

Aus der Medizinischen Klinik für Endokrinologie, Diabetes und
Ernährungsmedizin der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Osteoporose bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Kathrin Ruth Frey (geb. Kötz)

aus Siegen

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VI
Einheiten	IX
Abstrakt	X
Abstract	XII
1 Einleitung	1
1.1 Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz	2
1.1.1 Epidemiologie und Pathogenese	2
1.1.2 Klinik	5
1.1.3 Diagnostik.....	7
1.1.4 Therapie	8
1.2 Adrenogenitales Syndrom (AGS)	15
1.2.1 Epidemiologie und Pathogenese.....	15
1.2.2 Klinik	16
1.2.3 Diagnostik.....	18
1.2.4 Therapie	18
1.3 Osteoporose	21
1.3.1 Glukokortikoidinduzierte Osteoporose.....	22
1.3.2 <i>BclI</i> -Polymorphismus	24
1.4 Ziel der Arbeit	26
2 Methodik	27
2.1 Studiendesign und Datenerhebung.....	27
2.2 Ethikantrag	28
2.3 Patientenkollektiv	28
2.4 Glukokortikoid-Dosierung	28

2.5	Messungen der Laborparameter	29
2.6	Steroidhormonvorstufen bei AGS.....	30
2.7	Knochendichtemessung	30
2.8	Bestimmung des Glukokortikoidrezeptor-Polymorphismus <i>BclI</i>	31
2.8.1	Materialien	31
2.8.2	Isolierung der DNA	35
2.8.3	Polymerase-Kettenreaktion	36
2.8.4	Gelelektrophorese	38
2.9	AddiQoL-30 Fragebogen.....	40
2.10	Statistische Analyse	40
3	Ergebnisse	42
3.1	Klinische Daten	42
3.1.1	Patienten mit M. Addison.....	42
3.1.2	Patienten mit AGS.....	44
3.1.3	Vergleich der klinischen Daten der Patienten mit M. Addison und AGS	46
3.2	Laborparameter.....	47
3.2.1	Vergleich der Laborparameter der Patienten mit M. Addison und AGS	47
3.2.2	Steroidhormonvorstufen bei AGS-Patienten	48
3.3	Knochendichte.....	49
3.3.1	Knochendichte der Patienten mit M. Addison.....	49
3.3.2	Knochendichte der AGS-Patienten.....	55
3.3.3	Vergleich der Knochendichte von Patienten mit M. Addison und AGS	56
3.4	Ergebnisse der Genotypisierung des <i>BclI</i> -Polymorphismus	60
3.4.1	<i>BclI</i> -Polymorphismus bei Patienten mit M. Addison	60
3.4.2	<i>BclI</i> -Polymorphismus bei AGS-Patienten	61
3.4.3	Weitere Analyse der Genotypen des <i>BclI</i> -Polymorphismus	61
3.4.4	<i>BclI</i> -Polymorphismus und Lebensqualität	62
3.5	Ergebnisse des AddiQoL-30	69
3.5.1	Lebensqualität der Patienten mit M. Addison	70
3.5.2	Lebensqualität der AGS-Patienten	70
3.5.3	Vergleich der Lebensqualität von Patienten mit M. Addison und AGS.....	70
4	Diskussion	71

4.1	Knochendichte der Patienten mit M. Addison	71
4.2	Knochendichte und Art der Glukokortikoid-Substitutionstherapie bei Patienten mit M. Addison	74
4.3	DHEA-Substitutionstherapie und Knochendichte bei Frauen mit M. Addison	76
4.4	Knochendichte und Art der Glukokortikoid-Substitutionstherapie der AGS-Patienten	77
4.5	Steroidhormonvorstufen bei AGS-Patienten	83
4.6	Zusammenfassung: Knochendichte der Patienten mit M. Addison und AGS	84
4.7	<i>BclI</i> -Polymorphismus.....	85
5	Limitationen der Studie	89
	Literaturverzeichnis	XIV
	Eidesstattliche Versicherung.....	XXI
	Lebenslauf	XXIV
	Danksagung	XXV
	Anhang.....	XXVI
A	Ethikantrag.....	XXVI
B	Patienteninformation und Einverständniserklärung	XXVIII
C	Osteoporoserisiko-Fragebogen	XXXVII
D	AddiQol-36.....	XL

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Ursachen der primären Nebennierenrindeninsuffizienz
Tab. 2	Klinische Symptome bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz
Tab. 3	Hormonsubstitution bei Nebennierenrindeninsuffizienz
Tab. 4	Dosierungsbeispiele für GC-Therapien bei AGS im Erwachsenenalter
Tab. 5	WHO-Definition der Osteoporose
Tab. 6	Studienlage zu Knochendichte bei Patienten mit Morbus Addison
Tab. 7	Laborparameter und verwendete Assays
Tab. 8	Primer für die quantitative PCR
Tab. 9	Kommerzielle Reaktionssysteme
Tab. 10	Chemikalien und Standardpuffer
Tab. 11	Laborgeräte
Tab. 12	Verbrauchsmaterialien
Tab. 13	Software
Tab. 14	Klinische Daten der Patienten mit M. Addison
Tab. 15	Klinische Daten der AGS-Patienten
Tab. 16	Klinische Daten der gesamten Patienten mit M. Addison und AGS
Tab. 17	Laborparameter der Patienten mit M. Addison und AGS
Tab. 18	Knochendichte und Frakturen der Patienten mit M. Addison
Tab. 19	Klinische Daten und Z-Werte der Knochendichte der Patienten mit M. Addison in Abhängigkeit der Art der Glukokortikoid-Substitutionstherapie
Tab. 20	Klinische Daten und Z-Werte der weiblichen Patienten der M. Addison-Gruppe in Abhängigkeit der Dehydroepiandrosteron (DHEA)-Therapie
Tab. 21	Knochendichte und Frakturen der AGS-Patienten
Tab. 22	Knochendichte der gesamten Patienten mit M. Addison und AGS
Tab. 23	Klinische Daten, Knochendichte und Laborparameter der M. Addison- und AGS-Patienten in Abhängigkeit des <i>BclI</i> -Genotyps
Tab. 24	Klinische Daten, Knochendichte und Laborparameter der Patienten mit M. Addison in Abhängigkeit des <i>BclI</i> -Genotyps
Tab. 25	Klinische Daten, Knochendichte und Laborparameter der AGS-Patienten in Abhängigkeit des <i>BclI</i> -Genotyps
Tab. 26	Ergebnisse des AddiQoL-30 der Patienten mit M. Addison und AGS
Tab. 27	Studienlage zu Knochendichte bei Patienten mit AGS

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: DHEA-Konversion zu Androgenen und Östrogenen
Abb. 2: Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde
Abb. 3: Direkte und indirekte Effekte von Glukokortikoiden auf den Knochen
Abb. 4: Ausschnitt aus dem Glukokortikoidrezeptorgen
Abb. 5: Agarose Gel mit beispielhafter Darstellung der einzelnen Genotypen
Abb. 6: Steroidhormonvorstufen
Abb. 7: Z-Scores der Knochendichtemessung an Schenkelhals
Abb. 8: Z-Scores der Knochendichtemessung am Ward Dreieck
Abb. 9: Z-Scores der Knochendichtemessung an der LWS
Abb. 10: Z-Scores der Knochendichtemessung an Schenkelhals, Ward Dreieck und LWS

Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH)D ₃	1,25-Dihydroxyvitamin D ₃
11β-HSD1	11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1
11-OHD	11β-Hydroxylase-Defizit
17-OHP	17α-Hydroxyprogesteron
21-OHAb	21-Hydroxylase antibodies
25(OH)D ₃	25-Hydroxyvitamin D ₃
Abb.	Abbildung
ABCD	ATP-binding cassette, sub-family D
ACA	adrenal cortex antibodies
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AddiQol	Addison's disease Quality-of-life-questionnaire
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AIRE-1	Autoimmun-Regulator-Gen 1
AP	Alkalische Phosphatase
APECED	autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy

APS	Autoimmun Polyglanduläres Syndrom
BAP	bone alkaline phosphatase (dt: knochenspezifische alkalische Phosphatase)
BMD	Bone mineral density (dt: Knochendichte)
bp	Basenpaare
Ca	Calcium
CBG	Kortisol-bindendes Globulin
CAH	Congenital Adrenal Hyperplasia (dt: AGS)
CF	classic form (dt: klassisches Form)
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CSF	colony stimulating factor (dt: Kolonie-stimulierender Faktor)
CTLA	cytotoxic t lymphocyte antigen (dt: zytotoxisches T-Lymphozyten Antigen)
CTX	Beta-CrossLaps
dt	deutsch
DXA	dual-energy x-ray absorptiometry (dt: Doppelröntgen-energieabsorptiometrie)
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DNA	Deoxyribonucleic acid (dt: DNS, Desoxyribonukleinsäure)
DVO	Dachverband Osteologie
GABA	gamma-aminobutyric acid (dt: γ -Aminobuttersäure)
GC	Glucocorticoid (dt: Glukokortikoid)
GC-Packyears	Glucocorticoid-Packyears
GH	Growth Hormone (dt: Wachstumshormon)
HC	Hydrocortison
HLA	humanes Leukozyten Antigen
HRQoL	Health Related Quality of Life (dt: gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IGF-1	Insulin like growth-factor 1 (dt: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1)
IL	Interleukin
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
J.	Jahre

LWS	Lendenwirbelsäule
M.	Morbus
min	Minute
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
NC	non-classic form (dt: nicht-klassische Form)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NNR	Nebennierenrinde
NTX	Kollagen Crosslinks
OC	Osteocalcin
P	Phosphor
PAI	primary adrenal insufficiency (dt: primäre Nebenniereninsuffizienz)
PCR	Polymerase Chain Reaction (dt: Polymerase-Kettenreaktion)
POMC	Proopiomelanocortin
PRA	Plasmareninaktivität
PRC	Plasmareninkonzentration
PTH	Parathormon
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand (dt: NF- κ B-Ligand Rezeptor-Aktivator)
RFLP	Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus
s	Sekunde
SAI	secondary adrenal insufficiency (dt: sekundäre Nebenniereninsuffizienz)
s.c.	subcutan
SD	standard deviation (dt: Standardabweichung)
SDS	standard deviation score (dt: Wert der Standardabweichung)
SNP	single nucleotide polymorphism (dt: Einzelnukleotidpolymorphismus)
StCA	steroid-producing cell antibodies (dt: Antikörper gegen steroidhormonproduzierende Zellen)
SV	simple virilising (dt: einfach virilisierend)
SW	salt wasting (dt: Salz verlierend)
Tab.	Tabelle
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
vs.	versus

Einheiten

bp	Basenpaare
°C	Grad Celsius
g	Gramm
l	Liter
μ	mikro
M	Mol
min	Minute
Mio	Million
ml	Milliliter
n	nano
pH	Konzentration der H ⁺ -Ionen (potentia hydrogenii)
s	Sekunde
V	Volt

Abstrakt

Einleitung

Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz (M. Addison) und Adrenogenitalem Syndrom (AGS) erhalten eine lebenslange Glukokortikoid-Substitutionstherapie. AGS-Patienten beginnen nach Diagnosestellung in der Kindheit mit einer Glukokortikoidtherapie. Patienten mit M. Addison haben meist einen späteren Krankheitsbeginn und fangen dann mit der Substitutionstherapie an. Die Dosis der Glukokortikoid-Substitutionstherapie scheint noch immer die endogene Steroidproduktion, wie sie bei Nebennieren-Gesunden vorliegt, zu übersteigen. Eine gefürchtete Nebenwirkung ist die Entwicklung einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose. Klinische Beobachtungen legen nahe, dass Patienten unterschiedlich sensitiv auf therapeutische Glukokortikoidgaben reagieren. Es zeigte sich, dass die Glukokortikoidsensitivität durch Polymorphismen am Glukokortikoidrezeptorgen beeinflusst werden kann und so möglicherweise Einfluss auf die Knochendichte nehmen könnte. In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob Patienten mit M. Addison und AGS unter ihrer aktuellen Glukokortikoidtherapie eine erniedrigte Knochendichte aufweisen. Des Weiteren, ob es Unterschiede in der Knochendichte bei Patienten mit M. Addison in Abhängigkeit des verwendeten Glukokortikoidtypes gibt und ob DHEA (Dehydroepiandrosteron) einen Effekt bei den Patientinnen zeigt. Schließlich sollte analysiert werden, ob der Bc/I-Polymorphismus des Glukokortikoidrezeptors Einfluss auf die Knochendichte hat.

Methodik

Die prospektive Querschnittsstudie wurde an 122 Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz und Adrenogenitalem Syndrom der endokrinen Hochschulambulanz der Charité Berlin und des Endokrinologikums Berlin durchgeführt. Bei allen Patienten wurde die Knochendichte mit der DXA-Methode gemessen. Es erfolgten Blutuntersuchungen auf Knochenmarker, Mineralsalze, Vitamine und Hormone sowie die Bestimmung von Knochenabbaumarkern im 24h-Sammelurin. Bei AGS-Patienten wurden zusätzlich Steroidhormonvorstufen im Blut gemessen. Zudem erfolgte die Bestimmung des Bc/I-Polymorphismus. Alle Patienten erhielten einen Osteoporoserisiko- und einen Lebensqualität-Fragebogen.

Ergebnisse

Patienten mit M. Addison und AGS weisen Knochendichtewerte im normalen Referenzbereich (-2 bis +2) auf. Bei AGS-Patienten wurden signifikant niedrigere Z-Werte an Schenkelhals und Ward Dreieck gefunden im Vergleich zur Addison-Gruppe. Unter Prednisolon-Therapie wurden signifikant niedrigere Knochendichtewerte an Schenkelhals, Ward Dreieck und der Lendenwirbelsäule sowie erniedrigtes Serum-Osteocalcin gemessen. Unter DHEA-Therapie wurden signifikant höhere Z-Werte der Lendenwirbelsäule und Ward Dreieck bestimmt, sowie niedrigere Crosslinks im Urin. Patienten mit homozygotem Bc/I-Polymorphismus (GG) zeigten signifikant erhöhte Knochenumbau-marker trotz vergleichsweise niedrigster Hydrocortison-Substitutionsdosis.

Schlussfolgerung

Erwachsene Patienten mit M. Addison und AGS unter niedrig dosierter Glukokortikoidtherapie zeigten Knochendichtewerte im normalen Referenzbereich. Bei Addison-Patienten wurde unter Substitutionstherapie mit dem länger wirksamen Prednisolon im Vergleich zu Hydrocortison signifikant niedrigere Knochendichtewerte gemessen. Eine zusätzliche DHEA-Therapie bei weiblichen Patienten mit M. Addison scheint einen günstigen Effekt auf die Knochendichte zu besitzen. Träger des GG-Allels des Bc/I-Polymorphismus erhielten die durchschnittlich niedrigste Hydrocortison-Substitutionsdosis und zeigten erhöhte Knochenabbaumarker. Dies stützt die Theorie einer erhöhten Glukokortikoidsensitivität dieser Glukokortikoidrezeptor-Variante.

Abstract

Introduction

Primary adrenal insufficiency (PAI; Addison's disease) and congenital adrenal hyperplasia (CAH) require a lifelong glucocorticoid-replacement therapy which still tends to be higher than the normal endogenous production in healthy subjects. CAH patients are mostly diagnosed and start glucocorticoid-treatment in early childhood, whereas Addison's patients have a later onset of their disease and treatment. It is known that glucocorticoids can induce osteoporosis. Clinically, some patients seem to appear more sensitive to therapeutic administration of glucocorticoids than others. Glucocorticoid-sensitivity is at least partially genetically determined by polymorphisms of the glucocorticoid-receptor (GR) and might influence bone mineral density (BMD). The study analyses whether BMD in patients with Addison's disease and CAH under current glucocorticoid-treatment is reduced. Furthermore the study evaluates whether BMD in Addison's patients is influenced by the glucocorticoid-type or an additional DHEA-treatment in Addison's women. Finally, the study investigates whether the *BclI* polymorphism of the GR has an influence on BMD.

Methods

The prospective, cross-sectional study included 122 patients with PAI and CAH of the endocrine outpatient clinic of the Charité Berlin and the „Endokrinologikum“ Berlin. BMD was measured by dual-energy-x-ray absorptiometry. Serum levels of bone markers, minerals, vitamins, hormones, urinary bone resorption markers and for CAH steroid hormone precursors were measured. *BclI* polymorphism was determined. All patients received an osteoporosis risk as well as a quality of life questionnaire.

Results

Patients with PAI and CAH had BMD in the normal reference range (-2 to +2). Patients with CAH had significantly lower Z-scores at the femoral neck and Ward's region than the Addison's group. Significantly lower BMD values at the femoral neck, Ward's region and lumbar spine and lower osteocalcin levels were measured on prednisolone-therapy in PAI. Addison's women on DHEA showed significantly higher Z-Scores in lumbar spine and Ward's region and lower urinary crosslinks compared to non-DHEA treated women. Patients with homozygous *BclI* polymorphism (GG) showed significantly

increased bone turnover markers despite receiving the lowest hydrocortisone substitution dose.

Conclusion

Adult patients with PAI and CAH under low-dose glucocorticoid-therapy showed BMD values in the normal reference range. Addison's patients treated with the longer-acting prednisolone had significantly lower BMD. An additional DHEA-therapy in women with Addison's disease appears to have a positive effect on BMD. Carriers of the GG-allele of the *Bcll* polymorphism received the lowest average hydrocortisone substitution dose and showed increased bone resorption markers. This supports the theory of increased glucocorticoid-sensitivity of this glucocorticoid-receptor variant.

1 Einleitung

Die Nebennierenrindeninsuffizienz stellt einen Funktionsverlust einer oder mehrerer hormonproduzierender Schichten der Nebennierenrinde (NNR) dar. Je nach Art der Schädigung, auf Ebene der Nebennierenrinde selbst oder des Hypothalamus oder der Hypophyse, unterscheidet man nach primärer (primäre adrenale Insuffizienz = PAI, Morbus Addison) und sekundärer (sekundäre adrenale Insuffizienz = SAI) bzw. tertiärer Nebennierenrindeninsuffizienz [1]. Die Nebennierenrinde ist histologisch und funktionell in drei Schichten aufgebaut: Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis. In der äußersten Schicht, der Zona glomerulosa, werden Mineralokortikoide wie Aldosteron gebildet, deren Produktion durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gesteuert werden. Die Zona fasciculata wird durch das ACTH der Hypophyse zur Glukokortikoidproduktion angeregt. In der Zona reticularis werden Androgene bzw. ihre Vorstufen wie Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion synthetisiert, die in der Peripherie zu Dehydrotestosteron und Testosteron umgewandelt werden.

Die Symptomatik der Patienten mit NNR-Insuffizienz lässt sich durch den Ausfall der zonenspezifischen Hormone erklären. Bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz sind fast immer alle drei Zonen betroffen. Bei der sekundären findet man einen Funktionsverlust der beiden hypothalamisch-hypophysär gesteuerten Zona fasciculata und Zona reticularis. Die durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System geregelte Mineralokortikoidproduktion der Zona glomerulosa bleibt unbeeinträchtigt [2]. Allen gemeinsam ist jedoch die lebenslang erforderliche Glukokortikoids substitution, die gewichtsadaptiert an Lebensalter und Lebensumstände angepasst werden sollte.

Da sich die vorgestellte Studie nur mit Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz auseinandersetzt, wird auf diese nun im Folgenden genauer eingegangen.

1.1 Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz

1.1.1 Epidemiologie und Pathogenese

Der Engländer Thomas Addison beschrieb als Erster im Jahre 1855 den Symptomkomplex aus körperlicher Erschöpfung und Hyperpigmentierung, den er auf die Zerstörung der Nebennierenrinde zurückführte. Mit einer Prävalenz von 93-140/Mio Einwohner und einer Inzidenz von 4,7-6,2 Neuerkrankungen/Mio Einwohner jährlich in der weißen Bevölkerung [3-6] ist die primäre NNR-Insuffizienz, auch Morbus Addison genannt, eine seltene Erkrankung. Die Autoimmunadrenalitis stellt dabei mit etwa 80% die häufigste Ursache bei erwachsenen Patienten dar, gefolgt von der posttuberkulösen NNR-Insuffizienz mit 10-15%, deren Prävalenz jedoch als Folge der modernen tuberkulostatischen Therapie deutlich zurückgegangen ist. Die verbleibenden 5% stellen vaskuläre, neoplastische oder seltene genetische Ursachen der NNR-Insuffizienz dar [7]. Als Marker mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität für die autoimmune Genese der Erkrankung lassen sich Antikörper gegen die Nebennierenrinde selbst (ACA = adrenal cortex antibodies), gegen das Enzym 21-Hydroxylase (21-OHAb = 21-Hydroxylase antibodies), weitere Cytochrom P450-Enzyme oder gegen steroidhormonproduzierende Zellen (StCA = steroid-producing cell antibodies) im Blut nachweisen [2, 7]. Durch Lymphozyteninfiltration des NNR-Gewebes kommt es zu Sklerose und Atrophie [7]. Die Autoimmunadrenalitis kann isoliert oder im Rahmen eines autoimmun polyglandulären Syndroms (APS) Typ 1 oder 2 mit weiteren Autoimmunkrankheiten auftreten.

Das seltenere APS 1 oder APECED (= autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy) Syndrom manifestiert sich schon in der Kindheit und frühen Jugend und wird durch die drei Krankheitsentitäten chronische mukokutane Candidiasis, Hypoparathyreoidismus und primäre NNR-Insuffizienz charakterisiert. Dieser monogenetischen Erkrankung liegt eine Mutation im Autoimmun-Regulator-Gen 1 (AIRE-1) auf Chromosom 21q22 zugrunde, die autosomal rezessiv vererbt wird [8]. Zur Diagnosestellung müssen zwei der drei Krankheitsentitäten vorliegen, wobei sich die häufig schon neonatal vorhandene mukokutane Candidiasis vor dem Hypoparathyreoidismus und der NNR-Insuffizienz manifestiert [9].

Das häufigere APS 2 ist ein Syndrom des Erwachsenenalters und wird durch das

gemeinsame Auftreten von autoimmuner NNR-Insuffizienz mit Autoimmunthyreopathie (Hashimoto Thyreoiditis oder Morbus Basedow) und/oder Diabetes mellitus Typ 1 charakterisiert [9, 10]. Die Beteiligung weiterer Autoimmunerkrankungen wie einer primären Ovarialinsuffizienz, Vitiligo, atrophischer Gastritis oder Alopezie ist nicht selten. Das mittlere Erkrankungsalter dieses autosomal dominant vererbten Syndroms liegt zwischen 35 und 40 Jahren, wobei Frauen häufiger betroffen sind [8]. Bei der Manifestation der Krankheitsentitäten lässt sich meist eine regelhafte Abfolge finden: der Diabetes mellitus Typ 1 entwickelt sich vor der Autoimmunadrenalitis und die Autoimmunthyreopathie bildet sich vor, gleichzeitig oder nach der Autoimmunadrenalitis aus [9]. Die genaue genetische Ursache des APS 2 ist bislang nicht geklärt, es wurden jedoch Assoziationen zum HLA-System (HLA = human leucocyte antigen; speziell HLA-DR3) und dem kostimulatorischen CTLA-4 (= cytotoxic t lymphocyte antigen) nachgewiesen [8, 9].

Bei Manifestation einer primären NNR-Insuffizienz und zusätzlich neurologischer Symptomatik bei Männern im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter sollte eine Adrenoleukodystrophie (ALD) oder Adrenomyeloneuropathie (AMN) als Ursache ausgeschlossen werden [8, 10]. Dieser x-chromosomal rezessiv vererbten Erkrankung liegt eine Mutation des ABCD1-Gens (ABCD = ATP-binding cassette, sub-family D) zugrunde, das für ein peroxisomales Membranprotein kodiert. Durch den Defekt kommt es zur Akkumulation überlangkettiger Fettsäuren in der Nebennierenrinde und in Nervenzellen, die schließlich zur Demyelinisierung der zentralen Nervenzellen und anschließenden peripheren Leitungsstörungen führt [8]. Man unterscheidet eine schwere Verlaufsform, die zerebrale Adrenoleukodystrophie (50% der Fälle), mit Manifestation in der Kindheit und rasch progredienter neurologischer Symptomatik, von der milderen Adrenomyelopathie (35% der Fälle), die sich erst im Erwachsenenalter manifestiert und hauptsächlich Rückenmark und periphere Nerven betrifft [11].

Patienten, die an einer fortgeschrittenen HIV-Infektion leiden, können infolge opportunistischer Nebennierenrindenerkrankungen mit Cytomegalieviren, Bakterien, Protozoen oder Infiltration eines Kaposi-Sarkoms eine primäre NNR-Insuffizienz entwickeln, die häufig im Rahmen der schwerwiegenden Grunderkrankung erst spät diagnostiziert wird [12]. Eine akute NNR-Insuffizienz kann sich ebenfalls infolge einer Blutung (z.B. bei Antikoagulation) oder Thrombose (z.B. im Rahmen eines Antiphospholipid-Syndroms) im Bereich der NNR manifestieren. Als besonders

gefährlich gilt hier das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, das als schlimmste Verlaufsform einer Meningokokken-Sepsis mit Verbrauchskoagulopathie und ubiquitärer Thrombenbildung (besonders im Bereich der Nebennierenrinde) einhergehen kann [1, 2]. Die bilaterale Adrenalektomie, z.B. im Rahmen eines nicht anderweitig behandelbaren Cushing-Syndroms, stellt ebenfalls eine Ursache der primären NNR-Insuffizienz dar (s. Tab. 1).

Chronisch (langsame Entwicklung der Symptome)
<ul style="list-style-type: none"> - Autoimmunadrenatitis (isoliert oder im Rahmen der autoimmun polyglandulären Syndrome Typ 1 oder 2) - Tuberkulose - Infiltration: Metastasen, Lymphome, Sarkoidose, Amyloidose, Hämochromatose, Histiozytose, Mykosen (z.B. Histoplasmose, Coccidioidomykose) - Genetische Erkrankungen: Kongenitale adrenale Hyperplasie (AGS), kongenitale adrenale Hypoplasie, Adrenoleukodystrophie (ALD) Adrenomyeloneuropathie (AMN), familiäre ACTH-Resistenz-Syndrome (Familiärer Glukokortikoid-Mangel, Triple-A-Syndrom), Kearns-Sayre-Syndrom, Smith-Lemli-Opitz-Syndrom - AIDS: Opportunistische Infektionen (z.B. CMV, atypische Mykobakteriose, Cryptococcus neoformans); Kaposi-Sarkom; HIV selbst - Medikamente: Adrenolytika (Mitotane, Trilostan), Steroidbiosynthese-Inhibitoren (Metopiron, Ketokonazol, Etomidat, Aminogluthetimid), Rifampicin, Cyproteronacetat
Akut (rasche Entwicklung der Symptome)
<ul style="list-style-type: none"> - Blutung bzw. adrenaler Infarkt mit sekundärer Hämorrhagie, Thrombose: septischer Schock (z.B. Waterhouse-Friderichsen-Syndrom), Koagulopathien, Marcumar, Heparin - Thrombose: z.B. bei systemischem Lupus erythematoses, Panarteriitis nodosa, Antiphospholipid-Syndrom, Trauma - Bilaterale Adrenaektomie - Trauma (extern oder invasive Prozeduren)

Tab. 1: Ursachen der primären Nebennierenrindeninsuffizienz. Tabelle modifiziert nach Quinkler [2].

1.1.2 Klinik

Die klinische Symptomatik der primären NNR-Insuffizienz lässt sich durch den Ausfall der zonenspezifischen Hormonproduktion der Nebennierenrinde erklären und ist in Tabelle 2 aufgeführt.

In den meisten Fällen entwickelt sich die Symptomatik schleichend und über einen Zeitraum von Monaten oder Jahren, selten gibt es Fälle akuter NNR-Insuffizienz. Aufgrund der vielschichtigen und nicht immer eindeutigen Symptomatik wird bei vielen Patienten die Erkrankung verzögert diagnostiziert. Als klassisches Symptom der primären NNR-Insuffizienz ist die Hyperpigmentierung zu sehen, die vor allem im

Bereich der Handlinien, Knöchel, Narben und auch der Mundschleimhaut zu finden ist. Als Folge des Kortisolmangels kommt es zu einer gesteigerten ACTH-Produktion in der Hypophyse, welches aus dem Vorläuferhormon Proopiomelanocortin (POMC) abgespalten werden muss. Dabei fällt im vermehrten Umfang auch Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH) an, welches für die gesteigerte Pigmenteinlagerung in der Haut verantwortlich ist. Unspezifischere Symptome wie allgemeine Abgeschlagenheit und Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Hypotonie, Hypoglykämie, gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen können wegweisend für eine chronische NNR-Insuffizienz sein und sollten in jedem Fall einer weiteren Diagnostik zugeführt werden (s. Tab. 2) [1, 2].

Hormon-Ausfall	Symptome
Glukokortikoidmangel (Kortisol ↓, ACTH ↑)	<ul style="list-style-type: none"> - Müdigkeit, Schwäche, Abgeschlagenheit, Leistungsknick (90-100%) - Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit (90-100%) - Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen (60-90%) - Hyperpigmentierung von Haut (90%) und Schleimhäuten (60%) - Muskel- und Gelenkschmerzen (10%) - normochrome Anämie, Lymphozytose, Eosinophilie - Hypoglykämie, Hypercalciämie
Mineralokortikoidmangel (Aldosteron ↓, Renin ↑)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie (80%), Tachykardie (70%), orthostatische Dysregulation - Hyponatriämie (70-90%) - Hyperkaliämie (50-70%) - Salzhunger (15%), erhöhte Retentionswerte (Dehydratation)
Androgenmangel (DHEA ↓, ACTH ↑)	<ul style="list-style-type: none"> - Verlust der sekundären Geschlechtsbehaarung (bei Frauen) - Libido-Abnahme, Depression - trockene, raue Haut

Tab. 2: Klinische Symptome bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz. Tabelle modifiziert nach Quinkler [2].

1.1.3 Diagnostik

Nach ausführlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung sollte bei Verdacht auf eine primäre NNR-Insuffizienz die Bestimmung der spezifischen Laborparameter erfolgen. Die Kortisolsekretion unterliegt einer tageszeitlichen Rhythmik mit einem Maximum in den frühen Morgenstunden. Somit kann die Bestimmung des basalen Serum-Kortisols zwischen 6:00 und 8:00 Uhr morgens wegweisend sein: Werte von weniger als 3 µg/dl (83 nmol/l) sprechen für eine unzureichende Kortisol-Sekretion, Werte von über 19 µg/dl (525 nmol/l) schließen diese nahezu aus. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva oder das Vorliegen einer Schwangerschaft sollten bei der Interpretation der Werte bei Frauen unbedingt berücksichtigt werden. In diesem Fall liegen erhöhte Werte des Kortisol-bindenden Globulins (CBG) vor und damit einhergehend erhöhte Gesamt-Kortisol-Werte. Als weiterer Screeningparameter bei Verdacht auf primäre NNR-Insuffizienz wird das basale ACTH bestimmt, welches gegenregulatorisch erhöht sein muss. Liegen die basalen Kortisol-Werte zwischen 2,8-19 µg/dl (80-525 nmol/l) bei jedoch eindeutiger Symptomatik, so sollte eine dynamische Testung erfolgen. Als Goldstandard gilt hier die Durchführung eines ACTH-Kurztests. Zunächst erfolgt zwischen 8:00 und 10:00 Uhr morgens eine Serum-Kortisol-Blutabnahme, auf die im Anschluss die intravenöse Injektion von 250 µg ACTH₁₋₂₄ (α^{1-24} -Corticotropin; Synacthen®) folgt. Nach 30 oder 60 Minuten wird erneut Blut zur Bestimmung des Kortisols abgenommen. Bei Gesunden findet man durch den physiologischen Anstieg Kortisol-Werte von über 20 µg/dl (550 nmol/l). Bei der primären NNR-Insuffizienz, bei der die Zona fasciculata durch das endogene ACTH schon maximal stimuliert ist, bleibt der Anstieg aus und die Werte bleiben entsprechend dem Ausgangswert niedrig. In jedem Fall sollte beim dringenden klinischen Verdacht auf Nebennierenrindeninsuffizienz bis zum Vorliegen der definitiven Befunde eine Substitution mit Hydrocortison begonnen werden.

Zur vollständigen Beurteilung der Funktionsfähigkeit aller Nebennierenrindenzonen und zur optimalen Therapieplanung sollten weitere Laborparameter bestimmt werden. Bei Insuffizienz der Zona glomerulosa erwartet man ein erniedrigtes Aldosteron und eine reaktiv erhöhte Plasma-Reninaktivität (PRA). Die Androgenvorstufen Dehydroepiandrosteron und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) sind bei Beteiligung der Zona reticularis vermindert [1, 2, 12, 13].

Bei Verdacht auf eine autoimmune Ätiologie der NNR-Insuffizienz lassen sich in 80% der Fälle Antikörper gegen die Nebennierenrindenzellen (ACA) oder steroidhormonproduzierende Zellen nachweisen [1, 9]. Bei Knaben und jungen Männern mit isolierter NNR-Insuffizienz sollte zum Ausschluss der Adrenoleukodystrophie oder Adrenomyeloneuropathie die Konzentration der überlangkettigen Fettsäuren im Serum bestimmt werden [1].

Eine Bildgebung der Nebennierenregion kann in Ausnahmefällen erforderlich sein. Bei klinischem Verdacht auf maligne Infiltrationen (Tumormetastasen oder Non-Hodgkin-Lymphom), tuberkulöse Adrenitis, opportunistische Infektionen bei AIDS oder Hämorrhagien sollte eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie zur weiteren diagnostischen Abklärung erfolgen.

1.1.4 Therapie

Nach erfolgter Diagnose müssen alle Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz eine lebenslange Substitutionstherapie der fehlenden oder vermindert produzierten adrenalen Hormone erhalten. In den seltenen Fällen einer Adrenitis infektiöser Genese, z.B. Tuberkulose oder Pilzinfektion, mit noch regenerationsfähigem Restgewebe, kann eine kausale antimikrobielle Therapie begonnen werden. Die richtige Therapieeinstellung ist bei Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz ein Balanceakt, da sowohl Über- als auch Untersubstitution mit schwerwiegenden Folgen einhergehen können. Ist die Glukokortikoidsubstitution zu hoch angesetzt, so kann sich ein iatrogenes Cushing-Syndrom mit negativen metabolischen Effekten wie stammbetonter Gewichtszunahme, Glukosetoleranzstörung und Osteoporose, entwickeln. Bei zu niedriger Glukokortikoiddosierung besteht die Gefahr einer Addison-Krise: einer akut lebensbedrohlichen Situation, die mit schwerer Hypotension, hypovolämischem Schock, Symptomen eines akuten Abdomens und Fieber einhergehen kann [14].

Glukokortikoidtherapie

Die Glukokortikoidsubstitution mit Hydrocortison erfolgt gewöhnlich in zwei bis drei Tagesdosen, um den zirkadianen Rhythmus der physiologischen Kortisolsekretion zu imitieren. Bei zweimaliger Applikation erfolgt die erste Gabe am frühen Morgen und die zweite 6-8h später am Nachmittag [1, 13]. Die Dosierung orientiert sich an der

endogenen Kortisolsekretionsrate gesunder Menschen, die zwischen 5-15 mg/m² Körperoberfläche liegt [15-18]. Ausgehend von einer mittleren Körperoberfläche von 1,7 m² ergibt sich eine Glukokortikoiddosis von 17 mg bzw. durchschnittlich 10-25 mg täglich (vgl. Tab. 3). Zur Therapie stehen verschiedene physiologische und synthetische Glukokortikoidpräparate zur Verfügung. Hydrocortison entspricht dem physiologischen Kortisol und ist direkt wirksam. Cortisonacetat, was in Deutschland nicht mehr produziert wird, muss zunächst in der Leber durch die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 in das aktive Hydrocortison metabolisiert werden [19]. Synthetische Präparate wie Prednisolon und Dexamethason haben eine deutlich längere Halbwertszeit, die zu einem unerwünscht hohen Kortisolspiegel in der Nacht führen können [1]. Sie werden im Rahmen einer Hormonersatztherapie nur einmal täglich eingenommen. In den letzten Jahren hat es Bemühungen gegeben, Glukokortikoidpräparate mit Verzögerungswirkung und andere Applikationsformen, z.B. Hydrocortison subcutan, zu entwickeln [20-23]. Diese sollen den physiologischen Verlauf der Kortisolkonzentration und einen konstanteren Wirkspiegel im Tagesverlauf erzielen. Darunter sind z.B. einige Hydrocortison- (z.B. Duocort[®], Chronocort[®], Plenadren[®]) und Prednisolon-Verzögerungspräparate (Lodotra[®], in Deutschland nur bei Rheumatoider Arthritis zugelassen) auf dem Markt [24-28]. Erste Studienergebnisse zeigen, dass orale Verzögerungspräparate und die s.c. Gabe physiologische Kortisolspiegel mit zirkadianer Rhythmik bewirken können [22, 24-26, 28]. In einer kleinen Studiengruppe (n=16) von Patienten mit AGS wurden nach Umstellung der Substitutionstherapie auf Chronocort[®] nahezu physiologische Kortisolspiegel sowie deutlich besser kontrollierte Androgenspiegel gesehen [28]. Des Weiteren scheinen sich Verzögerungspräparate positiv auf die Lebensqualität auszuwirken. Dies konnte 2013 in einer Berliner Studie demonstriert werden. 14 Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz wurden von ihrer üblichen Dosis von 5 mg Prednisolon täglich für einen Zeitraum von drei Monaten auf ein Prednisolon-Verzögerungspräparat (Lodotra[®]) umgestellt. Nach diesem Zeitraum erfolgte die Umsetzung auf ihre normale Prednisolon-Medikation. Die Auswertung der Lebensqualität-Fragebögen, die vor und nach Therapieumstellung erhoben wurden, konnte eine deutliche Verbesserung unter dem Verzögerungspräparat zeigen [29]. Neben positiven Effekten auf die Lebensqualität wurden in einer anderen Studie Auswirkungen auf BMI und HbA1c gefunden. Hier zeigte sich in einer kleinen Studiengruppe (n=50) von Patienten mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz sowie Patienten mit AGS nach Umstellung

auf das Verzögerungspräparat Plenadren® eine signifikanter Reduktion von BMI und HbA1c [27].

Zur Überwachung der Glukokortikoid-Substitutionstherapie werden vor allem klinische Parameter herangezogen, da sich bislang keine objektive Methode zum Monitoring etabliert hat. So ist beispielsweise die Messung von Serum-ACTH zur Therapiebeurteilung ungeeignet, da durch fehlendes negatives Feedback die morgendlichen ACTH-Werte üblicherweise unphysiologisch hoch sind und nach der ersten morgendlichen Glukokortikoideinnahme sehr rasch sinken. Würde durch entsprechend hohe GC-Dosen das morgendliche ACTH in den Normbereich gesenkt, kann dies schon als eindeutiges Zeichen der Überdosierung gewertet werden. Ein Serum-Kortisol-Tagesprofil oder die Bestimmung von freiem Kortisol im 24h-Sammelurin können bei bestimmten Fragestellungen hilfreich sein, jedoch sollte ihre Interpretation immer die erfolgte GC-Einnahme und die Höhe des Kortisol-bindenden Globulins (CBG) berücksichtigen [1]. Demzufolge stehen zur Therapiekontrolle das Wohlbefinden und die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten im Vordergrund, wobei ganz besonders auf klinische Zeichen der Über- und Unterdosierung geachtet werden sollte.

Bei erhöhtem physischen oder psychischen Stress sollten Patienten mit M. Addison ihre GC-Dosis an den gesteigerten Bedarf anpassen, um lebensbedrohliche Nebennierenrindenkrisen zu vermeiden. Alle Patienten sollten daher, möglichst unter Einbeziehung ihrer Angehörigen, eine Schulung mit intensiver Aufklärung über ihre Erkrankung und die Dosisanpassung in Stress- oder Notfallsituationen erhalten und einen Notfallausweis ausgestellt bekommen. Bei absehbarer kurzfristiger körperlicher Aktivität (Wandern, Sporttraining) kann 1-2 h vor dem geplanten Belastungsbeginn einmalig 5-10 mg Hydrocortison zusätzlich eingenommen werden. Bei grippalem oder fieberhaftem Infekt sollte die tägliche Glukokortikoiddosis auf 30-50 mg bzw. auf das doppelte der regulären Dosis für den Zeitraum der Erkrankung erhöht werden. Ist bei gastrointestinalen Infekten mit Erbrechen und/oder Diarrhoe die Aufnahme bzw. Resorption nicht sicher gewährleistet, so sollten allen Patienten für diesen Fall Glukokortikoid-Zäpfchen oder ein Spritzbesteck mit Hydrocortisonampullen zur i.m. oder s.c. Selbstinjektion [30] oder i.v. Gabe ausgehändigt werden. Bei starker körperlicher Belastung wie Operationen mit Narkose, größeren Traumata oder Entbindung, sollte eine parenterale Gabe von 100-200 mg Hydrocortison in 5%iger Glukoselösung über 24 h erfolgen und diese bis zur Beendigung der Intensivpflichtigkeit

fortgeführt werden. Anschließend kann auf die orale Substitution von 50 mg Hydrocortison umgestellt werden und in Abhängigkeit der klinischen Symptomatik eine langsame Dosisreduktion erfolgen. Nach Abklingen der jeweiligen Belastungssituation sollte die Ausgangsdosis angestrebt werden [1, 14, 17, 31].

Mineralokortikoidtherapie

Die Mineralokortikoidtherapie erfolgt durch die Gabe des synthetischen Mineralokortikoids Fludrocortison (Handelsname Astonin H[®]) in einer einmaligen morgendlichen Dosis von 0,05-0,2 mg. Zur Therapieüberwachung werden die klinischen Parameter Wohlbefinden und Blutdruck im Liegen und Stehen und laborchemisch Serum-Natrium, Serum-Kalium und Plasma-Renin kontrolliert [32]. Die Zielwerte sollten dabei im mittleren bis oberen Bereich liegen. Bei der Mineralokortikoidtherapie sollte zusätzlich die Affinität des substituierten Glukokortikoids am Mineralokortikoidrezeptor (MR) berücksichtigt werden, so dass gegebenenfalls hier eine Dosisanpassung erfolgen kann. Hydrocortison bindet mit einer ähnlichen Affinität an den Mineralokortikoidrezeptor wie Aldosteron, so dass 40 mg Hydrocortison einer mineralokortikoiden Potenz von 0,1 mg Fludrocortison entsprechen. Prednisolon hat eine vierfach geringere mineralokortikoide Potenz als Hydrocortison, Dexamethason zeigt praktisch keine Affinität mehr am Mineralokortikoidrezeptor [32, 33]. Besondere Beachtung muss der Fludrocortison-Dosisanpassung bei Patienten mit arterieller Hypertonie zugestanden werden. Hier ist möglicherweise eine Reduktion des Fludrocortisons unter strenger Kontrolle des Serum-Natriums notwendig. Ein vollständiges Absetzen von Fludrocortison wird nicht empfohlen, um dem Auftreten von Hyperkaliämien entgegen zu wirken. Hier könnte eine antihypertensive Therapie mit einem direkten Vasodilatator, wie z. B. einem Calcium-Antagonisten, begonnen werden. Eine engmaschige Dosisanpassung der mineralokortikoiden Therapie sollte zudem in der Schwangerschaft erfolgen. In der Schwangerschaft werden stetig steigende Progesteron-Werte gemessen. Progesteron zeigt einen anti-mineralokortikoiden Effekt und konkurriert mit Aldosteron bzw. Fludrocortison am Mineralokortikoidrezeptor. Orientiert an Blutdruck und Serum-Natrium sollte eine Dosissteigerung erfolgen, hier sind teilweise Steigerungen bis auf das sechsfache der Ausgangsdosis notwendig (0,3-0,6 mg). Nach der Entbindung kann wieder zügig auf die Ausgangsdosis umgestellt werden [34]. Eine vorübergehende Dosisanpassung von 0,1-0,2 mg Fludrocortison pro Tag kann bei erhöhtem Salzverlust durch starkes Schwitzen bei warmem Klima oder

vermehrter körperlicher Betätigung notwendig werden [32].

DHEA-Therapie

Bei primärer NNR-Insuffizienz liegt ebenfalls eine Beeinträchtigung der Steroidproduktion der Zona reticularis vor. Die ergänzende Substitution von DHEA (Dehydroepiandrosteron) wurde in den letzten Jahren diskutiert. DHEA wirkt indirekt über die Umwandlung in Androgene und Östrogene in Nebennieren und Gonaden und über intrakrine Effekte in der Peripherie. Obwohl DHEA als adrenales Androgen bezeichnet wird, wirkt es jedoch nicht über Bindung am Androgenrezeptor (AR) selbst, sondern durch die Umwandlung zu Testosteron und Dihydrotestosteron [31]. Es wurden sowohl neurosteroidale Effekte von DHEA an zerebralen Neurotransmitterrezeptoren (NMDA-Rezeptor, Sigma- und GABA_A-Rezeptor), als auch direkte Wirkungen auf das Gefäßsystem mit Aktivierung der endothelialen NO-Synthase beschrieben [31]. Darüber hinaus wurden in vitro direkte Effekte auf das Immunsystem mit Steigerung der IL-2-Sekretion humaner T-Zellen und Aktivität natürlicher Killerzellen beobachtet und bei Patienten mit M. Addison mit erniedrigten T-Zell-Spiegeln konnte unter DHEA-Therapie sogar eine Normalisierung der entsprechenden Werte erzielt werden [35]. Es wurden positive Effekte von DHEA auf Stimmung, Sexualität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Knochendichte beschrieben [36-40]. Da die meisten Beobachtungen ausschließlich Frauen einschlossen, ist die Datenlage für die DHEA-Therapie bei Männern weniger gut untersucht. Jedoch fanden sich auch bei ihnen positive Effekte auf die Stimmung, was für die antidepressive Wirkung über neurosteroidale Mechanismen spricht. Metabolische Effekte unter DHEA-Therapie waren gering und die meisten Studien fanden keine signifikanten Auswirkungen auf Körperfettanteil oder Insulinsensitivität [41, 42].

DHEA muss in Deutschland über die internationale Apotheke bezogen werden. Die Substitution erfolgt in einer einmaligen morgendlichen Gabe von 25-50 mg, die aufgrund der langen Halbwertszeit eine konstante Serumkonzentration erzielen kann. Therapieeffekte stellen sich erst nach einigen Wochen ein und werden über die Bestimmung der Serumparameter DHEAS und bei Frauen zusätzlich der Androgene (Testosteron, Androstendion und Kalkulation des freien Androgenindex [FAI]) kontrolliert [31]. Die eher milden Nebenwirkungen der DHEA-Therapie sind Folge der androgenen Wirkung und äußern sich in erhöhter Talgproduktion bis hin zur Aknebildung. Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen (schwere Akne, Hirsutismus,

Alopezie), die für eine Übersubstitution sprechen, sollte die Therapie unterbrochen bzw. die Dosis reduziert werden. Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass die DHEA-Therapie bislang als experimentelle Therapie gilt, die in Deutschland von den Krankenkassen nicht übernommen wird. Sie sollte jedoch in Erwägung gezogen werden, wenn bei Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz bei optimaler Therapieeinstellung mit Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden immer noch Einschränkungen des Allgemein- und Wohlbefindens bestehen [31].

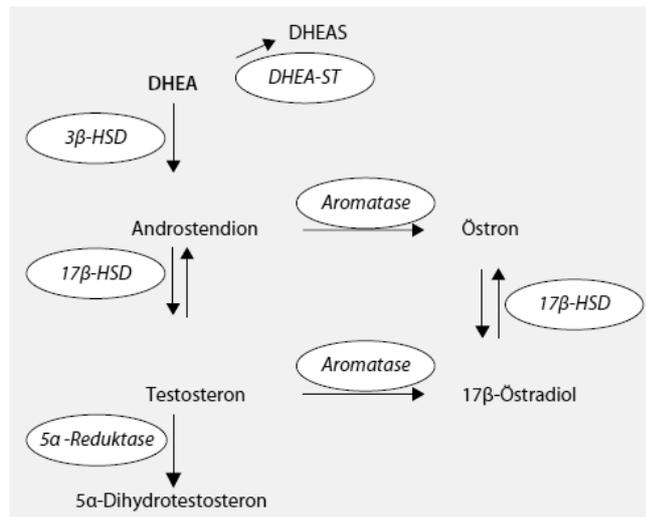


Abb. 1: DHEA-Konversion zu Androgenen und Östrogenen. Modifiziert nach Hahner 2008 [31].

Hormon	Dosierung	Typische Substitutionsdosis	Therapieüberwachung
Hydrocortison	15-25 mg/Tag	15-10-0 mg 10-10-5 mg 10-5-5 mg 10-5-0 mg	Klinisch
Prednisolon	4-5 mg/Tag		Klinisch
Fludrocortison	0,05-0,2 mg/Tag	0,1 mg (einzelne Morgendosis)	Elektrolyte (Natrium, Kalium) Blutdruck Plasmareninkonzentration
DHEA	25-50 mg/Tag	25 mg (einzelne Morgendosis)	Serum-DHEAS Androstendion, Testosteron Frauen: Freier Androgenindex: FAI = Gesamttestosteron [nmol/l] / SHBG [nmol/l] x 100

Tab. 3: Hormonsubstitution bei Nebennierenrindeninsuffizienz. Modifiziert nach Hahner 2008 [31].

1.2 Adrenogenitales Syndrom (AGS)

1.2.1 Epidemiologie und Pathogenese

Das Adrenogenitale Syndrom ist eine der häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen und stellt eine weitere Ursache der primären NNR-Insuffizienz dar. Es steht für eine Gruppe autosomal-rezessiv vererbter Stoffwechselerkrankungen, bei denen fünf unterschiedliche Enzymdefekte in der Nebennierenrinde (CYP21A2-, CYP11B1-, CYP17A1-, 3 β HSD-, P450 Oxidoreduktase-Mangel) die Hormonbiosynthese beeinträchtigen können (s. Abb. 3) [33]. In 90-95% der Fälle liegt ein Defekt der 21-Hydroxylase vor, deren aktives Gen (CYP21A2) auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert ist [43]. Es liegt in der HLA-III-Region in direkter Nachbarschaft zu seinem inaktiven Pseudogen (CYP21A1P). Durch Gendelektionen kleiner Bereiche auf dem CYP21A2-Gen oder ungleichem Crossing over zwischen dem aktiven und dem inaktiven Pseudogen, was verschiedene deletäre Sequenzen enthält, entstehen fast alle Mutationen, die zum Funktionsverlust der 21-Hydroxylase führen [33, 43, 44]. In den meisten Fällen liegen auf beiden Allelen unterschiedliche Defekte vor, so dass eine Compound-Heterozygotie besteht. Es sind in jedem Fall beide Allele betroffen. Heterozygote sind immer gesund, wobei der Schweregrad der Enzymrestfunktion auf dem weniger betroffenen Allel letztendlich den Phänotyp bestimmt [33]. Die zwei aus dem Enzymdefekt klinisch resultierenden Phänotypen sind die nichtklassische Form (non-classic form = NC) und die klassische Form (classic form = CF) mit den Varianten mit Salzverlust (salt wasting = SW) und ohne Salzverlust (einfach virilisierend = simple virilizing (SV)). Die nichtklassische Form ist bei einer Enzymrestfunktion der 21-Hydroxylase von 20-50% durch einen milderen Verlauf gekennzeichnet und manifestiert sich meist erst in der Pubertät (late-onset AGS). Mit einer Prävalenz von 1:500-1000 in der Bevölkerung ist die nichtklassische Form deutlich häufiger vertreten als die klassische mit 1:10000-15000 [43]. Seit Einführung des erweiterten Neugeborenen Screenings 2005 wird das klassische AGS über die Bestimmung des 17-Hydroxyprogesterons bereits neonatal erkannt [45], das nichtklassische AGS wird durch die spätere klinische Symptomatik häufig erst im jungen Erwachsenenalter diagnostiziert.

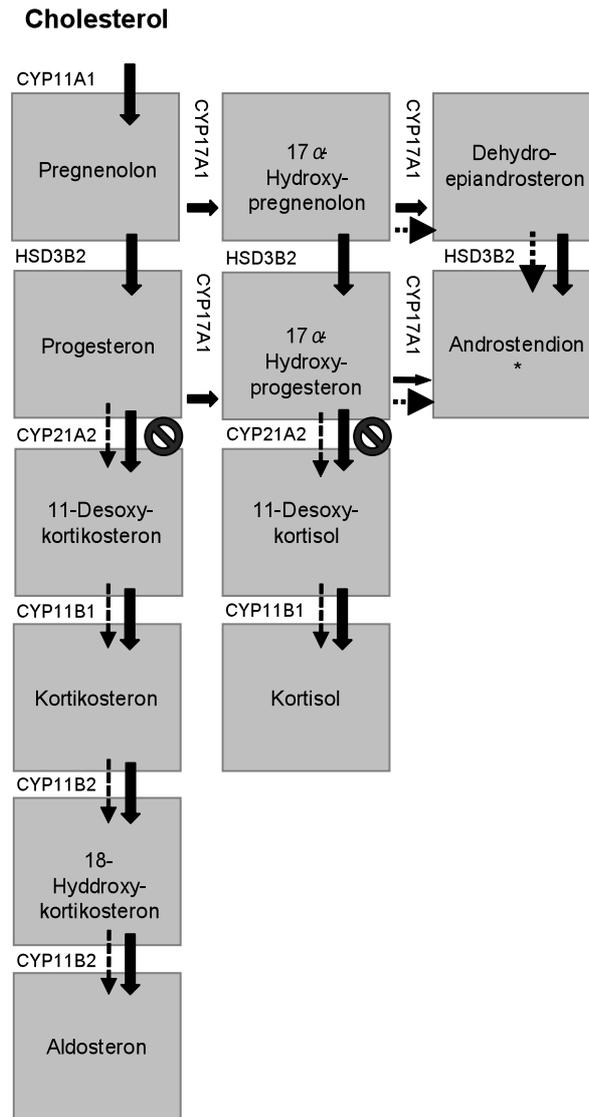


Abb. 2: Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde. Der Enzymdefekt bei 21-Hydroxylasemangel und der daraus folgende Shift der Biosynthese mit der Folge eines adrenalen Androgenexzesses sind die beiden Schritte zu Dehydroepiandrosteron und Androstendion. *Konversion zu Testosteron und Dihydrotestosteron extraadrenal. CYP11A1: P450 „side chain cleavage enzyme“. HSD3B2: 3 β -Hydroxy-Steroiddehydrogenase. CYP21A2: 21-Hydroxylase. CYP17A1: 17-Hydroxylase, 17,20-Lyase. CYP11B1: 11 β -Hydroxylase. CYP11B2: 18-Hydroxylase, Aldosteronsynthese. Modifiziert nach Reisch 2012 [33].

1.2.2 Klinik

Die Ausprägung der klinischen Symptomatik ist entscheidend von der Enzymrestfunktion und von der Verlaufsform des AGS abhängig. Beim nichtklassischen AGS liegt in der Regel ein leichter Glukokortikoidmangel vor, der durch die verminderte

negative Rückkopplung einen ACTH-Anstieg und damit eine Dauerstimulation der NNR zur Folge hat. Es werden vermehrt Androgenvorstufen, wie 17-Hydroxyprogesteron, gebildet, die zu einem adrenalen Hyperandrogenismus führen [33]. Klinisch auffällig werden diese Patienten häufig erst in der Pubertät oder im jungen Erwachsenenalter, wo sich die Symptome eines Hyperandrogenismus als Hirsutismus, Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe mit polyzystischen Ovarien und Akne manifestieren. Das Genital ist bei dieser Verlaufsform bei Geburt unauffällig [44]. Hinsichtlich der Fertilität scheint der Androgenexzess keinen schwerwiegenden Effekt zu haben. Die meisten Patientinnen werden ohne reproduktive Therapie schwanger und eine niedrig dosierte Hydrocortisontherapie scheint einen positiven Effekt sowohl auf die Konzeption als auch auf die Verringerung der Abortrate zu haben [33, 46, 47].

Patienten mit klassischem AGS leiden zusätzlich zum adrenalen Androgenexzess unter Glukokortikoidmangel und beim klassischen AGS mit Salzverlust an Mineralokortikoidmangel. Mädchen fallen typischerweise schon bei der Geburt durch ein Intersexgenital mit unterschiedlich stark ausgeprägter Klitorishypertrophie auf. Männliche Neugeborene weisen keine so charakteristischen phänotypischen Merkmale auf. Bis vor Einführung des Neugeborenen Screenings fielen diese bei Vorliegen der Salzverlustvariante etwa 7-14 Tage nach der Geburt durch eine adrenale Salzverlustkrise mit Erbrechen, Dehydrierung, Gewichtsverlust, Hyponatriämie und Hyperkaliämie auf [44]. Bei der einfach virilisierenden (SV) Form waren Pseudopubertas praecox und vorzeitige Knochenreifung im Kleinkindalter auffällig. Die Fertilität ist bei Frauen mit klassischem AGS im Vergleich zur nichtklassischen Form deutlich eingeschränkt. Als mögliche Gründe werden hier Schwierigkeiten beim Geschlechtsverkehr durch unzureichende Genitalkorrekturoperation, Anovulation durch ungenügende Therapieeinstellung oder sogar Übertherapie und psychosexuelle Faktoren vermutet [33]. Bei AGS-Patienten sollte vor einer geplanten Schwangerschaft eine ausführliche genetische Beratung erfolgen und die Überträgerschaft des Partners bestimmt werden. Nach erfolgreichem Eintritt der Schwangerschaft ist eine regelmäßige Anpassung der Glukokortikoidtherapie (mit ggf. Umstellung auf das plazentagängige Dexamethason) und Überwachung der klinischen und laborchemischen Parameter einzuhalten. Die Entbindung sollte in einem Perinatalzentrum geplant werden und eine peripartale Anpassung der Glukokortikoid-Dosis nach dem Notfallschema erfolgen [33].

1.2.3 Diagnostik

Das klassische AGS wird seit Einführung des erweiterten Neugeborenen Screenings in Deutschland in den meisten Fällen direkt postnatal erkannt. Deutlich erhöhte 17-Hydroxyprogesteron-Werte bei einem reif geborenen Baby sind wegweisend für einen 21-Hydroxylasemangel. Eine anschließende genetische Untersuchung sichert die Diagnose. Durch falsch positive 17-OHP-Werte bei Frühgeborenen wurden die Referenzwerte im Screening an Gewicht und Gestationsalter adaptiert. Typischerweise findet man bei Patienten mit Salzverlust höhere 17-OHP-Werte als bei Patienten ohne Salzverlust [44]. Beim nichtklassischen AGS können die 17-OHP-Werte im Referenzbereich liegen. Die Diagnose erfolgt hier durch den ACTH-Kurztest mit der basalen Bestimmung von Kortisol und 17-OHP und anschließender Stimulation mit 250 µg Synacthen® sowie erneuter Blutabnahme auf Kortisol und 17-OHP nach 60 Minuten. Patienten mit nichtklassischem AGS weisen bereits vor Stimulation eine erhöhte 17-OHP-Konzentration auf. Nach Stimulation steigen die Werte charakteristischerweise auf 10-100 ng/ml an. Bei heterozygoten Trägern erfolgt nur ein leichter Anstieg von nicht mehr als über 10 ng/ml [33].

1.2.4 Therapie

Alle Patienten mit klassischem AGS und alle symptomatischen nichtklassischen AGS-Patienten sollten eine Therapie mit Glukokortikoiden erhalten (vgl. Tab. 4). Diese soll einerseits das fehlende Kortisol ersetzen und andererseits über Suppression der zu hohen ACTH-Sekretion der Hypophyse dem adrenalen Androgenexzess entgegen wirken [48, 49]. Bei Kindern mit klassischem AGS ist die Glukokortikoidtherapie der Wahl Hydrocortison, welches in einer Dosierung von 10-20 mg/m² täglich auf zwei bis drei Einzeldosen aufgeteilt werden sollte. Die geringe Halbwertszeit von Hydrocortison scheint vor allem auf das Längenwachstum weniger Nebenwirkungen zu haben als die länger wirksamen synthetischen Glukokortikoidpräparate wie Prednisolon oder Dexamethason. Durch die zwei- bis dreimalige Gabe wird eine kontinuierliche Suppression der adrenalen Überstimulation bewirkt [49]. Nach Abschluss der Wachstumsphase können auch die länger wirksamen synthetischen Glukokortikoide

Prednison, Prednisolon und Dexamethason verwendet werden, die entweder einzeln oder als Kombinationstherapien verabreicht werden können [50]. Bei der Wahl des Glukokortikoidpräparates sollte ebenfalls seine mineralokortikoide Potenz berücksichtigt werden, also die Affinität des Glukokortikoids am Mineralokortikoidrezeptor (siehe Mineralokortikoidtherapie unter 2.1.4). Bei Patienten mit der Salzverlust-Variante muss zusätzlich 0,05-0,1 mg/d Fludrocortison (Astonin H[®]) als Mineralokortikoid substituiert werden. Bei Neugeborenen und Kleinkindern kann eine ergänzende Natriumchloridtherapie notwendig sein. Die Glukokortikoidtherapie der AGS-Patienten erfordert eine sorgfältige klinische und laborchemische Überwachung. Es sollte auf Zeichen einer Überdosierung im Sinne eines iatrogenen Cushing-Syndroms mit Gewichtszunahme, metabolischem Syndrom, Hypertonie, Striae rubrae und Osteopenie geachtet werden. Bei Medikamentenkombinationen sollten mögliche Interaktionen durch Cytochrom P450-Induktoren oder -Inhibitoren beachtet werden und eine Dosisanpassung erfolgen. Bei den Laborparametern ist das Ziel eine Normalisierung der Androgene bei leicht erhöhtem 17-OHP. Zum Monitoring werden die Serumparameter Androstendion, DHEA(S), freies Testosteron (freier Androgenindex) und 17-OHP, im Speichel 17-OHP und Androstendion und/oder im 24h-Sammelurin die entsprechenden Abbauprodukte vor allem Pregnantriol (Abbauprodukt von 17-OHP) bestimmt [33]. Die Mineralokortikoidsubstitution wird über Blutdruck- und Elektrolytmessung und Bestimmung der Plasmareninaktivität (PRA) oder Plasmareninkonzentration (PRC) kontrolliert [33]. Patienten mit der klassischen AGS-Variante sollten wie alle Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz Aufklärung und Schulungen über die GC-Dosisanpassung in physischen Stresssituationen sowie einen Glukokortikoid-Notfallausweis erhalten.

Ist die Kortisolantwort im ACTH-Kurztest nicht ausreichend oder liegt ein symptomatischer Glukokortikoidmangel vor, sollte auch beim nichtklassischen AGS eine Therapie mit Glukokortikoiden erfolgen. Dabei eignen sich alle Glukokortikoidpräparate, die auch bei der klassischen Variante verabreicht werden können. Die Glukokortikoidtherapie zeigt außerdem einen positiven Effekt auf Zyklusstörungen und teilweise auch bei Akne. Zur Behandlung des Hirsutismus können verschiedene antiandrogen wirksame orale Kontrazeptiva oder antiandrogene Gestagene verordnet werden. 5 α -Reduktase-Hemmer (Finasterid) und Androgenrezeptorblocker (Flutamid) erzielen ebenfalls positive Wirkungen [33]. Bei

Patienten mit nichtklassischem AGS scheint die GC-Dosisadaptation in Stresssituationen nicht notwendig zu sein. Jedoch sollten Patienten mit iatrogener NNR-Insuffizienz durch GC-Langzeit-Therapie in diesem Fall wie Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz behandelt werden [50].

Nichtklassische AGS (late onset AGS)	Klassisches AGS ohne Salzverlust (simple virilizing)	Klassisches AGS mit Salzverlust
Hydrocortison 5-10 mg früh morgens	Hydrocortison 10-5-5 mg	Hydrocortison 10-5-5 mg Astonin H 0,1 mg 1-0-0
Predniso(lo)n 2,5 mg früh morgens	Predniso(lo)n 4-0-2 mg	Predniso(lo)n 5-0-2,5 mg Astonin H 0,1 mg 1-0-0
Dexamethason 0,25 mg zur Nacht	Dexamethason 0,25-0,5 mg zur Nacht	Dexamethason 0,25-0,5 mg zur Nacht Astonin H 0,1 mg 1-0-0
*Es gibt bisher keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Therapie des AGS. Die oben genannten Dosierungsbeispiele können daher nur grobe Orientierungshilfen sein, die es individuell anzupassen gilt.		

Tab. 4: Dosierungsbeispiele für GC-Therapien bei AGS im Erwachsenenalter. GC = Glukokortikoid. AGS = Adrenogenitales Syndrom. Modifiziert nach Reisch 2012 [33].

1.3 Osteoporose

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die sich durch Abnahme der Knochenmasse und Veränderungen der mikroarchitektonischen Knochenstruktur auszeichnet. Der Knochen wird zunehmend poröser und das Risiko für Frakturen steigt [51]. Die Osteoporose wird nach der WHO-Definition über die Knochendichte diagnostiziert, die mit der Doppelröntgenenergieabsorptiometrie (dual-energy x-ray absorptiometry = DXA) bestimmt wird. Bei T-Werten $< -2,5$ in der Knochendichtemessung im Bereich der Lendenwirbelsäule oder des proximalen Femurs wird von einer präklinischen Osteoporose gesprochen. Die manifeste Osteoporose ist durch T-Werte $\leq -2,5$ sowie das Vorliegen osteoporotischer Frakturen gekennzeichnet. Die Prävalenz der Osteoporose in Deutschland steigt mit zunehmendem Lebensalter und insbesondere postmenopausale Frauen sind für eine Osteoporoseentwicklung besonders gefährdet. Bei ihnen liegt die Prävalenz der Osteoporose bei etwa 7% im Alter von 55 Jahren und steigt bis zum 80. Lebensjahr auf 19% an [51]. Klinisch imponiert das Erscheinungsbild der Osteoporose durch das Auftreten von Frakturen, vorausgehende Symptome oder Warnzeichen sind keine bekannt. Männer und Frauen, die an einer Osteoporose-assoziierten Fraktur und deren Folgen leiden, weisen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität auf [51]. Häufige Folgen sind akute und chronische Schmerzsyndrome und funktionelle Einschränkungen. Eine erhöhte Mortalitätsrate wurde im Zusammenhang mit Osteoporose-assoziierten peripheren Frakturen und Wirbelkörperfrakturen beobachtet [51].

Definition	Knochendichte
Normal	T-Wert bis > -1 Standardabweichung
Osteopenie	T-Wert -1 bis $> -2,5$ Standardabweichungen
Osteoporose	T-Wert $\leq -2,5$ Standardabweichungen
Manifeste Osteoporose	T-Wert $\leq -2,5$ Standardabweichungen und Nachweis osteoporosetypischer Frakturen

Tab. 5: WHO-Definition der Osteoporose. Modifiziert nach Kanis 1994 [52].

1.3.1 Glukokortikoidinduzierte Osteoporose

Als häufigste Ursache der sekundären Osteoporose wird die glukokortikoidinduzierte Osteoporose (GIO) gesehen [53]. Schon Harvey Cushing beobachtete 1932 einen Zusammenhang zwischen endogenem Hyperkortisolismus und Demineralisierungen des Knochens mit zunehmender Anfälligkeit für Knochenbrüche [54]. Durch den steigenden Einsatz von Glukokortikoiden zur Therapie chronischer und akuter Erkrankungen (obstruktive Lungenerkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, rheumatische Erkrankungen, allergische Reaktionen, Immunsuppression im Rahmen von Transplantationen) wurde der Zusammenhang von Glukokortikoidlangzeittherapie und Osteoporoseentwicklung erkannt. Die glukokortikoidinduzierte Osteoporose betrifft vor allem Skelettregionen mit einem hohen Anteil an trabekulärem Knochen, wie sie in der Lendenwirbelsäule oder dem proximalen Femur vorkommt [53]. Studien konnten die vielfältigen Angriffspunkte von Glukokortikoiden auf den Knochenmetabolismus zeigen. So ließen sich bei Patienten unter Glukokortikoidtherapie eine erniedrigte Zahl an Osteoblasten und eine erhöhte Apoptoserate der Osteozyten finden, die zunächst zum Verlust der biomechanischen Stabilität und dann zur Verminderung der Knochendichte führen (s. Abb. 3) [53, 55, 56]. Bei genauerer Betrachtung reduzieren Glukokortikoide sowohl die Osteoklastogenese als auch die Osteoblastogenese. Die Osteoklasten zeigen jedoch eine deutlich erhöhte Lebensdauer im Gegensatz zur verkürzten Lebensdauer der Osteoblasten. Zu diesen direkten Effekten auf den Knochenauf- und -abbau kommen zusätzlich indirekte Effekte auf Muskeln und den Calcium-Stoffwechsel. Als Steroidmyopathie wird die Muskelatrophie unter erhöhter endogener oder therapeutischer Glukokortikoidzufuhr bezeichnet, die durch verminderte Muskelkraft zu einem erhöhten Sturz- und damit erhöhten Frakturrisiko führt. Der Elektrolythaushalt wird durch verminderte intestinale Calciumabsorption und tubuläre Calciumreabsorption unter Glukokortikoidtherapie beeinflusst, die zu einer Hypocalciämie mit konsekutivem sekundären Hyperparathyreoidismus führt [57].

Die Studienergebnisse von Lovas et al. von 2009 dienten ursprünglich als Motivationsgrund für die Initiierung der vorliegenden Studie [58]. In seiner Studie wurden die Daten zur Knochendichte der bislang größten Patientengruppe mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz vorgestellt. Insgesamt wurden an mehreren Messstellen signifikant niedrigere Knochendichtewerte im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden.

Bei diesen Patienten lag die tägliche Glukokortikoidsubstitutionsdosis deutlich über der Menge der endogenen Kortisolproduktion, so dass hier die Vermutung einer glukokortikoid-induzierten Nebenwirkung auf die Knochendichte nahegelegt wurde. Insgesamt gibt es nicht viele Studien zu Knochendichte bei Patienten mit M. Addison und die Studienergebnisse sind sehr heterogen (s. Tab. 6). Die meisten Studien waren durch geringe Patientenzahlen limitiert und zeigten sehr uneinheitliche Ergebnisse zu Knochendichte, Krankheitsdauer, Glukokortikoidtyp und täglicher Glukokortikoiddosis. Teilweise konnte nur in Untergruppen (postmenopausale Frauen oder Männer) eine erniedrigte Knochendichte nachgewiesen werden [59-62], wohingegen andere Studien keine signifikanten Unterschiede in beiden Geschlechtern finden konnten [63, 64].

		Männer		Frauen	
		n	BMD	n	BMD
Lovas	2009 N	63	↓	124	↓
	UK+NZ	43	↓	62	↓
Arlt	2006	7	Ns	8	Ns
Jodar	2003	6	Ns	19	Ns
Braatvedt	1999	19	↓ ^a	10	Ns
Valero	1994	8	Ns	22	↓ ^b
Zelissen	1994	31	↓	60	Ns
Devogelaer	1987	12	Ns	21	↓ ^b

Tab. 6: Studienlage zu Knochendichte bei Patienten mit Morbus Addison. ↓: signifikant reduziert, Ns: keine signifikanten Unterschiede zu normal, ^a: limitiert auf Männer mit niedrigem Testosteron, ^b: limitiert auf postmenopausale Frauen. N = norwegische Patientengruppe, UK+NZ = britische und neuseeländische Patientengruppe.

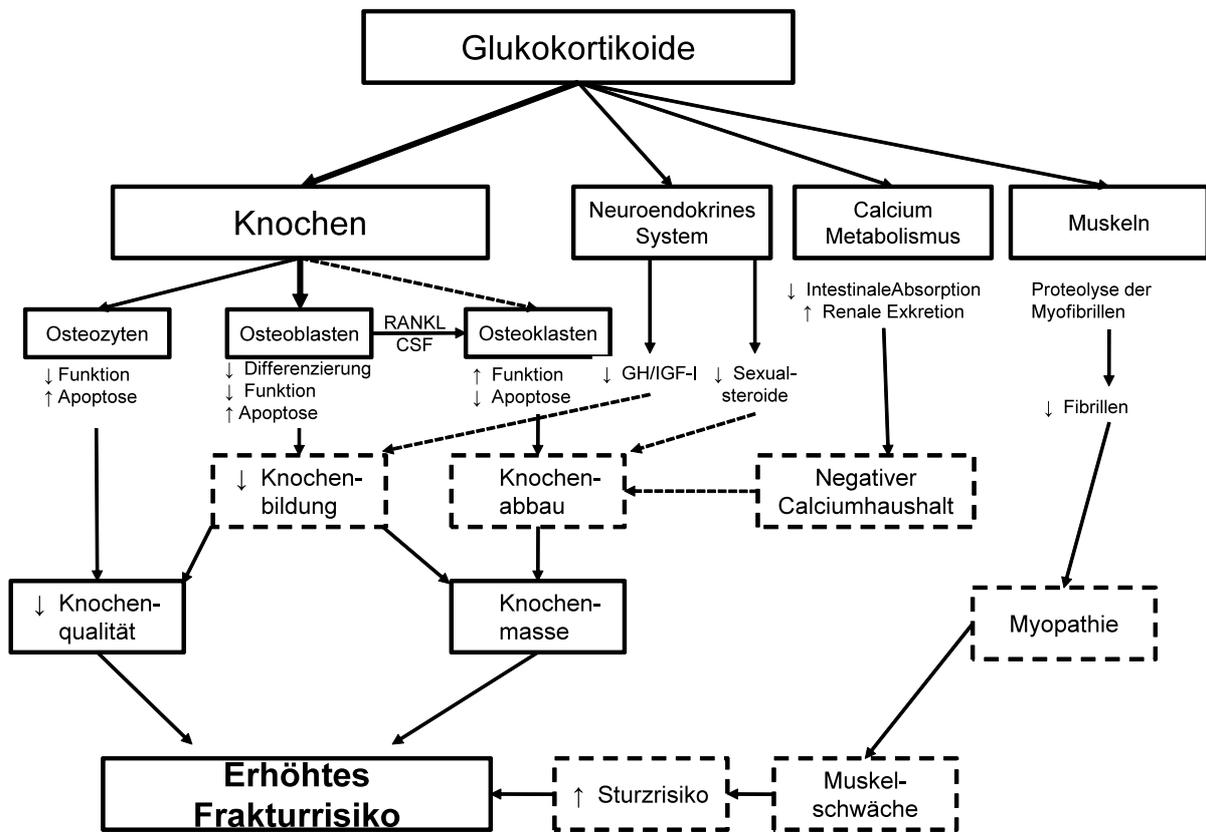


Abb. 3: Direkte und indirekte Effekte von Glukokortikoiden auf den Knochen, die zu glukokortikoid-induzierter Osteoporose führen. RANKL = Receptor Activator of NF- κ B Ligand (dt: NF- κ B-Ligand Rezeptor-Aktivator). CSF = colony stimulating factor (dt: Kolonie-stimulierender Faktor). GH = Growth Homone (dt: Wachstumshormon). IGF-1 = Insulin like growth-factor 1 (dt: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1). Modifiziert nach Canalis 2007 [55].

1.3.2 *Bcl*-Polymorphismus

Auf Ebene des Glukokortikoidrezeptors (GR) wurde ebenfalls die Wirkung von endogenen und exogenen Glukokortikoiden untersucht. Klinische Beobachtungen ließen vermuten, dass Patienten unterschiedlich sensitiv auf therapeutische Glukokortikoidgaben reagieren [65]. Es zeigte sich, dass Polymorphismen des Glukokortikoidrezeptorgens durch veränderte Expression des Genproduktes, die Glukokortikoidsensitivität des GR beeinflussen können. Als Beispiel für einen solchen Polymorphismus kann der *Bcl*-Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLP) genannt werden, der auf Chromosom 5, 646 bp strangabwärts des Exons 2 im Intron B

lokalisiert ist. Der *BclI*-Polymorphismus wurde nach der *BclI*-Restriktionsendonuklease benannt, einem Enzym, das zuerst von Bingham et al. 1978 aus dem *Bacillus caldolyticus* isoliert wurde. Die Mutation zerstört die *BclI*-Spaltstelle („cleavage site“), so dass im mutierten Allel die Spaltung durch das *BclI*-Enzym nicht mehr erfolgen kann [66, 67]. Der *BclI*-RFLP ist ein Einzelnukleotidpolymorphismus (single nucleotide polymorphism = SNP) mit einer Mutation von C zu G und scheint die Glukokortikoidsensitivität zu erhöhen, was sich in einer stärkeren Suppression der Kortisol-Werte nach Dexamethason-Gabe zeigte [65, 68, 69]. In den letzten Jahren wurde der *BclI*-Polymorphismus in Zusammenhang mit unterschiedlichen sowohl physischen als auch psychischen Krankheitsbildern untersucht, die mit dem Kortisolstoffwechsel direkt oder der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse in Verbindung stehen. In verschiedenen Studien wurden Assoziationen zu Psychopathologien wie Depressionen oder hypomanen Phasen bei bipolar affektiver Störung [70, 71] und auch zur Bulimia nervosa [72] gefunden. Eine polnische Studie konnte einen Zusammenhang zwischen dem *BclI*-Polymorphismus und Asthma bronchiale herstellen und ließ vermuten, dass der Polymorphismus eine entscheidende Rolle in der Entwicklung der besonders schweren Asthma-Form und Resistenzentwicklung gegenüber der Glukokortikoidtherapie spielt [73]. Des Weiteren sind die Assoziation zwischen *BclI*-Polymorphismus und Hypertonie, Hyperinsulinämie und Übergewicht belegt [74]. Eine ungarische Studie untersuchte bei Patienten mit endogenem Kortisolexzess (adrenales oder hypophysäres Cushing-Syndrom) den Zusammenhang zwischen der Knochendichte und dem *BclI*-Polymorphismus. Es wurden verminderte Knochendichtewerte bei Patienten mit der homozygoten Form (GG) gefunden, die auf eine erhöhte Sensitivität des GR am Knochen auf den endogenen Glukokortikoidexzess schließen ließen [75]. Die aktuelle Studienlage zeigt, dass der *BclI*-Polymorphismus und seine Auswirkungen auf den Knochenmetabolismus bislang noch nie bei Patienten unter chronischer Glukokortikoidtherapie analysiert wurden. Der vorliegenden Studie liegt die Vermutung zugrunde, dass der *BclI*-Polymorphismus Patienten unter chronischer Glukokortikoidsubstitution empfänglicher für die Entwicklung von Osteoporose und gesteigertem Knochenmetabolismus macht.

1.4 Ziel der Arbeit

Patienten mit M. Addison oder Adrenogenitalem Syndrom leiden beide an einem Mangel der endogenen Kortisolproduktion. Sie erhalten lebenslang eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie in Abhängigkeit vom eingesetzten Glukokortikoidtyp in einer einzelnen morgendlichen oder mehreren über den Tag verteilten Dosen. Es wird angenommen, dass in vielen Fällen die therapeutische Zufuhr die endogene Kortisolproduktion übersteigt und so zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie sie bei Glukokortikoidüberdosierung auftreten, führen können. Eine gefürchtete Nebenwirkung der Langzeittherapie mit Glukokortikoiden ist die glukokortikoid-induzierte Osteoporose, die die häufigste Ursache der sekundären Osteoporose ist.

In der hier folgenden Studie wurde demzufolge der Schwerpunkt der Untersuchung auf die Auswirkungen der Glukokortikoidtherapie auf den Knochen bei Patienten mit M. Addison und AGS gelegt. Folgende Fragestellungen wurden bearbeitet:

- 1) Haben Patienten mit M. Addison und AGS eine erniedrigte Knochendichte unter ihrer aktuellen Glukokortikoidsubstitution? Oder zeigen sich unter der heute niedrigeren Glukokortikoiddosis weniger Auswirkungen auf die Knochendichte?
- 2) Gibt es Unterschiede in der Knochendichte bei Patienten mit M. Addison in Abhängigkeit vom substituierten Glukokortikoidtyp (Hydrocortison versus Prednisolon)?
- 3) Hat die DHEA-Therapie bei Patientinnen mit M. Addison Auswirkungen auf die Knochendichte?
- 4) Haben die Steroidhormonvorstufen bei Patienten mit AGS einen Einfluss auf die Knochendichte?
- 5) Hat der *Bcl1*-Polymorphismus des Glukokortikoidrezeptorgens Einfluss auf die Glukokortikoidsensitivität des Knochens und kann er so die Knochendichte beeinflussen?
- 6) Gibt es Unterschiede in der Lebensqualität der Patienten mit M. Addison und AGS anhand des AddiQoL-30?

2 Methodik

2.1 Studiendesign und Datenerhebung

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Querschnittsstudie, die an der Charité Berlin, Campus Mitte, durchgeführt wurde. Im Frühjahr 2010 wurden alle 200 Patienten mit gesicherter primärer Nebennierenrindeninsuffizienz und Adrenogenitalem Syndrom aus der Patientendatei der endokrinologischen Hochschulambulanz der Charité Mitte über ein Anschreiben kontaktiert und um Teilnahme an der Studie „Osteoporose bei substituierter Nebennierenrindeninsuffizienz (OSNI)“ gebeten. In dem Anschreiben wurden der Hintergrund der Studie, Ablauf und Ziele erläutert und darüber informiert, dass über eine einmalige Blutentnahme, 24h-Sammelurin, eine Knochendichtemessung mittels der „dual-energy x-ray absorptiometry“ (DXA)-Methode und der Beantwortung eines Lebensqualität-Fragebogens die Studienteilnahme erfolgen könne. Ferner wurden die Erkrankung Osteoporose, ihre Diagnostik und der Zusammenhang zur primären NNR-Insuffizienz erläutert. Nach Bereiterklärung zur Studienteilnahme wurde mit den Patienten ein persönlicher Termin in der endokrinologischen Hochschulambulanz vereinbart, an dem eine ausführliche Aufklärung und neben der Allgemeinanamnese die Erhebung der genauen Medikamenten- und Osteoporoserisiko-Anamnese erfolgte. Die Fragen zum Osteoporoserisiko waren angelehnt an den Risikofragebogen der deutschen osteologischen Schirmgesellschaft „Dachverband Osteologie“ (DVO). Den Patienten wurden anschließend Einverständniserklärung und Lebensqualität-Fragebogen ausgehändigt. Nach erfolgter Einverständniserklärung wurde ein zweiter Termin zur Blutentnahme und Abgabe des 24h-Sammelurins vereinbart, sowie ein dritter Termin für die Knochendichtemessung, die im Endokrinologikum Berlin durchgeführt wurde. Ergänzend wurden Patienten des Endokrinologikums Berlin (Leitung: PD Dr. med. Sven Diederich) in die Studie aufgenommen, sofern aus deren Arztbriefen ein eindeutig diagnostizierter Morbus Addison oder ein AGS ersichtlich waren. Alle in die Studie aufgenommenen Patienten erhielten die gleiche Patienteninformation und den gleichen Fragebogen (s. Anhang B, C, D). Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von Frühjahr 2010 bis Frühjahr 2011.

2.2 Ethikantrag

Das Studienprotokoll wurde von dem zuständigen Ethikausschuss der Charité Berlin, Campus Mitte (Antragsnummer: EA1/027/10) bewilligt. Dem Anhang sind sowohl die Genehmigung des Ethikausschusses als auch das Formular der Einverständniserklärung beigelegt (s. Anhang A, B).

2.3 Patientenkollektiv

Die Einladung zur Studienteilnahme wurde nur an Patienten mit sicher diagnostizierter primärer Nebennierenrindeninsuffizienz oder Adrenogenitalem Syndrom verschickt. Es wurden nur volljährige Patienten eingeschlossen, deren Diagnose im Arztbrief dokumentiert war und die seit mindestens einem Jahr bestand. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Nebennierenrindenzinom, Knochenmetastasen, NNR-Insuffizienz induziert durch Glukokortikoidlangzeittherapie sowie Patienten unter 18 Jahren und einer Diagnosedauer von weniger als 12 Monaten.

Zur übersichtlicheren Auswertung der Patientendaten wurden Untergruppen gebildet. Zunächst wurden die Patienten nach Krankheit (PAI, AGS) und dann nach Geschlecht (Männer, Frauen) eingeteilt. Die Frauen wurden zusätzlich nach prämenopausal und postmenopausal unterschieden. Weiterhin gab es Differenzierungen im Therapieregime: die gesamte PAI-Patienten wurden in eine Hydrocortison- und eine Prednisolongruppe unterteilt, die PAI-Frauen wurden in eine Gruppe mit und ohne DHEA-Substitution unterschieden. Nach Bestimmung des Genotyps des *BclI*-Polymorphismus (CC, CG, GG) konnte zusätzlich die gesamte Studiengruppe, sowie die PAI- und AGS-Untergruppen, nach Genotyp separiert und analysiert werden.

2.4 Glukokortikoid-Dosierung

Patienten mit chronischer Nebennierenrindeninsuffizienz erhalten lebenslang eine tägliche Glukokortikoid-Substitutionstherapie, die größen- und gewichtsadaptiert ist. Dabei finden das physiologische Präparat Hydrocortison und synthetische Präparate, wie Predniso(lo)n und Dexamethason, Anwendung. Zur besseren Vergleichbarkeit der täglichen Glukokortikoiddosis der Patienten wurde die jeweilige Glukokortikoiddosis in

Milligramm Hydrocortison-Äquivalent umgerechnet (1 mg Dexamethason = 17,5 mg Prednisolon = 70 mg Hydrocortison) [76] und in Verhältnis zur individuellen Körperoberfläche (KÖF) gesetzt (im Folgenden „Hydrocortison-Äquivalentdosis zur Körperoberfläche“ oder „Glukokortikoiddosis zur Körperoberfläche“ genannt). Zur Abschätzung der kumulativen Dosis der bereits eingenommenen Glukokortikoidmenge seit Diagnosestellung wurde der Parameter „GC-Packyears“ (tägliche Hydrocortison-Äquivalentdosis (in Gramm) x Diagnosedauer (in Tagen)) eingeführt.

2.5 Messungen der Laborparameter

Es konnten Blutproben von 78 Patienten mit M. Addison und 40 AGS-Patienten gewonnen werden. Diese Serumproben wurden auf die Parameter Calcium, Phosphor, alkalische Phosphatase, knochenspezifische alkalische Phosphatase, Parathormon, 25-Hydroxyvitamin D₃, 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, Osteocalcin, TSH und β-CrossLaps untersucht (s. Tab. 7). Im 24h-Sammelurin wurde der Knochenresorptionsmarker Crosslinks bestimmt.

Laborparameter	Herstellerbezeichnung
1,25-Dihydroxyvitamin D ₃ (1,25(OH)D ₃)	ELISA, Immunodiagnostic System (IDS) GmbH, Frankfurt, Deutschland
17-Hydroxyprogesteron (17-OHP)	MP Biomedicals GmbH, Eschwege, Deutschland
25-Hydroxyvitamin D ₃ (25(OH)D ₃)	Nichols Advantage® 25-Hydroxyvitamin-D Assay, Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, USA
Alkalische Phosphatase (AP)	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland
Androstendion (ASD)	BeckmannCoulter, Krefeld, Deutschland
Beta-CrossLaps (CTX)	Beta-Crosslaps CC3 Elecsys, Roche, Schweiz
Calcium (Ca)	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland
Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP)	ELISA, MicroVue™ Quidel, Tecomedical Group, Schweiz
Kollagen Crosslinks (NTX)	Immulate® 1000 Pylilinks-D, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, USA
Osteocalcin (OC)	Brahms Osteocalcin RIA, Henningsdorf, Deutschland

Parathormon (PTH)	Elecsys-PTH, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland
Phosphor (P)	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland
Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)	Elecsys-TSH, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland

Tab. 7: Laborparameter und verwendete Assays

2.6 Steroidhormonvorstufen bei AGS

Bei Patienten mit AGS liegt in 95% der Fälle ein Defekt der 21-Hydroxylase vor [44]. Bei ihnen fallen gehäuft Steroidhormonvorstufen an, die aufgrund des Enzymdefektes nicht weiter verstoffwechselt werden können. Bei den AGS-Patienten des Patientenkollektivs wurden zusätzlich zu oben genannten Laborparametern 17 α -Hydroxyprogesteron (17-OHP, MP Biomedicals GmbH, Eschwege, Deutschland) und Androstendion (BeckmannCoulter, Krefeld, Deutschland) sowie Testosteron und DHEAS (DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) bestimmt, um die medikamentöse Einstellung zu überprüfen.

2.7 Knochendichtemessung

Als Knochendichte wird die Masse kalziumhaltiger Kristalle pro Volumen definiert, die mit unterschiedlichen Methoden gemessen werden kann. Die Bestimmung dieses Knochenmineralsalzgehaltes kann mit Messverfahren mit energiereicher Strahlung oder akustischen Messverfahren mit Ultraschall erfolgen [77]. Als Goldstandard wird die Doppelröntgenenergieabsorptiometrie (dual-energy x-ray absorptiometry, DXA) verwendet, die als planares Messverfahren über die Absorption energiereicher Strahlung im Knochengewebe auf den Kalziumgehalt rückschließen kann. Die gemessene Masse kalziumhaltiger Kristalle pro Flächeneinheit wird dann in g/cm² angegeben [77]. In dieser Studie wurde die Knochendichte mit der DXA-Methode mit einem Lunar-Scanner der Firma GE (GE Lunar DPX-NT, Madison, WI, USA) gemessen. Mit dem Standardprogramm wurden Zielaufnahmen der Lendenwirbelsäule (L1-L4) und der Bereiche Oberschenkelhals, Ward Dreieck und Trochanter major des auf dem Rücken liegenden Patienten angefertigt. Für die Aufnahme der

Lendenwirbelsäule wurden die Beine des Patienten auf einen Beinblock gelagert um Hüft- und Kniegelenk rechtwinklig zu beugen und so die Lendenwirbelsäulenlordose auszugleichen. Für die Aufnahme im Oberschenkelhalsbereich wurde das gesamte Bein leicht nach innen rotiert um eine möglichst überlagerungsfreie Aufnahme des Schenkelhalses zu erzielen. Die Scans wurden mit der GE-Lunar Software Version *enCORE 2004* ausgewertet, die sich an einer amerikanischen Referenzpopulation orientiert. Die Ergebnisse der Messung wurden als T-Werte, Standardabweichung von einem Normkollektiv gesunder 30-Jähriger, und Z-Werte, Standardabweichung von geschlechts- und altersgleicher Norm, dargestellt. Als präklinische Osteoporose wurde entsprechend den Leitlinien der WHO und des Dachverbandes Osteologie (DVO) ein T-Wert $\leq -2,5$ ohne Frakturen definiert.

2.8 Bestimmung des Glukokortikoidrezeptor-Polymorphismus *BclI*

Die Wirkung von endogenen oder exogenen Glukokortikoiden wird über den Glukokortikoidrezeptor (GR) vermittelt. Studien haben die Vermutung bestätigt, dass die Sensitivität des GR durch Polymorphismen des Glukokortikoidrezeptorgens, wie den *BclI*-Polymorphismus, durch die daraus resultierende veränderte Genexpression beeinflusst werden kann.

In der vorliegenden Studie sollen die Auswirkungen des *BclI*-Polymorphismus auf den Knochen bei Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz untersucht werden. Dazu wurde zunächst die DNA aus peripherem Vollblut extrahiert, die entsprechenden Genabschnitte mittels Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und im Anschluss per Gelelektrophorese separiert. Die einzelnen Arbeitsschritte und entsprechenden Materialien werden im Folgenden genauer erläutert.

2.8.1 Materialien

DNA: extrahiert aus Vollblut von 74 Patienten mit M. Addison und 38 AGS-Patienten

Ziel-gen	Produkt-größe (bp)	Primer-Sequenz (vorwärtslaufender Primer, rückwärtslaufender Primer)	Hersteller
GR	418	5'-CAATTCCTCTCTTAAAGAGATTG-3' 5'-GAGAAATTCACCCCTACCAAC-3'	Eurofins MWG Operon, Ebersberg, Deutschland
GR	284	5'-GACAAGTTATGTCTGCTGATG-3' 5'-GAGAAATTCACCCCTACCAAC-3'	Eurofins MWG Operon, Ebersberg, Deutschland
GR	177	5'-AGAGCCCTATTCTTCAAAGT-3' 5'-CAATTCCTCTCTTAAAGAGATTG-3'	Eurofins MWG Operon, Ebersberg, Deutschland

Tab. 8: Primer für die quantitative PCR

Längenstandards:

100 bp DNA Ladder 1,0 µg/µl (100-1500 bp) Invitrogen, Carlsbad, CA, USA

QIAamp® DNA Mini Kit	Qiagen, Hilden, Deutschland
MyTaq™ Mix	Bioline, Luckenwalde, Deutschland

Tab. 9: Kommerzielle Reaktionssysteme

Agarose	Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO, USA
Boric Acid, ACS reagent	Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO, USA
EDTA (0,5 M)	Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO, USA
Ethanol	Merck, Darmstadt, Deutschland
Loading Buffer	Invitrogen, Carlsbad, CA, USA
Nuklease-freies Wasser	Promega, Madison, WI, USA
SYBR Safe™ DNA Gel Stain	Invitrogen, Carlsbad, CA, USA
TBE-Puffer	Gesamtvolumen 1l: 10,8 g Tris-Base, 5,5 g Boric Acid, 4 ml EDTA (0,5 M) 996 ml H ₂ O _{bidest}
Tris-Base (Trizma-Base)	Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO, USA

Tab. 10: Chemikalien und Standardpuffer

Analysenwaage Scout Pro SPU2001	Ohaus Corporation, Pine Brook, NJ, USA
Elektrophoreseapparatur MGU-302	C.B.S. Scientific Co., Del Mar, CA, USA
Gelherstellungsapparatur (Casting Stand and frame)	Bio-Rad, Hercules, CA, USA
Heizblock Eppendorf Thermomixer 5436	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Image Scanner	Amersham Pharmacia Biotech, Freiburg, Deutschland
Kühl-Gefrierschrank Liebherr Premium (+4°C, -20°C)	Liebherr, Biberach an der Riss, Deutschland
Mikrowellenofen Micromaxx MM41580	Medion, Essen, Deutschland
Netzteil Model 1000/500 Power Supply	Bio-Rad, Hercules, CA, USA
PCR-Cycler Eppendorf Mastercycler personal	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Pipetten Eppendorf Reference 0,5-10 µl, 10-100 µl, 100-1000µl	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Pipette Eppendorf Research 0,1-2,5 µl	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Typhoon 8600 Variable Mode Imager	Amersham Biosciences, Lillte Chalfon Buckinghamshire, UK
Vortex VWR Mini Vortexer VM-3000	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
Zentrifuge Centrifuge 5415C	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Zentrifuge VWR Galaxy Mini Star SN0810	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland

Tab. 11: Laborgeräte

Pipettenspitzen 0,5-10 µl, 10-100 µl, 100-1000µl	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
Safe-Lock Tubes (0,2 ml, 0,5 ml, 1,5 ml, 2 ml)	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Wägeschälchen Diamant (25 ml)	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland

Tab. 12: Verbrauchsmaterialien

EndNote Version X5, Thomson Reuters, Thomson Scientific, New York, NY, USA
Image Master Labscan Version 3.00, Amersham Pharmacia, Biotech, Freiburg, Deutschland
Image Quant Version 5.1, Amersham Pharmacia, Biotech, Freiburg, Deutschland
Microsoft Office 2010, Microsoft, Unterschleißheim, Deutschland
SPSS Version 15.0 für Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA
Typhoon Scanner Control Version 1.0, Amersham Pharmacia, Biotech, Freiburg, Deutschland

Tab. 13: Software

2.8.2 Isolierung der DNA

Allen Patienten wurde, zusätzlich zur Bestimmung der Serumparameter, Blut zur Bestimmung des Genotyps des *BclI*-Polymorphismus abgenommen, insofern sie dem in der Einverständniserklärung gesondert zugestimmt hatten. Die Serumproben der Patienten wurden bis zur weiteren Aufbereitung bei -20°C gelagert (s. Tab. 11). Die DNA-Isolierung aus Vollblut erfolgte mit Hilfe des QIAamp® DNA Mini-Kits (Qiagen, Hilden, Deutschland; s. Tab. 9), welches alle benötigten Reagenzien und Gefäße bereit stellte und wurde exakt nach Herstelleranweisung durchgeführt. Vorbereitend wurden alle Proben auf Raumtemperatur gebracht. Zunächst wurden 20 µl QIAGEN-Protease auf den Boden eines 1,5 ml Eppendorfgefäßes pipettiert und 200 µl Patientenserum und AL-Puffer dazu gegeben. Nach 15 s vortexen wurde das Gemisch für 10 min bei 56°C im Heizblock inkubiert. Anschließend wurden 200 µl Ethanol zugefügt und das Ganze für 15 s erneut per Vortexer gemischt. Der gesamte Inhalt des Eppendorfgefäßes wurde nun in eine QIAamp Mini-Säule übertragen und für 1 min bei 8000 rpm zentrifugiert. Eluat und Sammelgefäß wurden verworfen und die QIAamp Mini-Säule auf ein neues Sammelgefäß aufgesetzt. Es wurden nun 500 µl AW1-Puffer hinzugefügt und das Gemisch für 1 min bei 8000 rpm zentrifugiert. Eluat und Sammelgefäß wurden verworfen und die QIAamp Mini-Säule auf ein neues Sammelgefäß aufgesetzt. Anschließend wurden 500 µl AW2-Puffer hinzugegeben und für 3 min bei 14000 rpm zentrifugiert. Erneut wurden Eluat und Sammelgefäß verworfen und die QIAamp Mini-Säule auf ein neues Sammelgefäß gesetzt. Bei Höchstgeschwindigkeit wurde noch einmal 1 min zentrifugiert. Die QIAamp Mini-Säule wurde nun auf ein neues Eppendorfgefäß aufgesetzt und mit 200 µl AE-Puffer versetzt. Nach einmütiger Inkubation bei Raumtemperatur wurde für 1 min bei 8000 rpm zentrifugiert. Das Eluat im Eppendorfgefäß enthielt nun die isolierte Gesamt-DNA der einzelnen Patientenserumproben mit laut Herstellerangaben durchschnittlich 6 µg DNA in 200 µl AE-Puffer.

2.8.3 Polymerase-Kettenreaktion

Quantitative PCR

Die Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction = PCR) ist ein Verfahren zur *in vitro* Vervielfältigung („Amplifikation“) definierter DNA-Abschnitte mit Hilfe der DNA-Polymerase. Im Wesentlichen besteht die PCR aus drei Teilschritten: zunächst wird die DNA so stark erhitzt (Denaturierung), dass die Wasserstoffbrückenbindungen, die den DNA-Doppelstrang zusammenhalten, aufbrechen und sich die Einzelstränge trennen. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches erfolgt die Anlagerung der synthetischen Oligonukleotidprimer an den zu amplifizierenden Bereichen des jeweils komplementären Strangs (Annealing). Die DNA-Polymerase füllt nun mit Hilfe der Desoxynukleotide die freien Stränge auf (Elongation). Dieser Zyklus aus Denaturierung, Annealing und Elongation kann so lange wiederholt werden, bis die gewünschte DNA-Menge amplifiziert ist.

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Beurteilung der Glukokortikoidsensitivität über die Bestimmung der Allelvariante entsprechend des *BclII*-Polymorphismus bei Patienten mit Morbus Addison und Adrenogenitalem Syndrom. Zur Detektion des entsprechenden Basentauschs (C/G) hat man sich an der Arbeit von Gergics et al. [67] orientiert, der eine allelspezifische PCR-Methode etabliert hat, die nicht nur die homozygote Wildtyp-Variante (CC) und homozygot mutierte Variante (GG), sondern auch die heterozygot mutierte Variante (CG) darstellen kann [67]. Nach erfolgter PCR und Separierung der DNA-Fragmente in der Gelelektrophorese konnte Gergics in allen Patientenproben ein unspezifisches 418 bp Fragment finden. Patienten mit homozygoter Wildtypform wiesen ein 177 bp Fragment und Patienten mit homozygot mutierter Variante ein 284 bp Fragment auf. Beim Vorliegen des heterozygot mutierten Typs fanden sich sowohl das 177 bp als auch das 284 bp Fragment (s. Abb. 4). Entsprechend dieser Vorgaben wurden in der vorliegenden Studie folgende Oligonukleotidprimer verwendet: ein reverse-Primer spezifisch für das Wildtypallel und ein forward-Primer spezifisch für das mutierte Allel, ein outer forward-Primer und ein weiterer reverse-Primer (Eurofins MWG Operon, Ebersberg, Deutschland; s. Tab. 8). Es wurde ein PCR-Mastermix von Biotin verwendet (MyTaq™ Mix, Biotin, Luckenwalde, Deutschland; s. Tab. 8), der dNTPs, Taq-Polymerase, Puffer und MgCl₂ bereitstellte. Zur Amplifizierung wurde ein Eppendorf Mastercycler personal (Eppendorf, Hamburg, Deutschland; s. Tab. 11) verwendet. Die

Pufferlösung mit einem Endvolumen von 20 µl setzte sich aus 6 µl DNA, 10 µl Mastermix und 0,6 µl jedes Oligonukleotidprimers zusammen. Die Amplifikation der Proben erfolgte durch eine initiale Denaturierung bei 95° C über 5 Minuten, gefolgt von 35 Zyklen bei 95° C für 0,5 Minuten, 51° C für 0,5 Minuten und 72° C für 1,5 Minuten und einem Elongationsschritt bei 72° C für 10 Minuten [67]. Die Kontrolle der Amplifikationsprodukte erfolgte mittels anschließender Gelelektrophorese.

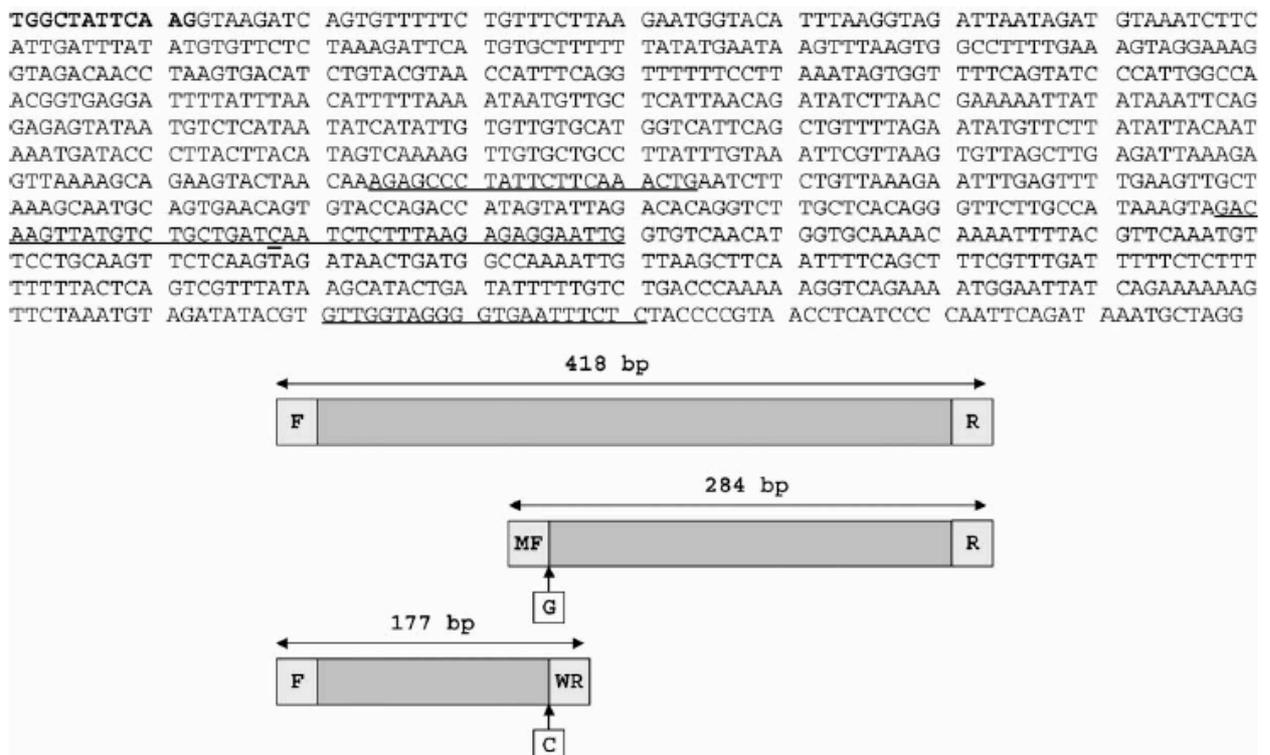


Abb. 4: Ausschnitt aus dem Glukokortikoidrezeptorgen: der obere Anteil zeigt die Sequenz des 960 bp langen Genabschnitts zwischen dem Ende des Exons 2 und dem Intron B des Glukokortikoidrezeptorgens. Die unterstrichenen Bereiche markieren die Stellen, die als Oligonukleotidprimer für den Assay verwendet wurden. Der untere Anteil zeigt die relative Position der Oligonukleotidprimer F, R, MF und WR zueinander, die für diese neue allel-spezifische PCR zur Bestimmung des *BclI*-Polymorphismus verwendet wurden und die Länge der Amplifikationsprodukte. Horizontale Pfeile geben die Länge der amplifizierten Fragmente an, vertikale Pfeile markieren die Position der Wildtyp (C) und mutierten (G) Nukleotide. bp = Basenpaare. F = outer forward-Primer. R = reverse-Primer. MF = forward-Primer spezifisch für das mutierte Allel. WR = reverse-Primer spezifisch für das Wildtypallel. Übernommen von Gergics et al. 2006 [67].

2.8.4 Gelelektrophorese

Mit Hilfe der Gelelektrophorese wurden die Amplifikationsprodukte der PCR nach ihrer Größe aufgetrennt. Das Prinzip der Gelelektrophorese beruht darauf, dass beim Anlegen einer Spannung die negativ geladenen DNA-Fragmente im elektrischen Feld Richtung Anode gezogen werden. Ihre Laufstrecke durch die Gelmatrix wird durch ihre Größe bestimmt: je kleiner die Fragmente sind, desto weiter wandern sie. Der in der Gelmatrix befindliche Fluoreszenzfarbstoff SYBR Safe™ (Invitrogen; s. Tab. 10) bindet dabei an die DNA-Fragmente und kann sie so anschließend unter UV-Licht bei 532 nm sichtbar machen.

Zur Herstellung der Gelmatrix wurden 0,6 g Agarose zusammen mit 40 ml TBE-Puffer in der Mikrowelle aufgeköcht. Nach kurzem Abkühlen wurden dem Gemisch 4 µl SYBR Safe™ zugefügt und das Ganze in eine Gelkammer mit eingesetzten Probenkammern gegossen (vgl. Tab. 11). Nach 30 Minuten war das Gel so weit polymerisiert, dass die Probenkammern entfernt werden konnten und die Elektrophoreseapparatur mit TBE-Puffer aufgefüllt werden konnte. Die PCR-Amplifikationsprodukte wurden mit jeweils 2 µl Loading Buffer (Invitrogen) versetzt und 10 µl dieses Gemisches neben der 100 bp DNA Ladder (Invitrogen) als Molekulargewichtsstandard in die Geltaschen aufgetragen. Bei konstanter Spannung von 100 V für 30 Minuten wurde die DNA elektrophoretisch aufgetrennt. Im Anschluss wurden die Agarosegele mit dem Typhoon 8600 Variable Mode Imager (Amersham Bioscience; s. Tab. 13) bei einer Wellenlänge von 532 nm gescannt. Der Vergleich der Laufstrecken der Amplifikationsprodukte mit den Längenstandards der 100 bp DNA Ladder ermöglichte eine annähernde Größenzuordnung der DNA-Fragmente.

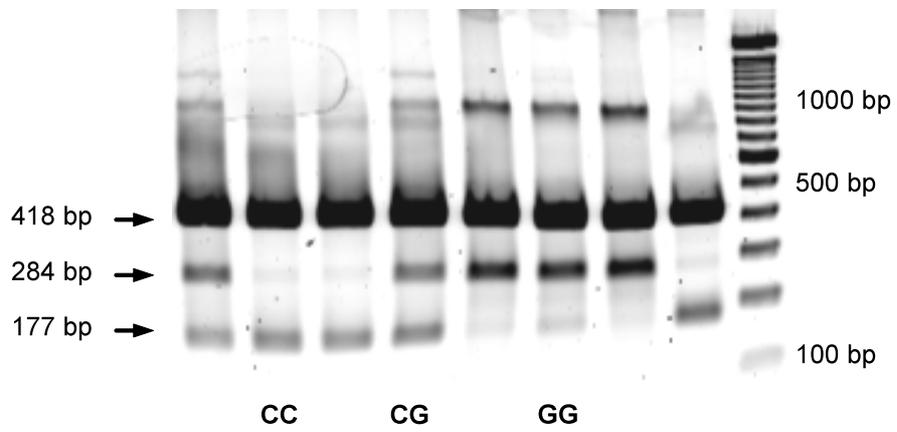


Abb. 5: Agarose-Gel mit beispielhafter Darstellung der einzelnen Genotypen. CC = homozygoter Wildtyp; CG = heterozygot mutierter Genotyp; GG = homozygot mutierter Genotyp. bp = Basenpaare.

2.9 AddiQoL-30 Fragebogen

Der AddiQoL (Addison's disease-specific Quality-of-life-questionnaire) ist ein kürzlich entwickelter Fragebogen zur verbesserten Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz (Health-Related Quality of Life (HRQoL) questionnaire) [78]. Gesundheitsbezogene Lebensqualität beinhaltet stets die Dimensionen des physischen, mentalen und sozialen Wohlbefindens, so dass der Fragenbogen Bereiche zum allgemeinen Befinden (Vitalität, Müdigkeit, Selbstwertgefühl, Belastbarkeit), zur körperlichen Verfassung (körperliche Belastbarkeit, Schmerzen, Schwitzen, Schlafqualität) und zum psychischen Befinden (Emotionalität, Depression, Angst, Sexualität) abdeckt. Die ursprüngliche Version des AddiQoLs bestand aus 36 Fragen, die nach Validierung auf 30 Fragen gekürzt wurde [78, 79]. Die Beantwortung der Fragen erfolgt über ein Bewertungssystem, in dem der Patient Punkte von eins bis sechs (1: nie, 2: sehr selten, 3: manchmal, 4: häufig, 5: sehr oft, 6: immer) vergeben kann. Negative gesundheitsbezogene Fragen (negative health-related quality of life) werden bei der Bewertung umgekehrt gewertet (1: immer, 2: sehr oft, 3: häufig, 4: manchmal, 5: sehr selten, 6: nie). Die Auswertung erfolgt über Addition der Einzelpunkte. Je höher die Gesamtpunktzahl ausfällt, desto höher ist das Level der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der vorliegenden Studie beschränkt sich die Analyse der Ergebnisse des AddiQoL der Addison- und AGS-Kohorten und ihrer Untergruppen auf die Interpretation der Gesamtscores und der beiden Bewegungsapparat-assoziierten Fragen („Meine Gelenke und/oder Muskeln schmerzen“ und „Ich habe Rückenschmerzen“) in Korrelation zum *BclI*-Polymorphismus. Dem Anhang ist der AddiQoL-30 beigelegt (s. Anhang D).

2.10 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung wurde das Softwareprogramm *SPSS* (Statistical Package for the Social Science) in der Version 15.0 verwendet (SPSS Inc., Chicago, IL, USA; s. Tab. 13). Bei Gruppen mit Normalverteilung wurden die Unterschiede mit dem T-Test berechnet.

Die Knochendichte wird durch den Z-Wert dargestellt. In dessen Berechnung werden, laut Gerätehandbuch, eine geschlechts- und alterskorrigierte Standardabweichung (SD)

und ein 95%-Konfidenzintervall berücksichtigt, gemäß den standardisierten Qualitätskontrollen des Herstellers.

Ein von Null abweichendes Konfidenzintervall stellt einen statistisch von der Referenzpopulation abweichenden Z-Wert dar. Den Einfluss von Alter, Krankheitsdauer, Body Mass Index (BMI), täglicher Hydrocortison-Äquivalentdosis, Körperoberfläche bezogene Glukokortikoid-Dosis und Glukokortikoid-Packyears (GC-Packyears) auf den Z-Wert, wurde durch schrittweise rückwärts-Selektion einer Multiregressionsanalyse geprüft. Die statistische Analyse wurde mittels Mann-Whitney-U-Test, T-Test oder exaktem Test nach Fisher durchgeführt. Außerdem wurde Pearson's Korrelationskoeffizient berechnet.

Der Zusammenhang zwischen Genotypen, klinischen Parametern und Knochenmarkern wurde mittels ANOVA und Kruskal-Wallis ANOVA in Abhängigkeit zur Normalverteilung bestimmt. Nachträglich wurde ein paarweiser Vergleich mittels Bonferroni-Methode durchgeführt um den Effekt multipler Vergleiche herauszurechnen. Knochendichteparameter und *BclI*-Genotypen wurden durch Kovarianzanalyse (ANCOVA) in Beziehung gesetzt und zu Alter, Geschlecht, BMI und Körperoberfläche bezogener Glukokortikoiddosis korrigiert. Um die Häufigkeit des homozygot mutierten Genotyps (GG) zu den beiden anderen Genotypen statistisch zu ermitteln wurden der Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher angewendet. Ein P-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse

Von insgesamt 150 angeschriebenen Patienten mit M. Addison und 50 AGS-Patienten erklärten sich 130 Patienten dazu bereit an der Studie „Osteoporose bei substituiertes Nebenniereninsuffizienz (OSNI)“ teilzunehmen. Weitere sieben Patienten aus dem Endokrinologikum Berlin konnten für die Studienteilnahme gewonnen werden. Nach Sichtung aller Unterlagen nach Abschluss der Datenerhebung mussten 15 Patienten nachträglich ausgeschlossen werden. Hauptausschlussgrund war hier fehlende Teilnahme an einem oder zwei Studienterminen oder unzureichende Angaben im Fragebogen. In die Studie gingen schließlich Informationen von 81 Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz und 41 AGS-Patienten ein. Die Ergebnisse der Studie wurden bereits größtenteils 2012 und 2013 veröffentlicht [80, 81].

3.1 Klinische Daten

3.1.1 Patienten mit M. Addison

Die 81 Patienten mit M. Addison setzten sich aus 23 Männern und 58 Frauen (18 prämenopausale, 40 postmenopausale Frauen) mit einem Durchschnittsalter von $55,9 \pm 14,9$ Jahren zusammen (s. Tab. 14). Als zugrunde liegende Ursachen der PAI konnten isolierte autoimmunologische Nebennierenrindeninsuffizienz (n=38; 46,9%), autoimmun polyglanduläres Syndrom Typ 2, APS 2, (n=21; 25,9%), bilaterale Adrenalektomie (n=14; 17,3%; aufgrund von Cushing-Syndrom, bilateralem Phäochromozytom oder Metastasen eines Nierenzellkarzinoms, Operation vor > 5 Jahren), unilaterale Adrenalektomie mit unzureichender Restfunktion (n=2; 2,5%) und unbekanntes Ätiologie (n=6; 7,4%) dokumentiert werden. Die absolute täglich verabreichte Hydrocortison-Äquivalentdosis variierte zwischen 10-30 mg, beziehungsweise 4,9-19,1 mg/m² Hydrocortison-Äquivalentdosis zur Körperoberfläche. Die Mehrheit der Patienten mit Morbus Addison wurde mit Hydrocortison (n=54; 66,7%) substituiert. Prednisolon, in einer einmaligen morgendlichen Gabe, nahmen 26 Patienten (32,1%) ein. Ein einzelner männlicher Addison-Patient erhielt eine Kombination aus Prednisolon und Dexamethason. Eine mineralokortikoide Substitutionstherapie mit 0,05-0,1 mg/d Fludrocortison erfolgte bei 69 Patienten. 17 Patientinnen mit Morbus Addison erhielten

zusätzlich eine Therapie mit Dehydroepiandrosteron (DHEA). Vitamin D wurde regelmäßig bei 28 Patienten (beide Patientengruppen) substituiert. Sechs von 18 prämenopausalen Frauen mit Morbus Addison nahmen ein orales Kontrazeptivum und drei dieser 18 bekamen eine Hormonersatztherapie zur Behandlung der gonadalen Insuffizienz. Nur eine der postmenopausalen Patientinnen mit M. Addison erhielt eine Hormonersatztherapie.

M. Addison	Frauen gesamt	Prämenopausale Frauen	Postmenopausale Frauen	Männer
n	58	18	40	23
Alter (Jahre)	57,6 ± 14,7	40,2 ± 6,8	65,5 ± 9,6 ***	51,6 ± 15,1 §
Größe (cm)	163 ± 6,6	166 ± 7,9	162 ± 5,5	178 ± 10,1
Krankheitsdauer (J)	17,8 ± 11,6	13,4 ± 8,4	19,5 ± 12,2	11,1 ± 9,5 §
BMI (kg/m²)	26,0 ± 4,4	24,5 ± 3,7	26,7 ± 4,5	25,9 ± 3,8
Rauchen	4/58 (6,9%)	4/18 (22,2%)	0/40 (0%) ***	4/28 (14,3%)
Tägliche HC- Äquivalent-Dosis (mg)	20,9 ± 4,2	21,1 ± 4,3	20,9 ± 4,2	24,2 ± 5,81 §
GC-Dosis zur Körper- oberfläche (mg/m²)	11,9 ± 2,6	12,1 ± 2,5	11,9 ± 2,7	12,2 ± 3,0
GC-Packyears (g)	137 ± 94,4	100 ± 67,3	151 ± 99,8	95,5 ± 79,3

Tab. 14: Klinische Daten der Patienten mit M. Addison. M. Addison = Morbus Addison. Mittelwert ± SD. GC-Packyears = kumulative Hydrocortison-Äquivalentdosis seit Diagnosestellung (in Gramm). BMI = body mass index. *** = p<0,001 vs. prämenopausale Frauen; § = p<0,05 vs. Frauen gesamt.

3.1.2 Patienten mit AGS

Von 41 AGS-Patienten nahmen 14 Männer und 27 Frauen (19 prämenopausale, 8 postmenopausale Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von $40,5 \pm 13,8$ Jahren an der Studie teil (s. Tab. 15). Nach Klassifizierung der Subtypen konnten 29 Patienten mit der klassischen Form (CF) des 21-Hydroxylasemangels identifiziert werden, davon 20 Patienten mit dem Untertyp *salt wasting* und 9 Patienten mit *simple virilizing*. Des Weiteren nahmen 6 AGS-Patienten mit *late onset* (= nicht-klassische Form) und ein Patient mit 11 β -Hydroxylase-Defekt an der Studie teil. In fünf Fällen konnte der Subtyp nicht ermittelt werden. Bei den AGS-Patienten der Studienpopulation betrug die Bandbreite der absoluten täglich verabreichten Hydrocortison-Äquivalentdosis 10-70 mg und entsprechend 5,7-33,7 mg/m² Hydrocortison-Äquivalentdosis zur Körperoberfläche. Im Einzelnen wurde mit Hydrocortison (n=15; 36,6%), Prednisolon (n=4; 9,8%) oder Dexamethason (n=6; 14,6%) allein oder mit einer Kombination aus Prednisolon und Dexamethason (n=2; 4,9%), einer Kombination aus Hydrocortison und Dexamethason (n=12; 29,3%) oder einer Kombination aus Hydrocortison und Prednisolon (n=1; 2,4%) substituiert. Fludrocortison in einer täglichen Dosierung von 0,05-0,1 mg erhielten 24 AGS-Patienten. Vitamin D wurde bei vier AGS-Patienten substituiert. Von 19 prämenopausalen AGS-Frauen nahmen vier Frauen ein orales Kontrazeptivum ein und eine Patientin bekam eine Hormonersatztherapie. Von acht postmenopausalen AGS-Frauen erhielten zwei eine Hormonersatztherapie.

AGS	Frauen gesamt	Prämenopausale Frauen	Postmenopausale Frauen	Männer
n	27	19	8	14
Alter (Jahre)	45,6 ± 12,4	39,2 ± 6,5	60,6 ± 9,8 ***	30,7 ± 11,2 §,#
Größe (cm)	156 ± 6,9	156 ± 7,6 &	154 ± 5,1 \$	170,0 ± 9,6 §,#
Krankheitsdauer (J)	32,9 ± 14,9	31,7 ± 13,9 &	35,6 ± 18,1 \$	29,1 ± 9,3 #
BMI (kg/m ²)	28,3 ± 7,8	27,9 ± 8,7	29,2 ± 5,3	25,6 ± 5,2
Rauchen	5/27 (18,5%)	3/19 (15,8%)	2/8 (25%)	4/14 (28,6%)
Tägliche HC-Äquivalent- Dosis (mg)	23,1 ± 11,0	24,6 ± 11,9	19,2 ± 8,2	35,4 ± 16,1 §,#
GC-Dosis zur Körper- oberfläche (mg/m ²)	13,7 ± 7,1	14,7 ± 7,8	11,2 ± 4,6	18,9 ± 8,2 §,#
GC-Packyears (g)	214 ± 126	208 ± 122 &	227 ± 142	248 ± 98,3 #

Tab. 15: Klinische Daten der AGS-Patienten. AGS = Adrenogenitales Syndrom. Mittelwert ± SD. GC-Packyears = kumulative Hydrocortison-Äquivalentdosis seit Diagnosestellung (in Gramm). BMI = body mass index. *** = p<0,001 vs. prämenopausale Frauen; § = p<0,05 vs. Frauen gesamt; & = p<0,05 vs. prämenopausale PAI-Frauen (Tab. 14); \$ = p<0,05 vs. postmenopausale PAI-Frauen (Tab. 14); # = p<0,05 vs. PAI-Männer (Tab. 14).

3.1.3 Vergleich der klinischen Daten der Patienten mit M. Addison und AGS

Die klinischen Daten der 81 Patienten mit M. Addison und der 41 AGS-Patienten sind in Tabelle 16 zusammengefasst. Betrachtet man diese beiden Patientenkollektive jeweils ohne weitere Differenzierung als Gesamtkohorte, so fällt auf, dass die Patienten mit M. Addison signifikant älter ($55,9 \pm 14,9$ Jahre vs. $40,5 \pm 13,8$ Jahre; $p < 0,001$) und größer ($167 \pm 10,1$ cm vs. $161 \pm 10,4$ cm; $p < 0,001$) waren als die AGS-Patienten, sich allerdings nicht im BMI unterschieden. Die tägliche Hydrocortison-Äquivalentdosis ($27,3 \pm 14,1$ mg vs. $21,9 \pm 4,9$ mg; $p < 0,003$) sowie die zur Körperoberfläche korrigierte Hydrocortison-Äquivalentdosis ($15,5 \pm 7,8$ mg/m² vs. $11,9 \pm 2,7$ mg/m²; $p < 0,001$) waren bei den AGS-Patienten höher als bei den Addison-Patienten. Ebenfalls signifikant höher war der Parameter "GC-Packyears" bei den AGS-Patienten (225 ± 117 g vs. $126 \pm 91,7$ g; $p < 0,001$).

Parameter (Normwerte)	M. Addison	AGS
n	81	41
Alter (Jahre)	$55,9 \pm 14,9$	$40,5 \pm 13,8$ ***
Größe (cm)	$167 \pm 10,1$	$161 \pm 10,4$ ***
Krankheitsdauer (J)	$15,6 \pm 11,3$	$31,6 \pm 13,3$ ***
BMI (kg/m ²)	$26,03 \pm 4,2$	$27,4 \pm 7,1$
Tägliche HC-Äquivalent-Dosis (mg)	$21,9 \pm 4,9$	$27,3 \pm 14,1$ *
GC-Dosis zur Körperoberfläche (mg/m ²)	$11,9 \pm 2,7$	$15,5 \pm 7,8$ ***
GC-Packyears (g)	$126 \pm 91,7$	225 ± 117 ***

Tab. 16: Klinische Daten der gesamten Patienten mit M. Addison und AGS. M. Addison = Morbus Addison. AGS = Adrenogenitales Syndrom. Mittelwert \pm SD. GC-Packyears = kumulative Hydrocortison-Äquivalentdosis seit Diagnosestellung (in Gramm). BMI = body mass index. *** = $p < 0,001$ vs. PAI-Patienten; * = $p < 0,05$ vs. PAI-Patienten.

3.2 Laborparameter

3.2.1 Vergleich der Laborparameter der Patienten mit M. Addison und AGS

Beim Vergleich der Laborparameter im Serum und Sammelurin, mit besonderer Beachtung der Knochenumbaumarker und für den Knochenmetabolismus relevanten Hormone, konnten keinerlei signifikante Differenzen zwischen den Gruppen gefunden werden. Alle Parameter lagen im Normbereich (Tab. 17). Die weitere Subanalyse der Laborparameter zwischen Männern und Frauen beider Kohorten und speziell die weitere Differenzierung zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Frauen und Männern ergab keine signifikanten Unterschiede (Daten nicht dargestellt).

Parameter (Normwerte)	M. Addison	AGS
n	78	40
Ca (2,15 - 2,65 mmol/l)	2,32 ± 0,1	2,3 ± 0,1
P (0,8 - 1,5 mmol/l)	0,93 ± 0,2	1,0 ± 0,2
AP (35 - 104 U/l)	58,6 ± 18,2	65,5 ± 20,7
BAP (5,8 - 14,8 µg/l)	11,4 ± 4,6	12,9 ± 7,6
PTH (11 - 67 pg/ml)	38,6 ± 19,4	33,0 ± 21,5
25(OH)D ₃ (50 - 250 nmol/l)	57,2 ± 20,6	53,9 ± 23,4
1,25(OH)D ₃ (39 - 193 pmol/l)	120 ± 57,1	135 ± 57,6
Osteocalcin (4 - 12 ng/ml)	6,7 ± 3,0	5,9 ± 3,6
TSH (0,3 - 4 mU/l)	1,6 ± 1,3	1,5 ± 0,7
CTX (< 0,600 ng/ml)	0,23 ± 0,15	0,24 ± 0,25
NTX (26,5 - 65,4 nmol/g)	51,4 ± 19,3	53,9 ± 0,3

Tab. 17: Laborparameter der Patienten mit M. Addison und AGS. M. Addison = Morbus Addison. AGS = Adrenogenitales Syndrom. Mittelwert ± SD. Ca: Calcium; P: Phosphor; AP: alkalische Phosphatase; BAP: knochenspezifische alkalische Phosphatase; PTH: Parathormon; 25(OH)D₃: 25-Hydroxyvitamin D₃; 1,25(OH)D₃: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃; TSH: Thyrotropin; CTX: β-CrossLaps; NTX: Kollagen Crosslinks im 24h-Sammelurin.

3.2.2 Steroidhormonvorstufen bei AGS-Patienten

Bei genauerer Betrachtung der Steroidhormonvorstufen im Serum fielen erhöhte Werte für Androstendion (> 11 nmol/l) bei 21% der AGS-Patientinnen mit klassischer und nicht-klassischer Form auf (s. Abb. 6). Bei den männlichen Patienten zeigten sich in 62% der Fälle supprimierte Androstendion-Werte ($< 3,0$ nmol/l) und in 8% erhöhte. Die Serumwerte von 17α -Hydroxyprogesteron (17-OHP) fielen durch eine weite Spannbreite auf und befanden sich in der überwiegenden Anzahl der Patienten nicht im Zielbereich (12-36 nmol/l). Bei 32% der AGS-Patientinnen mit CF und 83% der AGS-Patientinnen mit NC konnten 17-OHP-Werte niedriger als 12 nmol/l und bei 47% (CF) und 0% (NC) 17-OHP-Werte höher als 36 nmol/l dokumentiert werden. Männliche AGS-Patienten zeigten vergleichbar weit gestreute 17-OHP-Werte. In 54% der Fälle lagen die Werte unter 12 nmol/l, in 23% über 36 nmol/l.

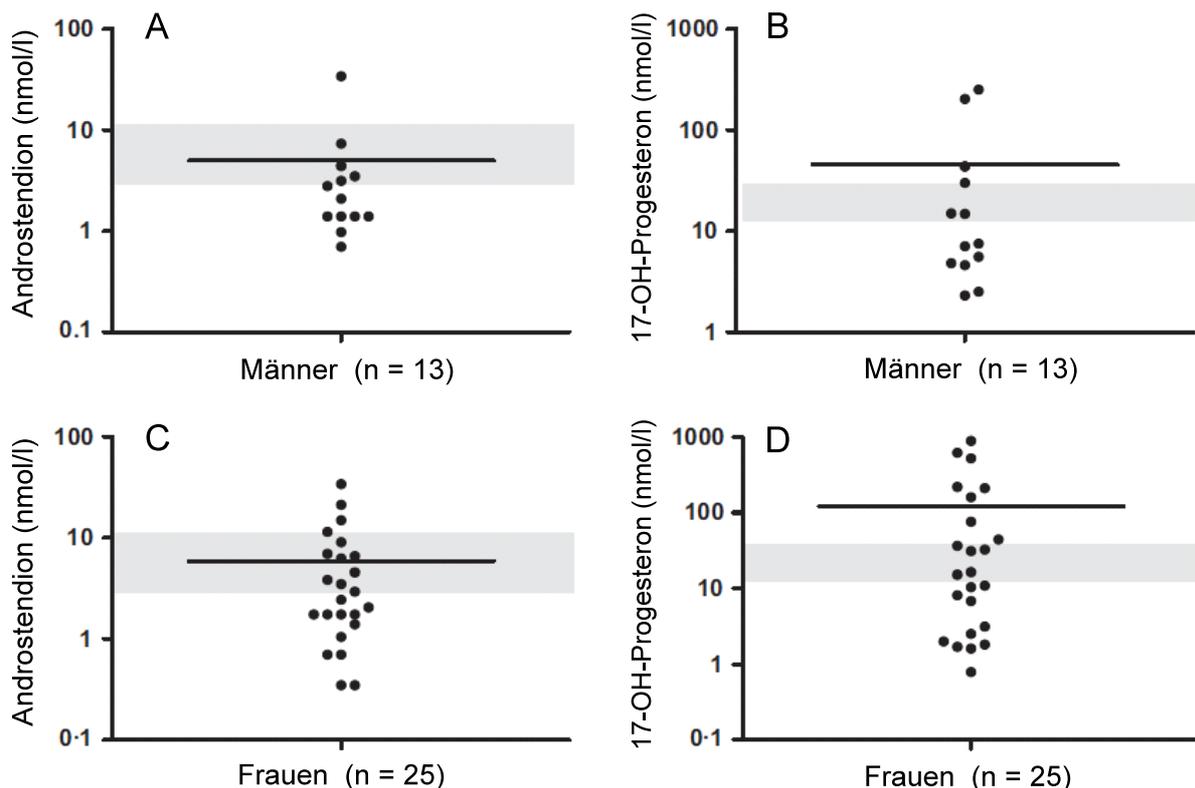


Abb. 6: Steroidhormonvorstufen: Serumwerte der Androgen-Vorstufe Androstendion (A, C) und der Kortisol-Vorstufe 17α -Hydroxyprogesteron (17-OHP; B, D) bei männlichen und weiblichen AGS-Patienten. Die schwarze Linie markiert den Mittelwert. Die Grauzonen stehen für den empfohlenen Zielbereich für AGS-Patienten. Die Werte der Y-Achse sind logarithmisch aufgetragen. AGS = Adrenogenitales Syndrom.

3.3 Knochendichte

Die Knochendichte aller Patienten wurde standardisiert in den vier Bereichen Oberschenkelhals, Ward Dreieck, Trochanter major und Lendenwirbelsäule (L1-L4) bestimmt. Es wurde nur bei einem einzigen Patienten mit Morbus Addison eine bis dahin unbekannte Osteoporose neu diagnostiziert und daraufhin die Therapie mit Bisphosphonaten eingeleitet. Im gesamten Patientenkollektiv lagen alle durchschnittlichen T-Werte des Oberschenkelhalses, des Ward Dreiecks und der Lendenwirbelsäule oberhalb der Osteoporosegrenze ($- 2,5$ SD) und zeigten damit eine normale Knochendichte (Tab.18, 21).

3.3.1 Knochendichte der Patienten mit M. Addison

Die Knochendichte der Patienten mit M. Addison lag in allen Bereichen oberhalb von $- 2,5$ Standardabweichungen für den T-Wert (Tab. 18). Zwischen Männern und Frauen wurden weder im Oberschenkelhalsbereich noch an der Lendenwirbelsäule signifikant unterschiedliche Werte gemessen. Der Vergleich der Knochendichte von prä- und postmenopausalen Addison-Patientinnen ließ ebenfalls keine signifikanten Unterschiede erkennen, jedoch einen Trend zu niedrigeren Werten bei den postmenopausalen Frauen. Mit mittleren T-Werten von unter -1 Standardabweichung wurde definitionsgemäß im Ward Dreieck-Bereich der postmenopausalen Frauen ($-1,96 \pm 1,3$) und der Männer ($-1,4 \pm 1,43$) eine Osteopenie nachgewiesen. Diese fand sich bei den postmenopausalen Frauen auch im Bereich des Oberschenkelhalses ($-1,24 \pm 1,2$) und der Lendenwirbelsäule ($-1,36 \pm 1,3$). Wie zu erwarten, waren die Werte der postmenopausalen Frauen mit Morbus Addison an allen Messstellen am niedrigsten.

M. Addison	Frauen gesamt	Prämenopausale Frauen	Postmenopausale Frauen	Männer
n	58	18	40	23
T-Wert Schenkelhals	-0,82 ± 1,3	0,06 ± 0,8	-1,24 ± 1,2	-0,81 ± 1,14
T-Wert Ward Dreieck	-1,43 ± 1,4	-0,38 ± 0,9	-1,96 ± 1,3	-1,4 ± 1,43
T-Wert LWS (L1-L4)	-0,98 ± 1,4	-0,19 ± 1,1	-1,36 ± 1,3	-0,71 ± 1,7
Z-Wert Schenkelhals	0,07 ± 0,92	0,24 ± 0,73	-0,01 ± 0,99	-0,23 ± 1,06
Z-Wert Ward Dreieck	-0,24 ± 0,9	-0,04 ± 0,89	-0,34 ± 0,89	-0,49 ± 1,24
Z-Wert LWS (L1-L4)	-0,19 ± 1,1	-0,18 ± 1,1	-0,19 ± 1,1	-0,6 ± 1,6
Dokumentierte Frakturen nach dem 50. Lj.	13/40 (32,5%)	0/1 (0%)	13/39 (33,3%)	2/17 (11,8%)
Dokumentierte spontane Wirbelkörperfrakturen	4/58 (6,9%)	0/18 (0%)	4/40 (10%)	1/28 (3,6%)

Tab. 18: Knochendichte und Frakturen der Patienten mit M. Addison. M. Addison = Morbus Addison. Mittelwert ± SD. LWS = Lendenwirbelsäule. WHO Definition anhand des T-Wertes für: Osteoporose < -2,5; Osteopenie -1 bis -2,5; normal ≥ -1. Z-Werte entsprechen Alter- und Geschlechts-angepassten SDS. Lj. = Lebensjahr. *** = p<0,001 vs. prämenopausale Frauen.

3.3.1.1 Unterschiedliche Therapieregime: Auswirkung von Hydrocortison und Prednisolon auf die Knochendichte

In der Addison-Kohorte wurde die Knochendichte in Abhängigkeit zur Art der Substitutionstherapie, Hydrocortison und Prednisolon, untersucht. Dazu wurde die Diagnosedauer der zwei Untersuchungsgruppen zueinander korrigiert und Patienten mit geringerer Diagnosedauer als acht Jahren ausgeschlossen. Es zeigten sich keine Unterschiede in Alter, BMI, Krankheitsdauer, täglicher Hydrocortison-Äquivalentdosis, zur Körperoberfläche korrigierter Hydrocortison-Äquivalentdosis und „GC-Packyears“ (Tab. 19). Auffallend waren signifikant erniedrigte Z-Werte im Schenkelhals- und Ward Dreieck-Bereich der Addison-Patienten unter Prednisolon-Therapie. Des Weiteren fanden sich signifikant niedrigere Z-Werte der Lendenwirbelsäule (L1-L2) in der

Prednisolongruppe. Diesen Ergebnissen entsprechend wurde ein im unteren Normbereich befindlicher Serumwert des Knochenaufbaumarkers Osteocalcin gefunden. Der Serummarker für Knochenresorption, β -CrossLaps, war jedoch ebenfalls im unteren Normbereich liegend reduziert. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich dokumentierter Frakturen nach dem 50. Lebensjahr und spontanen Wirbelkörperfrakturen zwischen beiden Gruppen gefunden.

M. Addison	Hydrocortison	Prednisolon
n	27	25
männlich	5 (18,5%)	5 (20%)
Alter (Jahre)	56,8 ± 15,1	59,3 ± 11,7
BMI (kg/m²)	26,5 ± 4,5	26,0 ± 3,4
Rauchen	2 (7,4%)	2 (8%)
Krankheitsdauer (Jahre)	19,6 ± 9,4	22,6 ± 9,7
Tägliche HC-Äquivalent-Dosis (mg)	20,6 ± 4,9	21,8 ± 3,8
GC-Dosis zur Körperoberfläche (mg/m²)	11,0 ± 2,3	12,4 ± 2,4
GC-Packyears (g)	150 ± 82,4	181 ± 82,4
Osteocalcin (4 - 12 ng/ml)	7,1 ± 2,5	5,6 ± 2,2 *
CTX (< 0,600 ng/ml)	0,31 ± 0,18	0,19 ± 0,12 *
NTX (26,5 - 65,4 nmol/g)	53,2 ± 15,9	54,1 ± 18,7
Z-Wert LWS (L1-L2)	-0,29 ± 1,22	-0,88 ± 0,71 *
Z-Wert LWS (L1-L4)	-0,04 ± 1,38	-0,65 ± 0,96
Z-Wert Schenkelhals	0,32 ± 1,04	-0,50 ± 0,73 ***
Z-Wert Ward Dreieck	0,05 ± 0,94	-0,88 ± 0,70 ***
Dokumentierte Frakturen nach 50. Lj.	6/18 (33,3%)	3/19 (15,8%)
Dokumentierte spontane Wirbelkörperfrakturen	2 (7,4%)	1 (4%)

Tab. 19: Klinische Daten und Z-Werte der Knochendichte der Patienten mit M. Addison in Abhängigkeit der Art der Glukokortikoid-Substitutionstherapie. Z-Werte entsprechen Alter- und Geschlechts-angepassten SDS. M. Addison = Morbus Addison. Mittelwert ± SD. GC-Packyears = kumulative Hydrocortison-Äquivalentdosis seit Diagnosestellung (in Gramm). Hydrocortison (HC)-Äquivalentdosis: 1 mg Prednisolon = 4 mg Hydrocortison. BMI = body mass index. LWS = Lendenwirbelsäule. CTX: β-CrossLaps; NTX: Kollagen Crosslinks im 24h-Sammelurin. Lj. = Lebensjahr. * = p<0,05; *** = p <0,001 vs. Hydrocortison-Gruppe.

3.3.1.2 Auswirkung von DHEA auf die Knochendichte

Bei den weiblichen Patienten der Addison-Kohorte wurde ergänzend die Auswirkung der DHEA-Substitutionstherapie untersucht. DHEA wurde meist in einer Dosis von 25 mg einmal täglich verabreicht (minimale Dosis 12,5 mg, maximale Dosis 50 mg) über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren. Die klinischen Parameter wurden in Abhängigkeit zu erfolgter bzw. nicht erfolgter DHEA-Therapie gesetzt. Zwischen Frauen mit und ohne DHEA-Substitutionstherapie zeigten sich keine Unterschiede in Alter, BMI, täglicher Hydrocortison-Äquivalentdosis, zur Körperoberfläche korrigierter Hydrocortison-Äquivalentdosis, Krankheitsdauer oder „GC-Packyears“ (Tab. 20). Auffallend waren sowohl signifikant niedrigere Werte der Crosslinks (NTX) als auch der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BAP) in der DHEA-Gruppe, was auf eine geringere Knochenresorption bzw. geringeren Knochenumbau schließen lässt. Außerdem wiesen die Frauen unter DHEA-Substitutionstherapie signifikant höhere Z-Werte der Lendenwirbelsäule (L1-L4) und im Ward Dreieck-Bereich auf. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Frakturrate in beiden Gruppen.

PAI Frauen	keine DHEA Substitution	DHEA Substitution
n	41	17
Alter (Jahre)	59,9 ± 14,9	52,4 ± 13,2
BMI (kg/m²)	26,3 ± 4,7	25,4 ± 3,4
postmenopausal	31 (75,6%)	9 (52,9%)
Prednisolon als GC	19 (46,3%)	3 (17,6%)
Krankheitsdauer (Jahre)	18,3 ± 10,8	16,6 ± 13,6
Tägliche HC-Äquivalent-Dosis (mg)	20,5 ± 4,3	22,1 ± 4,0
GC-Dosis zur Körperoberfläche (mg/m²)	11,6 ± 2,7	12,6 ± 2,2
GC-Packyears (g)	139,7 ± 90,5	128,2 ± 106,2
Ca (2,15 - 2,65 mmol/l)	2,33 ± 0,12	2,26 ± 0,08 *
BAP (5,8 - 14,8 µg/l)	12,2 ± 5,3	9,3 ± 2,8 *
NTX (nmol/g)	60,0 ± 19,8	48,2 ± 16,1 *
Z-Wert LWS (L1-L4)	-0,40 ± 1,08	0,26 ± 1,04 *
Z-Wert Schenkelhals	-0,03 ± 1,02	0,29 ± 0,60
Z-Wert Ward Dreieck	-0,43 ± 0,92	0,18 ± 0,74 *
Dokumentierte Frakturen nach dem 50. Lj.	8/30 (26,7%)	5/10 (50%)
Dokumentierte spontane Wirbelkörperfrakturen	4 (9,8%)	0 (0%)

Tab. 20: Klinische Daten und Z-Werte der Knochendichte der weiblichen Patienten der M. Addison-Gruppe in Abhängigkeit der Dehydroepiandrosteron (DHEA)-Therapie. Z-Werte entsprechen Alter- und Geschlechts-angepassten SDS. M. Addison = Morbus Addison. Mittelwert ± SD. GC-Packyears = kumulative Hydrocortison-Äquivalentdosis seit Diagnosestellung (in Gramm). BMI = body mass index. LWS = Lendenwirbelsäule. BAP: knochenspezifische alkalische Phosphatase; NTX: Kollagen Crosslinks im 24h-Sammelurin. Lj. = Lebensjahr. * = p<0,05 vs. keine DHEA-Substitution.

3.3.2 Knochendichte der AGS-Patienten

Die Knochendichte der AGS-Patienten lag an allen Messstellen oberhalb der Definitionsgrenze für Osteoporose. Vergleichbar mit der Addison-Kohorte gab es zwischen AGS-Männern und -Frauen keine signifikanten Unterschiede der T- und Z-Werte (Tab. 21). Osteopore Bereiche wurden im Ward Dreieck der prämenopausalen Frauen ($-1,39 \pm 1,2$), der postmenopausalen Frauen ($-2,49 \pm 0,8$) und der Männer ($-1,13 \pm 1,8$) gefunden. Die postmenopausalen AGS-Frauen zeigten auch im Oberschenkelhalsbereich ($-1,81 \pm 1,3$) und der Lendenwirbelsäule ($-1,1 \pm 1,31$) eine Osteopenie. Bei den AGS-Männern lag diese ebenfalls im Lendenwirbelsäulenbereich ($-1,09 \pm 0,85$) vor. Wie auch in der Addison-Gruppe zeigten die postmenopausalen AGS-Frauen an allen Stellen die niedrigsten Messwerte.

AGS	Frauen gesamt	Prämenopausale Frauen	Postmenopausale Frauen	Männer
n	27	19	8	14
T-Wert Schenkelhals	$-1,1 \pm 1,4$	$-0,79 \pm 1,31$ &	$-1,81 \pm 1,3$	$-0,74 \pm 1,4$
T-Wert Ward Dreieck	$-1,73 \pm 1,2$	$-1,39 \pm 1,2$ &	$-2,49 \pm 0,8$	$-1,13 \pm 1,8$
T-Wert LWS (L1-L4)	$-0,5 \pm 1,4$	$-0,04 \pm 1,14$	$-1,1 \pm 1,31$	$-1,09 \pm 0,9$
Z-Wert Schenkelhals	$-0,63 \pm 1,16$	$-0,53 \pm 1,13$ &	$-0,86 \pm 1,3$ §	$-0,58 \pm 1,18$
Z-Wert Ward Dreieck	$-0,96 \pm 0,89$	$-0,91 \pm 1,01$ &	$-1,07 \pm 0,6$ §	$-0,95 \pm 1,39$
Z-Wert LWS (L1-L4)	$-0,08 \pm 1,22$	$-0,04 \pm 1,14$	$-0,16 \pm 1,4$	$-1,09 \pm 0,85$ §
Dokumentierte Frakturen nach dem 50Lj.	2/9 (22,2%)	0/2 (0%)	2/7 (28,6%)	1/2 (50%)
Dokumentierte spontane Wirbelkörperfrakturen	0/27 (0%)	0/19 (0%)	0/8 (0%)	1/14 (7,1%)

Tab. 21: Knochendichte und Frakturen der AGS-Patienten. AGS = Adrenogenitales Syndrom. Mittelwert \pm SD. LWS = Lendenwirbelsäule. WHO Definition anhand des T-Wertes für: Osteoporose $< -2,5$; Osteopenie -1 bis $-2,5$; normal ≥ -1 . Z-Werte entsprechen Alter- und Geschlechts-angepassten SDS. § = $p < 0,05$ vs. Frauen gesamt; & = $p < 0,05$ vs. prämenopausale PAI-Frauen (Tab. 18); § = $p < 0,05$ vs. postmenopausale PAI-Frauen (Tab. 18).

3.3.3 Vergleich der Knochendichte von Patienten mit M. Addison und AGS

Nach weiterer Analyse der Untergruppen ließen sich Unterschiede zwischen den Männern der Addison- und AGS-Kohorte und den AGS-Frauen finden (s. Tab. 18, 21, 22). Dort zeigten sich bei den prämenopausalen AGS-Frauen signifikant niedrigere T-Werte im Ward Dreieck- ($-1,39 \pm 1,2$ vs. $-0,38 \pm 0,9$; $p < 0,05$) und im Schenkelhalsbereich ($-0,79 \pm 1,31$ vs. $0,06 \pm 0,8$; $p < 0,05$) im Vergleich zu prämenopausalen Frauen mit M. Addison. In beiden Gruppen zeigten die postmenopausalen Frauen die niedrigsten T-Werte und wiesen tendenziell mehr Frakturen auf als prämenopausale Frauen oder Männer (s. Tab. 18 und 21). Bei den AGS-Patienten waren die Z-Werte am Schenkelhals signifikant erniedrigt ($-0,62 \pm 1,13$ vs. $-0,02 \pm 0,97$; $p < 0,01$) im Vergleich zu den Patienten mit M. Addison. Weiterhin auffallend waren signifikant niedrigere Z-Werte am Schenkelhals der prämenopausalen und postmenopausalen AGS-Frauen im direkten Vergleich mit der entsprechenden Addison-Gruppe (prämenopausal: $-0,53 \pm 1,13$ vs. $0,24 \pm 0,73$; $p < 0,05$; postmenopausal: $-0,86 \pm 1,3$ vs. $0,01 \pm 0,99$; $p > 0,05$). Zwischen Männern der beiden Untersuchungsgruppen gab es keine Unterschiede. Bei genauerer Betrachtung der Z-Werte im Ward Dreieck-Bereich zeigten sich wiederholt niedrigere Werte bei den AGS-Patienten (Gesamtgruppe: $-0,96 \pm 1,04$ vs. $-0,31 \pm 1,01$; $p < 0,01$; Tab. 22). Auch hier waren die Z-Werte der prämenopausalen und postmenopausalen AGS-Frauen im Vergleich mit der entsprechenden Addison-Kohorte signifikant reduziert (prämenopausal: $-0,91 \pm 1,01$ vs. $-0,04 \pm 0,89$; $p < 0,01$; postmenopausal: $-1,07 \pm 0,6$ vs. $-0,34 \pm 0,89$; $p < 0,05$) (Tab. 18 und 21). Die Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich (L1-L4) zeigte keine Unterschiede zwischen den Patienten mit M. Addison und AGS, weder in der Gesamtgruppe noch zwischen den Untergruppen. Bei weiterer Analyse von Krankheitsdauer, BMI, täglicher Hydrocortison-Äquivalentdosis, zur Körperoberfläche korrigierter Hydrocortison-Äquivalentdosis und „GC-Packyears“ zu einem der Z-Werte in der Addison- bzw. AGS-Kohorte konnte keine Korrelation gefunden werden.

Parameter (Normwerte)	M. Addison	AGS
n	81	41
T-Wert Schenkelhals	-0,82 ± 1,22	-0,99 ± 1,34
T-Wert Ward Dreieck	-1,42 ± 1,4	-1,53 ± 1,4
T-Wert LWS (L1-L4)	-0,9 ± 1,48	-0,78 ± 1,3
Z-Wert Schenkelhals	-0,02 ± 0,97	-0,62 ± 1,13 *
Z-Wert Ward Dreieck	-0,31 ± 1,01	-0,96 ± 1,04 *
Z-Wert LWS (L1-L4)	-0,31 ± 1,27	-0,42 ± 1,2

Tab. 22: Knochendichte der gesamten Patienten mit M. Addison und AGS. M. Addison = Morbus Addison. AGS = Adrenogenitales Syndrom. Mittelwert ± SD. LWS = Lendenwirbelsäule. WHO Definition anhand des T-Wertes für: Osteoporose < -2,5; Osteopenie -1 bis -2,5; normal ≥ -1. Z-Werte entsprechen Alter- und Geschlechts-angepassten SDS. * = p<0,05 vs. PAI-Patienten.

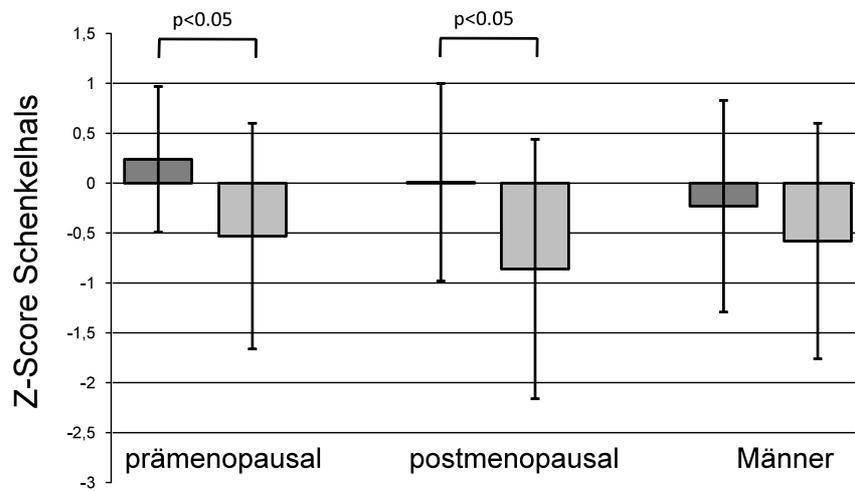


Abb. 7: Z-Scores der Knochendichtemessung an Schenkelhals (95%iges Konfidenzintervall (CI)) bei Patienten mit M. Addison (dunkelgrau) und AGS (hellgrau). M. Addison = Morbus Addison. AGS = Adrenogenitales Syndrom.

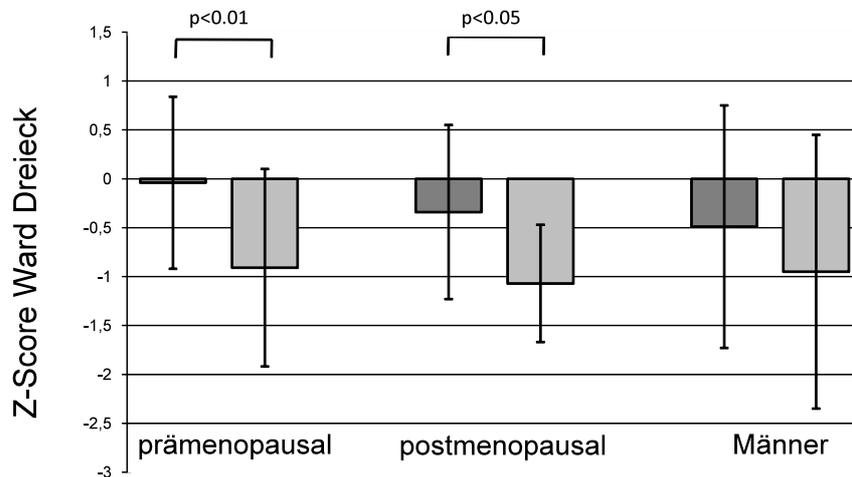


Abb. 8: Z-Scores der Knochendichtemessung am Ward Dreieck (95%iges Konfidenzintervall (CI)) bei Patienten mit M. Addison (dunkelgrau) und AGS (hellgrau). M. Addison = Morbus Addison. AGS = Adrenogenitales Syndrom

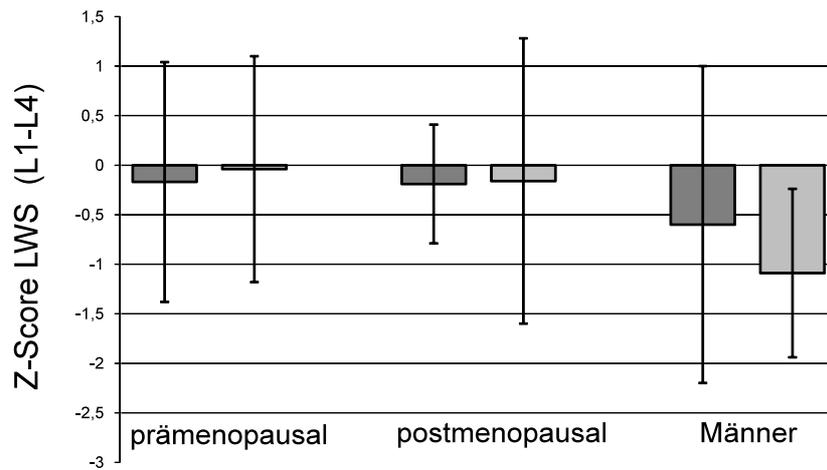


Abb. 9: Z-Scores der Knochendichtemessung an der LWS (L1-L4) (95%iges Konfidenzintervall (CI)) bei Patienten mit M. Addison (dunkelgrau) und AGS (hellgrau). M. Addison = Morbus Addison. AGS = Adrenogenitales Syndrom

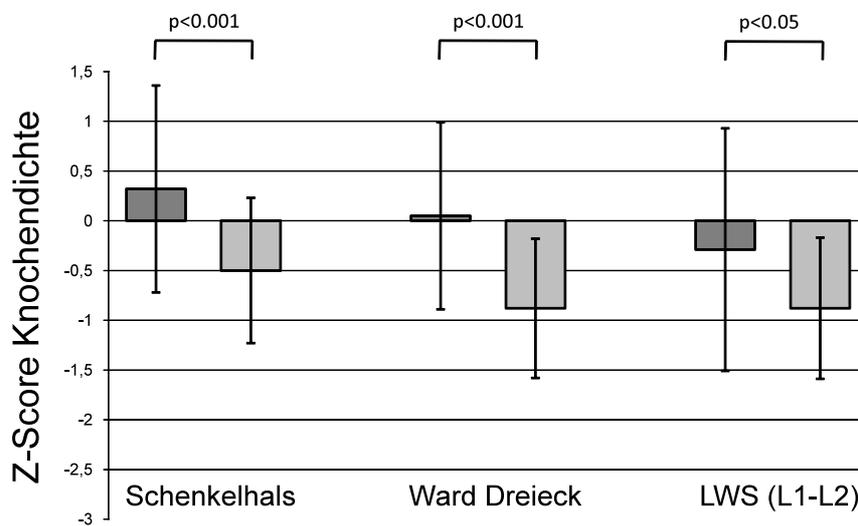


Abb. 10: Z-Scores der Knochendichtemessung an Schenkelhals, Ward Dreieck und LWS (L1-L2) (95%iges Konfidenzintervall (CI)) bei Patienten mit M. Addison mit Hydrocortison-(dunkelgrau) und Prednisolon-Therapie (hellgrau). M. Addison = Morbus Addison.

3.4 Ergebnisse der Genotypisierung des *BclI*-Polymorphismus

In der Gesamtkohorte aus Patienten mit M. Addison (PAI) und AGS-Patienten waren die beiden Genotypen Wildtyp (CC) und heterozygot mutierter Genotyp (CG) am häufigsten vertreten (CC 41,9%, CG 46,5%) (Tab. 23). Der homozygot mutierte Genotyp (GG) kam bei 11,6% aller Patienten vor. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Genotypen konnten keine Unterschiede bezüglich Alter, BMI oder Knochendichte gefunden werden. Es fiel jedoch auf, dass die Patienten mit dem homozygot mutierten Genotyp (GG) die niedrigste tägliche Hydrocortison-Äquivalentdosis zur Körperoberfläche ($9,9 \pm 3,7 \text{ mg/m}^2$; $p < 0,05$) erhielten im Vergleich zu den anderen Genotypen. Diese Gruppe zeigte ebenfalls signifikant höhere Werte der Knochenumbaumarker CTX und NTX. Auch nach zusätzlicher Korrektur der Daten zu Alter, BMI und täglicher Glukokortikoiddosis zur Körperoberfläche blieben die Signifikanzen bestehen. Außerdem wurde in der homozygot mutierten Gruppe ein Trend zu höheren Werten der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BAP; $p = 0,066$) und des Osteocalcins ($p = 0,071$) gesehen.

In der weiteren Analyse wurden die beiden Patientenkollektive (PAI und AGS) getrennt voneinander betrachtet.

3.4.1 *BclI*-Polymorphismus bei Patienten mit M. Addison

In der Gruppe der M. Addison-Patienten kamen der homozygote Wildtyp (CC) mit 45,9% und der heterozygot mutierte Genotyp (CG) mit 43,3% als häufigste Allelvarianten vor. Der homozygot mutierte Genotyp (GG) kam nur in 10,8% der Addison-Patienten vor. Zwischen den einzelnen Genotypen konnten keine Unterschiede in der Knochendichte gefunden werden. Es gab keine signifikanten Unterschiede der Knochenabbaumarker CTX und NTX, des Knochenaufbaumarkers Osteocalcin oder der täglichen Glukokortikoiddosis. Jedoch konnte ein Trend zu niedrigerer täglicher Glukokortikoiddosis zur Körperoberfläche und höheren Werten an CTX, NTX und Osteocalcin bei Addison-Patienten mit dem homozygoten GG-Genotyp festgestellt werden (Tab. 24).

3.4.2 *Bcl*-Polymorphismus bei AGS-Patienten

In der Gruppe der AGS-Patienten war der heterozygot mutierte Genotyp (CG) mit 52,6% am häufigsten vertreten, gefolgt vom homozygoten Wildtyp (CC) mit 34,2%. Auch bei den AGS-Patienten war die homozygot mutierte Variante (GG) mit 13,2% am geringsten vertreten. Die GG-Genotyp-Gruppe wies hier ähnliche Konstellationen auf wie die der Addison-Patienten mit einem Trend zu höheren CTX-, NTX-, Osteocalcin- und BAP-Werten (Tab. 25), die mit $p=0,091$ für NTX und $p=0,056$ für BAP fast Signifikanz erreichten. In dieser Gruppe wurde auch die niedrigste tägliche Glukokortikoiddosis zur Körperoberfläche gefunden.

3.4.3 Weitere Analyse der Genotypen des *Bcl*-Polymorphismus

Die Genotypgruppen wurden weiterhin nach Geschlecht unterschieden und analysiert. Patientinnen (PAI und AGS) mit homozygotem GG-Genotyp (14,3%) erhielten die signifikant geringste tägliche Hydrocortison-Äquivalentdosis ($p<0,05$) und Glukokortikoiddosis zur Körperoberfläche ($p<0,05$) im Vergleich zu Patientinnen mit CG-Genotyp (46,8%) (Daten nicht aufgeführt). Es konnten keine Unterschiede hinsichtlich Knochendichte und Knochenumbau markern in Abhängigkeit des Genotyps festgestellt werden. In der männlichen Subgruppe konnte die Analyse aufgrund der zu geringen Patientenzahl mit GG-Genotyp nur zwischen den Allelvarianten CC und CG erfolgen. Dort zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Des Weiteren wurden die Frequenzen der *Bcl*-Genotypen in dichotomisierten Gruppen mit den verschiedenen Knochenumbau markern ins Verhältnis gesetzt, die nach pathologischen und nicht-pathologischen Werten aufgetrennt wurden. Weder in der Gruppe der Patienten mit normaler oder niedriger Knochendichte noch in der Patientengruppe mit normalen oder hohen Osteocalcin-Werten konnten unterschiedliche Häufigkeiten des GG-Genotyps gefunden werden. Es zeigten sich keine signifikanten Frequenzunterschiede zwischen Patienten mit niedrigen bzw. mittleren bis hohen CTX-Werten. Einzig auffällig war die sich signifikant unterscheidende Häufigkeitsverteilung des homozygot mutierten Genotyps (GG) zwischen Patienten mit normalen und hohen NTX-Werten. Der GG-Genotyp trat signifikant häufiger bei Patienten mit erhöhten NTX-Werten (OR= 6,724; CI95%= 1,78 bis 25,4; relatives Risiko= 3,08; CI95%= 1,69 bis 5,62) als bei Patienten mit normal hohen NTX-Werten auf.

3.4.4 *Bcl*-Polymorphismus und Lebensqualität

Nach Auswertung des Lebensqualität-Fragebogens AddiQoL-30 wurden keine Unterschiede in der Gesamtpunktzahl zwischen den einzelnen Genotyp-Gruppen identifiziert. Die beiden Bewegungsapparat-assoziierten Fragen („Meine Gelenke und/oder Muskeln schmerzen“ und „Ich habe Rückenschmerzen“) zeigten ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Daten nicht dargestellt).

Bcll-Allel-Varianten	CC	CG	GG
n (weiblich/männlich)	47 (30/17)	52 (36/16)	13 (11/2)
Alter (Jahre)	50,3 ± 16,6	49,6 ± 14,8	53,8 ± 22,7
Größe (cm)	167 ± 10,3	165 ± 11,3	164 ± 10,4
BMI (kg/m²)	27,2 ± 6,5	25,9 ± 4,3	27,1 ± 5,7
Krankheitsdauer (Jahre)	19,2 ± 13,8	22,9 ± 14,7	16,5 ± 10,8
Tägliche HC-Äquivalent-Dosis (mg)	23,7 ± 7,7	24,6 ± 9,0	17,9 ± 6,4 *
GC-Dosis zur Körperoberfläche (mg/m²)	12,9 ± 4,0	14,0 ± 5,6	9,9 ± 3,7 *
GC-Packyears (g)	149 ± 112	172 ± 110	103 ± 85,9
T-Wert Schenkelhals	-0,68 ± 1,14	-0,95 ± 1,15	-0,91 ± 2,0
T-Wert Ward Dreieck	-1,20 ± 1,39	-1,61 ± 1,26	-1,32 ± 1,80
T-Wert LWS (L1-4)	-0,48 ± 1,0	-0,74 ± 1,20	-0,44 ± 1,32
Z-Wert Schenkelhals	-0,09 ± 0,92	-0,30 ± 1,0	-0,01 ± 1,74
Z-Wert Ward Dreieck	-0,31 ± 1,04	-0,70 ± 1,0	-0,20 ± 1,36
Z-Wert LWS (L1-L4)	-0,10 ± 0,87	-0,24 ± 1,10	0,29 ± 1,42
Ca (2,15 - 2,65 mmol/l)	2,34 ± 0,1	2,30 ± 0,08	2,36 ± 0,14
P (0,8 - 1,5 mmol/l)	0,93 ± 0,19	0,95 ± 0,21	0,96 ± 0,2
AP (35 - 104 U/l)	61,2 ± 18,5	58,0 ± 17,0	67,5 ± 29,4
BAP (5,8 - 14,8 µg/l)	11,2 ± 4,3	11,6 ± 4,9	14,4 ± 9,8
PTH (11 - 67 pg/ml)	32,6 ± 13,0	40,4 ± 23,7	40,7 ± 21,9
25(OH)D₃ (50 - 250 nmol/l)	56,3 ± 20,8	56,6 ± 20,9	56,3 ± 28,6
1,25(OH)D₃ (39 - 193 pmol/l)	121 ± 47,9	120 ± 61,3	151 ± 74,3
Osteocalcin (4 - 12 ng/ml)	6,4 ± 2,7	5,9 ± 2,8	8,3 ± 5,7

TSH (0,3 - 4 mU/l)	1,7 ± 1,3	1,5 ± 1,1	1,7 ± 1,0
CTX (< 0,600 ng/ml)	0,24 ± 0,17	0,19 ± 0,13	0,37 ± 0,34 *
NTX (26,5 - 65,4 nmol/g)	47,6 ± 14,3	52,6 ± 20,1	68,1 ± 32,4 §§

Tab. 23: Klinische Daten, Knochendichte und Laborparameter der M. Addison- und AGS-Patienten in Abhängigkeit des *BclI*-Genotyps. M. Addison = Morbus Addison. AGS = Adrenogenitales Syndrom. Mittelwert ± SD. GC-Packyears = kumulative Hydrocortison-Äquivalentdosis seit Diagnosestellung (in Gramm). BMI = body mass index. LWS = Lendenwirbelsäule. WHO Definition anhand des T-Wertes für: Osteoporose < -2,5; Osteopenie -1 bis -2,5; normal ≥ -1. Z-Werte entsprechen Alter- und Geschlechts-angepassten SDS. Ca: Calcium; P: Phosphor; AP: alkalische Phosphatase; BAP: knochenspezifische alkalische Phosphatase; PTH: Parathormon; 25(OH)D₃: 25-Hydroxyvitamin D₃; 1,25(OH)D₃: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃; TSH: Thyrotropin; CTX: β-CrossLaps; NTX: Kollagen Crosslinks im 24h-Sammelurin. * = p<0,05 vs. CG-Allel; §§ = p<0,01 vs. CC Allel.

BclI-Allel-Varianten PAI	CC	CG	GG
n (weiblich/männlich)	34 (22/12)	32 (23/9)	8 (7/1)
Alter (Jahre)	56,2 ± 14,6	53,8 ± 14,0	62,5 ± 20,1
Größe (cm)	168 ± 10,5	168 ± 10,5	167,0 ± 9,5
BMI (kg/m ²)	26,5 ± 4,1	25,6 ± 4,2	27,4 ± 4,9
Krankheitsdauer (Jahre)	16,1 ± 12,3	16,6 ± 11,0	11,1 ± 7,3
Tägliche HC-Äquivalent-Dosis (mg)	21,8 ± 5,5	23,0 ± 4,0	20,0 ± 2,7
GC-Dosis zur Körperoberfläche (mg/m ²)	11,8 ± 2,9	12,7 ± 2,3	10,7 ± 1,3
GC-Packyears (g)	127 ± 97,4	134,0 ± 88,1	78,5 ± 51,8
T-Wert Schenkelhals	-0,71 ± 1,07	-0,90 ± 1,11	-0,61 ± 2,1
T-Wert Ward Dreieck	-1,29 ± 1,38	-1,53 ± 1,24	-1,11 ± 2,07
T-Wert LWS (L1-4)	-0,50 ± 1,0	-0,73 ± 1,25	-0,41 ± 1,65
Z-Wert Schenkelhals	0,04 ± 0,81	-0,15 ± 0,98	0,49 ± 1,57
Z-Wert Ward Dreieck	-0,17 ± 0,96	-0,54 ± 1,0	0,23 ± 1,45
Z-Wert LWS (L1-L4)	-0,04 ± 0,80	-0,20 ± 1,17	0,50 ± 1,38
Ca (2,15 - 2,65 mmol/l)	2,34 ± 0,11	2,28 ± 0,08	2,38 ± 0,14
P (0,8 - 1,5 mmol/l)	0,93 ± 0,17	0,90 ± 0,21	0,92 ± 0,23
AP (35 - 104 U/l)	61,2 ± 19,8	54,2 ± 17,2	58,1 ± 12,3
BAP (5,8 - 14,8 µg/l)	11,5 ± 5,0	11,4 ± 4,4	11,1 ± 4,3
PTH (11 - 67 pg/ml)	32,7 ± 13,4	42,9 ± 22,5	45,1 ± 21,2
25(OH)D ₃ (50 - 250 nmol/l)	57,7 ± 20,5	58,6 ± 17,2	55,8 ± 31,5
1,25(OH)D ₃ (39 - 193 pmol/l)	122 ± 51,0	115 ± 69,3	122 ± 36,6
Osteocalcin (4 - 12 ng/ml)	6,4 ± 2,8	6,5 ± 3,0	8,8 ± 4,0
TSH (0,3 - 4 mU/l)	1,6 ± 1,4	1,6 ± 1,4	2,0 ± 1,1
CTX (< 0,600 ng/ml)	0,25 ± 0,17	0,19 ± 0,15	0,34 ± 0,18
NTX (26,5 - 65,4 nmol/g)	47,6 ± 14,4	54,1 ± 20,8	60,4 ± 31,4

Tab. 24: Klinische Daten, Knochendichte und Laborparameter der Patienten mit M. Addison in Abhängigkeit des BclI-Genotyps. M. Addison = Morbus Addison. Mittelwert ± SD. GC-Packyears = kumulative Hydrocortison-Äquivalentdosis seit Diagnosestellung (in Gramm). BMI = body mass index.

LWS = Lendenwirbelsäule. WHO Definition anhand des T-Wertes für: Osteoporose < -2,5; Osteopenie -1 bis -2,5; normal \geq -1. Z-Werte entsprechen Alter- und Geschlechts-angepassten SDS. Ca: Calcium; P: Phosphor; AP: alkalische Phosphatase; BAP: knochenspezifische alkalische Phosphatase; PTH: Parathormon; 25(OH)D₃: 25-Hydroxyvitamin D₃; 1,25(OH)D₃: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃; TSH: Thyrotropin; CTX: β -CrossLaps; NTX: Kollagen Crosslinks im 24h-Sammelurin.

BclI-Allel-Varianten AGS	CC	CG	GG
n (weiblich/männlich)	13 (8/5)	20 (13/7)	5 (4/1)
Alter (Jahre)	34,8 ± 10,6	42,8 ± 13,7	40,0 ± 21,3
Größe (cm)	164,0 ± 9,7	160 ± 11,1	158 ± 10,5
BMI (kg/m²)	28,8 ± 10,5	26,3 ± 4,6	26,6 ± 7,4
Krankheitsdauer (Jahre)	29,2 ± 13,2	32,6 ± 14,7	25,0 ± 10,5
Tägliche HC-Äquivalent-Dosis (mg)	28,6 ± 10,4	27,3 ± 13,4	14,5 ± 9,4
GC-Dosis zur Körperoberfläche (mg/m²)	15,6 ± 5,1	16,0 ± 8,3	8,7 ± 5,9
GC-Packyears (g)	221 ± 122	232 ± 117	141 ± 120
T-Wert Schenkelhals	-0,62 ± 1,34	-1,03 ± 1,23	-1,50 ± 2,12
T-Wert Ward Dreieck	-0,95 ± 1,45	-1,73 ± 1,33	-1,68 ± 1,42
T-Wert LWS (L1-4)	-0,40 ± 1,18	-0,74 ± 1,14	-0,50 ± 0,55
Z-Wert Schenkelhals	-0,45 ± 1,15	-0,56 ± 1,0	-1,0 ± 1,87
Z-Wert Ward Dreieck	-0,72 ± 1,20	-0,98 ± 0,98	-0,93 ± 0,90
Z-Wert LWS (L1-L4)	-0,29 ± 1,06	-0,32 ± 0,95	-0,13 ± 0,34
Ca (2,15 - 2,65 mmol/l)	2,32 ± 0,10	2,33 ± 0,08	2,32 ± 0,13
P (0,8 - 1,5 mmol/l)	0,94 ± 0,23	1,03 ± 0,18	1,03 ± 0,12
AP (35 - 104 U/l)	61,4 ± 15,5	63,9 ± 15,3	82,6 ± 43,1
BAP (5,8 - 14,8 µg/l)	10,5 ± 1,9	11,9 ± 5,6	20,9 ± 15,1 §,*
PTH (11 - 67 pg/ml)	30,4 ± 12,0	36,4 ± 25,4	34,4 ± 23,7
25(OH)D₃ (50 – 250 nmol/l)	53,2 ± 22,3	53,3 ± 26,0	56,9 ± 27,6
1,25(OH)D₃ (39 - 193 pmol/l)	117,5 ± 39,6	128,9 ± 46,7	185,8 ± 96,7
Osteocalcin (4 - 12 ng/ml)	6,4 ± 2,6	4,8 ± 1,9	7,6 ± 7,7

TSH (0,3 - 4 mU/l)	1,9 ± 0,6	1,4 ± 0,6	1,2 ± 0,6
CTX (< 0,600 ng/ml)	0,23 ± 0,17	0,18 ± 0,10	0,40 ± 0,52
NTX (26,5 - 65,4 nmol/g)	47,8 ± 14,6	50,6 ± 19,6	81,5 ± 34,0 §,*

Tab. 25: Klinische Daten, Knochendichte und Laborparameter der AGS-Patienten in Abhängigkeit des *BclI*-Genotyps. AGS = Adrenogenitales Syndrom. Mittelwert ± SD. GC-Packyears = kumulative Hydrocortison-Äquivalentdosis seit Diagnosestellung (in Gramm). BMI = body mass index. LWS = Lendenwirbelsäule. WHO Definition anhand des T-Wertes für: Osteoporose < -2,5; Osteopenie -1 bis -2,5; normal ≥ -1. Z-Werte entsprechen Alter- und Geschlechts-angepassten SDS. Ca: Calcium; P: Phosphor; AP: alkalische Phosphatase; BAP: knochenspezifische alkalische Phosphatase; PTH: Parathormon; 25(OH)D₃: 25-Hydroxyvitamin D₃; 1,25(OH)D₃: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃; TSH: Thyrotropin; CTX: β-CrossLaps; NTX: Kollagen Crosslinks im 24h-Sammelurin. * = p<0,05 vs. CG Allel; § = p<0,05 vs. CC Allel.

3.5 Ergebnisse des AddiQoL-30

Der AddiQoL-30 ist ein Messinstrument zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz. Die Auswertung erfolgt durch Bildung der algebraischen Summe über die vergebenen Punktwerte jeder gesundheitsbezogenen Aussage. Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei $6 \times 30 = 180$, die minimal erreichbare Punktzahl bei $1 \times 30 = 30$. Es gibt keine fest definierten Punktegrenzen, ab denen die gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch oder niedrig einzustufen ist. Zur Auswertung wird der Vergleich von Mittelwerten der Gesamtscores einzelner Studiengruppen bzw. Untergruppen oder einzelner Items verwendet.

In die Auswertung gingen nur vollständig ausgefüllte Fragebögen ein. In der gesamten Studienpopulation (PAI und AGS) fand sich eine durchschnittliche Gesamtpunktzahl von $124 \pm 25,0$. Die Frauen der Gesamtpopulation zeigten mit $119 \pm 23,6$ einen signifikant niedrigeren Gesamtscore als die Männer mit $132 \pm 26,5$ ($p < 0,05$; Daten nicht dargestellt). Ebenso wurde beim Vergleich der durchschnittlichen Mittelwerte der beiden Bewegungsapparat-assoziierten Fragen „Meine Gelenke und/oder Muskeln schmerzen“ und „Ich habe Rückenschmerzen“ ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern gesehen („Meine Gelenke und/oder Muskeln schmerzen“: Frauen $3,42 \pm 1,32$; Männer $4,21 \pm 1,19$; $p < 0,05$. „Ich habe Rückenschmerzen“: Frauen $3,31 \pm 1,4$; Männer $3,87 \pm 1,32$; $p < 0,05$; Daten nicht dargestellt).

	PAI	AGS
gesamt (PAI = 62/AGS = 34)	120 ± 23,6	127 ± 25,8
Männer (PAI = 18/ AGS = 13)	128 ± 27,2	130 ± 26,2
Frauen (PAI = 44/AGS = 21)	116 ± 21,3	126 ± 26,0
prämenopausal (PAI = 14/AGS = 17)	119 ± 21,3	129 ± 25,8
postmenopausal (PAI = 30/AGS = 4)	115 ± 21,6	111 ± 24,9

Tab. 26: Ergebnisse des AddiQoL-30 der Patienten mit M. Addison und AGS. Dargestellt als Mittelwerte der Gesamtscores ± SD. PAI = primäre Nebenniereninsuffizienz. AGS = Adrenogenitales Syndrom.

3.5.1 Lebensqualität der Patienten mit M. Addison

Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse des AddiQoL-30 bei Patienten mit M. Addison zeigte sich ein durchschnittlicher Gesamtscore dieser Studiengruppe von $120 \pm 23,6$. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern in dieser Untergruppe ($116 \pm 21,3$ vs. $128 \pm 27,2$). Der Vergleich der weiblichen Studienteilnehmer nach Differenzierung in prä- und postmenopausal zeigte keine unterschiedlichen Gesamtscores (Tab. 26).

3.5.2 Lebensqualität der AGS-Patienten

Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom wiesen einen durchschnittlichen Gesamtscore von $127 \pm 25,9$ auf. Es zeigten sich weder Unterschiede zwischen Frauen und Männern (AGS-Frauen: $126 \pm 26,0$; AGS-Männer: $133 \pm 25,9$) noch zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen (prämenopausal: $129 \pm 25,8$; postmenopausal: $111 \pm 24,9$) (Tab. 26).

3.5.3 Vergleich der Lebensqualität von Patienten mit M. Addison und AGS

Beim Vergleich der Gesamtscores der M. Addison- und AGS-Patienten konnten keine Unterschiede zwischen den Patientenkohorten gefunden werden (PAI: $120 \pm 23,4$; AGS: $129 \pm 25,9$). Nach Differenzierung in die Untergruppen Männer, Frauen, prä- und postmenopausale Frauen ließen sich keine signifikanten Differenzen der Gesamtpunktzahlen ermitteln (Tab. 26). Im Vergleich der beiden Bewegungsapparat-assoziierten Fragen „Meine Gelenke und/oder Muskeln schmerzen“ und „Ich habe Rückenschmerzen“ konnten keine signifikanten Unterschiede in irgendeiner Untergruppe ermittelt werden (Daten nicht dargestellt).

4 Diskussion

In die Studie gingen die Daten von insgesamt 122 Patienten aus der endokrinologischen Hochschulambulanz der Charité Berlin, Campus Mitte, und des Endokrinologikums Berlin ein, wovon 81 Patienten an primärer Nebennierenrindeninsuffizienz und 41 Patienten an Adrenogenitalem Syndrom litten. Damit präsentiert diese Studie die bislang größte Kohorte von Patienten mit M. Addison und AGS einer Klinik und kooperierenden Praxis, bei denen die Auswirkungen der Glukokortikoidtherapie auf den Knochen untersucht wurden und ist die erste ihrer Art, in der die Daten der Knochendichte von PAI- und AGS-Patienten miteinander verglichen werden. Im Folgenden werden zunächst die Knochendichte, die Art der Glukokortikoid-Substitutionstherapie und die DHEA-Substitution der Patienten mit Morbus Addison betrachtet. Im Anschluss werden die Knochendichte, Art der Glukokortikoid-Substitutionstherapie und die Steroidhormonvorstufen der AGS-Patienten diskutiert. Darauf folgt eine Interpretation des *BclI*-Polymorphismus und seiner Assoziation zu Knochenumbau markern und Knochendichte in beiden Patientengruppen. Auf eine weiterführende Interpretation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit dem AddiQoL-30 erhoben wurde, wird aufgrund der bislang noch unzureichenden Datenlage zu diesem Fragebogen verzichtet. Insbesondere ist der Fragebogen noch nicht für eine deutsche Vergleichskohorte validiert. Ebenfalls wird noch die genaue Punktevergabe der angekreuzten Antworten diskutiert. Auch können unsere erhobenen Punktescores nicht zu den bisher veröffentlichten norwegischen Scores verglichen werden, da die nationalen Unterschiede berücksichtigt werden müssen [79]. Vermutlich wird der disease-spezifische AddiQoL vor allem im longitudinalen Verlauf über die Zeit zur individuellen Beurteilung eine Rolle spielen.

4.1 Knochendichte der Patienten mit M. Addison

Eine Hauptsorge der Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz unter lebenslanger Glukokortikoidtherapie ist die potentiell negative Auswirkung auf den Knochen mit Entwicklung einer Osteoporose. Die Ergebnisse der aktuellen Studienlage zu Osteoporose bei Addison-Patienten sind nicht einheitlich und durch ein sehr heterogenes Bild geprägt (s. Tab. 6). Lovas et al. veröffentlichte 2009 die Ergebnisse

einer Untersuchung mit der bislang größten Patientenpopulation mit primärer NNR-Insuffizienz [58]. Die Knochendichte wurde dabei an zwei großen PAI-Kohorten in Norwegen (n=187; 63 Männer, 124 Frauen; Erkrankungsdauer 18 ± 13 Jahre, Mittelwert \pm SD) und Großbritannien und Neuseeland (n=105; 43 Männer, 62 Frauen; Erkrankungsdauer 14 ± 11 Jahre, Mittelwert \pm SD) untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Es ließen sich signifikant niedrigere Z-Werte am Oberschenkelhals und der Lendenwirbelsäule in beiden Gruppen finden und in der Untergruppe der norwegischen Patienten auch im Bereich Gesamthüfte. Auffällig waren signifikant niedrigere Werte an der Lendenwirbelsäule bei den männlichen Studienteilnehmern im Vergleich zu den weiblichen. In der norwegischen Gruppe korrelierten die Z-Werte an Oberschenkelhals und Gesamthüfte mit der Glukokortikoiddosis, die bei durchschnittlich 32,1 mg/d Hydrocortison-Äquivalent lag, aber nicht an der Lendenwirbelsäule. Die britisch-neuseeländische Gruppe zeigte keine Abhängigkeit von Knochendichte zur Glukokortikoidmenge, die 26,5 mg/d Hydrocortison-Äquivalent betrug. Die hier erhobenen Daten decken sich nicht mit Lovas Studienergebnissen, denn in der Berliner Studiengruppe stellten sich die Z-Werte an allen Messstellen ohne signifikante Reduktion dar. Als mögliche Erklärung scheint hier die Glukokortikoidmenge eine Rolle zu spielen. Sowohl die norwegische als auch die britisch-neuseeländische Patientengruppe erhielten mit durchschnittlich 32,5 mg und 26,5 mg Hydrocortison-Äquivalent täglich eine deutlich höhere Dosis als die Berliner Patientengruppe mit durchschnittlich 21,9 mg täglich. Dies könnte erklären, warum bei der Berliner Gruppe keine Korrelation zwischen Glukokortikoiddosis und Knochendichte an irgendeinem der Messbereiche gefunden werden konnte. Möglicherweise scheint auch die Erkrankungsdauer einen Einfluss zu haben. Die norwegische Gruppe wies die schlechtesten Knochendichtewerte auf und zeigte im Vergleich zur britisch-neuseeländischen Gruppe nicht nur die höchste Glukokortikoiddosis, sondern auch eine längere Erkrankungsdauer mit 18 ± 13 Jahren. Diese Ergebnisse konnten jedoch keine statistische Signifikanz aufweisen. Im Vergleich lag die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Berliner Kohorte bei $15,6 \pm 11,3$ Jahren (s. Tab. 16).

Die in 2006 publizierte Studie von Arlt et al. [63] untersuchte 15 englische Patienten (7 Männer, 8 Frauen) mit primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz, die seit 10 ± 7 Jahren eine Glukokortikoidtherapie, mit durchschnittlich 36,6 mg Cortisonacetat (= ca. 30 mg Hydrocortison-Äquivalent) täglich, erhielten. Trotz der deutlich höheren

Glukokortikoiddosis lagen die Z-Werte der Lendenwirbelsäule (L2-L4) im Referenzbereich (-2 bis +2 Standardabweichungen) und korrelierten weder mit der Therapiedauer noch der Glukokortikoiddosis. Im Vergleich zu den zuvor dargestellten Daten von Lovas et al. [58] überraschen diese Ergebnisse, da ähnlich hohe Glukokortikoiddosen verwendet wurden. Die Daten von Arlt et al. sollten jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl der Studie mit Vorbehalt betrachtet werden. Eine spanische Studie mit vergleichbaren Ergebnissen und ebenfalls geringer Patientenzahl (n=25; 6 Männer, 19 Frauen) wurde 2003 veröffentlicht [64]. Unter einer Substitutionstherapie von 30 mg Hydrocortison oder 7,5 mg Prednisolon täglich wurden im Vergleich zur Normalbevölkerung keine Veränderungen der Knochendichte gefunden. Krankheitsdauer und Glukokortikoiddosis hatten auf die Knochendichte keinen Effekt. Jedoch gibt der Autor hier selbst als Hauptlimitation der Studie die geringe Fallzahl an.

Ältere Studien zeigen weiterhin heterogene Ergebnisse. Osteoporose ließ sich häufig nur in Untergruppen und nicht in der gesamten Kohorte von Patienten mit M. Addison finden. Dabei fielen signifikant niedrigere Knochendichtewerte bei postmenopausalen Frauen auf [59, 60]. Diese sind durch ihr Alter und Geschlecht für die Entwicklung einer Osteoporose prädestiniert. Durch die Kombination aus postmenopausal fehlenden Östrogenen, reduzierten adrenalen Androgenen und möglichem Glukokortikoidexzess sind postmenopausale Frauen mit Nebennierenrindeninsuffizienz für die Osteoporoseentwicklung besonders gefährdet. In der Studie von Devogelaer et al. [59] zeigten 16 der 23 Frauen mit M. Addison, die bereits die Postmenopause erreicht hatten, signifikant niedrigere Knochendichtewerte und niedrigere Konzentrationen an weiblichen und männlichen Sexualsteroiden im Vergleich zur prämenopausalen Gruppe. Valero et al. [60] konnte ebenfalls in seiner Kohorte mit Patienten mit M. Addison (n=30; 8 Männer, 22 Frauen, davon 62% postmenopausal) signifikant niedrigere Knochendichtewerte isoliert bei postmenopausalen Frauen nachweisen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen jedoch, dass die postmenopausalen Frauen gute Z-Werte sowohl im Oberschenkelhals- als auch im Lendenwirbelsäulenbereich aufwiesen. Jedoch ist auffällig, dass bei ihnen die niedrigsten Knochendichtewerte der Gesamtgruppe dokumentiert wurden (s. Tab. 18). Die Abweichung erreichte aber keine statistische Signifikanz. Zu erwähnen sei an dieser Stelle, dass die verabreichten täglichen Glukokortikoidmengen bei Devogelaer

(25-37,5 mg Cortisonacetat; = ca. 20-30 mg Hydrocortison) und Valero (30 mg Hydrocortison oder 7,5 mg Prednisolon) mit durchschnittlich 30 mg Hydrocortison-Äquivalent wiederum deutlich höher lagen als bei den postmenopausalen Frauen der Berliner Addison-Kohorte (20,9 mg/d). Die Studie von Braatvedt et al. [62] zeigte, dass auch hypogonade Männer zu niedrigerer Knochendichte zu neigen scheinen. Die Ergebnisse erreichten zwar nicht statistische Signifikanz, verdeutlichten aber wiederum die Bedeutsamkeit der Androgene für den Knochenstoffwechsel. Auffällig waren ebenfalls signifikant niedrigere Knochendichtewerte bei einzelnen Männern einer niederländischen Studie von Zelissen et al. [61]. Diese erhielten im Vergleich zu den Männern mit normaler Knochendichte der Studienpopulation eine signifikant höhere tägliche Hydrocortison-Dosis (erniedrigte BMD: $30,1 \pm 6,3$ mg Hydrocortison vs. normale BMD: $28,4 \pm 7,3$ mg Hydrocortison), die linear mit der Knochendichte korrelierte. Die männlichen Patienten mit M. Addison der Berliner Kohorte erhielten ebenfalls mit durchschnittlich $24,2 \pm 5,81$ mg Hydrocortison-Äquivalent die höchste Glukokortikoiddosis der Studiengruppe. Diese war signifikant höher als die der prämenopausalen Frauen ($21,1 \pm 4,3$ mg Hydrocortison-Äquivalent; s. Tab. 14). Hier konnte jedoch keine niedrigere Knochendichte oder Korrelation der GC-Dosis zur Knochendichte gefunden werden. Somit scheinen neben extrinsischen Faktoren, wie der verabreichten Glukokortikoidmenge, auch systemische Faktoren einen Effekt auf die Knochendichte zu haben. Die Sexualsteroiden, insbesondere bei Frauen die Östrogene sowie die adrenalen Androgene, scheinen einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung der Knochendichte auszuüben, gerade wenn sie nach der Menopause oder bei gonadaler Insuffizienz vermindert sind.

4.2 Knochendichte und Art der Glukokortikoid-Substitutionstherapie bei Patienten mit M. Addison

Wie eingangs erwähnt stehen zur Glukokortikoid-Substitutionstherapie verschiedene physiologische und synthetische Glukokortikoidpräparate zur Verfügung. Neben dem physiologischen Hydrocortison wird in vielen Teilen der Welt Prednison/Prednisolon zur Hormonersatztherapie bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz verwendet. Im direkten Vergleich der Patienten mit Morbus Addison der vorliegenden Studie, die mit

Prednisolon oder Hydrocortison behandelt wurden, konnten in der Prednisolongruppe signifikant erniedrigte Knochendichtewerte in allen Messpunkten und supprimierte Knochenumbauparameter gefunden werden (s. Tab. 19). Diese Ergebnisse können nicht durch unterschiedliche tägliche Hydrocortison-Äquivalentdosis oder unterschiedliche BMI-Levels, die hinweisend für einen stattgehabten Glukokortikoidexzess wären, erklärt werden. In der Studie von Lovas et al. [58] findet man ebenfalls eine Tendenz zu niedrigeren Knochendichtewerte bei den Patienten, die mit synthetischem Glukokortikoiden (Prednisolon, Dexamethason) therapiert werden. Diese Ergebnisse erreichten jedoch nicht statistische Signifikanz. Ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie von Jodar et al. [64]. In der Patientengruppe, die bereits an Osteoporose erkrankt war, erhielten tendenziell mehr Patienten eine Prednisolonsubstitution als Hydrocortison (Osteoporose bei 6/8 mit Prednisolon, bei 8/17 mit Hydrocortison). Die Krankheitsdauer in dieser Untergruppe war im Vergleich ebenfalls tendenziell, aber nicht signifikant, länger ($20,2 \pm 12,5$ vs. $11,8 \pm 8,92$ Jahre; $p < 0,083$). Diesen Ergebnissen zufolge scheint die Substitution mit Prednisolon, im direkten Vergleich zur Hydrocortison-Substitutionstherapie, einen nachteiligen Effekt auf die Knochendichte zu haben. Prednisolon weist als synthetisches Glukokortikoid eine deutlich längere Halbwertszeit auf als das physiologische Hydrocortison. Somit ist anzunehmen, dass längere Wirkspiegel über den Tag aufrechterhalten werden, die sich letztendlich nachteilig auf den Knochen auswirken können. Darüber hinaus haben Studien gezeigt, dass Prednisolon eventuell eine höhere Bioäquivalenz-Ratio zu Hydrocortison besitzt als bisher angenommen [82]. Die brasilianische Studie von Caldato verglich während einer einjährigen Verlaufszeit den Wachstumsprogress bei 44 Kindern und Jugendlichen mit AGS unter Prednisolon- bzw. Hydrocortisontherapie. Die Ergebnisse ließen darauf schließen, dass, bezogen auf das Längenwachstum, Prednisolon eine 6-8 mal so hohe Bioäquivalenz wie Hydrocortison zu haben scheint als die bislang angenommene Ratio von 4-5:1 (HC:PD). Zur Optimierung der GC-Substitution und Reduktion der Nebenwirkungen auf den Knochenmetabolismus sollten demnach Patienten unter Prednisolontherapie, soweit tolerierbar, eine Dosisreduktion erhalten oder auf Hydrocortison als Glukokortikoid umgestellt werden.

4.3 DHEA-Substitutionstherapie und Knochendichte bei Frauen mit M. Addison

Bei weiblichen Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz wird neben der Substitution der fehlenden Glukokortikoide und Mineralokortikoide wiederholt über den Benefit einer Substitution der adrenalen Androgene, speziell DHEA, diskutiert. DHEA scheint neben der Umwandlung in Androgene und Östrogene vielfältige weitere Effekte auf den Organismus wie z.B. auf das Immun- und Gefäßsystem, auf zerebrale Neurotransmitterrezeptoren und nicht zuletzt auf Stimmung, Sexualität, Lebensqualität und sogar die Knochendichte zu besitzen. In der vorliegenden Studie konnte beobachtet werden, dass Addison-Frauen unter ergänzender DHEA-Substitution eine erhöhte Knochendichte und geringere Knochenumbauparameter zeigten im Vergleich zu Frauen ohne DHEA-Therapie (s. Tab. 20). Ob DHEA tatsächlich einen positiven Effekt auf die Knochendichte hat, wird immer noch diskutiert. Gurnell et al. zeigte in einer 12-monatigen doppelblinden Studie mit 106 Addison-Patienten einen deutlichen Anstieg der Knochendichte des Oberschenkelhalses in der DHEA-Gruppe [37]. Dies unterstützt die vorliegenden Studienergebnisse der Patienten unter DHEA-Therapie, bei denen signifikant höhere Z-Werte im Ward Dreieck-Bereich gefunden wurden. Auch Labrie et al. beschrieb eine signifikante Steigerung der Knochendichte bei 14 postmenopausalen Frauen, die eine 12-monatige Therapie mit einer DHEA-Creme erhielten [83]. Sie zeigten während der Studienzeit einen signifikanten Anstieg der Knochendichtewerte der Gesamthüfte und tendenziell, aber nicht signifikant, gestiegene Werte am Ward Dreieck und der Lendenwirbelsäule. Genau in diesem Bereich, Ward Dreieck und Lendenwirbelsäule, wurden auch in der Berliner DHEA-Gruppe signifikant höhere Knochendichtewerte dokumentiert. Bei Labrie fielen ebenfalls signifikant niedrigere Werte der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BAP) auf, die sich ebenfalls mit den Laborwerte der vorliegenden Studie decken und für einen verminderten Knochenumbau sprechen. In einer polnischen Studie wurde der Effekt einer DHEA-Substitution bei 19 postmenopausalen Frauen mit glukokortikoid-induzierter Osteoporose unter Langzeitglukokortikoidtherapie (7,5-15 mg/d Prednisolon seit mind. 3 Jahren) untersucht. Neben signifikant gestiegenen Osteocalcin-Spiegeln, als Marker der Osteoblastenaktivität, wurde eine deutliche Zunahme der Knochendichte an Oberschenkelhals und Lendenwirbelsäule schon nach sechs Monaten und ein

weiterer Anstieg nach zwölf Monaten beobachtet [84]. Es scheint, als würde DHEA gerade bei glukokortikoid-induzierter Osteoporose, die sich durch eine reduzierte Osteoblastenzahl auszeichnet, einen positiven Effekt auf den Knochen zeigen. Papierska et al. interpretiert diesen Effekt durch konsekutiv angestiegene IGF-1-Level unter DHEA-Therapie, die eine anabole Stoffwechsellage und somit den Knochenaufbau begünstigen, die Arlt et al. ebenfalls schon 1999 in einer Kohorte mit Addison-Patientinnen beschrieben hatte [40]. In der vorliegenden Studiengruppe wurde IGF-1 allerdings nicht bestimmt, so dass eine Interpretation in diese Richtung nicht möglich ist. Generell sind die Patientenkohorten, einschließlich der vorliegenden Studiengruppe, bei denen positive Effekte von DHEA auf den Knochen beschrieben wurden, mit Ausnahme der Studie von Gurnell, relativ klein, so dass die Ergebnisse sicherlich mit Vorbehalt betrachtet werden müssen. Studien mit größeren Fallzahlen, gerade bei Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz, könnten die Datenlage optimieren. Jedoch sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie und die positiven Daten der vormals genannten Studien bereits für einen günstigen Langzeiteffekt der DHEA-Therapie auf den Knochen bei Frauen mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz oder in der Menopause. Hier sollte eine DHEA-Substitution in physiologischen Dosen in Erwägung gezogen werden.

4.4 Knochendichte und Art der Glukokortikoid-Substitutionstherapie der AGS-Patienten

Bei Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom ist die Auswirkung der Glukokortikoid-Substitutionstherapie auf den Knochen und die damit verbundene Suppression der adrenalen Androgene umstritten. In dem vorliegenden Patientenkollektiv lag die Knochendichte an allen Messstellen oberhalb der Definitionsgrenze für Osteoporose (s. Tab. 21). Verminderte Knochendichte, im Sinne einer Osteopenie ($T < -1$), wurde vor allem bei den postmenopausalen AGS-Frauen im Oberschenkelhals- und LWS-Bereich gemessen, aber auch in der Gesamtgruppe im Bereich des Ward Dreiecks. Wie auch bei den Patienten mit Morbus Addison konnte keine Korrelation zu Krankheitsdauer oder Glukokortikoiddosis gefunden werden. Die Studienlage zu Knochendichte bei AGS-Patienten zeigt sich sehr vielschichtig, ohne einen klaren Trend definieren zu können. So zeigten einige Studien [85-90] keine Minderung der Knochendichte,

wohingegen andere Studien eine negative Korrelation zwischen Glukokortikoiddosis oder Therapiedauer und Knochendichte aufwiesen [48, 91-100]. Der Vergleich dieser einzelnen Studien untereinander ist insofern schwierig, weil die Studienkohorten sehr heterogen sind. So wurden in einigen Studien prä- oder postpubertale Patienten miteinbezogen, die noch nicht ihre Endgröße erreicht hatten. Oder es wurden unterschiedliche Substitutionsregime (Hydrocortison, Cortisonacetat, Prednisolon, Dexamethason) in aktueller Dosierung oder kumulativer Dosis versucht miteinander zu vergleichen. Im Folgenden soll nur auf Studien eingegangen werden, die sich mit erwachsenen, bzw. ausgewachsenen AGS-Patienten beschäftigen (s. Tab. 27), da in der AGS-Kohorte der vorliegenden Studie ebenfalls nur ausgewachsene Patienten eingeschlossen wurden. In einer niederländischen Kohorte wurden 30 AGS-Patienten (15 Männer, 15 Frauen) zwischen 17-25 Jahren, die ihre Endgröße bereits erreicht hatten, untersucht. Die GC-Äquivalentdosis wurde als kumulative Dosis für 0,5, 2 und 5 Jahre zur Körperoberfläche (g/m^2) berechnet. Es fanden sich im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe normale Knochendichten der Lendenwirbelsäule (L1-L4) und des Oberschenkelhalses. Es wurden keine Korrelationen der kumulativen GC-Dosen (0,5, 2, 5 Jahre) zur Knochendichte gefunden [88]. In der italienischen Studienpopulation von Mora et al. wurden 30 junge AGS-Patienten (11 Männer, 19 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von $17,5 \pm 2,49$ Jahren untersucht, die ebenfalls ausgewachsen waren [87]. Die Knochendichte von Lendenwirbelsäule (L2-L4) und Gesamtkörper war im Vergleich zu den gesunden Kontrollen normal und zeigte keinen Zusammenhang zu Krankheitsdauer oder Glukokortikoiddosis, die bei durchschnittlich $21,6 \pm 5,1 \text{ mg}/\text{m}^2$ Hydrocortison-Äquivalentdosis zur Körperoberfläche lag. In der Fall-Kontroll-Studie von Guo et al. wurden 11 AGS-Patienten (5 Männer, 6 Frauen) zwischen 19-65 Jahren untersucht [85]. Es wurden ebenfalls normale Knochendichtewerte von Gesamtkörper, Lendenwirbelsäule und Oberschenkelhals gefunden. Die Ergebnisse dieser drei Arbeitsgruppen decken sich mit den Daten der vorliegenden Studie. Auch hier wurden normale Knochendichtewerte gesehen, die keine Relation zur Glukokortikoiddosis oder Krankheitsdauer aufwiesen. In der vorliegenden Studiengruppe wurden jedoch deutlich niedrigere GC-Dosen dokumentiert. Sie lagen mit $15,5 \pm 7,8 \text{ mg}/\text{m}^2$ deutlich unter den durchschnittlich verabreichten $21,6 \pm 5,1 \text{ mg}/\text{m}^2$ bei Mora et al.. Das Patientenkollektiv von Mora war jedoch mit $17,5 \pm 2,49$ Jahren sehr viel jünger, als die hier untersuchten AGS-Patienten mit $40,5 \pm 13,8$ Jahren, so dass sich die normale Knochendichte bei verhältnismäßig

hoher GC-Dosis möglicherweise durch das junge Patientenalter erklärt.

Im Gegensatz zu diesen positiven, aber teilweise schon älteren Studienergebnissen, wurden in zwei schwedischen Studien von Falhammar et al. in allen Messbereichen signifikant niedrigere Knochendichtewerte gemessen [99, 101]. In der 2013 publizierte Studie wurden die Daten von 30 AGS-Männern zwischen 19-67 Jahren (<30 J.: n=9; ≥30 J.: n=21) vorgestellt, die täglich durchschnittlich $17,4 \pm 5,2$ mg/m² Hydrocortison-Äquivalentdosis zur Körperoberfläche (bzw. $32,7 \pm 12,4$ mg Hydrocortison-Äquivalent) erhielten. Als Substitutionstherapien wurden hauptsächlich Hydrocortison (in 17% der Patienten) und Prednisolon (in 62% der Patienten) verabreicht. Es wurden signifikant niedrigere Knochendichtewerte an Lendenwirbelsäule (L1-L4) und Oberschenkelhals gefunden. Die älteren Patienten (≥30 J.) zeigten zusätzlich deutlich niedrigere Werte am Oberschenkelhals im Vergleich zu den jüngeren Patienten (<30 J.). In der Gesamtkohorte lag die Prävalenz von Osteoporose und Osteopenie bei 67%. In der Untergruppe mit Prednisolon-Substitution waren ebenfalls erniedrigte Knochendichtewerte auffällig trotz ähnlicher Hydrocortison-Äquivalentdosis. Des Weiteren zeigten diese Patienten tendenziell erhöhte Knochenresorptionsmarker der NTX im Urin und im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigte Knochenaufbaumarker Osteocalcin und BAP [101]. Verglichen mit den männlichen AGS-Patienten der Berliner Studiengruppe wurden hier ähnliche GC-Dosen verabreicht. Die durchschnittliche Hydrocortison-Äquivalentdosis zur Körperoberfläche lag bei den AGS-Männern der vorliegenden Studie bei $18,9 \pm 8,2$ mg/m² (bzw. $35,4 \pm 16,1$ mg Hydrocortison-Äquivalent). Osteoporose konnte bei den männlichen Studienteilnehmern nicht diagnostiziert werden, aber es lag eine Osteopenie im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Ward Dreiecks vor (vgl. Tab. 21). Sowohl Knochenaufbau- als auch Knochenresorptionsmarker konnten keine Auffälligkeiten zeigen. Gegebenenfalls ist hier die Anzahl der männlichen AGS-Patienten der Berliner Kohorte mit 14 Patienten zu gering, um einen direkten Vergleich mit dem Patientenkollektiv von Falhammar erzielen zu können. Einen Zusammenhang zwischen der Art der Glukokortikoidtherapie und der Knochendichte konnte bei den AGS-Patienten der vorliegenden Studie, erwartungsgemäß auch nicht in den Untergruppen, gefunden werden. Wie bereits zuvor erwähnt gab es diesbezüglich bei den Patienten mit Morbus Addison eine Korrelation. Bei den Patienten unter Prednisolon-Therapie wurden signifikant erniedrigte Knochendichtewerte an allen Messpunkten und supprimierte Knochenumbauparameter

gefunden.

In der 2007 veröffentlichten Studie von Falhammar et al. wurden 61 AGS-Patientinnen zwischen 18-63 Jahren (< 30 J.: n=27; ≥ 30 J.: n= 34) untersucht. Hier zeigten sich, wie auch bei der männlichen AGS-Kohorte, signifikant niedrigere Knochendichtewerte an Oberschenkelhals und Lendenwirbelsäule (L2-L4) [99]. Die AGS-Patientinnen erhielten zur Substitutionstherapie vorwiegend Prednisolon (n=30), Hydrocortison (n=17), sowie Cortisonacetat (n=5), Dexamethason (n=7) und eine Kombination aus zwei GC-Präparaten (n=2). Die durchschnittliche Hydrocortison-Äquivalentdosis zur Körperoberfläche lag bei $16,9 \pm 0,9 \text{ mg/m}^2$. Es konnte keine Korrelation zwischen GC-Dosis, Knochendichte oder Knochenabbaumarkern (CTX) gefunden werden. Bei den Frauen mit AGS der vorliegenden Studie lag die durchschnittliche Hydrocortison-Äquivalentdosis zur Körperoberfläche bei $13,7 \pm 7,1 \text{ mg/m}^2$. Auch bei ihnen zeigten sich keine Korrelationen zwischen GC-Dosis, Knochendichte oder Knochenabbaumarkern. Es konnte jedoch im Vergleich zur schwedischen Kohorte keine signifikant reduzierte Knochendichte gefunden werden.

Arlt et al. veröffentlichte 2010 Daten einer großen britischen Studie [48]. Hier waren von 77 der insgesamt 203 AGS-Patienten Knochendichtemessungen verfügbar. Es zeigten sich am Oberschenkelhals in 28,8% der Fälle Osteopenie und Osteoporose in 1,4%. An der Lendenwirbelsäule wurden in 39,2% osteopene Werte und bei 6,8% eine Osteoporose gesehen. Im Vergleich dazu wurde in der Berliner Kohorte am Oberschenkelhals in 39% der Fälle Osteopenie und Osteoporose in 7% gemessen (Daten nicht dargestellt). An der Lendenwirbelsäule wurden in 31,7% osteopene Werte und bei 7% eine Osteoporose gesehen (Daten nicht dargestellt). Die substituierten Glukokortikoide waren bei Frauen Prednisolon, Dexamethason und Hydrocortison. Männer erhielten hauptsächlich Hydrocortison. Die Dosierungen waren sehr variabel, die synthetischen Steroide wurden häufig in höheren Dosierungen (Prednisolon durchschnittlich 6,17 mg/d; Dexamethason durchschnittlich 0,375 mg/d) mit meist reverser zirkadianer Rhythmik eingesetzt.

Die Daten der Studie von King et al. zeigen ähnliche Ergebnisse [96]. In seinem amerikanischen Kollektiv von 26 AGS-Patientinnen zwischen 21-71 Jahren wurden ebenfalls signifikant niedrigere Knochendichtewerte von Gesamtkörper und Lendenwirbelsäule gefunden. Hier betrug die durchschnittliche Hydrocortison-Äquivalentdosis zur Körperoberfläche $19,5 \text{ mg/m}^2$. Zudem zeigten Patienten mit

Osteopenie signifikant niedrigere DHEA- und DHEAS-Werte.

Einen interessanten neuen Ansatzpunkt veröffentlichte El-Maouche et al. 2015 [102]. In ihrer amerikanischen Kohorte wurden 80 Patienten (≥ 20 J.) mit klassischem ($n=47$) und nicht-klassischem ($n=33$) AGS mit einem Durchschnittsalter von 34,7 Jahren untersucht. Die Knochendichte wurde mittels DXA an Wirbelsäule, Oberschenkelhals, Gesamthüfte, distalem Radius und Gesamtkörper gemessen. Patienten mit klassischem AGS erhielten eine durchschnittliche Hydrocortison-Äquivalentdosis zur Körperoberfläche von $18,3 \text{ mg/m}^2$, Patienten mit der nichtklassischen Form eine Dosierung von $10,4 \text{ mg/m}^2$. Patienten mit klassischem AGS zeigten niedrigere Knochendichtewerte an allen Messstellen. Diese waren signifikant erniedrigt an der Wirbelsäule, Gesamtkörper und dem Unterarm. Zudem wiesen sie signifikant niedrigere DHEAS-Spiegel auf. Es wurde eine Korrelation zwischen höheren DHEAS-Werten und höherer Knochendichte an Wirbelsäule, Unterarm und Gesamtkörper gefunden, die unabhängig von der substituierten Glukokortikoiddosis war. El-Maouche stellt hier die Theorie auf, dass Patienten mit klassischem AGS durch ihre unvollständige Nebennierenentwicklung eine unzureichende DHEAS-Produktion aufweisen, die sich, unabhängig von der Glukokortikoiddosis, lebenslang negativ auf den Knochenstoffwechsel auswirkt.

Ein direkter Vergleich der Daten von El-Maouche et al. zu den AGS-Patienten der Berliner Kohorte kann nicht erhoben werden, da in der vorliegenden Studie keine Differenzierung der einzelnen AGS-Formen vorgenommen wurde. Somit erfolgte bei den Berliner AGS-Patienten kein Vergleich der Knochendichte zwischen den Subtypen, sondern nur zwischen den Geschlechtern und den Patienten mit M. Addison. Dass DHEA einen positiven Effekt auf die Knochendichte hat, kann jedoch insofern nachvollzogen werden, als dass bei Frauen der Addison-Kohorte unter zusätzlicher DHEA-Substitution ein signifikant positiver Effekt auf den Knochen gesehen wurde (vgl. Abschnitte 4.3.1.2 und 5.3). El-Maouche erwähnt außerdem, dass grade männliche Patienten mit AGS durch die unzureichende Nebennierenreifung zu niedrige DHEAS-Spiegel mit konsekutiv niedrigerer Knochendichte aufweisen [102]. Dies kann ansatzweise in den vorliegenden Daten bestätigt werden: Männer mit AGS der vorliegenden Kohorte zeigen signifikant niedrigere Knochendichtewerte im Bereich der Lendenwirbelsäule im Vergleich zu den Frauen (vgl. Tab. 21).

Verglichen mit Studien bei M. Addison werden diese Unterschiede der Knochendichte

von den Autoren meist in Zusammenhang mit der Glukokortikoiddosis gesehen. In der AGS-Kohorte der vorliegenden Studie waren die Z-Werte der Lendenwirbelsäule normal, am Schenkelhals allerdings etwas niedriger als erwartet (ca. 1 SD) im Vergleich zur Referenzpopulation. Das zeigte sich besonders in der Untergruppe der postmenopausalen Frauen. Als mögliche Erklärungsansätze können sicher einerseits durchschnittlich höhere Glukokortikoiddosen, als auch der Einsatz von länger wirksamen Glukokortikoidpräparaten und die aufgrund der frühen Erkrankungsmanifestation schon länger bestehende Substitutionstherapie gesehen werden. Jedoch zeigte die multiple Regressionsanalyse in der vorliegenden Kohorte keine signifikante Korrelation zwischen Krankheitsdauer, „GC-Packyears“ und Z-Werten an irgendeiner der Messstellen.

Ein weiterer Erklärungsansatz dafür könnte ein anhaltender Glukokortikoidexzess im Kindes- und Jugendalter sein, der zu einer Beeinträchtigung der Knochendichte geführt hat [92, 97]. Außerdem erhalten auch viele AGS-Patienten der vorliegenden Studienkohorte einen Teil der Glukokortikoiddosis am Abend, also in reverser zirkadianer Rhythmik, um den ACTH-Peak am frühen Morgen zu unterdrücken und weisen somit einen unzureichenden physiologischen Kortisolabfall um Mitternacht auf. Als weitere Einflussfaktoren auf die Knochendichte wurden vorzeitige Pubertät und Hypogonadismus, vorausgegangene Behandlung mit Antiandrogenen und Veränderungen in der Hüftknochengeometrie diskutiert. Als relativ neuer Ansatzpunkt wurden niedrigere DHEA(S)-Spiegel angeführt. Diese könnten bei AGS-Patienten durch eine unvollständige Nebennierenreifeung bedingt sein und direkten Einfluss auf eine niedrigere Knochendichte haben [102].

Von den Ergebnissen der vorliegenden Studie ausgehend scheint es, dass AGS-Patienten eine selektiv niedrigere Knochendichte im Schenkelhalsbereich haben. Dies ist sicher nicht auf die aktuelle Substitutionstherapie zurückzuführen, sondern spiegelt wahrscheinlich negative Einwirkungen auf die Knochenentwicklung im Kindes- und Jugendalter wider. Bei der Interpretation der Daten der AGS-Patienten sollte zudem berücksichtigt werden, dass bei ihnen möglicherweise eine gesteigerte (oder auch verminderte) endogene Steroidproduktion, einschließlich der Geschlechtshormone, vorliegen könnte, abhängig von ihrer Therapie. Gerade Veränderungen im Stoffwechsel der Geschlechtshormone können sich gravierend auf den Knochen direkt und auf Parameter des Knochenmetabolismus auswirken.

		Patienten		AGS-Form	Ergebnisse
		m/w	Alter		
EI-Maouche	2015	24/56	20-70	CF, NC	Niedrigere BMD in CF vs. NC an Wirbelsäule, Gesamtkörper, Unterarm. Korrelation zwischen niedrigem DHEAS und erniedrigter BMD bei CF.
Falhammar	2013	30/0	19-67	SW, NC	Niedrige BMD und Knochenaufbaumarker. Osteoporose/Osteopenie bei 81%
Arlt	2010	77	18-69	SW, SV, NC	LWS-Bereich: 39,2% Osteopenie, 6,8% Osteoporose. Schenkelhals: 28,8% Osteopenie, 1,4% Osteoporose.
Falhammar	2007	0/61	18-63	SW, SV	Osteopenie bei 48% der Patienten unter 30 und bei 73% der Patienten über 30 Jahre.
King	2006	0/26	21-71	SW, SV	Niedrigere BMD und niedrigeres DHEA bei AGS vs. Kontrollen (gesunde Schwestern). Keine Korrelation BMD und BMI; negative Korrelation BMD und DHEA und DHEAS Konzentration
Stikkelbroeck	2003	15/15	17-25	SW, SV, NC	Normale BMD bei Männern und Frauen; Erhöhte Fettmasse. Kein Effekt der GC-Dosis auf BMD.
Mora	1996	11/19	17±2	SW, SV, NC	Normale BMD. Keine Assoziation zu Therapiedauer. Keine BMD-Unterschiede zwischen klassischem und nicht-klassischem AGS.
Guo	1996	6/5	19-65	SW, SV, 11OHD	Normale BMD. Reduzierte Knochenaufbau und -umbau-Marker

Tab. 27: Studienlage zu Knochendichte bei Patienten mit AGS. AGS = Adrenogenitales Syndrom. m = männlich; w = weiblich; CF = classic form; NC = non-classic; SW = salt wasting; SV = simple virilising; 11-OHD = 11 β -Hydroxylase-Defizit; BMD = bone mineral density (Knochendichte); DHEA = Dehydroepiandrosteron; DHEAS = Dehydroepiandrosteronsulfat; GC = Glukokortikoid.

4.5 Steroidhormonvorstufen bei AGS-Patienten

Die Bestimmung der Steroidhormonvorstufen dient bei AGS-Patienten zur Beurteilung der Therapiegüte zur Kontrolle des Androgenexzesses. Auffällig waren in dieser Studie erhöhte Androstendion-Werte unter Therapie bei AGS-Patientinnen mit klassischer und nicht-klassischer Form. Dies kann hinweisend sein für eine unzureichende Androgensuppression und folglich eine zu niedrige, medikamentöse Einstellung der Glukokortikoidtherapie. Bei den männlichen AGS-Patienten wurden in den meisten Fällen supprimiert gemessene Androstendion-Werte (< 3,0 nmol/l) gesehen. Gegebenenfalls liegt hier entsprechend eine gewisse Überdosierung der Steroidtherapie vor. Insbesondere wenn man die tägliche HC-Äquivalent-Dosis von weiblichen und männlichen AGS-Patienten der vorliegenden Studie vergleicht, so ist die

Dosis der männlichen Studienteilnehmer signifikant höher als die der Frauen (s. Tab. 15). Als weiterer Serummarker der Steroidhormonvorstufen zeigte 17-OHP sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten mit AGS unabhängig von der Unterform der Erkrankung ein sehr variables Spektrum. Dabei gab es deutliche Abweichung vom empfohlenen Zielbereich (12-36 nmol/l) mit sowohl zu niedrigen als auch zu hohen Werten. Ähnliche Ergebnisse der Serumparameter beschrieb bereits Arlt et. al. 2010 [48]. In ihrer Kohorte mit AGS-Patienten zeigte sich ein nur unzureichend kontrollierter Androgenexzess mit entweder erhöhten oder supprimierten Androgenen. 17-OHP war in den meisten Fällen deutlich oberhalb des gesetzten Zielbereiches. Sie wirft damit die generelle Frage auf, ob 17-OHP als Beurteilungsparameter zur Therapiegröße bei erwachsenen AGS-Patienten bei den aktuellen Therapieregimes sinnvoll ist, da ein Erlangen des Zielbereiches in den meisten Fällen eine GC-Übersubstitution mit sich bringen würde. Auch King et al. formulierte die Kontroverse zwischen ausreichender adrener Androgen-Suppression zur Therapie des AGS und Vermeidung einer Übersubstitution mit der Gefahr der Osteoporose [96]. In seiner Patientenkohorte wurden neben verminderter Knochendichte auch niedrigere Serum-Werte von DHEA und DHEAS und bei den postmenopausalen Frauen auch supprimiertes Androstendion gesehen, was die Autoren in direkter Korrelation sehen.

4.6 Zusammenfassung: Knochendichte der Patienten mit M. Addison und AGS

Diese Studie zeigt, dass die aktuell angewandten Substitutionsregime mit Hydrocortison keinen erheblichen Einfluss auf die Knochendichte bei Addison- und AGS-Patienten haben. Beide Patientengruppen zeigen an allen Messstellen normale Knochendichtewerte gemäß der WHO-Definition. Es sollte jedoch bei allen Patienten die individuelle Optimierung der Glukokortikoiddosis - „so wenig wie möglich, so viel wie nötig“ - angestrebt werden und ausreichend über präventive Maßnahmen, wie körperliche Aktivität, adäquate Ernährung, mögliche Vitamin D-Substitution, aufgeklärt werden, um die nachteiligen Effekte der Glukokortikoidtherapie auf den Knochen so gering wie möglich zu halten. Die Gruppe der postmenopausalen Frauen ist durch den menopausalen Östrogen- und adrener Androgenmangel besonders gefährdet eine Osteoporose zu entwickeln und sollte bei der Therapie besonders berücksichtigt

werden. Bei der Art der Glukokortikoidtherapie scheint Prednisolon einen selektiv negativen Effekt auf die Knochendichte bei Addison-Patienten zu haben. Bei diesen Patienten sollte eine Umstellung auf Hydrocortison oder wenigstens eine Dosisreduktion von Prednisolon auf 3-4 mg/d erfolgen. Des Weiteren wurde eine günstige Auswirkung von DHEA auf die Knochendichte bei den Patientinnen mit M. Addison beobachtet. Obwohl DHEA in Deutschland noch als experimentelle Therapie gilt und bislang keine Kostenübernahme der Krankenkassen erfolgt, sollte bei anhaltenden Einschränkungen des Allgemein- und Wohlbefindens unter guter Therapieeinstellung mit Gluko- und Mineralokortikoiden eine zusätzliche DHEA-Substitution erwogen werden. AGS-Patienten weisen durch ihre längere Erkrankungsdauer mit seit längerer Zeit bestehender Glukokortikoidtherapie zur Kontrolle der adrenalen Androgene und Substitution der corticotropen Achse per se ein höheres Risiko für Langzeiteffekte einer möglicherweise nicht optimal eingestellten Substitutionstherapie auf. Somit sollten gerade bei ihnen regelmäßige ärztliche Verlaufskontrollen mit Bestimmung der endokrinologischen Laborparameter erfolgen, um möglicherweise notwendige Anpassungen in der medikamentösen Therapie vorzunehmen.

4.7 *BclI*-Polymorphismus

Klinische Beobachtungen legten die Vermutung nahe, dass die Sensitivität des Glukokortikoidrezeptors (GR) durch genetische Polymorphismen beeinflusst werden könnte. So zeigte Szappanos et al. 2009 einen Zusammenhang zwischen gesteigerter GR-Sensitivität durch den *BclI*-Polymorphismus bei Patienten mit endogenem Hyperkortisolismus und der Knochendichte [75]. Bei 35 Patienten mit ACTH-produzierendem Hypophysenadenom und 25 Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom wurde der GR-Genotyp untersucht. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen ließen sich keine unterschiedlichen Allelfrequenzen finden, es zeigten sich jedoch bei den G-Allel-Trägern reduzierte Knochendichtewerte am Oberschenkelhals und der Region des Trochanter majors, nicht aber an der Lendenwirbelsäule. Diese Patienten zeigten auch höhere β -CrossLaps-Werte im Serum im Vergleich zu Patienten mit dem C-Allel.

Dem aktuellen Stand der Studienlage nach, ist die vorliegende Studie die erste, die den

BclI-Polymorphismus bei erwachsenen Patienten mit M. Addison und AGS unter Glukokortikoid-Substitutionstherapie untersucht. Hier zeigten sich sowohl bei Addison- als auch AGS-Patienten mit dem homozygot mutierten Genotyp (GG) ein erhöhter Knochenumbau wie er bereits von Szappanos beschrieben wurde. Osteocalcin, ein Knochenaufbau-Marker, zeigte in der vorliegenden Studie keine Assoziationen mit den einzelnen Allelfrequenzen. Dies scheint die Hypothese zu stützen, dass Osteoklasten die primären Angriffspunkte von Glukokortikoid assoziiertem Knochenumbau sind und der Knochenaufbau erst sekundär durch Osteoblasten gehemmt wird [103].

Bei erweiterter Literaturrecherche lassen sich weitere Studien zum *BclI*-Polymorphismus und Knochendichte identifizieren. So wurde in einer niederländischen Kohorte gesunder älterer Studienteilnehmer (Longitudinal Ageing Study Amsterdam, LASA) der Zusammenhang zwischen dem *BclI*-Polymorphismus, erhöhtem Serum-Kortisol und verminderter Knochendichte im Trochanterbereich gefunden [104]. In einer anderen großen Studienpopulation aus den Niederlanden wurden ebenfalls, nach Korrektur der Knochendichte zum BMI, tendenziell verminderte Knochendichtewerte bei den älteren G-Allel-Trägerinnen gefunden [65]. Diese Ergebnisse werden nicht von den hier erhobenen Daten unterstützt. In der Berliner Patientengruppe konnten weder signifikante Unterschiede des BMI zwischen den einzelnen Allelträgern, noch signifikante Knochendichteunterschiede zwischen den drei einzelnen Genotypgruppen gefunden werden. Die Hypothese unterstützend, dass SNPs des Glukokortikoidrezeptors den Knochenumbau begünstigen, wurden bei Patienten mit homozygotem *BclI*-Polymorphismus (GG) der vorliegenden Studie signifikant höhere CTX- und NTX-Werte dokumentiert. Dies war in der Gesamtgruppe (M. Addison und AGS) signifikant und zeigte bei Betrachtung der Einzelgruppen einen Trend Richtung Signifikanz, obwohl diese Patienten im Durchschnitt die niedrigste tägliche Hydrocortison-dosis erhielten. Diese Daten bekräftigen nochmals die Hypothese, dass die GR-Variante des mutierten Genotyps tatsächlich mit erhöhter Kortisolsensitivität verbunden ist. Eine weitere Koinzidenz wurde zwischen dem Vorkommen des GG-Genotyps und erhöhten NTX-Werten gesehen (OR=6,724; 95% Konfidenzintervall 1,78 bis 25,38; p=0,005). Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass das Vorhandensein des *BclI*-SNPs für einen gesteigerten Knochenumsatz bei diesen Addison- und AGS-Patienten unter Glukokortikoidtherapie verantwortlich ist. Sollte sich dies bestätigen, dann könnte die Bestimmung des *BclI*-Polymorphismus ein wichtiges Therapieinstrument werden. Denn die richtige Dosisfindung ist bei Patienten mit

primärer NNR-Insuffizienz im klinischen Alltag immer noch ein Balanceakt zwischen Über- und Unterdosierung [1, 105, 106]. Die Bestimmung des *BclI*-Genotyps könnte hilfreich sein, die Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen herauszufiltern. So könnte bei Patienten mit homozygotem *BclI*-Polymorphismus (GG) eine mögliche Überdosierung und ihre Folgen verhindert werden.

Die Studiengruppe von Lovas et al. untersuchte kürzlich bei Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz verschiedene weitere SNPs von Genen, die z. B. für das Efflux-Transporter P-Glykoprotein (ABCB1), für das Cochaperon FK506 Bindungsprotein (FKBP5), für die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ (11 β -HSD1) und den Glukokortikoidrezeptor kodieren [58]. Sie fanden eine Korrelation zwischen der Expression des kodierenden Gen-SNPs für ABCB1 und dem Z-Wert der Gesamtkörper-Knochendichte. Korrelationen mit anderen SNPs wurden nicht gefunden. In ihrer schwedischen Kohorte der Patienten mit M. Addison wurde eine verhältnismäßig hohe Fallzahl an Osteoporose und niedriger Knochendichte gefunden. Möglicherweise ist dies auf die mit durchschnittlich 30-33 mg Hydrocortison sehr hohe tägliche Glukokortikoidsubstitution zurückführbar. Solch hohe Dosen könnten auch die fehlenden Unterschiede zwischen den einzelnen Genotypen erklären. In der Patientenkohorte der vorliegenden Studie lag die täglich verabreichte Glukokortikoidmenge mit 18-25 mg Hydrocortisonäquivalent deutlich niedriger. Möglicherweise würden sich hier potentielle Effekte von SNPs besser aufdecken lassen können.

An dieser Stelle sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die individuelle Glukokortikoidsensitivität von vielen weiteren Mechanismen abhängt. Dazu zählen beispielsweise die Anzahl und Affinität der Glukokortikoidrezeptoren, die Aktivität der 11 β -HSD1 [107, 108], Glukokortikoidabsorption und -metabolisierung und der Einfluss von Zytokinen [109], die alle einen Einfluss auf die individuelle Glukokortikoidwirkung haben.

Zusammenfassung: *BclI*-Polymorphismus

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der *BclI*-Polymorphismus eine bedeutende Rolle der knochenspezifischen Sensitivität auf die Glukokortikoid-Substitutionstherapie bei Patienten mit homozygot mutiertem Genotyp (GG) zu tragen scheint. Es kann

zusammengefasst werden, dass erwachsene Patienten mit Morbus Addison und Adrenogenitalem Syndrom, die den homozygoten *BclI*-Polymorphismus tragen, signifikant höhere Knochenabbaumarker aufweisen als Patienten mit C-Allel und dass sie niedrigere durchschnittliche Hydrocortisondosierungen benötigen. Die Bestimmung des *BclI*-Polymorphismus könnte helfen, Patienten mit erhöhtem Risiko für glukokortikoidinduzierte Nebenwirkungen zu identifizieren und für diese ein individuelles genetisches Risikoprofil bezüglich ihrer Glukokortikoidsensitivität zu erstellen und sie so vor Überdosierung und den befürchteten Nebenwirkungen zu schützen. Als limitierender Faktor dieser genetischen Analyse ist sicherlich die geringe Stichprobengröße anzusehen, die weiterführende Untersuchungen nach sich ziehen sollte.

5 Limitationen der Studie

Obwohl dies eine der größten Kohorten von Patienten mit M. Addison und Adrenogenitalem Syndrom einer Klinik und kooperierenden Praxis ist, ist die Fallzahl immer noch sehr klein, um geringe Auswirkungen der aktuellen Glukokortikoid-Substitutionstherapie auf den Knochen auszuschließen oder die Frakturrate als einen Endpunkt zu sehen. Des Weiteren ist nicht klar, ob die verschiedenen Glukokortikoidpräparate an sich ebenfalls unterschiedliche Wirkung auf den Knochen haben. Weitere Heterogenität besteht in der Behandlungsdauer. Diese hat bei AGS-Patienten möglicherweise den relevantesten Einfluss, da sich die Substitutionstherapie seit der Kindheit über die Jahre erheblich verändert hat. Gerade die Fallzahl der Patienten mit AGS ist im Vergleich zur M. Addison-Kohorte sehr klein. Hier wäre es wünschenswert gewesen eine annähernd gleiche Fallzahl beider Erkrankungen vorliegen zu haben, um eine solidere Datengrundlage aufzubauen. Sicherlich müsste man bei einer größeren AGS-Kohorte auch auf die Differenzierung der einzelnen Subtypen (NC, SW, SV) eingehen, da durch das unterschiedliche starke Ausprägungsmuster der Erkrankung auch unterschiedliche Therapieregime notwendig sind.

Bei der Beurteilung von einer ergänzenden DHEA-Therapie bei Patientinnen mit M. Addison auf den Knochen handelt es sich in dieser Studie rein um eine klinische Beobachtung und keine randomisierte Studie. Eine weiterführende Multicenter-Studie wäre notwendig, um in einer größeren Studienpopulation valide Daten zu erzielen.

In der hier nur sehr kleinen Kohorte von 38 AGS-Patienten, von denen die Steroidhormonvorstufen vorliegen, wäre als weiteres diagnostisches Instrument eine Bestimmung von Renin sicherlich sinnvoll gewesen. Renin hätte weiteren Aufschluss zur Beurteilung der Mineralokortikoid-Substitution und des Volumenstatus geben können. Generell muss jedoch zugestanden werden, dass bezüglich der Kontrolle der adrenalen Androgene beim AGS nur eine unzureichende Einstellung besteht, die sicherlich verlaufskontrolliert und optimiert werden sollte.

Bezüglich der genetischen Analyse des *BclI*-Polymorphismus muss ebenfalls darauf hingewiesen werden, dass für eine genetische Analyse nur eine sehr kleine Studienkohorte verwendet wurde. Die statistische Aussagekraft einer genetischen Untersuchung ist bei so geringer Fallzahl eingeschränkt. Die erhobenen Daten bieten aber sicherlich einen guten Anhaltspunkt zur Orientierung.

Literaturverzeichnis

1. Arlt, W. and B. Allolio, *Adrenal insufficiency*. Lancet, 2003. 361(9372): p. 1881-93.
2. Quinkler, M., J. Lepenies, and S. Diederich, *[Diagnosis of adrenal cortex insufficiency]*. Dtsch Med Wochenschr, 2003. 128(11): p. 556-61.
3. Kong, M.F. and W. Jeffcoate, *Eighty-six cases of Addison's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 1994. 41(6): p. 757-61.
4. Laureti, S., et al., *Is the prevalence of Addison's disease underestimated?* J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84(5): p. 1762.
5. Willis, A.C. and F.P. Vince, *The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK*. Postgrad Med J, 1997. 73(859): p. 286-8.
6. Lovas, K. and E.S. Husebye, *High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway*. Clin Endocrinol (Oxf), 2002. 56(6): p. 787-91.
7. Betterle, C. and L. Morlin, *Autoimmune Addison's disease*. Endocr Dev, 2011. 20: p. 161-72.
8. Vaidya, B., S. Pearce, and P. Kendall-Taylor, *Recent advances in the molecular genetics of congenital and acquired primary adrenocortical failure*. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. 53(4): p. 403-18.
9. Betterle, C., et al., *Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction*. Endocr Rev, 2002. 23(3): p. 327-64.
10. Forster, G., et al., *[Polyglandular autoimmune syndrome type II: epidemiology and forms of manifestation]*. Dtsch Med Wochenschr, 1999. 124(49): p. 1476-81.
11. Moser, H.W., *Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy*. Brain, 1997. 120 (Pt 8): p. 1485-508.
12. Oelkers, W., S. Diederich, and V. Bahr, *[Diagnosis of adrenal cortex insufficiency]*. Dtsch Med Wochenschr, 1994. 119(15): p. 555-9.
13. Oelkers, W., *Adrenal insufficiency*. N Engl J Med, 1996. 335(16): p. 1206-12.
14. Allolio, B., *Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis*. Eur J Endocrinol, 2015. 172(3): p. R115-24.
15. Esteban, N.V., et al., *Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry*. J Clin Endocrinol Metab, 1991. 72(1): p. 39-45.
16. Peacey, S.R., et al., *Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter?* Clin Endocrinol (Oxf), 1997. 46(3): p. 255-61.
17. Quinkler, M., J. Lepenies, and S. Diederich, *[Therapy of adrenal cortex insufficiency]*. Dtsch Med Wochenschr, 2003. 128(12): p. 617-8.
18. Mah, P.M., et al., *Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency*. Clin Endocrinol (Oxf),

2004. 61(3): p. 367-75.
19. Diederich, S., V. Bahr, and W. Oelkers, [*Therapy of adrenal cortex insufficiency*]. Dtsch Med Wochenschr, 1994. 119(16): p. 595-7.
 20. Buttgereit, F., et al., *Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial*. Lancet, 2008. 371(9608): p. 205-14.
 21. Johannsson, G., et al., *Long-acting hydrocortisone for glucocorticoid replacement therapy*. Horm Res, 2007. 68 Suppl 5: p. 182-8.
 22. Lovas, K. and E.S. Husebye, *Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease*. Eur J Endocrinol, 2007. 157(1): p. 109-12.
 23. Merza, Z., et al., *Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. 65(1): p. 45-50.
 24. Newell-Price, J., et al., *Modified-release hydrocortisone for circadian therapy: a proof-of-principle study in dexamethasone-suppressed normal volunteers*. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. 68(1): p. 130-5.
 25. Debono, M., et al., *Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94(5): p. 1548-54.
 26. Johannsson, G., et al., *Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study*. Eur J Endocrinol, 2009. 161(1): p. 119-30.
 27. Quinkler, M., et al., *Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency*. Eur J Endocrinol, 2015. 172(5): p. 619-26.
 28. Mallappa, A., et al., *A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(3): p. 1137-45.
 29. Langenheim, J., et al., *Modified-release prednisone decreases complaints and fatigue compared to standard prednisolone in patients with adrenal insufficiency*. Horm Metab Res, 2013. 45(2): p. 96-101.
 30. Hahner, S., S. Burger-Stritt, and B. Allolio, *Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency*. Eur J Endocrinol, 2013. 169(2): p. 147-54.
 31. Hahner, S. and B. Allolio, [*Replacement therapy with adrenal steroids*]. Internist (Berl), 2008. 49(5): p. 545-6, 548-50, 552.
 32. Quinkler, M., et al., *Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015. 29(1): p. 17-24.
 33. Reisch, N. and M. Reincke, *Das adrenogenitale Syndrom*. Der Gynäkologe, 2012. 45(5): p. 355-362.
 34. Oelkers, W.K., *Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure*. Steroids, 1996. 61(4): p. 166-71.

35. Coles, A.J., et al., *Dehydroepiandrosterone replacement in patients with Addison's disease has a bimodal effect on regulatory (CD4+CD25hi and CD4+FoxP3+) T cells.* Eur J Immunol, 2005. 35(12): p. 3694-703.
36. Brooke, A.M., et al., *Dehydroepiandrosterone improves psychological well-being in male and female hypopituitary patients on maintenance growth hormone replacement.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(10): p. 3773-9.
37. Gurnell, E.M., et al., *Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(2): p. 400-9.
38. Hunt, P.J., et al., *Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(12): p. 4650-6.
39. Johannsson, G., et al., *Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(5): p. 2046-52.
40. Arlt, W., et al., *Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency.* N Engl J Med, 1999. 341(14): p. 1013-20.
41. Callies, F., et al., *Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency: effects on body composition, serum leptin, bone turnover, and exercise capacity.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(5): p. 1968-72.
42. Libe, R., et al., *Effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on hormonal, metabolic and behavioral status in patients with hypoadrenalism.* J Endocrinol Invest, 2004. 27(8): p. 736-41.
43. Krone, N. and W. Arlt, *Genetics of congenital adrenal hyperplasia.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009. 23(2): p. 181-92.
44. Merke, D.P. and S.R. Bornstein, *Congenital adrenal hyperplasia.* Lancet, 2005. 365(9477): p. 2125-36.
45. Harms, E. and B. Olgemoller, *Neonatal screening for metabolic and endocrine disorders.* Dtsch Arztebl Int, 2011. 108(1-2): p. 11-21; quiz 22.
46. Bidet, M., et al., *Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(3): p. 1182-90.
47. Moran, C., et al., *Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(9): p. 3451-6.
48. Arlt, W., et al., *Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(11): p. 5110-21.
49. White, P.C. and P.W. Speiser, *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Endocr Rev, 2000. 21(3): p. 245-91.
50. Speiser, P.W., et al., *Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(9): p. 4133-60.
51. V., D.O.e., *DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen.* Osteologie, 2009. 18(4): p. 304-328.

52. Kanis, J.A., et al., *The diagnosis of osteoporosis*. J Bone Miner Res, 1994. 9(8): p. 1137-41.
53. Weinstein, R.S., *Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease*. N Engl J Med, 2011. 365(1): p. 62-70.
54. Cushing, H., *The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism)*. 1932. *Obes Res*, 1994. 2(5): p. 486-508.
55. Canalis, E., et al., *Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy*. Osteoporos Int, 2007. 18(10): p. 1319-28.
56. Weinstein, R.S., et al., *Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone*. J Clin Invest, 1998. 102(2): p. 274-82.
57. Bultink, I.E., M. Baden, and W.F. Lems, *Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions*. Expert Opin Pharmacother, 2013. 14(2): p. 185-97.
58. Lovas, K., et al., *Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone*. Eur J Endocrinol, 2009. 160(6): p. 993-1002.
59. Devogelaer, J.P., J. Crabbe, and C. Nagant de Deuxchaisnes, *Bone mineral density in Addison's disease: evidence for an effect of adrenal androgens on bone mass*. Br Med J (Clin Res Ed), 1987. 294(6575): p. 798-800.
60. Valero, M.A., et al., *Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment*. Bone Miner, 1994. 26(1): p. 9-17.
61. Zelissen, P.M., et al., *Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease*. Ann Intern Med, 1994. 120(3): p. 207-10.
62. Braatvedt, G.D., et al., *Bone mineral density in patients with treated Addison's disease*. Osteoporos Int, 1999. 10(6): p. 435-40.
63. Arlt, W., et al., *Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. 64(4): p. 384-9.
64. Jodar, E., et al., *Long-term follow-up of bone mineral density in Addison's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. 58(5): p. 617-20.
65. van Rossum, E.F., et al., *Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. 59(5): p. 585-92.
66. Bingham, A.H., et al., *A specific endonuclease from Bacillus caldolyticus*. Nucleic Acids Res, 1978. 5(10): p. 3457-67.
67. Gergics, P., et al., *Detection of the Bcl I polymorphism of the glucocorticoid receptor gene by single-tube allele-specific polymerase chain reaction*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2006. 100(4-5): p. 161-6.
68. van Rossum, E.F. and S.W. Lamberts, *Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition*. Recent Prog Horm Res, 2004. 59: p. 333-57.

69. Stevens, A., et al., *Glucocorticoid sensitivity is determined by a specific glucocorticoid receptor haplotype*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(2): p. 892-7.
70. Spijker, A.T. and E.F. van Rossum, *Glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. Focus on glucocorticoid sensitivity and neurocognitive functioning*. Ann N Y Acad Sci, 2009. 1179: p. 199-215.
71. Spijker, A.T., et al., *Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor polymorphisms and clinical characteristics in bipolar disorder patients*. Psychoneuroendocrinology, 2011. 36(10): p. 1460-9.
72. Steiger, H., et al., *Contributions of the glucocorticoid receptor polymorphism (Bcl1) and childhood abuse to risk of bulimia nervosa*. Psychiatry Res, 2011. 187(1-2): p. 193-7.
73. Pietras, T., et al., *The Bcl I single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study*. Mol Biol Rep, 2011. 38(6): p. 3953-8.
74. Manenschijn, L., et al., *Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An overview*. Ann N Y Acad Sci, 2009. 1179: p. 179-98.
75. Szappanos, A., et al., *BclI polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with decreased bone mineral density in patients with endogenous hypercortisolism*. Clin Endocrinol (Oxf), 2009. 71(5): p. 636-43.
76. Rivkees, S.A. and J.D. Crawford, *Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth*. Pediatrics, 2000. 106(4): p. 767-73.
77. Kann, P.H., *[Bone densitometry and ultrasound studies of the bone: methods, indications and efficacy]*. Orthopade, 2001. 30(7): p. 437-43.
78. Lovas, K., et al., *Development of a disease-specific quality of life questionnaire in Addison's disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(2): p. 545-51.
79. Oksnes, M., et al., *Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the disease-specific questionnaire AddiQoL*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(2): p. 568-76.
80. Koetz, K.R., et al., *Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(1): p. 85-92.
81. Koetz, K.R., et al., *BclI polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with increased bone resorption in patients on glucocorticoid replacement therapy*. Clin Endocrinol (Oxf), 2013. 78(6): p. 831-7.
82. Caldato, M.C., V.T. Fernandes, and C.E. Kater, *One-year clinical evaluation of single morning dose prednisolone therapy for 21-hydroxylase deficiency*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2004. 48(5): p. 705-12.
83. Labrie, F., et al., *Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(10): p. 3498-505.
84. Papierska, L., et al., *Effect of DHEA supplementation on serum IGF-1, osteocalcin, and bone mineral density in postmenopausal, glucocorticoid-treated*

- women. *Adv Med Sci*, 2012. 57(1): p. 51-7.
85. Guo, C.Y., A.P. Weetman, and R. Eastell, *Bone turnover and bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996. 45(5): p. 535-41.
 86. Gussinye, M., et al., *Bone mineral density in prepubertal and in adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia*. *Pediatrics*, 1997. 100(4): p. 671-4.
 87. Mora, S., et al., *Bone density in young patients with congenital adrenal hyperplasia*. *Bone*, 1996. 18(4): p. 337-40.
 88. Stikkelbroeck, N.M., et al., *Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(3): p. 1036-42.
 89. Girgis, R. and J.S. Winter, *The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(12): p. 3926-9.
 90. Christiansen, P., C. Molgaard, and J. Muller, *Normal bone mineral content in young adults with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. *Horm Res*, 2004. 61(3): p. 133-6.
 91. Jaaskelainen, J. and R. Voutilainen, *Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996. 45(6): p. 707-13.
 92. Hagenfeldt, K., et al., *Bone mass and body composition of adult women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment since infancy*. *Eur J Endocrinol*, 2000. 143(5): p. 667-71.
 93. Cameron, F.J., et al., *Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. 80(7): p. 2238-43.
 94. Paganini, C., et al., *Height, bone mineral density and bone markers in congenital adrenal hyperplasia*. *Horm Res*, 2000. 54(4): p. 164-8.
 95. de Almeida Freire, P.O., et al., *Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a cross-sectional study of factors involved in bone mineral density*. *J Bone Miner Metab*, 2003. 21(6): p. 396-401.
 96. King, J.A., et al., *Long-term corticosteroid replacement and bone mineral density in adult women with classical congenital adrenal hyperplasia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(3): p. 865-9.
 97. Sciannamblo, M., et al., *Reduced bone mineral density and increased bone metabolism rate in young adult patients with 21-hydroxylase deficiency*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(11): p. 4453-8.
 98. Bachelot, A., et al., *Long-term outcome of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. *Horm Res*, 2007. 67(6): p. 268-76.
 99. Falhammar, H., et al., *Fractures and bone mineral density in adult women with 21-hydroxylase deficiency*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(12): p. 4643-9.
 100. Zimmermann, A., et al., *Bone mineral density and bone turnover in Romanian*

- children and young adults with classical 21-hydroxylase deficiency are influenced by glucocorticoid replacement therapy.* Clin Endocrinol (Oxf), 2009. 71(4): p. 477-84.
101. Falhammar, H., et al., *Bone mineral density, bone markers, and fractures in adult males with congenital adrenal hyperplasia.* Eur J Endocrinol, 2013. 168(3): p. 331-41.
 102. El-Maouche, D., et al., *Cortical bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Clin Endocrinol (Oxf), 2015. 82(3): p. 330-7.
 103. Kim, H.J., et al., *Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast.* J Clin Invest, 2006. 116(8): p. 2152-60.
 104. van Schoor, N.M., et al., *Serum fasting cortisol in relation to bone, and the role of genetic variations in the glucocorticoid receptor.* Clin Endocrinol (Oxf), 2007. 67(6): p. 871-8.
 105. Koetz, K., T. Kienitz, and M. Quinkler, *Management of steroid replacement in adrenal insufficiency.* Minerva Endocrinol, 2010. 35(2): p. 61-72.
 106. Quinkler, M. and S. Hahner, *What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency?* Clin Endocrinol (Oxf), 2012. 76(1): p. 21-5.
 107. Cooper, M.S., et al., *Can 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity predict the sensitivity of bone to therapeutic glucocorticoids in inflammatory bowel disease?* Calcif Tissue Int, 2011. 89(3): p. 246-51.
 108. Kaur, K., et al., *Synergistic induction of local glucocorticoid generation by inflammatory cytokines and glucocorticoids: implications for inflammation associated bone loss.* Ann Rheum Dis, 2010. 69(6): p. 1185-90.
 109. Sher, E.R., et al., *Steroid-resistant asthma. Cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy.* J Clin Invest, 1994. 93(1): p. 33-9.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kathrin Ruth Frey, geb. Kötz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Osteoporose bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Kathrin Ruth Frey, geb. Kötz, hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Koetz KR, van Rossum EF, Ventz M, Diederich S, Quinkler M.

BclII polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with increased bone resorption in patients on glucocorticoid replacement therapy.

Clin Endocrinol (Oxf), 2013. 78(6): p. 831-7.

Beitrag im Einzelnen:

Selbstständige Probandenrekrutierung, Organisation und Durchführung der Studie unter Supervision, Entwerfen eines Osteoporose-Risiko-Fragebogens, selbstständige Durchführung des experimentellen Anteils unter Anleitung, Zusammentragen und Bearbeiten aller Studiendaten, Mithilfe in der statistischen Auswertung, Interpretation der Ergebnisse, Literaturrecherche, Erstellung des Manuskriptes, Überarbeitung der Korrekturen nach Begutachtung.

Publikation 2:

Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M.

Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy.

J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(1): p. 85-92.

Beitrag im Einzelnen:

Selbstständige Probandenrekrutierung, Organisation und Durchführung der Studie unter Supervision, Entwerfen eines Osteoporose-Risiko-Fragebogens, Zusammentragen und Bearbeiten aller Studiendaten, Mithilfe in der statistischen Auswertung, Interpretation der Ergebnisse, Literaturrecherche, Erstellung des Manuskriptes, Überarbeitung der Korrekturen nach Begutachtung.

Publikation 3:

Koetz K, Kienitz T, Quinkler M.

Management of steroid replacement in adrenal insufficiency.

Minerva Endocrinol, 2010. 35(2): p. 61-72.

Beitrag im Einzelnen:

Literaturrecherche, Erstellung des Manuskriptes unter Anleitung, Überarbeitung der Korrekturen nach Begutachtung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle allen Patienten, die sich entschlossen haben, an dieser Studie teilzunehmen. Ohne ihr Engagement wären diese Daten nicht zustande gekommen. Den beiden Studienschwestern Kathrin Zopf und Christiane Friedrich danke ich außerordentlich für ihre wunderbare Organisation und Koordination von Patiententerminen und vielem mehr. Herrn PD Dr. Sven Diederich und dem gesamten Team des Endokrinologikums am Gendarmenmarkt in Berlin danke ich für die kostenlose Durchführung der Knochendichtemessungen und Kooperation mit der Rekrutierung von zusätzlichen Patienten für die Studie.

Zudem danke ich allen Mitarbeitern des Forschungslabores Klinische Endokrinologie sowie Dr. Tina Kienitz, die mich in meinem experimentellen Teil dieser Arbeit unterstützt haben. Meinen Mitdoktoranden Christopher Bartel, Verena Fourkiotis, Gregor Hanslik, Franziska Hanusch und Meghna Jha danke ich für ihre fachliche Unterstützung und viele erheiternde Stunden.

Von Herzen danke ich meiner Familie und meinem Ehemann Paul Frey, die mich immer uneingeschränkt unterstützt haben und für mich da waren, sowie all meinen Freunden für ihr stets offenes Ohr, nicht nur während meiner Promotionszeit.

Ganz besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Marcus Quinkler, der mich zur Durchführung dieser Arbeit angeleitet und während der gesamten Zeit meiner Promotion hervorragend betreut hat. Ohne seine Motivation wäre mein Promotionsvorhaben wohl doch bei „quick and dirty“ oder sogar nur dem -vorhaben geblieben. Von ihm wurde ich nicht nur gefordert, sondern durch die Teilnahme an Kongressen mit Präsentationen und kleinen Vorträgen sowie der Veröffentlichung der Ergebnisse in medizinischen Fachzeitschriften für meine Arbeit belohnt. Für mich ist aus dieser Zusammenarbeit auch eine Freundschaft entstanden.

Zuletzt möchte ich Prof. Dr. Bruno Allolio danken. Er hat mich in Würzburg immer wieder ermuntert die Promotion „endlich“ abzuschließen, damit ich mich neuen Herausforderungen stellen kann.

Anhang

A Ethikantrag



Charité | 10117 Berlin

Herrn
PD Dr. med. Marcus Quinkler
Bereich Klinische Endokrinologie

CCM

Ethikkommission
Ethikausschuss 1 am Campus Charité - Mitte

Vorsitzender: Prof. Dr. R. Uebelhack

Geschäftsführung: Dr. med. Katja Orzechowski
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: 030/450-517222
Fax: 030/450-517952

www.charite.de/ethikkommission

Datum: 11.03.10

OSNI – Osteoporose bei substituierter Nebenniereninsuffizienz
Antragsnummer: EA1/027/10

Sehr geehrter Herr Dr. Quinkler,

die von Ihnen eingereichte o.g. Studie wurde durch den Ethikausschuss 1 der Ethikkommission auf der Sitzung am 04.03.10 beraten.

Die Ethikkommission stimmt dem o.g. Vorhaben unter Erteilung nachfolgender Auflagen zu:

- Antragstext, Punkt 6: c) und d) sollten gestrichen werden.
- Auf Seite 4 der Patienteninformation sollte ergänzt werden, dass die DEXA-Untersuchung medizinisch indiziert ist.
- Auf Seite 5 der Patienteninformation sollte ergänzt werden, dass die Studie durch die Betriebshaftpflichtversicherung der Charité versichert ist.
- Im Datenpassus auf Seite 5 sollte „in Berlin“ gestrichen werden.
- In der Einverständniserklärung sollte im Datenpassus der Hinweis auf Behörden und Auftraggeber entfallen.

Nach diesseitiger Bestätigung der Erfüllung vorstehender Auflagen wird das abschließende Votum erteilt werden. Bitte reichen Sie hierzu 1 Exemplar der geänderten Unterlagen bei der Geschäftsstelle ein.

Folgende Unterlagen wurden zur Begutachtung eingereicht:

- Antragstext vom 25.01.10
- Patienteninformation vom 20.01.10
- Einverständniserklärung vom 20.01.10
- Beschreibung Röntgeneinrichtung

- Strahlenschutzbescheinigung der ÄK Berlin
- Zustimmung des Abteilungsleiters
- Versicherungsbestätigung Betriebshaftpflicht

Die Ethikkommission weist darauf hin, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsprojektes -vom Beratungsergebnis der Ethikkommission unabhängig- beim Leiter des Forschungsvorhabens und seinen Mitarbeitern verbleibt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. R. Uebelhack
Vorsitzender

B Patienteninformation und Einverständniserklärung

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN



PD Dr. med. Marcus Quinkler
Klinische Endokrinologie CCM
CHARITÉ
Charitéplatz 1
D-10117 BERLIN
Tel.: 030-450-514259
Fax: 030-450-514958

Patienteninformation für die Studienteilnehmer
der
OSNI-Studie
(Osteoporose bei substituierter Nebenniereninsuffizienz)

Sehr geehrter Studienteilnehmer,

wir wenden uns heute an Sie, um Sie um Ihre Mithilfe zur Erforschung Ihrer Erkrankung, der substituierten (primären und sekundären) Nebenniereninsuffizienz, und ihrer Behandlungsmöglichkeiten zu bitten.

Neben der klinischen Versorgung unserer Patienten ist es auch unser Ziel, die Erkrankung genauer zu erforschen und damit wiederum die Versorgung unserer Patienten zu verbessern.

Im Rahmen einer aktuellen wissenschaftlichen Studie, die von uns selbst initiiert wurde, bitten wir Sie, mit Ihrer Mithilfe die Auswirkungen der Glukokortikoid-Substitution auf den Knochenstoffwechsel (Knochenaufbau und –abbau) bei Ihrer Erkrankungen erforschen zu können. Hierzu möchten wir Ihnen einige Informationen an die Hand geben über den Hintergrund und Ablauf der Studie sowie Risiken und Datenschutz.

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Charitéplatz 1 • D-10117 Berlin • Telefon: 030/450-50 • Internet: www.charite.de

Patienten-Information OSNI-Studie
Version 21.03.2010 CCM Berlin

1 von 1

Nehmen Sie sich bitte Zeit beim Lesen dieser Patienteninformation und fragen Sie bitte Ihren Studienarzt, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie weitere Informationen benötigen.

Hintergrund der Untersuchungen

Osteoporose ist eine Knochenkrankheit mit einem hohen Risiko für Knochenbrüche. Osteoporose tritt sowohl bei Frauen als auch bei Männern auf. Vor dem Knochenbruch erzeugt Osteoporose keine Beschwerden.

Was passiert bei Osteoporose?

Bei Osteoporose ist die Anzahl der Knochenbälkchen im Knocheninnern (Spongiosa) und deren Verknüpfung untereinander vermindert. Auch die äußere Knochenschicht (Kortikalis) ist oft dünner als bei einem gesunden Knochen. Daher hat die Osteoporose-Patientin/der Osteoporose-Patient ein größeres Risiko, bei Stürzen oder im Zusammenhang mit alltäglichen Tätigkeiten (wie z.B. Heben oder Tragen) einen Knochenbruch zu erleiden.

Wem wird eine Osteoporose-Abklärung empfohlen?

Es gibt viele Faktoren, die die Entwicklung einer Osteoporose begünstigen, sie aber nicht zwangsläufig hervorrufen müssen. Zu den wichtigsten Risikofaktoren für eine Osteoporose zählen höheres Alter, weibliches Geschlecht, bekannte Osteoporose in der Familie, Untergewicht, Bewegungsmangel oder Immobilisation, kalziumarme oder phosphatreiche Ernährung (z.B. Cola-Getränke), geringe Sonnenbestrahlung, blonde, weishäutige Typen, Langzeittherapie mit Immunsuppressiva (z.B. Kortison-artige Tabletten, Ciclosporin), aber auch Alkoholkonsum, Nikotinabusus und die Therapie mit bestimmten Medikamenten, z.B. Heparin oder Marcumar. Falls mehrere dieser Risikofaktoren vorliegen, sollte beim Patienten eine Osteoporoseabklärung durchgeführt werden.

Generell wird bisher angenommen, dass die Hormonersatztherapie mit Glukokortikoiden (Kortison-artigen Medikamenten) bei Nebenniereninsuffizienz in niedrigen Dosierungen durchgeführt wird, und daher kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose birgt. Die bisherigen Untersuchungen sind jedoch

nur an kleinen Patientenzahlen erhoben worden und auch zum Teil sehr widersprüchlich.

Ziel der aktuellen wissenschaftlichen Studie

Anhand dieser Untersuchung möchten wir klären, ob bei Patienten mit substituierter primärer oder sekundärer Nebenniereninsuffizienz ein erhöhtes Osteoporose-Risiko vorliegt. Die Studie untersucht dies zum jetzigen Zeitpunkt und erneut nach einem Jahr.

Wie verläuft eine Osteoporose-Abklärung?

Zunächst wird in einem Arzt-Patienten-Gespräch und anhand einer **körperlichen Untersuchung** das Osteoporose- und Knochenbruch-Risiko der Patientin/des Patienten ermittelt. Es wird eine Prüfung von altersunabhängigen Risiken (wie z.B. Untergewicht, Nikotinkonsum oder erbliche Belastung), Beurteilung der Sturzgefährdung des Patienten, Frage nach Sturz-begünstigenden oder Knochen-schädigenden Krankheiten bzw. Medikamenten, Frage nach möglichen Folgeerscheinungen einer Erkrankung an Osteoporose (Schmerzen oder körperliche Einschränkungen nach Knochenbrüchen) durchgeführt.

Es erfolgt eine **Blutabnahme** zur Bestimmung von Parametern, die das Osteoporose- und Knochenbruch-Risiko beeinflussen, z.B. Schilddrüsenhormon, Vitamin D Stoffwechsel, und Knochenstoffwechselprodukte (knochenspezifische Alkalische Phosphatase und Osteocalcin).

Ferner wird Ihnen Blut abgenommen zur Bestimmung der Empfindlichkeit des Kortison-Rezeptors (Glukokortikoidrezeptor). Dafür wird aus einem abgenommenen Röhrchen Blut Ihre DNA gewonnen und im Labor mit molekularbiologischen Methoden untersucht.

Außerdem erfolgt ein **24-Stunden Sammelurin** zur Messung von Knochenabbauprodukten (sog. Crosslinks).

Schließlich erfolgt eine **Knochendichtemessung mittels der „Dual-X-Ray-Absorptiometrie“ (DXA)-Methode** an der Lendenwirbelsäule und an der Hüfte. Dies ist eine Röntgendiagnostik, bei der die Knochen die Strahlung abschwächen, indem das eingelagerte Kalzium die Strahlen abfängt. Je poröser die Knochen

bereits sind, desto geringer ist der Kalziumgehalt und umso mehr Strahlung kann den Knochen durchdringen. Sie ist schnell und mit einer sehr geringen Strahlenbelastung für den Patienten durchzuführen. Die Strahlenbelastung beträgt ca. 10-50 μSv pro Meßort (zum Vergleich: Die natürliche Strahlenbelastung beträgt i. d. R. über 100 μSv pro Monat).

Die DXA-Messung klärt in der Regel, ob eine Osteoporose vorliegt. Aber nur in Kombination mit den anderen Risikofaktoren ermöglicht sie eine Aussage über den Nutzen einer medikamentösen Behandlung gegen Osteoporose auf der Grundlage des vorliegenden Knochenbruch-Risikos.

Ihr Beitrag

Dieser besteht dabei lediglich aus der üblichen Routineuntersuchung und der Beantwortung von Fragen zum Osteoporose-Risiko. Zusätzlich wollen wir eine Blutabnahme zur Bestimmung von Hormonen und anderen Werten vornehmen, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen (ca 4 Röhrchen = 20ml Blut). Ein zusätzliches Blutröhrchen wird Ihnen abgenommen, um die Erbinformation DNA von Ihnen zu gewinnen, um genetisch zu untersuchen, ob Sie einen eher empfindlicheren oder unempfindlicheren Glukokortikoid-Rezeptor („Kortison“-Rezeptor) haben. Ein 24-Stunden-Sammelurin hilft uns weitere Knochenstoffwechselprodukte zu untersuchen. Schließlich wird Ihre Knochendichte mit einem DXA-Gerät (wie oben beschrieben) gemessen. Die Messung der Knochendichte mit einem DXA-Gerät ist in Ihrem Fall medizinisch indiziert, und sollte bei Glukokortikoidtherapie grundsätzlich immer erfolgen.

Diese Untersuchungen laufen am Anfang der Studie und werden nach einem Jahr wiederholt (außer der genetischen Blutabnahme).

Selbstverständlich garantieren wir, Ihnen zum Abschluss der Studie Ihre persönlichen Befunde sowie das Gesamtergebnis der Untersuchung kenntlich zu machen und zu erläutern.

Teilnahme

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und bedarf Ihrer schriftlichen Einwilligung. Sie können diese Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen

und die Studie beenden. Hierdurch entstehen Ihnen keine persönlichen Nachteile. Dies hat keine nachteiligen Folgen für Ihre weitere ärztliche Versorgung.

Versicherung

Die Studie ist durch die Betriebshaftpflichtversicherung der Charité versichert.

Datenschutz

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass der Studienarzt und seine Mitarbeiter Ihre personenbezogenen Daten zum Zweck der o.g. Studie erheben und verarbeiten dürfen. Personenbezogene Daten sind z.B. Ihr Name, Geburtsdatum, Ihre Adresse und Daten zu Ihrer Gesundheit oder Erkrankung oder andere persönliche Daten, die während Ihrer Teilnahme an der Studie oder bei einer der Folgeuntersuchungen zweckgebunden erhoben wurden. Der Studienarzt wird Ihre personenbezogenen Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie verwenden und diese, einem Pseudonym zugeordnet, für Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwenden.

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über sie erhoben, gespeichert und nur in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form, d.h. weder Ihr Name noch ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode, weitergegeben. Es kann nur Einsicht in die Originaldaten durch autorisierte Personen (Gesundheitsbehörden) genommen werden, vor allem zur Überwachung der Studiensicherheit. Sie können jederzeit der Weiterverarbeitung Ihrer im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Daten und/oder weiteren Untersuchung der Ihnen entnommenen Proben widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen. Der Zugang zu den Originaldaten ist auf Priv.-Doz. Dr. M. Quinkler, den Studienschwestern Kathrin Zopf und Christiane Friedrich und die Medizinstudentin Kathrin Kötz beschränkt.

Sie haben das Recht auf Auskunft über alle beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. Sie haben auch das Recht auf

Berichtigung unrichtiger personenbezogener Daten. In diesen Fällen wenden Sie sich bitte an Ihren Studienarzt. Die Adresse und Telefonnummer des Studienverantwortlichen/Studienarztes finden Sie am Ende dieses Formblatts.

Die Unterlagen werden mindestens 10 Jahre nach Abschluß der Studie in der Charité Campus Mitte aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet, und die Daten werden dann nur in verschlüsselter Form verwendet.

Haben sie noch Fragen ?

Sollten Sie noch weitere Fragen zu Ihrer Erkrankung, zum Studienablauf und zu den notwendigen Untersuchungen haben, so zögern Sie nicht, diese Ihrem behandelnden Arzt zu stellen. Man wird diese Fragen gern ausführlich und umfassend beantworten:

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Quinkler
Bereich Klinische Endokrinologie
Charité Campus Mitte
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel. 030-450-514259
Fax. 030-450-514958
Email: marcus.quinkler@charite.de

PD Dr. med. Marcus Quinkler
Klinische Endokrinologie CCM
CHARITÉ
Charitéplatz 1
D-10117 BERLIN
Tel.: 030-450-514259
Fax: 030-450-514958

**Einverständniserklärung zur Teilnahme
an der
OSNI-Studie
(Osteoporose bei substituierter Nebenniereninsuffizienz)**

Patient: _____ Patient - Nr.: _____
(Name, Vorname)

Geb.-Datum: _____

Einwilligungserklärung des Patienten

Ich bin durch den behandelnden Arzt über Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie aufgeklärt worden und hatte Gelegenheit, so lange Fragen zu stellen, bis ich alle Punkte verstanden habe. Die von mir gestellten Fragen wurden beantwortet. Ich habe insbesondere die mir vorgelegte Teilnehmerinformation (mit dem Datum 21.03.2010) verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Teilnahme an dieser Studie frei zu treffen.

Ich weiß, dass meine Teilnahme an der klinischen Studie völlig freiwillig ist und dass ich diese Einverständniserklärung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir hieraus Nachteile für meine weitere Behandlung entstehen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie mich betreffende personenbezogene Daten/Angaben durch den Studienarzt erhoben pseudonymisiert auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet werden dürfen. Die im Zusammenhang mit dieser Studie erhobenen Daten werden nur von wissenschaftlichen Mitarbeitern eingesehen, welche immer der Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet, für diese Aufgabe speziell ausgebildet und zur strengsten Verschwiegenheit verpflichtet sind. Sie dürfen meine Krankheitsdaten nur in verschlüsselter Form weitergeben und keine Kopien oder Abschriften von meinen personenbezogenen Daten herstellen. Personenbezogene Daten werden vertraulich behandelt und gelangen nicht in die Öffentlichkeit. Auch im Falle einer Veröffentlichung der Ergebnisse der klinischen Studie bleibt die Vertraulichkeit meiner personenbezogenen Daten gewährleistet. Ich bin auch damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulassen, veröffentlicht werden.

Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang sichergestellt.

Ich erkläre mich mit meiner Teilnahme an der genannten Studie einschließlich der dafür notwendigen ärztlichen Maßnahmen und Untersuchungen einverstanden und stimme der Aufzeichnung meiner Krankheitsdaten sowie der Einsichtnahme in meine personenbezogenen Daten in der oben beschriebenen Form zu. Ich stimme einer vertraulichen Sammlung der Daten nach Datenschutzbestimmungen zu.

Eine Kopie dieser Einwilligungserklärung und der Patienteninformation habe ich erhalten.

(Ort, Datum - vom Patienten einzutragen)

(Unterschrift Patient)
(oder gesetzlicher Vertreter)

Darüber hinaus bin ich mit der Entnahme, Herauslösung, Verschlüsselung, Untersuchung sowie Lagerung meines im Rahmen dieser klinischen Studie entnommenen Blutes, und der hieraus ggf. entnommenen genetischen Materialien in pseudonymisierter Form für den Zweck der Studie durch den Studienarzt (PD Dr. Marcus Quinkler) einverstanden.

ja

nein

(Ort, Datum - vom Patienten einzutragen)

(Unterschrift Patient)
(oder gesetzlicher Vertreter)

Der Patient wurde von mir über Ziel, Dauer, Ablauf, Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen der klinischen Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt. Aufgetretene Fragen wurden von mir verständlich und ausreichend beantwortet. Der Patient hat ohne Zwang seine Einwilligung erteilt. Eine Kopie der schriftlichen Patienteninformation und dieser Patienteneinwilligung habe ich dem Patienten ausgehändigt.

(Ort, Datum)

(Unterschrift Arzt, PD Dr. M. Quinkler)

Name und Adresse des behandelnden Arztes:

Priv.-Doz. Dr. med. Marcus Quinkler

Bereich Klinische Endokrinologie

Charité Campus Mitte

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1

D-10117 Berlin

Tel. 030-450-514259

Fax. 030-450-514958

C Osteoporoserisiko-Fragebogen

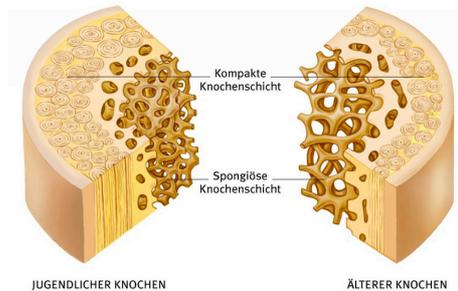
Osteoporose Risiko-Fragebogen im Rahmen der OSNI-Studie

(Osteoporose bei substituierter Nebenniereninsuffizienz)

Osteoporose - was ist das?

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, bei der sich die Mikroarchitektur des Knochengewebes verschlechtert.

Die auch als Knochenschwund bezeichnete Krankheit ist durch eine Abnahme der Knochenbälkchen im Knocheninnern (Spongiosa) und ihrer Verknüpfung untereinander gekennzeichnet, so dass der Knochen poröser wird und das Risiko für Knochenbrüche steigt.



Besonders häufig treten Brüche der Wirbelkörper, des Oberschenkelknochens (z.B. Schenkelhalsfraktur), Handgelenks-nahe Unterarmbrüche, Oberarmkopfrüche und Beckenbrüche auf.

Osteoporose - wer ist gefährdet?

Osteoporose betrifft grundsätzlich eher den älteren Menschen. Jedoch können bestimmte Krankheiten und langfristige Medikamenteneinnahme die Verschlechterung der Knochensubstanz begünstigen.

Besonders die Einnahme von kortisonhaltigen Medikamenten wird als knochenschädigend angesehen. Aber auch das Geschlecht, Untergewicht, Kalziummangel, Bewegungsmangel, häufige Stürze, der Konsum von Nikotin, eine erbliche Vorbelastung und Stoffwechselstörungen (z.B. Cushing-Syndrom, Überfunktion der Nebenschilddrüsen, Schilddrüsenüberfunktion, Diabetes mellitus u.v.m.) können zur Osteoporoseentwicklung beitragen.

Osteoporose - wie wird sie erkannt?

In einem Arzt-Patienten-Gespräch und anhand einer körperlichen Untersuchung wird das individuelle Osteoporose-Risiko ermittelt. Bei begründetem Osteoporose-Verdacht wird eine Knochendichtemessung mittels DXA-Methode (*dual-energy x-ray-absorptiometry* = Dual-Röntgen-Absorptiometrie) an der Lendenwirbelsäule und der Hüfte gemacht. Außerdem wird eine Blutuntersuchung gemacht, um mögliche andere Knochenerkrankungen auszuschließen.

Allgemeines

- Name:
- Geschlecht: weiblich männlich
- Alter

Lebensführung

- Körpergewicht:
- Aktuelle Körpergröße:
- Frühere Körpergröße:
- Nikotinkonsum (Rauchen, Schnupftabak): ja nein

Stürze/ Brüche

- Sind Sie mehr als ein Mal in den letzten 12 Monaten gestürzt (ohne äußeren Anlass)? ja nein
- Haben Sie sich nach dem 50. Lebensjahr Arm, Fuß, Bein, Rippen oder Becken gebrochen? ja nein
- Haben Sie sich nach einfachen körperlichen Tätigkeiten oder nach einem Sturz aus dem Stand einen Wirbelkörper gebrochen? ja nein
- Ist ein Oberschenkelhalsbruch bei Ihrem Vater/ Ihrer Mutter bekannt? ja nein

Erkrankungen

Leiden Sie an einer der folgenden Krankheiten?

- Diabetes mellitus Typ 1 ja nein
- Überfunktion der Nebenniere ja nein
- Überfunktion der Nebenschilddrüsen ja nein
- Überfunktion der Schilddrüse ja nein
- Epilepsie ja nein
- Rheumatoide Arthritis ja nein
- Hochgradige oder komplette Entfernung des Magens ja nein
- Wachstumshormon-Mangel bei Erkrankung der Hirnanhangsdüse ja nein

Müssen Sie aufgrund von Diabetes Insulin spritzen? ja nein

Nehmen Sie regelmäßig Schlafmittel oder Antidepressiva? ja nein

OSNI

Osteoporose bei substituierter Nebenniereninsuffizienz

Medikamente

Nehmen Sie ein kortisonhaltiges Medikament seit mehr als 3 Monaten ein?

ja nein

Wenn ja, welches Präparat? _____

Dosierung: _____

Seit wann (Zeitpunkt der Diagnose)? _____

Welche anderen Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein? (Name und Dosierung, auch „Pille“ oder Präparate zur Hormonersatztherapie)

Haben Sie schon mal die „Pille“ oder Präparate zur Hormonersatztherapie genommen? Wenn ja, wann und welche Dosierung?

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

D AddiQoL-36

ADDIQoL-36 Version 03-2010

ADDIQoL-36

Fragebogen zur Lebensqualität von Addison-Patienten

Mit den folgenden Fragen möchten wir Näheres erfahren über Ihre subjektive Lebensqualität generell, und insbesondere in den letzten 4 Wochen.

Bitte entscheiden Sie sich möglichst spontan für eine Antwortmöglichkeit. Für die Auswertung ist es wichtig, dass Sie alle Fragen beantworten. Vielen Dank !

	Nie	Sehr selten	Manchmal	Häufig	Sehr oft	Immer
Ich fühle mich gesund	1	2	3	4	5	6
Ich fühle mich tagsüber fit und aktiv	1	2	3	4	5	6
Normale Alltagsaktivitäten erschöpfen mich	1	2	3	4	5	6
Ich habe Schwierigkeiten, Tätigkeiten zu Ende zu bringen	1	2	3	4	5	6
Ich muss mich überwinden, Dinge zu erledigen	1	2	3	4	5	6
Ich vergesse oft, was ich eigentlich sagen wollte	1	2	3	4	5	6
Ich schlafe gut	1	2	3	4	5	6
Ich fühle mich ausgeruht, wenn ich morgens aufwache	1	2	3	4	5	6
Ich muss nachts zur Toilette aufstehen	1	2	3	4	5	6
Ich fühle mich morgens nicht gut	1	2	3	4	5	6
Ich bin zufrieden mit meinem Geschlechtsleben	1	2	3	4	5	6
Ich bin entspannt	1	2	3	4	5	6
Ich fühle mich traurig und deprimiert	1	2	3	4	5	6
Ich bin reizbar	1	2	3	4	5	6
Mir fällt es schwer, klar zu denken	1	2	3	4	5	6
Ich fühle mich benommen	1	2	3	4	5	6
Ich habe häufig Appetit auf salzige Nahrung	1	2	3	4	5	6
Ich schwitze ohne Grund	1	2	3	4	5	6
Ich habe Kopfschmerzen	1	2	3	4	5	6
Mir ist übel	1	2	3	4	5	6
Meine Gelenke und/oder Muskeln schmerzen	1	2	3	4	5	6
Ich habe Rückenschmerzen	1	2	3	4	5	6
Meine Beine sind schwach	1	2	3	4	5	6
Ich Sorge mich um meine Gesundheit	1	2	3	4	5	6
Meine Arbeitsfähigkeit ist eingeschränkt	1	2	3	4	5	6
Ich kann mich gut konzentrieren	1	2	3	4	5	6
Ich bin glücklich	1	2	3	4	5	6
Ich bin voller Energie	1	2	3	4	5	6

ADDIQoL-36 Version 03-2010

	Trifft auf keinen Fall zu	Trifft nicht zu	Trifft eher zu	Trifft zum Teil zu	Trifft zu	Trifft voll und ganz zu
Ich fühle mich körperlich fit	1	2	3	4	5	6
Emotionale Belastungen erschöpfen mich	1	2	3	4	5	6
Mein Interesse an Sex lässt nach	1	2	3	4	5	6
Ich nehme leicht an Gewicht zu	1	2	3	4	5	6
Ich habe trockene Haut	1	2	3	4	5	6
Ich werde häufiger krank als andere	1	2	3	4	5	6
Ich brauche lange, um mich von Krankheiten zu erholen	1	2	3	4	5	6
Ich komme mit emotionalen Situationen gut klar	1	2	3	4	5	6

Patienten-Nr: _____