

# der mann

Wissenschaftliches Journal für Männergesundheit

**Neuroendokrine**

**Dysfunktion nach**

**Schädelhirntrauma und**

**Subarachnoidalblutung**

Schöfl

*Blickpunkt der Mann 2008; 6*

*(Sonderheft 1), 22-24*

**Homepage:**

**[www.kup.at/dermann](http://www.kup.at/dermann)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH  
Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf  
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Neuroendokrine Dysfunktion nach Schädelhirntrauma und Subarachnoidalblutung

C. Schöfl

## ■ Einleitung

Nach Schätzungen der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin kommt es pro Jahr in der Bundesrepublik bei ca. 10 % der Wohnbevölkerung zu einer Unfallverletzung. Etwa 0,2 % der Bevölkerung erleiden ein Schädelhirntrauma (SHT) und Männer sind 2–3mal häufiger betroffen als Frauen. Bei den unter 45-jährigen ist das SHT die häufigste Ursache für Tod und bleibende Behinderung. Die Blutung aus einem Aneurysma intrakranieller Gefäße ist die häufigste Ursache einer Subarachnoidalblutung (SAB), die mit einer Inzidenz von 6–10 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr auftritt [1]. Frauen sind hier etwas häufiger betroffen als Männer. Die Mehrzahl der Patienten nach einem SHT oder nach einer aneurysmatischen SAB erlangt nie mehr die Lebensqualität, die sie vor dem Ereignis hatten. Ursachen sind neben neurologischen Ausfällen neuropsychologische Folgen wie Depression, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Müdigkeit, Antriebsarmut etc., die bei über 50 % der Patienten in klinisch signifikanter Weise auftreten [2, 3].

## ■ SHT, SAB und neuroendokrine Dysfunktion

1918 wurde erstmals in der Medizinischen Sektion der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur von Cyran über eine Hypophysenschädigung nach einem SHT berichtet [4]. Beschrieben wurde ein Fall eines Bahnarbeiters, der Jahre nach einer Schädelbasisfraktur durch das Fehlen der Haare in den Achselhöhlen und in der Genitalgegend auffiel. Darüber hinaus war bei diesem Patienten die Schilddrüse atrophisch [4]. In den Folgejahren galt die posttraumatische Hypophyseninsuffizienz als eine publikationswürdige Rarität mit 367 beschriebenen Fällen zwischen 1918 und 2000 [5]. Veröffentlichte Daten zu hormonellen Ausfällen nach aneurysmatischer SAB liegen bis 2000 nur vereinzelt vor [6]. Systematische Untersuchungen der letzten Jahre zeig-

ten allerdings, dass hypophysäre Hormonausfälle nach SHT bzw. nach aneurysmatischer SAB wesentlich häufiger sind als bislang angenommen [7].

## ■ Ursachen und Klinik neuroendokriner Ausfälle nach SHT und SAB

Hypothalamus und Hypophyse bilden eine funktionelle Einheit. Hypothalamische Releasing-Hormone und inhibitorische Faktoren gelangen über das portalvenöse System, das im Hypophysenstiel verläuft, zum Hypophysenvorderlappen und regulieren die Freisetzung der hypophysären Hormone, die ihrerseits die Schilddrüse (TSH, thyreotrope Achse), die Nebennieren (ACTH, kortikotrope Achse), die weiblichen und männlichen Gonaden (LH, FSH, gonadotrope Achse) und verschiedene Stoffwechselfunktionen (GH, somatotrope Achse beim Erwachsenen) steuern (Abb. 1). Verletzungen im Bereich des

Hypothalamus, des Hypophysenstiels und der Hypophyse, die sowohl nach einem SHT als auch nach einer SAB auftreten, können in autopsischen Serien in 25–85 % der Fälle nachgewiesen werden. Neben einer direkten traumatischen Läsion sind vaskulär bedingte Läsionen (Einblutungen oder Infarzierungen) und schwellungsbedingte Nekrosen durch intrakranielle Drucksteigerungen die häufigsten Schädigungsmechanismen [5, 7]. Läsionen im hypothalamisch-hypophysären System können zu einer partiellen oder kompletten Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und zu einem Ausfall der Hypophysenhinterlappenfunktion (Diabetes insipidus centralis) führen. Die klinische Symptomatik einer Hypophyseninsuffizienz reicht von milden, wenig spezifischen Symptomen bis hin zum lebensbedrohlichen hypophysären Koma (Tab. 1). Die Symptomatik ähnelt in Teilen den neurologischen und neuropsychologischen Folgen bei SHT bzw. SAB.

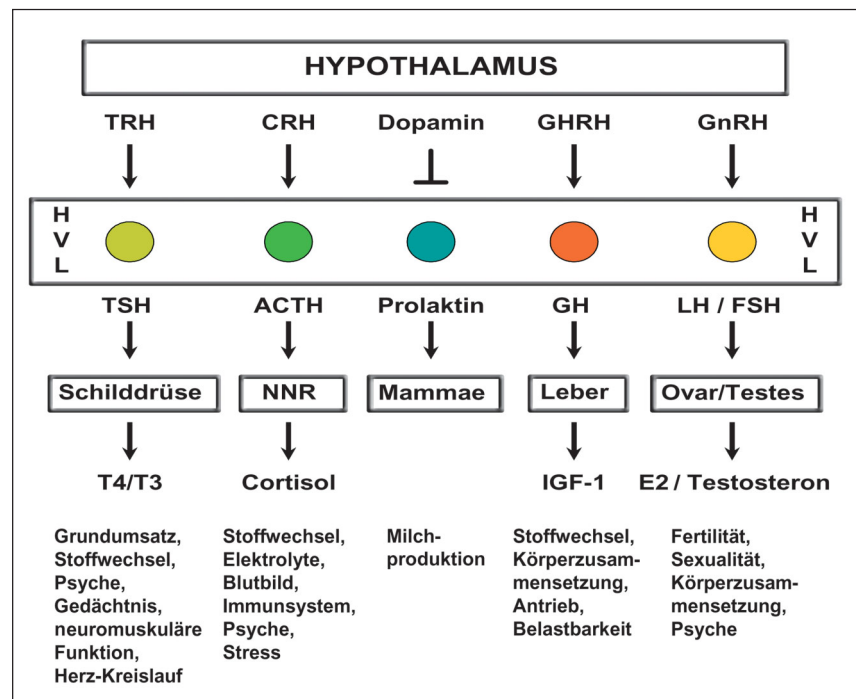


Abbildung 1: Das Hypothalamus-Hypophysen-System

HVL: Hypophysenvorderlappen; NNR: Nebennierenrinde; TRH: Thyreotropin-Releasing Hormon; CRH: Corticotropin-Releasing Hormon; GHRH: Growth Hormone-Releasing Hormon; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; GH: Wachstumshormon; LH: Luteinisierendes Hormon; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; ACTH: Adrenokortikotropes Hormon; IGF-1: insulin-like growth factor; E2: Estradiol

**Tabelle 1:** Symptome und Zeichen eines Ausfalls hypothalamisch-hypophysärer Funktionen beim Erwachsenen

	Symptome und Zeichen
Somatotrope Achse (GH-Mangel)	Energieverlust, schlechte Lebensqualität, viszerale Adipositas, reduzierte Muskelmasse, Dyslipidämie
Gonadotrope Achse (LH, FSH)	<b>Männer:</b> Libido- und Potenzverlust, Infertilität, Stimmungsschwankungen, Gynäkomastie, Verlust an sekundärer Geschlechtsbehaarung, viszerale Adipositas, reduzierte Muskelmasse und -kraft, Osteoporose, Anämie <b>Frauen:</b> Oligo- oder Amenorrhö, Infertilität und Libidoverlust, Osteoporose
Thyreotrope Achse (TSH)	Müdigkeit, depressive Verstimmung, Kälteintoleranz, Obstipation, trockene Haut, Heiserkeit, Gewichtszunahme, Bradykardie
Kortikotrope Achse (ACTH)	Erschöpfung, Müdigkeit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Hyponatriämie, Anämie, Lymphozytose, Eosinophilie, Hypoglykämie, Hypotension, lebensbedrohliche Addisonkrise
Diabetes insipidus centralis (ADH)	Polyurie und Polydipsie, Nykturie, Hypernatriämie, erhöhte Plasmaosmolalität, verminderte Urinosmolalität

GH: Wachstumshormon; LH: Luteinisierendes Hormon; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; ACTH: Adrenokortikotropes Hormon; ADH: Antidiuretisches Hormon

Dies ist vermutlich ein Grund dafür, dass die Diagnose einer Hypophyseninsuffizienz bei diesen Patienten häufig nicht, sehr verzögert oder erst bei Eintritt lebensbedrohlicher Komplikationen erfolgt [5].

### ■ Prävalenz neuroendokriner Ausfälle nach SHT und SAB

In der akuten Phase finden sich bei über 50 % der Patienten nach SHT Störungen im Bereich der Hypothalamus-Hypophysenfunktion, die teilweise auch als neuroendokrine Adaptation auf das Schadensereignis gewertet werden müssen (acute critical illness). Fünf Monate nach dem Ereignis lassen sich aber noch bei fast jedem dritten Patienten nach SHT und bei fast jedem zweiten Patienten nach SAB endokrine Störungen der Hypothalamus-Hypophysenfunktion nachweisen [7]. Fasst man 4 prospektive Untersuchungen zusammen, dann hatten 1 Jahr nach SHT 27,9 % eine partielle oder komplette Hypophyseninsuffizienz, 17,9 % hatten einen Wachstumshormonmangel, 13,3 % einen sekundären Hypogonadismus, 12,5 % eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz und 4,2 % eine zentrale Hypothyreose [7]. In einer prospektiven Untersuchung unserer Klinik hatten 1–3 Jahre nach einem SHT oder nach einer SAB 16,7 % der Männer (n = 30) einen Gesamttestosteronwert < 3,46 ng/ml (12 nmol/l) bzw. ein kalkuliertes freies Testosteron < 0,72 ng/ml (250 pmol/l). Die Testverfahren zum

Nachweis einer endokrinen Dysfunktion waren in den verschiedenen Studien allerdings unterschiedlich, ebenso die zur Definition einer Schädigung der entsprechenden Funktionen genutzten Grenzwerte und die angewandten Methoden zur Bestimmung der Hormone. Insofern besteht hier ein gewisses Problem beim Vergleich der verschiedenen Studien und der angegebenen Prävalenzen. Insgesamt erscheint aufgrund der heutigen Datenlage eine andauernde Störung hypothalamisch-hypophysärer Funktionen wesentlich häufiger aufzutreten als bislang angenommen, wobei das Spektrum von einer grenzwertigen Fehlfunktion einzelner Achsen bis hin zu einem kompletten Ausfall aller Hypophysenfunktionen reichen kann.

### ■ Risikokonstellationen für neuroendokrine Ausfälle nach SHT oder SAB

Eine Prädiktion hormoneller Ausfälle nach SHT bzw. aneurysmatischer SAB ist derzeit nur bedingt möglich. Risikokonstellationen scheinen zu sein: Schädelbasisfraktur, Zeichen einer diffusen axonalen Schädigung in der Bildgebung, Hirndruck und langer Intensivaufenthalt. Der Schweregrad eines SHT hingegen erscheint nur von bedingter Prädiktionskraft. Insgesamt basieren die derzeitigen Erkenntnisse nur auf wenigen Studien mit relativ kleinen Patientenzahlen, so dass hier weitere größere, prospektive Untersuchungen abgewartet werden müssen [7].

### ■ Neuroendokrine Ausfälle nach SHT und SAB sind klinisch relevant

Eine posttraumatische Hypophyseninsuffizienz ist von klinischer Relevanz und kann in unerkannten Fällen zu lebensbedrohlichen Krisen führen. Aber auch bei weniger dramatischem Verlauf hat eine posttraumatische Hypophyseninsuffizienz eine messbare klinische Bedeutung, wie in einer jüngsten Untersuchung gezeigt werden konnte [8]. Patienten mit einer partiellen oder kompletten Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nach einem SHT haben im Vergleich zu Patienten ohne neuroendokrine Funktionsausfälle einen signifikant höheren Body Mass Index, einen größeren Taillenumfang, eine höhere abdominelle und Gesamtfettmasse, höhere Triglyzeride, ein höheres Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin sowie eine messbar schlechtere Lebensqualität (Schlaf, Energie und soziale Isolation) [8]. Diese Veränderungen gelten als klassische Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus und von kardiovaskulären Erkrankungen.

### ■ Diagnostik neuroendokriner Ausfälle nach SHT und SAB

Die neuroendokrinen Ausfälle können insbesondere in der Frühphase nur passager auftreten oder sich auch erst Wochen oder Monate nach dem Ereignis manifestieren. In der akuten Phase ist besonders die kortikotrope Funktion von Bedeutung, da das Übersehen einer akuten sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz in dieser Situation lebensbedrohlich ist. Es sollte daher auf die klinischen Zeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz (Hyponatriämie, niedriger Blutdruck, Hypoglykämie, verzögerte Rekonvaleszenz) geachtet werden. Prinzipiell wird die kortikotrope Achse durch dynamische Testverfahren überprüft, die in dieser Situation allerdings ebenso wie die basalen Kortisolspiegel nur wenig bzw. nicht standardisiert sind. Bei einem morgendlichen Kortisol unter 7,2 µg/dl (200 nmol/l) sollte nach einer jüngsten Empfehlung substituiert werden, bei Werten zwischen 7,2 und 18 µg/dl (200–500 nmol/l) in Abhängigkeit von der Klinik, und bei Werten oberhalb 500 nmol/l scheint eine behandlungsbedürftige sekundäre Neben-

nierenrindeninsuffizienz wenig wahrscheinlich [7].

Die thyreotrope Funktion wird durch die Bestimmung von F-T4, T3 und TSH im weiteren Verlauf überprüft. Eine Beurteilung der somatotropen und gonadalen Achse ist in der Akutphase entbehrlich und ist bei Hinweisen für einen Hypogonadismus bzw. eine Hypophyseninsuffizienz frühestens nach 3–6 Monaten sinnvoll. Im Falle einer anhaltenden sekundären Amenorrhö ist bei der Frau eine Schädigung der gonadotropen Achse hochwahrscheinlich. Beim Mann ist die klinische Symptomatik häufig nicht eindeutig von den Folgen eines SHT bzw. einer SAB zu differenzieren, so dass hier die Bestimmung von LH und Testosteron großzügig gestellt werden sollte. Ein erniedrigtes Testosteron bei einem inadäquat niedrigen LH spricht für einen sekundären Hypogonadismus. Spezifische Symptome eines GH-Mangels fehlen im Erwachsenenalter. Zum Nachweis eines GH-Mangels sind generell dynamische Testverfahren erforderlich, die allerdings relativ aufwändig bzw. kostenintensiv sind, so dass eine entsprechende Untersuchung nur dann sinnvoll erscheint, wenn sich eine therapeutische Konsequenz, d. h. GH-Substitution, ergibt. Da es im Verlauf sowohl zu einer Erholung als auch zu einer Verschlechterung der neuroendokrinen Ausfälle kommen kann, sollte im Verlauf z. B. nach 1 Jahr eine erneute neuroendokrine Evaluation erfolgen.

### ■ Therapie neuroendokriner Ausfälle nach SHT und SAB

Patienten mit einem kompletten Ausfall hypophysärer Funktionen benötigen eine entsprechende Hormonersatztherapie. Dies gilt auch für Patienten mit einer Hypophyseninsuffizienz nach SHT bzw. nach aneurysmatischer SAB. Häufig liegen bei diesen Patienten aber keine kompletten Ausfälle vor, sondern es finden

sich in den endokrinen Untersuchungen grenzwertige Befundkonstellationen. Es ist derzeit nicht klar, ob auch Patienten mit partiellen Ausfällen bzw. mit grenzwertigen Befundkonstellationen von einer entsprechenden Hormontherapie profitieren. Ein Ausfall der kortikotropen (sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz) und thyreotropen (sekundäre Hypothyreose) Achse ist potentiell lebensgefährlich und sollte daher auch in Zweifelsfällen eher großzügig substituiert werden. Bei einem sekundären Hypogonadismus der Frau sollte zumindest bis zum Menopausenalter eine Hormonsubstitution z. B. mittels eines oralen Antikonzeptivums erfolgen. Bei eindeutiger Konstellation eines sekundären Hypogonadismus sollte auch beim Mann eine Testosteronsubstitution wie bei anderen Formen einer Hypophyseninsuffizienz erfolgen. Bei entsprechender klinischer Beschwerdesituation und bei fehlenden Kontraindikationen ist auch bei grenzwertigen Testosteronwerten ein Therapieversuch sinnvoll. Bezüglich der Wachstumshormonsubstitution bei gestörter somatotroper Achse gilt, dass ein isolierter GH-Mangel beim Erwachsenen derzeit keine Indikation für eine Wachstumshormonbehandlung darstellt. Besteht ein schwerer GH-Mangel und ein Ausfall weiterer hypophysärer Achsen, ist prinzipiell die Indikation für eine GH-Substitution gegeben.

### ■ Zusammenfassung und Fazit für die Praxis

Aufgrund der derzeitigen Datenlage sind neuroendokrine Ausfälle (partielle oder komplette Hypophyseninsuffizienz) nach SHT bzw. aneurysmatischer SAB wesentlich häufiger als in der Vergangenheit angenommen. Patienten mit einem SHT oder einer aneurysmatischen SAB sollten gezielt nach Symptomen und Zeichen einer Hypophyseninsuffizienz befragt und untersucht werden. Bei einem entsprechenden Verdacht ist es aufgrund der aktuellen Datenlage gerech-

fertigt, weitere endokrinologische Untersuchungen einschließlich aufwändigerer Testverfahren einzuleiten. Umgekehrt sollte bei einem Patienten mit einem Hypogonadismus nach einem SHT bzw. einer SAB aktiv nach weiteren endokrinen Störungen gefahndet werden. Die Therapie der ausgefallenen Hypophysenfunktionen erfolgt nach den gleichen Regeln wie bei anderen Formen einer Hypophyseninsuffizienz. Inwieweit auch Patienten mit partiellen neuroendokrinen Ausfällen von einer Hormontherapie profitieren, muss in zukünftigen Studien geklärt werden. Unabhängig davon erscheint bei entsprechender Klinik und fehlenden Kontraindikationen ein individueller Behandlungsversuch z. B. mit Testosteron bei grenzwertigem Hypogonadismus des Mannes gerechtfertigt.

### Literatur:

1. Van Gijn J, Kerr R, Rinkel G. Subarachnoid hemorrhage. *Lancet* 2007; 369: 306–18.
2. Salmond CH, Sahakian BJ. Cognitive outcome in traumatic brain injury survivors. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 111–6.
3. Hütter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Mayfrank L, Rohde V, Spetzger U, Gilsbach JM. Functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 1999; 72: 157–74.
4. Cyran E. Hypophysenschädigung durch Schädelbasisfraktur. *Dtsch Med Wochenschr* 1918; 44: 1261.
5. Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1353–61.
6. Vernet M, Rapenne T, Beaurain J, Verges B, Combes JC, Freysz M. Hypopituitarism after surgical clipping of a ruptured cerebral aneurysm. *Crit Care Med* 2001; 29: 2220–2.
7. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *JAMA* 2007; 298: 1429–38.
8. Klose M, Watt T, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Posttraumatic hypopituitarism is associated with an unfavorable body composition and lipid profile, and decreased quality of life 12 months after injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3861–8.

### Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Schöfl  
Schwerpunkt Neuroendokrinologie,  
Neurochirurgische Klinik,  
Universitätsklinikum Erlangen  
D-91054 Erlangen, Schwabachanlage 6  
E-Mail:  
christof.schoefl@uk-erlangen.de

blickpunkt

# der mann

Wissenschaftliches Journal für Männergesundheit

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement  
(mindestens 4 Ausgaben) zum  
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2008)  
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

**Einsenden oder per Fax an:**

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,  
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---