

Aus dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

(Direktor Prof. Dr. med. M. Nauck)

der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Der Nutzen einer Langzeit-Wachstumshormonsubstitution bei Erwachsenen - Ergebnisse der deutschen KIMS Datenbank

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades eines

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2011

vorgelegt von

Christin Spielhagen

geb. am 09.08.1976

in Rostock

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter: Prof. Dr. med. E. G. Brabant

2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Wallaschofski

Ort, Raum: Greifswald, P 0.76

Tag der Disputation: 22.11.2011

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	5
2. METHODEN	9
2.1. KIMS	9
2.2. Patienten	9
2.3. Labormethoden	10
2.4. Statistische Methoden	10
3. ERGEBNISSE	12
3.1. Patientenkollektiv	12
3.2. Wachstumshormondosis	12
3.3. IGF-1	12
3.4. Lebensqualität	13
3.5. Anthropometrie	13
3.6. Metabolische Parameter	13
3.7. Nebenwirkungen	14
4. DISKUSSION	15
5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	17
6. LITERATURVERZEICHNIS	18
7. ANHANG	24
7.1. Wissenschaftliche Publikation	24
7.2. Publikationsverzeichnis	25
7.3. Eidesstattliche Erklärung	27
7.4. Lebenslauf	entfällt
7.5. Danksagung	28

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AGHDA	Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults
AO	Manifestation im Erwachsenenalter (engl. Adult Onset)
BMI	Body-Masse-Index
CI	Konfidenzintervall
CO	Manifestation im Kindesalter (engl. Childhood Onset)
GH	Wachstumshormon (engl. Growth Hormone)
HC	Hüftumfang (engl. Hip Circumference)
HDL-C	High-density lipoprotein Cholesterol
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
KIMS	Pfizer International Metabolic Survey
LDL-C	Low-density lipoprotein Cholesterol
SD	Standardabweichung
WC	Tailenumfang (engl. Waist Circumference)

1. EINLEITUNG

Nach Einführung des rekombinant hergestellten Wachstumshormons (GH) in den 80er Jahren, ist die Therapie von Wachstumsstörungen im Kindesalter mit GH seit 1987 zugelassen und die Therapie der somatotropen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mittels GH-Substitution im Erwachsenenalter seit 1995.

Bei der somatotropen Insuffizienz ist die pulsatile Freisetzung von GH in den somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) oder die Stimulierung der GH-Synthese und -Freisetzung auf hypothalamischer Ebene durch Growth-Hormone-Releasing-Hormon gestört. GH vermittelt seine Wirkung an den Zielorganen vor allem durch das in der Leber freigesetzte und systemisch messbare Protein Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1). Rezeptoren für GH und IGF-1 werden praktisch in allen Geweben des Organismus exprimiert. Die GH-Produktion wird durch komplexe Rückkopplungssysteme kontrolliert.

Die IGF-1 Werte variieren stark mit dem Lebensalter, wobei die höchsten Werte in der Pubertät verzeichnet werden. Der pubertäre Anstieg ist durch die zunehmende Gonadenaktivität bedingt, wobei ovarielles Östradiol und durch Aromatisierung von testikulärem Testosteron entstandenes Östradiol stimulierend auf die GH-Produktion wirken. Gegen Ende der zweiten Lebensdekade nimmt dieser Einfluss trotz weiterhin hoher Östrogenspiegel ab [1]. Mit zunehmendem Lebensalter ist aufgrund einer Änderung des Sekretionsmusters, einer Verminderung der über die Zeit ausgeschütteten GH-Menge und anderer nicht vollständig geklärter Vorgänge eine Abnahme des GH-Spiegels zu verzeichnen. Aufgrund der Variation der IGF-1 Werte sind alters- und geschlechtsspezifische Referenzbereiche erforderlich [2].

GH hat anabole, wachstumsfördernde und metabolische Effekte. Durch eine Steigerung der DNA-Synthese bewirkt GH Wachstumsimpulse, regt die Proteinbiosynthese und Ausschüttung von Glukagon an, hemmt die Lipidsynthese und steigert die Glukoneogenese. Darüber hinaus hat GH eine insulinantagonistische Wirkung [1]. Bei der Entstehung einer HVL-Insuffizienz durch schädigende Einflüsse wie z. B. Tumoren, Traumata oder Ischämien sind die hypophysären Partialfunktionen unterschiedlich sensibel. So gehört die somatotrope Achse neben der gonadotropen Achse zu den beiden sehr früh ausfallenden Partialfunktionen bei Hypophysenerkrankungen. Der

GH-Mangel kann isoliert oder gemeinsam mit dem Ausfall mehrerer hormoneller Systeme auftreten. Je nach Manifestationsalter des GH-Mangels spricht man im Kindesalter von CO (Childhood Onset), im Erwachsenenalter von AO (Adult Onset).

Die Ätiologie der Hypophyseninsuffizienz ist von einem kongenitalen GH-Mangel genetischen Ursprungs, über angeborene strukturelle Defekte bis hin zu einem erworbenen GH-Mangel infolge von Raumforderungen, idiopathischen, posttraumatischen, postinfektiösen oder vaskulären Ursprungs außerordentlich vielgestaltig.

Im Kindesalter manifestiert sich der GH-Mangel als Verzögerung oder Stillstand des Längenwachstums. Aber auch nach abgeschlossenem Längenwachstum hat GH physiologische Funktionen, und es lassen sich bei Patienten mit einer schweren somatotropen HVL-Insuffizienz häufig charakteristische klinische Symptome definieren. Die Patienten zeigen unter anderem eine vermehrte abdominelle Adipositas als Ausdruck einer Veränderung des Fettverteilungsmusters und einer erhöhten Fettmasse, zudem eine Verminderung der Muskelmasse, beides als Zeichen der veränderten Körperzusammensetzung [3]. Ferner kann zu einem Verlust der linksventrikulären Ejektionsfraktion infolge der Einbeziehung der Herzmuskulatur, einer verminderten kardialen Leistungsfähigkeit [4,5], Kraftminderung der Skelettmuskulatur und Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit [6] führen. Weiterhin wurden eine Verminderung der Knochendichte [7], eine Störung des Glukose- und Lipidstoffwechsels [8], negative Veränderungen der psychosozialen Kompetenz und eine Einschränkung der Lebensqualität beschrieben [9,10]. Eine erhöhte Mortalität in Assoziation mit einer HVL-Insuffizienz wird diskutiert [11-13].

Die singuläre Messung der GH-Konzentration eignet sich wegen der physiologischen Pulsatilität nicht zur Diagnostik eines GH-Mangels. Dagegen kann die Messung des IGF-1 besser zur Abschätzung eines GH-Mangels herangezogen werden. Die Diagnosesicherung erfolgt durch dynamische Tests, wobei der Insulinhypoglykämietest den Goldstandard darstellt. Der isolierte GH-Mangel des Kindesalters erfordert, wenn nicht ein Gendefekt oder ein struktureller Defekt zugrunde liegt, eine diagnostische Überprüfung im jungen Erwachsenenalter, da in mehr als 2/3 der Fälle dann kein GH-Mangel mehr nachweisbar ist. Eine Substitution ist bei Vorliegen einer somatotropen HVL-Insuffizienz, die mittels eines zugelassenen Testes mit einem GH-Peak unter 3 ng/ml nachgewiesen wurde und nach Ausschluss von Kontraindikationen indiziert.

Vor Therapiebeginn muss eine genaue und präzise individuelle Evaluation hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Profiles erfolgen. Die Substitution von GH erfolgt durch eine tägliche abendliche subkutane Selbstinjektion. Die empfohlene Dosis zu Beginn der Therapie im Erwachsenenalter ist 0,15-0,30 mg/Tag. Aufgrund der Klinik und des IGF-1-Spiegels erfolgt eine graduelle Dosisanpassung in monatlichen Intervallen entsprechend den Leitlinien [14]. In der Regel ist innerhalb des ersten Behandlungsjahres die Dosisfindung abgeschlossen. Die Erhaltungsdosis schwankt interindividuell und liegt im Erwachsenenalter in der Regel nicht über 1,0 mg/Tag [15]. Die IGF-1-Werte sollten im mittleren bis oberen Normbereich des alters- und geschlechtsspezifischen IGF-1-Referenzbereichs liegen.

Die Zulassung der GH-Substitution im Erwachsenenalter basierte auf kontrollierten Studien mit einer Laufzeit von 1 bis 1,5 Jahren [16,17]. Da die Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der GH-Substitution auf einer begrenzten Behandlungsperiode basierten, wurden nach Zulassung des Medikamentes Anwendungsbeobachtungen wie die Pfizer International Metabolic Survey (KIMS; initial Kabi International Metabolic Study) zur Erfassung von Langzeitdaten gestartet.

In zahlreichen Publikationen wurde unter einer GH-Substitution eine Verbesserung der Körperzusammensetzung und Fitness [18-20], des Lipidprofils [19,21], die Abnahme des atherogenen Risikos und der erhöhten Herz-Kreislauf-Sterblichkeit [22,23], die Stimulation des Knochenstoffwechsels mit Zunahme der Knochendichte [19,24,25] sowie eine relevante Verbesserung der Lebensqualität [20,26] bei geringen Nebenwirkungen beschrieben. Typische Nebenwirkungen einer zu hohen Substitutionsdosis sind Arthralgien, periphere Ödeme, das Ausbilden eines Karpaltunnelsyndroms, Parästhesien, Steifheit der Extremitäten, Myalgien, eine reduzierte Insulin-Sensitivität, Kopfschmerzen, Sehstörungen infolge eines Papillenödems, Übelkeit und Erbrechen [27]. Ein Anstieg des Karzinomrisikos und Rezidive der primär bestehenden Hypothalamus- oder Hypophysentumore wurden insbesondere im Kindesalter nicht berichtet. Kontraindikationen sind trotzdem bestehende maligne Tumorerkrankungen, eine proliferative diabetische Retinopathie oder akute kritische Erkrankungen. Obwohl viele Publikationen zur Substitutionstherapie bei Patienten mit einer somatotropen HVL-Insuffizienz vorliegen, gibt es nur wenige Langzeitdaten hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit.

Die vorliegende Arbeit soll anhand von Daten der KIMS-Anwendungsbeobachtung neue Erkenntnisse in Hinblick auf die Langzeitwirksamkeit und Verträglichkeit der GH-Substitution bringen.

2. METHODEN

2.1. KIMS

Die Anwendungsbeobachtung KIMS dient der Erfassung von Langzeitdaten, da placebokontrollierte prospektive Studien als unethisch zu betrachten sind. Die Studie ist für die Beurteilung der Wirksamkeit, der Sicherheit der Therapie und von Behandlungstrends an einem großen Patientenkollektiv in der klinischen Praxis nützlich und fördert den Erfahrungsaustausch zwischen den behandelnden Ärzten und führt schlussendlich zur Verbesserung der Versorgung der Patienten. Das Einverständnis der Patienten ist notwendig. Die Daten der in die KIMS-Datenbank eingeschlossenen Patienten, werden anonym verschlüsselt. Dazu gehören neben der Anamnese, klinischer Untersuchung, die regelmäßige Bestimmung von Laborparametern, die Erfassung der Lebensqualität mittels des AGHDA-Fragebogen (Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults) und die Erfassung von Nebenwirkungen.

2.2. Patienten

Für die vorliegende Arbeit wurden Daten von 440 (224 Männer, 216 Frauen) in KIMS eingeschlossenen Patienten mit einer somatotropen Insuffizienz herangezogen. Die Patienten waren zwischen 20 bis 49 Jahren alt. Die Auswertung erfolgte hinsichtlich Daten zum Studieneinschluss und Langzeitdaten (nach 4 bis 10 Jahre). Die mittlere Zeit zwischen der ersten und der letzten Untersuchung betragen $6,5 \pm 2,2$ Jahre bei Frauen und $6,7 \pm 2,2$ Jahre bei Männern. Die Therapie erfolgte mit GH entsprechend den geltenden Richtlinien durch den jeweiligen behandelnden Arzt. Das erste Jahr wurde für die Dosisfindung und der weitere Beobachtungszeitraum als Erhaltungsphase definiert.

Von den Patienten wurden IGF-1, der Nüchternblutzucker, das Gesamtcholesterin, Low-density lipoprotein Cholesterin (LDL-C), der Body-Mass-Index (BMI), der Taillenumfang (WC), der Hüftumfang (HC) und die Lebensqualität mittels des AGHDA-Fragebogens zu Studieneinschluss und im Follow-up erfasst. Der AGHDA ist ein interkultureller, krankheitsspezifischer, eindimensionaler und speziell auf die Bedürfnisse der Patienten mit GH-Mangel abgestimmter Fragebogen. Je höher der ermittelte Punktwert, desto schlechter die Lebensqualität. Darüber hinaus wurden Informationen zu den erfassten Nebenwirkungen erhoben. In den folgenden Auswertungen wurde sich auf die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen konzentriert.

2.3. Labormethoden

LDL-C wurden mittels der Friedewaldformel [28] berechnet. Dazu wurde Gesamtcholesterol und High-density lipoprotein Cholesterol (HDL-C) zentral im KIMS-Labor gemessen. Auch IGF-1 wurde zentral im KIMS-Labor gemessen [27,29,30]. Bis November 2002 wurde IGF-1 mit einem Radioimmunoassay (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, USA) bestimmt, anschließend mit einem Chemilumineszenz-Immunoassay (Nichols Advantage System, San Clemente, CA, USA). Die IGF-1-Werte werden für Alter und Geschlecht angepasst und als Standardabweichung (SD) ausgegeben. Der Blutzucker wurde jeweils vor Ort analysiert.

2.4. Statistische Methoden

Um die Änderungen in den IGF-1 Werten bzw. in anderen abhängigen Variablen zu schätzen, wurden gemischte lineare Regressionsmodelle (englisch: „linear mixed models“) verwendet. Gemischte lineare Regressionsmodelle ermöglichen die Einbeziehung aller verfügbaren Datensätze, d.h. aufgrund einzelner fehlender Werte bei der abhängigen Variable muss ein Datensatz nicht aus der Analyse ausgeschlossen werden. Darin liegt ein Vorteil gegenüber konventionellen linearen Regressionsmodellen.

Voraussetzung der gemischten linearen Modelle ist, dass die fehlenden Werte die sogenannte „Missing at Random“ (MAR) Annahme erfüllen. Diese Annahme ist erfüllt, wenn das Auftreten eines fehlenden Wertes nicht vom Wert der in Frage stehenden Variablen abhängt. In Längsschnittanalysen ist davon auszugehen, dass fehlende Werte, die zwischen Anfang und Ende der Studie auftreten, die MAR erfüllen [31]. In zusätzlichen Analysen wurde überprüft, ob die MAR-Annahme auch für die fehlenden Werte zu Beginn der Studie aufrechterhalten werden konnte. Dies war möglich, da sich die Charakteristika der Patienten ohne IGF-1-Messung bei Studienbeginn nicht von den Charakteristika der Patienten mit vorhandener IGF-1-Messung unterschieden.

Für die Dosisfindungs- und Erhaltungsphase wurden Anstiege für die Änderungen in den abhängigen Variablen nach Singer et al. [32] modelliert, d.h. es wurden unterschiedliche Anstiege für die Dosisfindungsphase und die Erhaltungsphase ermöglicht. Dafür wurden Variablen für die Zeit und die Zeit nach einem Jahr als feste Effekte verwendet. Als feste Effekte wurden weiterhin das Alter zu Beginn der Studie und die Konstante in das Modell aufgenommen. Um die Veränderung in der Erhaltungsphase einzuschätzen, wurden die

entsprechenden Linearkombinationen berechnet. Zur Berechnung der gemischten linearen Modelle wurde die GLLAMM-Prozedur [33] von STATA / MP-Software, Version 10.1 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA) verwendet. Die Voraussetzungen der Modelle wurden analytisch und graphisch untersucht. Sie trafen auf alle Modelle mit Ausnahme des AGHDA-Modells zu. Deshalb wurde für AGHDA als alternatives Modell die Negativ-Binomial-Regression durchgeführt. Die Negativ-Binomial-Regression bestätigte die Ergebnisse der gemischten linearen Modelle.

3. ERGEBNISSE

3.1. Patientenkollektiv

Die Genese des GH-Mangels wurde bei Studieneinschluss erfasst. 92 Patienten hatten ein hormoninaktives Hypophysenadenom (20,9%), 85 ein hormonesezernierendes Adenom (19,3%), 82 ein Kraniopharyngeom (18,6%), 70 einen angeborenen oder idiopathischen GH-Mangel (15,9 %), 25 ein Schädel-Hirn-Trauma (5,7%), 18 einen Tumor nahe der Hypophyse oder des Hypothalamus (4,1%), 14 Frauen (3,2%) hatten ein Sheehan-Syndrom. Die Mehrheit der hormonesezernierenden Adenome waren Prolaktinome (n = 46; 10,5%) oder ACTH produzierende Adenome (n = 29; 6,6%). 139 Patienten waren im Kindesalter (CO) erkrankt (52 Frauen und 87 Männer). Die meisten Patienten erhielten zusätzliche Hormonsubstitutionstherapien. In 67,1% der Fälle lag eine adrenokortikotrope Insuffizienz vor. 74,5% erhielten eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen, 68,4% eine Therapie mit Sexualhormonen und an einem Diabetes insipidus litten 32,7% der Patienten.

3.2. Wachstumshormondosis

Die GH-Dosis stieg während der Dosisfindungsphase an und blieb in der Erhaltungsphase nahezu konstant. Die mittlere GH-Dosis betrug am Ende der Dosisfindungsphase bei Frauen 0,43 mg/Tag und 0,40 mg/Tag bei Männern. Die mittlere GH-Dosis über alle Jahre betrug 0,41 mg/Tag bei Frauen und 0,37 mg/Tag bei den Männern. In der Erhaltungsphase erhielten Frauen eine signifikant ($p = 0,025$) höhere Dosis.

3.3. IGF-1

Für Frauen waren die beobachteten mittleren IGF-1-Wert zu Studieneinschluss 114,6 ng/ml (95% CI: 96,9 bis 132,3) und erhöhte sich auf 187,6 ng/ml (95% CI: 167,7-207,4) am Ende der Dosisfindungsphase ($p < 0,001$). Die entsprechenden Werte für Männer waren 144,3 ng/ml (95% CI: 121,0-167,6) und 248,0 ng/ml (95% CI: 223,7-272,3) ($p < 0,001$). Der Anstieg war bei den Männern (90,6 ng/ml, 95% CI: 67,2-114,0) signifikant ($p = 0,029$) stärker als bei den Frauen (62,7 ng/ml, 95% CI: 45,7-79,6). Ein standardisierter IGF-1-Wert von Null wurde von den Männern am Ende der Dosisfindungsphase vollständig erreicht (0,2, 95% CI: -0,3-0,7; Grundlinie: -1,9, 95% CI: -2,5- -1,4, $p < 0,001$). Ein

standardisierter IGF-1-Wert von Null wurde von den Frauen mit einer geringen Abweichung nicht vollständig erreicht (-0,6, 95% CI: -0,9- -0,2; Grundlinie: -2,4, 95% CI: -2,8- -1,9, $p < 0,001$). Der Nulllevel entspricht den Werten der Normalbevölkerung. Eine Änderung des standardisierten IGF-1 während der Erhaltungsphase ist bei den Frauen nicht aufgetreten (0,0006; 95% CI: -0,04-0,04; $p = 0,978$), bei den Männern war ein leichter Abfall zu verzeichnen (-0,06, 95% CI: -0,11- -0,01, $p = 0,014$). Bei den IGF-1-Werten konnte eine jährliche Abnahme von 9,4 ng/ml (95% CI: 6,9-11,9) für die Frauen und von 13,6 ng/ml (95% CI: 10,3-16,8) für die Männern beobachtet werden. Dieser Geschlechtsunterschied war statistisch signifikant ($p = 0,014$).

3.4. Lebensqualität

Für Frauen betrug die mit dem AGHDA ermittelte mittlere Lebensqualität bei der Erstuntersuchung 8,1 (95% CI: 6,8-9,4) und sank auf 6,2 Punkte (95% CI: 4,6-7,7) am Ende des ersten Behandlungsjahres ($p < 0,001$). Auch bei den Männern verbesserte sich die Lebensqualität signifikant ($p < 0,001$) von 7,9 (95% CI: 6,7-9,1) auf 5,6 (95% CI: 4,0-7,3). Während des weiteren Beobachtungszeitraumes waren die jährlichen Verbesserungen im AGHDA marginal, aber die verbesserte Lebensqualität war weiterhin nachweisbar und verschlechterte sich nicht wieder. Dies galt gleichermaßen für Patienten mit CO und AO. Bei der Betrachtung über zehn Jahre fiel auf, dass Patienten mit Erkrankungsbeginn in der Kindheit eine bessere Lebensqualität als Patienten mit AO angaben.

3.5. Anthropometrie

Der BMI der Frauen betrug 27,9 kg/m² (95% CI: 26,9-28,8) bei der Erstuntersuchung und 28,4 kg/m² (95% CI: 27,3-29,5) am Ende des ersten Beobachtungsjahres ($p = 0,556$), bei den Männern 27,1 kg/m² (95% CI: 26,4-27,9) und 26,9 kg/m² (95% CI: 26,1-27,7) ($p = 0,019$). Im weiteren Beobachtungszeitraum stieg bei Frauen und Männern der BMI signifikant (Frauen: 0,28 kg / m², 95% CI: 0,19-0,37, $p < 0,001$; Männer: 0,24 kg / m², 95% CI: 0,18-0,31, $p < 0,001$). Gleiches zeigte sich bei beiden Geschlechtern für WC und HC.

3.6. Metabolische Parameter

Der Nüchternblutzucker von Frauen lag bei 81,4 mg/dl (95% CI: 78,2-84,5) bei der Erstuntersuchung und 85,2 mg/dl (95% CI: 82,0-88,4) am Ende der Dosisfindung Phase (p

= 0,166). Die entsprechenden Werte für Männer lagen bei 80,0 mg/dl (95% CI: 74,2-85,8) und 81,7 mg/dl (95% CI: 77,6-85,7), ($p = 0,766$). Im weiteren Beobachtungszeitraum traten keine Veränderung mehr auf. Der Cholesterinspiegel der Frauen lag zu Studienbeginn bei 5,7 mg/dl (95% CI: 5,5-6,0) und blieb unverändert bei 5,7 mg/dl (95% CI: 5,4-6,0) am Ende des ersten Jahres. Die entsprechenden Werte der Männer waren 5,8 mg/dl (95% CI: 5,5-6,0) und 5,6 mg/dl (95% CI: 5,2-5,9). Diese sowie die Veränderungen im Beobachtungsverlauf waren statistisch nicht signifikant. Das LDL-C der Frauen lag bei 3,4 mg/dl (95% CI: 3,1-3,7) bei der Erstuntersuchung und bei 3,3 mg/dl (95% CI: 3,0-3,5) am Ende der Dosisfindungsphase. Die entsprechenden Werte für Männer bei 3,6 mg / dl (95% CI: 3,3-3,8) und 3,5 mg/dl (95% CI: 3,2-3,8). Diese Veränderungen und auch die Veränderungen im Beobachtungsverlauf waren statistisch nicht signifikant.

3.7. Nebenwirkungen

Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen wurden die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen untersucht. Insgesamt war die Anzahl dieser Nebenwirkungen mit $n = 40$ gering. Die Patienten berichteten von Depressionen ($n = 7$; 1,6%), Kopfschmerzen ($n = 4$; 0,9%) sowie Gelenk- und Muskelschmerzen ($n = 4$; 0,9%). Bei einem Patienten (0,2%) trat ein Karpaltunnelsyndrom auf. Ein Rezidiv des vorbenannten Tumors an der Hypophyse oder zentralen Nervensystems wurde bei sechs (1,4%) Patienten beobachtet. Ein Rezidiv anderer Neoplasien wurde bei 11 (2,5%) Patienten berichtet. Sechs Patienten (1,4%) entwickelten einen Diabetes mellitus während der Behandlungszeit.

4. DISKUSSION

In den letzten Jahren erschienen seit der Verfügbarkeit des gentechnisch hergestellten humanen GH eine Fülle von Publikationen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit der Substitutionstherapie. Da langfristige prospektive Studien mit Kontrollgruppen im Falle der GH-Substitution als unethisch anzusehen sind, bleibt nur die Auswertung der Daten von Anwendungsbeobachtungen, wie der KIMS-Studie. Die vorliegende Arbeit konnte anhand von Daten von 440 deutschen Erwachsenen der KIMS-Studie (20 - 49 Jahren), die an einer somatotropen Insuffizienz leiden, Langzeitanalysen zur Wirksamkeit und Sicherheit der Substitutionstherapie durchführen.

In der untersuchten Studienpopulation konnte eine Normalisierung der IGF-1-Werte am Ende der Dosisfindungsphase und standardisierte IGF-1-Werte entsprechend der Normalbevölkerung am Ende der Erhaltungsphase gezeigt werden. Darüber hinaus konnte eine anhaltende Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Die im Verlauf beobachtete jährliche Abnahme der IGF-1-Werte entspricht dem Verlauf der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereiche [34-36]. Bei den Männern fand ein stärkerer Anstieg von IGF-1 in der Dosisfindungsphase statt. Dies bedeutet, dass Männer hinsichtlich des IGF-1 besser auf die GH-Substitution ansprachen als Frauen. In der Erhaltungsphase konnten die Frauen das SD-IGF-1 der Normalbevölkerung nicht wie die Männer vollständig erreichen. Bisher ist bekannt, dass vor allem mit Geschlechtshormonen behandelte Frauen häufig höhere Dosen GH benötigen um vergleichbare IGF-1-Werte zu erreichen als männliche Patienten [37,38]. Ein hoher Prozentsatz der hier untersuchten Patientinnen erhielt eine Substitution mit Geschlechtshormonen sowie höhere GH-Dosen. Ein Antagonismus zwischen Östrogenen und GH und eine Synergie zwischen Androgenen und GH wird angenommen [39].

Zu Studienbeginn spiegeln die AGHDA-Werte der Patienten eine mild bis schwer beeinträchtigte Lebensqualität [27,40] wider. Im Einklang mit früheren Studien konnte bei allen Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität innerhalb des ersten Behandlungsjahres [26,34,41] sowie eine langfristige Verbesserung der Lebensqualität [9,20,36,42-45] nachgewiesen werden. Insgesamt nähert sich die Lebensqualität, wie bei Moock et al. [46] aufgeführt, der der gesunden Allgemeinbevölkerung an. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen [26,41,44] konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede

im AGHDA und in der Rate der Verbesserung gefunden werden. Die Lebensqualität von Patienten mit CO und AO verbesserte sich gleichermaßen. Dass Patienten mit CO eher eine bessere Lebensqualität als AO angaben, erklärt sich vielleicht daraus, dass Patienten mit Erkrankungsbeginn in der Kindheit keinen anderen Status erlebt haben.

Im Gegensatz zu vielen veröffentlichten Studien [18,20,42,47-51], zeigten sich in der hier vorgelegten Arbeit keine positiven Einflüsse der GH-Therapie auf anthropometrische und metabolische Faktoren. Stattdessen zeigte sich eine signifikante Zunahme des BMI, der WC und HC. Ich postuliere daher, dass der beobachtete Anstieg im Einklang mit den Änderungen aufgrund der normalen Alterung [51,52] steht. In Übereinstimmung mit Chrisoulidou et al. [53] zeigten die Daten, dass eine langfristige GH-Substitutionstherapie nicht zu einer Verbesserung des Lipidstoffwechsels führt. Mögliche Gründe für die Unterschiede können sein, dass die berichteten meist marginalen Verbesserungen nur eine kurzfristige Wirkung der GH-Therapie [5,19,21,47,49] darstellten, oder durch sehr hohe GH-Dosen erreicht wurden [35,54].

In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen [22,27,42,49,53] konnte keine signifikante Erhöhung der Nüchternblutzuckerkonzentration während der Behandlungszeit gefunden werden. Insgesamt wurden nur sechs neue Fälle von Diabetes mellitus diagnostiziert. Diese Befunde werden durch frühere Ergebnisse bestätigt [23,55,56].

In der untersuchten Studienpopulation konnte eine geringe Anzahl an Nebenwirkungen beobachtet werden. Daher ist die GH-Therapie als sicher einzuschätzen. Allerdings ist die Erfassung der Nebenwirkungen nicht der Qualitätskontrolle einer randomisierten Studie unterworfen, was zu einer Fehlinterpretation geführt haben könnte.

5. ZUSAMMENFASSUNG und AUSBLICK

Die hier dargestellten Auswertungen der KIMS-Datenbank Deutschland zeigen, dass eine langjährige GH-Substitution bei Erwachsenen zu einer anhaltenden Verbesserung der Lebensqualität führt. Die zuvor in randomisiert kontrollierten Studien oder in kürzeren Anwendungsbeobachtungsstudien beobachteten Effekte auf die Verbesserung der Körperzusammensetzung bzw. den Glukose- oder Lipidstoffwechsel konnten im Langzeitverlauf nicht bestätigt werden. Dieses Ergebnis unterstreicht die zentrale Bedeutung der Lebensqualität als Therapieziel und des AGHDA-Fragebogens als Instrument zum Monitoring der GH-Substitutionstherapie. In Großbritannien wird nach den NICE-Kriterien der AGHDA als Entscheidungskriterium für eine Substitutionstherapie bereits genutzt. Nach Etablierung von normativen Daten für Deutschland könnte die mittels AGHDA gemessene Lebensqualität einen geeigneten Indikator für eine Substitutionsbedürftigkeit darstellen und sollte durch weitere Studien geprüft werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Stalla GK. Hormone des Hypophysenvorderlappens. Uni-Med-Science Therapieleitfaden Hypophysenerkrankungen. Uni-Med Verlag AG; Bremen 2004; 18-27.
2. Friedrich N, Alte D, Völzke H, Spilcke-Liss E, Ludemann J, Lerch MM, Kohlmann T, Nauck M, Wallaschofski H. Reference ranges of serum IGF-1 and IGFBP-3 levels in a general adult population: results of the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Growth Horm IGF Res* 2008;18:228-37.
3. Beshyah SA, Freemantle C, Thomas E, Rutherford O, Page B, Murphy M, Johnston DG. Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:179-89.
4. Beshyah SA, Johnston DG. Cardiovascular disease and risk factors in adults with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:1-15.
5. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-8.
6. Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sonksen PH. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. II. Effects on exercise performance. *J Appl Physiol* 1991;70:695-700.
7. Wüster C, Slenczka E, Ziegler R. [Increased prevalence of osteoporosis and arteriosclerosis in conventionally substituted anterior pituitary insufficiency: need for additional growth hormone substitution?]. *Klin Wochenschr* 1991;69:769-73.
8. Christ ER, Wierzbicki AS, Cummings MH, Umpleby AM, Russell-Jones DL. Dynamics of lipoprotein metabolism in adult growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest* 1999;22:16-21.
9. McGauley GA, Cuneo RC, Salomon F, Sonksen PH. Psychological well-being before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. *Horm Res* 1990;33 Suppl 4:52-4.
10. Rosen T, Wiren L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:111-6.

11. Bulow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordstrom CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:75-81.
12. Erfurth EM, Bulow B, Hagmar LE. Is vascular mortality increased in hypopituitarism? *Pituitary* 2000;3:77-81.
13. Rosen T, Wilhelmssen L, Bengtsson BA. Altered lipid pattern explains increased cardiovascular mortality in hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:525-6.
14. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, Stephens PA. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1621-34.
15. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing gh therapy in adults and children. *Endocr Rev* 2001;22:425-50.
16. Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, Hilsted J, Bengtsson BA, Strasburger CJ. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:82-8.
17. Mardh G, Lundin K, Borg G, Jonsson B, Lindeberg A. Growth hormone replacement therapy in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: combined data from 12 European placebo-controlled clinical trials. *Endocrinol Metab* 1994;1 (Suppl A):43-9.
18. Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sonksen PH. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. I. Effects on muscle mass and strength. *J Appl Physiol* 1991;70:688-94.
19. Götherström G, Svensson J, Koranyi J, Alpsten M, Bosaeus I, Bengtsson B, Johannsson G. 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;86:4657-65.
20. Wallymahmed ME, Foy P, Shaw D, Hutcheon R, Edwards RH, MacFarlane IA. Quality of life, body composition and muscle strength in adult growth hormone

deficiency: the influence of growth hormone replacement therapy for up to 3 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:439-46.

21. al-Shoumer KA, Gray R, Anyaoku V, Hughes C, Beshyah S, Richmond W, Johnston DG. Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on glucose homeostasis, insulin secretion and lipid metabolism in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:795-802.
22. Colao A, Di Somma C, Spiezia S, Savastano S, Rota F, Savanelli MC, Lombardi G. Growth hormone treatment on atherosclerosis: results of a 5-year open, prospective, controlled study in male patients with severe growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3416-24.
23. Holmer H, Svensson J, Rylander L, Johannsson G, Rosen T, Bengtsson BA, Thoren M, Hoybye C, Degerblad M, Brammert M, Hagg E, Eden Engstrom B, Ekman B, Norrving B, Hagmar L, Erfurth EM. Nonfatal stroke, cardiac disease, and diabetes mellitus in hypopituitary patients on hormone replacement including growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3560-7.
24. Baum HB, Biller BM, Finkelstein JS, Cannistraro KB, Oppenheim DS, Schoenfeld DA, Michel TH, Wittink H, Klibanski A. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:883-90.
25. Johannsson G, Rosen T, Bosaeus I, Sjostrom L, Bengtsson BA. Two years of growth hormone (GH) treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2865-73.
26. Svensson J, Mattsson A, Rosen T, Wiren L, Johannsson G, Bengtsson BA, Koltowska Haggstrom M. Three-years of growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient adults: effects on quality of life, patient-reported outcomes and healthcare consumption. *Growth Horm IGF Res* 2004;14:207-15.
27. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P, Wuster C. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:703-13.

28. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
29. Lie RF, Schmitz JM, Pierre KJ, Gochman N. Cholesterol oxidase-based determination, by continuous-flow analysis, of total and free cholesterol in serum. *Clin Chem* 1976;22:1627-30.
30. Lopes-Virella MF, Stone P, Ellis S, Colwell JA. Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods. *Clin Chem* 1977;23:882-4.
31. Hedeker D, Gibbons RD. Application of Random-Effects Pattern-Mixture Models for Missing Data in Longitudinal Studies. *Psychological Methods* 1997;2:64-78.
32. Singer JD, Willett JB. *Applied Longitudinal Data Analysis: Modeling Change and Event Occurrence*. New York: Oxford University Press; 2003.
33. Rabe-Hesketh S, Skrondal A, Pickles A. *GLLAMM Manual*. U. C. Berkeley Division of Biostatistics Working Paper Series -Berkeley Electronic Press; University of California, Berkeley 2004.
34. Mukherjee A, Tolhurst-Cleaver S, Ryder WD, Smethurst L, Shalet SM. The characteristics of quality of life impairment in adult growth hormone (GH)-deficient survivors of cancer and their response to GH replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1542-9.
35. van der Klaauw AA, Romijn JA, Biermasz NR, Smit JW, van Doorn J, Dekkers OM, Roelfsema F, Pereira AM. Sustained effects of recombinant GH replacement after 7 years of treatment in adults with GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2006;155:701-8.
36. Verhelst J, Abs R, Vandeweghe M, Mockel J, Legros JJ, Copinschi G, Mahler C, Velkeniers B, Vanhaelst L, Van Aelst A, De Rijdt D, Stevenaert A, Beckers A. Two years of replacement therapy in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:485-94.
37. Burman P, Johansson AG, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson FA. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:550-5.
38. Svensson J, Finer N, Bouloux P, Bevan J, Jonsson B, Mattsson AF, Lundberg M, Harris PE, Koltowska-Haggstrom M, Monson JP. Growth hormone (GH) replacement therapy in GH deficient adults: predictors of one-year metabolic and clinical response. *Growth Horm IGF Res* 2007;17:67-76.

39. Meinhardt UJ, Ho KK. Modulation of growth hormone action by sex steroids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:413-22.
40. McKenna SP, Doward LC, Alonso J, Kohlmann T, Niero M, Prieto L, Wiren L. The QoL-AGHDA: an instrument for the assessment of quality of life in adults with growth hormone deficiency. *Qual Life Res* 1999;8:373-83.
41. Koltowska-Hägström M, Mattsson AF, Monson JP, Kind P, Badia X, Casanueva FF, Busschbach J, Koppeschaar HP, Johannsson G. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? *Eur J Endocrinol* 2006;155:109-19.
42. Gibney J, Wallace JD, Spinks T, Schnorr L, Ranicar A, Cuneo RC, Lockhart S, Burnand KG, Salomon F, Sonksen PH, Russell-Jones D. The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2596-602.
43. Gilchrist FJ, Murray RD, Shalet SM. The effect of long-term untreated growth hormone deficiency (GHD) and 9 years of GH replacement on the quality of life (QoL) of GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:363-70.
44. Rosilio M, Blum WF, Edwards DJ, Shavrikova EP, Valle D, Lamberts SW, Erfurth EM, Webb SM, Ross RJ, Chihara K, Henrich G, Herschbach P, Attanasio AF. Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H). *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1684-93.
45. Wiren L, Bengtsson BA, Johannsson G. Beneficial effects of long-term GH replacement therapy on quality of life in adults with GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:613-20.
46. Moock J, Albrecht C, Friedrich N, Volzke H, Nauck M, Koltowska-Haggstrom M, Kohlmann T, Wallaschofski H. Health-related quality of life and IGF-1 in GH-deficient adult patients on GH replacement therapy: analysis of the German KIMS data and the Study of Health in Pomerania. *Eur J Endocrinol* 2009;160:17-24.
47. Attanasio AF, Bates PC, Ho KK, Webb SM, Ross RJ, Strasburger CJ, Bouillon R, Crowe B, Selander K, Valle D, Lamberts SW. Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status--3-year results from the HypoCCS Database. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1600-6.

48. Beshyah SA, Freemantle C, Thomas E, Johnston DG. Comparison of measurements of body composition by total body potassium, bioimpedance analysis, and dual-energy X-ray absorptiometry in hypopituitary adults before and during growth hormone treatment. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1186-94.
49. Franco C, Johannsson G, Bengtsson BA, Svensson J. Baseline characteristics and effects of growth hormone therapy over two years in younger and elderly adults with adult onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4408-14.
50. Jorgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, Jorgensen J, Ingemann-Hansen T, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1989;1:1221-5.
51. Svensson J, Fowelin J, Landin K, Bengtsson BA, Johansson JO. Effects of seven years of GH-replacement therapy on insulin sensitivity in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2121-7.
52. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997;278:419-24.
53. Chrisoulidou A, Beshyah SA, Rutherford O, Spinks TJ, Mayet J, Kyd P, Anyaoku V, Haida A, Ariff B, Murphy M, Thomas E, Robinson S, Foale R, Johnston DG. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3762-9.
54. Götherström G, Bengtsson BA, Bosaeus I, Johannsson G, Svensson J. A 10-year, prospective study of the metabolic effects of growth hormone replacement in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1442-5.
55. Bengtsson BA, Abs R, Feldt-Rasmussen U, Goth M, Monson JP, Thunander M, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A, Wilton P. The risk of diabetes mellitus in hypopituitary patients on growth hormone substitution. *Growth Horm IGF Res* 2002;12:302-3.
56. Svensson J, Bengtsson BA. Safety aspects of GH replacement. *Eur J Endocrinol* 2009;161 Suppl 1:S65-74.

7. ANHANG

7.1. Wissenschaftliche Publikation

Spielhagen C, Schwahn C, Möller K, Friedrich N, Kohlmann T, Mooock J, Kołtowska-Hägström M, Nauck M, Buchfelder M, Wallaschofski H.

The benefit of long-term growth hormone (GH) replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency: results of the German KIMS database.

Growth Horm IGF Res. 2011 Feb; 21(1):1-10.

7.2. Publikationsverzeichnis

- Beyersdorf S, **Albrecht C**, Wallaschofski H. Differential Diagnosis - Syndrome of inappropriate ADH-Secretion (SIADH) versus Cerebral Salt-Wasting Syndrome (CWS). *Laboratoriumsmedizin*. 2008 Jan;32(1):19–25.
- **Albrecht C**, Steveling A, Wallaschofski H. The diagnostic value of thyrotropin receptor antibody measurement. *Laboratoriumsmedizin* 2008 Jan;32(1):16–18.
- Moock J, Albrecht C, Friedrich N, Völzke H, Nauck M, Koltowska-Haggström M, Kohlmann T, Wallaschofski H. Health-related quality of life and IGF-1 in GH-deficient adult patients on GH replacement therapy: analysis of the German KIMS data and the Study of Health in Pomerania. *Eur J Endocrinol*.2009 Jan;160(1):17-24.
- **Spielhagen C**, Stier A, Hegenscheid K, Vogelgesang S, Lerch MM, Wallaschofski H. Rare cause of hypercalcemia. *Internist (Berl)*.2009 Mar;50(3):361-7.
- **Spielhagen C**, Schwahn C, Möller K, Friedrich N, Kohlmann T, Moock J, Koltowska-Haggström M, Nauck M, Buchfelder M, Wallaschofski H. The benefit of long-term growth hormone (GH) replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency: results of the German KIMS database. *Growth Horm IGF Res*. 2011 Feb;21(1):1-10.
- Haring R, **Spielhagen C**, Nauck M. Challenges in the measurement of serum testosterone concentrations as a biomarker of men`s health. *Laboratoriumsmedizin* (online veröffentlicht 2011 May).
- Friedrich N, Schneider HJ, **Spielhagen C**, Markus MRP, Haring R, Grabe HJ, Buchfelder M, Wallaschofski H, Nauck M. The association of serum prolactin

concentration with inflammatory biomarkers – cross-sectional findings from the population-based Study of Health in Pomerania. Clin Endocrinology (accepted).

7.3. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Greifswald, den

Christin Spielhagen

7.4. Lebenslauf

Entfernt

7.5. Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. H. Wallaschofski für die Vergabe des Publikationsthemas, die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die damit verbundene spannende Weiterbildung im Fachgebiet der Endokrinologie. Ich danke ihm und Prof. Dr. med. M. Nauck für Ihre anhaltende Unterstützung zur Fertigstellung der Arbeit. Ich bedanke mich bei Dr. rer. med. Ch. Schwahn für die Erstellung der Statistik und bei PD Dr. rer. med. N. Friedrich für Ihre Korrekturen. Ich danke den Koautoren für die Zusammenarbeit im Rahmen der Publikation. Ich bedanke mich bei KIMS sowie den teilnehmenden Patienten, ohne die mir die Daten nicht zur Verfügung gestellt hätten werden können. Ich danke vielmals meinen Eltern und meinem Ehemann für Ihre liebevolle Unterstützung auf meinem beruflichen Werdegang.