

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

# **Neue Aspekte der Morbidität und Versorgung von seltenen Hypophysenerkrankungen**

Kumulative Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Venia Legendi für Innere Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

**Dr. med. Sylvère Störmann**

aus Köln

2025

für Anita, Maximilian, Henri und Yuna,  
die mir alles bedeuten

## Inhaltsverzeichnis

---

1.	Einleitung.....	4
2.	Vorstellung der eigenen Arbeiten.....	7
2.1.	Akromegalie.....	7
2.1.1.	Lungenfunktion .....	9
2.1.2.	Effektivität des Somatostatinanalogons Lanreotid in der Routineversorgung	12
2.2.	Wachstumshormonmangel.....	15
2.2.1.	Adhärenz, Einstellungen und Überzeugungen von erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel.....	15
2.3.	Hypophysitis .....	19
2.3.1.	Klinische Charakteristiken von Patienten mit Primärer Hypophysitis.....	19
2.3.2.	Vergleich von Patienten mit Immuntherapie-assoziiertes und Primärer Hypophysitis .....	23
3.	Literatur .....	26
4.	Publikationsverzeichnis.....	29
4.1.	Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor .....	29
4.2.	Originalarbeiten als Koautor.....	30
4.3.	Kasuistiken.....	32
4.4.	Übersichtsartikel .....	33
4.5.	Buchkapitel .....	33
4.6.	Sonstige Veröffentlichungen.....	34
5.	Danksagung .....	35

# 1. Einleitung

Die Hypophyse spielt eine zentrale Rolle im endokrinen System des menschlichen Körpers. Diese kleine, aber äußerst wichtige Drüse befindet sich in einer spezifischen Knochenstruktur, die als Türkensattel bekannt ist (lat. „*sella turcica*“). Sie befindet sich innerhalb der mittleren Schädelgrube. Ihre Verbindung zum Hypothalamus, einem unmittelbar darüber liegenden Teil des Gehirns, erfolgt über den

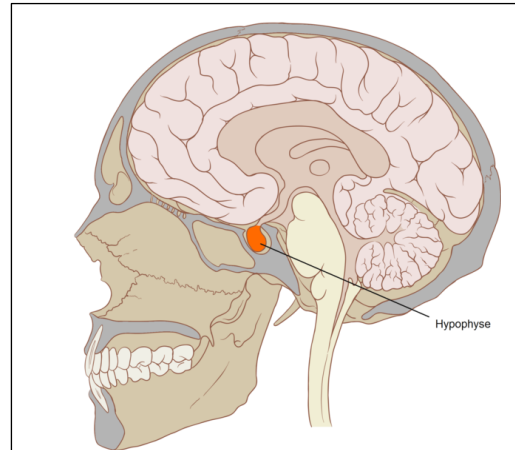


Abbildung 2: Die Hypophyse und ihre anatomische Lage.

Quelle: Patrick J. Lynch, Wikimedia Commons

Hypophysenstiel. Zusammen bilden Hypophyse und Hypothalamus eine funktionelle Einheit, die für die Sekretion verschiedener Hormone zuständig ist. Diese Hormone haben weitreichende Auswirkungen auf den menschlichen Körper, indem sie die Aktivitäten anderer Drüsen steuern (über sog. glandotrope Hormone) sowie eine Vielzahl von Körperfunktionen

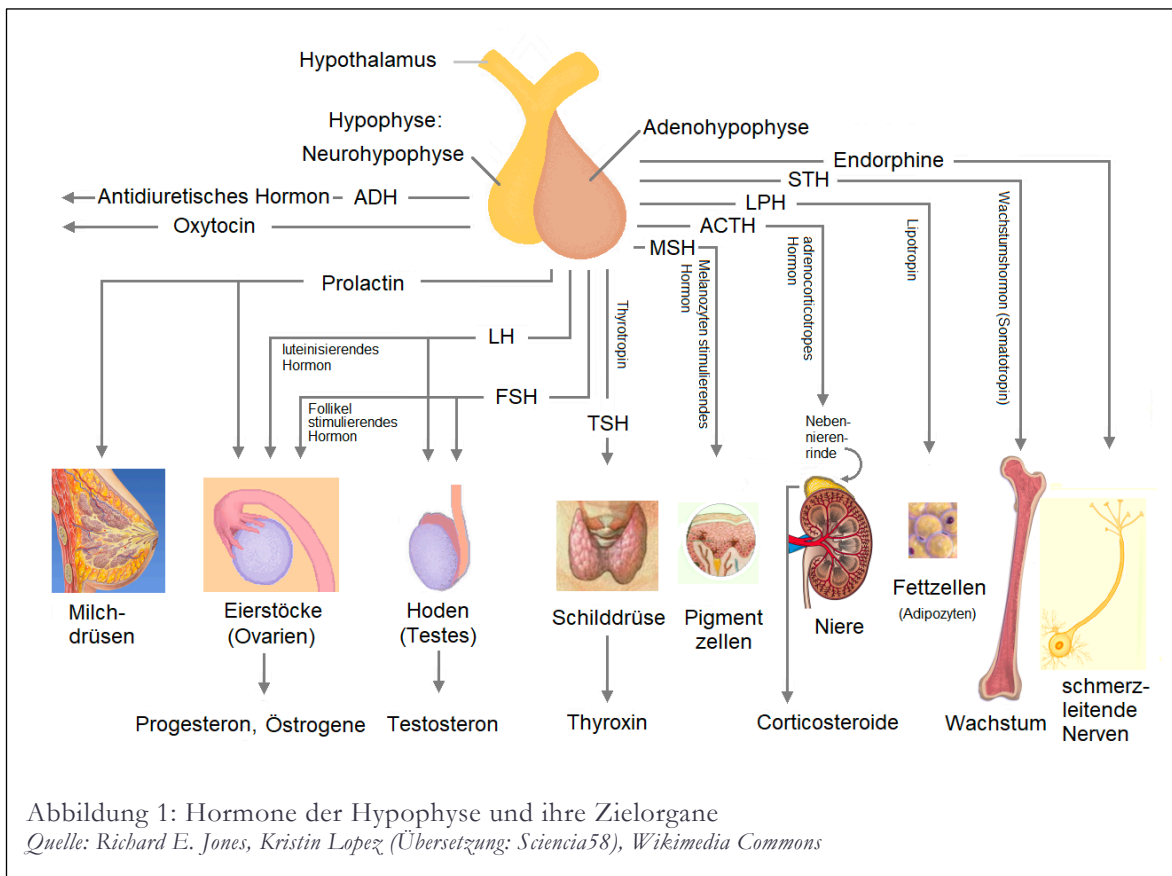


Abbildung 1: Hormone der Hypophyse und ihre Zielorgane

Quelle: Richard E. Jones, Kristin Lopez (Übersetzung: Scientia58), Wikimedia Commons

beeinflussen (über nichtglandotrope Hormone). Zu den zentralen Aufgaben der Hypophyse gehören unter anderem die Regulation von Wachstum, Stoffwechsel, Fortpflanzungsfähigkeit sowie Energie- und Wasserhaushalt. Aus diesem Grund wird die Hypophyse im englischsprachigen Raum gerne auch als „Meisterdrüse“ (engl. „*master gland*“) bezeichnet (Melmed and Jameson 2017).

Aufgrund ihrer vielfältigen und weitreichenden Funktionen können Erkrankungen der Hypophyse eine große Bandbreite an Symptomen und Beschwerden hervorrufen, die sich erheblich voneinander unterscheiden können. Es wurde festgestellt, dass pathologische Veränderungen in der Hypophyse relativ häufig auftreten, wobei Autopsie- und Bildgebungsstudien eine Prävalenz von etwa 20% aufzeigen. Hierbei handelt es sich in den allermeisten Fällen um klinisch unbedeutsame Veränderungen. Klinisch manifeste Störungen der Hypophyse sind selten (Daly et al. 2007). Die am häufigsten vorkommende Pathologie sind Hypophysenadenome, eine heterogene Gruppe von gutartigen Tumoren, die sich durch unterschiedliche immunhistochemische Eigenschaften, exprimierte Transkriptionsfaktoren, Sekretionsprodukte und somit auch - sofern sie nicht klinisch inapparent bleiben - durch ein sehr vielfältiges klinisches Bild auszeichnen. Ein Hypophysenadenom, das selbst keine Hormone sezerniert, kann beispielsweise ohne klinische Symptome bleiben, während ein anderes durch seine Größe das umliegende Hypophysengewebe (oder gar benachbarte Strukturen wie dem Chiasma opticum) komprimieren und so die Sekretion von Wachstumshormonen

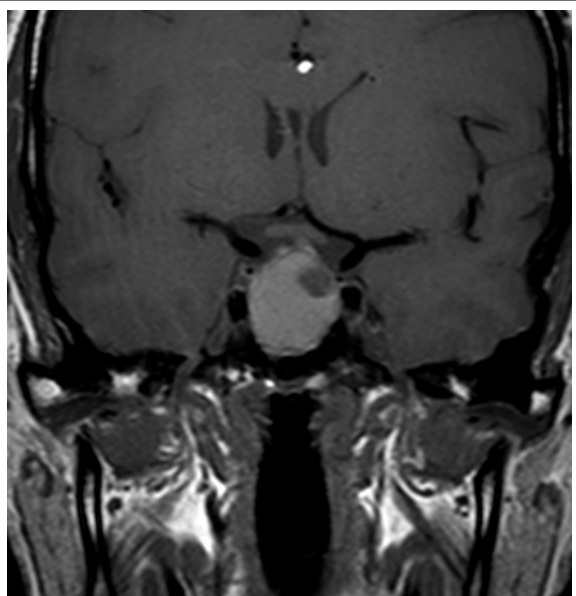


Abbildung 3: Ein großer und klinisch unbemerkter Hypophysentumor, der zufällig bei der Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie festgestellt wurde.  
*Quelle: LMU Klinikum, mit freundlicher Genehmigung*

einschränken (oder zu anderen Kompressionseffekten wie z.B. Gesichtsfelddefekten führen) kann. Es gibt auch Adenome, die autonom Hormone produzieren und sezernieren können und damit ein spezifisches Krankheitsbild verursachen, das in erster Linie durch das Sekretionsprodukt bestimmt wird. Auch in diesen Fällen können zusätzlich Symptome durch die Kompression des Tumors bestehen.

Die Mehrheit der klinisch diagnostizierten Hypophysenerkrankungen fällt unter die Kategorie der seltenen Erkrankungen gemäß der Definition der Europäischen Union: „Rare diseases, are defined by the European Union as life-threatening or chronically debilitating diseases with low prevalence (less than 5 per 10,000)“ (Moliner and Waligora 2017) (deutsch: „*Seltene Krankheiten werden von der Europäischen Union als lebensbedrohliche oder chronisch beeinträchtigende Krankheiten mit geringer Prävalenz (weniger als 5 pro 10.000) definiert.*“). Obwohl diese Erkrankungen häufig mit erheblichen Auswirkungen auf Alltag und Lebensqualität der betroffenen Patientinnen und Patienten einhergeht (Andela et al. 2015), führt die Seltenheit dieser Erkrankungen zu Herausforderungen bei der Sammlung ausreichender Daten für großangelegte Studien. Dies erschwert das Ziehen robuster Schlussfolgerungen oder die Entwicklung gezielter Therapien. Daher bleiben viele Fragen bezüglich der Pathogenese, Morbidität, Therapie und der Versorgungssituation nach wie vor unbeantwortet. In diesem Zusammenhang habe ich meine Forschungsarbeiten der letzten Jahre auf bestimmte Aspekte dieser seltenen Krankheiten ausgerichtet. Mein Ziel ist es, ein tieferes Verständnis für diese Erkrankungen zu entwickeln, um so die Grundlage für verbesserte Behandlungsmethoden und Versorgungsstrategien zu schaffen, die letztendlich die Lebensqualität und Behandlung der betroffenen Patientinnen und Patienten verbessern könnten. Im Folgenden stelle ich die Erkrankungen, mit denen ich mich beschäftigt habe, meine Arbeiten hierzu und eine Analyse, wie diese im Gesamtkontext des Wissensstands und der Erkenntnisgewinnung einzuordnen sind, ausführlich vor.

## 2. Vorstellung der eigenen Arbeiten

### 2.1. Akromegalie

Der Wachstumshormonüberschuss durch ein Wachstumshormon-sezernierendes Hypophysenadenom führt zum Krankheitsbild der Akromegalie. Die Prävalenz dieser Erkrankung wird zwischen 28 und 137 Fällen pro Million Einwohner angegeben (Lavrentaki et al. 2017), wobei die breite Spanne einerseits durch methodische und andererseits mutmaßlich auch durch regionale Unterschiede der Populationen und Gesundheitssysteme bedingt ist (Störmann and Schopohl 2021; Störmann 2022). Das Krankheitsbild ist äußerlich gekennzeichnet durch einen Riesenwuchs, wenn es vor Schluss der Wachstumsfugen der langen Röhrenknochen auftritt, sowie Vergrößerungen der Gesichtszüge und Wachstum der Akren nach Schluss der Wachstumsfugen, woher die Erkrankung auch ihren Namen hat. Es handelt sich jedoch um eine Systemerkrankung, die praktisch alle Organe betreffen und zu zahlreichen Komplikationen führen kann. Hierzu zählen unter anderem Kardiomyopathie, Schlafapnoe, Viszeromegalie sowie psychische Veränderungen (Gadelha et al. 2019). Diese Komplikationen sind in unterschiedlichem Ausmaß gut untersucht und beschrieben. Eine Übersicht von Symptomen und Begleiterscheinungen der Akromegalie ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 1: Klinische Zeichen und Komorbiditäten der Akromegalie

<b>Tumorkompression</b>	Gesichtsfelddefekte, Kopfschmerzen, Ausfälle der Hypophysenpartialfunktionen, Entzügelungshyperprolaktinämie
<b>Muskulo-skelettales System</b>	Vergrößerung der Akren (Hände, Füße, Nase), Vergrößerung der Gesichtszüge (Supraorbitalwulst, Prognathismus, prominentes Jochbein, Zahndehiszenz),

	Arthropathie, Wirbelkörperfrakturen (unabhängig von der Knochendichte)
<b>Metabolische Veränderungen</b>	Abnormer Nüchternblutzucker, Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, arterieller Hypertonus
<b>Weichteilveränderungen</b>	Schwellung der Weichteile, Verdickung der Haut, Verbreiterung von Nase und Lippen, Karpaltunnelsyndrom
<b>Reproduktives System</b>	Hypogonadismus, Sterilität
<b>Organmanifestationen</b>	<p><u>Herz</u>: Kardiomegalie, Kardiomyopathi, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie</p> <p><u>Lunge und Atemwege</u>: Schlafapnoe, Atemwegsverlegung</p> <p><u>Haut</u>: Hyperhidrosis (besonders an den Händen), Seborrhö, Hypertrichose</p> <p><u>Schilddrüse</u>: Struma; <u>Prostata</u>: Prostatahyperplasie</p> <p><u>Zunge</u>: Makroglossie; <u>Leber</u>: Hepatomegalie</p> <p><u>Milz</u>: Splenomegalie</p> <p><u>Nieren</u>: Renomegalie, Volumenexpansion durch erhöhte ENaC-Aktivität</p> <p><u>Kolon</u>: Polypen</p>
<b>Psychopathologie</b>	Depression, verminderte Vitalität, Minderwertigkeitsgefühle

Dabei ist die klinische Präsentation der Patientinnen und Patienten sehr variabel, wie ein kürzlich veröffentlichtes systematisches Review, das 124 Arbeiten ausgewertet hat, ganz eindrücklich herausarbeitete (Slagboom et al. 2023). Während beinahe alle Patienten die



pathognomischen Veränderungen, die als „akrale Vergrößerungen“ zusammengefasst werden und namensgebend für die Erkrankung sind, bei Erstdiagnose aufweisen, liegen Beschwerden wie Depressionen oder Libidoverlust nur bei einem kleineren Teil der Betroffenen vor. Kopfschmerzen, die immerhin bei jedem dritten Patienten ausschlaggebend für die Diagnosestellung waren, finden sich bei etwa 50% der Fälle. Interessanterweise wandelt sich das klinische Bild mit der Zeit. Lag früher bei etwa 3 von 4 Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie (mit meist auch entsprechender Kardiomyopathie) vor, ist dies heutzutage nur noch bei etwa einem Viertel der Fälle so. Umgekehrt wird heutzutage häufiger eine Zahndehiszenz bei Erstdiagnose beschrieben als früher. Diese beiden Beispiele illustrieren, wie eine verbesserte Versorgung einerseits (durch eine bessere flächendeckende kardiologische Betreuung) und eine vermehrte Aufmerksamkeit andererseits (durch gezieltere Charakterisierung des Krankheitsbilds und vermehrt interdisziplinäre Betreuung) für spezifische Veränderungen im Verständnis über die Zeit sorgen.

#### 2.1.1. Lungenfunktion

*Störmann S, Gutt B, Roemmler-Zehrer J, Bidlingmaier M, Huber RM, Schopohl J, Angstwurm MW.*

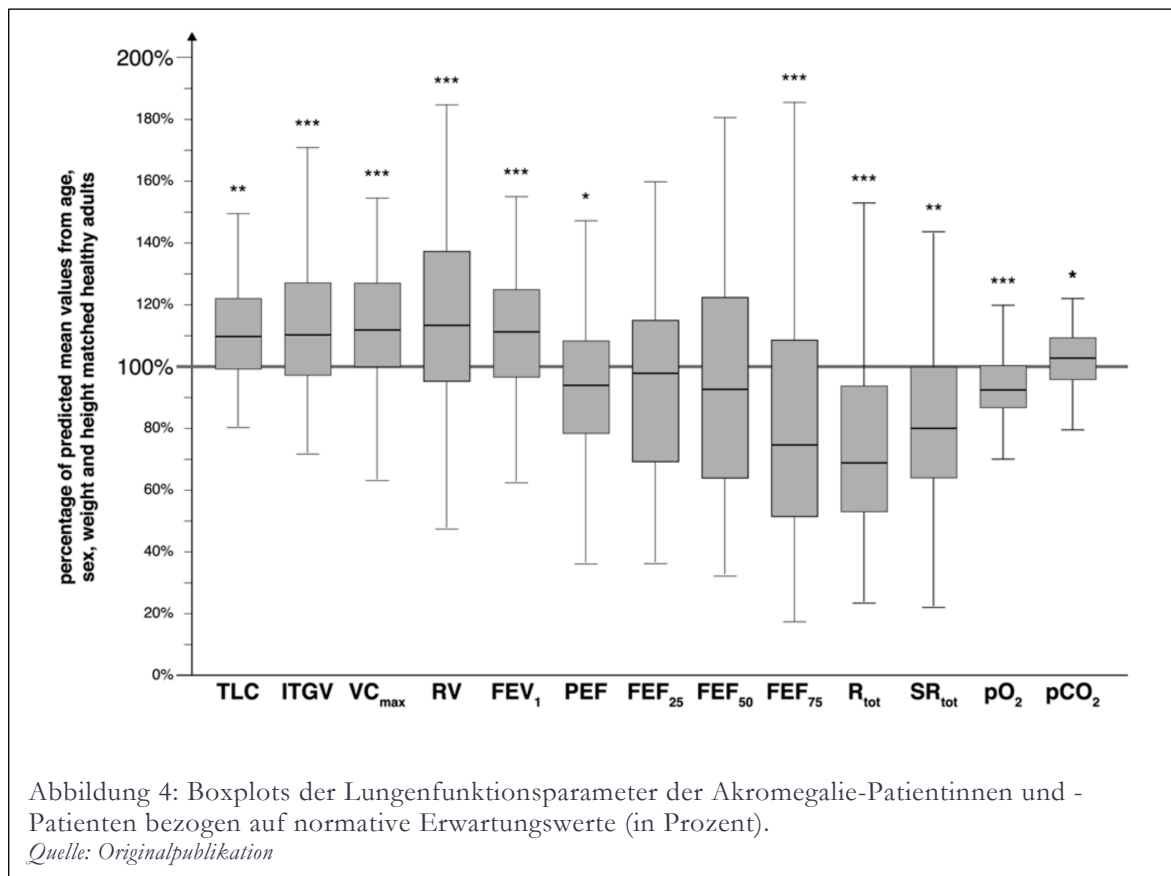
**„Assessment of lung function in a large cohort of patients with acromegaly“**

European Journal of Endocrinology. 2017;177(1):15-23.

Obwohl aus frühen Studien seit den 1970er Jahren eine überhöhte Sterblichkeit im Zusammenhang mit Erkrankungen der Atemwege bei Patienten mit Akromegalie bekannt ist (Wright et al. 1970), liegen nur wenige Erkenntnisse zur Lungenfunktion in diesem Patientenkollektiv vor. Das ist erstaunlich, da die pneumologisch-pulmonologische Komorbidität nicht nur zu Übersterblichkeit, sondern auch zu eingeschränkter Belastbarkeit und damit konkreten Einbußen der Teilhabe und Lebensqualität führt. Eine ganz wesentliche Einschränkung früherer Arbeiten zur klinischen Beurteilung der Beteiligung der Akromegalie

an Lungen und Atemwegen waren die geringen Fallzahlen. Die bis dato größte Studie der Lungenfunktion von insgesamt 35 Patientinnen und Patienten mit Akromegalie war 1991 veröffentlicht worden (Trotman-Dickenson et al. 1991). In dieser Arbeit wiesen die Autoren eine Krankheitsaktivitäts-assoziierte Obstruktion der oberen, extra-thorakalen Atemwege mit nächtlicher Hypoxämie nach, also einer obstruktiven Schlafapnoe.

Mit einer prospektiv angelegten Studie zur Untersuchung des Einflusses der Akromegalie auf die Lungenfunktion gelang es mir, eine mit 109 Patienten und Patientinnen vergleichsweise große Kohorte zu untersuchen. Die individuellen Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung wurden mit alters-, geschlechts-, größen- und gewichts-kontrollierten normativen Kontrollen verglichen. Wie bereits in zahlreichen Vorarbeiten belegt, konnten auch wir erhöhte Lungenvolumina an dieser Kohorte nachweisen. Auffällig war jedoch eine Obstruktion der kleinen Atemwege (Störmann et al. 2017), gemessen am maximalen expiratorischen Fluss nach Ausatmen von 75% der forcierten Vitalkapazität (FEF75 bzw. MEF25): Eine klinisch bedeutsame Einschränkung (das heißt weniger als 80% vom Soll)



beobachtete ich in 56,5% der Fälle dieser Kohorte. Zusätzlich fiel auf, dass insbesondere bei Frauen mit Akromegalie im Vergleich zu männlichen Patienten eine ausgeprägtere Obstruktion bzw. ein höherer Atemwegswiderstand festzustellen war (maximaler Atemstrom bei der Ausatmung, *peak expiratory flow*, PEF:  $P = 0.013$ ,  $r = 0.24$ ; maximaler expiratorischer Fluss nach Ausatmen von 25% der forcierten Vitalkapazität:  $P = 0.003$ ,  $r = 0.28$ ; bzw. 50%:  $P = 0.001$ ,  $r = 0.31$ ; Atemwegswiderstand  $R_{\text{tot}}$ :  $P = 0.005$ ,  $r = 0.27$ ).

Interessanterweise unterschieden sich die Lungenvolumina und Obstruktionsparameter nicht zwischen Patientinnen bzw. Patienten mit erfolgreich behandelter und denen mit nicht oder nicht ausreichend behandelter Akromegalie. Jene mit längerer Remissionsdauer hatten jedoch eine höhere Vitalkapazität als solche mit kürzerer Remissionsdauer ( $r = 0.37$ ,  $P = 0.045$ ). Dabei lag die Vitalkapazität bei einer Remission bis zu 4 Jahren bei  $102.2\% \pm 20.3\%$  und stieg bei der Gruppe der Patienten, die mehr als 4 Jahre in Remission waren, auf  $117.7\% \pm 13.0\%$ . Ferner ließ sich eine Normalisierung von Einsekundenkapazität, expiratorischem Spitzenfluss und forciertem expiratorischen Fluss während der Ausatmung von 25% der forcierten Vitalkapazität bei den Patienten beobachten, die länger mit Somatostatinanaloga behandelt wurden. Anhand dieser Beobachtungen stellen sich die Fragen, inwiefern Veränderungen der Lungenfunktion durch die Akromegalie langfristig grundsätzlich reversibel sind und welchen Einfluss hierbei Somatostatinanaloga spielen könnten. Zudem ist noch unklar, warum Frauen mit Akromegalie stärker von Obstruktion betroffen sind als die männlichen Vertreter. Auch in diesem Zusammenhang wäre ein besseres Verständnis der Entwicklung dieser Pathologie und auch des zeitlichen Verlaufs dieser Parameter sowohl bei weiblichen als auch männlichen Betroffenen nach operativer und durch die medikamentöse Behandlung wertvoll. Von einer longitudinalen Weiterbeobachtung eines Teils der Patienten dieser Studie erhoffe ich hierzu weitere Erkenntnisse ableiten zu können.

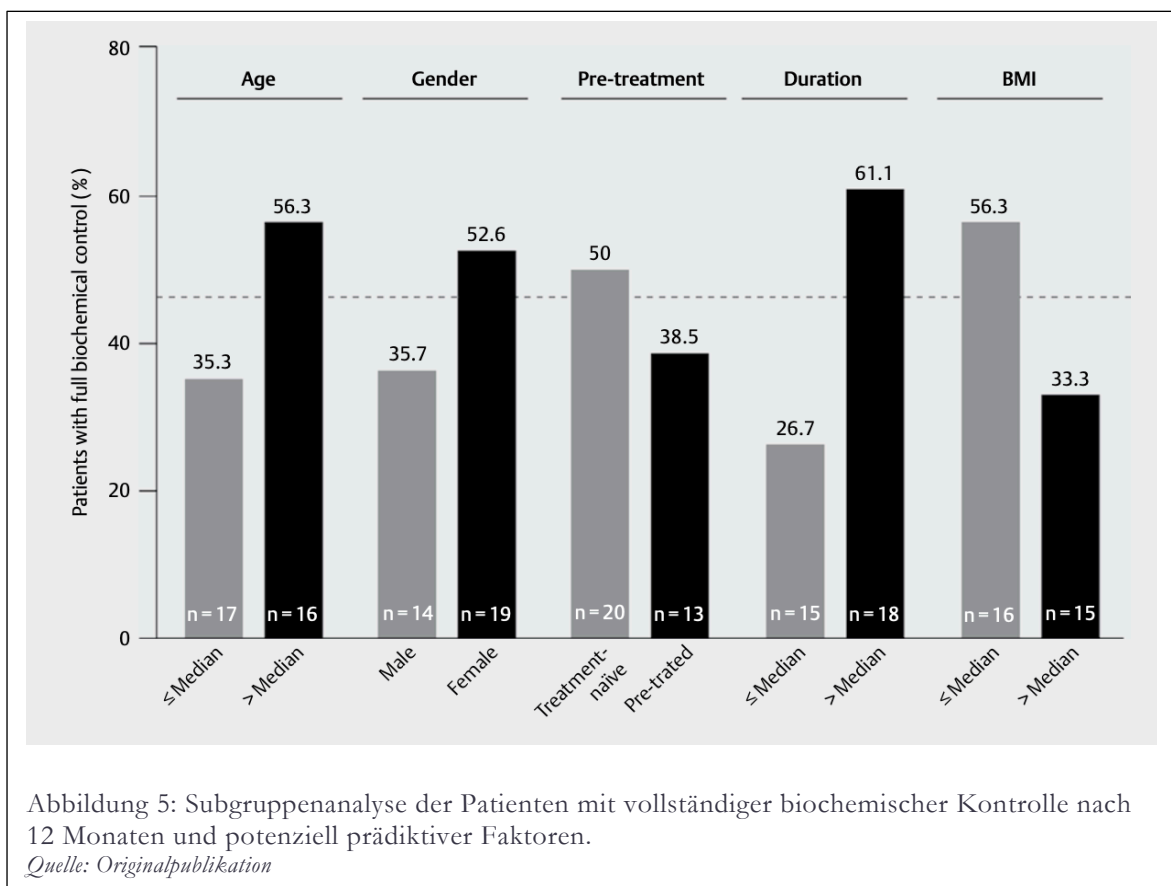
### 2.1.2. Effektivität des Somatostatinanalogons Lanreotid in der Routineversorgung

*Störmann S, Schopohl J, Bullmann C, Terkamp C, Christ-Crain M, Finke R, Flitsch J, Kreitschmann-Andermahr I, Luger A, Stalla GK, Houchard A, Helbig D, Petersenn S.*  
**„Multicenter, observational study of lanreotide autogel for the treatment of patients with acromegaly in routine clinical practice in Germany, Austria and Switzerland“**  
Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2020;129(3):224-233.

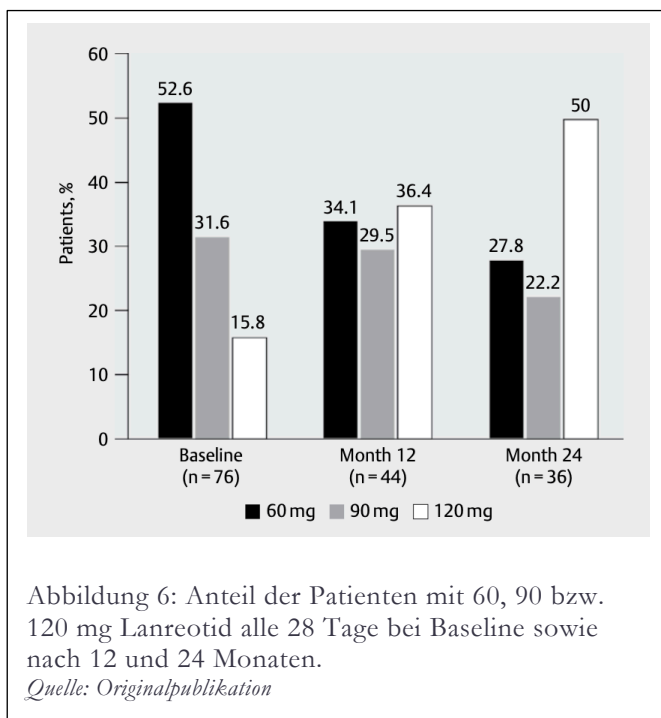
Die Therapie der Wahl bei Akromegalie auf Boden eines Wachstumshormon-sezernierenden Hypophysenadenoms ist die operative Entfernung desselben, was insgesamt nur in etwa der Hälfte der Fälle gelingt (Colao et al. 2019). Daher bedürfen viele Patienten einer meist lebenslangen medikamentösen Therapie, für die verschiedene Medikamente zur Verfügung stehen, allen voran die Somatostatinanaloga der ersten Generation Octreotid und Lanreotid. Zu beiden liegen sehr gute Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit aus einer Vielzahl verschiedener klinischer Studien vor (Carmichael 2012; Leonart et al. 2018). Im Rahmen der Zulassungsstudie eines neueren Präparats war demgegenüber eine deutlich niedrigere Erfolgsrate insbesondere von Octreotid berichtet worden, was weitere Untersuchungen zur Verifizierung dieser reduzierten Effektivität zur Folge hatte. Eine systematische, retrospektive Auswertung bereits veröffentlichter Daten zeigte eine mittlere Erfolgsquote von 31% des Somatostatinanalogons Octreotid (Shanik et al. 2016). Hierbei kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Kriterien zur Patientenselektion im Rahmen von Studien erheblichen Einfluss auf das Outcome haben. Auch wenn dies auf den ersten Blick banal und naheliegend wirken mag, so zeigt es auch ein grundsätzliches Problem seltener Erkrankungen an, bei dem große und damit kostenintensive Studien meist nur im Kontext von streng reglementierten, Sponsor-finanzierten Arzneimittelstudien möglich sind. Dabei müssen aus wissenschaftlichen, zum Teil aber auch aus ethischen Gründen klare Ein- und Ausschlusskriterien definiert werden, was aber letztlich auch zu einer nicht ganz repräsentativen Stichprobe führen kann (Blonde et al. 2018). Dies unterstreicht wiederum die Bedeutung sogenannter „real-world studies“, also

Untersuchungen an unselektierten Kohorten, die etwa aus Daten der Routineversorgung gewonnen werden.

Daten zur Anwendung von Somatostatinanaloga bei der Behandlung der Akromegalie in der Routineversorgung sind jedoch begrenzt. Im Rahmen einer nicht-interventionellen Studie in Deutschland, Österreich und der Schweiz ließ sich die Therapie mit Lanreotid in einer unselektierten Kohorte aus der klinischen Praxis beobachten und auf mögliche prädiktive Parameter (wie etwa der Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors I [IGF-I], Lanreotid-Plasmaspiegel, Somatostatin-Rezeptor-Subtyp-Expression der Tumore) für ein Therapieansprechen hin untersuchen (Störmann et al. 2021). Der primäre Endpunkt war das Erreichen einer vollständigen biochemischen Kontrolle nach 12 Monaten, definiert als basaler Wachstumshormonspiegel  $\leq 2,5 \mu\text{g/L}$  und Normalisierung des alters- und geschlechts-korrigierten IGF-I-Spiegels. An 21 teilnehmenden Zentren konnten 76 Patienten eingeschlossen werden. Die Ergebnisse zeigten, dass 13,7% der Patienten bei Studienbeginn eine vollständige biochemische Kontrolle aufwiesen, was nach 12 Monaten auf 45,5% anstieg



und nach 24 Monaten 38,5% betrug. Höhere Raten der biochemischen Kontrolle wurden bei älteren Patienten (über 53 Jahre), Frauen, behandlungsnaiven Patienten und solchen beobachtet, die seit mehr als 1,4 Jahren diagnostiziert waren. Es gab keine klinisch signifikanten Unterschiede in den Symptomen der Akromegalie oder in den Lebensqualitätswerten. Die Nüchternblutzucker- und HbA1c-Werte blieben während der Studie stabil, und es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt. Nach 12 Monaten bewerteten 80,8% der Patienten die Verträglichkeit der Behandlung als ‚sehr gut‘ oder ‚gut‘. Interessanterweise erhielten jedoch nur 50% der Patienten nach 24 Monaten die zugelassene Höchstdosis des Medikaments. Es muss also spekuliert werden, ob die moderate Erfolgsrate nicht auch einer unzureichenden Medikamententitration geschuldet ist. Es konnte allerdings nicht genauer herausgearbeitet



werden, ob dieser Beobachtung eventuell medizinische Gründen oder Vorlieben der Patienten zugrunde lagen. Ungeachtet dessen lässt sich aus der fehlenden Ausdosierung der Medikation bereits ein erster Ansatz zur Verbesserung der Versorgung dieser Patienten ableiten, der in künftigen Studien näher beleuchtet werden sollte.

Während kontrollierte Studien die Wirksamkeit von Lanreotid-Autogel bei der Behandlung der Akromegalie gezeigt haben, liefert unsere Studie wertvolle Einblicke in dessen Langzeitwirksamkeit und Verträglichkeit außerhalb von kontrollierten Studienumgebungen. Die Ergebnisse legen nahe, dass Lanreotid-Autogel bei einem bestimmten Anteil der Patienten über einen Zeitraum von zwei Jahren wirksam ist und biochemische Kontrolle erreichen und

aufrechterhalten kann. Darüber hinaus identifiziert die Studie Patientengruppen, die wahrscheinlicher eine biochemische Kontrolle erreichen, was die klinische Entscheidungsfindung leiten könnte. Die Daten demonstrieren auch, wie sich die Erfolgsquoten von Therapien in der Praxis von denen in klinischen Studien unterscheiden können und unterstreicht damit die Notwendigkeit zur Entwicklung weiterer Therapeutika (Störmann and Schopohl 2014, 2016). Letztlich kann nur ein breit gefächertes Repertoire an unterschiedlichen Medikamenten in Kombination mit einem verbesserten Verständnis von patientenspezifischen Faktoren, die den Behandlungserfolg beeinflussen, zu einer personalisierteren und effektiveren Behandlung der Akromegalie beitragen.

## 2.2. Wachstumshormonmangel

### 2.2.1. Adhärenz, Einstellungen und Überzeugungen von erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel

*Amereller F, Schilbach K, Schopohl J, Störmann S.*

**„Adherence, attitudes and beliefs of growth hormone deficient patients’ – A questionnaire-based cohort study“**

Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2019;129(2):112-117.

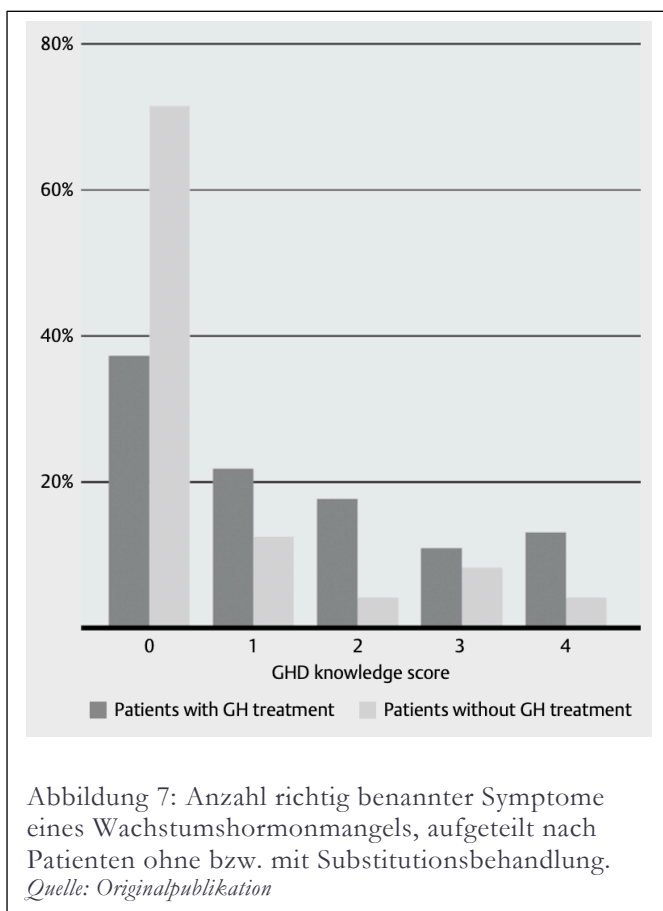
Der Mangel an Wachstumshormon ist eine Erkrankung, die besonders im Kindesalter auffällt, bisweilen aber auch erst im Erwachsenenalter auftritt. Die Prävalenz des Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter wird auf etwa 2-3 Fälle pro 10.000 Einwohner geschätzt, von denen etwa 1 Fall auf einen seit Kindheit bestehendem Wachstumshormonmangel zurückzuführen ist (Doga et al. 2006). Akute Beschwerden bestehen nicht, doch langfristig führt dieser Mangel zu Veränderungen der Körperzusammensetzung (insbesondere einer Zunahme des viszeralen Fetts und einer Abnahme der Muskelmasse) und des Metabolismus (Insulinresistenz, Hypercholesterinämie) sowie Osteoporose. Die Lebensqualität wird durch depressive Verstimmung, Konzentrationsstörungen, Angst und der verringerten Belastbarkeit stark eingeschränkt. Die Therapie besteht in der Substitution mit

rekombinant hergestelltem humanem Wachstumshormon. Sie ist sicher, gut erprobt und mit einem hohen Evidenzgrad empfohlen (Fleseriu et al. 2016). In Anbetracht des offensichtlichen Nutzens dieser Therapie ist eine hohe Therapietreue zu erwarten, doch immer wieder berichteten Studien mit Kindern und Jugendlichen über eine eingeschränkte Adhärenz, insbesondere im Adoleszentenalter, also dann, wenn die Eltern bei der Adhärenz eine untergeordnete Rolle spielen. Ein älteres systematisches Review berichtete eine sehr breite Streuung der Non-Adhärenz von 5 bis 82%, je nach Studie und dementsprechend Methodik zum Nachweis der Nichteinnahme (Fisher and Acerini 2013). Eine kürzlich erschienene systematische Literaturübersicht von 23 Arbeiten zur Therapietreue der Wachstumshormonsubstitution bei pädiatrischen Patienten wies allerdings eine recht gute Adhärenz von über 80% in den meisten Studien nach (Gomez et al. 2022). Allerdings wurden auch hier ein höheres Patientenalter und eine längere Therapiedauer als Risikofaktoren für eine reduzierte Therapietreue herausgearbeitet. Für die Adhärenz bei erwachsenen Patienten liegen jedoch nur wenige Daten außerhalb von klinischen Studien (und damit einem Setting mit sehr intensiver medizinischer Betreuung) vor (Auer et al. 2016). Daten aus der klinischen Praxis liegen kaum vor und insbesondere nicht zu Motivationen und Einstellungen nicht-adhärenter Patienten (Abdi et al. 2014).

Mit einer Befragungsstudie sollten Adhärenz, Einstellungen und Überzeugungen von erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel in Bezug auf ihre Hormonersatztherapie überprüft werden (Amereller et al. 2021b). Die Studie umfasste 70 von 106 angeschriebenen Patienten und zeigte, dass die Adhärenzrate bei den Patienten mit Substitutionstherapie insgesamt hoch war: 41% berichteten „nie“, 35% „< 1 Mal pro Monat“ und 18% „< 1 Mal pro Woche“ die Injektion zu vergessen bzw. auszulassen. In der Summe bestand also bei 94% eine als hoch einzustufende Therapietreue, obwohl 76% dieser Patienten auch einräumten, im Alltag keinen Unterschied durch die Therapie zu bemerken. Hingegen ist diese hohe Adhärenz eben nur bei denjenigen festzustellen, die sich überhaupt auf die Therapie einlassen. Denn



bemerkenswerterweise gab ein Drittel (34%) der Befragten an, überhaupt keine Therapie zu erhalten bzw. einzunehmen. Die Gründe hierfür lagen vor allem in der Sorge vor Nebenwirkungen (37,5%) und einem Mangel an Wissen in Bezug auf den Nutzen (20,8%) bzw. einem Mangel an wahrgenommener Wirkung (25%). Hierbei fiel auf, dass Patienten mit Substitutionsbehandlung einen höheren Bildungsstand als unbehandelte Patienten aufwiesen (29,5% bzw. 12,5% gaben an, einen Abschluss an einer weiterführenden Schule zu haben).



Interessanterweise konnte knapp die Hälfte aller Patienten (49%) nicht einmal ein Symptom benennen, das langfristig durch den Wachstumshormonmangel entsteht, wobei dies vor allem für die Patienten ohne Therapie zutraf (70,8%). Obwohl die Bedeutung der Adhärenz bei der Behandlung von Wachstumshormonmangel bereits in früheren Studien untersucht wurde, ist diese Studie die erste, die sich speziell mit den Einstellungen und Über-

zeugungen von Patienten auseinandersetzte und ein offensichtliches Informationsdefizit der Patienten im Hinblick auf ihre Erkrankung und dem Nutzen der Therapie aufdecken konnte. Die Ergebnisse betonen die Notwendigkeit einer umfassenden und individuellen Betreuung von Patienten mit Wachstumshormonmangel. Die Erkenntnisse aus dieser Studie können dazu beitragen, die Behandlung von Patienten mit Wachstumshormonmangel zu verbessern, indem Aufklärung und Beratung der Patienten durch Ärzte und medizinisches Personal dahingehend optimiert werden.

Eine mögliche Abhilfe könnten lang-wirksame Wachstumshormonpräparate (long-acting growth hormone, LAGH) darstellen, die nicht täglich gespritzt werden müssen (Bidlingmaier et al. 2022; Grillo et al. 2023). In den letzten Jahren haben verschiedene Hersteller solche Präparate entwickelt und in klinischen Studien getestet, wobei die Annahme einer verbesserten Adhärenz solcher Präparate auf der Beobachtung der Unbequemlichkeit täglicher Injektionen beruht. Konkrete Daten lagen hierzu allerdings nicht vor. Daher beschäftigte sich diese Arbeit auch mit der Einschätzung der Patienten, ob sie eine solche Therapie befürworten würden und wie sie die Therapietreue unter einer solchen Therapie einschätzen würden. Etwa ein Drittel (36%) der Patienten gab an, einen Wechsel auf ein wöchentlich zu applizierendes Präparat zu wünschen und weitere 44% würden es sich zumindest überlegen. 12 der befragten Patienten hatten bereits im Rahmen von klinischen Studien eigene Erfahrungen mit solchen Präparaten gesammelt und waren eher positiv zu einer dauerhaften Umstellung eingestellt (66,7% „ja“, 16,7% „vielleicht“). Ein weiterer prädiktiver Faktor bezüglich der Bereitschaft zur Therapie mit LAGH war das Alter bei Erstdiagnose: Patienten mit Wachstumshormonmangel seit der Kindheit waren eher dazu bereit (57%) als Patienten mit im Erwachsenenalter erworbenen Wachstumshormonmangel (23%). Interessanterweise unterschieden sich Patienten ohne bzw. mit Therapie in dieser Frage nicht. Die Sorge, wöchentliche Injektionen eher zu vergessen, teilten 37% der Befragten, wovon knapp 80% unter einer bereits bestehenden Therapie waren. Patienten ohne Substitutionsbehandlung schätzten das Risiko insgesamt optimistischer und gaben zu 37,5% an, das Risiko, eine wöchentliche Injektion zu vergessen, für geringer zu halten. Diese Daten liefern wichtige Impulse, die Einstellung von erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel gegenüber einer LAGH-Therapie besser zu verstehen. Es sollte also nicht davon ausgegangen werden, eine bereits bestehende (und gut funktionierende) Therapie mit einem täglich zu applizierenden Wachstumshormon ohne weiteres auf ein neueres Präparat umstellen zu können. Andererseits liegt insbesondere bei den nicht-behandelten Patientinnen und Patienten eine große Chance darin, sie doch zur Durchführung einer Therapie umzustimmen. Hierfür wären

allerdings, wie bereits oben ausgeführt, nicht nur überzeugende Präparate notwendig, sondern auch eine intensive Auseinandersetzung mit den Betroffenen, um sie über Sinn und Nutzen dieser Therapie adäquat aufzuklären und die Vorzüge der Substitution darzulegen.

## 2.3. Hypophysitis

### 2.3.1. Klinische Charakteristiken von Patienten mit Primärer Hypophysitis

*Amereller F, Köppers AM, Schilbach K, Schopohl J, Störmann S.*

**„Clinical characteristics of Primary Hypophysitis – a single-centre series of 60 cases“**

Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2020;129(3):234-240.

Neben den zahlreichen tumorösen Veränderungen, die die Hypophyse beeinträchtigen können, gibt es auch inflammatorische Prozesse, die infektiöser oder auch autoimmuner Genese sein können. Die sogenannte Primäre Hypophysitis, bei der ein autoimmuner Prozess anzunehmen ist, ist eine äußerst seltene Erkrankung, deren Inzidenz in der Literatur mit „etwa einem Fall je 9 Millionen Einwohner je Jahr“ angegeben wird (Buxton and Robertson 2001). Aufgrund ihrer Seltenheit sind bislang hauptsächlich Fallberichte und kleine Fallserien veröffentlicht worden. Der natürliche klinische Verlauf einer Hypophysitis war bislang eher unklar. Sowohl [mitunter aggressive] immunmodulatorische Therapien wie auch abwartendes Offenlassen waren gängige Praxis, ohne dass hierzu belastbare Daten vorlagen. Erst 2015 erschienen auf Initiative der AG Hypophyse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zwei Arbeiten zur Diagnostik und Therapie der Hypophysitis auf Boden einer multizentrischen Querschnittsuntersuchung und umfassten 76 Patienten (Honegger et al. 2015b, 2015a). Eine Hypophysitis gilt nur dann als bewiesen, wenn die Diagnose histologisch gesichert wurde. Nichtsdestotrotz wurde aufgrund von vermehrten Beobachtungen ein radiologischer Score entwickelt, um Hypophysitis und Hypophysenraumforderung im MRT besser voneinander unterscheiden zu können (Gutenberg et al. 2009).

Die Daten von 60 Patientinnen und Patienten, die am Hypophysenzentrum der LMU München behandelt worden waren und bei denen sich klinische und radiologische Merkmale einer Hypophysitis zeigten, wurden zusammengetragen und dieses Kollektiv näher charakterisiert (Amereller et al. 2021a). Bei einem Fünftel der Patienten (20%) lag eine histopathologische Sicherung der Diagnose vor; diese Patienten dienten als Kontrollkollektiv, um die Beobachtungen zu validieren. Es ließen sich allerdings keine klinischen Unterschiede zwischen histologisch gesicherter und klinisch vermuteter Hypophysitis feststellen. Wesentliche Merkmale der Kohorte waren ein Überwiegen von Frauen zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr und ein [Geschlechts-unabhängig] gehäuftes Auftreten (42% der Fälle) anderer Autoimmunerkrankungen wie der Hashimoto-Thyreoiditis oder Kollagenosen. Zu den häufigsten Symptomen gehörten Abgeschlagenheit (52%), Kopfschmerzen (38%), Polyurie/Polydipsie (38%), Übelkeit, Sehstörungen (je 17%) und Ausfälle der Hypophysenfunktion. Hierbei war im Lauf der Zeit eine Zunahme von Ausfällen der Partialfunktionen des Hypophysenvorderlappens zu beobachten, während die Affektion des Hypophysenhinterlappens meist schon bei Erstdiagnose bestand und sich nicht erst im Verlauf entwickelte. Auffällig war auch das Verteilungsmuster der betroffenen Achsen: Es lag insbesondere eine Einschränkung der corticotropen (55%) und thyreotropen Achse (47%) vor, seltener der somatotropen Achse (10%), was wiederum bei Hypophysenadenomen deutlich häufiger der Fall ist. Der Befall der somatotropen Achse war ein

prädiktiver Faktor für einen schwerwiegenderen Verlauf mit Verschlechterung der Symptome (OR 12,5, 95% CI 0,9-172;  $p = 0,026$ ) und der endokrinen Funktion (OR 14,4, 95% CI 1,2-

Hormone axis	at diagnosis (n=60)	end of follow-up (n=48)	p*
Corticotropic	55%	67%	<b>0.031</b>
Thyrotropic	47%	57%	<b>0.031</b>
Gonadotropic	42%	52%	<b>0.031</b>
Somatotropic	10%	20%	<b>0.031</b>
Lactotropic	3%	3%	n.s.
Diabetes insipidus	38%	38%	n.s.

\* McNemar's test.

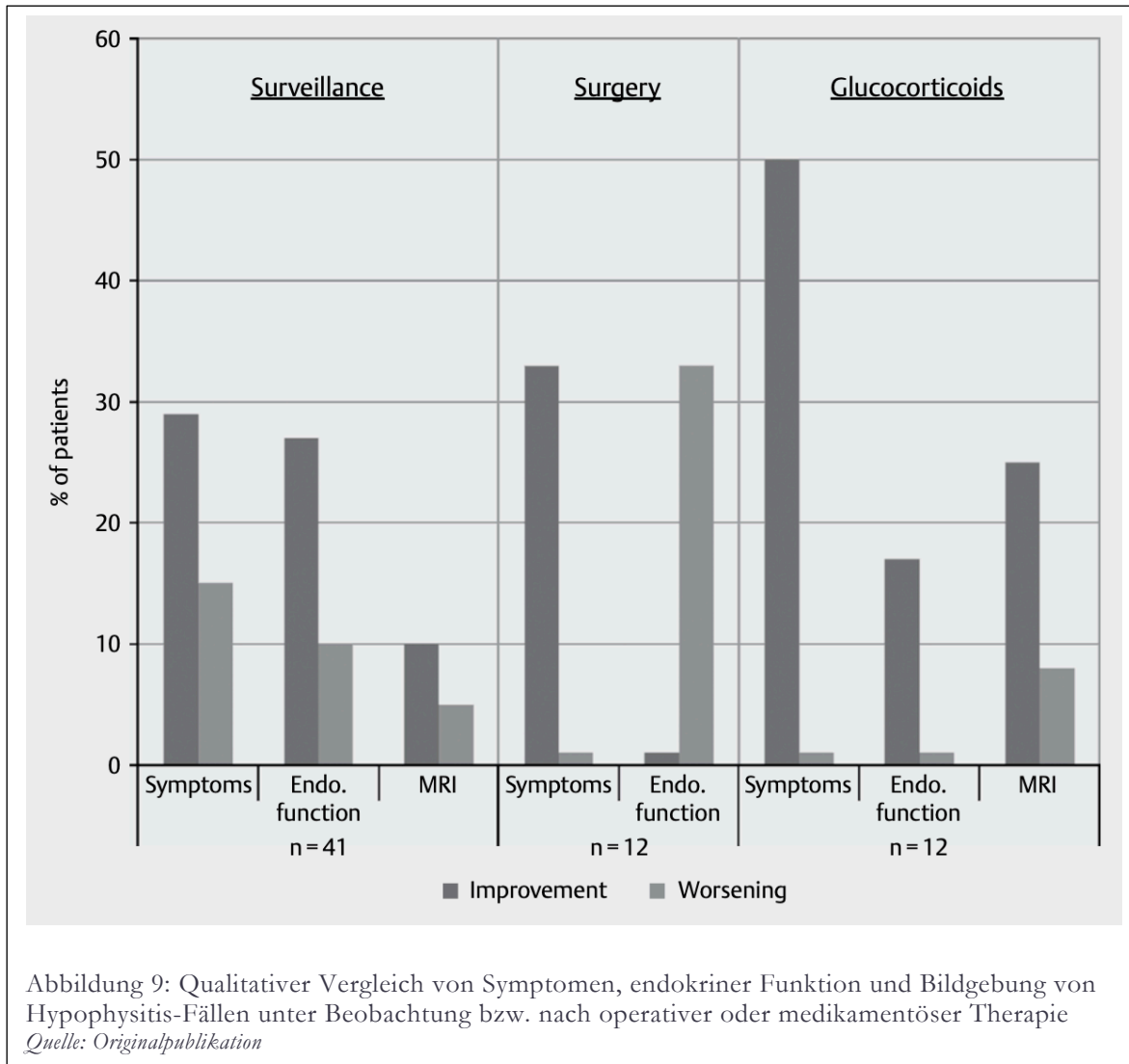
Abbildung 8: Häufigkeit von Insuffizienzen der Hypophysenfunktion bei Erstdiagnose und am Ende des Beobachtungszeitraums.  
Quelle: Originalpublikation

168,5;  $p = 0,012$ ). Interessanterweise litten Männer mit Hypophysitis deutlich häufiger unter einem hypogonadotropen Hypogonadismus.

In Bezug auf die Bildgebung hatten bei Diagnose ein Großteil der Patientinnen und Patienten eine normalgroße Hypophyse (53%), wobei andere Zeichen wie eine Verplumpung des Hypophysenstiels eher vorlagen. Lediglich 37% präsentierten die als charakteristisch beschriebene Ballonierung der Hypophyse. Im Verlauf nahm das Hypophysenvolumen wieder ab.

Während eine Substitutionsbehandlung von Hypophysenausfällen bei den meisten Patientinnen und Patienten (92%) [zumindest vorübergehend] erforderlich war, erfolgte in den meisten Fällen (68,3%) keine spezifische Behandlung für die Hypophysitis. Jeweils 20% erhielten eine operative bzw. medikamentöse Behandlung (wobei 5 Patienten beide Therapiemodalitäten erhielten). Gründe für ein operatives Vorgehen waren insbesondere stärkste Kopfschmerzen (58,3%) sowie Sehstörungen (25%). Ein Drittel der Patienten erfuhr eine Verbesserung der Symptome durch die Operation, allerdings kam es auch zu einer deutlichen Verschlechterung der Hypophysenfunktion. Bei 75% der Patienten und Patientinnen hingegen, die eine Glukokortikoidtherapie erhalten hatten, ließ sich eine Verbesserung der Symptome mit nur moderater Besserung der endokrinen Funktion verzeichnen. Allerdings bestanden auch bei einem Drittel (33%) der Fälle relevante und Dosis-abhängige Nebenwirkungen der Therapie, allen voran Blutdruckentgleisungen, Gewichtszunahme und Hyperglykämien.

Mit dieser Arbeit ließ sich darlegen, dass sich eine Kohorte klinisch diagnostizierter Patienten nicht von histopathologisch diagnostizierten Patienten unterscheidet. Daher scheint die Diagnose und Behandlung der primären Hypophysitis auf der Basis klinischer Kriterien praktikabel zu sein. Wie auch in der oben erwähnten Arbeit von Honegger et al. konnte hierbei gut aufgezeigt werden, dass ein konservatives Management mit reiner Beobachtung umsetzbar ist, während eine immunsuppressive Therapie zwar zu einer relevanten Besserung von



Beschwerden führt, aber mit deutlichen Nebenwirkungen assoziiert ist. Zudem fiel ein besonders hoher Anteil autoimmuner Begleiterkrankungen bei diesen Patientinnen und Patienten auf. So wie es bereits üblich ist bei bestimmten Autoimmunerkrankungen regelmäßig auf vergesellschaftete Erkrankungen zu prüfen (z.B. regelmäßiges TSH-Screening bei Typ-1-Diabetes), sollte daher auch bei entsprechender Klinik, die aber oft unspezifisch sein kann, eine Überprüfung der Hypophysenfunktion bei Vorliegen von Autoimmunerkrankungen wie Autoimmunthyreoiditis großzügig erfolgen.

2.3.2. Vergleich von Patienten mit Immuntherapie-assoziiertes und Primärer Hypophysitis

*Amereller F, Deutschbein T, Joshi M, Schopohl J, Schilbach K, Detomas M, Carroll P, Papa S, Störmann S.*

**„Differences between immunotherapy-induced and primary hypophysitis – a multicenter retrospective study“**

Pituitary. 2022;25(1):152-158.

Die zuvor vorgestellte Studie lieferte den Anlass, in einem weiteren Schritt den Vergleich dieser Patienten mit den in den letzten Jahren gehäuft auftretenden Fällen medikamentös-induzierter Hypophysitis vorzunehmen (Amereller et al. 2022). Hierbei wurden 56 Patienten mit Immuntherapie-assoziiertes Hypophysitis (IIH) und die 60 Patienten mit Primärer Hypophysitis (PH) aus der zuvor beschriebenen Arbeit miteinander verglichen. Es zeigten sich deutliche demografische Unterschiede: IIH-Patienten waren vornehmlich männlich (64%) und in der 6. bis 7. Lebensdekade während PH-Patienten eher weiblich (73%) waren und in der 4. bis 6.

Symptoms	IIH	PH	p-value
Fatigue	66%	52%	n.s.
Headache	23%	38%	n.s.
Nausea	23%	17%	n.s.
Emesis	11%	12%	n.s.
Dizziness	22%	10%	n.s.
Adrenal crisis	13%	12%	n.s.
Visual impairment	6%	17%	< 0.001
Polyuria with polydipsia	4%	38%	< 0.001

Abbildung 10: Gegenüberstellung der Symptome bei Erstdiagnose von Immuntherapie-assoziiertes vs. Primärer Hypophysitis

Quelle: Originalpublikation

Lebensdekade. Klinisch präsentierten sich die Patienten mit ähnlichen Symptomen wie Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Schwindel. Ein deutlicher Unterschied bestand jedoch bezüglich der praktisch kaum vorhandenen Sehstörungen und

Polyurie/Polydipsie bei Patienten mit Immuntherapie-assoziiertes Hypophysitis, die bei Primärer Hypophysitis bei immerhin 17% bzw. 38% der Patienten vorlagen.

Andererseits lagen Insuffizienzen der Hypophysenfunktion bei IIH vermehrt vor, insbesondere die corticotrope Achse war bei fast allen IIH-Patienten betroffen (89%) und „lediglich“ bei zwei Dritteln der PH-Patienten ( $p < 0,001$ ). Ein Vasopressinmangel (früher: Diabetes insipidus

centralis) war fast ausschließlich bei PH zu beobachten (oben genannte 38% der Patienten mit Polydipsie/Polyurie; IIIH: 4%;  $p < 0,001$ ). Bedeutsam war auch die Beobachtung von Geschlechtsunterschieden in Bezug auf die Hypophysenausfälle der IIIH-Patienten: Männer wiesen gegenüber

Impaired pituitary axes	IIIH	PH	<i>p</i> -value
Corticotropic	89%	67%	<b>&lt;0.001</b>
Thyrotropic	55%	57%	n.s.
Gonadotropic	51%	52%	n.s.
Somatotropic	17%	20%	n.s.
Hypoprolactinemia	15%	3%	<b>0.033</b>
Hyperprolactinemia	13%	25%	n.s.
Diabetes insipidus	4%	38%	<b>&lt;0.001</b>
Median number of impaired pituitary axes (n)	2	2	n.s.

Abbildung 11: Gegenüberstellung der Hypophysenausfälle von Immuntherapie-assoziiertes vs. Primärer Hypophysitis  
*Quelle: Originalpublikation*

Frauen deutlich häufiger eine thyreotrope (66% vs. 35%;  $p = 0,022$ ) sowie gonadotrope (66% vs. 21%;  $p < 0,001$ ) Insuffizienz auf. Im Median waren bei männlichen IIIH-Patienten 3 Achsen betroffen, bei Frauen war es eine ( $p < 0,001$ ).

Typische radiologische Zeichen der Hypophysitis wiederum waren bisweilen bei IIIH nicht festzustellen und eine Vergrößerung der Hypophyse ließ sich bei 36% beobachten. Auch andere radiologische Hypophysitis-Zeichen kamen bei IIIH seltener als bei PH vor (Verdickung des Infundibulums 27% vs. 56%,  $p = 0,009$ ; intraselläre Läsion 27% vs. 46%,  $p = 0,02$ ).

Zusammengefasst bestehen also sehr markante klinische Unterschiede dieser beiden Hypophysitis-Formen. Es ist daher festzuhalten, dass die bloße Inflammation der Hypophyse nicht zwangsläufig zu einer homogenen Klinik führt und „Hypophysitis“ einen eher terminologischen Oberbegriff darstellt. Die Pathogenese spielt bei der Krankheitsentwicklung eine entscheidende Rolle und sollte stets berücksichtigt werden. Allerdings darf dies auch nicht zu einer Vermengung der Immuntherapie-assoziierten Hypophysitis führen. Da die zahlreichen mittlerweile zugelassenen Immuntherapeutika unterschiedliche spezifische Wirkmechanismen aufweisen und sich dies auch in sehr unterschiedlichen klinischen Mustern der Nebenwirkungen widerspiegelt, ist auch die Hypothese einer diversifizierten Klinik in Bezug auf die Hypophysitis naheliegend. Mein weiteres Interesse gilt nun der vergleichenden Analyse von klinischen



Merkmale der Hypophysitis verschiedener Immuntherapeutika, wobei erste Daten etwa auf Unterschiede der betroffenen Hypophysenachsen deuten. Möglicherweise lassen sich hierdurch auch die Geschlechter-spezifischen Unterschiede herausarbeiten und so eine bessere und zielgerichtetere Strategie für die Surveillance solcher Patienten entwickeln.

### 3. Literatur

---

- Abdi L, Sahnoun-Fathallah M, Morange I, Albarel F, Castinetti F, Giorgi R, et al. A monocentric experience of growth hormone replacement therapy in adult patients. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2014;75(3):176–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2014.05.002>
- Amereller F, Deutschbein T, Joshi M, Schopohl J, Schilbach K, Detomas M, et al. Differences between immunotherapy-induced and primary hypophysitis—a multicenter retrospective study. *Pituitary* [Internet]. 2022 Feb 13;25(1):152–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01182-z>
- Amereller F, Küppers A maria, Schilbach K, Schopohl J, Störmann S. Clinical Characteristics of Primary Hypophysitis – A Single-Centre Series of 60 Cases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2021a Mar 7;129(03):234–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32770534>
- Amereller F, Schilbach K, Schopohl J, Störmann S. Adherence, Attitudes and Beliefs of Growth Hormone Deficient Patients – A Questionnaire-based Cohort Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2021b Feb 2;129(02):112–7. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-0956-1919>
- Andela CD, Scharloo M, Pereira AM, Kaptein AA, Biermasz NR. Quality of life (QoL) impairments in patients with a pituitary adenoma: a systematic review of QoL studies. *Pituitary*. 2015;18(5):752–76.
- Auer MK, Stieg MR, Hoffmann J, Stalla GK. Is Insulin-like-growth-factor-I a good marker for treatment adherence in growth-hormone deficiency in adulthood? *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2016;n/a-n/a. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cen.13030>
- Bidlingmaier M, Biller BMK, Clemmons D, Jørgensen JOL, Nishioka H, Takahashi Y. Guidance for the treatment of adult growth hormone deficiency with somapacitan, a long-acting growth hormone preparation. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 Dec 23;13(December):1040046. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36619571>
- Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. *Adv Ther* [Internet]. 2018 Nov 24;35(11):1763–74. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0805-y>
- Buxton N, Robertson I. Lymphocytic and granulocytic hypophysitis: a single centre experience. *Br J Neurosurg* [Internet]. 2001 Jan 6;15(3):242–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11478060>
- Carmichael JD. Lanreotide depot deep subcutaneous injection: a new method of delivery and its associated benefits. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2012 Jan;6:73–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3269320&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2019 Dec 21;5(1):20. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41572-019-0071-6>
- Daly AF, Burlacu MC, Livadariu E, Beckers A. The Epidemiology and Management of Pituitary Incidentalomas. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2007;68(5):195–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/110624>
- Doga M, Bonadonna S, Gola M, Mazziotti G, Giustina A. Growth hormone deficiency in the adult. *Pituitary* [Internet]. 2006 Jan [cited 2012 Mar 1];9(4):305–11. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17077947>

- Fisher BG, Acerini CL. Understanding the Growth Hormone Therapy Adherence Paradigm: A Systematic Review. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2013;79(4):189–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635797>
- Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Nov;101(11):3888–921. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2016-2118>
- Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev* [Internet]. 2019 Feb 1;40(1):268–332. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/advance-article/doi/10.1210/er.2018-00115/5088037>
- Gomez R, Ahmed SF, Maghnie M, Li D, Tanaka T, Miller BS. Treatment Adherence to Injectable Treatments in Pediatric Growth Hormone Deficiency Compared With Injectable Treatments in Other Chronic Pediatric Conditions: A Systematic Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 Mar 1;13(March):795224. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35299969>
- Grillo MS, Frank J, Saenger P. Long acting growth hormone (LAGH), an update. *Front Pediatr* [Internet]. 2023 Sep 28;11(September):1254231. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37842029>
- Gutenberg a, Larsen J, Lupi I, Rohde V, Caturegli P. A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2012 Dec 28];30(9):1766–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628625>
- Honegger J, Buchfelder M, Schlaffer S, Droste M, Werner S, Strasburger C, et al. Treatment of Primary Hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015a;(June):jc.2015-2146. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2015-2146>
- Honegger J, Schlaffer S, Menzel C, Droste M, Werner S, Elbelt U, et al. Diagnosis of Primary Hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015b Oct 1;100(10):3841–9. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2015-2152>
- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* [Internet]. 2017 Feb 14;20(1):4–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-016-0754-x>
- Leonart LP, Ferreira VL, Tonin FS, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value Heal* [Internet]. 2018;1–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301518300032>
- Melmed S, Jameson JL. Anterior Pituitary: Physiology of Pituitary Hormones. In: Jameson JL, editor. *Harrison's Endocrinology*. McGraw-Hill; 2017. p. 18–24.
- Moliner AM, Waligora J. The European Union Policy in the Field of Rare Diseases. In: Paz MP de la, Taruscio D, Groft SC, editors. *Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview* [Internet]. 2nd editio. Cham: Springer; 2017. p. 561–87. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-67144-4\\_30](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-67144-4_30)
- Shanik MH, Cao PD, Ludlam WH. Historical Response Rates of Somatostatin Analogues in the Treatment of Acromegaly: a Systematic Review. *Endocr Pract* [Internet]. 2016;22(3):350–6. Available from: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP15913.RA>

- Slagboom TNA, van Bunderen CC, De Vries R, Bisschop PH, Drent ML. Prevalence of clinical signs, symptoms and comorbidities at diagnosis of acromegaly: a systematic review in accordance with PRISMA guidelines. *Pituitary* [Internet]. 2023 Aug 20;26(4):319–32. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11102-023-01322-7>
- Störmann S. Let's focus more on regional diversity of acromegaly. *Ann Transl Med* [Internet]. 2022 Aug;10(16):848–848. Available from: <https://atm.amegroups.com/article/view/99458/html>
- Störmann S, Gutt B, Roemmler-Zehrer J, Bidlingmaier M, Huber RM, Schopohl J, et al. Assessment of lung function in a large cohort of patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2017 Jul;177(1):15–23. Available from: <http://www.eje-online.org.sire.ub.edu/content/early/2017/04/21/EJE-16-1080.full.pdf>
- Störmann S, Schopohl J. Emerging drugs for acromegaly. *Expert Opin Emerg Drugs* [Internet]. 2014 Mar 28;19(1):79–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24400774>
- Störmann S, Schopohl J. Perspectives on investigational drugs for acromegaly. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2016;25(4):381–4. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/13543784.2016.1142530>
- Störmann S, Schopohl J. Endocrinological diagnosis in acromegaly. In: Honegger J, Reincke M, Petersenn S, editors. *Pituitary Tumors*. 1st Ed. Academic Press; 2021. p. 187–204.
- Störmann S, Schopohl J, Bullmann C, Terkamp C, Christ-Crain M, Finke R, et al. Multicenter, Observational Study of Lanreotide Autogel for the Treatment of Patients with Acromegaly in Routine Clinical Practice in Germany, Austria and Switzerland. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2021 Mar 7;129(03):224–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33285601>
- Trotman-Dickenson B, Weetman a P, Hughes JM. Upper airflow obstruction and pulmonary function in acromegaly: relationship to disease activity. *Q J Med* [Internet]. 1991 Jun;79(290):527–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1946933>
- Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med* [Internet]. 1970 Jan [cited 2012 Mar 4];39(153):1–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5427331>

## 4. Publikationsverzeichnis

---

### 4.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. **Störmann S, Meyhöfer SM, Groener JB, Faust J, Schilbach K, Seufert J, Vergès B.**  
**„Management of pasireotide-induced hyperglycemia in patients with acromegaly: An experts' consensus statement“**  
 Frontiers in Endocrinology. 2024 .
2. **Amereller F, Deutschbein T, Joshi M, Schopohl J, Schilbach K, Detomas M, Carroll P, Papa S, Störmann S.**  
**„Differences between immunotherapy-induced and primary hypophysitis – a multicenter retrospective study“**  
 Pituitary. 2022;25(1):152-158.
3. **Störmann S, Schopohl J, Bullmann C, Terkamp C, Christ-Crain M, Finke R, Flitsch J, Kreitschmann-Andermahr I, Luger A, Stalla GK, Houchard A, Helbig D, Petersenn S.**  
**„Multicenter, observational study of lanreotide autogel for the treatment of patients with acromegaly in routine clinical practice in Germany, Austria and Switzerland“**  
 Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2020;129(3):224-233.
4. **Amereller F, Küppers AM, Schilbach K, Schopohl J, Störmann S.**  
**„Clinical characteristics of Primary Hypophysitis – a single-centre series of 60 cases“**  
 Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2020;129(3):234-240.
5. **Amereller F, Schilbach K, Schopohl J, Störmann S.**  
**„Adherence, attitudes and beliefs of growth hormone deficient patients' – A questionnaire-based cohort study“**  
 Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2019;129(2):112-117.
6. **Störmann S, Angstwurm MW.**  
**„What do international health electives and state examination scores have in common? – A cohort study to compare the results of written medical licensing examinations with the participation in international health electives during the final year of undergraduate medical education in Germany“**  
 GMS J Med Educ. 2018;35(5):Doc54.
7. **Störmann S, Gutt B, Roemmler-Zebrer J, Bidlingmaier M, Huber RM, Schopohl J, Angstwurm MW.**  
**„Assessment of lung function in a large cohort of patients with acromegaly“**  
 European Journal of Endocrinology. 2017;177(1):15-23.

8. **Störmann S, Stankiewicz M, Raes P, Berchtold C, Kosanke Y, Illes G, Loose P, Angstwurm MW.**  
**„How well do final year undergraduate medical students master practical clinical skills?“**  
GMS J Med Educ. 2016;33(4):Doc58.
9. **Störmann S, von der Borch P, Dimitriadis K.**  
**„Online matchmaking enables large-scale individual mentoring“**  
Medical Education. 2010;44(5):492-493. Epub 2010 Mar 30.

#### 4.2. Originalarbeiten als Koautor

1. *Schweizer JROL, Schilbach K, Haenelt M, Giannetti AV, Bizzi MF, Soares BS, Paulino E, Schopohl J, Störmann S, Ribeiro-Oliveira A, Bidlingmaier M.*  
**„Soluble alpha klotho in acromegaly: Comparison to traditional markers of disease activity“**  
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021;106(8):e2887-e2899.
2. *Schilbach K, Gar C, Lechner A, Nicolay SS, Schwerdt L, Haenelt M, Dal J, Jørgensen JOL, Störmann S, Schopohl J, Bidlingmaier M.*  
**„Determinants Of The Growth Hormone Nadir During Oral Glucose Tolerance Test In Adults“**  
European Journal of Endocrinology. 2019;181(1):55-67.
3. *Sobež L, Kim SH, Angstwurm MW, Störmann S, Pfürringer D, Schmidutz F, Prezzi D, Kelly-Morland C, Sommer WH, Sabel B, Nörenberg D, Berndt M, Galie F.*  
**„Creating High-Quality Radiology Reports in Foreign Languages through Multilingual Structured Reporting“**  
European Radiology. 2019;29(11):6038-6048.
4. *Schöfl C, Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Stalla GK, Janssch-Hancke C, Störmann S, Schopohl J.*  
**„Incidence of myocardial infarction and stroke in acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry“**  
Pituitary. 2017;20(6):635-642.
5. *Strasburger C, Karavitaki N, Störmann S, Trainer PJ, Kreitschmann-Andermahr I, Droste M, Korbonits M, Feldmann B, Zopf K, Sanderson VF, Schwicker D, Gelbaum D, Haviv A, Bidlingmaier M, Biermasz NR.*  
**„Patient reported outcomes of parenteral somatostatin analogue injections in 195 patients with acromegaly“**  
European Journal of Endocrinology. 2016;174(3):355-62.

6. *Giustina A, Bevan JS, Bronstein MD, Casanueva FF, Chanson P, Petersenn S, Thanb XM, Sert C, Houchard A, Guillemin I, Melmed S and the SAGIT Investigator Group (Duarte FH, Jallad RS, Boguszewski CL, Ribeiro de Oliveira A, Chanson P (sic!), Cortet C, Galland F, Salenave S, Aberle J, Störmann S, Berardelli R, Grottoli S, Mazziotti G, Porcelli T, Bernabeu I, Cordido F, Maraver S, Salinas I, Abraham P, Flanagan D, Murray R, Philip S).*  
**„SAGIT®: clinician-reported outcome instrument for managing acromegaly in clinical practice--development and results from a pilot study.“**  
Pituitary. 2016;19(1):39-49.
7. *Honegger J, Buchfelder M, Schlaffer S, Droste M, Werner S, Strasburger C, Störmann S, Schopohl J, Kacheva S, Deutschbein T, Stalla GK, Flitsch J, Milian M, Petersenn S, Elbelt U.*  
**„Treatment of Primary Hypophysitis in Germany.“**  
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100(9):3460-9.
8. *Honegger J, Schlaffer S, Menzel C, Droste M, Werner S, Elbelt U, Strasburger C, Störmann S, Kippers A, Streetz-van der Werf C, Deutschbein T, Stieg M, Rotermund R, Milian M, Petersenn S.*  
**„Diagnosis of Primary Hypophysitis in Germany.“**  
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100(10):3841-9.
9. *Roemmler-Zebner J, Geigenberger V, Störmann S, Ising M, Pfister H, Sievers C, Stalla GK, Schopohl J.*  
**„Specific behaviour, mood and personality traits may contribute to obesity in patients with craniopharyngioma.“**  
Clinical Endocrinology. 2015;82(1):106-14.
10. *Roemmler-Zebner J, Geigenberger V, Störmann S, Losa M, Crippa V, Otto B, Bidlingmaier M, Dimopoulou C, Stalla GK, Schopohl J.*  
**„Food intake regulating hormones in adult craniopharyngioma patients.“**  
European Journal of Endocrinology. 2014;170(4):627-35.
11. *Dimitriadis K, von der Borch P, Störmann S, Meinel FG, Moder S, Reincke M, Fischer MR.*  
**„Characteristics of mentoring relationships formed by medical students and faculty.“**; Medical Education Online. 2012;17(0):1-9.
12. *Meinel FG, Dimitriadis K, von der Borch P, Störmann S, Niedermaier S, Fischer MR.*  
**„More Mentoring Needed? A Cross-sectional Study of Mentoring Programs for Medical Students in Germany“**  
BMC Medical Education. 2011;11:68. Epub 2011 Sep 24.
13. *von der Borch P, Dimitriadis K, Störmann S, Meinel FG, Moder S, Reincke M, Tekian A, Fischer MR.*  
**„A Novel Large-scale Mentoring Program for Medical Students based on a**

**Quantitative and Qualitative Needs Analysis“**

GMS J Med Educ. 2011; 28(2):Doc26

14. *Berger M, Störmann S, Fischer MR.*  
**„Eine studentische Wiki-Bibliothek für unterrichtsbegleitende Materialien: Konzeption, Implementierung und Evaluation für das Medizinische Curriculum München (MeCuM)“**  
GMS J Med Educ 2007; 24(4):Doc185
15. *Kulike K, Hilgers J, Störmann S, Hornung T, Dudziak J, Weinmann P, Johannink J.*  
**„Kerncurriculum für die Medizinische Ausbildung in Deutschland: Ein Vorschlag der Medizinstudierenden Deutschlands“**  
GMS J Med Educ 2006; 23(4):Doc58
16. *Mulert C, Jäger L, Propp S, Karch S, Störmann S, Pogarell O, Möller HJ, Juckel G, Hegerl U.*  
**„Sound level dependence of the primary auditory cortex: Simultaneous measurement with 61-channel EEG and fMRI.“**  
Neuroimage. 2005 Oct 15;28(1):49-58. Epub 2005 Jul 11.

#### 4.3. Kasuistiken

1. *Störmann S, Busygina K, Hein-Rothweiler R, Steffen J, Förderreuther S, Salein N, Angstwurm MWA.*  
**„Survival with good neurological outcome despite prolonged cardiopulmonary resuscitation and extreme acidosis after out-of-hospital cardiac arrest due to acute myocardial infarction: A case report and review of the literature“**  
Clinics and Practice. 2023;13(3), 616-620.
2. *Amereller F, Schopohl J, Störmann S, Schilbach K, Bidlingmaier M, Fischer M, Rieckmann P, Gulde P.*  
**„Can growth hormone lead to a faster recovery from Guillain-Barré syndrome? Case report of the first therapeutic use in one patient“**  
Case Reports in Neurology. 2023.
3. *Störmann S, Hoppe J, Steinert D, Angstwurm MW.*  
**„A case of self-salvation in a determined chloroquine suicide attempt“**  
Journal of Critical Care Medicine. 2021;8(1):61-65.



#### 4.4. Übersichtsartikel

1. *Störmann S, Cuny T.*  
**„The socioeconomic burden of acromegaly“**  
 European Journal of Endocrinology. 2023;189(2):R1-R10.
2. *Störmann S, Schopohl J.*  
**„Drug treatment strategies for secondary diabetes in patients with acromegaly“**  
 Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2020;21(15):1883-95.
3. *Störmann S, Schopohl J.*  
**„New and emerging drug therapies for Cushing's disease.“**  
 Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2018;26:1-14.
4. *Störmann S, Schopohl J.*  
**„Perspectives on investigational drugs for acromegaly.“**  
 Expert Opinion on Investigational Drugs. 2016;25(4):381-4.
5. *Störmann S, Schopohl J.*  
**„Emerging drugs for acromegaly.“**  
 Expert Opinion on Emerging Drugs. 2013;19(1):79-97.

#### 4.5. Buchkapitel

1. *Störmann S, Schopohl J.*  
**„Endocrinological diagnosis in acromegaly.“**  
 In: Honegger JB, Reincke M, Petersenn S (eds). *Pituitary Tumors: A Comprehensive and Interdisciplinary Approach*. San Diego: Academic Press, 2021:187-204.
2. *Emminger H, Kia T.*  
**„EXAPLAN - Das Kompendium der klinischen Medizin“**  
 2010, Elsevier (6. Auflage 2007, 7. Auflage 2010); *eigener Beitrag: Kapitel „Medizinische Statistik, Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik“*
3. *Kia T, Angstwurm M.*  
**„mediscript StaR: das Staatsexamens-Repetitorium zum Hammerexamen“**  
 2014, Elsevier (Erstauflage 2012, 2. Auflage 2014); *eigener Beitrag: Kapitel „Medizinische Statistik, Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik“; Ko-Autorenschaft bei den Kapiteln „Lunge“ und „Wasser- und Elektrolythaushalt“*
4. *Paul I. Hötger (Hrsg.).*  
**„Ärztensprache von A-Z“**  
 2006, Gondrom Verlag GmbH, Bindlach; *eigener Beitrag: etwa 40% des Buches*

#### 4.6. Sonstige Veröffentlichungen

1. *Tönjes A, Quinkler M, Knappe U, Störmann S, Schöfl C, Schopohl J, Meyhöfer SM.*  
**„Therapie der Akromegalie – Daten aus dem Deutschen Akromegalie Register“**  
Deutsche Medizinische Wochenschrift 2023;148(07):380-385
2. *Störmann S, Schilbach K.*  
**„Delving into acromegaly“** (Editorial)  
Journal of Clinical Medicine. 2023;12(4):1654.
3. *Störmann S.*  
**„Let’s focus more on regional diversity of acromegaly.“** (Editorial)  
Annals of Translational Medicine. 2022;10(16):848.
4. *Störmann S, Schopohl J.*  
**„Akromegalie“**  
Medizin professionell – Fachmagazin Ziemssenlinik, Alpha Informationsgesellschaft mbH (1. Auflage 2014, 2. Auflage 2021)
5. *Störmann S, Schopohl J.*  
**„Erkrankungen der Hypophyse“**  
Medizin professionell – Fachmagazin Ziemssenlinik, Alpha Informationsgesellschaft mbH (1. Auflage 2014, 2. Auflage 2021)
6. *Schopohl J, Störmann S.*  
**„Lanreotid Autogel bei Akromegalie“**  
Thieme Drug Report 2015;9(18):1-20
7. *Störmann S, Schopohl J.*  
**„Akromegalie - Krankheitsbild, Diagnostik und Therapie“**  
pharma-aktuell 01/2012, pharma-aktuell Verlagsgruppe

## 5. Danksagung

---

Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit möchte ich meine tiefste Dankbarkeit gegenüber all jenen zum Ausdruck bringen, die mich auf meinem akademischen und persönlichen Weg unterstützt und begleitet haben.

An erster Stelle steht Prof. Dr. med. Jochen Schopohl, der mir die Welt der Endokrinologie und insbesondere der Faszination für die Hypophyse offenbarte und als Lehrer und Mentor in wissenschaftlichen und klinischen Belangen zur Seite stand. Ganz besonders bin ich ihm jedoch für seine wertvollen Lehren und Ratschläge zu Dank verpflichtet, die er mir in vielen Aspekten des Lebens erteilte. Seine Weisheit und Führung sind für mich von unschätzbarem Wert.

Mein Dank gilt ebenso Prof. Dr. med. Martin Reincke, dem Direktor unserer Klinik, für seine Führung, Unterstützung und die bereitgestellten Möglichkeiten, durch die ich wachsen und mich entwickeln konnte.

Ich bin zutiefst dankbar für die Wegbereiter und -gefährten, ohne die mein Leben ganz sicher andere Pfade eingeschlagen hätte. Sie haben überhaupt ermöglicht, dass ich eine akademische Laufbahn einschlagen konnte, und mich motiviert und gefördert. Hier sei insbesondere PD Dr. med. Matthias Angstwurm genannt, der mir zunächst als Vorbild, dann als Befürworter, später als Mentor und zuletzt als Freund stets zur Seite stand. Er hat maßgeblichen Einfluss darauf gehabt, meine Laufbahn zu ebnen. Ferner gilt mein Dank Prof. Dr. med. Martin Fischer, der mich als Mentor und Förderer unterstützte, und Prof. Dr. med. Stefan Endres, unseren Forschungsdekan, der stets Qualitäten hervorzuheben wusste und dem ich tief verbunden bin. PD Dr. med. Josefine Römmler, gewissermaßen meine Vorgängerin, verdient besondere Anerkennung für die Pfade, die sie geebnet hat, und die Inspiration, die sie mir bot.

Meine Anerkennung gilt ebenfalls unseren Kooperationspartnern, ohne die ein Teil dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre, sowie allen Doktorandinnen und Doktoranden, allen voran

Felix Amereller und Anna Küppers, für ihren Einsatz und ihre Beiträge, die Eingang in die vorliegende Arbeit gefunden haben. Ich habe den regen Gedankenaustausch und die hervorragenden Ideen in den zahlreichen Gesprächen mit Felix immer sehr genossen und als sehr bereichernd empfunden.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an unsere Studienassistentinnen: Susanne Hägl (geb. Schmid), Rita Schwaiger und Irina Benz, deren Hingabe und Unterstützung sowie gewissenhafte und sorgfältige Arbeitsweise essenziell für die Durchführung unserer Studien war.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Ehefrau und meinen Kindern. Sie sind die wichtigsten Menschen in meinem Leben und ohne sie wäre ich selbst ein ganz anderer Mensch. Ich habe viel von ihnen gelernt und mich über all die Jahre weiterentwickelt. Die Liebe und das Verständnis, die sie mir gaben, boten mir den Rückhalt und die Energie, um meine wissenschaftlichen Ambitionen zu verwirklichen. Ganz besonders gebührt hier meiner geliebten Frau auch der Dank dafür, aufopferungsvoll dafür gesorgt zu haben, dass ich auch die nötige Ruhe finden konnte, meine Gedanken und Erkenntnisse zu Papier zu bringen.

Ich danke meinen Freunden, insbesondere Dr. med. habil. Philip Hepp, Michel Dang und Volker Regnery, Anne und Dirk Döring, für ihre unerschütterliche Unterstützung, die freundschaftliche Verbundenheit und die stimulierenden Diskurse, die so manche schwierige Phase leichter und die guten Zeiten noch besser machten.

Zuletzt möchte ich auch meinen Eltern danken, deren unermüdliche Unterstützung und Förderung von Kindheit an es mir ermöglicht haben, mein Potenzial zu entwickeln und schließlich auch ein langwieriges Studium aufzugreifen, das ich frei von finanziellen Sorgen bestreiten konnte. Ihr Glaube an mich und meine Ziele hat mich stets motiviert und angespornt.

Allen genannten und ungenannten Unterstützern gebührt mein tiefster Dank für ihren Beitrag zu meiner Entwicklung und zu dieser Arbeit.