



Technische Universität München
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. Bernhard Meyer)

**Zirkadiane Rhythmik
von Hypophysenvorderlappenhormonen
beim intensivmedizinischen Patienten**

Henriette Beyer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Jens Gempt
2. Priv.-Doz. Dr. Stefan Schaller

Die Dissertation wurde am 06.02.2019 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.07.2019 angenommen.

Für meine Familie.

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis	I
II.	Abbildungsverzeichnis	III
III.	Tabellenverzeichnis	IV
IV.	Abkürzungsverzeichnis	V
1.	Einleitung	7
2.	Allgemeiner Teil	8
2.1.	Zirkadiane Rhythmik	8
2.2.	Anatomie & Physiologie der Hypophyse	9
2.3.	Liquorsystem	18
2.4.	Pathologie	23
3.	Material & Methoden	25
3.1.	Patientenkollektiv	25
3.2.	Auswahl und Aufklärung	25
3.3.	Probengewinnung	26
3.4.	Datenmanagement	26
3.5.	Methoden	26
4.	Ergebnisse	30
4.1.	Signifikanz der Schwankungen	41
4.2.	Korrelation	43
5.	Diskussion	45
5.1.	Blut	45
5.2.	Liquor	50
5.3.	Korrelation von Blut- und Liquorkonzentrationen	52
5.4.	Limitationen	53
6.	Zusammenfassung	55
V.	Literaturverzeichnis	LVI
VI.	Anhang: Patientendaten	LXIV

VII. Eidesstattliche Erklärung LXVI

VIII. Danksagung LXVII

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Lage der Hypophyse (Gilroy, 2019a).....	9
Abbildung 2 - Grundlagen Feedbackmechanismus (Becker, 2001, p. 50) ...	13
Abbildung 3 - GH-Rhythmus, männlich (Winer et al., 1990).....	17
Abbildung 4 - GH-Rhythmus, weiblich (Winer et al., 1990)	17
Abbildung 5 - Liquorräume (Gilroy, 2019b).....	19
Abbildung 6 - Lokalisation von intrakraniellen Aneurysmen (Brisman et al., 2006).....	24
Abbildung 7 - Konzentrationen Blut und Liquor ACTH	30
Abbildung 8 - Konzentrationen Blut und Liquor Kortisol	32
Abbildung 9 - Konzentrationen Blut und Liquor TSH	33
Abbildung 10 - Konzentrationen Blut und Liquor IGF-1	34
Abbildung 11 - Rhythmik ACTH Blut Übersicht	35
Abbildung 12 - Rhythmik vorhanden ACTH Blut.....	35
Abbildung 13 - Rhythmik Kortisol Blut Übersicht	36
Abbildung 14 - Rhythmik vorhanden Kortisol Blut	36
Abbildung 15 - Rhythmik Kortisol Liquor Übersicht	37
Abbildung 16 - Rhythmik vorhanden Kortisol Liquor.....	37
Abbildung 17 - Rhythmik TSH Blut Übersicht.....	38
Abbildung 18 - Rhythmik vorhanden TSH Blut	38
Abbildung 19 - Rhythmik TSH Liquor Übersicht	39
Abbildung 20 - Rhythmik vorhanden TSH Liquor	39
Abbildung 21 - Rhythmik IGF-1 Blut Übersicht.....	40
Abbildung 22 - Rhythmik IGF-1 Liquor Übersicht	40
Abbildung 23 - Boxplots Rhythmik mit Signifikanz.....	42
Abbildung 24 - Korrelation ACTH	43
Abbildung 25 - Korrelation IGF-1	43
Abbildung 26 - Korrelation Kortisol	44
Abbildung 27 - Korrelation TSH	44
Abbildung 28 - Rhythmik mit erweiterter Definition.....	47
Abbildung 29 - Rhythmik vorhanden mit erweiterter Definition.....	47
Abbildung 30 - IGF-1 Rhythmik nach Haus et al. (2001).....	49
Abbildung 31 - IGF-1 Rhythmik nach Stratakis et al. (1996)	49
Abbildung 32 - Rhythmik IGF-1 Blut Übersicht nach erweiterter Definition ..	49

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Übersicht Messmethoden	27
Tabelle 2 - Friedman-Test p-Werte.....	41
Tabelle 3 - p-Werte der posthoc-Analyse	41
Tabelle 4 - Korrelationskoeffizienten und p-Werte.....	44

IV. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AVP	Arginin-Vasopressin
ATP	Adenosintriphosphat
BHS	Blut-Hirn-Schranke
C	Celsius
cm	Zentimeter
CRF	Corticotropin-Releasing-Factor
dl	Deziliter
ECLIA	Elektro-Chemilumineszenz-Assay
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
et al.	et alii (=und andere)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GH	Growth-Hormone
GHRH	Growth-Hormone-Releasing-Hormone
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
HHL	Hypophysenhinterlappen
HPA	Hypothalamo-Pituitary-Axis
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF-1	Insulin-like-Growth-Factor-1
l	Liter
LH	Luteinisierendes Hormon
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
mRNA	messenger ribonucleic acid

mU	milli-U
n	Anzahl
Ncl	Nucleus
ng	Nanogramm
NNR	Nebennierenrinde
pg	Picogramm
PIH	Prolactin-Release-Inhibiting-Hormone
POMC	Pro-Opio-Melano-Cortin
PRF	Prolactin-Releasing-Factor
r	rho
SAB	Subarachnoidalblutung
TRH	Thyreotropin-Releasing-Factor
TSH	Thyroidea-Stimulierendes-Hormon
T3	Trijodthyronin
T4	Tetrajodthyronin
U	Einheit für Enzymaktivität
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Der menschliche Organismus ist ständig bemüht, ein Gleichgewicht zwischen Organen, Botenstoffen und Stoffwechselfvorgängen herzustellen. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Hypophyse, die durch ihre Hormone regulierend einwirkt. Eine Störung dieser Homöostase kann weitreichende Folgen haben.

In dieser Studie soll die zirkadiane Rhythmik von Hypophysenhormonen bei Intensivpatienten mit intrakranieller Pathologie untersucht werden. Zum einen sollen die Auswirkungen von Ereignissen wie intrakranielle Blutungen auf die bisher postulierte zirkadiane Rhythmik im Serum analysiert werden. Parallel zur Bestimmung der Blutkonzentrationen wurden außerdem Liquorkonzentrationen der Hormone gemessen, um den zeitlichen Verlauf in beiden Kompartimenten korrelieren und auf eine mögliche zirkadiane Rhythmik der Hormone im Liquor hin analysieren zu können.

Zunächst werden im allgemeinen Teil die Physiologie und relevante Pathologien erläutert. Nach einer Übersicht über Material und Methodik schließen sich die Resultate der Probenuntersuchungen an. Abschließend werden die Ergebnisse diskutiert.

2. Allgemeiner Teil

Für diese Studie sind Grundlagen in drei unterschiedlichen Themengebieten der Medizin von Bedeutung: Die Physiologie der zirkadianen Rhythmik im Allgemeinen, die relevanten Hormonachsen der Hypophyse und das Verständnis des Liquorsystems. Zur Unterstützung der Bewertung von Resultaten werden die bei Studienteilnehmern aufgetretenen Pathologien erläutert.

2.1. Zirkadiane Rhythmik

1969 definierte Franz Halberg erstmalig die „zirkadiane Rhythmik“ (Halberg, 1969). Dieser Begriff aus der Chronobiologie fasst die endogenen Rhythmen mit einer Periodenlänge von annähernd 24 Stunden zusammen. Die zirkadiane Rhythmik teilt sich wiederum auf in „ultradiane“ Rhythmen, kürzer als 24 Stunden, und „infradiane“ Rhythmen von mehr als 24 Stunden (Becker, 2001, p. 96).

1972 wurde ein wichtiger Beitrag für die wissenschaftliche Erforschung der zirkadianen Rhythmik durch Moore & Lenn (Moore & Lenn, 1972), Moore & Eichler (Moore & Eichler, 1972) und Stephan & Zucker (Stephan & Zucker, 1972) mit der Beschreibung des Nucleus suprachiasmaticus im Hypothalamus geleistet. Diese paarige Struktur im anterioren Hypothalamus wird seitdem als übergeordneter Taktgeber der endogenen zirkadianen Rhythmik des menschlichen Organismus gesehen. Die „innere Uhr“ synchronisiert die menschlichen (neuro-)endokrinen Systeme mit dem Schlaf-Wach-Rhythmus innerhalb von 24 Stunden.

Zu den anatomischen Korrelaten der zirkadianen Rhythmik gehört neben dem Nucleus suprachiasmaticus noch die Retina. Diese führt die visuellen Informationen, also hell oder dunkel, über den Tractus retinohypothalamicus dem Hypothalamus zu (Turek, 1998).

Für die Hormone des Hypophysenvorderlappens wurden ultradiane Schwankungen nachgewiesen (Becker, 2001, p. 60f.).

2.2. Anatomie & Physiologie der Hypophyse

Die Hypophyse übernimmt als endokrines Organ wichtige Funktionen. Sie ist in den Kreislauf zwischen Hypothalamus und Endorganen eingebunden und nimmt durch die Ausschüttung von Hormonen entscheidend Einfluss auf Wachstums-, Gewebeproliferations- und Stoffwechselfvorgänge des menschlichen Körpers. Von Geburt an unterstützt die Hypophyse das Längenwachstum der Knochen, die Organfunktion der Schilddrüse, der primären Geschlechtsorgane und der Nebennierenrinde. Sowohl Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel als auch Wasser- und Elektrolythaushalt basieren auf einer effizienten Zusammenarbeit von Hypothalamus und Hypophyse (Schünke et al., 2006).

Das 500-600 mg schwere Organ misst an der breitesten Stelle etwa 1,5 cm (Kannan, 1987, p. 4). Abbildung 1 zeigt die Lage der Hypophyse. Sie befindet sich rostral des Hirnstammes (Abbildung 1, a) an der Schädelbasis in der Fossa hypophysialis, welche zur Sella turcica des Os sphenoidale gehört (Aumüller et al., 2010, p. 859). Oberhalb der Hypophyse liegen das Chiasma opticum und der Hypothalamus (siehe Abbildung 1, b), mit welchem die Hypophyse (siehe Abbildung 1, c) über einen Stiel, das sogenannte „Infundibulum“ (siehe Abbildung 1, d) verbunden ist.

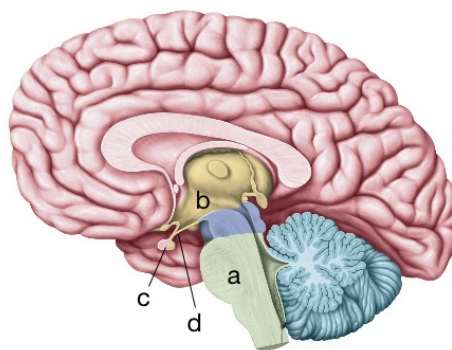


Abbildung 1 - Lage der Hypophyse (Gilroy, 2019a)

Die Hypophyse lässt sich sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch in einen Hypophysenvorderlappen (HVL) und einen Hypophysenhinterlappen (HHL) untergliedern. Der Vorderlappen, auch Adenohypophyse genannt, wird weiter in drei Teile unterteilt (Welsch, 2006): der Pars distalis, welcher die Hauptmasse mit den endokrinen Zellen ausmacht, der Pars tuberalis am Übergang zum Hypophysenstiel und der Pars intermedia an der Grenze zum Hinterlappen (Aumüller et al., 2010, p. 1147ff.). Das Infundibulum als Verbindung zwischen Hypothalamus und Hypophyse enthält die Blutversorgung mit einem Portalgefäßsystem für die Hormonproduktion im Vorderlappen und die Nervenfasern für die Hormonsekretion im Hinterlappen (Schünke et al., 2006).

Die Blutversorgung der Hypophyse wird von zwei Arterien gewährleistet. Die Neurohypophyse erhält Blut aus der Arteria hypophysialis inferior, einem Ast der Arteria carotis interna. Die Adenohypophyse wird von der Arteria hypophysialis superior (ebenfalls aus der Arteria carotis interna und zusätzlich aus der vorderen und hinteren Zerebralarterie) durchblutet und erhält über das oben erwähnte Portalgefäßsystem die stimulierenden und hemmenden Informationen aus dem Hypothalamus: In der Eminentia mediana, einem Teil des Infundibulums, sammelt ein erstes Kapillarnetzwerk die Hormone des Hypothalamus und gibt sie über ein zweites Kapillarnetzwerk weiter unten in der Adenohypophyse ab (Aumüller et al., 2010, p. 1147ff.).

Die mikroskopischen Unterschiede zwischen der Adeno- und Neurohypophyse ergeben sich aus den embryologischen Besonderheiten. Während sich die Neurohypophyse (HHL) aus dem Diencephalon hervorstülpt und dem Hypothalamus zugeordnet werden kann, geht die Adenohypophyse (HVL) aus einer Vorwölbung des Rachendachs hervor (Schünke et al., 2006).

Mit immunzytologischen Methoden und dem Lichtmikroskop lassen sich im HVL drei verschiedene Zelltypen anfärben. Den größten Teil bilden hierbei die azidophilen Zellen aus, zu denen die Wachstumshormon produzierenden somatotropen Zellen und die Prolaktin produzierenden laktotropen Zellen zählen. Die kortikotropen, thyreotropen und gonadotropen Zellen werden den basophilen Zellen zugeordnet und umfassen etwa ein Drittel der endokrinen Zellen der Adenohypophyse. Die kleinste Gruppe stellen die chromophoben, nicht anfärbbaren, Zellen dar, deren Funktion bis dato nicht geklärt ist (Welsch, 2006).

2.2.1. Hypothalamus und Hypophysenhormone

Unter der Kontrolle des Hypothalamus produziert und sezerniert die Hypophyse verschiedene Hormone. Die Nuclei paraventricularis und supraopticus produzieren Arginin-Vasopressin und Oxytocin. Über den Tractus hypothalamohypophysialis werden diese Hormone anschließend für die Sekretion in den HHL transportiert (Aumüller et al., 2010, p. 1147ff.). Während Oxytocin unter anderem die Kontraktionen des Uterus während der Geburt bewirkt, wirkt Arginin-Vasopressin vor allem an der Niere und der Gefäßmuskulatur (Welsch, 2006).

Für den HVL werden sogenannte „Releasing“- und „Release-Inhibiting-Hormone“ gebildet. Releasing-Hormone führen an ihrem Bestimmungsort vereinfacht ausgedrückt zu einer Freisetzung von weiteren Hormonen. Release-Inhibiting-Hormone hemmen die Ausschüttung der nachgeschalteten Hormone (Welsch, 2006).

Es gibt vier hypothalamische Releasing-Hormone: GHRH (Growth Hormone-Releasing Hormone), TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormone), CRH (Corticotropin-Releasing-Hormone) und GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormone). Die inhibierenden Faktoren des Hypothalamus sind Somatostatin und Dopamin (Becker, 2001, p. 91).

Diese Faktoren führen in den endokrinen Zellen der Hypophyse dann zu einer Ausschüttung der hypophysären Hormone. Im Vorderlappen unterscheidet man zwischen den Glykoproteinhormonen TSH (Thyroid-Stimulating Hormone), LH (Luteinizing Hormone) und FSH (Follicle-Stimulating-Hormone) und den Peptidhormonen GH (Growth-Hormone), Prolactin und den POMC-Derivaten (Pro-Opio-Melanocortin) ACTH (Adrenocorticotropic-Hormone), beta-Lipoprotein und beta-Endorphin (Kannan, 1987, p. 19).

Die Sekretion der Hypophyse wird nicht konstant durch die Releasing- oder Release-Inhibiting-Hormone angeregt. Die Hypophyse befindet sich grundsätzlich in einem sogenannten „basalen“ Zustand, welcher als Abwesenheit von stimulierenden oder hemmenden Einflüssen definiert ist (Kannan, 1987, p. 20). In diesem Zustand sezerniert die Hypophyse auch Hormone, allerdings in sehr viel geringerer Konzentration. Durch körperliche Aktivität oder Schlaf kann der Grundzustand der Hypophyse beeinflusst werden. Neben den hypothalamischen Hormonen kann der basale Status auch durch Neurotransmitter, das autonome Nervensystem oder den direkten Einfluss des jeweiligen Zielorgans „unterbrochen“ werden (Kannan, 1987, p. 20).

2.2.2. Regelkreis und Feedback-Mechanismus

Die Hormonausschüttung beider Drüsen funktioniert nach einem grundsätzlichen endokrinologischen Prinzip, dem sogenannten „Feedback-Mechanismus“. Definitionsgemäß ist ein Feedback ein „Vorgang innerhalb eines Systems, bei welchem das Produkt einer Aktion die Faktoren verändert, die zu diesem Produkt geführt haben“ (Becker, 2001, p. 50).

Die Veränderung der Faktoren kann entweder eine Stimulation („positives Feedback“) oder eine Hemmung des Vorgangs („negatives Feedback“) sein. Letzteres bedeutet beispielsweise, dass eine erhöhte Hormonkonzentration der Schilddrüse eine verringerte Hormonproduktion des Thyreotropins in der Hypophyse zur Folge hat.

Exemplarisch ist in Abbildung 2 der grundsätzliche Ablauf eines solchen Regelkreislaufes dargestellt:

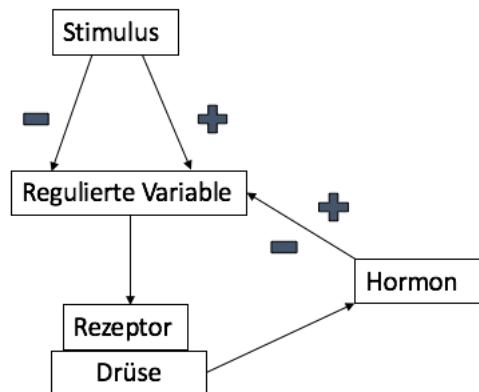


Abbildung 2 - Grundlagen Feedbackmechanismus (Becker, 2001, p. 50)

Ein bestimmter Stimulus aus der Peripherie nimmt aktivierend oder hemmend Einfluss auf die regulierte Variable. Deren Signal wird von einem Rezeptor aufgenommen, verarbeitet und an eine (periphere) Drüse weitergegeben. Diese schüttet ihr Hormon aus und diese Information dient wiederum als aktivierendes oder hemmendes Signal auf die Ausgangsvariable (Becker, 2001, p. 50).

Die in dieser Studie untersuchten Hormone TSH (siehe 2.2.4), ACTH/Kortisol (siehe 2.2.3) und IGF-1 (siehe 2.2.5) folgen alle dem negativen Feedback-Prinzip (Becker, 2001, p. 50ff.). Die speziellen „Achsen“, die Verbindung zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Endorgan, werden im Folgenden genauer erläutert.

2.2.3. Kortikotrope Achse

Die kortikotrope Achsen mit ihren vielfältigen Wirkungsmechanismen stellt einen überlebenswichtigen Kreislauf dar (Stephens & Wand, 2012). Das hypothalamische Releasing-Hormon CRF aus dem Ncl. paraventricularis fördert die Produktion und Sekretion von ACTH.

In den Blutkreislauf abgegeben, wirkt ACTH hauptsächlich auf die Nebennierenrinde (NNR) und bewirkt die Bildung von Pregnenolon aus Cholesterol, damit schließlich das Endprodukt Kortisol entstehen kann (Kannan, 1987, p. 221). Um unter physiologischen und pathologischen Bedingungen das hormonelle Gleichgewicht zu behalten, wirkt Kortisol seinerseits im Hypothalamus und Hippocampus begrenzend auf die Ausschüttung von hypothalamischen Releasing-Hormonen (Dallman et al., 1994).

Diese Mechanismen, Förderung der Ausschüttung von ACTH durch die im Hypothalamus synthetisierten Hormone CRF und AVP sowie Hemmung durch erhöhte Kortisolkonzentrationen im Blut, sind wichtige Regulatoren dieser Achse (Becker, 2001, p. 52). Darüber hinaus ergibt sich durch die wohl bekannteste „Funktion“ dieser Achse, der Stressantwort, auch gleichzeitig ein weiterer wichtiger Regulator. Stress ist ein Oberbegriff für eine Fülle von Faktoren und Abläufen. Im Kontext dieser Untersuchung ist das anschaulichste Beispiel für diese „Stressantwort“ aber wohl die Studie von Reincke, Allolio et al. Dort wurden 1993 die ACTH- und Kortisollevel von 53 Patienten auf einer Intensivstation gemessen und eine deutliche Erhöhung dieser Hormone im Serum als Antwort auf Stress im Sinne einer schwerwiegenden Erkrankung gezeigt (Reincke et al., 1993).

Auch dieser Regelkreis folgt einer zirkadianen Rhythmik, welche in der Literatur auch als Regulator dieser Achse beschrieben wird (Becker, 2001, p. 155). Durch die Verkettung der Hormonproduktionen von ACTH und Kortisol ist der biologische Rhythmus ähnlich bzw. zeitlich nur kurz versetzt. Die Maxima der beiden Hormone lassen sich im Serum in den Morgenstunden zwischen 6 Uhr und 8 Uhr, mit anschließender Abnahme bis zu einem Minimum um Mitternacht messen (Becker, 2001, p. 63ff.).

Funktionell betrachtet ist die Hauptaufgabe des adrenokortikotropen Hormons anhand seines Namens ausreichend beschrieben. Das Glukokortikoid Kortisol hat in der Peripherie eine deutlich größere Anzahl an Aufgaben als das ACTH. Es ist beteiligt an den Stoffwechselfvorgängen von Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel, spielt eine Rolle bei Wachstumsvorgängen, beeinflusst die Niere, die Knochen, den Kreislauf, das ZNS, die Augen, und hat einen (auch therapeutisch nutzbaren) immunsupprimierenden Effekt (Becker, 2001, p. 715ff.).

2.2.4. Thyreotrope Achse

Die Verbindung zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Schilddrüse ist eine neuroendokrine Achse, welche auch thyreotroper Regelkreis genannt wird (Prinz, 2012). Hypothalamus und Hypophyse nehmen hierbei mit ihren stimulierenden Hormonen Einfluss auf das Endorgan Schilddrüse, welche ihrerseits durch diesen Stimulus Hormone synthetisiert und freisetzt. Der Kreis wird dadurch geschlossen, dass die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Tetrajodthyronin (T4) hemmend auf das von der Hypophyse ausgeschüttete TSH wirken, damit der Organismus einen ausgeglichenen Hormonhaushalt behält (Nawroth & Ziegler, 2001).

Zu Beginn dieses Kreislaufs wird vom Hypothalamus das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) sezerniert und an die Adenohypophyse abgegeben. Das stimulierende Hormon dockt an membranständige Rezeptoren der thyreotropen Zellen des HVL an (Becker, 2001, p. 161ff.). Diese endokrinen Zellen synthetisieren das Glykoprotein Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), welches über die Blutbahn zur Schilddrüse gelangt. Dies resultiert in der Aktivierung der Iodpumpe und der Synthese der Schilddrüsenhormone T3 und T4. Die Hormone dieses Endorgans sind an Wachstum und Entwicklung, insbesondere von ZNS und Skelett, dem Protein-, Knochen- und Fettstoffwechsel, dem Wärmehaushalt sowie an der Herzmuskelfunktion beteiligt (Nawroth & Ziegler, 2001). Die physiologische Konzentration von TSH als Ausdruck einer normal produzierenden Hypophyse liegt im Bereich von 0,27-4,20 mU/l (Roche Diagnostics GmbH, 2014). Um diesen „ausgeglichenen“ Status zu erreichen, hemmen T3 und T4 gemäß einem negativen Feedbackmechanismus die Ausschüttung von TSH.

Die Hauptregulation der TSH-Synthese findet über die Stimulation durch TRH und die Inhibierung durch T3 und T4 statt. Darüber hinaus werden zahlreiche weitere Einflussfaktoren wie Neurotransmitter, Alter, Geschlecht, Stress diskutiert. Im Kontext dieser Studie ist vor allem der Einfluss von Stress, zum Beispiel hervorgerufen durch eine Operation, wichtig. So kann ein steigendes Kortisollevel als Ausdruck von Stress die TSH-Konzentration im Serum verringern (Becker, 2001, p. 161ff.).

Es sind tageszeitliche Schwankungen der TSH-Konzentration im Serum bekannt. Am Abend steigt das Hormonlevel bis auf ein Maximum gegen Mitternacht, wohingegen der Schlaf das weitere Ansteigen verhindert. Der geringste Wert liegt gegen Mittag vor (Becker, 2001, p. 161ff.).

2.2.5. Somatotrope Achse

Die Ausschüttung des Wachstumshormons der Hypophyse wird von zwei hypothalamischen Hormonen gesteuert. Während Somatokrinin (Synonym: GHRH = Growth-Hormone-Releasing-Hormon) die Produktion anregt, wirkt Somatostatin hemmend. Durch das Wachstumshormon, kurz GH für „Growth Hormone“, werden entweder in der Peripherie, überwiegend der Leber, sogenannte „Somatomedine“ ausgeschüttet oder das Wachstumshormon vermittelt seine Wirkung direkt (Behrends, 2010). Die Wirkung und Struktur der Somatomedine sind denen des Insulins so ähnlich, dass sich der Name „Insulin-like growth factor“ (kurz: IGF) etablierte (Phillips et al., 1990). Im Sinne des negativen Feedbacks haben die IGFs eine hemmende Wirkung auf die weitere GH-Ausschüttung (Becker, 2001, p. 134ff.).

Die direkten Auswirkungen von GH und die indirekten Wirkungen über IGF-1 sind vielfältig und komplex. Auch wenn das Längenwachstum von Knochen und Knorpel im Erwachsenenalter abgeschlossen ist, beeinflussen die Wachstumshormone zahlreiche Stoffwechselfvorgänge. Sowohl der Kohlenhydrat-, sowie der Fett- und Proteinstoffwechsel, die Leberzellen, Adipozyten, Fibroblasten und Lymphozyten als auch der Salz-Wasserhaushalt werden von GH und/oder IGF-1 beeinflusst (Becker, 2001, p. 134ff.).

Betrachtet man die Sekretion der Wachstumshormone über einen ganzen Tag, ergeben sich mehrere kleine Maxima, Unterschiede zwischen Männern und Frauen, und höhere Wachstumshormonlevel im Serum während der Nacht. Abbildung 3 und Abbildung 4 zeigen nach Winer, Shaw und Baumann exemplarisch die Sekretionsrhythmik zweier Individuen:

Auf der x-Achse aufgetragen finden sich die Uhrzeiten, der schwarze Balken markiert den Schlaf der Probanden. Die y-Achse zeigt logarithmisch den GH-Gehalt des Plasmas in pg/ml.

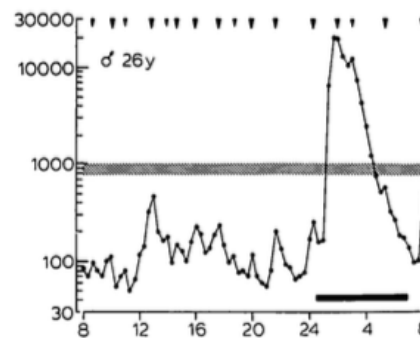


Abbildung 3 - GH-Rhythmus, männlich (Winer et al., 1990)

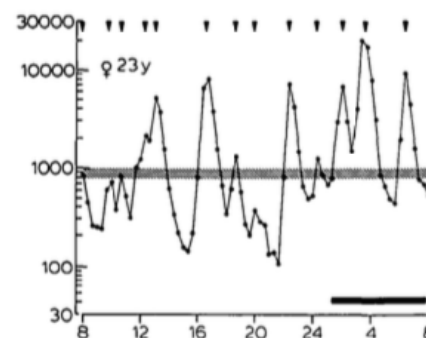


Abbildung 4 - GH-Rhythmus, weiblich (Winer et al., 1990)

Vergleicht man das obere Diagramm eines männlichen Probanden mit dem unteren Diagramm eines etwa gleichaltrigen weiblichen Probanden, zeigt sich ein deutlich höheres Grundlevel an Wachstumshormon bei der Frau (Winer et al., 1990).

Eine zirkadiane Rhythmik von IGF-1 ist in der derzeitigen Literatur umstritten. Die für diese Daten zugrunde gelegte Rhythmik mit einem Maximum gegen Morgen und einem Minimum am frühen Abend ergibt sich aus zwei Veröffentlichungen, die die Rhythmik von IGF-1 beim Menschen untersucht haben (Haus et al., 2001), (Stratakis et al., 1996). Andere Veröffentlichungen wie Chaudhari et al. (2017) behandeln ausschließlich tierexperimentelle Studien.

2.3. Liquorsystem

Die vorliegende Studie beschäftigt sich nicht nur mit den Konzentrationen der Hypophysenhormone im Blut, sondern auch im Liquor. Daher wird im Folgenden die Anatomie und Physiologie des Liquor cerebrospinalis erläutert. Im Hinblick auf die später erklärten Ergebnisse, gehört zum allgemeinen Überblick über das Liquorsystem auch die Betrachtung der Schrankensysteme, da die Konzentrationen im Liquor davon abhängen und beeinflusst werden.

2.3.1. Anatomie & Physiologie des Liquorsystems

Die unter physiologischen Bedingungen klare Flüssigkeit umspült sowohl Gehirn als auch Rückenmark. Anatomisch gesehen kann man das Liquorsystem in ein äußeres und ein inneres Kompartiment unterteilen. Als äußerer Liquorraum wird der Subarachnoidalraum mit den sogenannten „Zisternen“ bezeichnet, der dem Gehirn als mechanischer Puffer dient (Aumüller et al., 2010, p. 1149ff.). Der Zentralkanal, der Aquaeductus mesencephali und die vier Hirnventrikel bilden den inneren Liquorraum, der zur Konstanthaltung des chemischen Milieus des ZNS beiträgt. Über drei Foramina (magendii, lusckae) können der ventrikuläre und der subarachnoidale Liquor miteinander kommunizieren (Zetzl et al., 2003).

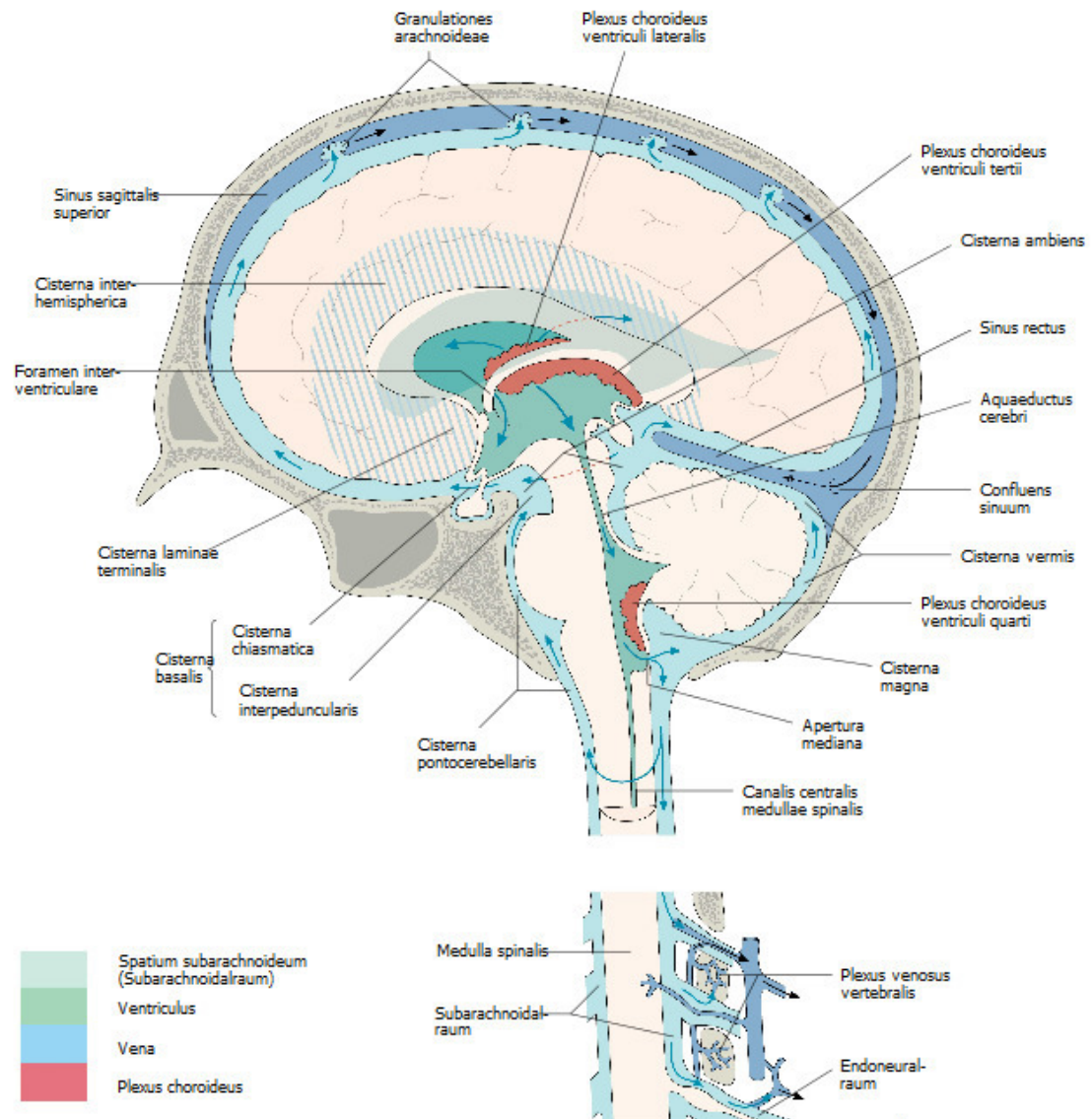


Abbildung 5 - Liquorräume (Gilroy, 2019b)

Abbildung 5 stellt die Anatomie des inneren Liquorraums mit den Seitenventrikeln (lokalisiert in den Großhirnhemisphären), dem III. Ventrikel (oberhalb von Thalamus und Hypothalamus) und dem IV. Ventrikel (dorsal von Pons und Medulla oblongata) dar.

In 24 Stunden werden etwa 500-600 ml Liquor produziert, wovon sich etwa 150 ml zur Zeit in den Liquorräumen befinden. Daraus ergibt sich ein Austausch alle 6-8 Stunden. Etwa 80% des Liquors wird in den Plexus choroidei der Seitenventrikel gebildet, die restlichen 20% in den Blutgefäßen des Gehirns und des Subarachnoidalraums. Da das Liquorvolumen innerhalb einer engen Grenze konstant bleiben sollte, wird die Flüssigkeit zurück in die Blutbahn resorbiert. Dazu reichen pilzförmige Aussackungen der Arachnoidea in die venösen Sinus („Pacchionische Granulationen“) (Zettl et al., 2003).

So wie der Liquor selbst zum chemischen Gleichgewicht des ZNS beiträgt, muss auch der Stoffaustausch zwischen Blut, Hirn und Liquor zur Erhaltung der Homoöstase reguliert werden. Dazu wurde das „Vierkompartiment-Modell“ beschrieben, wonach die im Austausch stehenden Räume das vaskuläre, ein intra- und ein extrazelluläres Kompartiment des Hirnparenchyms und das Liquorkompartiment sind. Hiernach ergeben sich drei Schrankenfunktionssysteme: das Blut-Hirn-, Blut-Liquor- und Hirn-Liquor-Schrankenfunktionssystem (Zettl et al., 2003). Deren Aufgabe besteht nicht nur in der Filterung von potentiell für die Nervenzellen toxischen Substanzen, sondern gewährleistet auch eine stabile Zusammensetzung der Extrazellulärflüssigkeiten und stellt die Versorgung mit Substanzen sicher, die für Signaltransduktionsprozesse von Bedeutung sind. Hauptsächlich wird der Stoffaustausch durch Tight-Junctions mit Poren und Transportmechanismen (sowohl inter- als auch transzellulär) limitiert. Große Moleküle wie Hormone können nicht frei diffundieren, sondern müssen aktiv transportiert werden. Der Begriff „Schranke“ ist also nicht nur streng mechanisch, sondern vor allem auch als dynamischer Prozess zu verstehen (Zettl et al., 2003).

2.3.2. Blut-Hirn- und Blut-Liquor-Schranke

An der Ausbildung der Blut-Hirn- bzw. Blut-Liquor-Schranke sind ähnliche Mechanismen beteiligt. Das morphologische Korrelat der Blut-Hirn-Schranke sind die Tight Junctions zwischen den vaskulären Endothelzellen (Zettl et al., 2003), bei der Blut-Liquor-Schranke finden sich apikal der Ependymzellen des Plexus choroideus Gap Junctions (Tumani et al., 2018). Diese festen Verbindungen stellen eine interzelluläre Diffusionsbarriere dar. Transzellulär gibt es verschiedene Stoffaustauschmechanismen. Dazu zählen der Transporter-vermittelte Austausch (zum Beispiel für Aminosäuren), die (passive) Diffusion nach dem Diffusionsgleichgewicht (für lipophile Substanzen wie Steroidhormone) oder der aktive Transport unter ATP-Verbrauch (Zettl et al., 2003).

Die Blut-Liquor-Schranke, gebildet durch die Arachnoidea mater und dem Plexus choroideus, ist permeabel für polare, also hydrophile, Moleküle (Tumani et al., 2018).

Betrachtet man die dynamische Komponente der Schranke, lässt sich neben den anatomischen Schrankenkorrelaten noch der Liquorfluss als eine weitere wichtige Größe der Schrankenfunktion identifizieren (Reiber, 1994). Je höher der Liquorfluss ist, desto geringer die Konzentration von Proteinen im Liquor. Zusätzlich dazu ergibt sich aus Diffusions- und Reaktionsgleichungen, dass „Moleküle entsprechend ihrer Diffusionskoeffizienten (Molekülgröße) mehr oder weniger schnell in Lösungen oder durch Gewebe diffundieren [...]“ (Zettl et al., 2003). Das bedeutet, je größer ein Molekül, desto kleiner ist die Liquorkonzentration im Verhältnis zur Serumkonzentration.

2.3.3. Zirkumventrikuläre Organe

Bezugnehmend auf die Hormonachsen (siehe: 2.2.4, 2.2.3, 2.2.5) gibt es trotz der Blut-Hirn-Schranke (BHS) Möglichkeiten für Polypeptide, wie die des Hypothalamus, das Hirngewebe unter Umgehung der BHS zu verlassen. Um den dritten und vierten Ventrikel herum befinden sich die sogenannten „Zirkumventrikulären Organe“, die eine wichtige zusätzliche Verbindung in den endokrinen Regelkreisen darstellen. Bei Säugetieren zählen dazu die Eminentia mediana, die Neurohypophyse, die Area postrema und das Organum vasculosum laminae terminalis. Diese zirkumventrikulären Organe zeichnen sich durch fenestrierte, permeable Kapillaren und ihre kleine Größe aus. Wichtig sind diese besonderen Strukturen in der HPA-Achse, bei der Freisetzung von TRH, sowie beim negativen IGF-1 Feedback auf die somatotropen Zellen des Ncl. periventricularis (Ganong, 2000).

2.3.4. Liquordiagnostik & Inhaltsstoffe des Liquors

Um den Liquor cerebrospinalis analysieren zu können, bedarf es einer Punktion, für die verschiedene Lokalisationen möglich sind. Von kaudal nach kranial beschrieben, ergeben sich die „Lumbalpunktion“ auf Höhe der Lendenwirbelkörper drei/vier, mediale oder laterale Suboccipitalpunktionen auf Höhe der Halswirbelsäule oder der (operative) Zugang zu den Ventrikeln. Die Ventrikelpunktion kann frontal (zum Vorderhorn), temporal oder parietal in die posteriore Region der Seitenventrikel erfolgen. Die Lumbalpunktion und Suboccipitalpunktion, wobei erstere die häufigere und komplikationslosere Variante darstellt, dienen eher der Diagnostik. Die Ventrikelpunktion eignet sich zur Verlaufskontrolle, zur Druckmessung oder Therapie mittels einer externen Ventrikeldrainage (Moskopp, 2015, p. 311ff.).

Beim gesunden Menschen ist der Liquor nahezu zellfrei und klar. Das Ultrafiltrat des Blutplasmas enthält dennoch Proteine, Elektrolyte, Glucose, Laktat, Spurenelemente, Hormone und Neurotransmitter im mg- oder µg-Bereich. Die Normwerte für die einzelnen Gruppen liegen in der Regel deutlich unter denen im Serum, weshalb eine parallele Probengewinnung von Liquor und Serum wichtig ist (Zetzl et al., 2003).

Bei der Hormon- und Neurotransmitterbestimmung, wie in dieser Studie, ist zu beachten, dass nicht die Gesamtmenge der Metabolite in den Liquor gelangt, sondern zum Teil auch nur in die Blutbahn sezerniert wird (Zettl et al., 2003).

2.4. Pathologie

Die zirkadiane Rhythmik der Hypophysenhormone kann durch verschiedene Faktoren gestört werden. Die für die Patienten in dieser Studie relevanten Faktoren sind intrakranielle Blutungen. Es kann durch rupturierte arterielle oder venöse Gefäße innerhalb des Schädels zu Blutungen kommen. Die Ursache kann traumatisch oder atraumatisch bedingt sein und anatomisch anhand der Räume, von außen nach innen, in epidural, subdural, subarachnoidal oder intrazerebral eingeteilt werden. Häufig kann es durch die Blutansammlung zur Kompression des Hirngewebes und den dafür typischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Bewusstseinsverlust kommen (Moskopp, 2015, p. 432ff.).

Für diese Studie sind vor allem die subarachnoidalen Blutungen von Bedeutung. Blutungen im subarachnoidalen Raum sind zu 80% nicht Folge einer Verletzung, sondern ein spontanes Ereignis, meistens durch die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas (van Gijn & Rinkel, 2001), (Moskopp, 2015, p. 108ff.). Die Inzidenz auf 100.000 Einwohner beträgt etwa 7-10 bei einem Durchschnittsalter von 55 Jahren (Hermann et al., 2010). Anhand von Abbildung 6 können die häufigsten Lokalisationen von intrakraniellen Aneurysmen abgelesen werden:

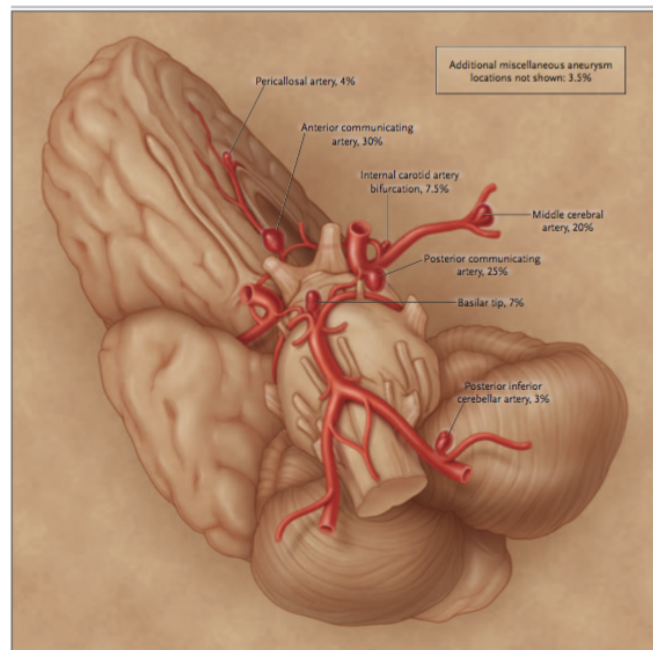


Abbildung 6 - Lokalisation von intrakraniellen Aneurysmen (Brisman et al., 2006)

Eine Problematik der SAB ist die Tamponade der Liquorräume durch den Blutaustritt in den Subarachnoidalraum. Dadurch sind Liquorzirkulation und -resorption zu 15-20% gestört. In 50% führt dies zu einer intrakraniellen Drucksteigerung und einem folgenden diffusen Hirnödem. Es kann sich auch ein Hydrozephalus in den ersten 24 Stunden nach dem Ereignis bilden (Masuhr & Neumann, 2007).

Die Therapie der durch das Aneurysma bedingten Blutung umfasst allgemeine, medikamentöse, operative und interventionelle Optionen. Vor allem aber ist oft die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (siehe 2.3.4) aufgrund der Liquorzirkulationsstörung indiziert (Masuhr & Neumann, 2007).

3. Material & Methoden

Die Daten dieser deskriptiven klinischen Pilotstudie wurden vom 04. Juni 2015 bis zum 08. Dezember 2016 auf den Intensivstationen 1 und 2 des Klinikums rechts der Isar der TU München gesammelt. Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt (Projektnummer 5459/12).

3.1. Patientenkollektiv

Die Studie umfasst 20 Patienten. Davon waren 12 Patienten weiblich und 8 männlich. Die Altersspanne reichte von 34 bis 75 Jahren, das mittlere Alter betrug 54,5 Jahre. Die Diagnosen der Patienten waren Subarachnoidalblutungen nach Aneurysmaruptur (15x), Subarachnoidalblutungen nach Schädel-Hirn-Trauma (2x) und Liquorzirkulationsstörungen (3x).

3.2. Auswahl und Aufklärung

Das Patientenkollektiv wurde aus einwilligungsfähigen Patienten gebildet, die das 18. Lebensjahr vollendet hatten und mit einer externen Ventrikeldrainage versorgt waren. Ausgeschlossen wurden minderjährige, desorientierte oder sedierte Patienten. Ebenso zählten Infektionen, kreislaufwirksame Medikamente- und/oder Kortisonsubstitution und Ablehnung des Patienten zu den Ausschlusskriterien.

Die Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden durch den zuständigen Arzt über das Ziel, den Ablauf und die Risiken der Studie mithilfe eines vorformulierten Merkblatts mündlich aufgeklärt. Die Einwilligung erfolgte schriftlich. Bei nicht geschäftsfähigen Patienten wurden das Aufklärungsgespräch und die Einwilligung zusammen mit dem gesetzlichen Betreuer durchgeführt.

3.3. Probengewinnung

Zur Gewinnung von Blut und Liquor erfolgte die Entnahme der Proben zu vier definierten Zeitpunkten. Um eine mögliche zirkadiane Rhythmik abzubilden, wurden die Entnahmezeiten auf 6.00, 12.00, 18.00 und 24.00 Uhr festgelegt. Die Blutproben von 2,7 ml wurde über einen bereits vorhandenen arteriellen Zugang in eine auf 4°C gekühlte EDTA S-Monovette® (ACTH, Kortisol und IGF-1) bzw. in eine Serum-Monovette (TSH) entnommen. Um eine Verunreinigung der Proben zu vermeiden, wurde vor der Gewinnung der Blutprobe eine Menge von 5 ml entnommen und verworfen. Die Liquorentnahme von ebenfalls 2,7 ml, nach Vorabzug von 1-2 ml, erfolgte über die externe Ventrikeldrainage in ein auf 4°C gekühltes Serumröhrchen. Die Blut- und die Liquorprobe wurden beide auf Eis in die klinische Chemie des Klinikums rechts der Isar transportiert.

3.4. Datenmanagement

Die Patientendaten wurden ab dem Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation, im Verlauf des Aufenthalts und bei Entlassung erfasst. Nach drei Monaten erfolgte eine Follow-Up-Untersuchung.

Die Dokumentation umfasste die Merkmale Alter, Geschlecht, Diagnose, Therapie, Vorerkrankungen, Vormedikation und die Befunde der Follow-Up-Untersuchungen inklusive Glasgow-Outcome-Skala.

Die klinischen und endokrinologischen Daten wurden in pseudonymisierter Form in einer elektronischen Datenbank archiviert.

3.5. Methoden

Die entnommenen Proben wurden im Bereich Immunologie der Klinischen Chemie des Klinikums rechts der Isar analysiert. Zur Messung der Hormonkonzentrationen wurden ein Chemilumineszenz-Immunoassay- und ein Elektro-Chemilumineszenz-Verfahren verwendet.

ACTH wurde durch den Liaison XL der Firma DiaSorin (Referenznummer 313221) analysiert (DiaSorin S.p.A., 2016). Kortisol durch den cobas e 411 (Referenznummer 06687733 190) der Firma Roche analysiert (Roche Diagnostics GmbH, 2017). TSH wurde durch den cobas 8000 (Referenznummer 11 731459 122) der Firma Roche analysiert (Roche Diagnostics GmbH, 2014). IGF-1 wurde durch den Liaison XL der Firma DiaSorin (Referenznummer 313231) analysiert (DiaSorin S.p.A., 2015).

In Tabelle 1 sind die einzelnen Messmethoden mit Mess- und Referenzbereich für menschliches Serum bzw. Plasma aufgeführt (Huber, 2017a), (Huber, 2016), (Glos & Reuwand, 2016), (Huber, 2017b).

Hormon	Messverfahren	Messbereich	Referenzbereich
ACTH	Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassay	4,0 - 1500 pg/ml	4,7 - 48,8 pg/ml
Kortisol	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay	0,054 - 63,4 µg/dl	10 - 25 µg/dl
TSH	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay	0,005 - 100 µIU/ml	0,27 - 4,20 µIU/ml
IGF-1	Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassay	3 - 1500 ng/ml	abhängig vom Alter: 25 - 39 Jahre: 100 –250 ng/ml 40 - 54 Jahre: 90 – 245 ng/ml >55 Jahre: 54 – 205 ng/ml

Tabelle 1 - Übersicht Messmethoden

3.5.1. Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay

Das Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) ist ein immunologischer in-vitro-Test zur quantitativen Bestimmung von Kortisol im Blut. Das Testprinzip ist kompetitiv und verwendet monoklonale Antikörper. Die Temperatur der Proben sollte zur Messung bei 20-25°C liegen (Roche Diagnostics GmbH, 2017).

Zuerst werden in zwei Inkubationsschritten ein Kortisol-spezifischer biotinylierter Antikörper, ein mit Ruthenium markiertes Kortisol-Derivat, Streptavidin-beschichtete Mikropartikel und die Probe inkubiert. Anschließend werden in der Messzelle die Mikropartikel auf einer Elektrode fixiert und die nicht gebundenen Substanzen durch ProCell/ProCell M entfernt. Die Chemilumineszenzemission wird durch Anlegen einer Spannung begonnen und durch einen Photomultiplier gemessen. Mittels einer Kalibrationskurve wird das Ergebnis für Kortisol in $\mu\text{g}/\text{dl}$ ermittelt. Der Messbereich liegt zwischen 0,054 und 63,4 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Der Referenzbereich wird im Serum mit 10-25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ angegeben (Huber, 2016).

TSH wurde ebenfalls mithilfe eines ECLIA bestimmt. Im ersten Inkubationsschritt wird ein Sandwich-Komplex aus einem biotinylierten und einem monoklonalen TSH-spezifischen Antikörper mit Ruthenium gebildet. Die weiteren Schritte sind analog zur Kortisolmessung. Das Ergebnis wird in $\mu\text{IU}/\text{ml}$ angegeben. Der Messbereich liegt zwischen 0,005 und 100 $\mu\text{IU}/\text{ml}$, der Referenzbereich für Erwachsene über 20 Jahre zwischen 0,27-4,20 $\mu\text{IU}/\text{ml}$ (Glos & Reuwand, 2016).

3.5.2. Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassay

ACTH und IGF-1 wurden mittels Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassay bestimmt. Es werden zwei monoklonale Antikörper benötigt. Einer wird auf eine Festphase aufgetragen, der andere an ein Isoluminol-Derivat gebunden. Anschließend werden die Proben inkubiert und das zu bestimmende ACTH oder IGF-1 bindet an die Festphase oder das Konjugat aus Isoluminol und dem Antikörper. Im nächsten Schritt wird das ungebundene Material ausgewaschen. Danach kann die Chemilumineszenz mithilfe der Starter-Reagenzien gestartet werden. Das von einem Photomultiplier gemessene Lichtsignal wird korreliert und in pg/ml (ACTH) bzw. ng/ml (IGF-1) ermittelt (Huber, 2017a), (Huber, 2017b).

Für ACTH liegt der Messbereich zwischen 4,0 und 1500 pg/ml , der Referenzbereich zwischen 4,7 und 48,8 pg/ml (Huber, 2017a).

Für IGF-1 ist ein Messbereich von 3-1500 ng/ml angegeben. Der Referenzbereich ist wie bei TSH altersabhängig. 25- bis 39-jährige Patienten befinden sich zwischen 100 und 250 ng/ml IGF-1 in der Norm, 40- bis 54-jährige Patienten zwischen 90 und 245 ng/ml und über 55-jährige Patienten zwischen 54 und 205 ng/ml (Huber, 2017b).

3.5.3. Statistische Tests

Alle Daten wurden mithilfe von Microsoft Excel Version 16 tabellarisch sortiert. Es erfolgte die grafische Auswertung zur Erfassung der Rhythmik in Excel auf Basis der tabellarischen Werte als deskriptive Statistik.

Die Darstellung der Hormonkonzentrationen erfolgte in Form von gruppierten Boxplots. Diese wurden anhand von IBM SPSS Statistics Version 25 erstellt. Werte unterhalb der Nachweisgrenze wurden auf den jeweiligen Wert dessen gesetzt.

Anschließend wurde überprüft, ob die Konzentrationsschwankungen der Hormone zu den vier Zeitpunkten signifikant sind. Dazu wurde zunächst ein Friedman-Test mithilfe der Statistik-Software R (Version 3.5.2) durchgeführt. Hormone, deren Schwankungen signifikant waren, wurden dann durch eine post-hoc-Analyse mit Wilcoxon-Tests überprüft und nach Bonferroni korrigiert. Das Signifikanzniveau lag bei 0,05.

Zur Berechnung der Korrelationen wurde der nicht-parametrische Korrelationskoeffizient nach Spearman angewandt. Für die zugehörigen p-Werte wurde ein Signifikanzniveau von $<0,05$ festgelegt. Die grafische Darstellung der Korrelation wurde ebenfalls durch R (Version 3.1.0) erstellt.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse aller Patienten sind in tabellarischer Form im Anhang zusammengefasst.

Zunächst wurden die absoluten Konzentrationen der Hormone in Blut und Liquor analysiert und durch Boxplots dargestellt. Anschließend wurden die Definitionen der zirkadianen Rhythmik der etablierten Literatur auf die minimalen und maximalen Konzentrationen der Hormone angewandt und mögliche entsprechende Rhythmen grafisch dargestellt. Nach statistischer Auswertung der Signifikanz der Schwankungen von den vier Messzeitpunkten gegeneinander, ergaben sich für die nachweisbaren Hormone sechs Boxplots. Zuletzt wurden die Blut- und Liquorkonzentrationen miteinander korreliert und ebenfalls grafisch dargestellt.

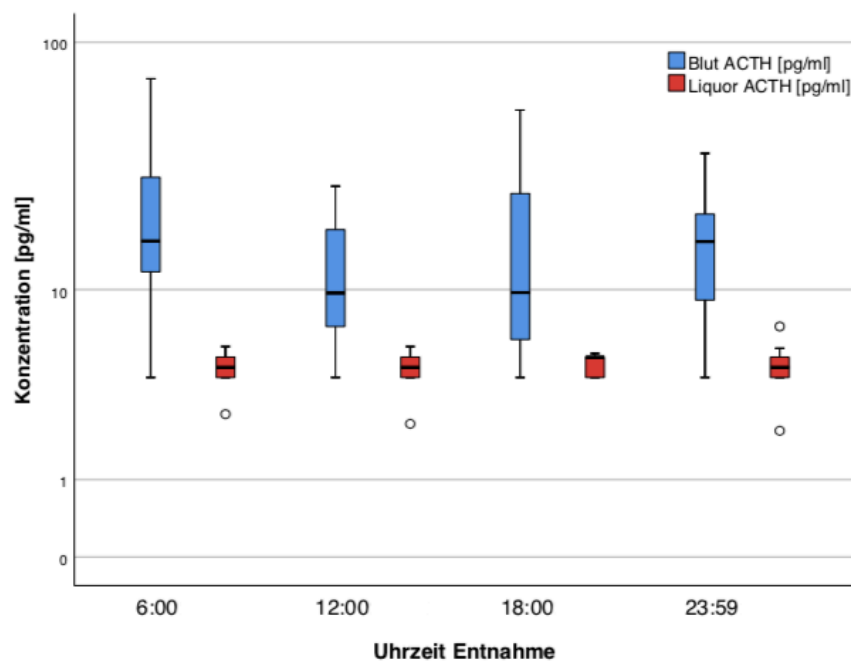


Abbildung 7 - Konzentrationen Blut und Liquor ACTH

ACTH war für fünfzehn Patienten zu jedem Zeitpunkt im Blut nachweisbar. Der Wertebereich erstreckte sich von 5,3 pg/ml bis 71,9 pg/ml mit einem Median von 15,75 pg/ml (Abbildung 7). Zwölf Patienten zeigten durchgängig physiologische Blutwerte für ACTH. Zwei Patienten hatten zu mindestens einem Zeitpunkt erhöhte ACTH-Werte. Die Nachweisgrenze lag bei den ersten 9 Patienten bei 5 ng/ml und wurde dann vom Labor auf 4 ng/ml geändert.

Im Liquor konnte für dreizehn Patienten kein Nachweis von ACTH erfolgen, da sich die Konzentration zu jedem Zeitpunkt unterhalb der Nachweisgrenze befand. Eine Patientin zeigte zu jedem Zeitpunkt messbare Werte von im Minimum 4,4 pg/ml bis maximal 5,6 pg/ml. Die messbaren Konzentrationen von ACTH im Liquor bewegten sich zwischen <4 pg/ml und 6,9 pg/ml, mit einem Median von 4,875 pg/ml. Die Nachweisgrenze wurde vom Labor für die Patienten 1-10 mit 5 pg/ml angegeben. Ab Patient 11 wechselte die Nachweisgrenze auf 4pg/ml.

Für einen Patienten konnten aufgrund einer Intervention außerhalb der Station zum Abnahmezeitpunkt die ACTH-Werte um 18.00 Uhr in Blut und Liquor nicht bestimmt werden.

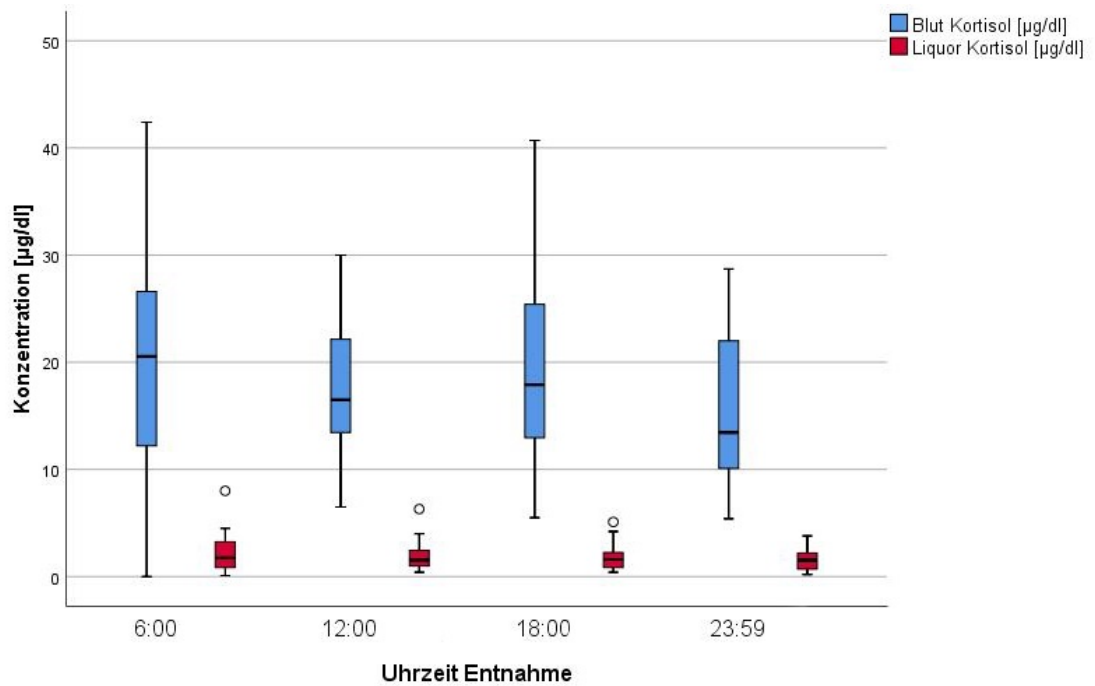


Abbildung 8 - Konzentrationen Blut und Liquor Kortisol

Kortisol war für neunzehn Patienten zu jedem Zeitpunkt im Blut nachweisbar (Abbildung 8). Der Wertebereich der nachweisbaren Blutkonzentrationen erstreckte sich von 5 µg/dl bis 42,4 µg/dl bei einer Nachweisgrenze von 5 µg/dl. Der Median der Blutkonzentrationen lag bei 17,2 µg/dl. Fünf Patienten zeigten zu jedem Zeitpunkt eine physiologische Kortisolkonzentration im Blut. 55% zeigten wenigstens zu einem Zeitpunkt erhöhte Kortisolkonzentrationen, 35% mindestens einmalig erniedrigte Werte und 15% zeigten sowohl erniedrigte als auch erhöhte Konzentrationen zu mindestens einem Zeitpunkt. Im Liquor konnte für jeden Patienten zu jedem Zeitpunkt die Kortisolkonzentration bestimmt werden. Die Konzentrationen im Liquor reichten von 0,1 µg/dl bis 8,0 µg/dl, mit einem Median von 1,58 µg/dl.

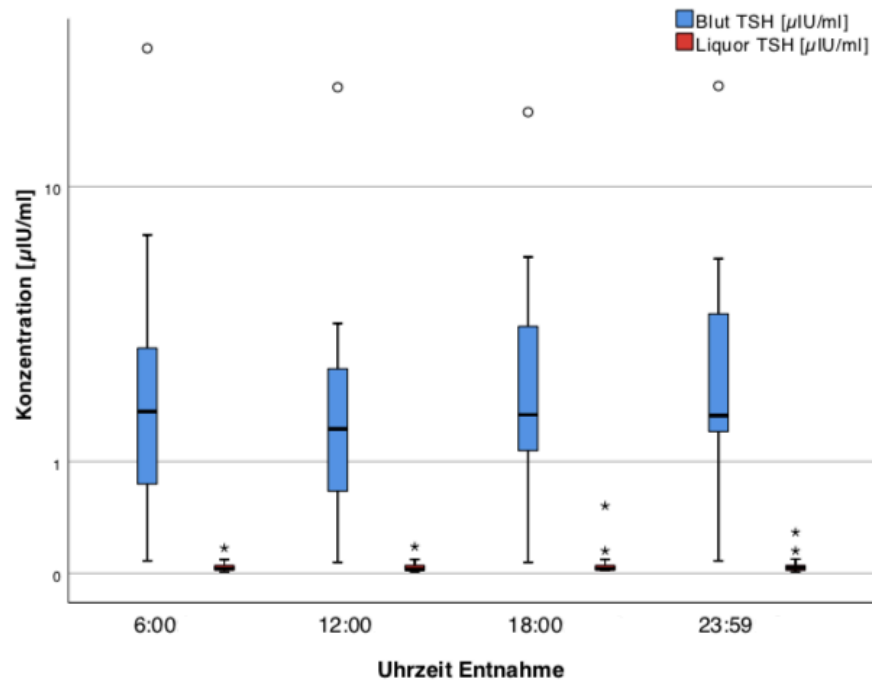


Abbildung 9 - Konzentrationen Blut und Liquor TSH

TSH war zu jedem Zeitpunkt für jeden Patienten im Blut nachweisbar. Der Wertebereich im Blut erstreckte sich von 0,07 µIU/ml bis 24,94 µIU/ml mit einem Median von 1,67 µIU/ml (Abbildung 9). Dreizehn Patienten zeigten zu jedem Zeitpunkt physiologische TSH-Konzentrationen im Blut. Fünf Patienten zeigten zu mindestens einem Zeitpunkt erhöhte TSH-Konzentrationen im Blut, zwei erniedrigte.

Im Liquor konnte für jeden Patienten zu jedem Zeitpunkt eine messbare TSH-Konzentration aufgezeichnet werden. Der Wertebereich erstreckte sich von 0,01 bis 0,52 µIU/ml mit einem Median von 0,03 µIU/ml.

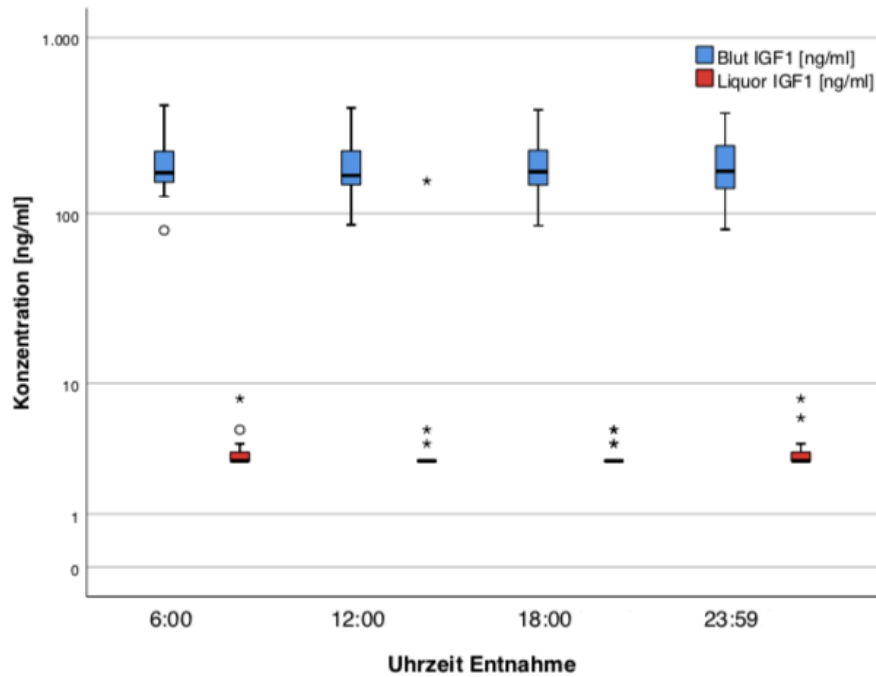


Abbildung 10 - Konzentrationen Blut und Liquor IGF-1

IGF-1 war im Blut zu jedem Zeitpunkt bei allen Patienten nachweisbar. Der Wertebereich erstreckte sich im Blut von 80 ng/ml bis 413 ng/ml mit einem Median von 171,5 ng/ml (Abbildung 10). Zwölf Patienten zeigten durchgängig physiologische IGF-1-Konzentrationen im Blut. Es zeigten sich keine erniedrigten Werte. Fünf Patienten zeigten zu mindestens einem Zeitpunkt erhöhte Werte für IGF-1, drei davon zu mindestens einem Zeitpunkt.

Im Liquor war IGF-1 bei drei Patienten zu jedem Zeitpunkt nachweisbar. Es konnten Werte von <3 ng/ml bis 8 ng/ml gemessen werden bei einer Nachweisgrenze von 3 ng/ml. Der Median für Liquorkonzentrationen lag bei 4 ng/ml. Für einen Patienten konnte ein Messwert von 153 ng/ml im Liquor aufgezeichnet werden. Im Hinblick auf die sonstigen Werte ist von einem Messfehler auszugehen. Dieser Wert wurde für die Auswertung auf die Nachweisgrenze von 3 ng/ml gesetzt.

Die folgenden Abbildungen zeigen, welche Messreihen der aktuellen Definition einer zirkadianen Rhythmik entsprechen. Dieser Abschnitt gliedert sich jeweils in eine Übersichtsgrafik mit allen Messreihen und einer Grafik nur mit Messreihen, die der Rhythmik entsprechen. Messreihen mit vorhandener Rhythmik wurden in Rottönen dargestellt, Kurven in Blautönen zeigen Messreihen ohne Rhythmik an. Die x-Achsen geben jeweils die Uhrzeit, die y-Achsen die jeweiligen Konzentrationen der Hormone an.

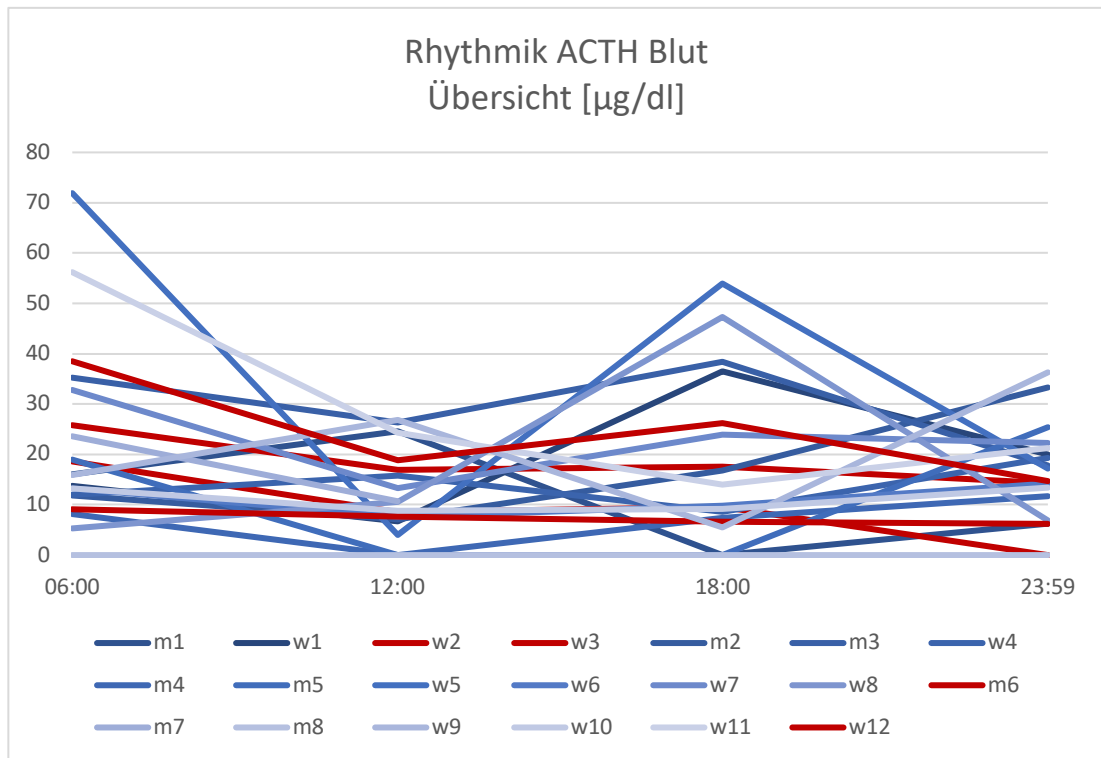


Abbildung 11 - Rhythmik ACTH Blut Übersicht

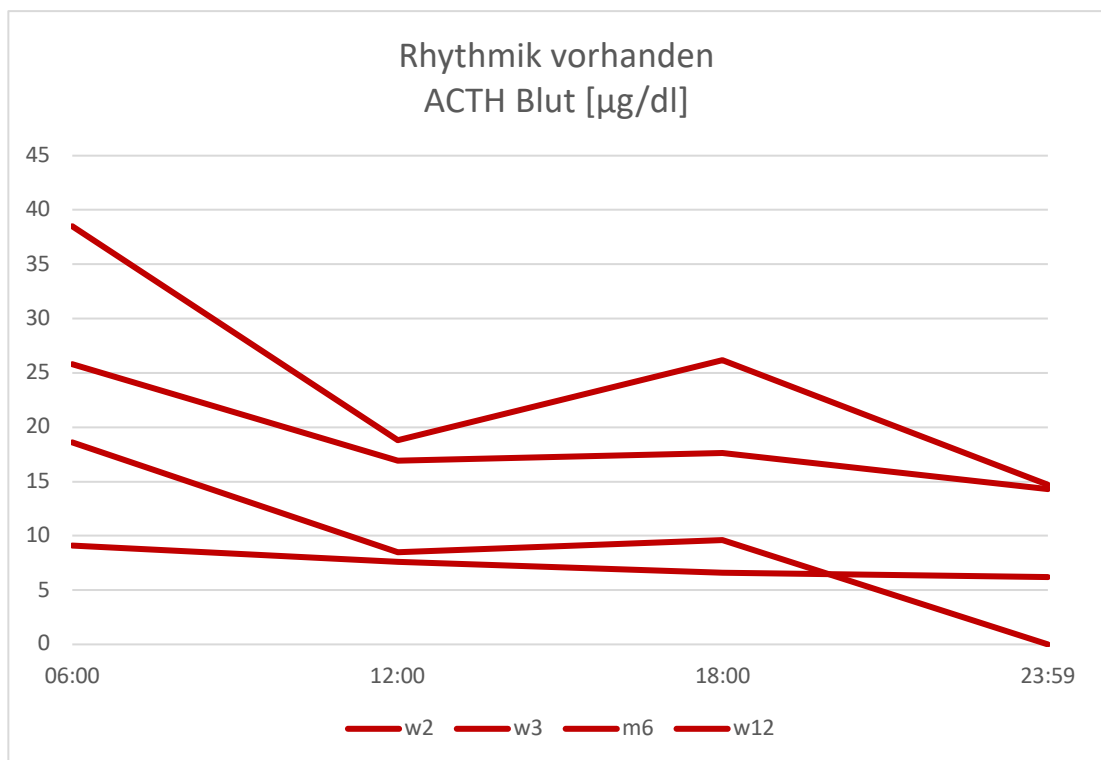


Abbildung 12 - Rhythmik vorhanden ACTH Blut

Vier Patienten zeigten einen definitionsgemäßen Rhythmus von ACTH im Blut (Abbildung 11, Abbildung 12). Nur ein Patient zeigte eine vollständige Messreihe oberhalb der Nachweisgrenze im Liquor. Diese Messreihe zeigte nahezu konstante Werte.

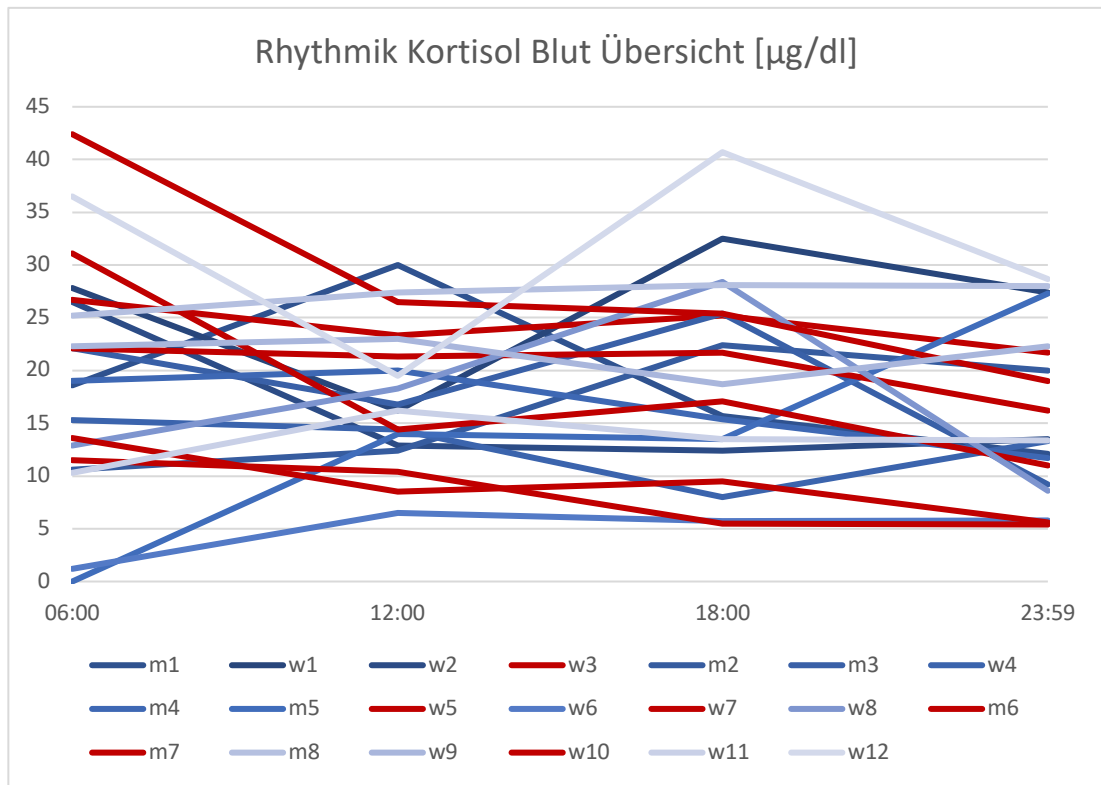


Abbildung 13 - Rhythmik Kortisol Blut Übersicht

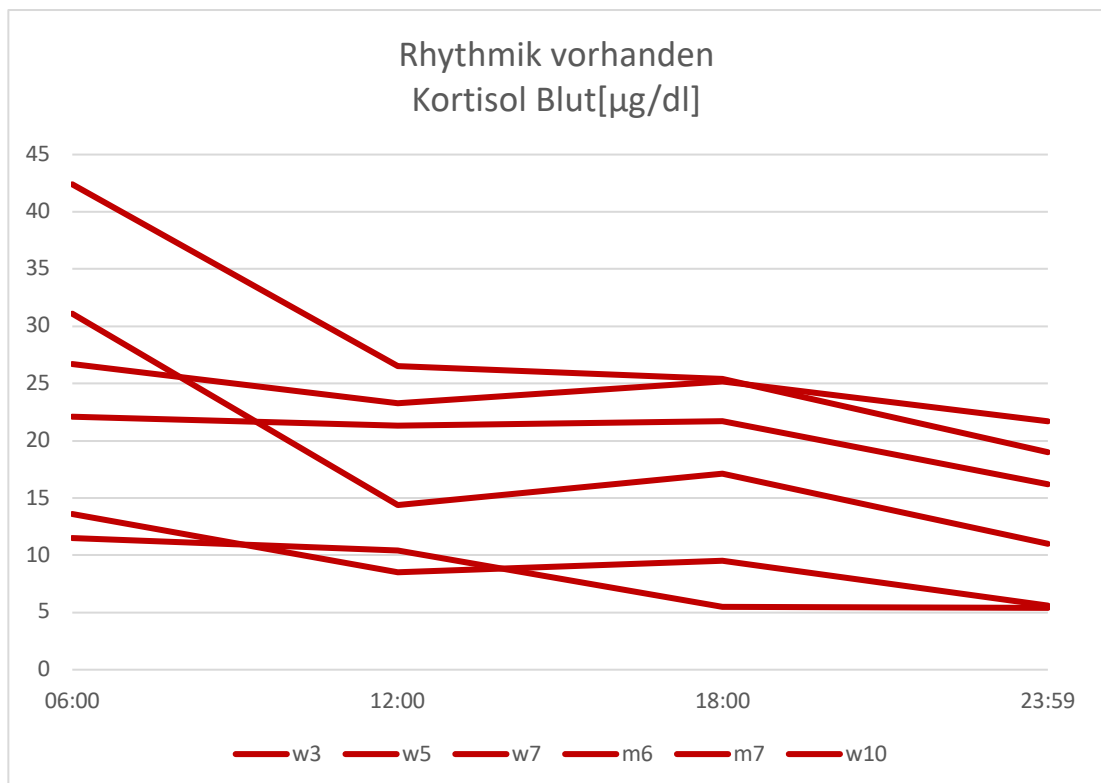


Abbildung 14 - Rhythmik vorhanden Kortisol Blut

Sechs Patienten zeigten eine definitionsgemäße zirkadiane Rhythmik des Kortisol im Blut (Abbildung 13, Abbildung 14).

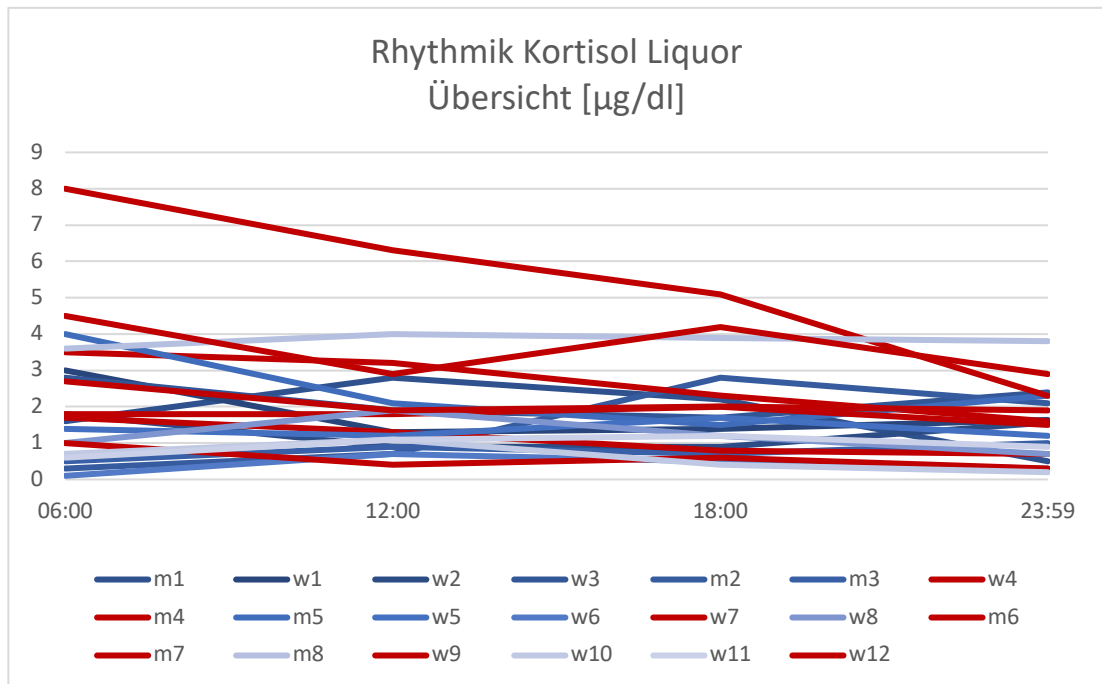


Abbildung 15 - Rhythmik Kortisol Liquor Übersicht

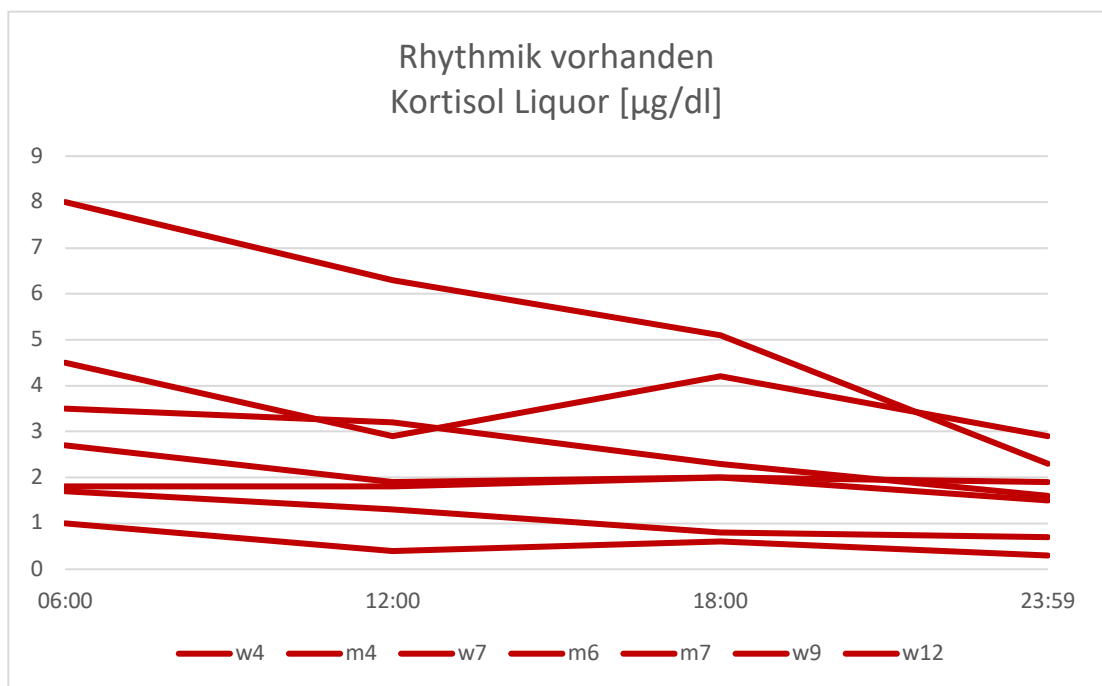


Abbildung 16 - Rhythmik vorhanden Kortisol Liquor

Sieben Patienten zeigten eine definitionsgemäße zirkadiane Rhythmik im Liquor (Abbildung 15, Abbildung 16). Drei Patienten zeigten korrespondierend in Blut und Liquor die zirkadiane Rhythmik (w7, m6, m7, siehe Anhang Tabelle 3 Patientendaten).

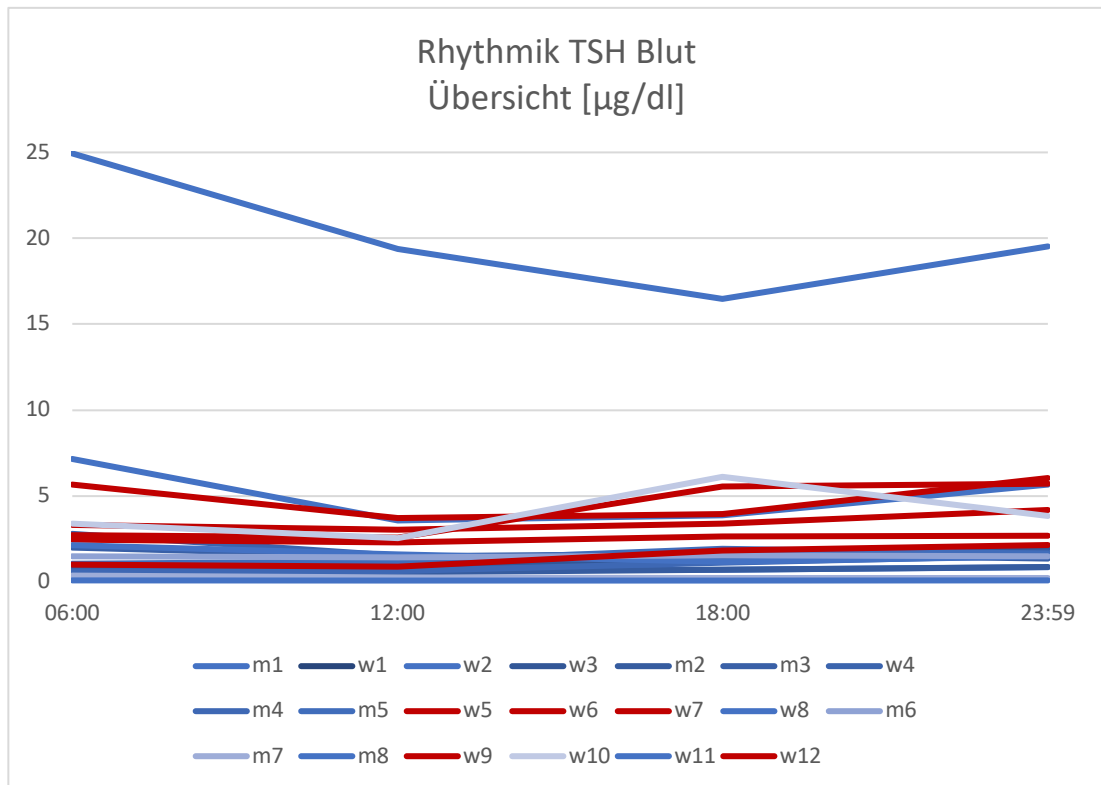


Abbildung 17 - Rhythmik TSH Blut Übersicht

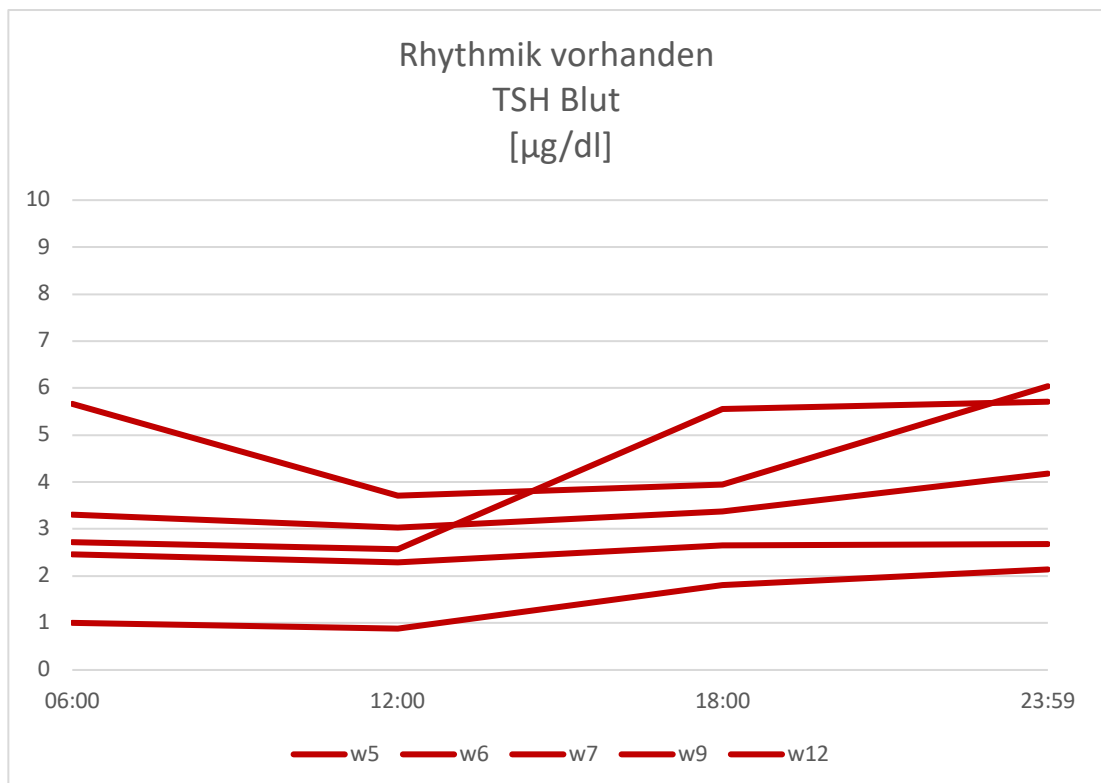


Abbildung 18 - Rhythmik vorhanden TSH Blut

Für fünf Patienten konnte ein physiologischer Rhythmus des TSH im Blut dokumentiert werden (Abbildung 17, Abbildung 18).

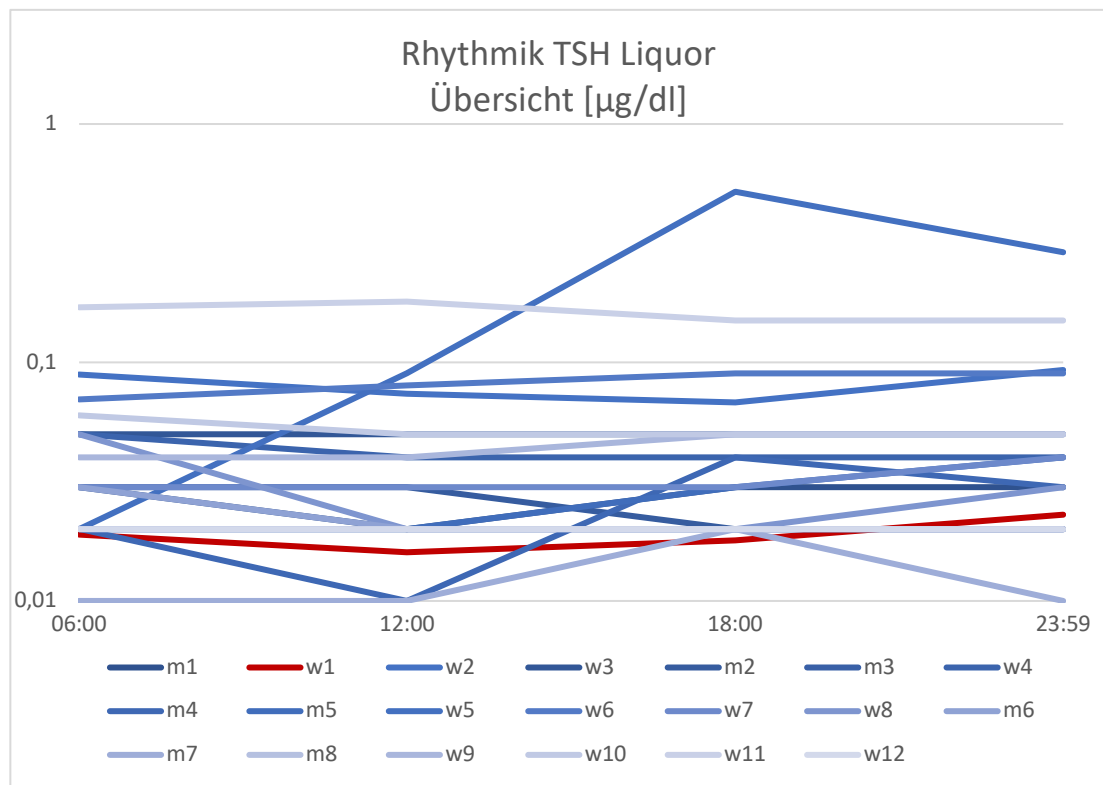


Abbildung 19 - Rhythmik TSH Liquor Übersicht

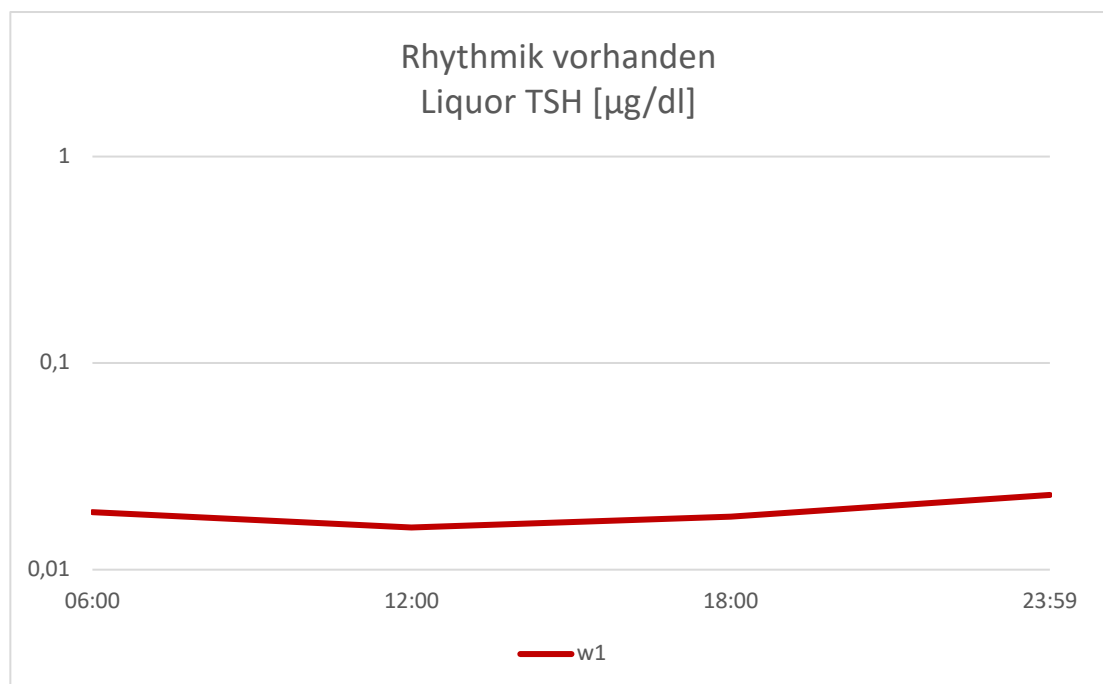


Abbildung 20 - Rhythmik vorhanden TSH Liquor

Ein Patient zeigte einen zirkadianen Rhythmus des TSH im Liquor (Abbildung 19, Abbildung 20). Kein Patient zeigte in Blut und Liquor gleichzeitig den erwarteten Rhythmus.

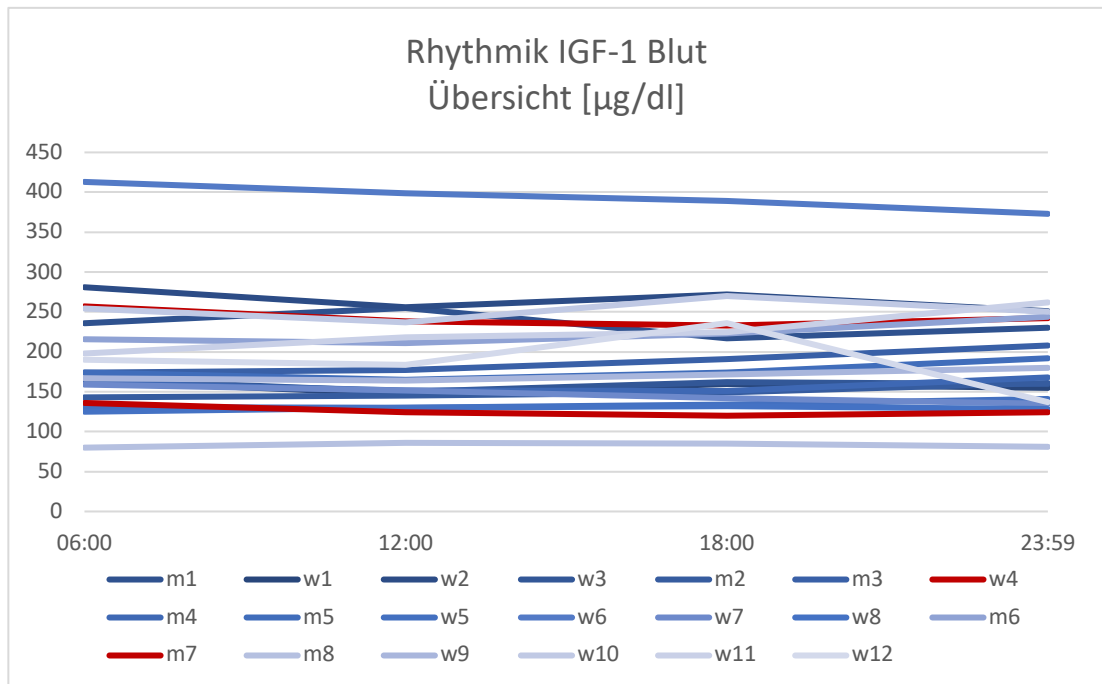


Abbildung 21 - Rhythmik IGF-1 Blut Übersicht

Für IGF-1 konnte bei zwei Patienten eine zirkadiane Rhythmik im Blut aufgezeichnet werden (Abbildung 21).

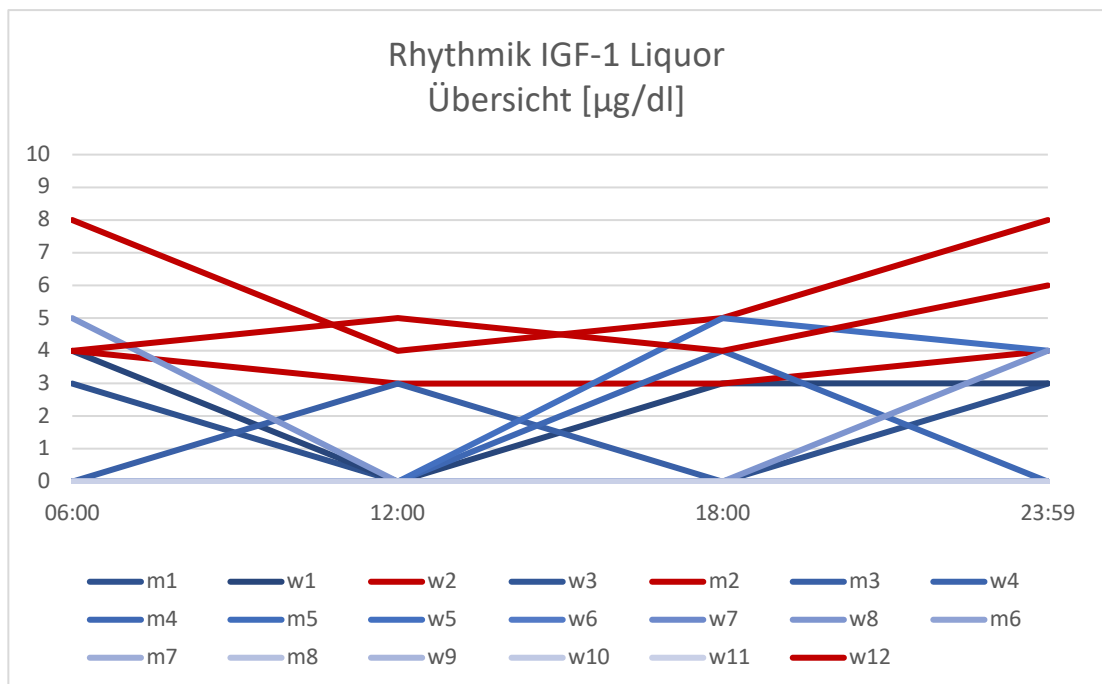


Abbildung 22 - Rhythmik IGF-1 Liquor Übersicht

Im Liquor hatten nur drei Patienten eine vollständige Messreihe über der Nachweisgrenze. Keiner dieser Patienten zeigten laut oben genannter Definition eine zirkadiane Rhythmik (Abbildung 22). In dieser Abbildung werden die drei Patienten oberhalb der Nachweisgrenze in Rottönen gezeigt.

Insgesamt zeigten sich für kein Hormon in mehr als 50% der Fälle eine zirkadiane Rhythmik, wie sie in der Literatur definiert ist.

4.1. Signifikanz der Schwankungen

Die Hormonkonzentrationen wurden zu vier Uhrzeiten gemessen und jeder Messzeitpunkt mit dem jeweils anderen verglichen. Da sich im Liquor die Werte von ACTH und IGF-1 zu mehr als 50% unter der Nachweisgrenze befanden, wurden die Analysen im Liquor nur für Kortisol und TSH durchgeführt. Bei einem Signifikanzniveau von $p=0,05$ im Friedman-Test zeigten sich nur die Werte von TSH im Blut signifikant (Tabelle 2).

Hormon	p-Wert
Blut ACTH [pg/ml]	0,09
Blut Kortisol [$\mu\text{g}/\text{dl}$]	0,06
Blut TSH [$\mu\text{IU}/\text{ml}$]	0,003
Blut IGF1 [ng/ml]	0,30
Liquor Kortisol [$\mu\text{g}/\text{dl}$]	0,08
Liquor TSH [$\mu\text{IU}/\text{ml}$]	0,12

Tabelle 2 - Friedman-Test p-Werte

Für TSH im Blut wurde anschließend durch die post-hoc-Analyse festgestellt, dass die Schwankungen von den Zeitpunkten 6.00 zu 12.00 und 12.00 zu 24.00 signifikant waren (dargestellt als eckige Klammern in Abbildung 23, siehe Tabelle 3).

Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	p-Wert
600	1200	0,03
600	1800	0,93
600	2400	0,91
1200	1800	0,09
1200	2400	0,003
1800	2400	0,14

Tabelle 3 - p-Werte der posthoc-Analyse

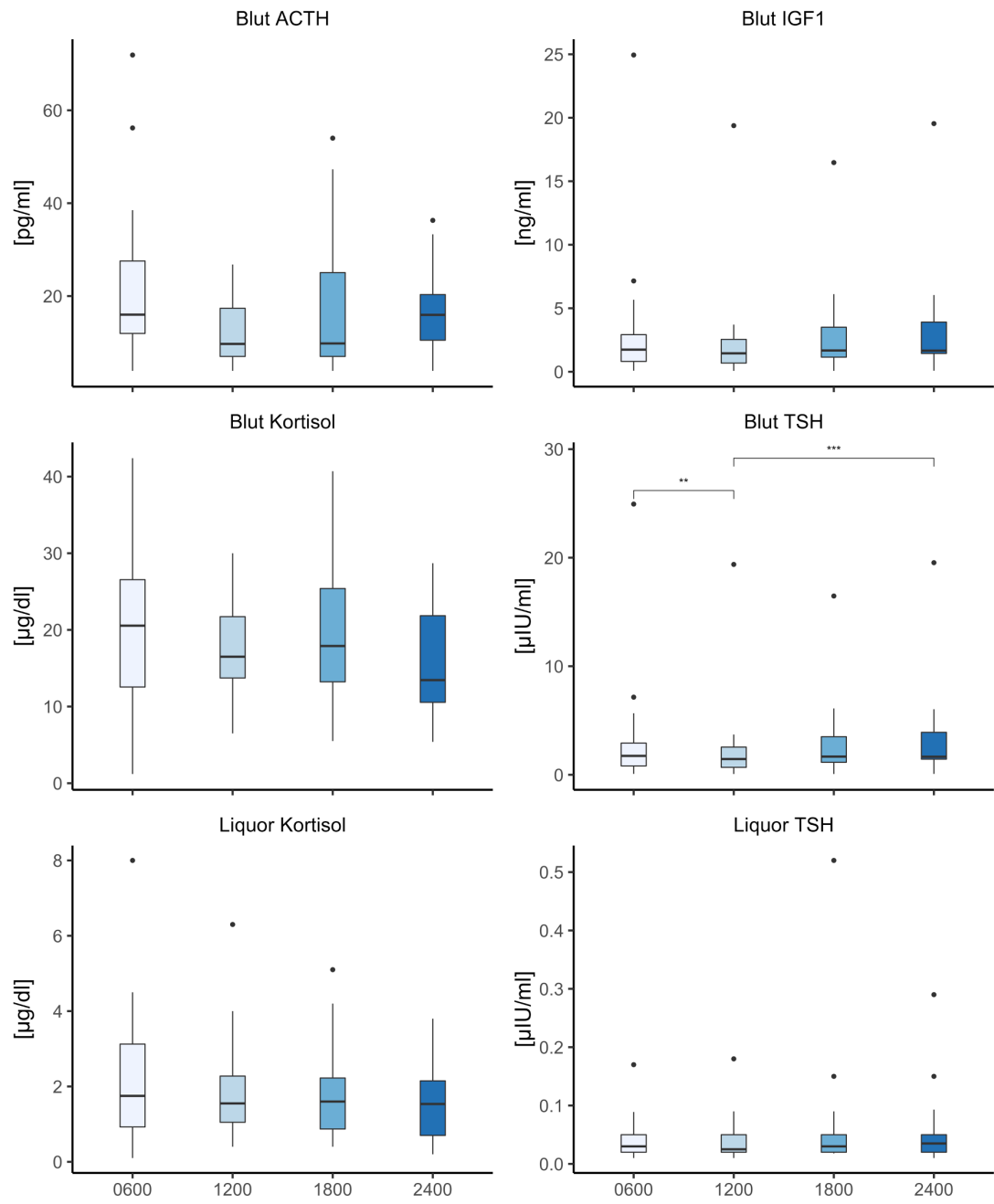


Abbildung 23 - Boxplots Rhythmik mit Signifikanz

4.2. Korrelation

Die Korrelation der Werte von Liquor und Blut war je nach Hormon und Uhrzeit unterschiedlich. Es ergaben sich vier unabhängige Datensätze á zwanzig Datenpunkte (Abbildung 24, Abbildung 25, Tabelle 3). ACTH um 6.00 Uhr zeigte einen schwach positiven, aber nicht signifikanten Zusammenhang ($r=0,21$, $p=0,38$). Zu den anderen Zeitpunkten konnte kein Zusammenhang beobachtet werden ($-0,2 < r < 0,2$). Für IGF-1 konnte nur um 24.00 Uhr ein schwach-negativer, jedoch nicht signifikanter Zusammenhang gezeigt werden ($r=-0,23$, $p=0,33$). Zu den anderen Zeitpunkten konnte kein Zusammenhang gezeigt werden ($-0,2 < r < 0,2$).

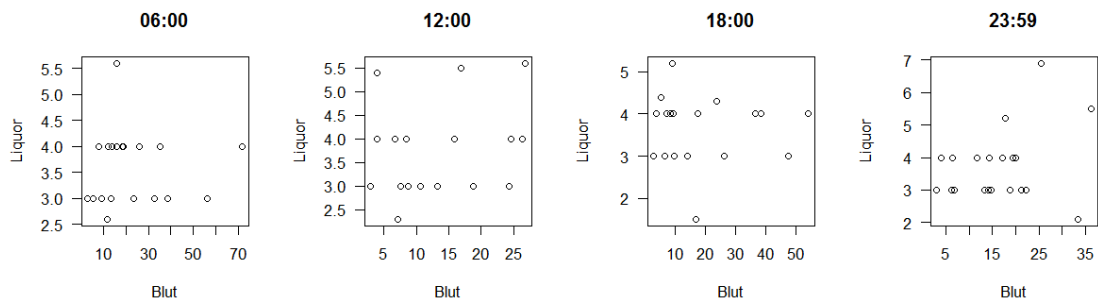


Abbildung 24 - Korrelation ACTH

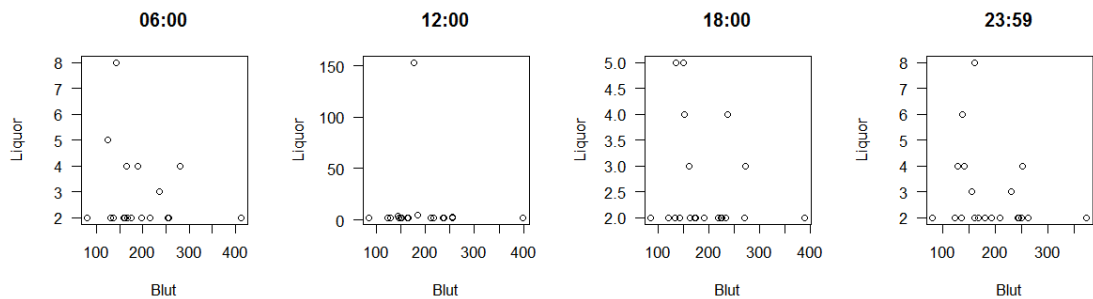


Abbildung 25 - Korrelation IGF-1

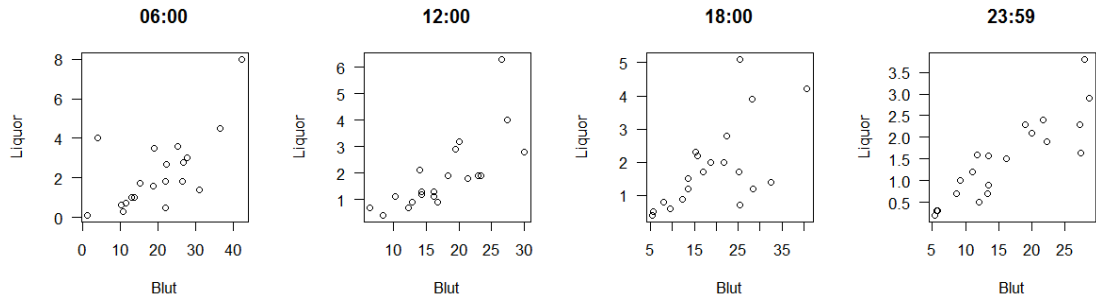


Abbildung 26 - Korrelation Kortisol

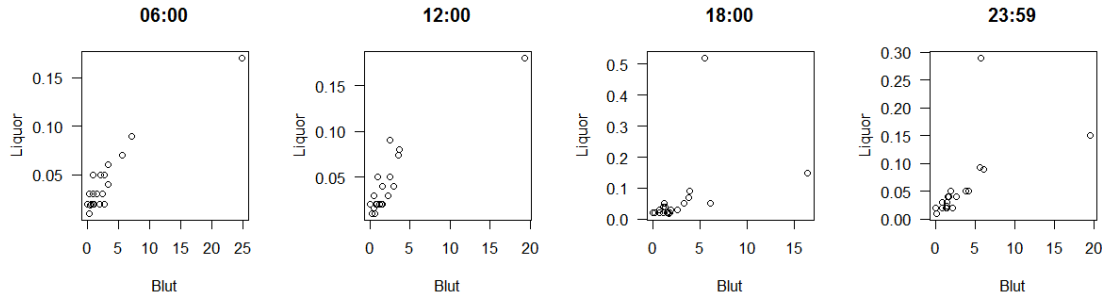


Abbildung 27 - Korrelation TSH

Kortisol und TSH zeigten zu jedem Zeitpunkt einen signifikanten und deutlichen Zusammenhang ($0,61 < r < 0,89$), (Abbildung 26, Abbildung 27, Tabelle 3). Die höchste Korrelation zeigte Kortisol um 0.00 ($r=0,89$, $p < 0,05$). Die im Verhältnis niedrigeren Korrelationskoeffizienten wurden für die morgendliche und die 18.00-Uhr-Messung errechnet.

Hormon im Blut	Uhrzeit							
	06:00		12:00		18:00		23:59	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ACTH	0,21	0,38	0,17	0,48	-0,10	0,69	0,17	0,48
Kortisol	0,62	<0,05	0,81	<0,05	0,61	<0,05	0,89	<0,05
TSH	0,76	<0,05	0,80	<0,05	0,65	<0,05	0,88	<0,05
IGF-1	-0,08	0,73	0,14	0,57	-0,10	0,67	-0,23	0,33

Tabelle 4 - Korrelationskoeffizienten und p-Werte

Die Korrelationskoeffizienten (r) mit zugehörigen p-Werten finden sich in Tabelle 4.

5. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, eine mögliche zirkadiane Rhythmik im Liquor zu untersuchen. Es existieren einige Studien, die eine Hypophysendysfunktion nach intrakraniellen Blutungen zeigen (Schneider et al., 2011), jedoch nach unseren Recherchen nur drei Studien zur zirkadianen Rhythmik der Hormone im Blut nach Subarachnoidalblutung oder traumatischen intrakraniellen Blutungen in den letzten fünfzehn Jahren (Zetterling et al., 2011), (Savaridas et al., 2004), (Paul & Lemmer, 2007). Die vorliegende Studie untersucht zum ersten Mal nicht nur direkte Hypophysenhormone, sondern schließt auch Kortisol und IGF-1 mit ein und untersucht eine mögliche Rhythmik dieser Hormone im Liquor.

Die ersten Beschreibungen der zirkadianen Rhythmik gehen auf Franz Halberg im Jahr 1969 zurück (Halberg, 1969), die auf Studien von Pincus (1943), Perkoff et al. (1959), und Jenkins et al. (1969) basieren. Seitdem fokussierten sich die meisten Studien auf die HPA-Achse, wovon der überwiegende Teil Sekundärquellen sind. Die größte Übersichtsarbeit von Oster et al. (2017) beschreibt die zirkadiane Rhythmik der kortikotropen Achse als „beständigste Rhythmik aller Blutbestandteile von Säugetieren“. In beiden untersuchten Kompartimenten dieser Studie, Blut und Liquor, konnte eine veränderte Rhythmik der Hormone der HPA-Achse gefunden werden.

5.1. Blut

Die erhobenen Daten zeigen den in der Literatur beschriebenen physiologischen zirkadianen Rhythmus von Kortisol in nur 30% der Fälle und erhöhte Kortisol-Konzentrationen bei 11 von 20 Patienten. Es scheint naheliegend, dass nicht nur die erhöhten Konzentrationen an sich, sondern auch die gestörte zirkadiane Rhythmik Ausdruck einer Stressreaktion des Organismus auf die zugrundeliegende schwere Krankheit sein könnte. Eine veränderte zirkadiane Rhythmik der HPA-Achse als Zeichen von Stress oder schwerer Krankheit wurde mehrfach beschrieben (Kant et al., 1986), (Zimmermann & Critchlow, 1967), (Paul & Lemmer, 2007).

Auch ACTH zeigte bei nur einem Fünftel der Patienten den physiologisch erwarteten Rhythmus. Der zirkadiane Rhythmus dieses Hypophysenhormons wird allerdings in der Literatur zum Teil auch als nicht signifikant und von geringer Amplitude beschrieben (Chung et al., 2011), (Sage et al., 2002). Die Absolutwerte hingegen befanden sich bei 18 von 20 Patienten im Normbereich. Diese Ergebnisse stimmen mit den Resultaten von Dallman et al. (1978) und Bradbury et al. (1991) überein, welche die Unabhängigkeit von Kortisol vom übergeordneten ACTH in Stresssituationen an Ratten zeigten. Von diesen Ergebnissen ausgehend kann mindestens für ACTH entweder die generelle Annahme einer zirkadianen Rhythmik oder wenigstens bei kritisch kranken Patienten hinterfragt werden.

Anhand von unseren Daten können keine direkten Rückschlüsse auf die physiologische zirkadiane Rhythmik gezogen werden. Ein Vergleich mit ähnlich konzipierten Studien ist daher sinnvoll. Gibbison et al. (2015) untersuchten die Rhythmik von ACTH und Kortisol nach kardiochirurgischen Eingriffen, Zetterling et al. (2011) und Savaridas et al. (2004) konzentrierten sich auf deren Rhythmik nach schweren Schädel-Hirn-Traumata. Besonders interessant ist die Studie von Zetterling durch den analogen Studienaufbau: Von zwanzig Patienten wurden zu vier festgelegten Zeitpunkten (6.00, 12.00, 18.00 und Mitternacht) Blutproben entnommen. Die Ergebnisse wurden in „normal“, „umgekehrt“ und „unspezifisch“ kategorisiert. Die Definition der physiologischen Rhythmik war etwas weiter gefasst als unsere. Zetterling et al. (2011) definierten „normal“ als Kortisol-Maximum um 6.00 oder 12.00 und „umgekehrt“ mit einem Minimum zu diesen Uhrzeiten. Würden wir diese „normale“ Definition auf unsere Daten anwenden, ergäben sich andere Ergebnisse: 65% der Patienten hätten eine zirkadiane Rhythmik des Kortisols (Abbildung 28, Abbildung 29). Messreihen, die durch die erweiterte Definition hinzukämen, sind in den folgenden Abbildungen grün dargestellt.

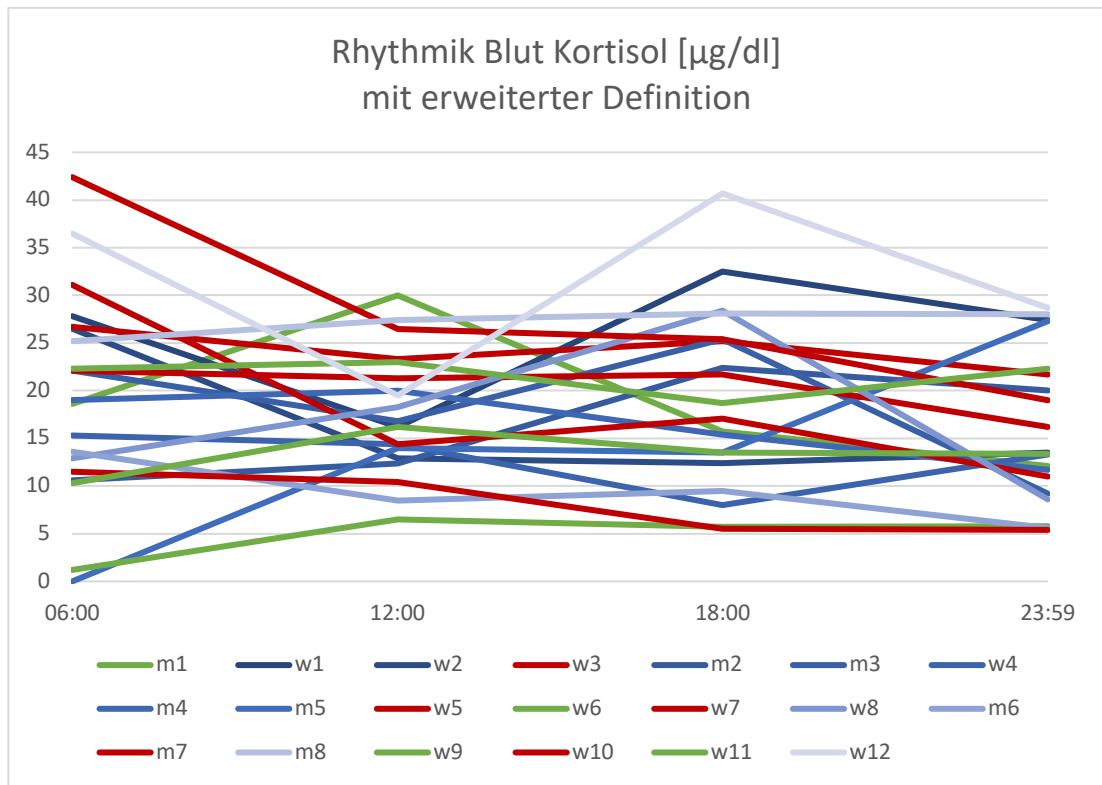


Abbildung 28 - Rhythmik mit erweiterter Definition

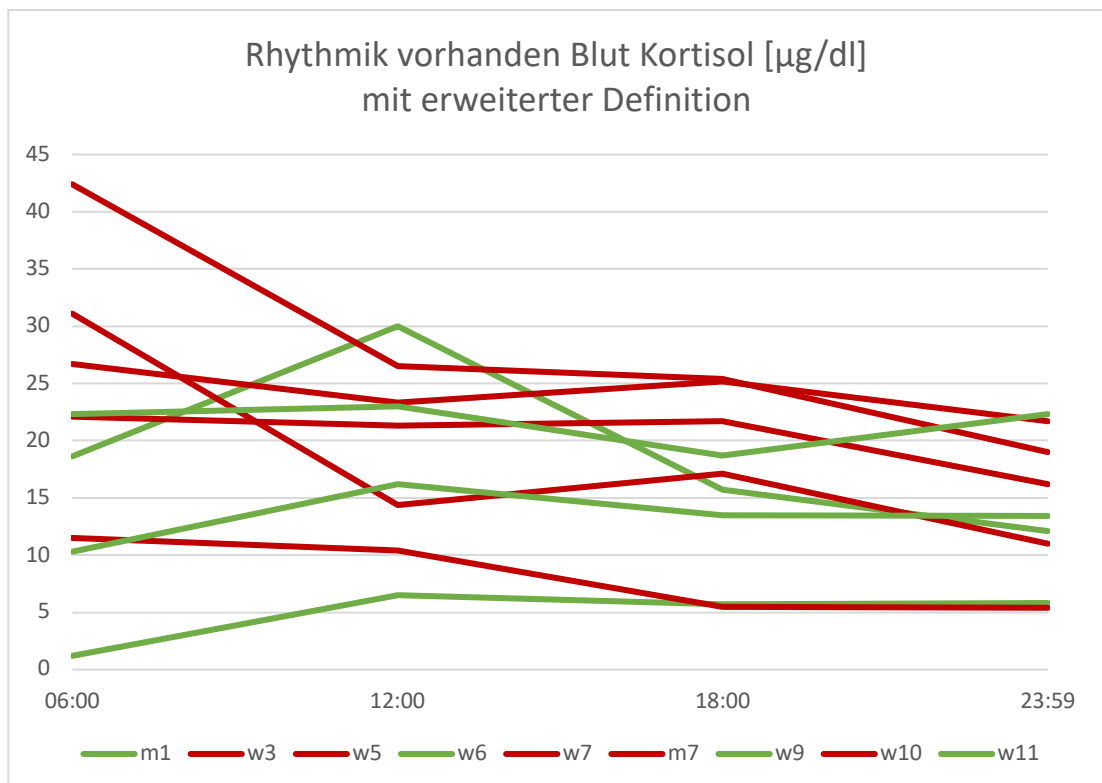


Abbildung 29 - Rhythmik vorhanden mit erweiterter Definition

Die Rhythmik der thyreotropen Achse wurde in den 1970er Jahren erstmals von Patel et al. (1972) , sowie von Nicoloff et al. (1970) beschrieben. Sie zeigten Maxima der TSH-Konzentrationen im Blut zwischen 2.00 und 4.00 Uhr morgens und Minima zwischen 6.00 und 8.00 Uhr abends. Unter Annahme dieser Definition einer zirkadianen Rhythmik zeigten unsere Daten für dieses Hormon die stabilste Rhythmik: 9 von 20 Patienten (45%) hatten die maximale Konzentration zwischen Mitternacht und den frühen Morgenstunden und Minima zwischen 12.00 und 18.00 Uhr. Die Auswirkungen von Schädel-Hirn-Traumata oder intrakraniellen Blutungen auf diese Achse scheinen geringer. Auch Schneider et al. (2011) kamen zu diesem Ergebnis. Diese Studie wertete 1242 Patienten aus und kam zu dem Ergebnis, dass aneurysmatische subarachnoidale Blutungen und Schädel-Hirn-Traumata die Hypophysenhormone in unterschiedlichem Ausmaß betreffen: ACTH sei am stärksten, TSH am geringsten durch eine intrakranielle Blutung beeinflusst.

Nach unseren Erkenntnissen beschäftigte sich bisher nur eine Studie mit der zirkadianen Rhythmik von IGF-1 bei kritisch kranken Trauma-Patienten. Melarvie et al. (1995) zeigten eine veränderte zirkadiane Rhythmik und niedrige GH- und IGF-1-Konzentrationen nach Trauma. Die grundlegenden Erkenntnisse zur zirkadianen Rhythmik der somatotropen Achse wurden von Winer et al. (1990) veröffentlicht. Molekulare Mechanismen wurden bereits von Chaudhari et al. (2017) untersucht. Die Expression der mRNA von IGF-1 ist demnach bei Mäusen gegen 6.00 Uhr morgens am geringsten und gegen 18.00 Uhr am höchsten. Unter dieser Annahme zeigte nur ein Patient unserer Studie einen physiologischen zirkadianen Rhythmus von IGF-1 (w8). Die Übertragbarkeit auf unsere Studie ist wegen der verschiedenen Messsubjekte jedoch fraglich.

In verschiedenen Laboranweisungen wird bei den Angaben zum Messzeitpunkt darauf hingewiesen, dass IGF-1 zu jedem Zeitpunkt gemessen werden kann, da dieses Hormon keiner zirkadianen Rhythmik unterläge (Dolscheid, 2017), (MVZ Labor Volkmann, 2011). Es lassen sich also auch bei IGF-1 widersprüchliche Aussagen zur Rhythmik in der Literatur finden.

Betrachtet man die Abbildung 30 und Abbildung 31 wäre auch für dieses Hormon eine Erweiterung der Definition analog zu Kortisol denkbar. Eine erweiterte Definition würde Minima um 12.00 und 18.00 Uhr einschließen und Maxima um 6.00 Uhr und Mitternacht.

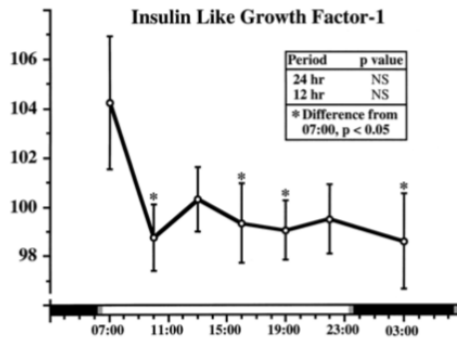


Abbildung 30 - IGF-1 Rhythmik nach Haus et al. (2001)

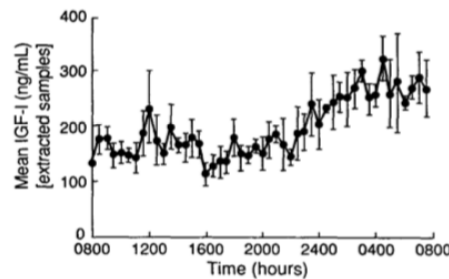


Abbildung 31 - IGF-1 Rhythmik nach Stratakis et al. (1996)

Übertragen auf unsere Ergebnisse würde sich für 45% statt für 10% im Blut eine zirkadiane Rhythmik von IGF-1 nachweisen lassen (Abbildung 32, zusätzliche Messreihen mit Rhythmik in orange).

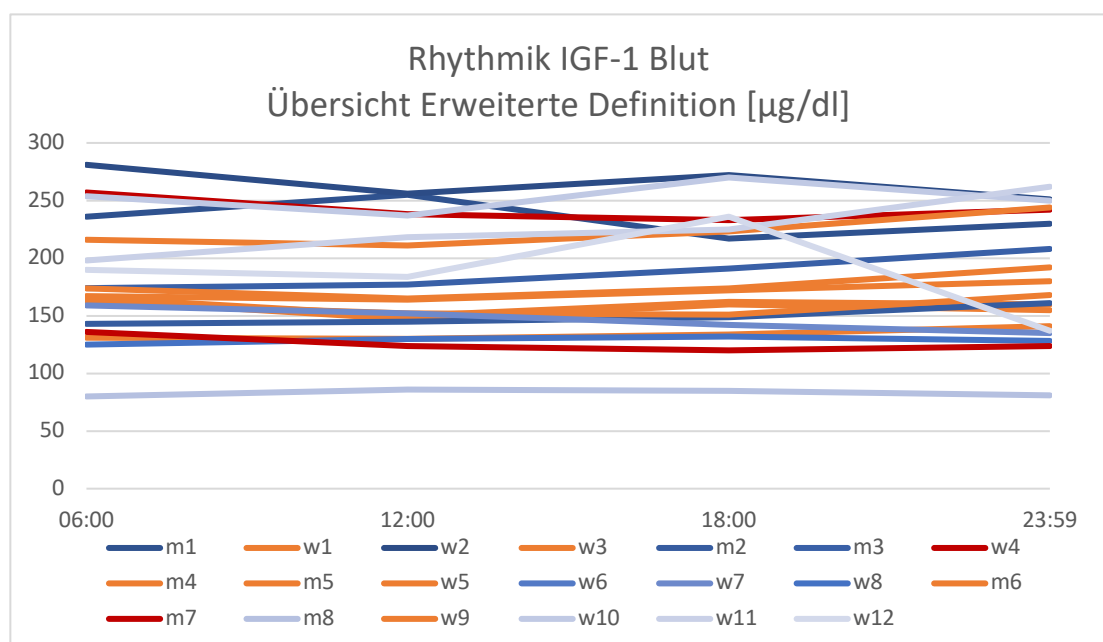


Abbildung 32 - Rhythmik IGF-1 Blut Übersicht nach erweiterter Definition

5.2. Liquor

Wie oben beschrieben, ist die zirkadiane Rhythmik der Hormone im Blut nicht vollständig erforscht. Für eine zirkadiane Rhythmik der Hormone im Liquor cerebrospinalis gibt es eine noch geringere Datenlage. Die Auswirkungen von Schädel-Hirn-Traumata oder Subarachnoidalblutungen auf diese Rhythmik im Liquor wurden nach hiesiger Kenntnis bisher nicht erforscht.

ACTH wurde erstmals von Kleerekoper et al. (1972) und Allen et al. (1974) im Liquor untersucht. Diese Messungen wurden an Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen durchgeführt, welche die ACTH-Konzentrationen beeinflussen könnten (Kleerekoper et al., 1972). In unserer Studie befand sich ACTH meist unterhalb der Nachweisgrenze. Die übrigen Messungen zeigten keine Rhythmik, sondern nahezu konstante Werte. Kellner et al. vermuteten kürzlich, dass eine Aktivierung der HPA-Achse und erhöhte Blutkonzentrationen unter Stressbedingungen unabhängig von den Konzentrationen im Liquor sind (Kellner et al., 2016).

Auch Kalin (1986) erforschten eine mögliche Rhythmik von ACTH im Liquor. Ihre Ergebnisse zeigten in Tierversuchen einen im Vergleich zum Serum inversen Rhythmus des ACTH mit Maxima gegen 19.00 Uhr und Minima gegen Morgen. Einen solchen Rhythmus können wir mit unseren Daten nicht bestätigen.

In unserer Studie zeigte ein Fünftel der Patienten eine zirkadiane Rhythmik des Kortisol im Liquor, wie sie in der Literatur für Kortisol im Blut beschrieben wird (siehe 2.2.3). In der Literatur wird auch der Rhythmus von CRH im Liquor als gegensätzlich zu Kortisol beschrieben (Kling et al., 1994). In Anlehnung an die Überlegungen und Ergebnisse zur Verbindung der Rhythmik von ACTH und Kortisol, scheint eine Schlussfolgerung weder von CRH noch von ACTH auf Kortisol sinnvoll und eine Rhythmik des Kortisols im Liquor bleibt fraglich.

TSH kann in geringen Konzentrationen im Liquor nachgewiesen werden (Schaub et al., 1977). Eine zirkadiane Rhythmik wurde bisher nicht gezeigt. Unsere Ergebnisse zeigen keine Art von Rhythmus im Liquor. Analog zu Kellner et al. (2016) könnten TSH-Konzentrationen im Liquor in Stresssituationen ebenso unabhängig von den Blutkonzentrationen sein.

Auch für IGF-1 konnte nur bei wenigen Patienten eine vollständig auswertbare Messreihe aufgezeichnet werden. Da es prinzipiell möglich zu sein scheint, IGF-1 im Liquor nachzuweisen (Bilić et al., 2011), wären weitere Messungen mit sensitiveren Messmethoden sinnvoll. Eine generelle Aussage zur zirkadianen Rhythmik anhand von drei Messreihen kann daher für IGF-1 im Liquor nicht getroffen werden.

Nach den Ergebnissen von Guazzo et al. (1996) machen die Kortisolkonzentrationen im Liquor etwa 5,8% der Serumkonzentration aus. Allgemein sind die Hormone nur zu einem Bruchteil der Blutkonzentrationen im Liquor zu finden (Capatina, 2011). Diese Aussagen stimmen mit den Ergebnissen unserer Studie überein. Auch die Funktion der Blut-Hirn- bzw. Blut-Liquor-Schranke sollte bei diesen Überlegungen miteinbezogen werden. Die Konzentrationen im Liquor hängen nicht nur von der Molekülgröße ab, sondern auch von der Konzentration des Hormons im Blut (Tumani et al., 2018). Der Einfluss von Stress auf die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, und damit stressbedingt vermehrt oder vermindertes Auftreten von Molekülen im Liquor, wird kontrovers diskutiert (Esposito et al., 2001), (Roszkowski & Bohacek, 2016).

Generell sind neben der Pathologie selbst auch andere Faktoren für eine Störung der zirkadianen Rhythmik in Betracht zu ziehen. Der oben erwähnte „Stress“, der als Reaktion des Körpers auf die schwerwiegende Krankheit gesehen werden kann, wird möglicherweise auch durch andere Ursachen verstärkt. Aktuelle Studien von Boyko et al. (2017) und Altman et al. (2018) untersuchten die äußeren Umstände wie Geräusche und künstliches Licht auf Intensivstationen im Zusammenhang mit dem Schlaf der Probanden. Physiologisch betrachtet sind Schlaf bzw. Lichtexposition ein wichtiger Bestandteil der zirkadianen Rhythmik (Turek, 1998). Bei einer gestörten Rhythmik des epiphysären Hormons Melatonin durch äußere Einflüsse wird möglicherweise die generelle zirkadiane Rhythmik beeinträchtigt (Boyko et al., 2017).

5.3. Korrelation von Blut- und Liquorkonzentrationen

Verschiedene Hormone wie CRH, TSH, ACTH und GH ließen sich bisher im Liquor bestimmen und wurden zum Teil mit den Konzentrationen im Blut korreliert. Die abgeleiteten Hypothesen und Zusammenhänge variieren dabei stark: abhängig vom Messsubjekt selbst (Rhesus-Affen oder Mensch), deren Anzahl (n= 6 bis n=78), oder den Kompartimenten (Plasma, Serum oder nur im Liquor) (Kling et al., 1994), (Capatina, 2011).

Einige Autoren befürworteten eine Korrelation (Nicolini et al., 1984), andere lehnen sie ab (Capatina, 2011), (Allen et al., 1974). Für unser Patientenkollektiv ergaben sich je Hormon unterschiedliche Ergebnisse. Für Kortisol und TSH könnte also durch eine Blutentnahme auf die Konzentrationen im Liquor geschlossen werden, und anhand von seriellen Messungen in einer größeren Studie, möglicherweise auch auf eine Rhythmik.

Die Forschungsgruppe um John P. Allen formulierte dabei die Hypothesen, dass es für ACTH spezielle Transportmechanismen in den Liquor cerebrospinalis geben müsse und schlug dafür einen retrograden Transport durch Infundibulum und basalen Hypothalamus oder einen direkten Übergang von den kortikotropen Zellen in die Zisternen vor. Die Blut-Liquor-Schranke sei impermeabel für ACTH, da das Molekül zu groß und hydrophil sei. Eine weitere Möglichkeit sei ein fragmentäres Vorkommen von ACTH im Liquor (Allen et al., 1974).

Capatina (2011), die ebenfalls in einer größeren Gruppe von gesunden Probanden keine Korrelation fanden, untersuchten GH, PRL, FSH, LH und TSH im Liquor und unterstützten die Hypothese der impermeablen Blut-Liquor-Schranke für die ihrerseits untersuchten Hormone und vermuteten einen Zusammenhang mit der molekularen Größe.

Zwei weitere Studien kamen zu einem gegenteiligen Ergebnis und beschrieben einen Zusammenhang zwischen Liquor- und Blutwerten. Dabei wurden GH und TSH gemessen (Schaub et al., 1977), zusätzlich zu GH auch Prolaktin, FSH und LH (Nicolini et al., 1984). Nicolini et al. unterstützten die Hypothese des retrograden Transports der Hypophysenhormone in den Liquor (Allen et al., 1974) und schlossen daraus, dass für das Vorkommen der Hormone im Liquor auch das Molekulargewicht von Bedeutung ist (Capatina, 2011).

Weitere Studien, wie 1986 und 1987 von Kalin et al., untersuchten die HPA-Achse im Liquor bei Rhesusaffen sowie die Rhythmik von CRH und ACTH im Liquor aber trafen keine Aussage zur Korrelation von Liquor- und Blutkonzentrationen dieser Hormone (Kalin, 1986), (Kalin et al., 1987).

Keine der hier beschriebenen Hypothesen konnte bisher eindeutig verifiziert werden.

In unserer Studie zeigten ACTH und IGF-1 keine Korrelation zwischen den Kompartimenten Blut und Liquor. Eine Korrelation auszuschließen ist anhand von unseren Daten jedoch nicht möglich, da sich 68 von 80 Datenpunkten der ACTH-Messungen (85%) und 58 von 80 Datenpunkten der IGF-1 Messungen im Liquor (72,5%) unterhalb der Nachweisgrenze befanden.

5.4. Limitationen

Zunächst zeigen die wenigen Messungen im Liquor von ACTH und IGF-1, die sich oberhalb der Nachweisgrenze befinden, dass die Messmethoden kritisch hinterfragt werden sollten. Jedes Hormon wurde im Liquor mit demselben Gerät wie die jeweilige Blutprobe gemessen. Am Beispiel von TSH lässt sich besonders deutlich erkennen, dass die Konzentrationen im Liquor um den Faktor 100 kleiner sind. Für die Messungen im Liquor wären daher andere, sensitivere Messmethoden wünschenswert, die aber in der labormedizinischen Routine noch nicht etabliert sind.

Die Möglichkeiten statistischer Aussagen bei einer Kollektivgröße von 20 Patienten sind eingeschränkt. Die Begrenzung auf diese Anzahl wurde einerseits wegen der hohen Analysekosten getroffen. Andererseits wurde die Auswahl der Patienten durch die Einschlusskriterien limitiert: Um ein möglichst gesundes Kollektiv zu untersuchen, sollten die Patienten wach, ansprechbar und catecholaminfrei sein. Trotzdem sollte die externe Ventrikeldrainage zur Liquorentnahme noch vorhanden sein.

Desweiteren ist möglicherweise die Aussagekraft von Hormonmessungen innerhalb der akuten Phase nach einer intrakraniellen Blutung (für 19/20 Patienten zutreffend) vermindert. Gerade für das sogenannte „Stresshormon“ Kortisol sind erhöhte Werte im Sinne einer Akute-Phase-Reaktion zu erwarten. Eine Messung der Hypophysenhormone in den ersten Tagen nach Ereignis wird von der British Neurotrauma Group nach Auswertung von 47 Studien nicht empfohlen (Tan et al., 2017).

Trotzdem ist aus unserer Sicht eine Messung zu anderen Zeitpunkten, zum Beispiel im Rahmen eines Follow-Ups, nicht zielführend, da die Messungen im Liquor invasive Maßnahmen sind. Die Patienten dieser Studie wurden keinen zusätzlichen Risiken zu Studienzwecken ausgesetzt, da die therapeutische externe Ventrikeldrainage genutzt werden konnte.

6. Zusammenfassung

Die zirkadiane Rhythmik der Hypophysenvorderlappenhormone ist insgesamt in der Literatur nicht eindeutig definiert und belegt. Auswirkungen von intrakraniellen Blutungen oder anderen Pathologien auf die zirkadiane Rhythmik der Hormone wurden bisher nur im Blut untersucht (Paul & Lemmer, 2007). Im Liquor erfolgte die Messung von Hypophysenhormonen bisher nur punktuell, weshalb eine zirkadiane Rhythmik in diesem Kompartiment bisher nicht belegt ist; ebenso die Auswirkungen von intrakraniellen Ereignissen auf die Rhythmik dort.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Neurointensiv-Patienten nicht nur von einer Hypophysendysfunktion, sondern auch von einer komplexeren Störung des Hormonhaushalts betroffen sein können. Einerseits könnte die bisher angenommene zirkadiane Rhythmik der vier gemessenen Hormone durch die intrakraniellen Blutungen gestört sein. Genau diese zirkadiane Rhythmik kann aber andererseits aufgrund der wenigen Primärquellen an gesunden, menschlichen Probanden kritisch hinterfragt werden. Eine genaue und einheitliche Definition für weitere, umfassendere Studien sollte überprüft werden.

In unseren Daten zeigten sich nur für TSH-Konzentrationen im Blut signifikante Schwankungen. Die fünf anderen ausgewerteten Datenreihen zeigten dies nicht. Die anderen zwei Datenreihen, ACTH und IGF-1 im Liquor, lieferten nicht ausreichend Ergebnisse oberhalb der Nachweisgrenze.

Die Korrelationsanalysen zwischen Blut und Liquor ergaben nur für Kortisol und TSH einen Zusammenhang. Eine Schlussfolgerung von Blutkonzentrationen auf die Konzentrationen im Liquor scheint bei diesen beiden Hormonen plausibel, um eine mögliche zirkadiane Rhythmik im Liquor untersuchen zu können.

V. Literaturverzeichnis

- Allen, J. P., Kendall, J. W., McGilvra, R., & Vancura, C. (1974). Immunoreactive ACTH in Cerebrospinal Fluid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 38(4), 586-593. doi:10.1210/jcem-38-4-586
- Altman, M. T., Pulaski, C., Mburu, F., Pisani, M. A., & Knauert, M. P. (2018). Non-circadian signals in the intensive care unit: Point prevalence morning, noon and night. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, 47(6), 610-615. doi:10.1016/j.hrtlng.2018.07.011
- Aumüller, G., Aust, G., Doll, A., Engele, J., Kirsch, J., Mense, S., . . . Zilch, H. G. (2010). *Anatomie* (Vol. 2): Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Becker, K. L. (2001). *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Behrends, J. C. (2010). *Physiologie: 93 Tabellen*: Georg Thieme Verlag.
- Bilić, E., Kusec, V., Zibar, K., Cerimagic, D., Konjevoda, P., Tripković, B., . . . Žagar, M. (2011). Concentrations of GH, IGF-1 and insulin in CSF of healthy people. *Neurology Croatia*, 60(2), 73-80.
- Boyko, Y., Jennum, P., & Toft, P. (2017). Sleep quality and circadian rhythm disruption in the intensive care unit: a review. *Nature and science of sleep*, 9, 277-284. doi:10.2147/NSS.S151525
- Bradbury, M. J., Cascio, C. S., Scribner, K. A., & Dallman, M. F. (1991). Stress-induced adrenocorticotropin secretion: diurnal responses and decreases during stress in the evening are not dependent on corticosterone. *Endocrinology*, 128(2), 680-688.
- Brisman, J. L., Song, J. K., & Newell, D. W. (2006). Cerebral aneurysms. *New England Journal of Medicine*, 355(9), 928-939.
- Capatina, C. (2011). Pituitary Hormones in Human Cerebrospinal Fluid. *Acta Endocrinologica*, 7, 1-10. doi:10.4183/aeb.2011.1
- Chaudhari, A., Gupta, R., Patel, S., Velingkaar, N., & Kondratov, R. (2017). Cryptochromes regulate IGF-1 production and signaling through control of JAK2-dependent STAT5B phosphorylation. *Molecular biology of the cell*, 28(6), 834-842. doi:10.1091/mbc.E16-08-0624

- Chung, S., Son, G. H., & Kim, K. (2011). Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: Its regulation and clinical implications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1812(5), 581-591. doi:10.1016/j.bbadis.2011.02.003
- Dallman, M. F., Akana, S. F., Levin, N., Walker, C.-D., Bradbury, M. J., Suemaru, S., & Scribner, K. S. (1994). Corticosteroids and the Control of Function in the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 746(1), 22-31. doi:10.1111/j.1749-6632.1994.tb39206.x
- Dallman, M. F., Engeland, W. C., Rose, J. C., Wilkinson, C. W., Shinsako, J., & Siedenburg, F. (1978). Nycthemeral rhythm in adrenal responsiveness to ACTH. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 235(5), 210-218. doi:10.1152/ajpregu.1978.235.5.R210
- DiaSorin S.p.A. (2015). DiaSorin Liaison IGF-1 (Ref 313231). In.
- DiaSorin S.p.A. (2016). DiaSorin Liaison ACTH (Ref 313221). In.
- Dolscheid, R. (2017). Leistungsverzeichnis LV_IGF-1. In. Bonn: Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie Universitätsklinikum Bonn.
- Esposito, P., Gheorghe, D., Kandere, K., Pang, X., Connolly, R., Jacobson, S., & Theoharides, T. C. (2001). Acute stress increases permeability of the blood–brain-barrier through activation of brain mast cells. *Brain Research*, 888(1), 117-127. doi:10.1016/S0006-8993(00)03026-2
- Ganong, W. F. (2000). Circumventricular Organs: Definition And Role In The Regulation Of Endocrine And Autonomic Function. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 27(5-6), 422-427. doi:10.1046/j.1440-1681.2000.03259.x
- Gibbison, B., Spiga, F., Walker, J. J., Russell, G. M., Stevenson, K., Kershaw, Y., . . . Lightman, S. L. (2015). Dynamic pituitary-adrenal interactions in response to cardiac surgery. *Critical care medicine*, 43(4), 791-800. doi:10.1097/CCM.0000000000000773
- Gilroy, A. (2019a). Abb. 39.6 C Adultes Gehirn. Retrieved from www.thiemebilddatenbankanatomie.de.eaccess.ub.tum.de/Home/Illustration/4087/16363

- Gilroy, A. (2019b). Abb. 39.29 Liquorzirkulation und Zisternen. Retrieved from www.thiemebilddatenbankanatomie.de.eaccess.ub.tum.de/Home/Illustration/4094/16409
- Glos, & Reuwand. (2016). Arbeitsanweisung TSHB Thyreotropin (TSH). In: Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar.
- Guazzo, E. P., Kirkpatrick, P. J., Goodyer, I. M., Shiers, H. M., & Herbert, J. (1996). Cortisol, dehydroepiandrosterone (DHEA), and DHEA sulfate in the cerebrospinal fluid of man: relation to blood levels and the effects of age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *81*(11), 3951-3960. doi:10.1210/jcem.81.11.8923843
- Halberg, F. (1969). Chronobiology. *Annual Review of Physiology*, *31*(1), 675-726. doi:10.1146/annurev.ph.31.030169.003331
- Haus, E., Haus, E., Dumitriu, L., Nicolau, G. Y., Bologna, S., & Sackett-Lundeen, L. (2001). Circadian Rhythms of Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), Epidermal Growth Factor (EGF), Insulin-like Growth Factor (IGF-1), Insulin-like-Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3), Cortisol, and Melatonin in Women with Breast Cancer *Chronobiology International*, *18*(4), 709-727. doi:10.1081/CBI-100106083
- Hermann, D. M., Steiner, T., & Diener, H. C. (2010). *Vaskuläre Neurologie: Zerebrale Ischämien, Hämorrhagien und vaskuläre Demenz*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Huber, U. (2016). Arbeitsanweisung Cortisol. In: Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar.
- Huber, U. (2017a). Arbeitsanweisung ACTH. In: Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar.
- Huber, U. (2017b). Arbeitsanweisung SMCN Sm C (=IGF1). In: Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar.
- Jenkins, J. S., Buckell, M., Carter, A. B., & Westlake, S. (1969). Hypothalamic-pituitary-adrenal function after subarachnoid haemorrhage. *British medical journal*, *4*(5685), 707-709.
- Kalin, N. H. (1986). ACTH in plasma and CSF in the rhesus monkey. *Biological Psychiatry*, *21*(2), 124-140. doi:10.1016/0006-3223(86)90140-X

- Kalin, N. H., Shelton, S. E., Barksdale, C. M., & Brownfield, M. S. (1987). A diurnal rhythm in cerebrospinal fluid corticotrophin-releasing hormone different from the rhythm of pituitary-adrenal activity. *Brain Research*, 426(2), 385-391. doi:10.1016/0006-8993(87)90894-8
- Kannan, C. R. (1987). *The pituitary gland* (Vol. 1): Springer-Verlag US.
- Kant, G. J., Mougey, E. H., & Meyerhoff, J. L. (1986). Diurnal Variation in Neuroendocrine Response to Stress in Rats: Plasma ACTH, β -Endorphin, β -LPH, Corticosterone, Prolactin and Pituitary Cyclic AMP Responses. *Neuroendocrinology*, 43(3), 383-390. doi:10.1159/000124553
- Kellner, M., Wortmann, V., Salzwedel, C., Kober, D., Petzoldt, M., Urbanowicz, T., . . . Wiedemann, K. (2016). Adrenocorticotrophic hormone in serial cerebrospinal fluid in man – Subject to acute regulation by the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Psychiatry Research*, 239, 222-225. doi:10.1016/j.psychres.2016.03.033
- Kleerekoper, M., Donald, R., & Posen, S. (1972). Corticotrophin in cerebrospinal fluid of patients with Nelson's syndrome. *The Lancet*, 299(7741), 74-76.
- Kling, M. A., DeBellis, M. D., O'Rourke, D. K., Listwak, S. J., Geraciotti, J. T. D., McCutcheon, I. E., . . . Gold, P. W. (1994). Diurnal variation of cerebrospinal fluid immunoreactive corticotropin-releasing hormone levels in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79(1), 233-239. doi:10.1210/jcem.79.1.8027234
- Masuhr, K. F., & Neumann, M. (2007). *Neurologie* (Vol. 122). Stuttgart: Thieme Verlag.
- Melarvie, S., Jeevanandam, M., Holaday, N. J., & Petersen, S. R. (1995). Pulsatile nature of growth hormone levels in critically ill trauma victims. *Surgery*, 117(4), 402-408. doi:10.1016/S0039-6060(05)80060-1
- Moore, R. Y., & Eichler, V. B. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research*, 42(1), 201-206. doi:10.1016/0006-8993(72)90054-6
- Moore, R. Y., & Lenn, N. J. (1972). A retinohypothalamic projection in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 146(1), 1-14. doi:10.1002/cne.901460102

- Moskopp, D. (2015). *Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk; mit 206 Tabellen*. Stuttgart: Schattauer Verlag.
- MVZ Labor Volkmann. (2011). Insulin-like growth factor I. In. Karlsruhe: MVZ Labor Volkmann und Kollegen GbR.
- Nawroth, P. P., & Ziegler, R. (2001). *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*: Springer-Verlag.
- Nicolini, A., Buonaguidi, R., Ferdeghini, M., & Carpi, A. (1984). Relationship between the circulating levels of adenohipophyseal hormones in blood and in cerebrospinal fluid. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 47(7), 710-714.
- Nicoloff, J. T., Fisher, D. A., & Appleman, M. D., Jr. (1970). The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man. *The Journal of clinical investigation*, 49(10), 1922-1929. doi:10.1172/JCI106411
- Oster, H., Challet, E., Ott, V., Arvat, E., de Kloet, E. R., Dijk, D.-J., . . . Van Cauter, E. (2017). The Functional and Clinical Significance of the 24-Hour Rhythm of Circulating Glucocorticoids. *Endocrine Reviews*, 38(1), 3-45. doi:10.1210/er.2015-1080
- Patel, Y. C., Alford, F., & Burger, H. (1972). The 24-Hour Plasma Thyrotrophin Profile. *Clinical Science*, 43(1), 71-77. doi:10.1042/cs0430071
- Paul, T., & Lemmer, B. (2007). Disturbance of Circadian Rhythms in Analgosedated Intensive Care Unit Patients with and without Craniocerebral Injury. *Chronobiology International*, 24(1), 45-61. doi:10.1080/07420520601142569
- Perkoff, G., Eik-Nes, K., Nugent, C. A., Fred, H., Nimer, R., Rush, L., . . . Tyler, F. (1959). Studies of the diurnal variation of plasma 17-hydroxycorticosteroids in man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 19(4), 432-443.
- Phillips, L., Harp, J., Goldstein, S., Klein, J., & Pao, C.-I. (1990). Regulation and action of insulin-like growth factors at the cellular level. *Proceedings of the Nutrition Society*, 49(3), 451-458.
- Pincus, G. (1943). A diurnal rhythm in the excretion of urinary ketosteroids by young men. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 3(4), 195-199.
- Prinz, C. (2012). *Basiswissen Innere Medizin*: Springer-Verlag.

- Reiber, H. (1994). Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF); A concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *Journal of the Neurological Sciences*, 122(2), 189-203. doi:10.1016/0022-510X(94)90298-4
- Reincke, M., Allolio, B., Würth, G., & Winkelmann, W. (1993). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness: response to dexamethasone and corticotropin-releasing hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 77(1), 151-156. doi:10.1210/jcem.77.1.8392081
- Roche Diagnostics GmbH. (2014). Datasheet TSH cobas. In.
- Roche Diagnostics GmbH. (2017). Datasheet Cortisol II cobas. In.
- Roszkowski, M., & Bohacek, J. (2016). Stress does not increase blood-brain barrier permeability in mice. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(7), 1304-1315. doi:10.1177/0271678X16647739
- Sage, D., Maurel, D., & Bosler, O. (2002). Corticosterone-dependent driving influence of the suprachiasmatic nucleus on adrenal sensitivity to ACTH. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 282(2), 458-465. doi:10.1152/ajpendo.00287.2001
- Savaridas, T., Andrews, P. J. D., & Harris, B. (2004). Cortisol dynamics following acute severe brain injury. *Intensive Care Medicine*, 30(7), 1479-1483. doi:10.1007/s00134-004-2306-5
- Schaub, C., Bluet-Pajot, M. T., Szikla, G., Lornet, C., & Talairach, J. (1977). Distribution of growth hormone and thyroid-stimulating hormone in cerebrospinal fluid and pathological compartments of the central nervous system. *Journal of the Neurological Sciences*, 31(1), 123-131. doi:10.1016/0022-510X(77)90010-7
- Schneider, H. J., Schneider, M., Kreitschmann-Andermahr, I., Tuschy, U., Wallaschofski, H., Fleck, S., . . . Stalla, G. K. (2011). Structured Assessment of Hypopituitarism after Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in 1242 Patients: The German Interdisciplinary Database. *Journal of Neurotrauma*, 28(9), 1693-1698. doi:10.1089/neu.2011.1887

- Schünke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. (2006). *Prometheus. Lernatlas der Anatomie. Kopf-und Neuroanatomie. 2006*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Stephan, F. K., & Zucker, I. (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 69(6), 1583-1586.
- Stephens, M. A. C., & Wand, G. (2012). Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol research : current reviews*, 34(4), 468-483.
- Stratakis, C., Mastorakos, G., Magiakou, M., Papavasiliou, E. C., Panitsa-Fafila, C., Georgiadis, E., & Batrinos, M. (1996). 24-hour secretion of growth hormone (GH), insulin-like growth factors-I and-II (IGF-I,-II), prolactin (PRL) and thyrotropin (TSH) in young adults of normal and tall stature. *Endocrine Research*, 22(3), 261-276.
- Tan, C. L., Alavi, S. A., Baldeweg, S. E., Belli, A., Carson, A., Feeney, C., . . . Hutchinson, P. J. (2017). The screening and management of pituitary dysfunction following traumatic brain injury in adults: British Neurotrauma Group guidance. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(11), 971. doi:10.1136/jnnp-2016-315500
- Tumani, H., Huss, A., & Bachhuber, F. (2018). Chapter 2 - The cerebrospinal fluid and barriers – anatomic and physiologic considerations. In F. Deisenhammer, C. E. Teunissen, & H. Tumani (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 146, pp. 21-32): Elsevier.
- Turek, F. W. (1998). Circadian Rhythms. *Hormone Research in Paediatrics*, 49(3-4), 109-113. doi:10.1159/000023155
- van Gijn, J., & Rinkel, G. J. (2001). Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain : a journal of neurology*, 124(2), 249-278. doi:10.1093/brain/124.2.249
- Welsch, U. (2006). *Sobotta Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie*: Elsevier, Urban & Fischer.

- Winer, L. M., Shaw, M. A., & Baumann, G. (1990). Basal Plasma Growth Hormone Levels in Man: New Evidence for Rhythmicity of Growth Hormone Secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 70(6), 1678-1686. doi:10.1210/jcem-70-6-1678
- Zetterling, M., Engström, B. E., Hallberg, L., Hillered, L., Enblad, P., Karlsson, T., & Engström, E. R. (2011). Cortisol and adrenocorticotrophic hormone dynamics in the acute phase of subarachnoid haemorrhage. *British Journal of Neurosurgery*, 25(6), 684-692. doi:10.3109/02688697.2011.584638
- Zettl, U. K., Lehmitz, R., & Mix, E. (2003). *Klinische Liquordiagnostik*: Walter de Gruyter.
- Zimmermann, E., & Critchlow, V. (1967). Effects of Diurnal Variation in Plasma Corticosterone Levels on Adrenocortical Response to Stress. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 125(2), 658-663. doi:10.3181/00379727-125-32172

VI. Anhang: Patientendaten

Patient	Uhrzeit Entnahme	Blut ACTH [pg/ml]	Blut Cortisol [µg/dl]	Blut TSH [µIU/ml]	Blut IGF1 [ng/ml]	Liquor ACTH [pg/ml]	Liquor Cortisol [µg/dl]	Liquor TSH [µIU/ml]	Liquor IGF1 [ng/ml]
m1	06:00	16,1	18,6	0,88	236	<5	1,6	0,03	3
m1	12:00	24,6	30	0,7	255	<5	2,8	0,02	<3
m1	18:00	<5	15,7	0,7	217	<5	2,2	0,03	<3
m1	23:59	6,3	12,1	0,86	230	<5	0,5	0,03	3
w1	06:00	13,8	27,8	0,46	164	<5	3	0,019	4
w1	12:00	6,7	16,2	0,55	147	<5	1,3	0,016	<3
w1	18:00	36,5	32,5	1,71	160	<5	1,4	0,018	3
w1	23:59	20	27,4	1,51	155	<5	1,63	0,023	3
w2	06:00	18,6	26,5	7,15	281	<5	1,8	0,089	4
w2	12:00	8,5	12,9	3,57	256	<5	0,9	0,074	3
w2	18:00	9,6	12,4	3,88	272	<5	0,895	0,068	3
w2	23:59	<5	13,5	5,64	251	<5	1,57	0,093	4
w3	06:00	25,8	26,7	0,91	166	<5	2,8	0,05	<3
w3	12:00	16,9	23,3	0,93	150	5,5	1,9	0,05	<3
w3	18:00	17,6	25,2	1,2	162	<5	1,7	0,05	<3
w3	23:59	14,3	21,7	1,95	160	<5	2,4	0,05	<3
m2	06:00	11,8	10,6	0,36	143	2,6	0,3	0,03	8
m2	12:00	7,1	12,4	0,56	145	2,3	0,7	0,03	4
m2	18:00	16,8	22,4	0,71	149	<5	2,8	0,02	5
m2	23:59	33,3	20	0,86	161	2,1	2,1	0,02	8
m3	06:00	35,2	22,1	1,99	174	<5	0,5	0,02	<3
m3	12:00	26,3	16,8	1,48	177	<5	0,9	0,02	153
m3	18:00	38,4	25,4	1,64	191	<5	0,7	0,02	<3
m3	23:59	17,8	9,2	1,35	208	5,2	1	0,02	<3
w4	06:00	12	15,3	2,79	257	<5	1,7	0,05	<3
w4	12:00	15,8	14,4	1,53	238	<5	1,3	0,04	<3
w4	18:00	8,6	8	1,36	233	<5	0,8	0,04	<3
w4	23:59	19,3	13,3	1,7	242	<5	0,7	0,04	<3
m4	06:00	8,1	19	0,61	161	<5	3,5	0,02	<3
m4	12:00	<5	20	0,63	152	<5	3,2	0,01	<3
m4	18:00	7,4	15,4	1,12	151	<5	2,3	0,04	4
m4	23:59	11,7	11,7	1,53	168	<5	1,6	0,03	<3
m5	06:00	19	<5	1,05	174	<5	4	0,02	<3
m5	12:00	<5	14	1,2	165	5,4	2,1	0,02	<3
m5	18:00	<5	13,5	1,92	174	<5	1,5	0,03	<3
m5	23:59	25,4	27,3	1,62	192	6,9	2,3	0,04	<3
w5	06:00	71,9	31,1	2,72	131	<5	1,4	0,02	<3
w5	12:00	4	14,4	2,57	130	<5	1,2	0,09	<3
w5	18:00	54	17,1	5,55	134	<5	1,7	0,52	5
w5	23:59	17,2	11	5,71	141	<5	1,2	0,29	4

Patient	Uhrzeit Entnahme	Blut ACTH [pg/ml]	Blut Cortisol [µg/dl]	Blut TSH [µIU/ml]	Blut IGF1 [ng/ml]	Liquor ACTH [pg/ml]	Liquor Cortisol [µg/dl]	Liquor TSH [µIU/ml]	Liquor IGF1 [ng/ml]
w6	06:00	13,2	1,2	5,67	413	<4	0,1	0,07	<3
w6	12:00	7,6	6,5	3,71	399	<4	0,7	0,08	<3
w6	18:00	9,8	5,7	3,95	389	<4	0,5	0,09	<3
w6	23:59	14,2	5,8	6,04	373	<4	0,3	0,09	<3
w7	06:00	32,8	22,1	2,46	159	<4	1,8	0,03	<3
w7	12:00	13,3	21,3	2,29	152	<4	1,8	0,03	<3
w7	18:00	23,9	21,7	2,65	142	4,3	2	0,03	<3
w7	23:59	22,3	16,2	2,68	135	<4	1,5	0,04	<3
w8	06:00	5,3	12,9	2,13	125	<4	1	0,05	5
w8	12:00	10,6	18,3	1,59	130	<4	1,9	0,02	<3
w8	18:00	47,3	28,4	1,16	132	<4	1,2	0,02	<3
w8	23:59	6,9	8,6	1,48	128	<4	0,7	0,03	4
m6	06:00	9,1	13,6	1,49	216	<4	1	0,03	<3
m6	12:00	7,6	8,5	1,42	211	<4	0,4	0,02	<3
m6	18:00	6,6	9,5	1,54	223	<4	0,6	0,02	<3
m6	23:59	6,2	5,6	1,47	244	<4	0,3	0,02	<3
m7	06:00	23,6	42,4	0,36	136	<4	8	0,01	<3
m7	12:00	10,7	26,5	0,26	124	<4	6,3	0,01	<3
m7	18:00		25,4	0,22	120		5,1	0,02	<3
m7	23:59	18,8	19	0,22	124	<4	2,3	0,01	<3
m8	06:00	<4	25,2	0,08	80	<4	3,6	0,02	<3
m8	12:00	<4	27,4	0,07	86	<4	4	0,02	<3
m8	18:00	<4	28,1	0,07	85	<4	3,9	0,02	<3
m8	23:59	<4	28	0,08	81	<4	3,8	0,02	<3
w9	06:00	15,9	22,3	3,31	167	5,6	2,7	0,04	<3
w9	12:00	26,8	23	3,03	164	5,6	1,9	0,04	<3
w9	18:00	5,5	18,7	3,38	172	4,4	2	0,05	<3
w9	23:59	36,3	22,3	4,18	180	5,5	1,9	0,05	<3
w10	06:00	13,3	11,5	3,37	254	<4	0,7	0,06	<3
w10	12:00	8,8	10,4	2,54	237	<4	1,1	0,05	<3
w10	18:00	9,2	5,5	6,11	270	5,2	0,4	0,05	<3
w10	23:59	13,4	5,4	3,82	250	<4	0,2	0,05	<3
w11	06:00	56,2	10,3	24,94	198	<4	0,6	0,17	<3
w11	12:00	24,3	16,2	19,38	218	<4	1,1	0,18	<3
w11	18:00	14	13,5	16,47	225	<4	1,2	0,15	<3
w11	23:59	21,3	13,4	19,54	262	<4	0,9	0,15	<3
w12	06:00	38,5	36,5	1	190	<4	4,5	0,02	4
w12	12:00	18,8	19,5	0,88	184	<4	2,9	0,02	5
w12	18:00	26,2	40,7	1,81	236	<4	4,2	0,02	4
w12	23:59	14,7	28,7	2,14	137	<4	2,9	0,02	6

VII. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorgelegte Arbeit mit dem Titel „Zirkadiane Rhythmik von Hypophysenvorderlappenhormonen beim intensivmedizinischen Patienten“ in der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München unter der Anleitung und Betreuung durch PD Dr. med. Jens Gempt ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß §6 Ab. 6 und 7 Satz 2 angebotenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

H. Betz

München, den 17.11.19

VIII. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei nachfolgenden Personen herzlich bedanken, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift nicht zustande gekommen wäre:

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Jens Gempt, Oberarzt der Abteilung für Neurochirurgie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, für die hervorragende Betreuung, Anleitung und Motivation sowie Hilfsbereitschaft und Geduld bei der Erstellung dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Dr. med. Simone Kagerbauer und Herrn Armin Podtschaske für die hervorragende Betreuung und unermüdliche Hilfsbereitschaft von der Sammlung der Proben bis zur Fertigstellung dieser Arbeit bedanken.

Auch den freundlichen Mitarbeitern des Instituts für klinische Chemie und Pathobiochemie möchte ich für die Einführung in die Gerätschaften und Bereitstellung von Literatur danken.

Schließlich danke ich ganz herzlich meiner Familie, David und meinen Freunden, die durch ihre anhaltende Unterstützung in vielerlei Hinsicht zur Anfertigung dieser Arbeit beigetragen haben.