

Aus der Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

(Direktor: Prof. Dr. med. M. P. Manns)

Zentrum Innere Medizin

Medizinische Hochschule Hannover

**Untersuchung der möglichen Einflüsse auf die hormonellen  
Veränderungen sowie ihre möglichen Folgen für das allgemeine /  
sexuelle Wohlbefinden und die physische und psychische  
Leistungsfähigkeit bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin in der

Medizinischen Hochschule Hannover

vorgelegt von

Sabine Ahrberg

aus Salzgitter

Hannover 2006

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover am  
28.11.2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident: Prof. Dr. Dieter Bitter-Suermann

Betreuer: Prof. Dr. Christian Trautwein

Referent: Prof. Dr. med. Frank Schuppert

Korreferent: Prof. Dr. med. Gerhard Schmid-Ott

Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.2006

Promotionsausschussmitglieder:

Prof. Dr. Jürgen Klempnauer

Prof. Dr. Claus Petersen

Prof. Dr. Johann Karstens

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>5</b>
1.1	Einführung.....	5
1.2	Zielsetzung und Aufgabe der Arbeit.....	6
<b>2</b>	<b>Erkrankung der Leber.....</b>	<b>8</b>
2.1	Die Leber.....	8
2.2	Die Leberzirrhose.....	8
2.3	Die Ätiologien der Leberzirrhose.....	10
2.3.1	Alkoholisch-toxische Ätiologie.....	10
2.3.2	Virale Ätiologie.....	11
2.3.3	Nicht-alkoholische / nicht-virale Ätiologien.....	12
2.4	Hormonelle Veränderung.....	13
2.4.1	Testosteron / Sexualhormonbindendes Globulin.....	13
<b>3</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>15</b>
3.1	Patienten.....	15
3.2	Fragebogendarstellung.....	17
3.3	Hormonmessung.....	18
3.4	Datenerfassung, Datenverarbeitung, statistische Auswertung.....	18
3.4.1	Korrelationsanalysen.....	19
3.4.2	Statistische Tests.....	19
3.4.3	Grafische Darstellung.....	19
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>21</b>
4.1	Patienten und Hormone.....	21
4.1.1	Hormone und Ätiologie.....	23
4.1.2	Hormone und Childstadien der Leberzirrhose.....	23
4.1.3	Hormone bei Childzunahme – ätiologisch aufgeteilt.....	24
4.1.4	Biochemische Korrelation.....	27
4.2	Fragebogen.....	28
4.2.1	Ätiologie und Lebensqualität.....	28
4.2.2	Child-Stadien und Lebensqualität.....	32
4.3	Hormone und Befindlichkeit.....	35

<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>39</b>
5.1	Der mögliche Einfluss auf die Hormone .....	39
5.2	Wohlbefinden .....	41
5.3	Biochemische Parameter und Hormone.....	43
5.4	Diskussion zur Methodik.....	45
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>Appendix</b> .....	<b>53</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	53
7.2	Tabellenverzeichnis.....	53
7.3	Abkürzungsverzeichnis .....	54
7.4	Tabellen.....	55
<b>8</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>66</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Störungen der Sexualfunktionen und der Verlust von Libido und Potenz sind häufige Symptome bei Männern mit Leberzirrhose, insbesondere bei alkoholischer Genese der Erkrankung<sup>1</sup>. Bei den Erkrankten finden sich Zeichen einer Feminisierung mit Gynäkomastie, einer Prostataverkleinerung sowie eines weiblichem Habitus mit Veränderungen der Fettverteilung, der Körperbehaarung und des Bartwachstumes<sup>15</sup>. Es finden sich Gefäßveränderungen, sichtbar an Geldscheinhaut, Spider naevi und Palmar-, selten auch Plantarerythemen.

Auch wird über eine Atrophie der Hoden berichtet. Die Schädigung der Leydig-Zellen hat eine Einschränkung der endokrinen Funktion mit Absinken der Testosteronsynthese zur Folge. Die Leydig-Zellen besitzen die Fähigkeit, mittels Alkohol-Dehydrogenase Alkohol zu verstoffwechseln. Dadurch wird der Redoxstatus der Zellen verschoben und über Störungen der mitochondrialen Funktion Acetaldehyd angereichert. Es kommt hierbei durch eine Blockierung der 3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase zur Hemmung der gonadotropin-abhängigen Sekretion von Testosteron<sup>2; 3; 4</sup>.

Die wichtigsten Wirkungen der Androgene werden über die Besetzung von Rezeptoren in der Peripherie vermittelt. Um die Besetzung dieser Rezeptoren konkurrieren verschiedene Sexualsteroiden, so dass die Relation der Steroide in der Peripherie für die androgene Wirkung eine wichtige Rolle spielt. Bei männlichen Patienten mit Leberzirrhose ist die freie Fraktion, meist auch die an Bindungsproteine gebundene Testosteronfraktion, vermindert. Es finden sich außerdem erhöhte Serumkonzentrationen von Östrogenen. Die Relation von freiem Östrogen zu freiem Testosteron verschiebt sich damit zugunsten der Östrogene, was die Feminisierung dieser Patienten erklärt<sup>1</sup>.

## 1.2 Zielsetzung und Aufgabe der Arbeit

Im Hinblick auf die Veränderung des männlichen Phänotyps entfaltet die gonadale Hormonachse wichtige anabole und psychotrope Wirkungen. Ihre Integrität ist für die Aufrechterhaltung von Phänotyp und Wohlbefinden bei Männern von großer Bedeutung, wie durch kombinierte oder selektive Ausfälle der Systeme bei Erkrankung der Hypothalamus- / Hypophysenregion belegt wird<sup>18</sup>. Chronische Lebererkrankungen können diese Hormonachse erheblich beeinträchtigen<sup>19</sup>.

Es finden sich bei Leberzirrhotikern alle Formen des Hypogonadismus<sup>20; 21</sup>. Die Variabilität der Störungen spiegelt die multifaktorielle und dynamische Genese der hormonellen Veränderungen im Verlaufe einer Lebererkrankung wider. Ferner wird diskutiert, ob es sich bei hormonellen Veränderungen um reine Sekundärphänomene der Erkrankung handelt. Einige Studien lassen vermuten, dass sekundäre hormonelle Veränderungen ebenfalls einen Einfluss auf den Verlauf der Grunderkrankung haben<sup>24; 25; 26</sup>.

Es entspricht der allgemeinen klinischen Erfahrung, dass Männer mit Leberzirrhose im Gefolge der Erkrankung signifikante Veränderungen nicht nur des Phänotyps und der Körperfunktionen, sondern auch des Wohlbefindens erleiden<sup>20; 23</sup>.

Es gibt nur wenige vergleichende Daten zu möglichen Einflüssen der Ätiologie der Lebererkrankung (ethyltoxisch, viral, biliär, kryptogen, autoimmun) und des klinischen Stadiums der Erkrankung auf die Ausprägung des Hypogonadismus sowie die Beeinträchtigung der Lebensqualität oder des allgemeinen und sexuellen Wohlbefindens<sup>20; 23</sup>. Ferner ist eine Unterscheidung der zugrunde liegenden Erkrankung der Leberzirrhose schwierig in Untersuchungen zu erreichen. In vergangenen Studien wurde im Wesentlichen mit gesunden Kontrollkollektiven verglichen. Daher ist in dieser Studie der zusätzliche Vergleich mit einem präzirrhotischen Kontrollkollektiv (histologisch gesichert) von besonderem Interesse.

Folgende Fragestellungen liegen der vorliegenden Querschnittsuntersuchung an Männern mit Lebererkrankung mit und ohne Zirrhose zugrunde:

- 1) Hat die Ätiologie der Grunderkrankung (alkoholtoxisch, viral, nicht-alkoholisch / nicht-viral) Einfluß auf das Ausmaß des Hypogonadismus und des allgemeinen wie sexuellen Wohlbefindens?
- 2) Führt bereits die (histologisch) gesicherte präzirrhotische Lebererkrankung zu einer Beeinträchtigung des Testosteronspiegels und des allgemeinen und sexuellen Wohlbefindens?
- 3) Welchen Einfluss hat das Krankheitsstadium (Präzirrrose versus Zirrhose / Child-Pugh Stadium) auf das Ausmaß des Hypogonadismus?
- 4) Zeigen sich Assoziationen zwischen Veränderungen des Testosterons und des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) mit biochemischen Markern des Leberzellschadens, der Leberentzündung und der Cholestase?

## **2 Erkrankung der Leber**

### **2.1 Die Leber**

Die besondere Funktion der Leber im Intermediärstoffwechsel erklärt sich aus ihrer anatomischen Lage. Sie ist ein zentrales Stoffwechselorgan und bezieht während der Resorptionsphase die über den Intestinaltrakt aufgenommenen Nahrungsstoffe, Vitamine und Elektrolyte. Dementsprechend ist die Leber als einziges Organ daran angepasst, ein sowohl von der Quantität als auch von der Qualität her variables Stoffangebot zu bewältigen. Die während der Resorptionsphase angefluteten Substrate werden von ihr zu einem beträchtlichen Teil gespeichert. In der postresorptiven Phase ist sie dann imstande, die gespeicherten Substrate in den Blutkreislauf abzugeben und den anderen Organen des Körpers zur Deckung des Energiebedarfs zur Verfügung zu stellen. In diesem Sinne trägt die Leber entscheidend zur Aufrechterhaltung und damit zur Funktionsfähigkeit aller extrahepatischen Organe und Gewebe bei<sup>27</sup>.

Die Syntheseleistung der Leber beinhaltet Enzyme wie die Cholinesterase, Albumin und Vitamin-K-abhängige und -unabhängige Gerinnungsfaktoren. Alle sind bei abnehmender Leberleistung mit entsprechenden Folgen vermindert. Die Leber hat auch eine zentrale Rolle im Metabolismus, in der Detoxifikation und Exkretion von Steroidhormonen<sup>28</sup>, wie zum Beispiel den Sexualhormonen. Als Ausdruck einer verminderten Detoxifikation der Leber kommt es bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz zu einem Anstieg des Ammoniakgehalts im Blut und folglich zur hepatischen Enzephalopathie<sup>68</sup>.

### **2.2 Die Leberzirrhose**

Die Leberzirrhose (Schrumpfleber) ist der irreparable Endzustand verschiedener chronischer Lebererkrankungen, bei denen die Leberschädigung über viele Jahre einen fortschreitenden knotigen Umbau des gesamten Leberparenchyms mit Bindegewebsvermehrung bewirkt. Hierdurch ist die normale Architektur und Zirkulation der Leberlappen zerstört<sup>67</sup>. Die Beurteilung der Fibrosestärke bei chronischer Hepatitis dient zur Stadieneinteilung der Erkrankung. Stellt sich die Fibrose als

Parenchymknoten von fibrösen Septen umgeben dar und ist die natürliche Läppchenarchitektur der Leber aufgehoben, ist von einer Zirrhose die Rede<sup>53</sup>. Dies führt zum Ausfall der normalen Leberfunktion (Synthese, Exkretion, Biotransformation) sowie zur Gefäßobliteration mit portaler Hypertension, Aszites und Ödemen.

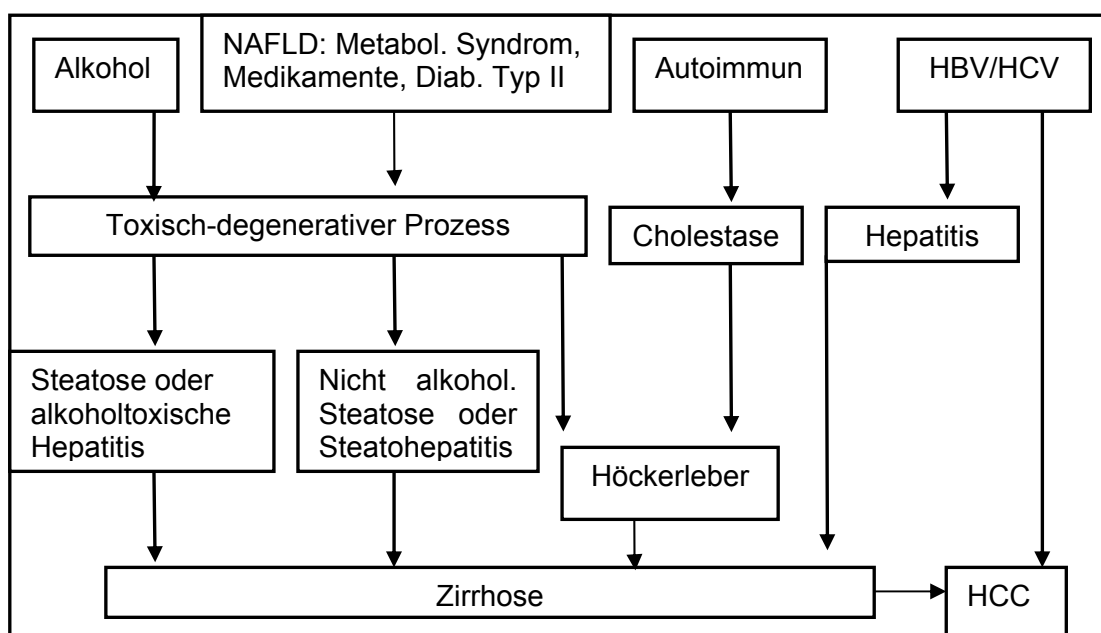
In Deutschland sterben jährlich etwa 15.000 Menschen an einer Leberzirrhose. Die Zahl der Zirrhosepatienten hat seit 1950 infolge des gestiegenen Alkoholkonsums kontinuierlich zugenommen. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, jedoch findet sich bei Frauen die stärkere Zunahme<sup>67</sup>.

Alkoholabusus und chronische Virushepatitis sind die häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose (vgl. Abb. 1). Weitere Ursachen sind u. a. primär sklerosierende Cholangitis (PSC), primär biliäre Zirrhose (PBC), Autoimmunhepatitis, Hämochromatose,  $\alpha$ -1-Antitrypsinmangel, Morbus Wilson und Medikamentenabusus. Die Erkrankung verläuft häufig zunächst klinisch stumm und manifestiert sich erst später. Die Einteilung der Leberzirrhose erfolgt nach der Child-Pugh-Klassifikation in Child A-C (vgl. Tab. 1). Die Einjahresüberlebensrate entspricht bei Child-A Patienten fast 100%, bei Child-B Patienten 85% und bei Child-C Patienten 35%<sup>65</sup>.

Im latenten Stadium zeigen sich so genannte „kleine Zeichen der Leberinsuffizienz“: Allgemeine Leistungsminderung, Schlafstörungen, psychische Labilität, Druck- und Völlegefühl im Bauch, Foeter hepaticus, Inappetenz, evtl. Stuhlaufhellung, Hämatomneigung, „burning feet“, „restless leg“, Prurigo simplex, Hodenatrophie, Gynäkomastie, Kollateralkreisläufe sowie ein femininer Behaarungstyp als Bauchglatze. Im kompensierten manifesten Stadium kommt es zusätzlich zu Leberhautzeichen: Spider naevi, Palmarerythem, Weißnägel, Dupuytrensche Kontraktur und Trommelschlägelfinger.

Dekompensationszeichen wie portale Hypertension und deren Folgen (Ösophagusvarizenblutung, Aszites, Ödeme, Hypersplenismus), hämorrhagische Diathese, hepatische Enzephalopathie, hepatorenales Syndrom und spontane bakterielle Peritonitis können rasch den Verlauf der Leberzirrhose limitieren. Die Therapie richtet sich gegen das Fortschreiten

der Grunderkrankung und gegen die Komplikationen. Eine Heilung ist nur durch eine Transplantation möglich<sup>67</sup>.



**Abbildung 1:** Übersicht über den Einfluß der unterschiedlichen Ätiologien auf die pathologische Veränderung der Leber (NAFLD= non alcoholic fatty liver disease; HBV/HCV= Hepatitis-B-Virus / Hepatitis-C-Virus; HCC= Hepatocelluläres Carcinom)

## 2.3 Die Ätiologien der Leberzirrhose

### 2.3.1 Alkoholisch-toxische Ätiologie

Chronischer Alkoholmissbrauch ist die häufigste Ursache für die Entstehung einer Leberzirrhose. Die alkoholische Schädigung kann zu zwei verschiedenen Typen von Leberschädigung führen. Die meisten Alkoholabhängigen entwickeln eine Fettleber, die als solche reversibel und nur mit einem geringen Risiko verbunden ist, sich zu einer Zirrhose weiter zu entwickeln.

Ungefähr 20% der Alkoholabhängigen entwickeln jedoch einen besonderen Typ der alkoholischen Lebererkrankung, die alkohol-toxische Hepatitis, die in den meisten Fällen zur Leberzirrhose fortschreitet.

Eine frühe Diagnose kann das weitere Fortschreiten der Lebererkrankung durch die Kontrolle des Alkoholkonsums verlangsamen oder sogar stoppen. Die alkoholische Lebererkrankung wird häufig erst in einem späteren Stadium, beim Auftreten von Komplikationen diagnostiziert. Zwar können

diese durch Behandlung gelindert werden, doch ist die zugrunde liegende Leberpathologie in diesem Stadium nicht mehr reversibel<sup>50; 51</sup>.

### **2.3.2 Virale Ätiologie**

Die Hepatitis-B-Virus-Infektion (HBV) ist eine der häufigsten Viruserkrankung des Menschen. Weltweit werden mehr als 350 Millionen HBV-Träger geschätzt. Es zeigen sich deutliche geographische Unterschiede<sup>32</sup>.

Die Übertragung der Infektion findet in den Regionen mit hoher Prävalenz perinatal oder in der frühen Neugeborenenphase statt. In Regionen mit niedriger Infektionsrate erfolgt die Ansteckung im Erwachsenenalter überwiegend parenteral oder sexuell. HBs-Ag-Träger können klinisch gesund sein (70-90%), trotzdem sind alle als infektiös zu betrachten. Von den Patienten mit chronischer Hepatitis entwickeln 12% eine Leberzirrhose und 0,5% ein primäres Leberzellkarzinom. Jährlich werden mehr als eine Millionen Todesfälle beschrieben<sup>31</sup>.

Weltweit ist die Hepatitis-C-Virus-Infektion (HCV) wahrscheinlich die bedeutendste Lebererkrankung mit mehr als 300 Millionen Virusträgern. Die Übertragung der Infektion erfolgt meist parenteral durch Blut oder Blutprodukte. Seit 1989 konnte das Hepatitis-C-Übertragungsrisiko durch konsequentes anti-HCV-Screening bei Blutspendern und bei Patienten, die regelmäßig Bluttransfusionen benötigten, deutlich gesenkt werden. Die akute HCV bleibt bei bis zu 75% der Betroffenen asymptomatisch. Mindestens 85% der infizierten Personen entwickeln eine chronische Hepatitis, von denen wiederum 20-30% im Laufe von 20 bis 30 Jahren an einer Leberzirrhose erkranken. Ein kleiner Teil der Leberzirrhotiker entwickelt ein hepatozelluläres Karzinom (HCC), 15% der chronischen Hepatitiden heilen aus<sup>33</sup>.

## **2.3.3 Nicht-alkoholische / nicht-virale Ätiologien**

### **2.3.3.1 Autoimmunerkrankungen**

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronisch-progressive cholestatische Lebererkrankung mit diffuser Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallenwege. Sie tritt vor allem bei Männern mittleren Alters auf und ist häufig (ca. 75%) mit einer Colitis ulcerosa assoziiert. Die Erkrankung ist mit einer Prävalenz von 3,5:100.000 selten. Die Prognose ist mit einer mittleren Überlebenszeit von sechs Jahren schlecht<sup>70</sup>.

Die primär biliäre Zirrhose (PBC) ist eine chronische cholestatische Lebererkrankung unbekannter Ätiologie, die mit einer fortschreitenden Zerstörung der kleinen und mittleren intrahepatischen Gallengänge einhergeht. Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer (9:1). Es besteht ein gehäuftes familiäres Vorkommen. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 35. und 60. Lebensjahr. Die Inzidenz beträgt 4-15 je 100.000 Einwohner<sup>69</sup>.

### **2.3.3.2 Kryptogene Zirrhose und NAFLD**

Die kryptogene Zirrhose beschreibt einen Zustand, bei dem keine handfeste Zuordnung zur Ursache getroffen werden kann.

Die NAFLD („non alcoholic fatty liver disease“) gilt als die häufigste Ursache für eine chronische Lebererkrankung. Sie umfasst die blande Steatose, die Steatohepatitis (NASH), Steatofibrose und die Leberzirrhose. Die Prävalenz in Deutschland im mittleren Alter zwischen 45 und 55 Jahren mit einem BMI >30 kg/m<sup>2</sup> liegt bei 20 Prozent. Die Läsionen der NASH ähneln denen einer alkoholischen Hepatitis. Die Patienten mit einer NAFLD weisen signifikant häufiger die typischen Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, arteriellen Hypertonus, Hypertriglyzerinämie und Insulinresistenz auf. Die NAFLD ist praktisch die hepatische Komponente des metabolischen Syndroms. Pathogenetisch bedeutsam dafür ist das viszerale Fett und die Insulinresistenz<sup>74; 75</sup>.

## 2.4 Hormonelle Veränderung

### 2.4.1 Testosteron / Sexualhormonbindendes Globulin

Testosteron ist das wichtigste männliche Sexualhormon des Mannes. Die Testosteronsynthese erfolgt beim Mann durch die stimulierende Wirkung des luteinisierenden Hormons auf die Leydig-Zwischenzellen des Hodens (vgl. Abb. 2). Ein kleiner Teil der männlichen Androgene wird in der Nebennierenrinde als Dehydroepiandrosteron produziert, in das Plasma abgegeben und als Testosteronvorstufe in den Testes verwendet.

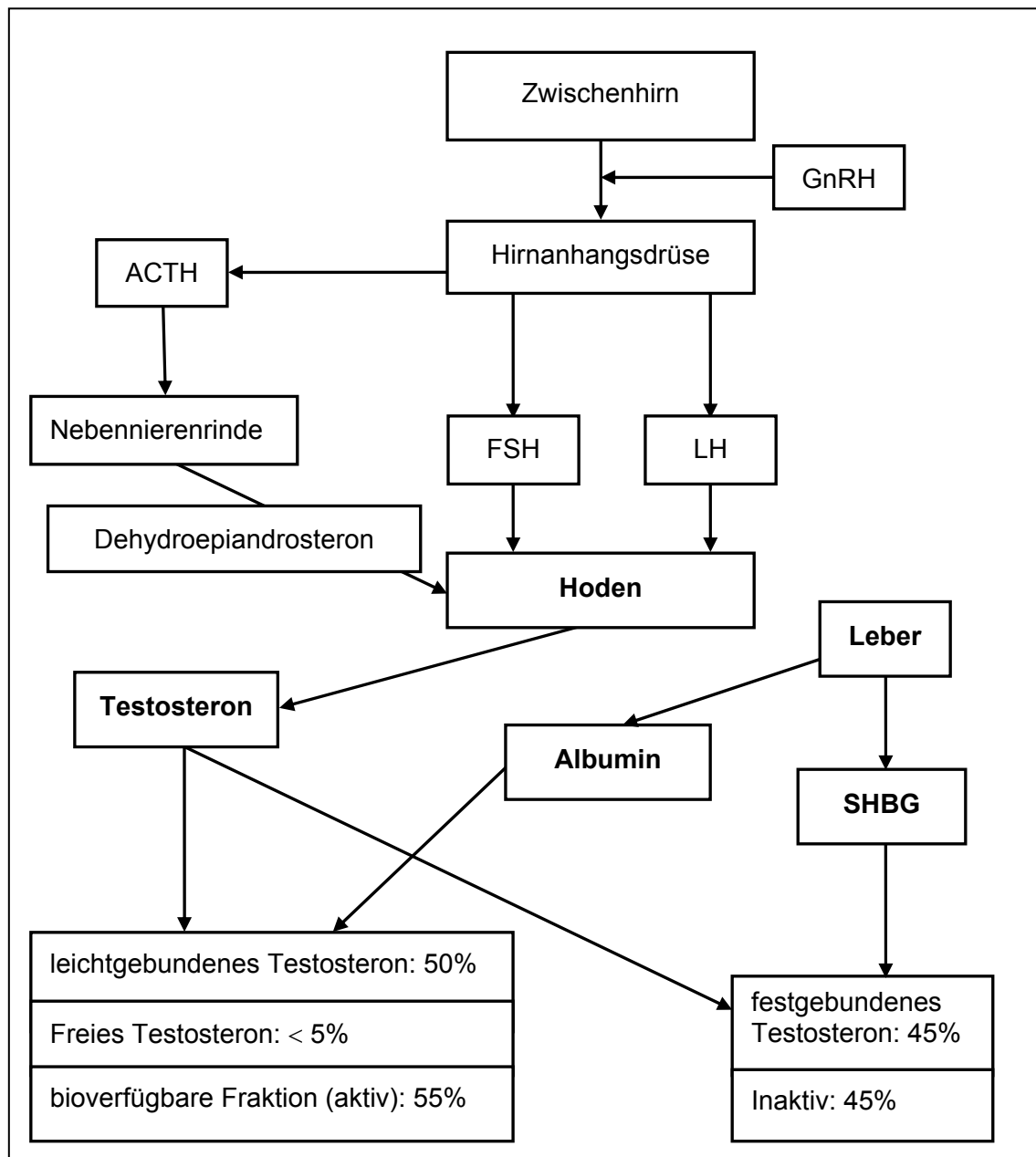
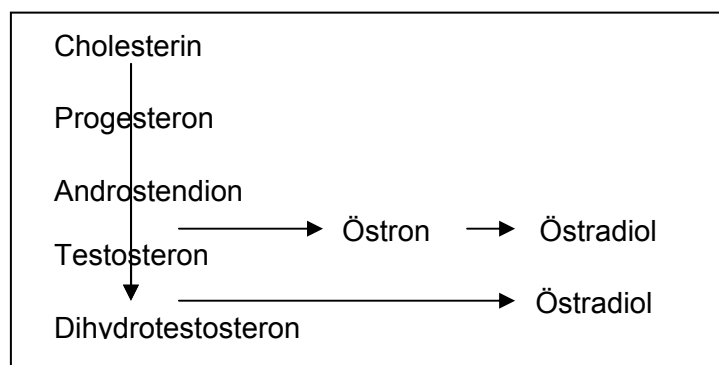


Abbildung 2: Übersicht über die hypothalamo-hypophysäre Achse

Der Syntheseweg von Testosteron erfordert die Konversion von Cholesterin in fünf verschiedenen enzymatischen Prozessschritten (vgl. Abb. 3). Testosteron entstammt immer einer De-Novo-Synthese. Das ins Blut sezernierte Testosteron wird zum überwiegenden Teil mit hoher Affinität an das Sexualhormonbindende Globulin (SHBG) sowie mit geringer Affinität an das Albumin gebunden. Beides wird in den Hepatozyten produziert. Die SHBG-Produktion in der Leber wird durch Testosteron unterdrückt und durch Östrogen stimuliert. Die hormonelle Kontrolle des SHBG im Plasma ist komplex. Durch die hohe Bindung der Sexualhormone wird der metabolische Abbau der Hormone hinausgezögert. Weniger als 5% des Gesamttestosterons zirkuliert im Serum in freier Form. Das an Albumin gebundene Testosteron und das freie Testosteron bilden die bioverfügbare Fraktion, den aktiven Anteil. Am Androgenrezeptor wirkt Testosteron entweder direkt oder als 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron (DHT) oder Östradiol. Diese beiden biologisch hochwirksamen Hormone entstehen aus Testosteron: 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron durch das Enzym 5 $\alpha$ -Reduktase; Östradiol durch die Aromataseaktivität des jeweiligen Zielgewebes. Östrogene können synergistisch oder antagonistisch die Wirkung des Testosterons beeinflussen. Testosteron wird über die Oxidation in Androstendion zu biologisch unwirksamen Metaboliten hepatisch (60%) und extrahepatisch (40%) abgebaut. Lediglich 0,1% werden unverändert ausgeschieden. Es beeinflusst die unterschiedlichsten Vorgänge vom pränatalen Stadium bis ins Erwachsenenalter wie u.a. Geschlechtsdifferenzierung, körperliche Entwicklung, Libido, Zeugungsfähigkeit, Muskelmasse und Knochenqualität<sup>18, 71</sup>.



**Abbildung 3:** Übersicht über den Syntheseweg der gonadalen Steroidhormone

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

Von Oktober 2000 bis Juli 2001 haben an der Medizinischen Hochschule Hannover auf der Station 11, Station 21, in der Lebersprechstunde und in der Transplantationsambulanz insgesamt 162 Patienten an dieser Studie teilgenommen. Die Patienten wurden entweder im Rahmen ihres Besuches oder ihres stationären Aufenthaltes rekrutiert.

Teilgenommen haben Männer im Alter zwischen 20 und 65 Jahren mit chronischer Lebererkrankung (alkohol-toxischer, viraler, nicht-alkoholischer / nicht-viraler (autoimmun, biliär, kryptogen) Ätiologie) sowie mit oder ohne Leberzirrhose (Child-Klassifikation).

Die Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung ohne das Vorliegen einer Leberzirrhose (Nonzirrhotiker) wurden durch eine histologische Untersuchung nach einer durchgeführten Leberpunktion bestimmt und als Kontrollgruppe aufgestellt.

Als gesunde Kontrollgruppe wurde ein Patientenkollektiv aus 510 Männern mit einem Body-Mass-Index (BMI) < 30 genutzt. Die Altersverteilung gliederte sich wie folgt: 20 - 34 Jahren zu 182 Probanden, 35 - 49 Jahren zu 192 Probanden und 50 - 65 Jahren zu 135 Probanden. Sie wurden sowohl bei der freiwilligen Blutspende in der Abteilung für Transfusionsmedizin als auch in einem Senior Sportklub rekrutiert. Diese Männer gaben in einem Fragebogen an, weder alkoholabhängig zu sein (weniger als 60g Alkohol pro Tag), noch an einer chronischen Erkrankung zu leiden. Die regelmäßige Medikamenteneinnahme wurde verneint.

Die Serumproben wurden in einem verfügbarem RIA in Sinsheim u.a. auf Testosteron und SHBG getestet. Das bioverfügbare Testosteron wurde unter Benutzung der Gleichung des von Södergard et al. (1982) beschriebenen Massenwirkungsgesetzes unter Einbeziehung von Testosteron, SHBG und Albumin bestimmt<sup>49</sup>. Errechnet mit dieser Methodik reflektieren die nicht SHBG-gebundenen Hormone zuverlässig die bioverfügbare Fraktion<sup>72</sup>.

Diese Querschnittsstudie wurde von den Mitgliedern der lokalen Ethik-Kommission der Medizinischen Hochschule Hannover am 15.01.2001 geprüft und genehmigt (Nr. 2561).

Ausschlusskriterien waren:

- Leberzirrhose herbeigeführt durch Hämochromatose (N = 3),
- Patienten mit zusätzlicher bösartiger Tumorerkrankung (ausgenommen HCC) und Patienten mit HCC-Leiden ohne Leberzirrhose (N = 9).

Die Erfordernisse der Patienten im Rahmen der Teilnahme waren:

- Dokumentation der Patientenerklärung der freiwilligen Teilnahme
- Beantwortung eines Fragebogens
- Blutentnahme (2 x 7,5 ml Vollblut) aus einer Armvene
- Die Bereitschaft, die im Rahmen der hepatologischen Routinediagnostik erhobenen Daten (Alter, klinische Diagnose, Laborwerte, Sonographiebefunde, Histologie, Daten zur Medikamenteneinnahme u.a.), der wissenschaftlichen Auswertung zur Verfügung zu stellen

Die Betrachtungen im Ergebnisteil des Fragebogens und der Hormonauswertung wurden in jedem Schritt auf die Unterschiede zwischen den Ätiologien und den Zirrhosegraden untersucht.

<b>Kriterien</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>
Bilirubin(mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin(g/l)	>35	30-35	<30
Aszites	nein	sonogr.	klinisch
Hepatische Enzephalopathie	nein	Stadium1-2	Stadium3-4
Ernährungszustand	gut	mäßig	schlecht
Oder Quick (%)	>70	70-40	<40

Stadium A, günstige Prognose (5-6 Punkte)  
 Stadium B, mittlere Prognose (6-9 Punkte)  
 Stadium C, schlechte Prognose (10-15 Punkte)

**Tabelle 1:** Leberzirrhose-Stadieneinteilung (aus TIM)<sup>67</sup>

Durch die in der Routinediagnostik erhobenen Befunde konnte der Zustand der Leber (N = 45 Patienten) durch eine Leberbiopsie belegt werden. Bei Bestätigung einer Leberzirrhose wurde durch Einbeziehung der in Tabelle 1 genannten Faktoren das Childstadium nach der Child-Pugh-Klassifikation bestimmt.

### 3.2 Fragebogendarstellung

Es wurde ein gemeinsamer Fragebogen für Patienten mit Lebererkrankung ohne Leberzirrhose (57 Patienten) und mit Leberzirrhose (105 Patienten) entworfen. Der Fragebogen enthielt einerseits Konstrukte nach psychischem und sexuellem Wohlbefinden, andererseits wurden Informationen über den Medikamenten-, Alkohol- und Nikotinkonsum erfragt.

In dem Fragebogen wurde der Patient aufgefordert, eine Selbsteinschätzung gemäß des körperlichen, des mentalen, des emotionalen und des sexuellen Wohlbefindens abzugeben.

Auf Seite eins wurde anhand einer visuellen Analogskala auf einer Linie von 0-100 das Wohlbefinden in der zurückliegenden Woche abfragt.

Als Beispiel:

gering stark ausgeprägt

Konzentration 0-----x-----100

Dieses Kreuz entspricht in etwa der Selbsteinschätzung: „Meine Konzentrationsfähigkeit war zur Vorwoche der Befragung ziemlich gut.“

Auf der zweiten und dritten Seite des Fragebogens wurden erneut Fragen zur Veränderung des Wohlbefindens gestellt. Als Beispiel:

Hat die körperliche Leistungsfähigkeit im Vergleich zu früher (Phase der Gesundheit) abgenommen?

Nein

Ja

Wenn Ja, in welchem Ausmaß ?

leicht abgenommen (nicht mehr als 50%)   
stark abgenommen (mehr als 50%)   
nicht mehr vorhanden

Auf den Folgeseiten wurden Fragen zur regelmäßigen Medikamenteneinnahme und zum regelmäßigen Alkohol- und Nikotinkonsum gestellt.

Auf der letzten Seite wurden Informationen hinsichtlich möglicher Körperveränderungen, Gynäkomastie, Brustschmerz, Verteilung von Muskel-, Fett- und Wasseranteil und Körperbehaarung erbeten.

Der Fragebogen befindet sich im Anhang dieser Arbeit (vgl. S.57 ff).

### **3.3 Hormonmessung**

Allen 162 Patienten wurde im Rahmen des Besuches in der Leber- bzw. Tranplantationsambulanz oder während eines stationären Aufenthaltes in der Medizinischen Hochschule Hannover Blut in 2 x 7,5 ml Serum-Monovetten® abgenommen.

Die Blutentnahme fand zwischen acht und elf Uhr statt, um die Variabilität durch die zirkadiane Schwankung der Testosteronkonzentration (mit dem Maximum am Morgen) im Serum gering zu halten.

Nach Ablauf der für das Serum erforderlichen Gerinnungszeit von zehn Minuten wurden die Proben im endokrinologischen Labor bei 5° C gekühlt und bei 2000 g über fünf Minuten zentrifugiert.

Anschließend wurde das gewonnene Serum in bis zu vier verschließbare 2,5 ml Röhrchen dekantiert. Nach Patientenzuordnung wurde das Serum bei -30° C in einem Gefrierschrank im Endokrinologischen Labor eingefroren.

Die Bestimmung der Konzentrationen von Gesamttestosteron (T) in nmol/l, bioverfügbarem Testosteron (BAT) in nmol/l und sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) in nmol/l der Patienten erfolgte im November 2002.

### **3.4 Datenerfassung, Datenverarbeitung, statistische Auswertung**

Die primäre Datenerfassung erfolgte auf studienspezifischen Dokumentationsbögen, die Datenverarbeitung sowie die statistische Auswertung auf IBM-kompatiblen Computern mit dem Programm Microsoft

Excel® und SPSS® 10 für Windows 98® und SPSS® 11,5 und 12 für Windows XP®.

### **3.4.1 Korrelationsanalysen**

Um den Zusammenhang zwischen zwei verteilten Variablen zu ermitteln, wurde die bivariable Spearman-Rangfolgen-Korrelations-Analyse angewendet, anhand derer der Korrelationskoeffizient nach Spearman  $r$  und das Signifikanzniveau  $p$  ( $p < 0,001$ =hoch signifikant;  $p < 0,05$ =signifikant; nicht signifikant=n.s.) bestimmt worden ist.

### **3.4.2 Statistische Tests**

Der Zusammenhang zwischen zwei diskreten oder qualitativen Faktoren wurde mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft.

Sollten zwei Gruppen bezüglich quantitativer, überwiegend nichtparametrischer Variablen verglichen werden, so kam der Mann-Whitney-U-Test (kurz: U-Test) zur Anwendung. Sollten drei Gruppen in dieser Weise verglichen werden, wurde der Kruskal-Wallis-Test als nichtparametrisches Testverfahren eingesetzt.

Sollten im Rahmen der univariaten ANOVA mit mehr als zweistufigen Faktoren Unterschiede zwischen mehreren Paaren von Gruppen getestet werden, so wurden multiple Vergleiche nach Tukey („post-hoc analysis“) durchgeführt. Auch dieses Verfahren setzt eine normal verteilte Zielgröße voraus und erforderte deswegen eine vorherige Logarithmierung.

### **3.4.3 Grafische Darstellung**

Auch zur grafischen Darstellung ist das Programm SPSS® 10 für Windows 98® und SPSS® 11,5 und 12 für Windows XP® auf einem IBM-kompatiblen Computer eingesetzt worden. Zur Anwendung kamen Darstellungsweisen als Balkendiagramme, Liniendiagramme oder Boxplots. In den Balkendiagrammen entsprach jeder einzelne Balken 100%. Die Aufteilung der einzelnen Balken wurde farbig markiert und gekennzeichnet. Bei den Liniendiagrammen wurde der Mittelwert an gekennzeichnete dargestellt,

von dem in gleichen Abständen die Standardabweichung als sogenannte Antennen ausgingen.

Bei den Boxplots repräsentiert die gestrichelte Mittellinie den Median, und der Kasten markiert das 25%- bis 75%- Quantil-Intervall. Als „Ausreißer“ wurde ein Wert definiert, wenn er mehr als 1,5 Boxenlängen abwich, d.h. mehr als 1,5 Längen außerhalb des 25%- oder 75%-Quantils lag. „Ausreißer“ wurden einzeln durch Punkte bzw. Kreuze markiert. Der kleinste bzw. größte Wert, der noch keinen Ausreißer gemäß Definition darstellte, bildete den Abschlussbalken nach unten bzw. oben und wurde mit dem Boxplotkasten durch eine Linie verbunden (sog. Antennen).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patienten und Hormone

Insgesamt wurden in dieser Studie 162 Männer untersucht. Darunter waren 105 Patienten mit Leberzirrhose (Z), die entsprechend der Krankheitsätiologie drei verschiedenen Gruppen zugeordnet waren: Alkohol-toxisch, chronisch-viral und nicht-alkoholisch / nicht-viral (kryptogen, autoimmun oder biliäres Geschehen). Dabei zeigte sich folgende prozentuale Verteilung: alkoholisch (41,9%), viral (34,6%) und nicht-alkoholisch / nicht-viral (23,5%). Die Altersverteilung und der BMI waren in allen drei Gruppen ähnlich (vgl. Tab. 10 im Anhang). Nach Zuordnung der Patienten mit Leberzirrhose in Stadien der Child-Klassifikation nach Pugh in A-C war eine entsprechende Verteilung insgesamt erkennbar. Die Gruppe mit ethyltoxischer Krankheitsgenese verteilte sich folgendermaßen auf die Stadien: A=25%; B=40%; C=35%. Bei den anderen zwei Gruppen war die Aufteilung deutlicher: Während die Patienten mit viral-induzierter Leberzirrhose zu 49% ein Child-Stadium A hatten, waren die Patienten mit nicht-alkoholischer / nicht-viraler Genese mit 60% im Wesentlichen dem Child-Stadium B zuzuordnen. Das Alter und der BMI der Leberzirrhotiker lagen nah beieinander. Die Nonzirrhotiker (NZ), 57 Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung ohne Leberzirrhose (histologisch gesichert), dienten als Kontrollgruppe. 75% der Patienten litten unter einer chronisch-viralen Hepatitis. Das Durchschnittsalter lag zehn Jahre unter dem der Zirrhotiker (vgl. Tab. 2). Ferner wurden die Hormonspiegel der Studienteilnehmer in Tabelle 3-5 mit Werten eines gesunden Kollektivs verglichen.

Child-Pugh Stadium	Child A	Child B	Child C	= / Ø	Nonzirrhotiker
<b>Anzahl (n)</b>	33	43	24	105	57
<b>Alter in Jahren</b>	50,7 ± 1,9	48,4 ± 1,7	51 ± 1,4	50 ± 1	40,2 ± 1,4
Alkoholische Genese	<b>25%</b>	<b>40%</b>	<b>35%</b>	<b>100%</b>	<b>6%</b>
Virale Genese	<b>49%</b>	<b>38%</b>	<b>13%</b>	<b>100%</b>	<b>75%</b>
nicht-alkoholischer / nicht-viraler Genese	<b>20%</b>	<b>60%</b>	<b>20%</b>	<b>100%</b>	<b>19%</b>
					100%
<b>BMI</b>	25 ± 0,7	25,1 ± 1,0	25,8 ± 0,6	25,3 ± 0,8	26,2 ± 0,8

**Tabelle 2:** Verteilung der Patienten in die Child-Klassifikation nach Pugh

Betrachtet man die Hormonspiegel entsprechend dem zunehmenden Alter, zeigte sich erniedrigte Serumspiegel der T- und BAT-Werte sowohl bei den Leberzirrhotikern als auch bei den Nonzirrhotikern. Die SHBG-Werte zeigten insgesamt im Altersanstieg eine Zunahme (vgl. Tab. 3). Bei den Leberzirrhotikern im Vergleich zu gesunden altersentsprechenden Kontrollgruppen wurden die Unterschiede für T, BAT und SHBG in allen drei Altersgruppen signifikant. Bei den Nonzirrhotikern war bei den erniedrigten T- und BAT-Serumspiegel ein signifikanter Unterschied gegenüber der gesunden mittleren Altersgruppe (35-49 Jahre) und bei den erhöhten SHBG-Serumspiegel gegenüber der gesunden ältesten Altersgruppe (50-65 Jahre) zu messen. Die Abweichungen vom Normalbereich erschienen in der mittleren Altersgruppe (35-49 Jahre) prozentual gegenüber der gesunden Kontrollgruppe am Stärksten. Der physiologisch altersabhängige Abfall im Alter von 35-60 Jahren bei T von  $18,8 \pm 4,9$  nmol/l auf  $15,7 \pm 4,5$  nmol/l und bei BAT von  $7,3 \pm 2,7$  nmol/l auf  $5,0 \pm 1,8$  nmol/l bei gesunden Männern ist bei Patienten mit Lebererkrankung nicht aufzuzeigen. Bei ihnen blieben die Werte für T und BAT weiter niedrig, fielen aber nicht weiter ab. Prozentual ist die Erniedrigung des bioverfügbaren Testosterons stärker als die des Gesamttestosterons bei den Erkrankten.

Alter in Jahren	Anzahl NZ/Z	T (nmol/l)		BAT (nmol/l)		SHBG (nmol/l)	
		NZ	Z	NZ	Z	NZ	Z
Kontrolle		21,9 ± 5,7		9,4 ± 3,4		45,7 ± 17,8	
20-34	8/7	17,9 ± 2,9	17,1 ± 2,5*	7,6 ± 2,8	4,6 ± 1,2*	56,5 ± 18,6	85,5 ± 15,2*
Kontrolle		18,8 ± 4,9		7,3 ± 2,7		49,9 ± 19,6	
35-49	26/32	13,5 ± 0,7**	8,1 ± 0,9**	5,1 ± 0,6*	1,5 ± 0,2**	59,5 ± 6,9	103,7 ± 10**
Kontrolle		15,7 ± 4,5		5,0 ± 1,8		63,9 ± 20,4	
50-65	39/85	14,0 ± 1,6	8,6 ± 0,8**	3,7 ± 1,0	1,7 ± 0,3**	93,5 ± 21,9*	100,5 ± 7,2**

Kontrolle: gesunde Männer in unterschiedlichen Altersgruppen<sup>49</sup>

**Tabelle 3:** Hormonelle Veränderungen in verschiedenen Altersgruppen der Nonzirrhotiker (NZ) und Zirrhotiker (Z) gegenüber gesunden gleichaltrigen Kontrollgruppen (Mittelwert ± SEM; \* p<0,05; \*\* p<0,001)

#### 4.1.1 Hormone und Ätiologie

Bei der genaueren Betrachtung der Hormonspiegel konnte gezeigt werden, dass bei dem kranken Patientenkollektiv mit Leberzirrhose unabhängig von der Ätiologie gegenüber der gesunden Kontrollgruppe zwischen 40 und 60 Jahren eine signifikante Erniedrigung der Gesamt- und der bioverfügbaren Testosteronspiegel zu finden war, während gleichzeitig der Serumspiegel des Bindungsproteins SHBG signifikant gegenüber der gesunden Kontrollgruppe anstieg. Der niedrigste durchschnittliche Gesamttestosteronwert mit  $6,9 \pm 0,8$  nmol/l \*\* (Kontrolle =  $17,4 \pm 4,5$  nmol/l) und der niedrigste BAT-Wert mit  $1,6 \pm 0,4$  nmol/l\*\* (Kontrolle =  $6,2 \pm 2,2$  nmol/l) wurde bei der Gruppe der ethyltoxischen Genese gemessen. Der höchste Wert für SHBG mit  $113,6 \pm 11,4$  nmol/l\*\* (Kontrolle =  $53,6 \pm 20,4$  nmol/l) konnte bei der nicht-alkoholischen / nicht-viralen (vornehmlich cholestatischen) Genese-Gruppe bestimmt werden. (vgl. Tab. 4).

Hormone	Kontrolle n	Ethyltoxisch (35)	Viral (30)	nicht-alkohol / nicht-viral (21)
<b>T (nmol/l)</b>	17,4 ± 4,5	6,9 ± 0,8**	11,8 ± 1,0**	9,3 ± 1,3**
<b>BAT (nmol/l)</b>	6,2 ± 2,2	1,6 ± 0,4**	2,3 ± 0,3**	1,7 ± 0,4**
<b>SHBG (nmol/l)</b>	53,6 ± 20,4	86,3 ± 6,7**	104,8 ± 10,4**	113,6 ± 11,4**

Kontrolle: gesunde Männer im Alter zwischen 40 und 60 Jahren <sup>49</sup>

**Tabelle 4:** Hormonspiegel bei Leberzirrhotikern- Genese im Vergleich zum gesunden Kollektiv (Mittelwert ± SEM; \* p<0,05; \*\* p<0,001)

#### 4.1.2 Hormone und Childstadien der Leberzirrhose

Bei der Betrachtung der Childstadien ergab sich im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe mit zunehmender Leberzirrhose eine signifikante Abnahme der Hormonspiegel beim Testosteron von  $10,1 \pm 0,8$ \*\* auf  $6,2 \pm 1,4$  nmol/l \*\* (Kontrolle =  $17,4 \pm 4,5$  nmol/l) und beim BAT von  $1,9 \pm 0,2$ \*\* auf  $1,7 \pm 0,7$  nmol/l\*\* (Kontrolle =  $6,2 \pm 2,2$  nmol/l). Beim SHBG kam es bis einschließlich Child-Stadium B ( $111,6 \pm 9,0$  nmol/l\*\*; Kontrolle =  $53,6 \pm 20,4$  nmol/l) zur Zunahme der Produktion, dann im Child-Stadium C zum Abfall bis auf  $78,4 \pm 9,9$  nmol/l\* (Kontrolle =  $53,6 \pm 20,4$  nmol/l). Bei den Patienten ohne

Zirrhose konnten ebenfalls niedrigere Hormonwerte gegenüber der gesunden Kontrollgruppe bestimmt werden (vgl. Tab. 5).

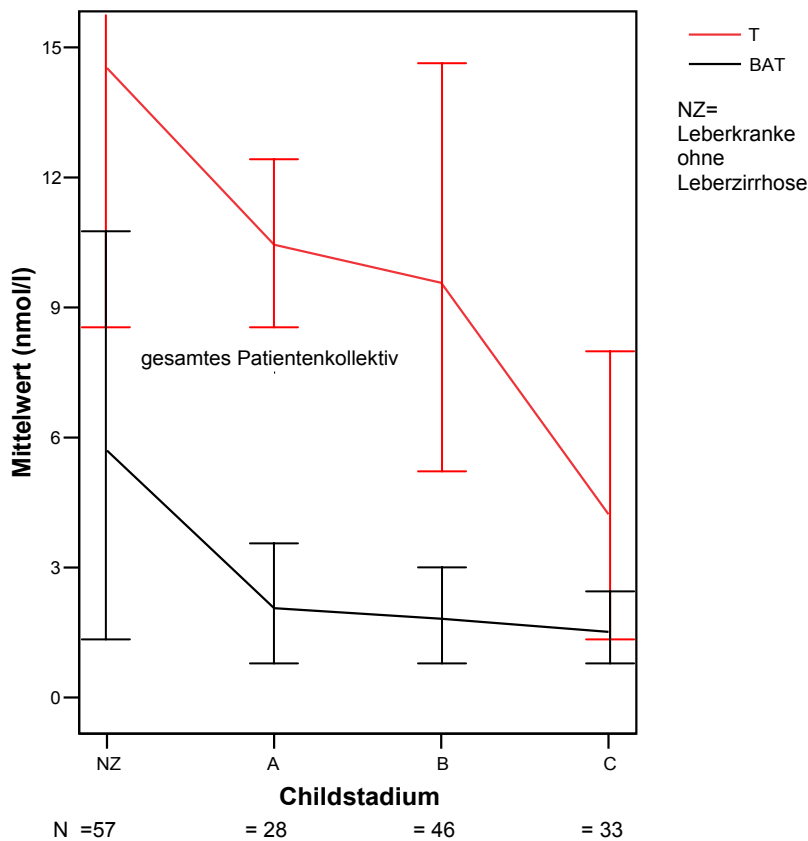
Zirrhosegrad	T (nmol/l)	BAT (nmol/l)	SHBG (nmol/l)
Kontrolle	18,3 ± 4,8	6,9 ± 2,5	51,8 ± 19,9
Nonzirrhotiker n = 40	14,4 ± 0,8**	5,3 ± 0,7**	65,6 ± 6,8**
Child A n = 31	10,1 ± 0,8**	1,9 ± 0,2**	102,4 ± 10**
Child B n = 38	9,8 ± 1,0**	1,9 ± 0,3**	111,6 ± 9,0**
Child C n = 24	6,2 ± 1,4**	1,7 ± 0,7**	78,4 ± 9,9*

Kontrolle: gesunde Männer im Alter zwischen 30 und 60 Jahren <sup>49</sup>

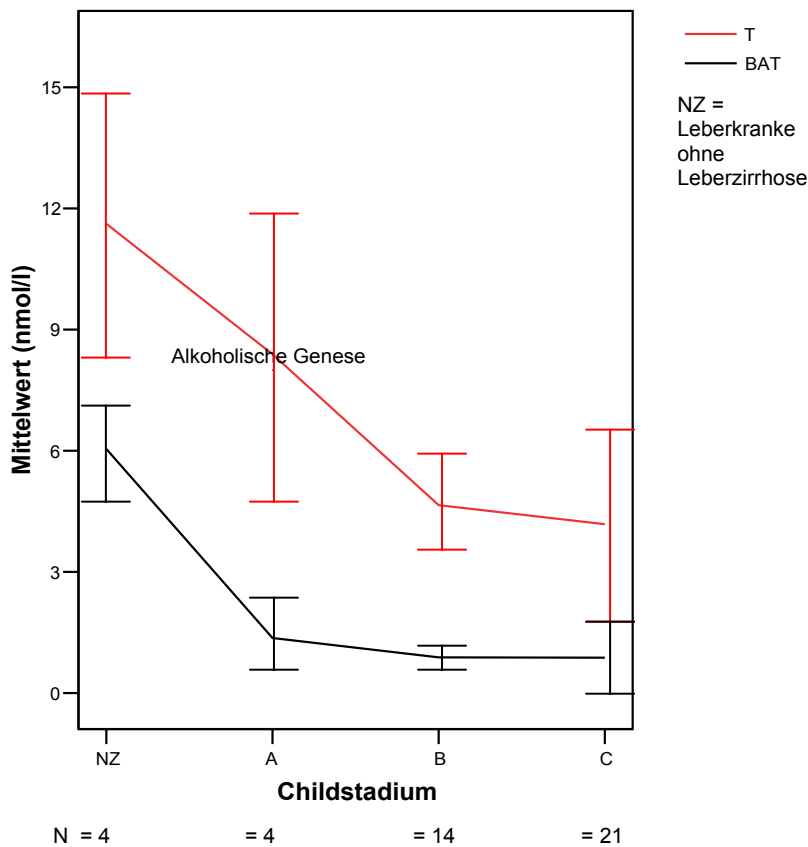
**Tabelle 5:** Die Veränderung der Hormonparameter mit zunehmendem Child-Pugh-Stadium signifikant gegenüber dem gesunden Kollektiv (Mittelwert ± SEM; \* p<0,05; \*\* p<0,001)

#### 4.1.3 Hormone bei Childzunahme – ätiologisch aufgeteilt

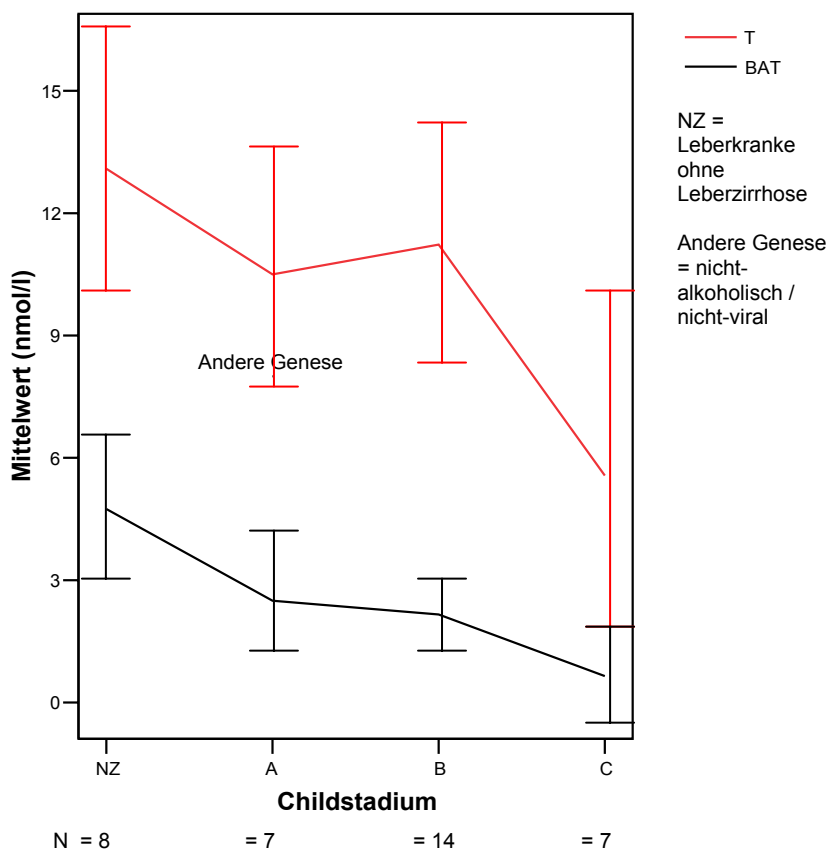
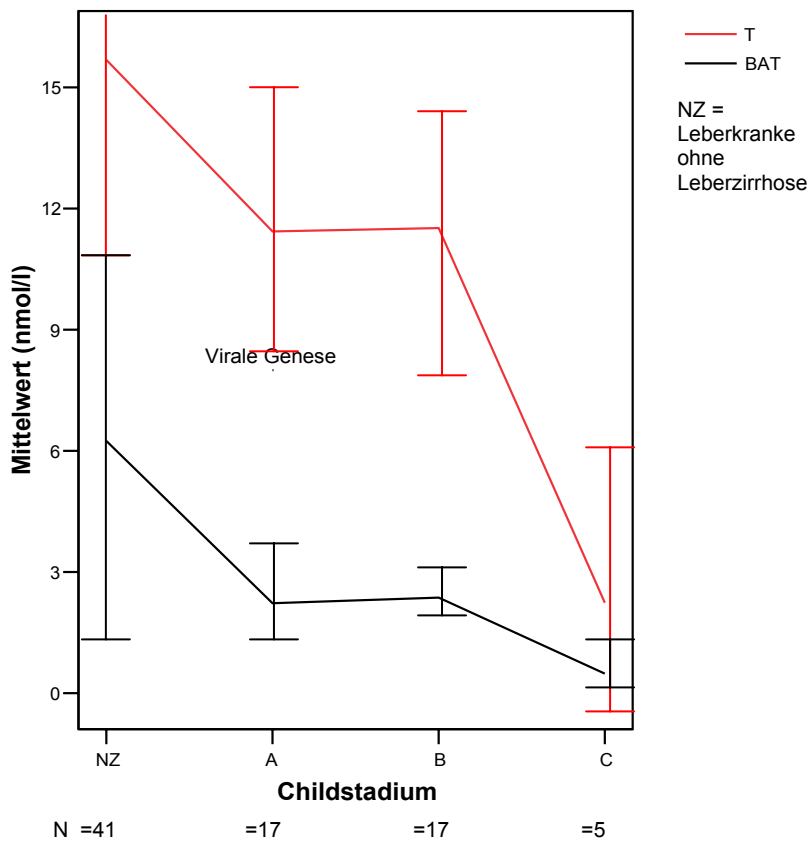
Bei der Darstellung aller Patienten im Bezug zur Veränderung der Hormone war ein deutlicher Abfall von Testosteron und BAT mit Fortschreiten der Lebererkrankung zu erkennen (vgl. Abb. 4). Nach detaillierter ätiologischer Aufteilung der Krankheitsstadien (Präzirrhose und Child-Pugh-Stadien der Zirrhose) zeigte sich, dass bei Männern mit alkoholischer Leberzirrhose gegenüber den anderen Genesegruppen sowohl die Gesamt- als auch die bioverfügbaren Testosteronserumspiegel bereits in einem früheren Erkrankungsstadium erniedrigt waren. Im Stadium C nach Child-Pugh lagen die mittleren Konzentrationen insbesondere des bioverfügbaren Testosterons hingegen für alle Gruppen auf einem vergleichbar erniedrigten Level (vgl. Abb. 5).



**Abbildung 4:** Übersicht der Mittelwerte  $\pm$  SD von Testosteron und BAT in nmol/l bei allen Studienteilnehmern



**Abbildung 5a):** Übersicht der Mittelwerte  $\pm$  SD von Testosteron und BAT in nmol/l bei ethyloxischer Genese



**Abbildung 5b),c):** Übersicht der Mittelwerte  $\pm$  SD von Testosteron und BAT in nmol/l bei b) viraler und bei c) nicht-alkoholisch / nicht-viraler Genese

#### 4.1.4 Biochemische Korrelation

Bei der genaueren Betrachtung der im Rahmen der hepatologischen Routinediagnostik erhobenen Laborwerte konnten aufschlussreiche Ergebnisse in Bezug auf Syntheseleistung, Cholestase, Entzündung und Zellschädigung der Leber gewonnen werden. Der Abfall der Syntheseparameter Albumin, Quick und Cholinesterase (CHE) korrelierte signifikant mit T und BAT ( $p < 0,001$ ). Das SHBG korrelierte umgekehrt proportional mit dem Abfall des Albumins ( $r = -0,218$ ;  $p = 0,015$ ). Der Anstieg des Cholestaseparameters Bilirubin korrelierte umgekehrt proportional mit T ( $r = -0,435$ ;  $p < 0,001$ ) und BAT ( $r = -0,504$ ;  $p < 0,001$ ) und proportional mit SHBG ( $r = 0,191$ ;  $p = 0,041$ ). Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), ein sensitiver Enzymmarker für frühe hepatische Zellschädigung<sup>73</sup>, zeigte sich nicht mit den Hormonspiegeln und dem Bindungsprotein korrelierend. Für die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) ergab sich eine Korrelation zu T ( $r = 0,279$ ;  $p < 0,001$ ) und BAT ( $r = 0,354$ ;  $p < 0,001$ ), aber nicht zum SHBG (vgl. Tab. 6).

	T		BAT		SHBG	
	r	p	r	p	r	p
<b>Indirekte Syntheseindikatoren</b>						
Albumin	0,359	< 0,001	0,587	< 0,001	-0,218	0,015
Quick	0,321	< 0,001	0,362	< 0,001	-0,096	n.s.
CHE	0,553	< 0,001	0,547	< 0,001	-0,043	n.s.
<b>Cholestaseindikator</b>						
Bilirubin	-0,435	< 0,001	-0,504	< 0,001	0,191	0,041
<b>Enzymmarker für Zellnekrose</b>						
GPT	0,279	< 0,001	0,354	< 0,001	-0,138	n.s.
GOT	-0,098	n.s.	-0,101	n.s.	0,128	n.s.

**Tabelle 6:** Signifikante Korrelationen (Spearman) zwischen T/ BAT/SHBG und anderen Variablen bei Leberzirrhotikern und Nonzirrhotikern (n.s.=nicht signifikant)

## **4.2 Fragebogen**

Das Hauptgewicht der anamnestischen Erhebung galt der Erfassung des allgemeinen und sexuellen Wohlbefindens. Die Lebensqualität wurde in dem Fragebogen auf zwei verschiedene Arten (visuelle Analogskala und likert scale type) abgefragt. Als Einflussgrößen interessierten besonders die Krankheitsätiologie und das klinische Child-Pugh-Stadium. Der Mittelwert des „Wohlbefindens in der letzten Woche“ der beantworteten Fragen entsprach der mittleren Befindlichkeit.

### **4.2.1 Ätiologie und Lebensqualität**

Visuelle Analogskala (VAS)

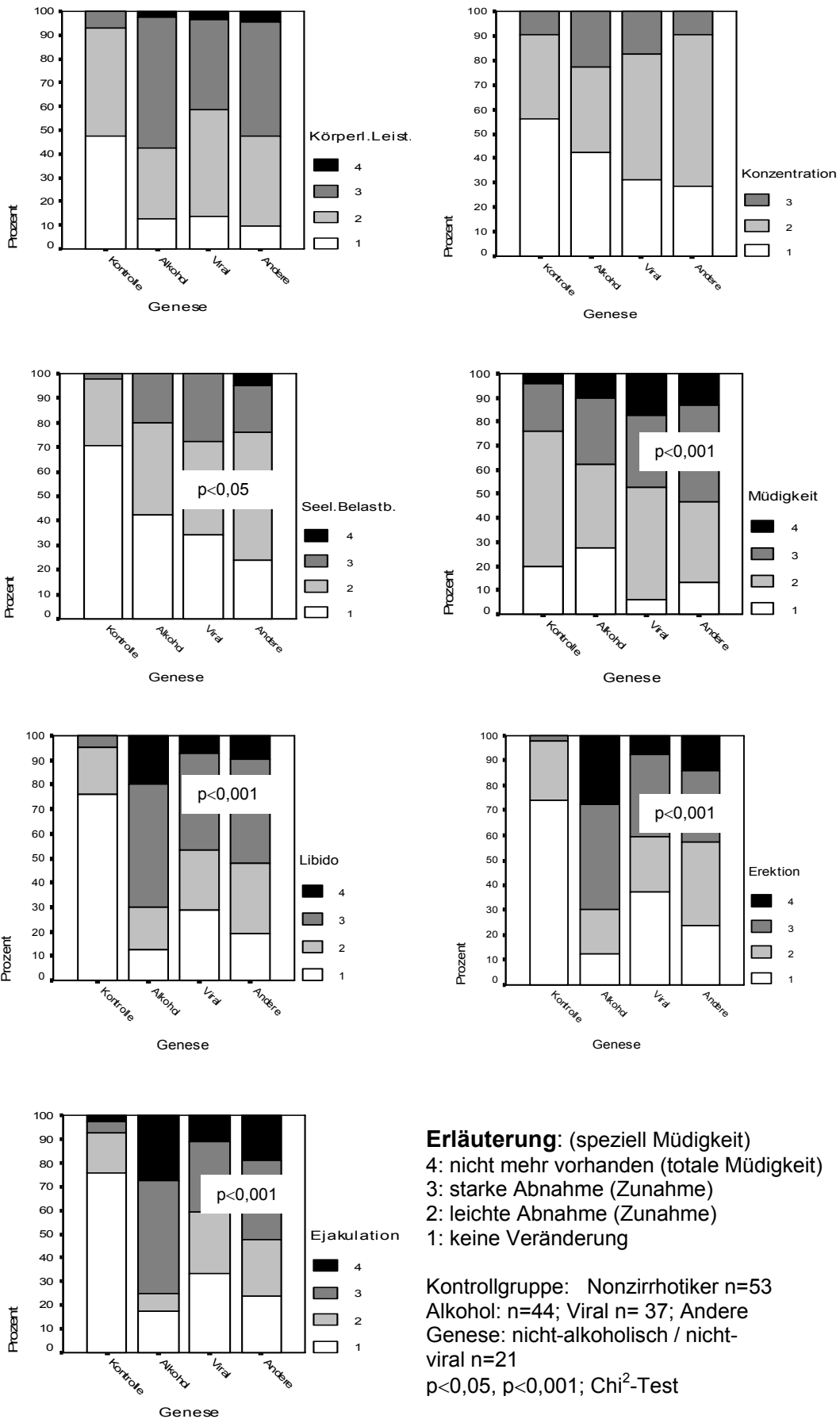
Die Patienten wurden mit Hilfe standardisierter Fragen nach verschiedenen Lebensqualitäts-Domänen befragt. Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse konnte bei Zirrhotikern gegenüber Nonzirrhotikern bei der Beeinträchtigung des Gesundheitszustands im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden ( $p=0,002$ , U-Test), bei der sexuellen Erregbarkeit ( $p=0,009$ , U-Test)) und das sexuelle Interesse in der letzten Woche ( $p<0,001$ , U-Test)) signifikant eine deutlichere Einschränkung gezeigt werden. Klassifiziert man die Zirrhotiker nach den Genesegruppen war sowohl von der alkoholtoxischen ( $p=0,012$ ) als auch von der nicht alk. / nicht viralen Gruppe ( $p=0,009$ ) signifikante unterschiedliche Einbußen gegenüber der viralen Gruppe im sexuelle Interesse in der letzten Woche zu erkennen. Eine gesunde altersentsprechende Kontrollgruppe stand für die Befragung nicht zur Verfügung (vgl. Tab. 7).

n	Non-zirrhotiker (NZ) (40)	Zirrhotiker (Z) (84)	Alkoholtoxisch (38)	Viral (26)	Nicht-alk. / nicht-viral (20)	NZ/Z U-Test p
<b>Soziales Wohlbefinden</b>						
Kontaktfreude	76,6 ± 15,6	65,9 ± 4,3	70,0 ± 4,3	62,5 ± 5,1	62,6 ± 5,1	n.s.
Unternehmungsbereitschaft	58,6 ± 3,9	48,3 ± 4,9	46,6 ± 4,7	44,8 ± 5,8	58,2 ± 6,8	n.s.
Selbstsicherheit	65,7 ± 3,6	62,2 ± 4,2	65,7 ± 4,3	59,8 ± 5,2	60,5 ± 5,8	n.s.
<b>Körperliches und mentales Wohlbefinden</b>						
Konzentration	62,2 ± 3,3	58,5 ± 3,0	61,1 ± 3,8	52,1 ± 4,5	63,5 ± 4,3	n.s.
Müdigkeit	47,1 ± 4,3	51,2 ± 5,7	46,8 ± 5,6	57,3 ± 5,9	49,2 ± 5,7	n.s.
Benommenheit	31,0 ± 4,0	32,9 ± 5,4	35,7 ± 5,7	26,1 ± 5,1	33,5 ± 6,3	n.s.
Beeintr. des Gesundheitszustandes im Vgl. zu gleichaltr. Gesunden	41,7 ± 4,6	60,3 ± 5,2	64,2 ± 4,0	58,3 ± 6,5	55,8 ± 6,6	0,002
<b>Positives emotionales Wohlbefinden</b>						
gute Stimmung	59,2 ± 4	54,1 ± 5,8	55,3 ± 5,4	53,2 ± 3,9	55,2 ± 7,4	n.s.
Lustigkeit	60,3 ± 3,7	72,4 ± 13,3	63,9 ± 5,1	91,5 ± 32	62,3 ± 4,8	n.s.
<b>Negatives emotionales Wohlbefinden</b>						
Ängstlichkeit	23,4 ± 4,1	21,3 ± 4,6	15,3 ± 4,5	27,2 ± 4,7	23,6 ± 7,5	n.s.
Aggressivität	29,3 ± 4,1	24,2 ± 4,5	21,3 ± 4,3	26,4 ± 4,3	24,9 ± 5,8	n.s.
Deprimiertheit	27,4 ± 3,6	36,1 ± 3,3	34,7 ± 5,4	38,8 ± 4,9	32,2 ± 8,1	n.s.
<b>Sexuelles Wohlbefinden</b>						
Sexuelle Erregbarkeit	47,7 ± 4,1	32,1 ± 5,4	30,8 ± 5,1	27,7 ± 5,4	43,5 ± 7,5	0,009
Sexuelles Interesse in der letzten Woche	55,2 ± 4,2	26,8 ± 4,1	19,9 ± 5,1	42,9 ± 4,7	18,9 ± 4,1	0,000

**Tabelle 7:** Wohlbefinden der letzten Woche aller Patienten in Betrachtung der Ätiologie (MW ± SEM; n.s.=nicht signifikant)

Likert scale type (LST)

Bei der Betrachtung von deskriptiven Fragepunkten bezüglich der allgemeinen und sexuellen Befindlichkeit im Vergleich zur Phase der Gesundheit gegenüber den einzelnen Ätiologien zeigten sich signifikante Unterschiede im Bereich der Zunahme der seelischen Belastbarkeit ( $p=0,048$ , Chi<sup>2</sup>-Test), der Müdigkeit ( $p<0,001$ , Chi<sup>2</sup>-Test) und in der sexuellen Domäne, wie „Libido“ ( $p<0,001$ , Chi<sup>2</sup>-Test), „Erektion“ ( $p<0,001$ , Chi<sup>2</sup>-Test) und „Ejakulation“ ( $p<0,001$ , Chi<sup>2</sup>-Test). Die Items der sexuellen Domäne zeigten dabei die größte Beeinträchtigung bei Patienten mit alkoholischer Genese. Die Müdigkeit war graphisch am stärksten bei der viralen Genese ausgeprägt (vgl. Abb. 6).



**Abbildung 6:** Veränderung des Wohlbefindens bei unterschiedlicher Genese

#### 4.2.2 Child-Stadien und Lebensqualität

##### Visuelle Analogskala (VAS)

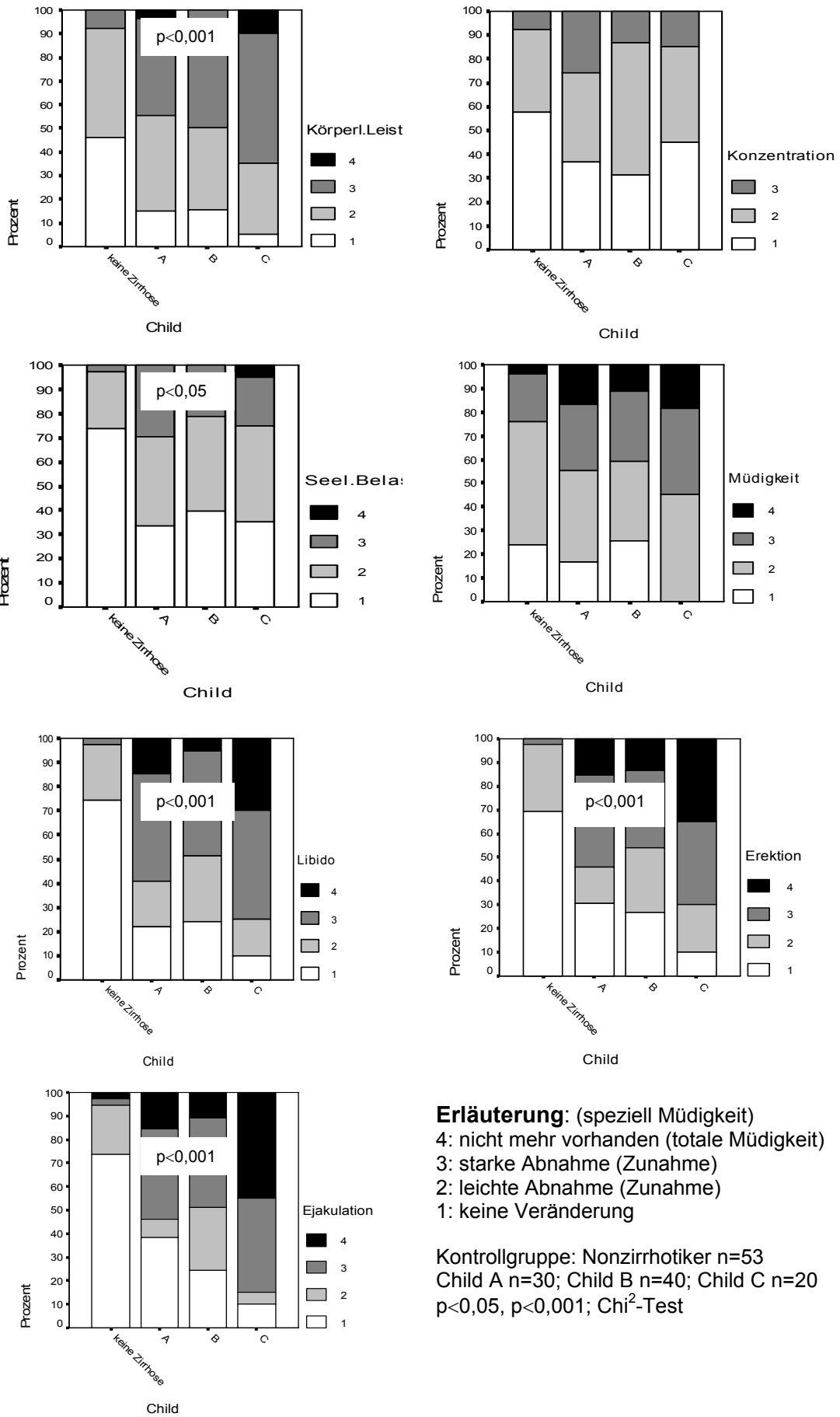
Bei der Unterteilung der Patienten nach dem Child-Pugh-Stadium zeigten sich im Vergleich der präzirrhotischen Kontrollgruppe mit den Zirrhotikern signifikante Unterschiede bei der Einschätzung der Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden (Child B  $p < 0,001$ , Child C  $p < 0,001$ ), bei der Müdigkeit (Child C  $p = 0,016$ ), bei der Deprimiertheit (Child C  $p < 0,001$ ), bei der sexuellen Erregbarkeit (Child C  $p = 0,006$ ) und bei dem sexuellen Interesse in der letzten Woche (Child A-C  $p < 0,001$ ). Unterschiede innerhalb des Zirrhosestadiums zwischen Child A und Child C erreichten Signifikanz bei der Einschätzung der Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden ( $p = 0,003$ ) und bei der Lustigkeit ( $p = 0,032$ ) (vgl. Tab. 8).

##### Likert scale type

Bei der Betrachtung des aktuellen Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Befragung konnten im Vergleich zur Phase der Gesundheit signifikante Unterschiede im Bereich der Zunahme der Beeinträchtigung im Bereich der körperlichen Leistungsfähigkeit ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ -Test), der seelischen Belastbarkeit ( $p = 0,045$ ,  $\chi^2$ -Test) und in der sexuellen Domäne, wie „Libido“ ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ -Test), „Erektion“ ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ -Test) und „Ejakulation“ ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ -Test) bestätigt werden. Die deutlichsten Einschränkungen in den oben genannten Items beschrieben die Patienten im Child-Stadium C. Statistisch nicht signifikant, aber graphisch zeigte sich bereits zunehmende Müdigkeit bei präzirrhotischer Lebererkrankung (vgl. Abb. 7).

n	Non-zirrhotiker NZ (40)	Zirrhotiker Z (81)	Child A (26)	Child B (36)	Child C (19)	NZ/Z U-Test p
<b>Soziales Wohlbefinden</b>						
Kontaktfreude	76,6 ± 15,6	65,9 ± 4,3	69,7 ± 5,0	68,4 ± 3,1	56,0 ± 5,7	n.s.
Unternehmungsbereitschaft	58,6 ± 3,9	48,3 ± 4,9	52,1 ± 5,7	48,2 ± 3,7	43,4 ± 6	n.s.
Selbstsicherheit	65,7 ± 3,6	62,2 ± 4,2	64,4 ± 4,9	62,7 ± 3	58,6 ± 5,5	n.s.
<b>Körperliches und mentales Wohlbefinden</b>						
Konzentration	62,2 ± 3,3	58,5 ± 3,0	56,5 ± 4,6	60,5 ± 3,7	57,3 ± 6,2	n.s.
Müdigkeit	47,1 ± 4,3	51,2 ± 5,7	46,4 ± 7,1	49 ± 4,7	62,1 ± 5,6	n.s.
Benommenheit	31,0 ± 4,0	32,9 ± 5,4	35,2 ± 6,1	25,7 ± 4,2	43,3 ± 6,7	n.s.
Beeintr. des Gesundheitszustandes im Vgl. zu gleichaltr. Gesunden	41,7 ± 4,6	60,3 ± 5,2	52,7 ± 5,9	61,3 ± 4,6	72,6 ± 5,3	0,002
<b>Positives emotionales Wohlbefinden</b>						
Gute Stimmung	59,2 ± 4	54,1 ± 5,8	55,8 ± 5,3	57,2 ± 5,8	46 ± 6,6	n.s.
Lustigkeit	60,3 ± 3,7	72,4 ± 13,3	97,1 ± 31	67,0 ± 4	48,7 ± 6,2	n.s.
<b>Negatives emotionales Wohlbefinden</b>						
Ängstlichkeit	23,4 ± 4,1	21,3 ± 4,6	25,7 ± 5,3	20,2 ± 4,2	17,4 ± 4,5	n.s.
Aggressivität	29,3 ± 4,1	24,2 ± 4,5	26,4 ± 4,7	24,3 ± 4,1	21,2 ± 5,2	n.s.
Deprimiertheit	27,4 ± 3,6	36,1 ± 3,3	35,1 ± 5,5	30,3 ± 4,2	48,6 ± 6,5	n.s.
<b>Sexuelles Wohlbefinden</b>						
Sexuelle Erregbarkeit	47,7 ± 4,1	32,1 ± 5,4	45,1 ± 6,0	37,1 ± 4,9	30,3 ± 5,6	0,009
Sexuelles Interesse in der letzten Woche	55,2 ± 4,2	26,8 ± 4,1	29,5 ± 4,9	21 ± 3,3	12,2 ± 4,7	0,000

**Tabelle 8:** Wohlbefinden der letzten Woche aller Patienten in Betrachtung der Child-Pugh-Klassifikation (MW ± SEM; n.s.=nicht signifikant)



**Erläuterung:** (speziell Müdigkeit)  
 4: nicht mehr vorhanden (totale Müdigkeit)  
 3: starke Abnahme (Zunahme)  
 2: leichte Abnahme (Zunahme)  
 1: keine Veränderung

Kontrollgruppe: Nonzirrhotiker n=53  
 Child A n=30; Child B n=40; Child C n=20  
 p<0,05, p<0,001; Chi<sup>2</sup>-Test

**Abbildung 7:** Veränderung des Wohlbefindens mit Anstieg des Zirrhosegrades

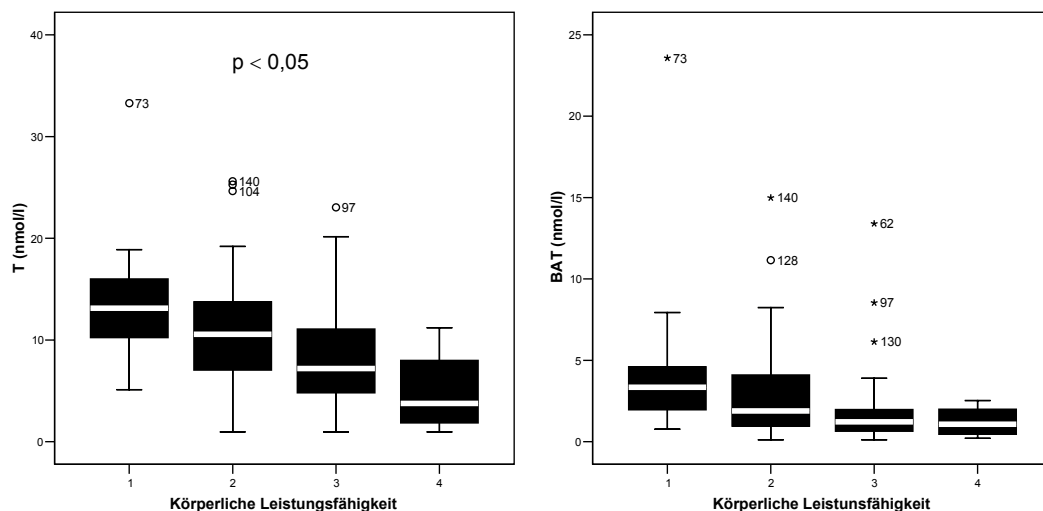
### 4.3 Hormone und Befindlichkeit

In den vorherigen Bereichen wurde bereits verdeutlicht, dass die Ätiologie, besonders die ethyltoxische, und das Fortschreiten der Leberzirrhose einen Einfluss auf das sexuelle Wohlbefinden haben. Auch die Hormonkonzentrationen von T, BAT und SHBG waren bei den Patienten mit ethyltoxischer Genese niedriger als bei den anderen Patienten. Nun soll der Zusammenhang von Wohlbefinden und Hormonkonzentration genauer betrachtet werden.

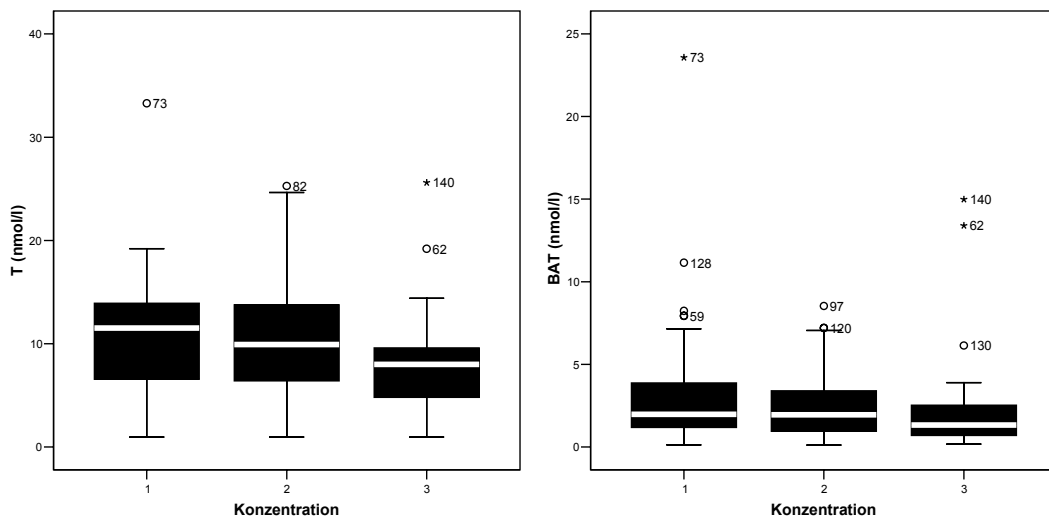
Bei der Frage nach „körperlicher Leistungsfähigkeit“ (vgl. Abb. 8) im Vergleich zur Phase der Gesundheit konnte mit abnehmenden Testosteronspiegeln eine signifikante Reduktion ( $p < 0,05$ ) gezeigt werden. Die Abnahme des BAT-Spiegels war statistisch nicht signifikant. Die Serum-Spiegel von T und BAT wiesen bei der Abnahme der „Konzentration“ (vgl. Abb. 9) und der Zunahme der „Müdigkeit“ (vgl. Abb. 10) keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.

**Erläuterung:** (speziell Müdigkeit)

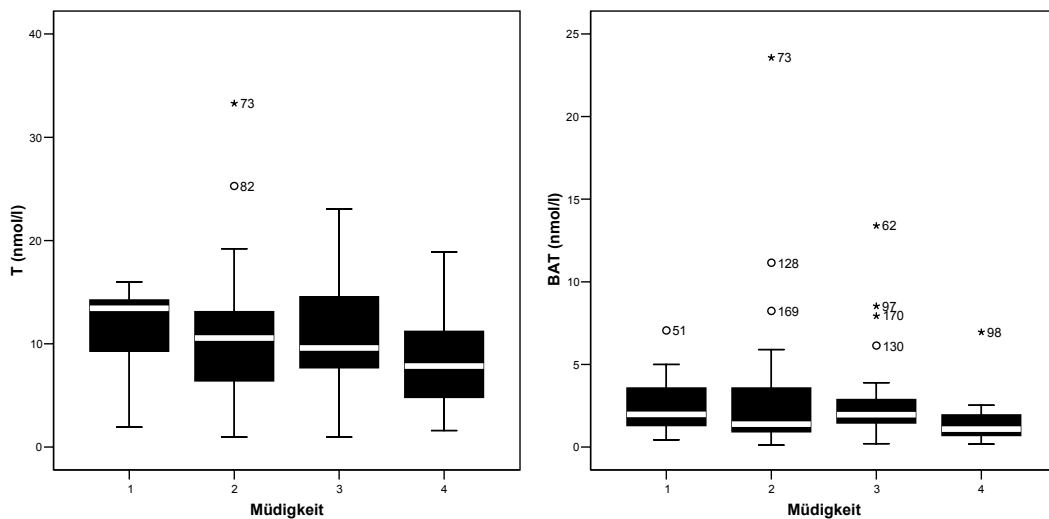
- 1: keine Veränderung
- 2: leicht reduziert Abnahme (Zunahme)
- 3: stark reduziert (Zunahme)
- 4: nur minimal vorhanden (total müde)



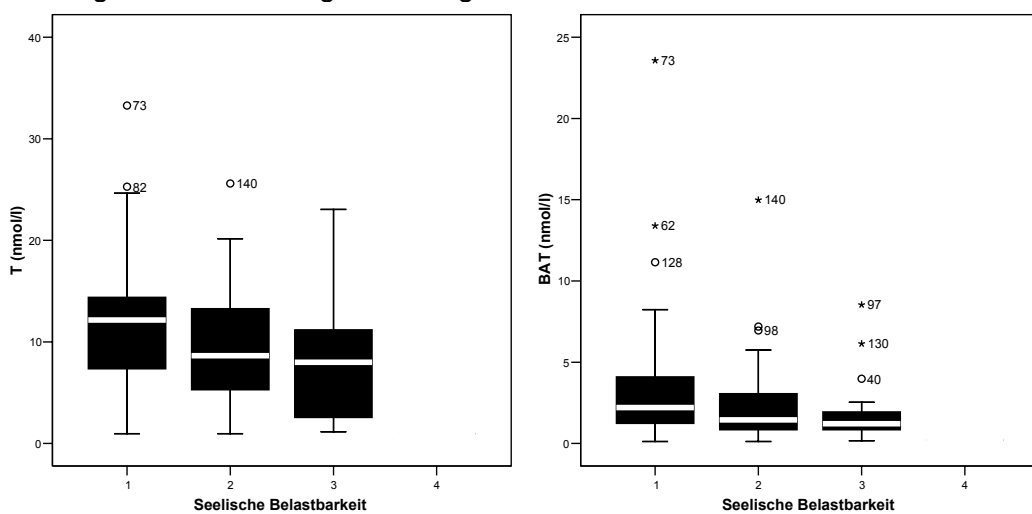
**Abbildung 8:** Logarithmierte T- und BAT-Konzentrationen in Boxplot-Darstellung in Bezug zur Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit



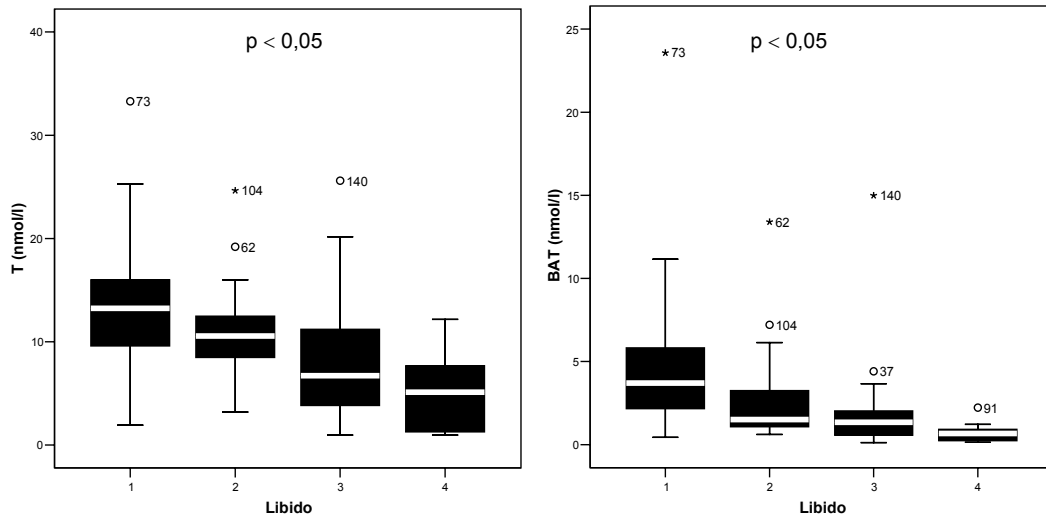
**Abbildung 9:** Logarithmierte T- und BAT-Konzentrationen in Boxplot-Darstellung in Bezug zur Veränderung der Konzentration



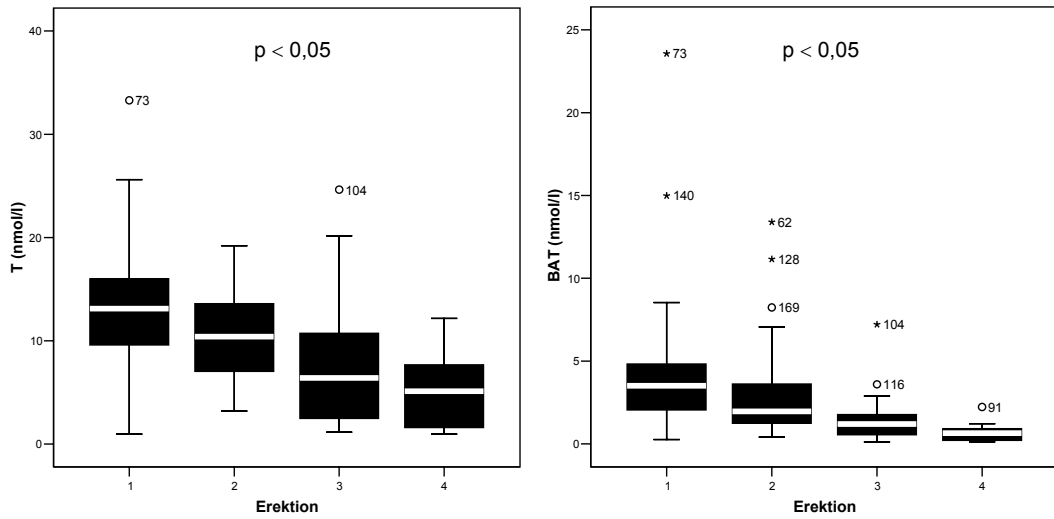
**Abbildung 10:** Logarithmierte T- und BAT-Konzentrationen in Boxplot-Darstellung in Bezug zur Veränderung der Müdigkeit



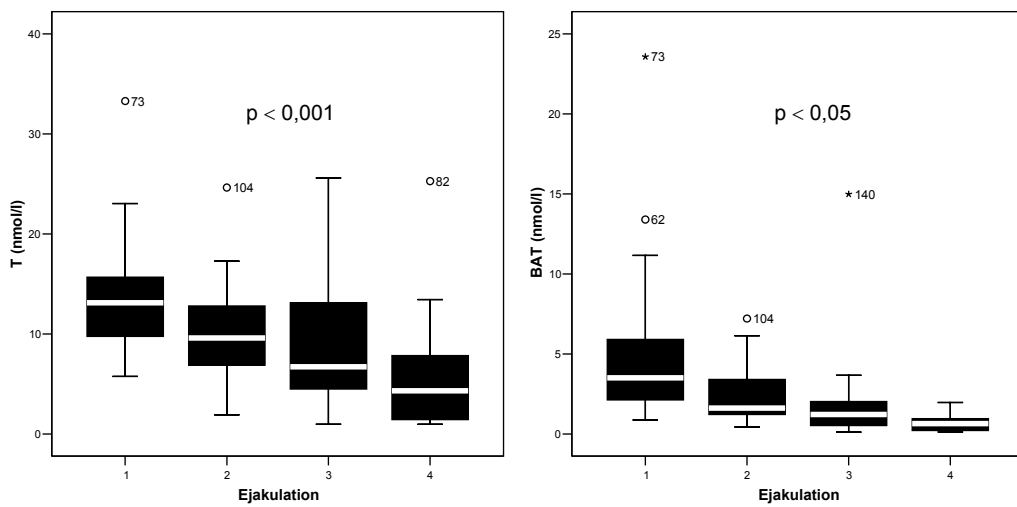
**Abbildung 11:** Logarithmierte T- und BAT-Konzentrationen in Boxplot-Darstellung in Bezug zur Veränderung der seelischen Belastbarkeit



**Abbildung 12:** Logarithmierte T- und BAT-Konzentrationen in Boxplot-Darstellung in Bezug zur Veränderung der Libido



**Abbildung 13:** Logarithmierte T- und BAT-Konzentrationen in Boxplot-Darstellung in Bezug zur Veränderung der Erektion



**Abbildung 14:** Logarithmierte T- und BAT-Konzentrationen in Boxplot-Darstellung in Bezug zur Veränderung der Ejakulation

Die abnehmende „seelische Belastbarkeit“ im Vergleich zur Phase der Gesundheit konnte mit gleichzeitig sinkenden Hormonwerten erklärt werden (vgl. Abb. 11).

Die angegebene Reduktion der „Libido“ (vgl. Abb. 12) war statistisch bei der Abnahme des T-Spiegels ( $p < 0,012$ ) und des BAT-Spiegels ( $p < 0,013$ ) signifikant. Auch die abnehmende „Erektionsfähigkeit“ (vgl. Abb. 13) im Vergleich zur Phase der Gesundheit konnte mit abfallenden T- ( $p < 0,012$ ) und BAT-Spiegeln ( $p < 0,012$ ) statistisch signifikant unterlegt werden.

Ebenso konnte auch der angegebenen Rückgang der „Ejakulation“ (vgl. Abb. 14) mit gleichzeitiger Abnahme des Testosteron- ( $p < 0,001$ ) und des BAT-Spiegels ( $p < 0,017$ ) signifikant bestätigt werden.

Hervorgehoben werden können hier somit der negative Einfluss durch die Abnahme von Testosteron und BAT auf das sexuelle Wohlbefinden und gleichzeitig auch auf die „körperliche Leistungsfähigkeit“ (vgl. Tab. 9).

Items	Testosteron	Bioverfügbares Testosteron
Körperliche Leistungsfähigkeit	0,049	n.s.
Konzentrationsfähigkeit	n.s.	n.s.
Seelische Belastbarkeit	n.s.	n.s.
Müdigkeit	n.s.	n.s.
Sexuelles Verlangen	0,012	0,013
Erektionsfähigkeit	0,012	0,012
Ejakulation	0,001	0,017

**Tabelle 9:** Signifikanz  $p$  der Unterschiede von T/ BAT und der Veränderungen der Befindlichkeiten bei Leberzirrhotikern und Präzirrhotikern (n.s.=nicht signifikant);

## 5 Diskussion

In dieser Studie wurde der mögliche Einfluss der Ätiologie der Lebererkrankung (ethyltoxisch, viral, nicht-alkoholisch / nicht-viral (kryptogen, autoimmun, biliär)) sowie des klinischen Schweregrades (Child-Pugh-Stadium) auf die Serumspiegel von T, BAT und SHBG untersucht. Ferner wurden mögliche Effekte auf das allgemeine und sexuelle Wohlbefinden herausgearbeitet. Im Folgenden werden die aus dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse diskutiert und mit denen in der Literatur vorliegenden verglichen.

### 5.1 Der mögliche Einfluss auf die Hormone

In der vorliegenden Arbeit konnte bei 162 Lebererkrankten erniedrigte T- und BAT-Spiegel in Abhängigkeit vom Schweregrad und der Ätiologie der Erkrankung gefunden werden. Dies galt nicht nur für Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, auch Patienten mit histologisch-gesicherter Hepatitis zeigten bereits verminderte Hormonspiegel gegenüber altersentsprechenden Gesunden. Es ist bekannt, dass eine manifeste Leberzirrhose, besonders alkoholischer Genese, zur Beeinträchtigung der gonadotropen Achse und damit der Testosteronspiegel führt<sup>2-6; 8-10; 13; 16-17; 20; 56; 59-60</sup>. Ergebnisse zu histologisch gesicherten Nonzirrhotikern liegen noch nicht ausreichend vor.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass mit dem Erkrankungsstadium die Gesamtspiegel des Testosterons und vor allem die des bioverfügbaren Testosterons abfielen, welches die Abnahme des sexuellen Wohlbefindens begründete. Für das Gesamttestosteron ist dies bereits beschrieben worden<sup>14-17; 52</sup>. Aufgrund des in den Child-Stadien A und B beobachteten Anstieges des Bindungsproteins SHBG konnte in den vorliegenden Untersuchungen gezeigt werden, dass die alleinige Messung des Gesamttestosterons Normalwerte vortäuschen kann. Die Ergebnisse der Arbeit unterstreichen daher die Wichtigkeit der zusätzlichen SHBG- und Albuminbestimmung zur korrekten Interpretation des Testosteronspiegels von Lebererkrankten. Der Einfluss der Ätiologie auf die Entstehung der Leberzirrhose war bislang nur gering untersucht. In einer früheren Arbeit

konnten keine hormonell-unterschiedlichen Spiegel zwischen Männern mit alkoholischer und viraler Leberzirrhose gefunden werden<sup>23</sup>. In dieser Arbeit konnte allerdings eine gegenüber der nicht-alkoholischen Genesegruppe frühzeitigere Verminderung der Testosteronspiegel bei Männern mit alkoholischer Genese gezeigt werden. Dies spricht für die frühe direkt-toxische Wirkung. Die frühen niedrigen Werte waren vergleichsweise bei der alkoholischen Leberzirrhose bereits in den Stadien A und B sichtbar. Ein Grund für den noch leicht maskierten Abfall des Testosterons im Child-Stadium A und B der Patienten mit viraler Leberzirrhose ist möglicherweise der mit der stärkeren Entzündungsaktivität der viralen Leberzirrhose einhergehende Anstieg des SHBG-Spiegels. Der frühzeitigere Abfall wurde bei dem Vergleich mit der bioverfügbaren Fraktion deutlich. Im Stadium C hingegen zeigten sich, unabhängig von der Ätiologie, entsprechend niedrige Werte. Für die virale Genese konnte dieses auch in anderen Studien bestätigt werden<sup>14-17</sup>.

Alkohol hat nicht nur toxische Effekte auf die Leber, sondern auch auf den Hoden und die gonadotrope Achse. Bei der Funktionsfähigkeit der Testis ist die Einbeziehung der hypothalamo-hypophysär-gonadalen Achse entscheidend. Es ist offensichtlich, dass eine systemische Erkrankung wie die vorliegende, die Achse in einer oder mehreren Stufen beeinflusst. Bei chronischem Stress ist die testikuläre Dysfunktion auf die primäre testikuläre Störung mit verminderten Testosteron und verminderter Samenproduktion und erhöhten Gonadotropinen zurückzuführen<sup>57</sup>. Diese scheinen bis zu einem gewissen Grad, unabhängig von der Leberschädigung zu sein. So konnte eine pathologisch veränderte Hodenhistologie bei Alkoholabhängigen auch ohne Vorliegen einer Zirrhose demonstriert werden<sup>65</sup>. Eine Erholung der Hormonwerte konnte bei abstinentem Verhalten über einen Zeitraum von drei Monaten beschrieben werden<sup>51</sup>.

Besonders die Stärke der Veränderung des SHBGs ist abhängig von der Ätiologie. Bei der nicht-alkoholischen / nicht-viralen Gruppe (cholestatisch, autoimmun und kryptogen) konnten die höchsten Werte der SHBG-Spiegel gemessen werden. Die Testosteron- und SHBG-Veränderungen zeigten, dass BAT entsprechend vermindert war. Das BAT reflektiert eher die

Wirkung des Testosterons auf Gewebeebene, als die Spiegel des Gesamttestosterons. Denn je höher das SHBG, desto niedriger ist die Konzentration des freien Testosterons<sup>5; 22</sup>. Bei den Alkoholikern und der nicht-alkoholischen / nicht-viralen Gruppe war der BAT-Spiegel ähnlich. Bei der Gruppe der alkoholabhängigen Patienten lagen die Spiegel des SHBGs sowie des Gesamttestosterons niedrig, während bei der nicht-alkoholischen / nicht-viralen Gruppe beide Werte höher waren. Die Gruppe der Patienten mit viraler Genese der Zirrhose hingegen hatte einen höheren Anteil am bioverfügbaren Testosteron, was durch die allgemein höheren Gesamttestosteronwerte erklärt werden kann. Außerdem wiesen die viralen Nonzirrhotiker noch grenzwertige Hormonwerte auf, während die Werte bei den Alkoholabhängigen bereits deutlich erniedrigt waren.

## **5.2 Wohlbefinden**

Der Zusammenhang der sinkenden Hormonwerte mit der Abnahme des subjektiven sexuellen, und in wenigen Ansätzen auch in dem allgemeinen Wohlbefinden, ist bislang noch wenig untersucht worden. Untersuchungen in Abhängigkeit vom Schweregrad und / oder der Ätiologie als auch unterschiedliche Domänen sind ebenfalls nur wenig erforscht. In dieser Studie wurden erstmalig systematisch Daten von Hormonwerten und Fragebogenscores zusammengeführt. In dem Fragebogen dieser Arbeit sind Fragen zu fünf bestimmten Befindlichkeitsdomänen gestellt worden. Besonders ausgeprägt erschien die Beeinträchtigung im Bereich der sexuellen Domäne. Diese Beeinträchtigung war im Einklang mit deutlich erniedrigten Spiegeln der Sexualhormone zu erklären. Es konnte eine Assoziation zwischen dem ausgeprägten Grad der Erkrankung und dem Ausmaß der Beeinträchtigung beobachtet werden. Dieser treppenförmige Verlauf war am deutlichsten im sexuellen Bereich und weniger in den anderen Domänen zu sehen. Bereits Patienten mit histologisch gesicherter Leberentzündung zeigten eine Verminderung der Sexualhormone und Einschränkungen des Wohlbefindens. Am stärksten waren insgesamt die Alkoholabhängigen betroffen. Es wurde bereits in anderen Studien beschrieben, dass Störungen der Sexualfunktionen und Verlust der Libido

und Potenz<sup>14-17</sup> bei etwa der Hälfte der Männer mit Leberzirrhose auftraten, besonders bei alkoholischer Genese der Erkrankung<sup>1</sup>. Eine große Anzahl an tierexperimentellen Untersuchungen beschreibt, dass Alkohol auch schon bei gesunden Menschen innerhalb weniger Stunden zu einem Abfall der Konzentration des Serumtestosteron-Spiegels führen kann<sup>12</sup>. Die Besserung, welche bei Alkoholabhängigen mit Leberzirrhose nach Abstinenz beobachtet wurde, spricht für einen wesentlichen alkoholbedingten Effekt<sup>11; 54</sup>. Auch konnte eine zunehmende Verschlechterung des „Gesundheitszustandes im Vergleich zu gesunden Personen“, eine abnehmende Toleranz der „seelischen Belastbarkeit“ und eine Zunahme der „Müdigkeit“ mit Fortschreiten der Leberzirrhose und niedrigen Gesamt- und bioverfügbaren Testosteron-Spiegeln gezeigt werden. Dies könnte durch eine Studie erklärt werden, die zeigt, dass Testosteron und seine Metaboliten die Hirnperfusion verstärken und somit zusätzlich die kognitiven Fähigkeiten, wie Wahrnehmung und Denken, verbessern<sup>48</sup>. Die bereits bei Präzirrhotikern beobachtete Angabe zur Müdigkeit, die sich nicht von den Zirrhotikern unterschied, ist evident für das im Kontext der Hepatitis C beschriebene Chronic Fatigue Syndrom (CFS)<sup>61-63</sup>. Das negative emotionale Empfinden war in der hier vorliegenden Studie wenig subjektiv beeinflusst und konnte nicht in direkter Abhängigkeit zur Hormonveränderung gesehen werden. Während in einer weiteren Studie beschrieben wurde, dass niedriges Testosteron mit Depressionen und Verstimmungen beim alternden Mann einherzugehen scheint<sup>56</sup>. Weiter wurde niedriges bioverfügbares Testosteron altersunabhängig bei Männern mit Depressionen beschrieben<sup>40</sup>. Während in dieser vorliegenden Studie bei niedrigen Testosteronwerten ein geringes Aggressivitätspotential beschrieben wurde, konnte in einer anderen Studie bei Gewichthebern unter Anabolikatherapie und somit supranormalen Testosteronkonzentrationen gegensätzlich dazu passend eine deutliche Assoziation zur Aggressivität belegt werden<sup>55</sup>.

Ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass die nach gängiger internistischer Lehrmeinung wesentlichen Parameter zur Einschätzung des Erkrankungszustandes eher das allgemeine Wohlbefinden betreffen, und weniger aussagekräftig sind, als die Parameter des sexuellen

Wohlbefindens, wie die Libido, die Erektion und die Ejakulation. Bei Untersuchungen von Lebererkrankten mit und ohne Leberzirrhose auf dem Boden der ethyltoxischen Genese bezüglich der Einnahme und Wirkung von anabolen androgenen Steroiden auf lebensqualitätsverbessernde Maßnahmen konnte im Vergleich zu diversen Therapieintervallen und Placebos kein Vorteil bezüglich Mortalität, leberbegründeter Mortalität, Komplikationen durch die Lebererkrankung oder der Histologie der Leber gezeigt werden<sup>56</sup>. Nach einer Lebertransplantation hingegen würde sich Testosteron in der Regel wieder weitestgehend regulieren<sup>59</sup> und sich die Lebensqualität deutlich im Vergleich zu vorher verbessern<sup>58</sup>. In einigen Studien über gesunde Männer unter Testosteron-Therapie zum Knochen- und Muskelaufbau und zur Verbesserung der Lebensqualität konnte gezeigt werden, dass das generelle Wohlbefinden, die Libido und Potenz nahezu bei jedem Patienten nach Beginn der Therapie wiederhergestellt war<sup>37; 44-47</sup>. Im Gegensatz dazu konnten Gluud et al. (1988) keine signifikanten Effekte auf das allgemeine und sexuelle Wohlbefinden durch orale Testosterongabe belegen. Zahlreiche weitere Studien beschreiben, dass Sexualhormone wichtig für das Wohlbefinden des Mannes sind<sup>34-36; 38-39; 41-43</sup>.

### **5.3 Biochemische Parameter und Hormone**

Biochemische Faktoren, wie die Syntheseleistungsindikatoren, die Cholestaseparameter und die Enzymzellmarker, wurden in dieser Arbeit betrachtet und mögliche Zusammenhänge dargestellt.

Die Syntheseleistungsindikatoren (Albumin, Quick, CHE) korrelierten mit Testosteron. Dies deutete auf einen Zusammenhang der allgemeinen Lebersyntheseleistung und der Erkrankungsschwere hin. Für das SHBG gilt diese Erklärung nicht. Hier ergab sich keine überzeugende Korrelation. Eine Erklärung dafür wäre, dass die SHBG-Spiegel von den Einwirkungen der Transportproteine auf die gonadotrope Achse unbeeindruckt bleiben. Der Cholestaseparameter Bilirubin korrelierte mit dem Testosteron, nicht aber überzeugend mit dem SHBG. Anschaulicher hätte die nicht-alkoholische / nicht-virale Gruppe hier korrelieren können, wäre der Anteil der cholestatischen Patienten größer als ein Drittel gewesen. GOT, ein

sensitiver Enzymmarker für frühe hepatische Zellschädigung<sup>73</sup>, korrelierte nicht mit den Hormonspiegeln und dem SHBG. Der Grund ist die in den meisten Fällen die bereits vorliegende fortgeschrittene Schädigung.

## 5.4 Diskussion zur Methodik

Die Limitationen dieser Arbeit sind in drei Punkten beschrieben:

- 1) Jeder Querschnittsvergleich zeigt Variabilität. Diese wird als physiologische Schwankungsbreite interpretiert. Sie ist eher durch das breite Altersspektrum der Probandengruppe zu erklären, als durch den großen Stichprobenumfang.
- 2) Die auf der Routinedokumentation basierende Einteilung der Patienten in die Child-Stadien war durch die untersucherabhängige Beurteilung insbesondere bezüglich der Gradeinteilung der Enzephalopathie begrenzt. Spezifische Methoden waren hierfür nicht gegeben. Dadurch war bei einer grenzwertigen Berechnung des Child-Scores eine eindeutige Zuordnung des Stadiums erschwert.
- 3) Der explorative Charakter der Arbeit zeigte bei der Auswertung, dass die deskriptive Fragestellung mehr Aussagefähigkeit besaß, als die ungenaue Selbsteinschätzung auf einer Punkteskala. Des Weiteren könnte eine Erklärung bei der Auswertung für die nicht signifikante statistische Bestätigung einer graphisch eindeutigen Darstellung die große Standardabweichung sein.

Als Stärken dieser Arbeit sind hervorzuheben:

- 1) Das Vorhandensein von unterschiedlichen Ätiologien und Krankheitsstadien in einer hohen Fallzahl.
- 2) Das Vorhandensein einer gesunden Kontrollgruppe mit altersentsprechenden Hormonwerten.
- 3) Das Vorhandensein einer histologisch gesicherten präzirrhotischen Kontrollgruppe.

## Zusammenfassung

Entsprechend der Fragestellung im ersten Abschnitt und der Analyse der Daten der vorliegenden Arbeit ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

1) Zur korrekten Interpretation des Androgenstatus bei einem Patienten mit Lebererkrankung sind aufgrund des SHBG-Anstiegs und des Albuminabfalls die Werte des bioverfügbaren oder freien Testosterons aussagekräftiger als das Gesamttestosteron.

2) Es zeigt sich ein Abfall des bioverfügbaren Testosterons mit zunehmender Schwere des Erkrankungsstadiums.

3) Die alkoholische Leberzirrhose scheint die gonadal-abhängigen Funktionen im Krankheitsverlauf früher zu beeinträchtigen, als die virale oder nicht-alkoholische / nicht-virale Genese. Dieses spiegelt sich auch in der Beeinträchtigung von verschiedenen Lebensqualitätsdomänen wider und spricht für eine vom Alkohol ausgehende leber-unabhängige „Systemtoxizität“.

4) Eine Beeinträchtigung der Serumwerte für das Gesamt- und das bioverfügbare Testosteron zeigt sich insbesondere bei der viralen Lebererkrankung bereits vor dem Auftreten einer Leberzirrhose.

5) Dem entspricht die bereits vor Auftreten einer Leberzirrhose gefundene Einschränkung in der Selbsteinschätzung von verschiedenen Lebensqualitätsdomänen (Stimmung, Wohlbefinden, Sexualität), insbesondere der selbst berichteten Müdigkeit.

6) Richtungsweisend für eine beeinträchtigte gonadotrope Achse und das Stadium der Erkrankung sind vor allem die Veränderungen der Domäne des sexuellen Wohlbefindens und der sexuellen Funktion und weniger die Domänen des allgemeinen Wohlbefindens (Stimmung, Müdigkeit, Leistungsfähigkeit).

7) Die bereits bei Präzirrhotikern beobachtete Angabe zur Müdigkeit, die sich nicht von denen der Zirrhotiker unterscheidet, entspricht dem im Kontext der Hepatitis C beschriebenen Chronic Fatigue Syndrom. Inwieweit die bereits in dieser Gruppe erniedrigten Serumtestosteronspiegel pathogenetisch von Bedeutung sind, müssen detailliertere Untersuchungen zeigen.

8) Der Abfall des Serumtestosterons ist assoziiert mit biochemischen Markern der Lebersynthese und der Leberzellschädigung.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Baker HW, Burger HG, de Kretser DM et al: A study of the endocrine manifestations of hepatic cirrhosis. *Quart J Med* 1976;45(177):145-178
2. Gordon GG, Vittek J, Southren AL, Munnangi P, Lieber CS: Effect of chronic alcohol ingestion on the biosynthesis of steroids in rat testicular homogenate in vitro. *Endocrinol* 1980;106(6):1880-1885
3. Cobb CF, Ennis MF, Van Thiel DH, Gavaler JS, Lester R: Acetaldehyde and ethanol are direct testicular toxins. *Surg Forum* 1978;29:641-644
4. van Thiel DH, Gavaler JS, Spero JA, Egler KM, Wright C, Sanghvi AT, Hasiba U, Lewis JH: Patterns of hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men with liver disease due to differing etiologies. *Hepatology* 1981;1(1):39-46
5. Becker U, Gluud C, Farholt S, Bennett P, Micic S, Svenstrup B, Hardt F: Menopausal age and sex hormones in postmenopausal women with alcoholic and non-alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1991;13(1):25-32
6. Valimaki M, Salaspuro M, Harkonen M, Ylikahri: Liver damage and sex hormones in chronic male alcoholics. *Clin Endocrinol* 1982;17(5):469-477
7. Johnson PJ: Sex hormones and the liver. *Clin Sci* 1984;66(4):369-376
8. Gluud C, Bennett P, Svenstrup B, Micic S: Effect of oral testosterone treatment on serum concentrations of sex steroids, gonadotrophins and prolactin in alcoholic cirrhotic men. Copenhagen Study Group for Liver Diseases. *Aliment Pharmacol Therap* 1988;9:119-128
9. Bannister P, Oakes J, Sheridan P, Losowsky MS: Sex hormone changes in chronic liver disease: a matched study of alcoholic versus non-alcoholic liver disease. *Q J Med* 1987;63(240):305-313
10. Gluud C, Wantzin P, Eriksen J: No effect of oral testosterone treatment on sexual dysfunction in alcoholic cirrhotic man. *Gastroenterology* 1988;95(6):1582-1587
11. van Thiel DH, Gavaler JS, Sanghvi A: Recovery of sexual function in abstinent alcoholic man. *Gastroenterology* 1983;84(4):677-682
12. Johnson PJ: The effect of liver disease on the endocrine system. In: Mc Intyre N, Benhamon J-P, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J(Eds) *Oxford Textbook of clinical hepatology*. Oxford Med Publ, Oxford, New York-Tokyo 1991;1214-1224
13. Wang YJ, Wu JC, Lee SD, Tsai YT, Lo KJ: Gonadal dysfunction and changes in sex hormones in postnecrotic cirrhotic men: matched study with alcoholic cirrhotic men. *Hepato gastroenterology* 1991;38(6):531-534
14. Zifroni A, Schiavi RC, Schaffner F: Sexual function and testosterone levels in men with nonalcoholic liver disease. *Hepatology* 1991;14(3):479-482
15. Gluud C: Testosterone and alcoholic cirrhosis. Epidemiologic, pathophysiologic and therapeutic studies in men. *Dan Med Bull* 1988; 35(6):564-575
16. Gluud C, Bahnsen M, Bennett P, Brodthagen UA, Dietrichson O, Johnsen SG, Nielsen J, Micic S, Svendsen LB, Svenstrup B: Hypothalamic-pituitary-gonadal function in relation to liver function in men with alcoholic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18(7):939-944
17. Gluud C: Serum testosterone concentration in men with alcoholic cirrhosis: background for variation. *Metabolism* 1987;36(4):373-378
18. Leifke E, Nieschlag E: *Männliche endokrine Störungen*, Thiemes Innere Medizin: TIM. – Stuttgart; New York: Thieme, 1999, S. 218-248
19. Mezey E: Insulin growth factor 1 and hypogonadism in cirrhosis. 2000;31(3):783-4

20. Gluud C: Sexual dysfunction in alcoholic cirrhotic men. Copenhagen Study Group for Liver Disease. *Gastroenterology* 1990, 98(6):1730-1731
21. Cundy T, Bomford A, Butler J, Wheeler M, Williams R: Hypogonadism and sexual dysfunction in hemochromatosis: the effect of cirrhosis and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69(1):110-116
22. Kley HK, Nieschlag E, Wiegelmann W, Solbach HG, Kruskemper HL: Steroid hormones and their binding in plasma of male patients with fatty liver, chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Acta Endocrinol* 1975;79 (2):275-285
23. Kaymakoglu S, Okten A, Cakaloglu Y, Boztas G, Besik F, Tascioglu C, Yalcin S: Hypogonadism is not related to the etiology of liver cirrhosis. *J Gastroenterol.* 1995;30(6):745-750
24. Castilla-Cortazar I, Quiroga J, Prieto J: Insulin-like growth factor-1, liver function, and hypogonadism in rats with experimentally induced cirrhosis. *Hepatology* 2000 Jun;31(6):1379
25. Pignata S., Daniele B, Galati MG, Esposito G, Vallone P, Fiore F, Ricchi P, Pergola M: Oestradiol and testosterone blood levels in patients with viral cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9(3):283-286
26. Castilla-Cortazar I, Garcia M, Quiroga J, Diez N, Diez-Caballero F, Calvo A, Diaz M, Prieto J: Insulin-like growth factor-1 reverts testicular atrophy in rats with advanced cirrhosis. *Hepatology* 2000 Mar;31(3):592-600
27. Löffler G: *Leber-Aufbau und Funktion, Biochemie und Pathobiochemie*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 6.Aufl., S.1024
28. van Thiel DH: Disorders of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in patients with liver disease. In: *hepatology, A textbook of Liver disease*. Edited by D. Zakim
29. Denk H, Stumptner C, Zatloukal K: *Alkoholisches Lebersymposium- Leberzirrhose und ihre Vorstadien*. Department of Pathology, University of Graz, Österreich; 41
30. Charles S, Lieber MD: *Alkoholische Lebererkrankung: Diagnose, natürlicher Verlauf und therapeutische Strategien*. Teil II der Basler Leberwoche 1999 XI. Internationales Lebersymposium Leberzirrhose und ihre Vorstadien. Section of Liver Diseases & Nutrition, Alcohol Research and Treatment Center, Bronx VA Medical Center, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA; 43
31. *Hepatitis B, Innere Medizin*, Herold 2001; 432-434
32. Busch N, Matern S: *Akute Hepatitis, Hepatologie / Erkrankungen der Leber*, Thiemes Innere Medizin: TIM. – Stuttgart; New York: Thieme, 1999; 688
33. Trepo C: *Hepatitis C: Herausforderung für die Therapie*. Teil der Basler Leberwoche 1999 XI. Internationales Lebersymposium Leberzirrhose und ihre Vorstadien. In: *semin U.271*, Lyon; 37
34. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, Pacovsky V, Baylink DJ: Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodelling. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:523-527
35. Corpas E, Harman SM, Blackman MR: Human growth hormone and human aging. *Endocrine Review* 1993;14:20-39
36. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A: Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4358-4365
37. Wang C, Alexander G, Berman N, Salehian B, Davidson T, Mc Donald V, Steiner B, Hull L, Callegari C, Swerdloff RS: Testosterone replacement therapy improves mood in

- hypogonadal men-- a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3578-3583
38. Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL: Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2266-2274
  39. Leifke E, Korner HC, Link TM, Behre HM, Peters PE, Nieschlag E: Effects of testosterone replacement therapy on cortical and trabecular bone mineral density, vertebral body area and paraspinal muscle area in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 1998;138:51-58
  40. Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D: Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:573-577
  41. Deijen JB, van der Veen EA: The influence of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on quality of life in GH-deficient patients. *J Endocrinol Invest.* 1999;22:127-136
  42. ter Maaten JC, de Boer H, Kamp O, Stuurman L, van der Veen EA: Long-term effects of growth hormone (GH) replacement in men with childhood-onset GH-deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(7):2373-2380
  43. Wallymahmed ME, Foy P, MacFarlane IA: The quality of life of adults with growth hormone deficiency: comparison with diabetes patients and normal control subjects. *Clin Endocrinol* 1999;51:333-338
  44. Cavallini G, Caracciolo S, Vitali G, Modenini F, Biagiotti G: Carnitine versus androgen administration in the treatment of sexual dysfunction, depressed mood, and fatigue associated with male aging. *Urology* 2004;63(4):641-646
  45. Novak A, Brod M, Elbers J: Andropause and quality of life: findings from patient focus groups and clinical experts. *Maturitas.* 2002 Dec 10;43(4):231-237
  46. Gan WD, Dai YT: Partial androgen deficiency in aging males. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2002;8(5):371-372,
  47. Demers LM: Andropause: an androgen deficiency state in the ageing male. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 Feb;4(2):183-90
  48. Azad N, Pitale S, Barnes WE, Friedmann N: Testosterone treatment enhances regional brain perfusion in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jul;88(7):3064-3068
  49. Leifke E, Gorenoi V, Wichers C, Von Zur Muhlen A, Von Buren E, Brabant G: Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 Dec;53(6):689-95
  50. Delhez M, Hansenne M, Legros JJ: Andropause and psychopathology: minor symptoms rather than pathological ones. *Psychoneuroendocrinoly.* 2003 Oct;28(7):863-874
  51. Iturriaga H, Lioi X, Valladares L: Sex hormone-binding globulin in non-cirrhotic alcoholic patient during early withdrawal and after longer abstinence. *Alcohol Alcohol.* 1999 Nov-Dec;34(6):903-909
  52. Yoshitsugu M, Ihori: Endocrine disturbances in liver cirrhosis — focused on sex-hormones. *Nippon Rinsho* 1997 Nov;55(11):3002-3006
  53. Jules L, Dienstag K, Isselbacher J: Chronische Hepatitis. In: Dietel, Dudenhausen, Suttrop (Hrsg.): *Sonderdruck aus Harrisons Innere Medizin 2, 15. Auflage, deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charité.* Berlin (2002): Wissenschaftsverlag GmbH. 297: 2
  54. Foster JH, Marshall EJ, Peters TJ: Application of quality of life measure, the life situation survey (LSS), to alcohol-dependent subjects in relapse and remission. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000 Nov;24(11):1687-1692

55. Perry PJ, Kutscher EC, Lund BC, Yates WR, Holman TL, Demers L: Measures of aggression and mood changes in male weightlifters with and without androgenic anabolic steroid use. *J Forensic Sci.* 2003 May; 48(3):646-651
56. Rambaldi A, Iaquinto G, Gluud C: Anabolic- androgenic steroids for alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003 ;(1):CD003045
57. Baker HWG. Testicular dysfunction in systemic disease. In *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, edn. 3. ch. 116, pp 1150-1158. Ed. KL Becker. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
58. Madersbacher S, Grunberger T, Maier U: Andrological status before and after liver transplantation. *J Urol.* 1994;151(5):1251-1254.
59. Handelsman DJ, Strasser S, McDonald JA, Conway AJ, McCaughan GW. Hypothalamic-pituitary-testicular function in end-stage non-alcoholic liver disease before and after liver transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(3): 331-337
60. Waluga M, Hartleb M: Alcoholic liver disease. *Wiad Lek.* 2003; 56(1-2):61-70.
61. Piche T, Vanbiervliet G, Cherikh F, Antoun Z, Huet PM, Gelsi E, Demarquay JF, Carli-Bosc FX, Benzaken S, Rigault MC, Renou C, Rampal P, Tran A: Effect of ondansetron, a 5-HT3 receptor antagonist, on fatigue in chronic hepatitis C: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut.* 2005 Aug;54(8):1169-1173.
62. Tillmann HL: Hepatitis C virus infection and the brain. *Metab Brain Dis.* 2004 Dec; 351-356
63. Neri S, Pistone G, Saraceno B, Pennisi G, Luca S, Malaguarnera M: L-carnitine decreases severity and type of fatigue induced by interferon-alpha in the treatment of patients with hepatitis C. *Neuropsychobiology.* 2003;47(2):94-97
64. Kraus MR, Schafer A, Bentink T, Scheurlen M, Weissbrich B, Al-Taie O, Seufert J: Sexual dysfunction in males with chronic hepatitis C and antiviral therapy: interferon-induced functional androgen deficiency or depression? *J Endocrinol.* 2005 May;185(2):345-352
65. Leberzirrhose, *Innere Medizin, Herold* 2001, S. 451-452
66. Karhunen PJ, Penttila A, Liesto K, Mannikko A, Valimaki M, Mottonen M, Ylikahri R: Changes in germinal tissue and Leydig cells correlated with ethanol consumption in males with and without liver disease. *Arch Toxicol Suppl.* 1984;7:155-158
67. Lammert F, Matern S: Leberzirrhose – Auf einen Blick, *Hepatology / Erkrankungen der Leber, Thiemes Innere Medizin: TIM. – Stuttgart; New York: Thieme, 1999, S. 734 – 735*
68. Lammert F, Matern S: Komplikationen der Leberzirrhose – Hepatische Enzephalopathie, *Hepatology / Erkrankungen der Leber, Thiemes Innere Medizin: TIM. – Stuttgart; New York: Thieme, 1999, S. 744*
69. Keul R, Matern S: Primär biliäre Zirrhose – Auf einen Blick, *Hepatology / Erkrankungen der Leber, Thiemes Innere Medizin: TIM. – Stuttgart; New York: Thieme, 1999, S. 755*
70. Primär sklerosierende Cholangitis – Auf einen Blick, *Hepatology / Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege, Thiemes Innere Medizin: TIM. – Stuttgart; New York: Thieme, 1999, S. 805-806*
71. Petrides E: Hypothalamus-Hypophysen-Leydig/Sertoli-Zellachse, *Biochemie und Pathobiochemie, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 6.Aufl., S. 835-839*
72. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufmann JM: A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999a; 84:3666-3672
73. Roeb E, Rieband CR, Matern S: Diagnostische Prinzipien, *Hepatology / Erkrankungen der Leber, Thiemes Innere Medizin: TIM. – Stuttgart; New York: Thieme, 1999; 677*

74. Adams L A, Lymp J F, Angulo P et al.: The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121
75. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(19): A 1301–7

## 7 Appendix

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über den Einfluß der unterschiedlichen Ätiologien auf die pathologische Veränderung der Leber (NAFLD= non alcoholic fatty liver disease; HBV/HCV= Hepatitis-B-Virus / Hepatitis-C-Virus; HCC= Hepatocelluläres Carcinom).....	10
Abbildung 2: Übersicht über die hypothalamo-hypophysäre Achse .....	13
Abbildung 3: Übersicht über den Syntheseweg der gonadalen Steroidhormone .....	14
Abbildung 4: Übersicht der Mittelwerte $\pm$ SD von Testosteron und BAT in nmol/l bei allen Studienteilnehmern .....	25
Abbildung 5b),c): Übersicht der Mittelwerte $\pm$ SD von Testosteron und BAT .....	26
Abbildung 6: Veränderung des Wohlbefindens bei unterschiedlicher Genese .....	31
Abbildung 7: Veränderung des Wohlbefindens mit Anstieg des Zirrhosegrades .....	34
Abbildung 8: Logarithmierte T- und BAT-Konzentrationen in Boxplot-Darstellung... ..	35
Abbildung 9: Logarithmierte T- und BAT-Konzentrationen in Boxplot-Darstellung... ..	36
Abbildung 10: Logarithmierte T- und BAT-Konzentrationen in Boxplot-Darstellung... ..	36
Abbildung 11: Logarithmierte T- und BAT-Konzentrationen in Boxplot-Darstellung... ..	36
Abbildung 12: Logarithmierte T- und BAT-Konzentrationen in Boxplot-Darstellung... ..	37
Abbildung 13: Logarithmierte T- und BAT-Konzentrationen in Boxplot-Darstellung... ..	37
Abbildung 14: Logarithmierte T- und BAT-Konzentrationen in Boxplot-Darstellung... ..	37
Abbildung 15: Alter und Lebensqualität.....	57

### 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Leberzirrhose-Stadieneinteilung (aus TIM) <sup>67</sup> .....	16
Tabelle 2: Verteilung der Patienten in die Child-Klassifikation nach Pugh .....	21
Tabelle 3: Hormonelle Veränderungen in verschiedenen Altersgruppen der Nonzirrhotiker (NZ) und Zirrhotiker (Z) gegenüber gesunden gleichaltrigen Kontrollgruppen (Mittelwert $\pm$ SEM; * $p < 0,05$ ; ** $p < 0,001$ ) .....	22
Tabelle 4: Hormonspiegel bei Leberzirrhotikern- Genese im Vergleich zum gesunden Kollektiv (Mittelwert $\pm$ SEM; * $p < 0,05$ ; ** $p < 0,001$ ) .....	23
Tabelle 5: Die Veränderung der Hormonparameter mit zunehmendem Child-Pugh-Stadium signifikant gegenüber dem gesunden Kollektiv (Mittelwert $\pm$ SEM;.....	24
Tabelle 6: Signifikante Korrelationen (Spearman) zwischen T/ BAT/SHBG und anderen Variablen bei Leberzirrhotikern und Nonzirrhotikern (n.s.=nicht signifikant) .....	27
Tabelle 7: Wohlbefinden der letzten Woche aller Patienten in Betrachtung der.....	29
Tabelle 8: Wohlbefinden der letzten Woche aller Patienten in Betrachtung der Child-Pugh-Klassifikation (MW $\pm$ SEM; n.s.=nicht signifikant).....	33
Tabelle 9: Signifikanz $p$ der Unterschiede von T/ BAT und der Veränderungen der Befindlichkeiten bei Leberzirrhotikern und Präzirrhotikern (n.s.=nicht signifikant);.....	38
Tabelle 10: Basischarakteristika der Probanden .....	55
Tabelle 11: Laborwerte der Leberzirrhotiker (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) .....	55
Tabelle 12: Der Einfluss des Alters auf das Wohlbefinden (Mittelwert $\pm$ SEM) .....	56
Tabelle 13: Risikofaktoren, Körperkomposition und Begleiterkrankungen.....	58
Tabelle 14: Risikofaktoren, Körperkomposition und Begleiterkrankung (Child-Pugh-Stadium) .....	59

### 7.3 Abkürzungsverzeichnis

---

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
BAT	bioverfügbares Testosteron, der an Albumin gebundene Testosteronanteil
BMI	Body-Mass-Index
CHE	Cholinesterase
DHT	5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin freisetzendes Hormon
GOT	Glutamat- Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat- Pyruvat-Transaminase
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBs-Ag-Träger	Hepatitis-B-s-Antigen-Träger
HCV	Hepatitis-C-Virus
HCC	hepatocelluläres Carcinom, Leberzellkrebs
IGF	Insulin growth factor
LH	luteinisierendes Hormon
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NAFLD	non alcoholic fatty liver disease
NASH	non alcoholic steatohepatitis
n.s.	nicht signifikant
NZ	Nonzirrhotiker / Präzirrhotiker
p	statistische Signifikanz
PBC	primär biliäre Zirrhose
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
r	Korrelationskoeffizient
RIA	Radioimmunoassey
vgl. Abb.	vergleiche Abbildung
vgl. Tab.	vergleiche Tabelle
SD	Standardabweichung
S.E.M.	Standard Error of Means
SHBG	sexualhormonbindendes Globulin
SPSS	Superior Performing Statistical Software
T	Testosteron
Z	Zirrhotiker

## 7.4 Tabellen

Kandidaten (n = 162)								
	Nonzirrhotiker				Zirrhotiker			
	n	%	Alter	BMI	n	%	Alter	BMI
<b>Gesamtgruppe</b>	<b>57</b>	100	40,2±1,4	26,2±0,8	<b>105</b>	100	50,0±1,0	25,4±0,5
alkohol-toxisch	3	6			44	41,9	52,1±1,4	24,7±0,7
chronisch Viral	43	75			37	34,6	45,8±1,7	26,5±1,0
<b>(Hepatitis B)</b>	12				13			
<b>(Hepatitis B und D)</b>	1				1			
<b>(Hepatitis C)</b>	26				22			
<b>(Hepatitis B und C)</b>	4				1			
nicht-alkoholisch / nicht-viral	11	19			24	23,5	51,3±2,1	25,1±0,8
<b>(Kryptogen)</b>	2				12			
<b>(Autoimmunhepatitis)</b>	0				4			
<b>(Biliär)</b>	9				8			
Gesamt	<b>57</b>				<b>105</b>			

**Tabelle 10:** Basischarakteristika der Probanden

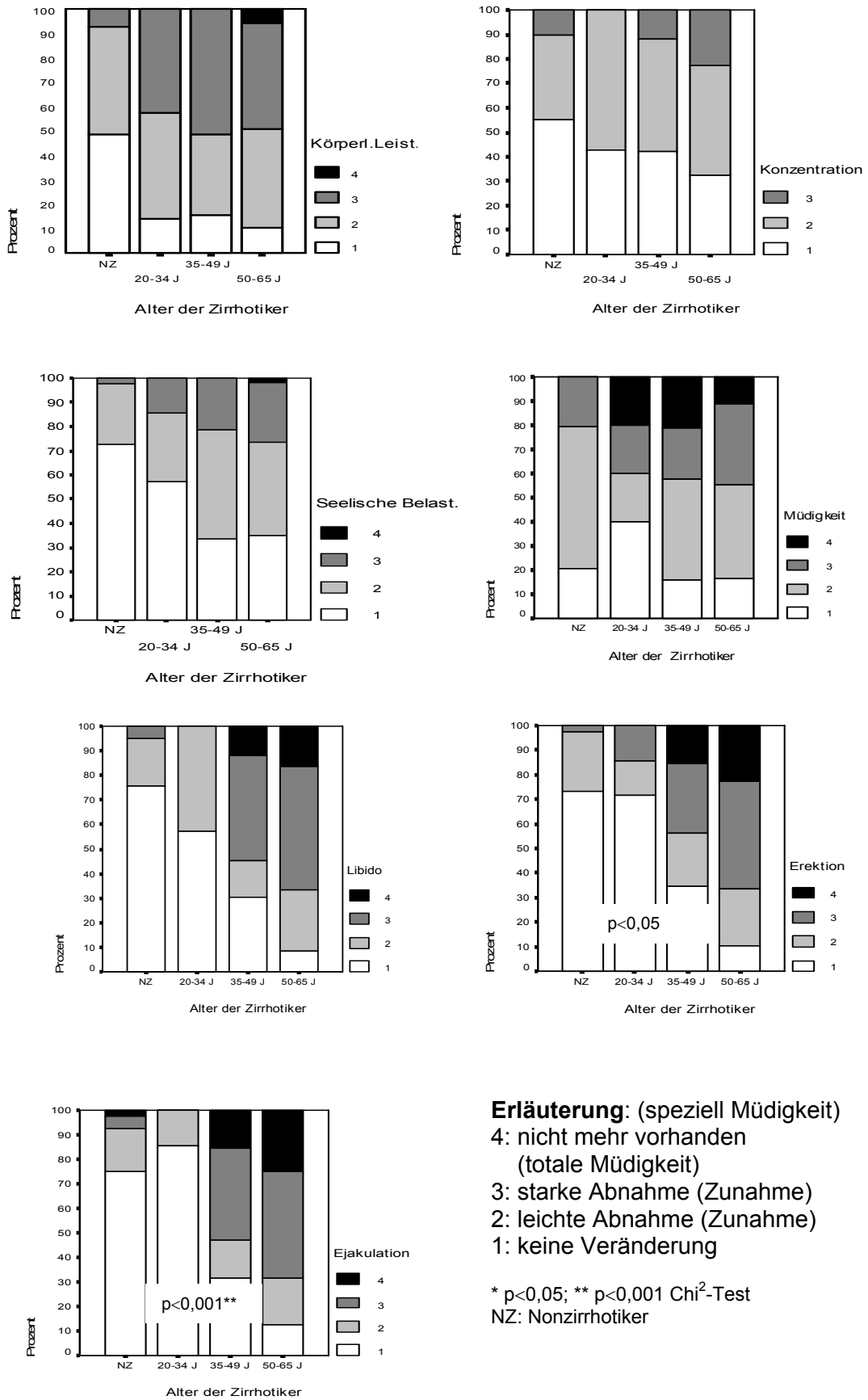
	ethyltoxisch	chronisch-viral	nicht-alkoholisch / nicht-viral	Normalwert
Indirekte Syntheseleistung				
<b>Albumin</b>	31,1 ± 6,6	33,3 ± 7,9	32 ± 6,1	>35g/l
<b>Quick</b>	60,3 ± 15,8	71,4 ± 17,4	75 ± 20,6	>70 %
<b>CHE</b>	2,2 ± 0,8	25,9 ± 85,6	2,5 ± 1,1	>5,3 kU/l
Cholestaseindikator				
<b>Bilirubin</b>	81,0 ± 107,6	37,1 ± 29,7	48,1 ± 33,2	<17 µmol/l
Enzymmarker für Zellnekrose				
<b>GPT</b>	55 ± 143	57,9 ± 77,3	38,5 ± 43,8	<35 IE/l
<b>GOT</b>	44,5 ± 76,7	42,4 ± 24,2	47,2 ± 50,2	<35 IE/l

**Tabelle 11:** Laborwerte der Leberzirrhotiker (Mittelwert ± Standardabweichung)

n	Nonzerrhotiker zw. 48-52 (40)	Alter zw. 20-34 (26)	Alter zw. 35-49 (30)	Alter zw. 50-65 (47)	r
<b>Soziales Wohlbefinden</b>					
Kontaktfreude	76,6±15,6	65,0±11,7	63,7±4,9	67,1±3,8	n.s.
Unternehmungsbereitschaft	58,6±3,9	70,8±8,2	50,6±5,2	44,8±5,8	n.s.
Selbstsicherheit	65,7±3,6	63,3±10,2	59,4±3,8	64,8±3,6	n.s.
<b>Körperliches und mentales Wohlbefinden</b>					
Konzentration	62,2±3,3	63,9±4,2	55,4±3,8	60,8±3,6	n.s.
Müdigkeit	47,1±4,3	58,9±11,4	48,0±5,3	51,4±4,8	n.s.
Benommenheit	31,0±4,0	31,7±5,5	35,6±4,6	30,5±4,5	n.s.
Beeinträchtigung des Gesundheitszustands im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden	41,7±4,6	71,7±14,2	54,3±5,6	62,3±4,2	n.s.
<b>Positives emotionales Wohlbefinden</b>					
gute Stimmung	59,2±4	64,3±12,8	53,7±4,7	54,5±4,3	n.s.
Lustigkeit	60,3±3,7	70,8±11,1	88,2±27,6	61,8±4,2	n.s.
<b>Negatives emotionales Wohlbefinden</b>					
Ängstlichkeit	23,4±4,1	19,8±10,5	28,4±4,9	16,1±3,4	n.s.
Aggressivität	29,3±4,1	17,5±9,1	26,4±5	22,3±3,8	n.s.
Deprimiertheit	27,4±3,6	34,3±9,4	38,6±5,4	33,3±4,8	n.s.
<b>Sexuelles Wohlbefinden</b>					
Sexuelle Erregbarkeit	47,7±4,1	48,3±8,7	49,8±6,1	31,3±4,1	0,027
sexuelles Interesse in der letzten Woche	55,2±4,2	30,8±8,0	27,8±4,9	16,7±2,9	0,000

\* p<0,05; \*\* p<0,001

**Tabelle 12:** Der Einfluss des Alters auf das Wohlbefinden (Mittelwert ± SEM)



**Abbildung 15:** Alter und Lebensqualität

	Gesamt	Alkohol-toxisch	Chronisch viral	nicht-alkoholisch / nicht-viral
<b>Risikofaktoren</b>				
<b>Alkohol früher</b>				
gelegentlich n (%)	59 (58)	17 (39)	21 (57)	17 (71)
regelmäßig n (%)	38 (37)	26 (59)	7 (19)	3 (13)
1-2 Gläser Bier/d n (%)	37 (36)	17 (39)	10 (27)	6 (25)
3 oder >3/d n (%)	34 (33)	26 (59)	15 (41)	1 (4)
< ¼ l Wein/d n (%)	6 (6)	2 (5)	1 (3)	1 (4)
< ½ l Wein/d n (%)	6 (6)	3 (7)	1 (3)	1 (4)
> ½ l Wein/d n (%)	3 (3)	3 (7)	0	0
Hochprozentige Alkoholika von gelegentl-regelm n (%)	70 (49)	44 (100)	19 (51)	14 (58)
Alkohol heute	8 (8)	4 (9)	3 (8)	1 (4)
<b>Nikotinkonsum</b>				
<b>Raucher (aktuell)</b>				
Weniger als eine Schachtel n (%)	38 (37)	16 (36)	17 (46)	5 (15)
Mehr als eine Schachtel n (%)	2 (2)	1 (2)	1 (3)	0
Nichtraucher n (%)	62 (61)	27 (61)	15 (45)	19 (79)
<b>Früher</b>				
Raucher n (%)	65 (64)	27 (61)	25 (66)	13 (54)
Zigarre/Pfeife /aktuell n (%)	7 (7)	4 (11)	2 (5)	1 (4)
<b>Körperkomposition</b>				
Gynäkomastie n (%)	24 (24)	13 (13)	7 (7)	4 (4)
Einnahme von Spironolacton n (%)	39 (39)	25 (25)	8 (8)	6 (6)
+ Gynäkomastie n (%)	12 (12)	8 (8)	2 (2)	2 (2)
Fettgewebsreduktion n (%)	30 (34)	16 (42)	7 (23)	7 (35)
Fettgewebszunahme n (%)	18 (21)	7 (18)	7 (23)	4 (20)
Muskelabbau n (%)	27 (69)	17 (55)	12 (60)	56 (60)
Abnahme der Sek.behaarung n (%)	20 (22)	13 (33)	5 (16)	2 (10)
Zunahme des Bauchumfang und Ödeme	61 (64)	34 (81)	14 (44)	13 (62)
<b>Begleiterkrankungen</b>				
Hypertonus	21 (21)	9 (21)	8 (21)	4 (17)
Diabetes mellitus	20 (20)	10 (23)	7 (19)	3 (13)
Herzerkrankung	12 (12)	4 (11)	6 (16)	2 (8)
Osteoporose	2 (2)	1 (2)	0	1 (4)
Asthma	7 (7)	1 (2)	4 (11)	2 (8)

**Tabelle 13:** Risikofaktoren, Körperkomposition und Begleiterkrankungen  
Krankheitsätiologie

	Gesamt	NZ	Child A	Child B	Child C
<b>Risikofaktoren</b>					
<b>Alkohol früher</b>					
<b>gelegentlich n (%)</b>	84 (56)	25 (55)	18 (67)	27 (59)	14 (42)
<b>regelmäßig n (%)</b>	51 (34)	13 (29)	5 (18)	15 (33)	18 (55)
<b>1-2 Gläser Bier/d n (%)</b>	53 (40)	16 (42)	11 (48)	15 (36)	11 (34)
<b>3 oder &gt;3/d n (%)</b>	43 (32)	9 (25)	4 (17)	19 (45)	11 (34)
<b>&lt; ¼ l Wein/d n (%)</b>	9 (7)	2 (4)	1 (4)	2 (5)	3 (9)
<b>&lt; ½ l Wein/d n (%)</b>	6 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (9)	2 (6)
<b>&gt; ½ l Wein/d n (%)</b>	4 (3)	1 (3)	0 (0)	2 (5)	1 (3)
<b>Keine Angaben zum Alkohol n (%)</b>					
<b>Kein Alkohol n (%)</b>	16 (10)	7 (16)	4 (15)	4 (8)	1 (3)
<b>Hochprozentige Alkoholika von gelegentl-regelm n (%)</b>	98 (67)	28 (62)	15 (56)	35 (78)	20 (67)
<b>Alkohol heute</b>					
<b>Nie n (%)</b>	116 (78)	23 (50)	22 (85)	43 (92)	28 (93)
<b>Nur gelegentlich n (%)</b>	32 (22)	22 (50)	4 (15)	4 (8)	2 (7)
<b>Nikotinkonsum</b>					
<b>Raucher (aktuell)</b>					
<b>Weniger als eine Schachtel n (%)</b>	58 (40)	21 (37)	10 (36)	20 (51)	7 (35)
<b>Mehr als eine Schachtel n (%)</b>	7 (5)	5 (9)	2 (7)	0	0
<b>Nichtraucher n (%)</b>	79 (55)	31 (54)	16 (57)	19 (49)	13 (65)
<b>Raucher (damals)</b>					
<b>Weniger als eine Schachtel n (%)</b>	93 (72)	39 (75)	16 (62)	26 (70)	12 (63)
<b>Mehr als eine Schachtel n (%)</b>	9 (7)	3 (4)	5 (19)	0	1 (5)
<b>Nichtraucher n (%)</b>	28 (21)	11 (21)	5 (19)	6 (30)	6 (32)
<b>Zigarre/Pfeiffe /aktuell n (%)</b>	10 (7)	3 (5)	1 (4)	3 (8)	3 (16)
<b>Körperkomposition</b>					
<b>Gynäkomastie n (%)</b>	28 (17)	4 (7)	8 (24)	8(19)	8 (33)
<b>Einnahme von Spironolacton n (%)</b>	41 (25)	2 (4)	8 (24)	16 (37)	15 (63)
<b>+ Gynäkomastie n (%)</b>	23 (14)	1 (2)	2 (6)	4 (9)	6 (25)
<b>Fettgewebsreduktion n (%)</b>	40 (29)	5 (11)	10 (44)	15 (34)	10 (37)
<b>Fettgewebszunahme n (%)</b>	29 (21)	12 (27)	5 (22)	7 (15)	5 (18)
<b>Muskelabbau n (%)</b>	78 (55)	18 (40)	13 (54)	27 (60)	20 (69)
<b>Abnahme der Sek.behaarung n (%)</b>	23 (16)	2 (5)	3 (13)	9 (20)	9 (30)
<b>Zunahme des Bauchumfangs und Ödeme n (%)</b>	48 (38)	4 (9)	8 (33)	26 (54)	29 (90)
<b>Gewichtsabnahme n (%)</b>	62 (43)	11 (25)	11 (46)	25 (63)	15 (50)
<b>Begleiterkrankungen</b>					
<b>Hypertonus n (%)</b>	30 (19)	11 (19)	6 (21)	9 (23)	4 (19)
<b>Diabetes mellitus n (%)</b>	23 (14)	3 (5)	8 (29)	7 (18)	5 (24)
<b>Herzerkrankung n (%)</b>	16 (10)	4 (7)	3 (11)	6 (15)	3 (14)
<b>Osteoporose n (%)</b>	4 (3)	2 (4)	1 (4)	1 (3)	0
<b>Asthma n (%)</b>	8 (6)	1 (2)	1 (4)	2 (5)	4 (20)

**Tabelle 14:** Risikofaktoren, Körperkomposition und Begleiterkrankung (Child-Pugh-Stadium)



### Fragen zum sexuellen Wohlbefinden

Hat Ihr sexuelles Verlangen im Vergleich zu früher (Phase der Gesundheit) abgenommen?

Nein  Ja

Wenn Ja, in welchem Ausmaß? leicht abgenommen (nicht mehr als 50%)   
stark abgenommen (mehr als 50%)   
nicht mehr vorhanden

Hat die Erektionsfähigkeit im Vergleich zu früher (Phase der Gesundheit) abgenommen?

Nein  Ja

Wenn Ja, in welchem Ausmaß? leicht abgenommen (nicht mehr als 50%)   
stark abgenommen (mehr als 50%)   
nicht mehr vorhanden

Haben die Samenergüsse im Vergleich zu früher (zur Phase der Gesundheit) abgenommen?

Nein  Ja

Wenn Ja, in welchem Ausmaß? leicht abgenommen (nicht mehr als 50%)   
stark abgenommen (mehr als 50%)   
nicht mehr vorhanden

### Fragen zur Erkrankung

Seit wann ist die Erkrankung der Leber bekannt?

(ungefähre Angabe des Jahres): \_\_\_\_\_

Haben Sie eine Veränderung der Brust(-drüsen) bemerkt?

Nein  Ja

Wenn ja, welche? schmerzhaft Vergrößerung   
schmerzlose Vergrößerung   
Einseitig  beidseitig

Ist eine Virushepatitis bekannt?

Nein  Ja

Wenn ja, sind Sie schon einmal oder werden Sie mit Interferon (-Hauspritzen) behandelt?

Nein  Ja

Wenn ja, seit wann bzw. in welchem Jahr?

(ungefähre Angabe): \_\_\_\_\_

Sind bei Ihnen eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen bekannt?

a. Bluthochdruck?

Nein  Ja

b. Blutzuckererkrankung?

Nein  Ja

c. Herzkrankheit

Nein  Ja

d. Osteoporose

Nein  Ja

e. Tumorerkrankungen

Nein  Ja  wenn ja, welches: \_\_\_\_\_

f. Asthmaleiden

Nein  Ja

### Fragen zu Medikamenteneinnahme

Nehmen Sie zur Zeit regelmäßig Medikamente

Nein  Ja

Wenn ja, welche Medikamente nehmen Sie (bitte Präparatnamen aufschreiben)

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

6. \_\_\_\_\_

7. \_\_\_\_\_

8. \_\_\_\_\_

9. \_\_\_\_\_

**Fragen zum Alkoholkonsum**

Haben sie früher regelmäßig Alkohol getrunken?  
 Ja  Nein, nur gelegentlich  Nein, überhaupt nie

Welche Alkoholika und wieviel haben Sie getrunken?  
 1-2 Gläser Bier (0,3l) pro Tag   
 3 oder mehr Gläser Bier (0,3l) pro Tag   
 bis zu ¼ l Wein pro Tag   
 bis zu ½ l Wein pro Tag   
 mehr als ½ l Wein pro Tag

Haben Sie Schnäpse/Liköre/Whisky/Weinbrand oder Korn getrunken?  
 Ja regelmäßig  Ja, nur gelegentlich  Nein, überhaupt nie

Trinken Sie heute auch noch Alkohol?  
 Nein  Ja

Wenn ja, wieviel?  
 Ebenso wie früher  Weniger als früher

Seit wann trinken Sie nicht mehr? \_\_\_\_\_

**Fragen zum Nikotinkonsum**

Rauchen Sie Zigaretten?  
 Nein  Ja

wenn ja, wieviel?  
 < 1 Schachtel pro Tag  > 1 Schachtel pro Tag

ungefähr seit wann? \_\_\_\_\_

wenn nein, haben Sie einmal früher geraucht?  
 Nein  Ja

Wenn ja, wieviel?  
 < 1 Schachtel pro Tag  > 1 Schachtel pro Tag

Ungefähr von wann bis wann \_\_\_\_\_

Ich rauche regelmäßig Zigarre oder Pfeife?  
 Nein  Ja  früher einmal

**Fragen zur Körperveränderung**

Hat sich Ihre Brust vergrößert?  
 Nein  Ja

wenn ja, einseitig  beidseitig

ungefähr seit wann? \_\_\_\_\_

Ist die Brust schmerzhaft?  
 Nein  Ja

Haben Sie an Gewicht verloren oder zugenommen seit der Erkrankung?  
 nein, konstant geblieben   
 abgenommen  zugenommen

Gewicht vor Erkrankung \_\_\_\_\_ aktuelle Größe in cm: \_\_\_\_\_  
 aktuelles Körpergewicht: \_\_\_\_\_

Was hat sich am Körper (Fett, Muskel, Wasser) verändert?  
 Fettgewebe:  
 keine Änderung  zugenommen  abgenommen

Die Muskulatur:  
 keine Änderung  leicht abgenommen  stark abgenommen   
 Wasseransammlung: nein  ja  ; im Bauchbereich  in den Beinen

Seit wann ungefähr haben Sie diese Änderungen bemerkt?  
 \_\_\_\_\_

Hat sich die Körperbehaarung (Brust-Achsel-Genitalbehaarung) verändert  
 Nein  ja

wenn ja wie stark? Leicht   
 stark   
 kaum noch vorhanden

Seit wann ungefähr haben Sie diese Änderungen bemerkt?  
 \_\_\_\_\_

## Curriculum vitae

### Sabine Ahrberg

geb. am 26.09.1977, ev.-luth.

### Ärztin

Seit 17. Mai 2005

Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe, Städtisches Klinikum Wolfenbüttel gGmbH

1. Oktober 2004 - 28. Februar 2005

Assistenzärztin /

15. Februar- 30. September 2004

Ärztin im Praktikum in der Gynäkologie und Geburtshilfe, Grafschafter Klinikum in Nordhorn

### Studium

2004

Approbation

2003

3. Staatsexamen

2002

2. Staatsexamen

2000

Beginn der Doktorarbeit in der Abt. Gastroenterologie/Hepatology (Direktor: Prof. Dr. M. P. Manns), Medizinische Hochschule Hannover

2000

1. Staatsexamen

1999

Immatrikulation als Studentin der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover

1999

Physikum

1997

Immatrikulation als Studentin der Humanmedizin an der Semmelweis Universität Budapest (Ungarn)

### Praktisches Jahr

Mai 2003 – September 2003

Pädiatrie, Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover

Februar 2003 - Mai 2003

Innere Medizin, Städtisches Krankenhaus, Hildesheim

Februar 2003

Plastische Chirurgie, Interplast-Einsatz in Coimbatore , Indien

Oktober 2002 – Januar 2003

Chirurgie, Agnes-Karl-Krankenhaus, Laatzen

## **Famulaturen**

März 2002	Gynäkologie, Praxis, Salzgitter
September 2001	Allgemeinmedizin, Praxis, Göttingen
August 2001	Gynäkologie, Provincial Hospital Ladysmith, Südafrika
Juli 2001	Tropical Medicine, Suez-Canal-University, Ägypten
Februar 2001	Kardiologie, Herzzentrum, Leipzig
Februar 2000	Innere Medizin, Elisabeth Krankenhaus, Salzgitter
September 1999	Chirurgie, Städtisches Krankenhaus, Hildesheim

## **Schule**

1990 - 1997	Michelsenschule, Gymnasium, Hildesheim
1997	Abitur
1988-1990	Orientierungsstufe, Baddeckenstedt
1984 -1988	Grundschule, Groß-Elbe

## **Zusätzliche Weiterbildung**

2004	Fortgeschrittenenkurs für Traditionelle Chinesische Akupunktur, Hannover
2002	Anfängerkurs für Traditionelle Chinesische Akupunktur, Hannover

Haverlah, 30.06.2006

## **Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nrn. 5 und 6**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

*Untersuchung der möglichen Einflüsse auf die hormonellen Veränderungen, sowie ihre möglichen Folgen für das allgemeine/sexuelle Wohlbefinden und die physische und psychische Leistungsfähigkeit bei Patienten mit chronischen Leberkrankungen*

in der medizinischen Hochschule Hannover, Zentrum Innere Medizin, Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Direktor: Herrn Prof. Dr. med. M. P. Manns, unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. C. Trautwein mit der Unterstützung durch Dr. med. Eckhard Leifke ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort ausgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Hannover, den 30.06.2006

## 8 Danksagung

Diese Doktorarbeit wäre mit Sicherheit nicht möglich gewesen, wenn nicht eine Vielzahl von Menschen dieses Projekt mit großem Engagement unterstützt hätte. Ich möchte mich zuerst bei Herrn Dr. Eckhard Leifke bedanken, der mich als Betreuer in hervorragender und freundschaftlicher Weise in allen Phasen der Studie mit großem Einsatz begleitet hat. Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Christian Trautwein, der mir als Doktorvater aus der Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie den Zugang zu den Patienten und die Unterbringung und Messungen der Blutproben im Labor ermöglicht hat. Aus der Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Manns für die guten Ideen als der Direktor der Abteilung, Frau Mechthild Schwarze für die große Hilfe bei der Rekrutierung von Patienten für die Studie und die Organisation der Blutentnahmen.

Selbstverständlich bin ich auch allen Patienten für die Teilnahme an der Studie mit dem Ausfüllen des Fragebogens und der Blutspende sehr dankbar. Gleiches gilt für die zahlreichen Ärzte/Ärztinnen, das Pflegepersonal und die Stationsassistentinnen der Stationen 11 und 21 A und der Leber- und Transplantationsambulanz, eingeschlossen der Sekretärinnen, ohne die die Durchführung einer solch umfangreichen Studie nicht möglich gewesen wäre. Ein Dank gilt auch meiner lieben Kollegin Sandra Ciesek, die mich auf dieses Thema der Doktorarbeit gebracht hat.

Außerordentlich dankbar bin ich auch den vielen Freunden, besonders Norbert Huschit und Dr. Christoph Schenk, sowie meiner Familie, die mich während der Doktorarbeit unterstützt haben!