

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Prospektive Studie zu Veränderungen der Serumwerte von
Schilddrüsenhormonen, HGH, IGF-1 und IGF-BP3 bei
Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden**

Birgit Potyka

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

**Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. P. F. J. Born
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmidtke**

**Die Dissertation wurde am 09.08.2004 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.12.2004 angenommen.**

Prospektive Studie zu Veränderungen der Serumwerte von Schilddrüsenhormonen, HGH, IGF-1 und IGF-BP3 bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden

1. Einleitung	1
1.1. Tumore	2
1.1.1. Pankreaskarzinom.....	2
1.1.2. Kolorektales Karzinom.....	2
1.1.3. Magenkarzinom.....	3
1.1.4. Gallenblasenkarzinom	4
1.1.5. Gallengangskarzinom	4
1.1.6. Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	4
1.1.7. Ösophaguskarzinom.....	5
1.1.8. Tonsillenkarzinom.....	5
1.1.9. Medulläres Schilddrüsenkarzinom.....	5
1.1.10. Karzinoid.....	6
1.1.11. Pleuramesotheliom	6
1.2. Anatomische und pathophysiologische Grundlagen	7
1.2.1. Anatomie des Hypothalamus-Hypophysen-Systems.....	7
1.2.2. Physiologische Grundlagen des Hypothalamus-Hypophysen-Systems.....	9
1.2.2.1. Struktur und Funktion des Wachstumshormons (HGH).....	10
1.2.2.2. Struktur und Funktion von Thyreotropin-releasing-Hormon (TRH) und Thyreoidea- stimulierendes- Hormon (TSH)	11
1.2.3. Anatomie der Schilddrüse	12
1.2.4. Physiologie der Schilddrüse.....	13
1.2.4.1. Jodstoffwechsel	13
1.2.4.2. Synthese der Schilddrüsenhormone	14
1.2.4.3. Sekretion der Schilddrüsenhormone	15
1.2.4.4. Regulation der Schilddrüsenhormonsekretion	15
1.2.4.5. Transport und Halbwertszeiten der Schilddrüsenhormone	16
1.2.4.6. Metabolismus der Schilddrüsenhormone.....	17
1.2.4.7. Stoffwechselwirkung der Schilddrüsenhormone.....	17
1.2.4.8. Low-T3-und Low-T4-Syndrom.....	18
1.2.4.9. Struktur und Funktion von Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) und IGF-Bindungsprotein 3 (IGF-BP 3)	19
1.3. Fragestellung.....	21
2. Patienten & Methoden	22
2.1. Patienten	22
2.2. Untersuchungsdesign	23

2.3. Hormonbestimmungen.....	23
2.3.1. TT3- und TT4-Konzentration im Serum	23
2.3.2. TSH-Konzentration im Serum	24
2.3.3. TBG-Konzentration im Serum.....	25
2.3.4. FT3-und FT4-Konzentration im Serum.....	26
2.3.5. HGH-Konzentration im Serum.....	27
2.3.6. IGF-I-Konzentration im Serum	27
2.3.7. IGFBP-3-Konzentration im Serum.....	28
2.3.8. TRH-Konzentration im Serum	29
2.4. Statistik	30
3. Ergebnisse	31
3.1. Korrelationen zwischen den gemessenen Parametern und der Überlebenszeit	31
3.1.1. TT3 und Überlebenszeit bei allen Karzinomen.....	31
3.1.2. TT4 und Überlebenszeit bei allen Karzinomen.....	31
3.1.3. TSH und Überlebenszeit bei allen Karzinomen	32
3.1.4. TBG und Überleben bei allen Karzinomen	32
3.1.5. FT3 und Überleben bei allen Karzinomen.....	32
3.1.6. FT4 und Überleben bei allen Karzinomen.....	32
3.1.7. TRH und Überleben bei allen Karzinomen	32
3.1.8. HGH und Überleben bei allen Karzinomen	33
3.1.9. IGF-1 und Überleben bei allen Karzinomen	33
3.1.10. IGF-BP3 und Überleben bei allen Karzinomen	33
3.1.11. TT3 und Überleben bei Pankreaskarzinom.....	33
3.1.12. TT4 und Überleben bei Pankreaskarzinom.....	33
3.1.13. TSH und Überleben bei Pankreaskarzinom.....	34
3.1.14. TBG und Überleben bei Pankreaskarzinom	34
3.1.15. FT3 und Überleben bei Pankreaskarzinom.....	34
3.1.16. FT4 und Überleben bei Pankreaskarzinom.....	34
3.1.17. TRH und Überleben bei Pankreaskarzinom	34
3.1.18. HGH und Überleben bei Pankreaskarzinom.....	35
3.1.19. IGF-1 und Überleben bei Pankreaskarzinom.....	35
3.1.20. IGF-BP3 und Überleben bei Pankreaskarzinom	35
3.1.21. Korrelation der Werte von TSH und TRH bei allen Karzinomen	46
3.2. Dynamik der gemessenen Parameter.....	47
3.2.1. Verlauf der Mittelwerte für TT3 bei allen Karzinomen.....	47
3.2.2. Verlauf der Mittelwerte für TT4 bei allen Karzinomen.....	47
3.2.3. Verlauf der Mittelwerte für TSH bei allen Karzinomen	48
3.2.4. Verlauf der Mittelwerte für TBG bei allen Karzinomen.....	48
3.2.5. Verlauf der Mittelwerte für FT3 bei allen Karzinomen	49
3.2.6. Verlauf der Mittelwerte für FT4 bei allen Karzinomen	49

3.2.7. Verlauf der Mittelwerte für TRH bei allen Karzinomen	49
3.2.8. Verlauf der Mittelwerte für HGH bei allen Karzinomen.....	50
3.2.9. Verlauf der Mittelwerte für IGF-1 bei allen Karzinomen.....	50
3.2.10. Verlauf der Mittelwerte für IGF-BP3 bei allen Karzinomen.....	50
3.2.11. Verlauf der Mittelwerte für TT3 bei Pankreaskarzinom.....	51
3.2.12. Verlauf der Mittelwerte für TT4 bei Pankreaskarzinom.....	51
3.2.13. Verlauf der Mittelwerte für TSH bei Pankreaskarzinom	51
3.2.14. Verlauf der Mittelwerte für TBG bei Pankreaskarzinom.....	52
3.2.15. Verlauf der Mittelwerte für FT3 bei Pankreaskarzinom	52
3.2.16. Verlauf der Mittelwerte für FT4 bei Pankreaskarzinom	52
3.2.17. Verlauf der Mittelwerte für TRH bei Pankresakarzinom.....	53
3.2.18. Verlauf der Mittelwerte für HGH bei Pankreaskarzinom.....	53
3.2.19. Verlauf der Mittelwerte für IGF-1 bei Pankreaskarzinom.....	53
3.2.20. Verlauf der Mittelwerte für IGF-BP3 bei Pankreaskarzinom.....	54
3.3. Berechnung der mittleren Überlebenszeit nach der Kaplan-Meier-Methode .	71
3.3.1. TT3-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen	71
3.3.2. TT4-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen	72
3.3.3. TBG-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen	73
3.3.4. FT3-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen.....	74
3.3.5. FT4-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen.....	75
3.3.6. TSH-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen.....	76
3.3.7. HGH-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen	77
3.3.8. IGF-1-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen	78
3.3.9. IGF-BP3-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen	79
3.3.10. TT3-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom	80
3.3.11. TT4-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom	81
3.3.12. TBG-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom	82
3.3.13. FT3-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom.....	83
3.3.14. FT4-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom.....	84
3.3.15. TSH-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom.....	85
3.3.16. HGH-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom	86
3.3.17. IGF-1-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom	87
3.3.18. IGF-BP3-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom	88
3.4. Cox-Regressionsmodell: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Grading, Gewicht und Karnofsky-Index bei allen Karzinomen	89
3.5. Konstellationen der Schilddrüsenhormonwerte bei allen Karzinomen	89
4. Diskussion.....	90
4.1. Einführung und Anleitung zum Aufbau der Diskussion.....	90

4.2. Schilddrüsenhormone	91
4.3. Wachstumshormonstatus: HGH, IGF-1 und IGF-BP 3.....	98
5. Zusammenfassung	103
6. Danksagung.....	105
7. Literaturverzeichnis.....	106

Einleitung

Karzinome stellten in Deutschland die Todesursache Nummer zwei, nach den Herzkreislauferkrankungen, dar. Im Jahr 2000 wurden circa 400.000 Krebsneuerkrankungen registriert. Bei den Männern war das Bronchialkarzinom mit einem Anteil von 26,8% an den Krebssterbefällen am häufigsten, gefolgt vom kolorektalen Karzinom mit 12,5%. Bei den Frauen hatte das Mammakarzinom mit einem Anteil von 17,8% an den karzinombedingten Sterbefällen den höchsten Prozentsatz, ebenfalls gefolgt vom kolorektalen Karzinom mit 15,3% (*Bertz et al., 2004*).

Es ist bekannt, dass es bei zahlreichen Tumoren zu hormonalen Auffälligkeiten kommt. Im Rahmen früherer Arbeiten (*McLarty, 1975; S.275-276 / Kaptein et al.,1981;S.764-771 / Weissel,1982; S.1340-1343 / Triantafillidis et al.,1995; S.63-66*) war aufgefallen, dass Schilddrüsenhormone (T3 = Trijodthyronin, T4 = Thyroxin) und TSH (Thyreoida stimulierendes Hormon) häufig bei schweren, nicht-thyroidalen Erkrankungen erniedrigt sind, insbesondere beim sogenannten Low-Syndrom (Low-T3; Low-T3/T4; Low-T3/TSH; Low-T3/T4/TSH).

In einer vorangehenden retrospektiven Arbeit (*Born et al., 1995, S.276-280*) wurde die Tatsache, dass erniedrigte Schilddrüsenwerte häufig bei Schwerkranken zu finden sind, in einer Untersuchung an 748 Patienten bestätigt. Bestimmte Schilddrüsenhormonkonstellationen korrelierten interessanterweise mit der Überlebenszeit der Patienten. Hormonale Auffälligkeiten zeigten sich auch in einer weiteren vorangegangenen Untersuchung (*Born, Lersch et al., 1996, S.237-240*). Hier wurde der Zusammenhang zwischen Veränderungen der Serumspiegel von HGH (human growth hormone = STH), IGF-I (insulin like growth factor-1) und IGF-BP3 (insulin like growth factor-binding protein 3) mit der Überlebenszeit der Patienten beim Pankreaskarzinom (Patientenanzahl = n = 21) und anderen gastrointestinalen Tumoren (n = 13) verglichen. Es lag eine signifikante Korrelation zwischen einer Erhöhung der HGH- und IGF-BP 3- Serumkonzentration und einer Verkürzung der Überlebenszeit vor. Weiterhin war aufgefallen, dass das IGF-I bei Schwerkranken signifikant erniedrigt ist. Jarek et al. Beschrieben in einer Studie an Intensivpatienten (n = 61) die Senkung der TT3- und Cortisolwerte als prognostisch schlechtes Zeichen (*Jarek et al., 1993; S.543-550*).

Dieser Zusammenhang und die mögliche Nutzung als Prognoseparameter sollten, anknüpfend an die bisherigen Erkenntnisse, in einer prospektiven Untersuchung an einer konsekutiven Reihe von Patienten (n=71), die in der Tagesklinik der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar wegen fortgeschrittenem Tumorleiden behandelt wurden, überprüft werden. Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv waren nur palliative Therapien möglich.

1.1. Tumore

1.1.1. Pankreaskarzinom

Beim Pankreaskarzinom handelt es sich meist um Adenokarzinome, die am häufigsten den Pankreaskopf betreffen (70 % der Fälle). Ausgangspunkt ist in 90 % das Epithel der kleinen Pankreasgänge (duktales Karzinom) und in 10 % das Azinusepithel (azinäres Karzinom).

Das Pankreaskarzinom zeichnet sich durch eine frühe lymphogene und hämatogene Metastasierung aus.

Die Inzidenz liegt bei 10/100.000 Einwohnern jährlich. Der Häufigkeitsgipfel liegt im 6. Lebensjahrzehnt, wobei mehr Männer als Frauen erkranken.

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms gelten Zigarettenrauchen, Alkoholabusus, Diabetes mellitus und chronische Pankreatitis (*Herold, 1999; S.405-406*).

1.1.2. Kolorektales Karzinom

Beim kolorektalen Karzinom handelt es sich in über mehr als 80 % der Fälle um Adenokarzinome. Siegelringkarzinome und Gallertkarzinome haben zusammen ungefähr einen Anteil von 10 % an der histologischen Form des kolorektalen Karzinoms. Selten finden sich Adenoxanthome oder Plattenepithelkarzinome (*Braun, 2001; S.302-304*).

Kolorektale Karzinome entstehen aus Epitheldysplasien. Mehr als 95 % aller Dysplasien treten in Form von Adenomen auf. Über 60 % der kolorektalen Karzinome liegen im Rektum,

15-20 % im Sigma, 10 % im Caecum und Colon ascendens. Der Rest verteilt sich auf das übrige Kolon. Je nach Lokalisation des Tumors kann es zur lymphogenen Ausbreitung oder zur hämatogenen Metastasenbildung entlang dem venösen Abfluss kommen.

Die Inzidenz liegt für Kolon und Rektum zusammen bei 30/100.000 Einwohner jährlich. Das prädisponierende Erkrankungsalter liegt jenseits des 50. Lebensjahres, in gelegentlichen Fällen aber auch schon vor dem 40. Lebensjahr.

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms zählen genetische Faktoren, wie die Familiäre adenomatöse Polyposis oder eine positive Familienanamnese. Ernährungsrisikofaktoren sind fettreiche, fleischreiche, ballaststoffarme Kost und Übergewicht. Langjährige chronisch-entzündliche Darmerkrankungen erhöhen ebenfalls das Erkrankungsrisiko (*Herold, 1999; S.390-394*).

1.1.3. Magenkarzinom

Beim Magenkarzinom handelt es sich in ca. 70% der Fälle um Adenokarzinome, in 20% um undifferenzierte Karzinome und gelegentlich um adenosquamöse oder Plattenepithelkarzinome. Das Magenkarzinom ist zu 70% am Antrum der kleinen Kurvatur lokalisiert. Die Lauren-Klassifikation nach dem Wachstumsmuster unterscheidet den intestinalen Typ, der polypös wachsend und gut begrenzt ist vom diffusen Typ, der infiltrativ wachsend und schlecht begrenzt ist (*Braun, 2001; S.287-288*).

Vorwiegend bei Vorliegen eines fortgeschrittenen Karzinoms kann es zur hämatogenen Metastasierung kommen. Die lymphogene Metastasierung ist sehr früh möglich, da sich schon in der Mukosa Lymphwege befinden.

Die Inzidenz des Magenkarzinoms in Deutschland liegt bei etwa 20/100.000 Einwohner jährlich. Der Häufigkeitsgipfel liegt jenseits des 50. Lebensjahres, aber 10 % der Fälle treten schon zwischen dem 30.-40. Lebensjahr auf.

Zu den Risikofaktoren an einem Magenkarzinom zu erkranken zählen genetische Faktoren und nationale Herkunft. Prädisponierend sind auch Infektionen mit *Helicobacter pylori* und die sich häufig daraus entwickelnde chronisch atrophische

Gastritis. Karzinogene in der Nahrung zählen ebenfalls zu den Risikofaktoren (*Herold, 1999; S.350-354*).

1.1.4. Gallenblasenkarzinom

Beim Gallenblasenkarzinom handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um ein Adenokarzinom.

Malignome der extrahepatischen Gallenwege sind selten und machen nur ca. 0,1-0,8% der jährlichen Tumorneuerkrankungen aus. Insgesamt erkranken mehr Frauen am Gallenblasenkarzinom als Männer. Der Häufigkeitsgipfel liegt jenseits des 60. Lebensjahres.

Cholelithiasis und chronische Cholezystitis zählen zu den Risikofaktoren, an einem Gallenblasenkarzinom zu erkranken (*Herold, 1999; S.463*).

1.1.5. Gallengangskarzinom

Beim Gallengangskarzinom, auch Cholangiozelluläres Karzinom (CCC) genannt, handelt es sich meist um Adenokarzinome. Prädilektionsstellen sind Hepaticusgabel (=Klatskin-Tumor) und Papilla-Vateri-Bereich.

Inzidenz, Erkrankungsalter und Prognose entsprechen denen des Gallenblasenkarzinoms.

Zu den Risikofaktoren einer Erkrankung zählen Choledochuszysten, Choledochussteine, primär sklerosierende Cholangitis und parasitäre Erkrankungen (*Herold, 1999; S.463*).

1.1.6. Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Bei dem hepatozelluläre Karzinom zeigt sich histologisch eine große Varianz. Das HCC kann solitär, multizentrisch oder diffus infiltrierend wachsen (*Müller, 2001; S.222*). Es kommt in der Regel zu einer frühzeitigen Metastasierung.

In Europa liegt die jährliche Inzidenz bei 5/1000.000 Einwohnern, wobei Männer häufiger erkranken.

Ätiologisch spielen eine bestehende Leberzirrhose, chronische Hepatitis-B- und -C-Infektionen und Aufnahme von Aflatoxinen eine Rolle (*Herold, 1999; S.454*).

1.1.7. Ösophaguskarzinom

Beim Ösophaguskarzinom handelt es sich in etwa 85% der Erkrankungen um Plattenepithelkarzinome, in circa 15% um Adenokarzinome (meist auf dem Boden eines Barrett-Syndroms) und selten um entdifferenzierte Karzinome. Die häufigste Lokalisation befindet sich im mittleren Ösophagusdrittel. Da der Ösophagus keine Serosa hat, kommt es zur raschen Tumorausbreitung, wobei die lymphogene Metastasierung in der Regel vor der Hämatogenen erfolgt.

Die Inzidenz beträgt 6/100.000/Jahr, wobei es geographische Unterschiede gibt. Das prädisponierende Alter einer Ösophaguskarzinomerkrankung ist das 50.-60. Lebensjahr. Es erkranken mehr Männer als Frauen am Ösophaguskarzinom.

Als Risikofaktoren gelten Achalasie, Refluxösophagitis und hochprozentiger Alkoholgenuss (*Herold, 1999; S.341-342*).

1.1.8. Tonsillenkarzinom

Mehr als zwei Drittel aller Malignome der Tonsillen sind Plattenepithelkarzinome. Das Tonsillenkarzinom metastasiert bevorzugt in die Halslymphknoten.

Die Inzidenz beträgt in Deutschland ca. 10 bis 15 Fälle pro 100.000 Einwohner. Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen. Der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.

Als Kofaktoren bei der Entwicklung derartiger Karzinome gelten in erster Linie der Alkoholabusus, aber auch Rauchen, mangelhafte Mund- und Zahnhygiene, sowie eine damit häufig verbundene pathologische Speichelzusammensetzung (*Berghaus, 1996; S.438-439*).

1.1.9. Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist ein sich aus den C-Zellen entwickelndes Karzinom, welches dort Calcitonin und CEA (karzinoembryonales Antigen) produzieren kann (*Herold, 1999; S.608-609*). Das medulläre Schilddrüsenkarzinom tritt in einer sporadischen (75% der Fälle) und in einer familiären (25% der Fälle) Form auf. Je nach Mutationstyp tritt es solitär oder im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasien MEN 2A oder MEN 2B auf (*Frank-Raue, 1997; S.143-149*). Das medulläre

Schilddrüsenkarzinom wächst langsam, metastasiert jedoch frühzeitig in die regionalen Lymphknoten.

Der Altersgipfel der Erkrankung liegt für die spontane Form beim 50.-60. Lebensjahr. Die familiäre Form tritt zwischen dem 10.-30. Lebensjahr auf.

Zu den Risikofaktoren einer Erkrankung zählen ionisierende Strahlung und genetische Faktoren (*Herold, 1999; S.608-609*).

1.1.10. Karzinoid

Karzinoidtumoren sind ausgehend von den enterochromaffinen Zellen des APUD-Zellsystems (APUD = engl. amine precursor uptake and decarboxylation) im Gastrointestinal -oder Bronchialtrakt lokalisiert. Ungefähr 80% der Tumoren sind im Appendix oder Dünndarm zu finden. Andere Lokalisationen sind Magen, Kolon, Pankreas, Bronchialsystem und Ovar. Das Karzinoid wächst nicht infiltrativ, sondern durch Verdrängung. Das Karzinoid-Syndrom entsteht nur bei Anwesenheit von Metastasen, wenn das Tumorgewebe vasoaktive Substanzen wie Serotonin, Bradykinin und Histamin produziert. Das gastrointestinale Karzinoid metastasiert primär in die Leber. Das solitäre Karzinoid ist häufig Zufallsbefund bei der Appendektomie von jungen Menschen. Sonst liegt das Prädilektionsalter zwischen dem 40.-70. Lebensjahr (*Herold, 1999; S.407*).

1.1.11. Pleuramesotheliom

Das Pleuramesotheliom kann entweder breitbasig, gestielt (Solitärknoten, lokale Form mit günstigerer Prognose) oder flächenhaft (diffus, Prognose schlecht) wachsen.

Die Inzidenz beträgt ca. 600 Pleuramesotheliome/ Jahr (Tendenz steigend).

Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Pleuramesothelioms gilt Asbestexposition, wobei eine lange Latenzzeit zwischen Asbestexposition und Tumormanifestation besteht. Prädisponierendes Alter zu erkranken ist das 50.-70. Lebensjahr (*Müller, 2001; S.92-93*).

1.2. Anatomische und pathophysiologische Grundlagen

1.2.1. Anatomie des Hypothalamus-Hypophysen-Systems

Der Hypothalamus entspricht den ventrobasalen Anteilen des Zwischenhirns. Er befindet sich unmittelbar unter dem vorderen Thalamus und umschließt den basalen Teil des III. Ventrikels. Nach vorne reicht der Hypothalamus bis zur Lamina terminalis, nach hinten bis zu den Corpora mamillaria, seitlich bis zum Nucleus subthalamicus. Nach unten erreicht er die Oberfläche des Gehirns, die im Bereich des III. Ventrikels vom Tuber cinereum gebildet wird. Das Chiasma opticum lagert sich von unten dem Hypothalamus an. Unmittelbar hinter dem Chiasma befindet sich der Übergang des Hypothalamus in den Hypophysenstiel, der sich distal in die Neurohypophyse fortsetzt (*Junqueira, 1996; S.375-376*).

Der Hypothalamus enthält übergeordnete Kerngebiete für vegetative Funktionen. Funktionell wirken in der Regel mehrere Kerne bzw. Kernteile zusammen. Dementsprechend sind die Kerne des Hypothalamus untereinander durch zahlreiche Afferenzen und Efferenzen verbunden. Hinzu kommen ausgedehnte extrahypothalamische Verbindungen wie zum Beispiel dem limbischen System und dem Hirnstamm, die gemeinsam mit dem Hypothalamus die jeweiligen Aufgaben erfüllen (*Schiebler, 1997; S. 750-751*).

Von hinteren Hypothalamuskernen werden lebenswichtige viszeromotorische Funktionen im Zusammenhang mit Nahrungsaufnahme, Ausscheidung, Körpertemperatur, Wasserhaushalt und Fortpflanzung funktionell gekoppelt (*Frick, 1992; S.129*).

Von den vorderen Kernarealen des Nucleus supraopticus und des Nucleus paraventricularis ziehen Neurone im Tractus supraopticohypophysealis zum Hypophysenhinterlappen (HHL) und geben dort ihre Neurosekrete Vasopressin und Oxytocin ab. Die Neurone, die Steuerhormone bilden, liegen im vorderen und medialen Hypothalamus, vor allem periventrikulär. Ihre Verteilung ist relativ diffus, jedoch mit einer gewissen Anhäufung im Nucleus infundibularis, dem Bildungsort von Somatoliberein (Somatotropin-releasing factor = Growth hormone-releasing factor = GH-RF) und im Nucleus paraventricularis, dem Bildungsort von Corticoliberein

(Corticotropin-releasing factor = CRF = CRH). Zu den Steuerhormonen zählen ferner Gonadoliberin (GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon), Thyroliberin (Thyrotropin-releasing factor = TRF = TRH), Melanoliberin (Melanotropin-releasing factor = MRF = MRH), Prolactoliberin (Prolactin-releasing factor = PRF = PRH), Somatostatin (Somatotropin-release inhibiting factor = SRIF = GHIH), Melanostatin (Melanotropin-release inhibiting factor = MIF = MIH) und Prolactostatin (Prolactin-release inhibiting factor = PIF = PIH = Dopamin). Letztlich fügen sich die Axone der Neurone mit Steuerhormonen zum Tractus tuberoinfundibularis zusammen. Sie enden an Kapillaren, die in der Eminentia mediana, beziehungsweise im Hypophysenstiel einen Gefäßplexus bilden. Als Eminentia mediana wird eine kleine Vorwölbung um den Eingang in den Hypophysenstiel bezeichnet, die durch Kapillarkonvolute hervorgerufen wird. Die dort freigesetzten Hormone werden von den Kapillaren aufgenommen und auf dem Blutweg in den Hypophysenvorderlappen (HVL) transportiert. Dort kapillarisieren sich die Gefäße erneut und setzen die Steuerhormone frei, die dann auf die jeweiligen HVL-Zellen wirken (*Schiebler, 1996; S.752-753*).

Die Hypophyse wiegt ungefähr 0,5g und ist bohnenförmig. Sie liegt unter dem Hypothalamus in der Sella turcica des Os sphenoidale. Umgeben wird die Hypophyse von einer Bindegewebskapsel, die mit dem Periost des Keilbeins durch lockeres Bindegewebe verbunden ist. Hier kommen zahlreiche Venen vor. Abgedeckt wird die Sella turcica durch ein horizontal gestelltes Durablatt, durch das der Hypophysenstiel zur Verbindung von Hypophyse und Hypothalamus hindurchtritt. Die Hypophyse gliedert sich in Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen = HVL = Lobus anterior) und Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen = HHL = Lobus posterior). Die Neurohypophyse gliedert sich in Hypophysenstiel (Infundibulum) und HHL (Lobus nervosus) (*Junqueira, 1996; S.379*).

Das Infundibulum ist zusammen mit der Eminentia mediana der Ort für die Freisetzung der Steuerhormone aus den Axonen der Nervenzellen des neuroendokrinen Hypothalamus. Im HHL überwiegen die marklosen Nervenfasern. Es handelt sich um die Axone der Nervenzellen der Nuclei supraopticus und paraventricularis mit sekretorischen Granula, an die die Effektorhormone gebunden sind. In der Neurohypophyse werden die Hormone Vasopressin und Oxytocin gespeichert und bei

Bedarf an die reichlich vorhandenen Gefäße abgegeben. Die Adenohypophyse beansprucht $\frac{3}{4}$ des Organgewichts der Hypophyse. Sie gliedert sich in Pars distalis, Pars tuberalis und Pars intermedia (*Schiebler, 1997; S.754*).

Die Adenohypophyse besteht aus einem Konglomerat hormonproduzierender Zellen. Die drei Hauptzelltypen wurden nach ihrer histologischen Anfärbbarkeit als azidophile, basophile und chromophobe Zellen bezeichnet. Immunhistochemisch kann man diese drei Zellarten in Subtypen unterteilen, die durch das jeweils produzierte Hormon gekennzeichnet sind. Funktionell lassen sich somatotrope, mammatrope, gonadotrope, thyrotrope und kortikotrope Zellen unterscheiden. Azidophile Zellen produzieren nach Stimulation durch das entsprechende Releasing-Hormon des Hypothalamus das Wachstumshormon Somatotropin (HGH = GH = STH) und Prolaktin (PRL = LTH). Basophile Zellen sezernieren nach dem gleichen Prinzip das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH), das Melanotropin (MSH), das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH), das Follikel-stimulierende Hormon (FSH) und das Luteinisierende Hormon (LH). Chromophobe Zellen stellen möglicherweise eine Art Reserve aus relativ undifferenzierten Zellen dar, die sich bei Bedarf in die verschiedenen chromophilen Zellen umwandeln können. All diese Zelltypen sind nicht nach Zellarten separiert, sondern streuen in der Anordnung und zeigen lediglich lokale Anhäufungen (*Junqueira, 1996; S.381-384*).

1.2.2. Physiologische Grundlagen des Hypothalamus-Hypophysen-Systems

Der Hypothalamus ist das Organ, das für die Koordination aller vegetativer und den meisten endokrinen Prozessen am wichtigsten ist. Er ist das Integrationszentrum für somatische, vegetative und endokrine Prozesse und Informationen. Durch die Innervation des Hypothalamus aus mesencephalen und limbischen Strukturen können Umwelt- und Inneneinflüsse, sowie emotionale Regungen in die Regulation dieser Vorgänge integriert werden. Zu diesen Einflüssen zählt auch die Abhängigkeit des Hypothalamus vom Schlaf-Wach-Rhythmus und von psychisch-emotionalen Faktoren. Diese Schlüsselposition im Vegetativum kommt dem Hypothalamus durch Afferenzen aus Peripherie und ZNS, sowie durch interne Rezeptoren zu. Im Hypothalamus können

1. humorale Signale aus der Peripherie (z.B. zirkulierende Hormone wie Cortisol) in

neuronalen Efferenzen und 2. neuronale Afferenzen in endokrine Botschaften umgesetzt werden. Ersteres wird unter anderem dadurch ermöglicht, dass der Hypothalamus den zirkumventrikulären Organen, zu denen auch die Eminentia mediana und die Neurohypophyse zählen, benachbart ist (*Silbernagel, 2001; S.280-281*).

Die Kapillaren der Eminentia mediana und des Hypophysenstiels haben ein gefenstertes Endothel und es besteht keine Blut-Hirn-Schranke (*Junqueira, 1996; S.378*).

Anatomisch und funktionell werden ein Hypothalamus-Hypophysenhinterlappen- und ein Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-System unterschieden. Die HHL-Hormone werden in den Nuclei supraopticus und paraventricularis gebildet und erreichen über den Tractus supraoptico-hypophysialis intraneuronal die Neurohypophyse, wo sie in den großen Kreislauf abgegeben werden. Der HVL steht unter Kontrolle hypophysiotroper Zentren des Hypothalamus, dessen Neurohormone über das Portalsystem den HVL erreichen, um an den jeweiligen Zielzellen Synthese und Sekretion der einzelnen Hormone zu steuern. Ein wichtiges Prinzip, dem die Regulation der HVL-Hormone unterliegt, ist das Regelkreissystem. Die Regulation der Regelgröße erfolgt über die in der Regel negative Rückkopplung (negativer Feedback) durch das freie, zirkulierende Hormon auf hypophysärer und hypothalamischer Ebene (*Meng et al., 1997; S.29-31*).

1.2.2.1. Struktur und Funktion des Wachstumshormons (HGH)

Das Wachstumshormon (human growth hormone = HGH = somatotropes Hormon = STH) ist ein einkettiges Peptidhormon mit 191 Aminosäuren, 2 Disulfidbrücken und einer relativen Molekularmasse von 21500. Wachstumshormon wird aus Prä-GH mit einer Molekularmasse von 28000 gebildet, wobei das N-terminale Präkursorsegment in den Granula enzymatisch abgespalten wird. Es wird in großen Mengen intragranulär in den somatotrophen Zellen des HVL gespeichert. So enthält die menschliche Hypophyse 4-6 mg HGH, was etwa 3-5% des Drüsentrockengewichts entspricht. Die tägliche HGH-Produktionsrate beträgt nur einen kleinen Teil dieser Menge, etwa 400 µg pro Tag. Die Sekretion von HGH erfolgt pulsatil und reflektiert damit die Stimulation des HVL durch GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone). HGH ist ein anaboles Hormon, das zur Verminderung der Stickstoffausscheidung sowie zu einer vermehrten Aufnahme von Aminosäuren in die Zelle führt. Bezüglich des Aminosäurestoffwechsels wirkt HGH synergistisch zum Insulin, im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel wirkt es als Insulin-

Antagonist. Die meisten Stoffwechselwirkungen des HGH werden nicht direkt, sondern durch IGF-1 (Insulin Like Growth Factor 1) vermittelt (*Meng et al., 1997; S.42-44*).

1.2.2.2. Struktur und Funktion von Thyreotropin-releasing-Hormon (TRH) und Thyreoidea- stimulierendes- Hormon (TSH)

TRH ist ein im Hypothalamus gebildetes Tripeptid (Glu-His-Pro), das durch Abspaltung aus dem Prohormon (MG 27000) gebildet wird. TRH stimuliert in der Hypophyse die Freisetzung von TSH und Prolaktin (*Janssen, 2001; S.63*).

TSH ist ein Glykoprotein (MW 28000 Da), das aus zwei kovalent gebundenen Untereinheiten, einer alpha-Untereinheit und einer beta-Untereinheit, zusammengesetzt ist. Es wird in den basophilen, thyreotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Seine Freisetzung wird unter anderem durch die Konzentration der freien Schilddrüsenhormone im Serum reguliert, indem T3 (Trijodthyronin) an den nukleären T3-Rezeptor in den thyreotropen Zellen des HVL bindet (*Pfannenstiel, 1999; S.36*).

TSH wird ähnlich wie andere Hormone des HVL pulsatil freigesetzt und unterliegt einer circadianen Sekretion, wobei die höchsten Konzentrationen nachts freigesetzt werden (*Brabant et al., 1990; S. 403-409*). Untersuchungen legen nahe, dass die TSH-Sekretion hauptsächlich der Kontrolle der TRH-Sekretion unterliegt (*Brabant et al., 1990; S.145-150*). Auf Ebene der Schilddrüsenzelle bindet TSH an einen spezifischen Rezeptor an der Zelloberfläche. Der TSH-Rezeptor gehört zur Superfamilie der G-Proteingekoppelten membranständigen Rezeptoren. Er besteht aus einer einzelnen Polypeptidkette mit einem extrazellulären, einem transmembranären und einem intrazellulären Anteil. Der transmembranäre Anteil setzt sich aus sieben Segmenten zusammen. Für die Bindung von TSH ist der extrazelluläre Anteil verantwortlich. Die intrazellulären und transmembranären Anteile sind an die intrazellulären Signalsysteme, in erster Linie an ein stimulierendes G-Protein G_s gekoppelt. Die Bindung von TSH führt auf diese Weise zu einer Aktivierung der Adenylat-Zyklase und möglicherweise auch anderer Postrezeptor-Mechanismen. In Folge werden die differenzierten Funktionen der Schilddrüsenzelle, wie die aktive Aufnahme von Jodid über die Basalmembran, die Thyreoglobulinsynthese und die Synthese und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen stimuliert (*Pfannenstiel, 1999; S.36*).

1.2.3. Anatomie der Schilddrüse

Die Schilddrüse, *Glandula thyroidea*, ist ein schmetterlingsförmiges Organ, dessen Volumen, geschlechtsabhängig zwischen 18-25 ml liegt (*Pfannenstiel, 1999; S.81*). Sie besteht aus zwei ovalen, schalenförmigen Drüsenlappen, *Lobus dexter* und *Lobus sinister*, und dem quergestellten Isthmus, der beide Lappen verbindet. Lappen und Isthmus bilden gemeinsam grob die Form eines H. In etwa 50 % der Fälle ist ein *Lobus pyramidalis* ausgebildet, ein Fortsatz, der als Rest des embryonalen *Ductus thyroglossalis* vom Isthmus aus kranialwärts unterschiedlich weit in Richtung zum Zungenbein reicht. Die Vorder-Seitenfläche der Schilddrüse ist vollständig hinter dem mittleren Blatt der Halsfaszie verborgen. Die Schilddrüsenlappen legen sich mit ihrer schalenförmigen Konkavität unter den kranialen Trachealknorpel, oben dem Kehlkopf, hinten der seitlichen Wand des Ösophagus an und sind damit beiderseits dem *Nervus laryngeus recurrens* sowie, mit ihrer Hinterfläche, der *Arteria carotis communis* eng benachbart. Die Schilddrüse wird von einer doppelten Bindegewebskapsel umgeben, deren inneres Blatt fest mit dem Organ verwachsen ist. Bindegewebszüge aus dem inneren Blatt unterteilen die Schilddrüse in Drüsenläppchen (*Frick, 1992; S.779*).

Charakteristisch für den Feinbau der Schilddrüse sind rundliche oder langgestreckte Schilddrüsenfollikel, die erhebliche Größenunterschiede aufweisen (Durchmesser bis zu 0,9 mm). Sie werden von einem einschichtigen, in Abhängigkeit von der Funktion unterschiedlich hohen Epithel begrenzt und enthalten ein homogenes, mal eosinophiles, mal basophiles Kolloid. Zwischen den Follikel epithelzellen und interfollikulär kommen vereinzelt oder Haufen von hellen parafollikulären C-Zellen vor (*Schiebler, 1997; S.456-457*).

Die Schilddrüse produziert zweierlei Hormone, einerseits Thyroxin und Trijodthyronin und andererseits Calcitonin. Thyroxin und Trijodthyronin werden, an Thyreoglobulin (ein hochmolekulares Glykoprotein) gebunden, in den Schilddrüsenfollikeln gestapelt und bei Bedarf an das Blut abgegeben. Sie stimulieren Zellstoffwechsel und Wachstum. Das Calcitonin der C-Zellen senkt den Blutkalziumspiegel und fördert die Knochenbildung. Auf der Rückseite der Schilddrüse, eingelagert zwischen die Blätter der Schilddrüsenkapsel, liegen die Epithelkörperchen, *Glandulae parathyroideae*. In der Regel finden sich auf jeder Seite ein oberes und ein unteres Körperchen. In den

Epithelkörperchen wird Parathormon gebildet, das Kalzium- und Phosphatstoffwechsel reguliert, wobei es die Osteoklasten zum Knochenabbau stimuliert (*Frick, 1992; S.780*).

1.2.4. Physiologie der Schilddrüse

1.2.4.1. Jodstoffwechsel

Aufgabe der Schilddrüse ist es, den Organismus mit den Hormonen Tetrajodthyronin (Thyroxin = T₄) und Trijodthyronin (T₃) zu versorgen. Der gewichtsmäßig größte Bestandteil der Schilddrüsenhormone T₄ und T₃ ist das Spurenelement Jod. Der tägliche Bedarf des Erwachsenen liegt laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bei etwa 150 bis 250 µg. Das mit der Nahrung aufgenommene Jod wird rasch und nahezu vollständig im Dünndarm als anorganisches Jodid resorbiert. Das auf diesem Weg aufgenommene Jodid stellt die Hauptquelle des Jodpools im Extrazellulärraum dar. Dieser Pool wird zu einem geringen Teil zusätzlich gefüllt durch Jodid, welches direkt aus den Thyreozyten abgegeben wird und durch Jodid, welches durch den Abbau von Schilddrüsenhormonen im peripheren Gewebe freigesetzt wird. Das zur Hormonsynthese notwendige Jod nimmt die Schilddrüse als Jodidion sekundär-aktiv über einen 2Na-J-Symport-Carrier aus dem Blut auf. Bei dem Natrium-Jodid-Symporter handelt es sich um ein Transportprotein der basalen Zellmembran. TSH erhöht via cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) die Transportkapazität der basolateralen Jodidion-Aufnahme. Kompetitiv gehemmt wird der Jodidtransport durch die Anionen Perchlorat, Thiocyanat und Pertechnetat. Der Jodidtransport unterliegt zusätzlich einem Autoregulationssystem, über das die Jodkonzentration im Plasma, intrazelluläres Jodid und organische Jodverbindungen die Jodaufnahme in die Zelle beeinflussen können. Wird durch eine hochdosierte Jodgabe eine bestimmte Jodkonzentration überschritten, führt dies akut zu einer Hemmung des Einbaus von Jodid in organische Verbindungen und damit zu einer Hemmung der Hormonsynthese. Nicht in die Schilddrüse aufgenommenes Jod wird über die Nieren ausgeschieden. Während die renale Jodidclearance sehr geringe Schwankungen aufweist, passt sich die Jodidclearance der Schilddrüse der Jodversorgung an. Sie beträgt bei ausreichender Jodaufnahme etwa 25 ml/min und kann bei Jodmangel bis auf 800 ml/min ansteigen. Nur ein geringer Anteil

des beim Abbau der Schilddrüsenhormone freiwerdenden Jods wird über den Stuhl ausgeschieden (*Pfannenstiel, 1999; S.23-25*).

1.2.4.2. Synthese der Schilddrüsenhormone

Das wichtigste Hormon der Schilddrüse ist Thyroxin (T₄), das biologisch wenig aktiv ist und im wesentlichen extrathyroidal zum eigentlichen Hormon Trijodthyronin (T₃) umgewandelt wird, welches nur in geringem Umfang auch in den Follikeln selbst entsteht. Die einzelnen Syntheseschritte sind an unterschiedliche Zellkompartimente geknüpft. In einem ersten Schritt wird Jodid durch den Natrium-Jodid-Symporter gegen ein Konzentrationsgefälle aktiv in die Schilddrüsenzelle transportiert. Das aufgenommene Jodid wird zunächst mit Hilfe der Thyreoperoxidase (TPO) zu dem sehr reagiblen elementaren Jod oxidiert. Die Schilddrüsenperoxidase stellt ein 103000 D großes, membranständiges Protein der apikalen Zellmembran dar. Das durch die Peroxidase oxidierte Jod wird nun in die Tyrosylreste des Thyreoglobulins eingebaut. Dabei wird der Phenolring des Tyrosylrests in 3- und/oder 5-Position jodiert, so dass die Proteinkette nun Dijodtyrosyl-(DIT) bzw. Monojodtyrosyl-(MIT) Reste enthält (*Pfannenstiel, 1999; S.26*).

Thyreoglobulin ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 660 kDa, das aus zwei Untereinheiten besteht. Es wird an den Ribosomen der Schilddrüse synthetisiert und enthält seine Kohlenhydratkomponente im Golgi-Apparat. Das Thyreoglobulin wird dabei in Vesikel verpackt und ins Kolloid abgegeben. Es zeichnet sich durch einen hohen Gehalt an Tyrosinen aus, von denen circa 20 der 144 Tyrosylreste unter Mitwirkung der Schilddrüsenperoxidase (TPO) jodiert werden. Die Struktur des Thyreoglobulins erlaubt es nun, dass die jodierten Tyrosylreste (weiterhin im Kolloid) miteinander reagieren. Der Phenolring eines DIT (oder MIT) wird dabei über eine Etherbindung an ein anderes DIT gekoppelt, so dass die Thyreoglobulinkette jetzt Tetrajodthyronyl- und (in geringem Maße) Trijodthyronylreste aufweist. Sie stellen die Speicherform der Schilddrüsenhormone T₄ und T₃ dar. Reverse-T₃ entsteht mittels Dejodasen aus T₄. Es ist biologisch inaktiv. Der Vorrat an Schilddrüsenhormonen reicht für etwa zwei Monate (*Silbernagel, 2001; S.286-289*).

1.2.4.3. Sekretion der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüse gibt entsprechend dem Bedarf des Organismus ihre Hormone an die Blutbahn ab. Dabei wird das Thyreoglobulin des Kolloids durch Endozytose wieder in die Zelle aufgenommen. Diese Vesikel fusionieren mit primären Lysosomen zu Phagolysosomen, in denen das Thyreoglobulin durch Proteasen hydrolysiert wird. Dabei werden T3 und T4 in die Blutbahn freigesetzt. Die ebenfalls bei der Proteolyse entstehenden Mono- und Dijodtyrosine werden größtenteils intrazellulär dejodiert. Das frei werdende Jod steht so zur Neusynthese zur Verfügung (*Silbernagel, 2001; S.286*).

Die Schilddrüse sezerniert täglich etwa 100 µg T4 (129 nmol). Dies entspricht über 90% der beim Gesunden von der Schilddrüse freigesetzten Hormone. T3 wird nur zu einem Teil aus der Schilddrüse abgegeben und zum größten Teil extrathyroidal aus T4 durch die Wirkung der Typ I 5'-Dejodase gebildet. Täglich entstehen etwa 30µg T3 (45nmol). Daneben wird etwa die gleiche Menge des zu T3 struktur-isomeren reverse-T3 (rT3) gebildet, das biologisch inaktiv ist. Es entsteht ebenfalls fast ausschliesslich extrathyroidal durch die Wirkung der 5-Dejodase Typ III (*Pfannenstiel, 1999; S.28*).

1.2.4.4. Regulation der Schilddrüsenhormonsekretion

Die Steuerung der Synthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen unterliegt einerseits der übergeordneten Regulation durch das Thyroidea stimulierende Hormon (TSH), andererseits der intrathyroidalen Autoregulation von Jodaufnahme, Schilddrüsenhormonsynthese und Zellstoffwechsel (*Pfannenstiel, 1999; S.34-35*).

Das Tripeptid TRH aus dem Hypothalamus fördert die TSH-Sekretion im HVL, während Somatostatin (SIH) sie hemmt. Der TRH-Effekt wird durch T4 des Plasmas modifiziert. Wie in anderen Zielzellen auch, muss dazu das aufgenommene T4 intrazellulär zu T3 5' dejodiert werden. T3 hemmt die TRH-Sekretion im Hypothalamus und verringert die TRH-Rezeptordichte in der Hypophyse, so dass die TSH- und in der Folge die T3/T4-Ausschüttung sinkt (negative Rückkopplung) (*Silbernagel, 2001; S.286*).

1.2.4.5. Transport und Halbwertszeiten der Schilddrüsenhormone

T3 und T4 liegen im Plasma im Verhältnis 1:40 vor und sind dort zu über 99% an drei verschiedene Proteine gebunden, wobei bevorzugt T4 gebunden wird. Freies T3 und T4 machen im Blut nur weit weniger als 0,3% aus, doch stellen sie die an den Zellen wirksame Form dar (*Silbernagel, 2001; S.288*).

Die Transportproteine sind in absteigender Bedeutung Thyroxin-bindendes Globulin (TBG, Molekulargewicht (MW) ca. 54999 Dalton (D)), das Transthyretin (TTR, früher Thyroxin-bindendes Präalbumin, MW 54000 D) und das Albumin (MW 68000 D). TBG stellt aufgrund seiner starken Bindungsaffinität an T4 das wichtigste Transportprotein dar. Es kann pro Molekül ein Schilddrüsenhormon binden. Seine Konzentration, die beim Menschen etwa

15 µg/ml (260 nmol/l) beträgt ist damit äquivalent zu seiner Bindungskapazität. Durch die Proteinbindung wird eine rasche Ausscheidung von T4 verhindert und damit die biologische Halbwertszeit im Serum im Serum auf etwa 5 bis 8 Tage verlängert. Für den transkapillaren Transport und die Aufnahme in die Zelle stehen wahrscheinlich nur das freie und das mit relativ geringer Affinität an Albumin und Transthyretin gebundene T4 zur Verfügung. Daher bestimmt auch nur die Menge der freien Hormone (FT3, FT4), nicht die Gesamthormonkonzentration, die Stoffwechsellage. T3 ist im Serum ebenfalls zu über 99% an Transportproteine gebunden. Der Anteil des freien T3 liegt jedoch mit etwa 0,3% höher als beim T4. Grund hierfür ist eine etwa 10 bis 20fache niedrigere Affinität an das TBG und eine fehlende Bindung an Transthyretin. Die geringere Proteinbindung führt zu einer deutlich kürzeren Halbwertszeit im Serum von nur etwa 19 Stunden. Da T3 vorwiegend erst extrathyreoidal durch Monodejodierung aus dem als Prohormon wirkenden T4 gebildet wird, ist es zu einem hohen Anteil von etwa 85% an intrazelluläre Proteine und Rezeptoren gebunden. Das biologisch inaktive rT3 zeigt eine noch geringere Bindung an intrazelluläre Proteine. Es besitzt eine Halbwertszeit im Serum von etwa 4 Stunden (*Pfannenstiel, 1999; S.29-30*).

1.2.4.6. Metabolismus der Schilddrüsenhormone

Die Verstoffwechslung der Schilddrüsenhormone geschieht zu über 80% über eine schrittweise enzymatische Dejodierung. Durch Dejodierung von T4 entstehen einerseits als wichtigstes Stoffwechselprodukt das aktive T3, andererseits die inaktiven Metaboliten rT3, MIT, DIT und schließlich jodfreies Tyrosin und freies Jodid. Das anfallende freie Jodid geht in den Jodidpool des Extrazellulärraums ein und steht erneut zur Hormonsynthese zur Verfügung. Für die Dejodierung stehen drei verschiedene Dejodasen zur Verfügung. Die Typ I 5'-Dejodase katalysiert als wichtigstes Enzym in der Schilddrüse, Leber, Niere und in der Hypophyse sowie im ZNS die Umwandlung von T4 zu T3 und den Abbau von reverse-T3. Sie ist damit an der peripheren Produktion des aktiven Schilddrüsenhormons T3 maßgeblich beteiligt. Die Aktivität der Typ I 5'-Dejodase wird stimuliert durch die Schilddrüsenhormone selbst, durch Selen, durch ein erhöhtes Kohlenhydratangebot und in der Schilddrüse durch die Wirkung von TSH. Die Enzymaktivität nimmt ab durch Fasten, schwere Allgemeinerkrankung und die Wirkung einiger Zytokine. Zusätzlich besitzen Propylthiouracil und jodierte gallengängige Röntgenkontrastmittel wie Iopan-Säure eine hemmende Wirkung auf die Typ I 5'-Dejodase und damit auf die periphere Konversion von T4 zu T3. An der Dejodierung der Schilddrüsenhormone sind zusätzlich die Typ II 5'-Dejodase und die 5-Dejodase (Typ III) beteiligt. Die Typ 5'-Dejodase katalysiert ebenfalls die Dejodierung von T4 zum aktiven T3 und wird vor allem bei der Hypothyreose im ZNS und in der Hypophyse sowie in der normalen Plazenta exprimiert. Die 5-Dejodase (Typ III) katalysiert die Inaktivierung von T4 zum inaktiven rT3 und den Abbau von T3. Sie wird fast ubiquitär im Körper exprimiert. Etwa 20% der Schilddrüsenhormone werden über andere Stoffwechselwege abgebaut. Zum einen erfolgt die Ausscheidung über die Galle, entweder unverändert oder konjugiert an Glucoronat oder Sulfat. Ein Teil der so ausgeschiedenen Schilddrüsenhormone wird über den enterohepatischen Kreislauf reabsorbiert. Zusätzliche Stoffwechselwege sind die Desaminierung und die Decarboxylierung von Schilddrüsenhormonen (*Pfannenstiel, 1999; S.30-31*).

1.2.4.7. Stoffwechselwirkung der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone werden wahrscheinlich passiv durch Diffusion in die Zielzelle aufgenommen. Für diesen Transport stehen nur die freien und die an Albumin

und Transthyretin gebundenen Hormone zur Verfügung, nicht jedoch das T₄, das mit hoher Affinität an TGB gebunden ist. Es besteht die Annahme, dass Schilddrüsenhormone auch über einen aktiven, energieabhängigen Carrier in die Zelle aufgenommen werden können. In der Zelle stehen für die Schilddrüsenhormone verschiedene Stoffwechselwege zur Verfügung. Die Wirkung der Schilddrüsenhormone entfaltet sich über eine sogenannte spezifische Zellantwort. Trijodthyronin hat nach Aufnahme in den Zellkern einen spezifischen nukleären Angriffspunkt. Es handelt sich um zwei spezifische Schilddrüsenhormon-Rezeptoren mit hoher Homologie, TR α und TR β , die T₃ mit erhöhter Affinität und T₄ mit etwa 10fach geringerer Affinität binden. Die Rezeptoren entsprechen Transkriptionsfaktoren, die mit einer DNA-bindenden Domäne spezifisch im Bereich einer Vielzahl von Zielgenen an sogenannte „Schilddrüsenhormon-responsible Elemente“ (SRE) binden. Diese SRE liegen meist in der Promotorregion schilddrüsenhormonregulierender Gene. Auf diese Weise wird nach Bindung des Liganden T₃ an den Schilddrüsenhormonrezeptor die Transkription bestimmter Gene induziert und dadurch die Schilddrüsenhormonwirkung vermittelt. Zusätzlich führt T₃ unabhängig von diesem Rezeptor zu Veränderungen von Transportvorgängen an der Zellmembran, wie zum Beispiel zu einer vermehrten Aufnahme von Kohlenhydraten und Aminosäuren in der Zelle. Daneben werden die Schilddrüsenhormone im Zytosol, im endoplasmatischen Retikulum und an den Mitochondrien an verschiedene andere Proteine gebunden. Diese Bindungen führen wohl zu keiner direkten Hormonwirkung, besitzen aber möglicherweise regulierende Einflüsse. Intrazelluläre Dejodasen bewirken darüber hinaus die Bildung des aktiven T₃ aus T₄, leiten aber auch durch weitere Dejodierung den Abbau der Schilddrüsenhormone ein (Pfannenstiel, 1999; S.31-33).

1.2.4.8. Low-T₃-und Low-T₄-Syndrom

Isolierte oder kombinierte Erniedrigungen von T₃ und/oder T₄ werden als Low-T₃- und Low-T₄-Syndrom bezeichnet. Die Erniedrigung der T₃-, seltener der T₄-Konzentration im Serum, soll so ein physiologischer Schutzmechanismus sein. Bei schwerkranken Patienten soll es durch eine verminderte Konversion von T₄ und T₃ zu einem Absinken der T₃- und parallel dazu zu einem Anstieg der rT₃-Konzentration (Pfannenstiel, 1999; S.259). Dies konnte nach unveröffentlichten Daten von Born et al. zumindest nicht

generell bestätigt werden (*Born et al, mündliche Mitteilung*). Die Ätiologie der physiologischen Beeinflussung der Schilddrüsenparameter ist bisher nicht eindeutig geklärt. Wahrscheinlich führt eine TSH-Erniedrigung zu einer verminderten T4-Sekretion. Der periphere Metabolismus von T4, also die Konversion zum stoffwechsellaktiven rT3 geschieht durch die Aktivierung der 5-Deiodinase bei gleichzeitiger Inaktivierung der 5'-Deiodinase (*Gärtner, 2001; S.247-251*).

Zu den Hauptursachen, die zu einem Low-T3-Syndrom führen, zählen schwere, nicht thyreoidale Krankheiten wie terminale Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Tumorleiden, septischer Schock, kardiogener Schock, schwere Verbrennungen oder Herzinfarkt. Auch bei Operationen kann perioperativ ein Low-T3-Syndrom auftreten. Daneben beeinflussen bestimmte Medikamente die Konversion von T4 zu T3. Es handelt sich hierbei um Medikamente wie Glukokortikoide, Betarezeptorenblocker, jodhaltige Kontrastmittel, Amiodaron oder Dicumarol. In der Neugeborenenphase findet sich ebenfalls eine Erniedrigung des T3, die zeitabhängig ist und sich später normalisiert. Körperliche Arbeit, Hitze oder extreme Kälteeinwirkung können ebenfalls zu Veränderungen des T3 und/oder T4 führen. Die Behandlung der extrathyreoidal bedingten Erniedrigung der T4- oder T3-Konzentration erfolgt durch die Therapie der primären Krankheit, die zu diesem Syndrom führt (*Pfannenstiel, 1999; S.259-261*).

1.2.4.9. Struktur und Funktion von Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) und IGF-Bindungsprotein 3 (IGF-BP 3)

Die Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren (IGF, Somatomedine) sind Peptide, deren Serumkonzentration hauptsächlich durch das Wachstumshormon (HGH) und durch die Nahrungsaufnahme reguliert wird. Beim Menschen wurden IGF-1 (Somatomedin C) und IGF-2 nachgewiesen. Somatomedine sind an der normalen körperlichen Entwicklung, aber vermutlich auch an der Tumorentstehung beteiligt (*Jannsen, 2001; S.4*).

Beim Menschen werden die IGFs vor allem in der Leber gebildet und stehen unter den Einfluß des Wachstumshormons. IGF-1 ist ein basisches Polypeptid, das aus 70 Aminosäuren besteht, die durch drei Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Das Molekulargewicht beträgt 7649 Dalton. Die Struktur des Peptids hat Ähnlichkeit mit dem des Nerve Growth Factors (NGF), mit dem Epidermal Growth Factor (EGF) und

insbesondere mit Proinsulin und der übrigen Insulinfamilie. Es stimmen ungefähr 40% der Aminosäuren des IGF-1 mit der A- und B-Kette des Proinsulin überein. Das Gen für menschliches IGF-1 befindet sich auf dem Chromosom Nr.12. Im Serum oder Plasma liegen die IGFs an größere Proteine assoziiert (sogenannte Bindungsproteine) vor, so dass nur wenig freies IGF nachweisbar ist. Durch die Kopplung der IGFs an die Bindungsproteine werden relativ hohe Serumkonzentrationen von IGF-1 erreicht und gleichzeitig kurzzeitige Schwankungen im Blutspiegel vermieden. Sechs Bindungsproteine, bezeichnet als IGFBP-1 bis IGFBP-6, wurden bis jetzt beschrieben. Im menschlichen Blut ist IGFBP-3 das überwiegende Bindungsprotein. IGFBP-3 ist ein komplexes Protein, das aus mindestens zwei Untereinheiten, einer säurestabilen und einer säurelabilen Einheit (Molekulargewicht 53000 Dalton bzw. 29000 Dalton) besteht (*Weimann et al, 1990; S. 985-1002*).

1.3. Fragestellung

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden die Serumwerte von Schilddrüsenhormonen, HGH, IGF-1 und IGF-BP3 über einen definierten Zeitraum von April 1997 bis Mai 1998 in zweimonatigen Abständen bestimmt. Mit der entgeltigen Auswertung der Ergebnisse wurde solange gewartet, bis mit dem Tod aller Patienten gerechnet werden musste, um Ungenauigkeiten durch Extrapolation zu vermeiden. Zusätzlich gaben Grading, Gewicht und Karnofsky-Index Auskunft über den Allgemeinzustand des Patienten.

Wie schon in der Einleitung besprochen, sind bei zahlreichen Tumorerkrankungen hormonale Auffälligkeiten bekannt. Die Untersuchungen sollten zeigen, ob sich die bisherigen Beobachtungen in einer prospektiven Studie bestätigen lassen.

Die Arbeit geht der Frage nach, ob es bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden zu Unterschieden in der Überlebenszeit in Abhängigkeit von Verlauf und Konstellation der Schilddrüsenhormonwerte, der HGH-Serumkonzentration, der IGF-1-Serumkonzentration und der IGF-BP3-Serumkonzentration, kommt. Ferner wurde untersucht, wie Grading, Gewicht und Karnofsky-Index die Überlebenszeit beeinflussen.

Die Untersuchungen sollten die Dynamik und die Streuung der bestimmten Parameter, vor allem im Hinblick auf den Todeszeitpunkt, aufzeigen und möglichen Nutzen als Prognosefaktor analysieren. Die Beobachtungen beziehen sich zum einen auf alle Karzinome (n=71) und zum anderen nur auf das Pankreaskarzinom (n=23). Es stellt sich aufgrund der schon beschriebenen HGH-Erhöhung beim Pankreaskarzinom (*Born, Lersch et al. 1996*) die Frage, ob sich neben den epidemiologischen Beobachtungen, eventuell Rückschlüsse auf eine gewisse pathogene Rolle ziehen lassen und ob HGH möglicherweise ein negativer Einflussfaktor für die Tumorprogression ist. Das Ziel könnte dann eine Therapie, wie zum Beispiel eine HGH-Blockade, sein.

2. Patienten & Methoden

2.1. Patienten

Es wurden insgesamt konsekutiv 71 Patienten (43 Männer, 28 Frauen) im Alter zwischen 30-80 Jahren untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 60 Jahre.

Das Patientenkollektiv bestand aus Patienten der Tagesklinik der II. Medizinischen Klinik, bei denen verschiedene, weit fortgeschrittene Tumoren, diagnostiziert worden waren. Bei 28 Patienten war die Diagnose eines Tumors des Gastrointestinaltrakts, bei 23 Patienten die eines Pankreaskarzinoms und bei 20 Patienten andere Tumore festgestellt worden.

Bei den Patienten mit Pankreaskarzinom (14 Männer, 9 Frauen) lag das Alter zwischen 43-76 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug hier 61 Jahre.

Der Untersuchungszeitraum vom April 1997 bis Mai 1998 schloss bewusst konsekutiv alle Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden ein. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Selektion sollte dadurch vermieden werden.

Alle Patienten wurden ausführlich informiert und gaben ihr mündliches Einverständnis. Die Blutabnahmen fanden im Rahmen von insgesamt maximal 7 zweimonatigen Kontrolluntersuchungen statt. Dann folgte eine Pause bis zum mutmaßlichen Tod des Patienten. Das Todesdatum wurde den Patientenakten der Tagesklinik der II. Medizinischen Klinik entnommen oder erfolgte anhand telefonischer Angehörigenbefragung. Kein Patient wurde für die Studie zusätzlich gestochen. Die Patienten stimmten mündlich der Abnahme von maximal 2 Extraröhrchen Blut zu.

2.2. Untersuchungsdesign

Im Rahmen der Routinekontrollen in der onkologischen Tagesklinik (Station 2/10) wurden bei den Patienten in zweimonatigen Abständen folgende Werte bestimmt:

- TT3 (Trijodthyronin)
- TT4 (Thyroxin)
- TSH (Thyreoidea stimulierendes Hormon)
- TBG (Thyroxin bindendes Globulin)
- FT3 (freies Trijodthyronin)
- FT4 (freies Thyroxin)
- TRH (Thyreotropin Releasing Hormon)
- HGH (Human Growth Hormone)
- IGF-1 (Insulin Like Growth Factor-1)
- IGF-BP3 (Insulin Like Growth Factor-Binding Protein 3)

Bei den Patienten wurden außerdem routinemäßig Gewicht und Karnofsky-Index zur Bewertung des Allgemeinzustands des Patienten bestimmt. Regelmäßig durchgeführte Sonographie- und CT-Untersuchungen gaben Auskunft über Progression, Regression oder Stillstand der Tumorerkrankung.

Es wurden ebenfalls tumorspezifisch die entsprechenden Tumormarker bestimmt, die aber aufgrund zu großer Heterogenität nicht in die Auswertung mit einbezogen wurden.

2.3. Hormonbestimmungen

2.3.1. TT3- und TT4-Konzentration im Serum

Zur Bestimmung der Konzentration von T3 und T4 im Serum verwendete man den DYNObest® (Brahms, Diagnostika GMBH) oder ein Synonym.

Der DYNObest® ist ein kompetitiver Radioimmunoassay zur Bestimmung von Gesamt-Trijodthyronin und Gesamt-Thyroxin in menschlichem Serum mittels Coated-tube-Technik. Das nichtmarkierte Antigen aus der Serumprobe bzw. dem Standard konkurriert während der Inkubationsphase mit dem radioaktiv markierten Antigen (Tracer) um die Antigenbindungsstelle des an der Röhrenwand fixierten antigenspezifischen Antikörpers. Die Konzentration des Tracers (relativer Überschuss) und die Konzentration des Antikörpers (relativer Unterschuss) sind in allen Röhren

konstant. Damit ist die Konzentration des nichtmarkierten Antigens (Standards oder Patientenserum) die einzige Variable des Systems. Eine hohe Konzentration des nichtmarkierten Antigens in der Probe führt zu einer verringerten Bindung der konkurrierenden Tracermoleküle an den Antikörper. Die Höhe der an der Röhrenwand gebundenen Radioaktivität ist also umgekehrt proportional zur gesuchten T3- und T4-Konzentration in der jeweiligen Probe. Nach Reaktionsende wird der nicht an der Röhrenwand gebundene Traceranteil durch Dekantieren der flüssigen Phase beseitigt und die im Röhren verbleibende Radioaktivität in einem Gamma-Counter gemessen. Anhand der mitgeführten Standards (bekannte Konzentrationen an nichtmarkiertem Antigen) lässt sich nun ein Radioaktivitäts-Konzentrations-Profil (Standardkurve) erstellen. Daraus kann über die Radioaktivitätswerte der Patientenserum deren Antigenkonzentration direkt abgelesen werden.

Der Referenzbereich für TT3 lag im Labor für Endokrinologie zwischen 80–180 ng/dl und für TT4 zwischen 4,5-11 µg/dl.

2.3.2. TSH-Konzentration im Serum

Zur Bestimmung der TSH-Konzentration im Serum wurde ein Immunoluminometrischer Assay (ILMA) der Firma Brahms, Diagnostica GmbH (LUMItest® TSH) verwendet.

Der LUMItest® TSH ist ein immunoluminometrischer Assay zur quantitativen Bestimmung von Thyreotropin (TSH) in Humanserum. Dabei werden zwei antigenspezifische monoklonale Antikörper, die das TSH (Antigen) an jeweils verschiedenen Determinanten erkennen, im Überschuss eingesetzt. Einer der beiden Antikörper ist lumineszenz-markiert (Tracer), der andere ist auf der Innenseite der Röhren fixiert (Coated tube system). Im Verlauf der Inkubation reagieren beide Antikörper mit den TSH-Molekülen der Probe, wobei sogenannte „Sandwich-Komplexe“ entstehen, die an der Röhrenwand gebunden bleiben. Nach dem Reaktionsende wird der verbleibende Tracerüberschuss durch sorgfältiges Waschen vollständig aus den Röhren entfernt und verworfen. Der nach dem Waschen an der Röhrenwand verbliebene Traceranteil wird durch die Messung des Lumineszenzsignals in einem dafür geeigneten Luminometer unter Verwendung der

LUMitest® Basiskit-Reagenzien ermittelt. Die Größe des Lumineszenzsignals (RLU) ist der TSH-Konzentration der jeweiligen Probe direkt proportional. Über die Lumineszenzsignal-Werte der mitgeführten Standards (bekannte Antigenkonzentrationen) lässt sich eine Standardkurve erstellen, an der die unbekannt TSH-Konzentrationen der Patientenseren abgelesen werden können.

Für TSH galt im Labor für Endokrinologie ein Normbereich zwischen 0,24-3,4 µE/ml.

2.3.3. TBG-Konzentration im Serum

Zur Bestimmung der TBG-Konzentration wurde ein LUMitest® TBG der Firma Brahms Diagnostica GmbH verwendet. Es handelt sich hierbei um ein Lumineszenz-immunoassay (LIA).

Dabei konkurriert das nicht-markierte Antigen aus der Serumprobe bzw. dem Standard mit dem lumineszenz-markierten Antigen (Tracer) in einer schnell ablaufenden Reaktion um die Bindungsstellen des antigen-spezifischen Antikörpers, so dass sich im Verlauf der Reaktion Antigen-Antikörper-Komplexe ausbilden. Die Konzentration des Tracers (relativer Überschuss) und die Konzentration des antigen-spezifischen Antikörpers (relativer Unterschuss) sind in allen Röhren des Assays konstant. Damit ist die Konzentration des nicht-markierten Antigens (Standards oder Patientenseren) die einzige Variable des Systems. Erhöht sich die Konzentration des nicht-markierten Antigens in der Probe, so verringert sich die Bindung der konkurrierenden Tracermoleküle an den antigen-spezifischen Antikörper. Die Bindung des lumineszenz-markierten Antigens ist also zur Konzentration des nicht-markierten Antigens der Probe umgekehrt proportional. Ein repräsentativer Teil der gebildeten Antigen-Antikörper-Komplexe (gebundene Fraktion) wird im Reaktionsverlauf durch einen an der Röhrenwand immobilisierten Antikörper, der gegen den antigenspezifischen Antikörper gerichtet ist, gebunden und somit von der nicht-gebundenen Antigenfraktion (einschließlich nicht-gebundener Tracer-Anteile) getrennt (Coated Tube System). Nach Reaktionsende werden alle nicht an die Röhrenwand gebundenen Reaktionsbestandteile durch Waschen entfernt. Der nach dem Waschen an der Röhrenwand verbliebene Traceranteil wird durch die Messung des Lumineszenzsignals in einem dafür geeigneten Luminometer unter Verwendung der

LUMItest® Basikit-Reagenzien ermittelt. Die Größe des Lumineszenzsignals (RLU) ist zu der TBG-Konzentration der jeweiligen Probe umgekehrt proportional. Über die Lumineszenzsignal-Werte der mitgeführten Standards (bekannte Antigenkonzentrationen) lässt sich eine Standardkurve erstellen, anhand derer die unbekanntes TBG-Konzentrationen der Patientenserum abgelesen werden können.

Der Normbereich für TBG lag im Labor für Endokrinologie zwischen 10,9-34,9 mg/l.

2.3.4. FT3-und FT4-Konzentration im Serum

Zur Bestimmung von FT3 und FT4 im Serum wurde ein LUMItest® FT3 und ein LUMItest® FT4 der Firma Brahms, Diagnostica GmbH verwendet.

Die LUMItests® FT3 und FT4 dienen der In-vitro-Bestimmung des freien T3 und T4 mittels Antikörper-beschichteter Röhrchen und wird in zwei Schritten durchgeführt (2-Schritt-Assay). Die Serumprobe wird zuerst mit einem monoklonalen Festphasenantikörper inkubiert und anschließend wieder abgetrennt. Im zweiten Schritt wird nach der Inkubation mit dem FT3- oder FT4-Tracer abgetrennt und gemessen. Während der Seruminkubation bildet sich neben den Gleichgewichten des T3 oder T4 mit den natürlichen Bindungsproteinen ein zusätzliches mit dem Antikörper aus. Durch die anschließende Abtrennung der Serumprobe vor der Tracerzugabe wird vermieden, dass die natürlichen Bindungsproteine und andere Einflußgrößen die Tracerreaktion beeinflussen können. Nach sorgfältigem Waschen der Teströhrchen werden nach Zugabe der LUMItest® Basikit-Reagenzien die Lumineszenzsignale gemessen. Die Gesamtauswertung mit Angabe der relativen Lichteinheit (RLU) bzw. der FT3-oder FT4-Konzentrationen in pmol/l für die Patientenproben werden automatisch vom Luminometer ausgedruckt.

Für die FT3-Konzentration lag der Referenzbereich des Labors für Endokrinologie zwischen 3,5-8 ng/l und für die FT4-Konzentration zwischen 0,8-1,8 ng/dl.

2.3.5. HGH-Konzentration im Serum

Zur Bestimmung der HGH-Konzentration im Serum wurde ein nichtkompetitiver immunradiometrischer Test (IRMA) verwendet. Bei diesem Test werden zwei monoklonale, gegen zwei verschiedene Epitope des HGH-Moleküls gerichtete Antikörper (Maus) verwendet. Monoklonales IgG gegen HGH ist an die Röhrenwand gebunden bzw. radioaktiv im Tracer vorhanden. Im Ein-Schritt-Verfahren wird in den Standards oder Proben vorhandenes HGH an die feste Phase und gleichzeitig der Tracer an das festphasengebundene HGH gebunden. Nach der Inkubation ist die Menge des gebundenen Tracers proportional zur Menge des in den Standards oder Proben vorhandenen HGH. Ungebundenes Material wird durch Absaugen und Waschen entfernt. Durch Erstellen einer Standardkurve lassen sich aus dieser die bestimmten Werte für HGH ablesen.

Der Referenzbereich für HGH lag im Labor für Endokrinologie zwischen 0,5-5 µg/l.

2.3.6. IGF-I-Konzentration im Serum

Zur Bestimmung der IGF-I-Konzentration im Serum wurde der IGF-I IRMA-Test (Nichols Institute Diagnostics) benutzt. Der Test verwendet zwei affinitätsgereinigte polyklonale Antikörper, die regionspezifisch sind. Der Antikörper gegen die C-terminale Aminosäuresequenz 62-70 ist biotinyliert und fungiert als Fangantikörper. Der Antikörper gegen die Aminosäuresequenzen 1-23 und 42-61 ist als Detektionsantikörper radioaktiv markiert. Die Patientenprobe wird angesäuert, um IGF-I von den IGFBPs zu trennen. Nachfolgend wird IGF-II im Überschuss zugegeben, wodurch die Bindungsstellen der IGFBPs abgesättigt werden. Hierdurch wird die reversible Kopplung von IGF-I an die Bindungsproteine blockiert. Die angesäuerte Patientenprobe wird gleichzeitig mit einer Avidin-beschichteten Kugel, dem biotinylierten Fangantikörper und dem radioaktiv markierten Nachweisantikörper inkubiert. Während der vierstündigen Inkubation auf dem Rotator bildet das IGF-I in der Probe einen Sandwich-Komplex zwischen Fangantikörper und den ¹²⁵J-markierten Antikörpern. Der Sandwich-Komplex wird sehr spezifisch und effizient an die Avidin-beschichtete Kugel als Festphase gebunden. Dies wird durch die hochaffine Interaktion zwischen Avidin und Biotin ermöglicht. Nach der Inkubation werden die Kugeln gewaschen, um

nicht gebundenes Material zu entfernen. Die an der festen Phase gebundene Radioaktivität wird im Gamma-Counter gezählt. Die gemessene Radioaktivität ist direkt proportional zur IGF-I-Konzentration in der Probe. Anhand der Radioaktivität für die einzelnen Standards, die gleichzeitig mit den angesäuerten Proben analysiert wurden, wird eine Dosis-Wirkungskurve erstellt. Die IGF-I-Konzentrationen der angesäuerten Kontrollen und Patientenproben werden direkt an dieser Kurve abgelesen.

Der Referenzbereich für IGF-I lag zwischen 170-380 ng/ml. Aufgrund zu geringer eigener Fallzahlen bezieht sich der Wert auf Messungen des Labors für Endokrinologie im Rahmen einer vorangegangenen Arbeit (Olbert,P: Ausgewählte Parameter des Lipoproteinstoffwechsels sowie von Gerinnung und Fibrinolyse bei Typ 1 Diabetikern (IDDM) unter besonderer Berücksichtigung von Lipoprotein (a) und Insulin-like Growth Factor I).

2.3.7. IGFBP-3-Konzentration im Serum

Zur Bestimmung der IGFBP-3-Konzentration im Serum wurde ein IGFBP-3 Radioimmuntest-Kit (Nichols Institute Diagnostics) verwendet.

Dieser Test misst quantitativ IGFBP-3 im Serum in einem empfindlichen und spezifisch konkurrierenden Proteinbindungs-Radioimmuntest. Während einer einzigen Inkubationsperiode konkurriert radioaktiv markiertes IGFBP-3 in derselben Testprobe, in denselben Standards und Kontrollsubstanzen mit unmarkiertem IGFBP-3 um eine begrenzte Anzahl spezifischer Antikörper-Bindungsstellen. Am Ende der Inkubationszeit wird Antikörper-gebundenes IGFBP-3 von freiem IGFBP-3 getrennt. Dazu werden Anti-Kaninchen Anti-Seren verwendet. Nach einer kurzen Inkubation und Zentrifugierung wird das ungebundene IGFBP-3 abgesaugt und das Antikörper-gebundene radioaktiv markierte IGFBP-3 wird in einem Gammazähler gemessen. Wenn die IGFBP-3 –Konzentration in der Testprobe, den Standards oder Kontrollsubstanzen steigen, verringert sich die Menge der gemessenen Antikörpergebundenen radioaktiv markierten Tracer. Unter Verwendung dieses Verhältnisses von Dosis und Reaktion wird eine Standardkurve angefertigt und die Konzentrationen der Testprobe und der Kontrollsubstanz werden von der Kurve abgelesen.

Der Referenzbereich lag in Bezug auf Empfehlungen des Nicols Institute Diagnostics zwischen 1,3-3,5 µg/ml.

2.3.8. TRH-Konzentration im Serum

Die TRH-Bestimmung im Serum gestaltete sich äußerst schwierig, da es sich bei TRH um ein schwer zu bestimmendes Releasing-Hormon des Hypothalamus handelt, dessen Wert leicht durch äußere Einflüsse manipuliert wird.

Bei dem zur Bestimmung des TRH benutzten Test handelte es sich lediglich um einen Versuch, der Test ist nicht im Handel erhältlich.

Es gibt keinen für TRH festgelegten Referenzbereich.

2.4. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte nach den Empfehlungen von Frau R. Hollweck, Mitarbeiterin des Instituts für medizinische Statistik und Epidemiologie (Direktor: Univ. Prof. Dr. Neiß) des Klinikums rechts der Isar.

Die deskriptive Statistik wurde anhand eines statistischen Software-Paketes (SPSS for Windows, Version 11.5/Fa. SPSS München) erstellt.

Alle Ergebniswerte wurden als Mittelwerte (Minimum/Maximum) mit Standardabweichung angegeben.

Die Korrelation zwischen zwei Parametern wurde mit dem Spearmanschen Rangkorrelationskoeffizienten (r) überprüft, da bei diesem Verfahren extreme Ausreißer das Ergebnis weniger beeinflussen als bei einfachen Regressionsanalysen.

Die Analyse der Überlebenszeit bezogen auf die Laborergebniswerte wurde nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Diese berücksichtigt die Informationen aller Patienten so lange, wie diese beobachtet worden sind. Unterschiede in den Verläufen der Überlebenskurven wurden mit dem log-rank-Test überprüft. Zur graphischen Veranschaulichung der berechneten Ergebnisse, wurden die Kaplan-Meier-Kurven und Streudiagramme herangezogen.

Die Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Grading, Gewicht und Karnowsky-Index wurden anhand des Cox-Regressions Modells überprüft. Mit Cox-Regression wird ein semi parametrisches Verfahren der Analyse von Verlaufsdaten (Verweildauern) bezeichnet (*Ludwig-Mayerhofer; 2003*)

Es wurde für alle Berechnungen ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Im Gegensatz zur Signifikanz wird in der vorliegenden Arbeit von Tendenz gesprochen, wenn es sich um eine subjektive Beurteilung von Grafiken oder Zeitverläufen handelt (z.B. in Kapitel 3.2.).

3. Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie wurden bei insgesamt 71 Patienten mit Tumoren im fortgeschrittenen Stadium während eines definierten Zeitraums in zweimonatigen Abständen maximal 7 Messungen der Serumwerte von Schilddrüsenhormonen, HGH, IGF-1 und IGF-BP3 durchgeführt. Zusätzlich wurden Gewicht, Karnofsky-Index und Grading bestimmt.

Im vorliegenden Ergebnisteil werden die einzelnen Fragestellungen statistisch ausgewertet und graphisch dargestellt.

3.1. Korrelationen zwischen den gemessenen Parametern und der Überlebenszeit

Um zu beurteilen, wie eng der lineare statistische Zusammenhang zwischen zwei Größen ist, wurde hier der Spearmansche Rangkorrelationskoeffizient (r) angewandt, da hierbei extreme Ausreißer eine nicht vorhandene Korrelation weniger vortäuschen als bei der einfachen Regressionsanalyse. Das Signifikanzniveau (p) wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Die graphische Darstellung erfolgte in Form von Streudiagrammen (Diagramme 1-20). Jedes Paar von Messwerten eines Patienten wird hierbei durch einen Punkt symbolisiert.

3.1.1. TT3 und Überlebenszeit bei allen Karzinomen

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten TT3-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit eine signifikante positive Korrelation dieser beider Parameter ($p < 0,01$; $r = 0,53$). Das bedeutet, je höher der TT3-Wert eines Patienten ist, desto länger ist dessen Überlebenszeit. Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 1 graphisch dargestellt.

3.1.2. TT4 und Überlebenszeit bei allen Karzinomen

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten TT4-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit keine signifikante Korrelation dieser beiden Parameter ($p = 0,934$; $r = 0,01$). Dieser Zusammenhang in Diagramm 2 graphisch dargestellt.

3.1.3. TSH und Überlebenszeit bei allen Karzinomen

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten TSH-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit keine signifikante Korrelation dieser beiden Parameter ($p = 0,662$; $r = -0,053$). Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 3 graphisch dargestellt.

3.1.4. TBG und Überleben bei allen Karzinomen

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten TBG-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit keine signifikante Korrelation dieser beiden Parameter ($p = 0,287$; $r = -0,129$). Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 4 graphisch dargestellt.

3.1.5. FT3 und Überleben bei allen Karzinomen

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten FT3-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit eine signifikante positive Korrelation dieser beiden Parameter ($p < 0,01$; $r = 0,424$). Das bedeutet, je niedriger der FT3-Wert ist, desto kürzer ist die Überlebenszeit. Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 5 graphisch dargestellt.

3.1.6. FT4 und Überleben bei allen Karzinomen

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten FT4-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit keine signifikante Korrelation dieser beiden Parameter ($p = 0,87$; $r = 0,02$). Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 6 graphisch dargestellt.

3.1.7. TRH und Überleben bei allen Karzinomen

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten TRH-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit keine signifikante Korrelation dieser beiden Parameter ($p = 0,964$; $r = -0,011$). Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 7 graphisch dargestellt.

3.1.8. HGH und Überleben bei allen Karzinomen

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten HGH-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit eine signifikante negative Korrelation

($p < 0,01$; $r = -0,315$). Das bedeutet, je höher der HGH-Wert ist, desto kürzer ist die Überlebenszeit. Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 8 graphisch dargestellt.

3.1.9. IGF-1 und Überleben bei allen Karzinomen

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten IGF-1-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit eine signifikante positive Korrelation

($p < 0,01$; $r = 0,495$). Das bedeutet, je niedriger der IGF-1-Wert, desto kürzer ist die Überlebenszeit. Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 9 graphisch dargestellt.

3.1.10. IGF-BP3 und Überleben bei allen Karzinomen

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten IGF-BP3-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit eine signifikante positive Korrelation

($p < 0,01$; $r = 0,453$). Das bedeutet, je niedriger der IGF-BP3-Wert, desto kürzer ist die Überlebenszeit. Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 10 graphisch dargestellt.

3.1.11. TT3 und Überleben bei Pankreaskarzinom

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten TT3-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit keine signifikante Korrelation dieser beiden Parameter ($p = 0,691$; $r = 0,09$). Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 11 graphisch dargestellt.

3.1.12. TT4 und Überleben bei Pankreaskarzinom

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten TT4-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit keine signifikante Korrelation dieser

beiden Parameter ($p = 0,339$; $r = -0,214$). Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 12 graphisch dargestellt.

3.1.13. TSH und Überleben bei Pankreaskarzinom

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten TSH-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit keine signifikante Korrelation dieser beiden Parameter ($p = 0,437$; $r = -0,174$). Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 13 graphisch dargestellt.

3.1.14. TBG und Überleben bei Pankreaskarzinom

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten TBG-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit eine knappe, signifikante negative Korrelation dieser beiden Parameter ($p = 0,05$; $r = -0,423$). Das bedeutet, je höher der TBG-Wert ist, desto kürzer ist die Überlebenszeit. Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 14 graphisch dargestellt.

3.1.15. FT3 und Überleben bei Pankreaskarzinom

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten FT3-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit keine signifikante Korrelation dieser beiden Parameter ($p = 0,606$; $r = 0,117$). Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 15 graphisch dargestellt.

3.1.16. FT4 und Überleben bei Pankreaskarzinom

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten FT4-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit keine signifikante Korrelation dieser beiden Parameter ($p = 0,95$; $r = 0,14$). Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 16 graphisch dargestellt.

3.1.17. TRH und Überleben bei Pankreaskarzinom

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten TRH-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit keine signifikante Korrelation dieser

beiden Parameter ($p = 0,493$; $r = 0,286$). Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 17 graphisch dargestellt.

3.1.18. HGH und Überleben bei Pankreaskarzinom

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten HGH-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit keine signifikante Korrelation dieser beiden Parameter ($p = 0,805$; $r = 0,056$). Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 18 graphisch dargestellt.

3.1.19. IGF-1 und Überleben bei Pankreaskarzinom

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten IGF-1-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit keine signifikante Korrelation dieser beiden Parameter ($p = 0,139$; $r = 0,326$). Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 19 graphisch dargestellt.

3.1.20. IGF-BP3 und Überleben bei Pankreaskarzinom

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die gemittelten IGF-BP3-Werte aller Messungen eines Patienten und der Überlebenszeit keine signifikante Korrelation dieser beiden Parameter ($p = 0,344$; $r = 0,212$). Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 19 graphisch dargestellt.

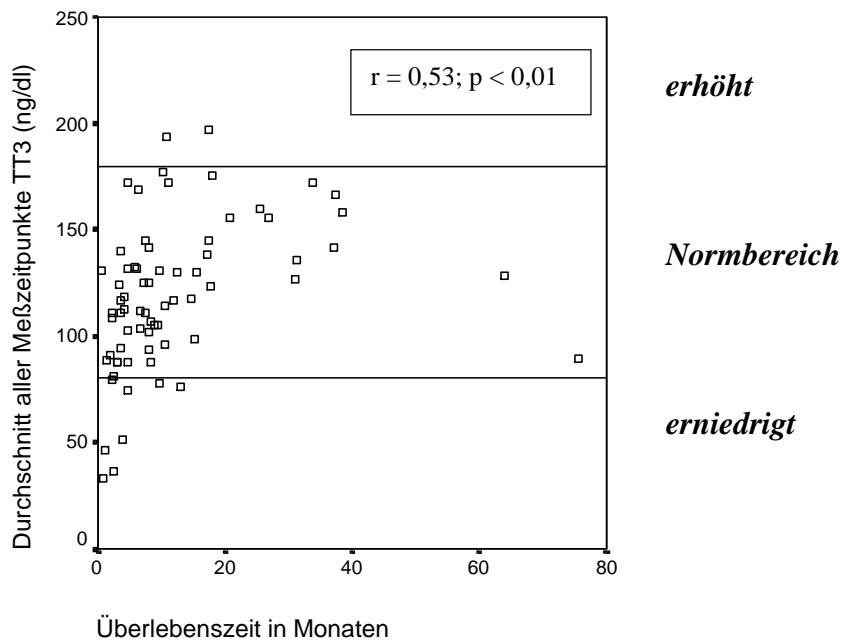


Diagramm 1:

Korrelation der Werte für TT3 mit der Überlebenszeit bei allen Karzinomen

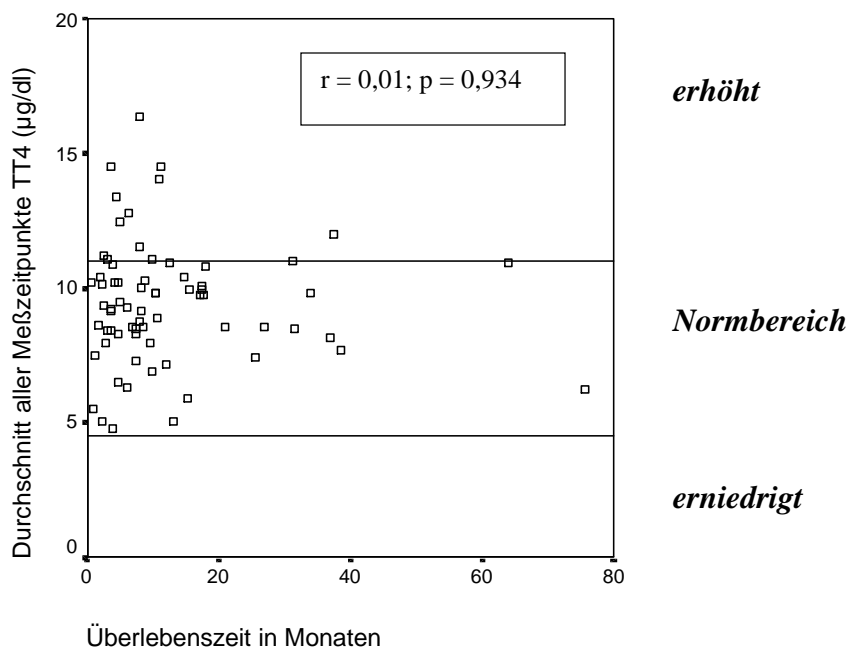


Diagramm 2:

Korrelation der Werte für TT4 mit der Überlebenszeit bei allen Karzinomen

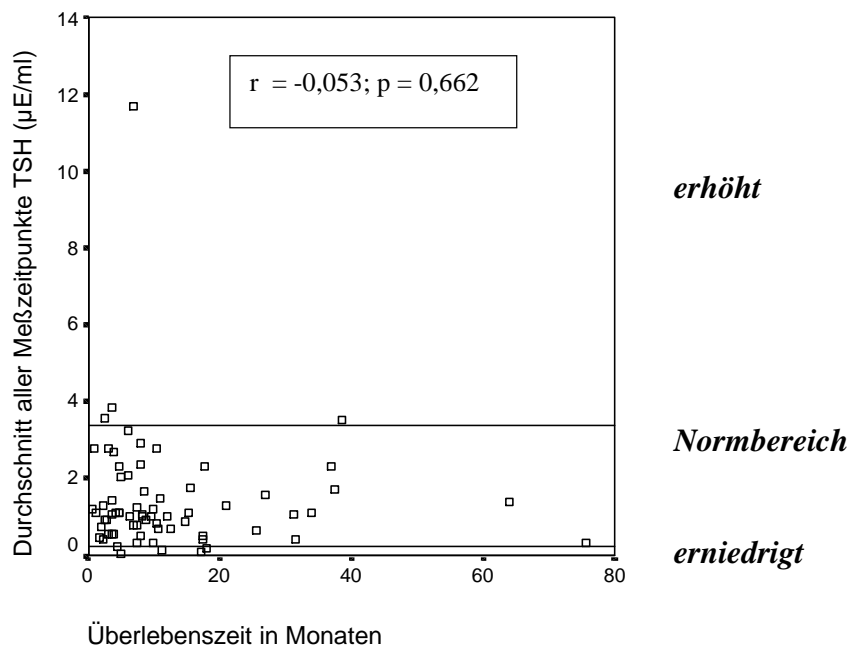


Diagramm 3:

Korrelation der Werte für TSH mit der Überlebenszeit bei allen Karzinomen

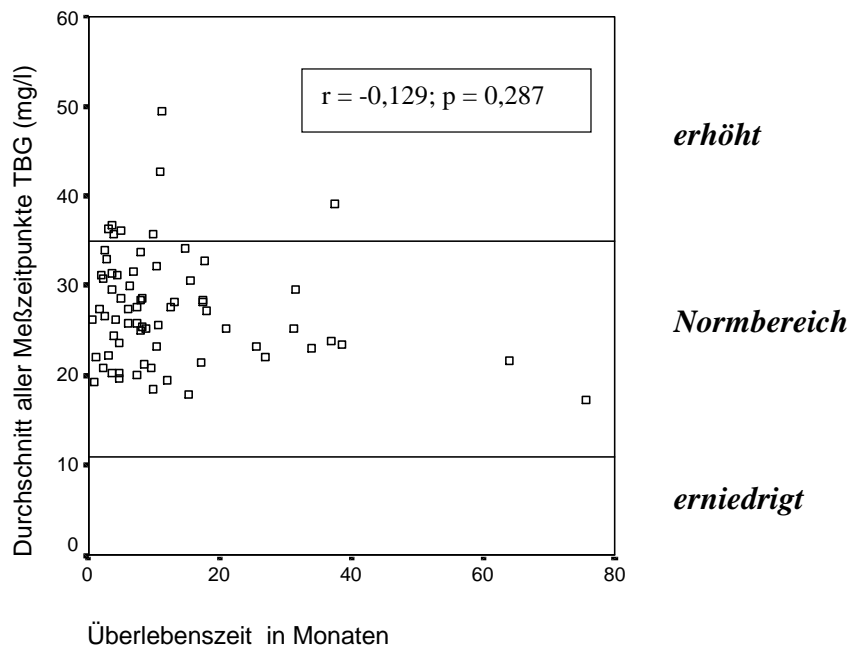


Diagramm 4:

Korrelation der Werte für TBG mit der Überlebenszeit bei allen Karzinomen

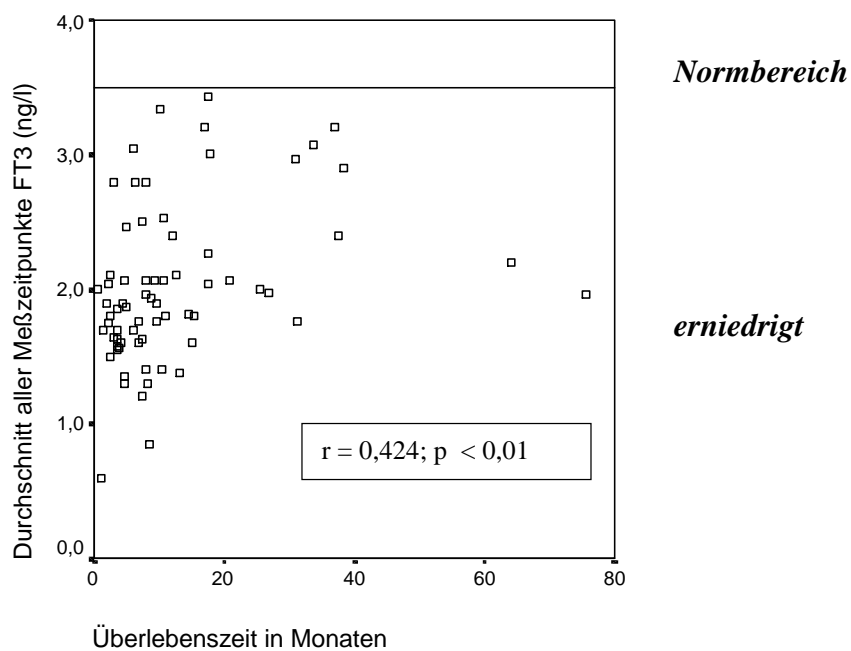


Diagramm 5:

Korrelation der Werte für FT3 mit der Überlebenszeit bei allen Karzinomen

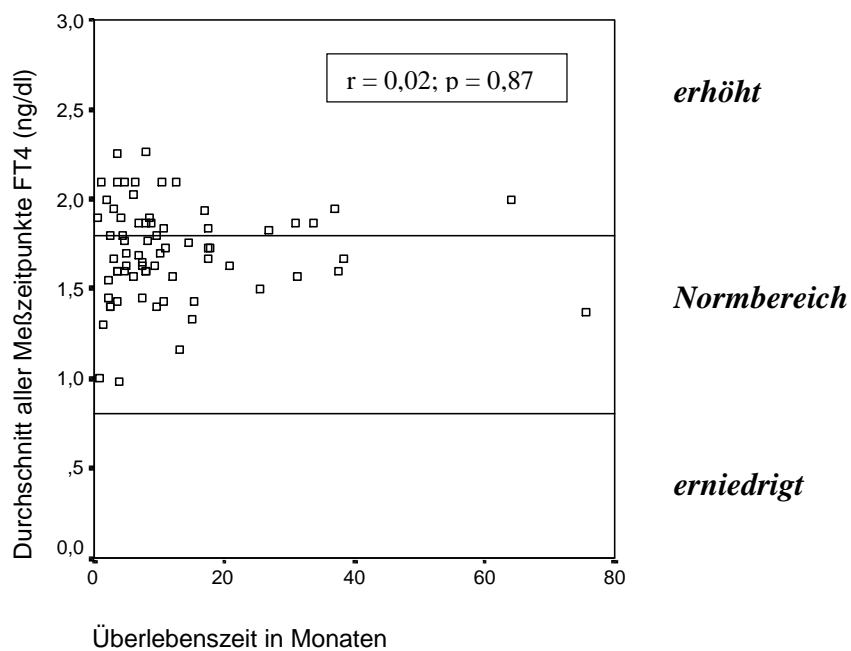


Diagramm 6:

Korrelation der Werte für FT4 mit der Überlebenszeit bei allen Karzinomen

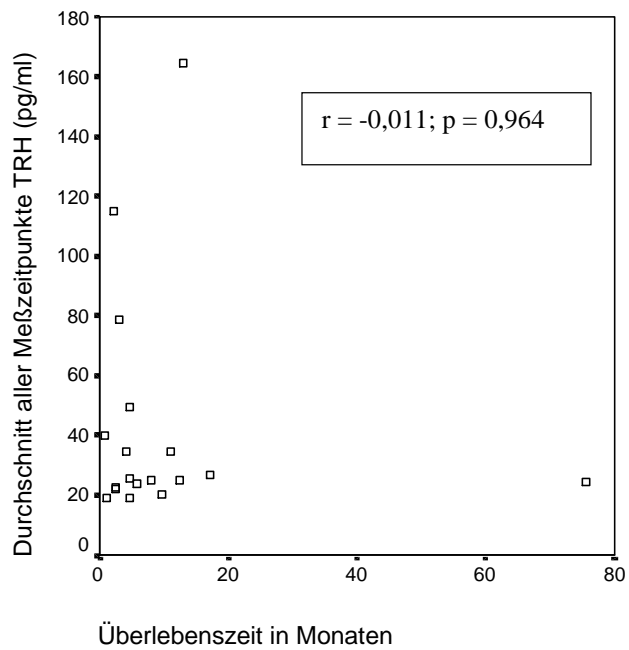


Diagramm 7:

Korrelation der Werte für TRH mit der Überlebenszeit bei allen Karzinomen

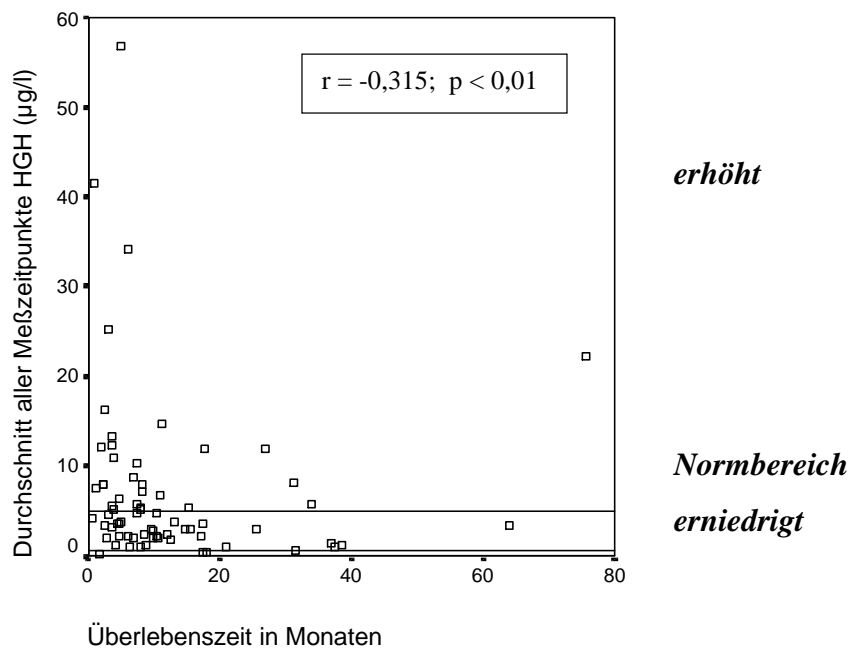


Diagramm 8:

Korrelation der Werte für HGH mit der Überlebenszeit bei allen Karzinome

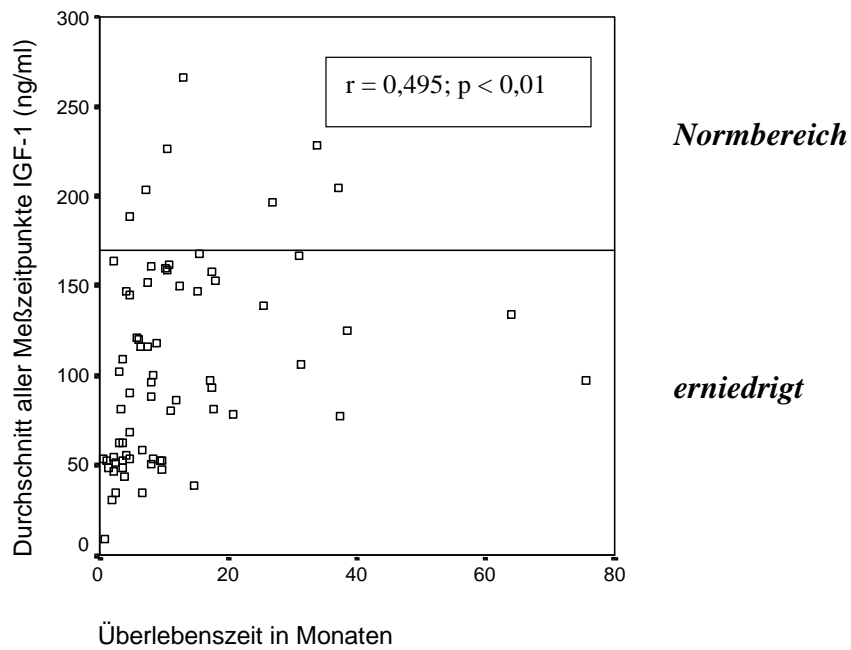


Diagramm 9:

Korrelation der Werte für IGF-1 mit der Überlebenszeit bei allen Karzinomen

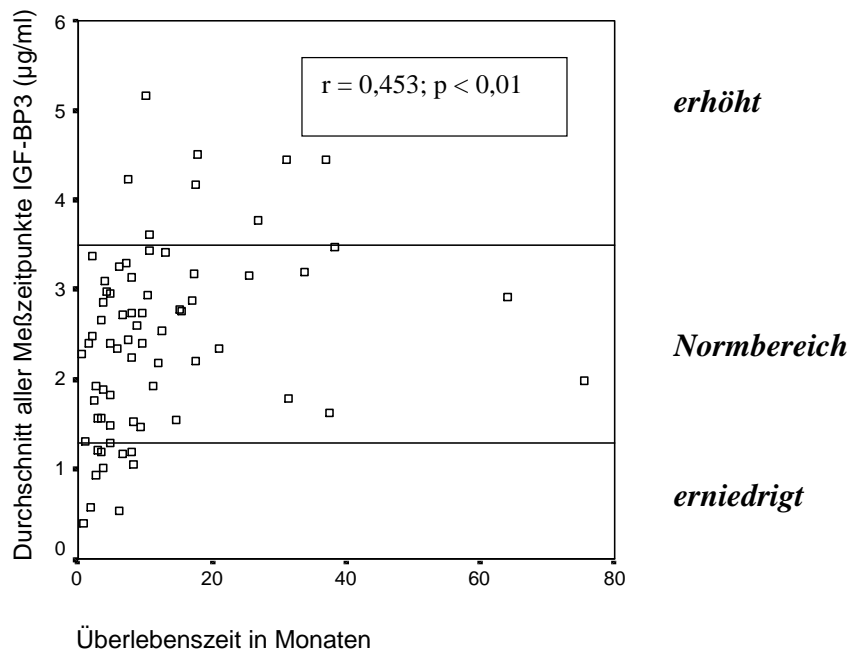


Diagramm 10:

Korrelation der Werte für IGF-BP3 mit der Überlebenszeit bei allen Karzinomen

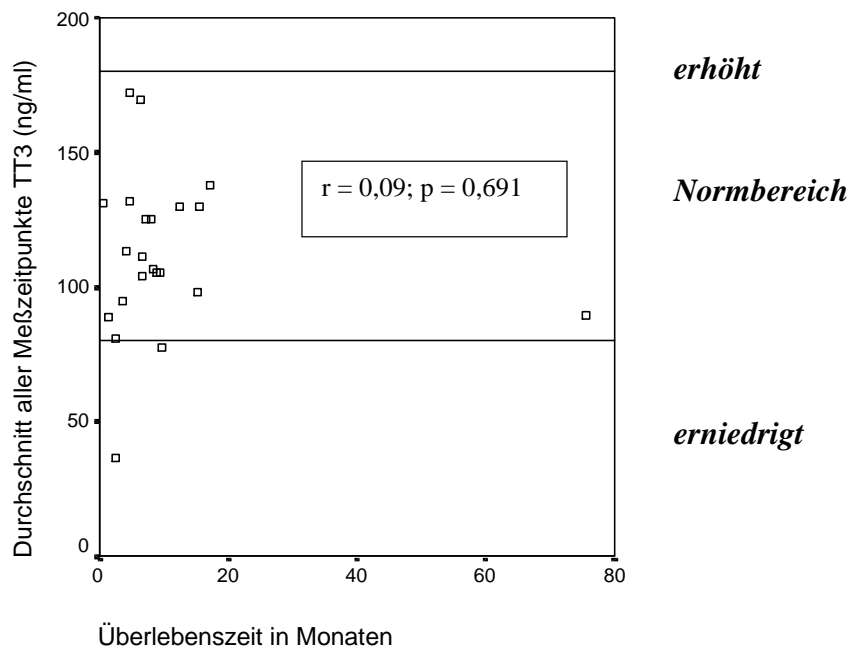


Diagramm 11:

Korrelation der Werte für TT3 mit der Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

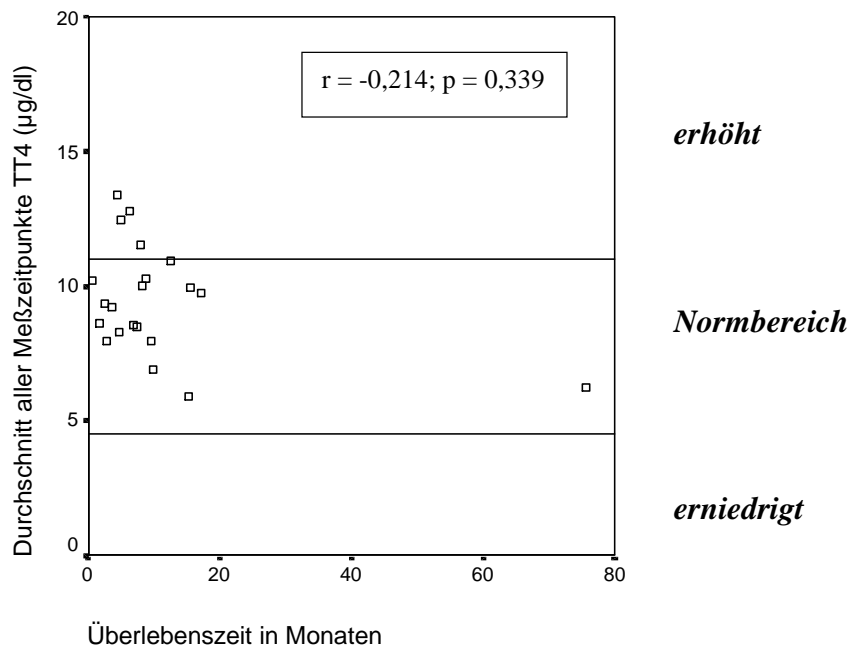


Diagramm 12:

Korrelation der Werte für TT4 mit der Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

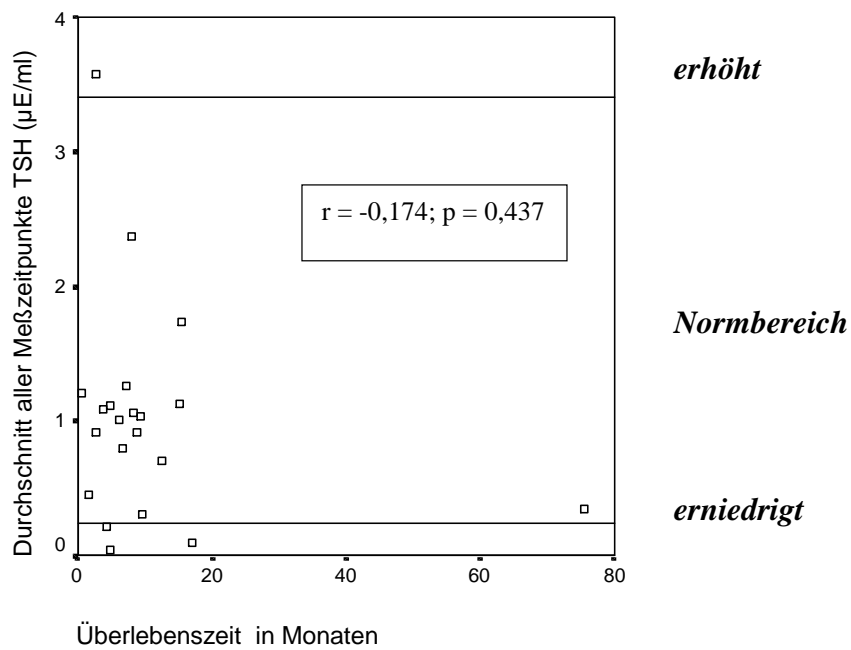


Diagramm 13:

Korrelation der Werte für TSH mit der Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

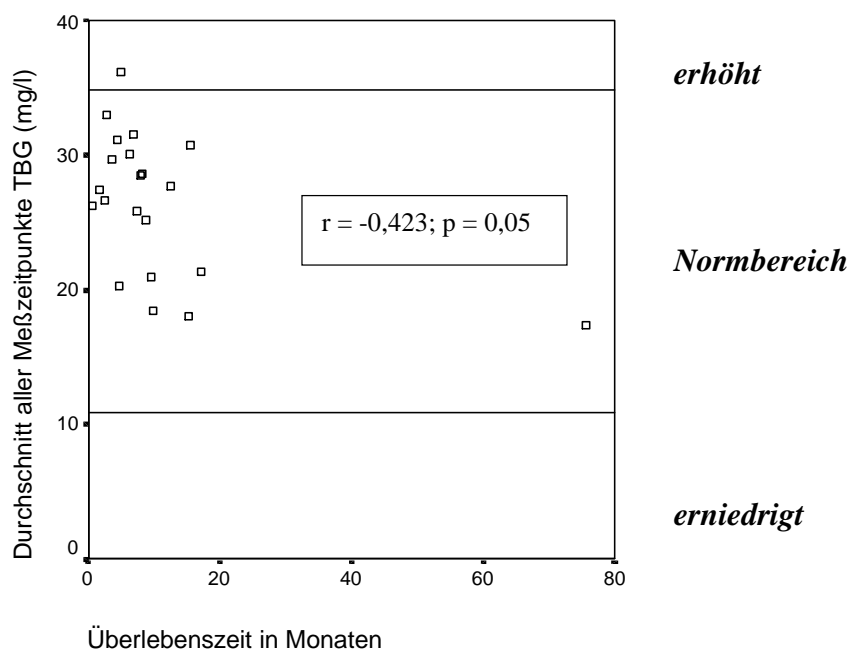


Diagramm 14:

Korrelation der Werte für TBG mit der Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

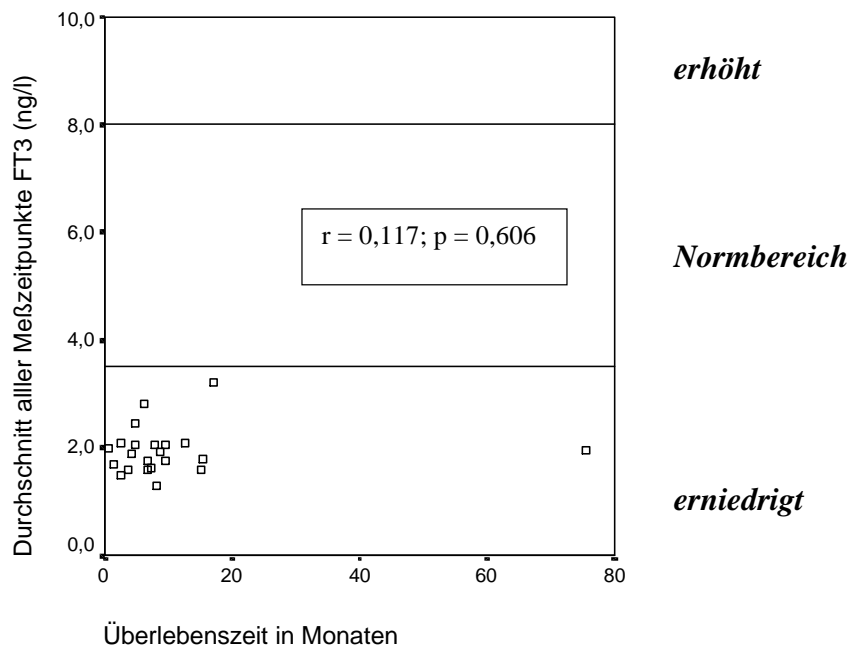


Diagramm 15:

Korrelation der Werte für FT3 mit der Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

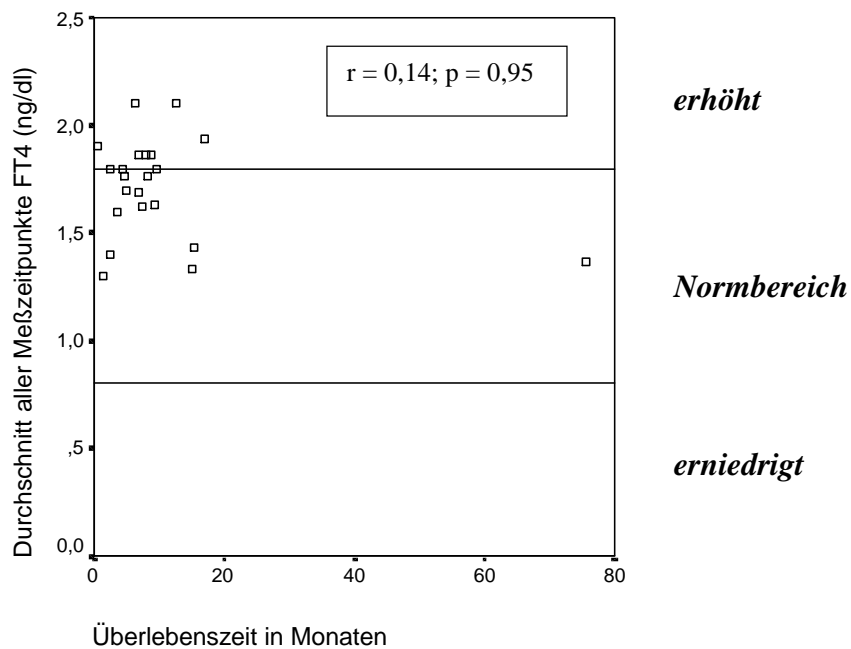


Diagramm 16:

Korrelation der Werte für FT4 mit der Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

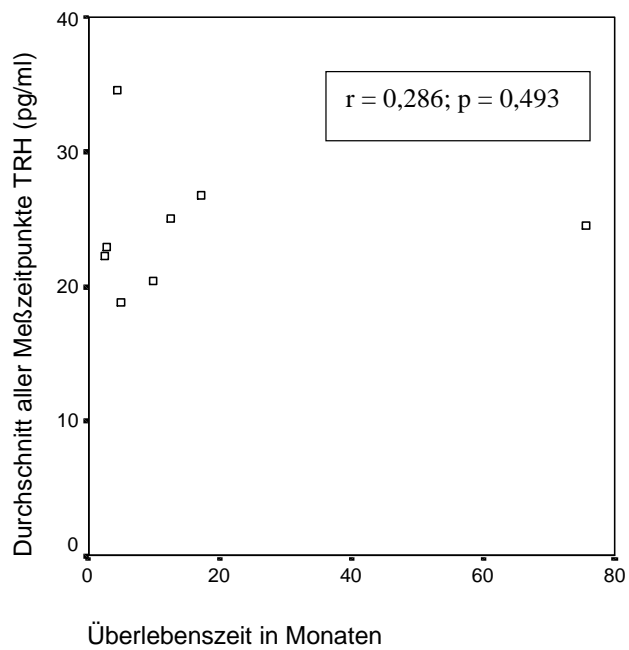


Diagramm 17:

Korrelation der Werte für TRH mit der Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

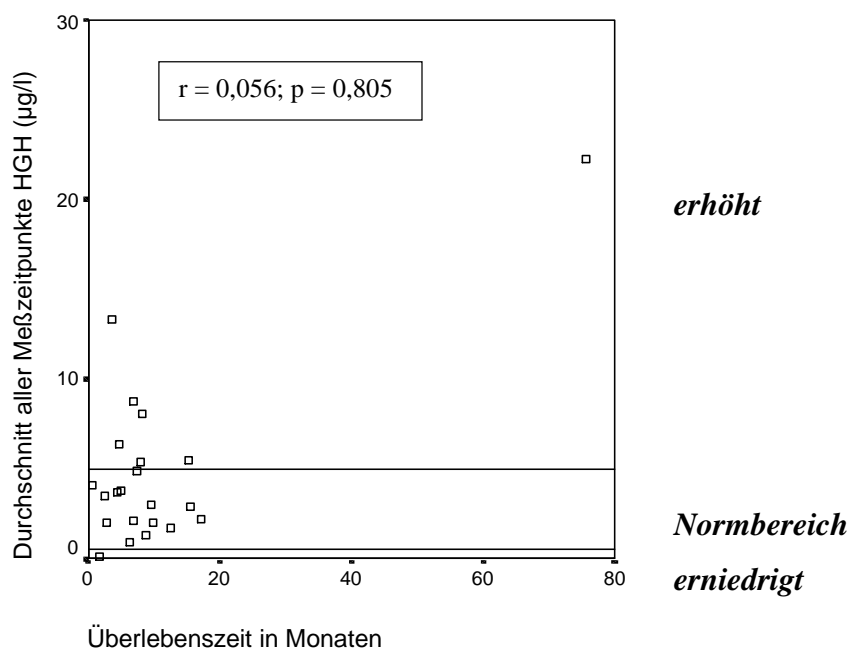


Diagramm 18:

Korrelation der Werte für HGH mit der Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

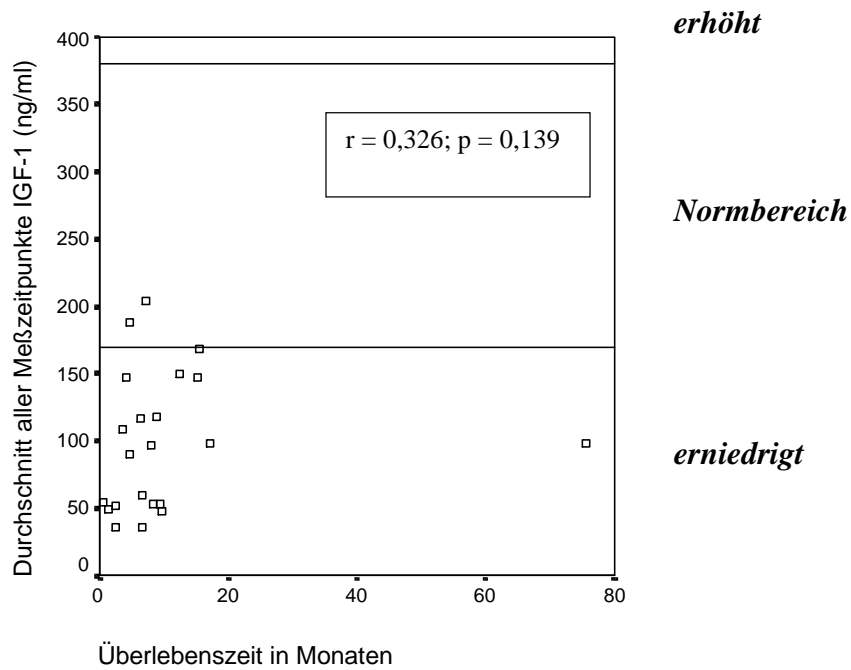


Diagramm 19:

Korrelation der Werte für IGF-1 mit der Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

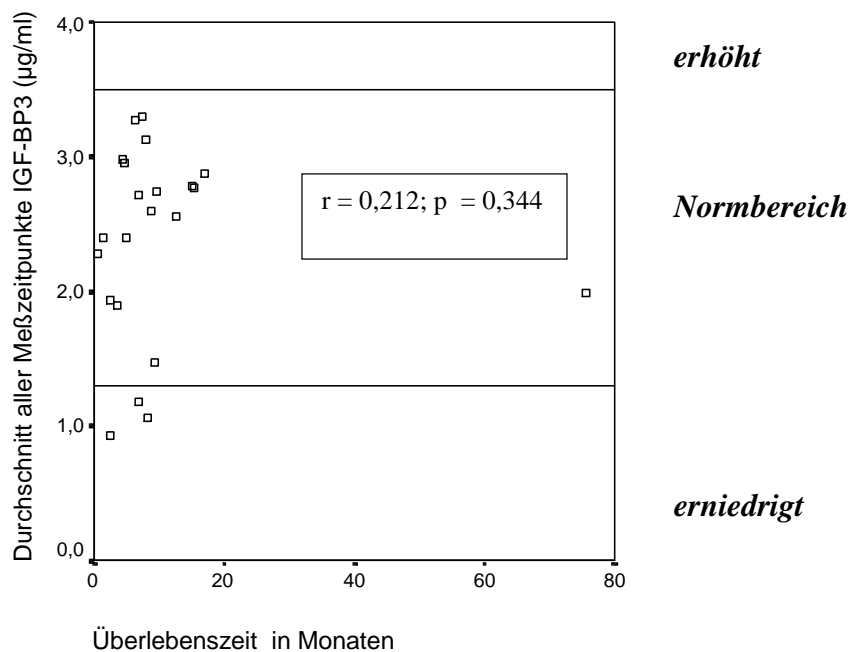


Diagramm 20:

Korrelation der Werte für IGF-BP3 mit der Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

3.1.21. Korrelation der Werte von TSH und TRH bei allen Karzinomen

Im Korrelationstest nach Spearman zeigte sich für die Werte von TSH und TRH eines Patienten zum Messzeitpunkt 1 keine Korrelation dieser beiden Parameter

($p = 0,213$; $r = 0,46$). Dieses statistische Ergebnis ist in Diagramm 21 graphisch dargestellt.

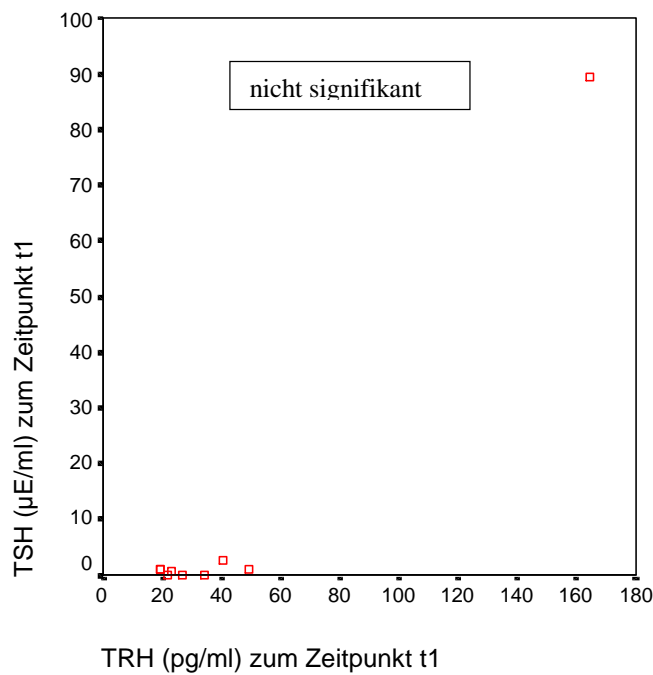


Diagramm 21: Darstellung der Korrelation der Werte von TRH und TSH

3.2. Dynamik der gemessenen Parameter

Der vorliegende Ergebnisteil zeigt die Dynamik des jeweilig bestimmten Parameters im Hinblick auf den Todeszeitpunkt auf. Je nach Überlebenszeit der Patienten fanden zwischen 1-7 Messungen statt. Messung 7 stellt die letzte Messung vor dem Tod des Patienten dar. Patientenanzahl (n), Mittelwert (min./max.) und Standardabweichung der Messungen 1-7 werden für alle Karzinome in Tabelle 1 und für das Pankreaskarzinom in Tabelle 2 dargestellt. Sie stellen die statistische Basis für die graphische Darstellung der gemessenen Parameter in Form von Verlaufskurven (Kurven 1-20) dar.

3.2.1. Verlauf der Mittelwerte für TT3 bei allen Karzinomen

Die Mittelwerte für TT3 lagen durchgehend im Normbereich (80-180 ng/dl). Eine Tendenz sich in eine bestimmte Richtung zu entwickeln, ließ sich für den Verlauf der Werte für TT3 bei allen Karzinomen nicht feststellen. Messung 7 (n=70) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für TT3 betrug hier 109,79 ng/dl. Für Messung 6 (n=60) lag der Mittelwert bei 123,42 ng/dl, für Messung 5 (n=50) bei 130,49 ng/dl, für Messung 4 (n=32) bei 129,68 ng/dl, für Messung 3 (n=18) bei 153,52 ng/dl, für Messung 2 (n=10) bei 131,53 ng/dl und für Messung 1 (n=3) bei 132,93 ng/dl. Messung 1 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 1 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für TT3 bei allen Karzinomen zu den verschiedenen Messungen.

3.2.2. Verlauf der Mittelwerte für TT4 bei allen Karzinomen

Die Mittelwerte für TT4 lagen fast durchgehend (bei Messung 4 leicht erhöht) im Normbereich (4,5-11 µg/dl). Eine Tendenz sich in eine bestimmte Richtung zu entwickeln, ließ sich für den Verlauf der Werte von TT4 bei allen Karzinomen nicht feststellen. Messung 7 (n=70) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für TT4 betrug hier 9,42 µg/dl. Für Messung 6 (n=60) lag der Mittelwert bei 9,25 µg/dl, für Messung 5 (n=50) bei 9,54 µg/dl, für Messung 4 (n=32) bei 12,51 µg/dl, für Messung 3 (n=18) bei 9,81 µg/dl, für Messung 2 (n=10) bei 9,66 µg/dl und für Messung 1 (n=3) bei 11,07 µg/dl. Messung 1 lag zeitlich am weitesten vom

Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 2 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für TT4 bei allen Karzinomen zu den verschiedenen Messungen.

3.2.3. Verlauf der Mittelwerte für TSH bei allen Karzinomen

Die Mittelwerte für TSH verliefen, außer bei Messung 6, im Normbereich (0,24-3,4 µE/ml). Es zeigt sich eine Tendenz der TSH-Werte bei allen Karzinomen, zum Todeszeitpunkt hin anzusteigen. Messung 7 (n= 69) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für TSH betrug hier 2,27 µE/ml. Für Messung 6 (n=59) lag der Mittelwert bei 3,71 µE/ml, für Messung 5 (n=48) bei 3,34 µE/ml, für Messung 4 (n=21) bei 1,15 µE/ml, für Messung 3 (n=17) bei 1,22 µE/ml, für Messung 2 (n=10) bei 0,98 µE/ml und für Messung 1 (n=3) bei 0,68 µE/ml. Messung 1 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 3 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für TSH zu den verschiedenen Messungen.

3.2.4. Verlauf der Mittelwerte für TBG bei allen Karzinomen

Die Mittelwerte für TBG lagen durchgehend im oberen Normbereich (10,9-34,9 mg/l). Eine Tendenz sich in eine bestimmte Richtung zu entwickeln, ließ sich für den Verlauf der Werte von TBG bei allen Karzinomen nicht feststellen. Messung 7 (n=70) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für TBG betrug hier 28,98 mg/l. Für Messung 6 (n=60) lag der Mittelwert bei 27,55 mg/l, für Messung 5 (n=50) bei 30,89 mg/l, für Messung 4 (n=31) bei 28,45 mg/l, für Messung 3 (n=17) bei 30,19 mg/l, für Messung 2 (n=10) bei 24,31 mg/l und für Messung 1 (n=3) bei 31,93 mg/l. Messung 1 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 4 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für TBG bei allen Karzinomen zu den verschiedenen Messungen.

3.2.5. Verlauf der Mittelwerte für FT3 bei allen Karzinomen

Die Mittelwerte für FT3 lagen durchgehend unterhalb des Normbereiches (3,5-8 ng/l). Es zeigt sich eine Tendenz der Werte von FT3 bei allen Karzinomen, zum Todeszeitpunkt hin noch weiter abzufallen. Messung 7 (n=70) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für FT3 betrug hier 1,7 pg/ml. Für Messung 6 (n=50) lag der Mittelwert bei 1,96 pg/ml, für Messung 5 (n=38) bei 2,17 pg/ml, für Messung 4 (n=25) bei 2,23 pg/ml, für Messung 3 (n=17) bei 2,42 pg/ml, für Messung 2 (n=9) bei 2,83 pg/ml und für Messung 1 (n=2) bei 2,43 pg/ml. Messung 1 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 5 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für FT3 bei allen Karzinomen zu den verschiedenen Messungen.

3.2.6. Verlauf der Mittelwerte für FT4 bei allen Karzinomen

Die Mittelwerte für FT4 lagen im oberen Normbereich (0,8-1,8 ng/dl). Es zeigte sich eine Tendenz der Werte von FT4 bei allen Karzinomen, innerhalb dieses Normbereiches zum Todeszeitpunkt hin anzusteigen. Messung 7 (n=70) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für FT4 betrug hier 1,78 ng/dl. Für Messung 6 (n=49) lag der Mittelwert bei 1,72 ng/dl, für Messung 5 (n=40) bei 1,65 ng/dl, für Messung 4 (n=26) bei 1,74 ng/dl, für Messung 3 (n=18) bei 1,67 ng/dl, für Messung 2 (n=9) bei 1,61 ng/dl und für Messung 1 (n=3) bei 1,47 ng/dl. Messung 1 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 6 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für FT4 bei allen Karzinomen zu den verschiedenen Messungen.

3.2.7. Verlauf der Mittelwerte für TRH bei allen Karzinomen

Messung 7 (n=12) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für TRH betrug hier 48,36 pg/ml. Für Messung 6 (n=3) lag der Mittelwert bei 24,57 pg/ml und für Messung 5 (n=8) bei 33,24 pg/ml. Messung 5 lag zeitlich am weitesten vom - Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 7 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für TRH bei allen Karzinomen zu den verschiedenen Messungen.

3.2.8. Verlauf der Mittelwerte für HGH bei allen Karzinomen

Die Mittelwerte für HGH lagen in den Messungen 4-7 oberhalb des Normbereiches (0,5-5 µg/l). Es zeigte sich eine Tendenz der Werte für HGH bei allen Karzinomen, zum Todeszeitpunkt hin anzusteigen. Messung 7 (n=70) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für HGH betrug hier 7,09 µg/l. Für Messung 6 (n=60) lag der Mittelwert bei 4,99 µg/l, für Messung 5 (n=47) bei 7,40 µg/l, für Messung 4 (n=32) bei 5,87 µg/l, für Messung 3 (n=18) bei 4,55 µg/l, für Messung 2 (n=10) bei 4,21 µg/l und für Messung 1 (n=3) bei 0,85 µg/l. Messung 1 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 8 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für HGH bei allen Karzinomen zu den verschiedenen Messungen.

3.2.9. Verlauf der Mittelwerte für IGF-1 bei allen Karzinomen

Die Mittelwerte für IGF-1 lagen durchgehend unterhalb des Normbereiches (170-380 ng/ml). Es zeigte sich eine Tendenz der Werte für IGF-1 bei allen Karzinomen, zum Todeszeitpunkt hin abzufallen. Messung 7 (n=69) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für IGF-1 betrug hier 100,09 ng/ml. Für Messung 6 (n=53) lag der Mittelwert bei 107,26 ng/ml, für Messung 5 (n=45) bei 119,90, für Messung 4 (n=26) bei 120,40 ng/ml, für Messung 3 (n=17) bei 129,45 ng/ml, für Messung 2 (n=9) bei 126,69 ng/ml und für Messung 1 (n=3) bei 131,57 ng/ml. Messung 1 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 9 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für IGF-1 bei allen Karzinomen zu den verschiedenen Messungen.

3.2.10. Verlauf der Mittelwerte für IGF-BP3 bei allen Karzinomen

Die Mittelwerte für IGF-BP3 lagen durchgehend im Normbereich (1,3-3,5 µg/ml). Es zeigte sich eine Tendenz der Werte für IGF-BP3 bei allen Karzinomen, zum Todeszeitpunkt hin abzufallen. Messung 7 (n=70) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für IGF-BP3 betrug hier 2,19 µg/ml. Für Messung 6 (n=53) lag der Mittelwert bei 2,53 µg/ml, für Messung 5 (n=45) bei 2,55 µg/ml, für Messung 4 (n=26) bei 2,59 µg/ml, für Messung 3 (n=17) bei 2,78 µg/ml, für Messung 2 (n=9) bei 2,55 µg/ml und für Messung 1 (n=3) bei 3,21 µg/ml. Messung 1 lag zeitlich

am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 10 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für IGF-BP3 bei allen Karzinomen zu den verschiedenen Messungen.

3.2.11. Verlauf der Mittelwerte für TT3 bei Pankreaskarzinom

Die Mittelwerte für TT3 lagen im Normbereich (80-180 ng/dl). Eine Tendenz sich in eine bestimmte Richtung zu entwickeln, ließ sich für den Verlauf der Werte von TT3 bei Pankreaskarzinom nicht feststellen. Messung 7 (n=22) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für TT3 betrug hier 101,39 ng/dl. Für Messung 6 (n=20) lag der Mittelwert bei 114,99 ng/dl, für Messung 5 (n=16) bei 120,61 ng/dl, für Messung 4 (n=12) bei 121,58 ng/dl, für Messung 3 (n=4) bei 131,10 ng/dl und für Messung 2 (n=3) bei 91,97 ng/dl. Messung 2 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 11 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für TT3 bei Pankreaskarzinom zu den verschiedenen Messungen.

3.2.12. Verlauf der Mittelwerte für TT4 bei Pankreaskarzinom

Die Mittelwerte für TT4 lagen, außer bei Messung 4, im oberen Normbereich (4,5-11 µg/dl). Eine Tendenz sich in eine bestimmte Richtung zu entwickeln, ließ sich für den Verlauf der Werte von TT4 bei Pankreaskarzinom nicht feststellen. Messung 7 (n=22) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für TT4 betrug hier 9,90 µg/dl. Für Messung 6 (n=20) lag der Mittelwert bei 9,29 µg/dl, für Messung 5 (n=16) bei 9,31 µg/dl, für Messung 4 (n=12) bei 16,61 µg/dl, für Messung 3 (n=4) bei 9,45 µg/dl und für Messung 2 (n=3) bei 8,44 µg/dl. Messung 2 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 12 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für TT4 bei Pankreaskarzinom zu den verschiedenen Messungen.

3.2.13. Verlauf der Mittelwerte für TSH bei Pankreaskarzinom

Die Mittelwerte für TSH lagen durchgehend im Normbereich (0,24-3,4 µE/ml). Es zeigte sich eine Tendenz der TSH-Werte bei Pankreaskarzinom zum Todeszeitpunkt hin anzusteigen. Messung 7 (n=22) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für TSH betrug hier 2,12 µE/ml. Für Messung 6 (n=20) lag der Mittelwert bei 1,23 µE/ml, für Messung 5 (n=16) bei 1,38 µE/ml, für Messung 4 (n=12) bei 0,82 µE/ml, für Messung 3 (n=3) bei 0,86 µE/ml, für Messung 2 (n=3) bei 0,74µE/ml.

Messung 2 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 13 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für TSH bei Pankreaskarzinom zu den verschiedenen Messungen.

3.2.14. Verlauf der Mittelwerte für TBG bei Pankreaskarzinom

Die Mittelwerte für TBG lagen fast alle im Normbereich (10,9-34,9 mg/l). Eine Tendenz sich in eine bestimmte Richtung zu entwickeln, ließ sich für den Verlauf der Werte für TBG bei Pankreaskarzinom nicht feststellen. Messung 7 (n=22) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für TBG betrug hier 28,06 mg/l. Für Messung 6 (n=20) lag der Mittelwert bei 26,55 mg/l, für Messung 5 (n=16) bei 35,56 mg/l, für Messung 4 (n=11) bei 26,23 mg/l, für Messung 3 (n=3) bei 28,73 mg/l und für Messung 2 (n=3) bei 18,20 mg/l. Messung 2 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 14 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für TBG bei Pankreaskarzinom zu den verschiedenen Messungen.

3.2.15. Verlauf der Mittelwerte für FT3 bei Pankreaskarzinom

Die Mittelwerte für FT3 lagen durchgehend unterhalb des Normbereiches (3,5-8 ng/l). Es zeigte sich eine Tendenz der Werte für FT3 bei Pankreaskarzinom zum Todeszeitpunkt hin abzufallen. Messung 7 (n=22) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für FT3 betrug hier 1,59 pg/ml. Für Messung 6 (n=16) lag der Mittelwert bei 1,82 pg/ml, für Messung 5 (n=13) bei 1,95 pg/ml, für Messung 4 (n=10) bei 2,22 pg/ml, für Messung 3 (n=4) bei 2,13 pg/ml und für Messung 2 (n=3) bei 2,73 pg/ml. Messung 2 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 15 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für FT3 bei Pankreaskarzinom zu den verschiedenen Messungen.

3.2.16. Verlauf der Mittelwerte für FT4 bei Pankreaskarzinom

Die Mittelwerte für FT4 lagen fast durchgehend im oberen Normbereich (0,8-1,8 ng/dl). Es zeigte sich eine Tendenz der Werte für FT4 bei Pankreaskarzinom zum Todeszeitpunkt hin anzusteigen. Messung 7 (n=22) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für FT4 betrug hier 1,86 ng/dl. Für Messung 6 (n=16) lag der Mittelwert bei 1,76 ng/dl, für Messung 5 (n=13) bei 1,69 ng/dl, für Messung 4

(n=10) bei 1,71 ng/dl, für Messung 3 (n=4) bei 1,60 ng/dl und für Messung 2 (n=3) bei 1,43 ng/dl. Messung 2 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 16 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für FT4 bei Pankreaskarzinom zu den verschiedenen Messungen.

3.2.17. Verlauf der Mittelwerte für TRH bei Pankreaskarzinom

Eine Tendenz der TRH-Werte, sich in eine bestimmte Richtung zu entwickeln, ließ sich aufgrund einer zu geringen Fallzahl nicht machen. Messung 7 (n=6) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für TRH betrug hier 26,32 pg/ml. Für Messung 6 (n=2) lag der Mittelwert bei 24,90 pg/ml und für Messung 5 (n=5) bei 21,69 pg/ml. Messung 5 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 17 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für TRH bei Pankreaskarzinom zu den verschiedenen Messungen.

3.2.18. Verlauf der Mittelwerte für HGH bei Pankreaskarzinom

Die Mittelwerte für HGH lagen überwiegend oberhalb des Normbereiches (0,5-5 µg/l). Eine Tendenz der HGH-Werte bei Pankreaskarzinom sich in eine bestimmte Richtung zu entwickeln, ließ sich nicht feststellen. Messung 7 (n=22) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für HGH betrug hier 6,33 µg/l. Für Messung 6 (n=20) lag der Mittelwert bei 4,24 µg/l, für Messung 5 (n=16) bei 3,44 µg/l, für Messung 4 (n=12) bei 6,45 µg/l, für Messung 3 (n=4) bei 7,76 µg/l und bei Messung 2 (n=3) bei 5,58 µg/l. Messung 2 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 18 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für HGH bei Pankreaskarzinom zu den verschiedenen Messungen.

3.2.19. Verlauf der Mittelwerte für IGF-1 bei Pankreaskarzinom

Die Mittelwerte für IGF-1 lagen durchgehend unterhalb des Normbereiches (170-380 ng/ml). Es zeigte sich eine leichte Tendenz der Werte für IGF-1 bei Pankreaskarzinom zum Todeszeitpunkt hin abzufallen. Messung 7 (n=22) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für IGF-1 betrug hier 93,88 ng/ml. Für Messung 6 (n=19) lag der Mittelwert bei 105,13 ng/ml, für Messung 5 (n=16) bei 117,28 ng/ml, für Messung 4 (n=11) bei 122,23 ng/ml, für Messung 3 (n=4) bei 112,25 ng/ml und für

Messung 2 (n=3) bei 116,50 ng/ml. Messung 2 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 19 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für IGF-1 bei Pankreaskarzinom zu den verschiedenen Messungen.

3.2.20. Verlauf der Mittelwerte für IGF-BP3 bei Pankreaskarzinom

Die Mittelwerte für IGF-BP3 lagen durchgehend im Normbereich (1,3-3,5 µg/ml). Es zeigte sich eine Tendenz der Werte für IGF-BP3 bei Pankreaskarzinom innerhalb des Normbereiches zum Todeszeitpunkt hin abzufallen. Messung 7 (n=22) lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt. Der Mittelwert für IGF-BP3 betrug hier 2,04 µg/ml. Für Messung 6 (n= 19) lag der Mittelwert bei 2,43 µg/ml, für Messung 5 (n=16) bei 2,67 µg/ml, für Messung 4 (n=11) bei 2,55 µg/ml, für Messung 3 (n=4) bei 2,13 µg/ml und für Messung 2 (n=3) bei 2,66 µg/ml. Messung 2 lag zeitlich am weitesten vom Todeszeitpunkt entfernt. Kurve 20 zeigt den Verlauf der Mittelwerte für IGF-BP3 bei Pankreaskarzinom zu den verschiedenen Messungen.

Tabelle 1:

Darstellung der Patientenzahl, des Mittelwertes (min./max.) & der Standardabweichung für die Messungen 1-7 bei allen Karzinomen. Die erhobenen Werte werden in den Kurven 1-10 graphisch dargestellt.

Messung 1					
	Patienten- anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
TT3	3	132,93	124	147,8	12,96
TT4	3	11,07	9,1	14,9	3,32
TSH	3	0,68	0,13	1,05	0,49
TBG	3	31,93	24,6	40,9	8,27
FT3	3	2,43	1,5	3,5	1,01
FT4	3	1,47	1,2	1,7	0,25
TRH	0				
HGH	3	0,85	0,81	0,88	0,04
IGF-1	3	131,57	87,2	202,7	62,23
IGF-BP3	3	3,21	1,73	4,99	1,65

Messung 2					
	Patienten- anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
TT3	10	131,53	56,2	176,6	35,71
TT4	10	9,66	5,9	12,4	1,88
TSH	10	0,98	0,05	1,98	0,61
TBG	10	24,31	12,4	34,1	5,98
FT3	9	2,83	1,9	5	1,06
FT4	9	1,61	1,2	1,8	0,19
TRH	0				
HGH	10	4,21	0,03	12,9	4,3
IGF-1	9	126,69	64,9	264,3	63,49
IGF-BP3	9	2,55	1,53	3,67	0,78

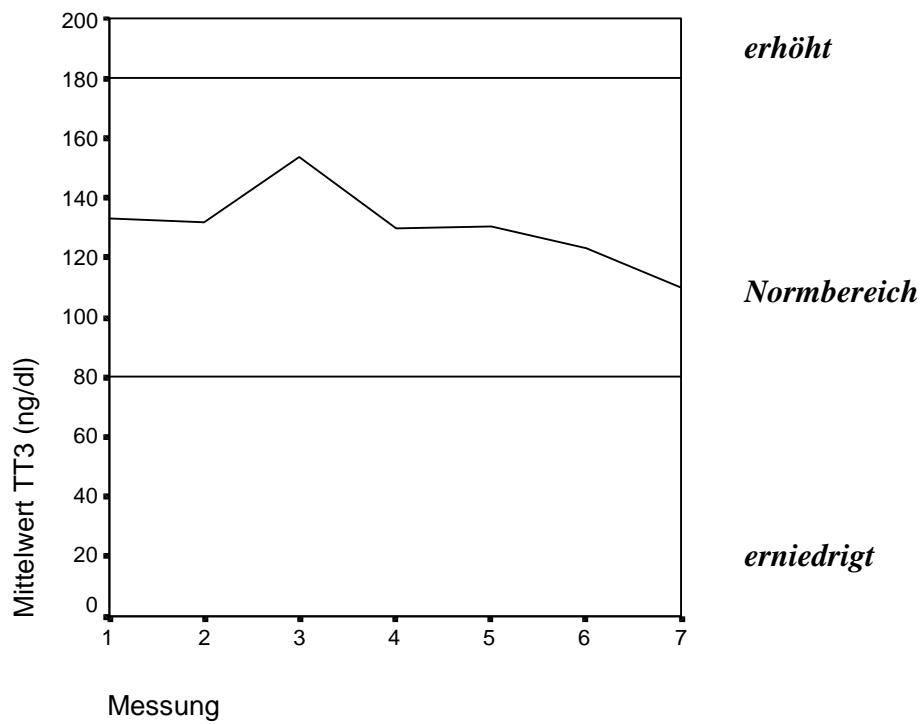
Messung 3					
	Patienten- anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
TT3	18	153,52	98,4	270,5	43,6
TT4	18	9,81	7	16,3	3,01
TSH	17	1,22	0,04	4,1	1
TBG	17	30,19	19,8	53,2	11,41
FT3	17	2,42	1,6	3,5	0,6
FT4	18	1,67	1,4	2,2	0,24
TRH	0				
HGH	18	4,55	0,13	22,2	6,09
IGF-1	17	129,45	60,8	234,9	53,71
IGF-BP3	17	2,78	1,18	4,69	1

Messung 4					
	Patienten- anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- Abweichung
TT3	32	129,68	11,5	219	39,77
TT4	32	12,51	4,9	92	14,74
TSH	31	1,15	0,03	3	0,98
TBG	31	28,45	16,4	50,5	8,34
FT3	25	2,23	0,85	3,2	0,59
FT4	26	1,74	1,3	2,3	0,24
TRH	0				
HGH	32	5,87	0,17	31,6	8,39
IGF-1	26	120,4	41,5	214,8	55,32
IGF-BP3	26	2,59	1,03	4,6	0,85

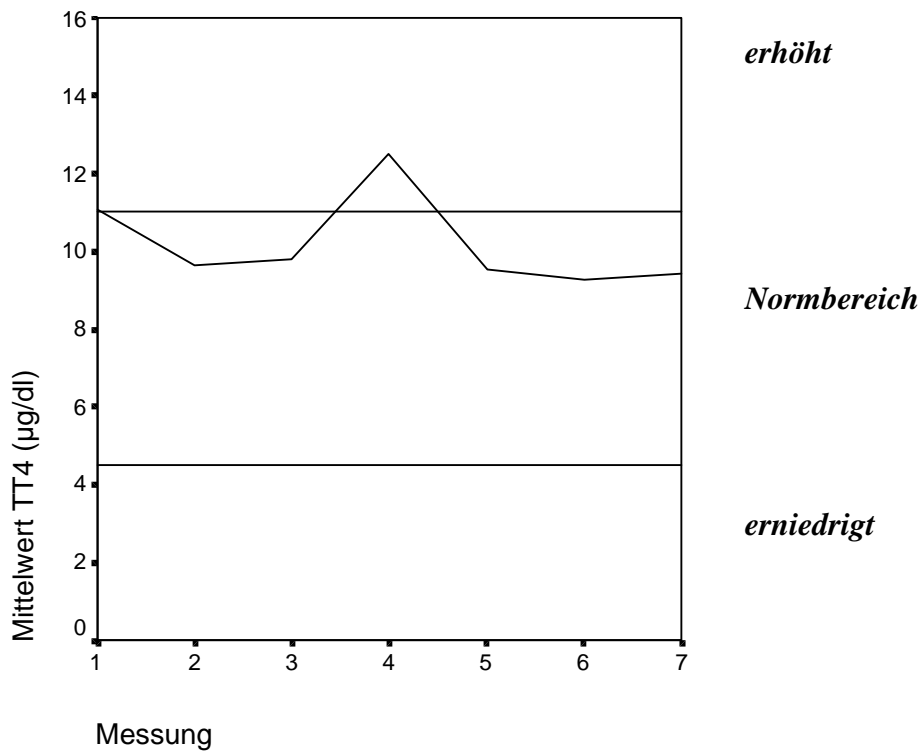
Messung 5					
	Patienten- anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
TT3	50	130,49	61	234	36,42
TT4	50	9,54	3,4	20,2	3
TSH	48	3,34	0,03	89,3	12,75
TBG	50	30,89	16	197	24,96
FT3	38	2,17	1,1	4,2	0,75
FT4	40	1,65	0,93	2,13	0,27
TRH	8	33,24	18,8	78,8	20,85
HGH	47	7,4	0,01	146	21,31
IGF-1	45	119,9	26,2	263	59,45
IGF-BP3	45	2,55	0,41	5,16	1,06

Messung 6					
	Patienten- anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
TT3	60	123,42	14,5	187,8	31,46
TT4	60	9,25	3	16,2	2,32
TSH	59	3,71	0,03	124	16,08
TBG	60	27,55	15,7	56,3	7,27
FT3	50	1,96	0,7	4	0,71
FT4	49	1,72	0,72	2,24	0,3
TRH	3	24,57	22,3	27,5	2,66
HGH	60	4,99	0,19	28,6	6,29
IGF-1	53	107,26	26	214,4	52,25
IGF-BP3	53	2,53	0,39	5,68	1,09

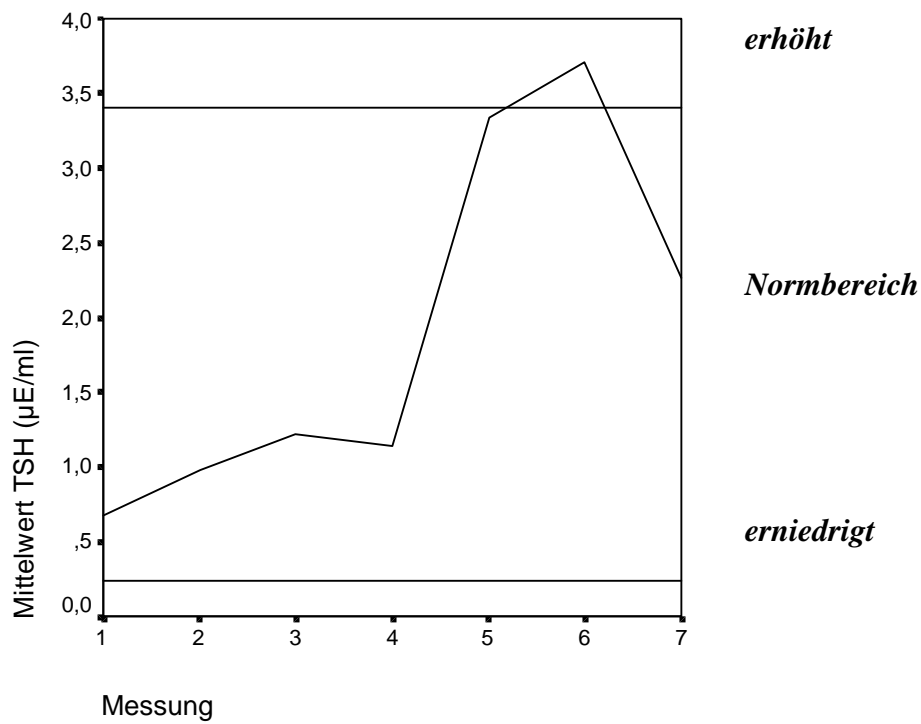
Messung 7					
	Patienten- anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
TT3	70	109,79	33,2	190,2	40,98
TT4	70	9,42	1,1	19,7	3,2
TSH	69	2,27	0,03	31,7	4,99
TBG	70	28,98	15,3	60,3	8,84
FT3	70	1,7	0,6	3,5	0,67
FT4	70	1,78	0,43	2,7	0,37
TRH	12	48,36	19,1	164,3	44,76
HGH	70	7,09	0,12	47,7	8,77
IGF-1	69	100,09	0,29	400,8	82,2
IGF-BP3	70	2,19	0,39	5	1,12



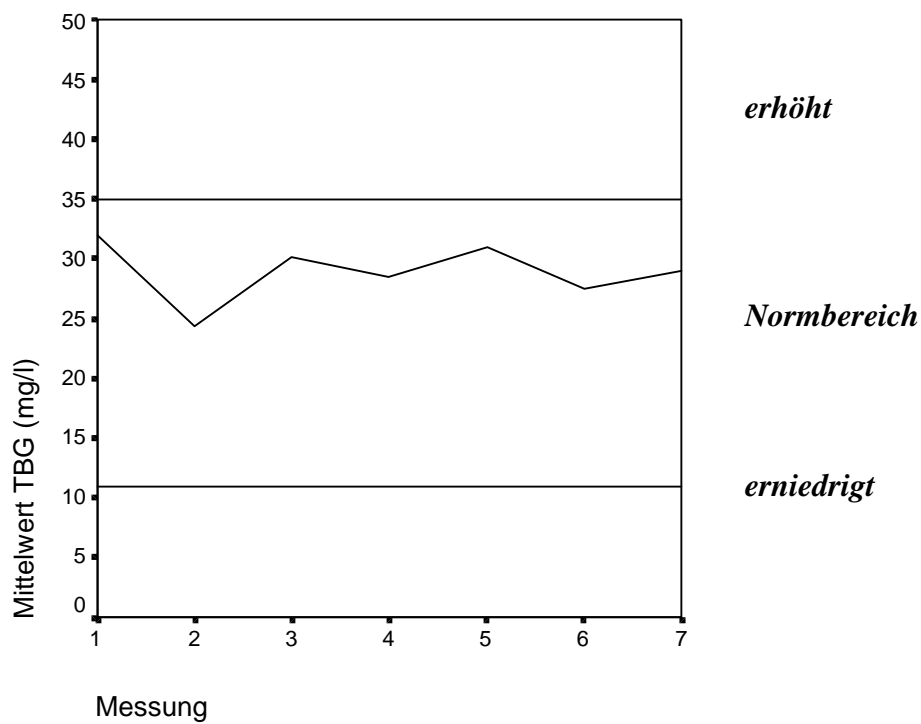
Kurve 1: Verlauf der Mittelwerte für TT3 bei allen Karzinomen



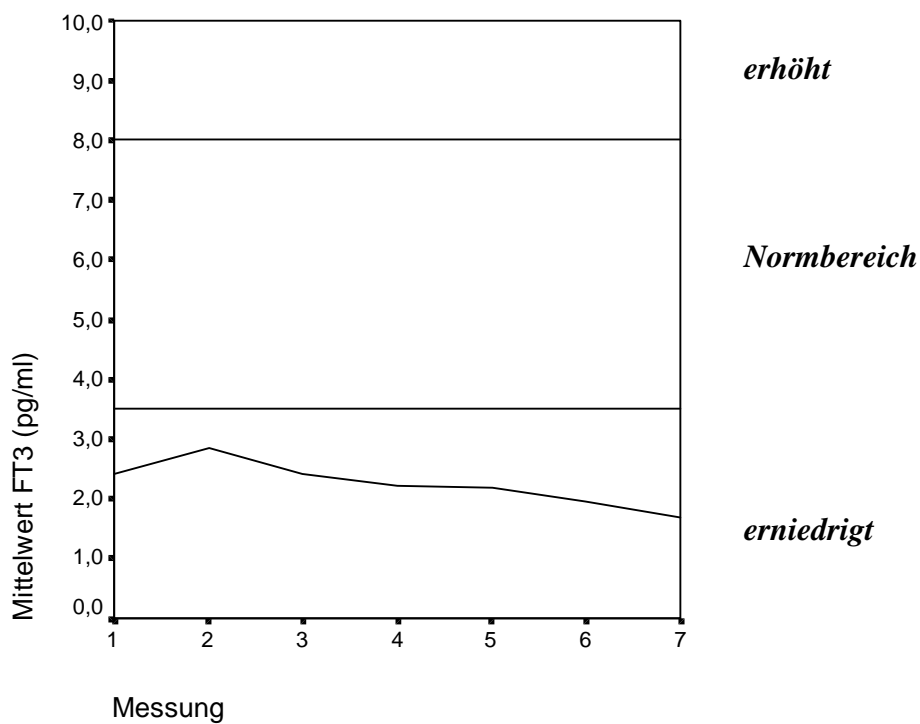
Kurve 2: Verlauf der Mittelwerte für TT4 bei allen Karzinomen



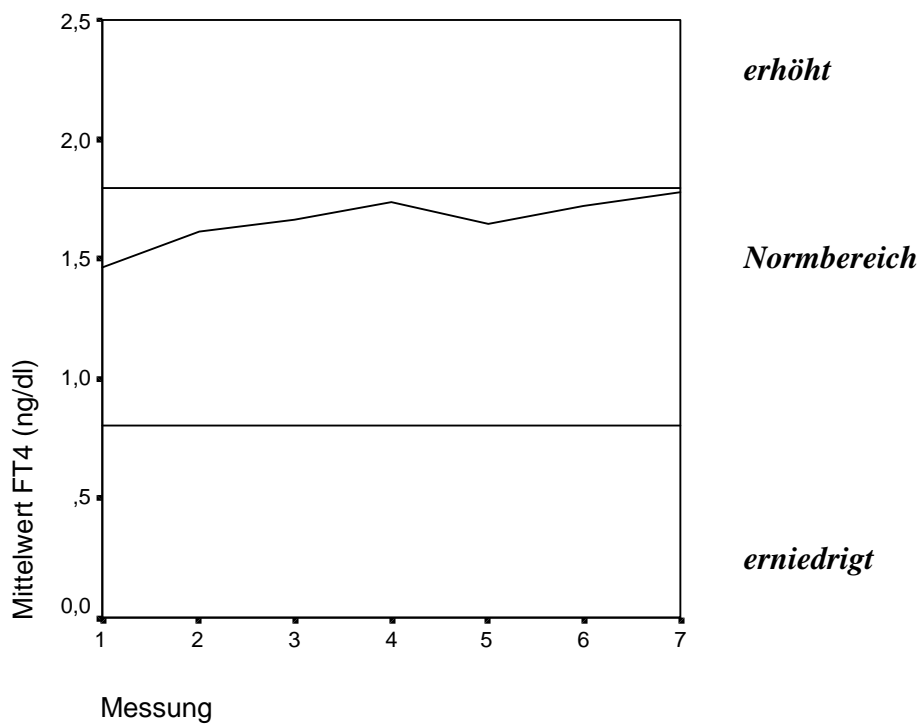
Kurve 3: Verlauf der Mittelwerte für TSH bei allen Karzinomen



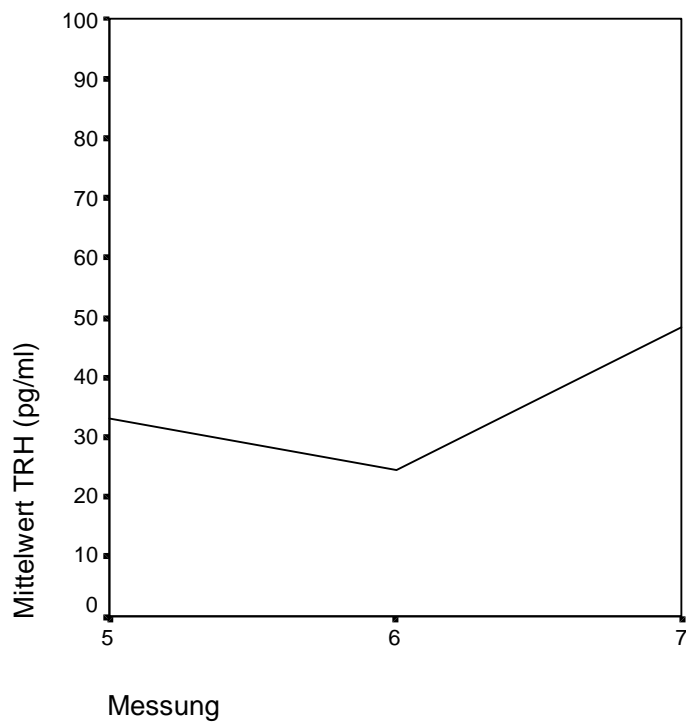
Kurve 4: Verlauf der Mittelwerte für TBG bei allen Karzinomen



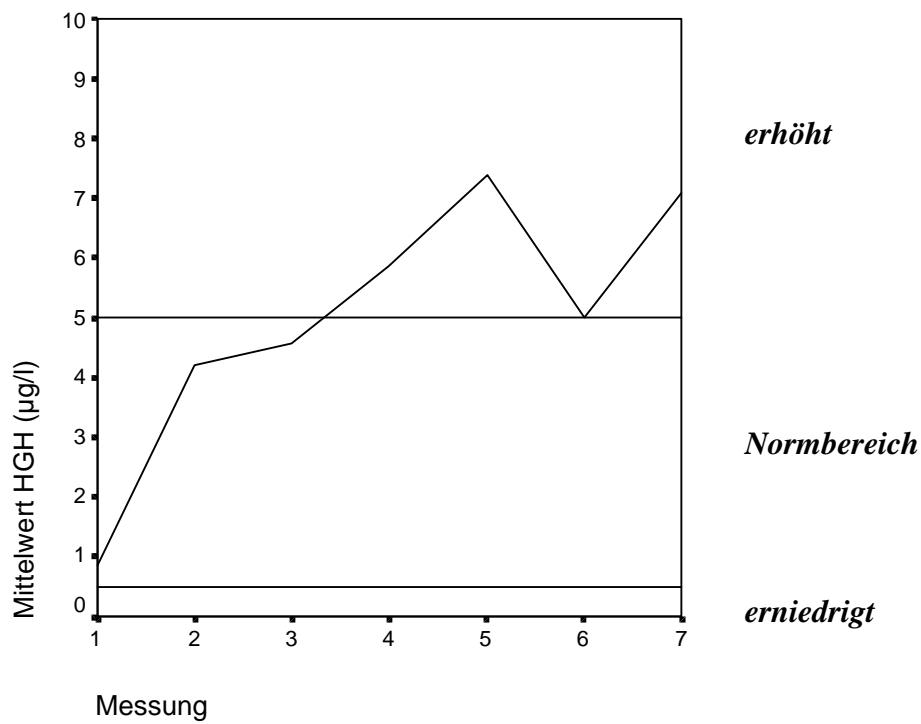
Kurve 5: Verlauf der Mittelwerte für FT3 bei allen Karzinomen



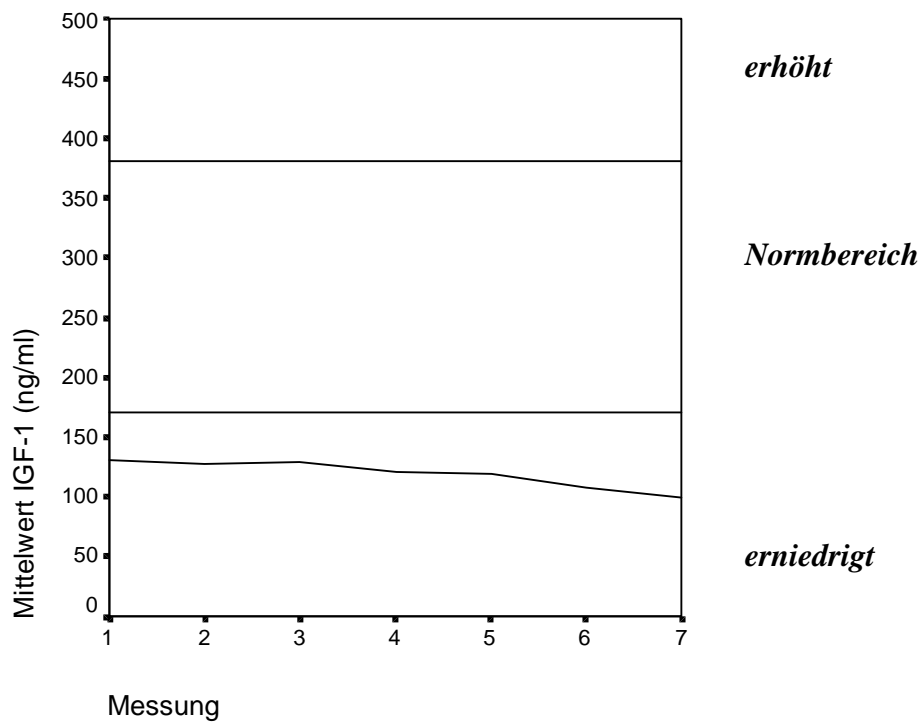
Kurve 6: Verlauf der Mittelwerte für FT4 bei allen Karzinomen



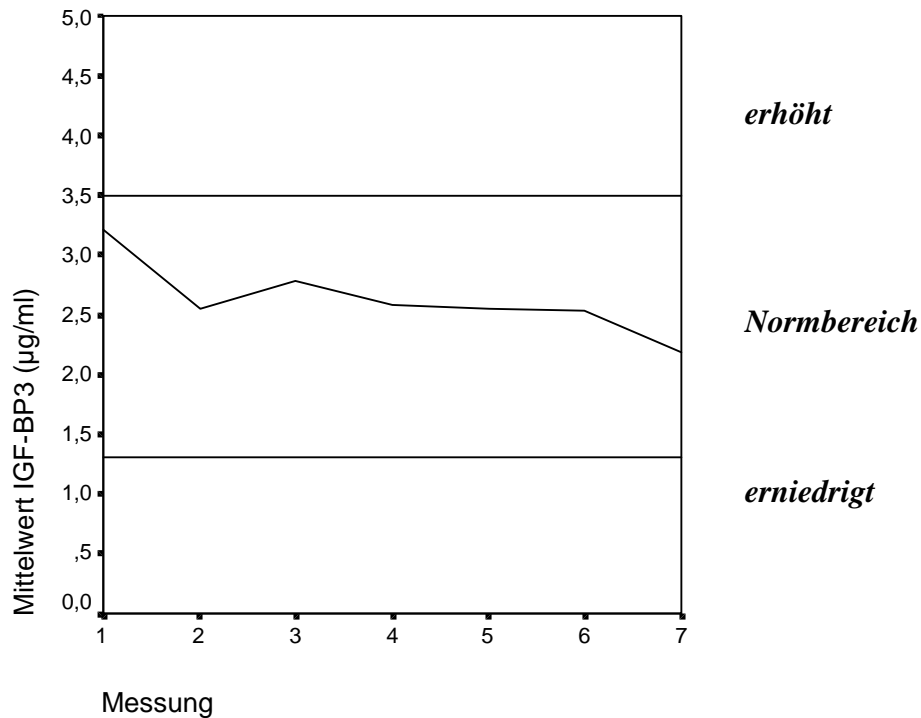
Kurve 7: Verlauf der Mittelwerte für TRH bei allen Karzinomen



Kurve 8: Verlauf der Mittelwerte für GHG bei allen Karzinom



Kurve 9: Verlauf der Mittelwerte für IGF-1 bei allen Karzinomen



Kurve 10: Verlauf der Mittelwerte für IGF-BP3 bei allen Karzinomen

Tabelle 2:

Darstellung der Patientenzahl, des Mittelwertes (min./max.) & der Standardabweichung für die Messungen 2-7 bei Pankreaskarzinom. Die erhobenen Werte werden in den Kurven 11-20 graphisch dargestellt.

Messung 2					
	Patientenanzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
TT3	3	91,97	56,2	127,5	35,65
TT4	3	8,44	5,9	9,92	2,21
TSH	3	0,74	0,12	1,26	0,58
TBG	3	18,2	12,4	21,2	5,02
FT3	3	2,73	1,9	3,9	1,04
FT4	3	1,43	1,2	1,6	0,21
TRH	0				
HGH	3	5,58	0,03	12,9	6,62
IGF-1	3	116,5	64,9	178,6	57,57
IGF-BP3	3	2,66	1,53	3,67	1,07

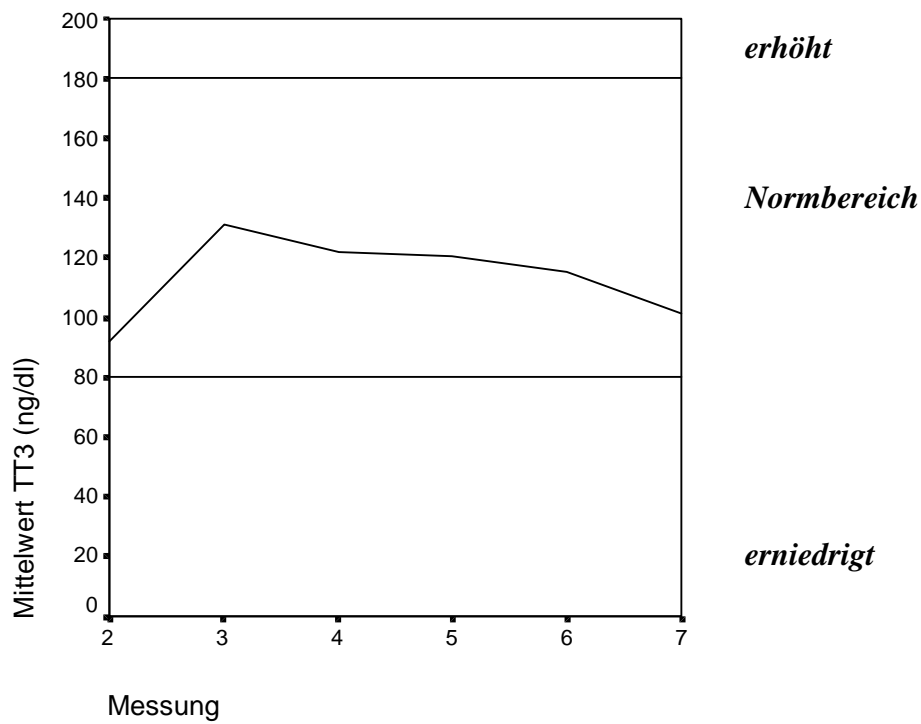
Messung 3					
	Patientenanzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
TT3	4	131,1	98,4	161	27,8
TT4	4	9,45	7,9	12,3	2,05
TSH	3	0,86	0,04	1,6	0,79
TBG	3	28,73	21,6	41,4	11
FT3	4	2,13	1,6	2,7	0,51
FT4	4	1,6	1,4	2	0,28
TRH	0				
HGH	4	7,76	1,8	22,2	9,69
IGF-1	4	112,25	62,7	166,3	42,7
IGF-BP3	4	2,13	1,18	2,7	0,68

Messung 4					
	Patienten- anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
TT3	12	121,58	70,3	182,2	29,24
TT4	12	16,61	4,9	92	23,93
TSH	12	0,82	0,03	2,36	0,77
TBG	11	26,23	16,4	42,5	8,58
FT3	10	2,22	1,4	3	0,49
FT4	10	1,71	1,3	2,3	0,32
TRH	0				
HGH	12	6,45	0,53	31,6	9,28
IGF-1	11	122,23	52,2	203,6	55,25
IGF-BP3	11	2,55	1,03	3,23	0,68

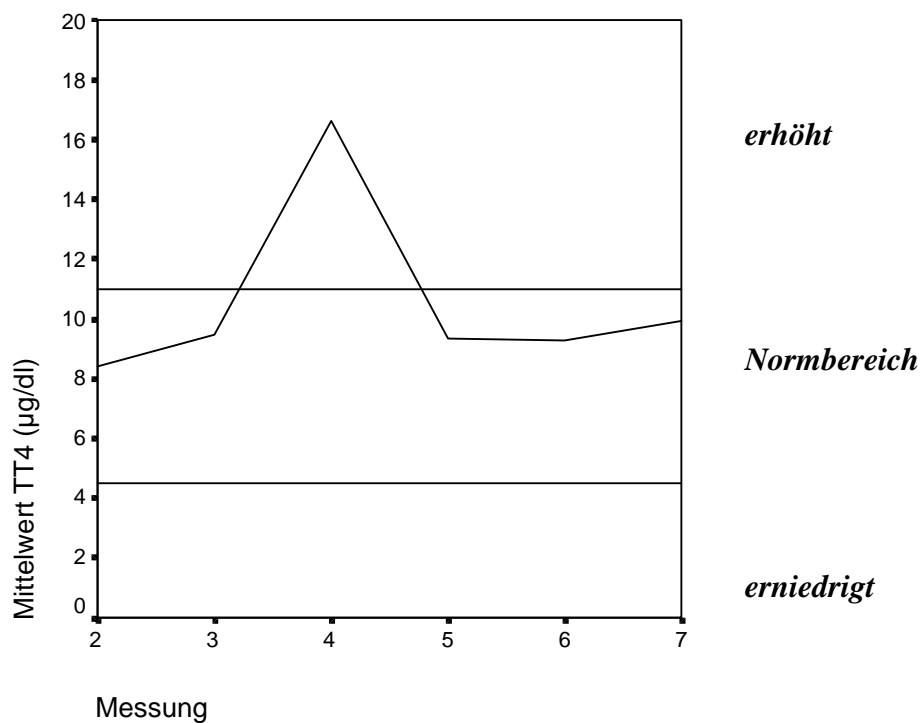
Messung 5					
	Patienten- anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
TT3	16	120,61	63,2	234	37,06
TT4	16	9,31	4,6	15,2	2,42
TSH	16	1,38	0,03	7,8	1,89
TBG	16	35,56	16	197	43,44
FT3	13	1,95	1,1	2,8	0,48
FT4	13	1,69	1,2	1,9	0,21
TRH	4	21,69	18,8	26,7	3,56
HGH	16	3,44	0,39	13,3	3,59
IGF-1	16	117,28	26,2	208,2	57,31
IGF-BP3	16	2,67	0,83	3,87	0,87

Messung 6					
	Patienten- anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
TT3	20	114,99	14,5	164,8	31,49
TT4	20	9,29	4,7	13,2	2,19
TSH	20	1,23	0,03	5,49	1,15
TBG	20	26,55	15,7	40,4	6,23
FT3	16	1,82	0,91	3,6	0,64
FT4	16	1,76	1,3	2,16	0,26
TRH	2	24,9	22,3	27,5	3,68
HGH	20	4,24	0,19	18,2	5,32
IGF-1	19	105,13	34,9	214,4	48,29
IGF-BP3	19	2,43	1,1	3,4	0,69

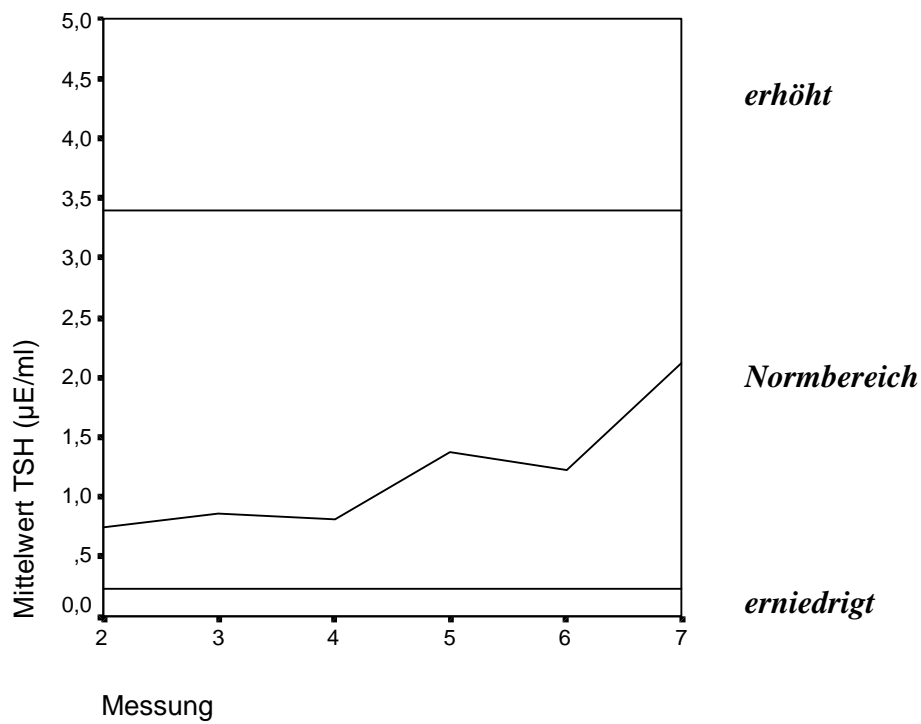
Messung 7					
	Patienten- anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
TT3	22	101,39	40,3	188,5	37,7
TT4	22	9,9	5,2	16,1	3,09
TSH	22	2,12	0,03	21,7	4,56
TBG	22	28,06	15,3	47,1	7,74
FT3	22	1,59	0,6	3,4	0,65
FT4	22	1,86	1,29	2,6	0,35
TRH	6	26,32	19,1	34,6	5,38
HGH	22	6,33	0,12	27	6,6
IGF-1	22	93,88	14,3	291,9	78,91
IGF-BP3	22	2,04	0,5	3,6	0,97



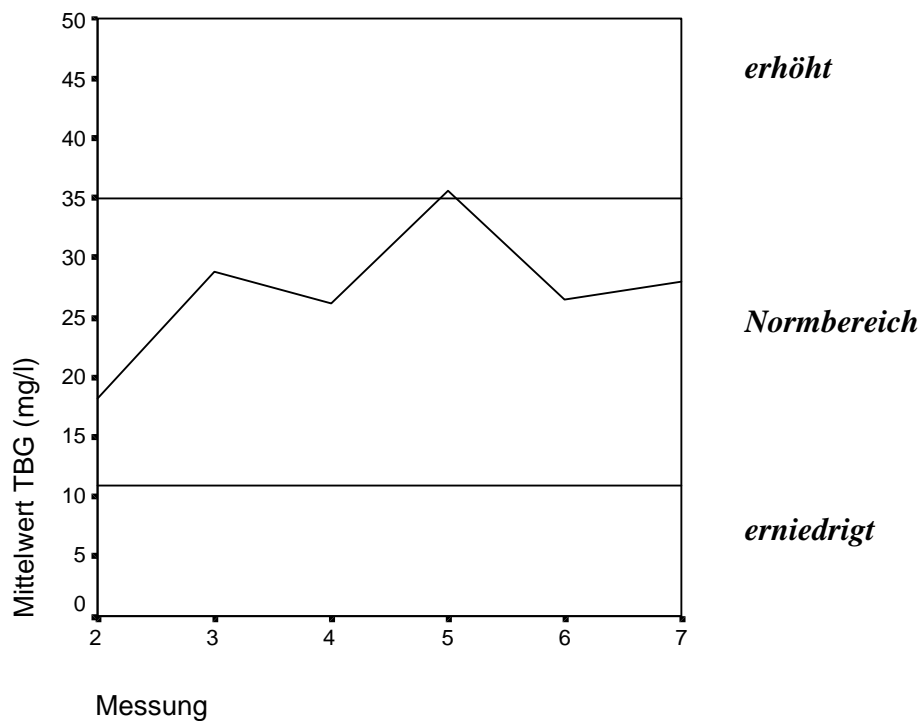
Kurve 11: Verlauf der Mittelwerte für TT3 bei Pankreaskarzinom



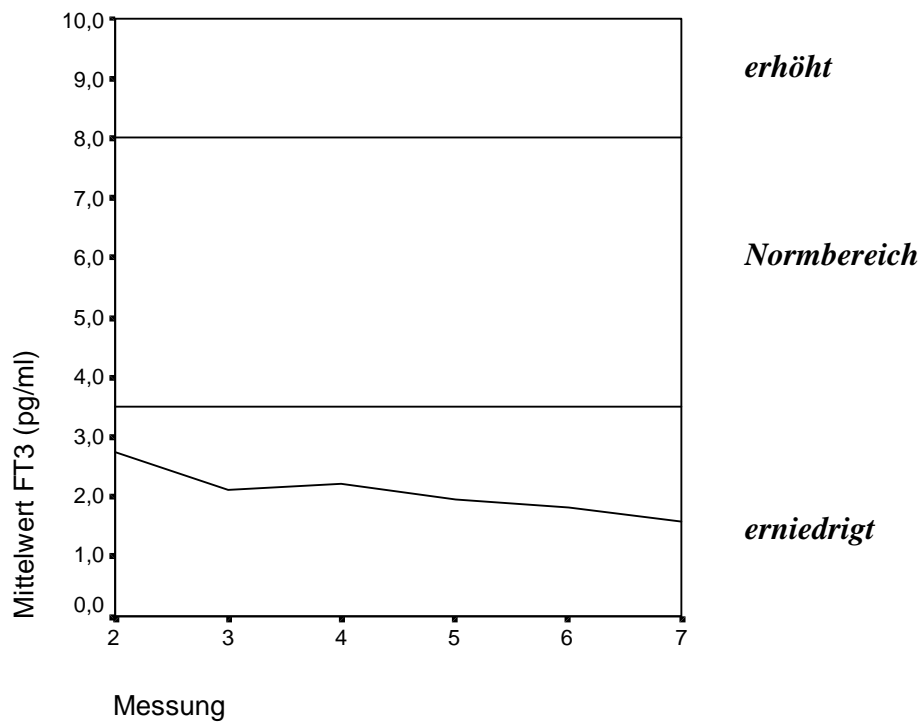
Kurve 12: Verlauf der Mittelwerte für TT4 bei Pankreaskarzinom



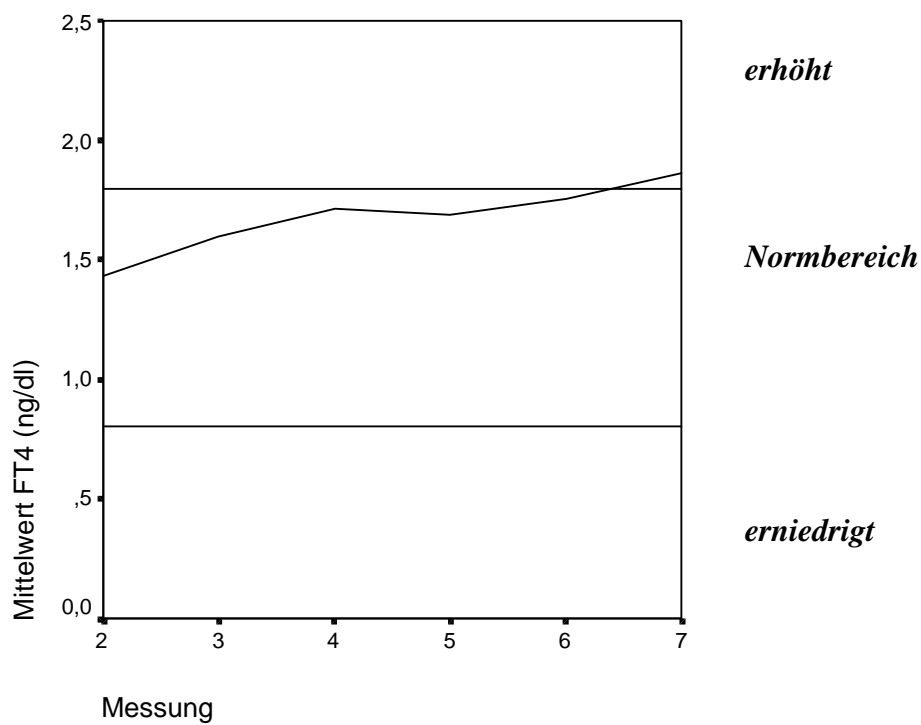
Kurve 13: Verlauf der Mittelwerte für TSH bei Pankreaskarzinom



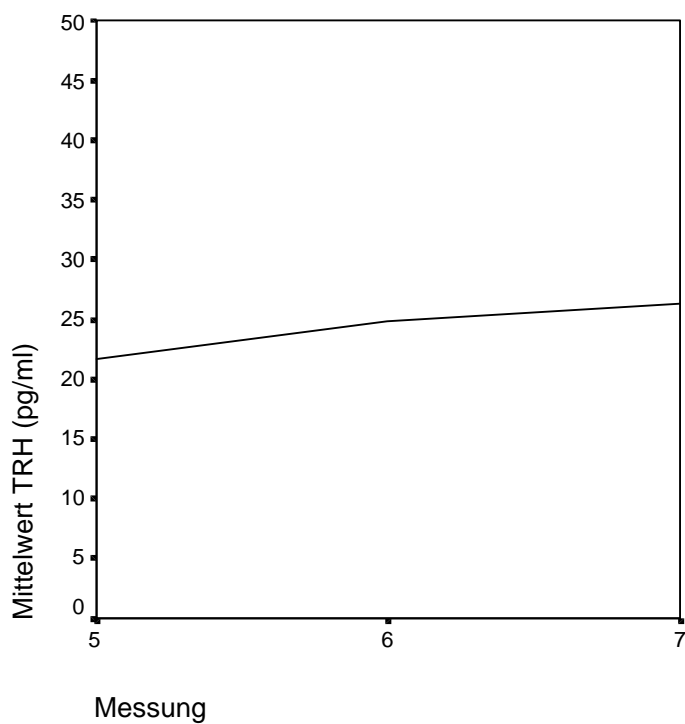
Kurve 14: Verlauf der Mittelwerte für TBG bei Pankreaskarzinom



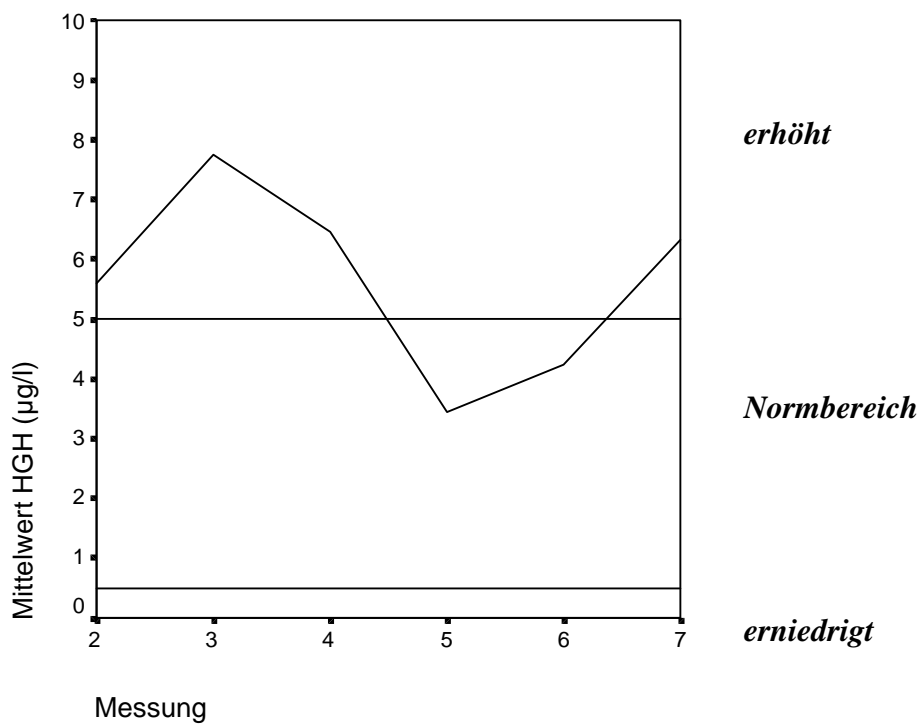
Kurve 15: Verlauf der Mittelwerte für FT3 bei Pankreaskarzinom



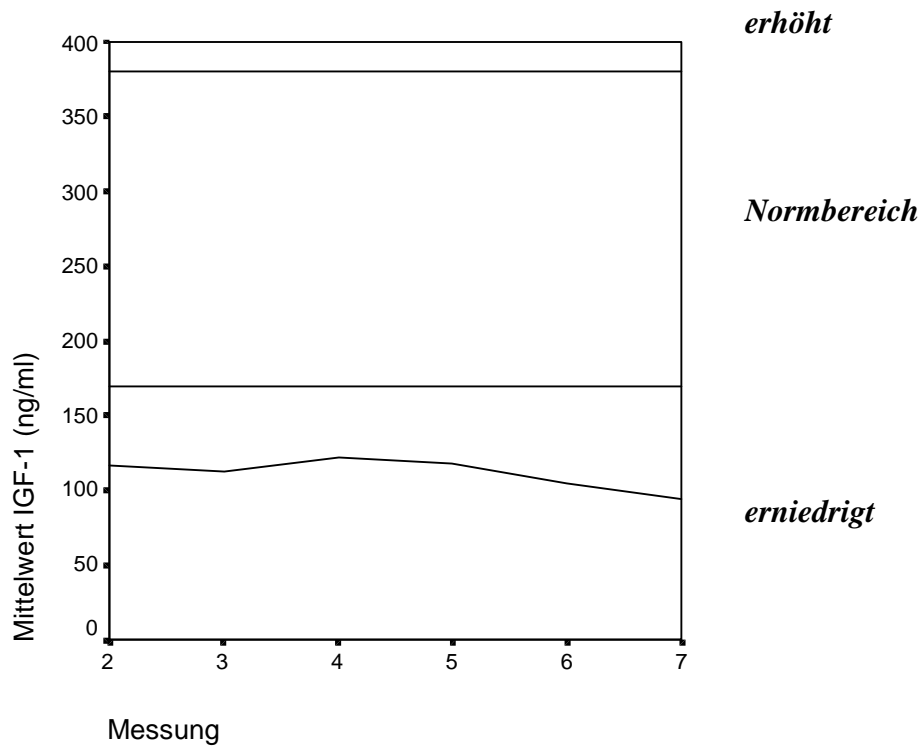
Kurve 16: Verlauf der Mittelwerte für FT4 bei Pankreaskarzinom



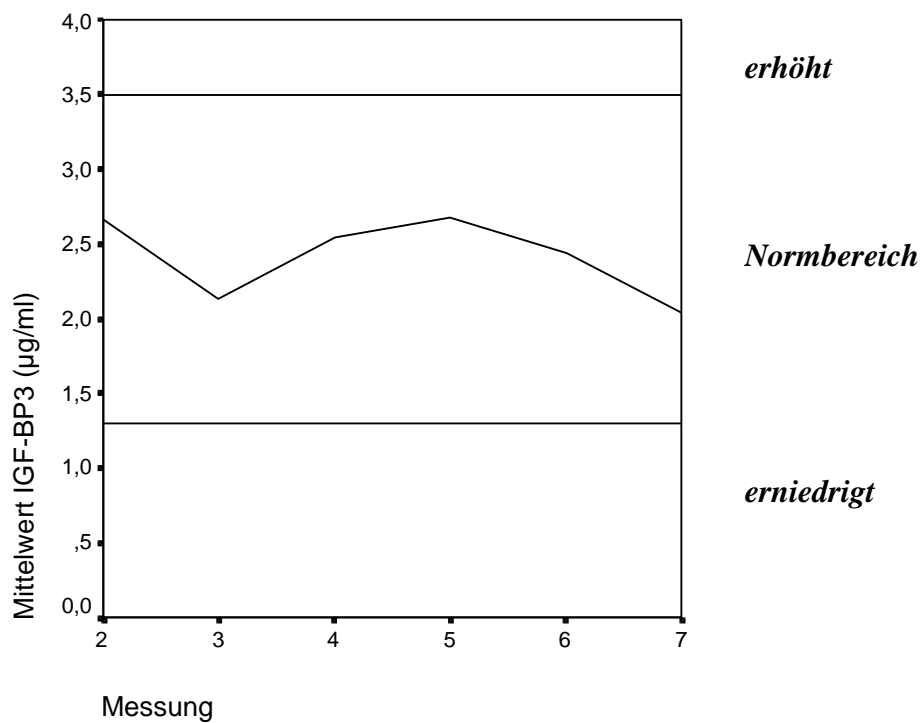
Kurve 17: Verlauf der Mittelwerte für TRH bei Pankreaskarzinom



Kurve 18: Verlauf der Mittelwerte für HGH bei Pankreaskarzinom



Kurve 19: Verlauf der Mittelwerte für IGF-1 bei Pankreaskarzinom



Kurve 20: Verlauf der Mittelwerte für IGF-BP3 bei Pankreaskarzinom

3.3. Berechnung der mittleren Überlebenszeit nach der Kaplan-Meier-Methode

Dieser Ergebnisteil stellt die nach der Kaplan-Meier-Methode berechneten Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Höhe des jeweils bestimmten Parameters dar. Die Patienten sind je nach Hormonwerten einer der Gruppen *erhöhte, normale oder erniedrigte Werte* zugeordnet. Die einzelnen Gruppen wurden im vorliegenden Kapitel gegenüber den anderen Gruppen bezüglich der unterschiedlichen Überlebenszeiten mit dem Logranktest überprüft und als Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt.

3.3.1. TT3-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen

Abbildung (Abb.) 1 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei allen Karzinomen in Abhängigkeit von der TT3-Serumkonzentration. Es zeigen sich kaum Unterschiede in der Überlebenszeit. Für TT3 erniedrigt (n=9) lag die mittlere Überlebenszeit bei 13,12 Monate. Für TT3 im Normbereich (n=58) lag die mittlere Überlebenszeit bei 12,11 Monaten. Für TT3 erhöht (n=3) lag die mittlere Überlebenszeit bei 13,81 Monaten.

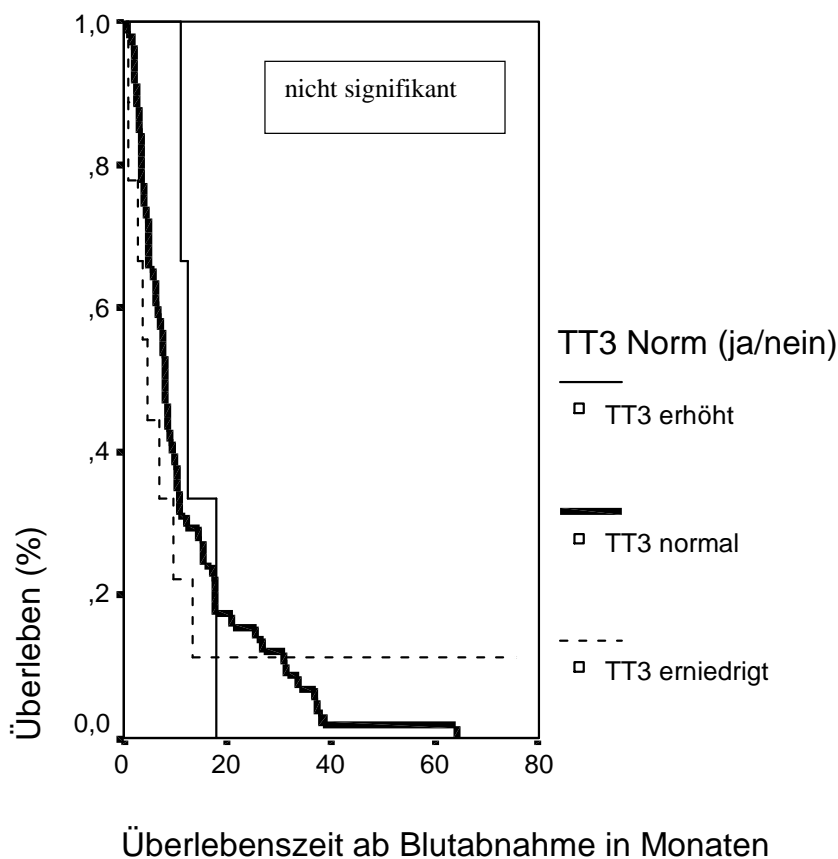


Abb.1.: Kaplan-Meier-Kurve für TT3 und Überleben bei allen Karzinomen

3.3.2. TT4-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen

Abbildung 2 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei allen Karzinomen in Abhängigkeit von der TT4-Serumkonzentration. Es zeigt sich eine längere Überlebenszeit für Patienten mit TT4 im Normbereich. Das Signifikanzniveau wird allerdings nicht erreicht. Die sehr unterschiedlichen Fallzahlen sind zu berücksichtigen. Für TT4 erniedrigt (n=1) lag die Überlebenszeit bei 13,1 Monaten. Für TT4 im Normbereich (n=57) lag die mittlere Überlebenszeit bei 12,82 Monaten. Für TT4 erhöht (n=12) lag die mittlere Überlebenszeit bei 9,81 Monaten.

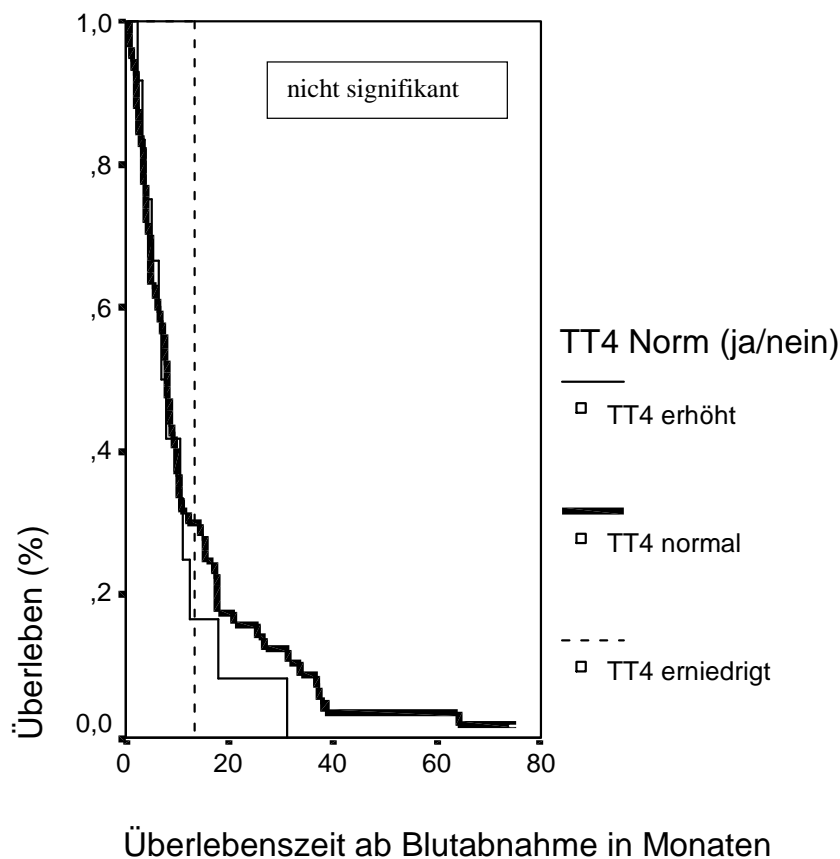


Abb.2: Kaplan-Meier-Kurve für TT4 und Überleben bei allen Karzinomen

3.3.3. TBG-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen

Abbildung 3 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei allen Karzinomen in Abhängigkeit von der TBG-Serumkonzentration. Es zeigt sich eine längere Überlebenszeit für Patienten mit TBG im Normbereich. Das Signifikanzniveau wird allerdings nicht erreicht. Die unterschiedlichen Fallzahlen sind zu beachten. Bei keinem Patienten wurde ein erniedrigtes TBG gemessen. Für TBG im Normbereich (n=64) lag die mittlere Überlebenszeit bei 12,7 Monaten. Für TBG erhöht (n=6) lag die mittlere Überlebenszeit bei 8,22 Monaten.

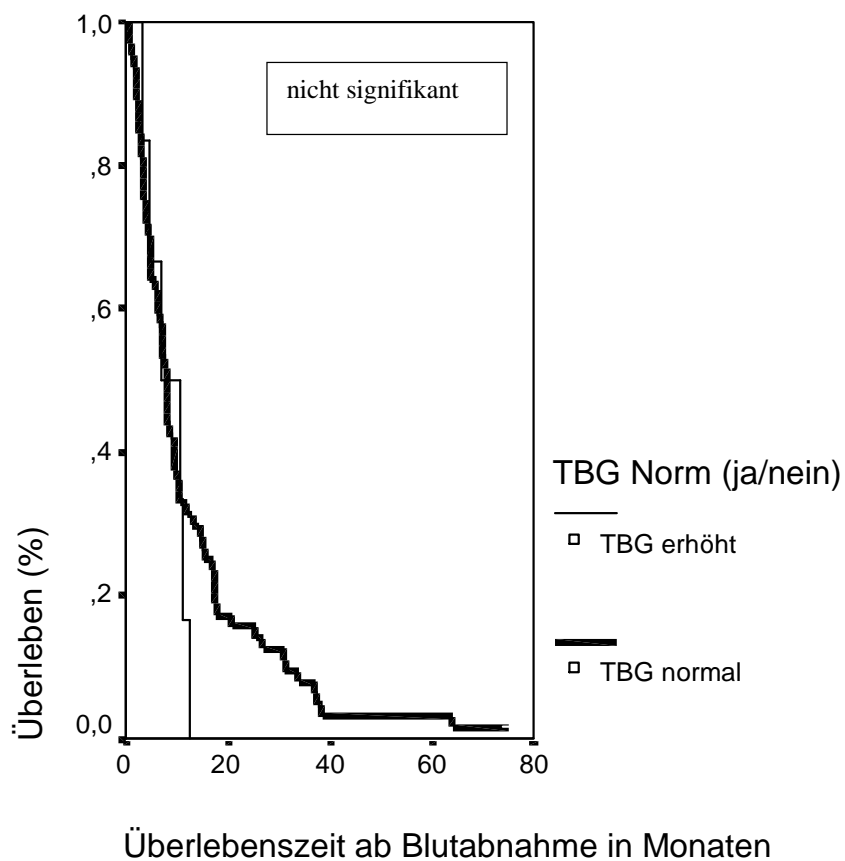


Abb.3: Kaplan-Meier-Kurve für TBG und Überleben bei allen Karzinomen

3.3.4. FT3-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen

Abbildung 4 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei allen Karzinomen in Abhängigkeit von der FT3-Serumkonzentration. Es zeigt sich eine längere Überlebenszeit für Patienten mit FT3 im Normbereich. Das Signifikanzniveau wird allerdings nicht erreicht. Die unterschiedlichen Fallzahlen sind zu beachten. Für FT3 erniedrigt (n=62) lag die mittlere Überlebenszeit bei 12,41 Monaten. Für FT3 im Normbereich (n=6) lag die mittlere Überlebenszeit bei 14,58 Monaten. Bei keinem Patienten wurde ein erhöhtes FT3 gemessen.

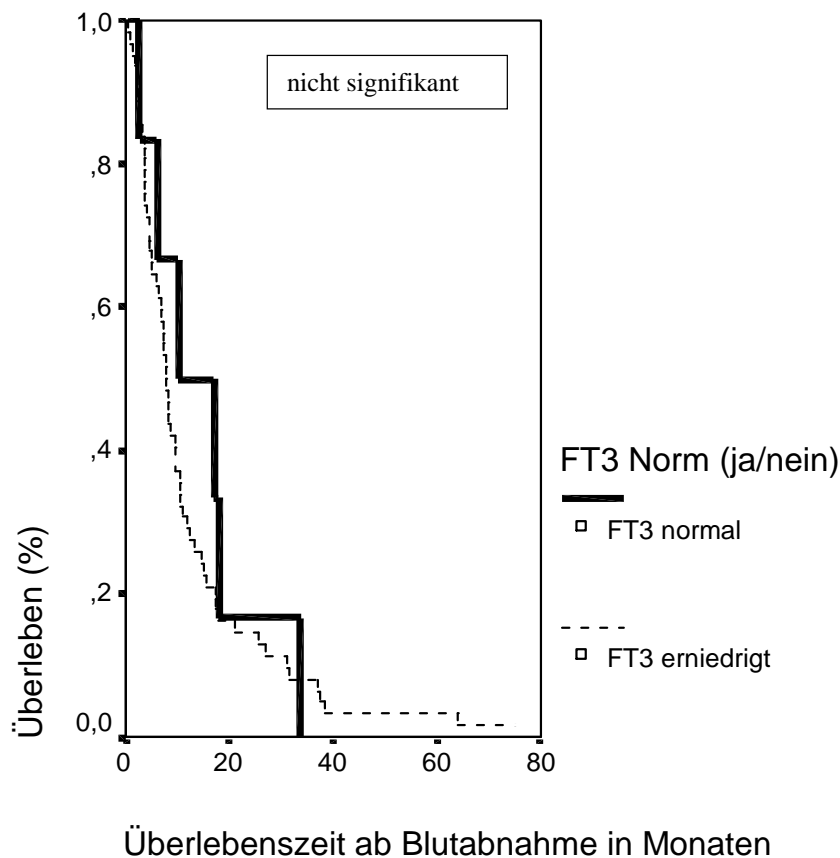


Abb.4: Kaplan-Meier-Kurve für FT3 und Überleben bei allen Karzinomen

3.3.5. FT4-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen

Abbildung 5 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei allen Karzinomen in Abhängigkeit von der FT4-Serumkonzentration. Es zeigt sich eine signifikant ($p=0,041$) längere Überlebenszeit für Patienten mit FT4 im Normbereich im Vergleich zu Patienten mit erhöhtem FT4. Bei keinem Patienten wurde ein erniedrigtes FT4 gemessen. Für FT4 im Normbereich ($n=53$) lag die mittlere Überlebenszeit bei 13,85 Monaten. Für FT4 erhöht ($n=16$) lag die mittlere Überlebenszeit bei 7,72 Monaten.

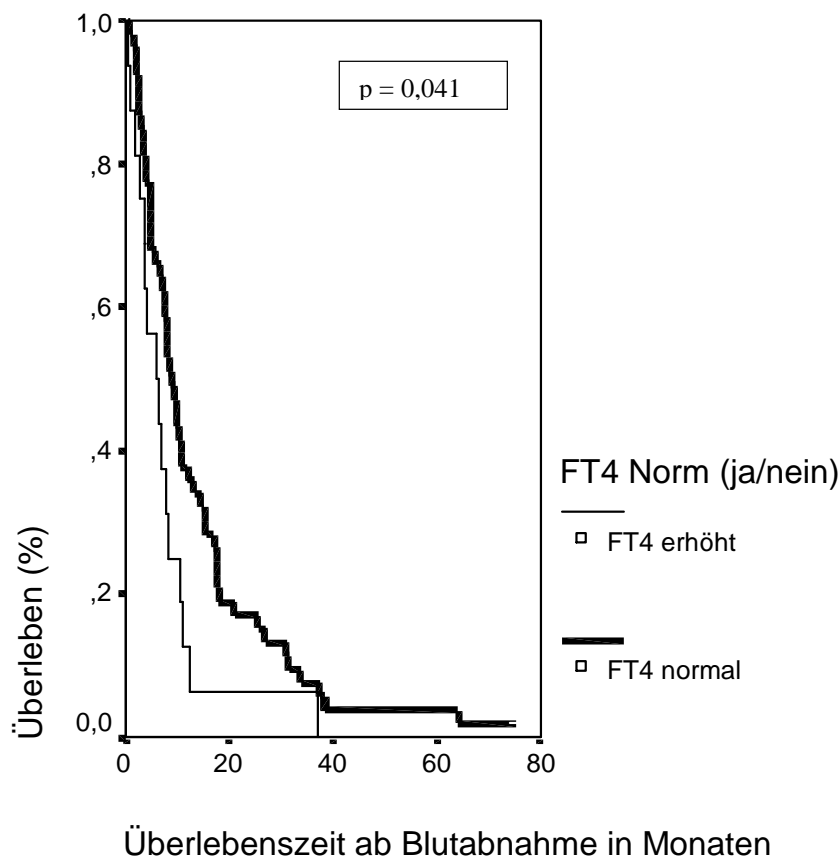


Abb.5: Kaplan-Meier-Kurve für FT4 und Überleben bei allen Karzinomen

3.3.6. TSH-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen

Abbildung 6 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei allen Karzinomen in Abhängigkeit von der TSH-Serumkonzentration. Es zeigt sich eine längere Überlebenszeit für Patienten mit erniedrigtem TSH. Das Signifikanzniveau wird allerdings nicht erreicht. Die unterschiedlichen Fallzahlen sind zu beachten. Für TSH erniedrigt (n=6) lag die mittlere Überlebenszeit bei 19,67 Monaten. Für TSH im Normbereich (n=56) lag die mittlere Überlebenszeit bei 11,59 Monaten. Für TSH erhöht (n=4) lag die mittlere Überlebenszeit bei 15,45 Monaten.

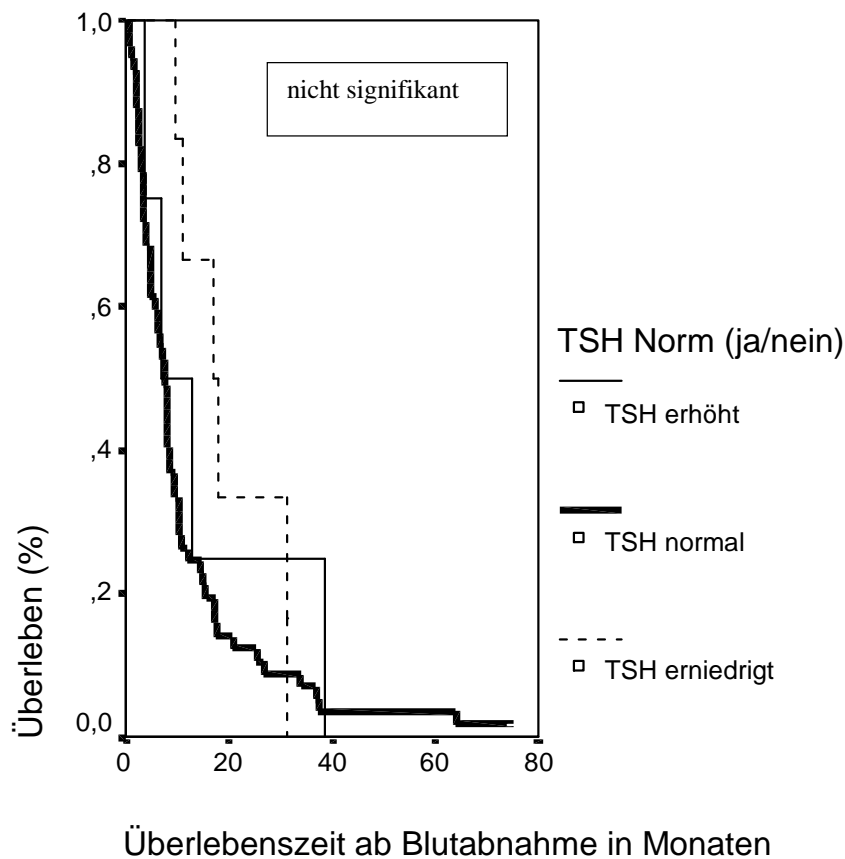


Abb.6: Kaplan-Meier-Kurve für TSH und Überleben bei allen Karzinomen

3.3.7. HGH-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen

Abbildung 7 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei allen Karzinomen in Abhängigkeit von der HGH-Serumkonzentration. Die Unterschiede in den mittleren Überlebenszeiten sind gering. Für HGH erniedrigt (n=11) lag die mittlere Überlebenszeit bei 13,16 Monaten. Für HGH im Normbereich (n=36) lag die mittlere Überlebenszeit bei 11,81 Monaten. Für HGH erhöht (n=23) lag die mittlere Überlebenszeit bei 12,69 Monaten.

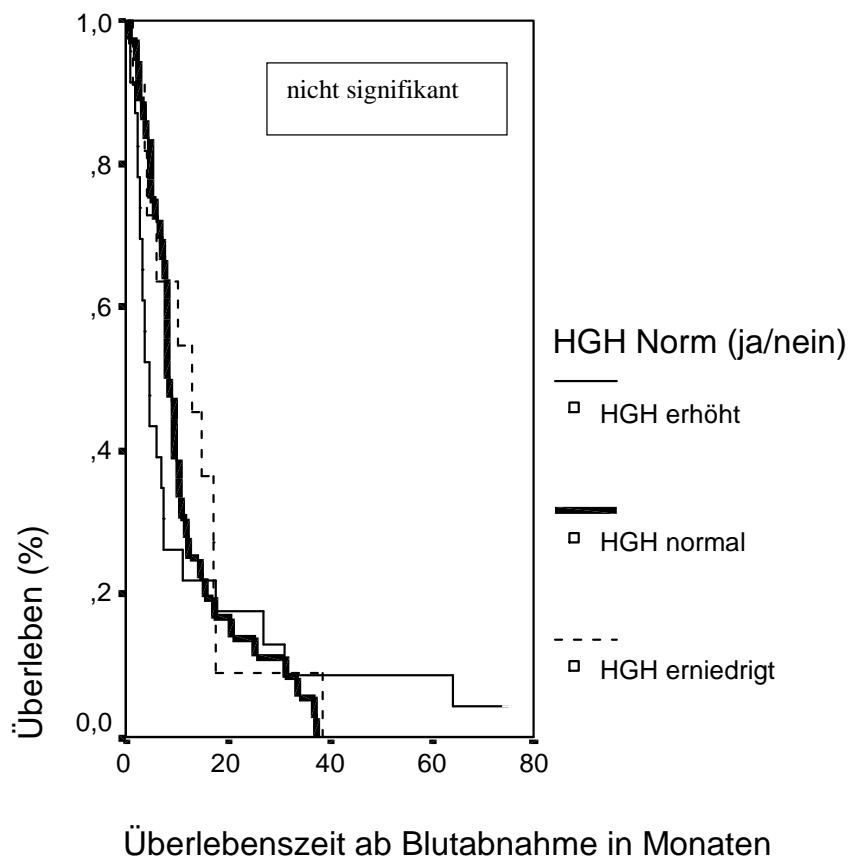


Abb.7: Kaplan-Meier-Kurve für HGH und Überleben bei allen Karzinomen

3.3.8. IGF-1-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen

Abbildung 8 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei allen Karzinomen in Abhängigkeit von der IGF1-Serumkonzentration. Es zeigt sich eine längere Überlebenszeit für Patienten mit IGF1 im Normbereich. Das Signifikanzniveau wird allerdings nicht erreicht. Für IGF1 erniedrigt (n=55) lag die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit bei 11,46 Monaten. Für IGF1 im Normbereich (n=14) lag die mittlere Überlebenszeit bei 16,19 Monaten. Bei keinem Patienten wurde ein erhöhtes IGF1 gemessen.

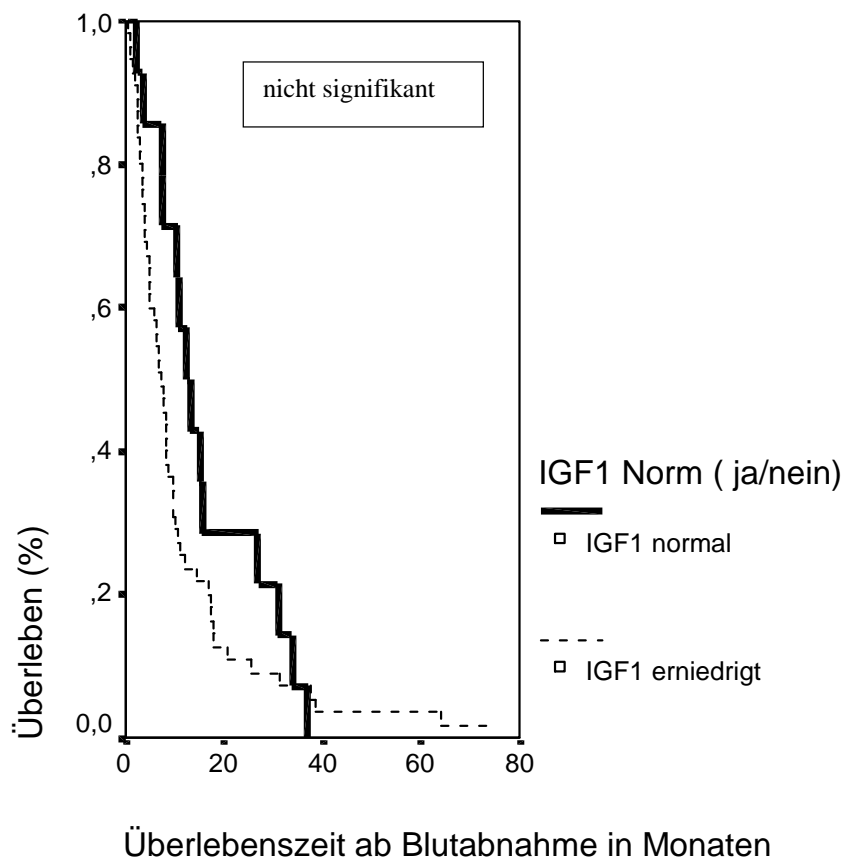


Abb.8: Kaplan-Meier-Kurve für IGF 1 und Überleben bei allen Karzinomen

3.3.9. IGF-BP3-Wert und mittlere Überlebenszeit bei allen Karzinomen

Abbildung 9 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei allen Karzinomen in Abhängigkeit von der IGF-BP3-Serumkonzentration. Es zeigt sich eine signifikant ($p=0,003$) längere Überlebenszeit für Patienten mit erhöhtem IGF-BP3, im Vergleich zu Patienten mit erniedrigtem IGF-BP3. Die unterschiedlichen Fallzahlen sind zu beachten. Für IGF-BP3 erniedrigt ($n=6$) lag die mittlere Überlebenszeit bei 5,76 Monaten. Für IGF-BP3 im Normbereich ($n=49$) lag die mittlere Überlebenszeit bei 11,50 Monaten. Für IGF-BP3 erhöht ($n=15$) lag die mittlere Überlebenszeit bei 17,6 Monaten.

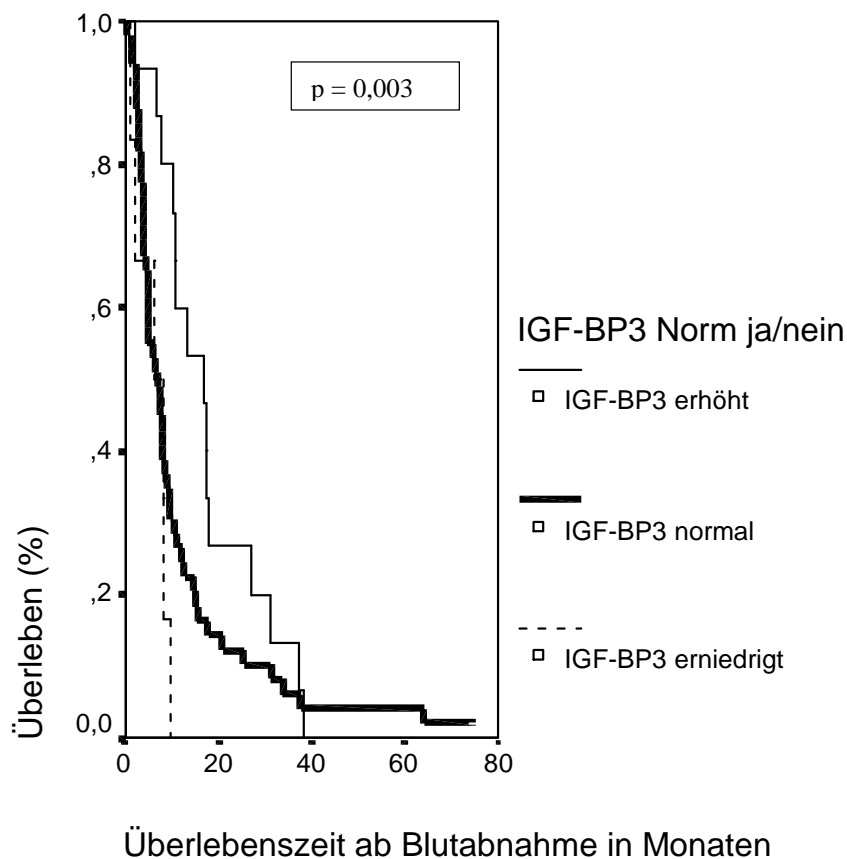


Abb.9: Kaplan-Meier-Kurve für IGF-BP3 und Überleben bei allen Karzinomen

3.3.10. TT3-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

Abbildung 10 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von der TT3-Serumkonzentration. Es zeigt sich eine längere Überlebenszeit für Patienten mit erniedrigtem TT3. Das Signifikanzniveau wird nicht erreicht. Die unterschiedlichen Fallzahlen sind zu beachten. Für TT3 erniedrigt (n=4) lag die mittlere Überlebenszeit bei 23,64 Monaten. Für TT3 im Normbereich (n=17) lag die mittlere Überlebenszeit bei 7,3 Monaten. Für TT3 erhöht (n=111) lag die mittlere Überlebenszeit bei 12,5 Monaten.

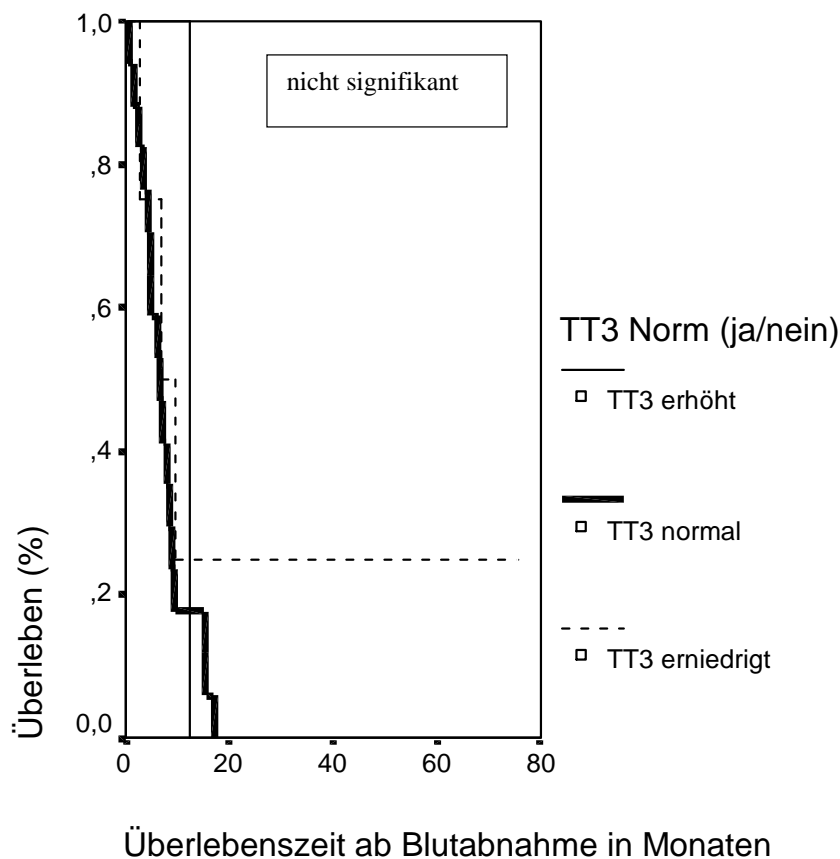


Abb.10: Kaplan-Meier-Kurve für TT3 und Überleben bei Pankreaskarzinom

3.3.11. TT4-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

Abbildung 11 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von der TT4-Serumkonzentration. Es zeigt sich eine längere Überlebenszeit für Patienten mit TT4 im Normbereich. Das Signifikanzniveau wird nicht erreicht. Die unterschiedlichen Fallzahlen sind zu beachten. Bei keinem Patienten wurde ein erniedrigtes TT4 gemessen. Für TT4 im Normbereich (n=18) lag die mittlere Überlebenszeit bei 11,16 Monaten. Für TT4 erhöht (n=4) lag die mittlere Überlebenszeit bei 7,58 Monaten.

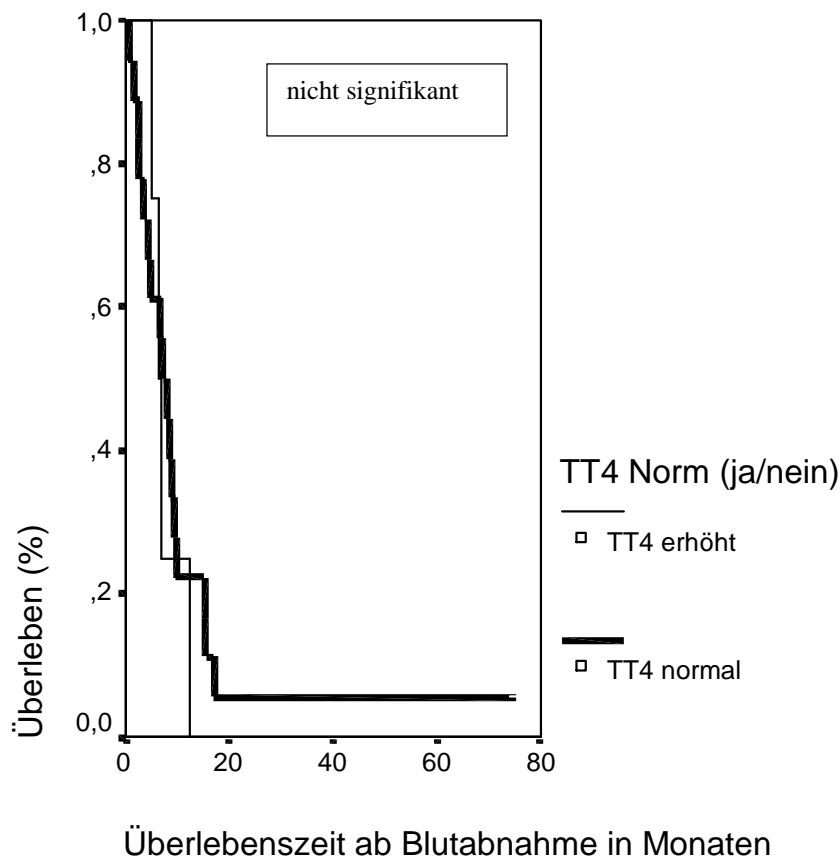


Abb.11: Kaplan-Meier-Kurve für TT4 und Überleben bei Pankreaskarzinom

3.3.12. TBG-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

Abbildung 12 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von der TBG-Serumkonzentration. Es zeigt sich eine längere Überlebenszeit für TBG im Normbereich. Das Signifikanzniveau wird nicht erreicht. Die unterschiedlichen Fallzahlen sind zu beachten. Bei keinem Patienten wurde ein erniedrigtes TBG gemessen. Für TBG im Normbereich (n=19) lag die mittlere Überlebenszeit bei 10,9 Monaten. Für TBG erhöht (n=3) lag die mittlere Überlebenszeit bei 8,03 Monaten.

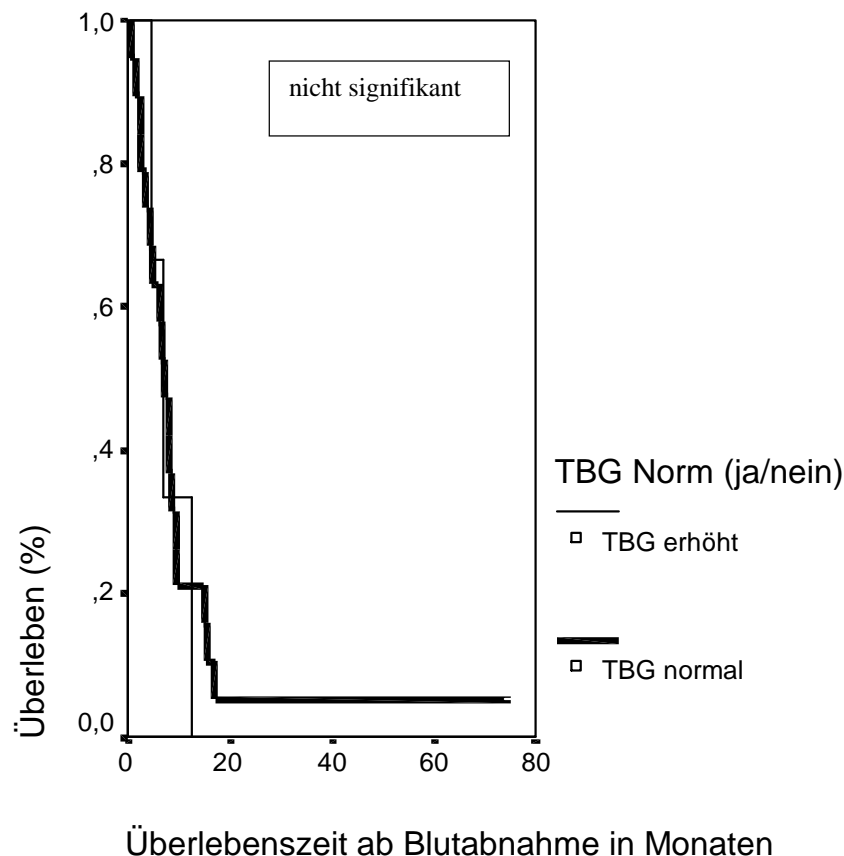


Abb.12: Kaplan-Meier-Kurve für TBG und Überleben bei Pankreaskarzinom

3.3.13. FT3-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

Abbildung 13 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von der FT3-Serumkonzentration. Die Unterschiede in den mittleren Überlebenszeiten sind gering. Für FT3 erniedrigt (n=19) lag die mittlere Überlebenszeit bei 10,91 Monaten. Für FT3 im Normbereich (n=2) lag die mittlere Überlebenszeit bei 9,78 Monaten. Bei keinem Patienten wurde ein erhöhtes FT3 gemessen.

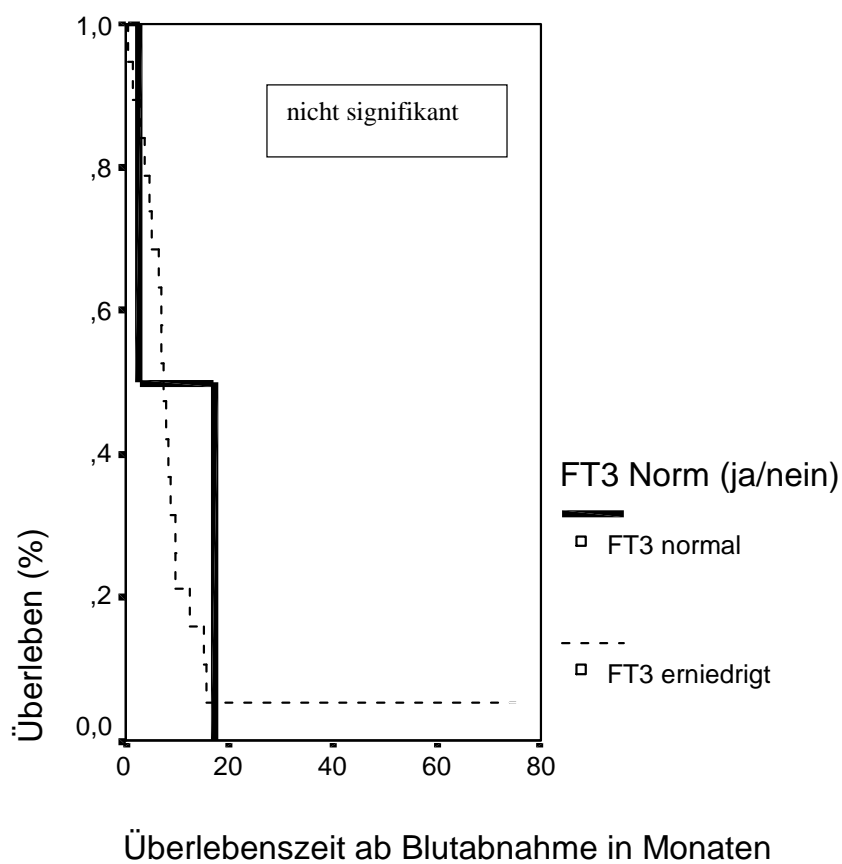


Abb.13: Kaplan-Meier-Kurve für FT3 und Überleben bei Pankreaskarzinom

3.3.14. FT4-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

Abbildung 14 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von der FT4-Serumkonzentration. Es zeigt sich eine längere Überlebenszeit für Patienten mit FT4 im Normbereich. Das Signifikanzniveau wird nicht erreicht. Die unterschiedlichen Fallzahlen sind zu beachten. Bei keinem Patienten wurde ein erniedrigtes FT4 gemessen. Für FT4 im Normbereich (n=17) lag die mittlere Überlebenszeit bei 11,82 Monaten. Für FT4 erhöht (n=4) lag die mittlere Überlebenszeit bei 6,5 Monaten.

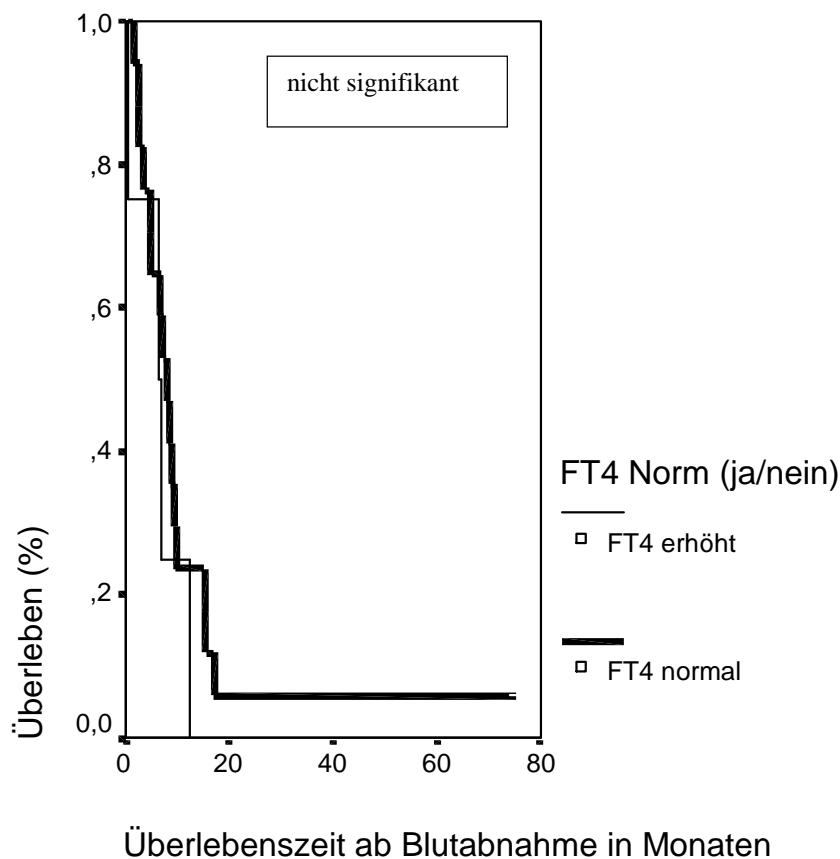


Abb.14: Kaplan-Meier-Kurve für FT4 und Überleben bei Pankreaskarzinom

3.3.15. TSH-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

Abbildung 15 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von der TSH-Serumkonzentration. Es zeigt sich eine längere Überlebenszeit für Patienten mit erniedrigtem TSH. Das Signifikanzniveau wird nicht erreicht. Die unterschiedlichen Fallzahlen sind zu beachten. Für TSH erniedrigt (n=2) lag die mittlere Überlebenszeit bei 13,33 Monaten. Für TSH im Normbereich (n=16) lag die mittlere Überlebenszeit bei 11,01 Monaten. Für TSH erhöht (n=1) lag die mittlere Überlebenszeit bei 6,73 Monaten.

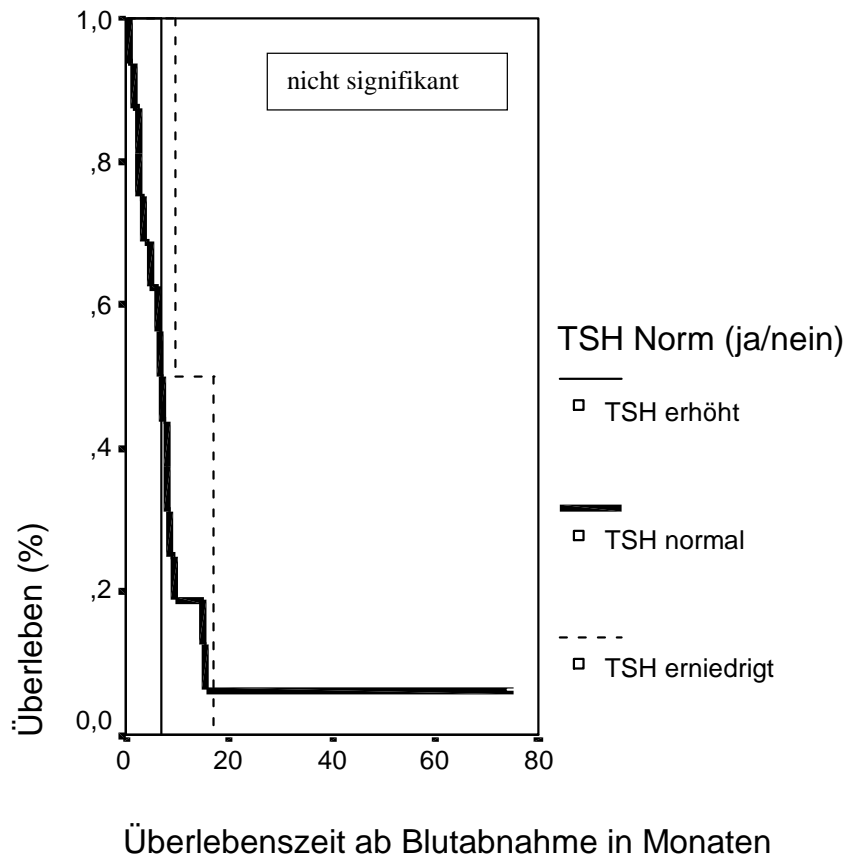


Abb.15: Kaplan-Meier-Kurve für TSH und Überleben bei Pankreaskarzinom

3.3.16. HGH-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

Abbildung 16 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von der HGH-Serumkonzentration. Es zeigt sich eine längere Überlebenszeit für Patienten mit erhöhtem HGH. Das Signifikanzniveau wird allerdings nicht erreicht. Die unterschiedlichen Fallzahlen sind zu beachten. Für HGH erniedrigt (n=5) lag die mittlere Überlebenszeit bei 8,83 Monaten. Für HGH im Normbereich (n=13) lag die mittlere Überlebenszeit bei 7,22 Monaten. Für HGH erhöht (n=4) lag die mittlere Überlebenszeit bei 23,3 Monaten.

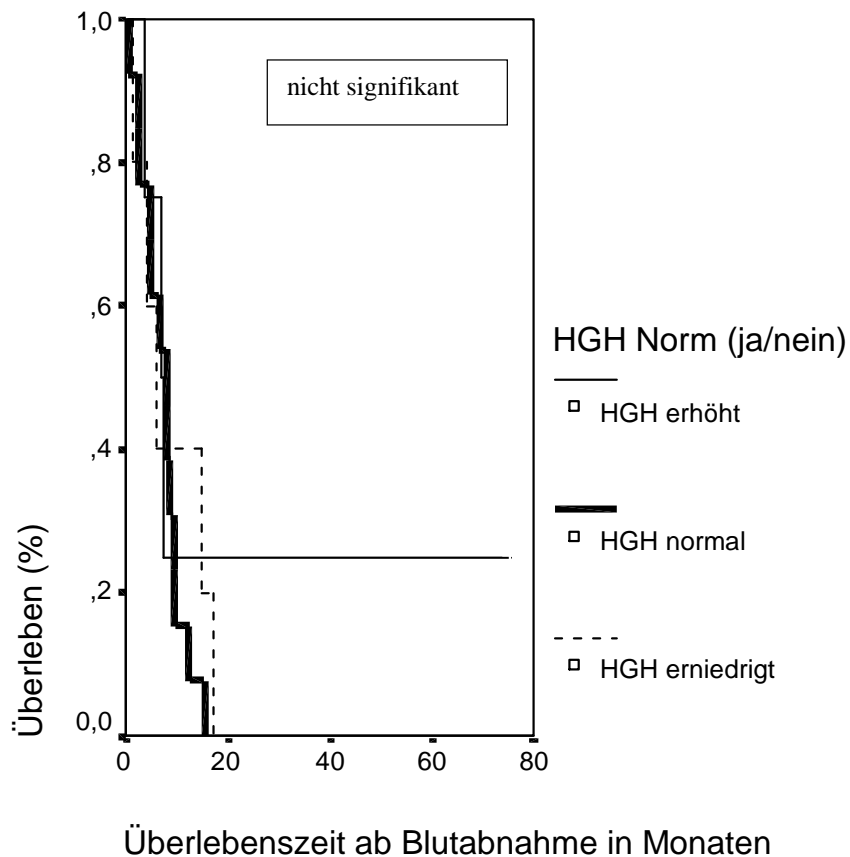


Abb.16: Kaplan-Meier-Kurve für HGH und Überleben bei Pankreaskarzinom

3.3.17. IGF-1-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

Abbildung 17 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von der IGF1-Serumkonzentration. Die Unterschiede in den mittleren Überlebenszeiten sind gering. Für IGF1 erniedrigt (n=16) lag die mittlere Überlebenszeit bei 10,78 Monaten. Für IGF1 im Normbereich (n=5) lag die mittlere Überlebenszeit bei 10,79 Monaten. Bei keinem Patienten wurde ein erhöhtes IGF1 gemessen.

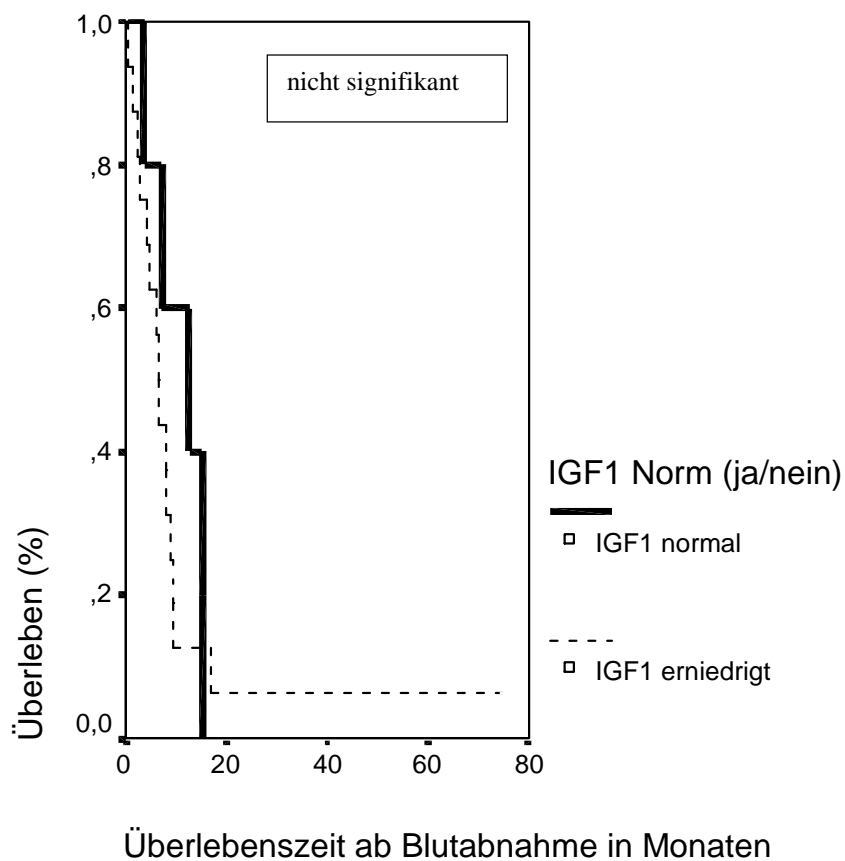


Abb.17: Kaplan-Meier-Kurve für IGF1 und Überleben bei Pankreaskarzinom

3.3.18. IGF-BP3-Wert und mittlere Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom

Abbildung 18 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Pankreaskarzinom in Abhängigkeit von der IGF-BP3-Serumkonzentration. Es zeigt sich eine längere Überlebenszeit für Patienten mit erniedrigtem IGF-BP3. Das Signifikanzniveau wird allerdings nicht erreicht. Die unterschiedlichen Fallzahlen sind zu beachten. Für IGF-BP3 erniedrigt (n=2) lag die mittlere Überlebenszeit bei 8,83 Monaten. Für IGF-BP3 im Normbereich (n=18) lag die mittlere Überlebenszeit bei 10,54 Monaten. Für IGF-BP3 erhöht (n=2) lag die mittlere Überlebenszeit bei 11,88 Monaten.

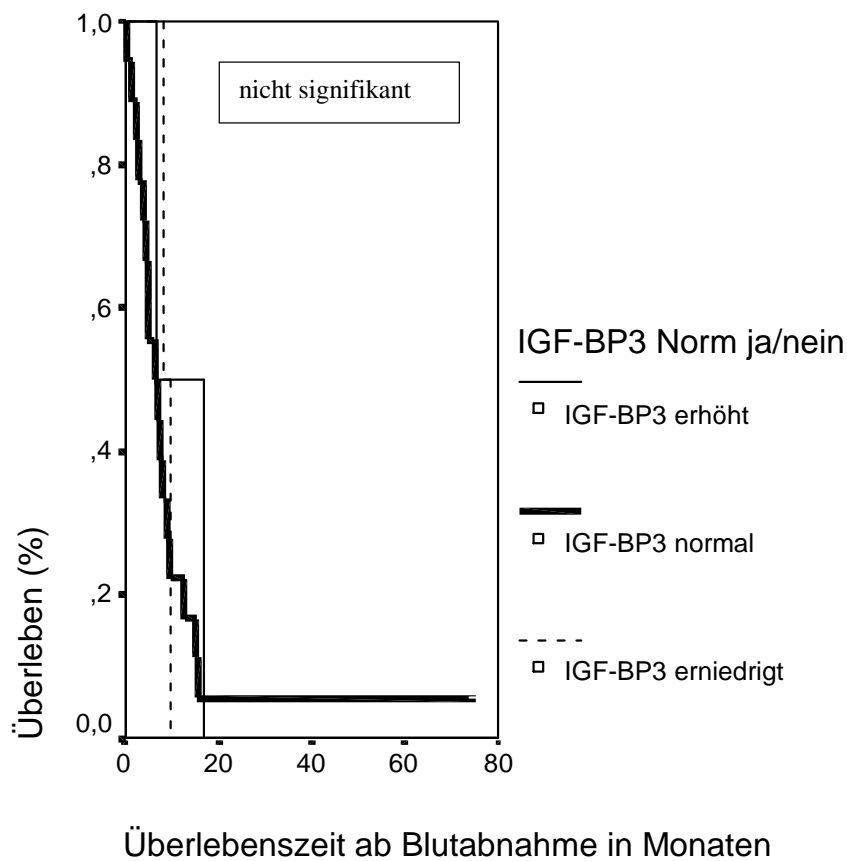


Abb.18: Kaplan-Meier-Kurve für IGF-BP3 und Überleben bei Pankreaskarzinom

3.4. Cox-Regressionsmodell: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Grading, Gewicht und Karnofsky-Index bei allen Karzinomen

In die Berechnung der Überlebenszeit nach dem Coxmodell flossen die Patienten ein, bei denen die Einflussvariablen Grading, Gewicht und Karnofsky-Index vollständig vorhanden waren. Diese Voraussetzung erfüllten bei allen Karzinomen 17 Patienten. Das Coxmodell war für das Pankreaskarzinom aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht anwendbar.

Zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Grading, Gewicht und Karnofsky-Index wurde Grading 3 (Complete Remission) als Referenzkategorie verwendet. Für Grading 1 (Progression) ergab sich ein 6,008-fach höheres Risiko zu sterben, als für Grading 3 (Complete Remission). Für Grading 2 (No Change) ergab sich ein 4,522-fach höheres Risiko zu sterben als für Grading 3 (Complete Remission). Der Einfluss des Gewichts auf das Überleben war, mit einer Chance von 1,035 zu sterben, am geringsten. Statistisch erhöhte sich das Risiko zu sterben pro kg/KG-Zunahme um den Faktor 3,4%. Dies Ergebnis ist allerdings rein statistisch und klinisch unwahrscheinlich. Für den Karnofsky-Index kleiner 1 (0,923) galt bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit, dass je höher der Karnofsky-Index ist, die Wahrscheinlichkeit zu sterben desto geringer ist.

Keines der Ergebnisse erreichte jedoch das Signifikanzniveau. Die Ergebnisse zeigen lediglich eine Tendenz an.

3.5. Konstellationen der Schilddrüsenhormonwerte bei allen Karzinomen

Die Auswertung bestimmter Konstellationen der Schilddrüsenhormonwerte war statistisch aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht möglich. Die Kombination TT3/TT4-Erniedrigung fand sich lediglich bei einem Patienten. Die Konstellation TT3/TSH-Erniedrigung wurde ebenso nur bei einem Patienten gemessen. Die Kombination einer Erniedrigung von TT3/TT4/TSH wurde bei keinem Patienten gemessen.

4. Diskussion

4.1. Einführung und Anleitung zum Aufbau der Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, hormonale Auffälligkeiten bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium einer Tumorerkrankung im Hinblick auf Überlebenszeit und möglichen Nutzen der entsprechenden Serumparameter als Prognosemarker zu untersuchen. Dazu wurden Blutserumkonzentration und zeitliche Entwicklung der Schilddrüsenhormone und des Wachstumshormons HGH mit seinem Mediator IGF-I und dessen Bindungsprotein IGF-BP 3 untersucht. Im Rahmen von früheren Untersuchungen (*Born, Lersch et al., 1996; S.237-240*) war aufgefallen, dass bestimmte Tumorkonstellationen mit bestimmten Überlebenszeiten zusammenhingen. So korrelierte eine signifikante Erhöhung der HGH und IGF-BP3-Serumkonzentration mit einer signifikanten Verkürzung der Überlebenszeit. Zusätzlich war bei Schwerkranken eine signifikante Erniedrigung des IGF-I aufgefallen. Eine andere Studie (*Born et al. 1995; S.276-280*) bestätigte in einer retrospektiven Untersuchung die schon bekannte Tatsache, dass erniedrigte Schilddrüsenhormonwerte bei Patienten mit schwerer, nicht mit der Schilddrüse in Verbindung stehender Erkrankung zu beobachten sind. Zusätzlich konnte sogar gezeigt werden, dass bestimmte Hormonkonstellationen mit der Überlebenszeit der Patienten in Korrelation standen. Weitere Informationen über Allgemeinzustand der Patienten und Tumorstadium lieferten in der vorliegenden Studie die Werte von Gewicht, Karnowsky-Index und Grading. Für die Gruppe der Patienten mit Pankreaskarzinom wurden die Ergebnisse zusätzlich gesondert ausgewertet.

Diese Arbeit untersucht prospektiv, anknüpfend an die vorangehend beschriebenen Studien, die hormonalen Veränderungen zweier verschiedener Systeme und deren Nutzen als Prognoseparameter. Die Diskussion behandelt getrennt voneinander die Auswirkungen eines Tumorleidens im fortgeschrittenen Stadium zum einen auf den Schilddrüsenhormonhaushalt und zum anderen auf das Wachstumshormon HGH mit seinem Mediator IGF-1 und dessen Hauptbindungsprotein IGF-BP3.

Zu erwähnen sind die Schwierigkeiten, die sich aus der Heterogenität der Erkrankungen und der Stadien ergaben, wobei sich alle Patienten einheitlich in palliativen Therapien befanden.

4.2. Schilddrüsenhormone

Die zu erwartenden Änderungen im Sinne eines Low-Syndroms im Rahmen einer schweren Allgemeinerkrankung, wie hier ein Tumorleiden im fortgeschrittenen Stadium, konnten in der vorliegenden Arbeit nur für das Low-T3-Syndrom bestätigt werden.

Im Rahmen dieser Studie zeigte sich für die Dynamik der Mittelwerte von FT3 bei allen Karzinomtypen eine durchgehend erniedrigte FT3-Konzentration unter den Normbereich von 3,5-8 pg/ml. Es zeigte sich zum Todeszeitpunkt hin eine Tendenz des FT3, noch weiter abzufallen. Für FT3 lässt sich also die Annahme eines Low-Syndroms durchaus bestätigen (Kurve 5). Für den Verlauf der Mittelwerte von FT4 zeigte sich, dass diese alle im oberen Normbereich (0,8-1,8 ng/dl) lagen, mit einer Tendenz zum Todeszeitpunkt hin leicht anzusteigen (Kurve 6). Bezüglich der Dynamik der Mittelwerte für TSH bei allen Karzinomen, zeigte sich eine Tendenz zum Anstieg der TSH-Werte, welche außer bei Messung 6 aber im Normbereich (0,24-3,4 μ E/ml) blieben (Kurve 3). Die für TT3, TT4 und TBG bei allen Karzinomen bestimmten Mittelwerte lagen bei den 7 Messungen fast alle im entsprechenden Normbereich (TT4 bei Messung 4 leicht über den Normbereich erhöht). Eine Tendenz sich in eine bestimmte Richtung zu entwickeln, ließ sich für diese Werte nicht feststellen (Kurven 1,2,4). Die Ergebnisse für Patienten mit Pankreaskarzinom wurden gesondert betrachtet, ergaben aber keine wesentlichen Unterschiede in den Verläufen (Kurven 11-17).

Die untersuchte Abhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit von Grading, Gewicht und Karnofsky-Index, zeigte ein zu erwartendes längeres Überleben für Patienten mit kompletter Remission, als für Patienten mit Progression oder „no change“. Für das Gewicht als Einflussfaktor auf das Überleben zeigte sich statistisch eine Gewichtsabnahme als positiver Parameter auf die Überlebenszeit, was klinisch aber eher unwahrscheinlich ist. Die Höhe des Karnofsky-Indexes zeigte ebenso wie das Grading eine Tendenz zu längerem Überleben an. Die Ergebnisse entsprechen allerdings nur Tendenzen. Das Signifikanzniveau wurde nicht erreicht.

In der vorliegenden Studie lagen die Werte für TSH überwiegend im Normbereich. Dieses Ergebnis der vorliegenden Studie deckt sich nicht mit den Resultaten einer Studie von Angstwurm et al., wo sich der basale TSH-Wert als bester prognostischer Parameter herausstellte, welcher sich umgekehrt proportional zum APACHE II Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) verhielt und bei Entlassung teilweise weit über den Normbereich anstieg (*Angstwurm et al., 1997; S.602*). Ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit konnte weder für die Betrachtung aller Karzinome (3.1.3.), noch für das Pankreaskarzinom separat (3.1.13.) festgestellt werden. Für den Basalwert des TSH werden in der Literatur unterschiedliche Werte beschrieben. Bei Schwerkranken erhobene TSH-Werte zeigten in Studien in der Mehrzahl TSH im Normbereich, trotz erniedrigter T4-Serumspiegel. Der physiologische negative Feedback-Mechanismus mit einem Anstieg der TSH-Sekretion blieb hier aus. Das Absinken von TT3 und vor allem TT4 galt auch hier als prognostisch ungünstig (*Slag et al., 1981; S.43-4 / Kaptein et al., 1981; S.764-771 / Bacci et al., 1982; S.1229-1235*). Andere Untersuchungen berichten von erniedrigten TSH-Serumwerten (*Rothwell et al., 1993; S.373-376*) oder stellten innerhalb einer Studie uneinheitliche TSH-Werte (subnormal bis erhöht) fest, wobei ein TSH-Abfall in Verbindung mit einem vorangegangenen Sinken des T4 mit einer schlechten Prognose korrelierte (*Wehmann et al., 1985, S.546-552*). Bei einer an Intensivpatienten durchgeführten Studie konnten erniedrigte TSH- und erhöhte Cortisolwerte festgestellt werden. Es zeigte sich eine enge Korrelation bezüglich einer verringerten Überlebenszeit (*Rothwell et al., 1993; S.373-376*). Auffällig dagegen waren die Ergebnisse von Studien an immundefizienten Patienten, wo die TSH-Werte entweder in der Norm lagen oder erhöht waren (*Hommes et al., 1993; S.556-561 / Grunfeld et al., 1993; S.1270-1276*).

In der vorliegenden Studie ergab sich nach dem Korrelationstest nach Spearman bei allen Karzinomen eine signifikant ($p < 0,01$) längere Überlebenszeit, je höher der TT3-Wert war (3.1.1.). Für den FT3-Wert und die Überlebenszeit ergab der Korrelationstest nach Spearman eine signifikant ($p < 0,01$) kürzere Überlebenszeit, je kleiner der FT3-Wert war (3.1.5.). Nach der Kaplan-Meier-Methode ergab sich für den FT4-Wert und die Überlebenszeit eine signifikant ($p = 0,041$) längere mittlere Überlebenszeit von

13,85 Monaten für Patienten mit dem FT4-Wert im Normbereich, im Vergleich zu einem verringerten FT4-Wert, wo die mittlere Überlebenszeit bei 7,72 Monaten lag (3.3.5.). Diese Ergebnisse konnten für die separate Auswertung des Pankreaskarzinoms nicht bestätigt werden, was auf die geringere Fallzahl beim Pankreaskarzinom zurückzuführen sein kann. Unterschiede bezüglich des Überlebens bei den gleichen gemessenen Parametern ergaben sich aus den unterschiedlichen Aspekten der Tests. Bei der Korrelationsanalyse nach Spearman ging es um die Frage nach einem oder keinem Zusammenhang der bestimmten Parameter mit der Überlebenszeit. Die Kaplan-Meier-Methode vergleicht dagegen untereinander die Gruppen (Werte erhöht, normal oder erniedrigt) bezüglich deren Überlebenszeiten.

Die Resultate der vorliegenden Studie decken sich mit der Tatsache, dass seit vielen Jahren Veränderungen der Serumkonzentration von Schilddrüsenhormonen bei den verschiedensten, schweren, nicht-thyroidalen Erkrankungen beobachtet werden (*Kaptein et al., 1981; S. 764-771 / Kaplan et al., 1982; S.9-16 / Chopra et al., 1983; S.946-957*). Bei Patienten mit einer Reihe von nicht-thyroidalen Erkrankungen wie zum Beispiel Anorexia nervosa, Leberzirrhose, chronischer Niereninsuffizienz oder chronischer Polyarthritits, zeigte sich als Gemeinsamkeit eine Verminderung der TT3-Serumkonzentration. Der Abfall der TT3-Spiegel schien dabei in seinem Ausmaß von dem Schweregrad der Grunderkrankung abhängig zu sein. Einzelbeobachtungen zeigten auch einen Abfall der Thyroxin-Spiegel, inklusive der freien Fraktion. (*Weissel, 1982; S.1340-1343*). Auch bei Patienten, die an Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa erkrankt waren, zeigten sich bezüglich der Schilddrüsenhormonwerte Unterschiede im Vergleich zu gesunden Probanden. Es konnte eine signifikante Verringerung der TT3- und FT3-Werte bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung festgestellt werden, was sich in der vorliegenden Arbeit für die FT3-Werte bestätigen lässt. Die Blutserumkonzentrationen von TT4 und FT4 waren bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden verringert, erreichten aber keine statistische Relevanz (*Triantafillidis et al. 1995; S.63-66*). Die Erniedrigung sowohl von TT4 als auch TT3 bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder Schlaganfall und eine damit verbundene schlechte Prognose zeigte eine weitere Studie (*McLarty, 1975; S.275-276*). Versuche, die den Effekt einer Substitution von T3 (*Gardner et al., 1979; S.579-584*) oder T4

(*Brent et al. ,1986; S.1-7*) zum Ziel hatten, konnten keine Verbesserung der Patientenprognose feststellen. Die Beobachtung, dass bestimmte Konstellationen der Schilddrüsenhormonwerte die Überlebenszeit beeinflussen (*Born et al., 1995; S.276-280*), konnte in der vorliegenden Studie aufgrund zu geringer Fallzahlen mit entsprechender Hormonkonstellation nicht bestätigt werden. Eine mögliche Erklärung wäre das Vorliegen eines unterschiedlichen Patientenkollektivs, da es sich bei der zitierten Studie um Intensivpatienten handelte.

Die Divergenz in den beschriebenen Blutserumwerte von Schilddrüsenhormonen, liegt möglicherweise an der Empfindlichkeit der Parameter, die zahlreichen Einflüssen unterliegen und an Unterschieden in deren Bioaktivität (*Persani et al., 1994; S.1034-1039*). So werden die Werte unter anderem durch die Wirkung von Medikamenten, Plasmatransfusionen, Spurenelemente, Ernährung und Alter moduliert. Medikamente können auf den unterschiedlichsten Ebenen in den Schilddrüsenhormonkreislauf eingreifen. So ist es möglich, dass Arzneimittel mit den Schilddrüsenhormonen um die Bindungsstelle an den Transportproteinen konkurrieren, die Konzentration der Transportproteine beeinflussen, die Induktion von Leberenzymen oder eine Konversionsstörung von T4 zu T3 hervorrufen (*Albrecht, 1997; S.299-300 / Surks et al., 1995, S.1688-1694*). Diese beschriebene Konversionsstörung ist eine mögliche Erklärung für die in dieser Studie vorliegende durchgehend erniedrigte FT3-Konzentration (Kurve 5,15) und die überwiegend im oberen Normbereich liegende FT4-Konzentration (Kurve 6,16). Im Einklang mit dieser Hypothese ist auch die signifikant längere Überlebenszeit bei Patienten mit FT4 im Normbereich, verglichen mit Patienten, wo erhöhte FT4-Werte vorlagen (3.3.5.).

Besonders wichtig bei der Interpretation der Schilddrüsenhormonwerte ist auch die Berücksichtigung erfolgter Applikationen von Dopamin, vor allem bei Intensivpatienten und dessen Einfluss auf die Serumwerte von TSH. Es konnte nachgewiesen werden, dass unter Dopamingabe die TSH-Serumwerte signifikant abfielen (*Brabant et al., 1991; S.145-150*). Der Wirkmechanismus könnte eine direkte Bindung von Dopamin an spezifische Zellen des Hypophysenvorderlappens sein, da Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann (*Kaptein et al., 1980; S.387-393, S.488-491*). Eine

Steigerung der TSH-Sekretion verursachen umgekehrt die Dopaminantagonisten Metoclopramid und Domperidon und das als Neuroleptikum eingesetzte Benzamid Sulprid (Albrecht, 1997; S.299-300). Im Tierversuch mit Mäusen zeigte sich bei Perfusion der Schilddrüse mit Noradrenalin eine Hemmung der TSH-stimulierten Ausschüttung von T3 und T4. Die Gabe von Prazosin, einem selektivem α 1-Blocker oder die Verminderung von Calcium im Perfusionspuffer, führte zu einer Aufhebung des inhibitorischen Effekts von Noradrenalin, was die Vermittlung durch einen Calcium-abhängigen Prozess nahelegt (Oda et al., 1992; S.73-80). Für die vorliegende Studie lässt sich sagen, dass die unterschiedlichen Medikationen der Patienten nicht protokolliert wurden, ein möglicher Einfluss also nicht auszuschließen oder zu belegen ist, bei der Interpretation der Ergebnisse aber berücksichtigt werden sollte. Da es sich bei dem vorliegenden Patientenkollektiv aber nicht um Intensivpatienten handelte, sind auch die oben beschriebenen Einflüsse eher unwahrscheinlich.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Interpretation der laborchemischen Analysen der Schilddrüsenhormonwerte ist die Transfusion von fresh-frozen-plasma (FFP) und die damit verbundene Einbringung von peripheren Schilddrüsenhormonen in den Blutkreislauf dar, deren Anstieg fälschlicherweise als eine Verbesserung der Prognose interpretiert werden könnte (Delfs et al, 1993; S.281). Für die vorliegende Studie war dieser Einfluss eher nicht relevant, da die Patienten kein FFP erhalten hatte.

Für den normalen Schilddrüsenhormonstoffwechsel sind diverse Spurenelemente von Bedeutung. An erster Stelle steht da Jod, aber auch Eisen, Selen und Zink beeinflussen den Schilddrüsenhormonstoffwechsel. So wiesen Tiere mit Eisenmangel einen signifikant niedrigeren T3- und T4-Spiegel, sowie eine reduzierte Aktivität der hepatischen 5'-Dejodinase im Vergleich zu normal ernährten Tieren auf. Ähnliche, aber schwächer ausgeprägte Resultate fanden sich bei Menschen in einer Eisenmangelsituation. Ein Selenmangel führt über Zwischenschritte zu einer zunehmenden Aktivität der Schilddrüsenperoxidase (TPO), welche als ein Schlüsselenzym der Schilddrüsenhormonsynthese Jodid zu dem sehr reaktionsfähigen elementaren Jod oxidiert. Es wurde zudem eine verminderte Aktivität der 5'-Dejodinase

(Behne et al., 1990; S.1143-1149) in Niere und Leber, sowie im Gehirn selendefizienter Tiere beschrieben. Zinkmangel führte im Tierversuch mit Ratten ebenso über einer Verringerung der 5'-Dejodinaseaktivität zu niedrigen T3- und FT4-Spiegeln (Zimmermann et al., 2002; S.867-878). Möglicherweise ist auch die Theorie einer Konversionsstörung von T4 zu T3 (Cavalieri et al., 1977; S.57-63) auf die häufig bei einer Tumorerkrankung vorliegende unzureichende Zufuhr von Nährstoffen zurückzuführen, die bei einem Mangel an Spurenelementen wie oben beschrieben auch die 5'-Dejodase beeinflussen könnten. Die Erniedrigung der Werte von FT3 und die Lage von FT4 im oberen Normbereich in der vorliegenden Studie wären mit dieser Theorie zu vereinbaren. Die in diesem Zusammenhang durchgeführten Studien zeigten, dass Malnutrition zu erniedrigten T3-Spiegeln führen kann (Nogues, 1995; S.597-602). Romijin et al. stellten bei gesunden Probanden fest, dass ein Fasten von 60 Stunden zu einem Abfall der 24-Stunden TSH-Sekretion führte, ohne dass eine Änderung der Blutplasmakonzentration von T4 feststellbar gewesen wäre (Romijin et al., 1990; S.1631-1636). Bei Diabetikern führen Hyperglykämien aufgrund inadäquater Insulinsekretion zu Abnahme der TSH-Sekretion, vor allem der nächtlichen TSH-Spitze (Bartalena et al., 1993; S.983-987).

Auch der Faktor Alter sollte bei der Betrachtung der Laborwerte nicht außer Acht gelassen werden (Lewis et al., 1991; S.843-849). Das Patientendurchschnittsalter der vorliegenden Studie lag für alle Karzinome bei 60 Jahren, für das Pankreaskarzinom separat betrachtet bei 61 Jahren. Die Untersuchung der Schilddrüsenfunktion bei einem Patientenkollektiv im Alter von 65-100 Jahren zeigte eine gut erhaltene Funktion bis zur achten Lebensdekade und eine Verringerung der Blutserumkonzentration von FT3 bei den Patienten über 90 Jahre (Mariotti, 1993; S.1130-1134).

Bei der Interpretation der Schilddrüsenhormonwerte ergeben sich im Einzelfall Schwierigkeiten in der Unterscheidung zwischen einer tatsächlichen Schilddrüsenerkrankung, wie zum Beispiel der latenten Hypothyreose (Synonym: subklinische Hypothyreose) oder der latenten Hyperthyreose (Synonym: subklinische Hyperthyreose) und Veränderungen der Schilddrüsenhormonwerte im Rahmen einer

schweren Allgemeinerkrankung, zu denen auch die Tumorerkrankung zählt (Dayan, 2001; S.619-624). Die Hypothyreose ist definiert als Folge des Mangels oder der unzureichenden Versorgung der Körperzellen mit Schilddrüsenhormonen. Es gibt fließende Übergänge von der normalen Schilddrüsenfunktion über die subklinische Hypothyreose bis zur manifesten Form (Pfannenstiel, 1999; S.254-255). Die weltweite Prävalenz der subklinischen Hypothyreose liegt zwischen 1 und 10 % und ist durch ein isoliert erhöhtes basales Serum-TSH gekennzeichnet ($\text{TSH} > 4 \mu\text{E/L}$), während die peripheren Schilddrüsenfunktionswerte im Normalbereich liegen (Schumm-Draeger, 2003; S.35-48). Bei schwerkranken schilddrüsengesunden Patienten ergibt sich somit im Verlauf die Konstellation einer sekundären Hypothyreose, wobei die Patienten aber nach klinischen Kriterien euthyreot sind (Gärtner, 2001; S.247-251). Ähnliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten ergeben sich bei Vorliegen einer Hyperthyreose, besonders bei der sogenannten latenten (subklinischen) Hyperthyreose, die definiert ist durch ein erniedrigtes TSH ($<0,3 \text{ mU/l}$) bei normalen peripheren Schilddrüsenhormonparametern (FT4, T3 oder FT3). Bei einer manifesten Hyperthyreose liegen die bestimmten TSH-Werte unter $0,01 \text{ mU/l}$, bei der subklinischen Hyperthyreose meist zwischen $0,1$ und $0,3 \text{ mU/l}$ (Mann et al., 2003; S.25-33). Es ist deshalb besonders bei Screeninguntersuchungen (Parle, 1991; S.77-83) zu berücksichtigen, dass erniedrigte TSH-Werte nicht unbedingt der Diagnose einer Hyperthyreose entsprechen. Der gelegentlich für die Diagnose der Hyperthyreose empfohlene TRH-Test (Roden et al., 1991; S.136-142) kann nach Erfahrungen von Born et al. (mündliche Mitteilung) nicht bestätigt werden.

Es stellt sich nun die Frage nach der Pathophysiologie veränderter Schilddrüsenhormonwerte bei schwer oder chronisch Kranken. Künstlich erzeugte Infektionen legten im Tierversuch die Vermutung nahe, dass die Hypothyreose einen protektiven Effekt auf die infizierten Tiere habe. Lokal produzierte Zytokine spielen eine wichtige Rolle bei der Geweberegulation. Zytokine des Hypothalamus können so zum Beispiel auf die neuroendokrine Funktion des Hypophysenvorderlappens wirken (Reichlin et al., 1993; S.1246-1253). Ebenfalls im Tierversuch appliziertes TNF- α (Tumor Nekrose Faktor- α , ein von stimulierten Makrophagen sezerniertes Peptid) führte

zu einer signifikanten Verringerung von T3, T4, FT4, TSH und hypothalamischen TRH (*Pang et al., 1989; S.76-84*). Applikation von Interleukin-1 β führte im Tierversuch zu einem Abfall der TSH-Serumkonzentration und zu der Hypothese, dass die Beeinflussung des Schilddrüsenhormonhaushalts auf der Hypothalamus-Hypophysen-Ebene stattfindet (*Dubuis et al., 1988; S.2175-2181 / Koenig et al., 1990; S. 3053-3058*). Eine Studie an gesunden Männern vermutete einen Einfluß des Tumor Nekrose Faktors an verschiedenen Stellen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (*Poll van der et al., 1993; S.303-307*). Studien, die einen Abfall der nächtlichen TSH-Sekretion bei Patienten mit schwerer, nicht-thyreoidaler Krankheit (*Romijin et al., 1990; S.35-42 / Adriaanse et al., 1993; S.1313-1317*) oder unbehandelter Depression (*Bartalena et al., 1990; S.650-655*) beschrieben, erklärten dies ebenfalls mit einer möglichen Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Ein Zusammenhang der Sekretion von TSH und TRH (3.1.21.) konnte in der vorliegenden Studie statistisch nicht bestätigt werden.

Eine Bedeutung der Schilddrüsenhormone als Prognosefaktor lässt sich im Rahmen dieser Studie bestätigen, therapeutische Empfehlungen lassen sich derzeit daraus aber nicht ableiten.

Es bleibt noch weiter zu erforschen, auf welcher Ebene Veränderungen des Schilddrüsenhormonhaushaltes bei schweren, nicht-thyreoidalen Krankheiten stattfinden. Um sicher zwischen einer manifesten Schilddüsenenerkrankung und Veränderungen des Schilddrüsenhormonhaushaltes im Rahmen einer schweren Allgemeinerkrankung zu unterscheiden, wären weitere Studien, die zum Beispiel szintigraphisch den Uptake untersuchen, denkbar.

4.3. Wachstumshormonstatus: HGH, IGF-1 und IGF-BP 3

Im Rahmen dieser Studie konnte eine Erhöhung der Mittelwerte für HGH über den Normbereich von 0,5-5 μ g/l, gemessen bei allen Karzinomtypen, für die Messungen 4-7 festgestellt werden. Messung 7 lag zeitlich am nächsten zum Todeszeitpunkt (Kurve 8).

Die Ergebnisse für das Pankreaskarzinom gesondert betrachtet, zeigten eine Erhöhung der Mittelwerte für HGH zu den Messungen 2 bis 4 und 7 (Kurve 18). Zusammenfassend kann man sagen, dass die Werte für HGH entweder erhöht waren oder im oberen Normbereich lagen. Für den Verlauf der Mittelwerte für IGF-1 zeigte sich für die Messungen 1 bis 7 eine Erniedrigung unter den Normbereich (170-380 ng/ml), sowohl bei allen Karzinomtypen (Kurve 9), als auch für das Pankreaskarzinom (Kurve 19) allein ausgewertet. Eine Tendenz der Werte von IGF-1 zum Todeszeitpunkt hin abzufallen, war bei beiden Auswertungen sichtbar. Die Untersuchungen ergaben auch für die Dynamik der Mittelwerte von IGF-BP3 eine Tendenz zum Todeszeitpunkt hin abzufallen. Diese Tendenz war bei der Auswertung aller Karzinomtypen (Kurve 10) und der separaten Betrachtung für das Pankreaskarzinoms (Kurve 20) festzustellen, lag allerdings in dem für IGF-BP3 festgelegten Normbereich von 1,3-3,5µg/ml.

In dieser Studie zeigte sich für den Zusammenhang IGF-1-Konzentration und Überlebenszeit im Test nach Spearman für alle Karzinome eine signifikant positive Korrelation ($p < 0,01$). Das bedeutet, je niedriger der Wert für IGF-1, desto kürzer ist die Überlebenszeit (3.1.9.). Für die Beziehung von IGF-BP3-Konzentration und Überlebenszeit zeigte sich als signifikantes Ergebnis nach dem Test von Spearman ($p < 0,01$), daß je niedriger die IGF-BP3-Konzentration, desto kürzer die Überlebenszeit (3.1.10). Nach der Kaplan-Meier-Methode war die Überlebenszeit für erhöhtes IGF-BP3 mit 17,6 Monaten signifikant ($p = 0,003$) länger als für erniedrigtes IGF-BP3 mit einer mittleren Überlebenszeit von 5,76 Monaten (Abbildung 9). Dies steht im Gegensatz zu früheren Ergebnissen (*Born et al., 1996; S.237-240*), wo eine Erhöhung von IGF-BP3 mit einer verkürzten Lebenszeit korrelierte. Im Rahmen dieser Studie zeigte sich im Test nach Spearman eine signifikant negative Korrelation ($p < 0,001$) für die HGH-Konzentration und die Überlebenszeit (3.1.8.) bei allen Karzinomen. Das bedeutet, dass je höher die HGH-Konzentration, desto kürzer ist die Überlebenszeit. Für das Pankreaskarzinom separat betrachtet, konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden. Dies könnte, wie schon bei den Schilddrüsenhormonwerten vermutet, an der niedrigen Fallzahl der Patienten mit Pankreaskarzinom gelegen haben.

Bezüglich der Serumkonzentration des Wachstumshormons HGH bei schwerkranken Patienten liegen in der Literatur unterschiedliche Angaben vor. Ross et al. berichten von erhöhten basalen HGH-Serumspiegeln und erniedrigten Serumwerten von IGF-1 bei Patienten mit schweren Erkrankungen (Ross et al., 1991; S. 7-54). Born et al. verglichen den Wachstumshormonstatus bei Patienten mit Pankreaskarzinom mit dem von Patienten mit anderen Tumoren des Gastrointestinaltraktes. Bei den Patienten mit Pankreaskarzinom waren die Werte von HGH und IGF-BP-3 signifikant erhöht, während die Überlebenszeit im Vergleich zu den Patienten mit anderen Tumoren des Gastrointestinaltraktes verringert war. IGF-1 war in beiden Gruppen verringert (Born et al., 1996; S.237-240), was sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie deckt. Eine aktuelle Metaanalyse von 21 Fall-Kontroll-Studien aus den Jahren 1996-2002 überprüfte die Assoziation zwischen IGF-1- und IGF-BP3-Konzentration und dem Risiko an einem Karzinom zu erkranken. Es zeigte sich ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für einige häufig auftretende Karzinome, wenn steigende IGF-1- und IGF-BP3-Konzentrationen vorlagen (Renehan et al., 2004; S.1364-1353).

Bei Patienten mit einer Leberzirrhose erhobene Serumwerte zeigten eine Erhöhung der HGH-Konzentration und eine Verringerung der IGF-1-Konzentration im Vergleich zu Patienten ohne Leberzirrhose. Die postoperative Morbidität nach partieller Hepatektomie war bei den Patienten mit niedrigen IGF-1-Werten erhöht (Inaba et al., 1999; s.271-276). Bei diabetischen Patienten wurden ebenfalls niedrige IGF-1-Werte und erhöhte HGH-Serumkonzentrationen gemessen (Mercado et al., 1992; S.605-609). Untersuchungen an polytraumatisierten Patienten zeigten dagegen eine initial niedrige HGH-Serumkonzentration (Van den Berghe et al., 1994; S.1141-1146). Die Wirkung des menschlichen Wachstumshormons HGH an den peripheren Organen wird hauptsächlich durch den Insulin-like Growth-Factor 1 vermittelt. Der Hauptsyntheseort des IGF-1 befindet sich in der Leber (Froesch et al., 1985; S.485-493). Ein möglicher Grund für die hier beobachteten niedrigen IGF-1-Spiegel kann die im Rahmen einer schweren Allgemeinerkrankung auftretende Malnutrition oder Tumorkachexie und die damit erniedrigte Proteinsynthese sein (Underwood et al., 1994; S.145-151). Hier stellt sich die Frage, ob IGF-1 nur als Katabolismusmarker oder als pathogenetischer Faktor zu interpretieren ist. Bei der Interpretation der Serumwerte für HGH soll, wie schon für

die Schilddrüsenhormone beschrieben, auf den modulierenden Effekt von gleichzeitiger Medikamentenapplikation hingewiesen werden. So konnte gezeigt werden, dass Dopamininfusionen die HGH-Sekretion senken (*Van den Berghe et al., 1994; S.1141-1146*).

Im Rahmen dieser Studie lässt sich keine Aussage darüber treffen, welche Rolle Wachstumsfaktoren bei der Entstehung und Progression des Pankreaskarzinoms spielen. Die Rollen von HGH, IGF-1 und IGF-BP3 im Zusammenhang mit der Entstehung des Pankreaskarzinoms werden kontrovers diskutiert. Die Gruppe um Evans konnte in ihrer Studie an Patienten mit Pankreaskarzinom keine Erhöhung der Serumspiegel von IGF-1 und dem Bindungsprotein IGF-BP3 feststellen (*Evans et al., 1997; S.95-100*). Vor allem der epidermale Wachstumsfaktor EGF (*Chen et al., 1990; S.278-283 / Korc, 1996; S.28-33*) und die IGFs (*Bergmann et al., 1995; S.2007-2011*) werden bei der Pathogenese des Pankreaskarzinoms oft diskutiert. Im Versuch mit Growth-hormone-releasing-hormone (GH-RH)-Antagonisten zeigte sich eine Verringerung für die IGF-2-Konzentration im Tumorgewebe, während die Konzentration von IGF-1 im Serum und Tumorgewebe unverändert blieb (*Szepeshazi et al., 1999; S.128-136*). Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Tatsache, dass das synthetische Somatostatinderivat Octreotid bei der Therapie gastroenteropankreatischer Tumoren Verwendung findet (*Arnold et al., 1990; S.22-28 / Rosenberg, 1997; S.81-93*).

IGF-I und das Wachstumshormon HGH stehen über einen physiologischen Feedbackmechanismus miteinander in Verbindung. HGH fördert dabei die Freisetzung von IGF-1, während dieses über negatives Feedback inhibierend auf die Ausschüttung von HGH wirkt (*Brazeau, 1982*). Liegen niedrige IGF-1-Serumspiegel bei gleichzeitig hohen HGH-Serumspiegeln vor, was bei den vorliegenden Ergebnissen der Fall ist, dann kann diese Konstellation auch als mögliche HGH-Resistenz interpretiert werden (*Mercado et al., 1992; S.605-609*). Die Rolle des IGF-BP3 ist schwierig zu interpretieren. IGF-BP3 ist ein komplexes Protein, welches aus mindestens zwei Untereinheiten, einer säurestabilen und einer säurelabilen Einheit besteht. Es gilt als der Ligand mit der höchsten Affinität für IGFs (*Baxter et al., 1988; S. 265-272*).

Möglicherweise handelt es sich bei den hier erniedrigten IGF-BP3-Spiegeln um eine Adaptation an niedrige Blutserumwerte des IGF-1. Untersuchungen an schwer kranken Patienten legten die Existenz einer Protease nahe, die im Blut zirkulierend, eine Adaptation an niedrige IGF-1-Spiegel sein könnte, in dem sie die Bioverfügbarkeit für IGFs erhöht (*Davis et al., 1991; S.469-473*).

Eine Bedeutung für die Werte des Wachstumshormonkomplexes als Prognosefaktor lässt sich, ebenso wie bei den Schilddrüsenhormonen, bestätigen. Therapeutische Empfehlungen ergeben sich auch hier nicht.

Es sind aber noch weitere Studien notwendig, um die noch wenig verstandenen Zusammenhänge um die Parameter des Wachstumshormonkomplexes im Rahmen von schweren Allgemeinerkrankungen zufriedenstellend zu erklären.

5. Zusammenfassung

Es ist seit vielen Jahren bekannt, dass es im Rahmen von schweren Allgemeinerkrankungen zu hormonalen Veränderungen kommen kann.

Ziel der vorliegenden prospektiven Studie war es, hormonale Änderungen im Rahmen einer Tumorerkrankungen zum einen auf den Schilddrüsenhormonhaushalt und zum anderen auf den Wachstumshormonkomplex zu untersuchen. Die Studie sollte aufzeigen, ob es in Abhängigkeit von Verlauf und Konstellation der Schilddrüsenhormonwerte, der HGH-, IGF-1- und IGF-BP3-Serumkonzentration und der Werte für Grading, Karnofsky-Index und Gewicht zu Unterschieden in der Überlebenszeit kommt und dies als Prognoseparameter zu nutzen sei. Für die Rolle der HGH-Serumkonzentration beim Pankreaskarzinom stellte sich ferner die Frage nach einer möglichen pathogenen Rolle.

Zu diesem Zweck wurden bei 71 Patienten der Tagesklinik der II. Med. Klinik des Klinikums rechts der Isar, die an einer weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung litten, maximal sieben Blutserumproben in einem definierten Zeitraum entnommen und die entsprechenden Parameter untersucht. Zusätzlich flossen die Werte von Gewicht, Grading und Karnofsky-Index in die Studie mit ein. Die Ergebnisse wurden zum einen für alle Karzinomtypen gemeinsam und zum anderen für das Pankreaskarzinom gesondert ausgewertet.

Die vorliegende Arbeit konnte eine Erniedrigung der FT3-Serumkonzentration im Sinne eines Low-T3-Syndroms bestätigen. Diese Beobachtung galt sowohl für alle Karzinomtypen, als auch für die separate Betrachtung des Pankreaskarzinoms. Aus der Dynamik des Verlaufes und Konstellation der bestimmten Schilddrüsenhormonparameter ließen sich jedoch keine Rückschlüsse auf die Überlebenszeit ziehen.

In Bezug auf die Überlebenszeit zeigte diese Arbeit eine signifikant längere Überlebenszeit, je höher der TT3-Wert war. Für den FT3-Wert und die Überlebenszeit

ergab sich dagegen eine signifikant kürzere Überlebenszeit, je kleiner der FT3-Wert war. Für den FT4-Wert und die Überlebenszeit zeigte sich eine signifikant längere mittlere Überlebenszeit für FT4 im Normbereich, verglichen mit erhöhten FT4-Werten. Diese Ergebnisse konnten für die separate Auswertung des Pankreaskarzinoms nicht bestätigt werden. Die vorliegenden Resultate decken sich mit der Tatsache, dass seit vielen Jahren Veränderungen der Serumkonzentration von Schilddrüsenhormonen bei den verschiedensten, schweren, nicht-thyroidalen Erkrankungen beobachtet werden. Die Auswertung der Verläufe von Grading, Karnowsky-Index und Gewicht zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit auf.

Im Rahmen dieser Studie zeigte sich für die Werte des Wachstumshormonkomplexes, dass je höher die HGH-Konzentration, desto kürzer ist die Überlebenszeit. Eine Aussage über die Rolle des HGH bei der Entstehung des Pankreaskarzinoms ließ sich im Rahmen dieser Arbeit nicht machen. Eine positive Korrelation bezüglich der Serumkonzentration und Überlebenszeit ergab sich sowohl für IGF-1, als auch für IGF-BP3. Das bedeutet, je niedriger der Serumwert dieser Parameter war, desto kürzer war die Überlebenszeit. Für das Pankreaskarzinom separat betrachtet, konnte keine dieser Signifikanzen bestätigt werden.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich TT3, FT3 und den Parametern des Wachstumshormonkomplexes eine Bedeutung als Prognosefaktoren zuschreiben. Therapeutische Empfehlungen lassen sich hieraus zurzeit jedoch nicht machen.

Der Pathomechanismus, der bei schwerer Allgemeinerkrankung zu den Veränderungen der beiden untersuchten Hormonsysteme führt, ist noch nicht ausreichend erforscht. Auf welcher Ebene die hormonalen Veränderungeng zustande kommen, kann die vorliegende Studie nicht beantworten. In Frage kommt eine Dysregulation auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene, aber auch eine Konversionsstörung in der Peripherie wäre eine mögliche Erklärung. Die Erhöhung des Wachstumshormons HGH bei gleichzeitig niedrigen IGF-1-Spiegeln wäre mit der Hypothese einer HGH-Resistenz zu vereinbaren.

6. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn PD Dr. P.Born für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung sowie für seine geduldige Unterstützung bedanken.

Mein weiterer großer Dank gilt Frau R. Hollweck, Mitarbeiterin des Instituts für medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar für ihre hilfreiche Unterstützung und Beratung bei der Erstellung der Statistik.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau S. Tholl und den anderen Mitarbeitern des Labors für Endokrinologie bedanken, ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

7. Literaturverzeichnis

1. Albrecht B;
Schilddrüse und Medikamente: Einfluß auf Laborwerte und Organfunktion.
Deutsches Ärzteblatt 94 (1997); S.299-300
2. Angstwurm M; Gärtner R;
Schilddrüsenparameter bei Schwerkranken - prognostischer Wert und differential-
diagnostische Schwierigkeiten.
Intensivmedizin und Notfallmedizin, Band 34, Heft 6 (1997); S.602 (V34)
3. Arnold R; Neuhaus C; Trautmann M;
Klinische Anwendungen von Octreotide bei gastroenteropankreatischen (GEP)
Tumoren.
Gastroenterol. 28 (Suppl.2) (1990); S.22-28
4. Bacci V; Schussler GC; Kaplan TB;
The Relationship between Serum Triiodothyronine and Thyrotropin during Systemic
Illness.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 54 (1982); S.1229-1235
5. Bartalena L; Placidi GF; Martino E; Falcone M; Pellegrini L; Dell'Osso L;
Pacchiarotti A; Pinchera A;
Nocturnal Serum Thyrotropin (TSH) Surge and the TSH Response to TSH-
Releasing Hormone: Dissociated Behavior in Untreated Depressives.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 71 (1990); S.650-655
6. Bartalena L; Cossu E; Grasso L; Velluzzi F; Loviselli A; Cirillo R; Martino E;
Relationship between Nocturnal Serum Thyrotropin Peak and Metabolic Control in
Diabetic Patients.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 76 (1993); S.983-987

7. Baxter RC;
Characterization of the Acid-Labile Subunit of the Growth Hormone-Dependent Insulin-Like Growth Factor Binding Protein Complex.
J. Clin. Endocrinol. Metab.67 (1988); S.265-272

8. Behne D; Kyriakopoulos A; Meinhold H; Köhrle J;
Identification of Type I Iodothyronine 5`-Deiodinase as a Selenoenzyme.
Biochem. Biophys. Res. Commun.173 (1990); S.1143-1149

9. Berghaus A; Pirsig W; Bartel-Friedrich S; Kippenhahn K;
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (Duale Reihe)
Herausgeber: Bob A; Bob K;
Hippokrates-Verlag Stuttgart (1996); S.438-439

10. Bermann U; Funatomi H; Yokoyama M; Beger HG; Kore M;
Insulin-like Growth Factor I Overexpression in Human Pancreatic Cancer: Evidence for Autocrine and Paracrine Roles.
Cancer Res. 55 (1995); S.2007-2011

11. Bertz J; Kaatsch P; Schön; Hentschel S; Katalinic A; Stegmaier C; Hundsdörfer G, Lehnert M; Ziegler H;
Krebs in Deutschland.
4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe.
Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland.
Saarbrücken (2004), Internetausgabe

12. Born P; Lersch C; Brücher B; Ulm K; Bottermann P; Classen M;
Elevation of Growth Hormone in Patients with Pancreatic Cancer.
J. Exp. Clin. Cancer Res. 15 (1996); S.237-240

-
13. Born P; Schweigart U; Delfs T; Ermler R; Henderkott U; Lorenz R; Bottermann P;
Konstellation der Schilddrüsenhormone als Parameter für die Prognose von
Schwerkranke.
Intensivmed. 32 (1995); S. 276-280
14. Brabant G; Prank K; Ranft U; Schuermeyer T; Wagner TOF; Hauser H; Kummer B;
Feistner H; Hesch RD; von zur Mühlen A;
Physiological Regulation of Circadian and Pulsatile Thyrotropin Secretion in
Normal Man and Woman.
J. Clin. Endocrinol. Metab. (1990); S.403-409
15. Brabant G; Prank K; Hoang-Vu C; Hesch D; von zur Mühlen A;
Hypothalamic Regulation of Pulsatile Thyrotropin Secretion.
J. Clin. Endocrinol. Metab: (1991); S.145-150
16. Braun J; Dormann A;
Klinikleitfaden Innere Medizin.
8. Auflage
Urban & Fischer Verlag, München , Jena (2001), S.287-288, S.302-304
17. Brazeau P; Guillemin R; Ling N; van Wyk J; Humbel R;
Somatomedin inhibition of the growth hormone secretion stimulated by the
hypothalamic factor somatocinin or the synthetic peptide hp GRF.
C. R. Seances Acad. Sci. Ser. 3, 295 (1982); S. 651-654
18. Brent GA; Hershman JM;
Thyroxine Therapy in Patients with Severe Nonthyroidal Illnesses and Low Serum
Thyroxine Concentration.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 63 (1986); S. 1-8

19. Cavalieri RR; Rapoport B;
Impaired Peripheral Conversion of Thyroxine to Triiodothyronine.
Ann. Rev. Med. (1977); S.57-65

20. Chen YF; Pan GZ; Hou X; et al.;
Epidermal Growth Factor and Its Receptors in Human Pancreatic Carcinoma.
Pancreas 5 (1990); S.278-283

21. Chopra IJ; Hershman JM; Pardridge WM; Nicoloff JT;
Thyroid Function in Nonthyroidal Illnesses.
Annals of Internal Medicine 98 (1983); S. 946-957

22. Davies SC; Wass JAH; Ross JM; Cotterill AM; Buchanan CR; Coulson VJ; Holly
JMP;
The induction of a specific protease for insulin-like growth factor binding protein-3
in the circulation during severe illness.
J. Endocrinol. 130 (1991); S. 469-473

23. Dayan CM;
Interpretation of thyroid function tests.
Lancet 357 (2001); S.619-624

24. Delfs TM; Born P; Bottermann P; Schweigart U;
Plasmatransfusionen modifizieren das Non-Thyroid-Illness-Syndrom bei Patienten
mit Leberversagen.
Intensivmed 30 (1993); S.281

-
25. De Meyts P; Wallach B; Christoffersen CT; Urso B; Gronskoven K; Latus LJ; Yakushiji F; Ilondo MM; Shymko RM;
The Insulin-Like Growth Factor-I Receptor.
Horm. Res. 42 (1994); S. 152-169
26. Dubuis JM; Dayer JM; Siegrist-Kaiser CA; Burger AG;
Human Recombinant Interleukin-1 β Decreases Plasma Thyroid Hormone and Thyroid Stimulating Hormone Levels in Rats.
Endocrinology 123 (1988); S.2175-2181)
27. Evans JD; Eggo MC; Donovan IA; Bramhall SR; Neoptolemos JP;
Serum Levels of Insulin-Like Growth Factors (IGF-I and IGF-II) and Their Binding Protein (IGFBP-3) Are Not Elevated in Pancreatic Cancer.
Intern. J. Pancreatology (1997); S.95-100
28. Frank-Raue K; Höppner W; Buhr H; Herfarth C; Ziegler R; Raue F;
Mutationen des ret-Protoonkogens bei medullärem Schilddrüsenkarzinom.
Dtsch. med. Wschr. 122 (1997); S.143-149
29. Frick H; Leonhardt H; Starck D;
Allgemeine Anatomie-Spezielle Anatomie I.- Extremitäten-Rumpfwand-Kopf-Hals.
Taschenlehrbuch der gesamten Anatomie; Bd.1
4., überarbeitete Auflage,
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1992); S.129, S.779-780
30. Froesch ER; Zapf J;
Insulin-like growth factors and insulin: comparative aspects.
Diabetologia 28 (1985); S.485-493

31. Froesch ER; Guler HP; Schmid C; Zapf J;
Insulinähnliche Wachstumsfaktoren (IGF I und IGF II) und Diabetes.
Therapeutische Umschau 47 (1990); S.8-14
32. Gärtner R;
Endokrine Probleme beim hospitalisierten Patienten.
VI.Intensivkurs für Klinische Endokrinologie (2001); S.247-251
33. Ganten D; Ruckpaul K; Janssen OE; Heufelder AE;
Molekularmedizinische Grundlagen von Endokrinopathien.
Herausgeber: Ganten D; Ruckpaul K;
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (2001); S.4, S.63
34. Gardner DF; Kaplan MM; Stanley CA; Utiger RD;
Effect of Tri-Iodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation.
N. Engl. J. Med. 300 (1979); S.579-584
35. Grunfeld C; Pang M; Doerrler W; Jensen P; Shimizu L; Feingold KR; Cavalieri RR;
Indices of Thyroid Function and Weight Loss in Human Immunodeficiency Virus Infection and the Acquired Immunodeficiency Syndrome.
Metabolism 42 (1993); S.1270-1276
36. Hommes MJT; Romijn JA; Adriaanse R; Brabant G; Eeftinck Schattenkerk JKM;
Wiersinga WM; Sauerwein HP;
Hypothyroid-Like Regulation of the Pituitary-Thyroid Axis in Stable Human Immunodeficiency Virus Infection.
Metabolism 42 (1993); S.556-561

-
37. Herold G;
Innere Medizin: Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung.
Gerd Herold, Köln (1999), S.350-354, S.390-394, S.405-407, S.454, S.463, S.608-609
38. Inaba T; Saito H; Inoue T; Han I; Furukawa S; Matsuda T; Ikeda S; Muto T;
Growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis alterations contribute to disturbed protein metabolism in cirrhosis patients after hepatectomy.
Journal of Hepatology 31 (1999); S.271-276
39. Jarek MJ; Legare EJ; McDermott MT; Merenich JA; Kollef MH;
Endocrine profiles for outcome prediction from the intensive care unit.
Crit. Care Med. (1993); S.543-550
40. Junqueira LC; Carneiro J; Schiebler TH;
Histologie: Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen unter Berücksichtigung der Histophysiologie;
4., korrigierte und aktualisierte Auflage;
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1996); S.375-385
41. Kaplan MM; Larsen PR; Crantz FR; Dzau VJ; Rossing TH;
Prevalence of Abnormal Thyroid Function Test Results in Patients with Acute Medical Illnesses.
Am. J. Med. 72 (1982); S.9-16
42. Kaptein EM; Spencer CA; Kamiel MB; Nicoloff JT;
Prolonged Dopamine Administration and Thyroid Hormone Economy in Normal and Critically Ill Subjects.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 51 (1980); S.387-393

-
43. Kaptein EM; Grieb DA; Spencer CA; Wheeler WS; Nicoloff JT;
Thyroxine Metabolism in the Low Thyroxine State of Critical Nonthyroidal
Illnesses.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 53 (1981); S.764-771
44. Koenig JI; Snow K; Clark BD ; Toni R; Cannon JG; Shaw AR; Dinarello CA;
Reichlin S; Lee SL; Lechan RM;
Intrinsic Pituitary Interleukin-1 β Is Induced by Bacterial Lipopolysaccharide.
Endocrinology 126 (1990); S. 3053-3058
45. Korc M;
Die Rolle der Wachstumsfaktoren und ihrer Rezeptoren beim Pankreaskarzinom.
Sandorama 1 (1996); S.28-33
46. Lewis GF; Alessi CA; Imperial JG; Refetoff S;
Low Serum Free Thyroxine Index in Ambulating Elderly Is due to a Resetting of the
Threshold of Thyrotropin Feedback Suppression.
J Clin Endocrinol Metab 73 (1991); S.843-849
47. Ludwig- Mayerhofer, W;
Cox-Regression-Modell.
ILMES-Internet-Lexikon der Methoden der empirischen Sozialforschung (2003)
48. Mann K; Quadbeck B; Janssen OE;
Subklinische Hyperthyreose - Eine Nutzen - Risiko - Analyse.
Referate des 1. Münchener Schilddrüsensymposiums (2003); S.25-33
49. Mariotti S; Barbesino G; Caturegli P; Bartalena L; Sansoni P; Fagnoni F; Monti D;
Fagiolo U; Franceschi C; Pinchera A;
Complex Alteration of Thyroid Function in Healthy Centenarians.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 77 (1993); S.1130-1134

50. Mc Larty DG; Ratcliffe WA; McColl K; Stone D; Ratcliffe JG;
Thyroid-hormone levels and prognosis in patients with serious non-thyroidal illness.
Lancet I (1975); S.275-276
51. Meng W; Ziegler R;
Endokrinologie: Grundlagen - Klinik - Praxis;
Gustav Fischer Verlag Jena; Stuttgart; Lübeck; Ulm (1997); S.29-44
52. Mercado M; Molitch ME; Baumann G;
Low Plasma Growth Hormone Binding Protein in IDDM.
Diabetes 41 (1992); S. 605-609
53. Mitchell NP; Bramhall SR; Eggo MC; Neoptolemos JP; Langmann MJS;
The Effects of Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins in Pancreatic
Cancer.
Gastroenterology 108 (Suppl.) A507;(1995)
54. Müller M;
Chirurgie für Studium und Praxis: unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs
und der mündlichen Examina in den ärztlichen Prüfungen 2002/2003 Markus Müller
und Mitarb.
6.Auflage
Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach am Rhein (2001); S.92-
92, S.222
55. Nogues R; Sitges-Serra A; Sancho JJ; Sanz F; Monne J; Girvent M; Gubern JM;
Influence of nutrition, thyroid hormones, and rectal temperature on in-hospital
mortality of elderly patients with acute illness.
Am. J. Clin. Nutr. (1995); S.597-602

-
56. Oda Y; Mashita K; Mori-Tanaka M; Kitajima K; Miyagawa J; Tajima K; Hanafusa T; Kono N; Matsuzawa Y;
The inhibitory effect of noradrenaline on thyrotrophin-stimulated 3,5,3'-Tri-iodothyronine and thyroxine release is mediated through a Ca²⁺-dependent process in the thyroid gland of the mouse.
J. Endocrinol. 138 (1993); S. 73-80
57. Pang XP; Hershman JM; Mirell CJ; Pekary AE;
Impairment of Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Function in Rats Treated with Human Recombinant Tumor Necrosis Factor- α (Cachectin).
Endocrinology 125 (1989); S.76-84
58. Parle JV; Franklyn JA; Cross KW; Jones SC; Sheppard MC;
Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom.
Clin. Endocrinol. 34 (1991); S.77-83
59. Persani L; Asteria C; Tonacchera M; Vitti P; Krishna V; Chatterjee K; Beck-Peccoz P;
Evidence for the Secretion of Thyrotrophin with Enhanced Bioactivity in Syndromes of Thyroid Hormone Resistance.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 78 (1994); S.1034-1039
60. Pfannenstiel P; Hotze LA; Saller B;
Schilddrüsenerkrankungen - Diagnose und Therapie
4. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage
Herausgegeben von Henning Berlin
Berliner Medizinische Verlagsanstalt (1999); S.23-36, S.81, S.254-261

-
61. Reichlin S ;
Neuroendocrine-Immune Interactions.
N. Engl. J. Med. 329 (1993); S.1246-1253
62. Renehan AG; Zwahlen M; Minder C; O'Dwyer ST; Shalet SM; Egger M.
Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF binding protein-3, and cancer risk: systemic review and meta-regression analysis.
Lancet 363 (2004); S.1346-1353
63. Roden M; Nowotny P; Vierhapper H; Waldhäusl W;
Diagnostic relevance of suppressed basal concentrations of TSH compared with the negative TRH test in detection and exclusion of hyperthyroidism.
Acta Endocrinologica (Copenh.) 124 (1991); S.136-142
64. Romijn JA; Wiersinga WM;
Decreased Nocturnal Surge of Thyrotropin in Nonthyroidal Illness.
J. Clin. Endocrinol. Metab. (1990); S.35-42
65. Romijn JA; Adriaanse R; Brabant G; Prank K; Endert E; Wiersinga WM;
Pulsatile Secretion of Thyrotropin during Fasting: A Decrease of Thyrotropin Pulse Amplitude.
J. Clin. Endocrinol. Metab. (1990); S.1631-1636
66. Rosenberg, L;
Treatment of Pancreatic Cancer.
International Journal of Pancreatology 22 (1997); S. 81-93
67. Ross R; Miell J; Freeman E; Jonest J; Matthews D; Preece M; Buchanan C;
Critically ill patients have high basal growth hormone levels with attenuated oscillatory activity associated with low levels of insulin-like growth factor-I.
Clinical Endocrinology 35 (1991); S.47-54

-
68. Rothwell PM; Udawadia ZF; Lawler PG;
Thyrotropin concentration predicts outcome in critical illness.
Anaesthesia (1993); S.373-376
69. Schiebler TH ; Schmidt W; Zilles K;
Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und
mikroskopische Anatomie des Menschen.
7., korrigierte Auflage;
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1997); S.750-756, S.456-457
70. Schumm-Draeger PM;
Von der Euthyreose zur subklinischen Funktionsstörung – wann Prävention, wann
Therapie?
Referate des 1. Münchener Schilddrüsensymposiums (2003); S.35-48
71. Silbernagel S; Despopoulos A;
Taschenatlas der Physiologie.
5., komplett überarbeitete Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (2001), S.280-281, S.286-289
72. Slag MF; Morley JE; Elson MK; Crowson TW; Nuttall FQ; Shafer RB;
Hypothyroxinemia in Critically Ill Patients as a Predictor of High Mortality.
JAMA 245 (1981); S.43-45
73. Szepeshazi, K ; Schally AV; Groot K; Armatis P; Hebert F; Halmos G;
Antagonists of growth hormone-releasing hormone (GH-RH) inhibit in vivo
proliferation of experimental pancreatic cancers and decrease IGF-II levels in
tumours.
European Journal of Cancer 36 (2000); S.128-136

74. Surks MI; Sievert R;
Drugs and Thyroid Function.
N. Engl. J. Med. (1995); S.1688-1694
75. Triantafillidis JK; Nicolakis D; Papatheodorou K; Merikas E;
Thyroid function in inflammatory bowel disease.
Hellenic Journal of Gastroenterology 8 (1995); S.63-66
76. Underwood LE; Thissen JP; Lemozy S; Ketelslegers JM; Clemmons DR;
Hormonal and nutritional regulation of IGF I and its binding proteins.
Horm. Res. 42 (1994); S. 145-151
77. Van den Berghe G; De Zegher F; Lauwers P; Veldhuis JD;
Growth Hormone Secretion in Critical Illness: Effect of Dopamine.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 79 (1994); S. 1141-1146
78. Van den Poll T; Romijn JA; Endert E, Sauerwein HP;
Effects of Tumor Necrosis Factor on the Hypothalamic-Pituitary-Testicularis Axis in
Healthy Men.
Metabolism 42, (1993); S.303-307
79. Wartofsky L; Burman KD;
Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the „euthyroid sick
syndrome“.
Endocr. Rev. 3 (1982); S.164-217
80. Wehmann RE; Gregermann RI; Burns WH; Saral R; Santos GW;
Suppression of thyrotropin in the low-thyroxine state of severe nonthyroidal illness.
N. Engl. J. Med. 312 (1985); S.546-552

81. Weimann E; Kiess W;

Grundlagen und klinische Bedeutung der Insulin-like Growth Factors/
Somatomedine.

Klin. Wochenschr. 68 (1990); S. 985-1002

82. Weissel M;

Einfluß nicht-thyreoidaler Erkrankungen auf die Serumkonzentrationen der
Hormone des Schilddrüsen-Funktionsregelkreises.

Fortschr. Med. 101 (1983), S.1340-1343

83. Zimmermann MB; Köhrle J;

The Impact of Iron and Selenium Deficiencies on Iodine and Thyroid Metabolism:
Biochemistry and Relevance to Public Health.

Thyroid 12 (2002), S.867-878