

**Diplomarbeit**

**Hormonelle Störungen nach schweren  
Schädel-Hirn-Traumen**

eingereicht von

**Julia Prötsch**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurochirurgie**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Frank Unger und**

**OA Dr. med. univ. Etienne Holl**

Graz, 23.11.2017

*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.*

*Graz, am 23.11.2017*

*Julia Prötsch eh*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich meinen beiden Betreuern Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Frank Unger und OA Dr. med. univ. Etienne Holl für ihre umfangreiche Unterstützung und die investierte Zeit für die Erstellung dieser Arbeit danken.

Des Weiteren möchte ich ganz besonders meinen Eltern danken, die es mir ermöglichen zu studieren und die mich bei all meinen bisherigen Entscheidungen unterstützt haben. Auch meinem Bruder, meiner restlichen Familie, meinem Freund und meinen Freunden möchte ich größten Dank für die beständige Unterstützung und Motivation aussprechen.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	2
Abkürzungsverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Zusammenfassung.....	8
Abstract.....	9
1 Einleitung .....	10
1.1 Das Schädel-Hirn-Trauma.....	10
1.1.1 Einteilung des Schädel-Hirn-Traumas .....	10
1.1.2 Pathophysiologie .....	12
1.1.3 Epidemiologie und Prognose .....	13
1.1.4 Outcome .....	14
1.2 Das Hypothalamisch-hypophysäre System.....	15
1.2.1 Der Hypothalamus .....	15
1.2.2 Die Hypophyse .....	20
1.2.3 Rückkopplungsmechanismen.....	21
1.3 Posttraumatischer Hypopituitarismus .....	22
1.3.1 Häufigkeit.....	22
1.3.2 Pathophysiologie .....	23
1.3.3 Prädiktive Faktoren.....	25
1.3.4 Screening .....	28
1.3.5 Behandlung .....	33
2 Material und Methoden.....	34
2.1 Daten.....	34
2.2 PatientInnenkollektiv .....	37
2.2.1 Alter .....	39
2.2.2 Unfallursache.....	40
2.2.3 Glasgow Coma Score.....	42
2.3 Statistik.....	43
3 Ergebnisse .....	44
3.1 Laborwerte und Substitution.....	44
3.1.1 Thyreotrope Achse .....	45
3.1.2 Gonadotrope Achse.....	47
3.1.3 Kortikotrope Achse .....	50
3.1.4 Somatotrope Achse .....	52
3.1.5 Vitamin D3.....	53
3.1.6 Zusammenfassung .....	54
3.1.7 Substitution.....	56
3.1.8 Hypophyseninsuffizienz und PatientInnencharakteristiken .....	58
3.1.9 Korrelationen zwischen Hormonparametern.....	60
3.2 Entlassung .....	64
3.2.1 Aufenthaltsdauer.....	64
3.2.2 Glasgow Outcome Score.....	66
3.2.3 Ort der Rehabilitation.....	67
4 Diskussion.....	68
5 Literaturverzeichnis .....	75

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ACTH</b>	Adrenocorticotropin
<b>ADH</b>	Antidiuretisches Hormon
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>CPP</b>	Cerebral Perfusion Pressure, Zerebraler Perfusionsdruck
<b>CRH</b>	Corticotropin-Releasing-Hormon
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>EK</b>	Ethikkommission
<b>et al.</b>	und andere
<b>FSH</b>	Follikelstimulierendes Hormon
<b>ft3</b>	freies Trijodthyronin
<b>ft4</b>	freies Thyroxin
<b>GCS</b>	Glasgow Coma Scale/Score
<b>GH</b>	Growth-Hormone, Somatotropin
<b>GHRH</b>	Growth-Hormone-Releasing-Hormone, Somatoliberin
<b>GnRH</b>	Gonadotropin-Releasing-Hormone, Gonadoliberin
<b>GOS</b>	Glasgow Outcome Scale/Score
<b>h</b>	Stunden
<b>HCl</b>	Chlorwasserstoffsäure
<b>HGH</b>	Human-Growth-Hormone, Somatotropin
<b>HHL</b>	Hypophysenhinterlappen
<b>HOPS</b>	Hirnorganisches Psychosyndrom
<b>HVL</b>	Hypophysenvorderlappen
<b>IBM</b>	International Business Machines Corporation
<b>ICP</b>	Intracranial Pressure, Intrakranieller Druck
<b>ICU</b>	Intensiv Care Unit, Intensivstation
<b>IGF-1</b>	Insulin-like-growth-factor-1, Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1
<b>K</b>	Kalium
<b>L</b>	Liter
<b>LH</b>	Luteinisierendes Hormon
<b>LKH</b>	Landeskrankenhaus
<b>MAP</b>	Mean Arterial Pressure, Mittlerer arterieller Druck
<b>mL</b>	Milliliter

<b>mmHg</b>	Millimeter-Quecksilbersäule
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>μU</b>	Mikro-Units
<b>n</b>	Anzahl
<b>Na</b>	Natrium
<b>Ncl.</b>	Nucleus
<b>ng</b>	Nanogramm
<b>p</b>	p-Wert, Signifikanzwert
<b>pg</b>	Pikogramm
<b>PIH</b>	Prolaktin-Release-Inhibiting-Hormon
<b>pmol</b>	Pikomol
<b>PTHP</b>	Post-traumatic hypopituitarism, Posttraumatischer Hypopituitarismus
<b>SHT</b>	Schädel-Hirn-Trauma
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>TBI</b>	Traumatic Brain Injury, Schädel-Hirn-Trauma
<b>TRH</b>	Thyreotropin-Releasing-Hormon
<b>TSH</b>	Thyroideastimulierendes Hormon
<b>T3</b>	Trijodthyronin
<b>T4</b>	Thyroxin
<b>Univ.</b>	Universität
<b>USA</b>	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
<b>z. B.</b>	zum Beispiel
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus, in Anlehnung an (34) .....	32
Abbildung 2: PatientInnenkollektiv Flowchart .....	38
Abbildung 3: Geschlechterverteilung auf Altersgruppen.....	39
Abbildung 4: Geschlechterverteilung auf die Unfallursache .....	41
Abbildung 5: Korrelation zwischen ACTH basal und Cortisol basal.....	60
Abbildung 6: Korrelation zwischen fT3 und HGH basal.....	61
Abbildung 7: Korrelation zwischen fT4 und 17 $\beta$ -Östradiol.....	62
Abbildung 8: Korrelation zwischen TSH basal und ACTH basal.....	63
Abbildung 9: Darstellung des Zusammenhangs zwischen GOS und Alter .....	66
Abbildung 10: Ort der weiterführenden Rehabilitation .....	67

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregrade Schädel-Hirn-Trauma .....	11
Tabelle 2: Glasgow Coma Scale .....	11
Tabelle 3: Glasgow Outcome Scale .....	14
Tabelle 4: Steuerhormone des Hypothalamus .....	18
Tabelle 5: Hormone der Adenohypophyse .....	20
Tabelle 6: Vorschläge für Ein- und Ausschlusskriterien .....	29
Tabelle 7: Hormonstatus Referenzwerte .....	36
Tabelle 8: GCS verteilt auf die Altersgruppen .....	40
Tabelle 9: Altersgruppen verteilt auf die Unfallursache .....	42
Tabelle 10: GCS verteilt auf das Geschlecht.....	42
Tabelle 11: Häufigstes hypophysäres Defizit pro Zeitraum .....	44
Tabelle 12: Schilddrüsenfunktion im Zeitraum 1.....	45
Tabelle 13: Schilddrüsenfunktion im Zeitraum 2.....	46
Tabelle 14: Gonadotropinfunktion im Zeitraum 1.....	47
Tabelle 15: Gonadotropinfunktion im Zeitraum 2.....	48
Tabelle 16: Gonadotropinfunktion im Zeitraum 3.....	49
Tabelle 17: Kortikotropinfunktion im Zeitraum 1 .....	50
Tabelle 18: Kortikotropinfunktion im Zeitraum 2 .....	51
Tabelle 19: Somatotropinfunktion in den Zeiträumen 1-3.....	52
Tabelle 20: Vitamin D3 in den Zeiträumen 1-3 .....	53
Tabelle 21: Häufigkeit der Defizite in den verschiedenen Zeiträumen.....	54
Tabelle 22: Anzahl der Defizite in den verschiedenen Zeiträumen.....	55
Tabelle 23: Häufigkeit hypophysäres Defizit und Vitamin-D3-Mangel.....	56
Tabelle 24: Übersicht Substitutionspräparate.....	56
Tabelle 25: Anzahl benötigter Substitutionspräparate .....	57
Tabelle 26: Intensivliegedauer nach Häufigkeit und Geschlecht .....	65
Tabelle 27: GCS verteilt auf die Intensivliegedauer.....	65

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Ein schweres Schädel-Hirn-Trauma (SHT) führt häufig zu einer posttraumatischen Hypophysendysfunktion. Es gibt derzeit weder eine eindeutige Häufigkeitsangabe, noch ein einheitliches Screening-Verfahren anhand prädiktiver Faktoren. Ziel dieser Arbeit war die Ermittlung der Häufigkeit dieser hormonellen Störungen. Zusätzlich wurden potentielle prädiktive Faktoren eruiert.

**Methoden:** Retrospektiv wurden 51 PatientInnen rekrutiert, welche im Zeitraum von 2010 bis 2016 an der Universitätsklinik für Neurochirurgie des LKH-Univ. Klinikum Graz aufgrund eines schweren SHT hospitalisiert wurden. Ausgewertet wurden der Schweregrad des Traumas (Glasgow Coma Score (GCS)), der Hormonstatus, die Hormonsubstitution und der Entlassungsstatus (Glasgow Outcome Score (GOS)). Die statistische Analyse erfolgte mittels deskriptiver Statistik, Chi-Quadrat-Tests und der Rangkorrelation nach Spearman.

**Ergebnisse:** In der akuten Phase nach einem schweren SHT zeigten 49/51 PatientInnen (96,1 %) hormonelle Veränderungen. Folgende Defizite wurden gefunden: Bei 39/44 PatientInnen (88,6 %) zeigte sich ein Defizit an Gesamttestosteron, bei 12/18 PatientInnen (66,7 %) an freiem Testosteron, bei 32/49 PatientInnen (65,3 %) an ACTH, bei 19/48 PatientInnen (39,6 %) an Cortisol, bei 23/51 PatientInnen (45,1 %) an fT3, bei 6/51 PatientInnen (11,8 %) an fT4 und bei 5/51 PatientInnen (9,8 %) an TSH. 32/37 PatientInnen (86,5 %) zeigten ein Defizit an Vitamin D3. Ein signifikanter Zusammenhang wurde zwischen einem niedrigen GCS (3 – 5) und einem posttraumatischen Defizit an Gesamttestosteron ( $p = 0,031$ ) und freiem Testosteron ( $p = 0,045$ ) eruiert. Zwischen einer längeren Intensivliegedauer ( $\geq 31$  Tage) und der Entwicklung eines TSH-Defizits wurde ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang beobachtet ( $p = 0,028$ ). 32/51 PatientInnen (62,7 %) benötigten eine Substitutionstherapie.

**Conclusio:** Eine posttraumatische Hypophysendysfunktion tritt mit großer Wahrscheinlichkeit nach einem schweren SHT auf. Ausmaß und Dauer einer medikamentösen Substitution sind noch nicht klar definierbar. Zur Identifikation eindeutig prädiktiver Faktoren bedarf es weiterer Untersuchungen.

## Abstract

**Background:** Posttraumatic pituitary dysfunction is a serious complication after traumatic brain injury (TBI). The aim of the present study was to determine the prevalence of disturbances in pituitary function after TBI and to explore the necessity of hormone replacement therapy. This paper also attempted to define possible predictive factors for the occurrence of posttraumatic hypopituitarism.

**Methods:** The medical records of patients with severe TBI treated between 2010 and 2016 at the Department of Neurosurgery Graz were assessed retrospectively. A total of 51 adults were included. Demographic, clinical and hormonal data were collected and analysed. Statistical analysis was performed using descriptive statistics, Chi-squared test and Spearman's correlation.

**Results:** 49/51 patients (96.1 %) showed hormonal disturbances in at least one pituitary axis in the acute phase after TBI. The most frequent deficiency was total testosterone deficiency which was seen in 39/44 patients (88.6 %) followed by free testosterone deficiency in 12/18 patients (66.7 %). 32/49 patients (65.3 %) showed ACTH deficiency and 19/48 patients (39.6 %) presented low cortisol response in the acute phase. TSH deficiency was found in 5/51 patients (9.8 %), 6/51 patients (11.8 %) showed low fT4 and 23/51 patients (45.1 %) presented low fT3. A deficiency in vitamin D3 was found in 32/37 patients (86.5 %). Testosterone level was positively correlated with the severity of TBI. Length of stay in NICU was longer for the TBI patients with low TSH levels than for patients with a normal thyroid function. 32/51 patients (62.7 %) needed replacement therapy of at least one pituitary hormone, whereas 27/37 patients (73.0 %) needed vitamin D3 supplements.

**Conclusions:** Pituitary dysfunction is common after TBI and the most frequently affected axis is the gonadotropin axis. This study could not identify a certain marker of increased risk of pituitary dysfunction. But it demonstrates the importance of systematic follow-up of pituitary function due to the high incidence of disturbances in pituitary function after TBI. Appropriate replacement should be strongly considered in individuals who remain symptomatic after a TBI.

# 1 Einleitung

Diese Diplomarbeit beschreibt die Häufigkeit des Auftretens von hormonellen Störungen nach schweren Schädel-Hirn-Traumen. Des Weiteren soll die Wichtigkeit der Erhebung eines Hormonstatus im Rahmen des stationären Aufenthalts gezeigt werden, um einen traumatischen Hypopituitarismus frühzeitig zu entdecken und zu behandeln.

## 1.1 Das Schädel-Hirn-Trauma

Ein Schädel-Hirn-Trauma ist definiert als die Folge von Gewalteinwirkung am Kopf, welche mit einer Funktionsstörung und/oder Schädigung des Gehirns einhergeht und zusätzlich mit einer Verletzung der Kopfschwarte, des Schädelknochens, der Gefäße und/oder der Dura mater verknüpft sein kann (1).

Zu den häufigsten Ursachen zählen unter anderem Sturz und Verkehrsunfälle, aber auch Selbstmordversuche. Die Inzidenz in Österreich liegt bei 303/100.000/Jahr, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind (2). Infolge eines Schädel-Hirn-Traumas tritt bei 10 – 58 % der PatientInnen eine posttraumatische Hypophyseninsuffizienz auf (3).

### 1.1.1 Einteilung des Schädel-Hirn-Traumas

Grundsätzlich wird zwischen einem offenen und einem gedeckten Trauma unterschieden, wobei beim offenen Schädel-Hirn-Trauma die Dura mater eröffnet wird. Somit steht die Oberfläche des Gehirns in Kontakt mit der Umwelt, was wiederum mit einem erhöhten Risiko für Infektionen einhergeht (4).

Eine weitere Einteilung erfolgt nach dem Schweregrad des Traumas: Man differenziert hier zwischen leichtem, mittelschwerem und schwerem Schädel-Hirn-Trauma. Die Unterscheidung erfolgt dabei sowohl nach Dauer, als auch nach Qualität der Bewusstseinsstörung (Tab.1) (4).

GCS	Schweregrad	Klinik
3 - 8	schweres SHT	> 24 h Bewusstlosigkeit, neurologische Ausfälle, erhöhter Hirndruck
9 - 12	mittelschweres SHT	Bewusstsein < 24 h beeinträchtigt (Bewusstlosigkeit/Bewusstseinstörung)
13 - 15	leichtes SHT	Bewusstsein < 1 h beeinträchtigt (Bewusstlosigkeit/Bewusstseinstörung)

Tabelle 1: Schweregrade Schädel-Hirn-Trauma

Die Beurteilung des Bewusstseinszustandes bei PatientInnen mit Schädel-Hirn-Traumen erfolgt im Rahmen der neurologischen Untersuchung anhand der Glasgow Coma Scale (GCS). Überprüft werden hierbei das Augenöffnen sowie die bestmögliche verbale und motorische Antwort. Die Summe der Werte beträgt mindestens 3 und maximal 15 Punkte (Tab. 2) (4).

Glasgow Coma Scale (GCS)			
Punkte	Augenöffnen	beste verbale Antwort	beste motorische Reaktion
1	kein Augenöffnen	keine Antwort	keine Reaktion
2	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	abnormes Strecken
3	auf akustische Stimuli	inadäquate Worte	abnormes Beugen
4	spontan	desorientiert	ungezielte Abwehr
5		orientiert	gezielte Abwehr
6			befolgt Aufforderungen

Tabelle 2: Glasgow Coma Scale

### 1.1.2 Pathophysiologie

Anhand der Pathophysiologie erfolgt eine Unterteilung in die primäre Hirnschädigung, welche direkt durch das Trauma entsteht, und die sekundäre Hirnschädigung, welche als Konsequenz des Traumas auftritt (4).

Bei der Primärläsion erfolgt die Krafteinwirkung direkt auf den Kopf oder wird indirekt auf das Gehirn übertragen. Die direkte Einwirkung der mechanischen Kraft ist die häufigere Variante. Hierbei wirkt die Kraft direkt auf den Schädelknochen und verursacht lokale Verletzungen. Solche Läsionen erfolgen häufig im Rahmen von Schlägen oder Stürzen (5).

Seltener findet man als Ursache für das Trauma eine indirekte Krafteinwirkung. Im Rahmen eines Dezelerationstraumas treten durch Translations- und Rotationsbewegungen diffuse oder fokale Verletzungen des nur locker in der Schädelhöhle verankerten Gehirns auf (5).

Diese Gewebeschäden umfassen unter anderem Kontusionen der Hirnrinde, Läsionen von Blutgefäßen und Axonzerreißen. Infolge einer Verletzung größerer Arterien oder Venen im Gehirn entstehen traumatische Hämatome wie Epiduralhämatome, Subduralhämatome oder intrazerebrale Hämatome (4).

Durch die Verletzungen der axonalen Strukturen tritt eine Veränderung der Bewusstseinslage auf. Diese kann in Abhängigkeit vom Schweregrad entweder nur kurzzeitig auftreten oder zu einer permanenten neurologischen Beeinträchtigung führen (5).

Sekundäre Schäden treten Stunden bis Tage nach dem Trauma auf und können sowohl intrakranielle als auch extrakranielle Ursachen haben. Zu den extrakraniellen Ursachen zählen systemische Ereignisse wie Anämie, Fieber und Koagulopathie, welche das Sauerstoffangebot oder den Metabolismus des Gehirns beeinträchtigen. Auch intrakranielle Vorgänge wie Blutungen oder Inflammation können schwerwiegende Folgereaktionen auslösen (4).

Durch gezielte Therapie und Vermeidung von ungünstigen Einflussfaktoren können sekundäre Schäden minimiert werden (6).

Ohne entsprechende therapeutische Maßnahmen, welche dem Auftreten von Sekundärläsionen entgegenwirken, folgt die Ausbildung eines raumfordernden Hirnödems und somit ein Anstieg des intrakraniellen Drucks (4).

Ein zytotoxisches Ödem entsteht durch eine defekte Na-K-Pumpe (7). Dadurch wird der Übertritt von Elektrolyten und Wasser in den Extrazellularraum ermöglicht, woraufhin nach einiger Zeit die Blut-Hirn-Schranke zusammenbricht. Infolgedessen tritt ein vasogenes Ödem auf, das durch Zunahme des intrakraniellen Drucks und des Hirnvolumens zu einer Verschlechterung der zerebralen Perfusion führt (4). Auf diese Minderperfusion reagiert das Gehirn mit Vasodilatation, was den intrakraniellen Druck wiederum weiter steigen lässt. Das Hirnödem ist also neben intrakraniellen Blutungen und Liquorstau die Hauptursache für einen kontinuierlichen Anstieg des intrakraniellen Drucks nach einem Trauma (7).

Normalerweise beträgt der intrakranielle Druck  $< 15$  mmHg, ab einem Wert von  $> 20$  mmHg spricht man von einer intrakraniellen Drucksteigerung. Zusätzlich sinkt die Hirndurchblutung mit steigendem intrakraniellen Druck, denn der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) ergibt sich aus dem mittleren arteriellen Druck (MAP) abzüglich dem intrakraniellen Druck (ICP). Somit wird das Gehirn einerseits durch den Druck und andererseits durch die Minderversorgung geschädigt (4).

Als zusätzliche Komplikation infolge des erhöhten ICP können Hirnanteile komprimiert oder eingeklemmt werden, wobei hiervon am häufigsten der Hirnstamm und die basalen Hirnnerven betroffen sind (4).

### **1.1.3 Epidemiologie und Prognose**

Der Unfalltod zählt weltweit zu den drei häufigsten Todesursachen von Personen im Alter zwischen 15 und 44 Jahren (8). Bei diesen traumatisierten PatientInnen ist das Schädel-Hirn-Trauma als Hauptursache für das Versterben anzusehen (9). In Österreich muss von 303 PatientInnen mit Schädel-Hirn-Traumen pro 100.000 Einwohner pro Jahr ausgegangen werden (2). Hochgerechnet auf die Zahl der Personen, die in Österreich leben, ergibt sich eine Prävalenz von ca. 26.570 neuen TraumapatientInnen pro Jahr (10). Davon sind ca. 2.000 Fälle als schwere Schädel-Hirn-Traumen zu klassifizieren (11).

Die Mortalität wird mit 11/100.000/Jahr angegeben und betrifft somit fast 1.000 Personen der österreichischen Bevölkerung pro Jahr. Das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten beträgt 1,4 : 1. In Bezug auf einen letalen Ausgang des Traumas wird ein Verhältnis von 2,2 : 1 angegeben (2). Laut einer weiteren Studie erholen sich 2 – 11 % wieder, während 5 – 18 % der PatientInnen ihr Leben mit einer Behinderung fortsetzen müssen (12). In 3,6 % der Fälle endet das Trauma tödlich (2).

### 1.1.4 Outcome

Die Beurteilung von PatientInnen nach einem Schädel-Hirn-Trauma erfolgt mit Hilfe der Glasgow Outcome Scale (GOS). Anhand dieser Skala wird der Allgemeinzustand der betroffenen Person und deren Fähigkeit, ein eigenständiges Leben zu führen, bewertet. Die GOS umfasst fünf Stadien - wobei die niedrigste Zahl üblicherweise für die ungünstigste mögliche Bewertung steht (Tab. 3) (13).

Glasgow Outcome Scale		
Score	Einteilung	Beschreibung
1	Tod	PatientIn verstirbt, ohne das Bewusstsein wiedererlangt zu haben
2	Persistierender vegetativer Zustand	Wachkoma; PatientIn reagiert nicht auf Ansprache
3	Schwere Behinderung	PatientIn ist zwar bei Bewusstsein, jedoch nicht in der Lage eigenständig zu leben
4	Moderate Behinderung	PatientIn ist unabhängig, hat aber bleibende neurologische Defizite
5	Gute Erholung	PatientIn hat möglicherweise minimale neurologische Defizite, welche ihn/sie aber im Alltag nicht einschränken

Tabelle 3: Glasgow Outcome Scale

## **1.2 Das Hypothalamisch-hypophysäre System**

Das Hypothalamisch-hypophysäre System ist der wichtigste Bestandteil des neuroendokrinen Systems. Über das komplexe Zusammenspiel von ZNS, Hypothalamus, Hypophyse und peripheren Drüsen erfolgt die gezielte Ausschüttung von Hormonen zur Aufrechterhaltung des inneren Milieus und einer Vielzahl weiterer vegetativer Funktionen. Die Hypophyse unterliegt der Kontrolle des Hypothalamus und sezerniert eine große Variation an Hormonen (14).

### **1.2.1 Der Hypothalamus**

Der Hypothalamus ist die wichtigste Schaltstelle zwischen dem neuronalen und dem endokrinen System. Er ist dem Kortex, dem limbischen System und dem Thalamus untergeordnet und empfängt sowohl Informationen von diesen Hirnzentren als auch aus der Peripherie (14).

Im Hypothalamus findet man zwei verschiedene Arten von Kerngebieten: Im vorderen Bereich des Hypothalamus befinden sich die großzelligen Kerngebiete, welche die Effektorhormone ADH und Oxytozin produzieren (15). Diese gelangen anschließend durch axonalen Transport über den Tractus supraoptico-hypophysialis in den Hypophysenhinterlappen (= Neurohypophyse) wo sie gespeichert und bei Bedarf in das Kapillarnetz der Arteria hypophysialis inferior sezerniert werden. Diese großzelligen Kerngebiete umfassen den Ncl. supraopticus und den Ncl. paraventricularis (14).

In den kleinzelligen Kerngebieten des medialen Hypothalamus, wie dem Ncl. ventromedialis und dem Ncl. dorsomedialis, werden Hormone produziert, die die Synthese der Hormone des Hypophysenvorderlappens (= Adenohypophyse) steuern (15). Dazu zählen die Releasing- und Release-Inhibiting-Hormone, welche als „Steuerhormone“ bezeichnet werden (14).

## **Releasing-Hormone**

Die Releasing-Hormone des Hypothalamus fördern die Freisetzung von Hormonen aus der Adenohypophyse. Die Sezernierung dieser Releasing-Hormone erfolgt pulsatil und unterliegt tageszeitlichen Schwankungen. Diese Tagesrhythmik ist für das betreffende Hormon spezifisch (14).

Folgende vier Releasing-Hormone werden unterschieden:

*Thyreotropin-Releasing-Hormon (Thyreoliberin, TRH)*: Erreicht nach Mitternacht den Höhepunkt der Sekretion.

*Growth-Hormone-Releasing-Hormon (Somatoliberin, GHRH)*: Andauernd geringe basale Sekretion, die vor allem nachts von starken Pulsen überlagert wird.

*Gonadotropin-Releasing-Hormon (Gonadoliberin, GnRH)*: Wird pulsatil ausgeschüttet, wobei ein Unterschied zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht besteht. Bei Frauen beträgt der Abstand zwischen den Pulsen in Abhängigkeit vom Menstruationszyklus zwischen 90 Minuten und mehreren Stunden. Bei Männern treten die Pulse hingegen alle zwei Stunden auf.

*Corticotropin-Releasing-Hormon (Corticoliberin, CRH)*: Unter stressfreien Bedingungen erfolgt eine pulsatile Sekretion, mit einem Maximum am frühen Morgen (14).

Wie genau diese Rhythmik funktioniert und aus welchem Grund die Sekretion pulsatil erfolgt, ist noch nicht restlos geklärt. Man nimmt aber an, dass dadurch eine Abschwächung der Hormonwirkung durch negative Rückkopplung verhindert wird (14).

## **Release-Inhibiting-Hormone**

Im Gegensatz zu den Releasing-Hormonen verhindern die Release-Inhibiting-Hormone die Freisetzung von Hormonen in der Hypophyse (14).

Zu dieser Hormongruppe gehören:

*Somatostatin*: Das Hormon hemmt die Sekretion von Wachstumshormonen und TSH. Die Bildung von Somatostatin findet im Hypothalamus, Pankreas, Magen und im Darm statt. Aus diesem Grund wirkt Somatostatin auch hemmend auf die Freisetzung von Glukagon, Insulin, Gastrin sowie HCl und vermindert außerdem die Darmmotilität.

*Prolaktin-Release-Inhibiting-Hormone (PIH)*: Dieses Hormon wirkt ähnlich wie Dopamin und hemmt die Synthese und Sekretion von Prolaktin (14).

## **Die Steuerhormone des Hypothalamus**

Grundsätzlich gibt es für jeden endokrinen Zelltyp der Hypophyse ein spezielles Steuerhormon im Hypothalamus, das die Ausschüttung eines bestimmten Hormons in den entsprechenden Zellen der Adenohypophyse fördert. Eine Ausnahme hiervon bilden die mammatropen Zellen (Tab. 4) (15,16).

Die Regulation dieser Zellen unterscheidet sich von den anderen Zelltypen aufgrund der hohen Basisaktivität. Daher werden die Zellen vor allem durch hemmende Faktoren wie Dopamin gesteuert. Man nimmt weiters an, dass die Wirkung der Prolaktin-Releasing-Factors auf einer Verringerung der hemmenden Funktion des Dopamins beruht (16).

Hypothalamus		Adeno- hypophyse (Zelltyp)	Zielorgan	Funktion
Releasing- Hormon	Release- Inhibiting- Hormon			
TRH	Somatostatin	TSH (thyreotrop)	Schilddrüse	Produktion von T3 und T4
GHRH	Somatostatin	GH (somatotrop)	Leber, Fettgewebe, Muskulatur	Produktion von IGF-1, Glukoneogenese usw.
GnRH		FSH/LH (gonadotrop)	Ovar	FSH: Follikelreifung, Östrogenproduktion  LH: Ovulation, Progesteronproduktion
			Hoden	FSH: Spermatozoenreifung  LH: Testosteronproduktion
CRH		ACTH (kortikotrop)	Nebennieren- rinde	Produktion von Androgenen, Mineral- und Glukokortikoiden
Prolaktin Releasing Factors (z.B.: TRH)	Dopamin	Prolaktin (mammotrop)	Brustdrüse	Laktation

Tabelle 4: Steuerhormone des Hypothalamus

## **Die Effektorhormone des Hypothalamus**

Wie bereits erwähnt, werden in den großzelligen Kerngebieten des Hypothalamus die beiden Effektorhormone ADH und Oxytozin produziert. Diese wirken direkt auf das Zielorgan und werden auch als nichtglandotrope Hormone bezeichnet. ADH und Oxytozin werden in den Zellkörpern aus Vorläuferpeptiden herausgeschnitten und anschließend sezerniert. Nach dem Ort der Sekretion lassen sich wiederum zentrale und periphere Wirkungen unterscheiden (14).

Ein Teil der gebildeten Hormone wird direkt ins Interstitium des Hypothalamus abgegeben und ist aufgrund seiner somit zentralen Wirkung an der Regulation neuroendokriner Prozesse und der Stressbewältigung beteiligt. Die restlichen im Hypothalamus synthetisierten Hormone gelangen über axonalen Transport in die Neurohypophyse, wo sie bei Bedarf sezerniert werden und anschließend zu ihren peripheren Wirkorten gelangen. Hierbei handelt es sich beim ADH zum einen um das Sammelrohr-Epithel der Niere, wo ADH eine Aktivierung der V2-Rezeptoren und somit eine vermehrte Wasserresorption bedingt, und zum anderen verursacht ADH eine Kontraktion der glatten Muskulatur, was wiederum den Blutdruck steigen lässt (14).

Auch Oxytozin wirkt auf die glatte Muskulatur. Jedoch sind hier vor allem der Uterus und die Milchgänge betroffen. Aus diesem Grund wird Oxytozin auch in der Geburtshilfe eingesetzt, um Wehen einzuleiten oder zu verstärken (14).

## 1.2.2 Die Hypophyse

Die Hypophyse befindet sich in der Sella turcica des Os sphenoidale und wird von der Dura mater umgeben. Anatomisch steht sie mit dem Sinus sphenoidalis, dem Chiasma opticum und dem Sinus cavernosus in Verbindung (15).

Entwicklungsgeschichtlich entsteht die Hypophyse aus zwei Anteilen, die im Laufe der Embryonalentwicklung zusammenwachsen:

- Adenohypophyse = Hypophysenvorderlappen (HVL)
- Neurohypophyse = Hypophysenhinterlappen (HHL) (14)

Die Adenohypophyse entspringt einer Ausstülpung der Rathke-Tasche und ist somit ektodermalen Ursprungs, während es sich bei der Neurohypophyse um eine Ausstülpung des Diencephalon handelt und die ursprüngliche Differenzierung neuronal ist. Die beiden Hypophysenlappen unterscheiden sich nicht nur entwicklungsgeschichtlich, sondern auch in ihren endokrinen Funktionen. Der Hypophysenvorderlappen synthetisiert und sezerniert eine Reihe glandotroper Hormone sowie Effektorhormone (Tab. 5) (14). Darum findet man in der Adenohypophyse auch viele verschiedene Zelltypen wie somatotrope, mammatrope, thyreotrope, kortikotrope und gonadotrope Zellen (15).

Glandotrope Hormone	Effektorhormone
ACTH	GH
FSH	Prolaktin
LH	
TSH	

**Tabelle 5: Hormone der Adenohypophyse**

Die glandotropen Hormone gelangen über die Blutbahn in die Peripherie und stimulieren endokrine Drüsen zur Produktion von Effektorhormonen. Im Hypophysenhinterlappen werden die im Hypothalamus gebildeten Hormone ADH und Oxytozin gespeichert und bei Bedarf sezerniert (14).

### 1.2.3 Rückkopplungsmechanismen

Die Regulation des Hypothalamus-Hypophyse-Zielorgan-Systems erfolgt über Feedbackmechanismen. Man unterscheidet hier zwischen „Short-Loop-Feedback“ und „Long-Loop-Feedback“. Bei Ersterem hemmen die glandotropen Hormone der Hypophyse, wie z.B. ACTH, die neurosekretorischen Zellen des Hypothalamus. Unter „Long-Loop-Feedback“ versteht man die Hemmung der Hormonsekretion aus Hypothalamus und Hypophyse durch Effektorhormone der peripheren Zielorgane. Dazu zählen Glukokortikoide, Sexualhormone und Schilddrüsenhormone. Bei beiden Mechanismen spricht man von einer negativen Rückkopplung. Diese ist für einen geregelten Ablauf und ein stabiles System essentiell (14).

### **1.3 Posttraumatischer Hypopituitarismus**

Die Hypophyse kann im Rahmen eines Schädel-Hirn-Traumas in Mitleidenschaft gezogen und somit in ihrer Funktion beeinträchtigt werden. Als Grund hierfür ist nicht nur die direkte Gewalteinwirkung während des Traumas ausschlaggebend, sondern vor allem die Auswirkung von sekundären Schäden, wie z.B. einem hypothalamo-hypophysären Ödem oder einem erhöhten intrakraniellen Druck, welche beide eine temporäre Dysfunktion der Hypophyse bedingen können (17).

#### **1.3.1 Häufigkeit**

Lange wurde das Schädel-Hirn-Trauma als eine eher seltene Ursache einer Hypophyseninsuffizienz betrachtet. Durch mehrere pro- und retrospektive Studien wurde jedoch eine steigende Prävalenz von neuroendokrinen Dysfunktionen bei PatientInnen nach Schädel-Hirn-Traumen beobachtet und dokumentiert (18).

Die Prävalenz der Hypophyseninsuffizienz nach Schädel-Hirn-Traumen reicht in der Literatur von 15,4 – 50 %. Im Jahr 2007 wurde eine Metaanalyse von 19 Studien mit insgesamt 1.137 PatientInnen durchgeführt, mit dem Ergebnis einer Prävalenz von 27,5 % in der chronischen Phase nach einem Trauma. Ein vergleichbares Ergebnis von 30 % resultierte in einer weiteren Literaturübersicht von 66 Studien mit 5.386 PatientInnen (19).

In einer Studie aus dem Jahr 2016 von Tölli et al. wurde berichtet, dass nach Schädel-Hirn-Traumen ein posttraumatischer Hypopituitarismus in 10 – 58 % der Fälle auftritt. Die Prävalenz wird möglicherweise von mehreren Faktoren wie dem Zeitintervall zwischen dem Schädel-Hirn-Trauma und der Untersuchung der Hypophysenfunktion, dem Schweregrad des Traumas und der verwendeten Tests beeinflusst (3).

Eine Studie, die sich mit dem Auftreten einer Hypophyseninsuffizienz innerhalb eines Jahres nach mittelschwerem oder schwerem Schädel-Hirn-Trauma beschäftigte, kam zu dem Ergebnis, dass eine gewisse spontane Reversibilität der Dysfunktion während der ersten drei Monate sowie im Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten nach dem Trauma möglich ist.

Gleichzeitig wurde auch ein Neuauftreten von Defiziten später als drei Monate nach dem Geschehen beobachtet. Des Weiteren wurde gezeigt, dass sechs bis zwölf Monate nach einem mittelschweren oder schweren Schädel-Hirn-Trauma eine chronische Hypophysenvorderlappeninsuffizienz in bis zu 25 – 40 % der Fälle besteht. Am häufigsten betroffen sind die somatotrope (15 – 18 %) und die gonadotrope Achse (14 %). Weitaus weniger häufig findet man eine Störung der kortikotropen (8 %) oder der thyreotropen Achse (5 %) oder eine Dysfunktion der Neurohypophyse mit permanentem Diabetes insipidus (2 %). Diese Prozentsätze sind ein Hinweis auf die Vulnerabilität der somatotropen und gonadotropen Achse sowie der höheren Widerstandsfähigkeit der adrenalen und der thyreotropen Achse (20).

### **1.3.2 Pathophysiologie**

Obwohl die Pathophysiologie des posttraumatischen Hypopituitarismus noch nicht zur Gänze geklärt werden konnte, ist es wichtig zu wissen, dass dieser einen erheblichen Einfluss auf die Rehabilitation des Gehirns haben könnte. Einer Hypothese zufolge steht ein nicht behandeltes endokrines Defizit, vor allem von GH, möglicherweise eng mit der Lebensqualität und der neuropsychologischen Verfassung in der chronischen Phase nach einem Trauma in Verbindung (20).

Als mögliche Ursachen einer hypophysären Dysfunktion nach einem Trauma kommen folgende Mechanismen in Frage:

1. Primäre Hirnschäden durch das Trauma
2. Sekundäre Schäden durch Hypoxie, Gehirnschwellung, Hypotension oder Anämie
3. Stress durch die akute Krankheit („critical illness“)
4. Effekte von Medikamenten (21)

Aufgrund ihrer Position in der Sella turcica ist die Hypophyse im Moment des Traumas gefährdet (21).

Durch eine Schädel-Basis-Fraktur oder eine nachfolgende Fraktur der Sella turcica können die Hypophyse, das Infundibulum oder der Hypothalamus direkt geschädigt werden. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn Rotations- und Scherkräfte auf den Schädel einwirken. Aufgrund der Frakturen kann eine Blutung in der Sella turcica oder in der Drüse selbst entstehen, was wiederum die Hypophyse ernsthaft beeinträchtigt (21).

Ein Schädel-Hirn-Trauma wird oft von sekundären Erscheinungen wie Hypotension, Hypoxie, erhöhtem Hirndruck, verminderter zerebraler Durchblutung und verändertem Metabolismus begleitet. Diese Mechanismen können eine ischämische Schädigung der Hypophyse bedingen. Bezogen auf die Blutversorgung der Hypophyse hat die Adenohypophyse das größte Risiko einer Beeinträchtigung durch unzureichende Blutzufuhr, denn sie wird hauptsächlich von den langen hypophysialen Portalgefäßen versorgt (21).

Diese langen Gefäße entspringen im Subarachnoidalraum aus Ästen der Arteria carotis interna, vor allem aus den Arteriae hypophysiales superiores und aus dem vorderen Bereich des Circulus arteriosus Willisii und passieren gemeinsam mit dem Hypophysenstiel das Diaphragma sellae. Aufgrund ihres anatomischen Verlaufes sind diese Gefäße sehr vulnerabel gegenüber mechanischen Traumen, erhöhtem Hirndruck, vermindertem Blutfluss und Hirnschwellung (20).

Als Konsequenz der unzureichenden Blutzufuhr durch verletzte Gefäße kann ein Infarkt des Hypophysenvorderlappens auftreten. Eine weitere Ursache für einen solchen Infarkt ist eine direkte Verletzung der Drüse, woraus eine Schwellung und anschließend eine Kompression der langen hypophysialen Gefäße zwischen dem Hypophysenstiel und dem freien Rand des Diaphragma sellae resultiert (22).

Im Gegensatz dazu erfolgt die Versorgung der Neurohypophyse durch kurze hypophysiale Portalgefäße, welche aus den Arteriae hypophysiales inferiores entspringen und eine bessere Versorgung im Rahmen eines Traumas gewährleisten (20). Aus diesem Grund sind bei Überlebenden nach einem Schädel-Hirn-Trauma Dysfunktionen der Adenohypophyse häufiger anzutreffen als Funktionsstörungen der Neurohypophyse. Aufgrund ihrer Lage in den lateralen Anteilen der Adenohypophyse sind somatotrope und gonadotrope Zellen besonders häufig von einer Schädigung betroffen. Im Gegensatz dazu sind corticotrope und thyreotrope Zellen hauptsächlich in den zentralen Anteilen der

Hypophyse lokalisiert und werden zusätzlich vorwiegend durch kürzere Gefäße versorgt, was sie widerstandsfähiger gegenüber Verletzungen macht (21).

Einige Studien berichten auch über einen Einfluss von großzügiger Medikamentenverabreichung auf die Hypophysenfunktion und Rehabilitation der PatientInnen. Manche Medikamente, welche auf Intensivstationen gebräuchlich sind, wie z.B. Opioide, Phenobarbital oder hoch dosierte Heparine, können das klinische Erscheinungsbild der PatientInnen aggravieren und die Aussagekraft von endokrinologischen Tests verändern (21).

Betroffen von medikamentösen Einflüssen ist vor allem die adrenale Achse. Ein suppressiver Effekt einer Einzeldosis Etomidat auf die adrenale Funktion wurde laut einer Studie nur innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Trauma beobachtet. Die Einflüsse von hoch dosiertem Pentobarbital und Propofol halten länger an, sind aber ebenfalls reversibel und dosisabhängig. Bei jenen PatientInnen die von einer akuten adrenalen Insuffizienz betroffen waren, wurde eine Rückkehr zur normalen Funktion im Rahmen des chronischen Follow-ups beobachtet. Daraus lässt sich schließen, dass dieser akute Hypopituitarismus passager und reversibel ist und nicht zu einer chronischen adrenalen Insuffizienz führt (20).

Auch der Stress einer akuten Erkrankung kann weitläufige Auswirkungen auf die Funktionen aller hormonellen Achsen der Hypophyse haben. Beispielsweise findet man bei kritisch kranken PatientInnen einen Mangel an T3 („sick euthyroid syndrome“) und bei kritisch kranken Männern häufig einen Abfall der Testosteronkonzentration im Serum. Es ist jedoch noch unklar, ob diese Veränderungen schädlich sind - oder ob es sich dabei um einen Versuch der Adaption an die kritische Krankheit handelt (20).

### **1.3.3 Prädiktive Faktoren**

In der Literatur findet man keine eindeutigen Angaben zur Definition von prädiktiven Faktoren, jedoch haben Tanriverdi et al. 2015 in eine Übersicht zu diesem Thema präsentiert und potentielle prädiktive Faktoren für das Auftreten eines Hypopituitarismus nach einem Schädel-Hirn-Trauma dargestellt (23).

## **Schweregrad des Traumas**

Der initiale GCS könnte ein wichtiger prädiktiver Faktor sein (23). Schneider et al. setzten beispielsweise in ihrer Arbeit mit dem Titel „*Hypothalamopituitary Dysfunction Following Brain Injury*“ die Prävalenz des posttraumatischen Hypopituitarismus mit dem Schweregrad des Traumas gemäß GCS in Verbindung und kamen zu dem Ergebnis, dass bei 35,3 % der PatientInnen mit schwerem, 10,9 % mit moderatem und 16,8 % mit leichtem Schädel-Hirn-Trauma eine posttraumatische Dysfunktion der Hypophyse auftritt (24).

Eine weitere Metaanalyse von Lauzier et al. zeigte ebenfalls eine erhöhte Prävalenz von hormonellen Imbalancen nach schweren Schädel-Hirn-Traumen im Vergleich zu moderaten oder leichten Traumen (25). Jedoch sollte man auch bei leichten Schädel-Hirn-Traumen aufmerksam auf einen möglichen Hypopituitarismus achten (23).

## **Radiologische Veränderungen**

Akute neuroradiologische Veränderungen scheinen prädiktiv für eine spätere Hypophyseninsuffizienz zu sein. Zu diesen Veränderungen im CT oder MRT gehören diffuse axonale Verletzungen, Schädelfrakturen, Schädelbasisfrakturen, diffuse Gehirnschwellung, Ödeme, intrazerebrale Hämatome und multiple Kontusionen. In mehreren Studien wird auch von Veränderungen im Bereich der Hypophyse während der chronischen Phase nach einem Trauma berichtet (23).

In einer retrospektiven Studie von Schneider et al. wurden MRT- und/oder CT-Aufnahmen von 22 PatientInnen beurteilt. Die Autoren fanden bei 80 % der PatientInnen mit Schädel-Hirn-Traumen und Hypopituitarismus abnormale Veränderungen in der Hypophysenregion. Im Gegensatz dazu fand man bei PatientInnen ohne Hypopituitarismus lediglich in 29 % der Fälle Anomalien. Am häufigsten wurde ein Volumenverlust der Hypophyse oder eine leere Sella turcica („Empty sella“) beobachtet (26).

In der chronischen Phase kann das MRT aber auch ohne pathologischen Befund in der Hypophysengegend sein, obwohl die Hypophysenfunktion eingeschränkt ist. Aus diesem Grund schließt ein normaler radiologischer Befund einen posttraumatischen Hypopituitarismus nicht aus (23).

### **Akute hormonelle Veränderungen**

Die meisten prospektiven Studien zeigen, dass das Vorhandensein einer akuten Hypophyseninsuffizienz nach einem Schädel-Hirn-Trauma nicht zwingend ein Hinweis auf die Entwicklung eines chronischen Hypopituitarismus sein muss, denn die akuten Veränderungen sind größtenteils passager. Es ist möglich, dass diese hormonellen Imbalancen während der akuten Phase lediglich eine adaptive physiologische Antwort auf die kritische Krankheit darstellen. Dennoch kann eine Beeinträchtigung der Hypophysenfunktion während der akuten Phase prädiktiv für die Entwicklung eines chronischen Hypopituitarismus sein (23). Hannon et al. zeigten in ihrer prospektiven Studie, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen akutem Hypocortisolismus und der Entwicklung eines chronischen Hypopituitarismus besteht. Hiervon kann jede Achse betroffen sein. Darüber hinaus scheint ein erniedrigtes Plasma Cortisol während der ersten zehn Tage nach dem Trauma auch ein prädiktiver Faktor für die Mortalität zu sein (27).

### **Alter**

Mehreren Metaanalysen zufolge ist das fortgeschrittene Alter ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung eines chronischen Hypopituitarismus. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass die Mehrheit der Schädel-Hirn-Trauma-PatientInnen junge Männer sind und in dieser Gruppe eine wesentliche Prävalenz einer Hypophyseninsuffizienz zu beobachten ist (23).

### **Intensivliegedauer und Dauer des Komas**

Eine Assoziation zwischen der Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und einem Hypopituitarismus wurde von Herrmann et al. beobachtet (28).

In einer weiteren retrospektiven Studie wurde ein Bewusstseinsverlust und eine verlängerte Dauer des Komas mit dem Auftreten einer chronischen Hypophyseninsuffizienz in Verbindung gebracht (29).

### **Erhöhter Hirndruck**

Klose et al. zeigten in ihrer Querschnittstudie, dass ein erhöhter Hirndruck ein möglicher prädiktiver Faktor für das Auftreten einer posttraumatischen Hypophysendysfunktion sein könnte. Allerdings wurde in dieser Studie der ICP nur bei 27 PatientInnen gemessen und ein erhöhter Druck zeigte sich bei sechs

PatientInnen mit posttraumatischem Hypopituitarismus (30). Um diesen Faktor sicher als prädiktiv werten zu können, bedarf es daher noch weiterer bestätigender Studien (23).

### 1.3.4 Screening

Aufgrund der hohen Prävalenz eines posttraumatischen Hypopituitarismus und dessen Assoziation mit einer erhöhten Morbidität und schlechter Rehabilitation der Betroffenen nach moderaten oder schweren Schädel-Hirn-Traumen und der Tatsache, dass die entsprechenden Defizite leicht mit einer Hormonersatztherapie behandelbar sind, wird ein frühzeitiges Screening empfohlen um ehestmöglich eine adäquate Therapie einzuleiten und dadurch neurologische Langzeitfolgen zu vermeiden (21).

Hierfür ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Neurochirurgie, Endokrinologie und Rehabilitativer Medizin erforderlich (22).

Folgende basale Hormonwerte sollten nach einem Schädel-Hirn-Trauma untersucht werden:

- Serum-Cortisol
  - freies Trijodthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4), TSH
  - IGF-1
  - Prolaktin
  - FSH/LH
  - 17 $\beta$ -Östradiol
  - Testosteron
  - freies Cortisol im Urin
  - bei PatientInnen mit Polyurie zusätzlich Diurese, Harndichte, Natrium und Plasmaosmolarität (31)
- } morgens

Diese basalen Hormonwerte können von jedem Arzt/jeder Ärztin erhoben werden. Für die Durchführung und Beurteilung von Provokationstests sollten die PatientInnen jedoch an die endokrinologische Abteilung weitergeleitet werden (31).

Die Frage, welche PatientInnen gescreent werden sollten, ist nicht leicht zu beantworten. Aufgrund der Tatsache, dass das Schädel-Hirn-Trauma als wichtige Ursache eines Hypopituitarismus gilt, wäre es naheliegend, alle TraumatpatientInnen zu testen. Dies wäre jedoch weder kosteneffektiv noch ressourcenschonend. Aus diesem Grund haben Taniverdi et al. folgende Ein- und Ausschlusskriterien (Tab. 6) für das Screening auf das Vorliegen eines Hypopituitarismus bei PatientInnen mit leichtem, moderatem und schwerem Schädel-Hirn-Trauma vorgeschlagen (23):

<b>Einschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stationärer Aufenthalt für mindestens 24 Stunden</li> <li>• ICU-Monitoring benötigt</li> <li>• schweres SHT</li> <li>• moderates SHT</li> <li>• „complicated mild TBI“</li> </ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leichtes SHT ohne Bewusstseinsverlust und/oder posttraumatische Amnesie für weniger als 30 Minuten</li> <li>• niedrige Überlebenschancen</li> <li>• WachkomapatientInnen</li> </ul>

**Tabelle 6: Vorschläge für Ein- und Ausschlusskriterien**

Das leichte Schädel-Hirn-Trauma wird durch folgende Kriterien definiert:

- GCS von 13 – 15
- Bewusstseinsverlust < 1 h
- Dauer der posttraumatischen Amnesie unter 24 Stunden (32)

Ist eines oder sind mehrere dieser Kriterien erfüllt, lautet die Diagnose leichtes Schädel-Hirn-Trauma (32). Sind des Weiteren Schädelknochenfrakturen oder Anomalien im initialen CT oder MRT vorhanden, spricht man per definitionem von einem „complicated mild TBI“ (33).

Werden nur PatientInnen mit einem „complicated mild TBI“ gescreent und die genannten Ausschlusskriterien verwendet, werden mehr als 50 % der

PatientInnen mit leichtem Schädel-Hirn-Trauma nicht unnötigerweise auf das Vorliegen eines Hypopituitarismus untersucht (23).

PatientInnen, die mit einem moderaten oder schweren Schädel-Hirn-Trauma hospitalisiert werden, sollten gescreent werden, da diese Gruppe häufig an posttraumatischer physischer und neuropsychiatrischer Morbidität leidet und von einem Hormonersatz profitieren würde (34).

### **Akute Phase**

Die akute Phase beinhaltet die ersten 10 oder 14 Tage nach einem Schädel-Hirn-Trauma (23). Die Beurteilung der Hypophysenfunktion während dieser Phase kann schwierig sein, denn man muss zwischen potentiell lebensbedrohlichen Defiziten wie bei ACTH sowie anderen hormonellen Veränderungen – welche adaptiven Reaktionen auf die kritische Krankheit darstellen – differenzieren. Zum Beispiel findet man bei über 80 % der PatientInnen nach einem moderaten oder schweren Schädel-Hirn-Trauma eine niedrige Serumkonzentration an Sexualsteroiden, welche sich in der Mehrzahl der Fälle jedoch von selbst wieder regeneriert (34).

Provokationstests der Hypophyse kurz nach dem Trauma sind entweder nicht durchführbar, wie z.B. der Insulin-Toleranztest, oder unpassend. Darüber hinaus gibt es derzeit keinen eindeutigen Beweis, dass PatientInnen von einem Hormonersatz von GH, Schilddrüsenhormonen oder Sexualsteroiden während der akuten Phase profitieren würden (34). Des Weiteren wurde in mehreren prospektiven Studien gezeigt, dass die meisten hormonellen Veränderungen, vor allem Defizite von GH, FSH/LH und TSH, passager sind und sich die Werte innerhalb von drei bis zwölf Monaten nach dem Trauma normalisieren (23).

Deshalb sollte während der akuten Phase der Fokus auf der Evaluation einer Adrenalinsuffizienz liegen, denn wie bereits erwähnt, kann ein Defizit an Glukokortikoiden lebensbedrohlich sein. Außerdem scheint eine Beeinträchtigung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit einem verschlechterten neurologischen Outcome, hämodynamischer Instabilität und Hyponatriämie assoziiert zu sein, was wiederum das Risiko von Morbidität und Mortalität erhöhen könnte (23).

In der Literatur finden sich wenige Studien, die sich mit der Hypophysenfunktion innerhalb der ersten zwei Wochen nach einem Trauma beschäftigen. Jedoch

wurde in diesen Publikationen berichtet, dass ein ACTH-Mangel bei 4 – 78 % der PatientInnen zu finden ist. Diese weite Spanne ergibt sich vermutlich aus der Verwendung verschiedener diagnostischer Grenzwerte und der Messung des Cortisols zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Trauma (23).

### **Chronische Phase**

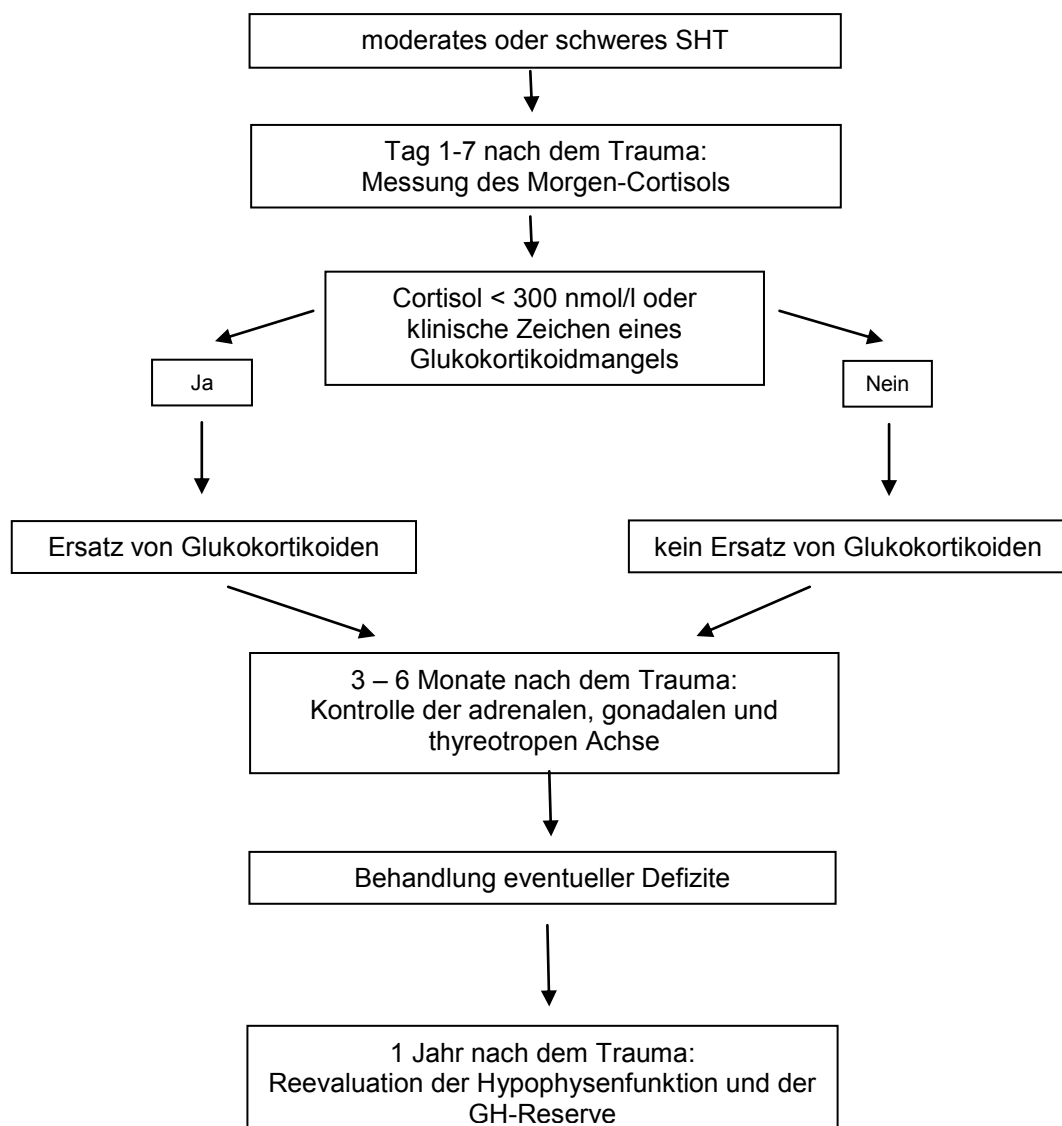
Im Anschluss an die akute Phase wird empfohlen, ein Screening der Funktion von Nebenniere, Schilddrüse und Gonaden nach drei bis sechs Monaten durchzuführen. Auf jeden Fall eruiert werden sollten aber die basalen Schilddrüsenfunktionstests sowie die Gonadotropin- und Sexualsteroidkonzentrationen. Ergänzend besteht die Möglichkeit mithilfe eines dynamischen Tests, z.B. dem ACTH-Stimulationstest, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse auch in der chronischen Phase zu untersuchen und auch in dieser Phase eine Adrenalininsuffizienz auszuschließen (34).

Die genannten Untersuchungen sollten bei allen Überlebenden nach einem moderaten oder schweren Schädel-Hirn-Trauma durchgeführt werden. Wird ein Hormondefizit entdeckt, sollte ehestmöglich mit einer adäquaten Therapie begonnen werden. Nach einem Jahr werden ein erneutes Screening und eine Anpassung der Therapie empfohlen. Ein möglicher Algorithmus für die Evaluierung eines posttraumatischen Hypopituitarismus wird in Abbildung 1 gezeigt (34). Obwohl in den meisten Studien gezeigt wird, dass sich die Hypophysenfunktion innerhalb von zwölf Monaten nach dem Trauma stetig regeneriert, können nach diesem Zeitraum dennoch Defizite vorhanden sein. Davon betroffen ist mit 13 – 50 % vor allem GH (23).

In einer der längsten prospektiven Studien betreffend die Hypophysenfunktion nach einem Schädel-Hirn-Trauma untersuchten Tanriverdi et al. 25 PatientInnen (64 % mit leichtem und 36 % mit moderatem oder schwerem SHT) ein, drei und fünf Jahre nach dem Trauma. Größtenteils konnte eine Verbesserung der Defizite über diese Zeit beobachtet werden. Jedoch fand man eine beachtliche Zahl an Hormondefiziten im fünften Jahr, darunter 28 % mit GH-, 4 % mit ACTH- und 4 % mit Gonadotropin-Mangel (35).

Bei PatientInnen mit schweren Schädel-Hirn-Traumen war die Evaluation von ACTH und GH im fünften Jahr vergleichbar mit den erhobenen Werten im ersten Jahr. Bei PatientInnen mit leichten oder moderaten Traumen tritt in den meisten

Fällen eine Verbesserung der Defizite von ACTH und GH auf. Nicht zu vernachlässigen ist hier aber die Tatsache, dass sich die Werte innerhalb dieser fünf Jahre – wenn auch selten – verschlechtern können. Aus diesem Grund zeigten die Autoren, dass ein Screening fünf Jahre nach dem Trauma vor allem für PatientInnen mit leichtem Schädel-Hirn-Trauma wichtig ist. Die Aussagekraft dieser Studie ist durch die kleine Anzahl an betrachteten PatientInnen, vor allem was moderate und schwere Traumen angeht, limitiert. Um detailliertere Screening-Strategien zu entwickeln, bedarf es weiterer prospektiver Studien über längere Zeiträume (35).



**Abbildung 1: Algorithmus, in Anlehnung an (34)**

### 1.3.5 Behandlung

Es gibt keinen sicheren Beweis, dass sich ein Ersatz der Defizite von GH, FSH/LH und TSH bei kritisch kranken TraumapatientInnen während der akuten Phase positiv auf die Rehabilitation der Betroffenen auswirkt. Darum wird während dieser Phase auch kein Screening dieser Defizite empfohlen (23).

Wichtig ist jedoch, dass eine Adrenalinsuffizienz frühzeitig entdeckt und auch behandelt wird. Die Glukokortikoiddosis sollte an den klinischen Status und die Bedürfnisse der betroffenen Person angepasst werden. Wenn eine Person an einer Adrenalinsuffizienz leidet, sollte diese eine physiologische Dosis Hydrocortison (30 mg/d) erhalten. Alternativ können Dexamethasone oder Methylprednisolone verwendet werden. Die Supplementation sollte so lange fortgesetzt werden, bis sich die klinische Situation verbessert hat und keine Vasopressortherapie mehr nötig ist. Ist der Zustand stabil, empfiehlt sich vor dem Ausschleichen der Glukokortikoide eine Reevaluation der ACTH-Achse (23).

Falls die oben genannten Defizite in der chronischen Phase bestehen, sollte eine Substitution mit L-Thyroxin und Sexualsteroiden eingeleitet werden, denn eine adäquate Therapie mindert die Symptome eines Hypopituitarismus und die damit assoziierten Risiken (23).

GH bedarf besonderer Aufmerksamkeit in TraumapatientInnen, denn ein isolierter GH-Mangel ist eines der häufigsten hormonellen Defizite nach einem Schädel-Hirn-Trauma. In mehreren Studien wird berichtet, dass ein posttraumatischer GH-Mangel eventuell mit einer Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen, der Lebensqualität, der metabolischen Parameter, einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, einer verminderten Muskelkraft und einer verminderten respiratorischen Kapazität einhergeht. Aus diesem Grund sollte bei PatientInnen mit einem nachhaltigen GH-Defizit zumindest zwölf Monate nach dem Trauma mit einer individuellen GH-Ersatztherapie begonnen werden. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass sich diese Defizite über einen Zeitraum von fünf Jahren nach dem Trauma auch verbessern können und deshalb eine jährliche Kontrolle des GH empfohlen wird (23).

## **2 Material und Methoden**

Nach Überlegungen zur Fragestellung nach der Häufigkeit des Auftretens von hormonellen Störungen nach schweren Schädel-Hirn-Traumen wurde ein Zeitraum von Jänner 2010 bis Dezember 2016 für die retrospektive Analyse festgelegt. Diese Zeitspanne wurde ausgewählt, um ca. 50 PatientInnen und somit eine aussagekräftige Zahl zu erhalten. Das positive Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz mit der EK-Nummer 29-148 ex 16/17 wurde am 10.01.2017 ausgestellt.

### **2.1 Daten**

Von der Abteilung für Medizinisches Datenmanagement vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz wurde ein Datensatz von allen PatientInnen, die zwischen Jänner 2010 und Dezember 2016 aufgrund eines schweren Schädel-Hirn-Traumas an der Universitätsklinik für Neurochirurgie am LKH-Univ. Klinikum Graz hospitalisiert wurden, bereitgestellt. Dieser Datensatz umfasste 217 PatientInnen.

Anschließend wurden diese PatientInnen anhand spezifischer Ein- und Ausschlusskriterien mit Hilfe der lokalen Datenbank MeDocs® der Universitätsklinik für Neurochirurgie rekrutiert.

Jene Daten, die aus den elektronischen PatientInnenakten im MeDocs® eruiert wurden, wurden in einer Microsoft Excel Liste gesammelt. Zunächst wurden dazu die personenbezogenen Daten mittels Codierung durch fortlaufende Nummer pseudoanonymisiert.

Anschließend folgte die Sammlung der für die Studie relevanten medizinischen Daten in einer separaten Excel Arbeitsmappe.

Um die Fragestellung nach der Häufigkeit von hormonellen Störungen nach schweren Schädel-Hirn-Traumen beantworten zu können, waren folgende PatientInnendaten relevant:

- Aufnahmedatum
- Geburtsdatum
- Diagnose
- Unfallursache
- GCS bei Einlieferung
- Hormonstatus
- Hormonsubstitution
- Entlassungsdatum
- Zustand bei Entlassung
- Ort der Rehabilitation

Diese Daten wurden aus Schockraumprotokollen, Dekursen, Arztbriefen und Laborbefunden im MeDocs® der Universitätsklinik für Neurochirurgie des LKH-Univ. Klinikum Graz eruiert.

### **Alter**

Mithilfe des Geburts- und Aufnahmedatums wurde das Alter der PatientInnen bei der Aufnahme berechnet. Hierdurch sollte untersucht werden können, ob ein höheres Alter ein prädiktiver Faktor für das Auftreten einer Hypophysendysfunktion nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma sein könnte – oder ob ein höheres Alter möglicherweise mit einem schlechteren Outcome einhergeht.

### **GCS**

Der Glasgow Coma Score war vor allem aus zwei Gründen von Interesse: Einerseits sollte er jene PatientInnen mit einem schwerem Schädel-Hirn-Trauma herausfiltern und andererseits einen möglichen Zusammenhang zwischen einem niedrigen GCS und einem vermehrten Auftreten eines posttraumatischem Hypopituitarismus bzw. einem verschlechterten Outcome eruieren.

## Hormonstatus

Nachfolgend sind die Referenzwerte für den Hormonstatus von Frauen und Männern aufgeführt (Tab. 7):

Leistung	Referenzwerte Frauen	Referenzwerte Männer
TSH basal	0,10 – 4,00 µU/mL	0,10 – 4,00 µU/mL
Freies Thyroxin	9,5 - 24,0 pmol/L	9,5 - 24,0 pmol/L
Freies Trijodthyronin	3,0 – 6,3 pmol/L	3,0 – 6,3 pmol/L
Vitamin D3	30,0 – 60,0 ng/mL	30,0 – 60,0 ng/mL
Cortisol basal	43,0 – 220,0 ng/mL	43,0 – 220,0 ng/mL
17β-Östradiol	0,00 – 400,00 pg/mL	0,00 – 56,00 pg/mL
Testosteron gesamt	0,14 – 0,77 ng/mL	2,41 – 8,30 ng/mL
Freies Testosteron	0,29 – 3,18 pg/mL	6,69 – 54,69 pg/mL
ACTH basal	10,0 – 51,0 pg/mL	10,0 – 51,0 pg/mL
HGH basal	0,00 – 8,00 ng/mL	0,00 – 3,00 ng/mL

Tabelle 7: Hormonstatus Referenzwerte

## Intensivliegedauer

Aus dem Aufnahme- und Entlassungsdatum wurde retrospektiv die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation der Neurochirurgie des LKH-Univ. Klinikum Graz berechnet, um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines posttraumatischen Hypopituitarismus und einem längeren Aufenthalt zu eruieren.

## GOS

Mithilfe der therapeutischen Dekurse wurde retrospektiv der Glasgow Outcome Score der PatientInnen bei der Entlassung von der neurochirurgischen Intensivstation ermittelt.

## **2.2 PatientInnenkollektiv**

Für die gezielte Auswahl der PatientInnen wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt (Männer und Frauen wurden gleichermaßen berücksichtigt):

### **Einschlusskriterien**

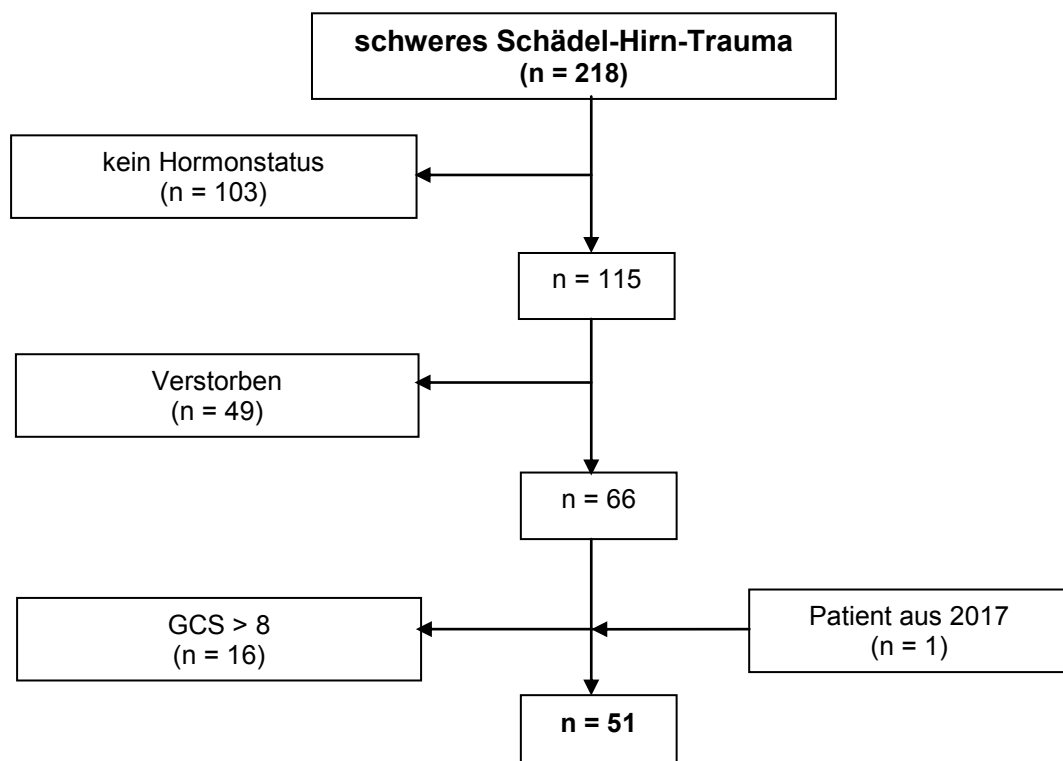
- Alter von 18 bis 75 Jahren
- stationäre Behandlung an der Intensivstation der Universitätsklinik für Neurochirurgie des LKH-Univ. Klinikum Graz
- schweres Schädel-Hirn-Trauma  
(GCS initial  $\leq 8$  oder eine Verschlechterung auf  $\leq 8$  innerhalb von 24 h)
- mindestens ein erhobener Hormonstatus während stationärem Aufenthalt, einschließlich Neurorehabilitation, sowie bis sechs Monate nach Entlassung

### **Ausschlusskriterien**

- diagnostizierter Hirntod bei Einweisung
- GCS  $> 8$
- Tod während stationärem Aufenthalt

Nach Überprüfung des Datensatzes anhand der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 103 PatientInnen ausgeschlossen, weil im Rahmen des stationären Aufenthalts sowie während der Neurorehabilitation bis einschließlich sechs Monate nach dem Trauma kein Hormonstatus erhoben wurde. Weitere 49 PatientInnen verstarben während des stationären Aufenthalts auf der neurochirurgischen Intensivstation.

Bei 16 PatientInnen wurde ein GCS > 8 bestimmt. Somit wurden aus dem ursprünglichen Datensatz genau 50 PatientInnen für die weitere Analyse rekrutiert. Zusätzlich wurde ein weiterer Patient, welcher im Zeitraum von Februar bis März 2017 auf der neurochirurgischen Intensivstation aufgrund eines schweren Schädel-Hirn-Traumas behandelt wurde, in die Analyse miteingeschlossen. Somit ergab sich letztendlich ein Kollektiv von 51 PatientInnen (Abb. 2).



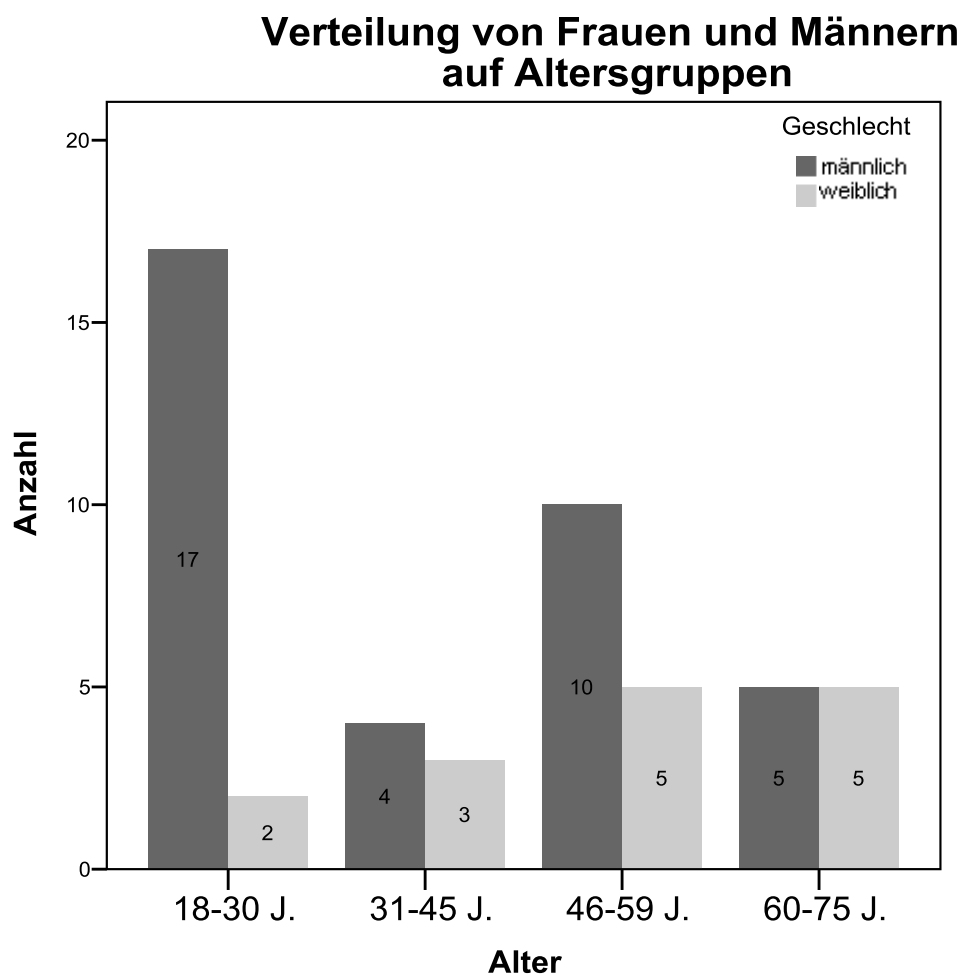
**Abbildung 2:**  
**PatientInnenkollektiv Flowchart**

Das Kollektiv umfasste demnach 15 Frauen und 36 Männer (n = 51) mit einem Alter von 18 bis 74 Jahre (Median = 41 Jahre).

## 2.2.1 Alter

Die PatientInnen ließen sich in vier Altersgruppen einteilen (Abb. 3):

- **Gruppe 1:** 18 – 30 Jahre (37,3 %)
- **Gruppe 2:** 31 – 45 Jahre (13,7 %)
- **Gruppe 3:** 46 – 59 Jahre (29,4 %)
- **Gruppe 4:** 60 – 75 Jahre (19,6 %)



**Abbildung 3: Geschlechterverteilung auf Altersgruppen**

Aus der Abbildung geht hervor, dass sehr viele junge Männer im Alter von 18 bis 30 Jahren ein schweres Schädel-Hirn-Trauma erleiden. Das bestätigt auch die Literatur, laut der junge Männer unter 35 Jahren das größte Risiko für ein Schädel-Hirn-Trauma aufweisen (36).

In folgender Tabelle wird der GCS in Verteilung auf die verschiedenen Altersgruppen gezeigt (Tab. 8):

GCS	18 – 30 J	31 – 45 J.	46 – 59 J.	60 – 75 J.	Gesamt	%
3	8	3	5	5	21	41,2
4	2	0	4	2	8	15,7
5	4	0	1	0	5	9,8
6	2	2	1	1	6	11,8
7	3	1	3	1	8	15,7
8	0	1	1	1	3	5,8
<b>Summe</b>	19	7	15	10	51	100

Tabelle 8: GCS verteilt auf die Altersgruppen

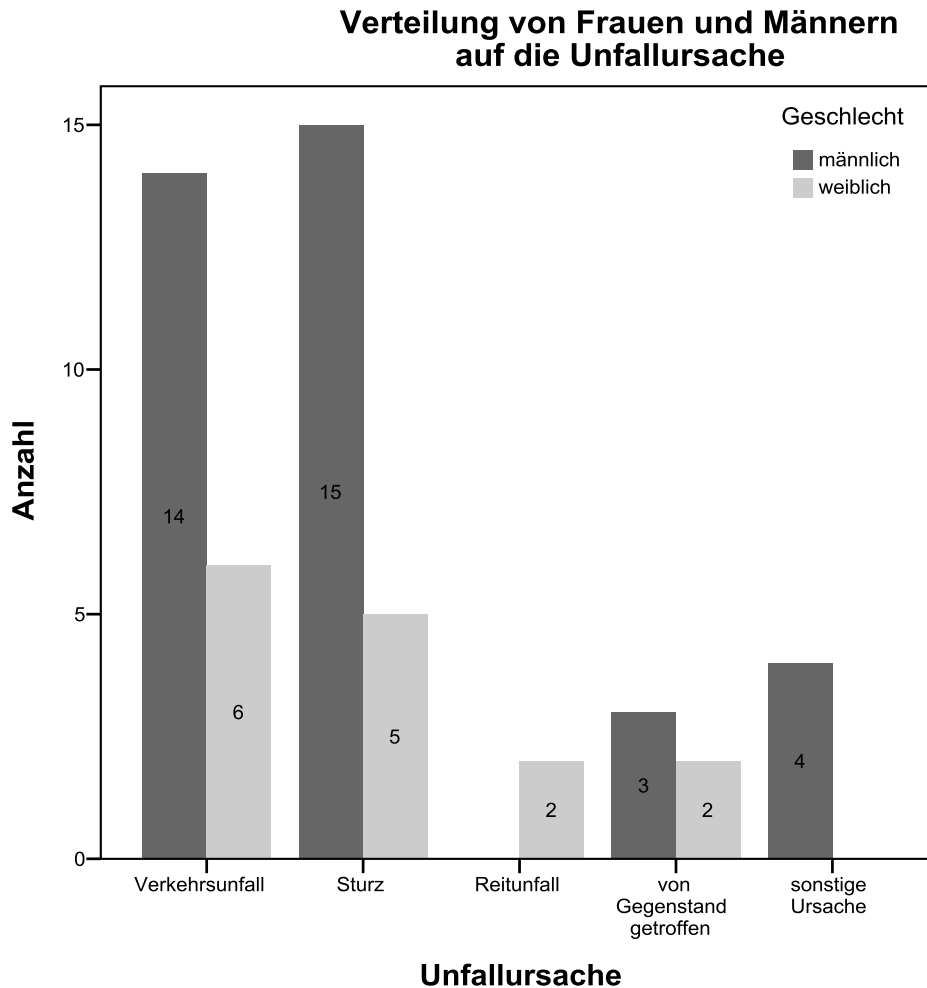
## 2.2.2 Unfallursache

Die Unfallursache wurde in folgende Kategorien unterteilt (Abb. 4):

- Verkehrsunfall (39,2 %)
- Sturz (39,2 %)
- Reitunfall (3,9 %)
- von Gegenstand getroffen (9,8 %)
- andere Ursachen (7,9 %)

Die Einteilung erfolgte anhand der Bezeichnungen in Anamneseblättern und Arztbriefen der PatientInnen im MeDocs®.

In der Kategorie „andere Ursachen“ wurden Unfälle durch Motocross, Rallye, Wrestling und Skifahren zusammengefasst.



**Abbildung 4: Geschlechterverteilung auf die Unfallursache**

Der Verkehrsunfall und der Sturz waren mit jeweils 20 PatientInnen bei beiden Geschlechtern der häufigste Grund für ein schweres Schädel-Hirn-Trauma, wobei in beiden Kategorien Männer mehr als doppelt so häufig betroffen waren als Frauen.

Bezogen auf die Altersgruppen war der Verkehrsunfall, dicht gefolgt vom Sturz, die häufigste Ursache für ein Trauma im Alter von 18 bis 30 Jahren. In der Gruppe von 60 bis 75 Jahren überholte der Sturz den Verkehrsunfall als Traumaursache (Tab. 9).

Unfallursache	18 – 30 J.	31 – 45 J.	46 – 59 J.	60 – 75 J.	Gesamt	%
Verkehrsunfall	8	3	7	2	20	39,2
Sturz	6	3	6	5	20	39,2
Reitunfall	1	0	1	0	2	3,9
von Gegenstand getroffen	1	1	0	3	5	9,8
sonstige Ursachen	3	0	1	0	4	7,9
Summe	19	7	15	10	51	100

Tabelle 9: Altersgruppen verteilt auf die Unfallursache

### 2.2.3 Glasgow Coma Score

In Tabelle 10 wird die Anzahl der PatientInnen verteilt auf den erhobenen GCS (Median = 4) und das Geschlecht dargestellt:

GCS	Frauen	Männer	Gesamt	%
3	5	16	21	41,2
4	4	4	8	15,7
5	1	4	5	9,8
6	3	3	6	11,8
7	2	6	8	15,7
8	0	3	3	5,8
Summe	15	36	51	100

Tabelle 10: GCS verteilt auf das Geschlecht

Bei sechs PatientInnen lag der initiale GCS am Unfallort zwischen 11 und 15. Der Zustand dieser PatientInnen verschlechterte sich jedoch noch am Unfallort oder bei der Ankunft ins Klinikum auf einen  $GCS \leq 8$ . Dadurch konnten diese PatientInnen in die retrospektive Analyse miteinbezogen werden.

### **2.3 Statistik**

Die statistische Analyse der Daten erfolgte unter Verwendung von IBM SPSS Statistics Version 23 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

Die Auswertung demographischer Daten und klinischer Charakteristiken der PatientInnen wurde mittels deskriptiver Statistik durchgeführt. Kategorische Daten wurden unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests verglichen.

Korrelationen zwischen den verschiedenen Hormonwerten untersuchte diese Arbeit aufgrund fehlender Normalverteilung der Werte mithilfe eines nichtparametrischen Tests, der Rangkorrelation nach Spearman. Als signifikant galten Ergebnisse mit einem p-Wert unter 0,05.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Laborwerte und Substitution

Die gesammelten Hormonwerte der 51 PatientInnen wurden in folgende Zeiträume eingeteilt:

- **Zeitraum 1:** 1 – 14 Tage nach dem Trauma (Median = 2 Tage)
- **Zeitraum 2:** 9 – 35 Tage (Median = 15,5 Tage)
- **Zeitraum 3:** 30 – 180 Tage (Median = 82 Tage)

Im *Zeitraum 1* ist von allen 51 PatientInnen (15 weiblich, 36 männlich) ein endokrinologisches Labor vorhanden. Für den *Zeitraum 2* konnten Daten von 30 PatientInnen (10 weiblich, 20 männlich) ausgewertet werden. Im *Zeitraum 3* finden sich Laborwerte von 7 PatientInnen (1 weiblich, 6 männlich).

Im *Zeitraum 1* wurde das Gesamttestosteron mit 88,6 % (n = 44) als häufigster Mangel aufgrund einer hypophysären Dysfunktion eruiert (Tab. 11). Ein Defizit an Vitamin D3 wurde in diesem Zeitraum mit einer Häufigkeit von 86,5 % (n = 37) beobachtet.

Im *Zeitraum 2* war mit 80,0 % (n = 25) ebenfalls das Gesamttestosteron der häufigste hypophysäre Mangel. Das Vitamin D3 war bei 92,3 % (n = 26) der PatientInnen erniedrigt.

Im *Zeitraum 3* zeigten 71,4 % der PatientInnen (n = 7) ein Defizit an Testosteron gesamt. 83,3 % der PatientInnen (n = 6) wiesen einen Mangel an Vitamin D3 auf.

In Tabelle 11 sind die häufigsten hypophysären Mängel pro Zeitraum nochmals zusammengefasst:

Zeitraum	häufigstes Defizit	Anzahl
Zeitraum 1	Testosteron gesamt	39 (88,6 %)
Zeitraum 2	Testosteron gesamt	20 (80,0 %)
Zeitraum 3	Testosteron gesamt	5 (71,4 %)

Tabelle 11: Häufigstes hypophysäres Defizit pro Zeitraum

### 3.1.1 Thyreotrope Achse

Im *Zeitraum 1* wurden bei allen 51 PatientInnen die Werte „TSH basal“, „fT3“ und „fT4“ erhoben. TSH war bei 5/51 (9,8 %) PatientInnen erniedrigt und bei 2/51 (3,9 %) PatientInnen erhöht. Das fT4 war bei 6/51 (11,8 %) PatientInnen vermindert. Ein Mangel an fT3 wurde bei 23/51 (45,1 %) PatientInnen beobachtet, wobei sieben PatientInnen weiblich und 16 männlich waren (Tab. 12).

Werte	TSH basal		fT3		fT4	
	m	w	m	w	m	w
erniedrigt	4	1	16	7	5	1
normal	31	13	20	8	31	14
erhöht	1	1	-	-	-	-
<b>Summe</b>	36	15	36	15	36	15

**Tabelle 12: Schilddrüsenfunktion im Zeitraum 1**

Bei vier männlichen Patienten waren sowohl fT3 als auch fT4 erniedrigt. Bei einem männlichen Patienten war zusätzlich zu diesen beiden Werten auch das TSH vermindert. Eine Patientin zeigte ein erhöhtes TSH bei gleichzeitig erniedrigtem fT3 und fT4. Bei einem männlichen Patienten wurde ein erhöhtes TSH bei normalem fT3 und fT4 beobachtet. Ein isolierter Mangel an fT3 zeigte sich bei insgesamt 15 PatientInnen, davon fünf weiblich und zehn männlich. Bei einem männlichen Patienten und einer weiblichen Patientin war zusätzlich zum fT3 auch das TSH vermindert. TSH alleine war bei zwei männlichen Patienten erniedrigt.

Im *Zeitraum 2* waren die Werte von 30 PatientInnen (zehn Frauen und 20 Männer) verfügbar (Tab. 13). Keiner der getesteten PatientInnen zeigte ein erniedrigtes TSH, jedoch konnte bei 5/30 (16,7 %) PatientInnen ein erhöhtes TSH beobachtet werden. Dieser Anstieg trat zweimal isoliert auf, einmal in der Kombination mit sowohl erniedrigtem fT3 als auch erniedrigtem fT4 und zweimal in Verbindung mit vermindertem fT3 und normalem fT4.

Werte	TSH basal		fT3		fT4	
	m	w	m	w	m	w
erniedrigt	-	-	7	6	3	2
normal	17	8	13	4	17	8
erhöht	3	2	-	-	-	-
<b>Summe</b>	20	10	20	10	20	10

**Tabelle 13: Schilddrüsenfunktion im Zeitraum 2**

Bei 5/30 (16,7 %) PatientInnen, davon zwei weiblich und drei männlich, wurde ein Defizit an fT4 festgestellt. Diese Verminderung trat jedoch nur in Verbindung mit einem Mangel an fT3 bzw. einem erhöhten TSH auf. Ein isolierter Mangel an fT4 konnte nicht beobachtet werden.

Insgesamt wiesen 13/30 (43,3 %) PatientInnen ein Defizit an fT3 auf. Ein isolierter fT3-Mangel wurde bei fünf Personen, drei weiblich und zwei männlich, beobachtet. Ein persistierendes Defizit von fT4 oder fT3 im Vergleich mit den Laborwerten aus *Zeitraum 1* konnte bei sechs PatientInnen nachgewiesen werden.

Bei acht PatientInnen wurde ein neu aufgetretenes Defizit entdeckt. Im Gegensatz dazu konnte wiederum bei acht PatientInnen eine Normalisierung der Werte beobachtet werden.

Im *Zeitraum 3* waren die Werte TSH, fT4 und fT3 von sieben PatientInnen verfügbar. Keiner der PatientInnen zeigte zu diesem Zeitpunkt einen Mangel an TSH oder fT4, lediglich ein männlicher Patient wies ein vermindertes fT3 auf. Dieses Defizit ist im Vergleich zu *Zeitraum 2* neu aufgetreten.

Insgesamt drei männliche Patienten zeigten eine Normalisierung ihrer Werte. Ein Patient hatte zuvor ein erniedrigtes fT3, einer hatte zusätzlich ein erniedrigtes fT4 und ein weiterer Patient zeigte zusätzlich zu diesen Defiziten ein erhöhtes TSH. Im *Zeitraum 3* kehrten diese Patienten zu Werten im Normbereich zurück.

Die drei restlichen PatientInnen zeigten weiterhin eine normale Schilddrüsenfunktion.

### 3.1.2 Gonadotrope Achse

Überprüft wurden die Werte „Testosteron gesamt“, „freies Testosteron“ und „17 $\beta$ -Östradiol“.

Im *Zeitraum 1* wurde das Gesamttestosteron bei 44 PatientInnen erhoben, davon zeigten 36/36 (100,0 %) Männern und 3/8 (37,5 %) Frauen ein Defizit.

Das freie Testosteron war lediglich von 18 PatientInnen verfügbar, wobei 12/18 (66,7 %) PatientInnen erniedrigte Werte aufwiesen (Tab. 14).

Werte	Testosteron gesamt		freies Testosteron		17 $\beta$ -Östradiol	
	m	w	m	w	m	w
<b>erniedrigt</b>	36	3	12	-	-	-
<b>normal</b>	-	5	4	2	24	11
<b>erhöht</b>	-	-	-	-	3	-
<b>Summe</b>	36	8	16	2	27	11

Tabelle 14: Gonadotropinfunktion im Zeitraum 1

Bei zehn Patienten waren sowohl das Gesamttestosteron als auch das freie Testosteron erniedrigt. Diese Kombination wurde nur bei Männern beobachtet.

Das 17 $\beta$ -Östradiol war bei 3/27 (11,1 %) männlichen Patienten erhöht. Die erhöhten Östradiolwerte gingen bei einem Patienten mit einem erniedrigten Gesamttestosteron einher. Bei zwei weiteren Patienten war zusätzlich das freie Testosteron vermindert. Keine der weiblichen Patientinnen zeigte Östradiolwerte außerhalb des Referenzbereiches.

Im *Zeitraum 2* waren die Östradiolwerte von 24 PatientInnen verfügbar. Bei 4/18 (22,2 %) Männern konnte ein erhöhtes 17 $\beta$ -Östradiol beobachtet werden. Bei allen sechs weiblichen Patienten war das 17 $\beta$ -Östradiol im Normbereich.

Das Gesamttestosteron wurde in diesem Zeitraum bei 25 PatientInnen erhoben, wobei 16/19 (84,2 %) Männern erniedrigte Werte zeigten. Auch bei 4/6 (66,7 %) Frauen konnte ein erniedrigtes Gesamttestosteron eruiert werden.

Von zehn PatientInnen waren Werte für das freie Testosteron vorhanden. 6/8 (75,0 %) männliche Patienten zeigten ein Defizit, während die Werte der beiden weiblichen Patientinnen der Norm entsprachen (Tab. 15).

Werte	Testosteron gesamt		freies Testosteron		17 $\beta$ -Östradiol	
	m	w	m	w	m	w
erniedrigt	16	4	6	-	-	-
normal	3	2	2	2	14	6
erhöht	-	-	-	-	4	-
<b>Summe</b>	19	6	8	2	14	6

**Tabelle 15: Gonadotropinfunktion im Zeitraum 2**

Sowohl das Gesamttestosteron als auch das freie Testosteron waren bei vier männlichen Patienten vermindert. Bei einem Patienten fand sich zusätzlich zu diesen Werten eine Erhöhung des 17 $\beta$ -Östradiol. Eine Kombination aus erhöhtem 17 $\beta$ -Östradiol und erniedrigtem Gesamttestosteron wurde bei zwei Patienten beobachtet. Ein Patient zeigte einen Anstieg des 17 $\beta$ -Östradiols mit gleichzeitigem Mangel an freiem Testosteron.

Ein persistierendes Defizit des Gesamttestosterons, des freien Testosterons und/oder ein erhöhtes 17 $\beta$ -Östradiol wurden bei insgesamt 19 Patienten festgestellt. Ein neu aufgetretener Mangel wurde in diesem Zeitraum nur bei einem Patienten beobachtet, während zwei Patienten mit einem beobachteten Defizit im *Zeitraum 1* nun Werte innerhalb des Referenzbereiches aufwiesen.

Im *Zeitraum 3* waren Östradiolwerte von fünf PatientInnen, davon vier männlich und eine weiblich, verfügbar. Insgesamt wiesen 2/4 (50,0 %) männliche Patienten erhöhte Werte auf, während bei der Frau kein Anstieg des Wertes zu verzeichnen war. Das Gesamttestosteron wurde bei sechs männlichen Patienten eruiert, wobei 5/6 (83,3 %) einen Mangel zeigten. Die weibliche Patientin zeigte Testosteronwerte im Referenzbereich (Tab. 16).

Werte	Testosteron gesamt		freies Testosteron		17 $\beta$ -Östradiol	
	m	w	m	w	m	w
erniedrigt	5	-	2	-	-	-
normal	1	1	4	1	2	1
erhöht	-	-	-	-	2	-
<b>Summe</b>	6	1	6	1	4	1

**Tabelle 16: Gonadotropinfunktion im Zeitraum 3**

Bei allen fünf männlichen Patienten war dieser Mangel seit dem *Zeitraum 1* bzw. *Zeitraum 2* persistierend. Allerdings war bei vier dieser fünf Patienten eine Normalisierung des freien Testosterons zu beobachten. Beim fünften Patienten war das freie Testosteron nach wie vor erniedrigt, dieser Patient zeigte allerdings zusätzlich einen neu aufgetretenen Anstieg des 17 $\beta$ -Östradiols. Der zweite oben genannte Patient mit erhöhten Östradiolwerten wies diese Veränderung schon im *Zeitraum 2* auf. Ein Patient, welcher zuvor sowohl ein Defizit des Gesamttestosterons als auch des freien Testosterons zeigte, wies im *Zeitraum 3* eine Normalisierung dieser Werte auf.

### 3.1.3 Kortikotrope Achse

Für den *Zeitraum 1* sind die Werte „Cortisol basal“ von 48 PatientInnen und „ACTH basal“ von 49 PatientInnen verfügbar (Tab. 14).

Ein erniedrigtes basales Cortisol wurde bei 19/48 (39,6 %) PatientInnen beobachtet. Erhöhte Werte zeigten sich hingegen bei 5/48 (10,4 %) PatientInnen. Das basale ACTH war bei 32/49 (65,3 %) PatientInnen vermindert und bei 2/49 (4,1 %) PatientInnen erhöht (Tab. 17).

Werte	Cortisol basal		ACTH basal	
	m	w	m	w
erniedrigt	14	5	21	11
normal	18	6	14	1
erhöht	3	2	-	2
<b>Summe</b>	35	13	35	14

Tabelle 17: Kortikotropinfunktion im *Zeitraum 1*

Sowohl das basale Cortisol als auch das basale ACTH waren bei 17 PatientInnen erniedrigt. Davon waren vier Frauen und 13 Männer betroffen.

Eine Patientin zeigte ein erhöhtes ACTH bei normalem basalem Cortisol. Eine weitere Patientin zeigte sowohl ein erhöhtes ACTH als auch ein erhöhtes Cortisol. Bei vier PatientInnen (eine Frau, drei Männer) wurde ein erhöhtes basales Cortisol bei normalem oder vermindertem basalem ACTH beobachtet.

Im *Zeitraum 2* sind von 25 PatientInnen die Werte Cortisol basal und von 27 die Werte ACTH basal verfügbar (Tab. 18). Zu beobachten war ein Defizit des basalen Cortisols bei 1/25 (4,0 %) männlichen Patienten. Ein erhöhter Wert wurde wiederum bei 9/25 (36,0 %) PatientInnen eruiert, davon waren drei weiblich und sechs männlich.

Bei 8/27 (29,6 %) PatientInnen, eine Frau und sieben Männer, wurden erniedrigte Werte des basalen ACTH gefunden, während bei 1/27 (3,7 %) männlichen Patienten erhöhte Werte gefunden wurden.

Eine Kombination beider Defizite konnte in diesem Zeitraum nicht beobachtet werden.

Werte	Cortisol basal		ACTH basal	
	m	w	m	w
erniedrigt	1	-	7	1
normal	12	3	12	6
erhöht	6	3	1	-
<b>Summe</b>	19	6	20	7

**Tabelle 18: Kortikotropinfunktion im Zeitraum 2**

Beim basalen Cortisol sind keine neuen Defizite aufgetreten, allerdings konnte man bei insgesamt sieben PatientInnen eine Erholung der Werte feststellen.

Ein Patient zeigte ein persistierendes Defizit, während ein weiterer einen persistierenden Anstieg des basalen Cortisols zeigte.

Insgesamt haben sich elf Personen, davon drei weibliche und acht männliche, von einem Defizit im *Zeitraum 1* erholt und wiesen im *Zeitraum 2* wieder Werte im Normbereich auf.

Beim basalen ACTH wurden zwei neue Defizite sowie ein neuer Anstieg der Werte beobachtet. Im Ganzen zeigten eine Frau und sieben Männer einen verminderten ACTH-Wert. Bei sechs dieser männlichen Patienten war der Mangel persistierend seit dem *Zeitraum 1*. Von einem Defizit haben sich schließlich vier weibliche und acht männliche Patienten erholt.

Im *Zeitraum 3* waren die Werte Cortisol basal und ACTH basal von sieben PatientInnen verfügbar. Bei 2/7 (28,6 %) PatientInnen wurde ein neu aufgetretener Anstieg des basalen Cortisols beobachtet. Einer dieser PatientInnen zeigte im *Zeitraum 2* noch ein Defizit und im *Zeitraum 3* zusätzlich eine neu aufgetretene Erhöhung des basalen ACTH. Ein weiterer männlicher Patient zeigte ebenfalls neu aufgetretene erhöhte ACTH-Werte. Somit war das basale ACTH bei 2/7 (28,6 %) PatientInnen erhöht. Die restlichen vier PatientInnen aus *Zeitraum 3* zeigten normale Cortisol- bzw. ACTH-Werte.

### 3.1.4 Somatotrope Achse

Bei 2/35 (5,7 %) Männern und 1/14 (7,1 %) Frauen wurde ein erhöhtes basales HGH innerhalb vom *Zeitraum 1* beobachtet. Die übrigen PatientInnen zeigten Werte im Normbereich (Tab. 19).

Werte	Zeitraum 1		Zeitraum 2		Zeitraum 3	
	m	w	m	w	m	w
normal	33	13	16	7	5	1
erhöht	2	1	2	-	1	-
Summe	35	14	18	7	6	1

Tabelle 19: Somatotropinfunktion in den Zeiträumen 1-3

Im *Zeitraum 2* waren die Werte von insgesamt 25 PatientInnen verfügbar. Bei 2/16 (12,5 %) Männern wurden erhöhte Werte beobachtet. Die übrigen männlichen sowie alle sieben weiblichen PatientInnen zeigten Werte im Normbereich.

Im *Zeitraum 3* zeigten 6/7 (85,7 %) PatientInnen, an welchen HGH basal statuiert wurde, Werte im Referenzbereich. Lediglich ein Patient zeigte persistierend erhöhte Werte. Einer der beiden Männer, welche im *Zeitraum 2* noch erhöhte Werte aufgewiesen haben, zeigte nun eine Normalisierung der Werte.

### 3.1.5 Vitamin D3

Im *Zeitraum 1* wurde bei 37 PatientInnen das Vitamin D3 erhoben. Ein Mangel wurde bei 32/37 (86,5 %) PatientInnen beobachtet. Davon waren zehn Frauen und 22 Männer betroffen. Lediglich fünf Personen (13,5 %), davon alle männlich, zeigten Werte im Normbereich (Tab. 20).

Im *Zeitraum 2* wurden die Vitamin-D3-Werte von 26 PatientInnen analysiert. Dabei zeigten 24/26 (92,3 %) Personen, sieben weiblich und 17 männlich, ein Defizit auf. An einer Patientin (3,8 %) konnte ein erhöhter Wert beobachtet werden.

Werte	Zeitraum 1	Zeitraum 2	Zeitraum 3
erniedrigt	32	24	5
normal	5	1	1
erhöht	-	1	-
Summe	37	26	6

Tabelle 20: Vitamin D3 in den Zeiträumen 1-3

Jene Defizite, welche im *Zeitraum 1* beobachtet wurden, waren bei fünf Frauen und 13 Männern auch im *Zeitraum 2* persistent. Insgesamt drei männliche Patienten zeigten ein im Vergleich zum *Zeitraum 1* neu aufgetretenes Defizit. Bei drei weiteren PatientInnen mit einem Defizit war aufgrund unvollständiger Laborwerte kein Vergleich mit den Daten aus *Zeitraum 1* möglich.

Im *Zeitraum 3* sind lediglich von sechs PatientInnen Vitamin-D3-Werte vorhanden. Davon zeigen 5/6 (83,3 %) Personen ein Defizit, es handelte sich dabei um eine Frau und vier Männer. Bei einem männlichen Patienten ist das Defizit neu aufgetreten, bei den übrigen vier PatientInnen ist der Mangel persistierend seit *Zeitraum 1* bzw. *Zeitraum 2*. Ein Patient, welcher im *Zeitraum 2* ein Defizit aufwies, kehrte zu Werten im Normbereich zurück.

### 3.1.6 Zusammenfassung

In Tabelle 21 wird die Häufigkeit der untersuchten Defizite über alle drei Zeiträume hinweg übersichtlich dargestellt:

Zeitraum 1		Zeitraum 2		Zeitraum 3	
Defizit	%	Defizit	%	Defizit	%
TSH (n = 51)	9,8 %	TSH (n = 30)	-	TSH (n = 51)	-
ft4 (n = 51)	11,8 %	ft4 (n = 30)	16,7 %	ft4 (n = 51)	-
ft3 (n = 51)	45,1 %	ft3 (n = 30)	43,3 %	ft3 (n = 7)	14,3 %
Testosteron gesamt (n = 44)	88,6 %	Testosteron gesamt (n = 25)	80,0 %	Testosteron gesamt (n = 7)	71,4 %
freies Test. (n = 18)	66,7 %	freies Test. (n = 10)	60,0 %	freies Test. (n = 6)	33,3 %
Cortisol basal (n = 48)	39,6 %	Cortisol basal (n = 25)	4,0 %	Cortisol basal (n = 7)	-
ACTH basal (n = 49)	65,3 %	ACTH basal (n = 27)	29,6 %	ACTH basal (n = 7)	-
Vitamin D3 (n = 37)	86,5 %	Vitamin D3 (n = 26)	92,3 %	Vitamin D3 (n = 6)	83,3 %

**Tabelle 21: Häufigkeit der Defizite in den verschiedenen Zeiträumen**

Bei den Laborparametern 17 $\beta$ -Östradiol und HGH basal lagen die Werte entweder im entsprechenden Referenzbereich oder waren erhöht.

Im *Zeitraum 1* zeigten elf Personen (21,6 %), davon vier weiblich und sieben männlich, ein Defizit in einer Achse der Hypophysenfunktion (Tab. 22). Bei fünf dieser PatientInnen war zusätzlich ein Mangel an Vitamin D3 nachzuweisen. Insgesamt zeigten 38 PatientInnen (74,5 %), davon neun weiblich und 29 männlich, ein Defizit in zwei oder mehreren Achsen der Hypophysenfunktion. Zusätzlich wiesen 26 dieser PatientInnen einen Vitamin-D3-Mangel auf. Lediglich bei zwei weiblichen Personen (3,9 %) konnte in diesem Zeitraum kein Defizit beobachtet werden. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum ein oder mehrere

Defizite der hypophysären Achsen bei 96,1 % der PatientInnen beobachtet. 62,7 % zeigten zusätzlich einen Mangel an Vitamin D3.

Zeitraum 1			Zeitraum 2		Zeitraum 3	
Anzahl Defizite	m	w	m	w	m	w
kein Defizit	-	2	2	3	2	1
+ Vitamin-D3-Mangel	-	1	1	2	-	1
ein Defizit	7	4	6	5	2	-
+ Vitamin-D3-Mangel	4	1	5	3	2	-
zwei oder mehrere Defizite	29	9	12	2	2	-
+ Vitamin-D3-Mangel	18	8	11	2	2	-

Tabelle 22: Anzahl der Defizite in den verschiedenen Zeiträumen

Im *Zeitraum 2* zeigten sechs männliche und fünf weibliche PatientInnen (36,7 %) ein Defizit in einer Achse der Hypophysenfunktion, wobei bei fünf Männern und drei Frauen zusätzlich zu diesem Defizit ein Vitamin-D3-Mangel zu beobachten war. 14 PatientInnen (46,7 %), davon zwei weiblich und zwölf männlich, zeigten zwei oder mehrere Defizite. 13 dieser PatientInnen wiesen außerdem einen Mangel an Vitamin D3 auf. Bei drei Frauen und zwei Männern (16,6 %) war in diesem Zeitraum kein Defizit der hypophysären Funktion feststellbar – allerdings zeigten drei dieser Personen ein vermindertes Vitamin D3.

Im *Zeitraum 3* wiesen zwei männliche Patienten (28,6 %) ein Defizit der Hypophysenfunktion sowie einen Mangel an Vitamin D3 auf. Weitere zwei männliche Patienten (28,6 %) zeigten zwei oder mehrere Defizite sowie ein vermindertes Vitamin D3. Bei einer Frau und zwei Männern (42,8 %) wurde in diesem Zeitraum kein Defizit beobachtet, jedoch wurde bei der weiblichen Patientin ein Vitamin-D3-Mangel festgestellt.

In Tabelle 23 wird die prozentuelle Häufigkeit der untersuchten hypophysären Defizite bzw. eines begleitenden Vitamin-D3-Mangels über alle Zeiträume hinweg dargestellt:

Zeitraum	hypophysäre Defizite	Vitamin-D3-Mangel
Zeitraum 1	96,1 %	62,7 %
Zeitraum 2	83,4 %	80,0 %
Zeitraum 3	57,2 %	71,4 %

Tabelle 23: Häufigkeit hypophysäre Defizite und Vitamin-D3-Mangel

### 3.1.7 Substitution

Insgesamt benötigten 32/51 PatientInnen (62,7 %) eine Substitution eines oder mehrerer Hypophysenhormone. Insgesamt 15 PatientInnen benötigten eine Substitution von L-Thyroxin (Euthyrox®, Thyrex®), 17 PatientInnen bekamen eine Testosteronsubstitution mit Testogel®, wobei bei einem Patienten eine Therapie mit Nebido® begonnen und später auf Testogel® umgestellt wurde. Zwölf PatientInnen benötigten eine Substitutionstherapie mit Astonin® H und 16 PatientInnen erhielten Hydrocortone® (Tab. 24).

Bei 27 PatientInnen wurde eine Substitution von Vitamin D3 mit Oleovit-D3-Tropfen durchgeführt, bei 22 PatientInnen passierte dies parallel zur Substitutionstherapie der Hypophysenhormone. Fünf PatientInnen benötigten eine alleinige Substitution von Vitamin D3.

Substitution	Anzahl
Euthyrox®, Thyrex®	15
Testogel®	17
Astonin-H®	12
Hydrocortone®	16
Oleovit-D3-Tropfen	27

Tabelle 24: Übersicht Substitutionspräparate

Größtenteils brauchten die PatientInnen eine Substitution mehrerer verschiedener Hormone (Tab. 25).

Anzahl Präparate	Häufigkeit	Häufigkeit inklusive Oleovit D3
<b>1 Präparat</b>	16	10
<b>2 Präparate</b>	7	15
<b>3 Präparate</b>	6	3
<b>4 Präparate</b>	3	7
<b>5 Präparate</b>	-	2
<b>Summe</b>	32	37

**Tabelle 25: Anzahl benötigter Substitutionspräparate**

Insgesamt benötigten nur zwölf PatientInnen zu keinem Zeitpunkt eine Substitution der Hypophysenhormone oder des Vitamin D3.

Acht PatientInnen erhielten während dem stationären Aufenthalt auf der neurochirurgischen Intensivstation z.B. zur Behandlung eines Hirnödems eine Therapie mit Glukokortikoiden wie Solu-Cortef®, Solu-Dacortin® oder Fortecortin®. Zwei männliche Patienten, einer erhielt zuvor Fortecortin® und einer Solu-Dacortin®, benötigten anschließend keine Substitutionstherapie.

Bei fünf PatientInnen wurde anschließend eine Therapie mit Hydrocortone® begonnen. Ein männlicher Patient benötigte keine Substitution der korticotropen Achse, jedoch eine Therapie mit Oleovit-D3-Tropfen und einem L-Thyroxinpräparat.

### 3.1.8 Hypophyseninsuffizienz und PatientInnencharakteristiken

Mithilfe von Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Test wurden Unterschiede zwischen dem Geschlecht, dem GCS, der Intensivliegedauer, dem Alter bzw. dem GOS der PatientInnen und dem Auftreten von Defiziten im *Zeitraum 1* und *Zeitraum 2* eruiert.

Aufgrund der niedrigen PatientInnenzahl im *Zeitraum 3* und der dadurch verminderten Aussagekraft der Ergebnisse, wird dieser Zeitraum in der hier vorgestellten Auswertung nicht berücksichtigt.

#### **Geschlecht**

Im *Zeitraum 1* konnte ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,001$ ) zwischen den Geschlechtern und einem Defizit des Gesamttestosterons gezeigt werden. Beim freien Testosteron konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,034$ ) zwischen Männern und Frauen beobachtet werden.

Im *Zeitraum 2* wurde ebenfalls sowohl beim Gesamttestosteron ( $p = 0,007$ ) als auch beim freien Testosteron ( $p = 0,039$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern gefunden. Somit konnte gezeigt werden, dass männliche Patienten signifikant häufiger ein Defizit des Gesamttestosterons und des freien Testosterons entwickeln.

Zwischen dem Geschlecht der PatientInnen und dem erhobenen GCS konnte hingegen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ( $p > 0,05$ ).

#### **GCS**

Im *Zeitraum 1* wurde ein Mangel an Gesamttestosteron ( $p = 0,031$ ) und freiem Testosteron ( $p = 0,045$ ) signifikant häufiger in der Gruppe der PatientInnen mit GCS 3 bis 5 beobachtet als in der Gruppe der PatientInnen mit GCS 6 bis 8.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen der PatientInnen und dem erhobenen GCS konnte allerdings nicht eruiert werden ( $p > 0,05$ ).

### **Intensivliegedauer**

Im *Zeitraum 1* konnte ein Unterschied bezüglich der Entwicklung eines Defizits von TSH und der Intensivliegedauer dargestellt werden. PatientInnen mit einem Aufenthalt von  $\geq 31$  Tagen wiesen signifikant häufiger ein Defizit auf, als PatientInnen mit einem Aufenthalt von  $< 31$  Tagen ( $p = 0,028$ ).

### **Alter und GOS**

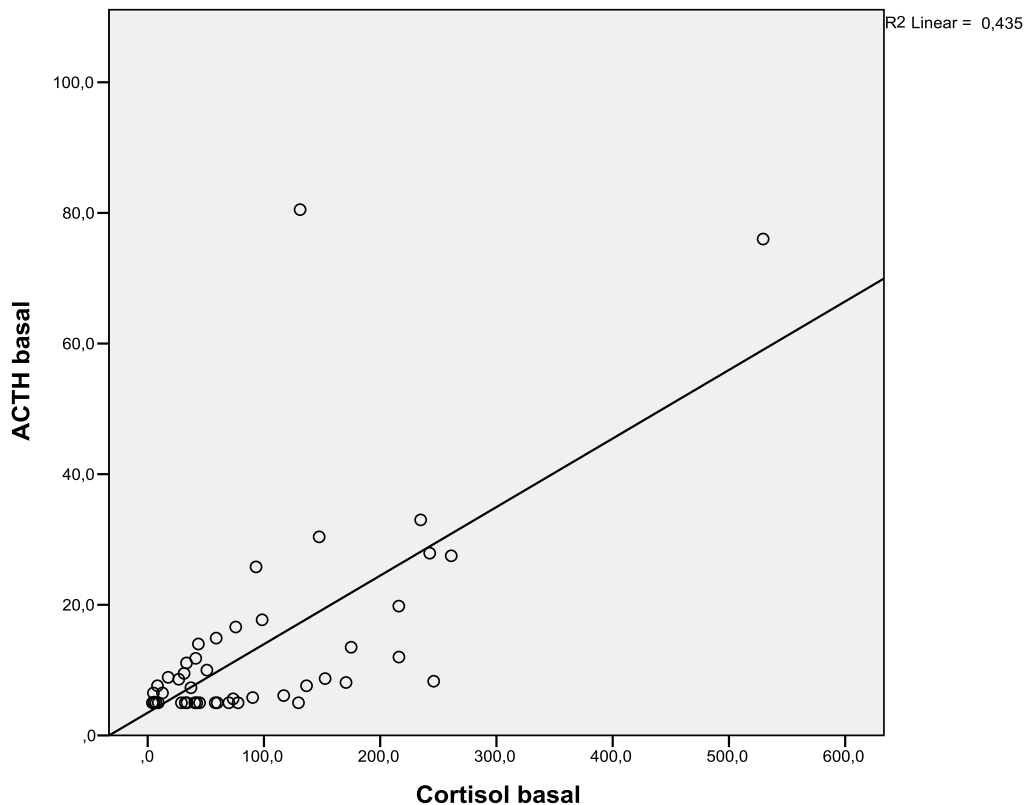
Zu keinem Zeitpunkt konnte ein signifikanter Unterschied der beiden Altersgruppen „18 bis 50 Jahre“ und „51 bis 75 Jahre“ in Bezug auf das Auftreten von Defiziten beobachtet werden ( $p > 0,05$ ).

Auch zwischen den Gruppen GOS 2 bzw. GOS 3 und dem Vorhandensein von Defiziten konnte kein signifikanter Unterschied dargestellt werden ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.9 Korrelationen zwischen Hormonparametern

#### Zeitraum 1

Bei beiden Geschlechtern konnte eine signifikant positive Korrelation sowohl zwischen fT3 und fT4 ( $r = 0,519$ ;  $p = 0,001$ ) als auch zwischen basalem Cortisol und basalem ACTH ( $r = 0,567$ ;  $p = 0,001$ ) beobachtet werden (Abb. 5).

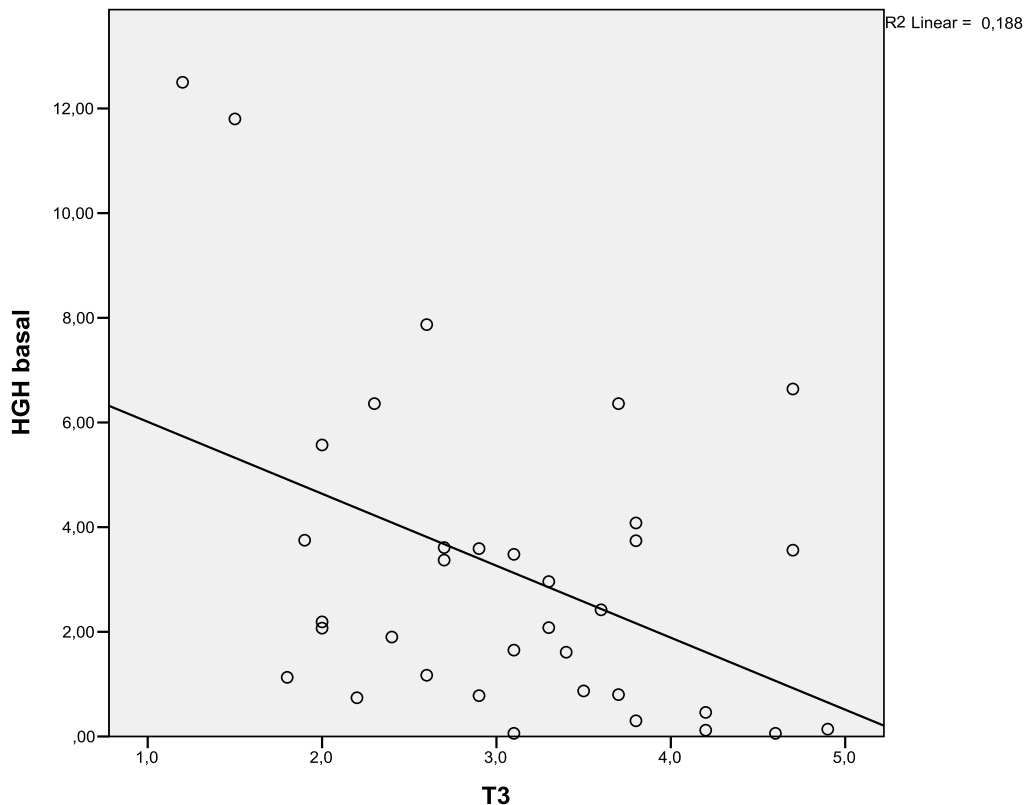


**Abbildung 5: Korrelation zwischen ACTH basal und Cortisol basal**

Bei männlichen Patienten wurde in diesem Zeitraum eine signifikant positive Korrelation zwischen Testosteron gesamt und freiem Testosteron ( $r = 0,912$ ;  $p = 0,001$ ), fT3 ( $r = 0,416$ ;  $p = 0,013$ ), fT4 ( $r = 0,519$ ;  $p = 0,001$ ) sowie Cortisol basal ( $r = 0,362$ ;  $p = 0,036$ ) beobachtet.

Eine signifikant negative Korrelation konnte bei männlichen Patienten einerseits zwischen Testosteron gesamt und Vitamin D3 ( $r = -0,406$ ;  $p = 0,035$ ) und andererseits zwischen fT3 und HGH basal ( $r = -0,346$ ;  $p = 0,042$ ) gezeigt werden (Abb. 6).

Das freie Testosteron der männlichen Patienten zeigte einerseits eine signifikant positive Korrelation mit ft3 ( $r = 0,767$ ;  $p = 0,001$ ) und mit ACTH basal ( $r = 0,512$ ;  $p = 0,035$ ) und andererseits eine signifikant negative Korrelation mit Vitamin D3 ( $r = -0,803$ ;  $p = 0,009$ ).



**Abbildung 6: Korrelation zwischen ft3 und HGH basal bei männlichen Patienten**

Eine signifikant positive Korrelation konnte zwischen ACTH basal und HGH basal ( $r = 0,362$ ;  $p = 0,035$ ) bei männlichen Patienten beobachtet werden.

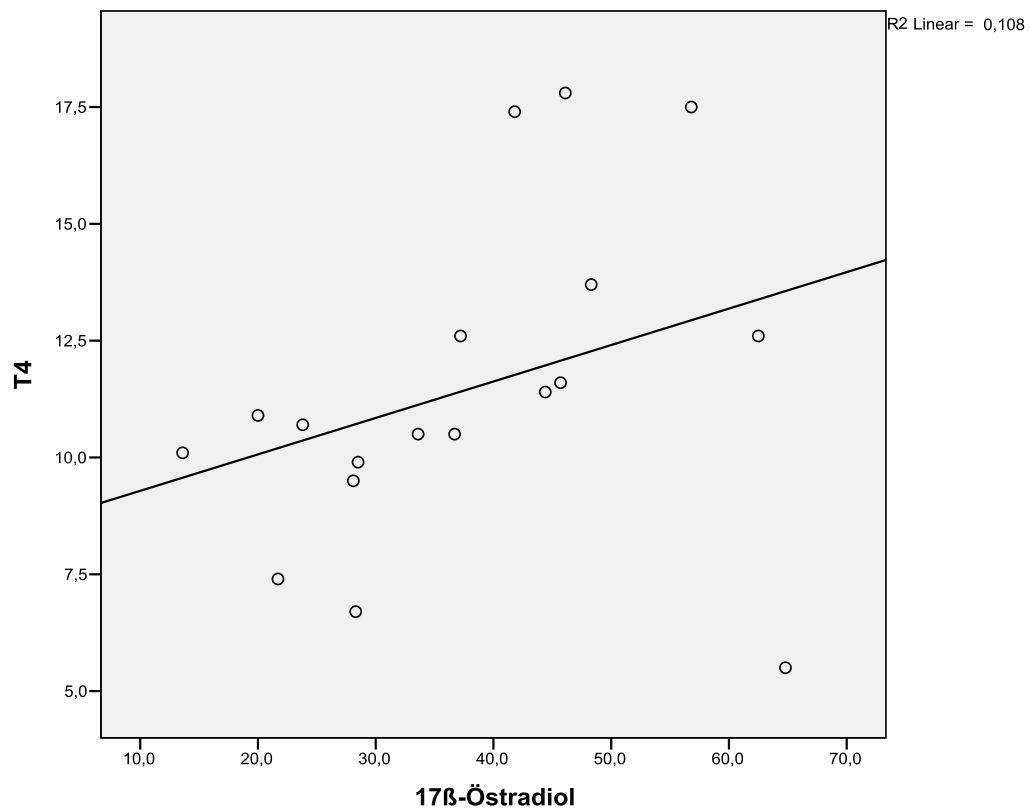
## **Zeitraum 2**

Auch in diesem Zeitraum konnte eine signifikant positive Korrelation zwischen ft3 und ft4 ( $r = 0,766$ ;  $p = 0,001$ ) bei beiden Geschlechtern gezeigt werden.

Des Weiteren wurde eine Korrelation zwischen Cortisol basal und ft4 ( $r = 0,621$ ;  $p = 0,001$ ) und ft3 ( $r = 0,594$ ;  $p = 0,001$ ) beobachtet.

Bei weiblichen Patientinnen konnte einerseits eine signifikant positive Korrelation zwischen Cortisol basal und Testosteron gesamt ( $r = 0,812$ ;  $p = 0,05$ ) und andererseits zwischen ACTH basal und  $17\beta$ -Östradiol ( $r = 0,841$ ;  $p = 0,036$ ) gezeigt werden.

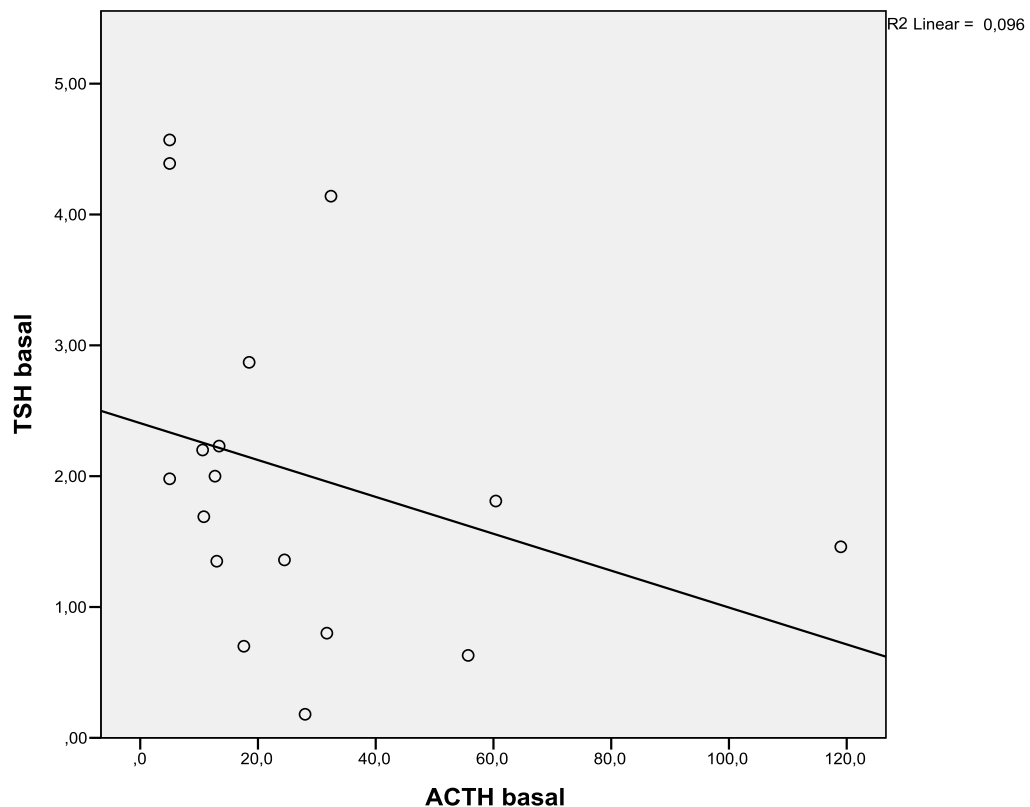
Bei den männlichen Patienten wurde eine signifikant positive Korrelation zwischen freiem Testosteron und Gesamttestosteron ( $r = 0,783$ ;  $p = 0,013$ ), Cortisol basal ( $r = 0,733$ ;  $p = 0,025$ ) sowie fT4 ( $r = 0,795$ ;  $p = 0,010$ ) gefunden. Des Weiteren zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen fT4 und  $17\beta$ -Östradiol ( $r = 0,489$ ;  $p = 0,040$ ) bei männlichen Patienten (Abb. 7).



**Abbildung 7: Korrelation zwischen fT4 und  $17\beta$ -Östradiol bei männlichen Patienten**

### Zeitraum 3

Auch in diesem Zeitraum zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen fT3 und fT4 ( $r = 0,837$ ;  $p = 0,001$ ). Außerdem wurde eine signifikant negative Korrelation zwischen TSH basal und ACTH basal ( $r = -0,486$ ;  $p = 0,048$ ) gefunden (Abb. 8).



**Abbildung 8: Korrelation zwischen TSH basal und ACTH basal**

Bei männlichen Patienten zeigte sich einerseits eine signifikant positive Korrelation zwischen  $17\beta$ -Östradiol und fT3 ( $r = 0,634$ ;  $p = 0,027$ ) als auch fT4 ( $r = 0,741$ ;  $p = 0,006$ ). Darüber hinaus wurde eine signifikant positive Korrelation zwischen fT3 und freiem Testosteron ( $r = 0,847$ ;  $p = 0,016$ ) bei Männern beobachtet.

## **3.2 Entlassung**

Die Mehrheit der PatientInnen wurde nach ihrem Aufenthalt an der neurochirurgischen Intensivstation für die anschließende Neurorehabilitation in eine andere Klinik transferiert. Die PatientInnen zeigten sowohl Unterschiede bezüglich der Dauer ihres Aufenthalts als auch bezüglich ihres Zustandes bei der Entlassung.

### **3.2.1 Aufenthaltsdauer**

Für die Dauer des Aufenthalts auf der neurochirurgischen Intensivstation ergab sich ein Median von 23 Tagen. Das Minimum lag bei zehn Tagen. Hierbei handelte es sich zum einen um eine 37-jährige Patientin, welche am Unfallort initial mit GCS 14/15 beurteilt wurde, anschließend jedoch bei Ankunft im Krankenhaus verfiel und mit GCS 3 zu beurteilen war. Diese Patientin erholte sich rasch und wurde nach zehn Tagen in gutem Allgemeinzustand und ohne motorisches Defizit auf die Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie des LKH-Univ.-Klinikum Graz verlegt. Eine weitere Patientin hatte ebenfalls einen sehr kurzen Aufenthalt von zehn Tagen. Diese wurde jedoch aufgrund eines Hirnorganischen Psychosyndroms (HOPS) und eines psychotischen Schubes auf die Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin des LKH Univ.-Klinikum Graz verlegt.

Eine 71-jährige Patientin erreichte das Maximum der Aufenthaltsdauer von 55 Tagen. Diese Patientin erlitt aufgrund eines Sturzes ein schweres Schädel-Hirn-Trauma. Sie war bei der Ankunft im Krankenhaus mit GCS 6 beurteilt worden. Auch bei ihrer Entlassung in die Albert-Schweitzer-Klinik lag bei ihr dieser Wert vor.

Die Intensivliegedauer wurde wieder in drei Zeiträume eingeteilt:

- 10 bis 15 Tage
- 26 bis 40 Tage
- 41 bis 55 Tage

In Tabelle 26 werden die Häufigkeit und die Verteilung der Geschlechter auf die Dauer des Aufenthalts auf der neurochirurgischen Intensivstation gezeigt:

Aufenthaltsdauer	Häufigkeit	%	m	w
<b>10 bis 25 Tage</b>	32	62,7	22	10
<b>26 bis 40 Tage</b>	14	27,5	12	2
<b>41 bis 55 Tage</b>	5	9,8	2	3

**Tabelle 26: Intensivliegedauer nach Häufigkeit und Geschlecht**

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Geschlecht und der Dauer des Aufenthalts gefunden werden ( $p > 0,05$ ).

Die Dauer des Aufenthalts in Verbindung mit dem GCS wird in Tabelle 27 gezeigt:

GCS	10 bis 25 Tage	26 bis 40 Tage	41 bis 55 Tage
<b>3</b>	12	7	2
<b>4</b>	5	2	1
<b>5</b>	4	1	-
<b>6</b>	2	2	2
<b>7</b>	8	-	-
<b>8</b>	1	2	-

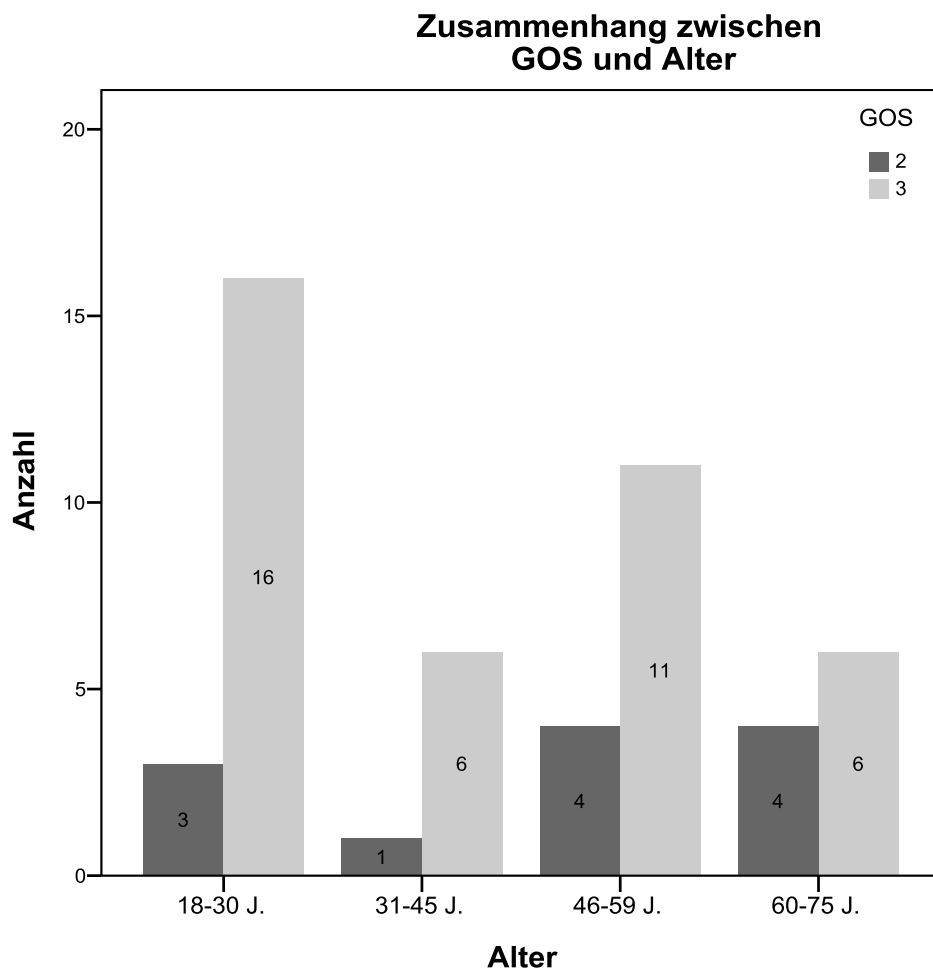
**Tabelle 27: GCS verteilt auf die Intensivliegedauer**

Beim Vergleich der PatientInnen mit einem höheren GCS (6 - 8) und der PatientInnen mit einem niedrigeren GCS (3 - 5) konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Aufenthaltsdauer beobachtet werden ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.2 Glasgow Outcome Score

Der GOS wurde retrospektiv zum Zeitpunkt der Entlassung von der neurochirurgischen Intensivstation eruiert. Zu diesem Zeitpunkt zeigten zwölf PatientInnen (23,5 %), davon vier weiblich und acht männlich, einen GOS von 2. Ein GOS von 3 wurde bei 39 PatientInnen (76,5 %) erhoben. Dabei handelte es sich um elf Frauen und 28 Männer (Abb. 9).

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen der PatientInnen und einem besseren bzw. schlechteren Outcome festgestellt werden ( $p > 0,05$ ). Auch zwischen dem Geschlecht und dem Outcome konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden ( $p > 0,05$ ).



**Abbildung 9:** Darstellung des Zusammenhangs zwischen GOS und Alter

### 3.2.3 Ort der Rehabilitation

Aus den PatientInnendaten wurde der Ort der weiterführenden Rehabilitation nachvollzogen. Die Mehrheit der PatientInnen (54,9 %) wurde ins LKH Graz Süd-West überstellt. 11,8 % wurden in andere Einrichtungen in Graz, wie z.B. der Albert-Schweitzer-Klinik, transferiert. Weitere 21,6 % erhielten ihre Rehabilitation in einem anderen Krankenhaus in der Steiermark. Zu diesen Häusern zählen unter anderem das LKH Fürstenfeld, das LKH Feldbach und das LKH Judenburg. Einer dieser Patienten wurde direkt von der neurochirurgischen Intensivstation nach Hause entlassen. 5,9 % der PatientInnen wurden im Burgenland weiter betreut. Jeweils eine Person erhielt ihre weiterführende Behandlung in Wien, in Kärnten oder im Ausland (Abb. 10).

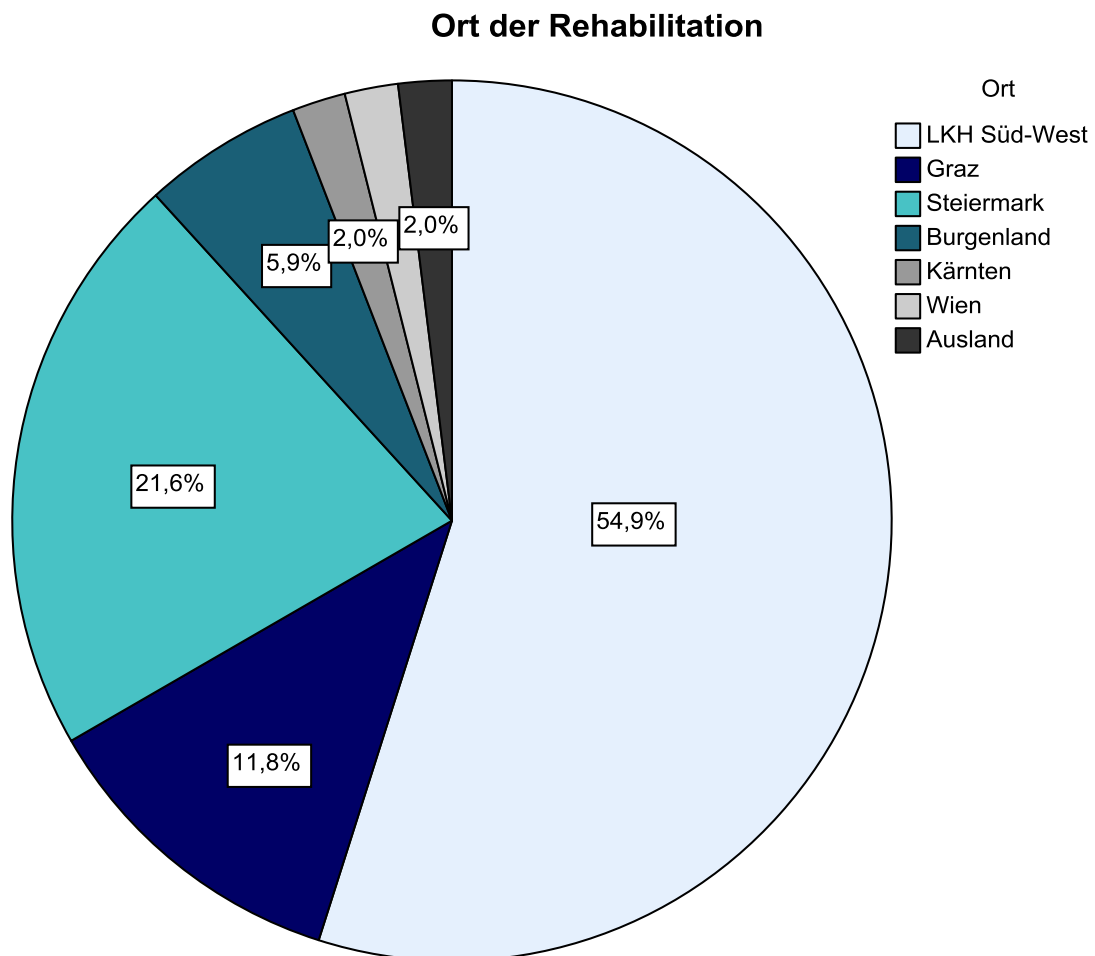


Abbildung 10: Ort der weiterführenden Rehabilitation

## 4 Diskussion

Ein schweres Schädel-Hirn-Trauma kann in der akuten Phase nach dem Trauma zu einer Hypophysendysfunktion führen, welche in einer temporären Erhöhung oder Verminderung der Hypophysenhormone resultiert. Obwohl in der aktuellen Literatur kein sicherer Beweis zu finden ist, dass sich eine allgemeine Substitution der Defizite von GH, FSH/LH und TSH während der akuten Phase nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma positiv auf die Rehabilitation der betroffenen PatientInnen auswirkt, ist es dennoch wichtig, eine Dysfunktion der Hypophyse frühzeitig zu erkennen und bei klinischer Indikation zu behandeln bzw. gegebenenfalls über einen gewissen Zeitraum hinweg zu beobachten (23).

### **PatientInnenkollektiv**

Aufgrund der Tatsache, dass bei annähernd der Hälfte der PatientInnen des ursprünglich zur Verfügung gestellten Datensatzes kein Hormonstatus erhoben wurde und weitere PatientInnen aufgrund ihres Versterbens oder eines GCS > 8 nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten, ergab sich ein eher kleines Kollektiv von 50 PatientInnen. Zusätzlich wurde auf Wunsch von Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Frank Unger noch ein weiterer Patient eingeschlossen, dessen stationärer Aufenthalt zwar außerhalb des ursprünglich festgelegten Zeitraums lag, von dem aber sehr gut dokumentierte Hormonwerte verfügbar waren. Somit erweiterte sich das PatientInnenkollektiv auf 51 Personen. Der Umfang dieses Kollektivs war aber durchaus mit einigen Studien vergleichbar (3,17,37-40).

Auch in Bezug auf die Geschlechterverteilung (15 weibliche und 36 männliche PatientInnen) konnte diese Arbeit ebenfalls der Literatur entsprechend zeigen, dass der Anteil an männlichen Patienten deutlich überwiegt. Die Anzahl der weiblichen Patienten lag in mehreren Studien zwischen acht und 15, während hingegen die Anzahl der männlichen Patienten zwischen 38 und 44 lag (3,17,37-40).

Aufgrund der Tatsache, dass in dieser Analyse nur schwere Schädel-Hirn-Traumen berücksichtigt wurden, schien der mediane GCS von 4 eher niedrig im Vergleich zu einigen Studien, in denen auch PatientInnen mit moderaten Schädel-Hirn-Traumen eingeschlossen wurden. Darum wurde in diesen Studien der mediane GCS mit Werten zwischen 6,3 und 8 angegeben (3,19,40,41).

Das mediane Alter von 41 Jahren unseres PatientInnenkollektivs war vergleichbar mit publizierten Studien, in denen das mediane Alter von 35,9 bis 47,1 Jahren reichte (3,17,37,40).

Als Unfallursache wurden in der hier getätigten Analyse Sturz und Verkehrsunfall gleich häufig beobachtet, während in einer anderen österreichischen Studie über die Epidemiologie des Schädel-Hirn-Traumas der Sturz als häufigste Traumaursache genannt wurde. Die Häufigkeit des Verkehrsunfalls als Ursache für ein Trauma wurde in dieser Studie lediglich mit 7 % angegeben (2).

In einer Studie von Dalwadi et al. wurde hingegen der Verkehrsunfall, dicht gefolgt vom Sturz, als häufigste Ursache angegeben (39).

### **Hypophysendysfunktion**

Die untersuchten Hormonwerte waren sehr variabel, es wurden einerseits Defizite, andererseits aber auch erhöhte Hormonlevel beobachtet. Insgesamt benötigten 32 der 51 PatientInnen eine hormonelle Substitutionstherapie, während keiner der PatientInnen aufgrund einer hormonellen Hypersekretion behandelt werden musste.

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens einer posttraumatischen Hypophyseninsuffizienz war in der Literatur eine sehr große Schwankungsbreite zu beobachten. Diese reichte von 15,4 % bis 50 % (19).

In den meisten Studien wurde vor allem die Häufigkeit eines chronischen Hypopituitarismus nach einem Schädel-Hirn-Trauma untersucht. Die chronische Phase wurde in der Literatur als Zeitpunkt von mindestens drei Monaten nach einem Schädel-Hirn-Trauma definiert (23). Aufgrunddessen, dass unsere Analyse retrospektiv durchgeführt wurde, war es nicht möglich, für dieses PatientInnenkollektiv eine entsprechende Häufigkeit in der chronischen Phase zu eruieren, denn ein Hormonstatus während dieser Phase war nur von drei PatientInnen verfügbar. Somit wären die Ergebnisse der Analyse dieses Kollektivs aufgrund der extrem kleinen PatientInnenzahl nicht aussagekräftig gewesen. Der Schwerpunkt der Analyse lag daher eher auf der Häufigkeit einer Hypophysendysfunktion während der akuten Phase.

In einer Studie von Tanriverdi et al. wurde die Häufigkeit eines hypophysären Defizits während der akuten Phase nach einem Schädel-Hirn-Trauma mit 56,5 % angegeben (37).

Kumar et al. fanden in ihrer prospektiven Studie sogar bei 70 % der PatientInnen biochemische Veränderungen während der frühen posttraumatischen Phase (38). Mit einem beobachteten Auftreten mindestens einer hormonellen Imbalance von 96,1 % innerhalb der ersten zwei Wochen nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma erschienen die Werte unseres Kollektivs eher hoch. Dieser Unterschied zur Literatur ergab sich wahrscheinlich aus unterschiedlichen verwendeten Referenzwerten und Differenzen in der Analyse von Hormonen.

Der häufigste beobachtete Mangel in unserer Analyse war mit 88,6 % ein Defizit an Gesamttestosteron. Dieses Ergebnis war vergleichbar mit mehreren publizierten Studien, in welchen ein hypogonadotroper Hypogonadismus als häufigste hormonelle Veränderung nach einem Schädel-Hirn-Trauma angegeben wurde (3,17,37-39,42). Tölli et al. identifizierten in ihrer Studie aus dem Jahr 2017 einen hypogonadotropen Hypogonadismus als häufigstes Zeichen einer Hypophyseninsuffizienz zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Follow-ups (3). In einer prospektiven Studie von Tanriverdi et al. wurde ein Gonadotropinmangel mit 41,6 % als häufigstes hypophysäres Defizit während der akuten Phase nach einem Trauma eruiert (37). In einer weiteren prospektiven Studie wurde die Häufigkeit eines Gonadotropinmangels während der akuten Phase sogar mit 80 % angegeben. Die Vulnerabilität der gonadotropen Zellen und die daraus resultierenden Defizite sind wahrscheinlich auf deren Lokalisation im Versorgungsgebiet der langen hypophysialen Gefäße, welche sehr häufig im Rahmen eines Traumas verletzt werden, zurückzuführen (39).

Auch Agha et al. zeigten in ihrer Studie eine niedrige Serumtestosteronkonzentration bei 79 % der PatientInnen und wiesen auf eine Suppression der gonadalen Achse infolge eines Schädel-Hirn-Traumas hin (40).

Im Gegensatz dazu eruierten Nemes et al. in ihrer prospektiven Studie aus dem Jahr 2016 einen Mangel an GH mit 50,8 % als häufigstes Defizit der hypophysären Funktion, gefolgt vom zentralen Hypogonadismus mit 23,8 % (19). Zusätzlich zu den hypophysären Hormonen analysierte unsere Arbeit auch das Vitamin D3. Vitamin D ist aufgrund der erhöhten Morbidität und Mortalität bei einem entsprechenden Defizit ein wichtiger Parameter in kritisch kranken PatientInnen (43).

Herausgestellt hat sich, dass 86,5 % der PatientInnen in den ersten zwei Wochen nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma ein erniedrigtes Vitamin D3

aufwiesen. Darüber hinaus benötigten 27 PatientInnen eine Substitution des Vitamin D3.

In einer Studie aus dem Jahr 2016 wurde angegeben, dass etwa 50 % der kritisch kranken PatientInnen ein Defizit an Vitamin D aufweisen und dieses darüber hinaus als Biomarker für das Outcome dieser PatientInnen dienen kann (43). Im Rahmen der hier durchgeführten Analyse konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen einem Defizit an Vitamin D3 und einem schlechteren Outcome gefunden werden.

In der Literatur wurde gezeigt, dass Hormondefizite nach einem Schädel-Hirn-Trauma meist in der frühen Phase nach einem Trauma auftreten und sich in der Follow-up-Phase oft von selbst wieder regenerieren (3,17). Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der Analyse dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse handelte, konnte ein Follow-up dieser Art nicht berücksichtigt werden.

### **Prädiktive Faktoren**

In der Analyse konnten außerdem keine eindeutigen prädiktiven Faktoren für das Auftreten eines Hypopituitarismus nach einem Schädel-Hirn-Trauma identifiziert werden. Dennoch wurde ein Zusammenhang zwischen einem initial niedrigen GCS und dem Auftreten eines Defizites an Testosteron gesamt sowie an freiem Testosteron beobachtet. Ein reversibles, schweregradabhängiges Testosterondefizit in der frühen Phase nach einem Schädel-Hirn-Trauma wurde in mehreren publizierten Studien gezeigt (40,42,44,45). Darüber hinaus ist die Tatsache bekannt, dass die reproduktive Funktion in Zeiten einer schweren Krankheit herunterreguliert wird (46,47).

Tanriverdi et al. beschrieben in ihrer prospektiven Studie aus dem Jahr 2006 ebenfalls ein signifikant häufigeres Auftreten eines Defizits an Gesamttestosteron bei PatientInnen mit einem initial sehr niedrigem GCS (37).

In einer Studie aus dem Jahr 2017 wurde gezeigt, dass der GCS bei PatientInnen mit einer Subarachnoidalblutung und einer Gonadotropininsuffizienz niedriger war, als bei PatientInnen mit normaler Gonadotropinfunktion. Dieser Unterschied konnte in der genannten Studie für PatientInnen mit einem Schädel-Hirn-Trauma jedoch nicht beobachtet werden (3).

Des Weiteren zeigten Agha et al. in ihrer Studie eine signifikant positive Korrelation zwischen einem niedrigen Serumtestosteron und niedrigem GOS (17).

Ein vergleichbarer Zusammenhang konnte in der hier getroffenen Analyse nicht gezeigt werden.

Allerdings schien ein Zusammenhang bezüglich des Vorhandenseins eines TSH-Mangels und einer längeren Aufenthaltsdauer auf der neurochirurgischen Intensivstation zu bestehen. Dieses Ergebnis sollte jedoch kritisch betrachtet werden, da insgesamt 40 PatientInnen einen Aufenthalt von < 31 Tagen hatten, während nur elf PatientInnen einen Aufenthalt von > 31 Tagen aufwiesen – davon zeigten drei PatientInnen ein TSH-Defizit.

In einer aktuellen Studie wurde überdies gezeigt, dass der Aufenthalt auf der Intensivstation für PatientInnen mit einem niedrigen fT4-Level länger war, als für PatientInnen mit normaler Schilddrüsenfunktion (3).

### **Korrelationen**

Es konnten im Rahmen dieser Arbeit Korrelationen zwischen verschiedenen Hormonparametern in jedem Zeitraum festgestellt werden. Eine signifikant positive Korrelation zwischen fT3 und fT4 wurde über alle drei Zeiträume hinweg beobachtet.

Die signifikant positive beobachtete Korrelation zwischen „Cortisol basal“ und „ACTH basal“ implizierte eine zentral aktivierte adrenale Achse. Diese Beobachtung wurde auch in einer Studie von Tanriverdie et al. (37) sowie in einer Studie von Dalwadi et al. (39) beschrieben. Auch in einer weiteren Studie konnte diese Korrelation eruiert werden, allerdings mit erniedrigten Werten an „Cortisol basal“ und „ACTH basal“ (17).

### **Entlassung**

Mehr als die Hälfte der rekrutierten PatientInnen hatte einen Aufenthalt zwischen zehn und 25 Tagen. Nur sehr wenige PatientInnen mussten aufgrund komplizierter Verläufe länger auf der neurochirurgischen Intensivstation stationär bleiben.

Um das Outcome der PatientInnen bei ihrer Entlassung von der Intensivstation zu beurteilen, wurde der GOS zu diesem Zeitpunkt retrospektiv eruiert. Alle PatientInnen unserer Analyse wurden mit einem GOS von 2 oder 3 beurteilt.

Die Mehrheit der PatientInnen (54,9 %) wurde zur weiterführenden Rehabilitation im Anschluss an ihren Aufenthalt auf der Universitätsklinik für Neurochirurgie ins LKH Graz Süd-West transferiert. Die übrigen PatientInnen erhielten ihre

Rehabilitation größtenteils in der Steiermark. Allerdings wurden wenige PatientInnen auch in anderen Bundesländern bzw. im Ausland weiterbetreut, da diese Standorte näher an ihren Wohnorten lagen.

### **Limitationen & Ausblick**

Durch die eher niedrige Anzahl an PatientInnen für diese Analyse und der Tatsache, dass für den Zeitraum 3 nur Daten von sieben PatientInnen zur Verfügung standen, war eine repräsentative Aussage bezüglich der Genesung von einem Defizit bzw. dem Neuauftreten eines Defizits in diesem Zeitraum sehr limitiert.

Eine prospektiv angelegte Studie mit einem größeren PatientInnenkollektiv und einem Screening der PatientInnen während der akuten Phase, drei Monate, sechs Monate, zwölf Monate und fünf Jahre nach einem Schädel-Hirn-Trauma würde die Häufigkeit des Auftretens eines posttraumatischen Hypopituitarismus und die Rehabilitation der betroffenen Personen sehr gut beschreiben. Bei all diesen PatientInnen müsste ein standardisiertes Screening erfolgen, in welchem alle für die Studie relevanten Hormonparameter erhoben werden.

Des Weiteren wäre möglicherweise ein Vergleich zwischen PatientInnen mit einem Schädel-Hirn-Trauma und PatientInnen mit einer Subarachnoidalblutung sehr interessant.

Eine weitere Limitation ergab sich aufgrund der Tatsache, dass nicht immer alle relevanten Hormonwerte der PatientInnen zur Verfügung standen.

Auch die retrospektive Beurteilung des Glasgow Outcome Score war aufgrund großer Unterschiede in der Detailliertheit der Arztbriefe und Dekurse nicht einfach. Eine prospektive Studie würde hierzu genauere Ergebnisse und somit bessere Vergleiche bezüglich eines Hormondefizits und einem eventuell schlechteren Outcome ermöglichen.

## **Conclusio**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein posttraumatischer Hypopituitarismus mit einer großen Wahrscheinlichkeit nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma auftritt.

Es ist jedoch noch nicht klar, ob die berichteten Hormondefizite sekundär als Folge einer strukturellen Schädigung des Hypothalamus oder der Hypophyse entstehen, oder ob es sich dabei um einen adaptiven Mechanismus auf die akute Krankheit handelt (37).

Die Detektion eines Defizits ist von größter Wichtigkeit. Aus diesem Grund sind einheitliche Screening-Verfahren ein essentieller Bestandteil für die Behandlung von TraumapatientInnen und sollten im klinischen Alltag berücksichtigt werden.

Ausmaß und Dauer einer medikamentösen Substitution sind allerdings noch nicht eindeutig definierbar. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Neurochirurgie, Endokrinologie und Rehabilitativer Medizin ist mit Sicherheit von großer Bedeutung für das Wohl der PatientInnen, denn nur so wird eine patientInnenzentrierte Behandlung gewährleistet.

## 5 Literaturverzeichnis

- (1) Firsching R, Rickels E, Mauer UM, Sakowitz OW, Messing-Jünger M, Engelhard K, et al. Leitlinie Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter. 2015; Available at: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/008-001l\\_S2e\\_Schaedelhirntrauma\\_SHT\\_Erwachsene\\_2016-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/008-001l_S2e_Schaedelhirntrauma_SHT_Erwachsene_2016-06.pdf). Accessed 12.April, 2017.
- (2) Mauritz W, Brazinova A, Majdan M, Leitgeb J. Epidemiology of traumatic brain injury in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2014 Jan;126(1-2):42-52.
- (3) Tolli A, Borg J, Bellander BM, Johansson F, Hoybye C. Pituitary function within the first year after traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage. *J Endocrinol Invest* 2017 Feb;40(2):193-205.
- (4) Mattle H. MM. *Kurzlehrbuch Neurologie*. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. p. 135-144.
- (5) Tscherne H, Trentz O. Das Schädel-Hirn-Trauma. In: Trentz O, editor. *Tscherne Unfallchirurgie*. 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2000. p. 1-66.
- (6) Zweckberger K, Unterberg A, Kiening K. Behandlung des schweren Schädel-Hirn-Traumas. *Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie* 2011;12(1):64-69.
- (7) Stubbe H, Wölfer J. Schädel-Hirn-Trauma beim Erwachsenen. *Intensivmedizin up2date* 2012;08(04):253-269.
- (8) Krug EG, Sharma GK, Lozano R. The global burden of injuries. *Am J Public Health* 2000 Apr;90(4):523-526.
- (9) Hodgson NF, Stewart TC, Girotti MJ. Autopsies and death certification in deaths due to blunt trauma: what are we missing? *Can J Surg* 2000 Apr;43(2):130-136.
- (10) 2017; Available at: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/19292/umfrage/gesamtbevoelkerung-in-oesterreich/>. Accessed 14. April, 2017.
- (11) Optimierung der Erstversorgung von Patientinnen und Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma in Österreich. 2013; Available at: [http://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Krankheiten/Schaedel\\_Hirn\\_Trauma](http://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Krankheiten/Schaedel_Hirn_Trauma). Accessed 12. April, 2017.
- (12) Oder W. Prognosefaktoren des schweren Schädel-Hirn-Traumas. *Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie* 2004;5(4):7-22.

- (13) Teasdale GM, Pettigrew LE, Wilson JT, Murray G, Jennett B. Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurotrauma* 1998 Aug;15(8):587-597.
- (14) Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. *Duale Reihe Physiologie*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. p. 337-412.
- (15) Berneis K, Imthurn B, Kraenzlin M. Hypothalamus und Hypophyse. In: Spinas GA, Fischli S, editors. *Endokrinologie und Stoffwechsel*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012. p. 11-31.
- (16) Asan E. Endokrine Organe. In: Lüllmann-Rauch R, editor. *Taschenlehrbuch Histologie*. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. p. 461-490.
- (17) Agha A, Phillips J, O'Kelly P, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. *Am J Med* 2005 Dec;118(12):1416.
- (18) Tanriverdi, F., Agha, A., Aimaretti, G., Casanueva F, 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.
- (19) Nemes O, Kovacs N, Szujó S, Bodis B, Bajnok L, Buki A, et al. Can early clinical parameters predict post-traumatic pituitary dysfunction in severe traumatic brain injury? *Acta Neurochir (Wien)* 2016 Dec;158(12):2347-2353.
- (20) Dusick JR, Wang C, Cohan P, Swerdloff R, Kelly DF. Pathophysiology of hypopituitarism in the setting of brain injury. *Pituitary* 2012 Mar;15(1):2-9.
- (21) Javed Z, Qamar U, Sathyapalan T. Pituitary and/or hypothalamic dysfunction following moderate to severe traumatic brain injury: Current perspectives. *Indian J Endocrinol Metab* 2015 Nov-Dec;19(6):753-763.
- (22) Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 May;64(5):481-488.
- (23) Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. *Endocr Rev* 2015 Jun;36(3):305-342.
- (24) Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA* 2007 Sep 26;298(12):1429-1438.
- (25) Lauzier F, Turgeon AF, Boutin A, Shemilt M, Cote I, Lachance O, et al. Clinical outcomes, predictors, and prevalence of anterior pituitary disorders following traumatic brain injury: a systematic review. *Crit Care Med* 2014 Mar;42(3):712-721.

(26) Schneider HJ, Samann PG, Schneider M, Croce CG, Corneli G, Sievers C, et al. Pituitary imaging abnormalities in patients with and without hypopituitarism after traumatic brain injury. *J Endocrinol Invest* 2007 Apr;30(4):RC9-RC12.

(27) Hannon MJ, Crowley RK, Behan LA, O'Sullivan EP, O'Brien MM, Sherlock M, et al. Acute glucocorticoid deficiency and diabetes insipidus are common after acute traumatic brain injury and predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Aug;98(8):3229-3237.

(28) Herrmann BL, Rehder J, Kahlke S, Wiedemayer H, Doerfler A, Ischebeck W, et al. Hypopituitarism following severe traumatic brain injury. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006 Jun;114(6):316-321.

(29) Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Apr;85(4):1353-1361.

(30) Klose M, Juul A, Poulsgaard L, Kosteljanetz M, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 Aug;67(2):193-201.

(31) Masel BE, Urban R. Chronic Endocrinopathies in Traumatic Brain Injury Disease. *J Neurotrauma* 2015 Dec 1;32(23):1902-1910.

(32) Carroll LJ, Cassidy JD, Holm L, Kraus J, Coronado VG, WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med* 2004 Feb;(43 Suppl)(43 Suppl):113-125.

(33) Williams DH, Levin HS, Eisenberg HM. Mild head injury classification. *Neurosurgery* 1990 Sep;27(3):422-428.

(34) Glynn N, Agha A. Which patient requires neuroendocrine assessment following traumatic brain injury, when and how? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013 Jan;78(1):17-20.

(35) Tanriverdi F, De Bellis A, Ulutabanca H, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, et al. A five year prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: is hypopituitarism long-term after head trauma associated with autoimmunity? *J Neurotrauma* 2013 Aug 15;30(16):1426-1433.

(36) Behan LA, Agha A. Endocrine consequences of adult traumatic brain injury. *Horm Res* 2007;68 Suppl 5:18-21.

(37) Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jun;91(6):2105-2111.

- (38) Hari Kumar KV, Swamy MN, Khan MA. Prevalence of hypothalamo pituitary dysfunction in patients of traumatic brain injury. *Indian J Endocrinol Metab* 2016 Nov-Dec;20(6):772-778.
- (39) Dalwadi PP, Bhagwat NM, Tayde PS, Joshi AS, Varthakavi PK. Pituitary dysfunction in traumatic brain injury: Is evaluation in the acute phase worthwhile? *Indian J Endocrinol Metab* 2017 Jan-Feb;21(1):80-84.
- (40) Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb F, Tormey W, Phillips J, et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004 May;60(5):584-591.
- (41) Agha A, Rogers B, Sherlock M, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, et al. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Oct;89(10):4929-4936.
- (42) Schneider HJ, Schneider M, Saller B, Petersenn S, Uhr M, Husemann B, et al. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol* 2006 Feb;154(2):259-265.
- (43) Christopher KB. Vitamin D and critical illness outcomes. *Curr Opin Crit Care* 2016 Aug;22(4):332-338.
- (44) Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Transient hypogonadotropic hypogonadism after head trauma: effects on steroid precursors and correlation with sympathetic nervous system activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986 Sep;25(3):265-274.
- (45) Cernak I, Savic VJ, Lazarov A, Joksimovic M, Markovic S. Neuroendocrine responses following graded traumatic brain injury in male adults. *Brain Inj* 1999 Dec;13(12):1005-1015.
- (46) Van den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 2000 Jul;143(1):1-13.
- (47) Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Feb;87(2):589-598.