

**Diplomarbeit**

# **Hypopituitarismus nach Schädel-Hirn-Trauma**

eingereicht von

**Anna-Maria Meißl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Spezielle Anästhesiologie,  
Schmerz- und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Graz**

unter der Anleitung von

Frau Ass.Prof. Dr.med.univ. Henrika Voit-Augustin

Herr ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Gottfried Fuchs

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Puch/Weiz, am 08.08.2016*

*Anna-Maria Meißl, eh.*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während der Erstellung meiner Diplomarbeit und vor allem während meiner gesamten Studienzeit unterstützt haben.

Zuerst gilt dieser Dank meiner Familie, die immer hinter mir steht und mich bei allen meinen Wegen unterstützt. Danke für „Kost&Logis“ am Wochenende und in den Ferien, für aufmunternde Worte, für die finanzielle Unterstützung und für das Aufzeigen anderer Denkweisen, aber auch für eure ständige Lernbereitschaft. Ebenso will ich meiner Oma und meinem Opa danken, dass mir durch sie vor Augen geführt wurde wie Pflege im Alter funktioniert und wie liebevolle Kommunikation auch mit sehr basalen Fähigkeiten auskommt.

Ein besonderer Dank ist auch meinen Freundinnen auszusprechen, die mich immer aufbauen wenn ich sie brauche und mich auch sonst spüren lassen wie stolz sie auf mich sind. Ihr seid wunderbare, starke Frauen mit den unterschiedlichsten Talenten und ich fühle mich sehr wohl bei euch!

Ein Dankeschön möchte ich auch einer Organisation zukommen lassen, die mich schon mein halbes Leben lang begleitet und mir zu vielen wertvollen Erfahrungen, Freundschaften und Fertigkeiten verholfen hat. Das Österreichische Rote Kreuz hat mir mit der nötigen Praxis zu meinem Studium immer wieder aufgezeigt, was meine Stärken sind und wie toll die Arbeit im Team funktionieren kann.

Mein Medizinstudium in Graz findet mit der Abgabe dieser Diplomarbeit nun nach fast sechs Jahren seinen Abschluss. Diese Jahre waren eine schöne, prägende und lehrreiche Zeit für mich. Vielen Dank an Herrn ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Gottfried Fuchs, der mir diese Diplomarbeit nach einem Gespräch vermittelt hat und an Frau Ass.Prof. Dr.med.univ. Henrika Voit-Augustin, die mich bei Fragen zu dieser Diplomarbeit unterstützt hat und mir meine Auszeit im Ausland gegönnt hat. Schlussendlich möchte ich mich bei der Universitätsklinik für Neurochirurgie und der klinischen Abteilung für Spezielle Anästhesiologie, Schmerz- und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Graz für das zur Verfügung stellen der anonymisierten Daten für die Ausarbeitung des Fallberichts bedanken.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen</b> .....	<b>ii</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>iii</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>xi</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Die Hypophyse</b> .....	<b>2</b>
2.1 Entwicklung der Hypophyse.....	2
2.2 Anatomie und Gliederung der Hypophyse .....	3
2.2.1 Der Hypophysenvorderlappen .....	3
2.2.1.1 Histologie des Hypophysenvorderlappens .....	4
2.2.1.2 Nicht-glandotrope Hormone der Adenohypophyse .....	5
2.2.1.3 Glandotrope Hormone der Adenohypophyse .....	8
2.2.2 Der Hypophysenhinterlappen.....	9
2.2.2.1 Histologie des Hypophysenhinterlappens .....	9
2.2.2.2 Die Effektorhormone .....	10
2.2.3 Das Hypophysen-Pfortader-System.....	11
<b>3 Der Hypothalamus</b> .....	<b>12</b>
3.1 Die hypothalamischen Steuerhormone .....	13
3.1.1 Releasing-Hormone .....	14
3.1.2 Release-Inhibiting-Hormone .....	14
3.2 Die hypothalamischen Effektorhormone .....	15
<b>4 Das Hypothalamus-Hypophysen-System</b> .....	<b>16</b>
4.1 Rückkopplungsmechanismen .....	16
<b>5 Das Schädel-Hirn-Trauma</b> .....	<b>17</b>
5.1 Definition .....	17
5.2 Inzidenz und Ursachen .....	17
5.3 Pathogenese .....	19
5.3.1 Die primäre Gehirnschädigung .....	19
5.3.2 Die sekundäre Gehirnschädigung.....	19

5.3.2.1	Raumforderungen .....	19
5.3.2.2	Hypoxie und Hypotonie .....	20
5.3.2.3	Zelluläre Mechanismen .....	20
5.3.2.4	Das Hirnödem .....	20
5.4	Einteilung des Schädel-Hirn-Traumas.....	21
5.4.1	Intrakranielle extracerebrale Blutungen .....	21
5.4.1.1	Das Epiduralhämatom (EDH).....	21
5.4.1.2	Das Subduralhämatom (SDH).....	23
5.4.2	Intrakranielle intracerebrale Blutungen .....	25
5.4.2.1	Kontusionsblutungen.....	25
5.4.2.2	Die traumatische Subarachnoidalblutung (tSAB) .....	25
5.4.2.3	Diffuse axonale Schädigung.....	26
5.4.3	Glasgow Coma Scale (GCS) .....	27
5.4.4	Glasgow Outcome Scale (GOS) .....	28
<b>6</b>	<b>Die traumatisch induzierte Hypophyseninsuffizienz.....</b>	<b>29</b>
6.1	Geschichte .....	29
6.2	Häufigkeit .....	29
6.3	Ätiologie .....	30
6.4	Mögliche Pathogenese und Pathophysiologie .....	31
6.4.1	Der primäre Gehirnschaden.....	32
6.4.2	Der sekundäre Gehirnschaden .....	32
6.4.3	„Critical illness“ .....	32
6.4.4	Medikamentöse Effekte .....	33
6.5	Prädiktive Faktoren .....	34
6.6	Allgemeine Symptome .....	35
6.6.1	Das leichte SHT und der posttraumatische Hypopituitarismus .....	35
6.6.2	Das mittelschwere und schwere SHT und der Hypopituitarismus... ..	36
6.6.3	Wachstumshormonmangel .....	36
6.6.3.1	Symptome eines Wachstumshormonmangels .....	38
6.6.3.2	Bestimmung eines GH-Mangels.....	39
6.6.4	Thyrotropin (TSH)-Mangel .....	40
6.6.4.1	Symptome eines Schilddrüsenhormonmangels .....	40
6.6.4.2	Bestimmung eines TSH-Mangels .....	41
6.6.5	ACTH-Mangel .....	41

6.6.5.1	Symptome eines Steroidhormonmangels .....	42
6.6.5.2	Bestimmung eines ACTH-Mangels .....	42
6.6.6	Gonadotropinmangel .....	44
6.6.6.1	Symptome eines Gonadotropinmangels .....	44
6.6.7	Prolaktin Dysregulation .....	45
6.7	Bildgebung .....	46
6.8	Studien und Datenbanken.....	47
6.8.1	Die „German database on hypopituitarism after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage”.....	47
6.8.1.1	Ergebnisse .....	48
6.9	Behandlung.....	50
6.9.1	Wer sollte gescreent werden?.....	50
6.9.2	Wann sollte gescreent werden?.....	51
6.9.3	Wie sollte gescreent werden?.....	53
6.9.4	Wann sollte eine Behandlung erfolgen? .....	54
<b>7</b>	<b>Fallbericht</b> .....	<b>55</b>
7.1	Schockraum .....	55
7.2	Verlauf auf der Neurochirurgischen Intensivstation.....	56
7.3	Klinischer Verlauf im LSF .....	60
7.4	Endokrinologische Kontrolle.....	61
7.5	Schlussfolgerung.....	62
<b>8</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>63</b>
<b>9</b>	<b>Conclusio</b> .....	<b>66</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>67</b>

## Glossar und Abkürzungen

$\alpha$ -MSH	Alpha-Melanozyten-stimulierendes Hormon
Aa.	Arteriae
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon, Corticotropin
ADH	Antidiuretisches Hormon
ATP	Adenosintriphosphat
bds.	beidseits
BMI	Body-Mass-Index
CBF	Cerebraler Blutfluss
CCT	Craniale Computertomographie
CK	Creatininkinase
CPAP/ASB	Continuous Positive Airway Pressure/Assisted Spontaneous Breathing
CRH	Cortikotropin-releasing Hormon, Corticoliberin
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DHT	Dihydrotestosteron
EDH	Epiduralhämatom
Ery	Erythrozyten
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
GCS	Glasgow Coma Scale
GH	growth hormone, Wachstumshormon, Somatotropin
GHRH	growth-hormone-releasing-hormone, Somatoliberin
GHRP-6	growth-hormone-releasing-peptide-6

GnRH	Gonadotropin-releasing Hormon, Gonadoliberin
GOS	Glasgow Outcome Scale
GST	Glukagon-Stimulations-Test
Hb	Hämoglobin
HHG-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden- Achse
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- Achse
Hkt	Hämatokrit
HOPS	Hirnorganisches Psychosyndrom
ICP	Intrakranieller Druck
IGF-1	insulin-like growth factor, insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor
i.m.	intramuskulär
ITT	Insulin-Toleranz-Test
Krea	Kreatinin
LDH	Laktatdehydrogenase
Leuko	Leukozyten
LH	Luteinisierendes Hormon
LKH	Landeskrankenhaus
LSF	Landesnervenklinik Siegmund-Freud
LVEF	left ventricular ejection fraction
MRT	Magnetresonanztomographie
PIH	Prolaktin-release-Inhibiting-Hormon
POMC	Proopiomelanocortin
RH	releasing hormone
RRsys	systolischer Blutdruck
SAB	Subarachnoidalblutung
s.c.	subcutan
SDH	Subduralhämatom
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SSRI	Selektiver-Serotonin-Reuptake-Inhibitor

St.p.	Status post, Zustand nach
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TBI	traumatic brain injury
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor Alpha
tSAB	traumatische Subarachnoidalblutung
TRH	Thyrotropin-releasing-Hormon, Thyroliberin
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Thyrotropin
USA	United States of America
VIP	Vasoaktives Intestinalpeptid

Anmerkung:

Abkürzungen von Einheiten jener physikalischen Größen, die im Internationalen Einheitensystem berücksichtigt werden, sind in diesem Verzeichnis nicht angeführt.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung der Hypophyse .....	2
Abbildung 2: Gliederung der Hypophyse .....	3
Abbildung 3: Blutversorgung der Hypophyse .....	11
Abbildung 4: Bildungs-und Sekretionsorte der Effektorhormone .....	15
Abbildung 5: Rückkopplungsmechanismen.....	16
Abbildung 6: Verteilung nach Altersgruppen und Verletzungsmechanismen der SHT-Patientinnen und -Patienten in den Notaufnahmen der U.S., 2006 – 2010..	18
Abbildung 7: CCT eines Epiduralhämatoms.....	22
Abbildung 8: CCT eines akuten SDH (links) und eines chronischen SDH (rechts) .....	24
Abbildung 9: CCT einer tSAB und zusätzliches schmales SDH rechts frontal .....	26
Abbildung 10: Algorithmus für das Screening auf Hypopituitarismus nach SHT ..	52
Abbildung 11: Grafischer Verlauf der Laborparameter .....	59

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Steuerhormone des Hypothalamus und Hormone der Adenohypophyse .....	13
Tabelle 2: Glasgow Coma Scale .....	27
Tabelle 3: Glasgow Outcome Scale .....	28
Tabelle 4: Prävalenz des Hypopituitarismus nach Hormonachsen und unterschiedlichen Definitionen.....	48

# Zusammenfassung

## **Fragestellung:**

Ein Schädel-Hirn-Trauma (SHT) kann zu einer akuten und/oder chronischen Insuffizienz der Hypophyse führen. Je nachdem, welche hormonellen Achsen der Hypophyse betroffen sind, zeigen sich unterschiedliche Symptome, die aber oft nicht sofort zur korrekten Diagnose führen. Hormonmängel haben einen Einfluss auf die Lebensqualität und können sogar lebensbedrohlich verlaufen, deshalb sind ein frühzeitiges Erkennen dieser Komplikation eines Schädel-Hirn-Traumas und eine eventuelle Substitution der fehlenden Hormone für die Betroffenen von großer Bedeutung. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Literaturstellen die sich mit dem SHT-bedingten Hypopituitarismus beschäftigen zu identifizieren, einen Überblick über dieses Thema zu geben und Diskussionsthemen sowie Bereiche mit Forschungsbedarf aufzuzeigen.

## **Methoden:**

Es wurde eine systematische Literatursuche in PubMed (U.S. National Library of Medicine, Bethesda, U.S.A.) durchgeführt. Schlussendlich wurden 41 Publikationen, die kostenfrei zugänglich waren, als relevant eingestuft und für die vorliegende Diplomarbeit verwendet. Damit der klinisch-praktische Bezug besser gegeben ist, wurde ein anonymisierter Fallbericht aus dem Universitätsklinikum Graz ausgearbeitet und dieser Diplomarbeit beigelegt.

## **Resultate:**

In der vorliegenden Arbeit wird zum besseren Verständnis zuerst auf die Grundlagen der Hypophyse, des Hypothalamus und des Schädel-Hirn-Traumas eingegangen. Anschließend werden verschiedene Aspekte des traumatisch bedingten Hypopituitarismus, wie die Geschichte, Häufigkeit, Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie, erläutert. Des Weiteren werden die Symptome der einzelnen Hormonstörungen, deren Bestimmung und die Grundzüge des Screenings auf einen eventuellen Hypopituitarismus nach SHT beschrieben.

**Diskussion:**

Obwohl viele Studien zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Prävalenz einer Hypophyseninsuffizienz nach Schädel-Hirn-Trauma kommen, ist nach wie vor unklar, wie oft diese Komplikation tatsächlich auftritt. Unterschiede in der Definition, den Laborwerten und die Verwendung verschiedener Stimulationstests führen zu diesen Unklarheiten. Auch bei Betroffenen eines leichten Schädel-Hirn-Traumas könnte die Prävalenz unterschätzt werden. Ein Wachstumshormonmangel wird oft als häufigste Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse bezeichnet, hier gibt es jedoch viele Faktoren, die es bei der Bestimmung des Wachstumshormon-Spiegels im Labor zu beachten gilt. Ein eventueller Vorteil einer Substitutionstherapie ist nicht für alle Hormonstörungen bewiesen und muss noch weiter erforscht werden. Ebenso sind vorhandene Consensus-Guidelines bereits zwölf Jahre alt und einheitliche, aktuelle Leitlinien für den traumainduzierten Hypopituitarismus wurden noch nicht formuliert.

# **Abstract**

## **Question:**

Traumatic brain injury (TBI) may result in an acute or chronic hypopituitarism. Depending on the affected hormonal axes of the pituitary different signs and symptoms are shown, but do not always lead to an immediate correct diagnosis. Deficiency of hormones can impair quality of life or even be life-threatening. That's why early recognition of these complications of TBI and replacement of hormones are crucial. The aim of this thesis is to identify references in literature which address the issue of traumatic hypopituitarism, to give an overview and to point out topics for discussion and fields with need for research.

## **Methods:**

A systematic search of literature was conducted in PubMed (US National Library of Medicine, Bethesda, USA). Finally 41 publications, which were available for free, were categorized as relevant and used for this thesis. To connect the findings to clinical practice, an anonymous case report from the Universitätsklinikum Graz was prepared and enclosed.

## **Results:**

First basic knowledge of the pituitary gland, hypothalamus and traumatic brain injury will be described for a better understanding. Afterwards explanations of different aspects of traumatic hypopituitarism, like history, frequency, etiology, pathogenesis and pathophysiology will be given and finally signs and symptoms of different hormonal deficiencies, their assessments and the essentials of screening of hypopituitarism after TBI will be provided.

## **Discussion:**

Although many studies show similar results of prevalence of hypopituitarism following TBI, it is still unclear how often these complications actually occur. Differences in definition, laboratory findings and the use of various stimulation tests cause this unclearness. The prevalence of hypopituitarism in mild TBIs may also be under-estimated.

The most reported disorder of the hypothalamic-pituitary-axes is growth hormone deficiency, but there are many aspects which have to be considered in assessment of GH-levels. As there is no evidence of a benefit of replacement therapy for all hormonal deficiencies, further research is needed. Consensus-guidelines are already twelve years old, consistent and current guidelines of traumatic hypopituitarism are still missing.

# 1 Einleitung

Kein anderes Organ in unserem Körper ist so klein wie die Hypophyse (Hirnanhangsdrüse) und trotzdem so bedeutsam für das Aufrechterhalten der Homöostase, die Fortpflanzung, das Wachstum und viele andere Funktionen (1,2). Die Hypophyse ist ein essentieller Verknüpfungsort des zentralen Nervensystems und des endokrinen Systems (2). Wenn diese Drüse geschädigt wird und es zu Unter- oder Überfunktionen der ausgeschütteten Hormone kommt, hat das aufgrund endokrinologischer Störungen teilweise erheblichen Auswirkungen auf den ganzen Körper (1).

Generell wird der traumatisch bedingte Hypopituitarismus als eine seltene Ursache für eine Insuffizienz der Hypophyse angesehen, trotzdem konnte in den letzten Jahren eine erhöhte Prävalenz eines posttraumatischen Hypopituitarismus bei Patientinnen und Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma beobachtet werden (3). Obwohl bereits im Jahr 1918 ein Fallbericht einer Hypophyseninsuffizienz nach Schädel-Hirn-Trauma publiziert wurde, ist diese Folgeerkrankung weiterhin unterdiagnostiziert, unterbehandelt und kann zusätzlich den körperlichen und kognitiven Genesungsgrad nach einem Schädel-Hirn-Trauma nachteilig beeinflussen (4,5). Ein Screening auf neuroendokrine Defizite nach einem SHT wird nicht routinemäßig durchgeführt und somit bleiben einige Patientinnen und Patienten ohne Diagnose und erhalten keine adäquate Behandlung (4).

In dieser Diplomarbeit wird eine Zusammenfassung der erarbeiteten Literatur über dieses komplexe Thema gegeben. Damit man die mögliche Pathogenese und Pathophysiologie eines traumainduzierten Hypopituitarismus besser nachvollziehen kann, wird zuerst auf die Grundlagen des Hypophysen-Hypothalamus-Systems eingegangen und das Schädel-Hirn-Trauma beschrieben. Abschließend wird erörtert wie bei einem Verdacht auf einen traumatisch bedingten Hypopituitarismus vorgegangen werden sollte und wo noch Forschungsbedarf besteht. Ein angefügter Fallbericht aus Graz soll auch die Praxisrelevanz dieses Themas widerspiegeln.

## 2 Die Hypophyse

### 2.1 Entwicklung der Hypophyse

Die Hypophyse (Glandula pituitaria, Hirnanhangsdrüse) entwickelt sich aus zwei komplett unterschiedlichen Anteilen, die im Rahmen der Embryonalentwicklung zusammenwachsen:

- aus der Rathke-Tasche entwickelt sich der Hypophysenvorderlappen
- aus dem Infundibulum entsteht der Hypophysenhinterlappen (2,6)

Bereits bei drei Wochen alten Embryonen tritt die Rathke-Tasche als Ausstülpung des Stomadeums auf und wächst nach dorsal auf das Infundibulum, einer Erweiterung des Diencephalon, zu. Am Ende des 2. Monats verliert die Rathke-Tasche ihre Verbindung mit der Mundhöhle und steht mit dem Infundibulum in Berührung. Danach vermehren sich die Zellen in der Vorderwand der Rathke-Tasche rasch und bilden somit den Hypophysenvorderlappen, auch Adenohypophyse (Lobus anterior) genannt. In der weiteren Entwicklung wächst ein kleiner Fortsatz dieses Lappens, die Pars tuberalis, an dem Infundibulumstiel entlang und umschließt ihn. Die Hinterwand der Rathke-Tasche entwickelt sich weiter zur Pars intermedia. Das Infundibulum wird zum Hypophysenstiel und dem Hypophysenhinterlappen, auch Neurohypophyse (Pars nervosa) genannt. Dieser Hinterlappen besteht aus Gliazellen und Axone der Nervenzellen aus den Kernen des Hypothalamus. Die Gliazellen differenzieren sich weiter zu Pituizyten (6).

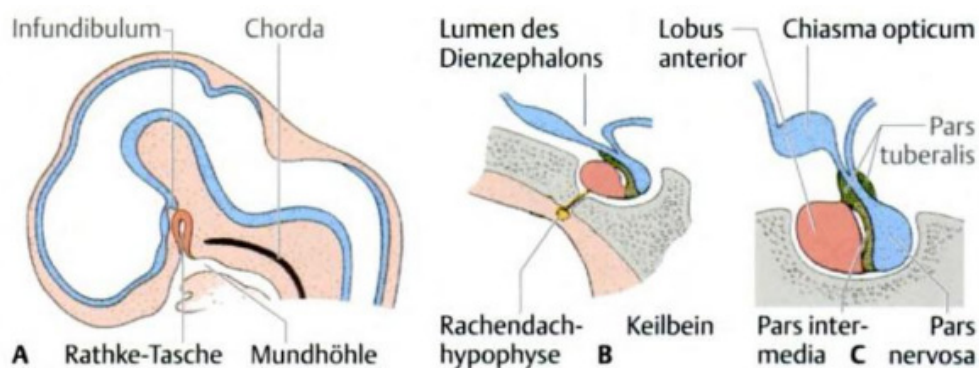
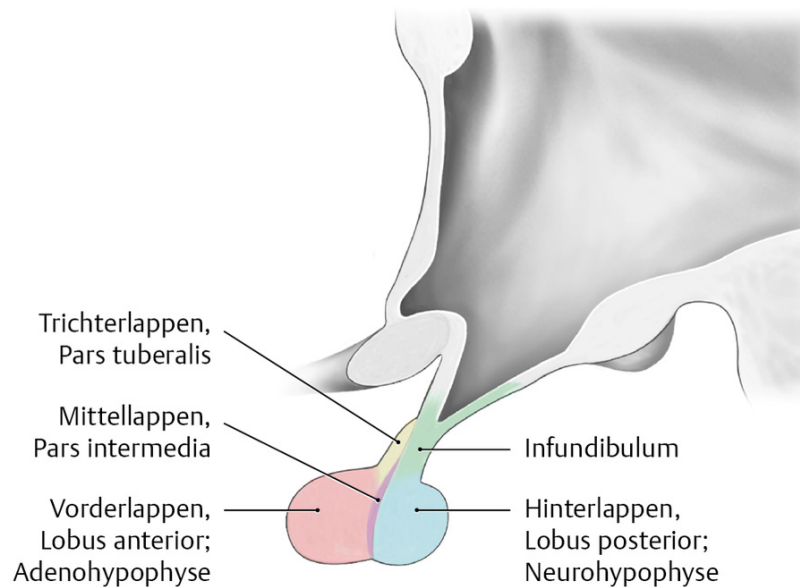


Abbildung 1: Entwicklung der Hypophyse (6)

## 2.2 Anatomie und Gliederung der Hypophyse

Die Hypophyse wiegt ungefähr 600mg und liegt im Türkensattel (Sella turcica) des Keilbeins. Durch eine meningeale Organkapsel ist sie vom Knochen getrennt. Die Adenohypophyse und die Neurohypophyse bilden die Glandula pituitaria (7).



**Abbildung 2: Gliederung der Hypophyse (8)**

### 2.2.1 Der Hypophysenvorderlappen

Die Adenohypophyse lässt sich in einen Vorderlappen (Pars distalis), einen Trichterlappen (Pars tuberalis) und einen Mittellappen (Pars intermedia) unterteilen. Der Mittellappen ist beim Menschen allerdings nur rudimentär ausgebildet und besteht aus basophilen Mittellappenzellen (sie entsprechen den kortikotropen Zellen der Pars distalis), die an manchen Stellen in den Hinterlappen eindringen können („Basophileninvasion“) (7).

### 2.2.1.1 Histologie des Hypophysenvorderlappens

Die Adenohypophyse setzt sich aus den wesentlich häufiger vorkommenden azidophilen und den basophilen Epithelzellen zusammen. Zwischen diesen Zellen liegen sinusoide Kapillaren. Die Unterscheidung zwischen azidophilen und basophilen Zellen hängt von den chemischen Unterschieden der Hormone, die in Sekretgranula gespeichert sind, ab. Zusätzlich gibt es noch chromophobe Zellen, die sich kaum anfärben lassen und vermutlich hormon-entleerte Zellen und/oder undifferenzierte Stammzellen sind (7).

Die azidophilen Zellen bilden Hormone, die ihre Wirkung ohne Zwischenschaltung anderer endokriner Drüsen ausüben (= nicht-glandotrope Hormone) (7).

Die basophilen Zellen sezernieren hingegen glandotrope Hormone, die immer eine nachgeschaltete Drüse stimulieren (7).

Durch die Immunhistochemie und unter Berücksichtigung der Ultrastruktur der Granula können fünf eigenständige Zelltypen bestimmt werden (7).

Die Gruppe der nicht-glandotropen Zellen setzt sich aus diesen zwei Zelltypen zusammen:

- Mammotrope Zellen: produzieren Prolaktin
- Somatotrope Zellen: produzieren das Wachstumshormon (7)

Den glandotropen Zellen gehören folgende drei Zelltypen an:

- Kortikotrope Zellen: produzieren ein Hormonvorläufermolekül (POMC = Proopiomelanocortin), das durch Prohormonconvertasen in viele kleine Peptide mit unterschiedlichen Wirkungen gespalten wird. Das wichtigste Spaltprodukt ist ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), andere mögliche Spaltprodukte wären z.B.  $\beta$ -Endorphine und  $\alpha$ -MSH (Alpha-Melanozyten-stimulierendes Hormon).
- Thyrotrope Zellen: produzieren das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH)
- Gonadotrope Zellen: produzieren Gonadotropine, wie FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon) (7)

## 2.2.1.2 Nicht-glandotrope Hormone der Adenohypophyse

### Prolaktin

In der Schwangerschaft ist Prolaktin für die Differenzierung der Brustdrüse zur Milchdrüse und für die darauffolgende Laktogenese und Galaktopoese verantwortlich (2).

Die Produktion dieses Hormons wird durch folgende Reize gefördert:

- Stillen: Dehnungsrezeptoren der Brustwarze werden stimuliert und somit wird im Hypothalamus kein Dopamin mehr freigesetzt, wodurch auch die Hemmung der Prolaktinsynthese und –ausschüttung durch Dopamin ausbleibt.
- Östrogene: Sie regen die Proliferation und das Wachstum der laktotropen (mammotropen) Zellen an, hemmen ebenfalls das dopaminerge System im Hypothalamus und führen vor allem in der Schwangerschaft zu einem erhöhten Prolaktinspiegel.
- Stress: Ist ebenso ein starker Reiz der Prolaktinsekretion.
- Hormone: TRH (Thyrotropin-releasing-Hormon), VIP (Vasoaktives Intestinalpeptid), Substanz P, Angiotensin II, Endorphine und Vasopressin sorgen zusätzlich für eine erhöhte Sekretion von Prolaktin (2).

Prolaktin hat jedoch nicht nur für die schwangere Frau eine wichtige Bedeutung, es erfüllt auch vielfältige andere Aufgaben wie die Beeinflussung von Immunzellen (Proliferation, Differenzierung und Apoptose), es reduziert Stress und Angstgefühle und hemmt die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (2).

### Das Wachstumshormon (GH = growth hormone)

Das Wachstumshormon, auch Somatotropin genannt, ist für das postnatale Wachstum verantwortlich und spielt eine erhebliche Rolle bei vielen metabolischen Funktionen (2). Über 50% der Zellen der Adenohypophyse sind für die GH-Sekretion zuständig. Obwohl das Wachstumshormon direkt auf die Zielzellen wirkt, sind viele der metabolischen und physiologischen Effekte über die Stimulation der Synthese und Ausschüttung von IGF-1 (insulin-like growth factor) vermittelt (9).

GH hat eine kurze Halbwertszeit und eine pulsatile Ausschüttung, vor allem im „slow wave“ Schlaf. Die GH-Werte steigen in der Pubertät an, haben ihren Gipfel im Erwachsenenalter und sinken dann allmählich im mittleren Erwachsenenalter wieder ab (9).

Folgende Faktoren fördern die Biosynthese und Ausschüttung von GH:

- GHRH (growth-hormone-releasing-hormone): GHRH, oder auch Somatoliberin genannt, ist der stärkste Stimulus für die Sekretion und erreicht vor allem in der Pubertät den Höhepunkt der Ausschüttung, um danach im Alter wieder abzunehmen. Die Abgabe erfolgt pulsatil, wobei eine basale Ausschüttung immer gegeben ist. In der Nacht ist die Sekretion am höchsten.
- Ghrelin: Dieses Peptidhormon wirkt sowohl direkt an den somatotropen Zellen der Hypophyse, als auch indirekt über den Hypothalamus, weil es hier die GHRH-Ausschüttung erhöht. Es ist der zweitstärkste Stimulus für die GH-Ausschüttung. Ghrelin wird im Hypothalamus und anderen Hirnregionen, sowie vor allem im Magen gebildet und kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden.
- Schilddrüsenhormone: Die Hormone der Schilddrüse erhöhen die Synthese des Wachstumshormons und tragen so zur Entwicklung bei.
- Östrogene und Testosteron: Die Sexualhormone haben besonders in der Pubertät einen erheblichen Einfluss auf die Synthese des Wachstumshormons.
- Aminosäuren: Einige Aminosäuren wie Methionin, Phenylalanin, Lysin und Arginin stimulieren ebenso die GH-Sekretion. Es wird vermutet, dass sie die Somatostatin-Sekretion hemmen und die Proteinsynthese aktivieren.
- Sonstige Reize: Eine Abnahme des Blutglukosespiegels unter 60mg/dl werden ebenso wie körperliche Aktivität und Tiefschlaf als fördernde Faktoren für die GH-Biosynthese und –Ausschüttung verantwortlich gemacht (2).

Diese Faktoren hemmen die Biosynthese und Ausschüttung von GH:

- Somatostatin: Dieses Hormon wird im Hypothalamus und in den D-Zellen des Pankreas, Magens und Darms gebildet.
- Wachstumshormon: Durch negative Rückkopplung hemmen GH und IGF die GH-Ausschüttung und erhöhen die Somatostatinausschüttung. Die insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren hemmen außerdem noch die GHRH-Neurone im Hypothalamus.
- Cortisol: Wenn die Cortisolspiegel langfristig erhöht sind hemmen sie ebenfalls die Biosynthese und Ausschüttung von GH. In physiologischen Konzentrationen wirkt Cortisol hingegen stimulierend.
- Freie Fettsäuren: Aus Triacylglycerinen werden durch GH vermehrt Fettsäuren freigesetzt. Diese wirken dann über negative Rückkopplung hemmend. Der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt (2).
- Sonstige Reize: Die GH-Ausschüttung ist bei Hyperglykämie, Hypothyroidismus, Fettleibigkeit und bei erhöhten IGF-1-Spiegeln supprimiert (9).

### **Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren (IGF)**

Sie sind strukturell ähnlich wie das Insulin aufgebaut und waren früher unter dem Namen „Somatomedine“ bekannt. Die insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren werden zu ca. 75% unter der Kontrolle von GH in der Leber gebildet, können aber auch im Knochen und anderen Geweben synthetisiert werden (2,10).

Man unterscheidet zwischen IGF-I und IGF-II, die an denselben IGF-I-Rezeptor binden. An diesen Rezeptor kann auch Insulin binden, wenn es in hohen Konzentrationen vorliegt. Der IGF-II-Rezeptor dient als sogenannter „Clearance-Rezeptor“, das heißt wenn IGF-II an diesen Rezeptor bindet, kommt es zum Abbau von IGF-II. Die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren sind auch für das pränatale Wachstum verantwortlich, hierbei unterliegen sie nicht der GH-Kontrolle (2).

### 2.2.1.3 Glandotrope Hormone der Adenohypophyse

#### Das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH)

ACTH wird in den kortikotropen Zellen, die durch CRH (Corticotropin-releasing Hormon) stimuliert werden, aus dem Vorläuferprotein POMC abgespalten (2).

Die Nebennierenrinde produziert drei große Gruppen von Steroiden als Antwort auf eine Stimulierung mittels ACTH von der Hypophyse:

- Sexualhormone: sind für die sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich
- Mineralokortikoide: nehmen Einfluss auf den Blutdruck, auf das Blutvolumen, auf Elektrolyte und sind wichtig für die Antwort des Körpers auf Stress
- Glukokortikoide: beeinflussen den Metabolismus und das Immunsystem (9)

#### Das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH)

Das Thyrotropin-releasing Hormon (TRH) aus dem Hypothalamus aktiviert die TSH Sekretion der Hypophyse und steuert somit die Proliferation der Epithelzellen in den Schilddrüsenfollikeln und die Freisetzung von T4 (Thyroxin) und T3 (Trijodthyronin) aus der Schilddrüse (2,4).

Die Schilddrüsenhormone üben eine Vielzahl an Effekten auf die peripheren Gewebe aus. Dazu gehören die Aufrechterhaltung des normalen Sauerstoffbedarfs und Metabolismus, der Proteinumsatz und die Aktivität des sympathischen Nervensystems (4).

#### Die Gonadotropine: LH und FSH

LH und FSH werden unter dem Begriff „Gonadotropine“ zusammengefasst. Bei der Frau werden die Hormone zur Synthese von Östrogenen und Gestagenen benötigt. Beim Mann ist LH für die Produktion von Androgenen in den Leydig-Zwischenzellen verantwortlich und FSH vermittelt die Spermatogenese in den Sertoli-Zellen (2).

Testosteron und Dehydroepiandrosterone (DHEA) bzw. auch die Sulfate davon (DHEA-S) werden entweder mithilfe der 5- $\alpha$ -Reduktase in das potentere Dihydrotestosteron (DHT) oder mittels Aromatisierung in Östrogene umgewandelt (4).

## **2.2.2 Der Hypophysenhinterlappen**

Die Neurohypophyse besteht aus dem trichterförmigen Hypophysenstiel (Infundibulum) und dem Hinterlappen (Pars nervosa) und ist der Speicherort für die im Hypothalamus gebildeten Effektorhormone, die ohne weitere Zwischenschaltung von endokrinen Drüsen direkt wirken (2,7).

### **2.2.2.1 Histologie des Hypophysenhinterlappens**

Der Hypophysenhinterlappen besteht aus marklosen Axonen und Axonenden, Gliazellen (Pituizyten) und weitleumigen Kapillaren. Er bildet gemeinsam mit zwei hypothalamischen Kerngebieten eine funktionelle Einheit. Der Nucleus supraopticus und der Nucleus paraventricularis gelangen mit ihren Axonen über den Hypophysenstiel in den Hinterlappen der Hypophyse. Im rauen endoplasmatischen Reticulum der Perikaryen werden Hormonvorläufermoleküle synthetisiert, um danach im Golgi-Apparat in neurosekretorische Granula verpackt zu werden. Diese Granula wird dann in ADH (Antidiuretisches Hormon) bzw. Oxytocin und Begleitproteine (Neurophysine) gespalten. Über den Tractus hypothalamo-hypophysialis gelangt die Granula via axonalen Transport in den Hinterlappen der Hypophyse. Dort werden sie gespeichert und bei Bedarf über die weitleumigen Kapillaren abgegeben (7).

## 2.2.2.2 Die Effektorhormone

### Das Antidiuretische Hormon (ADH)

Das Zielorgan von ADH, das auch Adiuretin bzw. Vasopressin genannt wird, sind die Epithelien der Verbindungstubuli und Sammelrohre in der Niere. Dort bewirkt es eine Wassereinsparung. Reize für eine Ausschüttung von ADH sind z.B. die Erhöhung der Blut-Osmolalität (7).

ADH wirkt in der Peripherie auf zwei unterschiedliche Vasopressin-Rezeptoren:

- V1-Rezeptoren finden sich an der glatten Gefäßmuskulatur und bewirken eine Vasokonstriktion, die zu einer Blutdrucksteigerung führt.
- V2-Rezeptoren befinden sich im Sammelrohr der Niere und sorgen für eine verstärkte Wasserresorption, wodurch die Harnausscheidung sinkt (2).

### Oxytocin

Oxytocin wirkt ebenfalls auf zwei verschiedene Wirkorte in der Peripherie:

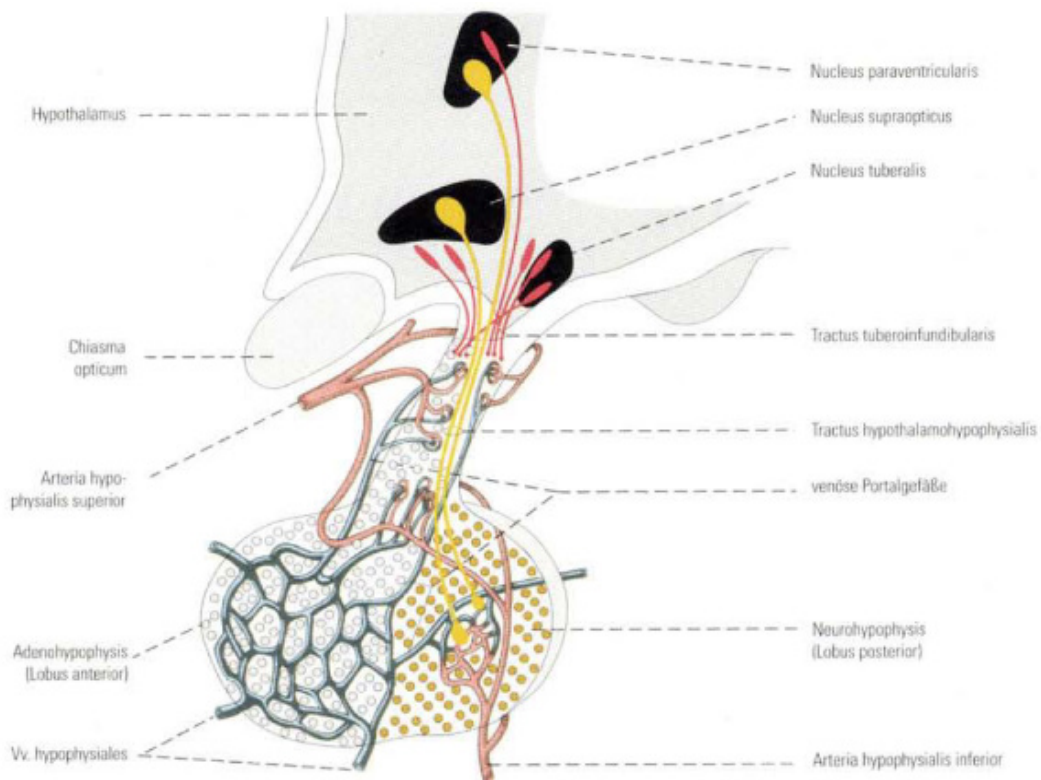
- Uterusmuskulatur: Oxytocin bewirkt eine Kontraktion der glatten Muskulatur des Uterus, im Rahmen der Geburt entstehen so die Wehen.
- Milchgänge: Beim Stillen sorgt es für Kontraktion der Milchgänge und somit für den optimalen Milchfluss („Milchejektionsreflex“) (2,7).

In der Schwangerschaft werden die Oxytocin-Rezeptoren mithilfe des Östrogens hochreguliert. Eine Freisetzung erfolgt zum Beispiel bei Dehnung der Cervix uteri, wie es bei der Geburt der Fall wäre, beziehungsweise auch bei Berührungen der Brustwarzen (2,7).

### 2.2.3 Das Hypophysen-Pfortader-System

Die Hypophyse erhält ihren arteriellen Blutzufluss primär von den Arteria carotis interna (11). Die Aa. hypophysiales superiores verlaufen zum Infundibulum und vereinigen sich dort in ein erstes Kapillarbett, der Eminentia mediana. Dort ist das Endothel fenestriert und somit die Blut-Hirn-Schranke aufgehoben, dadurch können die freigesetzten Steuerhormone in das Blut übertreten (7,12).

Die Aa. hypophysiales inferiores gelangen zur Neurohypophyse. Die Adenohypophyse erhält keinen direkten arteriellen Zufluss, sondern wird von den Portalgefäßen versorgt (12). Die langen Portalgefäße entspringen von Ästen der Arteria carotis interna, vor allem von den Aa. hypophysiales anteriores und vom vorderen Circulus arteriosus Willisii. Die Gefäße verlaufen entlang des Infundibulums und versorgen die Adenohypophyse mit 70-90% ihres Blutangebots. Die kurzen hypophysialen Portalgefäße entspringen von Ästen der intracavernösen Arteria carotis interna, den Arteria hypophysiales inferiores, die die Adenohypophyse mit weniger als 30% ihres Blutangebots, vor allem in der Pars intermedia versorgen (11). Über diese venösen Portalgefäße wird das Blut zum zweiten Kapillarbett des Hypophysenvorderlappens transportiert (7).



**Abbildung 3: Blutversorgung der Hypophyse (12)**

### 3 Der Hypothalamus

Der Hypothalamus ist die wichtigste Steuerzentrale des vegetativen Nervensystems und verknüpft das neuronale und endokrine System. Er liegt im Diencephalon und dient als Empfangsstelle von übergeordneten Hirnzentren wie dem Kortex, dem limbischen System, dem Thalamus etc. Der Hypothalamus steht in ständigem Kontakt mit der Peripherie, erhält laufend neue Informationen durch afferente Bahnen und Metaboliten und hält somit die Homöostase aufrecht. Dies geschieht über neurale efferente Bahnen und über chemische Signalmoleküle der Hypophyse. Die Informationen werden im Hypothalamus verarbeitet und regulieren über Kerngebiete die Aktivitäten von Sympathikus und Parasympathikus, aber auch die Aktivität von neurosekretorischen Zellen im Hypothalamus (2).

Bei den neurosekretorischen Zellen unterscheidet man folgende zwei Gruppen:

1. Die Neurone der kleinzelligen Kerngebiete des medialen Hypothalamus produzieren Hormone, die über den hypophysären Portalkreislauf, der aus den Arteriae hypophysiales superiores gespeist wird, in die Adenohypophyse abgegeben werden. Dort werden dann Steuerhormone gebildet und sezerniert (2).
2. Die Neurone der großzelligen Kerngebiete des rostralen Hypothalamus, Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis, produzieren ADH und Oxytocin. Diese Effektorhormone gelangen über den Tractus hypothalamo-hypophysialis in die Neurohypophyse und werden je nach Bedarf in das Kapillarnetz der Arteria hypophysialis inferior sezerniert (2,7).

Des Weiteren werden auch andere Neuropeptide wie schmerzhemmende Enkephaline, nahrungsaufnahmeregulierende Peptide, z.B. Neuropeptid Y und  $\alpha$ -MSH, im Hypothalamus produziert (2).

### 3.1 Die hypothalamischen Steuerhormone

Für jeden endokrinen Zelltyp, mit Ausnahme der mammotropen Zellen, gibt es ein spezielles Steuerhormon im Hypothalamus. Diese hypothalamischen Steuerhormone wirken stimulierend und werden als Releasing-Hormone (RH, Freisetzungshormone) bezeichnet. Die mammotropen Zellen nehmen eine Sonderstellung ein, weil ihre Basisaktivität sehr hoch ist und sie deshalb vor allem durch hemmende Faktoren, wie das biogene Amin Dopamin, reguliert werden. Für somatotrope Zellen gibt es auch ein hemmendes Steuerhormon (Release-Inhibiting-Hormon), das Somatostatin (7).

Hypothalamus		Adenohypophyse		Zielgewebe	Hormone
–	+	Hormone	Zelltyp		
Dopamin	Prolaktin releasing factors →	Prolaktin	Mammotrope Zellen	Brustdrüse	
Somatostatin	GHRH →	GH	Somatotrope Zellen	Skelettmuskulatur, Knochen, Knorpel, Leber	
Somatostatin	CRH →	ACTH	Kortikotrope Zellen	Nebennierenrinde	Glukokortikoide Mineralokortikoide Sexualhormone
Somatostatin	TRH →	TSH	Thyrotrope Zellen	Schilddrüse	T3, T4
	GnRH →	FSH LH	Gonadotrope Zellen	Ovar Hoden	Östrogene Progesteron Androgene

Tabelle 1: Steuerhormone des Hypothalamus und Hormone der Adenohypophyse (7)

### 3.1.1 Releasing-Hormone

Die Neurone der kleinzelligen Kerngebiete des Hypothalamus produzieren Peptidhormone, die durch proteolytische Spaltung aus langen Vorläufermolekülen entstehen. Sie werden pulsatil, in jeweils typischen Abständen und mit einer für das jeweilige Hormon spezifischen tageszeitlichen Rhythmik sezerniert (2).

Folgende vier Releasing-Hormone werden unterschieden:

- Corticoliberin (CRH): Es wird vor allem in stressfreien Zeiten sezerniert. Die höchste Abgabe findet in den frühen Morgenstunden statt.
- Gonadotropin-releasing Hormon (GnRH): Wird pulsatil im Abstand von etwa zwei Stunden beim Mann und bei der Frau zwischen 90 Minuten und einigen Stunden (hängt vom Menstruationszyklus ab) ausgeschüttet.
- Somatoliberin (GHRH): Eine geringe basale Sekretion findet immer statt, die Pulse sind nachts am höchsten.
- Thyroliberin (TRH): Es steigt vor allem am Abend an und erreicht zwischen Mitternacht und den frühen Morgenstunden den Gipfel (2,7).

### 3.1.2 Release-Inhibiting-Hormone

Den oben angeführten vier Releasing-Hormonen stehen halb so viele Release-Inhibiting-Hormone gegenüber:

- Somatostatin: Es hemmt die Freisetzung von Wachstumshormonen, TSH und ACTH aus der Adenohypophyse. Der Hypothalamus ist nicht der einzige Bildungsort, es wird zum Beispiel auch in den D-Zellen des Pankreas (hemmt Freisetzung von Glukagon und Insulin), im Magenantrum (hemmt Gastrin- und damit die HCl-Sekretion) und im Darm (Motilitätshemmung) gebildet (2,7).
- Prolaktin-release-Inhibiting-Hormon (PIH): Es wirkt wie Dopamin und hemmt in weiterer Folge die Sekretion und Synthese von Prolaktin (= short-loop-feedback) (2).

### 3.2 Die hypothalamischen Effektorhormone

ADH und Oxytocin werden in den Zellkörpern der großzelligen Kerngebiete des Hypothalamus aus ähnlichen Vorläuferpeptiden abgespalten und können sowohl zentral, als auch peripher wirken (2).

Die zentrale Wirkung findet direkt im Interstitium des Hypothalamus statt. Hier sind ADH und Oxytocin für die Feinregulation neuroendokriner Prozesse und das emotionale und soziale Verhalten mitverantwortlich. Diese Hormone spielen auch bei Stressreaktionen eine wichtige Rolle. ADH fördert negative Gefühle wie Angst, Stress und Aggression, wohingegen Oxytocin Angst und Stress vermindert. Oxytocin nimmt Einfluss auf die sozialen Kontakte, die Paarbildung und die mütterliche Fürsorge (2).

Der Teil, der nicht für die zentrale Wirkung vorgesehen ist, wird über Axone in die Neurohypophyse transportiert und wird von dort über das Kapillarnetz der Arteria hypophysialis inferior an den Blutkreislauf abgegeben (2).

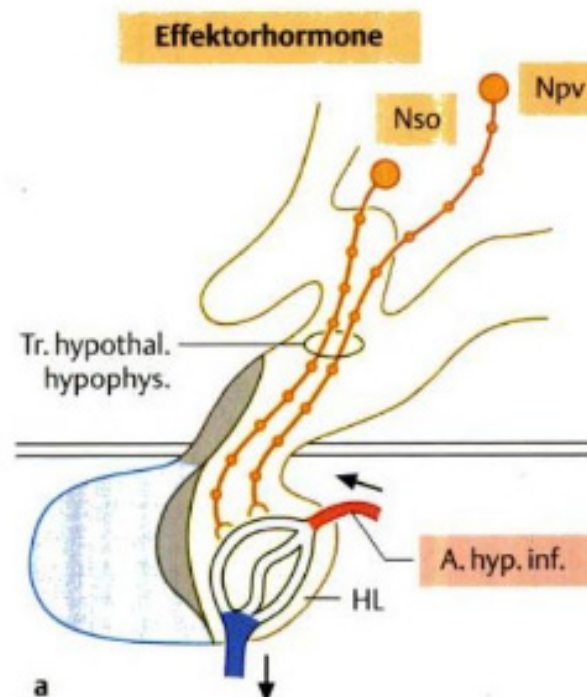


Abbildung 4: Bildungs- und Sekretionsorte der Effektorhormone (7)

## 4 Das Hypothalamus-Hypophysen-System

Durch das hypothalamisch-hypophysäre System sind das zentrale Nervensystem und das endokrine System perfekt verknüpft. Diese Verknüpfung ist notwendig, damit die Aufrechterhaltung des inneren Milieus, die Fortpflanzung, das Wachstum und viele andere Funktionen im menschlichen Körper überhaupt funktionieren. Die Hypophyse wird vom Hypothalamus kontrolliert und schüttet eine Vielzahl von Hormonen aus, die, wie bereits erwähnt, direkt auf Effektorgane wirken (= nicht-glandotrope Hormone oder Effektorhormone) oder endokrine Drüsen zur Produktion von Hormonen stimulieren (= glandotrope Hormone) (2).

### 4.1 Rückkopplungsmechanismen

Das Hypothalamus-Hypophysen-Zielorgan-System kommuniziert auf mehreren Ebenen mittels Feedback untereinander. Über ein sogenanntes „short-loop-feedback“ hemmen die glandotropen Hormone wie ACTH, LH, FSH und TSH, die neurosekretorischen Zellen im Hypothalamus. Im Sinne einer negativen Rückkopplung inhibieren die Effektorhormone der Zielorgane wie Sexualhormone, T3 und T4, etc. über ein „long-loop-feedback“ die Hormonausschüttung in der Hypophyse sowie eine Ebenen höher im Hypothalamus (2).

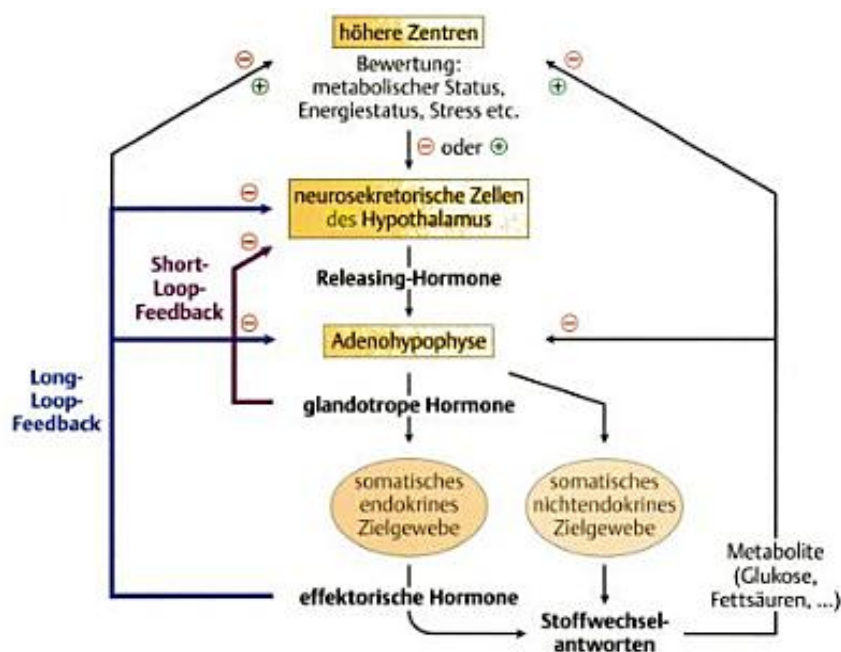


Abbildung 5: Rückkopplungsmechanismen (2)

## **5 Das Schädel-Hirn-Trauma**

### **5.1 Definition**

Unter einem Schädel-Hirn-Trauma versteht man eine Gewalteinwirkung auf den Kopf, die je nach Ausmaß der Kräfte zu Verletzungen von Kopfschwarte, Kalotte und Gehirn führen kann (13).

### **5.2 Inzidenz und Ursachen**

Das Schädel-Hirn-Trauma ist weltweit ein wichtiges Public Health Problem (3).

Es ist die führende Ursache für Tod und Behinderung bei jungen Erwachsenen mit einer Inzidenz von 235 pro 100 000 Personen pro Jahr, laut einer Studie mit Daten aus 14 Zentren aus Deutschland und Österreich (14).

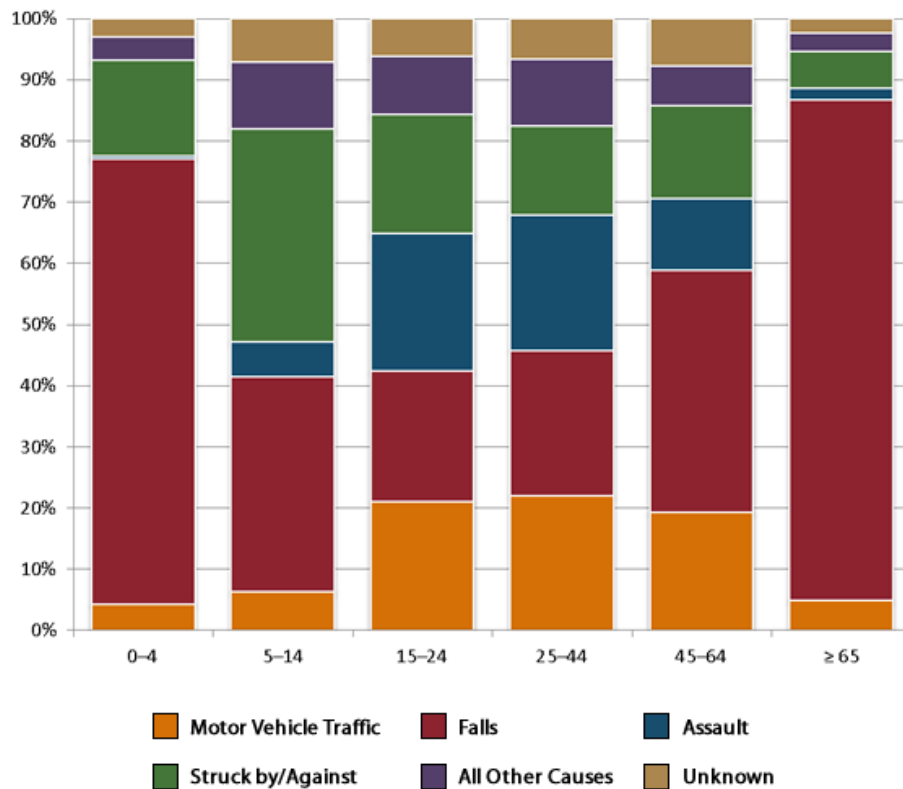
In Österreich erleiden ca. 2000 Personen pro Jahr ein schweres Schädel-Hirn-Trauma (15).

Die Inzidenz zeigt eine dreigipfelige Altersverteilung:

- frühe Kindheit
- junge Erwachsene zwischen 20 – 30 Jahren (höchste Inzidenz)
- Senioren > 75 Jahren (13,16)

In der Gruppe der Kinder und Senioren überwiegen Stürze als Ursache des Schädel-Hirn-Traumas. Wohingegen Verkehrsunfälle gefolgt von Gewaltdelikten die Hauptursachen eines Schädel-Hirn-Traumas bei jungen Erwachsenen darstellen und dies vor allem bei jungen Männern (16).

Die Centers for Disease Control and Prevention veröffentlichten eine Übersicht der Schädel-Hirn-Trauma-Patientinnen und -Patienten in Notaufnahmen der United States of America aus den Jahren 2006 – 2010. Hier sieht man die Verteilung der unterschiedlichen Altersgruppen und Verletzungsursachen sehr gut:



**Abbildung 6: Verteilung nach Altersgruppen und Verletzungsmechanismen der SHT-Patientinnen und -Patienten in den Notaufnahmen der U.S., 2006 – 2010 (17)**

## **5.3 Pathogenese**

Das Schädel-Hirn-Trauma hat einen primären und einen sekundären Schädigungsmechanismus zur Folge:

### **5.3.1 Die primäre Gehirnschädigung**

Hierbei handelt es sich um Verletzungen, die innerhalb von Millisekunden entstehen und sich aufgrund der direkten Krafteinwirkung auf das Parenchym ergeben (z.B. der Parenchymschaden unter einer Impressionsfraktur) (18,19). Diese primären Schäden weisen eine schlechte Heilungstendenz auf (19).

### **5.3.2 Die sekundäre Gehirnschädigung**

Die sekundäre Schädigung ist die Folge von Prozessen, die durch die primäre Traumaursache in Gang gesetzt wurden (19).

Faktoren, die die Prognose von sekundären Hirnschädigungen bestimmen, sind:

- Raumforderungen durch intrakranielle Blutungen
- Hypoxie
- Hypotonie
- zelluläre Mechanismen (19)

#### **5.3.2.1 Raumforderungen**

In der Schädelhöhle befindet sich das Gehirn, Blut und Liquor. Wenn es zu einer Raumforderung durch eine intrakranielle Blutung, ein Hirnödem etc. kommt, muss eine andere Struktur abweichen. Zuerst werden der Liquor und das Blutvolumen durch eine Verschiebung nach extrakranial vermindert, wenn diese Kompensationsmechanismen erschöpft sind, steigt der intrakranielle Druck (ICP) an und das Gehirn wird dadurch mechanisch verdrängt. Diese Verdrängung kann bis zur Einklemmung (Herniation) im Foramen magnum führen (18,19).

### **5.3.2.2 Hypoxie und Hypotonie**

Verschiedene Faktoren können zur Sauerstoffunterversorgung (Hypoxie) des verletzten Gehirns führen, z.B. der erhöhte ICP, ein verringerter Sauerstofftransport zum geschädigtem Hirnareal, kardiorespiratorische Instabilität und ein dadurch bedingtes Versagen der Ventilation und Perfusion. Ein verminderter cerebraler Blutfluss (CBF) beeinträchtigt die Versorgung des Gehirns mit lebensnotwendigen Substanzen wie beispielsweise Glukose (19). Aufgrund des steigenden ICP kommt es zu einer kritischen Beeinträchtigung des cerebralen Perfusionsdrucks und in weiterer Folge zu einer globalen cerebralen Ischämie (18).

### **5.3.2.3 Zelluläre Mechanismen**

Durch zelluläre Mechanismen werden schlussendlich Entzündungen und Apoptose-induzierende Kaskaden gestartet (19). Ein SHT führt zu einer sogenannten Exzitotoxizität. Exzitatorische Aminosäuren, wie zum Beispiel Glutamat, führen zu einem Einstrom von Calcium in Neuronen und andere Hirnzellen. Durch den intrazellulären Calciumanstieg werden reaktive Sauerstoffspezies und Stickstoffmonoxid gebildet, die in weiterer Folge zu Zellschäden aufgrund von Lipidperoxidation führen. Dadurch werden immer mehr exzitatorische Aminosäuren und weitere Radikale freigesetzt und eine Kettenreaktion setzt ein (18).

### **5.3.2.4 Das Hirnödem**

Ein Hirnödem kann in ein vasogenes und ein zelluläres (zytotoxisches) Hirnödem unterteilt werden, meist liegt jedoch eine Kombination aus beiden Formen vor (16,18).

## **Vasogenes Hirnödem**

Wenn die Blut-Hirn-Schranke geschädigt wird, wie es zum Beispiel durch ein SHT möglich ist, kommt es zu einer Verschiebung von Flüssigkeit aus dem intravasalen Raum nach extrazellulär ins Hirnparenchym und somit zu einer Volumenzunahme im Gehirn (16,18).

## **Zelluläres Hirnödem**

Ein SHT kann aufgrund einer verringerten Durchblutung zur cerebralen Hypoxie führen. Hypoxische Zustände inhibieren die oxidative Phosphorylierung, weshalb weniger ATP (Adenosintriphosphat) zur Verfügung steht (16). Es kommt zu einer Beeinträchtigung der ATP-abhängigen  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Pumpe und folglich zu einer erhöhten intrazellulären Natrium-Konzentration sowie einem extrazellulären Kaliumanstieg. Der veränderte transzelluläre osmotische Gradienten führt zu einer intrazellulären Wasserzunahme und somit zu einem zellulären Ödem (16,18).

In der Versorgung von SHT-Patientinnen und –Patienten sollte es das Ziel sein, diese pathophysiologischen Prozesse, die das Hirn noch weiter schädigen, zu erkennen, zu stoppen bzw. abzuschwächen (19).

## **5.4 Einteilung des Schädel-Hirn-Traumas**

Man unterscheidet zwischen einem offenen (sobald die Dura eröffnet wurde) und einem geschlossenen Schädel-Hirn-Trauma (16). Blutungen kann man in intrakranielle extracerebrale Raumforderungen und in intrakranielle intracerebrale Raumforderungen gliedern.

### **5.4.1 Intrakranielle extracerebrale Blutungen**

#### **5.4.1.1 Das Epiduralhämatom (EDH)**

Epiduralhämatome entstehen zwischen der harten Hirnhaut (Dura mater) und der Kalotte (13).

## Ätiologie und Pathogenese

Durch Traumen, die eine temporale oder temporo-parietale Fraktur zur Folge haben, kommt es oft zu arteriellen Blutungen aus der Arteria meningea media. Der Druck der arteriellen Blutung reicht aus, dass sich die Dura mater vom Knochen ablösen kann und so eine Raumforderung im Epiduralraum entsteht (19). Es kann auch vorkommen, dass Blutungen aus den Venae meningeeae mediae, aus dem Frakturspalt (Venae diploicae) oder aus dem Sinus durae matris zu einem Epiduralhämatom führen (16). Typische Traumen, die ein EDH zur Folge haben, sind zum Beispiel ein Faustschlag gegen den dünnen Schläfenknochen (19).

## Klinik

Klassisch ist ein initialer Bewusstseinsverlust mit einem darauf folgenden freien Intervall (sogenanntes „luzides Intervall“). Auf ein mehrstündiges waches Intervall folgt danach wieder eine Bewusstlosigkeit mit neurologischen Defiziten wie ipsilateraler Mydriasis, kontralateraler Hemiparese, Krampfanfällen und fokalneurologische Defizite. Diese typische Klinik tritt allerdings nur in 10 – 25% der Fälle auf (13,16). Ein EDH wird meistens innerhalb von 4 – 8 Stunden nach dem ursächlichen Trauma symptomatisch (13). Das Gehirn selbst ist oft nur gering verletzt, die Hauptgefahr geht von dem sich vergrößernden Hämatom aus, das eine Raumforderung bis hin zur Herniation nach sich ziehen kann (19).

## Bildgebung

In der cranialen Computertomographie (CCT) zeigt sich eine charakteristische bikonvexe hyperdense Läsion, die direkt an die Kalotte angrenzt, meist temporal (ca. 75%) oder frontal (ca. 11%) lokalisiert (13,16).

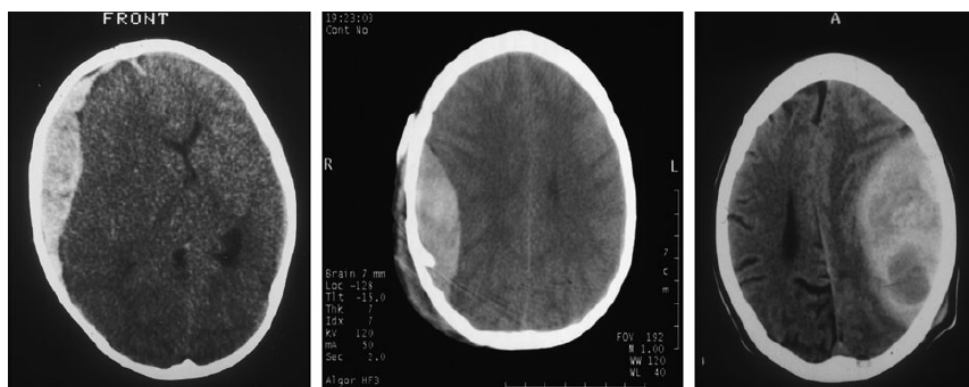


Abbildung 7: CCT eines Epiduralhämatoms (20)

### **5.4.1.2 Das Subduralhämatom (SDH)**

Ein Subduralhämatom befindet sich zwischen der Dura mater und der Arachnoidea (13,19). Es wird zwischen einem akuten und einem chronischen Subduralhämatom unterschieden (16).

#### **5.4.1.2.1 Akutes Subduralhämatom**

##### **Ätiologie und Pathogenese**

Durch eine größere Gewalteinwirkung auf den Kopf mit Be- und Entschleunigungstraumen kann es zum Zerreißen der Brückenvenen (Venae pontis) kommen, dies ist in ca. 25% der Fälle. Ebenso kommt es bei ca. 75% der Fälle zu Einrissen kleiner Gefäße der Hirnoberfläche. Diese Verletzungen führen zur Ausbildung eines Subduralhämatoms und sind oft auch mit intracerebralen Blutungen und Parenchymschäden assoziiert (13,16).

##### **Klinik**

Die Größe des SDH entscheidet über die Ausprägung der Klinik. Zwischen einem asymptomatischen Patienten bis hin zur Bewusstlosigkeit ist grundsätzlich alles möglich. Ein freies Intervall, wie beim EDH, wird selten beschrieben (13,16).

##### **Bildgebung**

In der cranialen Computertomographie sieht man eine sichelförmige, meist über die gesamte Konvexität verteilte, hyperdense Läsion (16).

#### **5.4.1.2.2 Chronisches Subduralhämatom**

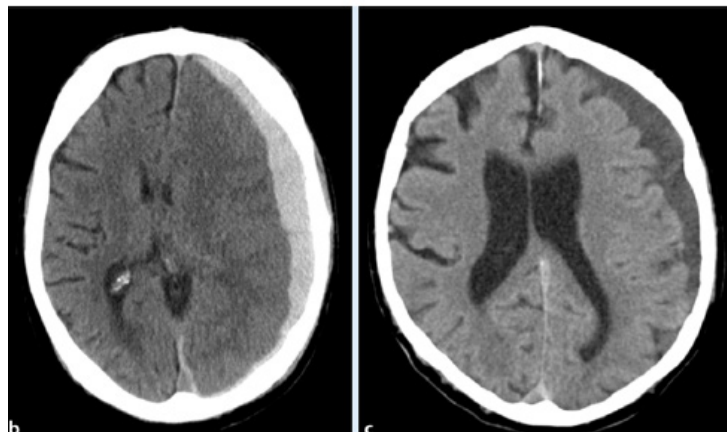
Ein chronisches SDH kann sich innerhalb von Wochen nach einem Bagateltrauma bilden. Typischerweise tritt es bei älteren Menschen und/oder Personen mit gerinnungshemmender Medikation auf. Es wird angenommen, dass durch Fibroblasten Neomembranen gebildet werden und die dort eingewachsenen Gefäße immer wieder einbluten. Der Abbau der Blutgerinnsel führt zur Verflüssigung und somit Größenzunahme des chronischen SDH (16).

#### **Klinik**

Weil das chronische SDH nur langsam an Größe zunimmt, werden Patientinnen und Patienten oft erst nach ca. sechs bis acht Wochen mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, Sprachproblemen, Müdigkeit und neurologischen Defiziten (Hemiparese, Krampfanfälle) vorstellig (16,19).

#### **Bildgebung**

Im Unterschied zum akuten SDH kann man beim chronischen SDH eine sichelförmige, hypodense Raumforderung sehen (16).



**Abbildung 8: CCT eines akuten SDH (links) und eines chronischen SDH (rechts) (16)**

## **5.4.2 Intrakranielle intracerebrale Blutungen**

### **5.4.2.1 Kontusionsblutungen**

Durch Traumata des Gehirns kann es zu Prellungen und zu intracerebralen Blutungen kommen (19).

#### **Ätiologie und Pathogenese**

Kontusionsblutungen entwickeln sich aufgrund eines direkten Aufpralls der Hirnrinde auf die Kalotte („Coup“-Blutung). Durch die daraus folgenden Bewegungen des Gehirns entstehen „Contre-Coup“-Blutungen auf der entgegengesetzten Seite des Aufprallpunktes. Kontusionsblutungen sind meistens fronto- oder temporobasal lokalisiert (1,16).

#### **Klinik**

Die neurologischen Symptome hängen von der Lokalisation und der Größe der Blutung ab (16).

#### **Bildgebung**

In der CCT ist eine hyperdense Raumforderung im Parenchym zu finden, die innerhalb kurzer Zeit beträchtlich an Größe zunehmen kann (16).

### **5.4.2.2 Die traumatische Subarachnoidalblutung (tSAB)**

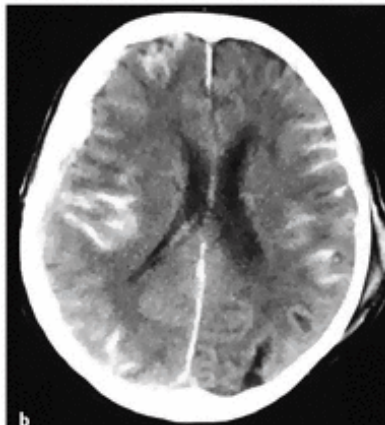
Die SAB befindet sich unter der Arachnoidea, wo sehr viele Blutgefäße liegen, und breitet sich direkt auf der Gehirnoberfläche aus (19).

#### **Ätiologie und Pathogenese**

Diese Form der Blutung wird oft mit geplatzten Aneurysmen assoziiert, sie kann aber auch in Folge eines Traumas auftreten. Die tSAB gibt Hinweis auf eine potenzielle schwerwiegende Hirnschädigung und erhöht das Risiko für gleichzeitig vorliegende andere Raumforderungen (ca. 44% der tSAB-Betroffenen entwickeln auch ein SDH) (19).

## **Bildgebung**

In der Computertomographie findet man die tSAB typischerweise an der Konvexität der Großhirnhemisphären vor, hyperdense Blutungen füllen hier die Hirnsulci aus. Im Normalfall bleiben die basalen Zisternen frei. Bei ausgedehnten traumatischen Subarachnoidalblutungen können jedoch auch die basalen Zisternen mit Blut gefüllt sein, ähnlich wie man es bei der aneurysmatischen SAB sehen kann. Nach zwei bis drei Tagen ist die tSAB im CT nicht mehr nachweisbar (die aneurysmatische SAB bleibt bis zu zehn Tage im CT sichtbar) (21).



**Abbildung 9: CCT einer tSAB und zusätzliches schmales SDH rechts frontal (21)**

### **5.4.2.3 Diffuse axonale Schädigung**

#### **Ätiologie und Pathogenese**

Hier treten Scherkräften aufgrund von Be- und Entschleunigungstraumata des Hirns auf, die zu Schäden von Axonen und deren Myelinscheiden führen. Diese Verletzungen entstehen bei Hochgeschwindigkeitsunfällen mit einwirkenden Rotationskräften auf den Schädel (16,18).

#### **Klinik**

Betroffene sind meist tief bewusstlos und haben eine ungünstige Prognose (1,16).

#### **Bildgebung**

In der cranialen Computertomographie erkennt man keine Raumforderung. Erst in der Magnetresonanztomographie (MRT) sind petechiale Einblutungen im Corpus callosum, im Hirnstamm, im Thalamus und im Marklager zu finden (16).

### 5.4.3 Glasgow Coma Scale (GCS)

Mit Hilfe der Glasgow Coma Scale kann man ein SHT in drei Schweregrade unterteilen. Hierbei werden die motorische Reaktion, die Augenöffnung und die verbalen Antworten der Patientinnen und Patienten überprüft und so der Bewusstseinszustand beurteilt (16). Die Mindestpunktzahl beträgt drei Punkte, 15 Punkte sind maximal zu erreichen.

Augenöffnung	spontan	4 Punkte
	auf Ansprache	3 Punkte
	auf Schmerzreiz	2 Punkte
	keine Reaktion	1 Punkt
Verbale Antwort	orientiert	5 Punkte
	verwirrt	4 Punkte
	einzelne Worte	3 Punkte
	einzelne Laute	2 Punkte
	keine	1 Punkt
Motorische Reaktion	gezielt auf Aufforderung	6 Punkte
	gezielt auf Schmerzreiz	5 Punkte
	ungezielt auf Schmerzreiz	4 Punkte
	Beugesynergismen auf Schmerz	3 Punkte
	Strecksynergismen auf Schmerz	2 Punkte
	keine	1 Punkt

**Tabelle 2: Glasgow Coma Scale (16)**

Folgende drei Schweregrade werden beim Schädel-Hirn-Trauma unterschieden:

- mildes SHT (GCS 13 – 15)
- moderates/mittelschweres SHT (GCS 9 – 12)
- schweres SHT (GCS ≤ 8) (16)

Andere Einteilungen wie Commotio, Contusio oder Compressio, sind nicht mehr gebräuchlich (16).

#### 5.4.4 Glasgow Outcome Scale (GOS)

Des Weiteren kann mit der Glasgow Outcome Scale die Prognose hinsichtlich Mortalität und Outcome abgeschätzt werden (16). Hierbei werden fünf Kategorien unterschieden:

1	gute Erholung	Wiederaufnahme normaler Aktivitäten möglich, leichte Schädigung mit geringen neurologischen und psychologischen Defiziten
2	mäßige Behinderung	keine Hilfsbedürftigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens, jedoch Defizite wie Dysphasie, Hemiparese, Ataxie, Beeinträchtigung der intellektuellen Leistung, Gedächtnisstörungen und Persönlichkeitsveränderungen
3	schwere Behinderung	dauerhafte Hilfsbedürftigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens
4	persistierender vegetativer Zustand	schwerste Schädigung (apallisches Syndrom), keine kortikalen Funktionen
5	Tod	schwerste Schädigung mit Todesfolge

**Tabelle 3: Glasgow Outcome Scale (22)**

Ungefähr zwei Drittel der Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines schweren SHTs versterben und danach autopsiert werden, haben strukturelle Schäden im Hypothalamus, im Hypophysenstiel und/oder in der Hypophyse (9). Überlebende eines Schädel-Hirn-Traumas leiden sehr oft an chronischen körperlichen und psychischen Einschränkungen. Diese Patientinnen und Patienten haben ein beträchtliches Risiko an einer chronischen Hypophyseninsuffizienz zu erkranken (14).

Im Anbetracht der Tatsache, dass die endokrinen Achsen eine wichtige Rolle bei der Antwort auf Stress und bei neuronalen Reparaturprozessen spielen und die Konsequenzen neuroendokrinen Dysfunktionen auf kognitive, emotionale und körperliche Funktionen erheblich sein können, ist die Intaktheit dieses Systems essentiell für die optimale neurologische Erholung nach einem SHT (4).

## **6 Die traumatisch induzierte Hypophyseninsuffizienz**

### **6.1 Geschichte**

Der erste dokumentierte Fall einer Hypophyseninsuffizienz infolge eines Schädel-Hirn-Traumas wurde bereits 1918 publiziert (5). Seit den 1970-er Jahren sind zahlreiche Fallberichte veröffentlicht worden, die sowohl Beispiele für eine anteriore als auch für eine posteriore Hypophyseninsuffizienz zeigten (11).

Schon 1986 wurde der klassische Patient einer traumatisch induzierten Hypophyseninsuffizienz beschrieben. Laut Literaturrecherchen von damals vorliegenden Fallberichten handelt es sich typischerweise um einen jungen Mann mit schwerem SHT, der sich innerhalb von Monaten bis Jahren nach dem Unfall mit endokrinologischen Symptomen wie Gewichtsverlust, Schwäche, Impotenz, Diabetes insipidus etc., präsentiert. Diese Symptome wurden oft Depressionen oder dem „Postconcussion Syndrom“ mit unzureichender Behandlung zugeschrieben. Bereits 1986 empfahlen die Autoren Edwards und Clark, dass Patientinnen und Patienten mit schweren Kopfverletzungen, besonders mit Schädelbasisfrakturen oder Diabetes insipidus, auf endokrine Dysfunktion gescreent und die Hypophysenfunktion überprüft werden sollte (23).

Obwohl bereits seit einem Jahrhundert bekannt ist, dass ein Schädel-Hirn-Trauma die Ursache eines Hypopituitarismus sein kann, hat erst das letzte Jahrzehnt zu einem besseren Verständnis dieser Traumafolge beigetragen (11).

### **6.2 Häufigkeit**

Das Schädel-Hirn-Trauma wird generell als eine seltene Ursache einer Hypophyseninsuffizienz betrachtet, dennoch konnte eine steigende Prävalenz von neuroendokrinen Dysfunktionen bei Patientinnen und Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma in den letzten Jahren in retrospektiven und prospektiven Studien dokumentiert werden. Eine Meta-Analyse von 1015 SHT-Patientinnen und -Patienten zeigte eine Prävalenz eines Hypopituitarismus von 16,8% bei leichtem, 10,9% bei moderatem und 35,3% bei schwerem Schädel-Hirn-Trauma (3).

Eine chronische Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz besteht in 25 – 40% der Fälle eines mittelschweren und schweren Schädel-Hirn-Traumas 6 – 12 Monate nach dem Trauma. Meistens sind die somatotrope Achse mit Wachstumshormonstörungen (durchschnittlich 15 – 18% der Patientinnen und Patienten) und die gonadotrope Achse mit Hypogonadismus (durchschnittlich 14% der Patientinnen und Patienten) betroffen. Im Gegensatz dazu treten corticotrope Störungen (8% der Fälle), thyrotrope Störungen (5% der Fälle) und posteriore Hypophyseninsuffizienzen mit einem permanenten Diabetes insipidus (2% der Fälle) wesentlich seltener auf. Diese Prozentsätze sind nahezu in allen Studien gleich und lassen auf eine sehr vulnerable somatotrope und gonadotrope Achse schließen (11).

### **6.3 Ätiologie**

Eine Evidenz, die die vaskuläre Ätiologie des chronischen Hypopituitarismus unterstützt, ist das Muster des hormonellen Verlustes. Die somatotrope und gonadotrope Achse scheinen am anfälligsten für eine Dysfunktion nach einem Schädel-Hirn-Trauma zu sein. Die somatotrope Achse liegt primär im lateralen Teil des Vorderlappens. Die gonadotrope Achse liegt verstreut über die Pars distalis und sie ist die Hauptzellgruppe in der Pars tuberalis. Diese zelluläre Verteilung stimmt mit dem Zufluss der langen hypophysealen Portalgefäße überein. Infarkte in diesen lateralen und peripheren Versorgungsgebieten der Drüse betreffen vor allem somatotrope und gonadotrope Zellen (11).

Corticotrope Zellen finden sich überwiegend in dem zentralen Teil und der Pars intermedia. Thyreotrope Zellen gruppieren sich in der anteromedialen Region der Drüse, die weniger anfällig ist, weil sie von den kurzen Portalgefäßen versorgt wird (11).

## **6.4 Mögliche Pathogenese und Pathophysiologie**

Die genaue Pathogenese konnte noch nicht restlos geklärt werden. Mittlerweile ist bekannt, dass die Insuffizienz der Hypophyse nicht vom Schweregrad der Beeinträchtigung des neurologischen Status nach einem Schädel-Hirn-Trauma abhängt. Direkte Schädigungen der Hypothalamus-Hypophysen-Region, wie Mikrohämmorrhagien, haben eine hohe Inzidenz einer Hypophyseninsuffizienz zur Folge. Schädigungen in diesen Hirnregionen können deshalb auch eine sehr frühe Diagnose von neuroendokrinen Entgleisungen bewirken (24).

Die Pathophysiologie des Schädel-Hirn-Traumas ist komplex, es besteht eine große Varietät in der Ausprägung des Schweregrades, der Verletzungsmechanismen, der Hirnschädigungen und der Verteilung über alle Altersklassen. Es ist zusätzlich möglich, dass manche Patientinnen und Patienten eine vorbestimmte Anfälligkeit für eine Insuffizienz der Hypophyse nach SHT haben (11).

Vier mögliche pathophysiologische Mechanismen werden diskutiert:

- der primäre Hirnschaden durch das Trauma
- sekundäre Hirnschädigungen (z.B. durch Hypotonie und Hypoxie)
- der Stress der akuten Erkrankung („critical illness“)
- transiente medikamentöse Effekte (11)

Jeder dieser Mechanismen scheint eine wichtige Rolle zu spielen. Einzelne Faktoren und die Kombination aus mehreren Faktoren bestimmen welche hormonellen Achsen betroffen sind, die Schwere der Dysfunktion, den zeitlichen Verlauf und die mögliche Reversibilität (11).

### **6.4.1 Der primäre Gehirnschaden**

Die Hypophyse ist durch ihre anatomische Lage empfindlich gegenüber Traumata. Aufgrund ihrer Lokalisation in der knöchernen Schädelbasis, der Begrenzung durch das Diaphragma sellae und der Verbindung über das Infundibulum mit dem Hypothalamus hat sie nicht die Möglichkeit auszuweichen. Schädelbasisfrakturen sowie Rotations- und Scherverletzungen des Hirnstammes und der Hypothalamus-Hypophysen-Achse können direkt die Hypophyse, den Hypothalamus oder das Infundibulum verletzen (11).

### **6.4.2 Der sekundäre Gehirnschaden**

Auf das Trauma folgende Blutungen in die Sella turcica oder direkt in der Drüse komprimieren und schädigen die Hypophyse weiter. Zusätzlich können sekundäre Insulte aufgrund von Hypotonie, Hypoxie, Anämie und Hirnschwellung auftreten. Diese sekundären Insulte können zu Ischämien in der Hypophyse führen, ähnlich wie beim postpartalen Sheehan-Syndrom (11).

### **6.4.3 „Critical illness“**

Einige Studien und Reviews haben gezeigt, dass der Stress einer akuten Erkrankung umfassende Auswirkungen auf die Funktionen aller hormonellen Achsen der Hypophyse haben kann. Als Beispiel dafür wäre der Mangel an T3 zu nennen („sick euthyroid syndrome“), der üblicherweise bei kritisch kranken Menschen auftritt. Auch der Testosteronspiegel im Serum von kritisch kranken Männern sinkt einheitlich abrupt ab. Es bleibt unklar, ob diese Effekte entweder gesundheitsschädlich oder eine Antwort der Adaption auf den Stress einer akuten Erkrankung sind (11).

#### 6.4.4 Medikamentöse Effekte

Der Einfluss von Medikamenten, wie z.B. Vasopressoren, und die Antwort des Immunsystems auf ausgedehnte Traumata verkomplizieren den dynamischen pathophysiologischen Prozess zusätzlich (11).

Wichtig für das Grundverständnis zu wissen ist, dass eine Hypophyseninsuffizienz nach einem Schädel-Hirn-Trauma Einfluss auf die Erholung des Gehirns hat. Es wurde gezeigt, dass die meisten Hormone der Hypophyse wichtige cerebrale Effekte besitzen. Sie beeinflussen nicht nur die Gehirnentwicklung, sondern sind auch für eine normale Funktion des Gehirns und an Reparaturvorgängen und Erholung des Gehirns beteiligt. Man hat zum Beispiel herausgefunden, dass GH- und IGF-Rezeptoren (IGF-1) weit verbreitet im Gehirn vorkommen. GH ist direkt involviert bei der vaskulären Reaktivität, beim Gefäßtonus und bei ZNS-Reparaturprozessen nach hypoxischem Hirnschaden. IGF-1 scheint ein wichtiger Faktor der Myelinisierung und Re-Myelinisierung zu sein. Außerdem bietet er einen vorbeugenden Schutz vor einer Demyelinisierung und schützt die Oligodendrozyten von der TNF- $\alpha$  (Tumornekrosefaktor) induzierten Apoptose. Aus diesem Grund haben akute Beeinträchtigungen der hormonellen Funktion schädlichen Einfluss auf die frühen neuroprotektiven Mechanismen und Reparaturprozesse nach einem Schädel-Hirn-Trauma (11).

Bei einigen Patientinnen und Patienten ist die Hypophyseninsuffizienz in weiterer Folge reversibel, andere leiden an einer chronischen Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität. Die Zahlen und Risikofaktoren einer akuten und chronischen Hypophyseninsuffizienz sind in zahlreichen aktuellen Studien gut dokumentiert und das klinische Verständnis der Pathophysiologie sowie das Wissen über die positive Beeinflussung dieser Verletzung hat in den letzten Jahren dramatisch zugenommen. Trotzdem bleibt die genaue Pathophysiologie dahinter nach wie vor unklar (11).

## **6.5 Prädiktive Faktoren**

In mehreren Studien wurden prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer chronischen Hypophyseninsuffizienz nachgewiesen, dazu gehören ein schweres SHT und ein erhöhter ICP, diffuse axonale Schädigung, Schädelbasisfrakturen und ein fortgeschrittenes Alter der Betroffenen. Zusätzlich wird vermutet, dass der Grad des Schädel-Hirn-Traumas, diagnostiziert anhand eines Akut-CTs (diffuse Hirnschwellung, intracerebrale Hämatomate oder multiple Kontusionen) der stärkste prädiktive Faktor zu sein scheint (11).

Direkte Schädigungen der Hypothalamus-Hypophysen-Region haben, wie bereits oben erwähnt, eine hohe Inzidenz eines Hypopituitarismus zur Folge (24).

Daten aus einer retrospektiven Studie mit 166 SHT-Patientinnen und Patienten zeigten, dass posttraumatische Krampfanfälle, intrakranielle Blutungen, petechiale Hirneinblutungen und fokale kortikale Kontusionen mit einem erhöhten Risiko für eine zentrale Nebenniereninsuffizienz assoziiert sind (25).

Ein traumatisch induzierter Hypopituitarismus betrifft oft Patientinnen und Patienten, die bereits ein oder mehrere Schädel-Hirn-Traumata erlitten haben und an dessen Folgen leiden (26).

Zu erwähnen bleibt jedoch, dass kein schweres SHT erforderlich ist um einen chronischen Hypopituitarismus auszulösen, viele Studien haben chronische Endokrinopathien auch nach leichten Schädel-Hirn-Traumata gezeigt. Interessanterweise scheinen wiederholte leichte Schädel-Hirn-Traumata, wie sie bei diversen Kontaktsportarten (z.B. beim Boxen) vorkommen, eine höhere Inzidenz von Hypophyseninsuffizienzen, vor allem GH-Mangel, nach sich zu ziehen (11). Zu den Risikogruppen für einen traumatisch bedingten Hypopituitarismus zählen ebenfalls Patientinnen und Patienten mit einer SAB (24).

## **6.6 Allgemeine Symptome**

Die größte Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Überlebenden eines Schädel-Hirn-Traumas besteht in Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Depressionen, Angst, Erschöpfung, Müdigkeit und Verlust der emotionalen Zufriedenheit. Diese Beschwerden geben auch Patientinnen und Patienten an, die an einer chronischen Hypophyseninsuffizienz mit Wachstumshormonmangel, Nebenniereninsuffizienz, Hypogonadismus und Hypothyroidismus leiden. Demzufolge wird vermutet, dass einige SHT-Patientinnen und -Patienten an unbehandelten Endokrinopathien, vor allem Wachstumshormonmangel, leiden. Dieser Hormonmangel könnte ein ausschlaggebender Grund für die Beeinträchtigung der Lebensqualität nach dem Trauma sein (11).

### **6.6.1 Das leichte SHT und der posttraumatische Hypopituitarismus**

Symptome eines leichten Schädel-Hirn-Traumas können ausgesprochen unterschiedlich sein und es ist schwierig, sie objektiv zuzuordnen. In einer follow-up Studie wurden die Symptome eines leichten Schädel-Hirn-Traumas in drei Kategorien unterteilt:

- Affektive Symptome wie Ängstlichkeit, Reizbarkeit, Wut, Depression und verändertes Sozialverhalten
- Kognitive Symptome wie Konzentrationsstörungen, verlangsamte Verarbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnisverlust, Ermüdbarkeit und veränderte Problemlösungsstrategien
- Körperliche Symptome wie Kopfschmerzen, Schlafprobleme, Schwindel, Übelkeit, Verschwommensehen, Licht- und Lärmempfindlichkeit (27)

Viele Symptome eines leichten Schädel-Hirn-Traumas könnten aber auch die Ursache einer posttraumatischen Hypophyseninsuffizienz sein. Obwohl es derzeit keine großen Studien zur Inzidenz eines Hypopituitarismus nach leichtem SHT gibt, haben einige Screening-Untersuchungen aufgezeigt, dass die Zahl der Betroffenen wahrscheinlich nicht unerheblich ist (24).

### **6.6.2 Das mittelschwere und schwere SHT und der Hypopituitarismus**

Störungen der Neurohypophysen-Funktion nach mittelschwerem und schwerem SHT sind ebenfalls verbreitet. Ein Diabetes insipidus kann in der akuten Phase nach einem SHT bei bis zu 26% der Betroffenen vorkommen. Eine Hyponatriämie aufgrund eines SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) kann ebenfalls auftreten, ist aber typischerweise ein transientes Phänomen in der Frühphase nach einem SHT (28).

Die klinische Manifestation eines Hormonmangels aufgrund einer Hypophyseninsuffizienz kann nur dezent oder sehr offensichtlich ausgeprägt sein. Die Konsequenzen daraus können leicht, schwer oder fatal sein und sie können auch durch Symptome anderer geschädigter Hirnareale maskiert sein (9).

### **6.6.3 Wachstumshormonmangel**

In bis zu 9 – 28% der Fälle zeigt sich ein Wachstumshormonmangel. Durch die laterale Lokalisation der somatotropen Zellen und ihrer Prädisposition zur vaskulären Insuffizienz, Verletzungen des Hypophysenstiels oder Anoxie kann der relativ hohe Anteil an posttraumatischen GH-Mangel zumindest teilweise erklärt werden (4).

Grundsätzlich sind zwei wesentliche zelluläre Wirkungen des Wachstumshormons zu unterscheiden:

- Anabole Wirkung (postnatal)
- Metabolische Wirkung (2)

### **Anabole Wirkung:**

- Skelett: Im Wachstum werden die Proliferation und Reifung von Chondrozyten in den Wachstumszonen der Röhrenknochen indirekt über IGFs und direkt über GH gefördert. Auch Osteoblasten und Osteoklasten werden stimuliert und die Tätigkeit der beiden Zelltypen dahingehend beeinflusst, dass eine positive Knochenbilanz entsteht und der Knochen auf mechanische Belastungen umgebaut werden kann. Das Längenwachstum endet schließlich mit der Pubertät, wohingegen die Regulation der Knochendichte lebenslang stattfindet.
- Muskulatur: Wachstumshormone beeinflussen über IGF die Zunahme der Muskelmasse, weshalb GH auch in der Dopingszene eingesetzt wird.
- Innere Organe: Das Wachstum der inneren Organe wird über GH gefördert und GH bzw. IGF nehmen auch Einfluss auf Regenerationsprozesse (2).

### **Metabolische Wirkung:**

- Proteinstoffwechsel: Über IGF-1 wird die Aufnahme von Aminosäuren in die Zelle und die Proteinbiosynthese gefördert.
- Kohlenhydratstoffwechsel: GH bewirkt einen Anstieg des Blutzuckers, weil es die Freisetzung von Glukose aus der Leber fördert und die Glukoseverwertung hemmt. Es wirkt hier unabhängig von den IGFs und als Antagonist zum Insulin. Bei Kindern kann ein Wachstumshormonmangel zu Hypoglykämien während Nüchternperioden führen.
- Fettstoffwechsel: GH fördert die Lipolyse und die Verwertung von Fettsäuren. Ein GH-Mangel kann deshalb zu Adipositas führen.
- GH und Stress: Bei akutem Stress bewirkt GH eine erhöhte Lipolyse und somit eine Mobilisierung von Energiereserven. Wenn der Stress jedoch längerfristig besteht, wird durch erhöhte Glukokortikoidspiegel die GH-Sekretion gehemmt, dies kann dann zu Wachstumsstörungen führen (2).

GH stimuliert die Proliferation und Differenzierung von Zellen, beeinflusst die Migration und das Überleben von Neuronen und stimuliert die Entstehung von Neuronen, Astrozyten, endothelialen Zellen und Oligodendrozyten. Ebenso fördert es die Myelinisierung und die neuronale Vernetzung (29).

### **6.6.3.1 Symptome eines Wachstumshormonmangels**

#### **Kinder**

Ein isolierter GH-Mangel bei Kindern ist charakterisiert durch erhöhte Fettleibigkeit, Kleinwuchs und eine Neigung zu Hypoglykämien (9). Ein Minderwuchs, dem meistens eine GHRH-Synthesestörung zugrunde liegt, ist gar nicht so selten und kommt mit einer Zahl von 1:4000 vor. Bei einem normalem Geburtsgewicht und unauffälligem Wachstum bis zum zweiten Lebensjahr zeigen sich danach ein verlangsamter Wachstum und eine Tendenz zu Übergewicht, weil die Hemmung der Lipolyse wegfällt (2).

#### **Erwachsene**

Ein adulter GH-Mangel führt zu zahlreichen metabolischen Störungen, die die Gesundheit und die Lebensqualität wesentlich beeinträchtigen können. Auch das Risiko kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Ereignisse zu erleiden steigt dadurch an. Patientinnen und Patienten mit Hypopituitarismus haben ein um 1,5 – 6,7-fach erhöhtes Risiko an einer vaskulären Erkrankung zu sterben. Ein GH-Mangel bei Erwachsenen führt zu einer erhöhten viszeralen und subkutanen Fetteinlagerung, zu einem erhöhten Risiko für knöchernen Frakturen, zu erhöhten Blutfetten und ist auch mit einer verminderten Lebenserwartung assoziiert. Ein GH-Mangel wird ebenso mit einer beeinträchtigten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und einer reduzierten linksventrikulären Muskelmasse, die eine verminderte Leistungsfähigkeit zur Folge hat, in Verbindung gebracht. Der Mangel an Wachstumshormonen führt daher zu erheblichen Einschränkungen und fortschreitenden medizinischen Problemen bei Patientinnen und Patienten, die an einem chronischen Hypopituitarismus leiden (9).

### 6.6.3.2 Bestimmung eines GH-Mangels

Das Wachstumshormon hat eine kurze Halbwertszeit im Plasma und die Sekretion variiert über den Tag. Deswegen ist es nicht zielführend, den Wachstumshormonspiegel zur Diagnose eines GH-Mangels heranzuziehen. IGF-1 hat eine längere Halbwertszeit und obwohl es für das Screening genutzt wird, ist es als alleiniger Marker nicht sinnvoll, um einen GH-Mangel bei Erwachsenen zu diagnostizieren. Interessanterweise sind niedrige IGF-1-Werte nicht unbedingt mit einem GH-Mangel gleichzusetzen. Der Insulin-Toleranz-Test (ITT) wird genutzt, um Hypoglykämien zu induzieren und dadurch die GH-Sekretion zu fördern. Dieser Test wird als „Gold Standard“ für die GH-Reserve betrachtet, ist aber aufgrund der Gefahr von Hypoglykämien für die Anwendung bei akuten SHT-Patientinnen und Patienten nicht zu empfehlen (4). Der Glukagon-Stimulations-Test (GST) hat eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit und Reliabilität wie der ITT und wird von SHT-Patientinnen und Patienten gut toleriert (29).

Zu beachten gilt ebenfalls, dass die GH-Sekretion bei gesunden übergewichtigen Personen ohne SHT reduziert ist. Obwohl der weit verbreitete diagnostische cut-off-Wert für einen GH-Mangel bei 3ng/ml angesetzt wird, sollte bei adipösen Personen mit einem Body-Mass-Index (BMI)  $>25\text{kg/m}^2$  der Schwellenwert von 1ng/ml verwendet werden (25).

Laut Consensus Guidelines für das Screening von Hypopituitarismus nach SHT aus dem Jahr 2004 wird empfohlen, Provokationstests mittels GHRH in Kombination mit Arginin oder GHRP-6 (Growth-hormone-releasing-peptide-6) durchzuführen. Diese Methode sei die Herangehensweise mit der höchsten Sensitivität und Spezifität (30).

#### **6.6.4 Thyrotropin (TSH)-Mangel**

Ein Hypothyroidismus wurde bei ca. 5% der Patientinnen und Patienten nach einem SHT gefunden (31). Die thyrotropen Zellen der Hypophyse liegen zentral und sind dadurch nicht so anfällig bei Verletzungen der Hypophyse wie die lateralen Zellgruppen, deswegen ist ein TSH-Mangel nach SHT auch seltener zu beobachten. Der Einfluss eines SHT auf die Hypophysen-Schilddrüsen-Achse ist besonders schwierig festzustellen, weil auch der Stress einer akuten Erkrankung auf diese Hormone wirkt. TSH sinkt zuerst während einer Erkrankung ab, um dann während der Genesung wieder anzusteigen. Dieses Phänomen ist unter dem Namen „sick euthyroid syndrome“ bekannt und wird ebenso beim fT4-Spiegel (freies Thyroxin) beobachtet. Aus diesen Gründen ist es oft schwierig, einen Mangel der Schilddrüsenhormone während der akuten Phase bzw. auch während der frühen Erholungsphase nach einem SHT festzustellen (4).

2 – 15 % der Patientinnen und Patienten mit einem SHT haben erniedrigte Plasma fT4 Werte mit normalem oder erniedrigtem TSH, ein Zeichen eines zentralen Hypothyroidismus. Bei Aufhalten in der Intensivstation korrelieren schwere Erniedrigungen von T3-Spiegeln mit der Mortalität. Eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen hat jedoch keinen Vorteil gezeigt (4).

##### **6.6.4.1 Symptome eines Schilddrüsenhormonmangels**

Typische Symptome einer Schilddrüsenunterfunktion sind Schwäche, Müdigkeit, Haarverlust, Dyspnoe, Obstipation, vermindertes Wachstum bei Kindern, trockene Haut und Kältegefühl. Oft zeigt sich auch eine Gewichtszunahme, Hyperlipidämie, ein aufgedunsenes Gesicht, unregelmäßige Menstruation, Unfruchtbarkeit und eine heisere Stimme. Des Weiteren sinken die Gedächtnisleistung und die Konzentration und es kommt zu intellektuellen Beeinträchtigungen. Eine unerkannte Schilddrüsenunterfunktion bei Kindern unter drei Jahren kann zu permanenter mentaler Retardierung führen. Die Schilddrüsenhormone sind auch am kardiovaskulären System beteiligt. Ein schwerer Mangel an Schilddrüsenhormonen kann zu Bradykardien, diastolischer Hypertonie und Herzinsuffizienz führen (32,33).

#### **6.6.4.2 Bestimmung eines TSH-Mangels**

TRH-Stimulationstests wurden früher als Goldstandard für die Diagnose eines zentralen Hypothyroidismus angesehen, sie sind aber in den USA wegen der mangelnden Herstellung von TRH nicht mehr durchführbar. Aufgrund der vielen Einflussfaktoren auf die Schilddrüsenhormone während einer akuten Erkrankung und der niedrigen Inzidenz eines zentralen Hypothyroidismus, ist das Bestimmen der Schilddrüsenhormone während der akuten Phase eines SHTs nicht besonders nützlich. Die Bestimmung von fT4 ist indiziert, wenn sich im weiteren Verlauf der Genesung bzw. Rehabilitation Symptome zeigen, die mit einer Schilddrüsenunterfunktion vereinbar sind. Sofern ein Hypothyroidismus diagnostiziert wurde, sollte eine Behandlung mit einer physiologischen T4-Substitution erfolgen (4).

#### **6.6.5 ACTH-Mangel**

Es wurden sowohl exzessive Aktivierungen, als auch Insuffizienzen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) nach Schädel-Hirn-Traumata beschrieben. Eine Nebenniereninsuffizienz kann aufgrund zentraler oder peripherer Defekte auftreten. Beim SHT wird von einer zentralen Nebenniereninsuffizienz ausgegangen. Im Normalfall sollte der Cortisol-Spiegel bei Stress und Erkrankungen ansteigen, um den Blutdruck zu halten und einer Infektion entgegenzuwirken. Wenn dieser Anstieg aufgrund einer Nebenniereninsuffizienz ausbleibt, kann dies rasch lebensbedrohlich werden. Der Cortisol-Spiegel variiert je nach Verletzungsschwere und Dauer nach dem Trauma. Patientinnen und Patienten müssen genau beobachtet werden, denn nach dem initialen Stress der akuten Erkrankung können Defizite der HHN-Achse offensichtlich werden. Ähnlich wie beim GH-Mangel, können Screenings des Cortisol-Spiegels einen ACTH-Mangel nicht vorhersagen. Stimulationstests werden für die Diagnose und effektive Behandlung benötigt. Diese akuten Störungen der HHN-Achse werden nicht selten beobachtet, wobei der Großteil der Betroffenen, aber eben nicht alle; ein Jahr nach dem Trauma wieder genesen und eine normale Funktion der HHN-Achse aufweisen (4).

### **6.6.5.1 Symptome eines Steroidhormonmangels**

Beim Ausfall von ACTH (sekundäre Nebenniereninsuffizienz) erfolgt eine unzureichende Biosynthese und Ausschüttung von Glukokortikoiden und Androgenen aus der Nebenniere. Im Normalfall sind die Mineralokortikoide, wie Aldosteron, nicht betroffen, da sie über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gesteuert werden. Ein Ausfall der Androgenausschüttung der Nebenniere wird durch die Produktion in den Gonaden ausgeglichen (1). Symptome eines Cortisol-Mangels sind zum Beispiel Schwäche, Müdigkeit, Übelkeit und Hypotonie (2).

Ein ACTH-Mangel kann vor allem in der akuten Phase nach einem SHT lebensbedrohlich sein. Wenn Komplikationen wie Hypoglykämien, Hyponaträmie oder unerklärliche Hypotension und ein erhöhter Bedarf an Vasopressoren innerhalb von Stunden bis Tagen nach dem Trauma auftreten, sollten die behandelten Ärztinnen und Ärzte alarmiert sein und an das Vorhandensein einer möglichen Hypophyseninsuffizienz denken. Über eine dramatische Verbesserung der klinischen Situation von Patientinnen und Patienten, die eine Substitution mit Glukokortikoiden erhielten, wurde berichtet (28).

### **6.6.5.2 Bestimmung eines ACTH-Mangels**

Ein Consensus über die optimale Methode zur Bestimmung der Funktion der HHN-Achse fehlt. Einig ist man sich darüber, dass eine wahllose Bestimmung des Cortisol-Spiegels im Serum kein sensitiver oder spezifischer Test zur Bestimmung eines ACTH-Mangels ist, ausgenommen der Cortisol-Wert ist besonders hoch oder sehr niedrig. Stimulationstests mittels Cosyntropin, CRH, Insulin oder Glukagon sind möglich (4).

Der gebräuchlichste Test ist der Cosyntropin-Stimulationstest:

250µg Cosyntropin (ACTH) werden verabreicht und die Cortisol-Level werden nach 0, 30 und 60 Minuten bestimmt. Auch der low-dose-Test mit nur 1µg Cosyntropin wird durchgeführt. Er besitzt eine höhere Sensitivität für die Diagnose eines zentralen ACTH-Mangels, welcher nach einem SHT zu erwarten ist (4).

Der 1µg-Cosyntropin-Stimulationstest kann aber möglicherweise nicht ausreichen, um die Diagnose eines ACTH-Mangels im frühen Verlauf zu stellen, weil das Nebennierengewebe eventuell noch nicht genug Zeit hatte, um seine Cortisol-Speicher zu entleeren. Der ehemals gebräuchliche Goldstandard, der Insulin-Toleranz-Test, führt zu Hypoglykämien und muss mit äußerster Vorsicht angewandt werden, weil es durch die Hypoglykämien zu Krampfanfällen und metabolischem Stress für das bereits vorgeschädigte Gehirn kommen kann (4).

Eine andere Herausforderung bei der Bestimmung der Funktion der HHN-Achse nach einem SHT, besteht in der veränderten Produktion des Cortisol-binding-Proteins während akuter Erkrankungen. Dies führt zu Änderungen des freien Cortisol-Spiegels und verkompliziert die Diagnose zusätzlich. Es scheint daher besser zu sein, das freie Cortisol im Serum zu messen, um den Einfluss der krankheitsbedingten Veränderungen des Cortisol-binding-Protein-Spiegels zu vermeiden (34).

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass ein aktueller Consensus für die optimale Methode zur Bestimmung der HHN-Achsen-Funktion bei SHT-Patientinnen und Patienten, besonders in der akuten Phase, fehlt. Die Literatur empfiehlt das Messen von freiem Cortisol im Serum nach ACTH-Stimulation zu mehreren Zeitpunkten (4).

### **6.6.6 Gonadotropinmangel**

Dieser Mangel wird bei ca. 10 – 15% der Patientinnen und Patienten nach einem SHT beobachtet (31). Die Mechanismen der Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (HHG-Achse) sind multifaktoriell. Akute schwere Erkrankungen und Stress beeinflussen die normale Funktion der HHG-Achse negativ. Ein SHT-bedingter Hypogonadismus kann als Folge einer Verletzung der Hypophyse, eine verminderte LH-Puls Amplitude zeigen, ohne dass die Puls Frequenz verringert ist. Bei einer direkten Schädigung der hypothalamischen GnRH-Neurone oder Stress würde eine verminderte LH-Puls Frequenz zu beobachten sein (4).

Auch Medikamente, wie Opiate, die üblicherweise bei der Behandlung des Schädel-Hirn-Traumas eingesetzt werden, können ebenfalls die GnRH-induzierte LH-Sekretion supprimieren. Ebenfalls können Entzündungskaskaden, die bei einem SHT gestartet werden, über Zytokine die Funktion der Leydig-Zellen und somit die Produktion von Testosteron beeinträchtigen (4).

Obwohl ein Hypogonadismus zum katabolen Status einer kritisch kranken Person beitragen kann, ist noch nicht bekannt, ob diese Funktionsstörung eine Antwort der Adaption oder nachteilig für den Heilungsprozess ist (35).

#### **6.6.6.1 Symptome eines Gonadotropinmangels**

Die klinische Präsentation eines Hypogonadismus wird wesentlich vom Alter, in dem er auftritt, bestimmt. Ein Androgenmangel vor der Pubertät, führt zu schwach entwickelten sexuellen Merkmalen, frühzeitiger Pubertät bzw. Stillstand der Pubertät und offenen Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen (9). Bei einem postpubertären Androgenmangel sind Symptome wie verringerte Libido und verringerte Muskelkraft aufgrund von Sarkopenie und Osteopenie zu finden (9). Ein Review über Sexualhormonmangel nach einem Schädel-Hirn-Trauma zeigte die Relevanz von Testosteron auf die Blutzellzahl, Gerinnungsmechanismen, Muskeltonus, Knochendichte, Sexualfunktion und kognitive Fähigkeiten (36). Frauen können verfrüht in die Menopause kommen und Symptome wie Müdigkeit, Reizbarkeit, Insomnie und Osteoporose entwickeln (9).

### **6.6.7 Prolaktin Dysregulation**

Änderungen des Prolaktin-Spiegels aufgrund eines Schädel-Hirn-Traumas sind in vielen Studien beschrieben worden. Der Prolaktin-Spiegel steigt durch Kompression des Hypophysenstiels und aufgrund vieler Medikamente, wie zum Beispiel Selektive-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), an. Serotonin aktiviert die Prolaktin-Freisetzung und kann so zu einer Hyperprolaktinämie führen. Auch Stress, Stillen und TSH beeinflussen die Prolaktin-Sekretion. Ein erhöhter Prolaktin-Spiegel moduliert andere endokrine Systeme, zum Beispiel wird die GnRH-induzierte LH-Sekretion gehemmt und somit die Gonadenachse supprimiert. Anders als die anderen Hypophysenhormone, steht Prolaktin unter ständiger Hemmung durch die hypothalamischen dopaminergen Neurone. Dopamin-Agonisten können gegen eine Hyperprolaktinämie eingesetzt werden, jedoch müssen unerwünschte Effekte auf die posttraumatischen kognitiven und emotionalen Funktionen und Interaktionen mit anderen Medikamenten beachtet werden. Die frühe Inzidenz der Hyperprolaktinämie nach einem SHT könnte auf die primären Schäden des Hypophysenstiels, auf den posttraumatischen Mangel an Dopamin, Medikamente bzw. die Kombination aus den genannten Faktoren und andere Ursachen zurückzuführen sein (4).

## **6.7 Bildgebung**

Gängige klinische Routine Bildgebungstechniken sind inadäquat zur Visualisierung von strukturellen Pathologien der Hypophyse und ihres dünnen Hypophysenstiels, der im Durchmesser nur 2 – 3mm groß ist. Eine unauffällige Bildgebung schließt eine Hypophyseninsuffizienz somit nicht aus (31).

Die Magnetresonanztomographie ist die Bildgebung der Wahl zur Untersuchung der Hypothalamus-Hypophysen-Region. Bei Personen mit rezenten Kopfverletzungen und einem Hypopituitarismus wurden in über 90% der Fälle abnormale Hypophysen-MRT oder -CT Bilder mit vaskulären Verletzungen gefunden (37). Bildgebende Studien der Hypophyse mittels MRT haben gezeigt, dass die pathologischen Veränderungen Gefäßverletzungen entsprechen. In der akuten Phase ist die Hypophyse von SHT-Patientinnen und -Patienten vergrößert und zeigt auch andere Pathologien wie zum Beispiel, Blutungen, Infarkte und Signalabweichungen (38). In der chronischen Phase nach dem SHT ist oft ein Größenverlust der Hypophyse zu sehen bzw. eine „empty sella“, gefolgt von abnormalen Hypophysen-Signalheterogenitäten, Perfusionsdefekten und/oder fehlender Hypophysenhinterlappen-Signalen (39). Diese Pathologien kommen bei 80% der Patientinnen und Patienten mit Hypopituitarismus vor und nur bei 29% ohne Insuffizienz der Hypophyse ( $P = 0,032$ ) (11).

## **6.8 Studien und Datenbanken**

In einem Review der Literatur mit 911 Patientinnen und Patienten im chronischen Stadium nach SHT bzw. SAB betrug die Prävalenz eines Hypopituitarismus und multipler Hormonmängel 30% nach SHT und 8% nach SAB. Hierbei handelte es sich um klinische Studien mit fixen Protokollen und vordefinierten Einschluss- und Ausschlusskriterien (14).

### **6.8.1 Die „German database on hypopituitarism after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage“**

Um zu überprüfen ob diese Daten in die Praxis umsetzbar sind und wie relevant sie für die Routinebehandlung von Patientinnen und Patienten mit diesen Pathologien sind, wurde die „German database on hypopituitarism after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage“ gegründet. Hierbei handelt es sich um eine interdisziplinäre Datenbank mit der Teilnahme von 14 Zentren aus Österreich und Deutschland, die Daten über die Klinik, Radiologie und endokrine Funktion von Patientinnen und Patienten mit SHT und SAB in einer strukturierten Form online eingetragen haben. Bis zum 20. November 2008 haben daran 13 Zentren aus Deutschland und 1 Zentrum aus Österreich, mit einer Summe von 1242 Personen mit SHT (n = 825) oder SAB (n = 417), teilgenommen. Die Daten wurden separat für Patientinnen und Patienten in der akuten Phase (< 5 Monate) und der chronischen Phase (> 5 Monate) beurteilt, weil der Stress der akuten Erkrankung Einfluss auf die Messwerte der Hormone haben kann (14).

### 6.8.1.1 Ergebnisse

Folgende Daten wurden gesammelt:

- Alter:
  - 821 SHT-Patientinnen und -Patienten (45,1 ± 29,1 Jahre)
  - 415 SAB-Patientinnen und -Patienten (50,2 ± 11,6 Jahre)
- Geschlecht:
  - 73,5% männliche und 26,5% weibliche SHT-Patienten (n = 822)
  - 33,3% männliche und 66,7% weibliche SAB-Patienten (n = 414)
- Akute/Chronische Phase:
  - 51,9% akute und 48,1% chronische SHT-Patientinnen und -Patienten (n = 807)
  - 43,7% akute und 56,3% chronische SAB-Patientinnen und -Patienten (n = 412)
- Schweregrad:
  - SHT aufgrund des initialen GCS (n = 346) im Median 13,0
  - SAB aufgrund der Hunt&Hess Skala (n = 379) im Median 2,0
- Glasgow Outcome Scale (GOS) Median:
  - SHT GOS 4,0 (n = 687)
  - SAB GOS 4,0 (n = 355)
- BMI (n = 639)
  - SHT: 25,3 (± 4,8)
  - SAB: 27,2 (±9,8) (14)

	Akute Phase				Chronische Phase			
Definition	ACTH	LH/FSH	TSH	GH	ACTH	LH/FSH	TSH	GH
A (n = 914)	3%	1%	1%	2%	13%	9%	5%	6%
B (n = 859)	4%	8%	4%	5%	17%	15%	7%	8%
C (n = 158)	15%	15%	5%	60%	27%	16%	1%	31%

**Tabelle 4: Prävalenz des Hypopituitarismus nach Hormonachsen und unterschiedlichen Definitionen (14)**

### **Die unterschiedlichen Definitionen:**

- Definition A: Basale Laborwerte, wie fT4, Cortisol, Testosteron bei Männern und IGF-1, wurden für die Definition des Hypopituitarismus verwendet.
- Definition B Die Einschätzung einer Hypophyseninsuffizienz wurde durch die behandelnden Ärzte getroffen.
- Definition C Die Entscheidung ob ein Hypopituitarismus vorliegt, wurde mittels Stimulationstests für die ACTH- und GH-Sekretion zusätzlich zur basalen endokrinen Evaluation durchgeführt (14).

Einige Daten von Patientinnen und Patienten waren nicht vollständig. Diese wurden aus der Datenbank ausgeschlossen, weswegen sich die Anzahl (n) in Tabelle 4 gegenüber den gesammelten Daten unterscheidet.

In dieser Analyse einer Datenbank waren ca. ein Drittel der Patientinnen mit SAB oder SHT von einer Hypophyseninsuffizienz betroffen (14).

In Tabelle 4 ist die Prävalenz der Hormonmängel der verschiedenen Achsen zu sehen. In der akuten Phase zeigte sich eine niedrigere Prävalenz, als in der chronischen Phase. In der chronischen Phase wurde am häufigsten ein ACTH-Mangel, gefolgt von einem LH/FSH-Mangel und einem GH-Mangel, beobachtet. Mittels Stimulationstests wurde der Wachstumshormon-Mangel als häufigster Hormonmangel identifiziert. Es wurden keine Unterschiede aufgrund des BMI, GOS, GCS oder Hunt&Hess Scores gefunden. SHT-Patientinnen und Patienten mit Hypopituitarismus hatten einen niedrigeren GCS, als SHT-Betroffene ohne Hypopituitarismus. In der chronischen Phase hatten Patientinnen und Patienten mit SHT schlechtere GOS Scores, wenn sie einen ACTH- oder GH-Mangel, bestätigt durch Stimulationstests, aufwiesen. Das lässt vermuten, dass das Outcome durch eine Hypophyseninsuffizienz beeinträchtigt werden kann. Diese Ergebnisse wurden jedoch nicht bei SAB-Patientinnen und -Patienten gefunden (14).

## **6.9 Behandlung**

Eine Gruppe von Endokrinologen und Rehabilitationsspezialisten publizierte im Jahr 2004 Consensus Guidelines zum Thema Screening von Hypopituitarismus nach moderatem bis schwerem Schädel-Hirn-Trauma (30).

Darin werden Hormontests während des Krankenhausaufenthaltes bei entsprechenden klinischen Symptomen empfohlen. Wenn die initialen Hormontests unauffällig sind, wird eine follow-up Untersuchung nach drei Monaten empfohlen, wenn diese wieder negativ ist, sollte eine erneute Untersuchung nach zwölf Monaten erfolgen. Wenn bei Patientinnen und Patienten Symptome eines Diabetes insipidus, einer Nebenniereninsuffizienz oder andere Symptome einer Hypophyseninsuffizienz auftreten, sollte eine Testung der beteiligten Achse erfolgen, ohne die oben erwähnten drei Monate abzuwarten. Bei Personen, die ein Schädel-Hirn-Trauma vor mehr als 12 Monaten erlitten haben und nicht auf eine etwaige Hypophyseninsuffizienz untersucht wurden, wird ein basaler Hormonstatus empfohlen (9).

### **6.9.1 Wer sollte gescreent werden?**

Obwohl ein Hypopituitarismus auch bei leichten Schädel-Hirn-Traumata vorkommen kann, gibt es keine Guidelines für das Screening auf eine Insuffizienz der Hypophyse für diese Betroffenen. Aufgrund dessen sollte der Rahmen des Consensus-Papiers genutzt werden und die behandelnden Ärzte müssen sich bei einem indizierten Verdacht von ihrem Wissen über die klinischen Zeichen und Symptome einer Hypophyseninsuffizienz leiten lassen (9).

### **Sportverletzungen**

Bei jeglichen Kontaktsportarten besteht immer das Risiko von Gehirnerschütterungen, leichten Schädel-Hirn-Traumata. Trotzdem gibt es einen Mangel an Studien über die Inzidenz von traumainduzierten Hypophyseninsuffizienzen aufgrund von Sportverletzungen. Ein Screening sollte bei symptomatischen Sportlerinnen und Sportlern, die in der Anamnese eine oder mehrere leichte Schädel-Hirn-Traumata erlitten haben, in Betracht gezogen werden (9).

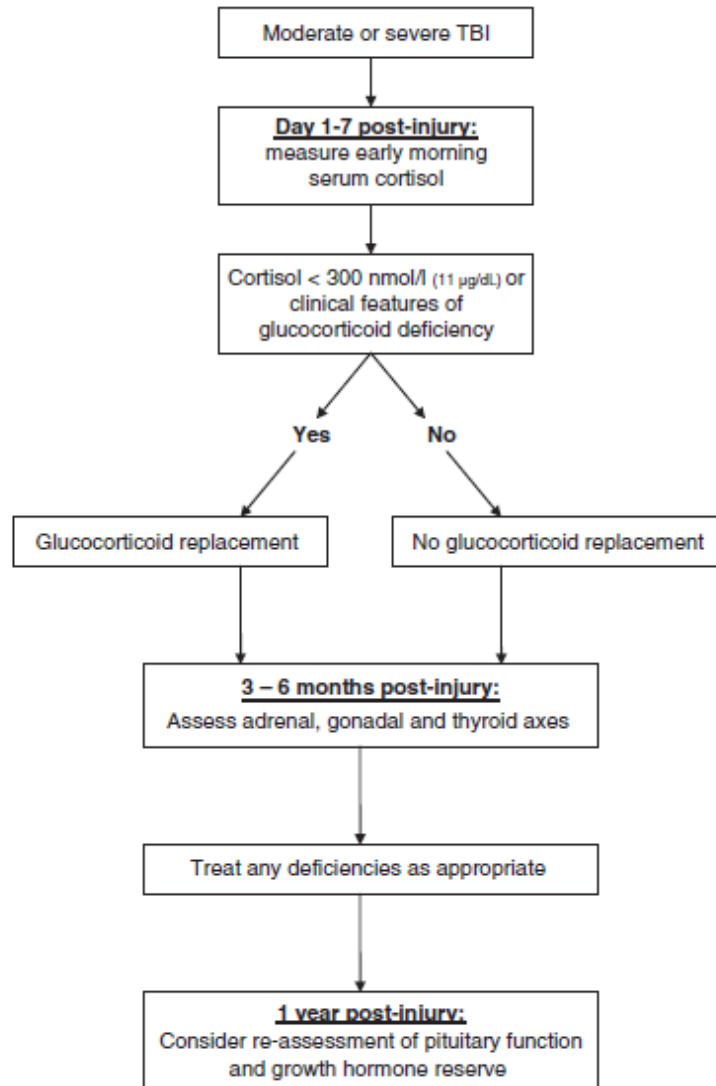
## 6.9.2 Wann sollte gescreent werden?

### Akute Phase

Eine Untersuchung der Hypophysenfunktion in der akuten Phase nach einem Trauma ist mit Schwierigkeiten behaftet. Während sich ein akuter ACTH-Mangel lebensbedrohlich auswirken kann, repräsentieren andere Hormonabweichungen nur eine physiologische Antwort auf den Stress der akuten Erkrankung. Provokationstests der Hypophysenfunktion in der frühen posttraumatischen Phase sind entweder nicht geeignet (z.B. der ITT) oder unpassend. (z.B. der low-dose Cosyntropin-Test). Derzeit gibt es keine Evidenz für einen Vorteil aufgrund einer Substitution von Wachstums-, Sexual- oder Schilddrüsenhormonen in der akuten Krankheitsperiode. Aufgrund dessen sollte der Fokus in der akuten Phase auf das Erkennen eines Glukokortikoid-Mangels gelegt werden (28).

Die passende Serum-Cortisol-Konzentration bei SHT-Patientinnen und Patienten ist schwer zu definieren, weil sie von der Verletzungsschwere, einer etwaigen Sepsis und anderen Faktoren abhängt. Die Autoren eines Review empfehlen die Verwendung eines klinischen cutt-off-Werts von 300 nmol/l (11µg/dl), Werte darunter sind höchst verdächtig auf einen ACTH-Mangel. Eine therapeutische Substitution mit Glukokortikoiden ist in diesen Fällen indiziert, bis eine erneute Untersuchung in der Genesungsphase stattfindet (28).

Morgen Cortisol-Werte zwischen 300-500 nmol/l sollten immer im Zusammenhang mit der Klinik bewertet werden. Eine Substitution mit Glukokortikoiden ist dann angezeigt, wenn Symptome eines Glukokortikoid-Mangels bestehen. Ein zentraler Diabetes insipidus sollte in der akuten Phase aufgrund einer Hypernatriämie und einer hypotonen Polyurie leicht zu erkennen sein. Hypotone Flüssigkeit und Desmopressin (s.c. oder i.m.) sollten unter Kontrolle der Urinausscheidung und des Natrium-Spiegels im Plasma verabreicht werden. Eine Hyponatriämie ist für gewöhnlich eher mild ausgeprägt und ein Zeichen eines SIADH. Auch eine vorhandene Hyponatriämie kann gelegentlich ein Hinweis auf einen akuten Hypocortisolismus sein (28).



**Abbildung 10: Algorithmus für das Screening auf Hypopituitarismus nach SHT (28)**

### **Chronische Phase**

Nach der Untersuchung in der akuten Phase wird empfohlen, die Achsen der Nebennieren-, Schilddrüsen- und Gonadenfunktion nach drei bis sechs Monaten zu evaluieren. Basale Schilddrüsenfunktions-Tests, Gonadotropine und Sexualhormon-Konzentrationen (inklusive Menstruationsanamnese bei prämenopausalen Frauen) sollten bei allen Patientinnen und Patienten kontrolliert werden. Die Auswahl eines dynamischen Tests zur Untersuchung der HHN-Achse ist von den Präferenzen und Erfahrungen der endokrinologischen Abteilung abhängig (28).

Generell ist der low-dose Cosyntropin-Test aufgrund seiner Einfachheit und Zweckmäßigkeit eine klinisch signifikante Nebenniereninsuffizienz auszuschließen, dafür gut geeignet (28).

Diese Untersuchung in der chronischen Phase nach einem SHT sollte allen Überlebenden eines mittelschweren bis schweren SHT angeboten werden und in Zusammenarbeit mit einem multidisziplinären Team erfolgen. (Neurologie, Neurochirurgie, Neuropsychiatrie/Psychologie und Rehabilitationszentren) Wenn Störungen der Hypophysenhormone detektiert werden, sollte eine passende Substitution erfolgen und eine Folgeuntersuchung nach einem Jahr stattfinden. Mit Untersuchungen der GH-Reserve bei Patientinnen und Patienten, die für eine GH-Substitution vorgesehen wären (z.B. schlechte Erholung und neuropsychiatrische Symptome), kann wahrscheinlich ein Jahr abgewartet werden, weil ein GH-Mangel sich oft innerhalb eines Jahres zurückbildet. Der ITT, GST oder Arginin- und GHRH-Test stehen dafür zur Verfügung (28).

### **6.9.3 Wie sollte gescreent werden?**

Folgende Routine basal Hormonwerte sollten nach einem SHT untersucht werden:

- Serum Cortisol (morgens)
- fT3, fT4, TSH (morgens)
- IGF-1 (morgens)
- FSH, LH, Testosteron (Männer) bzw. 17 $\beta$ -Östradiol (Frauen)
- Prolaktin (morgens)
- freies Cortisol im Urin wenn klinisch indiziert (24 Stunden)
- Diurese, Harndichte, Natrium und Plasma Osmolalität (bei Patientinnen und Patienten mit Polyurie) (9)

Bei Kindern soll das Screening auch eine entsprechende Größenmessung und einen Vergleich mit den entsprechenden Wachstumskurven enthalten (9). Es gilt zu bedenken, dass ein GH-Mangel auch vorkommen kann, wenn der IGF-1 Spiegel im Normbereich liegt. Falls ein Wachstumshormonmangel vermutet wird, andere Symptome eines Hypopituitarismus vorhanden sind oder ein begründeter Verdacht darauf besteht, sollten Provokationstests eingeleitet werden (9).

Basale Hormonwert-Screenings können auch von Nicht-Endokrinologen durchgeführt und beurteilt werden. Patientinnen und Patienten sollten aber für die Beurteilung und Durchführung von Provokationstests an einen Endokrinologen weitergeleitet werden (9).

#### **6.9.4 Wann sollte eine Behandlung erfolgen?**

Einige Defizite der Hypothalamus-Hypophysen-Achse können transient sein oder sich auch erst innerhalb eines Jahres nach dem Schädel-Hirn-Trauma entwickeln. Eine frühe Hypophyseninsuffizienz bildet sich mit der Zeit womöglich wieder zurück, im Gegensatz dazu kann sich aus einer normalen Funktion der Hypophyse, unmittelbar nach dem Trauma, ein Hypopituitarismus 3-12 Monate nach dem SHT entwickeln. Ein sehr früher Panhypopituitarismus bleibt jedoch permanent. Alle Patientinnen und Patienten mit multiplen Insuffizienzen der unterschiedlichen Achsen der Hypophyse oder einem Panhypopituitarismus sollten eine Substitution der fehlenden Hormone erhalten (9).

Eine Ausnahme bildet jedoch das Wachstumshormon, weil die Substitution aller anderen Hormone die normale Produktion von Wachstumshormonen wieder herstellen kann. Auch der Mangel an Sexualhormonen kann transient sein und ist oft nur ein Zeichen einer stress-induzierten Reaktion. Es wird empfohlen, Personen mit isoliertem Sexualhormonmangel erneut zu testen, bevor mit einer Substitutionstherapie gestartet wird, vor allem auch deshalb, weil ein sekundärer Hypogonadismus keinen medizinischen Notfall darstellt. Aufgrund der anabolen Eigenschaften von Testosteron, könnte sich eine Substitutionstherapie bei Männern aber günstig auswirken. Bei Frauen mit sekundärer Amenorrhoe ist es ratsam, die Menstruation über einen Zeitraum zu beobachten bevor mit einer Hormontherapie vorgegriffen wird (9).

## **7 Fallbericht**

Ein 18-jähriger junger Mann wurde am Morgen des 12.04.2014 als Fußgänger von einem Taxi erfasst und in die Luft geschleudert. Der initiale GCS am Unfallort betrug 3/15, der Patient wurde noch vor Ort vom Notarzt sediert, intubiert und beatmet und es erfolgte der Transport in den chirurgischen Schockraum des LKH Univ. Klinikum Graz.

### **7.1 Schockraum**

Der junge Patient präsentierte sich im Schockraum warm, hypoton und normocard. Mittels Sonographie und Polytrauma-CT wurden folgende Diagnosen gestellt:

- SHT mit Kalottenfraktur und Suturensprengung
- Subdurales Hämatom und traumatische SAB mit Kontusionen und Schwellung
- Lungenkontusionen bds.
- subkapsuläre Kontusion am Milzpol (kontrollbedürftig)
- suspekter Myelonkompression

Es wurde eine Hirndrucksonde (initialer ICP 18mmHg, nach der OP 9mmHg) angelegt und eine Wundversorgung rechts okzipital durchgeführt. Der 18-jährige Patient wurde für die weitere Betreuung auf die Neurochirurgische Intensivstation verlegt.

## **7.2 Verlauf auf der Neurochirurgischen Intensivstation**

Unter Katecholamingaben war der Patient hämodynamisch stabil und der ICP im Normbereich. Eine Gerinnungssubstitution und eine Antibiose wurden eingeleitet. Auf der Intensivstation benötigte der Patient, trotz konstant stabilem Blutbild, viel Flüssigkeit und hohe Katecholmanindosen. Es lag eine Plusbilanz vor, die Körpertemperatur stieg an und es stand der Verdacht auf eine Hirnstammläsion im Raum. Die Kontroll-CCT war zum Vorbefund unverändert und eine MRT-Untersuchung wurde geplant. In der Abdomen-Sonographie-Kontrolle zeigten sich neu aufgetretene, freie intraperitoneale Flüssigkeitsansammlungen. Im daraufhin durchgeführten Abdomen- und Becken-CT, wurden keine Hinweise auf Organlazerationen gefunden, jedoch Aszites in sämtlichen Kompartiments, Zeichen einer Darmatonie und Pleuraergüsse mit Teilatelektasen in beiden Unterlappen. Beim Konsiliarbesuch der Chirurgie wurde ein erhöhter intraabdomineller Druck (30mmHg) festgestellt. Auch ein Kardiologe wurde, wegen des Verdachts der oberen Einflusstauung mit möglicher kardialer Ursache, hinzugezogen (unauffälliger Befund). Aufgrund der klinischer Überwässerung wurde eine forcierte Diurese eingeleitet, woraufhin Kreatinin und Kalium anstiegen und ein beginnendes Nierenversagen vermutet wurde.

Am sechsten Tag auf der Intensivstation wurde der Patient trotz hoher Katecholamindosen zunehmend instabil. Aufgrund des Verdachts eines abdominellen Kompartmentsyndroms, wurde die Indikation zur explorativen Laparotomie gestellt (bland, keine Ischämiezeichen) und Thoraxsaugdrainagen wegen Oxygenierungsprobleme angelegt. Bei der postoperativen Elektrolytkontrolle zeigte sich ein Kalium von 6,8mmol/l und im EKG traten breite QRS-Komplexe auf, die sich nach Gabe von Natrium-Bikarbonat, Calcium, Bricanyl und einer Glukose-Insulin-Schlepperinfusion rasch besserten. Eine Hämofiltration wurde gestartet und es stellte sich die Frage, ob es im Rahmen des abdominellen Eingriffes zu einer Freisetzung von Metaboliten kam, die postoperativ zu dieser Dekompensation geführt haben.

Der Patient imponierte in weiterer Folge septisch und es wurde Hydrocortison (Solucortef) nach dem Briegel-Schema substituiert, woraufhin die Katecholamindosen drastisch reduziert werden konnten. Die spontane Diurese nahm zu, Kalium, Harnstoff und Kreatinin sowie CRP (C-reaktives Protein), die Transaminasen und Laktat waren rückläufig. Die Gesamtsituation stabilisierte sich zunehmend und die Hämodilution konnte beendet werden. Der Patient war in den darauffolgenden Tagen hämodynamisch ohne Katecholamine stabil, daher wurde Solucortef reduziert und am Tag 10 auf der Intensivstation abgesetzt.

Am darauffolgenden Tag fiel ein plötzlicher Anstieg der Creatinkinase (CK) 1733U/l (0 – 170U/l) und des Myoglobins 1532ng/ml (0 – 80,0ng/ml) auf. Auch der Natriumspiegel war mit 151mmol/l (135 – 145mmol/l) und die Osmolalität mit 321mOsm/kg (280 – 300mOsm/kg) erhöht. Im Verlauf kam es zu einem weiteren Anstieg von Myoglobin, CK, Kalium und der Transaminasen. Die Bauchdecke war weiterhin weich, daher bestand von Seiten der Allgemeinchirurgie zu diesem Zeitpunkt keine Indikation zur chirurgischen Intervention.

Aufgrund der erneuten Verschlechterung des Zustandsbildes nach dem Absetzen von Solucortef, wurde eine Hypophyseninsuffizienz mit sekundärem Morbus Addison vermutet. In der MRT der Sella zeigte sich eine fehlende Abgrenzbarkeit der Neurohypophyse und Signalinhomogenitäten der Adenohypophyse.

#### Labor Tag 13:

- Leuko 18,24G/l (4,4 – 11,3G/l)
- Ery 3,72T/l (4,50 – 5,90T/l)
- Hb 10,9g/dl (13,0 – 17,5g/dl)
- Hkt 33,7% (40 – 50%)
- CRP 51,6mg/l (0 – 5mg/l)
- Krea 1,23mg/dl (0 – 1,20mg/dl)
- Harnstoff 79mg/dl (10 – 45mg/dl)
- Albumin im Normbereich unter Substitution
- Kalium 7,0mmol/l → nach Schlepperinfusion 5,4mmol/l
- Natrium im Normbereich
- CK 7643U/l (0 – 170U/l)
- Myoglobin >3000µg/l (0 – 80,0ng/ml)
- LDH um 400U/l konstant
- Leberfermente, P-Amylase und Lipase erhöht

### Hormonstatus Tag 13:

- ACTH basal 5,8pg/ml  
(10,0 – 51,0pg/ml)
- Cortisol basal 64,3ng/ml  
(43,0 – 220,0ng/ml)
- Aldosteron basal sitzend  
12,1ng/dl (3,7 – 43,2ng/dl)
- Renin basal sitzend 12,6µU/ml  
(5,3 – 99,1µU/ml)
- Prolaktin basal 64,1ng/ml  
(2,1 – 17,7ng/ml)
- TSH basal 3,20µU/ml  
(0,10 – 4,00µU/ml)
- fT3 2,8pmol/l (3,0 – 6,3pmol/l)
- fT4 7,5pmol/l (9,5 – 24,0pmol/l)
- Testosteron gesamt 0,0ng/ml  
(2,41 – 8,30ng/ml)
- freies Testosteron 0,82pg/ml  
(6,69 – 54,69pg/ml)
- Vasopressin 2,4pg/ml  
(0,0 – 6,7pg/ml)

In Zusammenschau der Befunde wurde am Tag 13 eine traumatisch bedingte akute Hypophyseninsuffizienz diagnostiziert und nach Rücksprache mit der Endokrinologie Euthyrox, Hydrocortone und Testogel substituiert. Unter der eingeleiteten Therapie besserten sich die Werte. Ein Tracheostoma wurde aufgrund der Annahme eines längeren Verlaufs angelegt. In weiterer Folge zeigten sich eine persistierende hypertone Kreislaufstörung und Sprosspilze in der Trachea, die entsprechend behandelt wurden.

Am Tag 18 konnte die Beatmung auf CPAP/ASB umgestellt werden. Der Patient gab gezielte Antworten, bewegte alle vier Extremitäten spontan und zeigte Zeichen eines Hirnorganischen Psychosyndroms (HOPS). Die Dekanülierung erfolgte am Tag 23.

Nach 26 Tagen auf der Neurochirurgischen Intensivstation konnte der junge Patient erfreulicherweise zur weiteren Rehabilitation in die Landesnervenklinik Sigmund-Freud (LSF) Graz mit folgenden Diagnosen entlassen werden:

- Polytrauma nach Verkehrsunfall
- Schweres SHT mit SAB, EDH sowie bifrontalen Kontusionsblutungen
- Lungenkontusionen, St.p. Hämatothorax, Pleuraergüsse bds., St.p. Thoraxsaugdrainagen bds.
- Subkapsuläre Kontusion am Milzpol
- St.p. akutes Nierenversagen und vorübergehende Hämfiltration
- Hypophyseninsuffizienz
- Rhabdomyolyse
- St.p. Laparatomie bei abdominellem Kompartmentsyndrom
- St.p. paralytischem Ileus
- St.p. Tracheotomie, Dekanülierung am 04.05.2014

#### Zuletzt verabreichte Therapie

- Fragmin 2500IE s.c.
- Durotiv 40mg p.o.
- Ecalta 100mg 8. Tag
- Euthyrox 75µg p.o.
- Hydrocortone 20mg p.o.
- Testogel 50mg p.o.
- Acemin 10mg p.o.
- Moxonibene 0,4g p.o.
- Novalgin 1g bei Bedarf
- Piritronid bei Bedarf
- Dominal 80mg p.o.
- Trittico ret. 150mg p.o.
- Elomel isoton i.v. zur Bilanz

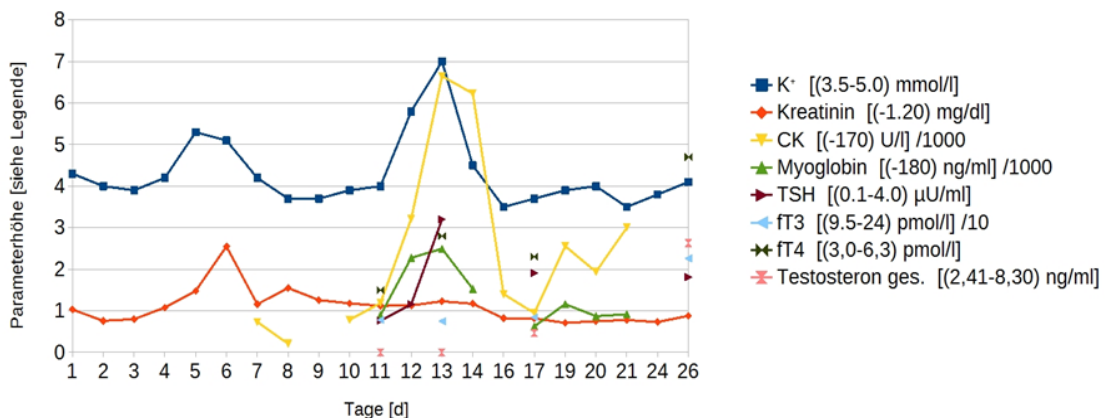


Abbildung 11: Grafischer Verlauf der Laborparameter <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grafik von Fr. Dr.med.univ. Larissa Halb, BSc.

### **7.3 Klinischer Verlauf im LSF**

#### **Stationärer Aufenthalt von 07.05.2014 bis 08.07.2014:**

Es zeigten sich keine wesentlichen Defizite in den höheren Hirnleistungsfunktionen. Auffallend in der Therapie war eine leichte Ablenkbarkeit in Alltagssituationen, eine eher erschwerte Entscheidungsfähigkeit sowie teilweise Schwierigkeiten bei komplexeren Aufgaben wie z.B. Bauen nach Plan. Weiteres bestand eine geringgradige Gleichgewichtsstörung.

Während des Aufenthaltes wurde mehrmals ein Hormonstatus abgenommen. Aufgrund des letzten Laborergebnisses wurde nach telefonischer Rücksprache mit der Endokrinologie der Univ. Klinik Graz die Therapie mit Euthyrox, Hydrocortone und Testogel mit 08.07.2014 abgesetzt. Die nächste Hormonstatus-Kontrolle erfolgte am 17.07.2014 durch den Hausarzt mit anschließender telefonischer Rücksprache auf der Endokrinologie Graz.

Der Patient konnte am 08.07.2014 nach Hause entlassen werden. Es erging die Empfehlung, den jungen Patienten möglichst nahe an seiner Familie in ein Rehabilitations-Zentrum einzuschleusen, zumal doch noch im neuropsychologischen und ergotherapeutischen Bereich gearbeitet werden musste. Zum Entlassungszeitpunkt bestand ein unauffälliger Neurostatus.

(Barthel 100/100, Rankin 1)

#### Medikation bei Entlassung:

- Pantoloc 20 mg p.o.
- Neurobion Forte p.o.
- Acemin 5mg p.o.
- Trittico ret. 150mg p.o. (ausschleichend)
- Movicol bei Obstipation

## 7.4 Endokrinologische Kontrolle

Am 02.04.2015, ungefähr ein Jahr nach dem Unfall, erfolgte eine Kontrolle an der Endokrinologie im Universitätsklinikum Graz.

### **Befund:**

19-jähriger Mann, Größe: 174cm, Gewicht: 61kg, RRsys 146mmHg, Puls 80/min

Derzeitige Beschwerden: Konzentrationsschwäche, rezidivierende Cephalaea, Ein- und Durchschlafstörungen

Euthyrox, Hydrocortone und Testogel wurden bereits vor mehreren Monaten abgesetzt, aktuell keine Dauermedikation. Der Patient geht wieder zur Schule und möchte in Kürze die Matura absolvieren. Sein Gewicht sei seit der Entlassung aus dem Krankenhaus in etwa konstant, sein Harn- und Durstgefühl subjektiv ebenfalls unauffällig.

### Labor:

#### Schilddrüse:

- TSH basal 1,83 $\mu$ U/ml  
(0,10 – 4,00)
- fT4 17,4pmol/l (9,5 – 24,0)
- fT3 6,1pmol/l (3,0 – 6,3)

#### Gonaden:

- LH 5,65mIE/ml (1,00 – 14,00)
- FSH 3,70mIE/ml (0,70 – 7,40)
- 17 $\beta$ -Östradiol 43,40pg/ml  
(0,00 – 56,00)
- Testosteron gesamt 2,69ng/ml  
(2,41 – 8,30)

#### Gastro, Niere, Nebenniere:

- Cortisol basal  
117,6 ng/ml (43,0 – 220,0)

#### Neuroendokrinologie:

- ACTH basal 15,8pg/ml  
(10,0 – 51,0)
- GH basal <0,05ng/ml  
(0,00 – 3,00)
- IGF-1 (Somatomedin-C)  
339,9ng/ml (100,0 – 400,0)
- Prolaktin basal 6,7ng/ml  
(2,1 – 17,7)

### **Beurteilung:**

Es besteht kein Hinweis mehr auf eine Hypophyseninsuffizienz. Derzeit ist somit von endokrinologischer Seite keine weitere Diagnostik oder Therapie indiziert. Die weitere Behandlung erfolgt über den Hausarzt, eine Kontrolle bei Bedarf.

## **7.5 Schlussfolgerung**

Die nach vier Tagen benötigten hohen Katecholamindosen und die zunehmende Instabilität des jungen Patienten zeigen eindrücklich, wie lebensbedrohlich ein unerkannter ACTH-Mangel verlaufen kann. Durch die Hydrocortison-Therapie nach dem Briegel-Schema erzielte man eine rasche Verbesserung des Zustandsbildes, das sich aber nach dem Absetzen des Glukokortikoids wieder stetig verschlechterte.

Im weiteren Verlauf fanden sich im Labor Störungen der ACTH-Sekretion, eine Hyperprolaktinämie, erniedrigte Schilddrüsenhormone und verminderte Testosteronspiegel. Demzufolge waren mehrere Achsen der Hypophyse durch das Schädel-Hirn-Trauma betroffen und eine entsprechende Substitution wurde eingeleitet und konnte bereits nach ungefähr zweieinhalb Monaten wieder beendet werden. Die endokrinologische Kontrolle nach einem Jahr war ebenso unauffällig, womit die im Zuge des SHT aufgetretenen Hormonveränderungen als klassische passagere Hypophyseninsuffizienz im Rahmen eines SHT zu klassifizieren sind, die sich in vielen Fällen, wie auch bei diesem jungen Patienten, im Laufe eines Jahres wieder normalisieren.

An diesem Fallbericht ist gut ersichtlich, wie schwierig der Weg zur Diagnose einer akuten traumainduzierten Hypophyseninsuffizienz sein kann. Aufgrund der Solucortef-Gabe nach dem Briegel-Schema wurde die Hypophyseninsuffizienz maskiert und dadurch das Stellen der Diagnose erschwert und verzögert. Obwohl diese Komplikation bei bis zu 35% der SHT-Patientinnen und Patienten (3) auftritt, wird eine routinemäßige Bestimmung des Hormonstatus nicht durchgeführt. Weitere Diskussionspunkte werden auf den nächsten Seiten erläutert.

## 8 Diskussion

Das Thema „Hypophyseninsuffizienz nach Schädel-Hirn-Trauma“ wird bereits seit längerem in zahlreichen Studien, Reviews und Lehrbüchern behandelt. Beim Bearbeiten der Literatur, aus den verschiedensten Quellen und unterschiedlichen Jahren, fiel rasch auf, dass einige Aspekte nach wie vor unklar sind und teilweise auch widersprüchliche Ergebnisse in Studien präsentiert werden.

### **Prävalenz des Hypopituitarismus**

Die Prävalenz der einzelnen Hormonstörungen ist je nach verwendeter Definition, Laborwerte und dem Zeitpunkt des Screenings sehr unterschiedlich.

Zum Beispiel wurden bei einigen Studien, wie auch bei der „German database on hypopituitarism after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage“ keine Bestätigungstests bei abnormalen Screeningwerten durchgeführt, dadurch könnte die Prävalenz der Hypopituitarismus-Fälle überschätzt werden. Der Großteil der Patientinnen und Patienten, die in diese Datenbank aufgenommen wurde, stammt aus Zentren, die schwere Formen eines SHT behandeln, somit ist es auch fraglich, ob diese Prävalenz generell für alle Betroffenen eines Schädel-Hirn-Traumas anwendbar ist (14). Laut einem Review von Aimaretti und Ghigo hängt die Prävalenz einer Hypophyseninsuffizienz allerdings nicht vom Schweregrad der Beeinträchtigung des neurologischen Status nach einem Schädel-Hirn-Trauma ab (24).

Die Prävalenz eines Hypogonadismus bzw. eines TSH-Mangels könnte ebenso falsch hoch bemessen sein, weil es möglich wäre, dass Patientinnen und Patienten schon vor dem SHT bzw. der SAB an einem primären Hypogonadismus oder einer Schilddrüsenerkrankung litten und dies bei der Evaluierung des Hormonstatus nach einem SHT nicht berücksichtigt wurde oder bekannt war. Eine Kontrollgruppe fehlte in diesem Studiendesign ebenso (14).

### **Das leichte Schädel-Hirn-Trauma und die Hypophyseninsuffizienz**

Dusick et al. vermuten in einem Manuskript aus dem Jahr 2012, dass der Grad des Schädel-Hirn-Traumas der stärkste prädiktive Faktor für die Entwicklung eines chronischen Hypopituitarismus zu sein scheint, obwohl viele Studien chronische Endokrinopathien auch nach leichten Schädel-Hirn-Traumata gezeigt haben (11).

Aimaretti und Ghigo betonen, dass die Ursache für viele Symptome eines milden Schädel-Hirn-Traumas auch in einer posttraumatischen Hypophyseninsuffizienz liegen könnte (24). Dieser Umstand lässt vermuten, dass das Auftreten von solchen chronischen Symptomen im Zusammenhang mit einem leichten Schädel-Hirn-Trauma das etwaige Vorhandensein einer posttraumatischen Hypophyseninsuffizienz anzeigen könnte. Anstelle einer symptomatischen Behandlung hätte man so die Möglichkeit, die zugrundeliegende Ursache zu behandeln und womöglich ein besseres Outcome zu erreichen (9). Es existieren derzeit keine Guidelines für das Screening auf eine Insuffizienz der Hypophyse für die Betroffenen eines leichten Schädel-Hirn-Traumas. Hier wäre es angebracht, auch Leitlinien für diese Gruppe zu formulieren.

### **Wachstumshormon-Mangel**

Für das Screening eines GH-Mangels wird des Öfteren das Messen der IGF-1-Werte empfohlen, so auch in einem aktuellen Review von Masel und Urban (9). Interessanterweise sind niedrige IGF-1-Werte jedoch nicht unbedingt mit einem GH-Mangel gleichzusetzen (4). Masel und Urban stimmen dieser Aussage ebenfalls zu und schlagen Stimulationstests bei begründetem Verdacht auf einen GH-Mangel vor (9). Laut den Consensus Guidelines wird empfohlen, Provokationstests mittels GHRH in Kombination mit Arginin oder GHRP-6 durchzuführen (30). Zu beachten gilt, dass die GH-Sekretion bei gesunden übergewichtigen Personen ohne SHT reduziert ist. In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2015 wird betont, dass obwohl der weit verbreitete diagnostische cut-off-Wert für einen GH-Mangel bei 3ng/ml angesetzt wird, bei adipösen Personen ( $\text{BMI} > 25\text{kg/m}^2$ ) der Schwellenwert von 1ng/ml verwendet werden sollte (25). Diese BMI-angepassten Werte könnten die Prävalenz eines Wachstumshormon-Mangels in Studien weiter senken.

Auch die Auswahl der Stimulationstests unterscheidet sich von Studie zu Studie. Es werden der ITT, GST sowie der in den Consensus Guidelines empfohlene GHRH-Arginin-Stimulationstest bzw. der GHRP-6 Stimulationstest verwendet. Um eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien zu ermöglichen, ist darauf zu achten, welcher Stimulationstest herangezogen wurde und welche cut-off Werte verwendet wurden.

### **Fraglicher Vorteil einer Substitution**

In einer Studie von Kreitschmann-Andermahr et al. wurden 84 SHT-Patientinnen und -Patienten mit 84 nicht-traumatisch-bedingten GH-Mangel Betroffenen verglichen und es wurde gezeigt, dass die Substitution von GH nach Schädel-Hirn-Traumata einen positiven Effekt auf die Lebensqualität hat, ähnlich wie man es auch bei anderen Ursachen eines GH-Mangels sehen kann (40). Ebenso wurde in einem Review aus dem Jahr 2007 eine Substitution mit GH mit einer verbesserten Leistungskapazität und verbesserten kognitiven Fähigkeiten erwähnt. Bei kritisch Kranken ist der Einsatz von GH mit einer Verbesserung der nitrogenen Balance, der Kraft und auch dem Weaning von der mechanischen Ventilation assoziiert (4).

Allerdings zeigten auch zwei prospektive Multicenter doppelt-blind-randomisierte Placebo-kontrollierte Studien mit 532 Patientinnen und Patienten auf Intensivstationen, die schon 1999 im New England Journal of Medicine publiziert wurden, dass hohe Dosen von GH-Gabe zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen (41). Diese GH-Gabe wurde jedoch bei Patientinnen und Patienten durchgeführt, die unter keinem nachgewiesenen Wachstumshormon-Mangel litten.

Derzeit gibt es keine Evidenz für einen Vorteil aufgrund einer Substitution von Wachstums-, Sexual- oder Schilddrüsenhormonen in der akuten Krankheitsperiode. Deshalb sollte der Fokus in der akuten Phase nach einem SHT auf das Erkennen eines eventuell lebensbedrohlich verlaufenden Glukokortikoid-Mangels gelegt werden (28). Weitere Placebo-kontrollierte Studien über Hormonersatztherapien werden benötigt, um eventuelle Vorteile einer Substitutionstherapie zu bestätigen.

### **Guidelines**

Die Consensus Guidelines für das Screening auf Hypopituitarismus nach einem mittelschwerem bis schwerem Schädel-Hirn-Trauma von Ghigo E. et al., die vielfach zitiert werden, stammen aus dem Jahr 2004 (30). Aktuellere Studien zu diesem Thema wurden bereits durchgeführt und sollten dazu führen, die Leitlinien dahingehend anzupassen.

## 9 Conclusio

Abschließend bleibt zu sagen, dass nach wie vor in einigen Bereichen wie z.B. der tatsächlichen Prävalenz eines Hypopituitarismus, dem Screening, der Substitution etc., ein erheblicher Forschungsbedarf besteht.

Generell sollte die Abnahme eines Hormonstatus bei allen Personen nach einem Schädel-Hirn-Trauma, auch nach einem leichten SHT, implementiert werden, um Patientinnen und Patienten mit Hypopituitarismus nach SHT sicher zu identifizieren, frühzeitig zu behandeln, leitliniengerecht zu kontrollieren und somit ein bestmögliches Outcome für die betroffenen Personen zu erreichen.

## 10 Literaturverzeichnis

- (1) Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. Neuroendokrines System. Pathologie. 4th ed.: Elsevier Urban & Fischer; 2008. p. 379-430.
- (2) Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R. Hormonelle Regulation. Duale Reihe Physiologie. 1. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 335-387.
- (3) Tanriverdi F, Agha A, Aimaretti G, Casanueva F, Kelestimur F, Klose M, et al. Manifesto for the current understanding and management of traumatic brain injury-induced hypopituitarism. *J Endocrinol Invest* 2011;34(7):541-543.
- (4) Rothman MS, Arciniegas DB, Filley CM, Wierman ME. The neuroendocrine effects of traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007.
- (5) Cyran E. Hypophysenschädigung durch Schädelbasisfraktur. *Dtsch Med Wochenschr* 1918;44(45):1261.
- (6) Sadler TW, Langman J. Zentralnervensystem. Medizinische Embryologie, Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 10., korrigierte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003. p. 409-411.
- (7) Lüllmann-Rauch R. Endokrine Organe. Taschenlehrbuch Histologie. 3. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 414-438.
- (8) Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Neuroanatomie, Diencephalon. Prometheus. LernAtlas der Anatomie. Kopf, Hals und Neuroanatomie. 2. Auflage ed.: Stuttgart: Thieme; 2012. p. 292-295.
- (9) Masel BE, Urban R. Chronic Endocrinopathies in Traumatic Brain Injury Disease. *J Neurotrauma* 2015.
- (10) Horn F. Wachstum und Fortpflanzung. Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 4. Auflage ed.: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 395-406.
- (11) Dusick JR, Wang C, Cohan P, Swerdloff R, Kelly DF. Pathophysiology of hypopituitarism in the setting of brain injury. *Pituitary* 2012;15(1):2-9.
- (12) Waldeyer AJ, Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen, Lehrbuch und Atlas in einem Band. 18. Auflage ed.: De Gruyter; 2009.
- (13) Burchardi H, Larsen R, Marx G, Muhl E, Schölmerich J. Die Intensivmedizin. : Springer-Verlag; 2011.

- (14) Schneider HJ, Schneider M, Kreitschmann-Andermahr I, Tuschy U, Wallaschofski H, Fleck S, et al. Structured assessment of hypopituitarism after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in 1242 patients: the German interdisciplinary database. *J Neurotrauma* 2011;28(9):1693-1698.
- (15) Bundesministerium für Gesundheit. Optimierung der Erstversorgung von Patientinnen und Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma in Österreich. Available at: [http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Schaedel\\_Hirn\\_Trauma](http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Schaedel_Hirn_Trauma). Accessed 05. Juni, 2016.
- (16) Hackenberg K, Unterberg A. Schädel-Hirn-Trauma. *Nervenarzt* 2016;87(2):203-216.
- (17) Centers for Disease Controls and Prevention. Injury Prevention & Control: Traumatic Brain Injury & Concussion. 2016; Available at: [http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/data/dist\\_hosp.html](http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/data/dist_hosp.html). Accessed 05. Juni, 2016.
- (18) Stubbe H, Wölfer J. Schädel-Hirn-Trauma beim Erwachsenen. *Intensivmedizin up2date* 2012;8(04):253-269.
- (19) Schädel-Hirn-Trauma. In: NAEMT, editor. *Präklinisches Traumamanagement. Das PHTLS-Konzept*. 1. Auflage ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2009. p. 197-220.
- (20) Dietz H. Schädel-Hirn-Trauma. *Kinderchirurgie*: Springer; 2013. p. 193-202.
- (21) Meixensberger J. Die traumatische Subarachnoidalblutung und ihre klinische Relevanz. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2004;41(3):148-152.
- (22) Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. *The Lancet* 1975;305(7905):480-484.
- (23) Edwards OM, CLARK JD. Post-traumatic hypopituitarism: six cases and a review of the literature. *Medicine* 1986;65(5):290.
- (24) Aimaretti G, Ghigo E. Traumatic brain injury and hypopituitarism. *Scientific World Journal* 2005 Sep 15;5:777-781.
- (25) Silva PP, Bhatnagar S, Herman SD, Zafonte R, Klibanski A, Miller KK, et al. Predictors of hypopituitarism in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2015;32(22):1789-1795.
- (26) Behan LA, Phillips J, Thompson CJ, Agha A. Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Jul;79(7):753-759.
- (27) Nolin P, Heroux L. Relations among sociodemographic, neurologic, clinical, and neuropsychologic variables, and vocational status following mild traumatic brain injury: a follow-up study. *J Head Trauma Rehabil* 2006 Nov-Dec;21(6):514-526.

- (28) Glynn N, Agha A. Which patient requires neuroendocrine assessment following traumatic brain injury, when and how? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(1):17-20.
- (29) Kreber LA, Griesbach GS, Ashley MJ. Detection of Growth Hormone Deficiency in Adults with Chronic Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 2015.
- (30) Ghigo E, Masel B, Aimaretti G, Leon-Carrion J, Casanueva F, Dominguez-Morales M, et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Injury* 2005;19(9):711-724.
- (31) Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64(5):481-488.
- (32) Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med* 2014;127(8):691-698.
- (33) Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;22(12):1200-1235.
- (34) Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350(16):1629-1638.
- (35) Mechanick JI, Nierman DM. Gonadal steroids in critical illness. *Crit Care Clin* 2006;22(1):87-103.
- (36) Hohl A, Ronsoni MF, van de Sande-Lee S, de Faria Vieira, Fábio Cavalcanti, Schwarzbald ML, Diaz AP, et al. Androgens, Male Hypogonadism and Traumatic Brain Injury. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases* 2014;4(01):13.
- (37) Benvenga S, Campenní A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Hypopituitarism secondary to head trauma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85(4):1353-1361.
- (38) Maiya B, Newcombe V, Nortje J, Bradley P, Bernard F, Chatfield D, et al. Magnetic resonance imaging changes in the pituitary gland following acute traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2008;34(3):468-475.
- (39) Schneider HJ, Sämann P, Schneider M, Croce C, Corneli G, Sievers C, et al. Pituitary imaging abnormalities in patients with and without hypopituitarism after traumatic brain injury. *J Endocrinol Invest* 2007;30(4):RC9-RC12.
- (40) Kreitschmann-Andermahr I, Poll E, Reineke A, Gilsbach J, Brabant G, Buchfelder M, et al. Growth hormone deficient patients after traumatic brain injury—baseline characteristics and benefits after growth hormone replacement—an analysis of the German KIMS database. *Growth Hormone & IGF Research* 2008;18(6):472-478.

(41) Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999;341(11):785-792.