, wurden die Grenzwerte dementsprechend angepasst. Nachdem das Alter in der Regressionsanalyse keinen Einfluss auf den hGHN zu

haben scheint, aber prä- und postmenopausale Frauen dennoch signifikante Unterschiede in ihren hGHN Werten aufweisen, wurde die Postmenopause als weitere Kategorie hinzugefügt. Somit lauten die endgültigen Cut-off-Werte, wie folgt:

		BMI Klasse	
		<25	>=25
Cut-off-	Fpre	.76	.18
hGH Nadir	Fpost	2.54	.21
	Fpre-oc	4.04	.94

*Tabelle 36: finale Cut-off Werte des hGHN*

*- prämenopausale Frauen ohne orale Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre) und mit östrogenhaltiger Kontrazeption (Fpre-oc) sowie postmenopausalen Frauen (Fpost), hGHN human growth hormone nadir in ug/L, BMI body mass index in kg/m<sup>2</sup>*

### 5.1.2 oGTT: Relevanz des Tests und seiner Messzeitpunkte

Die hGH-Konzentration im Blut ist aufgrund der pulsatilen Ausschüttung und vieler äußerlicher Einflussfaktoren, wie z.B. Nahrungsaufnahme, im Tagesprofil starken Schwankungen unterlegen. Eine Bestimmung der hGH-Konzentration zu einem beliebigen Zeitpunkt außerhalb eines Suppressionstests (bzw. in anderen Fällen eines Provokationstests) ist daher nicht sinnvoll. Auch in unseren Ergebnissen zeigt sich erneut nur eine schwache Korrelation zwischen basaler hGH-Konzentration und dem hGHN (Korrelation nach Pearson,  $r=0,325$ ). Theoretisch ist aufgrund der ca. 18-minütigen Halbwertszeit (HWZ) jedoch eine Korrelation anzunehmen [90]. Neben den Messungen der IGF-I-Konzentration zu einem beliebigen Zeitpunkt ist zum aktuellen Stand die Messung des hGHN im oGTT für die Diagnosestellung einer Akromegalie von Nöten.

In den meisten Veröffentlichungen umfasst der oGTT in der Akromegalie-Diagnostik folgende Messzeitpunkte: 0,30,60, 90 und 120min(ref). Arafat et al. fügten eine weitere Blutentnahme nach 180 min durch [82]. In unserer Studie wurde ebenfalls eine weitere Messung der Laborparameter nach 3h durchgeführt. Es wurde untersucht, zu welchen der Zeitpunkte eine Messung durchgeführt soll, um den hGHN mit großer Sicherheit zu erfassen. In unseren durchgeführten oGTTs findet sich der hGHN am häufigsten zu den Zeitpunkten 90. und 120. Minute. Doch auch bei 16 unserer 108 Probandinnen (14,8%) fand die höchste Suppression des hGH nach 3 Stunden statt. Somit erscheint die Hinzunahme der Messung des 3h-Wertes sinnvoll. Um verlässliche Aussagen treffen zu können, ist die Erhebung der hGH-Konzentration zu allen Zeitpunkten zu empfehlen.

## 5.2 IGF-I

Sekundär wurden die IGF-Konzentrationen der Studienteilnehmerinnen betrachtet, da die Messung der IGF-I Konzentration zu einem beliebigen Zeitpunkt als Screeninguntersuchung auf Akromegalie fungiert.

### 5.2.1 Einflussgrößen

#### 5.2.1.1 *Alter*

Sowohl in der initialen Korrelation zwischen Alter und IGF-I als auch nach der Regressionsanalyse zeigte sich das Alter der Probandinnen als wichtige Einflussgröße auf die IGF-I Konzentration. In den Probandinnengruppen finden sich Probandinnen unterschiedlichen Alters (s. Tabelle 1). Für die Probandinnengruppen wurden sowohl der Mittelwert als auch die 2,5%- und 97,5% -Perzentilwerte errechnet, die bei Bidlingmaier et al. als Referenzwerte publiziert wurden (s. Tabelle 30). Vergleicht man die IGF-I Referenzintervalle unserer Probandinnengruppen, so zeichnet sich eine ungefähre Deckung mit den von Bidlingmaier et al. veröffentlichten Referenzwerten ab. Bidlingmaiers gewählte Alterskategorien umfassen je 5 Jahre, während die Streuung in unseren Probandinnengruppen bei ca. 20 Jahren liegt. Für eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Bidlingmaiers und unseren Daten wurde nur der Altersdurchschnitt der jeweiligen Probandinnengruppe berücksichtigt.

#### 5.2.1.2 *BMI*

In der Korrelationsanalyse ließ sich zunächst schwacher negativer Zusammenhang zwischen IGF-I Konzentration und BMI vermuten. Je höher der BMI, desto geringer ist die IGF-I Konzentration. Bei sehr hohem BMI zeigten sich sehr niedrige IGF-I Konzentrationen. In Abbildung 11 scheint diese Korrelation jedoch altersbedingt zu sein, da alle Probandinnen mit hohem BMI höheren Alters waren.

Bei Bidlingmaier et al. zeigten sich ebenfalls sehr niedrige IGF-Konzentrationen bei Probanden mit sehr hohem BMI und zusätzlich bei Probanden mit sehr niedrigem BMI. In der Studie wurde ebenfalls darauf hingewiesen, dass sich hohe BMI-Werte nur bei älteren Probanden fanden [46].

Zur Klärung wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Unter Berücksichtigung des Confounders „Alter“ stellte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und IGF-I Konzentration heraus.

#### 5.2.1.3 *Einnahme oraler Kontrazeption*

Prämenopausale Frauen mit Einnahme oraler östrogenhaltiger Kontrazeption weisen schwach signifikant niedrigere IGF-I Konzentrationen auf als prämenopausale Frauen ohne die

Einnahme oraler Kontrazeption. Der vermutete Wirkmechanismus von oral eingenommenem Östrogen auf eine Erhöhung der hGH-Konzentration war eine Verminderung der hepatischen IGF-I Synthese [65]. Diese Theorie wäre eine mögliche Erklärung für die gefundene Korrelation, bedarf aber weiterer Forschung.

### 5.3 Limitationen der Studie

Diese Studie weist Limitationen auf. Eine wesentliche Limitation ist die relativ niedrige Gesamtfallzahl von 108 Probandinnen. Bei den statistischen Testungen mancher Unterkategorien lag die Fallzahl somit im einstelligen Bereich, sodass die Aussagekraft gemindert ist. Daher konnten nur hGHN-Grenzwerte für 2 anstatt der üblichen 3 BMI-Kategorien errechnet werden. Da sich besonders der BMI als relevanter Einflussfaktor auf die Grenzwerte zeigte, wäre eine größer angelegte Studie sinnvoll, um Grenzwerte in allen drei BMI Kategorien zur Verfügung stellen zu können.

Ursprünglich wurde bei der Rekrutierung der Probandinnen neben den drei Gruppen Fpre-oc, Fpre und Fpost eine vierte Gruppe definiert: die Gruppe der postmenopausalen Frauen mit östrogenhaltiger Hormonersatztherapie (Fpost-ee). Da bei prämenopausalen Frauen die orale Einnahme von Östrogenen großen Einfluss auf den hGHN gezeigt hat, vermuten wir einen solchen ebenfalls bei postmenopausalen Frauen. Eine Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl an postmenopausalen Frauen mit der Einnahme einer östrogenhaltigen Hormonersatztherapie war aufgrund der stark abnehmenden Verschreibung dieser Therapie leider nicht möglich. Somit wäre der Nachweis des Zusammenhangs zwischen oraler Einnahme von Östrogenen bei postmenopausalen Frauen zwar wissenschaftlich interessant, aber klinisch dennoch von untergeordneter Bedeutung gewesen.

Hinsichtlich der Bewertung der gemessenen IGF-I Werte ist diese Studie limitiert. Die IGF-I Messung erfüllt in der Akromegalie-Diagnostik eine Screeningfunktion und benötigt daher eine hohe Sensitivität. Unserer Studienpopulation stellt jedoch eine gesunde Referenzgruppe dar. Akromegalie-Patienten wurden nicht eingeschlossen. Eine Definition sensitiver Grenzwerte konnte daher nicht erfolgen.

## 6 Zusammenfassung

Zielsetzung dieser Arbeit war es, die Latenzzeit von der Erstmanifestation einer Akromegalie-Erkrankung bis zur Diagnosestellung zu verringern, um das Auftreten irreversibler Komorbiditäten zu verhindern. Dies sollte durch eine Spezifizierung der bisherigen Diagnostik - mit der IGF-Messung als Screeningtest und der hGHN-Bestimmung im oGTT als Bestätigungstest - gelingen. Es wurden mögliche Parameter, insbesondere die Einnahme oraler östrogenhaltiger Kontrazeption, bezüglich ihres potentiellen Einflusses auf hGHN und IGF-I betrachtet.

Zu diesem Zweck wurden 108 Probandinnen mit und ohne die Einnahme oraler östrogenhaltiger Kontrazeption einem oralen Glucose Toleranz Test unterzogen. Zu mehreren Zeitpunkten wurden IGF-I und hGH gemessen und der hGHN ermittelt.

Es konnte gezeigt werden, dass Parameter existieren, die einen nennenswerten Einfluss auf hGHN aufweisen. Die Einnahme oraler östrogenhaltiger Kontrazeption sowie der BMI sind wichtige Einflussgrößen des hGHN. Beide führen zu einer wesentlichen Erhöhung des hGHN. Ein signifikanter Einfluss des Alters und der Menstruationszyklusphase auf den hGHN konnte nicht nachgewiesen werden. Sowohl die Einnahme oraler Kontrazeption als auch der BMI sollten in der Definition der Grenzwerte des hGHN Berücksichtigung finden, um eine hohe Spezifität des oGTT als Bestätigungstest zu gewährleisten.

Die Auswertungen bezüglich der IGF-I Messung sind limitiert, lassen jedoch einen negativen Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler östrogenhaltiger Kontrazeption und IGF-I vermuten. Zudem konnten in der Literatur vorbeschriebene Erkenntnisse bestätigt werden: Das Alter ist ein wichtiger Einflussfaktor auf den hGHN, nicht jedoch der BMI.

Eine Korrelation zwischen basaler hGH Konzentration sowie hGHN konnten wir nicht nachweisen. Daher scheint der oGTT als hGH-Suppressionstest weiterhin das einzige Diagnosekriterium zur Bestätigung einer Akromegalie zu sein. Eine zusätzliche hGH-Messung 3h nach Glucosegabe erwies sich als sinnvoll, um den hGHN sicher zu erfassen.

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Laborparameter mit ihrem jeweiligen Analyseverfahren .....	18
Tabelle 2: Klassifikation des Glucosestoffwechsels nach den Kriterien der ADA .....	20
Tabelle 3: Kennzahlen einiger Merkmale der Probandinnengruppen.....	23
Tabelle 4: Kennzahlen hGH zu unterschiedlichen Zeitpunkten im oGTT bei unterschiedlichen Probandinnengruppen .....	24
Tabelle 5: Vergleich hGHN zwischen Zyklusphasen bei prämenopausalen Frauen (Fpre) ..	25
Tabelle 6: Vergleich hGHN zwischen Fpre, Fpreoc, Fpost .....	26
Tabelle 7: hGHN Rangfolge von Fpre, Fpre-oc, Fpost.....	26
Tabelle 8: Merkmale der extremen Ausreißer .....	28
Tabelle 9: Fallzahlen in den einzelnen BMI-Kategorien von Fpre, Fpreoc, Fpost.....	29
Tabelle 10: Fallzahlen in den neuen BMI-Kategorien von Fpre, Fpreoc, Fpost.....	29
Tabelle 11: hGHN in den BMI-Kategorien.....	30
Tabelle 12: Fallzahlen in den Altersklassen von Fpre, Fpre-oc, Fpost.....	31
Tabelle 13: hGHN in den Altersklassen .....	32
Tabelle 14: hGHN bei Fpre und Fpre-oc.....	32
Tabelle 15: Korrelationen zwischen verschiedenen Einflussgrößen und hGHN .....	33
Tabelle 16: Korrelationen zwischen Alter, BMI, Prolaktin und hGHN .....	33
Tabelle 17: Regressionsanalyse verschiedener Einflussgrößen auf hGHN .....	33
Tabelle 18: 95% Perzentile von hGHN in Fpre, Fpreoc, Fpost.....	34
Tabelle 19: >95%Perzentile als neuen Cut-off von hGHN .....	34
Tabelle 20: >= 95% Perzentile als neuen Cut-off von hGHN .....	34
Tabelle 21: 95% Perzentile des hGHN der BMI-Kategorien in Fpre, Fpre-oc, Fpost.....	35
Tabelle 22: 95% Perzentile des hGHN unter Ausschluss der Ausreißer .....	35
Tabelle 23: >95%Perzentile als neuen Cut-off von hGHN .....	35
Tabelle 24: ≥ 95% Perzentile als neuen Cut-off von hGHN.....	36
Tabelle 25: 95% Perzentile des hGHN unter Ausschluss der Ausreißer in den BMI-Kategorien .....	36
Tabelle 26: zusammenfassende Cut-off-Werte des hGHN .....	37
Tabelle 27: Glukosekonzentration zu den einzelnen Zeitpunkten von Fpre, Fpre-oc, Fpost	37
Tabelle 28: Fallzahlen in den Glukosegruppen von Fpre, Fpreoc, Fpost .....	38
Tabelle 29: Überlegung, an welchen Zeitpunkten hGHN-Erfassung .....	39
Tabelle 30: IGF-I bei Altersklassen.....	42
Tabelle 31: Kennzahlen und Alter in den Probandinnengruppen .....	42
Tabelle 32: Vergleich IGF-I in den Zyklusphasen .....	45
Tabelle 33: Kennzahlen zu den IGF-I Konzentrationen in den Probandinnengruppen .....	45

Tabelle 34: Referenzintervall (2,5-97,5%-Perzentile) von IGF-I in Fpre, Fpreoc, Fpost .....	46
Tabelle 35: Regressionsanalyse verschiedener Einflussgrößen auf hGHN .....	46
Tabelle 36: finale Cut-off Werte des hGHN.....	52

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regulation des Wachstumshormons.....	2
Abbildung 2: Menstruationszyklus [62] .....	11
Abbildung 3: hGHN der einzelnen Probandinnengruppen .....	25
Abbildung 4: hGHN Ausreißer in Fpre, Fpost, Fpreoc.....	27
Abbildung 5: hGHN in den BMI-Kategorien .....	30
Abbildung 6: Korrelation von BMI und hGHN aller Probandinnen .....	31
Abbildung 7: hGH Konzentration zu unterschiedlichen Zeitpunkten.....	39
Abbildung 8: Korrelation der basalen hGH-Konzentration mit dem hGHN .....	40
Abbildung 9: IGF-I Konzentrationen in Abhängigkeit des Alters .....	41
Abbildung 10: IGF-I Konzentration in Abhängigkeit der Altersklassen .....	42
Abbildung 11: IGF-I Konzentrationen in Abhängigkeit des BMIs .....	43
Abbildung 12: Korrelation von BMI und basaler IGF-I-Konzentration .....	44
Abbildung 13: basale IGF-I Konzentration in den jeweiligen Probandinnengruppen .....	44
Abbildung 14: IGF-I Konzentration in den Probandinnengruppen .....	45

## 9 Literaturverzeichnis

1. Marie, P., *Sur deux cas d'acromegalie, hypertrophie singuliere non congenital des extremités superieures, inferieures et cephaliques*. Rev. Med., 1886: p. 297-333.
2. Cushing, H., *The pituitary body and its disorders*. 1912, Philadelphia: Lippincott J. B.
3. Akromegalie-Register, S.C., Quabbe H.-J. *Was ist Akromegalie?* 23.09.2019]; Available from: <https://www.akromegalie-register.de/akromegalie/>.
4. Cordero, R.A. and A.L. Barkan, *Current diagnosis of acromegaly*. Rev Endocr Metab Disord, 2008. **9**(1): p. 13-9.
5. Bolanowski, M., et al., *Diagnostics and treatment of acromegaly - updated recommendations of the Polish Society of Endocrinology*. Endokrynol Pol, 2019. **70**(1): p. 2-18.
6. Melmed, S., *Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary*. J Clin Invest, 2003. **112**(11): p. 1603-18.
7. Melmed, S., *Acromegaly pathogenesis and treatment*. J Clin Invest, 2009. **119**(11): p. 3189-202.
8. Herold, G., *Herold Innere Medizin*.
9. Goldenberg, N. and A. Barkan, *Factors regulating growth hormone secretion in humans*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2007. **36**(1): p. 37-55.
10. Wajnrach, M.P., *Physiological and pathological growth hormone secretion*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2005. **18**(4): p. 325-38.
11. Russell-Aulet, M., et al., *Aging-related growth hormone (GH) decrease is a selective hypothalamic GH-releasing hormone pulse amplitude mediated phenomenon*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001. **56**(2): p. M124-9.
12. Jaffe, C.A., et al., *Regulatory mechanisms of growth hormone secretion are sexually dimorphic*. J Clin Invest, 1998. **102**(1): p. 153-64.
13. Gharib, H., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children--2003 update*. Endocr Pract, 2003. **9**(1): p. 64-76.
14. Imaki, T., et al., *The effect of free fatty acids on growth hormone (GH)-releasing hormone-mediated GH secretion in man*. J Clin Endocrinol Metab, 1985. **60**(2): p. 290-3.
15. Yalow, R.S., S.J. Goldsmith, and S.A. Berson, *Influence of physiologic fluctuations in plasma growth hormone on glucose tolerance*. Diabetes, 1969. **18**(6): p. 402-8.
16. Broglio, F., et al., *Effects of glucose, free fatty acids or arginine load on the GH-releasing activity of ghrelin in humans*. Clin Endocrinol (Oxf), 2002. **57**(2): p. 265-71.
17. Alvarez-Castro, P., et al., *Marked GH secretion after ghrelin alone or combined with GH-releasing hormone (GHRH) in obese patients*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. **61**(2): p. 250-5.
18. Bowers, C.Y., et al., *On the actions of the growth hormone-releasing hexapeptide, GHRP*. Endocrinology, 1991. **128**(4): p. 2027-35.
19. Chapman, I.M., et al., *Recovery of growth hormone release from suppression by exogenous insulin-like growth factor I (IGF-I): evidence for a suppressive action of free rather than bound IGF-I*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(8): p. 2836-42.
20. Moller, N., et al., *Effects of a growth hormone pulse on total and forearm substrate fluxes in humans*. Am J Physiol, 1990. **258**(1 Pt 1): p. E86-91.
21. Moller, N. and J.O. Jorgensen, *Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects*. Endocr Rev, 2009. **30**(2): p. 152-77.
22. Wurzbarger, M.I., et al., *The effect of recombinant human growth hormone on regulation of growth hormone secretion and blood glucose in insulin-dependent diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. **77**(1): p. 267-72.
23. Raben, M.S., *Growth hormone. 1. Physiologic aspects*. N Engl J Med, 1962. **266**: p. 31-5.
24. Moller, N., et al., *Short-term effects of growth hormone on fuel oxidation and regional substrate metabolism in normal man*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. **70**(4): p. 1179-86.
25. Dagenais, G.R., R.G. Tancredi, and K.L. Zierler, *Free fatty acid oxidation by forearm muscle at rest, and evidence for an intramuscular lipid pool in the human forearm*. J Clin Invest, 1976. **58**(2): p. 421-31.

26. Karlander, S., M. Vranic, and S. Efendic, *Increased glucose turnover and glucose cycling in acromegalic patients with normal glucose tolerance*. *Diabetologia*, 1986. **29**(11): p. 778-83.
27. Fryburg, D.A., et al., *Growth hormone stimulates skeletal muscle protein synthesis and antagonizes insulin's antiproteolytic action in humans*. *Diabetes*, 1992. **41**(4): p. 424-9.
28. Wolthers, T., et al., *Calorigenic effects of growth hormone: the role of thyroid hormones*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. **81**(4): p. 1416-9.
29. Thuesen, L., et al., *Short and long-term cardiovascular effects of growth hormone therapy in growth hormone deficient adults*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994. **41**(5): p. 615-20.
30. Rabinowitz, D. and K.L. Zierler, *a metabolic regulated device based on the actions of human growth hormone and of insulin, singly and together, on the human forearm*. *Nature*, 1963. **199**: p. 913-5.
31. Lugo G, P.L., Cordido F, *Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly*. *International Journal of Endocrinology*, 2012.
32. Banerje A, P.K., Wren AM, *Acromegaly - clinical manifestations and diagnosis*. *The Pharmaceutical Journal*, 2006.
33. S, A., *Acromegaly a challenging condition to diagnose*. *International Journal of General Medicine*, 2018.
34. Abreu, A., et al., *Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities*. *Pituitary*, 2016. **19**(4): p. 448-57.
35. Colao, A., et al., *Acromegaly and Heart Failure*. *Heart Fail Clin*, 2019. **15**(3): p. 399-408.
36. Fatti, L.M., et al., *Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly*. *Pituitary*, 2001. **4**(4): p. 259-62.
37. Wassenaar, M.J., et al., *Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. **95**(5): p. 2073-9.
38. Shah, R., et al., *Acromegaly as a cause of 1,25-dihydroxyvitamin D-dependent hypercalcemia: case reports and review of the literature*. *Pituitary*, 2012. **15 Suppl 1**: p. S17-22.
39. Gherardo Mazziotti, A.L., Ernesto Canalis, *Bone disorders associated with acromegaly: mechanisms and treatment*. *European Journal of Endocrinology*, 2019.
40. Tirosh, A. and I. Shimon, *Complications of acromegaly: thyroid and colon*. *Pituitary*, 2017. **20**(1): p. 70-75.
41. Albarel, F., F. Elaraki, and B. Delemer, *Daily life, needs and expectations of patients with acromegaly in France: An on-line survey*. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2019. **80**(2): p. 110-116.
42. Esposito, D., et al., *Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality*. *Eur J Endocrinol*, 2020. **182**(6): p. 523-531.
43. Szczesniak, D., A. Jawiarczyk-Przybylowska, and J. Rymaszewska, *The quality of life and psychological, social and cognitive functioning of patients with acromegaly*. *Adv Clin Exp Med*, 2015. **24**(1): p. 167-72.
44. Laws, E.R., Jr., et al., *Neurosurgical management of acromegaly. Results in 82 patients treated between 1972 and 1977*. *J Neurosurg*, 1979. **50**(4): p. 454-61.
45. Schilbach, K., C.J. Strasburger, and M. Bidlingmaier, *Biochemical investigations in diagnosis and follow up of acromegaly*. *Pituitary*, 2017. **20**(1): p. 33-45.
46. Bidlingmaier, M., *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 recent international recommendations*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**.
47. Manolopoulou, J., et al., *Automated 22-kD growth hormone-specific assay without interference from Pegvisomant*. *Clin Chem*, 2012. **58**(10): p. 1446-56.
48. Nachtigall, L., et al., *Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. **93**(6): p. 2035-41.
49. Bernabeu, I., et al., *Criteria for diagnosis and postoperative control of acromegaly, and screening and management of its comorbidities: Expert consensus*. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2018. **65**(5): p. 297-305.
50. Melmed, S., et al., *A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes*. *Nat Rev Endocrinol*, 2018. **14**(9): p. 552-561.

51. Katznelson, L., et al., *Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(11): p. 3933-51.
52. Bolanowski, M., et al., *Consensus statement of the Polish Society for Endocrinology: presurgical somatostatin analogs therapy in acromegaly*. Neuro Endocrinol Lett, 2008. **29**(1): p. 59-62.
53. Annamalai, A.K., et al., *A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(3): p. 1040-50.
54. Giustina, A., et al., *Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly*. Nat Rev Endocrinol, 2014. **10**(4): p. 243-8.
55. Murray, R.D. and S. Melmed, *A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(8): p. 2957-68.
56. Shimon, I., et al., *Efficacy and safety of long-acting pasireotide in patients with somatostatin-resistant acromegaly: a multicenter study*. Endocrine, 2018. **62**(2): p. 448-455.
57. Kuhn, E. and P. Chanson, *Cabergoline in acromegaly*. Pituitary, 2017. **20**(1): p. 121-128.
58. Lim, D.S. and M. Fleseriu, *The role of combination medical therapy in the treatment of acromegaly*. Pituitary, 2017. **20**(1): p. 136-148.
59. Thorner, M.O., *Controversy: radiotherapy for acromegaly*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **58**(2): p. 136-7.
60. Bolfi, F., et al., *Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Endocrinol, 2018. **179**(1): p. 59-71.
61. Mihm, M., S. Gangooly, and S. Muttukrishna, *The normal menstrual cycle in women*. Anim Reprod Sci, 2011. **124**(3-4): p. 229-36.
62. AMBOSS, *Menstruationszyklus*, in *Sexualhormone*. AMBOSS: Berlin und Köln, Germany.
63. Deutzmann, R., *Duale Reihe Biochemie*. 2008, Rassow J, Hauser K, Netzker R: Thieme Verlag. p. 604-611.
64. Birzniece, V. and K.K.Y. Ho, *Sex steroids and the GH axis: Implications for the management of hypopituitarism*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2017. **31**(1): p. 59-69.
65. Weissberger, A.J., K.K. Ho, and L. Lazarus, *Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab, 1991. **72**(2): p. 374-81.
66. Schomburg L, S.U., Köhrle J, *Löffler/ Pertrides Biochemie und Pathobiochemie*. 2014, Heinrich P, Müller M, Graeve L.: Springer Medizin Verlag.
67. Gudermann T, O.O., *Pharmakotherapie*, in *Klinische Pharmakologie*. 2010, Lemmer B, Brune K: Springer Medizin Verlag p. 187-188.
68. Goldzieher, J.W., *Pharmacology of contraceptive steroids: a brief review*. Am J Obstet Gynecol, 1989. **160**(5 Pt 2): p. 1260-4.
69. Rivera, R., I. Yacobson, and D. Grimes, *The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(5 Pt 1): p. 1263-9.
70. ImmunodiagnosticSystems. *IDS-iSYS Human Growth Hormone (hGH)*. 2015; Available from: [http://www.peramed.com/peramed/docs/IS-3700\\_EN.pdf](http://www.peramed.com/peramed/docs/IS-3700_EN.pdf).
71. Inc., D., *LIASION Estradiol II Gen (REF310680)*. 2015.
72. Matsuda, M. and R.A. DeFronzo, *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp*. Diabetes Care, 1999. **22**(9): p. 1462-70.
73. Radikova, Z., et al., *Insulin sensitivity indices: a proposal of cut-off points for simple identification of insulin-resistant subjects*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2006. **114**(5): p. 249-56.
74. Nathan, D., *impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance*. Diabetes Care. American Diabetes Association, 2007. **30**.

75. Eckey, H., *Kleine Abhandlungen - Statistische Signifikanz (p-Wert)*. in *Wirtschaftswissenschaftliches Studium*. 2006. p. 415-418.
76. Bortz, J., Lienert, G., *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung*. 2008, Springer Medizin Verlag: Heidelberg.
77. Fahrmeir, L., *Statistik - der Weg zur Datenanalyse*. 2016, Heidelberg: Springer Verlag.
78. Corneli, G., et al., *The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index*. *Eur J Endocrinol*, 2005. **153**(2): p. 257-64.
79. Deutschbein, T., et al., *Anthropometric factors have significant influence on the outcome of the GHRH-arginine test: establishment of normative data for an automated immunoassay specifically measuring 22 kDa human growth hormone*. *Eur J Endocrinol*, 2017. **176**(3): p. 273-281.
80. Iranmanesh, A., G. Lizarralde, and J.D. Veldhuis, *Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991. **73**(5): p. 1081-8.
81. Veldhuis, J.D., et al., *Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991. **72**(1): p. 51-9.
82. Arafat, A.M., et al., *Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. **93**(4): p. 1254-62.
83. Freda, P.U., et al., *Gender and age in the biochemical assessment of cure of acromegaly*. *Pituitary*, 2001. **4**(3): p. 163-71.
84. Petersenn, S., et al., *Age and sex as predictors of biochemical activity in acromegaly: analysis of 1485 patients from the German Acromegaly Register*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009. **71**(3): p. 400-5.
85. Ovesen, P., et al., *Increased pulsatile, but not basal, growth hormone secretion rates and plasma insulin-like growth factor I levels during the periovulatory interval in normal women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. **83**(5): p. 1662-7.
86. Arafat, A.M., et al., *Comparison of oral glucose tolerance test (OGTT) 100 g with OGTT 75 g for evaluation of acromegalic patients and the impact of gender on test reproducibility*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011. **75**(5): p. 685-91.
87. Schilbach, K., et al., *Determinants Of The Growth Hormone Nadir During Oral Glucose Tolerance Test In Adults*. *Eur J Endocrinol*, 2019.
88. Biagetti, B., et al., *HOMA-IR in acromegaly: a systematic review and meta-analysis*. *Pituitary*, 2020.
89. Clausen, J.O., et al., *Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness, and life-style factors*. *J Clin Invest*, 1996. **98**(5): p. 1195-209.
90. Lanzi, R., et al., *Assessment of growth hormone (GH) plasma clearance rate, half-life, and volume of distribution in acromegalic patients: the combined GH-octreotide infusion*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. **80**(11): p. 3279-83.

## 10 Anhang

### 10.1 Danksagung

Die vorliegende Studie wurde von der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität als Dissertation angenommen.

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen und Institutionen hätte sie in dieser Form nicht realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meiner Betreuerin Dr. Katharina Schilbach, die meine Arbeit über den gesamten und doch etwas längeren Zeitraum begleitet hat. Ich danke ihr vielmals für die inhaltliche Ausrichtung und die thematische Eingrenzung. Durch ihr großes Engagement, fachliche Hinweise und ihr professionelles Lektorat ist diese Arbeit doch noch zu einem erfolgreichen Abschluss gekommen. Ohne sie wäre diese Dissertation nicht zustande gekommen.

Für konstruktive Anregungen danke ich ebenso Dr. Bidlingmaier, der meine Doktorarbeit als zweiter Gutachter betreut und die gesamte Umsetzung ermöglicht hat. Zudem geht mein Dank an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. J. Schopohl.

Für vielfältige Unterstützung bin ich besonders den technischen Mitarbeitern der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV verbunden. Hier ist im Besonderen Rita Schweiger zu nennen, die sämtliche Assays durchgeführt hat. Sie hat mir darüber hinaus wertvolle Hilfestellungen für den methodischen Teil meiner Arbeit gegeben. Für die Zeit der Probensammlung habe ich tatkräftige Unterstützung von den medizinischen Fachangestellten in der endokrinologischen Ambulanz erhalten. Ihnen möchte ich ebenfalls danken.

Des Weiteren danke ich dem Team der Diabetes Research Group dafür, dass sie mir großzügig ihre Ressourcen zur Verfügung gestellt haben.

Mein besonderer Dank gilt schließlich meinen Eltern Andreas und Yvonn, die mich während meiner Arbeit sowohl emotional als auch finanziell unterstützt haben.

Der größte Dank gebührt jedoch meinen Freunden, die sich allesamt als Probanden zur Verfügung gestellt haben. Ohne ihre Hilfe wäre die vorliegende Studie nicht möglich gewesen. Ihnen ist diese Studie gewidmet.

### 10.2 Veröffentlichungen

Teile dieser Studie wurden in dem Paper

*Determinants of the growth hormone nadir during oral glucose tolerance test in adults*

veröffentlicht im *European Journal of Endocrinology* 2019 Vol. 181, issue 1

im Juni 2019

von Katharina Schilbach, Christina Gar, Andreas Lechner, Shiva Sophia Nicolay, Laura Schwerdt, Michael Haenelt, Jakob Dal, Jens-Otto Lunde Jørgensen, Sylvère Störmann, Jochen Schopohl and Martin Bidlingmaier

<https://doi.org/10.1530/EJE-19-0139>



## 10.3 Eidesstattliche Versicherung

Schwerdt, Laura

Name, Vorname

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

*„Definition neuer Assay-spezifischer Cut-off-Werte für 22kDa Wachstumshormon nach Glukosebelastung bei prämenopausalen Frauen in Abhängigkeit von oraler Östrogeneinnahme“*

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.

Hamburg, den 07.08.2021

Laura Schwerdt

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand



Die Medizinische Klinik und Poliklinik IV (**Endokrinologie**) sucht ab **sofort**

**Probanden für eine Studie**

**Gesucht werden:**

- **Männer** zwischen 20 und 49 Jahren, die nicht an Zuckerkrankheit leiden
- **Frauen** zwischen 18 und 45 Jahren mit regelmäßigem Menstruationszyklus (28-35 Tage) ohne Pilleneinnahme, die nicht an Zuckerkrankheit leiden und bisher noch nicht schwanger waren
- **Frauen** zwischen 18 und 45 Jahren, die eine Östrogen-haltige Antibabypille einnehmen und die nicht an Zuckerkrankheit leiden und bisher noch nicht schwanger waren
- **Frauen** zwischen 50 und 75 Jahren nach dem Wechsel, die nicht an Zuckerkrankheit leiden

**Studiendauer:** **2 Vorstellungstermine** in der Ambulanz der Medizinischen Klinik u. Poliklinik IV, 1. Termin: ca. 30 Minuten, 2. Termin ca. 4 Stunden

**Untersuchung:** Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (Trinken einer Zuckerlösung und anschließende Blutentnahmen), Bestimmung von verschiedenen Hormonwerten, Bestimmung des Körpergewichts und der Körperzusammensetzung

Ziel der Studie ist die Verbesserung der Diagnostik der Akromegalie, einer seltenen endokrinologischen Erkrankung.

Sie erhalten einen Gesundheits-Check-up mit Bestimmung von verschiedenen Hormonwerten, eine Untersuchung des Blutzuckerstoffwechsels und eine Kontrolle Ihres Körpergewichts sowie der Körperzusammensetzung.

**Bei Interesse und für weitere Informationen melden Sie sich bitte bei:**

**Med. Klinik & Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, Ziemssenstr. 1, 80336 München**

**Laura Schwerdt (Doktorandin), Dr. med. Katharina Schilbach (Wissenschaftliche Mitarbeiterin)**

**Tel.: 089-4400-52239 oder 01732750540 (Montag -Freitag 8.30 – 16.00 Uhr)**

per E-Mail mit Ihren Kontaktdaten an: [laura.schwerdt@med.uni-muenchen.de](mailto:laura.schwerdt@med.uni-muenchen.de)

Laura Schwerdt Dr. med. Katharina Schilbach <b>Tel.: 089-4400-52239</b> <a href="mailto:laura.schwerdt@med.uni-muenchen.de">laura.schwerdt@med.uni-muenchen.de</a>				
---	---	---	---	---



Fax +49 (0)89 4400-5-4566  
E-Mail: [katharina.schilbach@med.uni-muenchen.de](mailto:katharina.schilbach@med.uni-muenchen.de)

Postanschrift:  
Ziemssenstraße 1, Studienzentrum  
80336 München

## PATIENTENINFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

**Kurztitel:** Entwicklung eines Berechnungsverfahrens zur Bestimmung eines Risikofaktors für das Vorliegen einer Akromegalie und Evaluation der Bedeutung der 20 kDa Wachstumshormon-Isoform bei der Diagnosestellung der Akromegalie.

**Prüfer:** Dr. med. Katharina Schilbach (Studienleiterin) Dr.  
med. Martin Bidlingmaier  
Prof. Dr. med. Jochen Schopohl

Medizinische Klinik und Poliklinik IV  
Klinikum der Universität München Ziemssenstraße  
1, 80336 München  
Telefon: +49 89 4400 5-2310

### **Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,**

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Diagnostik und Therapie von Erkrankungen zu verbessern und damit die Patientenversorgung zu optimieren.

Diese Studie wird ausschließlich an der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Universität München durchgeführt und es sollen insgesamt mindestens 175 Personen (60 Männer und 115 Frauen) daran teilnehmen. Die Studie wird durch die Klinik veranlasst, organisiert und finanziert.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.



Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

### **Warum wird diese Studie durchgeführt?**

Das Ziel dieser Studie ist die Entwicklung eines Berechnungsverfahrens zur Bestimmung eines Risikofaktors für das Vorliegen einer Akromegalie. Des Weiteren soll die Bedeutung einer Wachstumshormon-Variante (20 kDa Wachstumshormon-Isoform) bei der Diagnosestellung der Akromegalie untersucht werden.

Akromegalie ist eine sehr seltene Erkrankung, die in fast allen Fällen durch einen gutartigen Wachstumshormon-produzierenden Tumor der Hirnanhangdrüse bedingt ist. Bei Personen, die sich nicht mehr im Wachstum befinden, führt die übermäßige Ausschüttung von Wachstumshormon unter anderem zu folgenden Veränderungen: x Größenzunahme der Körperanhänge (Akren, zum Beispiel Nase und Ohren) x Dickenzunahme der Knochen und dadurch Veränderung des Aussehens und Schädigung der Gelenke x Größenzunahme der inneren Organe (z.B. Herz) und dadurch Auftreten von Folgeerkrankungen (z.B. Bluthochdruck) x Veränderungen des Stoffwechsels (z.B. Zuckerkrankheit).

Da die Erkrankung häufig erst sehr spät oder überhaupt nicht diagnostiziert wird, ist von einem häufigeren Vorkommen der Erkrankung in der Bevölkerung auszugehen. Die Dauer vom ersten Symptom der Erkrankung bis zur Diagnosestellung dauert in der Regel ca. 7-10 Jahre und in dieser Zeit können bereits irreversible Schäden durch die Erkrankung auftreten.

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Akromegalie erfolgen bisher in den meisten endokrinologischen Zentren 2 Bluttests:

- x Bestimmung eines Insulin-ähnlichen Hormons („IGF-I“ = Insulin-like growth factor I), welches in der Leber durch die Einwirkung von Wachstumshormon gebildet wird. Für IGF-I liegen alters- und geschlechtsspezifische Normwerte vor und ein erhöhtes IGF-I kann auf das Vorliegen einer Akromegalie hindeuten.
- x Durchführung eines Glukose-Suppressionstest. Durch das Trinken einer Zuckerlösung (mit 75 g Glukose) wird Wachstumshormon bei gesunden



Personen unter einen bestimmten Grenzwert abgesenkt und diese Reaktion ist bei Patienten mit Akromegalie gestört.

Nach den aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Akromegalie aus dem Jahre 2014 (Endocrine Society) liegt der Grenzwert für Wachstumshormon nach GlukoseGabe für alle Patienten einheitlich bei  $< 1$  ng/ml. Dieser Grenzwert wurde festgelegt, als noch vorrangig ältere Bestimmungsmethoden für Wachstumshormon verwendet wurden. Durch die Entwicklung neuer Analyseverfahren zur Bestimmung von Wachstumshormon sind diese Grenzwerte nicht mehr zuverlässig anwendbar. Daraus ergeben sich zunehmend Patientenfälle, bei denen die Werte, trotz Vorliegen der Krankheit, im „offiziellen“ Normbereich liegen.

Da die Ausschüttung von Wachstumshormon von verschiedenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Zeitpunkt im Menstruationszyklus, Einnahme von bestimmten Medikamenten und Körpergewicht abhängig ist, soll im Rahmen dieser Studie ein Berechnungsverfahren entwickelt werden, bei dem Wachstumshormon, IGF-I-Wert sowie die eben genannten Faktoren berücksichtigt werden. Dadurch soll sichergestellt werden, dass das Vorliegen einer Akromegalie zuverlässiger erkannt wird und eine Therapie schneller eingeleitet werden kann.

Da Wachstumshormon im menschlichen Körper in verschiedenen Varianten vorliegt und bekannt ist, dass eine Variante - die „20 kDa Wachstumshormon-Isoform“ - auch biologische Effekte hat, erfolgt im Rahmen der Studie zusätzlich die Bestimmung dieser Variante, die mit den modernen Bestimmungsmethoden nicht mitbestimmt wird. Es konnte bereits vor einigen Jahren gezeigt werden, dass diese Variante bei Patienten mit Akromegalie zu einem höheren Anteil vorliegt. Dieser Aspekt soll nun erneut untersucht werden.

### **Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei der Teilnahme beachten?**

Für die Studie sind zwei Vorstellungen in der Endokrinologischen Ambulanz vorgesehen. Zum ersten Termin erfolgt das Aufklärungsgespräch (Zeitaufwand ca. 30 Minuten). Die zweite Vorstellung erfolgt an einem anderen Tag ab 7 und 10 Uhr morgens für ca. 4 Stunden. Im Rahmen dieser zweiten Vorstellung erfolgen folgende Untersuchungen:

- x Sie werden zu Ihrem aktuellen Gesundheitszustand sowie zu Ihren früheren Erkrankungen befragt und gebeten einen Fragebogen über das Ausmaß Ihrer körperlichen Betätigung auszufüllen.
- x Sie werden zu Ihren aktuellen und früher eingenommenen Medikamenten befragt.

x Bestimmung von Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI), Bauchumfang, Körperfettmasse, fettfreie Körpermasse (Messung mit einer Körperanalyse-Waage). x Durchführung eines Wachstumshormon-Suppressionstests. Für diesen Test ist es wichtig, dass Sie nüchtern (10 Stunden keine Nahrung und keine Getränke bis auf Wasser, ungesüßte Tees und schwarzen Kaffee) sind. Es wird Ihnen zunächst eine Venenverweilkanüle gelegt, über die die nachfolgenden Blutabnahmen erfolgen. Die erste Blutabnahme erfolgt vor dem Trinken der Zuckerlösung und es werden Ihnen ca. 25 ml (ca. 2 Esslöffel) Blut entnommen. Aus diesen Proben werden folgende hormonelle Parameter bestimmt: Wachstumshormon, Wachstumshormon-Variante (20 kDa Wachstumshormon-Isoform), IGF-I, Prolaktin, Luteinisierendes Hormon (LH), Follikel Stimulierendes Hormon (FSH), Östradiol (E2), Progesteron,

Testosteron, Glukose, Insulin, C-Peptid, Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1),

Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) und ggf. weitere mit der Wachstumshormon-Ausschüttung oder hypophysären Funktion im Zusammenhang stehende Parameter. Zusätzlich werden folgende Parameter bestimmt, die eine Einschätzung Ihres Gesundheitszustandes ermöglichen sollen: kleines Blutbild, Gamma-Glutamyl-Transferase (gGT), GlutamatOxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Kreatinin, Ferritin sowie C-reaktives Protein (CRP).

Danach trinken Sie 300 ml einer Zuckerlösung (Accu Chek® Dextrose O.G-T. Saft) und es erfolgen weitere Blutentnahmen 30 Minuten, 60 Minuten, 90 Minuten, 120 Minuten und 180 Minuten nach Glukose-Zufuhr. Bei diesen Blutabnahmen werden Ihnen jeweils ca. 10 ml Blut aus der Venenverweilkanüle entnommen. Aus den Proben werden folgende Parameter bestimmt: Wachstumshormon, Wachstumshormon-Variante (20 kDa Wachstumshormon-Isoform), IGF-I, Glukose, Insulin, C-Peptid, GLP-1, GIP und ggf. weitere mit der Wachstumshormon-Ausschüttung oder hypophysären Funktion im Zusammenhang stehende Parameter.

Insgesamt werden Ihnen ca. 75 ml Blut entnommen.

Im Rahmen der Studie erfolgen keine genetischen Untersuchungen.

### **Welche Risiken ergeben sich für mich durch die Teilnahme an dieser Studie?**

Die Untersuchungen, die im Rahmen der Studie erfolgen, sind mit einem sehr geringen Risiko für Sie verbunden. Die durch die Blutentnahme entstehenden Risiken umfassen



vorübergehendes Unwohlsein durch den Nadelstich, Blutergüsse, Blutungen und sehr selten auch Infektionen.

### **Bin ich während der Studie versichert?**

Während der Teilnahme an der Studie sind Sie versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

Wenn Sie vermuten, dass durch Ihre Teilnahme an der Studie Ihre Gesundheit geschädigt wird, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

Name und Anschrift der Versicherung:	HDI Global SE, Niederlassung München Ganghoferstraße 37-39 80339 München
Telefon:	+49 89 9243262
Fax:	+49 511 6451150702
Versicherungsnummer:	79151060 03018 390

anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch den Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auch auf dem Weg von und zum Prüfzentrum versichert sind (HDI Global SE, Versicherungsnummer: 79-151060). Versichert sind ausschließlich Unfälle auf dem direkten Weg hin und zurück zwischen dem ständigen Aufenthaltsort und der Klinik. Es besteht kein Versicherungsschutz, wenn die normale Dauer des Weges verlängert oder der Weg selbst durch rein private und eigenwirtschaftliche Maßnahmen zu Privatzwecken unterbrochen wird.

### **Wer darf an dieser Studie nicht teilnehmen?**

An dieser Studie dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an einer klinischen Prüfung oder an anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen.

Des Weiteren dürfen schwangere Frauen nicht an der Studie teilnehmen. Die Untersuchungen stellen kein Risiko für Mutter oder Kind dar, aber da durch den Mutterkuchen selber



Wachstumshormon gebildet wird, sind die Werte von schwangeren Frauen für die aktuelle Studie nicht auswertbar.

### **Was geschieht mit meinen Daten?**

Während der Studie kommt es zur Einholung personenbezogener medizinischer Daten. Diese medizinische Befunde und persönliche Informationen werden von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummerncode, mit Angabe des Geburtsjahres. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

### **Was geschieht mit meinen Blutproben?**

Die Blutproben werden ausschließlich für Fragestellungen im Rahmen dieser Studie verwendet und im Endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV (Leiter: Dr. med. Martin Bidlingmaier) in pseudonymisierter Form (ohne Angaben von Namen oder Initialen) aufbewahrt und gemessen. Wenn Sie Ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig aus irgendeinem Grund beenden, werden alle Proben vernichtet, sobald Sie Ihre Teilnahme an der Studie stoppen.

Fax +49 (0)89 4400-5-4566  
E-Mail: [katharina.schilbach@med.uni-muenchen.de](mailto:katharina.schilbach@med.uni-muenchen.de)

Postanschrift:  
Ziemssenstraße 1, Studienzentrum  
80336 München

### **An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?**

Prüfleiter: Dr. med. Katharina Schilbach  
Medizinische Klinik und Poliklinik IV



**KLINIKUM**  
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK IV  
DIREKTOR: PROF. DR. M. REINCKE



Klinikum der Universität München  
Ziemssenstraße 1, 80336 München  
Telefon: +49 89 4400 5-2310





---

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Über die Versicherung im Rahmen der Studie wurde ich informiert.

#### Datenschutz:

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert, d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode) weitergegeben.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter Form weiterverwendet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Dr. med. Katharina Schilbach, Dr. med. Martin Bidlingmaier, Prof. Dr. Jochen Schopohl). Die Unterlagen werden für eine Mindestdauer von 10 Jahren lokal in den Räumlichkeiten der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.“

Ich erkläre mich bereit,  
**an der oben genannten klinischen Studie freiwillig teilzunehmen.**



Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....

Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des **Patienten / der Patientin**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....

Name des Prüfarztes/der Prüfarztin in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüfarztin**