

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Endokrinologie

Retrospektive Analyse:
Endokrinologische Funktionsdiagnostik bei
Patienten mit Erkrankungen der Hypophyse

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Mirabutaleb Samimi
Kandahar, Afghanistan
2003

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Grosse-Wilde
1.Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. K. Mann
2.Gutachter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. M. Schmidt

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Mai 2004

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	4
II. Fragestellung	6
III. Material und Methoden	7
1. Patienten.....	7
2. Methoden zur Hormonbestimmung.....	10
3. Endokrinologische Funktionstests.....	14
IV. Statistik	17
V. Ergebnisse	20
1. Kortikotrope Funktion	20
2. Somatotrope Funktion	27
3. Gonadotrope Funktion.....	37
4. Thyreotrope Funktion	39
VI. Diskussion	40
1. Kortikotrope Funktion	40
2. Somatotrope Funktion	42
3. Gonadotrope Funktion.....	44
4. Thyreotrope Funktion	44
5. Schlussfolgerung.....	44
VII. Zusammenfassung	46
VIII. Literaturverzeichnis	47
IX. Verzeichnis der benutzten Abkürzungen	55
X. Anhang	56

I. Einleitung

Der Hypophysenvorderlappen reguliert durch die Sekretion spezifischer Peptidhormone die Funktion anderer endokriner Organe des Körpers. Das schilddrüsenstimulierende oder thyreotrope Hormon TSH reguliert die Funktion der Schilddrüse, das adrenokortikotrope Hormon ACTH die Funktion der Nebennierenrinde und die gonadotropen Hormone LH (=luteinisierendes Hormon) und FSH (=follikelstimulierendes Hormon) bei der Frau die Ovarialfunktion und beim Mann die Funktion der Hoden. Zudem werden im Hypophysenvorderlappen Prolaktin und Wachstumshormon (GH) freigesetzt. Prolaktin übt seine Wirkung vorwiegend während der Schwangerschaft und Stillzeit am Brustdrüsen-Gewebe aus. GH besitzt neben seinen Effekten auf das Knochenwachstum im Kindes- und Jugendalter zahlreiche metabolische Effekte auch im Erwachsenenalter.

Ursachen einer Hypophyseninsuffizienz

Eine Störung der Funktion des Hypophysenvorderlappens kann entweder durch Veränderungen auf hypophysärer oder hypothalamischer Ebene ausgelöst werden. Bei Erwachsenen stellen raumfordernde Prozesse der Hypophysen-Hypothalamusregion die häufigsten Ursachen dar. Mit Abstand die häufigste Ursache einer Hypophyseninsuffizienz beim Erwachsenen sind hormoninaktive und hormonaktive Hypophysenadenome. Diese treten mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 40 / 1 Million Einwohner auf. Wesentlich seltener sind im Erwachsenenalter Kraniopharyngeome, Germinome oder Metastasen Auslöser einer Hypophyseninsuffizienz. Weitere Ursachen einer Hypophyseninsuffizienz sind das sog. Empty-Sella-Syndrom, posttraumatische Veränderungen, Infiltrationen durch granulomatöse Prozesse (Sarkoidose, Histiozytose) oder durch ein Lymphom.

Grundlagen der Diagnostik von Störungen der Hypophysenfunktion

Die Diagnostik der Hypophyseninsuffizienz beruht auf der Bestimmung basaler und stimulierter Hormone des Hypophysenvorderlappens und auf der Bestimmung von Hormonen, deren Bildung unter hypophysärer Kontrolle steht.

Führt eine intraselläre Raumforderung zur Hypophyseninsuffizienz, kommt es in der Regel zunächst zu einer Störung der somatotropen und gonadotropen Funktion. Die thyreotrope und kortikotrope Funktion wird meist erst bei einer ausgeprägten Schädigung des Hypophysengewebes gestört. Bei suprasellär sitzenden Raumforderungen oder hypothalamischen Störungen wird die Hypophyseninsuffizienz durch eine Störung der Sekretion sogenannter „Releasing-Hormone“ ausgelöst. Diese bewirken unter physiologischen Bedingungen eine Stimulation der Freisetzung der Hypophysenhormone TSH, ACTH, LH, FSH und GH. Da die Prolaktinsekretion im Gegensatz zur Sekretion der anderen Hypophysenhormone überwiegend unter einer negativen, durch Dopamin vermittelten Kontrolle durch den Hypothalamus steht, kann es bei hypothalamischen Störungen oder bei einer Kompression des Hypophysenstiels zu einem Anstieg von Prolaktin kommen (3).

Der auch heute noch wichtigste endokrinologische Funktionstest zur Prüfung der Hypophysenvorderlappenfunktion ist der Insulinhypoglykämietest (IHT) oder Insulintoleranztest (ITT). Erstmals zeigten Greenwood und Landon 1966, dass eine insulininduzierte Hypoglykämie ein potenter Stimulus für die Freisetzung sowohl von ACTH und Kortisol als auch von GH ist.

Sie wiesen bei 38 gesunden Probanden einen starken Anstieg von Kortisol und GH im Plasma als Antwort auf die Hypoglykämie nach. Sie zeigten außerdem, dass dieser Anstieg bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz vermindert ist oder sogar vollständig fehlt (23, 37).

Seit Anfang der 70er Jahre ist der IHT fester Bestandteil der Hypophysendiagnostik und gilt auch heute noch als Standardtest für die Beurteilung der kortikotropen und somatotropen Funktion (29, 30, 33, 36, 49, 56, 62, 67).

Neben dem IHT steht zum Nachweis einer kortikotropen Insuffizienz die intravenöse Gabe des Releasing-Hormons CRH zu Verfügung, die unter physiologischen Bedingungen zu einem Anstieg der ACTH- und Kortisolfreisetzung führt (28, 48, 52, 53). In den letzten Jahren wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen zum Nachweis der kortikotropen Insuffizienz auch ein niedrig dosierter ACTH-Stimulationstest (1 µg) eingesetzt, der in einigen Untersuchungen eine gute Korrelation zum IHT zeigte (11, 12, 22, 51, 58, 66).

Die Diagnose einer thyreotropen Insuffizienz beruht im wesentlichen auf der Bestimmung des basalen TSH-Spiegels und der peripheren Konzentration von freiem Thyroxin (fT4). Zusätzlich kann die Stimulierbarkeit von TSH durch das Releasing Hormon TRH („Thyrotropin Releasing Hormone“) im TRH-Test herangezogen werden (4, 7, 15, 21, 24, 25, 26).

Die zentrale Rolle in der Diagnostik der gonadotropen Insuffizienz spielen die Bestimmung der peripheren Hormone Testosteron beim Mann und Estradiol bei der Frau. Daneben wird besonders zur Abgrenzung gegenüber primären Formen der Hoden- bzw. Ovarialinsuffizienz die Bestimmung der Gonadotropine LH und FSH – sowohl basal, als auch nach Stimulation mit LHRH („Luteinizing Hormone Releasing Hormone“) herangezogen (34, 42, 50, 54, 61, 77). Bei der Frau spielt zudem die Zyklusanamnese eine zentrale Rolle, da das Vorhandensein eines regelmäßigen Zyklus eine gonadotrope Insuffizienz bereits ohne zusätzlich Hormondiagnostik ausschließt.

Für den Nachweis eines GH-Mangels beim Erwachsenen wird wie oben erwähnt der IHT weiterhin als Goldstandard angesehen (13, 27, 32, 41, 64). Daneben können verschiedene andere Testverfahren wie der Arginin-Test, der Glukagon-Test oder der Pyridostigmin-Test eingesetzt werden (16, 38, 44, 45, 57, 69). Die alleinige Gabe des Releasing Hormons GHRH („Growth Hormone Releasing Hormone“) spielt zur Diagnosesicherung nur eine untergeordnete Rolle (18, 20). Als sehr potenter Stimulationstest stellt jedoch die kombinierte Gabe von GHRH und Arginin die derzeit wohl beste Alternative zum IHT dar (1, 17, 19, 71). Ebenfalls zur Diagnostik des GH-Mangels herangezogen werden kann die Bestimmung des Insulin-like Growth Factor I (IGF-I). IGF-I ist ein Polypeptid, das aus 70 Aminosäuren besteht und dessen Synthese abhängig von GH ist (6, 31, 59). Aufgrund einer gegenüber den GH-Stimulationstests schlechteren Abgrenzung zwischen normalen und erniedrigten Werten spielt es in der Erstdiagnostik eines GH-Mangels derzeit nur eine untergeordnete Rolle (55).

II. Fragestellung

An der Abteilung für Endokrinologie des Universitätsklinikums Essen erfolgt bei Patienten mit Hypophysenerkrankungen eine standardisierte Abklärung der Hypophysenvorderlappen-Funktion.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse dieser standardisierten Funktionsdiagnostik in einer retrospektiven Analyse ausgewertet. Ziel dieser Auswertung war es, das derzeitige Vorgehen kritisch zu prüfen und ggf. anzupassen.

Dabei stand die Beantwortung folgender Fragestellungen im Mittelpunkt:

- Welche Aussage zur Hypophysenfunktion erlaubt die Bestimmung der basalen Kortisolspiegel im Serum und gibt es einen Grenzwert, ab der eine Insuffizienz der kortikotropen Funktion auch ohne Durchführung eines Stimulationstestes auszuschließen ist?
- Welche Rolle spielt die Bestimmung von IGF-I zur Beurteilung der somatotropen Funktion im Vergleich zum IHT mit Bestimmung des GH-Anstiegs bzw. gibt es eine Grenze für IGF-I-Spiegel, ab der die Durchführung eines Stimulationstestes zur Prüfung der somatotropen Funktion nicht mehr erforderlich ist?
- Sind der GH-Anstieg im IHT und die IGF-I Werte abhängig vom Alter und vom Body Mass Index (BMI)?
- Ist die Durchführung eines LHRH-Testes zur Beurteilung der gonadotropen Funktion weiterhin notwendig oder reicht die Bestimmung der Basalwerte von LH und FSH aus?
- Welche Aussagekraft besitzt das basale TSH in der Beurteilung der thyreotropen Funktion?

III. Material und Methoden

1. Patienten

Ausgewertet wurden die Testergebnisse von 126 Patienten, bei denen zwischen Januar 1997 und Dezember 1999 in der Abteilung Endokrinologie des Universitätsklinikums Essen eine Hypophysenfunktionsdiagnostik durchgeführt worden war.

Es handelt sich um 64 Männer und 62 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 52 ± 15 ($\bar{x} \pm SD$) Jahren. Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung der Patienten.

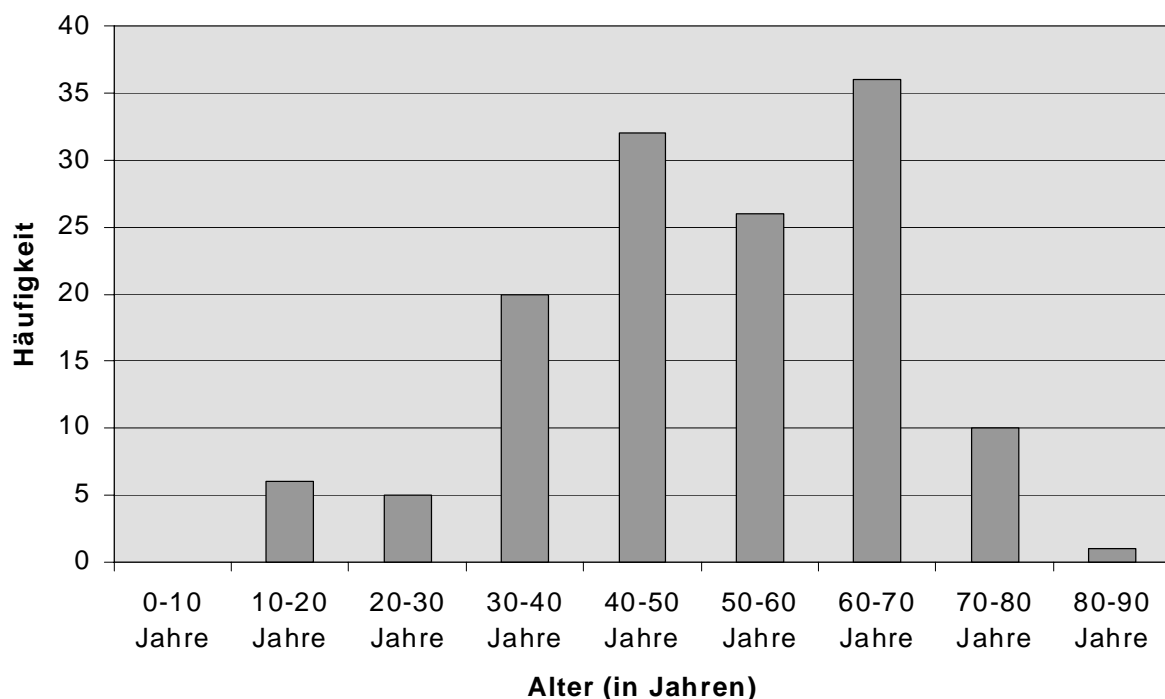


Abb.1: Altersverteilung der in die Auswertung eingeschlossenen Patienten (n = 126).

Die Patienten hatten eine mittlere Körpergröße von 171 ± 11 cm ($\bar{x} \pm SD$) und ein mittleres Gewicht von 83 ± 16 kg ($\bar{x} \pm SD$), gemessen bei der Erstvorstellung. Die Errechnung des BMI ergab einen mittleren Wert von $28,5 \pm 4,8$ kg/m² ($\bar{x} \pm SD$).

Die Grunderkrankungen, die die Indikation zur Durchführung der Hypophysendiagnostik zeigten, sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Zugrundeliegende Erkrankungen bei 126 Patienten, bei denen eine Hypophysendiagnostik durchgeführt wurde.

Diagnose	n	%
Hormoninaktives Hypophysenadenom	65	51,6 %
Akromegalie	14	11,1 %
Prolaktinom	14	11,1 %
Verdacht auf Hypophyseninsuffizienz ohne Hinweis auf eine morphologisch fassbare Hypophysenkrankheit	14	11,1 %
Zyste der Hypophyse	4	3,2 %
Meningeom	3	2,4 %
Abzedierung der Hypophyse	2	1,6 %
Empty-Sella-Syndrom	2	1,6 %
ACTH-bildendes Adenom	2	1,6 %
Nelson-Tumor	1	0,8 %
TSH-sezernierendes Hypophysenadenom	1	0,8 %
TSH-und GH-sezernierendes Hypophysenadenom	1	0,8 %
Ependymom	1	0,8 %
Kraniopharyngeom	1	0,8 %
Intraselläre Metastase	1	0,8 %

Bei 93 dieser Patienten wurde eine Hypophysenoperation durchgeführt. Bei diesen Patienten wurden die Ergebnisse der nach Hypophysenoperation durchgeführten endokrinologischen Diagnostik ausgewertet. Zusätzlich zu einer partiellen oder kompletten Hypophysenvorderlappeninsuffizienz wurde bei 26 (20,6%) Patienten ein Diabetes Insipidus diagnostiziert. Die endokrinologische Diagnostik erfolgte bei unkompliziertem postoperativen Verlauf etwa neun Tage nach einer Hypophysenoperation.

Der Untersuchungsgang umfasste bei den 126 Patienten neben einer allgemeinen klinischen Untersuchung die endokrinologische Funktionsdiagnostik mit folgenden im Kapitel Methodik näher beschriebenen Hormonbestimmungen bzw. endokrinologischen Funktionstests:

- Prüfung der kortikotropen Funktion durch Messung des basalen Kortisolspiegels im Serum um 08.00 Uhr sowie Bestimmung des Kortisolanstiegs im IHT.
- Prüfung der thyreotropen Funktion durch Bestimmung der peripheren Schilddrüsenhormone (bes. fT4). Zusätzlich Bestimmung des basalen TSH-Spiegels bzw. Bestimmung des stimulierten TSH-Spiegels im TRH-Test.

- Prüfung der gonadotropen Funktion durch Messung der Gonadotropinspiegel (LH und FSH) basal und nach der Stimulation mit LHRH. Zusätzlich wurden bei Männern der Testosteronspiegel im Serum und bei Frauen der Estradiolspiegel im Serum bestimmt und in die Beurteilung miteinbezogen.
- Prüfung der somatotropen Funktion durch Bestimmung des GH-Anstiegs im IHT, außerdem Bestimmung von IGF-I Werten im Serum.

2. Methoden zur Hormonbestimmung

Alle Hormonbestimmungen wurden im Endokrinologischen Labor der Abteilung für Endokrinologie am Universitätsklinikum Essen durchgeführt. Bei der Bestimmung wurden die Richtlinien zur internen und externen Qualitätssicherung im medizinischen Labor berücksichtigt.

Kortisol im Serum

Die Bestimmung erfolgte mit dem automatisierten Analysesystem ACS 180 der Firma Bayer Diagnostics GmbH, Fernwald. Das dem Testsystem zugrunde liegende Prinzip ist ein kompetitiver Immunoassay unter Anwendung der direkten Chemilumineszenz-Technology. Das in der Patientenprobe enthaltene Kortisol konkurriert mit dem in dem sog. Lite-Reagenz enthaltenen, mit Acridiniumester markierten Kortisol um polyklonalen Kaninchen-Anti-Kortisol-Antikörper. Der polyklonale Kaninchen-Anti-Kortisol-Antikörper wird von einem mit Acridiniumester markierten monoklonalen Maus-Anti-Kaninchen-Antikörper gebunden.

Referenzbereich (76, 35): 180-640 nmol/l.

Sensitivität (Untere Nachweisgrenze): 5,5 nmol/l.

Spezifität: Kreuzreaktivität mit Cortison, Dehydrosteron nicht nachweisbar.

Humanes Wachstumshormone (GH)

Der Test ist ein immunometrischer Chemilumineszenzassay unter Verwendung eines immobilisierten Maus-Antikörpers gegen hGH und eines zweiten, polyklonalen Ziegen-Antikörpers gegen GH, der mit Acridiniumester markiert ist (Nichols Institute Diagnostics, Bad Nauheim).

Referenzbereich (nach Angabe des Testherstellers): basal ≤ 7 ng/ml. Stimuliert > 3 ng/ml.

Sensitivität: 0.02 ng/l.

Spezifität: Kreuzreaktivität mit LH $< 0,01$ %; TSH $< 0,01$ %; FSH $< 0,01$ %.

TSH

Die Bestimmung erfolgte mit dem automatisierten Analysesystem ACS 180 der Firma Bayer Diagnostics GmbH, Fernwald. Der Test (TSH-3) ist ein nach der Sandwichmethode an zwei Stellen ansetzender Immunoassay mit direkter Chemilumineszenz-Technology, bei dem jeweils konstante Mengen zweier Antikörper eingesetzt werden. Der erste Antikörper befindet sich im Lite-Reagenz und ist ein monoklonaler Maus-Anti-TSH-Antikörper, markiert mit Acridiniumester. Der zweite Antikörper befindet sich in der Festphase und ist ein polyklonaler Schaf-Anti-TSH-Antikörper, der kovalent an paramagnetische Partikel gebunden ist. Der Test weist eine funktionelle Sensitivität von 0,015 mU/l (TSH-Testsystem der sog. „3. Generation“)

Referenzbereich (nach Untersuchungen im endokrinologischen Labor, Essen): basal 0,3-4 mU/l (60).

Sensitivität: 0,004 μ U/l.

Spezifität: TSH-Wert mit Kreuzreaktant FSH = 0,186 μ U/ml, 1,734, 39,39; LH = 0,182 μ U/ml, 1,754, 40,05.

Freies T4 (fT4)

Die Bestimmung erfolgte mit dem automatisierten Analysesystem ACS 180 der Firma Bayer Diagnostics GmbH, Fernwald. Der Test ist ein kompetitiver Immunoassay unter Anwendung der direkten Chemilumineszenz-Technologie.

FT4 in der Patientenprobe konkurriert mit dem mit Acridiumester markierten T4 im sog. Lite-Reagenz um eine begrenzte Menge von polyklonalen Kaninchen-Anti-T4-Antikörpern, der kovalent an paramagnetische Partikel in der Festphase gebunden ist.

Referenzbereich (39, 43): 10-25 pmol/l.

Sensitivität: 1,3 pmol/l.

Spezifität: Kreuzreaktivität mit L-Thyronin < 1%.

FSH

Die Bestimmung erfolgte mit dem automatisierten Analysesystem ACS 180 der Firma Bayer Diagnostics GmbH, Fernwald. Das Testprinzip ist ein chemiluminometrischer Sandwich-Immunoassay, bei dem eine jeweils konstante Menge von zwei Antikörpern eingesetzt wird. Diese Antikörperpaarung erkennt spezifisch nur das intakte FSH-Molekül. Der erste Antikörper im sog. Lite-Reagenz ist ein mit Acridiniumester markierter polyklonaler Schaf-Anti-FSH-Antikörper. Der zweite Antikörper, in der Festphase, ist ein monoklonaler Maus-Anti-FSH-Antikörper, kovalent an paramagnetische Partikel gebunden.

Referenzbereich (46, 65):

Männer: 1-7 U/l

Frauen prämenopausal (zyklusabhängig): 2-12 U/l.

Frauen postmenopausal: > 20 U/l.

Sensitivität: 0,3 mIU/ml.

Spezifität: Kreuzreaktion mit TSH 3,4 mIU/ml, 30,3 mIU/ml, 63 mIU/ml; LH 2,8 mIU/ml, 29,9 mIU/ml, 64,3 mIU/ml.

LH

Die Bestimmung erfolgte mit dem automatisierten Analysesystem ACS 180 der Firma Bayer Diagnostics GmbH, Fernwald. Der Test ist ein nach der Sandwichmethode an zwei Stellen ansetzender Immunoassay mit direkter Chemilumineszenz-Technologie, bei dem jeweils konstante Mengen zweier, auf die Beta-Untereinheit des intakten LH-Moleküls spezifischer Antikörper eingesetzt werden. Der erste Antikörper, im sog. Lite-Reagenz, ist ein mit Acridiniumester markierter monoklonaler Maus-Anti-LH-Antikörper. Der zweite Antikörper, in der Festphase, ist ein monoklonaler Maus-Anti-LH-Antikörper, kovalent an paramagnetische Partikel gebunden.

Referenzbereich (46):

Männer: 2-10 U/l

Frauen prämenopausal (zyklusabhängig): 2-10 U/l.

Frauen postmenopausal > 20 U/l.

Sensitivität: 0,07 mIU/ml.

Spezifität: Kreuzreaktion mit TSH 13,1 mIU/ml, 17,4 mIU/ml, 47,2 mIU/ml; FSH 13,5 mIU/ml, 27,4 mIU/ml, 48,2 mIU/ml.

Estradiol

Die Bestimmung erfolgte mit dem automatisierten Analysesystem Immulite der Firma DPC Biermann, Bad Nauheim. Der Test ist ein Festphasen-Chemilumineszenz-Immunoassay. Als Festphase wird eine mit spezifischen polyklonalen Estradiol-Antikörpern von Kaninchen beschichtete Polystyrolkugel verwendet. Diese Kugel ist Bestandteil des Teströhrchens. Estradiol aus der Patientenprobe und alkalisches Phosphatase-markiertes Estradiol konkurrieren während der 60-minütigen Inkubation bei 37 °C um die limitierte Zahl der Bindungsstellen dieser Antikörper.

Ungebundene Komponenten werden anschließend entfernt. Zugegebenes Chemilumineszenz-Substrat wird vom gebundenen Enzym während der folgenden 10-minütigen Inkubation umgesetzt. Die dabei ausgelöste Lichtemission ist der Estradiolkonzentration in den Proben umgekehrt proportional.

Referenzbereich (nach Angabe des Testherstellers):

Frauen prämenopausal: 30-300 pg/ml.

Frauen postmenopausal: < 20 pg/ml.

Sensitivität: 12 pg/ml.

Spezifität: Kreuzreaktion mit 17 beta-Estradiol-3-monosulfat 0,0428 %; Estriol 0,535 %; Estriol-3-Sulfat 0,00042 %.

Testosteron

Die Bestimmung erfolgte mit dem automatisierten Analysesystem ACS 180 der Firma Bayer Diagnostics GmbH, Fernwald. Der Test ist ein kompetitiver Immunosay unter Anwendung der direkten Chemilumineszenz-Technologie.

Das in der Patientenprobe enthaltene Testosteron konkurriert mit dem im sog. Lite-Reagenz enthaltenen Testosteron und wird an den mit Acridiniumester markierten polyklonalen Kaninchen-Anti-Testosteron-Antikörper der Festphase gekoppelt. Während des Tests wird Testosteron von den endogenen Bindungsproteinen gelöst.

Referenzbereich (5, 75): 9,5-30 ng/ml.

Sensitivität: 0,1 ng/dl.

Spezifität: Kreuzreaktion mit Kortisol < 0,1 %; Östron < 0,1 %; Progesteron < 0,1 %.

Insulin-like Growth Factor I (IGF-I)

IGF-I wurde mit einem immunoradiometrischen Test der Firma Nichols Institute Diagnostics, Bad Nauheim gemessen. Dieser Test verwendet zwei affinitätsgereinigte polyklonale Antikörper, die regionsspezifisch sind. Der Antikörper gegen C-terminale Aminosäuresequenz 62-70 ist biotinyliert und fungiert als Fangantikörper. Der Antikörper gegen die Aminosäuresequenzen 1-23 und 42-61 ist als Detektionsantikörper radioaktiv markiert. Die Patientenprobe wird angesäuert, um IGF-I von den IGF-BPs zu trennen. Nachfolgend wird IGF-II im Überschuss zugegeben, wodurch die Bindungsstellen der IGF Bindungsproteine abgesättigt werden. Hierdurch wird die reversible Kopplung von IGF-I an die Bindungsproteine blockiert. Die angesäuerte Patientenprobe wird gleichzeitig mit einer Avidin-beschichteten Kugel, dem biotinylierten Fangantikörper und dem radioaktiv markierten Nachweisantikörper inkubiert. Während der vierstündigen Inkubation bildet das IGF-I in der Probe einen Sandwich-Komplex zwischen Fangantikörper und den ¹²⁵J-markierten Antikörper. Der Sandwich-Komplex wird sehr spezifisch und effizient an die Avidin-beschichtete Kugel als Festphase gebunden. Dies wird durch die hochaffine Interaktion zwischen Avidin und Biotin ermöglicht. Nach der Inkubation werden die Kugeln gewaschen, um nicht gebundenes Material zu entfernen. Die an die feste Phase gebundene Radioaktivität wird im Gamma-Counter gezählt. Die gemessene Radioaktivität ist direkt proportional zur IGF-I-Konzentration in der Probe. Anhand der Radioaktivität für die einzelnen Standards, die gleichzeitig mit den angesäuerten Proben analysiert wurden, wird eine Dosis-Wirkungskurve erstellt. Die IGF-I-Konzentration der angesäuerten Kontrollen und Patientenproben werden direkt an dieser Kurve abgelesen.

Referenzbereiche (8):

16-24 Jahre 182-780 ng/ml.

25-39 Jahre 114-492 ng/ml.

40-54 Jahre 90-360 ng/ml.

≥55 Jahre 71-290 ng/ml.

Sensitivität: 6 ng/ml

Spezifität: Kreuzreaktivität mit IGF-II nicht nachweisbar; TSH nicht nachweisbar;
LH 0,358 %.

3. Endokrinologische Funktionstests

a) Kortikotrope Funktion

Insulinhypoglykämietest (IHT)

Zur Beurteilung der kortikotropen und somatotropen Funktion wurde der Insulinhypoglykämietest (IHT) eingesetzt.

Am Tag vor der Durchführung des Tests wurden die Patienten über die Durchführung des Tests und mögliche Risiken aufgeklärt. Bei bestehender Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden musste die letzte Einnahme von Hydrocortison® / Cortison Ciba® mindestens zwölf Stunden zurückliegen.

Der Test wurde morgens beim nüchternen Patienten unter kontinuierlicher Aufsicht eines Arztes durchgeführt. Die Blutzuckerwerte wurden während des Testes engmaschig kontrolliert. Voraussetzung für die Bewertung des Testes waren ein Blutzuckerabfall von < 40 mg/dl oder Hypoglykämie-Symptome (wie Schwitzen, Unruhe, Zittern, Tachykardie). Verwendet wurde Normalinsulin. Patienten mit koronarer Herzkrankheit, zerebralem Anfallsleiden, Z.n. transitorischer, ischämischer Attacke oder zerebralem Insult wurden prinzipiell von der Durchführung des Insulinhypoglykämietests ausgeschlossen. Ebenso sind Patienten mit einem basalen Kortisolwert von < 100 nmol/l von IHT ausgeschlossen worden.

Berechnung der benötigten Insulin-Dosis:

Standarddosis: $0,15$ IE Normalinsulin/kg KG i.v..

Erhöhte Dosis ($0,2$ - $0,3$ IE/kg) bei floridem Cushing-Syndrom, florider Akromegalie, Adipositas und Diabetes mellitus.

Verminderte Dosis ($0,05$ - $0,1$ IE/kg) bei Verdacht auf Ausfall der kortikotropen Funktion, d.h Kortisol basal < 180 nmol/l.

Zeitschema:

-15 Minuten

- Legen eines venösen Zugangs
- Eine Ruhe von 15 Minuten wurde eingehalten.

0 Minuten

- 1. Blutentnahme für die basalen Werte (Kortisol, GH)
- danach wurde Insulin intravenös injiziert und die Blutglukosewerte in 15-minütigen Abständen bestimmt.

30 Minuten

- 2. Blutentnahme (Kortisol, GH)

60 Minuten

- 3. Blutentnahme (Kortisol, GH)

90 Minuten

- 4. Blutentnahme (Kortisol, GH)

120 Minuten

- 5. Blutentnahme (Kortisol, GH)

Am Testende bekamen die Patienten eine kleine Mahlzeit.

Zusätzlich wurde zur Bewertung der kortikotropen Funktion der **basale Kortisolspiegel im Serum** um 08.00 Uhr morgens herangezogen.

Beurteilung:

Die kortikotrope Funktion wurde als insuffizient angesehen, wenn Kortisol im Stimulationstest nicht > 500 nmol/l anstieg oder wenn der basale Kortisolspiegel < 150 nmol/l lag.

b) Somatotrope Partialfunktion

Zur Beurteilung der somatotropen Funktion wurden der IHT und die Bestimmung von IGF-I herangezogen. Im IHT wurde ein Anstieg von GH auf einen Maximalwert von <3 ng/ml als nicht ausreichend angesehen. Die Beurteilung der IGF-I-Werte erfolgte in Bezug auf die oben aufgeführten altersabhängigen Normbereiche.

Beurteilung:

Die somatotrope Funktion wurde als insuffizient betrachtet, wenn bei Patienten, bei denen mindestens eine weitere Hypophysenfunktion ausgefallen war, der Maximalspiegel von GH im IHT < 3 ng/ml betrug (im Sinne eines schweren Wachstumshormonmangels angesehen).

c) Thyreotrope Partialfunktion

Die thyreotrope Partialfunktion wurde durch Bestimmung von fT4, basalem TSH und ggf. durch Bestimmung von TSH nach Stimulation im TRH Test beurteilt.

TRH-Test:

0 Minuten

- 1. Blutentnahme zur basalen TSH-Bestimmung
- Danach die intravenöse Injektion von 200 µg TRH (Antepan[®], Relefact TRH[®], Thyroliberin[®])

30 Minuten

- 2. Blutentnahme (Bestimmung von TSH)

Beurteilung:

Die thyreotrope Funktion wurde als insuffizient angesehen, wenn für das freie Thyroxin ein Wert von < 10 pmol/l im Serum bei gleichzeitig erniedrigtem oder normalem basalem TSH (d.h. nicht erhöhtem TSH) gemessen wurde. Ferner wurde ein TSH Wert < 2 mU/l im TRH-Test als nicht ausreichend betrachtet.

d) Gonadotrope Partialfunktion

Die gonadotrope Partialfunktion wurde durch den LHRH-Test und bei Männern durch die Bestimmung von Testosteron bzw. bei Frauen durch die Bestimmung von Estradiol im Serum beurteilt. Bei prämenopausalen Frauen wurde zusätzlich die Zyklusanamnese für die Beurteilung der gonadotropen Funktion herangezogen.

LHRH-Test:

0 Minuten

- 1. Blutentnahme
- Danach die Injektion von 100 µg LHRH intravenös als Bolus (LHRH Ferring[®], Relefact LH-RH[®], GnRH Serono[®])

30 Minuten

- 2. Blutentnahme

Beurteilung:

Bei Männern wurde die gonadotrope Funktion als insuffizient angesehen, wenn Testosteron erniedrigt und gleichzeitig LH und FSH basal erniedrigt und/oder der Anstieg im Serum unzureichend war (d.h. LH-Anstieg $< 3 \times$ Basalwert, FSH-Anstieg $< 2 \times$ Basalwert).

Bei Frauen wurde die gonadotrope Funktion als insuffizient angesehen, wenn in der prämenopausalen Phase die stimulierten Werte bei LH weniger als das Dreifache, bei FSH weniger als das Zweifache des basalen Wertes betragen. Zusätzlich mussten eine Amenorrhoe und, soweit bestimmt, erniedrigte Estradiolwerte im Serum vorliegen. Bei postmenopausalen Frauen wurde die gonadotrope Funktion als insuffizient angesehen, wenn bei nachgewiesenem Estradiolmangel die Werte für LH $< 2 \text{ IU/l}$ und für FSH $< 20 \text{ IU/l}$ im Serum betragen.

IV. Statistik

a) Häufigkeitsverteilung

Lagemaße

Mittelwert

Das bekannte Lagemaß ist der arithmetische Mittelwert. Er ist die Summe aller Beobachtungen geteilt durch die Anzahl dieser Beobachtungen. Er setzt eine Normalverteilung voraus. Somit ergibt sich folgende Formel:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Der Mittelwert wurde zum Beispiel bei uns im Zeitverlauf des Kortisolspiegels im IHT eingesetzt, um aus den Einzelwerten in der 0., 30., 60., 90. und 120. Minute den Mittelwert zu berechnen und daraus die Graphik zu konstruieren (Abb. 5).

Median

Der Median setzt keinerlei Berechnungen voraus. Man listet alle Werte der Größe nach auf, und jener, der in der Mitte steht, ist der Median. Bei geradem Stichprobenumfang bestimmt man den Median aus den beiden in der Mitte stehenden Werten. Der Median kann dem Mittelwert entsprechen, muss es jedoch nicht. Er wird durch einige wenige Ausreißer praktisch nicht beeinflusst. Er ist verteilungsfrei. Dies unterscheidet ihn vorteilhaft vom Mittelwert, bei dem, vor allem in einem kleineren Kollektiv, Ausreißer das Ergebnis überproportional beeinflussen. Wir haben beispielweise den Median für die drei Gruppen bei maximaler GH Antwort im IHT in Abhängigkeit von der Zahl der zusätzlich ausgefallenen Hypophysenfunktionen bestimmt, um durch die Ausreißer beeinflusste Mittelwerte zu umgehen.

Streuungsmaße

Die Streuungsmaße beschreiben die Strenge der Einzelwerte.

Standardabweichung, Varianz

Die wichtigsten Streuungsmaße sind Standardabweichung und Varianz. Letztere ist als Quadrat der Standardabweichung definiert. Sie kommt eher bei theoretischen Betrachtungen zum Einsatz. Anschaulich ist sie nur schwer zu deuten, da sie beispielweise bei einer Längenmessung nicht cm, sondern cm^2 als Einheit hätte. Beide Maßzahlen messen die Streuung der Einzelwerte um das arithmetische Mittel. Die Standardabweichung s errechnet sich aus der Wurzel der quadrierten Abweichungen vom Mittelwert:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

Wenn man mit Hilfe der aus der Stichprobe errechneten Standardabweichung s die hypothetische Standardabweichung der Grundgesamtheit schätzen will, sollte man $n - 1$ statt n in den Nenner unter der Wurzel schreiben, da anderenfalls die Streuung der Grundgesamtheit systematisch unterschätzt wird.

Für große n ist der Unterschied belanglos, aber für kleine Stichprobenumfänge, wie sie bei dem Gruppenumfang unserer Patienten vorkommt, auch praktisch wichtig.

b) Abhängigkeitsmaße: Regression und Korrelation

Regression

Die Regression untersucht die Abhängigkeit zweier beobachteter quantitativer Merkmale. Erst wenn man weiß, dass zwei oder mehrere Merkmale miteinander zusammenhängen, kann ein Merkmal zur Vorhersage des anderen eingesetzt werden. Hier wird nur die lineare Regression betrachtet, bei der versucht wird, die Abhängigkeit durch eine Gerade, die Regressionsgerade, zu beschreiben. Natürlich sind auch andere Formen der Abhängigkeit denkbar, aber deren Betrachtung sprengt den hier gesteckten Rahmen.

Zunächst stellt man die Daten beider Merkmale als Punktwolke in einem Koordinatensystem dar, z.B. der basale Kortisol zu maximaler Kortisol-Antwort im IHT. Der stimulierte Kortisol im IHT wird an der senkrechten y-Achse, der basale Kortisol an der waagerechten x-Achse aufgetragen. Die Regressionsgerade ist diejenige Gerade, die nach dem von C.F. Gauss formulierten Kriterium der kleinsten Quadrate dem Gesamttrend aller Punkte am ehesten entspricht. Der Regressionskoeffizient ist die Steigung dieser Geraden. Er lässt sich mit Hilfe einer relativ komplizierten Formel aus den Daten der Stichprobe berechnen. Bei der Interpretation der Regression darf man über den Bereich der wirklich gemessenen Werte nicht hinausgehen, es ergeben sich sonst schnell unsinnige Werte.

Korrelation

Nachdem die Regressionsgerade für basale Kortisol zu maximaler Kortisolantwort im IHT (Abb. 2) berechnet wurde, wurde dann als nächstes der Korrelationskoeffizient r bestimmt, der nur Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen kann. Der Korrelationskoeffizient (in unserem Beispiel $r = 0,44$) ist ein Maß für den Grad der linearen Abhängigkeit zweier Merkmale. Je näher der Korrelationskoeffizient betragsmäßig bei 1 liegt, desto enger schmiegt sich die Punktwolke an die Regressionsgerade. Je näher er bei 0 liegt, desto bauchiger ist sie. Wenn $r = 0$ ist, verläuft die Gerade parallel zur x-Achse. In diesem Fall nennt man die beiden Merkmale unkorreliert.

c) U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney

Dieser Test kann in der Medizin als Standard für zwei unterschiedliche Stichproben gelten. Er findet vor allem dann Anwendung, wenn die Bedingungen für den t-Test, also Normalverteilung und gleiche Varianz nicht gegeben sind. Wir haben zum Beispiel diesen Test zur Signifikanzbestimmung von Body Mass Index (BMI) zu maximalen GH-Antwort im IHT (Abb.: 7) und Korrelation zwischen basalen und stimulierten FSH und LH im LHRH-Test (Abb.: 13, 14) angewandt.

d) Weiterführende Literatur

Bortz J (1999) Statistik für Sozialwissenschaften, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Goldschmidt A (1996) Medizinische Statistik. Springer. Berlin Heidelberg New York

Harms V (1998) Biomathematik, Statistik und Dokumentation, 7. Aufl. Harms-Verlag, Kiel

Heineke A, Hultsch E, Reppes R (1992) Medizinische Biometrie. Springer, Berlin Heidelberg New York

Immisch H. Medizinische Statistik. Schattauer, Stuttgart New York

Werner J (1992) Biomathematik und Medizinische Statistik, 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore

V. Ergebnisse

Im Folgenden werden die im untersuchten Patientenkollektiv gewonnenen Ergebnisse gegliedert nach den jeweiligen Partialfunktionen der Hypophyse dargestellt. Dabei wurde die Beantwortung der unter II. genannten Fragestellungen der Arbeit in den Mittelpunkt gestellt.

1. Kortikotrope Funktion

Insgesamt wurde bei 86 von 126 Patienten ein Insulinhypoglykämietest durchgeführt. Zwei Patienten mit Morbus Cushing wurden von allen Auswertungen der kortikotropen Partialfunktion ausgeschlossen.

a) Korrelation zwischen basalem Kortisol im Serum und maximalem Kortisolspiegel im IHT

Die Ergebnisse sind in Abb. 2 wiedergegeben. Insgesamt findet sich erwartungsgemäß eine Korrelation zwischen basalem Kortisol und stimuliertem Kortisol im Serum ($r=0,44$, $p<0,0001$). Die Sensitivität eines basalen Kortisolspiegels <100 nmol/l zum Nachweis einer kortikotropen Insuffizienz (definiert am Ergebnis des Insulinhypoglykämietests) beträgt 3,6 %, die Spezifität 98 %. Bei einem Grenzwert von 500 nmol/l beträgt die Sensivität 100 %, d.h. alle Patienten mit kortikotroper Insuffizienz haben einen basalen Kortisolspiegel <500 nmol/l, die Spezifität beträgt bei diesem Grenzwert allerdings nur 12,5 %.

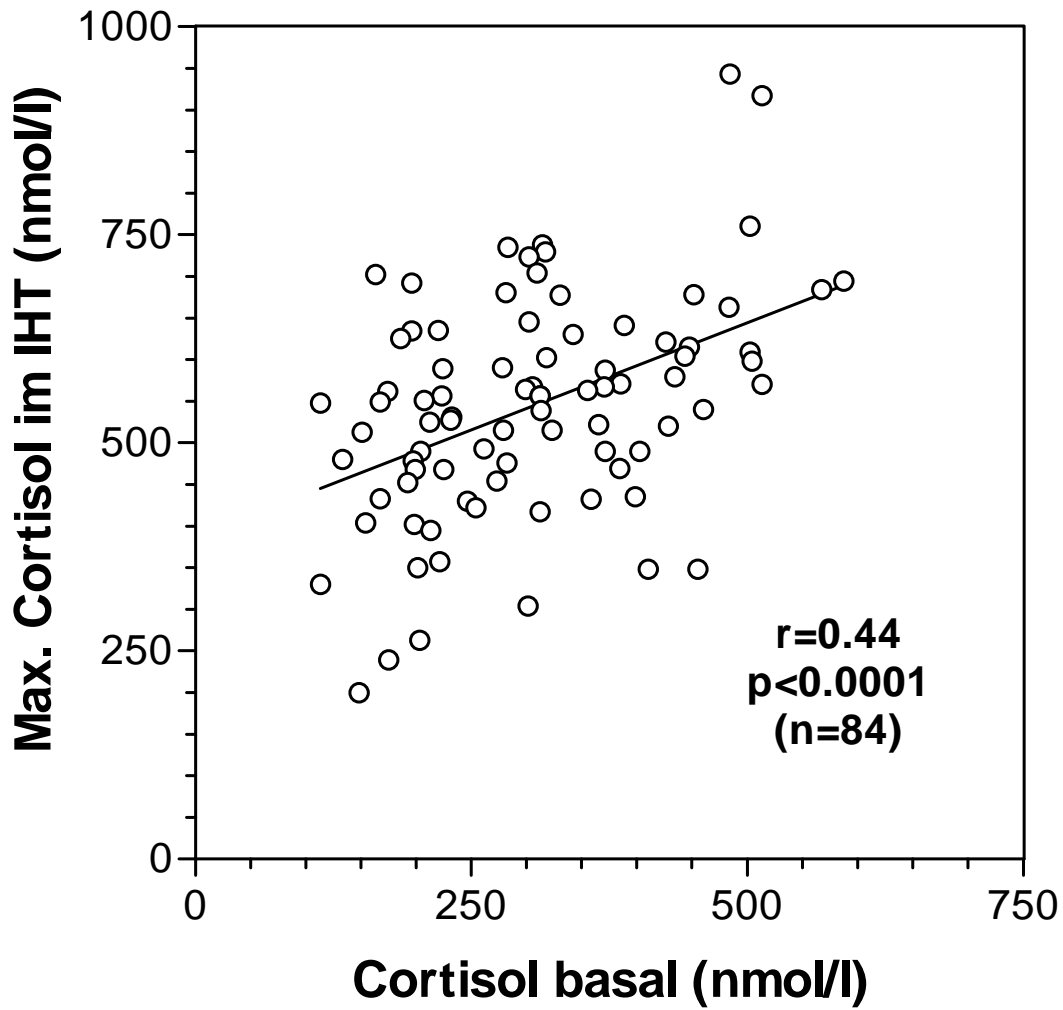


Abb. 2: Zusammenhang zwischen basalen Kortisolspiegeln im Serum und maximalen Kortisolspiegeln im IHT bei 84 Patienten mit Hypophysenkrankheiten.

b) Basale Kortisolspiegel bei Patienten mit und ohne Insuffizienz der kortikotropen Funktion – gibt es Grenzwerte ?

Die Ergebnisse sind in Abb. 3 wiedergegeben. Die Beurteilung der kortikotropen Funktion erfolgte nach den in Abschnitt III.3 genannten Kriterien.

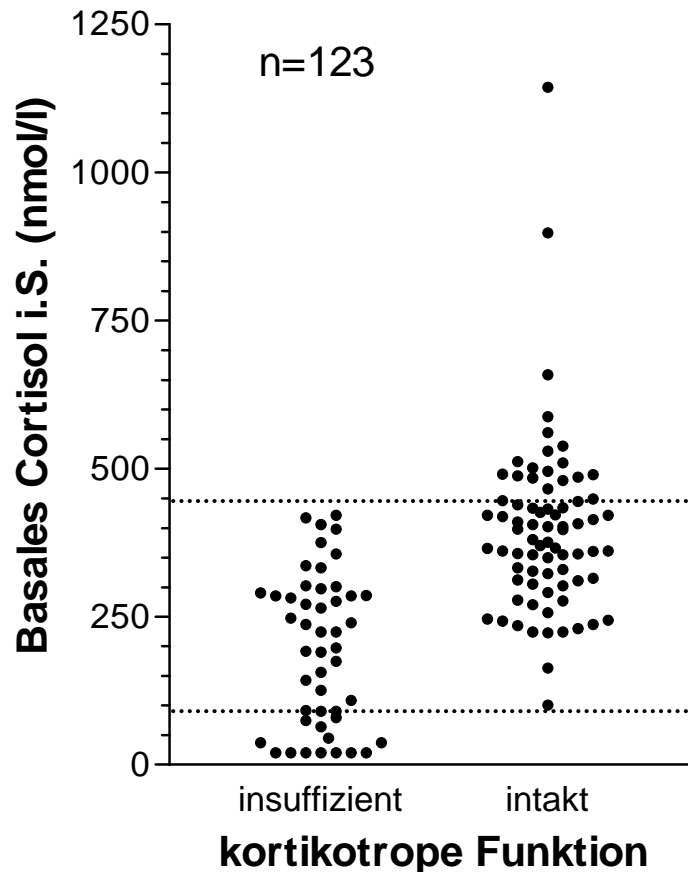


Abb. 3: Verteilung der basalen Kortisolspiegel im Serum bei Patienten mit insuffizienter und intakter kortikotroper Partialfunktion der Hypophyse.

Basale Kortisolwerte im Serum bei Patienten mit intakter kortikotroper Funktion

Alle Kortisolwerte der Patienten mit intakter kortikotroper Funktion ($n = 77$) liegen oberhalb von 100 nmol/l. Die Werte streuen zwischen 101 bis 1144 nmol/l mit einem Mittelwert von 397 ± 146 nmol/l (Mittelwert \pm SD) und einem Median von 397 nmol/l. Nur zwei Messwerte liegen jeweils mit 898 nmol/l und 1144 nmol/l oberhalb von 600 nmol/l. Diese Patienten waren nicht mit Kortisol substituiert. Die untere gestrichelte Linie zeigt den unteren Grenzwert dieser Patienten.

Basale Kortisolwerte im Serum bei Patienten mit insuffizienter kortikotroper Funktion

Die basalen Kortisolspiegel in dieser Patientengruppe (n=46) lagen innerhalb von 20 bis 421 nmol/l. Der Mittelwert beträgt 199 ± 127 nmol/l (Mittelwert \pm SD), der Median 224 nmol/l.

31 (67,4 %) von 46 Patienten weisen einen Kortisolwert > 100 nmol/l und die übrigen 15 (32,6 %) einen Wert von ≤ 100 nmol/l auf. Die obere gestrichelte Linie zeigt den oberen Grenzwert der Patienten mit insuffizienter kortikotroper Funktion.

c) Vergleich zwischen maximalem GH- und maximalem Kortisolwert im IHT

Aus dieser Auswertung wurden die Patienten mit Akromegalie und die Patienten mit Cushing-Syndrom ausgeschlossen.

Insgesamt sind 82 Patienten in die Auswertung aufgenommen worden. 10 Patienten mit normaler GH-Antwort im IHT hatten eine Insuffizienz der kortikotropen Funktion. Insgesamt war die Kortisolantwort bei 30 (36,6%) Patienten subnormal. 43 (52,5%) von 82 Patienten hatten eine intakte somatotrope Funktion.

Abb. 4 stellt die Ergebnisse graphisch dar.

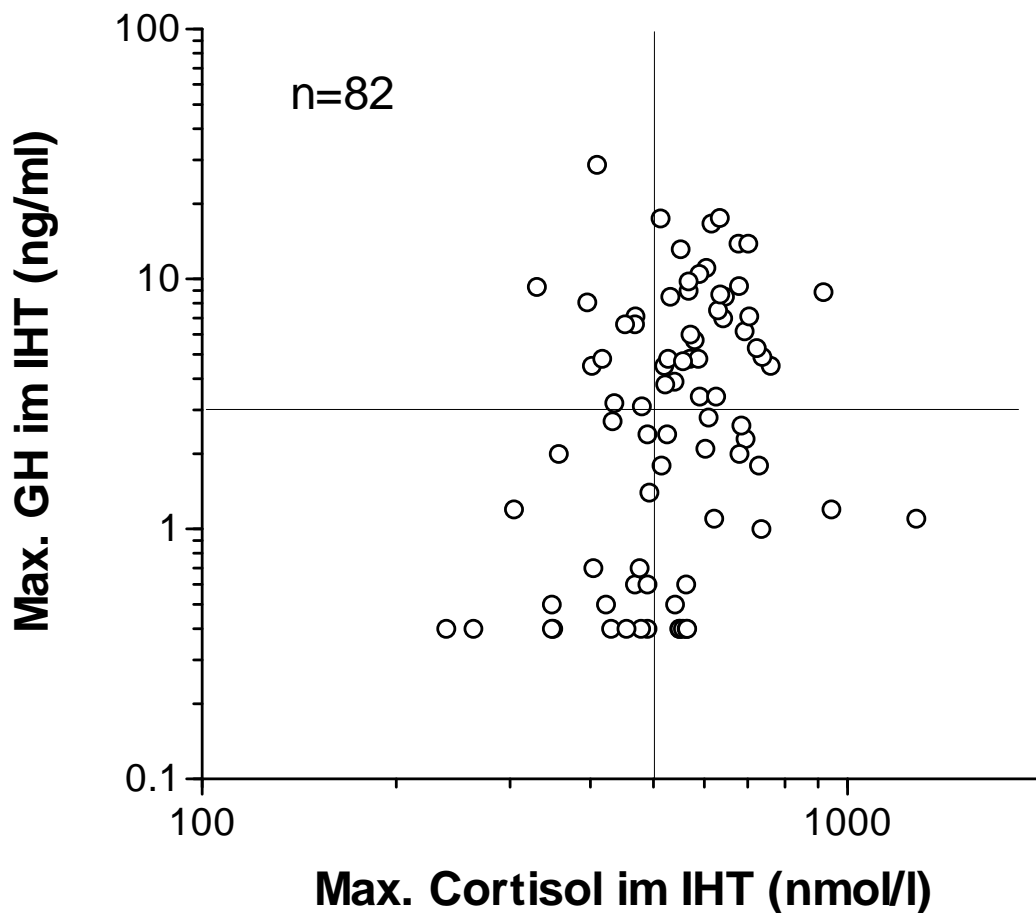


Abb. 4: Zusammenhang zwischen maximalen Kortisol- und maximalen GH-Spiegeln im IHT. Eingetragen sind die jeweiligen Grenzwerte für einen regelrechten Anstieg der Kortisol- bzw. GH-Spiegel.

d) Zeitverlauf der Kortisolspiegel im IHT bei Patienten mit und ohne kortikotrope Insuffizienz

Zeitverlauf bei Patienten ohne kortikotrope Insuffizienz

Dieser Gruppe wurden 55 Patienten zugeordnet, die einen Anstieg von Kortisol im IHT von >500 nmol/l aufwiesen. Bei diesen Patienten lag das basale Kortisol im Mittel bei 324 nmol/l. Er stieg in der 30. Minute auf 351 nmol/l und erreichte in der 60. Minute den Wert von 563 nmol/l. Der Kortisol Mittelwert lag in der 90. Minute bei 565 nmol/l. In der 120. Minute betrug er 497 nmol/l. 24 (43,6 %) von 55 Patienten erreichten in der 60. Minute Ihren maximalen Kortisol Wert im IHT. 23 (41,8 %) Patienten hatten Ihren maximalen Kortisol Wert in der 90. Minute. Acht (14,5 %) Patienten erreichten den maximalen Kortisol Wert in der 120. Minute.

Zeitverlauf bei Patienten mit kortikotroper Insuffizienz

Dieser Gruppe wurden 29 Patienten zugeordnet, die einen Anstieg von Kortisol im IHT auf <500 nmol/l aufwiesen. Bei diesen Patienten lag der basale Kortisol Wert im Mittel bei 253 nmol/l. Er betrug in der 30. Minute 237 nmol/l und erreichte in der 60. Minute mit 377 nmol/l seinen höchsten Wert. Er fiel in der 90. Minute auf 355 nmol/l. In der 120. Minute lag der Kortisol Mittelwert bei 306 nmol/l. 20 (69 %) Patienten hatten Ihren maximalen Kortisol Wert im IHT in der 60. Minute. Sieben (24,1 %) Patienten erreichten den maximalen Kortisol Wert in der 90. Minute. Bei zwei (6,9 %) Patienten lag der maximale Kortisol Wert im IHT in der 120. Minute.

Abbildung 5 gibt die Ergebnisse graphisch wieder.

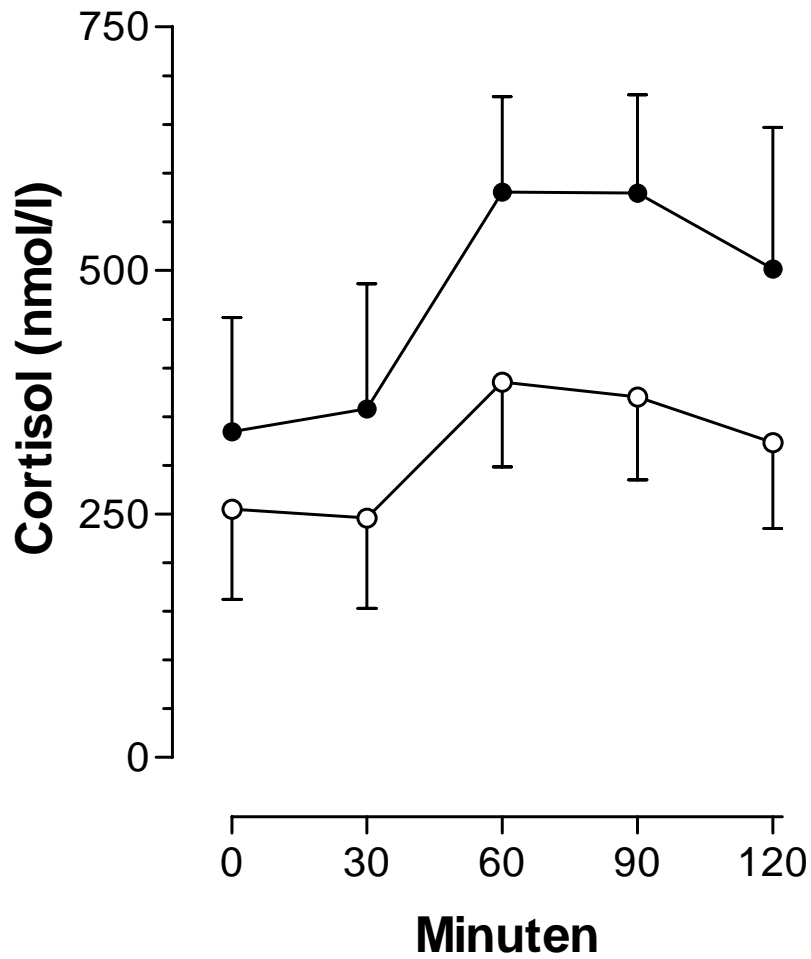


Abb. 5: Unterschiede im Kortisol Anstieg (IHT) bei Patienten mit intakter (obere Kurve) und Patienten mit insuffizienter kortikotroper Funktion (untere Kurve).

2. Somatotrope Funktion

Im folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchung der somatotropen Funktion bei 112 Patienten dargestellt. Bei 77 dieser Patienten wurde ein IHT durchgeführt. Aus der Auswertung ausgeschlossen wurden 14 Patienten mit Akromegalie.

a) Maximale GH Antwort im IHT in Abhängigkeit von der Zahl der zusätzlich ausgefallenen Hypophysenfunktionen

Die Patienten, bei denen ein Ergebnis zur Stimulierbarkeit von GH im IHT vorliegt (n=77), wurden abhängig von der Funktion der anderen Hypophysenfunktionen in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe A: 13 (16,9 %) Patienten ohne Ausfall einer Partialfunktion (unabhängig von der somatotropen Funktion),

Gruppe B: 43 (55,8 %) Patienten mit einer Insuffizienz einer zusätzlichen Funktion (unabhängig von der somatotropen Funktion), und

Gruppe C: 21 (27,3 %) Patienten mit Ausfall der kortikotropen, thyreotropen und gonadotropen Funktion (Insuffizienz von zwei bis drei weitere Partialfunktionen).

Die Medianwerte des maximalen GH-Anstiegs im IHT betragen in der Gruppe A 8,7 ng/ml (Minimum: 3,4, Maximum: 17,5 ng/ml), in der Gruppe B 3,1 ng/ml (Minimum: 0,4, Maximum: 28,7 ng/ml) und in der Gruppe C 0,5 ng/ml (Minimum: 0,4, Maximum: 2,7 ng/ml).

In der Abbildung 6 sind die Ergebnisse wiedergegeben.

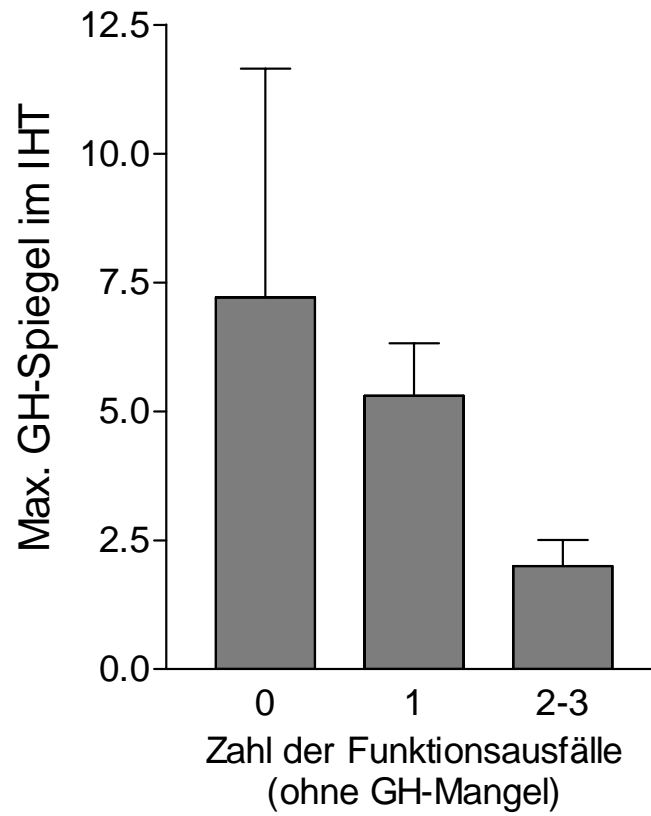


Abb. 6: Maximaler Anstieg von GH im IHT in Abhängigkeit von der Zahl der zusätzlich ausgefallenen Hypophysenfunktionen.

b) Beziehung zwischen maximalem GH-Anstieg im IHT und Body Mass Index

Bei 75 Patienten wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen maximalem GH-Wert im IHT und dem BMI untersucht (Abbildung 7). Bei den 39 Patienten mit einem BMI $>27 \text{ kg/m}^2$ betrug der maximale GH-Spiegel $4 \pm 4,5 \text{ ng/ml}$ (Median $2,1 \text{ ng/ml}$). Bei den 36 Patienten mit einem BMI $<27 \text{ kg/m}^2$ betrug der maximale GH-Spiegel $4,8 \pm 5,5 \text{ ng/ml}$ (Median $3,8 \text{ ng/ml}$). BMI 27 wurde als Grenze zwischen den beiden Gruppen gewählt, weil er den Median darstellt. Bei $p = 0,63$ liegt keine Signifikanz vor (Mann-Whitney-Test).

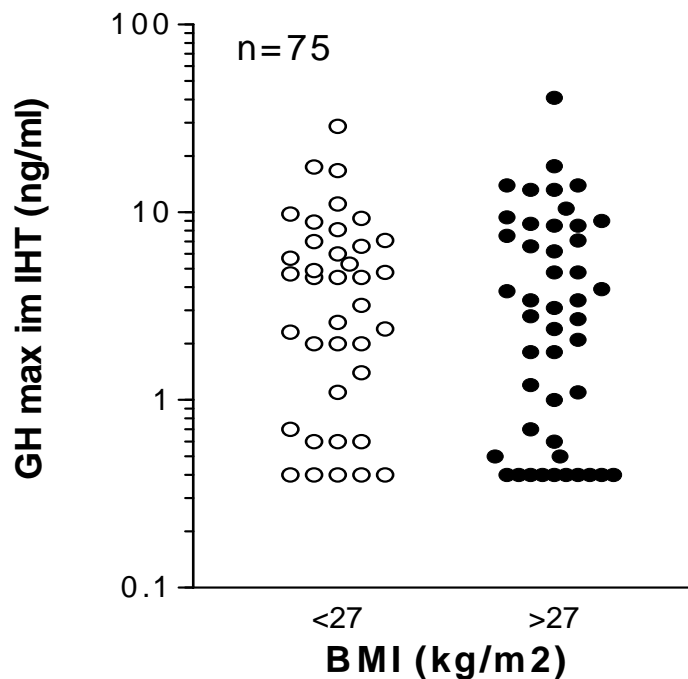


Abb. 7: Zusammenhang zwischen maximaler GH Antwort im IHT und Body Mass Index.

c) Beziehung zwischen maximalem GH-Anstieg im IHT und Body Mass Index bei Patienten ohne GH-Mangel

Bei $n = 44$ Patienten mit intakter somatotroper Funktion wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen maximalem GH-Wert im IHT und dem BMI untersucht. Bei den 23 Patienten mit einem BMI $>27 \text{ kg/m}^2$ betrug der maximale GH-Spiegel $9,6 \pm 7,9 \text{ ng/ml}$ (Median $8,5 \text{ ng/ml}$). Bei den 21 Patienten mit einem BMI $<27 \text{ kg/m}^2$ betrug der maximale GH-Spiegel $8,5 \pm 6,0 \text{ ng/ml}$ (Median $6,6 \text{ ng/ml}$). Mit $p = 0,317$ (Mann-Whitney Test) lag keine Signifikanz vor. Abbildung 8 gibt die Ergebnisse wieder.

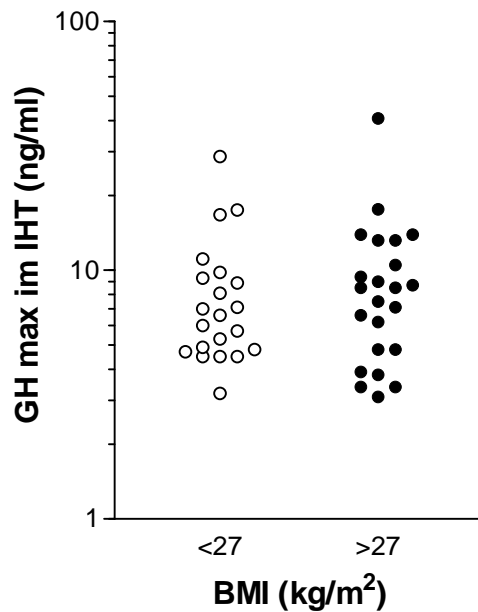


Abb. 8: Zusammenhang zwischen maximaler GH Antwort im IHT und Body Mass Index bei Patienten mit normaler somatotroper Funktion.

d) Zusammenhang zwischen IGF-I und Body Mass Index

Bei 103 Patienten wurden zwei Gruppen gebildet. Links auf der X-Achse befindet sich die Patientengruppe mit einem BMI von $< 27 \text{ kg/m}^2$ und rechts ist die Patientengruppe mit einem BMI von $> 27 \text{ kg/m}^2$ dargestellt. Die Ordinate stellt die IGF-I Werte in ng/ml dar. Bei den 48 Patienten mit einem BMI $< 27 \text{ kg/m}^2$ betrug der mittlere IGF-I Spiegel $201,3 \pm 104,1 \text{ ng/ml}$ (Median 184,5). Bei den 55 Patienten mit einem BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ betrug der mittlere IGF-I Spiegel $142,8 \pm 68,9 \text{ ng/ml}$ (Median 141). BMI 27 wurde als Grenze zwischen den beiden Gruppen gewählt, weil er den Median darstellt. Bei $p = 0,003$ (Mann-Whitney Test) liegt Signifikanz vor. Abbildung 9 stellt die Ergebnisse graphisch dar.

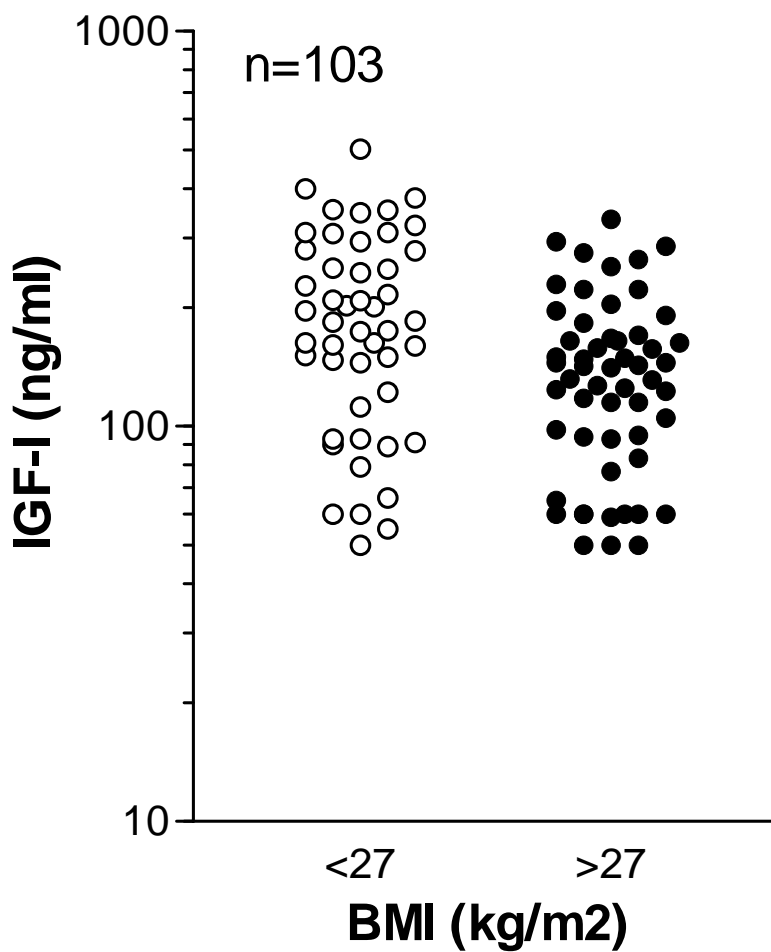


Abb. 9: Zusammenhang zwischen BMI und IGF-I Werten.

e) Zusammenhang zwischen IGF-I und Body Mass Index bei Patienten ohne GH-Mangel

Bei $n = 47$ Patienten mit suffizienter somatotroper Funktion wurden zwei Gruppen gebildet. Links auf der X-Achse befindet sich die Patientengruppe mit einem BMI von $< 27 \text{ kg/m}^2$ und rechts ist die Patientengruppe mit einem BMI von $> 27 \text{ kg/m}^2$ dargestellt (Abbildung 10). Die Ordinate stellt die IGF-I Werte in ng/ml dar. Bei den 22 Patienten mit einem BMI $< 27 \text{ kg/m}^2$ betrug der mittlere IGF-I Spiegel $356,7 \pm 383,8 \text{ ng/ml}$ (Median 286). Bei den 25 Patienten mit einem BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ betrug der mittlere IGF-I Spiegel $383 \pm 443,3 \text{ ng/ml}$ (Median 222). Bei $p = 0,311$ (Mann-Whitney Test) liegt keine Signifikanz vor.

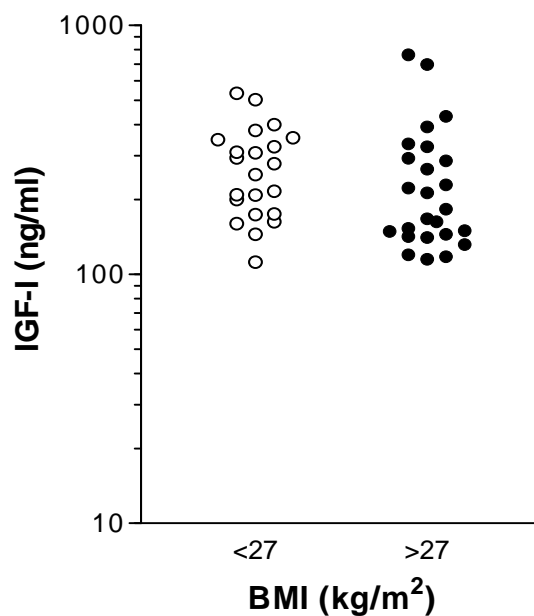


Abb. 10: Zusammenhang zwischen BMI und IGF-I Werten bei Patienten mit normaler somatotroper Funktion.

f) Bezug von IGF-I auf altersabhängigen Referenzbereich

Abbildung 11 zeigt die Ergebnisse graphisch. Ausgewertet wurden die Ergebnisse von 35 Patienten mit normaler somatotroper Funktion. Es waren folgende Altersgruppen durch die Normbereiche des Testverfahrens vorgegeben: 16-24 Jahre, 25-39 Jahre, 40-54 Jahre und >54 Jahre (X-Achse). Auf der Ordinate sind die IGF-I Werte in ng/ml aufgetragen. Die IGF-I-Werte von keinem Patienten in der jeweiligen Altersgruppe, die im IHT als somatotrop suffizient diagnostiziert wurden, sind unter der Norm.

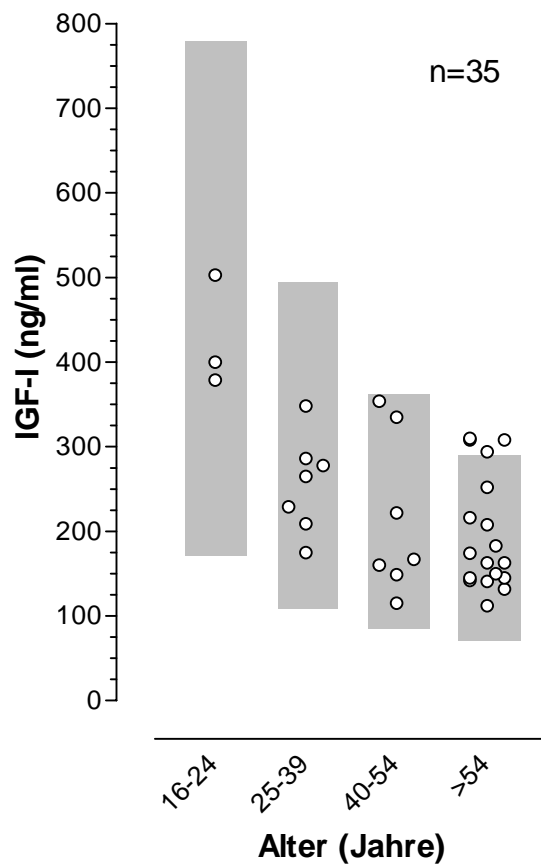


Abb. 11: Zusammenhang zwischen den IGF-I Werten von 35 Patienten mit intakter somatotroper Funktion und dem Lebensalter. Die grau schattierten Kästen stellen den Referenzbereich für die jeweilige Altersgruppe dar.

h) Altersabhängige IGF-I-Werte bei Patienten mit Insuffizienz der somatotropen Funktion

Abbildung 12 gibt die Ergebnisse wieder. Ausgewertet wurden die Ergebnisse von 38 Patienten mit insuffizienter somatotroper Funktion. Es waren folgende Altersgruppen durch die Normbereiche des Testverfahrens vorgegeben: 16-24 Jahre, 25-39 Jahre, 40-54 Jahre und >54 Jahre (X-Achse). Auf der Ordinate sind die IGF-I Werte in ng/ml aufgetragen. In der Gruppe 16-24 Jahre zeigt einer (33,3%) von drei Patienten, in der Gruppe 25-39 Jahre einer (14,3 %) von sieben Patienten, in der Gruppe 40-54 niemand und in der Gruppe >54 jährige 8 (38,1 %) von 21 Patienten einen erniedrigten IGF-I-Wert.

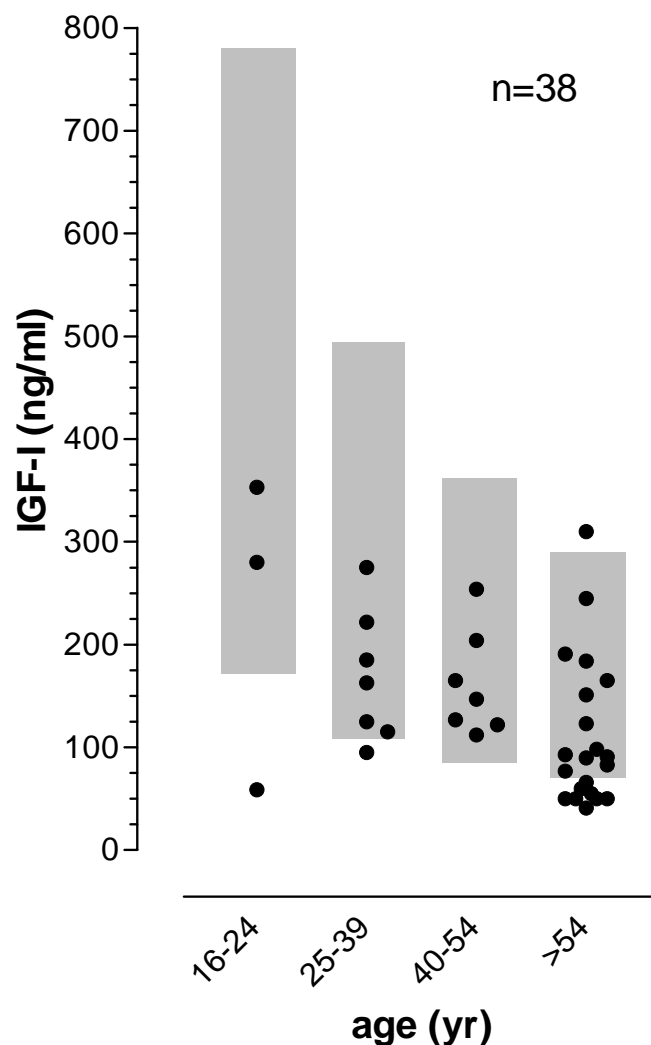


Abb. 12: Zusammenhang zwischen den IGF-I Werten von 38 Patienten mit insuffizienter somatotroper Funktion und dem Lebensalter. Die grau schattierten Kästen stellen den Referenzbereich für die jeweilige Altersgruppe dar.

i) Zeitverlauf der GH-Werte im IHT bei Patienten mit normalem bzw. unzureichendem GH-Anstieg

Zeitverlauf bei Patienten mit normalem GH-Anstieg

Die Tabelle 2 zeigt, dass bei 35 Patienten der Median des Wachstumshormons im IHT basal 0,4 ng/ml betrug. Er stieg in der 30. Minute auf 1,2 ng/ml und erreicht in der 60. Minute den höchsten Wert von 6,6 ng/ml. Bei 34 Patienten fiel er in der 90. Minute auf 3,8 ng/ml. In der 120. Minute lag der Median bei 1,7 ng/ml. 30 (85,8 %) Patienten hatten ihren maximalen GH-Wert im IHT in der 60. Minute. Drei (8,6 %) Patienten erreichten den maximalen GH-Wert in der 90. Minute. Bei zwei (5,7 %) Patienten lag der maximale GH-Wert im IHT in der 120. Minute.

Zeitverlauf bei Patienten mit ungenügendem GH-Anstieg im IHT (<3 ng/ml)

Tabelle 3 gibt die Medianwerte des Wachstumshormons im IHT wieder. Bei 42 Patienten lag der Median basal und in der 30. Minute bei 0,4 ng/ml. Er stieg in der 60. Minute und 90. Minute (41 Patienten) auf 0,5 ng/ml. Bei 40 Patienten betrug er in der 120. Minute 0,4 ng/ml. 37 (88,1 %) von 42 Patienten erreichten in der 60. Minute ihren maximalen GH-Wert im IHT. Drei (7,1 %) der Patienten hatten Ihren maximalen GH-Wert in der 90. Minute. Zwei (4,8 %) Patienten erreichten den maximalen GH-Wert in der 120. Minute.

Tab. 2: Anzahl (N), Median des Wachstumshormons im IHT bei Patienten mit normaler somatotroper Funktion basal (GH0), in der 30. (GH30), 60. (GH60), 90. (GH90) und 120. (GH120) Minute sowie Perzentile.

Statistiken

		GH0	GH30	GH60	GH90	GH120
N	Gültig	35	35	35	34	35
	Fehlend	0	0	0	1	0
Median		,400	1,200	6,600	3,800	1,700
Perzentile	25	,400	,400	4,500	2,750	,900
	50	,400	1,200	6,600	3,800	1,700
	75	,500	3,300	9,800	6,500	4,000

Tab. 3: Anzahl (N), Median des Wachstumshormons im IHT bei Patienten mit insuffizienter somatotroper Funktion basal (GH0), in der 30. (GH30), 60. (GH60), 90. (GH90) und 120. (GH120) Minute sowie Perzentile.

Statistiken

		GH0	GH30	GH60	GH90	GH120
N	Gültig	42	42	42	41	40
	Fehlend	0	0	0	1	2
Median		,400	,400	,500	,500	,400
Perzentile	25	,400	,400	,400	,400	,400
	50	,400	,400	,500	,500	,400
	75	,400	,500	1,850	1,100	,575

j) Ergebnisse der 14 Patienten mit Akromegalie

Tabelle 4 gibt die Ergebnisse wieder. Neun (64,3 %) von n = 14 Patienten mit Akromegalie hatten erhöhte IGF-I Werte. Die restlichen fünf (35,7 %) Patienten hatten entweder normale oder erniedrigte IGF-I Werte.

Tab. 4. Akromegale Patienten mit erhöhten IGF-I Werten

Nr.	Alter (in Jahren)	GH (ng/ml)	IGF-I (ng/ml)	Op. an der Hypophyse	Octreotid Behandlung
1	60	48,5	326	nein	nein
2	33	18,1	2000	ja	nein
3	43	0,4	697	ja	nein
4	48	0,8	392	ja	nein
5	36	4,4	2128	ja	nein
6	55	0,8	1200	nein	nein
7	41	13,4	534	ja	nein
8	62	0,4	432	ja	nein
9	68	12,2	762	ja	nein

3. Gonadotrope Funktion

Korrelation zwischen basalen und stimulierten FSH im LHRH-Test

Alle Patienten mit Substitution von Testosteron oder Estradiol wurden aus dieser Auswertung ausgeschlossen.

Abbildung 13 zeigt die Beziehung zwischen basalen und LHRH-stimulierten FSH Werten bei 41 Patienten mit Hypophysenkrankheiten. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation ($r=0,97$, $p<0,0001$).

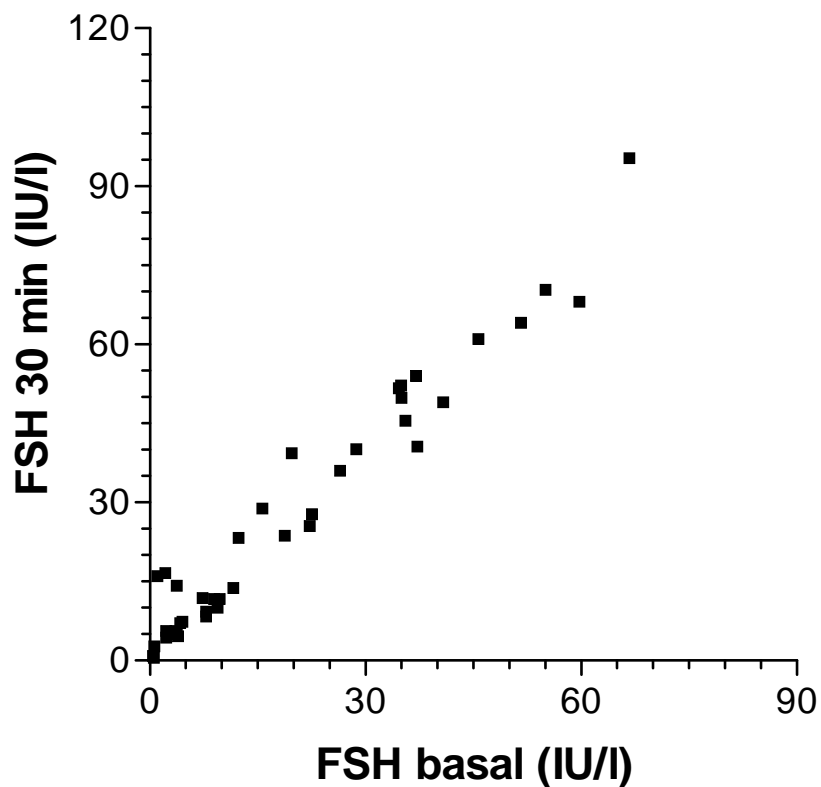


Abb. 13: Korrelation zwischen dem basalen und dem stimulierten FSH im LHRH-Test.

b) Korrelation zwischen basalem und stimuliertem LH in LHRH-Test

Alle Patienten mit Substitution von Testosteron oder Estradiol wurden aus dieser Auswertung ausgeschlossen.

Die Abbildung 14 zeigt die Beziehung zwischen basalen und LHRH stimulierten LH Werten bei 41 Patienten mit Hypophysenkrankheiten. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation ($r=0,83$, $p<0,0001$).

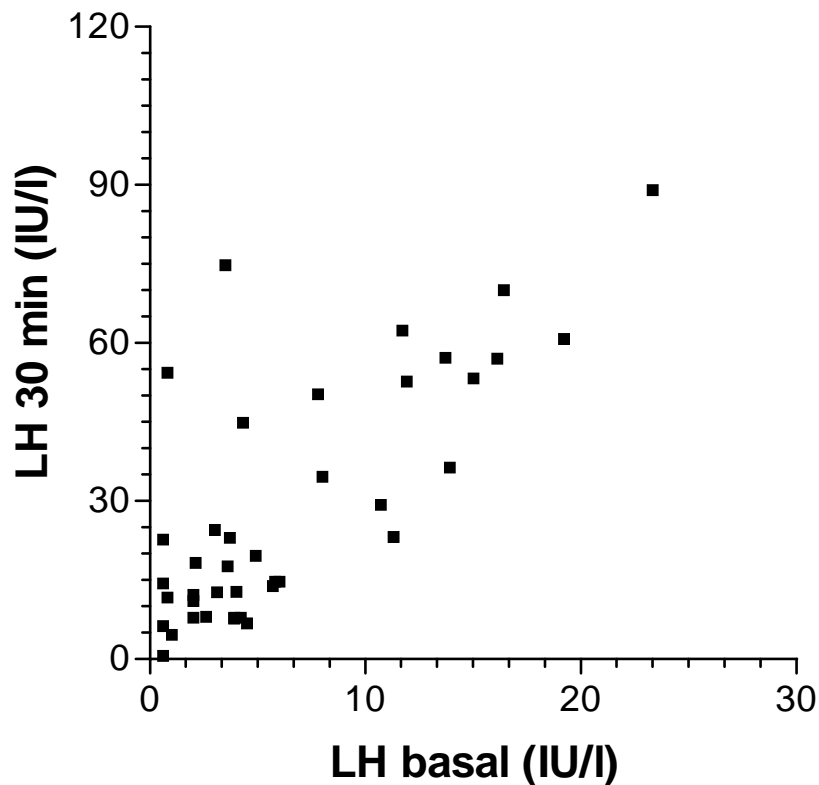


Abb. 14: Korrelation zwischen dem basalen, unstimulierten und stimulierten FSH im LHRH-Test.

4. Thyreotrope Funktion

Alle Patienten mit Iod oder Thyroxin Substitution wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Beziehung zwischen basalen fT4 und TSH

Die Ergebnisse werden in der Abbildung 15 wiedergegeben. Ausgewertet wurden die Ergebnisse von 89 Patienten. Das untere mittlere Feld zeigt Patienten mit einem normalen Wert für das basale TSH, jedoch mit subnormalen fT4-Werten. Das rechte untere Feld zeigt einen Patienten mit erhöhtem TSH, jedoch erniedrigtem fT4 Wert. Hier handelt es sich um primäre Hypothyreose.

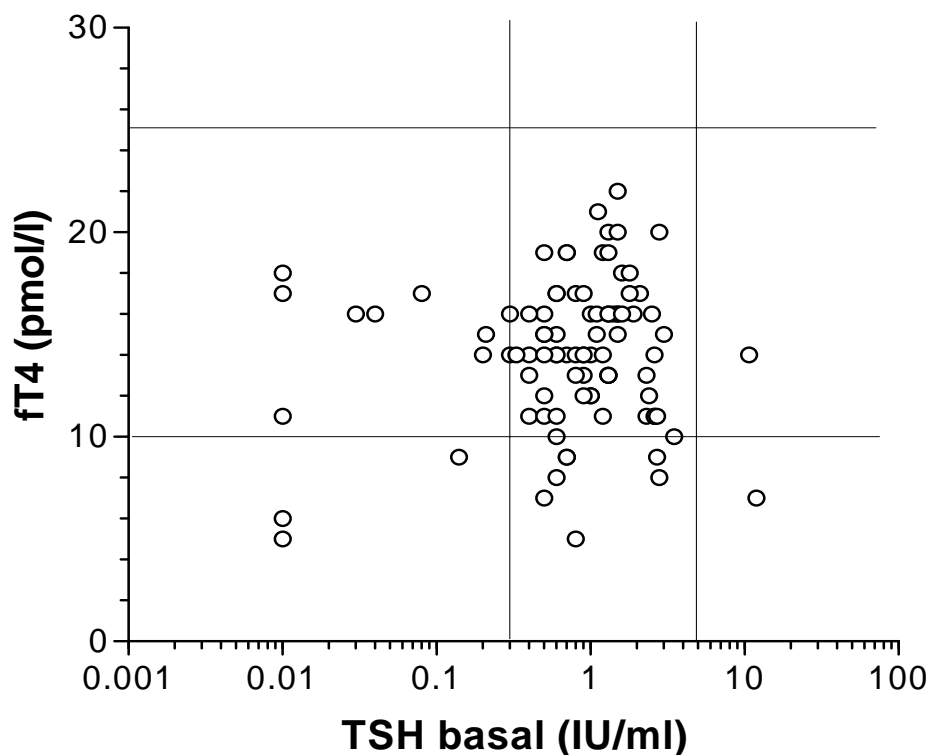


Abb. 15: Zusammenhang zwischen dem basalen TSH und fT4 bei 89 Patienten mit Hypophysenerkrankungen. Der Bereich zwischen den vertikalen Linien auf der X-Achse (logarithmische Einteilung) zeigt den Referenzbereich für das basale TSH. Der Bereich zwischen den horizontalen Linien auf der Y-Achse (logarithmische Einteilung) stellt den Referenzbereich für das fT4 dar.

VI. Diskussion

1. Kortikotrope Funktion

a) Die Berechnung von Sensitivität und Spezifität für die basalen Kortisol Werte 100 nmol/l und 500 nmol/l als Cut-off Werte für die Diagnose einer kortikotropen Insuffizienz zeigt mit steigendem basalen Kortisolwert eine Zunahme der Sensitivität und eine Abnahme der Spezifität. Dies bedeutet, dass wenn man die Grenze des Tests bei 100 nmol/l (>100 nmol/l gesund, ≤ 100 nmol/l krank) legen würde, dann könnten 3,6 % der Patienten mit einer tatsächlichen Insuffizienz der kortikotropen Funktion als krank und 98 % der Patienten mit einer tatsächlich intakten kortikotropen Achse als gesund erkannt werden. Wenn man umgekehrt die Grenze nach 500 nmol/l (> 500 nmol/l gesund, ≤ 500 nmol/l krank) verschiebt, dann erkennt der Test alle Patienten mit einem Ausfall der kortikotropen Partialfunktion (Sensitivität = 100 %) als tatsächlich krank. Jedoch werden nur 12,5 % (Spezifität) der Patienten mit normaler kortikotroper Funktion auch tatsächlich als gesund diagnostiziert.

b) Die Untersuchung des basalen 08.00 Uhr Kortisols nach einem Grenzwert, bei dessen Unterschreiten oder Überschreiten keine Zusatzinformationen geliefert werden, ergab die Feststellung, dass bei der Patientengruppe mit der intakten kortikotropen Funktion niemand einen basalen Kortisolwert von ≤ 100 nmol/l hatte. Ferner zeigte keiner der Patienten mit basalem Kortisolwert > 450 nmol/l einen Ausfall der kortikotropen Partialfunktion. Der größte basale Kortisolwert der Patienten mit insuffizienter kortikotroper Teilfunktion betrug 421 nmol/l. Aufgrund dieser Beobachtung kann behauptet werden, dass bei einem Kortisolwert ≤ 100 nmol/l auf die Durchführung eines Stimulationstests verzichtet werden kann, da dieser höchstwahrscheinlich insuffizient ausfallen wird. Auch bei Patienten mit einem basalen Kortisolwert von > 500 nmol/l sollte kein Stimulationstest durchgeführt werden, da dieser höchstwahrscheinlich eine normale Antwort liefern würde. Auch andere Autoren haben für die prädiktiven Grenzwerte, die die kortikotrope Funktion vorhersagen, ähnliche Befunde erhoben, jedoch mit unterschiedlichen Grenzwerten. So beträgt je nach Autor und Studie die untere Grenze zwischen 80-230 nmol/l und die obere Grenze zwischen 250-500 nmol/l im Serum (14, 32, 73). Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse verschiedener Autoren wieder.

Tab. 5. Übersicht über die unstimulierten, basalen Kortisolwerte der verschiedenen Autoren im Vergleich zu den Werten unserer Patienten, bei deren Unterschreiten oder Überschreiten ein Stimulationstest keine Zusatzinformation liefert.

Autor	Jahr	N	Unterer Grenzwert	Oberer Grenzwert
Watts & Tindall	1988	80	≤ 80 nmol/l	≥ 250 nmol/l
Jones u. Mitarb.	1994	161	< 100 nmol/l	> 500 nmol/l
Dullaart u. Mitarb.	1999	122	230 nmol/l	440 nmol/l
Werte unserer Pat.	2000	123	≤ 100 nmol/l	> 450 nmol/l

c) Bei der Untersuchung der Beziehung von Spitzenwerten des Kortisols und Wachstumshormons (Abb. 4) fiel ein Bereich auf, in dem 10 (33,3 %) von 30 Patienten mit einer subnormalen kortikotropen Funktion eine intakte somatotrope Funktion hatten.

Diese unerwartete Beobachtung zeigt im Gegensatz zu Literaturangaben (74), dass das Vorliegen einer kortikotropen Insuffizienz nicht notwendigerweise mit einem Ausfall der gonadotropen, thyreotropen und somatotropen Insuffizienz vergesellschaftet sein muss.

Hier ist weitere Klärung nötig, um zu prüfen, ob bei einer Erkrankung, die zu Insuffizienz der Hypophyse führt, die Partialfunktionen immer in der Reihenfolge somatotrope, gonadotrope, thyreotrope und kortikotrope Funktion ausfallen.

2. Somatotrope Funktion

a) Der Ausfall weiterer Partialfunktionen der Hypophyse beeinflusst offensichtlich die Schwere der somatotropen Insuffizienz. Der Median der maximal stimulierten GH Werte im IHT bei unseren Patienten ohne Ausfall einer weiteren Teilfunktion der Hypophyse (Gruppe A) betrug 8,7, fiel bei der Patientengruppe mit Insuffizienz einer oder zwei weiterer Partialfunktionen (Gruppe B) auf 3,1 und erreichte beim Patientenkollektiv mit drei weiteren Funktionsausfällen (Gruppe C) mit 0,5 den niedrigsten Wert. Dies demonstriert, dass mit steigender Anzahl der zusätzlich ausgefallenen Hypophysenpartialfunktionen die Schwere der somatotropen Insuffizienz zunimmt. Auch Toogood und Mitarbeiter (68) und Lisset und Mitarbeiter (40) gaben eine ähnliche Abhängigkeit des Wachstumshormons vom Ausfall weiterer Hypophysenpartialfunktionen in Ihrer Arbeit an. Sie teilten ihre Patienten nach Ausfall weiterer Teilfunktionen der Hypophyse in vier Gruppen: GHD0, GHD1, GHD2 und GHD3. Bei GHD0 lag keine Insuffizienz, bei GHD1 Insuffizienz einer, GHD2 Insuffizienz zweier und GHD3 Insuffizienz dreier weiterer Partialfunktionen der Hypophyse vor. Der Median von maximalem GH im IHT betrug bei Toogood und Mitarbeiter GHD0, 10; GHD1, 4; GHD2, 2 und GHD3 1,8 mU/l. Die Patienten von Lisset und Mitarbeiter hatten den Median von maximaler GH-Antwort in IHT für GHD0, 7,5; GHD1 2,4; GHD2 0,75 und GHD3 0,5 mU/l. Hinsichtlich der im allgemeinen akzeptierten Vorteile einer Therapie der Erwachsenen mit Wachstumshormon wird diese Beobachtung zu einer genaueren Klassifikation der Schwere von Insuffizienz der somatotropen Funktion beitragen.

b) Nach den Daten unserer Patienten (Abb. 7, 8) ist keine Korrelation zwischen der Spitzenantwort des Wachstumshormons im IHT (GH max) und BMI sowohl bei gemischter (somatotrop suffizient und insuffizient) Patientengruppe als auch bei Patienten mit intakter somatotroper Funktion feststellbar. Die IGF-I Werte unserer gemischten Patientengruppe (somatotrop suffizient und insuffizient) zeigten eine signifikante Korrelation zu BMI. Jedoch im Gegensatz zu den Werten der gemischten Patientengruppe zeigten die Werte von Patienten mit normaler somatotroper Funktion (Abbildung 10) keine Korrelation zu BMI (Body Mass Index). Clemmons und Van Wyk (10) gaben eine Abhängigkeit von IGF-I Werten und Ernährungszustand der Patienten an. Eine mögliche Ursache warum unsere Patienten mit normaler somatotroper Funktion keine Abhängigkeit zu IGF-I Werten zeigten, könnte an für diesen Untersuchungsgang zu kleinem Patientenkollektiv liegen. Schütz und Mitarbeiter (63) stellten eine Abhängigkeit zwischen GH Antwort im IHT und BMI fest und gaben an, dass Patienten mit GH-Mangel möglicherweise adipös sind, weil sie eine Insuffizienz der somatotropen Funktion haben. Mögliche Ursachen, dass bei den Werten unserer Patienten auch keine Abhängigkeit zwischen GH, und BMI festgestellt werden konnte, liegen an eventuell auch hier für diesen Untersuchungsgang zu kleinem Patientenkollektiv. Dennoch ist derzeit zu wenig über den Zusammenhang von GH, IGF-I und BMI bekannt. Somit besteht die Notwendigkeit für weitere Studien und Untersuchungen, um hier genauere Aussagen treffen zu können, zumal weitere Studien und genauere Untersuchungen des Zusammenhangs von GH und BMI signifikante Daten zur Entwicklung neuer Therapien zur Behandlung von Adipositas und metabolischem Syndrom liefern würden.

c) Aus der Verteilung der IGF-I Werte unserer Patienten wird ersichtlich, dass normale IGF-I Werte sowohl bei Patienten mit intakter als auch bei Patienten mit insuffizienter somatotroper Funktion vorkommen. Somit konnte gezeigt werden, dass ein normaler IGF-I-Wert nicht hinreichend sensitiv eine GH-Insuffizienz anzeigt, wobei erniedrigte IGF-I Werte gleichbedeutend mit einer Insuffizienz der somatotropen Funktion sind. Deshalb wäre es irreführend daraus zu schließen, dass Patienten mit normalem IGF-I-Wert eine intakte somatotrope Funktion hätten. Dies könnte sehr leicht zu einer Fehldiagnose führen.

Daher behaupten wir, dass IGF-I ein guter Unterstützungsmarker für die Diagnose der somatotropen Funktion ist, jedoch kann er alleine keine genaue Auskunft über den Zustand der somatotropen Funktion geben. Wenn er mit einem Stimulationstest kombiniert wird, liefert er zuverlässige Aussagen bezüglich der somatotropen Funktion. Auch Aimaretti und Mitarbeiter (2) und Pfeifer und Mitarbeiter (55) fanden bei ihrer Arbeit eine Überlappung der IGF-I Werte Ihrer Patienten mit normaler und ausgefallener somatotroper Funktion.

3. Gonadotrope Funktion

Zwischen den basalen und im LHRH-Test stimulierten FSH und LH Werten unserer Patienten gab es eine signifikant positive Korrelation mit sehr hohen Korrelationskoeffizienten. Somit liefern diese Stimulationstests nach den Ergebnissen unserer Patienten keine weiteren Zusatzinformationen. Da bisher sehr wenige Arbeiten zu diesem Thema vorliegen, besteht die Notwendigkeit weitere Studien durchzuführen, um genau belegen zu können, ob die Durchführung des LHRH-Tests wirklich Zusatzinformationen bezüglich der gonadotropen Funktion liefert. Dennoch können wir übereinstimmend mit der einzig vorliegenden Arbeit von Pavord und Mitarbeitern (54) sagen, dass der Ausfall der gonadotropen Funktion bei Männern durch Anwesenheit erniedrigter Testosteronwerte ($< 9,5$ ng/ml) im Serum und subnormaler basaler Werte von FSH und LH bestimmt werden kann. Bei Frauen in der prämenopausalen Phase kann die Insuffizienz der gonadotropen Funktion durch subnormale basale FSH und LH Werte sowie erniedrigte Estradiol (Referenzbereich: 30-300 pg/ml) Werte in der jeweiligen Zyklusphase im Serum diagnostiziert werden. Auch die Erhebung einer genauen Zyklusanamnese hat eine sehr bedeutende Rolle zur Bestimmung der gonadotropen Funktion in der prämenopausalen Phase. In der postmenopausalen Phase reichen erniedrigte basale FSH und LH Werte im Serum zur Diagnose einer insuffizienten gonadotropen Funktion aus.

4. Thyreotrope Funktion

Es gibt einen Bereich (Abbildung 15), in dem wie erwartet bei normalem TSH auch normale fT4 Werte vorkommen. Interessant ist die unerwartete Feststellung, dass bei 6 (6,5 %) von 93 Patienten mit normalen TSH Werten subnormale fT4 Werte vorkommen. Diese Feststellung steht im Kontrast zu Angaben von Caldwell und Mitarbeiter (9). Sie behaupteten, dass bei einem normalen TSH Wert im Serum keine weitere Diagnostik notwendig sei. Bei einer solchen Strategie hätte bei 6,5 % unserer Patienten keine Hypothyreose diagnostiziert werden können. Diese Feststellung bestätigt die Angaben von Mori und Mitarbeiter (47), dass Patienten mit zentraler Hypothyreose normale TSH Werte in Kombination mit niedrigem Thyroxin Wert im Serum haben können. Somit kann in Übereinstimmung mit Waise und Belchetz (72) gesagt werden, dass bei einem Patienten mit normalem TSH und erniedrigtem fT4 Wert im Serum die Notwendigkeit weiterer Abklärung der Hypothalmo-Hypophysären Achse gegeben ist.

5. Schlussfolgerung

Im Hinblick auf diese Beobachtungen, die hier gemacht worden sind, halten wir folgende Punkte beim Vorgehen zur Prüfung der Hypophysenpartialfunktionen bei Patienten mit Verdacht auf Hypophysenvorderlappeninsuffizienz für sinnvoll:

- Zunächst sollten bei allen Teilfunktionen die basalen Werte bestimmt werden (08.00 Uhr Kortisol, GH, FSH, LH, Östradiol, Testosteron, Prolaktin, TSH und fT4).

- Bei Patienten nach einer Operation oder Bestrahlung im Bereich der Hypophyse sollte bei Abwesenheit einer Kontraindikation (koronare Herzkrankheit, zerebrales Anfallsleiden, Z.n. transitorischer, ischämischer Attacke oder zerebralem Insult und basaler Kortisol < 100 nmol/l) ein Insulinhypoglykämietest durchgeführt werden, um eine Insuffizienz der somatotropen Funktion auszuschließen.
- In allen anderen Fällen, wo nur die kortikotrope Funktion beurteilt werden soll, könnte bei einem basalen Kortisolwert von ≤ 100 nmol/l oder > 500 nmol/l auf die Durchführung des Insulinhypoglykämietests verzichtet werden. Wenn der basale Kortisolwert zwischen 100 nmol/l und 500 nmol/l liegt, sollte zwingend ein Stimulationstest durchgeführt werden.
- Das Vorliegen einer kortikotropen Insuffizienz ist nicht notwendigerweise mit einem Ausfall der gonadotropen, thyreotropen und somatotropen Funktion vergesellschaftet.
- Der IGF-I-Spiegel im Serum ist zwar von der Bildung und Ausschüttung des Wachstumshormons abhängig, aber dennoch schließen normale IGF-I Werte einen Ausfall der somatotropen Funktion nicht aus. Jedoch sind erniedrigte IGF-I Werte gleichbedeutend mit Insuffizienz der somatotropen Funktion.
- Die hohe signifikante Korrelation zwischen den basalen und stimulierten Werten unserer Patienten in LHRH-Test für FSH und LH zeigte, dass auf diese Tests verzichtet werden kann. Dennoch liegen bisher sehr wenige Arbeiten vor, um genaue Aussagen treffen zu können.
- Ein normaler TSH Wert schließt eine zentralen Hypothyreose nicht aus. Bei Patienten mit einem normalen TSH und erniedrigtem fT4 Wert bedarf es weiterer Abklärung der hypothalamisch-hypophysären Achse bezüglich der Schilddrüsenfunktion.

Da bisher sehr wenige Arbeiten zur Korrelation zwischen basalen und stimulierten Werten in LHRH-Test für FSH und LH vorliegen, besteht die Notwendigkeit weitere Studien durchzuführen, um genau belegen zu können, ob die Durchführung von LHRH-Test wirklich Zusatzinformationen bezüglich der gonadotropen Funktion liefert.

VII. Zusammenfassung

Eine Störung auf hypothalamischer oder hypophysärer Ebene kann entweder zu einer partiellen oder einer totalen Hypophyseninsuffizienz führen. Der wichtigste Test zur Prüfung der Hypophysenvorderlappenfunktion ist der Insulinhypoglykämietest (IHT). Aber auch andere Tests wie CRH (Kortikotropin Releasing Hormone) zur Prüfung der kortikotropen Funktion, LHRH (Luteinizing Hormone-Releasing-Hormone) zur Prüfung der gonadotropen Funktion, TRH (Thyreotropin Releasing Hormone) zur Prüfung der thyreotropen Funktion werden eingesetzt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Testergebnisse von 126 erwachsenen Patienten (64 Männer, 62 Frauen), bei denen zwischen Januar 1997 und Dezember 1999 in der Abteilung Endokrinologie des Universitätsklinikums Essen eine standardisierte Hypophysendiagnostik durchgeführt wurde, in einer retrospektiven Analyse ausgewertet. Dabei stand die Beantwortung folgender Fragen im Mittelpunkt: (1) kortikotrope Funktion, die Aussagekraft des basalen Kortisolspiegels, (2) thyreotrope Funktion, der Zusammenhang zwischen basalem TSH und fT4, (3) gonadotrope Funktion, die Notwendigkeit der Durchführung des LHRH-Tests, (4) somatotrope Funktion, die Rolle von IGF-I zur Beurteilung der somatotropen Funktion im Vergleich zum IHT, sowie die Abhängigkeit des IGF-I Wertes von Alter und BMI.

Bei der kortikotropen Funktion hat sich herausgestellt: wenn der basale Kortisol < 100 nmol/l oder > 500 nmol/l liegt, liefert ein Stimulationstest keine Zusatzinformation. Daher kann auf die Durchführung eines Stimulationstestes verzichtet werden. Wenn der basale Kortisol einen Wert zwischen 100 und 500 nmol/l (>100 bis ≤ 500 nmol/l) hat, sollte zwingend ein Stimulationstest durchgeführt werden, weil sich die Kortisolwerte der Patienten mit intakter und insuffizienter kortikotroper Funktion in diesem Bereich überlappen. Unerwartet war die Feststellung, dass 33,3 Prozent der Patienten mit insuffizienter kortikotroper Teilfunktion keinen Ausfall der somatotropen Partialfunktionen hatten. Daher ist das Vorliegen einer kortikotropen Insuffizienz nicht notwendigerweise mit einem Ausfall der gonadotropen, thyreotropen und somatotropen Insuffizienz vergesellschaftet.

Die Prüfung der somatotropen Funktion ergab, dass es keine Abhängigkeit zwischen Wachstumshormon (GH) und BMI gibt. Aber die Altersabhängigkeit von IGF-I Werten konnte bestätigt werden. Normale IGF-I Werte fanden sich sowohl bei Patienten mit normaler als auch mit eingeschränkter somatotropen Funktion. Somit schließen normale IGF-I Werte eine Insuffizienz der somatotropen Funktion nicht aus, jedoch sind erniedrigte IGF-I Werte gleichbedeutend mit einer Insuffizienz der somatotropen Funktion. Vor der Einleitung einer Substitutionstherapie mit Wachstumshormon, sollte unbedingt ein Stimulationstest durchgeführt werden.

In LHRH-Test bezüglich LH und FSH gab es zwischen den basalen und stimulierten LH und FSH Werten unserer Patienten eine signifikant positive Korrelation mit sehr hohem Korrelationskoeffizient. Da beide Stimulationstests nach den Werten unserer Patienten keine Zusatzinformation liefern, könnte möglicherweise auf die Durchführung dieser Tests verzichtet werden. Dennoch liegen bisher sehr wenige Arbeiten vor, um genau belegen zu können, ob die Durchführung von LHRH-Test wirklich Zusatzinformationen bezüglich der gonadotropen Funktion liefert.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen basalem TSH und fT4 zeigte sich, dass 6 (6,5 %) von 93 Patienten bei erniedrigten fT4 Werten einen normalen basalen TSH-Wert hatten. Somit kann ein normaler TSH Wert eine zentrale Hypothyreose nicht ausschließen.

VIII. Literaturverzeichnis

- (1) Aimaretti, G., Corneli, G., Razzore, P., Bellone, S., Baffoni, C., Arvat, E., Cammanni, F., Ghigo, E. (1998): Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 1615-1618.
- (2) Aimaretti, G., Corneli, G., Razzore, P., Bellone, S., Baffoni, C., Bellone, J., Cammanni, F., Ghigo, E. (1998): Usefulness of IGF-I assay for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J. Endocrinol. Invest.* 21, 506-511.
- (3) Allolio, B., Schulte, H.M. (1996): *Praktische Endokrinologie*. München; Wien; Baltimore: Urban & Schwarzenberg-Verl.; S. 22-25; 61-68.
- (4) Anderson, MS., Bowers, CX., Kastin, AJ., Schalch, DS., Schally, AV., Snyder, PJ., Utiger, RD., Wilber, JF., Wise, AJ. (1971): Synthetic thyrotropin-releasing hormone. A potent stimulator of thyrotropin secretion in man. *N. Engl. J. Med.* 285, 1279-1283.
- (5) Andrew, CE., Hanning, I., McBain, AM., Mody, D., Price, A. (2000): A model for multicentre approach to the derivation of reference intervals for thyroid hormones and testosterone for laboratories using identical analysers. *Clin. Chem. Lab. Med.* 38, 1013-1019.
- (6) Blum, WF., Albertson-Wikland, K., Rosberg, S., Ranke, MB. (1993): Serum levels of Insulin-like growth Factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76, 1610-1616.
- (7) Boler, J., Enzmann, F., Folkers, K., Bowers, CY., Schally, AV. (1969): The identity of chemical and hormonal properties of the thyrotropin releasing-hormone and pyroglutamyl-histidyl-proline amide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 37, 705-710.
- (8) Brabant, G., Von zur Mühlen, A., Wüster, C., Ranke, MB., Kratzsch, J., Kiess, W., Ketelslegers, JM., Wilhelmsen, L., Hulthén, L., Saller, B., Mattsson, A., Wilde, J., Schemer, R., Kann, P. (2003): Serum Insulin-like Growth Factor I Reference Values for an Automated Chemiluminescence Immunoassay System: Results from a Multicenter Study. *Horm. Res.* 60, 53-60
- (9) Caldwell, G., Kellett, HA., Gow, SM., Beckett, GJ., Sweeting, VM., Seth, J., Toft, AD. (1985): A new strategy for thyroid function testing. *Lancet.* i, 1117-1119.

- (10) Clemmons, DR. & Van Wyk, JJ. (1984): Factors Controlling blood concentration of somatomedin C.
Clin. Endocrinol. Metab. 13, 113-143.
- (11) Crowley, S., Hindmarsh, PC., Holownia, P., Honour, JW. & Brook, CGD. (1991): The use of low dose of ACTH in the investigation of adrenal function in man.
J. Endocrinol. 130, 475-479.
- (12) Daidoh; H., Morita, H., Mune, T., Murayama, M., Hanfusa, J., Ni. H., Shibata, H. & Yasuda, K. (1995): Response of plasma adrenocortical steroids to ACTH in normal subjects.
Clin. Endocrinol. 43, 311-315.
- (13) De Boer, H., Block, GJ & Van der Veen, EA. (1995): Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults.
Endocr. Rev. 16, 63-86.
- (14) Dullaart, RPF., Pasterkamp, SH., Beentjes JAM., Sluiter, WJ. (1999): Evaluation of adrenal function in patients with hypothalamic and pituitary disorders: comparison of serum cortisol, urinary free cortisol and the human-corticotrophin releasing hormone test with the insulin tolerance test.
Clin. Endocrinol. 50, 465-471.
- (15) Fleischer, N., Burgus, R., Vale, W., Dunn, T., Guillemin, R. (1970): Preliminary observation on the effect of synthetic thyrotropin releasing Factor on plasma thyrotropin levels in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 31, 109-112.
- (16) Ghigo; E., Mazza, E., Imperiale, E., Molinatti, P., Bertagna, A., Camanni, F., Massara, F. (1987): Growth hormone responses to pyrodoxigmine in normal adults and in normal and short children.
Clin. Endocrinol. 27, 669-673.
- (17) Ghigo, E., Aimaretti, G., Gianotti, L., Belone, J., Arvat, E., Camanni, F. (1996 b): New approach to the diagnosis of growth hormone deficiency in adults.
Eur. J. Endocrinol. 134, 352-356.
- (18) Ghigo, E., Bellone, J., Aimaretti, G., Bellone, S., Loche, S., Cappa, M., Bartolotta, E., Dammaco, F., Camanni, F. (1996 C): Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 81, 3323-3327.
- (19) Ghigo, E., Arvat, E., Aimaretti, C., Broglio, F., Giordano, R., Camanni, F., (1998): Diagnosis and therapeutic uses of growth hormone-releasing substances in adult and elderly subjects.
Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. 12, 341-358. Review.
- (20) Ghigo, E., Aimaretti, G., Arvat, E., Camanni, F. (2001): Growth Hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults.
Endocrine. 15, 29-38.

- (21) Gillessen, D., Felix, AM., Lergier, W., Studer, RO. (1970): Syntheses of thyrotropin-releasing hormone (TRH) and related peptides. *Helv. Chim. Acta.* 53, 63-72.
- (22) Gonzalbez, J., Villabona, C., Ramon, J., Navarro, M.A., Gimenez, O., Ricart, W., Soler, J. (2000): Establishment of reference values for standard dose short synacthen test (250 µg), low dose short synacthen test (1 µg) an insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in normal subjects. *Clin. Endocrinol.* 53, 199-204.
- (23) Greenwood, FC., Landon, J., Stamp, TCB. (1966): The plasma sugar, free fatty acid, Kortisol, and growth hormone response to insulin. I. In control subjects. *J. Clin. Invest.* 45, 429-436.
- (24) Gual, C., Kastin, AJ., Schally, AV. (1972): Clinical experience with hypothalamic releasing hormones. 1. Thyrotropin-releasing hormone. *Recent. Prog. Horm. Res.* 28, 173-200.
- (25) Haigler, ED., Pittman, JA., Hershman, JM., Baugh, CM. (1971): Direct evaluation of pituitary thyrotropin reserve utilizing synthetic thyrotropin releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33, 573-581.
- (26) Hall, R., Ormston, BJ., Besser, GM., Cryer, RJ., McKendrick, M. (1972): The thyrotrophin-releasing hormone test in diseases of the pituitary and hypothalamus. *Lancet.* 1, 759-763.
- (27) Hoffman, DM., O' Sullivan, AJ., Baxter, RC & HO, KY. (1994): Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet.* i, 1064-1068.
- (28) Holl, R., Fehm, HL., Hetzel, WD., Heinze E. und Voigt KH. (1985): Globaler Hypophysenstimulationstest mit Releasing-Hormonen. *Dtsch. Med. Wschr.* 110, 953-955.
- (29) Hurel, SJ., Thompson, CJ., Waston, MJ., Haris, MM., Baylis, PH., Kendall-Taylor P. (1996): The short synacthen and insulin stress tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin. Endocrinol.* 44, 141-146.
- (30) Jackson, RS., Carter, GD., Wise, PH., Alagband-Zadeh, J. (1994): Comparison of paired short synacthen and insulin tolerance tests soon after pituitary surgery. *Ann. Clin. Biochem.* 31, 46-49.
- (31) Jones, J., Clemmons, DR. (1995): Insulin-like growth factor and their binding proteins: biological actions. *Endocrinol. Rev.* 16, 3-34.

- (32) Jones, SL., Trainer, PJ., Perry, L., Wass, JAH., Besser, GM & Grossmann, A. (1994): An audit of the insulin tolerance test in adult subjects in an acute investigation unit over one year. *Clin. Endocrinol.* 41, 123-128.
- (33) Kane, KF., Emery, P., Sheppard MC, Stewart, PM. (1995): Assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients on long term glucocorticoid therapy: The short synacthen versus the insulin tolerance test. *Q. J. Med.* 88, 263-267.
- (34) Kastin, AJ., Gual, C., Schally, AV. (1972): Clinical experience with hypothalamic releasing hormones. 2. Luteinizing hormone-releasing hormone and other hypophysiotropic releasing hormones. *Recent. Prog. Horm. Res.* 28, 201-227.
- (35) Kennedy, DM., Selby, C., Lawson, N. (2000): Measurement of urinary free Kortisol using the Acs: 180 serum Kortisol chemiluminescent immunoassay. *Ann. Clin. Biochem.* 37, 520-528.
- (36) Landon, J., James, VHT., Stocker, DJ. (1965): Plasma-Kortisol response to lysin-Vasopressin: comparison with other tests of human pituitary-adrenocortical function. *Lancet.* 2, 1156-1159.
- (37) Landon, J., Greenwood, FC., Stamp, TCB., Wynn, V. (1966): The plasma sugar, free fatty acid, Kortisol, and growth hormone response to insulin, and the comparison of this procedure with other tests of pituitary and adrenal function. II. In patients with hypothalamic or pituitary dysfunction or anorexia nervosa. *J. Clin. Invest.* 45, 437-449.
- (38) Leong, KS., Walkert, AB., Martin, I., Wile, D., Wilding, J., MacFarlane, IA. (2001): An audit of 500 subcutaneous glucagon stimulation tests to assess growth hormone and ACTH secretion in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin. Endocrinol.* 54, 463-468.
- (39) Liewendahl, K., Melamies, L., Helenius, T., Karonen, SL., Lijestrom, E., Valimaki, M., Weber, T. (1994): Automated and manual serum free thyroxine assays evaluated with equilibrium dialysis. *Scand. Clin. Lab. Invest.* 54, 347-351.
- (40) Lisset, CA., Thompson EGE., Rahim, A., Brennan, BMD., Shalet, SM. (1999): How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults? *Clin. Endocrinol.* 51, 551-557.
- (41) Mahajan, T., Lightman, SL. (2000): A simple test for growth hormone deficiency in adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 1473-1476.

- (42) Marshall, JC., Harsoulis, P., Anderson, DC., McNeilly, AS., Besser, GM., Hall, R. (1972 a): Isolated pituitary gonadotrophin deficiency: gonadotrophin secretion after synthetic luteinizing Hormone and follicle stimulation hormone- releasing hormone.
Br. Med. J. 4, 643-645.
- (43) Martel, J., Despres, N., Ahnadi, CE., Lachance, JF., Monticello, JE., Fink, G., Ardemagni, A., Banfi, G., Tovey, J., Dykes, P., John, R., Jeffery, J., Grant, AM. (2000): Comparative multicentre study of a panel of thyroid tests using different automated immunoassay platforms and specimens at high risk of antibody interference.
Clin. Chem. Lab. Med. 38, 785-793.
- (44) Mitchell, ML., Byrne, MJ., Silver, J. (1969): Growth-hormone release by glucagon.
Lancet. 1, 289-290.
- (45) Mitchell, ML., Byrne, MJ., Sanchez, Y., Sawin, CT. (1970): Detection of growth-hormone deficiency.
N. Engl. J. Med. 282, 539-541.
- (46) Mora-Brugues, J., Gascon-Roche, N., Rodriguez-Espanosa, J., Cortes-Rius, M., Gonzalez-Sastre, F. (1994): Evaluation of Ciba Corning ACS: 180 automated immunoassay system.
Clin. Chem. 40, 407-410.
- (47) Mori, T., Imura, H., Bito, S., Ikekubo, K., Inoue, S., Hashida, S., Ishikawa, E., Ogawa, H. (1987): Clinical usefulness of a highly sensitive enzyme – immunoassay of TSH.
Clin. Endocrinol. 27, 1-10.
- (48) Müller, OA., Dörr, HG., Hagen, B., Stalla, GK., Werder, K. (1982): Corticotropin releasing factor. Stimulation test in normal controls and patients with disturbances of the hypothalamo-pituitary- adrenal axis.
Klin. Wschr. 60, 1485-1491.
- (49) Nelson, JC., Tindall DJ Jr. (1978): A comparison of the adrenal response to hypoglycaemia, metyrapone and ACTH.
Am. J. Med. Sci. 275, 165-172.
- (50) Niliius, SJ., and Wide, L. (1972): Variation in LH and FSH response to LH-releasing hormone during the menstrual cycle.
J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 79, 865-873.
- (51) Oelkers, W., Boelke, T. & Bahr, V. (1988): Dose-response relationships between plasma adrenocorticotropin (ACTH). Kortisol, aldosterone and 18-hydroxycorticosterone after injection of ACTH (1-39) or human corticotropin-releasing hormone in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 66, 181-186.

- (52) Orth, D., DeBold, CR., DeCherney, GS., Jackson, RV., Alexander, AN., Rivier, J., Rivier, C., Spiess, J., Vale, W. (1982): Pituitary microadenomas causing Cushing's disease respond to corticotropin- releasing factor. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 55, 1017-1019.
- (53) Orth, D., Jackson, RV., De Cherney, GS., De Bold, CR., Alexander, AN., Island, DP., Rivier, J., Rivier, C., Spiess, J., Vale, W. (1983): Effects of synthetic ovine corticotropin- releasing factor. Dose response of plasma adrenocorticotropin and Kortisol. *J. Clin. Invest.* 71, 587-595.
- (54) Pavord, SR., Girach, A., Price, DE., Absalom, SR., Falconer-Smith, J., Howlett, TA. (1992): A retrospective audit of the combined pituitary function test, using the insulin stress test, TRH and GnRH in a district laboratory. *Clin. Endocrinol.* 36, 135-139.
- (55) Pfeifer, M., Kanc, K., Verhovic, R., Kocijancic, A. (2001): Reproducibility of the insulin tolerance test (ITT) for assessment of growth hormone and Kortisol secretion in normal and hypopituitary adult men. *Clin. Endocrinol.* 54, 17-22.
- (56) Plumpton, FS., Besser, GM. (1969): The adrenocortical response to surgery and insulin-induced hypoglycaemia in corticostreoid treated and normal subjects. *Br. J. Surg.* 56, 216-219.
- (57) Rahim, A., Toogood, AA., Shalet, SM. (1996): The assessment of growth hormone status in normal young adult males using a variety of provocative agents. *Clin. Endocrinol.* 45, 557-562.
- (58) Rasmuson, S., Olsson, T. & Hagg, E. (1996): A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin. Endocrinol.* 44, 151-156.
- (59) Rinderknecht, E., Humbel, RE. (1978): The amino acid sequence of human insulin- like growth factor-I and its structural homology with proinsulin. *J. Biol. Chem.* 253, 2769-2776.
- (60) Saller, B., Broda, N., Heydarian, R., Görges, R., Mann, K. (1998): Utility of third generation thyrotropin assays in thyroid function testing. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 106, 29-33.
- (61) Schally, AV., Arimura, A., Baba, Y., Nair, RMG., Matsuo, H., Redding, TW., and Debeljuk, L. (1971a): Isolation and properties of the FSH and LH-Releasing hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 43, 393-399.
- (62) Schlaghecke, R., Kornely, E., Santan, RT., Ridderskamp, P. (1992): The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N. Engl. J. Med.* 326, 226-230.

- (63) Schütz, F., Wüster, C., Heilmann, P., Ziegler, R., Hadji, P. (2000): No advantage of the new combined octreotid-GHRH test over established GH-stimulation tests in the diagnosis of growth hormone deficiency (GHD) in adult.
Clin. Endocrinol. 53, 667-674.
- (64) Svensson, J., Johnson, G & Bengtson, BA (1997): Insulin-like growth factor-I in growth hormone deficient adults: relationship to population-based normal value, body composition and insulin tolerance test.
Clin. Endocrinol. 46, 579-586.
- (65) Taieb, J., Olivennes, F., Birr, AS., Benattar, C., Righini, C., René, F., Lindenbaum, A. (2002): Comparison of day 3 FSH serum values as determined by six different immunoassays.
Hum. Reprod. 17, 926-928.
- (66) Talwar, V., Lodha, S. & Dash, RJ. (1998): Assessing hypothalamo-pituitary-adrenal axis using physiological doses of adrenocorticotrophic hormone.
Q. J. M. 91, 285-290.
- (67) Thomas, N. (1998): Evaluation of the hypothalamo- pituitary-adrenal axis: the insulin tolerance test and beyond.
Natl. Med. J. India. 11, 125-128.
- (68) Toogood, AA., Beardwell, CG., Shalet, SM. (1994): The severity of growth hormone deficiency in adults with pituitary disease is related to the degree of adults hypopituitarism.
Clin. Endocrinol. 41, 511-516.
- (69) Toogood, AA., Jones, J., O' Neill, PA., Thoner, MO., Shalet, SM. (1998): The diagnosis of severe growth hormone deficiency in elderly patients with hypothalamic-pituitary disease.
Clin. Endocrinol. 48, 569-576.
- (70) Vale, W., Spiess, J., Rivier, C., Rivier, J. (1981): Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptid that stimulates the secretion of corticotropin and beta-endorphin.
Science. 213, 1394-1397.
- (71) Valetto, MR., Bellone, J., Baffoni, C., Savio, P., Aimaretti, G., Gianotti, L., Arvat, E., Camanni, F., Ghigo, E. (1996): Reproducibility of the growth hormone response to stimulation with growth hormone-releasing hormone plus arginine during lifespan.
Eur. J. Endocrinol. 135, 568-572.
- (72) Waise, A., Belchetz, PE. (2000): Lesson of the week: unsuspected central hypothyroidism.
B. M. J. 321, 1275-1277.
- (73) Watts, NB. & Tindall, GT. (1988): Rapid assessment of corticotropin reserve after pituitary surgery.
J. Am. Med. Assoc. 259, 708-711.

- (74) Werder, v. K. (1998): Hypothalamisch-hypophysäre Insuffizienz. In: Klinische Neuroendokrinologie. Berlin; Heidelberg; New York (usw): Springer Verl.; Seite 68-86.
- (75) Wheeler, MJ., D'Souza, A., Matadeen, J., Croos, P. (1996): Ciba Corning ACS:180 testosterone assay evaluated. Clin. Chem. 42, 1445-1449.
- (76) Yatscoff, RW., Chapelsky, L., Morrish, D. (1996): Analytical and clinical evaluation of an automated Kortisol assay on the ACS: 180. Clin. Biochem. 29, 315-319.
- (77) Yen, SCC., Rebar, R., Van den Berg, G., Naftolin, F., Ehara, Y., Engblom, S., Ryan, KJ., Benirschke, K., Rivier, J., Amoss, M., Guillemin, R. (1972): Synthetic luteinizing hormone-releasing factor. A potent stimulator of gonadotropin release in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 34, 1108-1111.

IX. Verzeichnis der benutzten Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BMI	Body Mass Index
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GH (STH)	Humanes Wachstumshormon
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
IGF-I	Insulin-like Growth Factor I
IHT	Insulinhypoglykämietest
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon
n	Gesamtzahl der Patienten
STH	Wachstumshormon
T4	L-thyroxin
TRH	Thyreotropin Releasing Hormone
TSH	Thyreoideastimulierendes Hormon

X. Anhang

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. K. Mann, Direktor der Abteilung Endokrinologie, Zentrum für Innere Medizin des Universitätsklinikums Essen danke ich, dass er es mir ermöglicht hat, die Doktorarbeit durchzuführen.

In besonderem Maße danke ich Herrn Dr. med. B. Saller, Oberarzt in der Abteilung Endokrinologie, Zentrum für Innere Medizin des Universitätsklinikums Essen für die Überlassung des Themas. Er hat geduldig die Arbeit von Anfang bis zu den letzten Korrekturen begleitet und mir immer wieder moralische Unterstützung gegeben.

Besonderen Dank spreche ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des endokrinologischen Labors des Universitätsklinikums Essen aus, insbesondere Frau Ehle und Frau Kelz. Sie ermöglichten mir den Zugang zu den Laborbüchern, aus denen die Namen des Patientenkollektivs dieser Arbeit stammen. Zudem überließen sie mir Informationsmaterial zu den Hormonbestimmungsmethoden.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Archivs der Medizinischen Klinik bin ich für den unkomplizierten Zugang zu den Akten sowie für die freundlichen Ratschläge bei der Aktensuche dankbar.