

**Aus dem Zentrum der Inneren Medizin des Klinikums der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main**

**Medizinische Klinik I
Schwerpunkte: Endokrinologie und Angiologie
Direktor: Prof. Dr. med. K.-H. Usadel**

**Untersuchungen zur
Wachstumshormonsubstitution bei Patienten mit
Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter**

**Inaugural- Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**des Fachbereichs Medizin der
Johann Wolfgang Goethe- Universität
Frankfurt am Main**

vorgelegt von

Tim Müller

aus Bremen

Frankfurt am Main 2005

Dekan: Prof. Dr. med. Josef Pfeilschifter

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Walter J. Fassbender

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Böhles

Tag der mündlichen Prüfung: 04.10.2006

Widmung

Diese Arbeit widme ich meiner Ehefrau Stefanie Müller und meinem Sohn Darwin sowie meinen Eltern, Hella und Dr. Uwe Müller, als Dank für die jahrelange, liebevolle Unterstützung.

Abkürzungsverzeichnis:

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon
AGHDA = Assessment of GH-Deficiency in Adults
AP = Alkalische Phosphatase
aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AST = Arginin-Stimulationstest
BAP = Knochen („Bone“) Spezifische Alkalische Phosphatase
BCM = Body Cell Mass (Körperzellmasse)
BF = Body Fat (Körperfett)
BIA = Bioelektrische Impedanzanalyse
BMD = Bone Mineral Density (Knochendichte)
BMI = Body Mass Index (Körpermassenindex)
C₁CP = C-terminales Prokollagen Propeptid
CT = Computertomographie
DXA = Duale-Röntgen Absorptiometrie
ECM = Extra Cellular Mass (Extrazelluläres Volumen)
EKG = Elektrokardiogramm
GH = Growth Hormone (Wachstumshormon)
GHD = Growth Hormone Deficiency (Wachstumshormonmangel)
GLDH = Glutamatdehydrogenase
GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GRH = Growth Hormone Releasing Hormone
HbA1c = Hämoglobin A1c
HKE = Harnstoff, Kreatinin, Elektrolyte
HVL= Hypophysenvorderlappen
IGF-I = Insulin like Growth Factor
IHT = Insulin Hypoglykämie Test
LBM = Lean Body Mass (Magermasse)
MG = Molekulargewicht
MPHD = Multiples Pituitäres Hormondefizit
MRT = Magnetresonanztomographie
NHP = Nottingham Health Profile
Pat. = Patient bzw. Patienten
PGWB = Psychological General Well Being
PST = Pyridostigmin Stimulationstest
QoL-AGHDA = Quality of Life - The Assessment of GHD in Adults
SRH = Somatotropin Releasing Hormone
SRIH = Somatotropin Releasing Inhibiting Hormone
STH = Somatotropes Hormon
T₃ = Trijodthyronin
T₄ = Thyroxin
TBW = Total Body Water (Ganzkörperwasser)
TPZ = Thromboplastinzeit
TSH = Thyroideastimulierendes Hormon
WH = Wachstumshormon

Inhaltsverzeichnis:

1. EINLEITUNG	6
1.1. Historischer Überblick	6
1.2. Struktur und Stoffwechsel des Wachstumshormons	7
1.3. Formen des Wachstumshormonmangels	8
1.4. Wirkungen des Wachstumshormons	9
1.4.1. Fettstoffwechsel und Gefäßsystem	10
1.4.2. Herz	10
1.4.3. Knochenstoffwechsel	10
1.4.4. Körperzusammensetzung	11
1.4.5. Kohlenhydratstoffwechsel	11
1.4.6. Lebensqualität	12
1.4.7. Nebenwirkungen der Substitution	12
1.5. Übergang („Transition“) vom Kindesalter in das Erwachsenenalter	13
1.5.1. Provokationstests	13
1.5.2. Substitutionsfreies Zeitintervall	13
1.6. Ziel der Studie	13
2. PATIENTEN UND METHODEN	15
2.1. Patientenauswahl	15
2.2. Erhebung der Daten und Untersuchungsmethoden	15
2.2.1. Allgemeine Angaben zur Person	16
2.2.2. Angaben zum Wachstumshormonmangel	16
2.2.3. Substitution des Wachstumshormons	16
2.2.4. Blutdruckwerte und Puls	16
2.2.5. Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)	16
2.2.6. Elektrokardiogramm (EKG)	17
2.2.7. Osteodensitometrie	17
2.2.8. Fragebogen zur Lebensqualität	18
2.3. Laborwerte	18
2.3.1. Glykiertes Hämoglobin A1c (HbA1c)	18
2.3.2. Triglyceride und Cholesterin	18
2.3.3. Gerinnungsfaktoren	18
2.3.4. Blutbild	19
2.3.5. Parameter des Knochenstoffwechsels	19
2.3.6. Somatomedin/IGF-I	19
2.3.7. Harnstoff, Kreatinin, Elektrolyte und Leberenzyme	19
2.4. Statistische Auswertung	20
3. ERGEBNISSE	21
3.1. Demografische Daten und Krankengeschichte des Versuchskollektivs	21
3.1.1. Demografische Daten	21
3.1.2. Krankengeschichte	21
3.1.3. Körperliche Untersuchung	21
3.1.4. Blutdruck und Puls	21

3.1.5. Medikation im Verlauf der Studie.....	22
3.2. Wirksamkeit des Wachstumshormons.....	22
3.2.1. Somatotropin und IGF-I	22
3.2.2. Körperzusammensetzung.....	25
3.2.2.1. Körpermassenindex.....	25
3.2.2.2. Hüfte, Taille und Gewicht.....	26
3.2.2.3. Ganzkörperwasser.....	29
3.2.2.4. Extrazelluläres und Intrazelluläres Wasser	30
3.2.2.5. Körperfett	31
3.2.2.6. Magermasse	32
3.2.2.7. Körperzellmasse	33
3.2.2.8. Extrazellulärraum	34
3.2.3. Blutbild und Differentialblutbild	34
3.2.4. Gerinnungsfaktoren	34
3.2.5. Harnstoff, Kreatinin, Elektrolyte und Leberenzyme	34
3.2.6. HbA1c	34
3.2.7. Knochenparameter	36
3.2.7.1. Osteocalcin	36
3.2.7.2. C ₁ CP (C-terminales Prokollagen Propeptid)	37
3.2.7.3. Knochen Spezifische Alkalische Phosphatase.....	39
3.2.7.4. Osteodensitometrie.....	41
3.2.8. Bestimmung der Lebensqualität	42
3.2.8.1. QoL-AGHDA-Fragebogen.....	42
3.2.8.2. Nottingham Health Profile-Fragebogen	44
3.2.9. Elektrokardiogramm.....	46
3.2.10. Lipide	46
3.2.10.1. Triglyceride	46
3.2.10.2. Gesamtcholesterin.....	49
3.2.10.3. HDL-Cholesterin	51
3.2.10.4. LDL-Cholesterin	52
4. DISKUSSION	54
4.1. Auswirkungen des Wachstumshormons auf die Körperzusammensetzung	54
4.2. Auswirkungen des Wachstumshormons auf den Knochenstoffwechsel.....	55
4.3. Auswirkungen des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel.....	57
4.4. Auswirkungen des Wachstumshormons auf den Kohlenhydratstoffwechsel.....	57
4.5. Auswirkungen des Wachstumshormons auf die Lebensqualität.....	57
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	59
6. LITERATURVERZEICHNIS	62
7. LEBENS LAUF.....	69
8. SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG.....	70
9. DANKSAGUNG.....	71

1. Einleitung

1.1. Historischer Überblick

Die Erstbeschreibung der Hypophyse als regulierende Struktur des somatischen Wachstums stammt aus dem 19. Jahrhundert (2).

1912 machte Harvey Cushing in der Publikation seiner Forschungsergebnisse die Hypophyse für das Körperwachstum verantwortlich. Eine der grundlegenden Arbeiten zum Wachstumshormon entstand im Jahr 1959. MS. Raben (1) beschrieb erstmals die Therapie mit dem aus Leichenhypophysen stammenden Wachstumshormon (WH). Die damals angewandte minimale effektive Dosis für eine Therapie lag bei 1 mg bis 2 mg, während bei Hypophyseninsuffizienz bereits eine Dosis von 0,5 mg wirksam sein konnte.

1981 publizierte B. Olson eine grundlegende Arbeit über ein rekombinantes humanes WH. Das heutige Wissen und der therapeutische Einsatz des WH basieren auf dieser Veröffentlichung (2). Im Jahr 1985 kam erstmals rekombinantes humanes GH auf den Markt; mit den ersten placebokontrollierten Doppelblindstudien zum Nachweis der Wirksamkeit von GH bei Erwachsenen mit hypothalamo-hypophysären Erkrankungen wurde 1987 begonnen (3).

Auf Grundlage der Kenntnis über das so genannte Wachstumshormonmangel-Syndrom (GHD) beim Erwachsenen („adult onset GHD“) in den späten 1980er Jahren werden heute Patienten mit Wachstumshormonmangel im Kindesalter („childhood onset GHD“) auch nach Abschluss des Längenwachstums im Erwachsenenalter weiter therapiert.

Wie klinische Untersuchungen zeigen, trägt die WH-Substitution zur Aufrechterhaltung eines intakten Stoffwechsels in verschiedenen Bereichen bei. Zudem wird durch die Substitution von WH auch die Lebensqualität der Patienten im jungen Erwachsenenalter positiv beeinflusst (4).

Das Wissen über die Konsequenzen, die ein Wachstumshormonmangel im jungen sowie im späteren Erwachsenenalter mit sich bringen kann, ist noch unzureichend. Aus diesem Grund ist es wichtig, Patienten mit GHD zu beobachten und Erkenntnisse über Konsequenzen bei fehlender Substitution von WH zu gewinnen (5).

Der Wachstumshormonmangel und seine Behandlung spielen nach heutiger Einschätzung eine entscheidende Rolle in der pädiatrischen und internistischen Endokrinologie. Aufgrund negativer Einflüsse verminderter Körpergröße auf die Lebensqualität dieser Patienten ist es generell akzeptiert, dass wachstumshormondefiziente Kinder mit WH therapiert werden.

Im Vergleich zu dieser Patientengruppe stellt sich die Diagnostik im Hinblick auf die Lebensqualität bei Erwachsenen mit GHD weitaus schwieriger dar. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass GHD bei Erwachsenen einen negativen Einfluss auf das Wohlbefinden und die Stresstoleranz der Patienten ausübt, unter WH-Substitution aber eine Verbesserung der Symptome eintritt (6). Es zeigt sich, dass bei diesen Patienten ein Mangel an optimaler Organisation und Betreuung in der Therapie während des Übergangs vom Kindesalter zum Erwachsenenalter besteht. Ziel in der therapeutischen Übergangsphase muss es daher sein, für diese jungen Patienten mit Endokrinopathien, unter Berücksichtigung ihrer individuellen Bedürfnisse, einen „sanften Übergang“ zu finden, um ihnen eine Adaptation an die neue Situation zu ermöglichen.

Die Ursachen eines erst im Erwachsenenalter vorkommenden WH-Mangels sind meist Tumorbildungen im Bereich der Hypophyse und des Hypothalamus (Kraniopharyngiome) oder auch die Folgen ihrer Behandlung durch chirurgische oder strahlentherapeutische Maßnahmen. Der idiopathische WH-Mangel, als häufigste

Ursache des WH-Mangels im Kindesalter, manifestiert sich nur selten im Erwachsenenalter (5).

1.2. Struktur und Stoffwechsel des Wachstumshormons

Das Wachstumshormon (WH), das auch als somatotropes Hormon (STH)¹ bezeichnet wird, ist ein einsträngiges Polypeptid, das aus 188 Aminosäuren (MG ca. 22000) besteht und innerhalb des Moleküls 2 Disulfidbrücken aufweist.

Die Hypophyse, in der die Bildung des WHs stattfindet, ist eine etwa haselkerngroße, von einer Bindegewebskapsel umschlossene Hirnanhangdrüse am Boden des Zwischenhirns. Sie liegt in der Vertiefung des Türkensattels (Fossa hypophysialis der Sella turcica) und wird in den Hypophysenvorderlappen und den Hypophysenhinterlappen unterteilt.

Das WH wird aus den alpha-Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) sezerniert und ist ein nicht-glandotropes Hormon, d.h. es wirkt nicht auf eine spezielle Hormondrüse, sondern auf den ganzen Organismus.

Das WH besitzt eine Basalsekretionsrate, so dass der Plasmaspiegel beim Erwachsenen zwischen 0 und 3 ng/ml liegt, beim Neugeborenen finden sich höhere Konzentrationen. Die Sekretion unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit einer Maximalsekretion zu Beginn des Schlafes und kann durch folgende Faktoren bzw. Mechanismen gesteigert werden:

- Stress
- Arbeit
- Hunger
- Niedriger Blutzuckerspiegel

Die STH-Ausschüttung wird vom Hypothalamus über folgende 2 Hormone gesteuert:

1. Somatotropin Releasing Hormone (SRH)
SRH bewirkt eine Steigerung der STH-Ausschüttung im HVL.
2. Somatotropin Releasing Inhibiting Hormon (SRIH)
SRIH hemmt die STH-Ausschüttung im HVL(7).

Das SRIH kommt ebenfalls im oberen Gastrointestinaltrakt vor. Die Komplexität in der Steuerung der hypophysären STH-Synthese und Sekretion verdeutlicht sich in der unten aufgeführten schematischen Darstellung der Feedback-Schleifen zwischen Peripherie, Hypophyse und Hypothalamus.

¹ Wachstumshormon (WH), Somatotropes Hormon (STH) und „Growth Hormone“ (GH) werden im Folgenden synonym verwendet.

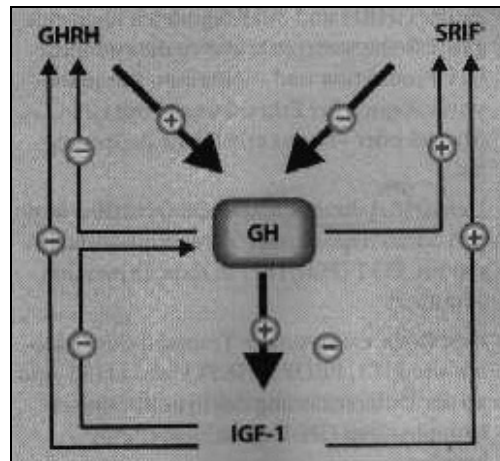


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Feedback-Schleifen,
Quelle: Wüster 2001 (72).

Aufgrund pharmakokinetischer Eigenschaften des STHs, kommt es nach subkutaner Gabe zu einer Bioverfügbarkeit von ca. 80 %. Die mittlere Halbwertszeit nach intravenöser Gabe liegt bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel bei ca. 0,4 Stunden, nach subkutaner Verabreichung liegt die Halbwertszeit bei 2-3 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit ist dabei unabhängig vom Geschlecht (60).

1.3. Formen des Wachstumshormonmangels

Die Ursachen eines Wachstumshormonmangels werden im Folgenden unterschieden:

1. Angeborener Wachstumshormonmangel:

a) Idiopathischer Wachstumshormonmangel (Ursache unklar)

b) Genetischer Defekt

(Der genetische Defekt als Ursache für den angeborenen Wachstumshormonmangel ist selten und steht im Zusammenhang mit Defekten auf dem Chromosom 17, das strukturelle Defekte auf dem GRH- und GH-Gen aufweist.)

2. Erworbener Wachstumshormonmangel:

a) Hypophysentumore

(Bei den Hypophysentumoren handelt es sich häufig um Adenome und Kraniopharyngiome, in seltenen Fällen auch Fibrome oder Mischtumoren.)

b) Traumata (Operationen, Bestrahlungsfolgen, Unfälle)

c) Sheehan-Syndrom

(Beim Sheehan-Syndrom handelt es sich um eine postpartale Nekrose des HVLs infolge eines Kollapses bei der Geburt.)

d) Autoimmunhypophysitis (selten)

c) Granulome (selten, meist Sarkoidose oder eosinophiles Granulom)

Das relativ häufig vorkommende Hypophysenadenom unterteilt man weiterhin in:

1. Endokrin aktive Hypophysenadenome:

- Prolaktinom (Prolaktin-produzierender benigner Tumor)
- Zentrales Cushing Syndrom (ACTH-produzierender Tumor)
- Akromegalie (Wachstumshormon-produzierender Tumor)
- TSH- und Gonadotropin-produzierende Tumoren sind Raritäten

2. Endokrin inaktive Hypophysenadenome:

- Kraniopharyngiom (meist über dem Türkensattel vorkommender Tumor mit Ursprung in Plattenepithelresten der Rathke-Tasche)

Es ist hierbei zu betonen, dass die Hypophysenadenome selten als primäre Ursache ein GHD-Syndrom auslösen. Der GH-Mangel wird meist sekundär infolge von Operationen und Bestrahlungstherapien iatrogen ausgelöst. Die Akromegalie ist mit einem Hyperpituitarismus und nicht mit einem Hypopituitarismus verbunden und zählt damit nicht zu den Ursachen eines GHD-Syndroms. Hypophysenadenome treten am häufigsten im Erwachsenenalter zwischen 18-40 Jahren auf.

Das Kraniopharyngiom ist ein häufig vorkommender benigner Tumor im Jugendalter, der aufgrund einer Kompression des HVLs direkt zu einem Wachstumshormonmangel führt. Klinisch kommt es hierbei primär zu neurologischen Ausfällen, ein Wachstumshormonverlust tritt meist in späteren Stadien auf. Ein sekundär (iatrogen) ausgelöster GH-Mangel, wie z.B. durch Operationen, wird hier ebenfalls häufig beobachtet (76).

Klinisch unterscheidet man einen isolierten (partiellen) GH-Mangel und ein Multiples Pituitäres Hormondefizit (MPHD), häufig ausgelöst durch eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Hypopituitarismus).

Zudem wird unterschieden zwischen a) „childhood onset“ (vom Kindesalter bestehender GH-Mangel) und b) „adult onset“ (vom Erwachsenenalter an bestehender GH-Mangel).

Die Klassifizierung des GH-Mangels in hypothalamische und hypophysäre Ausfälle ist zwar anhand der Analyse der hypophysären GH-Sekretion nach Stimulation mit GRH bzw. SRH möglich, sie erlaubt jedoch selten eine exakte ätiologische Zuordnung. Obwohl keine direkte klinische Konsequenz für den Einsatz einer Wachstumshormonsubstitution aus einer ätiologischen Zuordnung erfolgt, werden differentialdiagnostische Überlegungen in Zukunft bei der Diagnostik des GH-Mangels eine zunehmende Rolle spielen (76).

1.4. Wirkungen des Wachstumshormons

Der größte Teil der Wirkung wird nicht durch das GH entfaltet, sondern über Peptide, die unter Kontrolle von GH in Leber und Niere synthetisiert werden, die sog. Somatomedine („Insulin like Growth Factor“: IGF-I und IGF-BP3) (7).

Die „Insulin like Growth Factors“ (IGF) bzw. Somatomedine stellen eine Familie von Polypeptiden dar. IGF-I (Somatomedin C, SM-C) vermittelt die Effekte von STH auf das Wachstum und die Reifung. Seine Regulation in fetalen bzw. neonatalen Geweben scheint allerdings STH-unabhängig zu sein (59). Die physiologische Bedeutung von IGF-II ist nicht ausreichend erklärt. IGF-I und IGF-II haben zu Proinsulin homologe Strukturen. Der Rezeptor von IGF-I entspricht strukturell weitgehend dem Insulinrezeptor, dies erklärt die insulinartige Aktivität der Somatomedine und macht andererseits die anabol- proliferative Wirkung von Insulin verständlich. Die Wirkung der

Wachstumsfaktoren erfolgt über die Aktivierung der membranständigen IGF-Rezeptoren, die in fast allen Geweben bzw. auf den meisten Zelltypen nachweisbar sind.

Die Synthese erfolgt im Wesentlichen in der Leber, aber auch in verschiedenen anderen Geweben. Im Plasma ist IGF-I an Transportproteine („Insulin like Growth Factor“-Bindungsproteine, IGF-BP) gebunden. Die Synthese wird vor allem durch STH reguliert. Aufgrund der langen Halbwertszeit ist bei einem STH-Stimulus erst nach 5-6 Stunden mit einem Anstieg von IGF-I zu rechnen. Andere Stimulationsketten für die Synthese von IGF-I sind die Nahrungsaufnahme, die Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen, sowie adrenalen und ovariellen Steroiden.

1.4.1. Fettstoffwechsel und Gefäßsystem

Allgemein charakteristisch für erwachsene Patienten mit einem Hypopituitarismus und einem unbehandelten GH-Mangel sind Veränderungen der Lipide im Plasma. So konnten de Boer et al. (8) mit GH-defizienten Patienten und einer Kontrollgruppe demonstrieren, dass diese Patienten höhere Serumkonzentrationen von Gesamt-, LDL-Cholesterin und Apo-Lipoprotein B aufweisen; HDL-Cholesterin hingegen neigt zu niedrigeren Werten. Patienten mit „childhood onset GHD“ haben gegenüber Patienten mit „adult onset GHD“ einen signifikant höheren Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel (9).

In Beobachtungen solcher Patienten unter GH-Substitution wurden Absenkungen von Gesamt- und LDL-Cholesterin und des Apo-Lipoproteins B entdeckt, während die Triglyceridkonzentrationen unverändert blieben (10). Die relative Dyslipidämie, die mit dem GHD-Syndrom in Assoziation gebracht wird, ist somit ein Risikofaktor für Erkrankungen des kardiovaskulären Systems mit einer höheren Morbidität und Mortalität der Patienten (12). Eine GH-Substitution beugt diesen Folgeerkrankungen vor (11, 12, 13).

1.4.2. Herz

Die Herzstruktur und -funktion bei GHD-Patienten ist bis heute nicht erschöpfend erforscht. Viele Patienten mit GHD leiden oft unter Müdigkeit und einer allgemeinen körperlichen Beeinträchtigung. Diese Symptome wurden auf eine Reduktion der Skelettmuskulatur sowie auf eine Reduktion der linksventrikulären (LV) Ejektionsfraktion (sog. „cardiac output“) zurückgeführt (14, 15).

Epidemiologische Studien zeigten, dass GHD-Patienten, die unbehandelt blieben, eine höhere kardiovaskuläre Mortalitätsrate gegenüber der Referenzpopulation aufweisen, die durch die Prädisposition zur Arteriosklerose (s. 1.4.1.) bedingt ist (16).

Es können somit erhebliche Beeinträchtigungen der Herzfunktion entstehen, wenn über mehrere Jahre, insbesondere auch während des Übergangs vom Kindes- in das Erwachsenenalter, keine weiterführende Substitution erfolgt (17). Zur Dokumentation würden sich im Verlauf der Substitution des Wachstumshormons im Erwachsenenalter ein EKG sowie eine Echokardiographie eignen (17).

Die Quantifizierung und die klare Definition der kardialen Auswirkungen einer GHD und der GH-Therapie sind Bestandteil der heutigen Forschung (18).

1.4.3. Knochenstoffwechsel

In der pädiatrischen Endokrinologie ist die GH-Substitution bei Kindern eine unerlässliche Forderung zur Prophylaxe der Nanosomie (Zwergwuchs) und damit des Knochenwachstums. Es ist offensichtlich, dass GH eine entscheidende Rolle im Knochenstoffwechsel des jungen Erwachsenen spielt. Junge Erwachsene mit Hypopituitarismus, die unbehandelt bleiben, weisen ein signifikant erhöhtes Risiko für Frakturen auf (19, 20, 86). Es sollte, nachdem eine GH-Therapie bis zum jungen

Erwachsenenalter durchgeführt wurde, weiterhin GH substituiert werden, da sich die „peak bone mass“ erst bis zur 3. Dekade des Lebens vollständig entwickelt (21).

Es wurde bewiesen, dass die kontinuierliche Gabe von GH über Jahre zu einer Zunahme der Knochendichte („Bone Mineral Density“, BMD) führt. Die Messungen erfolgen mittels Osteodensitometrie, CT oder MRT (22) an den Lendenwirbeln, am proximalen oder distalen Oberarm und am Oberschenkelhals (23).

Vieles deutet darauf hin, dass physiologische Dosen von GH zu einer Stimulation der Osteoblasten, zu hohe Dosen aber zu einer Stimulation der Osteoklasten führen (24, 25). Der Prozess der positiven Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel wird anhand des Osteocalcins, C₁CPs (C-terminales Prokollagen Propeptid) im Serum und anhand von Pyridinoline und Deopyridinoline im Urin gemessen (26, 27, 86). P. Kann et al. wiesen bei GH-Substitution einen signifikanten Anstieg dieser Parameter nach (86).

Studien, die Patienten mit isoliertem GHD und Patienten mit Multiplem Pituitären Hormondefizit (MPHD) verglichen, zeigten, dass GHD der primäre Grund für eine Osteopenie sein kann und eine Unabhängigkeit von L-Thyroxin und Cortison-Substitution besteht (28).

1.4.4. Körperzusammensetzung

Auf diesem Gebiet sind bei weitem nicht genügend Studien durchgeführt worden. Unter Ausbleiben einer weiterführenden Therapie zeigt sich ein prozentualer Zuwachs an subkutaner Fettmasse („Body Fat Mass“) bei jungen Erwachsenen (29), Veränderungen treten erst über einen Zeitraum von Monaten ein. Parameter wie Hydratation, Verhältnis von Ganzkörperwasser („Total Body Water“) zu Wasser im Extrazellulärraum, ändern sich besonders stark in Abhängigkeit vom Wachstumshormonstatus (30).

Signifikante Reduktionen der Muskelmasse des Musculus quadriceps femoris und Musculus biceps brachii wurden bei fehlender Substitution von GH im Erwachsenenalter beobachtet (31). Patienten mit MPHD sind durch ungünstige Veränderungen des „Body Mass Index“ (BMI) häufiger betroffen als Patienten mit isoliertem GHD (32, 33, 34).

Die Messungen werden mittels CT, Dualer Röntgen Absorptiometrie, Deuteriumoxid-Verdünnung und der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) durchgeführt (35; s.2.2.5.).

1.4.5. Kohlenhydratstoffwechsel

Andere Risikofaktoren, die große Einflüsse auf Adipositas und das kardiovaskuläre System besitzen, liegen in Veränderungen des Glucosstoffwechsels. Bei Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter konnte nachgewiesen werden, dass es bei fehlender Substitution zur Reduktion der Insulinsensitivität und zu Beeinträchtigungen der Glucosetoleranz kommen kann (63, 64, 65).

Bei Neugeborenen und Säuglingen kann ein GH-Mangel mit Hypoglykämien einhergehen, was zu zerebralen Defekten führen kann. Diagnose und Behandlung des GH-Mangels sind in diesem Alter unmittelbar erforderlich (76).

Durch die fehlende Substitution besteht die Gefahr der Adipositas, dies wird als ein zusätzliches Risiko des Einflusses auf die Insulinsensitivität und damit Glucosetoleranz gesehen. Bei weiter durchgeführter Verabreichung von Wachstumshormonen im Erwachsenenalter zeigten sich positive Auswirkungen auf den Glucosstoffwechsel. Man konnte beobachten, dass es zu Senkungen des HbA1c kommt. Unklar bleibt, ob die Reduktion der Adipositas der auslösende Faktor ist (64).

1.4.6. Lebensqualität

Die Bewertung der Lebensqualität, die mehrere Alltagsaspekte, wie z.B. Beruf, Freizeit, häusliches Umfeld, Gesundheit, persönliche Beziehungen und Lebensziele umfasst, wird über Fragebögen erfasst.

Es gibt zwei verschiedene Arten von Fragebögen, den generellen und den krankheitsspezifischen. Die generellen Fragebögen enthalten diverse Fragen zu allgemeinen Problemen des Alltags und dienen der Messung der Selbsteinschätzung (36, 37). Bei den generellen Fragebögen wird unterschieden zwischen dem „Nottingham Health Profile“ (NHP) und dem „Psychological General Well Being“-Index (PGWB). Sowohl der NHP (in England entwickelt) als auch der PGWB-Index (in den USA entwickelt) wurden als gültig und zuverlässig beurteilt (38, 39, 40, 41).

Der krankheitsspezifische Fragebogen, „Quality of Life - The Assessment of GHD in Adults“ (QoL-AGHDA) wurde speziell für Einschätzungen zur Lage von erwachsenen Patienten mit GHD entwickelt (42, 43). McKenna et al. (44, 45) konnten durch den Gebrauch dieses Fragebogens herausfinden, dass es zu Verbesserungen der mentalen Gesundheit bei Fortsetzung der GH-Substitution kommt. Insofern wird dieser Fragebogen als sensitiv und interpretierbarer in seinen Aussagen über die Lebensqualität der Patienten angesehen (45).

Studien haben gezeigt, dass es ohne Durchführung einer Substitution bei Patienten mit „childhood onset GHD“ im Erwachsenenalter zu Einschränkungen der beruflichen Leistungsfähigkeit kommen kann (48).

McGaully et al. zeigten, dass Erwachsene mit GHD weniger Vitalität und eine generell eingeschränkte Gesundheit gegenüber der Kontrollpopulation aufweisen. Rosen et al. (50) bestätigten dies in einer anderen Kohortenstudie und dokumentierten zusätzlich eine ansteigende soziale Isolation und gestörte Sexualität. Solche Beobachtungen wurden besonders bei „childhood onset GHD“-Patienten im Gegensatz zu „adult onset GHD“-Patienten gemacht.

Die spätere sexuelle Reifung und der frühere Zeitpunkt des Eintretens der GHD wurden als Begründung diskutiert (51).

Individuelle Erziehung, soziale Lage, Selbstbewusstsein und persönliche Erwartungen bestimmen die Fähigkeiten der Person, Kontakte und Beziehungen zu knüpfen bzw. ihre berufliche Karriere zu planen (46). Diese Eckpunkte der persönlichen Entwicklung sind besonders im jungen Erwachsenenalter aktuell (47).

Die Verantwortung pädiatrischer und internistischer Endokrinologen, diesen Patienten einen optimalen organisierten Übergang mit ärztlicher Betreuung zu gewährleisten und den GHD-Patienten einen Teil ihrer Lebensqualität aufrecht zu erhalten, ist das Bestreben derzeitiger medizinischer Behandlungen. Unbehandelte GHD im jungen Erwachsenenalter kann erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität haben (46).

1.4.7. Nebenwirkungen der Substitution

Bei erwachsenen Patienten kommt es häufig ($>1/100$ und $<4/10$), in Abhängigkeit von der Höhe der Substitutionsdosis, zu peripheren Ödemen, Steifigkeit in den Extremitäten, Arthralgien, Myalgien und Parästhesien. Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen mild bis moderat, treten innerhalb der ersten Behandlungsmonate auf und klingen spontan oder bei Dosisreduzierung ab (53).

GH hat in wenigen Fällen zu einer Insulinresistenz mit vereinzelt Hyperglykämien geführt (58). Unter Behandlung mit GH wurde eine erhöhte Konversion von T_4 zu T_3 festgestellt; mit entsprechender Verringerung von T_4 und Erhöhung von T_3 . Die peripheren Schilddrüsenhormonspiegel blieben im Allgemeinen jedoch innerhalb der Normbereiche (58).

1.5. Übergang („Transition“) vom Kindesalter in das Erwachsenenalter

1.5.1. Provokationstests

Provokationstests reflektieren den GH-Sekretionsstatus des Patienten und dienen der Auswahl der Patienten, die einer GH-Substitution bedürfen (55).

Patienten, die vom Kindes- in das Erwachsenenalter mit einem GH-Mangel aufwachsen, müssen erneut getestet werden, um ein anhaltendes Wachstumshormondefizit auszuschließen. Auch Patienten mit einem erworbenen organischen GHD (z.B. Kraniopharyngiom) sollten getestet werden. Es zeigte sich bei diesen Patienten durchweg keine Normalisierung der Sekretionskapazität von GH, wenn die Substitution abgesetzt wurde (52, 53).

Bei Patienten mit einem MPPHD besteht eine 17 %ige Wahrscheinlichkeit erneut GH zu sezernieren, bei einem isolierten (meist idiopathischer Genese) GHD kommt es bei 35 % der Patienten zu einer Normalisierung der GH-Sekretion (54, 31, 52).

Provokationstest der 1. Wahl ist der Insulin Hypoglykämie Test (IHT). Wegen der Risiken der Hypoglykämie darf dieser Test nur unter strenger ärztlicher Überwachung durchgeführt werden (4). Ein anderer Test, der eine Kombination von GRH mit Arginin (AST) oder Pyridostigmin (PST) darstellt, ist dazu eine Alternative (56, 57). Während der IHT zur Diagnostik eines GHD hypothalamischen und hypophysären Ursprungs dient, ist der AST nur zur Diagnose eines GHD hypophysären Ursprungs geeignet; dies ist eine wichtige Unterscheidung, da es unter Patienten mit idiopathischer GHD viele Fälle gibt, in denen eine hypothalamische Ursache der GHD vorliegt (58).

Bei Patienten mit einem MPPHD sollte der IHT ausreichen. Patienten mit isolierter, idiopathischer GHD sollten mindestens zwei Provokationstests unterzogen werden, um die Diagnose zu sichern und die Störungsebene festzulegen (58). Zeigen diese Tests übereinstimmend einen GH-Mangel, so sollte die Therapie wieder aufgenommen werden.

1.5.2. Substitutionsfreies Zeitintervall

Bevor die Provokationstests für diagnostische Zwecke angewendet werden dürfen, muss ein substitutionsfreies Zeitintervall („wash out period“) eingehalten werden, um das Vorhandensein eines exogen zugeführten Wachstumshormons, das die Ergebnisse der Tests verfälschen könnte, auszuschließen (4).

Das Zeitintervall, das notwendig ist, um diesen Vorgang zu gewährleisten, ist bis heute nicht eindeutig definiert. Studien belegen, dass ein Intervall von mindestens zwei Tagen zur vollständigen Eliminierung des exogenen GHs erforderlich ist (55).

Ein substitutionsfreies Zeitintervall von mindestens zwei Wochen sollte gewählt werden, um eine vollständige Eliminierung von exogenem GH zu gewährleisten (4).

1.6. Ziel der Studie

Zurzeit besteht die Indikation zur Substitution für zwei Patientengruppen mit GH-Mangel. Zum einen sind dies Kinder bis zum Erreichen ihrer maximalen Endgröße, zum anderen Patienten nach chirurgischer oder strahlentherapeutischer Intervention bei Hypophysentumoren.

Es wird zunehmend diskutiert, inwieweit Erwachsene mit GH-Mangel nach abgeschlossenem Größenwachstum von einer weiteren GH-Substitution profitieren.

Unter diesem Aspekt wurden in der vorliegenden Studie an 10 erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel aus der adoleszenten und internistischen Endokrinologie (Ambulanz) des Klinikums der J.W. Goethe-Universität in

Frankfurt/Main, Auswirkungen einer erneuten GH-Substitution (s. 1.4.) in einem Zeitfenster von 0-3 Jahren (d.h. von diagnostischer Wiedertestung [retesting] bis 3 Jahre nach Beginn einer erneuten Substitution) auf verschiedene Parameter untersucht.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenauswahl

In die Studie wurden 10 erwachsene GHD-Patienten aufgenommen, die über einen Zeitraum von 3 Jahren klinisch beobachtet wurden. Untersucht und ausgewertet wurden Ergebnisse der Patienten, die aufgrund eines GHD in den Ambulanzen der Endokrinologie der Pädiatrie und Inneren Medizin klinisch betreut wurden.

Eingeschlossen wurden 8 Patienten, bei denen der Wachstumshormonmangel seit der Kindheit bestand („childhood onset“) und 2 Patienten mit erst im Jugend bzw. Erwachsenenalter („adult onset“) eingetretenen GHD. Innerhalb der Gruppe der „childhood onset“-Patienten war der Wachstumshormonmangel bei 6 Patienten isolierten, idiopathischen Ursprungs. Bei den anderen 2 Patienten bestand ein Multiples Pituitäres Hormondefizit (MPHD) infolge einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (hier traumatisch bedingte Ursache, s. Tabelle 1). Die beiden „adult onset“-Patienten wiesen ein erworbenes MPHD als Ursache für den Wachstumshormonmangel auf. Der eine Patient hatte ein Prolaktinom, der andere ein Kraniopharyngiom. Bei beiden kam es nach operativer Behandlung zu einer iatrogen verursachten, z.T. partiellen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.

Es wurde jeweils die gesamte Krankengeschichte eines Patienten berücksichtigt, um den genauen Zeitpunkt der abgeschlossenen bzw. neu begonnenen GH-Therapie zu erfassen. Bei der Erfassung aktueller Daten wurden nur die im oben genannten Zeitraum erhobenen Werte berücksichtigt.

Bei mehrmaliger Vorstellung eines Patienten wurde jeweils der Mittelwert der dokumentierten Daten zur Auswertung herangezogen.

Tabelle 1: Darstellung des Versuchskollektivs, Quelle: Eigene Darstellung.

Pat.	Ge- schlecht	Alter (Jahre)	childh. onset	adult onset	Isoliert. GHD	MPHD	GH-Substit. (Abbruch- alter)	GH-Substit. (Wiederauf- nahmealter)
1	m	32	x		x		20	30
2	m	21	x		x		18	19
3	m	40	x		x		20	38
4	m	23	x		x		20	21
5	w	27	x		x		19	25
6	w	31	x		x		21	29
7	m	36	x			x	20	34
8	m	22	x			x	18	20
9	w	21		x		x	-	19
10	m	30		x		x	-	28

2.2. Erhebung der Daten und Untersuchungsmethoden

Vor Beginn der Studie wurde das schriftliche Einverständnis der Patienten eingeholt. Außerdem wurde sichergestellt, dass für jeden einzelnen Patienten alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt waren.

Zur Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien wurden alle Patienten mit dem Insulin Hypoglykämie Test (IHT) sowie mit dem L-Arginin und Pyridostigmin-Test getestet. Zusätzlich wurden eine klinische Untersuchung und eine ausführliche laborchemische Untersuchung durchgeführt.

Bei Untersuchungen, wie z.B. des BMI, der Hüfte, der Taille und des Lipidstoffwechsels, konnten nur 7 bzw. 8 Patienten zur Dokumentation herangezogen werden. Dies lag an der teilweise mangelnden Compliance der Patienten mit teilweise fehlender Dokumentation. Die meisten Daten der Patienten wurden in einem Zeitraum von genau 2 Jahren dokumentiert, die übrigen Daten innerhalb von 3 Jahren.

2.2.1. Allgemeine Angaben zur Person

Neben Geburtsdatum, Körpergröße und Gewicht wurden auch Daten zum jeweiligen aktuellen Umfang von Taille und Hüfte erhoben.

2.2.2. Angaben zum Wachstumshormonmangel

Zum einen wurde das Datum der Erstdiagnose des Wachstumshormonmangels erfasst, zum anderen die Ursache des GH-Mangels festgehalten sowie die Art und Dosierung der Therapie zum aktuellen Untersuchungszeitraum. Es wurden Patienten mit „childhood onset“ sowie mit „adult onset“-GHD in die Studie aufgenommen.

Von den 10 in die Studie aufgenommen Patienten hatten 8 Patienten einen seit der Kindheit bestehenden Wachstumshormonmangel („childhood onset“) und 2 Patienten einen im Erwachsenenalter erworbenen Wachstumshormonmangel („adult onset“). Außerdem hatten von den 10 Patienten, 4 Patienten ein MPPHD und 6 einen isolierten, idiopathischen GHD (s. auch 2.1.).

2.2.3. Substitution des Wachstumshormons

Zu Beginn der Behandlung wurde eine Dosis von 0,2 mg (0,6 IU/Tag) als subkutane Injektion substituiert. Die Dosis wurde dem IGF-I Referenzwert entsprechend beim Patienten angepasst und schrittweise bis zu einem Maximum von 0,6 mg (1,8 IU/Tag) erhöht. Auftretende Nebenwirkungen und die Konzentration des IGF-I im Serum wurden bei der Dosistitration einbezogen.

Allen Patienten wurde Somatotropin substituiert. Die Dosierung erfolgte in IU/Tag bzw. mg/Tag.

2.2.4. Blutdruckwerte und Puls

Es wurden die aktuellen Blutdruck- und Pulswerte erfasst. Die Blutdruckmessung wurde im Sitzen unter klinischen Routinebedingungen nach der Methode von Riva-Rocci durchgeführt. Der Puls wurde durch Palpation sowie durch ein Elektrokardiogramm registriert.

2.2.5. Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

„Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist eine elektrische Widerstandsmessung in einem organischen Körper. Über Hautelektroden wird ein homogenes elektrisches Wechselstromfeld mit konstanter Stromstärke in der Messperson erzeugt und der Gesamtwiderstand (= Impedanz) in Ω (Ohm) gemessen.

Die Impedanz eines biologischen Leiters setzt sich aus zwei Komponenten, der Resistance (R) und der Reactance (Xc), zusammen. Die Resistance ist der reine Widerstand eines Leiters gegen Wechselstrom und ist umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwasser. Durch den hohen Anteil an Wasser und Elektrolyten ist die Magermasse ein guter Leiter für den Strom, während die Fettmasse einen hohen Widerstand hat. Die Reactance (kapazitiver Teil) ist der Widerstand, den ein Kondensator dem Wechselstrom entgegensetzt. Jede Zellmembran des Körpers wirkt durch ihre Protein-Lipid-Schichten als Minikondensator. Die Reactance ist damit ein Maß für die Körperzellmasse.

Zur Bestimmung dieser beiden Komponenten der Impedanz verfügen moderne BIA-Geräte über eine phasensensitive Elektronik. Das Messprinzip beruht darauf, dass durch Kondensatoren im Wechselstromkreis eine Zeitverschiebung Δt entsteht: Der Strom eilt der Spannung voraus. Da Wechselstrom eine Sinusform hat, wird diese Verschiebung in $^\circ$ (Grad) gemessen und als Phasenwinkel α bezeichnet. Das Messgerät BIA 2000-M (Nutriguard-M) misst die oben genannten Parameter und liefert damit die Grundlage für die weitergehende Analyse der Körperzusammensetzung.

Unter Verwendung der 3 Parameter Resistance, Reactance und Phasenwinkel sowie weiterer Daten der Messperson (Gewicht, Größe, Geschlecht, Alter) kann durch publizierte Formeln und spezielle Software, die die entsprechenden statistischen Daten vergleichbarer Kollektive enthält, eine weitergehende Analyse der Körperzusammensetzung errechnet werden.

Die Multifrequenzanalyse basiert darauf, dass Wechselstrom mit niedriger Frequenz (1 oder 5 kHz) durch die Kondensatoreigenschaften der Membranen der Körperzellmasse (BCM) aufgehalten wird und nicht in die Zellen eindringen kann. Diese Frequenzen breiten sich daher nur im Extrazellulärraum (ECM) aus. Durch Messung der Widerstände dieser verschiedenen Frequenzen gelingt deshalb die getrennte Bestimmung von extra- und intrazellulärem Wassergehalt. Massenschwankungen der ECM und der BCM können demnach differenzierter hinsichtlich des Zellverlusts oder der Wasserverschiebung beurteilt werden“ (87).

Nach diesem Prinzip wurden folgende Größen durch die BIA errechnet:

- Total Body Water (TBW = Ganzkörperwasser)
- Body Cell Mass (BCM = Körperzellmasse)
- Extra Cellular Mass (ECM = Extrazelluläres Volumen)
- Lean Body Mass (LBM = Magermasse)
- Body Fat (BF = Körperfett)
- Body Mass Index (BMI)

2.2.6. Elektrokardiogramm (EKG)

Es wurden Ruhe-Elektrokardiogramme im Liegen einmal jährlich durchgeführt. Hierbei wurden die aktuellen Daten erhoben, die über einen Pigmentschreiber mit den Ableitungen nach Einthoven und Wilson registriert wurden. Es wurden zusätzlich zur Herzfrequenz, die Größe der Q-Zacke ($>0,03$ s), der S-Zacke in V_1 und der R-Zacke in V_5 mit einem EKG-Lineal ausgemessen. Außerdem wurden zudem jegliche Formen von pathologischen Befunden (Arrhythmien, Lagetypveränderungen, ST-Senkungen etc.) dokumentiert und ausgewertet.

2.2.7. Osteodensitometrie

Bei der Osteodensitometrie handelt es sich um eine indirekte Bestimmung der Knochenmasse über den Knochenmineralgehalt in Gramm Hydroxylapatit pro qcm (gHA/qcm).

Es wurde das Verfahren der Zweienergie-Röntgenabsorptiometrie (quantitative digitale Radiografie) durchgeführt, wobei bei den Patienten über dem LWK 1 gemessen und ausgewertet wurde.

2.2.8. Fragebogen zur Lebensqualität

Um Aussagen über die Lebensqualität der Patienten zu erhalten, wurde einmal jährlich der sog. „Quality of Life - Assessment of GH-Deficiency in Adults“ (QoL-AGHDA)-Fragebogen und der „Nottingham Health Profile“-Fragebogen verwendet (s. 1.4.6.). Die Patienten füllten den Fragebogen eigenständig und ohne Mithilfe aus, ohne Einflussnahme anderer Personen. Beim QoL-AGHDA-Fragebogen, der als spezieller Fragebogen für Patienten mit GH-Mangel im Erwachsenenalter angesehen wird, wurden die Kriterien Antrieb, Stimmung, geistige Konzentration, emotionale Labilität, soziale Isolation und Ermüdbarkeit zur Auswertung herangezogen. Zur Auswertung des „Nottingham Health Profile“-Fragebogens wurden die Parameter soziale Isolation, physische Mobilität, emotionaler Status und Schlaf zur Auswertung herangezogen.

2.3. Laborwerte

2.3.1. Glykiertes Hämoglobin A1c (HbA1c)

Die HbA1c-Bestimmung als Index für den mittleren Blutglukosespiegel und als wichtigster Parameter der Langzeiteinstellung bei Diabetes mellitus wurde mit dem Minisäulentest mit Hilfe des Variant-2 Gerätes von der Firma Biorad vorgenommen. HbA1c ist ein Hämoglobinderivat, das durch nichtenzymatische Reaktion von Glukose mit dem N-terminalen Valin der β -Kette des Hämoglobins entsteht. HbA1c umfasst auch Glykierungsprodukte mit anderen Hexosen. Eine Mischung von Hämoglobinderivaten, die an unterschiedlichen Aminosäuren glykiert sind, wird als Glykohämoglobin bezeichnet. Der Anteil des glykierten Hämoglobins korreliert mit Höhe und Dauer hyperglykämischer Stoffwechsellagen.

2.3.2. Triglyceride und Cholesterin

Die Konzentration der Triglyceride wurde mit Hilfe der photometrischen Absorption gemessen. Die Triglyceride werden mit Hilfe der Lipase zu Glycerol und freien Fettsäuren gespalten. Das Glycerol wird benötigt, um in zwei zusätzlichen Reaktionen das für die Absorptionsmessung wichtige Pyruvat als Endprodukt zu erhalten. Die Konzentration der Triglyceride ist hierbei umgekehrt proportional zur gemessenen Absorption.

Mit Hilfe der Cholesterin-Esterase werden die in der Blutprobe befindlichen Cholesterin-Ester hydrolysiert. Das so entstandene freie Cholesterin wird zu Hydrogenperoxid oxidiert, welches mit 4-Aminotipyrin und p-Hydroxybenzoesäure zu einem Farbstoff reagiert. Die Konzentration des Farbstoffs wird kolorimetrisch bestimmt und ist direkt proportional zur Menge des Cholesterins in der Blutprobe.

Triglyceride und Cholesterin wurden beim nüchternen Patienten bestimmt.

2.3.3. Gerinnungsfaktoren

Bei den Patienten wurden jeweils die TPZ (Thromboplastinzeit), aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) und das Fibrinogen bestimmt.

Bei der TPZ wird Venenblut durch Citratzusatz von seinen Calciumionen befreit. Das Plasma wird dann nach Vorinkubation mit Thromboplastin rekalkifiziert, worauf die Zeitmessung erfolgt. Die aPTT wird ebenfalls mit Citratplasma, allerdings mit einer Kaolinsuspension und einer Phospholipidlösung, zusammengebracht, eine Aktivierung der Faktoren XII und Faktor XI wird ausgelöst und die Zeitmessung mit Zusatz von Calciumchloridlösung gestartet.

2.3.4. Blutbild

Es wurde jeweils ein kleines- sowie ein Differentialblutbild bestimmt, beide wurden anhand eines elektronischen Zählgerätes untersucht und ausgewertet.

2.3.5. Parameter des Knochenstoffwechsels

Es wurden die Parameter Alkalische Phosphatase, Osteocalcin und C-terminales Prokollagen Propeptid (C₁CP) bestimmt. Aus Kenntnissen dieser Parameter lassen sich Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel abschätzen.

Die Alkalische Phosphatase (AP) wurde durch die Reaktion bestimmt, in der die AP in Diethanolaminpuffer in Anwesenheit von aktiviertem Magnesium die Hydrolyse des farblosen 4-Nitrophenylphosphat zu 4-Nitrophenol und Phosphat katalysiert. Hierbei kommt es bei alkalischem pH zu einer intensiven gelben Farbe. Diese Reaktion wird kolorimetrisch über den Absorptionsanstieg bei 405 nm bestimmt. Das knochenspezifische Enzym weist als reines Osteoblastenprodukt eine hohe Knochenpezifität auf und dient daher als Marker des Knochenaufbaus.

Das C₁CP wurde anhand von immunfluoreszenz-enzymatischen Techniken ermittelt. 90 % der Matrixproteine des Knochens bestehen aus Typ I-Kollagen. Die Osteoblasten synthetisieren als Präkursor Prokollagen, das an beiden Seiten des Moleküls noch durch sog. Extensionspeptide flankiert wird. Nach Sekretion des Prokollagens vom aminoterminalen Ende (NP) und vom carboxyterminalen Ende (CP) werden diese abgespalten und in die Zirkulation freigesetzt. Das Prokollagen I-carboxyterminales Propeptid entsteht somit äquimolär bei der Typ 1-Kollagen Synthese und ist damit ein indirekter Marker der Osteoblastentätigkeit.

Osteocalcin ist ein nicht-kollagener Marker von hoher Spezifität zur Beurteilung der Aktivität der Knochenneubildung. Es wird nur durch aktive Osteoblasten synthetisiert. Die Osteocalcin-Synthese wird unter anderem regulativ von 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ beeinflusst.

Zur Kontrolle von Veränderungen im Knochenstoffwechsel wurden zusätzlich die Parameter Calcitonin, Parathormon und Vitamin D bestimmt.

2.3.6. Somatomedin/IGF-I

IGF-I wurde nach einer Säure-Alkohol-Extraktion und anschließender Trennung von IGF-I von seinem Bindungsprotein (IGF-BP3) im sauren Milieu mittels eines Radio-Lumineszenzimmunoassays bestimmt. Hierbei wurde IGF-I mit dem Test von Nichols und IGF-BP3 mit dem Test von Mediagnost bestimmt. IGF-I und IGF-BP3 dienen als Kontrollparameter bei der GH-Substitution.

2.3.7. Harnstoff, Kreatinin, Elektrolyte und Leberenzyme

Unter Substitution von Wachstumshormon wurden zusätzlich Harnstoff, Kreatinin, Elektrolyte (HKE-Werte) und die Leberenzyme kontrolliert.

Die Elektrolyte wurden durch ionensensitive (ionenselektive) Elektroden gemessen. Harnstoff wurde durch die GLDH-Reaktion bestimmt, indem Harnstoff in CO₂ und NH₃ durch Urease gespalten und enzymatisch nachgewiesen wird. Die Bestimmung des Kreatinins erfolgte durch den Kreatinin-Iminohydrolase-UV-Test.

Die Leberenzyme wurden ebenfalls enzymatisch mittels anschließender Fotometrie gemessen. Die GPT (1.), GOT (2.) und gamma-GT (3.) wurden durch folgende Testansätze bestimmt:

1. L-Ala- + aKG \rightarrow Pyruvat + L-Glu (Meßreaktion)
 Pyruvat + NADH + H⁺ \rightarrow Lactat + NAD⁺ (Indikatorreaktion)
2. L-Asp + a-Oxoglutarat \rightarrow Oxalacetat + L-Glu (Meßreaktion)
 Oxalacetat + NADH + H⁺ \rightarrow Malat + NAD⁺ (Indikatorreaktion)
3. Glu-Carboxy-Nitroanilid + Gly-Gly-NH₂ \rightarrow Amino-Nitrobenzoat + Glu-Gly-NH₂

2.4.Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung kam der L-Trendtest von Page zur Anwendung. Mit Hilfe dieses Testverfahrens wird überprüft, inwieweit die erhobenen Daten für eine Trend-Alternativhypothese sprechen. Die Überprüfung ergibt, dass die Behandlungsarten oder Intensitäten I bis k einen zunehmend stärkeren Einfluss auf die untersuchte Variable ausüben und einen Anstieg der Populationsmediane haben. Werte von $p < 0,05$ werden als signifikant, also nicht durch den Zufall erklärbar, angesehen.

Alle Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung des Mittelwertes angegeben. Da sich manche Messreihen durch starke Schwankungen auszeichneten, wurde dort neben dem Mittelwert auch der Median \pm Standardabweichung aufgeführt. Alle Ergebnisse wurden grafisch und tabellarisch dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Demografische Daten und Krankengeschichte des Versuchskollektivs

3.1.1. Demografische Daten

Von 10 in die statistische Auswertung eingeschlossenen Personen waren 7 Personen männlich und 3 weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 28 Jahren. Der jüngste Patient war am Ende des Beobachtungszeitraumes 21 Jahre, der Ältteste 40 Jahre alt. Die Körpergröße lag zwischen 154 cm und 179 cm. Ausführliche Daten zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 2: Demographische Daten des Versuchskollektivs, Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)
1	m	32	181
2	m	21	173
3	m	40	172
4	m	23	174
5	w	27	157
6	w	31	167
7	m	36	179
8	m	22	159
9	w	21	154
10	m	30	174
Mittelwert	-	28,2	169
Standardabweichung	-	6,8	9,38083152
Minimum	-	20	154
Maximum	-	40	179
Median	-	28,5	172,5

3.1.2. Krankengeschichte

Untersucht wurden 10 Patienten mit GH-Mangel. Davon litten 6 Patienten an einem angeborenen, idiopathischen GH-Mangel und 4 Patienten an einem erworbenen GH-Mangel. In der Gruppe mit erworbenem GH-Mangel lag bei zwei Patienten ein Zustand nach operativer Entfernung eines Prolaktinoms bzw. eines Kraniopharyngeoms vor. Bei den anderen 2 Patienten ist durch traumatische Ursachen ein MPPH-Syndrom entstanden (s. Tabelle 1).

3.1.3. Körperliche Untersuchung

Bei der allgemein-internistischen körperlichen Untersuchung wurden keine Besonderheiten festgestellt.

3.1.4. Blutdruck und Puls

Der systolische Blutdruck wurde mit Werten zwischen 90 mmHg und 140 mmHg erfasst. Bei 7 Patienten lag der Mittelwert bei ca. 120 mmHg, bei 3 Patienten bei 110 mmHg. Die diastolischen Werte reichten von 60 bis 90 mmHg. Der Mittelwert der Pulsfrequenzen betrug 68/min.

3.1.5. Medikation im Verlauf der Studie

Von den 10 teilnehmenden Patienten wurden 4 Patienten zum Zeitpunkt der Studie neben der Studienmedikation noch mit Hydrocortison, Levothyroxin und Testosteron therapiert. Einer von diesen Patienten nahm zusätzlich Desmopressin und Dostinex ein.

3.2. Wirksamkeit des Wachstumshormons

Die nachfolgenden Ergebnisse zeigen im Hinblick auf die Fragestellung der Arbeit, die Wirkungen bzw. Auswirkungen des Wachstumshormons auf verschiedene Parameter. Zur besseren Einschätzung der Ergebnisse werden im Folgenden die jeweiligen Normbereiche der einzelnen Parameter angegeben:

Tabelle 3: Normbereiche der Parameter, Quelle: Neumeister (59).

Parameter	Normbereich
IGF-I	123-463 ng/ml
Osteocalcin	2,5-13 ng/ml (Frauen) 8,5-45 ng/ml (Männer)
BAP	11,6-30,6 U/l (Frauen) 15-41,3 U/l (Männer)
C ₁ CP	69-147 ng/ml (Frauen) 76-163 ng/ml (Männer)
HbA1c	4-6 %
Cholesterin	130-200 mg/dl
Triglyceride	35-180 ng/dl
Osteodensitometrie	1,18-1,48 g/cm ² (über LWK 1)

3.2.1. Somatotropin und IGF-I

Vor Substitution des Somatotropins wurden bei jedem Patienten Provokationstests (s. 1.5.1.) durchgeführt. Hierbei hatten die 10 Patienten eine durchschnittliche Wachstumshormonkonzentration von < 1 ng/ml im Serum und somit ein GHD-Syndrom. Die Normbereiche des Wachstumshormonspiegels im Serum sind altersabhängig und im Einzelnen der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 4: Normbereiche des Wachstumshormonspiegels, Quelle: Neumeister (59).

Lebensalter	Normbereich
10-18 Jahre	74,6-472 ng/ml
19-29 Jahre	102-321 ng/ml
30-60 Jahre	73,3-257 ng/ml
Über 60 Jahre	8,3-171 ng/ml

Bei jedem Patienten wurde nach den Eingangsuntersuchungen eine individuelle Dosisanpassung des GHs vorgenommen. Bei 7 Patienten wurde eine Anfangsdosis von 0,2 mg/Tag (0,6 IU/Tag), bei 2 Patienten eine Dosis von 0,13 mg/Tag (0,4 IU/Tag) und bei 1 Patienten eine Anfangsdosis von 0,03 mg/Tag (0,1 IU/Tag) festgelegt.

3 Monate nach Therapiebeginn wurde bei 7 Patienten die Dosis auf 0,4 mg/Tag (1,2 IU/Tag) erhöht, bei den anderen 3 Patienten auf 0,2 mg/Tag (0,6 IU/Tag).

Die letzte Dosissteigerung wurde nach 6-8 Monaten durchgeführt; bei allen Patienten wurde die Dosis auf 0,6 mg/Tag (1,8 IU/Tag) angepasst.

Während der Substitution mit Somatotropin wurde IGF-I im Serum alle 3-6 Monate bestimmt. Nach Gabe von GH kam es zu einem signifikanten Anstieg der IGF-I Konzentration im Serum (s. Abbildung 2). Die Standardabweichung des arithmetischen Mittels betrug 73,77, der Median lag bei 165,65. Die individuellen Verläufe sind in Abbildung 3, die statistische Auswertung ist in Tabelle 5 dargestellt.

Unter einer Dosissteigerung des GH zeigt sich ein durchschnittlicher Anstieg des IGF-I im Serum nach gleichbleibenden Werten unter der Vordosis (s. Abbildung 2).

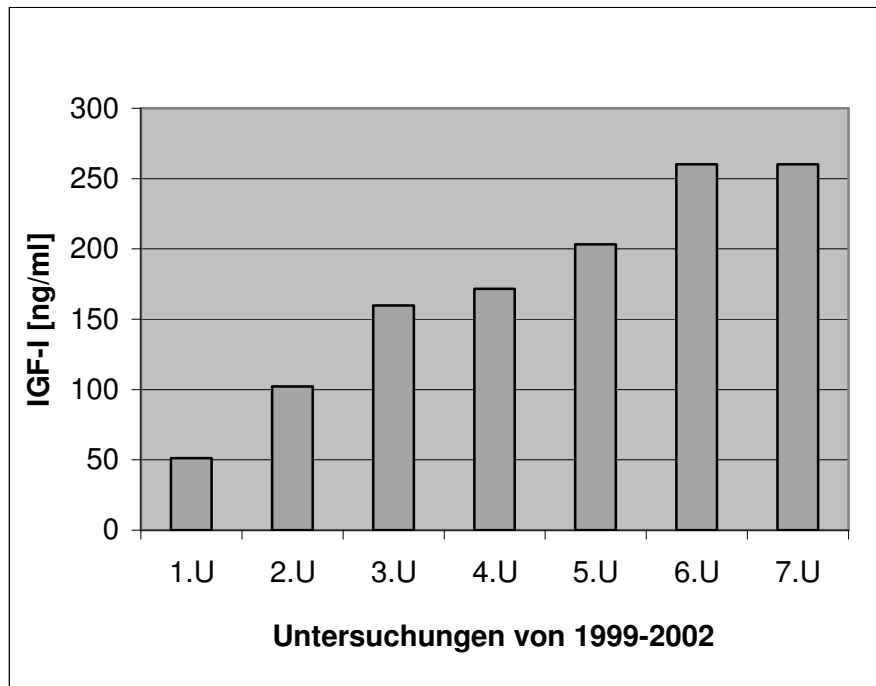


Abbildung 2: Durchschnittliche Werte von IGF-I in den Jahren 1999-2002, U. = Untersuchung, Quelle: Eigene Darstellung.

Mit Dosissteigerung des GHs zeigt sich bei den individuellen Verläufen eine Zunahme der IGF-I Konzentration nach stagnierenden Werten unter der Vordosis (s. Abbildung 3).

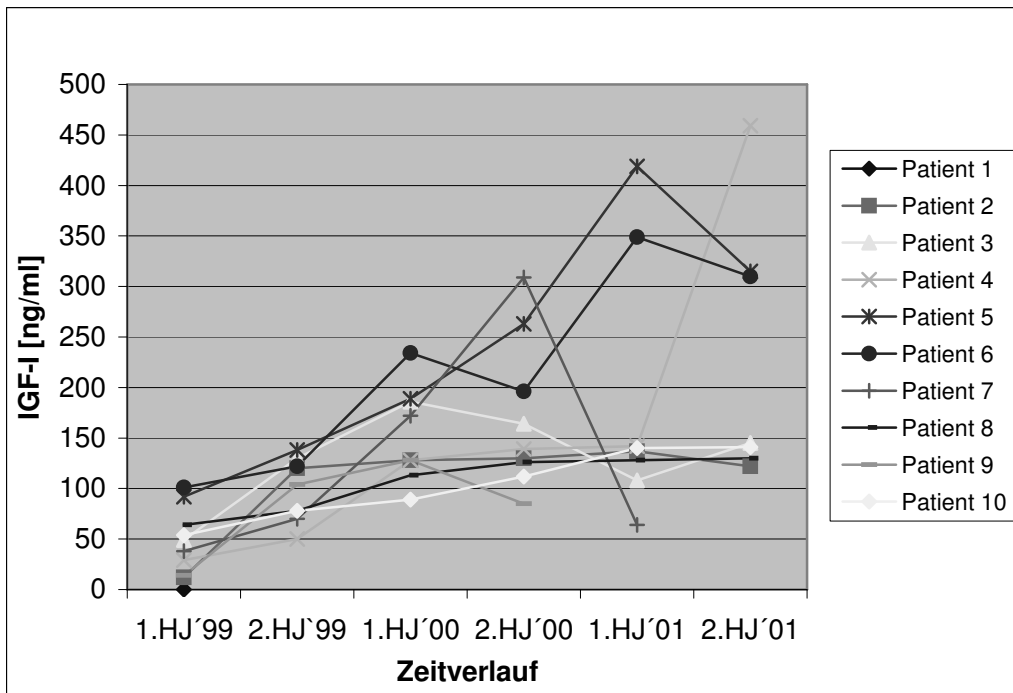


Abbildung 3: Individuelle Verläufe der IGF-I Konzentration im Serum, Quelle: Eigene Darstellung.

Der proportionale Anstieg der IGF-I Konzentration unter ansteigender Substitutionsdosis des GHs ist als Verlaufparameter geeignet (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: IGF-I Verlauf [ng/ml], Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	1.HJ'99	2.HJ'99	1.HJ'00	2.HJ'00	1.HJ'01	2.HJ'01	Summe
1	1	2	4	5	6	3	21
2	1	3	6	5	2	4	21
3	1	2	3	4	5	6	21
4	1	2	3	4	6	5	21
5	1	2	4	3	6	5	21
6	1	3	4	5	2	-	15
7	1	2	3	4	5	6	21
8	1	3	4	2	-	-	10
9	1	2	3	4	5	6	21
10	1	2	3	4	5	6	21
Tj (Rangsummen)	10	23	37	40	42	41	193
j (gemäß H ₁)	1	2	3	4	5	6	
j * Tj	10	46	111	160	210	246	783 ²
Auswertung:							
alpha	0,05	0,01					
k	6	6					
N	10	10					
L_{CRIT} lt. Tabelle	777	793³					
signifikant	ja	nein					

² Beobachteter L-Wert.

³ H₀ wird verworfen, wenn der beobachtete Wert \geq L_{CRIT}.

3.2.2. Körperzusammensetzung

Lediglich bei 7 Patienten lag im Beobachtungszeitraum eine ausgiebige Dokumentation der Daten der Körperzusammensetzung („Body Composition“) vor. Die anderen 3 Patienten konnten aufgrund fehlender Compliance oder fehlender Dokumentation nicht mit einbezogen werden. Der BMI, das Gewicht und der Umfang von Hüfte und Taille wurden einmal jährlich dokumentiert.

3.2.2.1. Körpermassenindex

Der Body Mass Index (BMI) zeigt eine durchschnittliche Abnahme während der Substitution mit GH. Bei 4 Patienten war eine stetige Abnahme festzustellen, während es bei 3 Patienten zu keiner Veränderung kam (s. Abbildung 4).

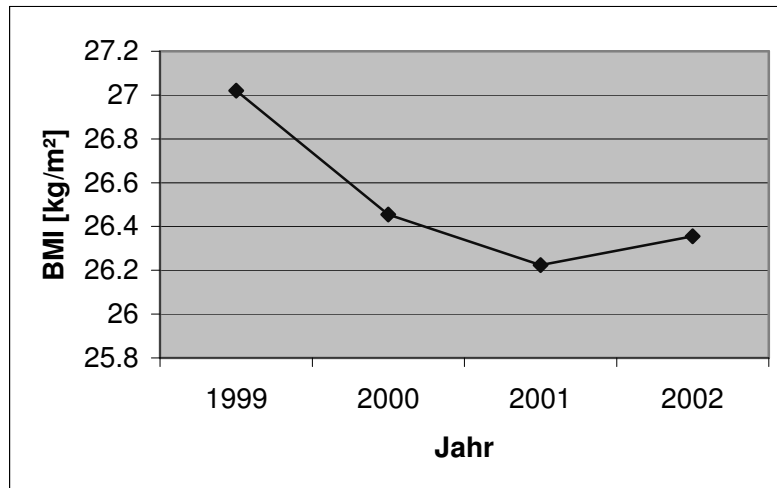


Abbildung 4: Durchschnittlicher BMI während der Substitution von 1999-2002, Quelle: Eigene Darstellung.

Eine im Verlauf signifikante Änderung des BMIs unter ansteigender Substitution mit GH konnte nicht bestätigt werden (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: BMI-Verlauf [kg/m²], Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	Jahr 1999	Jahr 2000	Jahr 2001	Jahr 2002	Summe
1	4	3	2	1	10
2	1	2	3,5	3,5	10
3	3	1	2	4	10
4	4	3	2	1	10
5	1	3	2	4	10
6	4	3	1	2	10
7	4	3	2	1	10
Tj (Rangsummen)	21	18	14,5	16,5	70
j (gemäß H ₁)	4	3	2	1	
j * Tj	84	54	29	16,5	183,5 ⁴
Auswertung:					
alpha	0,05	0,01			
k	4	4			
N	7	7			
L_{CRIT} lt. Tabelle	189	193⁵			
signifikant	nein	nein			

⁴ Beobachteter L-Wert.

⁵ H₀ wird verworfen, wenn der beobachtete Wert $\geq L_{CRIT}$.

3.2.2.2. Hüfte, Taille und Gewicht

Bei allen Patienten kam es beim Umfang von Hüfte und Taille zu einer Abnahme (s. Abbildung 5). Die Standardabweichung des Mittelwertes lag bei 5,33 cm (Hüfte) und 4,69 cm (Taille), der Median bei 101 cm (Hüfte) und 88,91 cm (Taille). Es befanden sich 4 Patienten über dem Median.

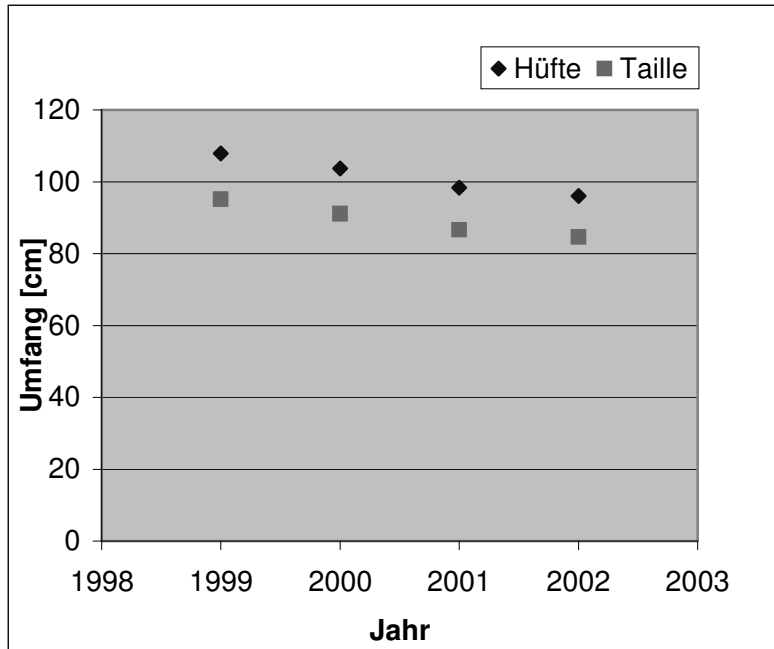


Abbildung 5: Durchschnittlicher Umfang von Hüfte und Taille während der Substitution von 1999-2002, Quelle: Eigene Darstellung.

Unter ansteigender Substitution des GHs war die durchschnittliche Abnahme des Hüftumfangs signifikant (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Hüftumfangsdifferenz [cm] im Verlauf, Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	Jahr 1999	Jahr 2000	Jahr 2001	Jahr 2002	Summe
1	4	3	2	1	10
2	4	3	1,5	1,5	10
3	4	3	2	1	10
4	4	2	3	1	10
5	4	3	1,5	1,5	10
6	4	2	1	3	10
7	3	2	1	-	6
Tj (Rangsummen)	27	18	12	9	66
j (gemäß H_1)	4	3	2	1	
j * Tj	108	54	24	9	195 ⁶
Auswertung:					
alpha	0,05	0,01			
k	4	4			
N	7	7			
L_{CRIT} lt. Tabelle	189	193⁷			
signifikant	ja	ja			

⁶ Beobachteter L-Wert.

⁷ H_0 wird verworfen, wenn der beobachtete Wert $\geq L_{CRIT}$.

Unter ansteigender Substitution mit GH war die durchschnittliche Abnahme des Taillenumfangs signifikant (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Taillenumfangsdifferenz [cm] im Verlauf, Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	Jahr 1999	Jahr 2000	Jahr 2001	Jahr 2002	Summe
1	4	3	2	1	10
2	4	3	1,5	1,5	10
3	4	2,5	2,5	1	10
4	3,5	2	3,5	1	10
5	4	3	1,5	1,5	10
6	4	2,5	1	2,5	10
7	4	2,5	2,5	1	10
Tj (Rangsummen)	23,5	16	12	8,5	66
j (gemäß H ₁)	4	3	2	1	
j * Tj	94	48	24	8,5	174,5 ⁸
Auswertung:					
alpha	0,05	0,01			
k	4	4			
N	6	6			
L_{CRIT} lt. Tabelle	163	167⁹			
signifikant	ja	ja			

Bei 3 Patienten kam es zu einer Gewichtsabnahme von $\pm 3,85$ % im Mittel, bei 2 Patienten hingegen zu einer Gewichtszunahme und bei 2 Patienten zu keiner Änderung des Gewichtes. Im Durchschnitt zeigte sich eine Senkung von 79,7 kg auf 79,41 kg. Die Standardabweichung des Mittelwertes lag bei 0,18 kg, der Median bei 79,51 kg, 3 Patienten lagen über dem Median (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Durchschnittlicher Körpergewichtsverlauf [kg], Quelle: Eigene Darstellung.

	Jahr 1999	Jahr 2000	Jahr 2001
Mittelwert	79,70	79,53	79,41
Standardabweichung	24,55	25,27	25,48
Minimum	47,00	44,90	43,00
Maximum	119,00	118,30	115,40
Median	73,90	76,00	75,80
n	10	10	10

⁸ Beobachteter L-Wert.

⁹ H₀ wird verworfen, wenn der beobachtete Wert $\geq L_{CRIT}$.

Es zeigt sich keine signifikante Gewichtsabnahme unter ansteigender GH-Substitution (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Auswertung des Gewichtsverlaufs [kg] im Hinblick auf Gewichtsabnahme, Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	Jahr 1999	Jahr 2000	Jahr 2001	Jahr 2002	Summe
1	4,0	3,0	2,0	1,0	10
2	1,0	2,0	3,5	3,5	10
3	2,0	1,0	3,0	4,0	10
4	4,0	2,0	3,0	1,0	10
5	4,0	1,0	2,5	2,5	10
6	1,0	4,0	2,0	3,0	10
7	4,0	2,0	3,0	1,0	10
Tj (Rangsummen)	20	15	19	16	70
j (gemäß H_1)	4	3	2	1	
j * Tj	80	45	38	16	179 ¹⁰
Auswertung:					
alpha	0,05	0,01			
k	4	4			
N	7	7			
L_{CRIT} lt. Tabelle	189	193¹¹			
signifikant	Nein	nein			

Es zeigt sich keine signifikante Gewichtszunahme unter ansteigender GH-Substitution (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Auswertung des Gewichtsverlaufs [kg] im Hinblick auf Gewichtszunahme, Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	Jahr 1999	Jahr 2000	Jahr 2001	Jahr 2002	Summe
1	4,0	3,0	2,0	1,0	10
2	1,0	2,0	3,5	3,5	10
3	2,0	1,0	3,0	4,0	10
4	4,0	2,0	3,0	1,0	10
5	4,0	1,0	2,5	2,5	10
6	1,0	4,0	2,0	3,0	10
7	4,0	2,0	3,0	1,0	10
Tj (Rangsummen)	20	15	19	16	70
j (gemäß H_1)	4	3	2	1	
j * Tj	80	45	38	16	179 ¹⁰
Auswertung:					
alpha	0,05	0,01			
k	4	4			
N	7	7			
L_{CRIT} lt. Tabelle	189	193¹¹			
signifikant	Nein	nein			

¹⁰ Beobachteter L-Wert.

¹¹ H_0 wird verworfen, wenn der beobachtete Wert $\geq L_{CRIT}$.

3.2.2.3. Ganzkörperwasser

Das Gesamtkörperwasser („Total Body Water“; TBW) wurde bei der BIA aus der gemessenen Resistance (Widerstand) und den übrigen Personendaten (s. 2.2.5.) nach der Formel von Kushner et al. berechnet (61) (s. Abbildung 6).

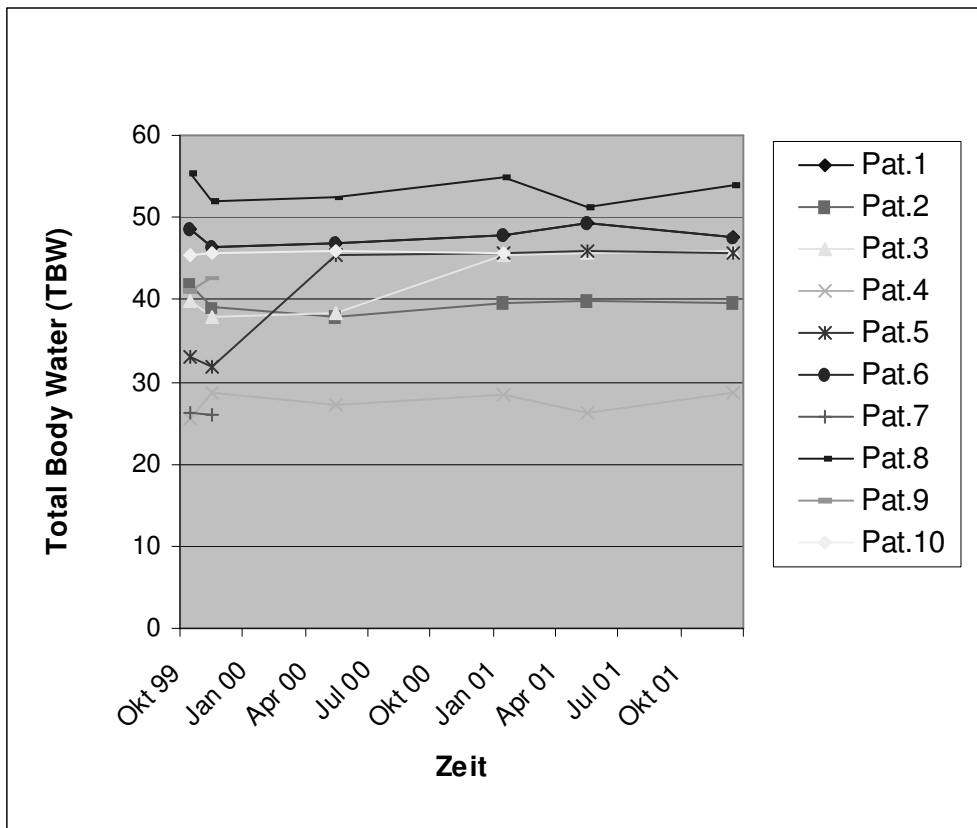


Abbildung 6: TBW-Verlauf im Versuchskollektiv, Quelle: Eigene Darstellung.

Nach Beginn der GH-Substitution zeigte sich in den ersten 3-6 Monaten bei 7 Patienten eine Senkung des Gesamtkörperwassers, bei 3 Patienten kam es zu einer Zunahme. Im weiteren Verlauf kam es bei 5 Patienten zu einer Zunahme, bei 1 Patienten zur Abnahme und bei 4 Patienten zu keinen Veränderungen. Im Durchschnitt zeigte sich eine Abnahme von 39,64 kg auf 38,91 kg TBW. Die Standardabweichung lag bei 9,20 kg TBW, der Median bei 39,9 kg TBW. Es besteht eine signifikante Abnahme des TBWs unter ansteigender GH-Substitution (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: TBW-Verlauf, Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	1.HJ'99	2.HJ'99	1.HJ'00	2.HJ'00	1.HJ'01	2.HJ'01	Summe
1	5,00	1,00	3,00	2,00	6,00	4,00	21
2	2,00	1,00	3,00	4,00	6,00	5,00	21
3	1,00	6,00	3,00	4,00	5,00	2,00	21
4	3,00	1,00	2,00	4,00	6,00	5,00	21
5	5,00	1,00	2,00	4,00	6,00	3,00	21
6	1,00	2,00	5,00	3,00	4,00	6,00	21
7	1,00	2,00	4,00	3,00	5,00	6,00	21
8	1,00	3,00	5,50	4,00	2,00	5,50	21
9	6,00	2,00	3,00	5,00	1,00	4,00	21
10	2,00	1,00	3,00	5,00	4,00	6,00	21
Tj (Rangsummen)	27,00	20,00	33,50	38,00	45,00	46,50	210
j (gemäß H_1)	1	2	3	4	5	6	
j * Tj	27,00	40,00	100,50	152,00	225,00	279,00	823,5¹²
Auswertung:							
alpha	0,05	0,01					
k	6	6					
N	10	10					
L_{CRIT} lt. Tabelle	777	793¹³					
signifikant	ja	ja					

3.2.2.4. Extrazelluläres und Intrazelluläres Wasser

Das extrazelluläre Wasser (ECW) wurde nach Deurenberg et al. berechnet (62). Der intrazelluläre Wassergehalt (ICW) ergibt sich aus der Differenz zwischen Gesamtkörperwasser (TBW) und dem ECW.

Im Jahr 1999 zeigen die Anteile von extrazellulärem Wasser in kg einen Mittelwert von 16,19 kg Wasser, im Jahr 2000 16,24 kg Wasser und im Jahr 2001 im Durchschnitt 15,79 kg Wasser. Im Verlauf kam es bei 3 Patienten zu einer Zunahme, 7 Patienten zeigten keine Veränderungen des ECW (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Durchschnittlicher ECW-Verlauf [kg], Quelle: Eigene Darstellung.

	Jahr 1999	Jahr 2000	Jahr 2001
Mittelwert	16,19	16,24	15,79
Standardabweichung	3,71	3,12	3,04
Minimum	10,60	11,90	11,50
Maximum	22,20	21,70	20,70
Median	16,70	16,25	15,95
n	10	10	10

Der intrazelluläre Wassergehalt lag im Jahr 1999 im Durchschnitt bei 24,29 kg, im Jahr 2000 bei 23,98 kg und im Jahr 2001 bei 23,93 kg. Bei 3 Patienten wurde eine Abnahme des ICW, bei einem Patienten ein Anstieg des ICW festgestellt; die anderen 6 Patienten zeigten im Durchschnitt keine Veränderungen (s. Tabelle 14).

¹² Beobachteter L-Wert.

¹³ H_0 wird verworfen, wenn der beobachtete Wert $\geq L_{CRIT}$.

Tabelle 14: Durchschnittlicher ICW-Verlauf [kg], Quelle: Eigene Darstellung.

	Jahr 1999	Jahr 2000	Jahr 2001
Mittelwert	24,29	23,98	23,93
Standardabweichung	6,68	6,57	6,94
Minimum	14,70	14,10	14,20
Maximum	30,00	33,10	33,20
Median	24,29	24,30	23,55
n	10	10	10

3.2.2.5. Körperfett

Die Bestimmung des Körperfettes („Body Fat“; BF) erfolgt durch die Ermittlung der Differenz zwischen Magermasse (s. 3.2.2.6.) und dem Körpergewicht.

Im Durchschnitt kam es zu einer Senkung der subkutanen Fettmasse von 25,3 kg auf 19,1 kg (s. Abbildung 7). Mit Ausnahme eines Patienten kam es bei den restlichen Patienten zu einer individuellen Abnahme der Fettmasse. Die Standardabweichung lag bei 2,0 kg, der Median bei 23,3 kg. 2 Patienten lagen über dem Median, das Maximum der Fettmasse lag bei 55,6 kg, das Minimum bei 10,6 kg.

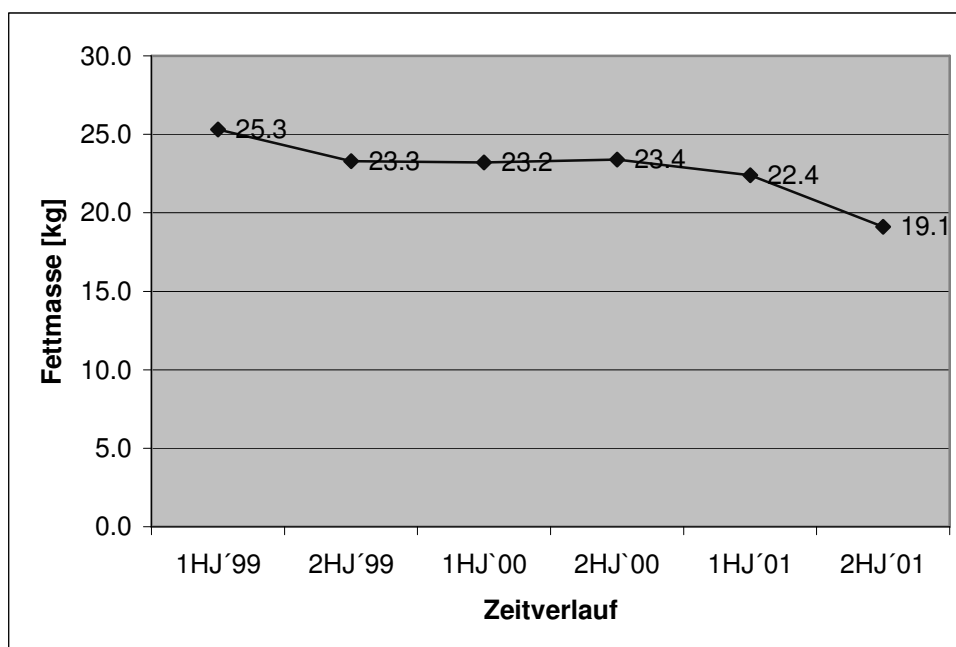


Abbildung 7: Durchschnittlicher Verlauf der Körperfettmasse [kg] von 1999-2001, Quelle: Eigene Darstellung.

Die durchschnittliche Abnahme der Fettmasse unter ansteigender GH-Substitution ist signifikant (s. Tabelle 15).

Tabelle 15: Veränderung der Körperfettmasse [kg], Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	1.HJ'99	2.HJ'99	1.HJ'00	2.HJ'00	1.HJ'01	2.HJ'01	Summe
1	6	3	2	5	4	1	21
2	5,5	3	5,5	4	2	1	21
3	6	2	5	1	4	3	21
4	6	5	4	3	2	1	21
5	6	5	4	3	2	1	21
6	6	3	3	5	3	1	21
7	6	4	3	5	2	1	21
8	3	6	5	4	2	1	21
9	6	4,5	4,5	3	2	1	21
10	6	5	3,5	2	3,5	1	21
Tj (Rangsummen)	56,50	40,50	39,50	35,00	26,50	12,00	210
j (gemäß H_1)	6	5	4	3	2	1	
j * Tj	339,00	202,50	158,00	105,00	53,00	12,00	869,5 ¹⁴
Auswertung:							
alpha	0,05	0,01					
k	6	6					
N	10	10					
L_{CRIT} lt. Tabelle	777	793¹⁵					
signifikant	ja	ja					

3.2.2.6. Magermasse

Die Magermasse („Lean Body Mass“; LBM) wurde aus dem berechneten Körperwasser abgeleitet. Die Magermasse ist beim gesunden Menschen sehr konstant zu 73,2 % hydratisiert. Ihre Berechnung erfolgt daher nach der Formel $LBM = TBW / 0,732$.

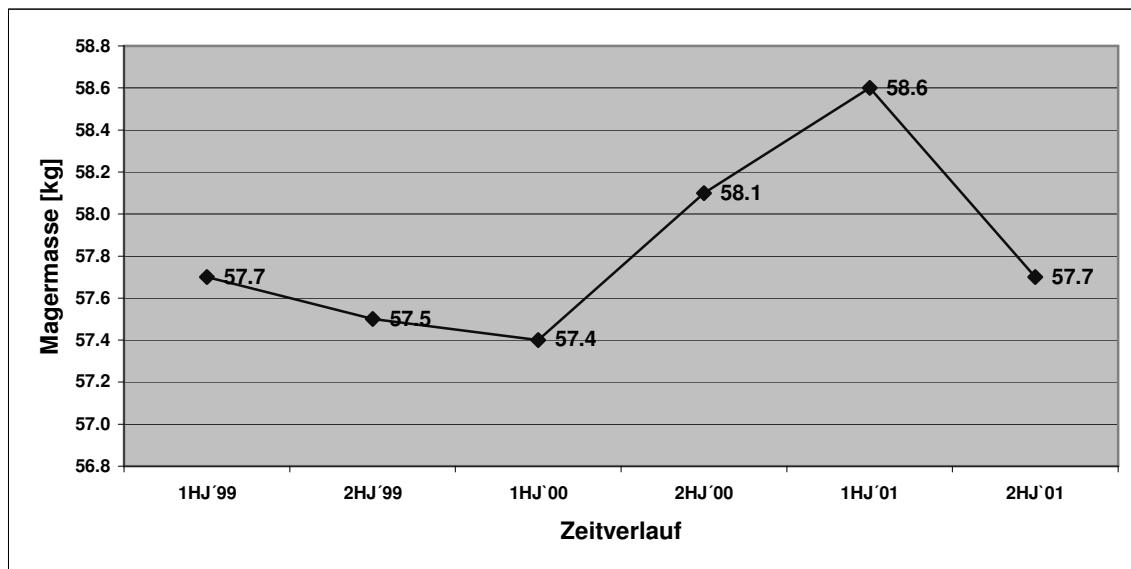


Abbildung 8: Durchschnittlicher Verlauf der Magermasse [kg] von 1999-2001, Quelle: Eigene Darstellung.

¹⁴ Beobachteter L-Wert.

¹⁵ H_0 wird verworfen, wenn der beobachtete Wert $\geq L_{CRIT}$.

Im Laufe des ersten Jahres nach Beginn der GH-Substitution kam es im Durchschnitt zu einem Abfall der Magermasse von 57,7 kg auf 57,4 kg, im Jahr 2000 stieg die Magermasse wieder auf 58,4 kg an und sank im letzten Halbjahr erneut. Die Standardabweichung lag bei 0,4 kg, der Median bei 57,7 kg Magermasse. Bei 6 Patienten konnte während der Substitution eine Zunahme nach 2 Jahren Substitution beobachtet werden, bei 2 Patienten kam es zu einer Abnahme, bei 2 Patienten zu keinen Veränderungen; 3 Patienten befanden sich über, 7 Patienten unterhalb des Median (s. Tabelle 16). Die Zunahme der Magermasse unter ansteigender GH-Substitution ist signifikant. Das Ausmaß der unterschiedlichen individuellen Verläufe stellt keinen eindeutigen Effekt dar.

Tabelle 16: Veränderung der Magermasse [kg], Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	1.HJ'99	2.HJ'99	1.HJ'00	2.HJ'00	1.HJ'01	2.HJ'01	Summe
1	3,0	1,0	4,0	6,0	5,0	2,0	21
2	4,0	6,0	1,0	3,0	2,0	5,0	21
3	1,0	6,0	3,0	4,0	5,0	2,0	21
4	5,0	3,5	1,0	3,5	6,0	2,0	21
5	1,0	2,0	4,5	3,0	4,5	6,0	21
6	6,0	2,0	4,0	1,0	3,0	5,0	21
7	3,5	2,0	1,0	5,0	6,0	3,5	21
8	1,0	2,0	3,0	4,0	6,0	5,0	21
9	2,0	1,0	3,0	4,0	6,0	5,0	21
10	1,0	3,0	2,0	4,0	5,5	5,5	21
Tj (Rangsummen)	27,50	28,50	26,50	37,50	49,00	41,00	210
j (gemäß H_1)	1	2	3	4	5	6	
j * Tj	27,50	57,00	79,50	150,00	245,00	246,00	805 ¹⁶
Auswertung:							
alpha	0,05	0,01					
k	6	6					
N	10	10					
L_{CRIT} lt. Tabelle	777	793¹⁷					
signifikant	ja	ja					

3.2.2.7. Körperzellmasse

Die Berechnung der Körperzellmasse („Body Cell Mass“; BCM) erfolgt nach der Formel: $BCM = LBM \times \text{Phasenwinkel} \times \text{Konstante aus der Magermasse}$. Es kam bei der Körperzellmasse im Laufe der GH-Substitution zu keinen signifikanten Veränderungen (s. Tabelle 17).

Tabelle 17: BCM-Verlauf, Quelle: Eigene Darstellung.

	1.HJ'99	2.HJ'99	1.HJ'00	2.HJ'00	1.HJ'01	2.HJ'01
Mittelwert	32,48	30,76	31,92	32,12	34,40	32,68
Standardabweichung	9,73	7,68	7,42	9,28	8,97	9,52
Minimum	18,10	20,10	21,90	19,70	23,90	20,00
Maximum	42,10	39,80	41,60	43,90	46,70	45,70
Median	31,60	29,80	30,00	29,50	30,80	32,10
n	10	10	10	10	10	10

¹⁶ Beobachteter L-Wert.

¹⁷ H_0 wird verworfen, wenn der beobachtete Wert $\geq L_{CRIT}$.

3.2.2.8. Extrazellulärraum

Die Extrazellulärmasse („Extra Cellular Mass“; ECM) ist der Differenzbetrag zwischen BCM und Magermasse: $ECM = LBM - BCM$. Es kam bei der Extrazellulärmasse im Laufe der GH-Substitution zu keinen signifikanten Veränderungen (s. Tabelle 18).

Tabelle 18: ECM-Verlauf, Quelle: Eigene Darstellung.

	1.HJ'99	2.HJ'99	1.HJ'00	2.HJ'00	1.HJ'01	2.HJ'01
Mittelwert	26,68	26,46	26,70	26,34	25,08	25,40
Standardabweichung	6,75	6,26	6,68	6,56	6,05	6,24
Minimum	16,80	17,00	16,70	16,10	15,10	15,50
Maximum	33,60	32,50	33,50	33,30	31,50	32,30
Median	25,30	27,10	27,90	27,20	26,10	26,90
n	10	10	10	10	10	10

3.2.3. Blutbild und Differentialblutbild

Es wurden keine Veränderungen von Blutbild und Differentialblutbild während der GH-Substitution festgestellt, sämtliche Werte lagen im Normbereich.

3.2.4. Gerinnungsfaktoren

Es kam zu keinen Veränderungen der TPZ (Thromboplastinzeit), aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) und dem Fibrinogen.

3.2.5. Harnstoff, Kreatinin, Elektrolyte und Leberenzyme

Die Konzentrationen der HKE-Parameter sowie der Leberenzyme lagen während der Untersuchungen stets im Normbereich und zeigten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen.

3.2.6. HbA1c

Bei den Probanden zeigte sich im Verlauf der GH-Substitution eine durchschnittliche Abnahme des HbA1c-Wertes (s. Abbildung 9). Die Standardabweichung vom Mittelwert lag bei 0,29 %, der Median bei 4,59 %. Eine Senkung des HbA1c von durchschnittlich 0,53 % wurde bei 7 Patienten beobachtet, 3 Patienten zeigten keine Veränderungen (s. Abbildung 10).

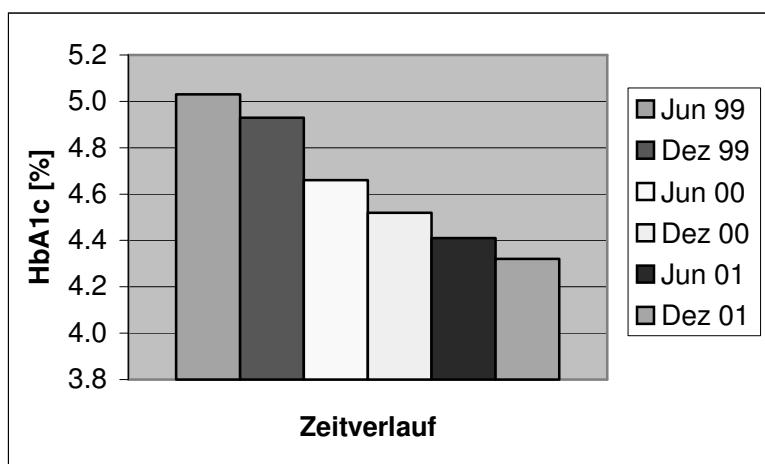


Abbildung 9: Durchschnittlicher Verlauf des HbA1c von Juni 1999 bis Dezember 2001, Quelle: Eigene Darstellung.

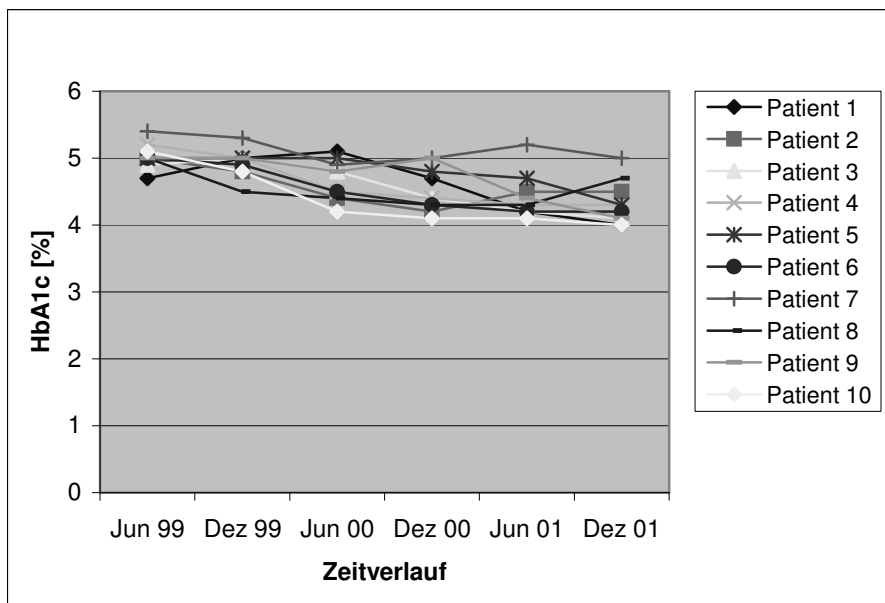


Abbildung 10: Individuelle Verläufe des HbA1c von Juni 1999 bis Dezember 2001, Quelle: Eigene Darstellung.

Es zeigt sich eine signifikante Abnahme des HbA1c-Wertes unter ansteigender GH-Substitution (s. Tabelle 19).

Tabelle 19: HbA1c-Verlauf [%], Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	Jun 99	Dez 99	Jun 00	Dez 00	Jun 01	Dez 01	Summe
1	3,50	5,00	6,00	3,50	2,00	1,00	21
2	6,00	5,00	2,00	1,00	3,50	3,50	21
3	5,00	6,00	4,00	3,00	2,00	1,00	21
4	6,00	5,00	4,00	3,00	1,50	1,50	21
5	5,00	5,00	5,00	3,00	2,00	1,00	21
6	6,00	5,00	4,00	3,00	1,50	1,50	21
7	6,00	5,00	1,00	2,50	4,00	2,50	21
8	6,00	4,00	3,00	1,50	1,50	5,00	21
9	5,00	5,00	3,00	5,00	2,00	1,00	21
10	6,00	5,00	4,00	2,50	2,50	1,00	21
Tj (Rangsummen)	54,50	50,00	36,00	28,00	22,50	19,00	210
j (gemäß H_1)	6	5	4	3	2	1	
j * Tj	327,00	250,00	144,00	84,00	45,00	19,00	869¹⁸
Auswertung:							
alpha	0,05	0,01					
k	6	6					
N	10	10					
L_{CRIT} lt. Tabelle	777	793¹⁹					
signifikant	ja	ja					

¹⁸ Beobachteter L-Wert.

¹⁹ H_0 wird verworfen, wenn der beobachtete Wert $\geq L_{CRIT}$.

3.2.7. Knochenparameter

3.2.7.1. Osteocalcin

Anhand der nachfolgenden Abbildung wird ein durchschnittlicher Anstieg des Osteocalcins von 2,28 ng/ml auf 7,20 ng/ml verdeutlicht (s. Abbildung 11). Die Werte der Patienten stabilisierten sich im Normbereich und stiegen nach ca. 2 Jahren Substitution nur noch gering an. Im Mittel lag die Standardabweichung bei 1,97 ng/ml, der Median bei 5,42 ng/ml. Es befanden sich 3 Patienten über, einer im Median. Das Maximum lag bei 8,82 ng/ml, das Minimum bei 0,20 ng/ml. Es kam bei 9 Patienten zu einem durchschnittlichen Anstieg des Osteocalcins (s. Tabelle 20).

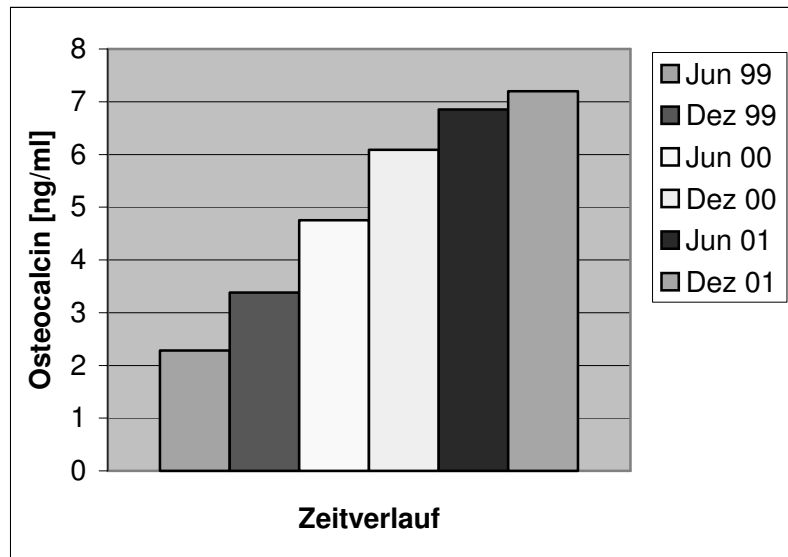


Abbildung 11: Durchschnittlicher Osteocalcin-Verlauf von Juni 1999 bis Dezember 2001, Quelle: Eigene Darstellung.

Mit ansteigender GH-Substitution nimmt der individuelle Osteocalcin-Wert durchschnittlich zu (s. Abbildung 12).

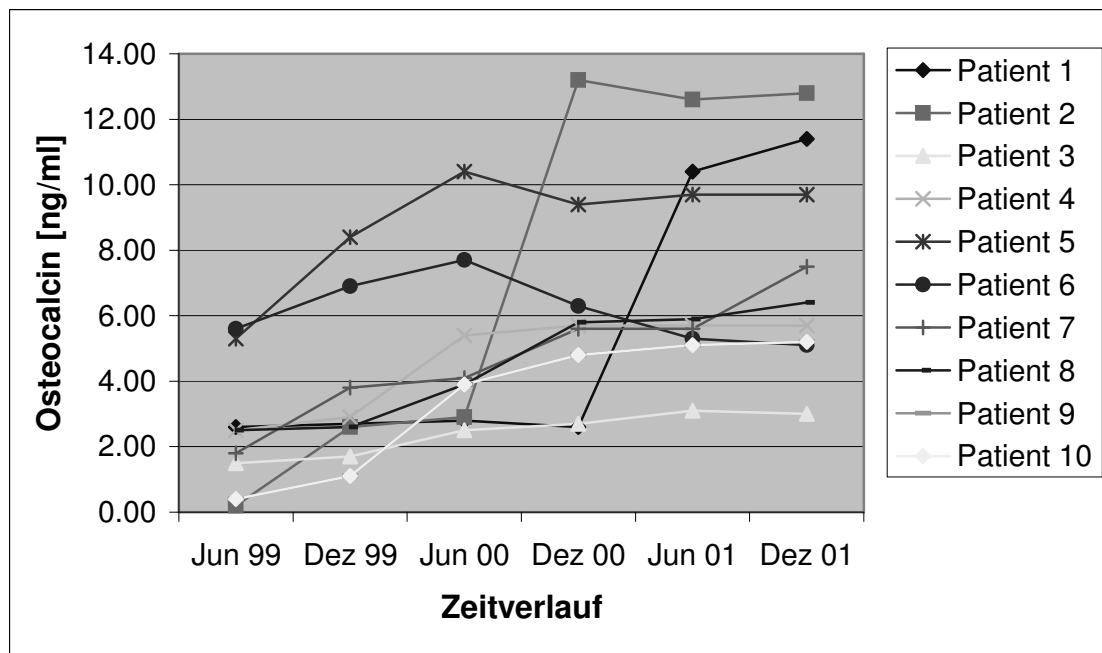


Abbildung 12: Individuelle Osteocalcin-Verläufe von Juni 1999 bis Dezember 2001, Quelle: Eigene Darstellung.

Es zeigt sich eine signifikante Wirkung des GHs auf das Osteocalcin während ansteigender GH- Substitution (s. Tabelle 20).

Tabelle 20: Osteocalcin-Verlauf [ng/ml], Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	Jun 99	Dez 99	Jun 00	Dez 00	Jun 01	Dez 01	Summe
1	1,50	3,00	4,00	1,50	5,00	6,00	21
2	1,00	2,00	3,00	6,00	4,00	5,00	21
3	1,00	2,00	3,00	4,00	6,00	5,00	21
4	1,00	2,00	3,00	5,00	5,00	5,00	21
5	1,00	2,00	6,00	3,00	4,50	4,50	21
6	3,00	5,00	6,00	4,00	2,00	1,00	21
7	1,00	2,00	3,00	4,50	4,50	6,00	21
8	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	21
9	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	21
10	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	21
Tj (Rangsummen)	12,50	24,00	37,00	40,00	46,00	50,50	210
j (gemäß H ₁)	1	2	3	4	5	6	
j * Tj	12,50	48,00	111,00	160,00	230,00	303,00	864,5²⁰
Auswertung:							
alpha	0,05	0,01					
k	6	6					
N	10	10					
L_{CRIT} lt. Tabelle	777	793²¹					
signifikant	ja	ja					

3.2.7.2. C₁CP (C-terminales Prokollagen Propeptid)

Bei der Bestimmung der C₁CP-Werte kam es bei den Patienten im Durchschnitt zu einer Steigerung der Werte. Diese stellten sich in Höhe der Normwerte ein (s.

²⁰ Beobachteter L-Wert.

²¹ H₀ wird verworfen, wenn der beobachtete Wert $\geq L_{CRIT}$.

Abbildung 13). Die Standardabweichung lag bei 24,90 ng/ml, der Median bei 112,85 ng/ml, die Werte von 2 Patienten lagen über dem Median.

In Abbildung 14 sind die individuellen Verläufe der C₁CP-Werte dargestellt. Es zeigt sich bei allen Probanden ein deutlicher Anstieg, bei 2 Patienten wird ein Abfall im letzten Jahr beobachtet. 4 Patienten erreichten im Durchschnitt bereits nach ca. 1,5 Jahren ihren Maximalwert. Das Minimum wurde im Juni 1999 mit 4,4 ng/ml erreicht, das Maximum lag bei 187 ng/ml im Juni 2000.

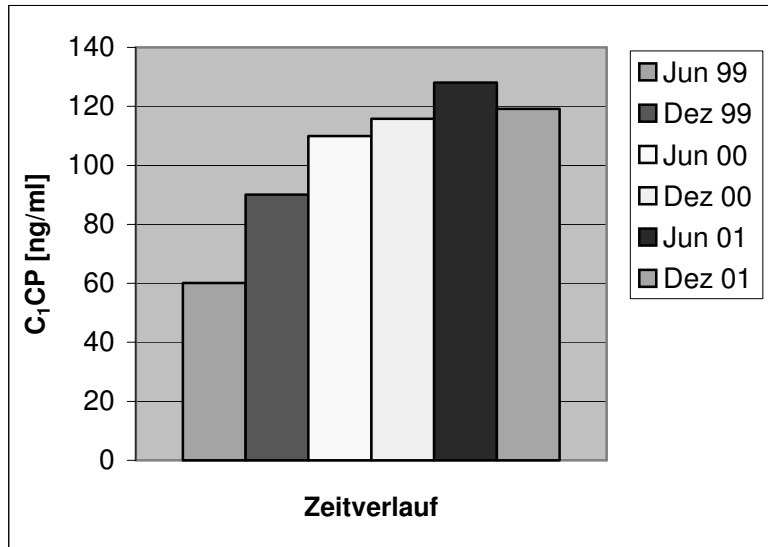


Abbildung 13: Durchschnittlicher C₁CP-Verlauf von Juni 1999 bis Dezember 2001, Quelle: Eigene Darstellung.

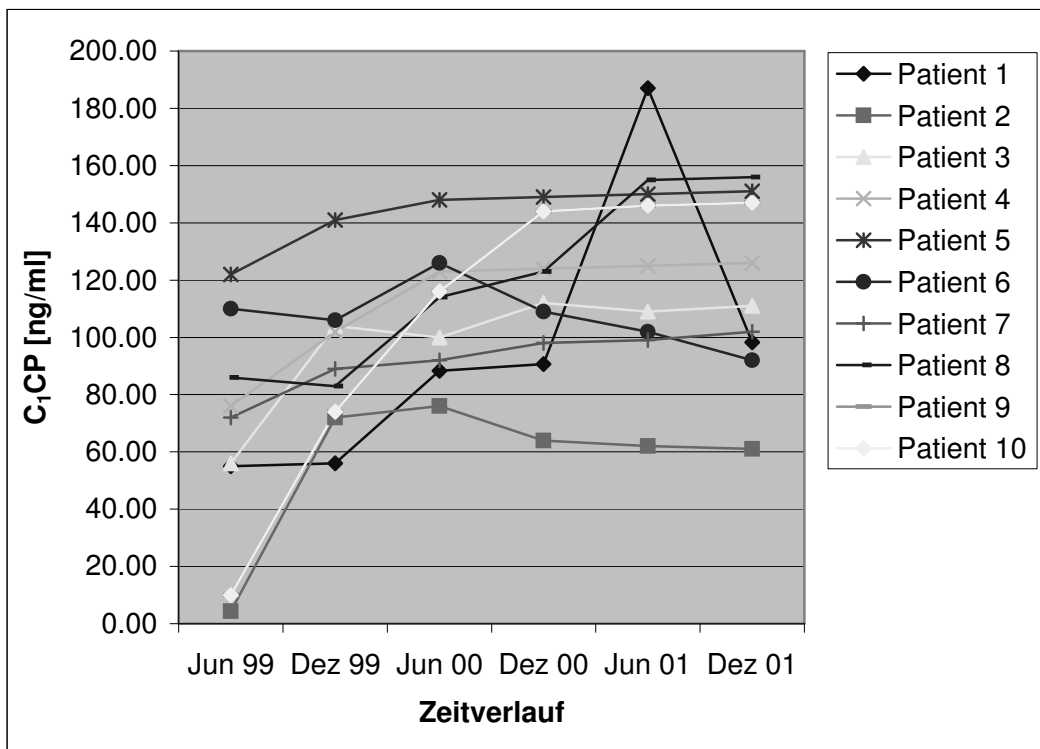


Abbildung 14: Individuelle C₁CP-Verläufe von Juni 1999 bis Dezember 2001, Quelle: Eigene Darstellung.

Der Anstieg des C₁CP-Wertes unter ansteigender GH-Substitution ist signifikant (s. Tabelle 21).

Tabelle 21: C₁CP-Verlauf [ng/ml], Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	Jun 99	Dez 99	Jun 00	Dez 00	Jun 01	Dez 01	Summe
1	1,00	2,00	3,00	4,00	6,00	5,00	21
2	1,00	5,00	6,00	4,00	3,00	2,00	21
3	1,00	3,00	2,00	6,00	4,00	5,00	21
4	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	21
5	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	21
6	5,00	3,00	6,00	4,00	2,00	1,00	21
7	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	21
8	2,00	1,00	3,00	4,00	5,00	6,00	21
9	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	21
10	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	21
Tj (Rangsummen)	15,00	24,00	35,00	42,00	45,00	49,00	210
j (gemäß H ₁)	1	2	3	4	5	6	
j * Tj	15,00	48,00	105,00	168,00	225,00	294,00	855 ²²
Auswertung:							
alpha	0,05	0,01					
k	6	6					
N	10	10					
L_{CRIT} lt. Tabelle	777	793²³					
signifikant	ja	ja					

3.2.7.3. Knochen Spezifische Alkalische Phosphatase

In Abbildungen 15 und 16 werden die durchschnittlichen und individuellen Verläufe der Knochen Spezifischen Alkalischen Phosphatase (BAP) dargestellt. Man sieht im Durchschnitt eine Zunahme (s. Abbildung 15). Nur bei einem Patienten kam es zu einem Abfall, 3 Patienten zeigten im Verlauf keine Veränderungen (s. Abbildung 16). Die Werte aller Patienten stabilisierten sich im Normbereich. Die Standardabweichung lag im Mittel bei 1,24 U/l, der Median bei 22,92 U/l; die Werte von 3 Patienten lagen über dem Median.

²² Beobachteter L-Wert.

²³ H₀ wird verworfen, wenn der beobachtete Wert $\geq L_{CRIT}$.

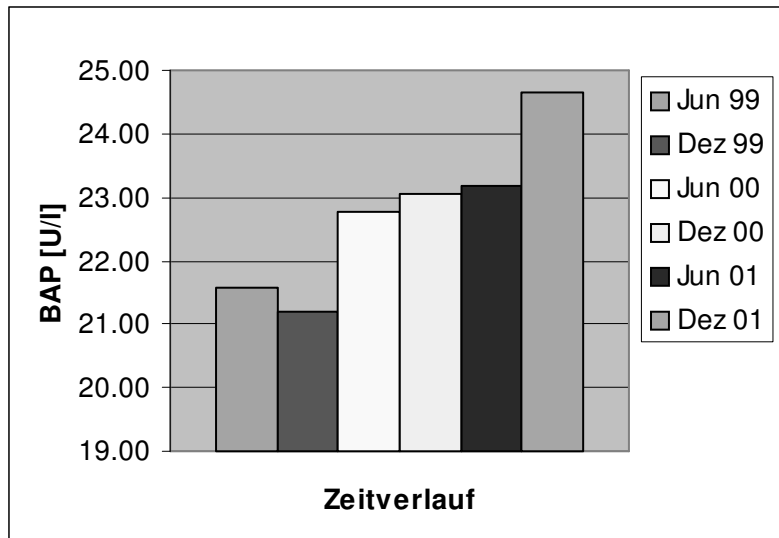


Abbildung 15: Durchschnittlicher BAP-Verlauf von Juni 1999 bis Dezember 2001, Quelle: Eigene Darstellung.

Individuell zeigte die BAP bei einem Patienten einen Abfall, bei 3 Patienten keine Veränderungen und bei 6 Patienten eine Zunahme unter ansteigender GH-Substitution (s. Abbildung 16).

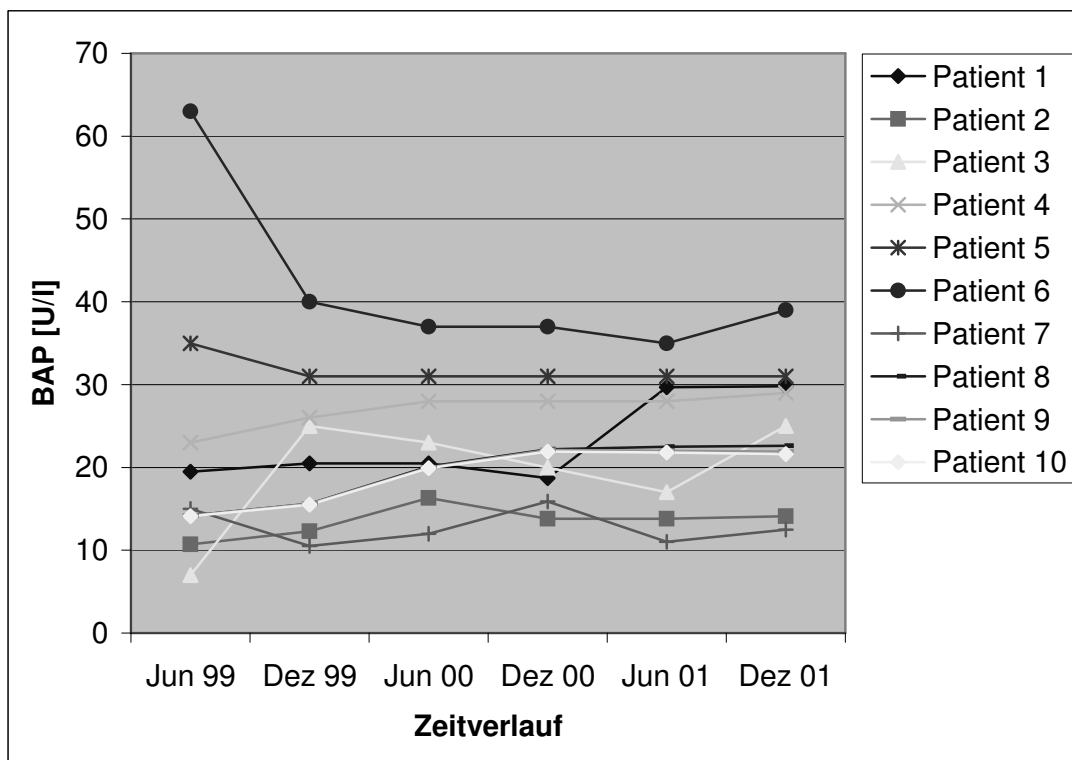


Abbildung 16: Individuelle BAP-Verläufe von Juni 1999 bis Dezember 2001, Quelle: Eigene Darstellung.

Die Zunahme des BAP-Wertes unter ansteigender GH-Substitution ist signifikant (s. Tabelle 22).

Tabelle 22: BAP-Verlauf [U/I], Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	Jun 99	Dez 99	Jun 00	Dez 00	Jun 01	Dez 01	Summe
1	2,00	3,50	3,50	1,00	5,00	6,00	21
2	1,00	2,00	6,00	3,50	3,50	5,00	21
3	1,00	5,50	4,00	3,00	2,00	5,50	21
4	1,00	2,00	4,00	4,00	4,00	6,00	21
5	6,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	21
6	6,00	5,00	2,50	2,50	1,00	4,00	21
7	5,00	1,00	3,00	6,00	2,00	4,00	21
8	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	21
9	1,00	2,00	3,00	6,00	5,00	4,00	21
10	1,00	2,00	3,00	6,00	5,00	4,00	21
Tj (Rangsummen)	25,00	28,00	35,00	39,00	35,50	47,50	210
j (gemäß H_1)	1	2	3	4	5	6	
j * Tj	25,00	56,00	105,00	156,00	177,50	285,00	804,5²⁴
Auswertung:							
alpha	0,05	0,01					
k	6	6					
N	10	10					
L_{CRIT} lt. Tabelle	777	793²⁵					
signifikant	ja	ja					

3.2.7.4. Osteodensitometrie

Die Knochendichte wurde einmal jährlich osteodensitometrisch bestimmt. Es kam zu einer durchschnittlichen Zunahme der Knochenmasse von 0,996 g/cm² auf 1,211 g/cm² bei Messung über dem 1. Lendenwirbel. Die Standardabweichung und der Median sind Tabelle 23 zu entnehmen. Bei 8 Patienten konnte eine deutliche Steigerung der Werte beobachtet werden, bei 2 Patienten kam es zu keinen Veränderungen (s. Tabelle 24).

Tabelle 23: Durchschnittliche Knochendichte [g/cm²] in LWK 1, Quelle: Eigene Darstellung.

	Jahr 1999	Jahr 2000	Jahr 2001
Mittelwert	0,996	1,176	1,211
Standardabweichung	0,073	0,122	0,111
Minimum	0,910	0,980	1,011
Maximum	1,130	1,310	1,350
Median	0,966	1,231	1,234
n	10	10	10

²⁴ Beobachteter L-Wert.

²⁵ H_0 wird verworfen, wenn der beobachtete Wert $\geq L_{CRIT}$.

Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der Knochendichte unter ansteigender GH-Substitution (s. Tabelle 24).

Tabelle 24: Knochendichte-Velauf [g/cm²], Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	1999	2000	2001	Summe
1	1,0	2,0	3,0	6
2	1,0	3,0	2,0	6
3	1,0	2,0	3,0	6
4	1,0	3,0	2,0	6
5	1,0	2,0	3,0	6
6	1,0	2,5	2,5	6
7	3,0	1,0	2,0	6
8	1,0	2,0	3,0	6
9	2,5	1,0	2,5	6
10	1,0	2,0	3,0	6
Tj (Rangsummen)	13,5	20,5	26,0	60
j (gemäß H ₁)	1	2	3	
j * Tj	13,50	41,00	78,00	132,5²⁶
Auswertung:				
alpha	0,05	0,01		
k	3	3		
N	10	10		
L_{CRIT} lt. Tabelle	128	131²⁷		
signifikant	ja	ja		

3.2.8. Bestimmung der Lebensqualität

3.2.8.1. QoL-AGHDA-Fragebogen

Der "Quality of Life - Assessment of GH Deficiency in Adults"-Fragebogen wurde von jedem Patienten einmal jährlich ausgefüllt. Tabelle 25 gibt einen Gesamtüberblick über die Auswertung der Patienten-Fragebögen.

Der QoL-AGHDA-Fragenbogen:

	Ja	Nein
1. Ich habe Mühe, Arbeiten zu Ende zu führen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich habe das dringende Bedürfnis, tagsüber zu schlafen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ich fühle mich oft einsam, selbst wenn ich mit anderen zusammen bin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ich muss Dinge mehrmals lesen, bevor ich sie mir merken kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Es fällt mir schwer, Freundschaften zu schließen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Es kostet mich viel Mühe, selbst einfache Aufgaben zu erledigen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ich habe Schwierigkeiten, meine Gefühle zu beherrschen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ich vergesse oft, was ich eigentlich sagen wollte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Es fehlt mir an Selbstvertrauen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ich muss mich dazu zwingen, Aufgaben zu erledigen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Ich bin oft sehr angespannt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

²⁶ Beobachteter L-Wert.

²⁷ H₀ wird verworfen, wenn der beobachtete Wert $\geq L_{CRIT}$.

12. Ich habe das Gefühl, andere hängen zu lassen.
13. Es fällt mir schwer, unter Leute zu gehen.
14. Ich fühle mich selbst dann erschöpft, wenn ich nichts getan habe.
15. Manchmal fühle ich mich sehr niedergeschlagen.
16. Ich vermeide es nach Möglichkeit, Verantwortung zu übernehmen.
17. Ich vermeide es, mit Leuten zusammen zu sein, die ich nicht kenne.
18. Ich habe das Gefühl, dass ich anderen zur Last falle.
19. Ich vergesse oft, was andere mir gesagt haben.
20. Es fällt mir schwer, voranzuplanen.
21. Ich lasse mich leicht durch andere verärgern.
22. Ich fühle mich oft zu müde, das zu erledigen, was ich eigentlich tun müsste.
23. Ich muss mich zwingen, alle notwendigen Dinge zu erledigen.
24. Ich muss mich oft zwingen, wach zu bleiben.
25. Mein Gedächtnis lässt mich oft im Stich.

Tabelle 25: Auswertung der QoI-AGHDA-Fragebögen, Antworten von durchschnittlich 10 Patienten, Quelle: Eigene Darstellung.

Fragen	Vor Therapie		Nach 1 Jahr		Nach 2 Jahren		Nach 3 Jahren	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
1	1	9	1	9	1	9	1	9
2		10		10		10		10
3		10		10		10		10
4	2	8	2	8	2	8		10
5	2	8	2	8	2	8	2	8
6		10		10		10		10
7	1	9	1	9		10		10
8		10		10		10		10
9		10		10		10		10
10	3	7	2	8	2	8	2	8
11	4	6	3	7	3	7	4	6
12		10		10		10		10
13	2	8	2	8		10		10
14		10		10		10		10
15		10		10		10		10
16		10		10		10		10
17		10		10		10		10
18	1	9		10		10	1	9
19		10		10		10		10
20		10		10		10		10
21		10		10		10		10
22		10		10		10		10
23		10		10		10		10
24	1	9		10		10		10
25		10		10		10		10

Nach Beginn der GH-Substitution ist es zu Veränderungen in den Antworten auf die Fragen 4, 7, 10, 11, 13, 18, und 24 gekommen. Bei Frage 4, die die Konzentrationsfähigkeit prüft, ist es bei 2 Patienten (20%) zwischen dem zweiten und

dritten Substitutionsjahr zu einer Verbesserung gekommen. Die Fragen 7, 13 und 18 erfragen den emotionalen Status bzw. die Stimmung des Patienten; bei einer Person (10%) zeigte sich eine Verbesserung. Bei den restlichen Fragen wurden keine Veränderungen vor und nach der Therapie beobachtet. Insgesamt konnten keine signifikanten Veränderungen unter GH-Substitution nachgewiesen werden.

3.2.8.2. Nottingham Health Profile-Fragebogen

Bei diesem Fragebogen gelten dieselben Kriterien wie bei 3.2.8.1. Tabelle 26 gibt einen Gesamtüberblick über die Auswertung der Patienten-Fragebögen.

Der Nottingham Health Profile-Fragenbogen:

	Ja	Nein
1. Ich bin andauernd müde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich habe nachts Schmerzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ich nehme Tabletten, um schlafen zu können.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ich fühle mich niedergeschlagen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ich finde es schmerzhaft, meine Körperposition zu verändern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ich fühle mich gereizt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ich fühle mich einsam.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ich kann mich nur innerhalb des Hauses bewegen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ich habe unerträgliche Schmerzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Es fällt mir schwer, mich zu bücken.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Alles strengt mich an.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ich kann überhaupt nicht gehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ich wache in den frühen Morgenstunden vorzeitig auf.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ich habe vergessen, wie es ist, Freude zu empfinden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Es fällt mir schwer, zu anderen Menschen Kontakt aufzunehmen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Ich habe Schmerzen beim Gehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Die Tage ziehen sich hin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Ich habe Schwierigkeiten Treppen hinauf- und hinunterzugehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Es fällt mir schwer, mich zu strecken.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Es fällt mir schwer nach Gegenständen zu greifen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Mir reisst letzter Zeit oft der Geduldsfaden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Ich liege nachts die meiste Zeit wach.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Ich habe das Gefühl, die Kontrolle zu verlieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Ich habe Schmerzen, wenn ich stehe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Ich fühle, dass ich niemandem nachstehe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Es fällt mir schwer, mich selbst anzuziehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Meine Energie lässt schnell nach.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Es fällt mir schwer, lange zu stehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Ich habe ständig Schmerzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Ich brauche lange zum Einschlafen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Ich habe das Gefühl, für andere Menschen eine Last zu sein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

32. Sorgen halten mich nachts wach.
33. Ich fühle, dass das Leben nicht lebenswert ist.
34. Ich schlafe nachts schlecht.
35. Ich brauche Hilfe, wenn ich mich außer Haus bewegen will.
36. Ich habe Schmerzen, wenn ich Treppen hinauf- und hinabgehe.
37. Ich wache deprimiert auf.
38. Es fällt mir schwer, mit anderen Menschen auszukommen.
39. Ich habe Schmerzen, wenn ich sitze.

Tabelle 26: Auswertung der Nottingham Health Profile-Fragebögen, Antworten von durchschnittlich 10 Patienten, Quelle: Eigene Darstellung.

Fragen	Vor Therapie		Nach 1 Jahr		Nach 2 Jahren		Nach 3 Jahren	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
1		10		10		10		10
2		10		10		10		10
3		10		10		10		10
4	3	7	2	8	2	8		10
5		10		10		10		10
6	2	8	2	8		10		10
7	3	7	3	7		10	1	9
8		10		10		10		10
9		10		10		10		10
10		10		10		10		10
11	3	7	2	8		10		10
12		10		10		10		10
13		10		10		10		10
14		10		10		10		10
15	2	8	1	9		10	1	9
16		10		10		10		10
17		10		10		10		10
18		10		10		10		10
19		10		10		10		10
20		10		10		10		10
21		10		10		10		10
22		10		10		10		10
23		10		10		10		10
24		10		10		10		10
25		10		10		10		10
26		10		10		10		10
27	4	6	2	8	2	8		10
28		10		10		10		10
29		10		10		10		10
30		10		10		10		10
31	1	9	1	9	1	9	1	9
32		10		10		10		10
33		10		10		10		10
34		10		10		10		10
35		10		10		10		10
36		10		10		10		10
37		10		10		10		10
38	1	9	1	9	1	9	1	9
39		10		10		10		10

Die Ergebnisse zeigen, dass es bei der Frage 4 in 3 Fällen (30%) unter GH-Substitution zu einer Abnahme der Niedergeschlagenheit kam. Ebenso zeigte sich bei der Betrachtung des emotionalen Status' eine positive Auswirkung auf die Gereiztheit. Bzgl. dieser kam es in 2 Fällen (20%) nach ca. einem Jahr zu einer Abnahme, die bei weiterer GH-Substitution anhielt. Bzgl. sozialer Isolation konnte man bei der Frage 7 in 3 Fällen (30%) und bei der Frage 15 in 2 Fällen (20%) innerhalb von 3 Substitutionsjahren eine Verbesserung feststellen. Bei Betrachtung der physischen Mobilität zeigte sich bei der Frage 11 in 3 Fällen (30%) und bei Frage 27 in 4 Fällen (40%) eine Verbesserung derselben. Die restlichen Fragen ergaben vor- und nach Therapie keine Veränderungen. Es konnten insgesamt keine signifikanten Veränderungen unter GH-Substitution nachgewiesen werden.

3.2.9. Elektrokardiogramm

Bei den 10 Patienten zeigten sich im Laufe der GH-Substitution keine pathologischen Veränderungen im Sinne von Arrhythmien, ST-Senkungen bzw. -Hebungen sowie Verkürzungen bzw. Verlängerungen von Strecken, Wellen und Zacken. Es konnten keine signifikanten Veränderungen unter Einfluss des GHs festgestellt werden.

3.2.10. Lipide

Lediglich bei 8 Patienten lag im Beobachtungszeitraum eine ausführliche Dokumentation der Daten des Lipidstoffwechsels vor. Die anderen 2 Patienten konnten aufgrund fehlender Compliance oder fehlender Dokumentation nicht mit einbezogen werden.

3.2.10.1. Triglyceride

In den Abbildungen 17 und 18 sind die durchschnittlichen Werte der Triglyceride sowie die individuellen Verläufe der Triglycerid-Werte der einzelnen Patienten dargestellt. Es zeigte sich, dass zu Beginn der Therapie der durchschnittliche Wert bei 185,25 mg/dl lag, nach einem Jahr GH-Substitution auf 136 mg/dl abfiel und sich nach einem weiteren Jahr bei 162,63 mg/dl einstellte. Im Mittel lag die Standardabweichung bei 16,62 mg/dl und der Median bei 156,50 mg/dl. Es kam bei 30 % der Probanden zu einem Anstieg, bei 30 % zu einer Senkung und bei den restlichen 40 % zu keiner Veränderung der Triglycerid-Werte. Das Maximum lag bei 494 mg/dl, das Minimum bei 69 mg/dl. Triglycerid- und Cholesterin-Werte wurden beim nüchternen Patienten bestimmt.

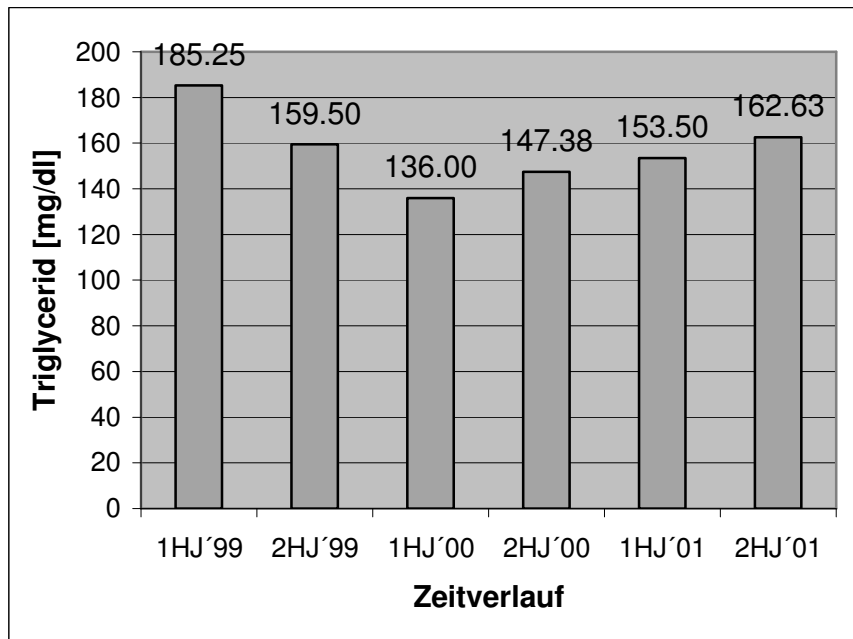


Abbildung 17: Durchschnittlicher Triglycerid-Verlauf von 1999 bis 2001.
Quelle: Eigene Darstellung.

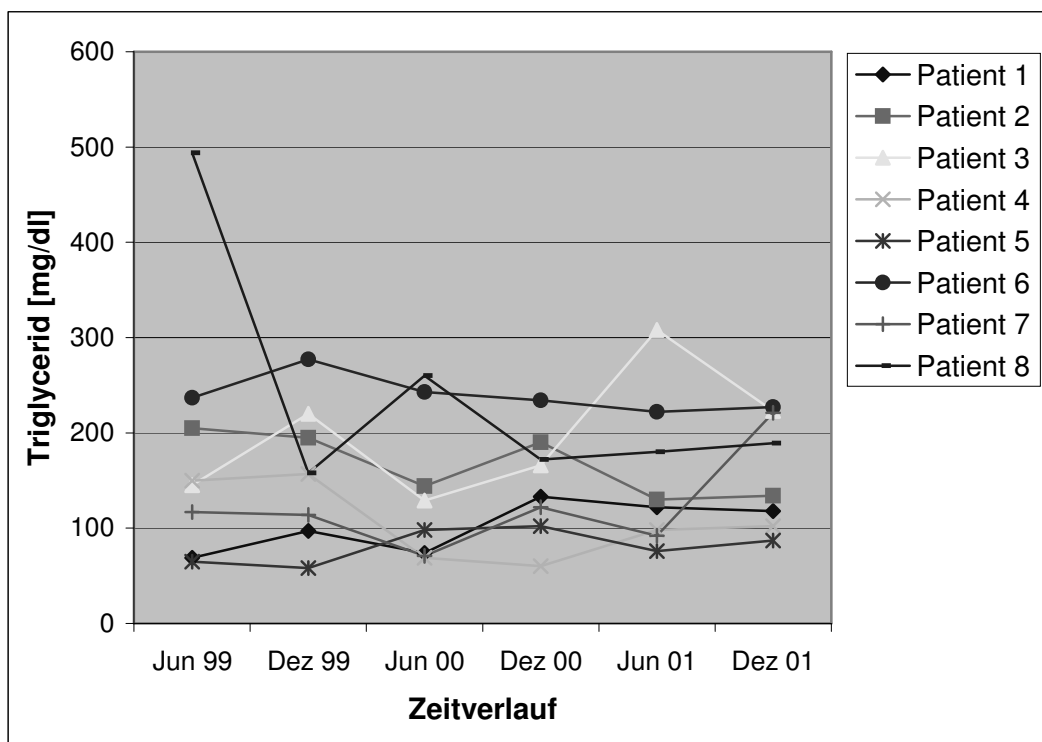


Abbildung 18: Individuelle Triglycerid-Verläufe von 1999 bis 2001,
Quelle: Eigene Darstellung.

Es ergeben sich keine signifikanten Erhöhungen der Triglycerid-Werte unter ansteigender GH-Substitution (s. Tabelle 27).

Tabelle 27: Untersuchung einer Triglyceriderhöhung, Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	1.HJ'99	2.HJ'99	1.HJ'00	2.HJ'00	1.HJ'01	2.HJ'01	Summe
1	1	3	2	6	5	4	21
2	6	5	3	4	1	2	21
3	2	4	1	3	6	5	21
4	5	6	2	1	3	4	21
5	2	1	5	6	3	4	21
6	4	6	5	3	1	2	21
7	4	3	1	5	2	6	21
8	6	1	5	2	3	4	21
Tj (Rangsummen)	30,00	29,00	24,00	30,00	24,00	31,00	168
j (gemäß H_1)	1	2	3	4	5	6	
j * Tj	30,00	58,00	72,00	120,00	120,00	186,00	586²⁸
Auswertung:							
alpha	0,05	0,01					
k	6	6					
N	8	8					
L_{CRIT} lt. Tabelle	625	640²⁹					
signifikant	nein	nein					

Es ergeben sich keine signifikanten Senkungen der Triglycerid-Werte unter ansteigender GH-Substitution (s. Tabelle 28).

Tabelle 28: Untersuchung einer Triglyceridsenkung, Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	1.HJ'99	2.HJ'99	1.HJ'00	2.HJ'00	1.HJ'01	2.HJ'01	Summe
1	1	3	2	6	5	4	21
2	6	5	3	4	1	2	21
3	2	4	1	3	6	5	21
4	5	6	2	1	3	4	21
5	2	1	5	6	3	4	21
6	4	6	5	3	1	2	21
7	4	3	1	5	2	6	21
8	6	1	5	2	3	4	21
Tj (Rangsummen)	30,00	29,00	24,00	30,00	24,00	31,00	168
j (gemäß H_1)	6	5	4	3	2	1	
j * Tj	180,00	145,00	96,00	90,00	48,00	31,00	590²⁸
Auswertung:							
alpha	0,05	0,01					
k	6	6					
N	8	8					
L_{CRIT} lt. Tabelle	625	640²⁹					
signifikant	nein	nein					

²⁸ Beobachteter L-Wert.

²⁹ H_0 wird verworfen, wenn der beobachtete Wert $\geq L_{CRIT}$.

3.2.10.2. Gesamtcholesterin

Im Laufe der GH-Substitution kam es zu einer durchschnittlichen Senkung des Gesamtcholesterins (s. Abbildung 19). Dabei fiel das Gesamtcholesterin kontinuierlich von einem Wert von 213,63 mg/dl im 1. Halbjahr 1999 auf durchschnittlich 171,88 mg/dl im 2. Halbjahr 2001. Die Standardabweichung liegt bei 15,18 mg/dl, der Median bei 189,81 mg/dl. Bei 30% der Patienten kam es im ersten Halbjahr der Substitution zunächst zu einem Anstieg der Werte, bei 70% der Patienten zu einer Senkung, die sich bei allen Patienten in dem darauffolgenden Zeitraum der GH-Substitution fortsetzte (s. Abbildung 20). Der Maximalwert lag vor der Substitution bei 274 mg/dl, der Minimalwert am Ende der Substitution bei 144 mg/dl.

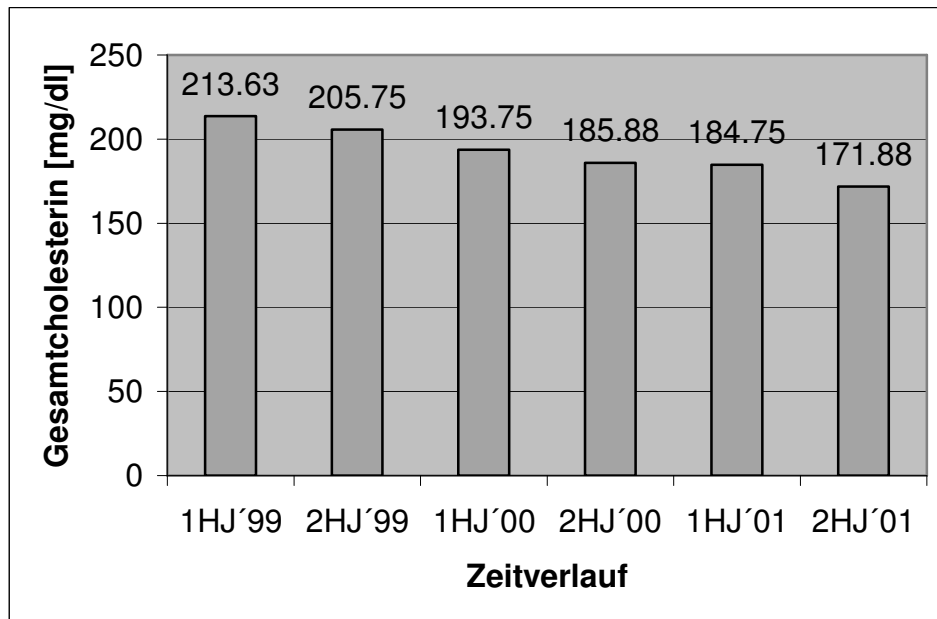


Abbildung 19: Durchschnittlicher Gesamtcholesterin-Verlauf von 1999 bis 2001,
Quelle: Eigene Darstellung.

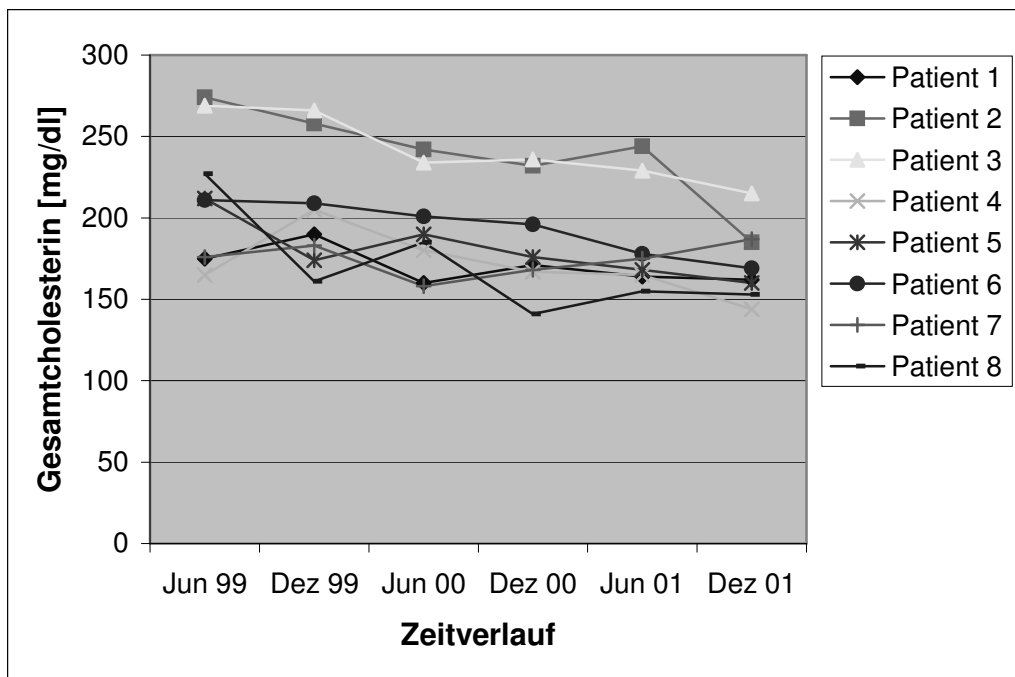


Abbildung 20: Individuelle Verläufe des Gesamtcholesterins von 1999 bis 2001, Quelle: Eigene Darstellung.

Es besteht eine signifikante Senkung des Gesamtcholesterins unter ansteigender GH-Substitution (s. Tabelle 29).

Tabelle 29: Gesamtcholesterin-Verlauf, Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	Jun 99	Dez 99	Jun 00	Dez 00	Jun 01	Dez 01	Summe
1	5	6	1	4	3	2	21
2	6	5	3	2	4	1	21
3	6	5	3	4	2	1	21
4	2,5	6	5	4	2,5	1	21
5	6	3	5	4	2	1	21
6	6	5	4	3	2	1	21
7	4	5	1	2	3	6	21
8	6,0	4,0	5,0	1,0	3,0	2,0	21
Tj (Rangsummen)	41,50	39,00	27,00	24,00	21,50	15,00	168
j (gemäß H_1)	6	5	4	3	2	1	
j * Tj	249,00	195,00	108,00	72,00	43,00	15,00	682 ³⁰
Auswertung:							
alpha	0,05	0,01					
k	6	6					
N	8	8					
L_{CRIT} lt. Tabelle	625	640³¹					
signifikant	ja	ja					

³⁰ Beobachteter L-Wert.

³¹ H_0 wird verworfen, wenn der beobachtete Wert $\geq L_{CRIT}$.

3.2.10.3. HDL-Cholesterin

Im Laufe der GH-Substitution zeigte sich eine durchschnittliche Zunahme des HDL-Cholesterins von 43,6 mg/dl auf 59,1 mg/dl (s. Abbildung 21). Die Standardabweichung lag bei 7,2 mg/dl, der Median bei 49,6 mg/dl. Bei 20% der Patienten veränderten sich zwar die Werte, jedoch ohne Signifikanz. Das Minimum lag bei 32,0 mg/dl, das Maximum bei 87 mg/dl.

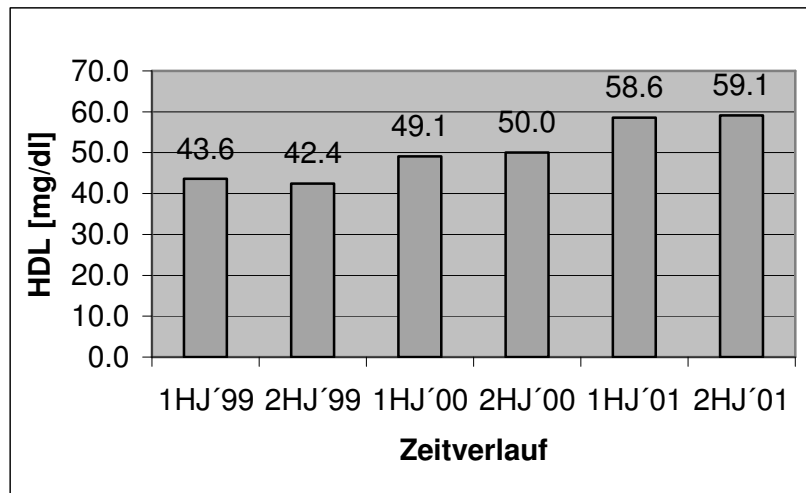


Abbildung 21: Durchschnittliche Verläufe des HDL-Cholesterins von 1999 bis 2001, Quelle: Eigene Darstellung.

Mit zunehmender GH-Substitution kam es zu einer individuellen Zunahme des HDL-Cholesterins (s. Abbildung 22).

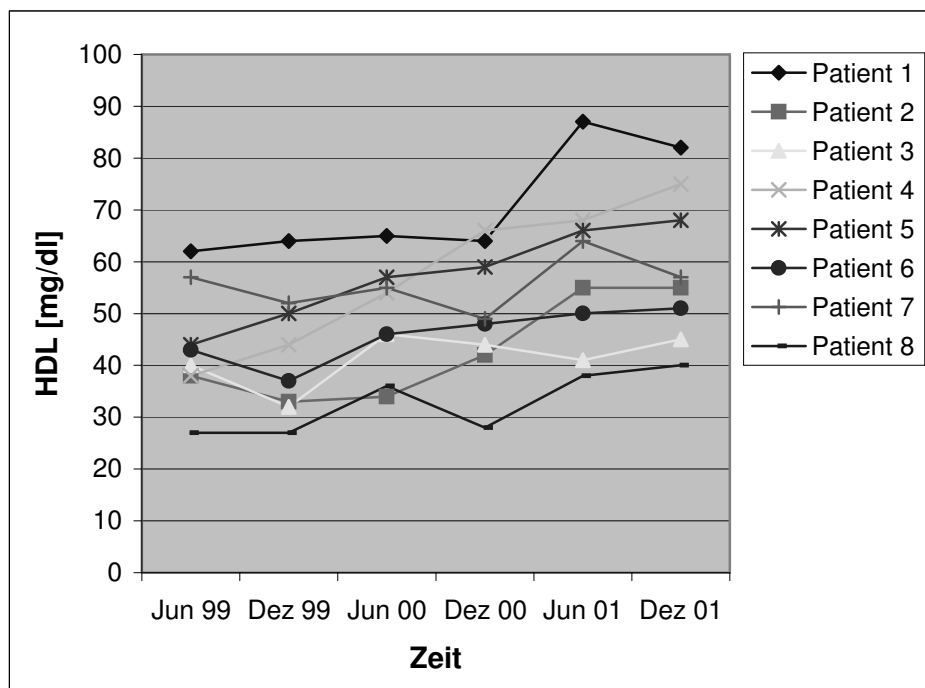


Abbildung 22: Individuelle Verläufe des HDL-Cholesterins von 1999 bis 2001, Quelle: Eigene Darstellung.

Es besteht ein signifikanter Einfluss der ansteigenden GH-Substitution auf die Erhöhung des HDL-Cholesterins (s. Tabelle 30).

Tabelle 30: HDL-Cholesterin-Verlauf, Quelle: Eigene Darstellung.

Patient	Jun 99	Dez 99	Jun 00	Dez 00	Jun 01	Dez 01	Summe
1	1,0	2,5	4,0	2,5	6,0	5,0	21
2	3,0	1,0	2,0	4,0	5,5	5,5	21
3	2,0	1,0	6,0	4,0	3,0	5,0	21
4	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	21
5	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	21
6	2,0	1,0	3,0	4,0	5,0	6,0	21
7	4,5	2,0	3,0	1,0	6,0	4,5	21
8	1,5	1,5	4,0	3,0	5,0	6,0	21
Tj (Rangsummen)	16,00	13,00	28,00	26,50	40,50	44,00	168
j (gemäß H ₁)	1	2	3	4	5	6	
j * Tj	16,00	26,00	84,00	106,00	202,50	264,00	698,5³²
Auswertung:							
alpha	0,05	0,01					
k	6	6					
N	8	8					
L_{CRIT} lt. Tabelle	625	640³³					
signifikant	ja	ja					

3.2.10.4. LDL-Cholesterin

Bei den LDL-Cholesterin-Werten kam es durchschnittlich zu einem Abfall der Werte von 148,38 mg/dl im ersten Halbjahr 1999 auf 97,75 mg/dl im letzten Halbjahr 2001 (s. Abbildung 23). Im Durchschnitt lag die Standardabweichung bei 20,93 mg/dl, der Median bei 119,06 mg/dl. Es kam bei allen Patienten zu einer Abnahme der Werte (s. Abbildung 24). Das Maximum lag bei 201 mg/dl, das Minimum bei 77 mg/dl LDL-Cholesterin.

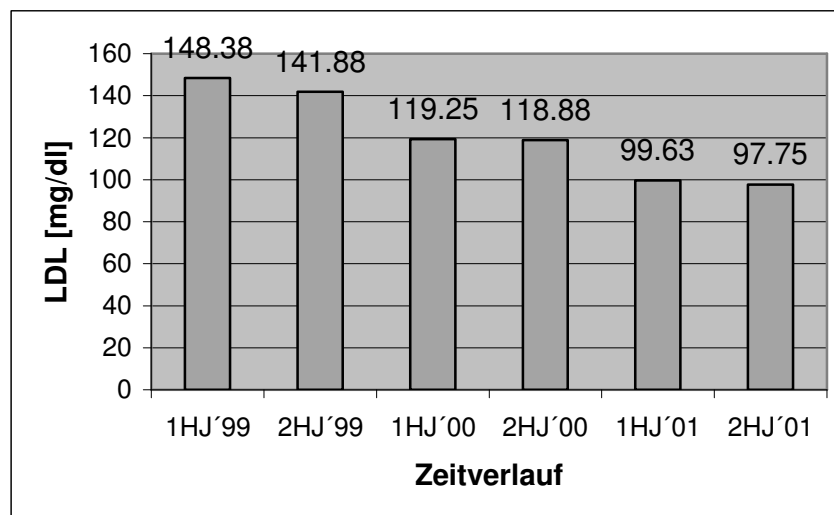


Abbildung 23: Durchschnittlicher Verlauf des LDL-Cholesterins von 1999 bis 2001, Quelle: Eigene Darstellung.

³² Beobachteter L-Wert.

³³ H₀ wird verworfen, wenn der beobachtete Wert $\geq L_{CRIT}$.

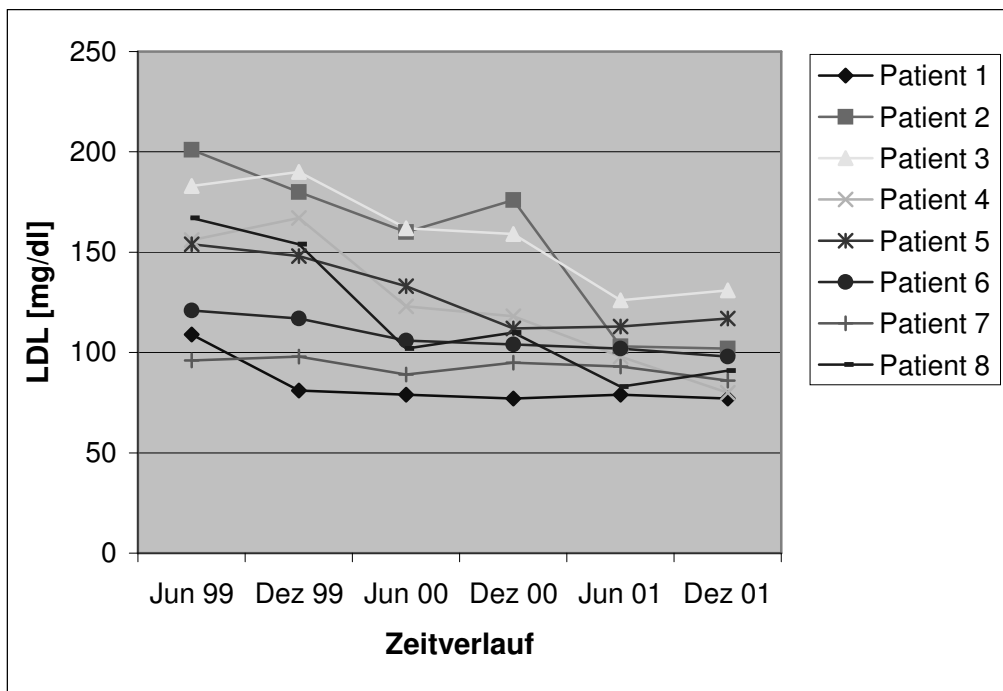


Abbildung 24: Individuelle Verläufe des LDL-Cholesterins von 1999 bis 2001, Quelle: Eigene Darstellung.

Der senkende Effekt auf das LDL-Cholesterin unter ansteigender GH-Substitution ist signifikant (s. Tabelle 31).

Tabelle 31: LDL-Cholesterin-Verlauf, Quelle: Eigene Darstellung

Patient	Jun 99	Dez 99	Jun 00	Dez 00	Jun 01	Dez 01	Summe
1	6	5	3,5	1,5	3,5	1,5	21
2	6	5	3	4	2	1	21
3	5	6	4	3	1	2	21
4	5	6	4	3	2	1	21
5	6	5	4	1	2	3	21
6	6	5	4	3	2	1	21
7	5	6	2	4	3	1	21
8	6	5	3	4	1	2	21
Tj (Rangsummen)	45,00	43,00	27,50	23,50	16,50	12,50	168
j (gemäß H ₁)	6	5	4	3	2	1	
j * Tj	270,00	215,00	110,00	70,50	33,00	12,50	711 ³⁴
Auswertung:							
alpha	0,05	0,01					
k	6	6					
N	8	8					
L_{CRIT} lt. Tabelle	625	640³⁵					
signifikant	ja	ja					

³⁴ Beobachteter L-Wert.

³⁵ H₀ wird verworfen, wenn der beobachtete Wert ≥ L_{CRIT}.

4. Diskussion

Traditionell wurde GH bei nachgewiesenem GH-Mangel im Kindesalter bis zur erreichten Endzielgröße substituiert.

In den vergangenen 20 Jahren ist in zahlreichen Studien überzeugend dargestellt worden, dass GH neben seiner Bedeutung für das lineare Wachstum die Funktion vieler anderer Organsysteme positiv beeinflusst (66). Letztendlich wurde ein Syndrom des GH-Mangels im Erwachsenenalter definiert und in Studien gezeigt, dass entsprechende Symptome und Funktionsstörungen unter einer GH-Substitutionstherapie positiv beeinflusst werden können (67).

Von Patienten mit HVL-Insuffizienz (klinisch häufigste Ursache eines MPHDS) und ausreichender konventioneller Substitutionstherapie mit Hydrocortison, L-Thyroxin und gonadalen Steroiden dachte man bis ca. 1990, dass sie symptomarm leben könnten und voll belastungsfähig seien (68). Bei diesen Patienten ergaben sich in weiteren Studien jedoch klinische Zeichen und Symptome wie Adipositas, Müdigkeit und Muskelschwäche, die auf das Fehlen des einzigen nicht-substituierten Hypophysenhormons, nämlich das Fehlen des Wachstumshormons zurückzuführen waren. Gleichzeitig wurde bei diesen Patienten eine erhöhte Prävalenz für Arteriosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen (69) beobachtet.

Es bleibt die Frage zu klären, inwieweit sich Stoffwechselfparameter signifikant modulieren lassen, so dass bei diesen Patienten eine GH-Substitution im Rahmen weiterlaufender Studien gerechtfertigt ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen der Betreuung von Patienten mit GH-Mangel im Erwachsenenalter die wichtigsten Parameter hinsichtlich ihrer Beeinflussbarkeit während der Wachstumshormonsubstitution untersucht.

4.1. Auswirkungen des Wachstumshormons auf die Körperzusammensetzung

Durch GH-Substitution bei nachgewiesenem GH-Mangel kommt es zu einer Verschiebung der Körperproportionen. Publierte Daten zeigen, dass Patienten mit einem GH-Mangel einen niedrigeren Grundumsatz aufweisen als Patienten ohne GH-Substitution (71, 72). GH-Mangel führt zu einer Verschiebung der Körperzusammensetzung mit Ausbildung einer stammbetonten Adipositas und relativer Abnahme der Muskelmasse (31).

Wird im Erwachsenenalter GH substituiert, so zeigt sich ein durchschnittlicher Zuwachs der Muskelmasse bei gleichzeitiger Abnahme der Körperfettmasse (63, 67). Bei den 10 Patienten dieser Studie konnte mittels BIA nachgewiesen werden, dass es bei 9 Patienten (90%) zu einer Abnahme der Körperfettmasse kam.

Untersuchungen der Magermasse zeigten eine Zunahme unter GH-Substitution (18, 67), auch in dieser Studie kam es bei 6 Patienten (60%) zu einer Zunahme der Magermasse.

Das Ganzkörperwasser (TBW) stieg in vielen Studien unter GH-Substitution an (79, 67, 69). In unserer Untersuchung konnte ca. 2 Jahre nach Beginn der GH-Substitution bei 5 Patienten (50%) eine Zunahme des TBW beobachtet werden. Allerdings sah man hier 3-6 Monate nach Beginn bei 7 Patienten (70 %) eine Abnahme und bei 3 Patienten (30%) eine Zunahme des TBWs. Ähnliche Ergebnisse an anderer Stelle (80) werden dadurch bestätigt.

Im Verhältnis des Anteiles von extrazellulärem (ECW) und intrazellulärem Wasser (ICW) zum TBW wurde gezeigt, dass es zu einem Anstieg des ECWs kam (75). Bei 3 Patienten (30 %) dieser Studie stieg das ECW an, bei 7 Patienten traten keine

Veränderungen auf. Zu Veränderungen des ICWs konnten bisher keine signifikanten Veränderungen beschrieben werden (76). Bei unseren Untersuchungen kam es bei 3 Patienten zu einer Abnahme, bei einem zu einer Zunahme und 6 Patienten (60%) zeigten keine Veränderungen.

Bei unserer Hüft- und Tailleumfangsstudie kam es zu einer Abnahme der Umfänge, wobei die Reduktionen nach ca. 2 Jahren der Substitution ihren maximalen Wert erreichten und bei weiterer Substitution der Wert stabil blieb. Andere Studien (85) zeigten ähnliche Ergebnisse mit einer zusätzlichen Reduktion des BMIs bei Patienten unter 65 Jahren und bewiesen eine Senkung des kardiovaskulären Risikos (10, 85).

Nach bisherigen Erkenntnissen würde es, bedingt durch die relative Zunahme der Muskelmasse, der Magermasse und des Ganzkörperwassers, bei einer GH-Substitutionstherapie, im Durchschnitt zu einer Zunahme des Gewichtes kommen. Der Anteil der Abnahme der Körperfettmasse sowie der Abnahme des Umfangs von Hüfte und Taille ist geringer, so dass sich im Durchschnitt Gewichtszunahmen der Patienten bei Substitution beobachten lassen (76).

Die Variation der Ergebnisse im Verlauf von verschiedenen Studien ist teilweise groß. Dieser Unterschied basiert auf einer unterschiedlichen Durchführung der Messtechniken zur Erfassung der Körperproportionen. In dieser Arbeit wurde die Technik der BIA (Bioelektrische Impedanzanalyse) verwendet. Diese Technik ist im Vergleich zum CT und zu der Dual-Röntgen Absorptiometrie kostengünstiger; auch wird der Patient keiner schädlichen Strahlung ausgesetzt. Der Nachteil liegt in der fehlenden Messbarkeit der Muskelmasse, sowie in der Möglichkeit von Störungen des beeinflussenden elektrischen Feldes bei der Messung (s. 2.2.5.), die zu falschen Ergebnissen bei der BIA führen kann. Es wird weiterhin diskutiert, ob die Formeln, die bei der BIA zur Errechnung der Körperzusammensetzung verwendet werden, bei Erwachsenen mit GH-Mangel genauso gelten wie bei gesunden Probanden, da die Menge des extrazellulären Wassers bei Probanden mit GH-Mangel geringer ist und es somit zu einer Unterschätzung der fettfreien Masse (Magermasse) des Körpers kommt (76). Die Dual-Röntgen Absorptiometrie ist das Mittel der Wahl.

4.2. Auswirkungen des Wachstumshormons auf den Knochenstoffwechsel

Erwachsene mit GH-Mangel haben eine verminderte Knochenmasse (BMD) mit konsekutiv erhöhter Frakturnrate. Da die Frakturprävalenz bei isoliertem GH-Mangel und Ausfall mehrerer Hypophysenpartialfunktionen annähernd gleich bleibt, scheint eine zusätzliche Substitutionstherapie mit L-Thyroxin, Glukokortikoiden und Sexualsteroiden das Risiko einer Knochenfraktur nicht wesentlich zu beeinflussen (72). Diesen Ergebnissen liegt somit ein wichtiger osteo-anaboler Effekt des GHs zugrunde. Die Ergebnisse von GH-Substitutionsstudien belegen eindeutig die stimulierende Wirkung des GHs auf den Knochenumsatz, d.h. Knochenanbau wie -abbau (72, 73, 74). Das GH aktiviert die Osteoblastenaktivität, nachweisbar durch eine Erhöhung des Osteocalcinspiegels aber auch des C₁CPs (C-terminales Prokollagen Propeptid) (66, 75). Im Rahmen einer physiologisch angepassten Dosis stiegen die Werte für Osteocalcin, C₁CP und der BAP in den Normwertbereich (66, 75, 84). Sowohl beim Osteocalcin als auch beim C₁CP zeigte sich dies deutlich.

Bei 9 von 10 Patienten kam es zu einem Anstieg, nur bei einem Patienten („adult onset“, erworbener MPPH aufgrund eines Prolaktinoms) zu keiner Veränderung. Im ersten Jahr der Substitution stiegen, danach stabilisierten sich die Werte im Normbereich. Vor Therapiebeginn lagen die gemessenen Werte von 8 Patienten unter dem Normwert. Alle 8 Patienten waren „childhood onset“-Patienten. Ähnliche Beobachtungen machten Wüster et al. (72) und Mauras et al. (74).

Die Laborwerte der BAP zeigten bei 6 Patienten einen Anstieg (60 %), bei 3 Patienten (30%) keine Veränderungen, bei einem Patienten (10%) einen Abfall des Wertes. Nur ein Patient befand sich unterhalb des Normwertes. Ergebnisse von Fernholm R et al. (84), die nach Substitution von GH eine Stabilisierung der Werte innerhalb des Normbereiches beobachteten, wurden hierdurch bestätigt.

Die Knochenmineraldichte (BMD) ergibt bei vielen Studien unterschiedliche Ergebnisse, welche sich zum einen durch die unterschiedlichen Verfahrenstechniken der Osteodensitometrie, zum anderen durch die Abhängigkeit der Substitutionskontinuität des GHs im Kindesalter und der daraus resultierenden Knochenmineraldichte im Erwachsenenalter erklären lassen.

Unzureichende Knochenbildung im Kindesalter wird als Hauptgrund für die beobachtete Reduzierung der Knochenmineraldichte im Erwachsenenalter bei GH-Mangel seit dem Kindesalter angesehen. Die positiven Effekte eines Anstieges der Knochenmineraldichte bei wieder eingeführter Substitution von GH im Erwachsenenalter bei Patienten mit GH-Mangel seit dem Kindesalter („childhood onset“) machen dies deutlich (72, 73).

Bei Patienten mit im Erwachsenenalter erworbenem GH-Mangel war die Knochenmineraldichte dagegen in allen Studien im Vergleich zu den Kontrollgruppen nicht vermindert und führte auch nach Wiederbeginn der Substitution innerhalb der ersten 2 Jahre zu keinen übereinstimmenden Veränderungen der Knochendichte, obwohl es zum Anstieg der Knochenmarker (s. oben) kam. Dieser Zusammenhang bestätigt sich in unseren Beobachtungen: Bei 8 von 10 Patienten („childhood onset“) kam es zu einem Anstieg der Knochenmineraldichte nach Wiedereinführung der GH-Substitution und bei 2 Patienten („adult onset“) veränderten sich die Werte nicht.

Abzuklären ist, warum es bei Patienten mit GH-Mangel im Kindesalter trotz rechtzeitiger Einführung der GH-Substitution zu einer verminderten Knochendichte kommt. Es wird angenommen, dass die BMD-Anstiege bei Patienten mit „childhood onset“ GH-Mangel auf die Mineralisierung des zuvor noch nicht ausgereiften Skelettes zurückzuführen sind. Fakt ist, dass es bei weiterführender GH-Substitution im Erwachsenenalter zu einer Verbesserung der Knochenstoffwechselfparameter bei diesen Patienten kommt.

Die Lokalisation zur Messung der Knochenmineraldichte wurde nach Studien in Abhängigkeit des jeweiligen Alters der Patienten mit GH-Mangel im Erwachsenenalter festgelegt. So zeigten Studien, dass es bei Messungen im Bereich der LWK 2-4 bei älteren Patienten zu Verfälschungen der Ergebnisse kommen kann. Der Grund liegt in degenerativen Veränderungen der Wirbelgelenke, einer Osteophytenbildung und aortalen Verkalkungen, die offenbar nicht durch einen GH-Mangel beeinflusst werden (76). Abnahmen der Mineraldichte werden zudem verschleiert.

Nach Wüster et al. sollte daher der Schenkelhals zum Messen der BMD mittels Dualer-Röntgen Absorptiometrie (DXA) bei älteren Personen genutzt werden (76). Es wurde mittels DXA die Lendenwirbelsäule (LWK 2-4) untersucht, weil in dieser Studie das Alter der 10 Patienten zwischen 20-40 Jahren lag. Zu beobachten war bei 8 Patienten („childhood onset“), dass die Werte nach einem Jahr GH-Substitution kontinuierlich anstiegen und im zweiten Jahr in ihrer altersgemäßen Norm blieben.

4.3. Auswirkungen des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel

Bisherige Untersuchungen bei Patienten mit GH-Mangel zeigen durchweg ein erhöhtes Gesamt- und LDL-Cholesterin sowie normale oder erniedrigte Spiegel des HDL-Cholesterins (66).

Unter GH-Substitution ist zu sehen, dass es zu einer Senkung des Plasma-Gesamtcholesterins, einer Senkung des LDL-Cholesterins und zu einer Erhöhung des HDL-Cholesterins kommt, während die Triglyceride sich nicht signifikant verändern (9, 10, 76). In unserer Studie konnte bei allen 10 Patienten eine deutliche Senkung des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins in der Substitutionsphase beobachtet werden. Das HDL-Cholesterin erhöhte sich bei 80% der Patienten und gab damit einen deutlichen Hinweis auf den Einfluss des Wachstumshormons auf den Lipidstoffwechsel. Bestätigt werden bisherige Studien, bei denen keine signifikanten Veränderungen bei den Triglyceriden beobachtet wurden.

4.4. Auswirkungen des Wachstumshormons auf den Kohlenhydratstoffwechsel

In der vorliegenden Studie wurde der HbA1c als Parameter für den Einfluss der GH-Substitution auf den Kohlenhydratstoffwechsel herangezogen.

Es konnte eine leichte Senkung des HbA1c um 0,53 % bei 7 Patienten nachgewiesen werden, allerdings lagen die Werte aller Patienten vor Beginn der Therapie im Normbereich (4-5, %) bei 5,03%; nach zweijähriger GH-Substitution bei durchschnittlich 4,32 %. Eine Aussage über die Auswirkungen der Wachstumshormontherapie auf den Wert des HbA1c ist schwierig, da bisher in den meisten Veröffentlichungen keine signifikanten Veränderungen beim HbA1c beschrieben wurden (76). Gotheerstrom G et al. (81) beobachteten allerdings eine signifikante Abnahme des HbA1c im Verlauf einer 5 jährigen GH-Substitution bei Erwachsenen.

Es ist daher notwendig, Untersuchungen über den Einfluss des Wachstumshormons auf den HbA1c-Wert durchzuführen, um diese leichten Einflüsse interpretieren zu können.

Die Behandlung mit GH erhöht die basale Stoffwechselrate um 16 %. Beim nüchternen Patienten nehmen die Plasma-Glukose, Insulin, C-Peptide und das Verhältnis Insulin-C-Peptid bei Behandlung mit GH zu (70). Die Insulinresistenz, die sich aus einem langjährigen GH-Mangel entwickelt, steht mit der zunehmenden Adipositas im Zusammenhang (82). Durch eine GH-Substitution wird das entstehende kardiovaskuläre Risiko bei Hypopituitarismus gemindert (82).

4.5. Auswirkungen des Wachstumshormons auf die Lebensqualität

In früheren Studien konnte man anhand standardisierter Fragebögen zeigen, dass die Lebensqualität von Erwachsenen mit GH-Mangel im Vergleich zu einem Normalkollektiv im Hinblick auf die soziale Isolation, die physische Mobilität, den Schlaf und den emotionalen Status unterschiedlich ist (77). Einer dieser häufig verwendeten Fragebögen ist der „Nottingham Health Profile“-Fragebogen, der auch in dieser vorliegenden Studie verwendet wurde.

Aus den Antworten der Patienten zu den Fragen des „Nottingham Health Profile“-Fragebogens konnte während der GH-Substitution herausgelesen werden, dass es bei

3 Patienten (30%) zu einer positiven Beeinflussung des emotionalen Status' kam. Bei sozialer Isolation, als einer Konsequenz des GH-Mangels, zeigte sich bei 3 Personen (30%) im Durchschnitt eine Verbesserung. 4 Patienten (40%) fühlten sich im Durchschnitt mobiler als vor der Therapie.

Wesentlich in diesem Zusammenhang ist jedoch, dass die verwendeten psychologischen Tests in den Studien unterschiedliche Fragenkriterien aufwiesen und nicht speziell für GH-Patienten standardisiert waren. Erst in den letzten Jahren wurden spezielle Fragebögen (s. 1.4.6.) für Patienten mit einem GH-Mangel entwickelt (78).

In dieser Studie kam es zur Anwendung eines spezifischen Fragebogens, dem „Quality of Life - Assessment of GH Deficiency in Adults“ (QoL-AGHDA) Fragebogen.

Bisherige Ergebnisse zeigten, dass es unter GH-Substitution zu einer Steigerung des Antriebs, Verbesserung der Stimmung, einer besseren Bewältigung des Alltags, besseren körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, zu einer geringeren Ermüdung und einer Steigerung der Konzentrations- und Gedächtnisleistung kam (78). Diese Studie zeigte lediglich bei 2 Patienten (20%) eine Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit, bei nur 1 Patienten konnte eine Verbesserung der Stimmung beschrieben werden. Die restlichen Befragungen ergaben keine Veränderungen durch die GH-Substitution.

Obwohl keine Validierung der Ergebnisse durch einen Psychologen in unserer Studie unternommen wurde, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass beschriebene Veränderungen von psychischen Symptomen bei GH-Mangel sekundäre Effekte des Einflusses von GH-Substitution auf somatische Veränderungen sind (83).

5. Zusammenfassung

Ein Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter führt sowohl im Stoffwechsel als auch in der Psyche zu negativen Veränderungen, die Genese des GH-Mangels spielt keine Rolle.

Die vorliegende Arbeit untersuchte, ob es bei Patienten mit einem GH-Mangel im Erwachsenenalter durch die Substitution mit rekombinantem humanen Wachstumshormon zu Beeinflussungen der in der vorliegenden Studie untersuchten Parameter kommt. Diese Patienten wurden zum Teil (80%) als Kind mit WH behandelt und in einem Zeitraum von 12 Monaten bis zu 18 Jahren nach Abbruch der Therapie erneut diagnostisch getestet (Insulin Hypoglykämie Test, L-Arginin-Test, Pyridostigmin Plus Releasing Hormone[GHRH]-Test) und resubstituiert.

Um der Frage nachzugehen, welche Auswirkungen GH auf diese Patienten hat, wurden 10 Patienten in der endokrinologischen Ambulanz in Frankfurt/ Main über einen Zeitraum von 2-3 Jahren unter ansteigender GH-Substitution beobachtet. Diese Patienten waren zwischen 20-40 Jahre alt und wurden zum Teil zuvor in der Pädiatrie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main betreut.

Es wurden Laborparameter des Fettstoffwechsels (Triglyceride, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin), des Kohlenhydratstoffwechsels (HbA1c) und des Knochenstoffwechsels (Osteocalcin, C₁CP, BAP) vor und alle 6 Monate nach Substitution von WH untersucht.

Es zeigte sich eine positive Beeinflussung sowohl des Fett- (s. 3.2.10.) als auch des Knochenstoffwechsels (s. 3.2.7.).

Die positiven Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel im Sinne einer Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen wurden durch eine Senkung des Gesamtcholesterins und LDL-Cholesterin-Wertes und Anhebung des HDL-Cholesterin-Wertes erreicht.

Durch eine Steigerung des Osteocalcins, des C₁CP-Wertes und des BAP-Wertes mit einer Zunahme der Knochendichte im Sinne einer Prophylaxe osteoporotischer Erkrankungen über eine GH-Substitution, erklärt sich der günstige Einfluss auf den Knochenstoffwechsel.

Der HbA1c-Wert (s. 3.2.6.) wurde zwar gesenkt, eine Aussage über die klinische Relevanz kann im Rahmen der vorliegenden Studie nicht gemacht werden. Weitere Untersuchungen in größeren Studien sind hierfür notwendig.

Zu Veränderungen im Bereich der Gerinnung und des Blutbildes kam es nicht (s. 3.2.3. u. 3.2.4.).

Ein anderer Aspekt dieser Studie war die Prüfung von Veränderungen der Körperzusammensetzung durch GH. Diese Messungen wurden anhand der BIA (Bioelektrische Impedanzanalyse, s. 2.2.5.) durchgeführt. Es bestätigten sich frühere Ergebnisse, die eine Beeinflussung der Körperzusammensetzung unter GH-Substitution beschrieben (s. 3.2.2.).

Die psychische Komponente wurde durch Fragebögen zur Beurteilung der Lebensqualität anhand soziologischer, psychischer und auch physischer Komponenten geprüft. Eine Tendenz zur positiven Beeinflussung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit sowie der Konzentrationsleistungen lässt sich erkennen (s. 3.2.8.), obwohl die Ergebnisse stark variieren.

Zu diskutieren wäre, inwieweit es sich um primäre oder sekundäre Effekte durch positive somatische Einflüsse der GH-Substitution handelt.

Das EKG wurde in dieser Studie als Beurteilungsparameter für eventuelle kardio-morphologische Veränderungen während der GH-Substitution herangezogen; im Gegensatz zu anderen Studien konnten keine Einflüsse beobachtet werden (s. 3.2.9.).

In ihrer Gesamtheit zeigen die Ergebnisse, dass eine GH-Substitution im Erwachsenenalter bei GH-Mangel einen positiven Effekt auf die Körperzusammensetzung, den Kohlenhydratstoffwechsel, den Knochenstoffwechsel, die Lebensqualität und den Fettstoffwechsel hat.

Eine teilweise große Divergenz in den Resultaten der Prüfwerte erklärt sich durch zufällig auftretende Faktoren bzw. interindividuelle Unterschiede in einer kleinen Prüfgruppe. Weitere Studien in größerem Rahmen wären zur Klärung der aufgetretenen Divergenzen notwendig.

„Transition” of adolescent endocrine patients to adulthood: Effects of growth hormone (GH) replacement.

Introduction: Traditionally, GH replacement has been applied to children until the completion of their linear growth. Another patient population which receives GH substitution is a group of adult patients with GH deficiency due to surgery or radiation of pituitary tumours. There is an ongoing discussion whether adolescent patients with GH deficiency will also benefit by GH replacement after completion of growth. Aim of our study was to investigate the effect of reinitiating GH replacement in adolescents who had received GH therapy during childhood until growth completion.

Methods: Eight of ten patients (age range 20-40 years) who had stopped GH treatment 12 months to 18 years prior, were retested for GH secretion (using standard testing methods: Insulin-Induced-Hypoglycaemia test, L-Arginin-test, Pyridostigmin Plus Releasing Hormone (GHRH)-test). The other two patients were adult onset growth hormone deficient patients. All patients were GH deficient (GH-cut-off: < 3 ng/ml). Low dose GH treatment (GH dose depending on IGF-I levels) was reinitiated. The following parameters were examined before and every 6 months after starting GH replacement: Bone density, body composition, serum lipids, protein, and glucose, as well as quality-of-life.

Results: All patients experienced an improvement in most of the parameters by reinitiating GH replacement: Bone density slightly increased within the first 12 months. Body composition changed (loss of fat mass, gain of protein) 6 months after starting GH therapy. A positive effect with respect to lipid, glucose and protein metabolism was observed. Quality of life showed a trend of improvement.

Conclusion: Our data demonstrate that GH replacement in GH deficient patients in adulthood has a positive effect on bone density, body composition, metabolism and quality-of-life.

6. Literaturverzeichnis

1. Raben, M.S.: Human Growth Hormone Recent Program, *Horm. Res* 1959; 15:71-105
2. Olson, B.: Human Growth Hormone, *Nature* 1981; 293 : 408-411
3. Toogood, A.A., Beardwell, C.G., Shalet, S.M.: The severity of GHD in adults with pituitary disease is related to the degree of hypopituitarism. *Clinical Endocrinology* 1994; 41: 511-516
4. Growth Hormone Research Society: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society workshop on adult growth hormone deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81
5. Abs, R., Bengtsson, B.A., Hernberg- Stahl, E., et al.: GH replacement in 1034 growth hormone deficient adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol* 1999;50:703
6. Mckenna, S., et al. Measuring quality of life in patients with pituitary disease. 5 years KIMS 1999; 9: 75-87
7. Löffler/Petrides: *Biochemie u. Pathobiochemie*; Springer Verlag 5. Auflage 1997: s.765/66
8. de Boer, H., Blok, G.J., Voerman, H.J., et al.: Serum lipid levels in growth hormone deficient men. *Metabolism* 1994;43:199-203
9. Sartorio, A., Conti, A., Monzani, M., et al.: The adult patient with a congenital GH deficiency. Cholesterol-lowering effects of therapy with biosynthetic GH. *Minerva Endocrinol* 1994;19:13-18
10. Johannson, G., Oscarsson, J., Rosen, T., et al.: Effects of 1 year of growth hormone therapy on serum lipoprotein levels in GHD adults. Influence of gender and Apo(a) and ApoE phenotypes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:2142-50
11. Rosen, T., Bengtsson, B.A., et al.:Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-8
12. Bülow B., Hagmar, L., Mikoczy, Z., et al.: Increased cardiovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 1997;46:75-81
13. Attanasio, A.F., Lamberts, S.W.J., Matranga, A.M.C., et al.: Adult GHD patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:82-8
14. Cuneo, R.C., Salomon, F., Wiles, C.M., et al.: GH treatment in GHD adults. Effects on exercise performance. *J Appl Physiol* 1991;70:695-700

15. Merola, B., Cittadini, A., Colao, A., et al.: Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with GHD. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1658-61
16. Rosen, T., Bengtsson, B.A., et al.: Altered lipid pattern explains increased cardiovascular mortality in hypopituitary patients with GHD. *Clin Endocrinol* 1998;48:525-6
17. Serrisdottir, Y.B., Elam, M., Herlitz, H., et al.: Intense sympathetic nerve activity in adults with hypopituitarism and untreated GHD. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1881-5
18. Attanasio A.F., Lamberts S.W.J., Matranga A.M.C., et al.: Adult GHD patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:82-8
19. Wüster, Chr., Slenczka, E., Ziegler, R., et al.: Erhöhte Prävalenz von Osteoporose u. Arteriosklerose bei konventionell substituierter Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Bedarf einer zusätzlichen GH-Substitution? *Klin Wochenschr* 1991;69:769-73
20. Rosen, T., Wilhelmsen, L., Landin- Wilhelmsen, K., et al.: Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GHD. *Eur J Endocrinol* 1997;137:240-5
21. Holmes, S.J., Economou, G., Whitehouse, R.W., et al.: Reduced bone mineral density in patients with adult onset GHD. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:669-74
22. Vandeweghe, M., Taelman, P., Kaufman, J.M., et al.: Short and long-term effects of GH treatment on bone turnover and bone mineral content in adult GHD males. *Clin Endocrinol* 1993;39:409-15
23. Rahim, A., Holmes, S.J., Adams, J.E., et al.: Long-term change in the bone mineral density of adults with adult onset GHD in response to short or long-term GH replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1998;48:463-9
24. Balducci, R., Toscano, V., Pasquino, A.M., et al.: Bone turnover and bone mineral density in young adults patients with panhypopituitarism before and after long-term GH therapy. *Eur J Endocrinol* 1995;132:42-6
25. ter Maaten, J.C., de Boer, H., Kamp, O., et al.: Long-term effects of GH treatment on bone density. *Endocrinol Metab* 1997;4(Suppl A):8
26. Zamboni, G., Antoniazzi, F., Tato, L., et al.: Recombinant human GH replacement therapy and bone metabolism in children. *J Pediatr Endocrinol* 1993;6:33-7
27. Greig, F., Greenfield, E., Prasad, V., et al.: Increase in bone density and plasma osteocalcin during GH therapy in GHD children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:11-17
28. Wüster, C.: Growth hormone and bone. *Acta Endocrinol* 1993;128(Suppl 2):14-18

29. Colle, M., Auzerie, J.: Discontinuation of GH treatment in GHD patients: assessment of body fat mass using BIA. *Horm Res* 1993;39:192-6
30. Moller, J., Frandsen, E., Fisker, S., et al.: Decreased plasma and extracellular volume in GHD adults and the acute and prolonged effects of GH administration: a controlled experimental study. *Clin Endocrinol* 1996;44:533-8
31. Rutherford, O.M., Jones D.A., Round, J.M., et al.: Changes in muscle and body composition after discontinuation of GH treatment in GHD adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:469-75
32. Johansson, G., Bengtsson, B.A., Andersson, B., et al. : Metabolic effects of discontinuation of GH treatment in adolescent patients. 80th Annual Meeting of the Endocrine society, New Orleans, June 1998, OR 31-1
33. Johansson, G., Albertsson- Wikland, K., Bengtsson, B.A., et al.: Discontinuation of GH treatment in adolescent patients: metabolic effects. 3rd International Conference of the GH Research Society, San Francisco, September 1998,P-57
34. de Boer, H., van der Veen, E.: Why retest young adults with childhood-onset GHD ? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2032-6
35. Hoffman, D.M., O'Sullivan, A.J., Baxter, R.C.: Diagnosis of GHD in adults. *Lancet* 1994;343:1064-8
36. McKenna S.P., Doward, L.C.: Quality of life assessment of adults with GHD : implications for drug therapy. *Pharmacoeconomics* 1994;6:434-41
37. Whalley, D.: Recent advances in the evaluation of the scaling properties of health status and quality of life instruments. *J Décon Med* 1996;14:73
38. Hunt, S.M., McEwan, J., McKenna, S.P.: *Measuring health status*. Londo: Croom Helm,1986
39. Hunt, S.M., Alonso, J., Bucquet, D., et al.: Cross cultural adaptation of health measures. *Health Policy* 1991;19:33-44
40. Holmes, S.J., McKenna, S.P., Doward, L.C.,et al.: Development of a questionnaire to assess the quality of life of adults with GHD. *Endocrinol Metab* 1995;2:63-9
41. Badia, X., Lucas, A., Sanmarti, A.,et al.: One year follow up of quality of life in adults with untreated GHD. *Clin Endocrinol* 1998;49:765-71
42. Hunt, S.M., McKenna, S.P., Doward, L., et al.: A preliminary report on the development of a disease-specific instrument for assessing the quality of life of adults with GHD. *Acta Endocrinol Suppl* 1993;93:2-5
43. Doward, L.C.: The Development of AGHDA: a measure to assess quality of life of adults with GHD. *Qual Life Res* 1995;4:420-1
44. McKenna, S.P., Vazquez, J.A., Pico, A., et al.: The quality of life of adult GHD patients in Spain and the effects of replacement therapy with Genotropin.*Endocrinol Metab* 1997;4(Suppl B):168

45. Mckenna, S.P., Koppeschaar, H.P.F., Zelissen P.M.J., et al.: The impact of replacement GH on the quality of life of patients: results of a clinical trial in the Netherlands. *Endocrinol Metab* 1997;4(Suppl B):167
46. Burman, P., et al. : Quality of life in adults with GHD: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21 month trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3585-90
47. Wiren, L., Bengtsson, B.A., Johannson, G., et al.: Beneficial effects of long term GH replacement therapy on quality of life in adults with GHD. *Clin Endocrinol* 1998;48:613-20
48. Dean, H.J., McTaggart, T.L., Fish, D.G., et al. : The educational, vocational and marital status of GHD adults treated with GH during childhood. *Am J Dis Child* 1985;139:1105-10
49. McGauley, G.A., Cuneo, R.C., Salomon, F., et al. : Quality of life assessment before and after GH treatment in adults with GHD. *Acta Pediatr Scand Suppl* 1989;356:70-2
50. Rosen, T., Wiren, L., Wilhelmsen, L., et al. : Decreased psychological well-being in adult patients with GHD. *Clin Endocrinol* 1994;40:11-16
51. Deijen J.B., de Boer, H., van der Veen, E.A.: GH treatment in adults: psychological well-being and cognitive functioning. *Endocrinol Metab* 1997;4:109-11
52. Nicholson, A., Toogood, A.A., Rahim, A., et al.: The prevalence of severe GHD in adults who received GH replacement in childhood. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1996;44:311-6
53. Clayton, P.E., Price, D.A., Shalet, S.M.: Growth hormone state after completion of treatment with GH. *Arch Dis Child* 1987;62::222-8
54. Wacharasindhu, A.M., Cotterill, A.M., Camacho- Hübner, C., et al.: Normal GH secretion in Gh insufficient children retested after completion of linear growth. *Clin Endocrinol* 1996;45:553-6
55. Albertsson-Wikland, K., Rosberg, S., Karlberg, J., et al.: Analysis of 24-hour GH profiles in healthy boys and girls of normal status. Relation to puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1195-1201
56. Valetto, M.R., Bellone, J., Baffoni, C., et al.: Reproducibility of the GH response to stimulation with GH-releasing hormone plus arginine during lifespan. *Eur J Endocrinol* 1996;135:568-72
57. Longobardi, S., Merola, B., Pivonello, R., et al.: Reevaluation of GH secretion in 69 adults diagnosed as GHD patients during childhood
58. Shalet, S.M., Rosenfeld, R.G., on behalf of the faculty.: GH replacement therapy during transition of patients with childhood-onset GHD into adulthood : what are the issues ? *GH IGF res* 1998;8:177-84
59. Neumeister, B. , Besenthal, I., Liebich, H.,: .Klinikleitfaden/Labordiagnostik; Urban& Fischer Verlag, 2. Auflage 2000:415

60. Karow Th., Lang, R.: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie; Jahr 2000: 466
61. Kushner, B., et al..Estimations of Total Body Water by bioelectrical impedance analysis;Am.J.Clin.Nutr.44(1986), 417-424.
62. Deurenberg, S., et al.: Loss of Total Body Water and Extracellular Water assessed by multifrequency impedance;Eur.J. of Clin.Nutr.(1992);46:247-255
63. Weaver, J.U., Monson, J.P., Noonan, K., et al.: The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on regional fat distribution, insulin sensivity and cardiovascular risk factors in hypopituitary adults. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:153-9
64. Fowelin, J., Attrall, S., Lager, I., et al.: Effects of treatment with recombinant human growth hormone on insulin sensivity and glucose metabolism in adults with growth hormone deficiency? Metabolism 1993;42:1443-7
65. Markussis, V., Beshyah, S.A., Fisher, S., et al.: Detection of premature atherosclerosis by high resolution ultrasonography in symptom – free hypopituitary adults. Lancet 1992;340:1188-92
66. Carroll, P.V., et al., and the members of GH Research Society Scientific Committee.-Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement>a review. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:382-394
67. Jorgensen, J.O.L., et al.: Three years of growth hormone treatment in growth hormone deficient adults: near- normalization of body composition and physical performance. Eur J Endocrinol 1994;130:224-228
68. Wüster, Chr., von zur Mühlen, A., and Ranke, M.B.: Das Syndrom des Wachstumshormonmangels beim Erwachsenen. Dt. Ärzteblatt. 37; 1994: 2402-2408
69. Abs, R., Bengtsson, B.A., Hernberg- Stahl, E., et al.: GH replacement in 1034 growth hormone deficient adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. J Clin Endocrinol 1999;50:703-713
70. Salomon, F., Cuneo, R.C., Umpleby A.M., et al.: Interactions of body fat and muscle mass with substrate concentrations and fasting insulin levels in adults with growth hormone deficiency. Clin Sci.1994; 87:201-206
71. Snel, Y.E.M., Doerga, M.E., Zonderland, M.L., et al.: Resting metabolic rate in growth hormone deficient adults. Proc of the 4th Int Meet on GHD in adults 1993;48
72. Wüster, Chr., Abs, R., Bengtsson B.A., et al. : The influence of Growth hormone deficiency, GH replacement therapy and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. J Bone Miner Res 2001;16:398-405
73. ter Maaten, J.C., de H., Kamp, O., et al.: Long- term effects of Growth hormone replacement in men with childhood- onset GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1999 84: 2373-80

74. Murras, N., O'Brian, K.O., Welch, S., et al.: Insulin like growth factor I and Growth Hormone(GH) treatment in GH- deficient humans: Differential effects on protein, glucose, lipid and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1686-1694
75. Johannson, G., Rosen, T., Bosaeus, I., et al.: Two years of GH treatment increases bone mineral content and density in patients with adult- onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2865-73
76. Wüster, Chr.: Wachstumshormon (hGH)- Pathophysiologie und therapeutisches Potential.-1. Auflage- Bremen: UNI-MED, 2001
77. Björk, S., Jönsson, B., Westphal, O., et al.: Quality of life of adults with Growth Hormone Deficiency: a controlled study. *Acta Paediatr Scand*, 1989 356(suppl):55 - 9
78. Monson, J.P.: Application of a disease- specific, quality of life measure(QoL- AGHDA) in growth hormone deficient adults and a random population sample in Sweden: validation of the measure by Rasch analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:141-2
79. Bengtsson, B.A., Abs, R., Hernberg- Stahl, E., et al.: The effects of treatment and the individual responsiveness to GH replacement therapy in 665 GH- deficient adults. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999;84:3929-35
80. Verhelst, J., Abs, R., Vandeweghe, M., et al.: Two years of replacement therapy in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1997; 47:485-94
81. Gotherstrom, G., Svensson, J., et al.:A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10):4657-65
82. Jeffcoate, W.: Growth hormone therapy and its relationship to insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus: a review of recent evidence. *Drug Saf* 2002, 25(3): 199-212
83. Zenker, S., Havenkamp, F., Klingmüller, D.: Growth hormone deficiency in pituitary disease: relationship to depression, apathy and somatic complaints. *European J of Endocrinol* 2002; 59: 457-75
84. Fernholm, R., Bramnert, M., et al.: Growth hormone replacement therapy improves body composition and increases bone metabolism in elderly patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11):4104-12
85. Monson, J.P., Abs, R., Bengtsson, B.A., et al. : GHD and replacement in elderly hypopituitary adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board. *Pharmacia an Upjohn International Metabolic Database. Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53(3):281-9
86. Kann, P., Piepkorn B., Schehler, B., et al. : Effect of long- term treatment with GH on bone metabolism, bone mineral density and bone elasticity in GH- deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 48: 561 - 68

87. Data Input, the B.I.A. Company : Gerätebeschreibung des Multifrequenz-Impedanzanalysators Nutriguard - M (Bioelektrische Impedanzanalyse 2000-M), 2000; 4

7. Lebenslauf

Familienname: Müller

Vorname: Tim

Geburtsdatum: 09.01.1976

Geburtsort: Bremen

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Eltern: Hella Müller
Dr. med. Uwe Müller

Geschwister: Katja Müller

Schulische Bildung: 1982 - 1986 Grundschule Carl- Diem, 27721 Ritterhude
1986 - 1988 Orientierungsstufe Riesschule, 27721 Ritterhude
1988 - 1992 Realschule Moormannskamp, 27721 Ritterhude
1992 - 1995 Sekundarstufe II des Gymnasiums an der Alwin-Lonke-Str., Bremen; April 1995 Erlangung der allgemeinen Hochschulreife (Abitur)
1995 - 1996 Zivildienst in der Schule für körperlich und geistig Erkrankte an der Louis-Seegelken-Str., Bremen

Hochschulbildung: 1997 - 2003 Medizinstudium an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main
1. Staatsexamen April 2000
2. Staatsexamen April 2002
PJ am St. Marien- Hospital/FFM vom 28.10.2002-28.09.2003
3. Staatsexamen November 2003

Ärztliche Tätigkeit: 02/2004 -08/2004 Arzt im Praktikum im Crosshouse Hospital, Kilmarnock/ Großbritannien, Innere Medizin
08/2004- 02/2005 Arzt im Praktikum/Assistenzarzt im Hairmyres Hospital, East Kilbride/ Großbritannien, Innere Medizin
02/2005- 08/2005 Assistenzarzt im Hairmyres Hospital, East Kilbride/ Großbritannien, Orthopädische Chirurgie
Seit 08/2005 Assistenzarzt im Wishaw General Hospital, Wishaw/ Großbritannien, Unfall- und Notfallmedizin.

8. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel:

„Untersuchungen zur Wachstumshormonsubstitution bei Patienten mit Wachstumshormon-Mangel im Erwachsenenalter“

in der Abteilung für Endokrinologie des Zentrums der Inneren Medizin in Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Herrn Priv. Doz. Dr. med. Fassbender mit Unterstützung durch Frau Dr. med. Gudrun Caspar-Bell ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt am Main, den 20.06.2005

9. Danksagung

Ich danke Herrn Priv. Doz. Dr. med. Walter J. Fassbender, dass er es mir ermöglicht hat, ein Thema seines Fachbereichs zu bearbeiten, und dass er mich mit wertvollen Anregungen und Hinweisen bei der Anfertigung der vorliegenden Dissertation unterstützt hat.

Frau Dr. med. G. Caspar-Bell danke ich für das Überlassen des Themas, für Ihre Betreuung bei der Anfertigung der Arbeit und dafür, mich mit viel Geduld in die Organisation und den Ablauf des wissenschaftlichen Arbeitens eingeführt zu haben.

Vielen Dank an Katja Müller und Dr. med. Mate Ivancic für die Hilfe bei der Korrektur.

Vielen Dank auch an Frau Dipl.-Dok. Petra Oppelt und MDA Matthias Grimm für die Hilfe bei der Anfertigung der statistischen Auswertung.