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

DISSERTATION

Fertilität, Wohlbefinden und Therapie bei männlichen erwachsenen AGS-Patienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Bogna Dudzińska
aus Głogów, Polen

Datum der Promotion: 09.09.2016

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis 1
II. Abkürzungsverzeichnis 4
III. Abbildungsverzeichnis 7
IV. Tabellenverzeichnis 9
V. Einheiten 10
VI. Abstrakt in Deutsch 12
VII. Abstrakt in Englisch 14
1. Einleitung 16
1.1 Einführung in die Problematik 16
1.2 Einteilung 16
1.3 Epidemiologie 17
1.4 Pathogenese 18
1.5 Diagnosestellung und Klinik 19
1.6 Übergang von der Kindheit zum Erwachsenalter 22
1.7 Fertilität und TART 22
1.8 Lebensqualität 23
1.9 Therapie 24
1.9.1 Glukokortikoidtherapie 24
1.9.2 Mineralkortikoidtherapie 25
1.9.3 Adrenalektomie 25
1.10 Ziel und Fragestellung der Doktorarbeit 26
2. Methodik 27
2.1 Studiendesign, Patienten und Aufteilung 27
2.2 Klinische Untersuchung und Anamnese 29
2.3 Humangenetische Untersuchung 29
2.4 Medikation 29
2.5 Laborparameter 29
2.6 Bildgebung 31
2.7 Spermiogramme 31
2.8 Fragebögen 32

2.9 Statistik 34
3. Ergebnisse 35
3.1 Klinische Daten 35
3.1.1 Querschnittsstudie 35
3.1.2 Längsschnittstudie 37
3.1.3 Androstendion/Testosteron-Quotient 39
3.2 Nebennierenkrisen 40
3.3 TART 41
3.4 Spermiogramme 41
3.5 Prostatagröße 42
3.6 Nebennieren-MRT 42
3.7 Hormonanalyse 44
3.7.1 Querschnittsstudie 44
3.7.2 Längsschnittstudie 44
3.7.3 AD/T-Quotient 45
3.8 Gonadotrope Achse 46
3.8.1 Querschnittsstudie 46
3.8.2 Längsschnittstudie und AD/T-Quotient 47
3.9 Restliche Laborparameter 50
3.9.1 Querschnittsstudie 50
3.9.2 Längsschnittstudie und AD/T-Quotient 51
3.10 Fragebögen 52
3.10.1 Hospital Anxiety and Depression Scale 52
3.10.2 Gießener Beschwerdebogen 54
3.10.3 SF 36 55
3.10.4 Brief-Sexual-Function Inventory 57
4. Diskussion 61
4.1 Therapiemanagement 61
4.2 Fertilität und Wohlbefinden 62
4.2.1 GnRH-Testung 64
4.2.2 Psychosoziale Faktoren 68
4.3 Einschränkungen 71
5. Literaturverzeichnis 73

VIII. Anhang 79
IX. Eidesstaatliche Versicherung 95
X. Lebenslauf 97
XI. Publikationsliste 99
XII. Danksagung 100

II. Abkürzungsverzeichnis

17OHP	17α-Hydroxyprogesteron
17-OH-Pregnenolon	17-Hydroxypregnenolon
18-OH-Corticosteron	18-Hydroxycorticosteron
25(OH)D3	25-Hydroxyvitamin D3
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AD	Δ-4-Androstendion
AD/T-Quotient	Androstendion/Testosteron-Quotient
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Amiotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
RR	arterieller Blutdruck
RR syst.	systolischer Blutdruck
RR dia.	diastolischer Blutdruck
BMI	body mass index (dt.: Körpermassenindex)
BP	bodily pain (dt.: körperliche Schmerzen)
BSFI	Brief-Sexual-Function-Inventory
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
Δ max	maximale Differenz

DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DX	Dexamethason
EDTA	Ethylendiamin-Tetraacetat
FSH	follikelstimulierendes Hormon
fT3	Trijodthyronin
fT4	Thyroxin
fTI	freier Testosteronindex
GBB 24	Gießener Beschwerdebogen
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GH	general health perception (dt.: allgemeiner Gesundheitszustand)
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HALMA	Hypophysen- Gonaden-Achse und Lebensqualität bei erwachsenen Männern mit Adrenogenitalem Syndrom
HbA1c	Glykohämoglobin
HC	Hydrocortison
HC-ÄD	Hydrocortison-Äquivalenzdosis
HDL	High Density Lipoprotein
ICMART	International Commitee for Monitoring Assisted Reproductive Technology
KOF	Körperoberfläche
LDL	Low Density Lipoprotein

LH	Luteinisierendes Hormon
LO	„Late-onset“, nicht klassische AGS-Form
MAR-Test	Mixed-Antiglobulin-Reactions-Test
MAX	Maximalwert
MH	mental health (dt.: psychisches Wohlbefinden)
MIN	Minimalwert
Mio.	Millionen
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NN	Nebenniere
Nr.	Nummer
p	Signifikanzwert
PF	physical functioning (dt.: körperliche Funktionsfähigkeit)
PR	Prednisolon
r	Korrelationskoeffizient
RE	role functioning emotional (dt.: emotionale Rollenfunktion)
RP	role functioning physical (dt.: körperliche Rollenfunktion)
SD	standard deviation (dt.: Standardabweichung)
SF	social functioning (dt.: soziale Funktionsfähigkeit)
SF 36	Short Form 36 Health Survey (dt.: Fragebogen zum Gesundheitszustand)
SHBG	Sexualhormon-bindendes-Globulin

SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SV	„Simple-Virilizing“ (dt.: einfach virilisierend)
SW	„Salt-Wasting“ (dt.: Salz verlierend)
T	Testosteron
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
Tab.	Tabelle
TART	Testikuläre Adrenale Resttumoren
VT	vitality (dt.: Vitalität)
WHO	Word Health Organisation (dt.: Weltgesundheitsorganisation)
z- score1	z- score während der ersten Visite
z- score3	z- score während der dritten Visite

III. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Einteilung des durch Mangel an 21-Hydroxylase verursachten Adrenogenitalen Syndroms.

Abb. 2: Die wichtigsten Schritte der Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde und die Blockierung bei 21-Hydroxylasemangel.

Abb. 3: Klinische Leitsymptome eines klassischen Adrenogenitalen Syndroms.

Abb. 4: Im Rahmen von GnRH-Stimulationstest bei männlichen AGS-Patienten gemessene LH-Werte mit Standardfehler am Anfang der Studie (Baseline) sowie nach zwei Jahren (Follow-up).

Abb. 5: Im Rahmen vom GnRH-Stimulationstest bei männlichen AGS-Patienten gemessene FSH-Werte mit Standardfehler am Anfang der Studie (Baseline) sowie nach zwei Jahren (Follow-up).

Abb. 6: *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* -z- scores mit Standardfehler bei männlichen AGS-Patienten der Querschnittkohorte am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.

Abb. 7: *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* -z- scores mit Standardfehler bei männlichen AGS-Patienten der Längsschnittkohorte am Anfang der Studie (Baseline) sowie nach zwei Jahren (Follow-up).

Abb. 8: *Gießener Beschwerdebogen (*GBB 24) -z- scores mit Standardfehler bei männlichen AGS-Patienten der Querschnittkohorte am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.

Abb. 9: *Gießener Beschwerdebogen (*GBB 24) -z- scores mit Standardfehler bei männlichen AGS-Patienten der Längsschnittkohorte am Anfang der Studie (Baseline) sowie nach zwei Jahren (Follow-up).

Abb. 10: *SF 36* -z- scores mit Standardfehler bei männlichen AGS-Patienten der Querschnittkohorte am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.

Abb. 11: *SF 36* -z- scores mit Standardfehler bei männlichen AGS-Patienten der Längsschnittkohorte am Anfang der Studie (Baseline) sowie nach zwei Jahren (Follow-up).

Abb. 12: *Brief-Sexual-Function Inventory (BSFI)* -z- scores mit Standardfehler bei männlichen AGS-Patienten der Querschnittkohorte am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.

Abb. 13: *Brief-Sexual-Function Inventory (BSFI)* -z- scores der Längsschnittkohorte mit Standardfehler bei männlichen AGS-Patienten am Anfang der Studie (Baseline) sowie nach zwei Jahren (Follow-up).

Abb. 14: Korrelation von Androstendion und z- scores für sexuelles Verlangen bei männlichen AGS-Patienten der Querschnittkohorte am Anfang der Studie (Baseline).

Abb. 15: Mögliche Ursachen für eingeschränkte Fertilität bei männlichen erwachsenen Patienten mit dem AGS-Syndrom.

Abb. 16: Einfluss der Glukokortikoide und Androgene auf die Fertilität bei männlichen erwachsenen AGS-Patienten.

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Phäno- und genotypische Zuordnung der männlichen Patienten mit der SW- und SV-Form des AGS am Anfang der Studie (Baseline).

Tabelle 2: Klinische Eigenschaften der männlichen AGS-Patienten am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.

Tabelle 3: Krankheitsbezogene Medikation bei männlichen AGS-Patienten am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.

Tabelle 4: Blutdruck und BMI bei männlichen AGS-Patienten zum Beginn der Studie (Baseline) sowie nach zwei Jahren (Follow-up) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.

Tabelle 5: Krankheitsbezogene Medikation bei männlichen AGS-Patienten am Anfang der Studie (Baseline) sowie nach zwei Jahren (Follow-up) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.

Tabelle 6: Krankheitsbezogene Medikation bei männlichen AGS-Patienten abhängig von dem AD/T-Quotienten am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.

Tabelle 7: Spermiogrammbefunde bei männlichen AGS-Patienten am Anfang der Studie (Baseline) sowie nach 2 Jahren (Follow-up) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.

Tabelle 8: Hormonparameter bei männlichen AGS-Patienten am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.

Tabelle 9: Hormonparameter bei männlichen AGS-Patienten abhängig von dem AD/T-Quotienten am Anfang der Studie (Baseline).

Tabelle 10: LH-Anstieg (LH30) 30 Minuten nach GnRH-Stimulation bei männlichen AGS-Patienten.

Tabelle 11: FSH-Anstieg (FSH30) 30 Minuten nach GnRH-Stimulation bei männlichen AGS-Patienten.

Tabelle 12: Laborbefunde des GnRH-Stimulationstests bei männlichen AGS-Patienten abhängig von dem AD/T-Quotienten am Anfang der Studie (Baseline).

Tabelle 13: Laborwerte bei männlichen AGS-Patienten am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.

V. Einheiten

cm	Zentimeter
cm^3	Kubikzentimeter
g	Gramm
h	Stunde
IU	international unit (dt.: internationale Einheit)

µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol
kg	Kilogramm
l	Liter
m^2	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mol	Mol
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
pH	Konzentration der H^+- Ionen

VI. Abstrakt in Deutsch

Einleitung:

Aufgrund der Tatsache, dass sich viele männliche erwachsene Patienten mit Andrenogenitalem Syndrom (AGS) häufig den Nachfolgeuntersuchungen entziehen, sind nur wenige Daten zum Therapiemanagement und zur Fertilitätsproblematik bei dieser Patientengruppe vorhanden. Im Rahmen einer klinisch prospektiven HALMA-Studie wurden diese Schwerpunkte untersucht und in der vorliegenden Doktorarbeit dargestellt.

Methodik:

Im Rahmen der Datenverarbeitung fand eine Analyse der Medikation, der klinischen, humangenetischen, bildgebenden und laborparametrischen Befunde sowie der Spermiogramme statt. Fragebögen zur Lebensqualität und sexuellem Befinden wurden ebenfalls erfasst. Alle Daten wurden unter drei Aspekten (Arbeitsschnitten) ausgewertet. Die Patienten von der *Querschnittskohorte* (n=22) wurden in die SW- und SV- Gruppe eingeteilt. Bei der *Längsschnittuntersuchung* (n=17) wurden die Daten der ersten und dritten Visite (im Abstand von zwei Jahren) miteinander verglichen. Im dritten Arbeitsschritt wurden diese dann nach dem *Androstendion-Testosteron-Quotienten (AD/T-Quotient)* < und > 0,2 (n=16) beurteilt.

Ergebnisse:

Das Therapiemanagement blieb bei unseren Patienten über zwei Jahren annähernd unverändert. Die Patienten mit AD/T-Quotienten <0,2 wiesen einen im Rahmen des GnRH- Stimulationstestes erhöhten FSH- und LH-Anstieg auf. Signifikant mehr Patienten mit AD/T-Quotienten <0,2 (63,6 %), verglichen mit den Patienten mit dem AD/T-Quotienten> 0,2 (0 %), wurden mit Dexamethason therapiert.

Die Auswertung von HADS, SF 36, GBB 24-Fragebögen zeigte eine herabgesetzte Lebensqualität unserer Patienten. Im Rahmen des *BSFI*-Fragebogens wurde bei den Patienten ein subjektiv schlechteres sexuelles Befinden, vor allem im Bereich der Erektion und Ejakulation, nachgewiesen. Es konnte eine negative Korrelation (r=-0,306) zwischen Androstendion und dem sexuellen Verlangen festgestellt werden.

Schlussfolgerungen:

In unserer Studie wurde gezeigt, dass die männlichen AGS-Patienten mit normalem AD/T-Quotienten (<0,2) einen im Rahmen vom GnRH-Stimulationstest erhöhten FSH- und LH-Anstieg aufwiesen. Mögliche Ursache dafür kann die durch Glukokortikoide und/ oder Androgene verursachte Suppression der gonadalen Achse sein, was allerdings bei dieser Patientengruppe ausgeschlossen werden konnte. Wir stellten außerdem fest, dass die Patienten mit dem AD/T-Quotienten <0,2 signifikant ($p<0,05$) häufiger mit Dexamethason therapiert wurden. Dies lässt vermuten, dass Dexamethason eine im Vergleich zu den anderen Glukokortikoiden deutlich stärkere Wirkung auf die gonadale Achse ausüben kann.

Im Rahmen unserer Studie ließ sich ein herabgesetztes psychosexuelles und körperliches Befinden unserer Patienten beobachten. Die festgestellte negative Korrelation ($r=-0,306$) zwischen Androstendion und dem sexuellen Verlangen deutet an, dass das sexuelle Interesse bei den Patienten mit einer unzureichend eingestellten hormonellen Therapie deutlich niedriger wird. Diese Tatsache kann möglicherweise zur Einschränkung von Fertilität bei den männlichen erwachsenen AGS-Patienten beitragen.

VII. Abstrakt in Englisch

Introduction:

Based on the facts that many adult male patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH) frequently withdrew the follow-up examination, there is only little data available on therapy management and on fertility issues of this patient group. In the scope of a clinical prospective HALMA-study, this key aspect was examined and presented in the following doctoral thesis.

Methods:

An analysis of medication, the clinical, human genetic, imaging and parametric laboratory data as well as the semen analysis took place. Questionnaires on quality of life and sexual well-being were likewise recorded. All data was evaluated under three aspects (work profiles). Patients in the *cross-section cohort* (n=22) were split into the SW and SV groups. With the *longitudinal-section examination* (n=17), the data from the first and third visits (in interval of two years) were compared with one another. In the third work profile these were accessed according to the *androstenedione/testosterone-ratio (AD/T-ratio)* < and > 0.2 (n=16).

Results:

The therapy management remained nearly unchanged with our patients over two years. The patients with the AD/T-ratio <0.2 exhibited increased FSH and LH rises in line with the GnRH stimulation test. Patients with AD/T-ratio <0.2 (63.6%) compared with the patients with AD/T-ratio >0.2 (0%) were treated significantly more frequent with dexamethasone.

The evaluation of HADS, SF 36, GBB 24-questionnaires shows a reduced quality of life of our patients. In line with the *BSFI*-questionnaire, subjective worsened sexual health of the patients was documented especially in the area of erection and ejaculation. Negative correlation (r=-0.306) between androstenedione and sexual health was found.

Conclusions:

It was shown in our study that male CAH patients with normal AD/T-ratio (<0.2) exhibit increased FSH and LH rises with the GnRH testing. Possible cause for that can be suppression of the gonadal axis brought forth through glucocorticoid and/or androgen which certainly could be excluded within this patient group.

We furthermore determined that the patients with AD/T-ratio <0.2 were treated significantly ($p<0.05$) more frequently with dexamethasone. This hypothesizes that dexamethasone can exert a clearly stronger effect on the gonadal axis in comparison to the other glucocorticoids. In line with our study, reduced psychosexual and physical health of our patients were observed. The determined negative correlation ($r=-0.306$) between androstenedione and the sexual drive indicated that the sexual interests of the patients with insufficient hormonal therapy will be considerably less. These facts can possibly contribute to a reduction of fertility in adult male CAH patients.

1. Einleitung

1.1 Einführung in die Problematik

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS) beschreibt eine Gruppe von Krankheiten der Nebennierenrinde, die eine Störung der adrenalen Steroidbiosynthese zur Folge haben. In mehr als 95 % der Fälle liegt dabei eine unzureichende Enzymaktivität der 21-Hydroxylase vor, es handelt sich um eine der häufigsten autosomal rezessiv erworbenen Erkrankungen [1]. Die zugrunde liegende Mutation des CYP21A2-Gens führt zu einem Mangel an Cortisol und je nach Schweregrad auch an Aldosteron. Durch den Enzymblock reichern sich die Steroidvorstufen, insbesondere 17α-Hydroxyprogesteron (17OHP) an. Diese werden vermehrt zu Androgenen und deren Vorstufen umgewandelt. Daher stellt der mit der Krankheit einhergehende Androgenexzess ein weiteres Problem dar [2, 3].
Die folgenden Ausführungen beziehen sich vor allem auf die durch die 21-Hydroxylase-Gen-Mutation verursachte Unterform der Krankheiten, die unter den Begriff des Adrenogenitalen Syndroms fallen. Auf andere, seltenere Unterformen des Adrenogenitalen Syndroms , die unter anderem durch Mutationen von 11ß-Hydroxylase und 17α-Hydroxylase verursacht werden, wird an dieser Stelle nicht weiter eingegangen [4].

1.2 Einteilung

Die folgende Einteilung des Adrenogenitalen Syndroms basiert auf der Restenzymaktivität der 21-Hydroxylase mit den entsprechenden klinischen Erscheinungen. Bei den klassischen Formen führt der Mangel an 21-Hydroxylase zu einer unzureichenden Cortisolproduktion. Die nicht klassische Form zeichnet sich dagegen durch eine noch genügende Cortisolsynthese aus, jedoch besteht ein verstärkter Stimulus des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH), der zu vermehrter Androgenproduktion führt [5].

Bei der klassischen Form des AGS unterscheidet man zwei Subtypen:

a) Die „Salt-Wasting“ (SW)-Form bei der es zu einem kompletten Fehlen von Enzymaktivität und daraus resultierendem Mangel an Cortisol und Aldosteron kommt. Von dieser Unterform sind ca. 75% der Patienten mit klassichem AGS betroffen.
b) Die „Simple-Virilizing” (SV)-Form: Sie betrifft ca. 25 % der Patienten mit klassischem AGS. Eine Restaktivität (1-2 %) der 21-Hydroxylase bleibt vorhanden. Es kommt zu einer unzureichenden Cortisolsynthese. Diese Aktivität reicht aber aus um einen Salzverlust zu verhindern, da noch das Mineralkortikoid Aldosteron synthetisiert werden kann.

Bei der nicht klassischen Form, auch „Late-onset“ (LO) genannt, bleibt 20-50 % der Enzymaktivität vorhanden [6, 7].

Die Einteilung des Andrenogenitalen Syndroms wird schematisch in der Abbildung 1 dargestellt.

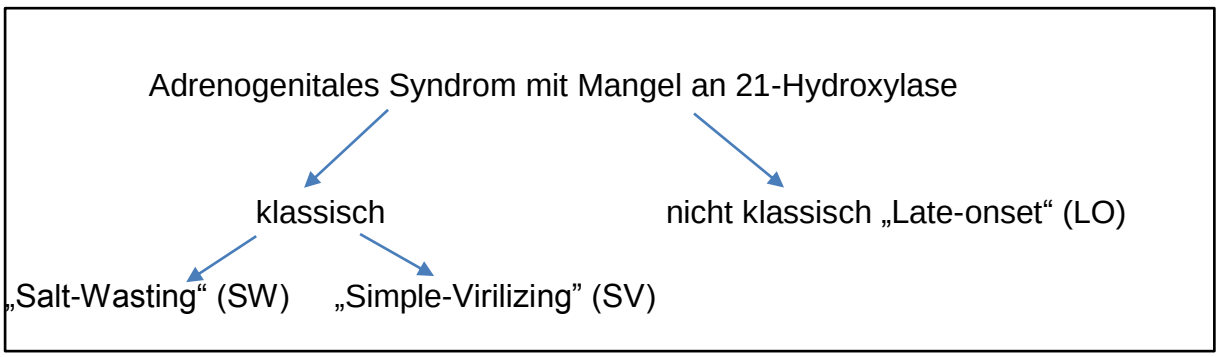

Abb. 1: Einteilung des durch Mangel an 21-Hydroxylase verursachten Adrenogenitalen Syndroms.

1.3 Epidemiologie

In einem weltweit (in 16 Ländern) bei fast 6,5 Millionen Neugeborenen der Allgemeinbevölkerung durchgeführtem Screening, konnte eine Inzidenz der klassischen Form von 1:15 000 Lebendgeburten erfasst werden [8]. Es ließen sich geographische

Unterschiede feststellen- die höchste Inzidenz der klassischen Form wird bei den Zupik Eskimos im süd-westlichen Alaska mit 1:282 und auf der französischen Insel La Reunion mit 1:2141 angegeben [9].

Die nicht-klassische Variante des AGS lässt sich nicht exakt mit dem neonatalen Screening nachweisen, sodass die Daten zu dieser Form der Erkrankung unvollständig sind. Die Prävalenz in der weißen Population wird mit 1:1000 angegeben [10, 11]. Ein im Vergleich zu den anderen ethnischen Gruppen erhöhtes Auftreten von der nicht klassischen Form des Mangels an 21-Hydroxylase konnte unter den aschkenasischen Juden, Hispanics und der Bevölkerung des ehemaligen Jugoslawiens nachgewiesen werden [11].

1.4 Pathogenese

In der unten stehenden Abbildung 2 wurden die wichtigsten Schritte der Steroidsynthese, die in der Nebennierenrinde ablaufen, schematisch dargestellt. Außerdem kann man der Abbildung die Stellen, an denen es durch Fehlen von 21-Hydroxylase zu einem Block kommt, entnehmen.

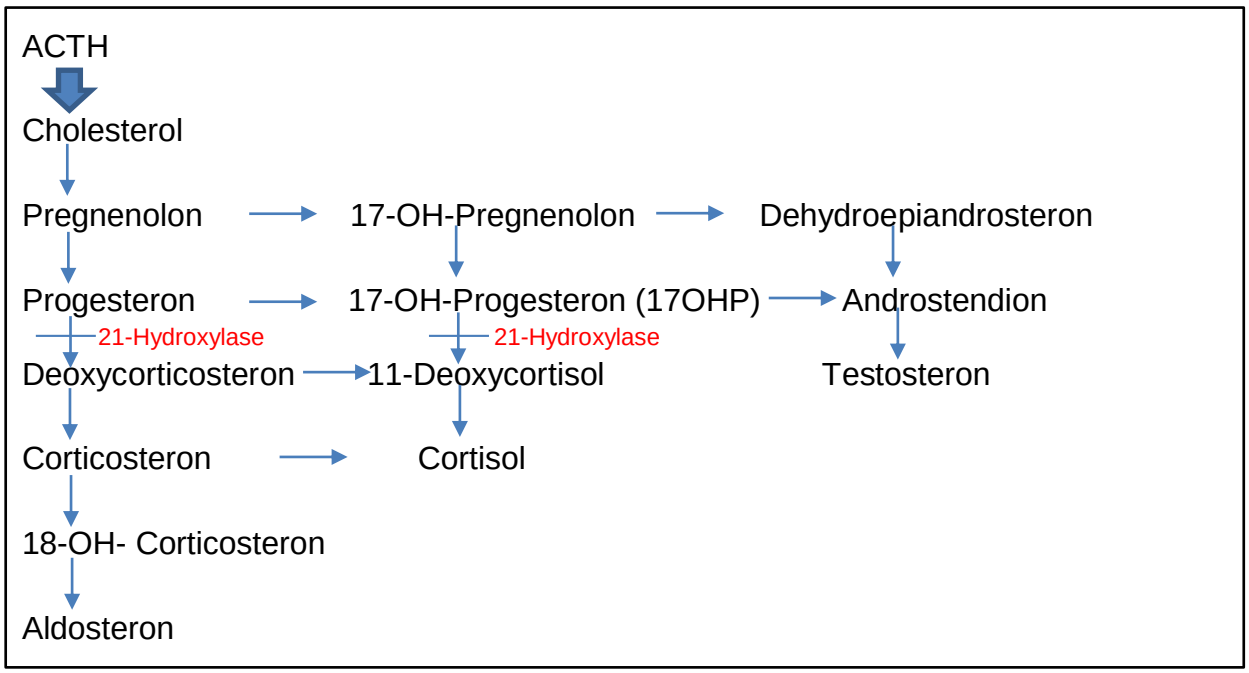

Abb. 2: Die wichtigsten Schritte der Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde und die Blockierung bei 21-Hydroxylasemangel. [12]

Das durch eine Mutation im 21-Hydroxylase-Gen veränderte Enzym verursacht eine Störung der Biosynthese von Cortisol und (bei der SW- Form) von Aldosteron. Als Folge des fehlenden negativen Feedbacks kommt es zu einem kompensatorischen Anstieg der Produktion von Corticotropin-releasing Hormon (CRH) und ACTH [10].
Die chronische Stimulation der Nebennierenrinde durch ACTH führt zu einer Anhäufung der Cortisolvorstufen vor dem Enzymblock. Einige davon nehmen an der Biosynthese von Androgenen teil (zum Beispiel 17OHP), was mit einem Überschuss an diesen männlichen Hormonen resultiert [13]. Die erhöhte ACTH-Produktion verursacht außerdem eine Hyperplasie der Nebennieren und es kann auch zu einer vermehrten Bildung von Nebennierenadenomen kommen [3, 14, 15].

Nicht nur die Nebennierenrinde wird von dem Mangel an 21-Hydroxylase beeinflusst. Durch die Tatsache, dass die Glukokortikoide bei der Entwicklung des Nebennierenmarkes eine wichtige Rolle spielen, lässt sich erklären, dass die betroffenen Patienten auch eine adrenomedulläre Dysfunktion aufweisen können [16].

1.5 Diagnosestellung und Klinik

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung kann in Abhängigkeit vom Geschlecht und der Unterform des AGS, unterschiedlich sein.

Da die Patienten mit der SW-Form typischerweise sieben bis 14 Tage nach der Geburt eine metabolische Entgleisung mit Salzverlust, Hyponatriämie, Hyperkaliämie und Dehydratation bis hin zum Schock bekommen, wird die Diagnose meistens spätestens bis zu diesem Zeitpunkt gestellt. Ausschlaggebend kann außerdem die Virilisierung der äußeren Genitalien bei Mädchen sein, was ebenfalls oft zu einer relativ früheren Diagnosestellung bei den AGS-Patientinnen führen kann [17, 18].
Die männlichen Patienten hingegen können bis zu den ersten Zeichen einer Nebennierenkrise undiagnostiziert bleiben. In einer großen europäischen Studie konnte nachgewiesen werden, dass die AGS-Diagnose bei den männlichen Patienten sowohl in der SW- als auch in der SV-Gruppe im Vergleich zu Patientinnen signifikant später gestellt wird [18].

Bei der SV-Form werden genug Mineralokortikoide synthetisiert, um ernsthafte Salzkrisen zu vermeiden, was die Diagnosestellung verzögern kann. Allerdings werden auch bei dieser Form die äußeren weiblichen Genitalien pränatal virilisiert [17-19].
Die SV-Form bei den männlichen Patienten und Mädchen mit nur leichter Clitorisvergrößerung bleibt dagegen nicht selten bis zum Auftreten von Zeichen des Pubertas praecox in der frühen Kindheit undiagnostiziert. Klinisch leichte Formen können sogar bis zum Erwachsenalter unentdeckt bleiben [6].

Die nicht klassische Form kann asymptomatisch bleiben oder sich mit Zeichen des Androgenüberschusses wie Akne, Hirsutismus sowie ovariale Dysfunktion in der Kindheit oder Pubertät bemerkbar machen. [3, 13].

Die Diagnose des klassischen AGS wird vor allem anhand von folgenden Laboruntersuchungen gestellt:

- Serumspiegel von 17OHP,
- ACTH- Stimulationstest,
- Messung der Steroide im Urin,
- Untersuchung der CYP21A2-Genmutation [6].

Heutzutage kann das Adrenogenitale Syndrom mit dem Mangel an 21- Hydroxylase im Rahmen von Neonatalscreening früh entdeckt werden [6, 11, 12, 20]. Dabei sollte (unter Berücksichtigung der Sonderfälle, wie Frühgeburten, für die andere Regeln gelten) die Blutprobe für das Screening im Alter von 36 bis 72 Lebensstunden abgenommen werden. Im Regelfall wird das Kapillarblut, das aus der Ferse entnommen wurde, auf das Filterpapier der Testkarte getropft und ans Labor geschickt [21]. Anschließend folgt die Bestimmung der Konzentration von 17OHP mittels Fluoroimmunoassays [12, 22].

Die klinische Manifestation der Erkrankung ist sehr vielfältig und hängt von dem Grad des Mangels an 21-Hydroxylase ab. Die Symptome lassen sich durch folgende Faktoren erklären:

- adrenocorticale Insuffizienz,
- adrenomedulläre Insuffizienz,
- Überschuss an Androgenen,
- Vorhandensein von testikulären adrenalen Resttumoren (TART),
- Nebenwirkungen der Glukokortikoidtherapie (Überdosierung, Unterdosierung) [6, 19].

Die wichtigsten klinischen Leitsymptome des klassischen AGS wurden in der Abbildung drei dargestellt.

Glukokortikoidmangel	Leistungsmangel,Gewichtsverlust, Müdigkeit, Hypoglykämien, abdominelle Schmerzen
Mineralokortikoidmangel	arterielle Hypotonie, Dehydratation bis zum hypovolämischen Schock, Salzhunger, Fieber, Erbrechen
Androgenexzess	*Bei Mädchen:* Virilisierung mit intersexuellem äußerem Genitale, Akne, Hirsuitismus, ovariale Dysfunktion, Zyklusstörungen *Bei Jungen:* Pseudopubertas praecox *Bei beiden Geschlechtern:* Wachstumsstörung

Abb. 3: Klinische Leitsymptome eines klassischen Adrenogenitalen Syndroms [3, 6, 7, 13, 17-19].

Weitere Folgen des Androgenüberschusses bei den AGS-Patienten sind: ein verfrühtes Wachstum mit gleichzeitiger Beschleunigung der Skelettreifung und eine reduzierte Endgröße. Nicht ohne Bedeutung bleibt dabei die Tatsache, dass die von den Patienten in der Kindheit eingenommenen Glukokortikoide eine Unterdrückung der Ausschüttung vom Wachstumshormon zur Folge haben [6, 23].
Die Endgröße der betroffenen Patienten liegt deswegen bei Glukokortikoidüberdosierung oft unterhalb des Bevölkerungsdurchschnitts [24, 25].

Metabolische Störungen wie Erhöhung der Fettmasse, Insulinresistenz und erhöhte Blutdruckwerte stellen ein weiteres erhebliches Risiko bei den Patienten mit klassischem AGS-Syndrom dar. Die Ursachen dafür sind unter anderem die Hyperandrogenämie und die inadäquate Therapie mit Glukokortikoiden [6, 17].

1.6 Übergang von der Kindheit zum Erwachsenalter

Wichtige Schwerpunkte der Behandlung von AGS-Patienten im Kinder- und Jugendalter sind: die Verhinderung der Nebennierenkrisen, die Optimierung des Wachstums und der pubertären Entwicklung [20, 26]. Die Betreuung dieser Patienten obliegt den pädiatrischen Endokrinologen, und daher wird darauf an dieser Stelle nicht weiter eingegangen.

Mit dem Erwachsenalter geht die Behandlung der AGS-Patienten zum endokrinologischen Internisten über. Dieser transitorischen Behandlung wird eine wichtige Rolle zugeschrieben [27, 28]. Die Zielsetzung der Behandlung von erwachsenen AGS-Patienten ist zum Teil ähnlich der im Kindheitsalter (optimale Glukokortikoidtherapie, Verhinderung von Nebennierenkrisen), teilweise aber auch unterschiedlich. Hierbei liegt ein wichtiger Schwerpunkt in dem Management der langfristigen Gesundheit: der Erhalt der Lebensqualität und Fertilität sowie Verhinderung von Osteoporose und die Verminderung eines Hirsuitismus bei Frauen [6, 20, 26, 29].

1.7 Fertilität und TART

Im Gegensatz zu der gut dokumentierten weiblichen Fertilitätsproblematik bei Frauen mit AGS und deren Behandlungsmöglichkeiten und Erfolgsraten, gibt es relativ wenig Daten zu den Vaterschaftsraten unter den männlichen AGS-Patienten. In den wenigen vorhandenen Studien wird die Fertilität der AGS-Männer allerdings als beeinträchtigt beschrieben [27, 30, 31].

Hauptsächlich zwei Faktoren werden In der Literatur für die eingeschränkte Fertilität der männlichen AGS-Patienten vermutet:

- die Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse durch den Androgenüberschuss selbst [32],
- das Vorhandensein von testikulären adrenalen Resttumoren (TART).

Dies sind benigne Tumoren, die versprengten adrenalen Zellen entspringen, und das umgebende testikuläre Gewebe zertören sowie durch die Kompression der Tubuli Seminiferi eine obstruktive Azoospermie verursachen können [33]. Eine auf die gonadalen Zellen schädigende Wirkung der parakrin aus den TART sezernierten Steroide wird ebenso diskutiert [34, 35].

Neben diesen somatischen Ursachen werden auch weitere, psychosoziale Gründe für die beeinträchtigte Fertilität bei dieser Patientengruppe als naheliegend angesehen [5, 10, 29].

1.8 Lebensqualität

Die Gesundheit wird als wichtigster Teil der Zufriedenheit angesehen, was ein Grund dafür ist, dass bei der Erfassung von Lebensqualität in der Regel vor allem die gesundheitlichen Aspekte beurteilt werden [36]. Auch die Untersuchung des subjektiven sexuellen Wohlbefindens ist für eine vollständige Erhebung der Lebensqualität unabdingbar. Die Sexualität stellt einen häufig mitbetroffenen Aspekt bei Patienten mit gesundheitlichen Problemen dar. Das sexuelle Wohlbefinden kann am besten mithilfe von Fragebögen, die auf einer Selbsteinschätzung basieren, erfasst werden [37].

In der Literatur findet man unterschiedliche Angaben zur Lebensqualität von AGS-Patienten (männlich und weiblich). In einigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Lebensqualität herabgesetzt ist [27, 38, 39]. Auf der anderen Seite liegen Berichte zu einer im Vergleich zur Allgemeinpopulation verbesserten Lebensqualität der AGS-Patienten für beide Geschlechter [40] vor. Bis jetzt gibt es kaum Studien, in denen das subjektive sexuelle Wohlbefinden der männlichen erwachsenen Patienten mit AGS beschrieben wurde. In einer neuen Studie wurde das sexuelle Wohlgefühl mithilfe von für männliche Patienten modifiziertem Fragebogen zur Erfassung der weiblichen Sexualität (*McCoy Female Sexuality Questionnaire*) analysiert. Dabei wurde die sexuelle Zufriedenheit von Männern, die von AGS betroffen sind, trotz erhöhter Anzahl an sexuell inaktiven Patienten, ähnlich wie bei der Kontrollgruppe beschrieben [41]. Im Rahmen einer weiteren Studie zum sexuellen Leben der männlichen AGS-Patienten gab ein krankheitsspezifischer Fragebogen (*CAH Wellbeing*) weitere Aufschlüsse. 38% der

männlichen AGS-Patienten waren demnach mit ihrem sexuellen Leben unzufrieden [27]. Unter der in dem Artikel angegebenen Internetquelle lässt sich der Anhang mit dem Fragebogen nicht finden, somit sind keine detaiilierten Auskünfte bezüglich sexueller Lebensqualität der Patienten möglich [27].

1.9 Therapie

Die Folgen des Mangels an 21-Hydroxylase werden unter anderem mit der Substitution von Glukokortikoiden sowie im Fall eines Mangels an Aldosteron zusätzlich mit Gabe der Mineralokortikoide behandelt [33].

1.9.1 Glukokortikoidtherapie

Das Hauptziel dieser Therapie ist das Ersetzen der fehlenden Glukokortikoide und gleichzeitig eine Kontrolle des durch erhöhte ACTH-Ausschüttung verursachten Androgenüberschusses [42].
Somit soll auch das Auftreten von Nebennierenkrisen und TART verhindert werden. Für Frauen, die an AGS erkrankt sind, soll ein regelmäßiger Zyklus mit Ovulation erreicht werden. Auf der anderen Seite sind die Patienten unter dauerhaft zu hoher Glukokortikoidtherapie gefährdet ein iatrogenes Cushingsyndrom zu entwickeln [2, 6, 28].
Bei stressigen Situationen sowie bei Krankheit muss die Glukokortikoiddosis erhöht werden, um das Auftreten von Nebennierenkrisen zu verhindern. Diese sind immer noch für die erhöhte Morbidität und Mortalität bei den AGS Patienten mitverantwortlich [43].
Während in der Kindheit der 17OHP-Spiegel als Parameter zur Einstellung der Glukokortikoidtherapie verwendet wird, spielt er im Erwachsenenalter eine untergeordnete Rolle [28]. Liegt ein 17OHP-Spiegel bei einem erwachsenen AGS-Patienten im Normbereich, so ist dieser Patient übertherapiert [3, 13, 28]. 17OHP-Spiegel sollten daher über der Norm für gesunde Menschen liegen. Auch die Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S)-Spiegel lassen sich nicht zur Therapieeinstellung verwenden, da sie bei den AGS-Patienten unter Glukokortikoidtherapie meist supprimiert sind [44, 45].
Eine Möglichkeit zur Beurteilung der Effektivität von Glukokortikoidtherapie bei männlichen AGS-Patienten stellt der Androstendion/Testosteron-Quotient (AD/T-Quotient) dar. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Androstendion hauptsächlich

seinen Ursprung in der Nebennierenrinde hat und Testosteron vor allem im Hoden synthetisiert wird, geht man bei einem AD/T-Quotienten <0,2 von einer ausreichenden und bei >0,2 von einer unzureichenden Therapie aus [5]. Die Überwachung der Laborparameter kann allerdings eine genaue Anamneseerhebung sowie körperliche Untersuchung nicht ersetzten [2, 5, 6].

1.9.2 Mineralkortikoidtherapie

Das Ziel der Substitutionstherapie mit Mineralokortikoiden ist es, die Aktivität von Plasmarenin oder die Reninkonzentration im oberen Normbereich zu halten, ohne gleichzeitig eine arterielle Hypertonie oder Hypokaliämie zu verursachen [1, 46]. Die Substitution von Mineralokortikoiden erfolgt mit Fludrocortison [10].

1.9.3 Adrenalektomie

Eine bilaterale Adrenalektomie stellt eine weitere aber seltene Therapieoption dar. Die Indikation sollte sorgfältig gestellt werden [28, 47, 48]. Es konnte gezeigt werden, dass nach der Adrenalektomie das Verabreichen der Glukokortikoide in einer Substitutionsmenge (10-25mg/Tag) aufrechterhalten werden kann. Es werden somit weniger Glukokortikoide benötigt, als während der Suppressionstherapie, die oft vor der Adrenalektomie nötig ist [47, 49].

1.10 Ziel und Fragestellung der Doktorarbeit

In der Vergangenheit wurde die Glukokortikoidtherapie bei männlichen Patienten mit AGS ohne Salzverlust (SV) nach dem Erreichen der endgültigen Größe oft für unnötig gehalten und unterbrochen. Heute weiß man, dass eine Langzeitbehandlung zum Erhalt der Fruchtbarkeit und Vermeidung von Langzeitfolgen des Androgenüberschusses unabdingbar ist [46, 50]. Trotzdem entziehen sich die männlichen Patienten häufig den Kontrolluntersuchungen, weil auch die Symptome der Erkrankung, im Gegensatz zu denen bei Frauen, nicht offensichtlich in Erscheinung treten. Dadurch sind nur wenige Studien und konkrete Daten zum Thema Therapiemanagement bei männlichen erwachsenen AGS-Patienten vorhanden. Diese Tatsache verdeutlicht die Problematik der mangelnden Folgeuntersuchungen [7, 46, 51]. Da bei AGS-Männern besonders die Fertilitätsproblematik im Vordergrund steht, wurde ein großer Teil der vorliegenden Studie dieser Problematik gewidmet. Die Fruchtbarkeit kann ohne Mitberücksichtigung der psychosozialen sowie sexuellen Zufriedenheit nicht betrachtet werden. Aus diesem Grund wurde ein weiterer Schwerpunkt der vorliegenden Studie auf diese Gesichtspunkte gelegt.

Das Ziel dieser Doktorarbeit ist:

- Die Wirksamkeit des Therapiemanagements von erwachsenen männlichen AGS-Patienten beider Untergruppen („Salt-Wasting“ und „Simple-Virilizing“) darzustellen. Außerdem sollen klinische Daten, Laborparameter und Fertilität zum Zeitpunkt der ersten Visite sowie im Abstand von zwei Jahren miteinander verglichen werden.

- Hierbei sollen auch die subjektiv eingeschätzte Lebensqualität ebenso wie das sexuelle Wohlbefinden der Männer mit AGS erfasst werden.

2. Methodik

2.1 Studiendesign, Patienten und Aufteilung

Die klinisch-prospektive HALMA-Studie begann im Juni 2007 und wurde fünf Jahre lang durchgeführt.

Im Rahmen der Studie wurden männliche erwachsene AGS-Patienten mit vier verschiedenen Mutationsformen der Krankheit untersucht. Die Männer waren Patienten in der Ambulanz der medizinischen Klinik für Endokrinologie an der Charité, Campus Mitte, und in dem Medizinischen Versorgungszentrum für Endokrinologie der Charité in Berlin. Eine Genehmigung der Ethikkomission war vorhanden (Nr. ES1/037/06). Die untersuchten Männer waren mit allen von uns durchgeführten Untersuchungen und Befragungen einverstanden; die schriftlichen Einverständniserklärungen lagen vor (Nr. ES1/037/06).

Die Patienteninformation zur Studienteilnahme der HALMA-Studie sowie die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der genannten Studie sind dem Anhang zu entnehmen.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der HALMA-Studie waren sowohl andere Krankheiten, die mit Beeinträchtigung der gonadalen Funktion einhergehen als auch andere schwerwiegende Allgemeinerkrankungen. Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen durften an der Studie ebenfalls nicht teilnehmen.

Die Probanden stellten sich regelmäßig in einem Abstand von einem Jahr in der Sprechstunde vor. Sie wurden durch erfahrene Endokrinologen (Prof. Dr. med. Marcus Quinkler, Priv.- Doz. Dr. med. Manfred Ventz) untersucht. Zur Datenerhebung gehörten die klinische Untersuchung, das Anamnesegespräch sowie die Bestimmung von Laborwerten aus den Blutproben. Die Blutentnahmen fanden zwischen 8 und 10 Uhr morgens, zwei Stunden nach der Morgen-Medikation statt. Außerdem füllten die Patienten vier Fragebögen aus und erhielten eine Überweisung zum Urologen. Anschließend erfolgte eine Auswertung der Fragebögen, der Spermiogramme und der Ultraschalluntersuchungen von Hoden und Prostata.

Alle gesammelten Daten wurden unter der Berücksichtigung von drei verschiedenen Aufteilungen ausgewertet: Querschnitt-, Längsschnittkohorte sowie Aufteilung nach AD/T-Quotienten.

Bei der *Querschnittskohorte* wurden alle Patienten (n=22), die bei der ersten Visite (Visite 1, Baseline) untersucht wurden, in zwei Gruppen (SW und SV) aufgeteilt und miteinander verglichen. An der Querschnittskohortenuntersuchung nahm auch ein Patient mit „Late-onset“ Form (LO) und ein weiterer mit einem 11ß-Hydroxylase-Mangel teil.

Bei der *Längsschnittuntersuchung* (n=17) wurden die Daten von der Visite zum Startpunkt der Studie und von einer Untersuchung, die zwei Jahre später stattfand (Visite 3, Follow-up) ausgewertet. Zwei Patienten stellten sich mit einer Verzögerung von einem Jahr (Visite 4) zur Kontrolle vor. Diese Ergebnisse wurden aufgrund von kleinem Patientenkollektiv trotzdem als Visite 3 betrachtet und in die Auswetung mit eingeschlossen. Aus dem gesamten Patientenkollektiv wurden für die Längsschnittstudie diese Patienten ausgeschlossen, zu denen keine Daten von der Kontrollvisite (Follow-up) vorlagen (n=3). Dabei erkrankte ein Patient an einem mediastinalen Tumor, zwei weitere verzichteten auf die Kontrolluntersuchungen. Der Patient mit der LO-Form und der mit dem Mangel an 11ß-Hydroxylase wurden zur besseren Übersicht bei der Längsschnittstudie ebenso nicht mitberücksichtigt. Im Endeffekt wurden fünf Patienten der Querschnittsstudie aus der Längsschnittuntersuchungen ausgeschlossen. Dadurch waren die SW- und SV-Gruppen der Querschnitts- und Längsschnittstudie nicht gleich.

Die dritte Aufteilung basierte auf dem *Androstendion-Testosteron-Quotienten* der Längsschnittpatienten während der ersten Visite. Die Probanden wurden in eine Gruppe mit dem AD/T-Quotienten <0,2 (ausreichende Suppression der Nebenniere, Normalwert) und > 0,2 (ungenügende Suppression) eingeteilt und anschließend miteinander verglichen. Bei einem Patienten war aufgrund von unvollständigen Labordaten die Ermittlung vom AD/T-Quotienten nicht möglich. Somit konnten insgesamt 16 Patienten in die Auswertung der Studie zum AD/T-Quotienten einbezogen werden.

2.2 Klinische Untersuchung und Anamnese

Bei der klinischen Untersuchung wurden unter anderem der Körpermasseindex (BMI) , die Körperoberfläche (KOF) und der arterielle Blutdruck der Patienten erfasst. Das Auftreten von Nebennierenkrisen konnte anamnestisch befragt und dokumentiert werden. Während der klinischen Untersuchung wurde besonders auf unerwünschte Nebenwirkungen von Glukokortikoidtherapie, zum Beispiel dünne Haut, nuchales Fettpolster und Fettverteilungsmuster geachtet [4].

2.3 Humangenetische Untersuchung

Der Nachweis oder die Bestätigung der genetischen Mutationen wurde durchgeführt von Frau Dr. med. Elke Kaminsky, Fachärztin für Humangenetik im molekulargenetischen Labor der Praxis für Humangenetik- Altona, Schomburgstrasse 120, 22767 Hamburg.

2.4 Medikation

Zur Anamnese gehörte die Patientenmedikation, wobei besonderen Wert auf den Wirkstoff, die Dosierung und die Uhrzeit der Einnahme gelegt wurde.

Mit dem Zweck einer Vereinheitlichung der therapeutischen Glukokortikoidmengen wurden die Prednisolon (PR)- und Dexamethasondosen (DX) in das Hydrocortisonäquivalent (HC) umgerechnet (PR:HC wie 1:5 und DX:HC wie 1:70).

Die Darstellung der Dosierung von Glukokortikoiden und Fludrocortison erfolgte als Gesamtmenge pro Tag sowie pro Körperoberfläche. Weiterhin erfolgte eine sorgfältige Dokumentation aller zusätzlich eingenommenen Medikamente.

2.5 Laborparameter

Die Laboruntersuchungen fanden statt im Diagnostischen Gesundheitszentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, sowie im Ambulanten Gesundheitszentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin im Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin. Dabei wurden im Rahmen von

allgemeinen Laboruntersuchungen folgende Parameter aus den venösen Blutproben bestimmt: Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnsäure, Calcium, Parathormon, 25-Hydroxyvitamin D3 (25(OH)D3), Cholesterin, High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), Triglyceride, Hämoglobin, Glykohämoglobin (HbA1c), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Amiotransferase (ALT), Alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Trijodthyronin (fT3), Thyroxin (fT4). Ebenso wurden die Konzentrationen folgender Hormonparameter mittels kommerziell verfügbaren Assays bestimmt: Östradiol, Δ-4-Androstendion (BeckmannCoulter, Krefeld, Germany) ,Testosteron, DHEA-S (DPC Biermann GmbH; Bad Nauheim, Germany), Luteinisierendes Hormon (LH), Follikel stimulierendes Hormon (FSH), Reninkonzentration, ACTH, 17α-Hydroxyprogesteron (MP Biomedicals GmbH; Eschwege, Germany).
Der freie Testosteronindex (fTI) konnte anhand von Testosteron und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) mit folgender Formel errechnet werden:

$$\frac{347\text{x Testosteronkonzentration in ng/ml}}{\text{SHBG}-\text{Konzentration in nmol/l}} \quad .$$

Die Hypothalamus-Hypophysenachse wurde mit dem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)- Stimulationstest untersucht. Dabei bekamen die Patienten nach einer Blutabnahme 100 µg GnRH (Aventis PharmaGmbH, Frankfurt, Germany) als intravenösen Bolus verabreicht. 30 Minuten später erfolgte eine erneute Blutabnahme und anschließende Blutuntersuchung. Die Antwort auf die Stimulation wurde als Differenz (Δ max) zwischen LH - und FSH- Werten vor der Gabe (LH0 FSH0) und 30 Minuten danach (LH30 und FSH30) bestimmt. Ein ausreichender Anstieg bei der GnRH-Stimulation lag vor, wenn LH30 mindestens 3- Mal höher war als LH0. Die Voraussetzung für eine adäquate FSH-Antwort war ein Anstieg von FSH0 auf FSH 30 um mindestens 50% oder Δ max FSH größer 3 IU/l [52].
Wegen mangelnder Daten mussten für die Auswertung der Laborparamater die Normwerte für gesunde männliche Patienten verwendet werden.

2.6 Bildgebung

Aufgrund ihrer Lage im rete testis werden normalerweise nur die über 2 cm großen testikulären adrenalen Resttumoren (TART) mittels Palpation diagnostiziert, was oft zu falsch negativen Ergebnissen führt. Deswegen sollten zusätzlich bildgebende Verfahren, wie Ultraschall oder Magnetresonanztomographie (MRT), angewendet werden [33].
Hoden und Prostata unserer Patienten wurden mit einer Doppler-Ultraschalluntersuchung untersucht. Diese fand teilweise statt in der Hochschulambulanz für Urologie im Campus Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin, Schumannstr. 20/21 10117 Berlin / Klinik für Urologie der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin (Universitätsklinikum Charité, 10098 Berlin). Ein weiterer Teil der Untersuchungen wurde in der Praxis vom Facharzt für Urologie, von Herrn Dr. med. Rüdiger Andreeßen (Reinickendorfer Str. 15, 13347 Berlin), durchgeführt.
Besondere Beachtung bei der sonographischen Beurteilung vom Hoden fanden testikuläre adrenale Resttumoren. Ergänzend zu den beschriebenen urologischen Untersuchungen erfolgte eine palpatorische Hodenbeurteilung statt.
Die Nebennieren konnten mithilfe von Magnetresonanztomographie beurteilt werden. Der Schwerpunkt lag dabei vor allem auf der Suche nach eventuell vorhandenen Hyperplasien und Adenomen der Nebennieren. Die Untersuchungen wurden in der Praxis von Herrn Dr. B. Sander, Arzt für Radiologie (Luisenstr. 12, 10117 Berlin) durchgeführt. Einen Teil davon übernahm Herr Dr. Dominik, Arzt für Radiologie, Apparatengemeinschaft mit Dr. Sander (Luisenstr. 12, 10117 Berlin).

2.7 Spermiogramme

Für die Einschätzung der Fruchtbarkeit unserer Patienten wurde die mittels Masturbation gewonnene Samenflüssigkeit laboranalytisch untersucht. Der Ejakulatuntersuchung stimmten nur neun Patienten zu. Somit nahmen weniger als die Hälfte (n= 9) der Männer an der Untersuchung teil. Ein Teil der Spermiogramme wurde in der Urologischen Klinik und Poliklinik der Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte sowie Campus Benjamin Franklin angefertigt, ein anderer Teil in der Praxis von Herrn Dr. med. Rüdiger Andreeßen, Facharzt für Urologie (Reinickendorfer Straße 15, 13347 Berlin). Die untersuchten Parameter waren: Volumen, pH, Spermatozoendichte, Rundzellen, Vitalität (Eosin-Test), POX-Test, MAR-Test, Morphologie, Motilität, Fructose sowie Zink. Dabei

ließ sich bei einem Patienten aufgrund einer bei ihm durchgeführten beidseitigen Orchidektomie mit daraus folgender Azoospermie ausschließlich Ejakulatvolumen, pH, Zink und Fructose bestimmen.

Mithilfe von dem MAR-Test können die Spermatozoenantikörper nachgewiesen werden, was einen Hinweis auf eine immunologisch bedingte Infertilität geben kann [53-55]. Neben den reifen Spermatozoen befinden sich im menschlichen Ejakulat auch verschiedene andere Zellen (unter anderem unreife Spermatozyten sowie Entzündungszellen), die als Rundzellen bezeichent werden. Davon lassen sich mithilfe vom sogenannten POX-Test histochemisch die Peroxidase-Enzyme der polymorphkernigen Leukozyten nachweisen [53, 54]. Fructose ist ein Parameter für die Funktionsfähigkeit der Samenblase, Zink hingegen ein Parameter für die Funktion der Prostata [53].

2.8 Fragebögen

Um die Lebensqualität der Patienten möglichst umffassend zu untersuchen, wurden die Männer gebeten, vier verschiedene standardisierte Fragebögen auszufüllen. Drei davon dienten zur Beurteilung des subjektiven Gesundheitszustands, mithilfe des vierten Fragebogens konnte das subjektive sexuelle Wohlbefinden erfasst werden.
Zur Auswertung der Fragebögen wurden anhand der Referenzwerte gesunder Vergleichsgruppen die z- scores ausgerechnet, wobei die z- score-Werte der repräsentativen Kontrollgruppen bei z= 0 lagen.

Der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)- Fragebogen erfasst in 14 Fragen die Angst- und Depressionssymptomatik (Zeitfenster: letzte Woche). Der Patient beantwortet jede Frage auf einer Skala von 0 bis 3 und kann für jeden der beiden Bereiche maximal 21 Punkte bekommen. Ab acht Punkten wird eine leichte, ab 11 eine starke Angst- und Depressionssymptomatik festgestellt [56] [57].
Zusätzlich wurden für die Patienten z- scores berechnet und mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Höhere z- scores gingen mit schlechterem Zustand einher.

Die kurze Form des *Gießener Beschwerdebogens (GBB 24)* dient zur Erfassung der psychosomatischen (Mit)-Bedingtheit von körperlichen Beschwerden und hilft zwischen

objektivierbaren und subjektiven Beschwerden zu unterscheiden. Dabei werden mit 24 Fragen vier Bereiche erfasst: 1) Erschöpfung, 2) Magenbeschwerden,
3) Gliederschmerzen und 4) Herzbeschwerden. Zu jedem Bereich werden dem Patienten sechs Fragen gestellt, die er auf einer Skala von 0 (keine Beschwerden) bis 4 (starke Beschwerden) einschätzen soll. Je höher die z- scores, desto stärker ist der subjektive Zustand des Patienten beeinträchtigt [58].

Der Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF 36 ist ein weit verbreitetes Instrument zur Beurteilung der Lebensqualität [59, 60]. Im Rahmen unserer Studie wurde die Form des Fragebogens, die auf einer Selbstbeurteilung mit einem Zeitfenster von einer Woche basiert, angewendet. Anhand von 36 Fragen werden acht Dimensionen und damit sowohl der körperliche als auch der psychische Gesundheitszustand des Patienten erfasst. Diese lauten wie folgt: körperliche Funktionsfähigkeit (PF), körperliche Rollenfunktion (RP), körperliche Schmerzen (BP), allgemeiner Gesundheitszustand (GH), Vitalität (VT), soziale Funktionsfähigkeit (SF), emotionale Rollenfunktion (RE), psychisches Wohlbefinden (MH) [59-61]. Je höher die z- scores, desto besser der Gesundheitszustand des Patienten.

Die Referenzdaten zur Berechnung der z- scores für den SF 36-Fragebogen stammen aus dem Bundesgesundheits-Survey 1998, wobei eine repräsentative Stichprobe von 6964 deutschen Probanden im Alter von 18-80 Jahren untersucht wurde. Dabei wurden für unsere Studie die Daten aus Ostdeutchland berücksichtigt [62]. Für die Berechnung der z-scores für GBB 24 und HADS wurden die Referenzdaten aus den zuvor durchgeführten Befragungen benutzt, wobei die Anzahl der Probanden für GBB 24 n= 2076 und für HADS n= 4410 betrug [63-65].

Der Brief-Sexual-Function Inventory (BSFI) erfasst das subjektive sexuelle Wohlbefinden der männlichen Patienten der letzten 30 Tage. Dabei beantworten die Männer elf Fragen, mit denen das sexuelle Verlangen (zwei Fragen), Erektion (drei Fragen), Ejakulation (zwei Fragen), Problemerfassung (drei Fragen) und die Gesamtzufriedenheit (eine Frage) auf einer Skala von 0 bis 4 beurteilt wird. Die Gesamtzufriedenheit wird nicht als die Summe aller Punkte, sondern als ein getrennt befragter Bereich angesehen. Höhere z- scores sprechen für ein besseres sexuelles Wohlbefinden [37, 66].

Um die z- scores für den BSFI zu berechnen, wurden die Referenzdaten aus einerm norwegischen Vergleichskollektiv benutzt. Dabei betrug die Anzahl der Probanden n= 1185 und das Alter lag bei 20-79 Jahren [66].

Alle oben beschriebene Fragebögen sind im Original dem Anhang zu entnehmen.

2.9 Statistik

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit SPSS 15 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Als erstes wurde für alle Patientendaten eine deskriptive Statistik durchgeführt. Eine Überprüfung aller Variablen bezüglich der Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test; die nicht normal- verteilten Daten wurden logarithmiert. Die Signifikanz wurde anschließend mittels t-Test überprüft. Zur Auswertung der Daten, die sich nach dem Logarythmieren weiterhin als nicht normal- verteilt herausstellten, wurden die nicht parametrischen Tests (Mann-Whitney-U-Test für unabhängige und Wilcoxon für verbundene Stichproben) angewendet. Die Signifikanzprüfung bei kategorialen Variablen erfolgte mittels Chi^2- Test. Als statistisch signifikant galt der P-Wert $p < 0,05$. Die Ergebnisse wurden (wenn nicht anders gemerkt) als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) zusammen mit dem minimalen und maximalen Wert angegeben. Alle prozentualen Werte beziehen sich auf die Anzahl der tatsächlich vorhandenen Datenangaben. Die Werte, bei denen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, sind zur besseren Übersicht grau markiert und zusätzlich mit einem * gekennzeichnet. Mit dem Ziel einer Überprüfung des gegenseitigen Einflusses erfolgte für die Parameter des BSFI-Fragebogens und ausgewählter Hormonwerte eine Regressions- und Korrelationsanalyse. Die Ergebnisse wurden graphisch mithilfe von Microsoft Excel 97-2003 sowie von Microsoft Word 2013 dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Daten

3.1.1 Querschnittsstudie

Die Gesamtkohorte der Querschnittsstudie umfasste insgesamt 22 Männer. Davon konnten 14 Patienten der SW-Form und sechs weitere der SV-Form zugeordnet werden. Ein Patient hatte eine LO-Form des 21- Hydroxylase AGS, bei einem anderen lag ein 11ß-Hydroxylase-Mangel vor. Tabelle 1 stellt die genetischen Mutationen der Patienten mit der SW- und SV-Formen dar. Dabei erfolgte die Einteilung der Mutationsgruppen entsprechend dem erwarteten Beeinträchtigungsgrad der Enzymaktivität: Null - komplett, A - fast komplett, B - schwer, C - partial [67]. Die Mutation Null und A zeigt eine Assoziation mit der SW-Form, Mutationsgruppe B assoziiert mit der SV-Form, und die Gruppe C assoziiert mit der nicht klassischen AGS- Unterform [68, 69].

Unsere Patienten mit der SW-Form des AGS wurden in den ersten Wochen nach der Geburt diagnostiziert, die mit der SV-Form dagegen im Verlauf der Kindheit bis zum 7. Lebensjahr.
Die Altersspanne der Patienten reichte von 18 bis 49 Jahren. Das durchschnittliche Alter betrug 30 ± 10,6 Jahre. Es ergab sich ein signifikanter ($p<0,05$) Unterschied bezüglich der Körpergröße der Patienten: die Männer aus der SW-Gruppe waren signifikant ($p<0,05$) größer (170 ± 10 cm) als die aus der SV-Gruppe (160 ± 10 cm). Der durchschnittliche mittlere BMI-Wert betrug 26,1 ± 4,9 kg/m^2, es konnte diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Vergleichsgruppen festgestellt werden. Dabei waren die Patienten im Gesamtdurchschnitt leicht übergewichtig (BMI > 25 kg/m^2). Die gemessenen Blutdruckwerte zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Alle klinischen Parameter der gesamten Querschnittsstudie wurden in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Patient	Phänotyp	Genotyp	Mutationsgruppe
B01	SV	I2G/I172G	B
B02	SW	I2G/I172N	B
B03	SV	I172N/I172N+del	B
B04	SV	I2G/172N	B
B06	SW	I2G+P453/ I2G+P453S	B
B07	SW	del/R356W	Null
B08	SW	I2G-V281L/del-V281L	A
B09	SW	V281L/V281L+del	nc
B10	SW	I172N/I172N	B
B12	SW	I2G/I2G	A
B13	SV	I172N/Q318X+V281L	B
B14	SW	I2G/del	A
B15	SW	I2G/I2G	A
B16	SW	I2G/del	A
B17	SW	I2G/del	A
B18	SW	I172/del	B
B19	SV	I172N/del	B
B20	SW	nd	nd
B21	SV	I2G/I172N	B
B22	*SW*	*I2G/E6 cluster*	A

Tabelle 1: Phäno- und genotypische Zuordnung der männlichen Patienten mit der SW-und SV-Form des AGS am Anfang der Studie (Baseline).
Der Patient mit 11ß-Hydroxylase-Mangel (B05) sowie der mit LO-Form des 21-Hydroxylase-Mangels (B11) wurden in der Darstellung nicht berücksichtigt. AGS: Adrenogenitales Syndrom, SW: Salt-Wasting (Salzverlustform des AGS), SV: Simple-Virilizing (einfach virilizierende AGS-Form), LO: Late-onset (nicht klassische AGS-Form), nc: nicht klassifiziert, nd: nicht ermittelt [67-69].

QUERSCHNITT MW+/-SD (MIN-MAX)	**GESAMT** n= 22	**SW** n= 14	**SV** n= 6
Alter (Jahre)	30,0±10,6 (18,0- 49,0)	24,7±8,1 (18,0-49,0)	38,7±9,3 (26,0-47,0)
BMI (kg/ m^2)	26,1± 4,9 (16,5-38,0)	24,6± 3,8 (16,5-30,0)	29,0±6,0 (24,0-38,0)
Größe (cm)	170±10 (153-184)	170±10 (155-184)	160±10* (153-172)
Gewicht (kg)	73,8± 6,6 (48,0-114,5)	71,5±14,8 (48,0-100,0)	77,4 ± 22,4 (55,0-114,5)
RR syst. (mmHg)	119±14 (100-140)	120±14 (100-140)	122±14 (100-135)
RR dia. (mmHg)	78,8 ± 8,0 (80,0-95,0)	78,9±9,0 (60,0-95,0)	80,0 ± 6,1 (70,0-85,0)

Tabelle 2: Klinische Eigenschaften der männlichen AGS-Patienten am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.
*Die Gesamtkohorte beinhaltet zusätzlich zu den Patienten mit der SW- und SV-Form einen Patienten mit der LO-Form sowie einen mit 11ß-Hydroxylase-Mangel. Signifikante Unterschiede (p< 0,05) wurden grau und zusätzlich mit einem * markiert. AGS: Adrenogenitales Syndrom, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MIN: Minimalwert, MAX: Maximalwert, SW: Salt-Wasting (Salzverlustform des AGS), SV: Simple-Virilizing (einfach virilizierende AGS-Form), LO: Late-onset (nicht klassische AGS-Form), BMI: Körpermassenindex, RR syst.: systolischer Blutdruck. RR dia.: diastolischer Blutdruck.*

Darüber hinaus wurde bei jedem Patienten zum einen die Menge von eingenommenen Glukokortikoiden in Hydrocortison- Äquivalenzdosis (HC-ÄD) pro Tag und zum anderen die HC-ÄD/Tag pro Körperoberfläche bestimmt. Die Werte waren in beiden Gruppen annähernd gleich und zeigten keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 3).

3.1.2 Längsschnittstudie

Die Anzahl der Männer in der Längsschnittkohorte betrug 17. Elf von ihnen gehörten zu der SW-, sechs weitere zu der SV-Gruppe des AGS. Das durchschnittliche Alter der Patienten während Visite 1 betrug 29,6 ± 11,2 Jahre. Weder bezüglich des mittleren BMI-Wertes noch des systolischen Blutdrucks kam es zu signifikanten Änderungen zwischen Baseline (Visite 1) und Follow-up (Visite 3). Es konnte allerdings eine signifikante ($p<0,05$) Erniedrigung des diastolischen Blutdrucks sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der SW- Gruppe erfasst werden (siehe Tabelle 4).

Im Hinblick auf die von den Patienten eingenommene Menge an Glukokortikoiden in der HC-Äquivalenzdosis in mg/Tag, aber auch auf m² der Körperoberfläche bezogen ließ sich im Laufe der Studie keine signifikante Änderung feststellen (Tabelle 5). Auch bei der Analyse der Fludrocortisonmenge in mg/Tag, und bezogen auf m² Körperoberfläche

konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Visite 1 und Visite 3 beobachtet werden (Tabelle 5).

QUERSCHNITT MW+/-SD (MIN-MAX)	**GESAMT** n= 22	**SW** n= 14	**SV** n= 6
Gesamtmenge Fludrocortison/Tag (mg)	/	0,10±0,03 (0,06-2,00)	/
Gesamtmenge Fludro/Tag/m² KOF (mg)	/	0,06±0,01 (0,04/0,09)	/
Gesamtmenge Glukokortikoide/Tag (HC-Äquivalenzdosis)	33,5± 2,2 (0,00-55,0)	36,3±10,5 (22,5-55,0)	33,3±9,60 (20,0-47,5)
Gesamtmenge Glukokortikoide/Tag (HC-Äquivalenzdosis m² KOF)	18,3±6,7 (0,00-33,3)	19,9±6,0 (1,90-46,2)	18,2±4,40 (10,0-22,6)

Tabelle 3: Krankheitsbezogene Medikation bei männlichen AGS-Patienten am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung. *Die Gesamtkohorte beinhaltet zusätzlich zu den Patienten mit der SW- und SV-Form einen Patienten mit der LO-Form sowie einen mit 11ß-Hydroxylase-Mangel. Die Glukokortikoidtagesgesamtmenge wurde in Hydrocortisonäquivalenzdosis in Milligramm umgewandelt (1 mg Dexamethason= 14 mg Prednisolon= 70 mg Hydrocortison). AGS: Adrenogenitales Syndrom, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MIN: Minimalwert, MAX: Maximalwert, SW: Salt-Wasting (Salzverlustform des AGS), SV: Simple-Virilizing (einfach virilizierende AGS-Form), LO: Late-onset (nicht klassische AGS-Form), Fludro: Fludrocortison, KOF: Körperoberfläche, HC: Hydrocortison.*

LÄNGSSCHNITT MW+/-SD (MIN-MAX)		**GESAMT** n= 17	**SW** n= 11	**SV** n= 6
RR syst. (mmHg)	Visite 1	118± 2 (100-135)	117±12 (100-135)	122±14 (100-135)
	Visite 3	117±17 (90-145)	116±16 (100-144)	118±20 (90-145)
RR dia. (mmHg)	Visite 1	77,8±7,7 (60,0-90,0)	76,8±8,5 (60,0-90,0)	80,0±6,1 (70,0-85,0)
	Visite 3	73,0±10,0* (60,0-90,0)	72,0±10,3* (60,0-90,0)	75,0±10,0 (60,0-85,0)
BMI (kg/ m2)	Visite 1	26,2±5,5 (16,5-38,0)	24,2±4,2 (16,5-30,0)	29,8±6,00 (24,0-38,0)
	Visite 3	25,5±5,60 (19,0-38,5)	23,3±3,20 (19,0-28,0)	29,3±7,30 (24,0-38,5)

Tabelle 4: Blutdruck und BMI bei männlichen AGS-Patienten zum Beginn der Studie (Baseline) sowie nach zwei Jahren (Follow-up) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.

*Signifikante Unterschiede (p< 0,05) wurden grau und zusätzlich mit einem * markiert. AGS: Adrenogenitales Syndrom, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MIN: Minimalwert, MAX: Maximalwert, SW: Salt-Wasting (Salzverlustform des AGS), SV: Simple-Virilizing (einfach virilizierende AGS-Form), BMI: Körpermasseindex, RR syst.: systolischer Blutdruck, RR dia.: diastolischer Blutdruck.*

LÄNGSSCHNTT MW+/-SD (MIN-MAX)		**GESAMT** n= 17	**SW** n= 11	**SV** n= 6
Gesamtmenge Fludrocortison/Tag (mg)	Visite 1	0,11±0,03 (0,06-0,20)	0,11±0,03 (0,06-0,20)	0
	Visite 3	0,11±0,03 (0,08-0,20)	0,11±0,03 (0,08-0,20)	0
Gesamtmenge Fludro/Tag/m² KOF (mg)	Visite 1	0,06±0,01 (0,04-0,09)	0,06±0,01 (0,04-0,09)	0
	Visite 3	0,06±0,01 (0,05-0,09)	0,06±0,01 (0,05-0,09)	0
Gesamtmenge Glukokortikoide/Tag (HC-Äquivalenzdosis)	Visite 1	35,9±10,4 (20,0-55,0)	37,3±11,0 (22,5-55,0)	33,3±9,60 (20,0-47,5)
	Visite 3	33,9±11,8 (15,0-55,0)	36,7±12,7 (15,0-55,0)	29,2±9,0 (17,5-45,0)
Gesamtmenge Glukokortikoide/Tag (HC-Äquivalenzdosis m² KOF)	Visite 1	19,8±5,8 (10,0-33,3)	20,7±6,40 (13,2-33,3)	18,2±4,40 (10,0-22,6)
	Visite 3	18,6±6,90 (9,2-30,6)	18,3±5,90 (9,2-30,1)	13,9±4,00 (10,6-19,6)

Tabelle 5: Krankheitsbezogene Medikation bei männlichen AGS-Patienten am Anfang der Studie (Baseline) sowie nach zwei Jahren (Follow-up) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.
Die Glukokortikoidtagesgesamtmenge wurde in Hydrocortisonäquivalenzdosis in Milligramm umgewandelt (1 mg Dexamethason= 14 mg Prednisolon= 70 mg Hydrocortison). AGS: Adrenogenitales Syndrom, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MIN: Minimalwert, MAX: Maximalwert, SW: Salt-Wasting (Salzverlustform des AGS), SV: Simple-Virilizing (einfach virilizierende AGS-Form), Fludro: Fludrocortison, KOF: Körperoberfläche, HC: Hydrocortison.

3.1.3 Androstendion/Testosteron-Quotient

Unter der Berücksichtigung von dieser Aufteilung konnten elf Männer der Gruppe mit einem AD/T Quotienten <0,2 und fünf weitere der Gruppe mit AD/T-Quotienten >0,2 zugeordnet werden. Beide Gruppen unterschieden sich weder bezüglich des BMI-Wertes noch des arteriellen Blutdrucks voneinander signifikant (p<0,05) . Acht Patienten (72,7 %) mit AD/T-Quotienten <0,2 gehörten zu der SW-Gruppe, bei den Patienten mit AD/T-Quotient >0,2 waren es drei Patienten (60%).

Sowohl die Analyse der Gesamtmenge von Fludrocortison in mg/Tag als auch die von den Glukokortikoiden in HC-Äquivalenzdosis /Tag (beide auch pro m² der Körperoberfläche) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Interessanterweise konnte beobachtet werden, dass signifikant mehr (p<0,05)

Patienten aus der Gruppe mit einer ausreichenden Suppression der Nebennierenrinde (AD/T-Quotient <0,2) Dexamethason verordnet bekamen (Tabelle 6).

MW+/-SD (MIN-MAX) **Visite 1**	**AD/T-Quotient <0,2** n= 11	**AD/T-Quotient >0,2** n= 5
Gesamtmenge Fludrocortison/Tag (mg)	0,11±0,04 (0,06-0,20)	0,10±0,10 (0,10-0,10)
Gesamtmenge Glukokortikoide/Tag (HC-Äquivalenzdosis)	36,4±10,2 (22,5-50,0)	34,5±13,0 (20,0-55,0)
Gesamtmenge Glukokortikoide/Tag (HC-Äquivalenzdosis m² KOF)	20,7±5,7 (13,2-33,3)	18,0±6,70 (10,0-26,8)
% der Patienten mit Dexamethasontherapie	63,6%	0%*
Gesamtmenge Fludrocortison (µg/Tag/ m² KOF)	60,5±14,3 (37,3-88,5)	50,1±2,20 (40,5-52,6)

Tabelle 6: Krankheitsbezogene Medikation bei männlichen AGS-Patienten abhängig von dem AD/T-Quotienten am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.
*Signifikante Unterschiede (p< 0,05) wurden grau und zusätzlich mit einem * markiert. Die Glukokortikoidtagesgesamtmenge wurde zu Hydrocortisonäquivalenzdosis in Milligramm umgewandelt (1 mg Dexamethason= 14 mg Prednisolon= 70 mg Hydrocortison). AGS: Adrenogenitales Syndrom, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MIN: Minimalwert, MAX: Maximalwert, AD/T-Quotient: Androstendion/Testosteron-Quotient, Fludro: Fludrocortison, KOF: Körperoberfläche, HC: Hydrocortison.*

3.2 Nebennierenkrisen

In der SW-Gruppe der Querschnittsstudie berichteten zwei Patienten (14,3 %) von Nebennierenkrisen, die in der Vergangenheit (vor Studienbeginn) stattgefunden hatten. In der SV-Gruppe traten Nebennierenkrisen dagegen bis zum Zeitpunkt der ersten Visite bei keinem der Patienten auf.

Im Laufe der Studie sind insgesamt drei Nebennierenkrisen (20 % der Patienten) aufgetreten. Bezogen auf 100 Patienten pro Jahr ergaben sich somit zehn Krisen. Eine mehr detaillierte Analyse ergab folgende Befunde: In der SW-Gruppe der

Längsschnittpatienten betrug die Anzahl der Krisen bezogen auf 100 Patienten pro Jahr 10 und in der SV-Gruppe 8,3.

Bei der Gruppe mit einem AD/T-Quotienten <0,2 ist bei 11,1 % der Untersuchten im Verlauf der Studie eine Nebennierenkrise (NN-Krise) aufgetreten. Das entspricht 5,56 NN-Krisen pro 100 Patienten pro Jahr. In der Gruppe mit dem AD/T-Quotient >0,2 wiesen 40% der Männer eine Nebennierenkrise während der Dauer der Studie auf. Das sind entsprechend 20 NN-Krisen pro 100 Patienten pro Jahr.

3.3 TART

Mithilfe einer sonographischen Untersuchung wurde bei vier von insgesamt 15 untersuchten Patienten (26,7 %) das Vorhandensein von TART festgestellt. Diese konnten bei 44,4 % der untersuchten Männer aus der SW-Gruppe der Querschnittsstudie aufgedeckt werden, in der SV-Gruppe wurden dagegen keine TART gefunden. Der Durchmesser der TART lag zwischen 6 und 11 mm.
Zudem konnte festgestellt werden, dass es bei einem Patienten im Laufe der Studie zu einer Rückbildung von TART kam. Der Mann litt unter der SW-Form des AGS und der AD/T-Quotient betrug bei ihm < 0,2.
Zwischen Visite 1 und 3 fanden keine Neubildungen von TART statt.
Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der TART zwischen den Gruppen mit einem AD/T-Quotienten <0,2 oder > 0,2.

3.4 Spermiogramme

Bei einem großen Teil von insgesamt 9 untersuchten Patienten zeigten sich anhand der analysierten Parameter pathologische Ergebnisse. Bei einem Patienten der Querschnittskohorte aus der SV-Gruppe wurde als Folge einer Orchidektomie (Fehldiagnose von TART als beidseitigen Hodentumor) eine Azoospermie festgestellt. Die Spermatozoendichte war bei fünf Patienten (62,5 %) erniedrigt, die Vitalität bei sechs Patienten (75 %). Bei einem Erkrankten (12,5 %) lag die Anzahl der morphologisch unauffälligen Spermien unterhalb der Normgrenze, bei 50 % der Patienten war die Motilität nach 30 Minuten pathologisch. Insgesamt bei fünf Patienten konnte die Funktion der Samenblase sowie der Prostata beurteilt werden. Dabei zeigte ein Patient (20 %)

pathologische Werte. Bei der Auswertung von angefertigten Spermiogrammen konnten im Vergleich von SW- und SV- Gruppe, Visite1 und Visite 3, AD/T-Quotient kleiner und größer 0,2-Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 7 stellt die Spermiogrammbefunde der Längssschnittkohorte dar.

Im Rahmen der Längsschnittstudie konnten außerdem bei 16 von 17 Patienten Informationen zur Vaterschaft erfragt werden. Zwei von ihnen (12,5 %) waren biologische Väter.

3.5 Prostatagröße

Die im Ultraschall gemessene Prostatagröße der Querschnittspatienten wurde in der SW-Gruppe mit 13,8 ± 5,9 cm^3 , in der SV-Gruppe mit 12,2 ± 6,2 cm^3 angegeben.

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen Visite 1 und Visite 3 bezüglich der Prostatagröße feststellen. Diese betrug in der Gesamtkohorte der AGS-Patienten bei der ersten Visite 13,3 ± 5,6 cm^3 und bei der dritten Visite 12,7 ± 4,9 cm^3.

Die Patienten mit dem AD/T-Quotienten <0,2 wiesen im Mittel eine Prostatagröße von 12,6 ± 6,7 cm^3 auf, in der Gruppe mit dem AD/T-Quotienten >0,2 betrug diese 14,7 ± 3,1cm^3. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant.

3.6 Nebennieren-MRT

In der SW-Gruppe der Querschnittskohorte wurde bei 50 % von insgesamt 19 untersuchten Patienten ein pathologisches Bild von den Nebennieren im Sinne von Nebennierenhyperplasie und/ oder Adenomen festgestellt. In der SV-Gruppe zeigte bei 60 % der Untersuchten das MRT-Bild ein pathologisches Ergebnis.

Im Vergleich zu den Patienten mit einem AD/T-Quotient <0,2 wiesen signifikant ($p<0,05$) mehr Patienten (100%) mit dem AD/T- Quotienten >0,2 Hyperplasie und/oder Adenome der Nebennieren im MRT auf. Bei den Untersuchten aus der Gruppe, die einen AD/T-Quotient <0,2 aufwiesen, konnte bei 27,3% der Patienten ein pathologischer Befund festgestellt werden.

LÄNGSSCHNITT MW+/- SD (MIN-MAX)		**GESAMT** n= 7	**SW** n= 5	**SV** n= 2
Volumen in ml (Norm: ≥1,5)	Visite 1	2,76±2,35 (0,20-6,50) n= 7	3,26±2,65 (0,20-6,50) n= 5	1,50±0,71 (1,00-2,00) n= 2
	Visite 3	4,30±2,48 (1,00-6,40) n= 4	4,30±2,48 (1,00-6,40) n= 4	/
pH (Norm: >7,2)	Visite 1	7,97±0,24 (7,70-8,40) n= 7	8,02±0,25 (7,80-8,40) n= 5	7,85±0,21 (7,70-8,80) n= 2
	Visite 3	7,95±0,30 (7,50-8,10) n= 4	7,95±0,30 (7,50-8,10) n= 4	/
Spermatozoendichte in Mio./ml (Norm: >15)	Visite 1	25,6±21,2 (2,10-54,0) n= 6	29,4±21,4 (2,10-54,0) n= 5	6,56±0,00 n= 1
	Visite 3	35,2±27,7 (7,50-67,0) n= 4	35,2±27,7 (7,50-67,0) n= 4	/
Rundzellen total in Mio./ml (Norm: >5)	Visite 1	0,45±0,70 (0,00-1,80) n= 6	0,18±0,27 (0,00-0,60) n= 5	1,80±0,00 n= 1
	Visite 3	0,50±1,00 (0,00-2,00) n= 4	0,50±1,00 (0,00-2,00) n= 4	/
Eosin-Test: vital in % (Norm: >58)	Visite 1	56,2±6,30 (50,0-67,0) n= 6	56,2±6,30 (50,0-67,0) n= 5	67,0±0,00 n= 1
	Visite 3	54,5±9,70 (45,0-68,0) n= 4	54,5±9,70 (45,0-68,0) n= 4	/
POX-Test	Visite 1	5xnegativ,1xpositiv(16,7%)	4xnegativ,1xpositiv(20 %)	1xnegativ(100 %)
	Visite 3	4xnegativ(100%)	4xnegativ(100%)	/
MAR-Test	Visite 1	5xnegativ(100%)	4xnegativ(100%)	1xnegativ(100 %)
	Visite 3	4xnegativ(100%)	4xnegativ(100%)	/
Morphologie: normal in % (Norm: >4)	Visite 1	15,5±7,7 (2,0-26,0) n= 6	18,2±4,5 (15,0-26,0) n= 5	2,00 n= 1
	Visite 3	10,8±5,7 (3,0-16,0) n=4	10,8±5,74 (3,0-16,0) n=4	/
Motilität nach 30 min in % (Norm >40)	Visite 1	36,2±21,2 (12,0-71,0) n= 6	40,0±21,2 (12,0-71,0) n= 5	17,0 n= 1
	Visite 3	55,5±11,0 (41,0-64,0) n= 4	55,5±11,0 (41,0-64,0) n= 4	/
Fructose in µmol/Ejakulat (Norm: ≥13)	Visite 1	41,2±43,2 (7,10-89,8) n= 3	48,5±58,5 (7,10-89,8) n= 2	26,6 n= 1
	Visite 3	/	/	/
Zink in µmol/Ejakulat (Norm: ≥2,4)	Visite 1	6,47±6,00 (0,60-12,60) n= 3	6,60±8,49 (0,60-12,60) n= 2	6,20 n= 1
	Visite 3	/	/	/

Tabelle 7: Spermiogrammbefunde bei männlichen AGS-Patienten am Anfang der Studie (Baseline) sowie nach 2 Jahren (Follow-up) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.

AGS: Adrenogenitales Syndrom, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MIN: Minimalwert, MAX: Maximalwert, SW: Salt-Wasting (Salzverlustform des AGS), SV: Simple-Virilizing (einfach virilizierende AGS-Form,; BMI: Körpermassenindex. Der Normbereich für die Laborwerte wurde angegeben.

3.7 Hormonanalyse

3.7.1 Querschnittsstudie

Bei sieben Patienten (50 %) der SW-Gruppe und bei vier weiteren (80 %) der SV-Gruppe wurden erniedrigte DHEA-S-Werte (<550 ng/ml) festgestellt. Bei keinem Patienten waren sie erhöht (>4100ng/ml).

Eine unzureichende Therapie mit erhöhten Androstendion-Werten (>2,67ng/ml) wurde bei zwei Patienten (9,52%) festgestellt. Erhöhte Werte von ACTH (≥ 46pg/ml) lagen bei vier Untersuchten (33,33 %) der SW-Gruppe und bei zwei (40%) der SV-Gruppe vor. Bis auf einen Patienten aus der SW-Gruppe (7,7%) konnten keine erhöhten Östradiolwerte festgestellt werden (≥ 45 pg/ml).

Allerdings zeigten sich bei den Labormessungen in der SW-Gruppe im Vergleich zur SV-Gruppe signifikant ($p<0,05$) höhere Testosteron- und fTI-Werte (siehe Tabelle 8). Bezüglich der restlichen Hormone ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen (Tabelle 8).

3.7.2 Längsschnittstudie

Erniedrigte (<550ng/ml) DHEA-S-Werte wurden während der ersten Visite bei zehn Patienten (62,5 %) gemessen, und bei elf Patienten (68,75 %) zwei Jahre später ebenso. Die Androstendionwerte waren sowohl während der ersten als auch der zweiten Visite bei einem Patienten (5,9%) erhöht (>2,67 ng/ml).

Der 17OHP betrug während der ersten Visite 14,9± 18,8 (0,8-50,0) ng/ml und während der dritten Visite 25,2 ± 58,8 (0,8-218,0) ng/ml.

Während der ersten Visite wurden bei keinem der untersuchten Männer und bei Follow-up dagegen bei einem Patienten (10%) erhöhte Östradiolwerte (≥ 45 pg/ml) beobachtet. Erhöhte (≥ 46pg/ml) ACTH-Werte wurden sowohl während der ersten als auch der dritten Visite bei fünf Patienten gemessen.

Der errechnete AD/T-Quotient >0,2 zeigte sich während der ersten Visite bei fünf Patienten (31,25 %) und nach zwei Jahren bei sechs Patienten (37,5 %).

Zwischen Visite 1 und Visite 3 gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der folgenden Parameter: DHEA-S, 17OHP, Androstendion, ACTH, Östradiol, Testosteron, fTI und SHBG.

QUERSCHNITT MW+/-SD (MIN-MAX)	**GESAMT** n= 21	**SW** n= 14	**SV** n= 5
Testosteron (ng/ml) (Norm: 2,5-9)	5,03± 2,34 (1,70-9,60)	6,02±2,17 (2,50-9,60)	2,64±1,11* (1,70-3,90)
fTI (Norm: 40-90)	45,8±18,8 (15,4-100,7)	51,3±19,7 (19,8-100,7)	32,4±12,4* (15,4-47,1)
ACTH (pg/ml) (Norm: <46)	167±340 (5-1250)	225±410 (5-1250)	90±166 (5-386)
17OHP (ng/ml) (Norm: 0,2-1,3)	67,3±252,3 (0,8-1166)	95,6±309 (0,8-1166)	13,9±20,9 (9,0-36,0)
DHEA-S (ng/ml) (Norm: 550-4100)	640±747 (90-3395)	674±819 (90-3395)	360±205 (125-661)
Androstendion (ng/ml) (Norm: 0,29-2,67)	1,93±3,30 (0,20-13,0)	2,39±3,97 (0,20-13,0)	0,97±1,00 (0,20-2,60)
SHBG (nmol/l) (Norm: 12,9-61,7)	39,4±18,1 (14,3-77,1)	43,6±19,9 (14,6-77,1)	29,0±12,1 (14,3-43,8)
Östradiol (pg/ml) (Norm: <45)	27,9±15,2 (13,6-83,5)	32,3±16,9 (16,7-83,5)	21,1±8,2 (15,6-33,9)

Tabelle 8: Hormonparameter bei männlichen AGS-Patienten am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.
*Signifikante Unterschiede (p< 0,05) wurden grau und zusätzlich mit einem * markiert. Die Gesamtkohorte beinhaltet zusätzlich zu den Patienten mit der SW- und SV- Form einen Patienten mit der LO-Form sowie einen mit 11ß –Hydroxylase-Mangel. Die Normwerte entsprechen, aufgrund von mangelnden Daten, denen für gesunde Männer. AGS: Adrenogenitales Syndrom, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MIN: Minimalwert, MAX: Maximalwert, SW: Salt-Wasting (Salzverlustform des AGS), SV: Simple-Virilizing (einfach virilizierende AGS-Form).*

3.7.3 AD/T-Quotient

Die DHEA-S-Konzentration war in der Kohorte mit AD/T-Quotienten <0,2 bei acht Untersuchten (72,73 %) und in der anderen Gruppe bei zwei Patienten (40 %) erniedrigt (<550 ng/ml).

Die Androstendion-Werte zeigten sich bei keinem der Patienten mit einer Suppression der Nebenniere (AD/T-Qutient <0,2) als erhöht (> 2,67 ng/ml), in der Vergleichsgruppe dagegen war das bei zwei Patienten (40 %) der Fall. Erhöhte (≥ 46pg/ml) ACTH-Werte wurden in der Gruppe mit dem AD/T-Qutienten <0,2 bei 2 Patienten (20 %) und in der

Gruppe mit dem AD/T-Quotienten >0,2 bei drei Patienten (60 %) festgestellt. Bei keinem der Patienten aus beiden Gruppen ließen sich erhöhte Östradiolwerte (≥ 45 pg/ml) bestimmen.

Die Gruppe mit dem AD/T-Quotienten <0,2 wies signifikant ($p<0,05$) niedrigere Werte von 17OHP und von Androstendion auf (Tabelle 9).

	AD/T-Quotient <0,2 n= 11	AD/T-Quotient >0,2 n= 5
17OHP (ng/ml) (Norm: 0,2-1,3)	5,77±10,4 (0,79-36,2)	35,0±18,02* (14,37-50,0)
Androstendion (ng/ml) (Norm: 0,29-2,67)	0,63±0,44 (0,20-1,70)	3,59±3,65* (1,26-10,0)
Testosteron (ng/ml) (Norm: 2,5-9)	5,87±2,57 (1,70-9,60)	3,16±1,49 (1,90-5,10)
SHBG (nmol/l) (Norm: 12,9-61,7)	40,9±18,5 (14,3-70,3)	40,1±24,6 (14,6-77,1)
fT3 (ng/dl) (Norm: 0,3-0,63)	0,49±0,07 (0,40-0,62)	1,10±1,49 (0,38-3,76)
DHEA-S (ng/ml) (Norm: 550-4100)	410±232 (125-791)	1082±1321 (90-3395)
Östradiol (pg/ml) (Norm: <45)	25,8±7,9 (15,6-41,1)	28,0±8,8 (18,4-39,2)

Tabelle 9: Hormonparameter bei männlichen AGS-Patienten abhängig von dem AD/T-Quotienten am Anfang der Studie (Baseline).
*Signifikante Unterschiede ($p< 0,05$) wurden grau und zusätzlich mit einem * markiert. Die Normwerte entsprechen, aufgrund von mangelnden Daten, denen für gesunde Männer. AGS: Adrenogenitales Syndrom, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MIN: Minimalwert, MAX: Maximalwert, AD/T-Quotient: Androstendion/Testosteron-Quotient.*

3.8 Gonadotrope Achse

3.8.1 Querschnittsstudie

Die Testosteronwerte waren bei drei (15 %) der Patienten (alle aus der SV-Gruppe) erniedrigt (<2,5ng/ml) und bei einem Patienten aus der SW- Gruppe erhöht (>9 ng/ml).

Die Blutproben von vier Untersuchten (80 %) der SV-Gruppe und drei weiteren (23 %) der SW- Gruppe hatten den fTI unterhalb der Normgrenze. Bei einem Patienten (7,7 %) aus der SW-Gruppe zeigte der fTI einen erhöhten Wert.

Der basale LH-Wert lag bei allen Patienten der Querschnittskohorte im Normbereich (1,5-9,3 IU/l). Das basale FSH war bei einem Patienten aus der SV-Gruppe erhöht (>18,1 IU/l) und bei einem aus der SW- Gruppe erniedrigt (<1,4 IU/l).

Die Auswertung des GnRH-Stimulationstests der Querschnittskohorte ist in den Tabellen 10 (LH-Anstieg) und 11 (FSH-Anstieg) dargestellt.

LH30	**Ausreichend**	**nicht ausreichend**
SW	80%	20%
SV	100%	0%

Tabelle 10. LH-Anstieg (LH30) 30 Minuten nach GnRH-Stimulation bei männlichen AGS-Patienten.
100 µg GnRH wurde als intravenöser Bolus verabreicht. Ein mindestens dreifacher Anstieg von LH0 (basal) auf LH30 galt als ausreichend [52]. LH: Luteinisierendes Hormon, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, AGS: Adrenogenitales Syndrom, SW: Salt-Wasting (Salzverlustform des AGS), SV: Simple-Virilizing (einfach virilizierende AGS-Form).

FSH30	**aureichend**	**nicht ausreichend**
SW	90%	10%
SV	100%	0%

Tabelle 11. FSH-Anstieg (FSH30) 30 Minuten nach GnRH-Stimulation bei männlichen AGS-Patienten.
100 µg GnRH wurde als intravenöser Bolus verabreicht. Ein Anstieg von FSH0 (basal) auf FSH30 um mindestens 50 % oder Δ max FSH (FSH30-FSH0) größer 3 IU/l galt als ausreichend [52]. FSH: Follikel stimulierendes Hormon, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, AGS: Andrenogenitales Syndrom, SW: Salt-Wasting (Salzverlustform des AGS), SV: Simple-Virilizing (einfach virilizierende AGS-Form).

3.8.2 Längsschnittstudie und AD/T-Quotient

Testosteron war sowohl während der ersten als auch der dritten Visite bei drei Patienten (18,8 %) erniedrigt. Erhöhte Testosteronwerte konnten zum Zeitpunkt der Visite 1 bei einem Untersuchten (6,25 %) und zwei Jahre später bei zwei Patienten (12,5 %)

beobachtet werden. Erniedrigte fTI-Werte zeigten sich in der ersten Visite bei fünf Patienten (31,3 %) und bei der dritten Visite bei neun weiteren Männern (56,3%).

Der LH basal-Wert lag während der Visite 1 bei allen Untersuchten im Normbereich (1,5-9,3 IU/l), bei Visite 3 war er bei zwei Patienten (28,6 %) erniedrigt. Eine Darstellung der im Rahmen von GnRH-Stimulationstest gemessenen LH-Werte kann der Abbildung 4 entnommen werden. Der basale FSH war bei einem Patienten (7,1 %) bei Visite 1 erhöht, und lag zwei Jahre später bei allen Untersuchten im Normbereich. In der Abbildung 5 wurden die FSH-Werte vor und nach der GnRH-Stimulation dargestellt.

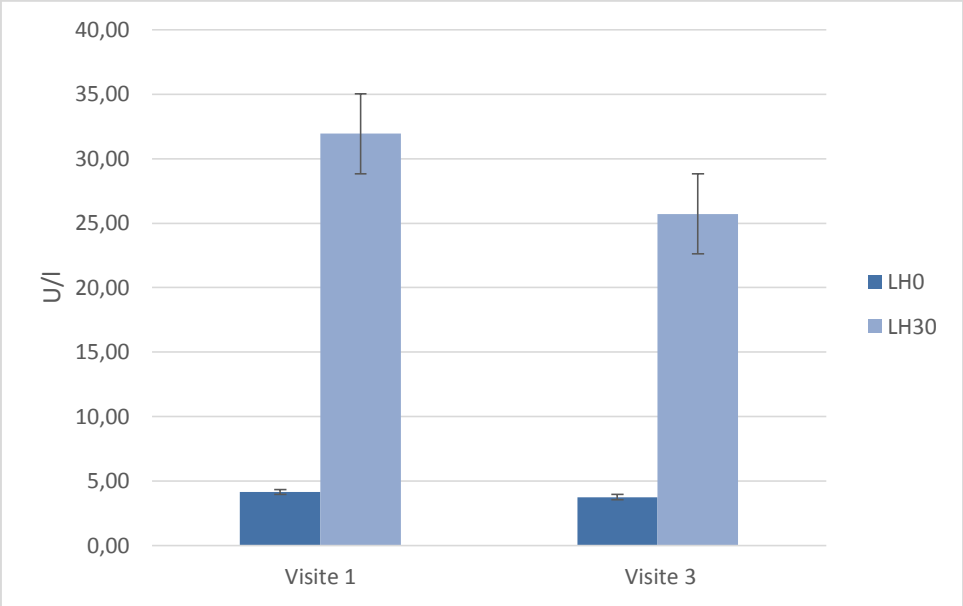

Abb. 4: Im Rahmen von GnRH-Stimulationstest bei männlichen AGS-Patienten gemessene LH-Werte mit Standardfehler am Anfang der Studie (Baseline) sowie nach zwei Jahren (Follow-up). *Nach Abnahme der basalen Werte (LH0) wurde 100 µg GnRH als intravenöser Bolus verabreicht. 30 Minuten später erfolgte die Abnahme der stimuliereten Werte (LH30). LH: Luteinisierendes Hormon. GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, AGS: Adrenogenitales Syndrom.*

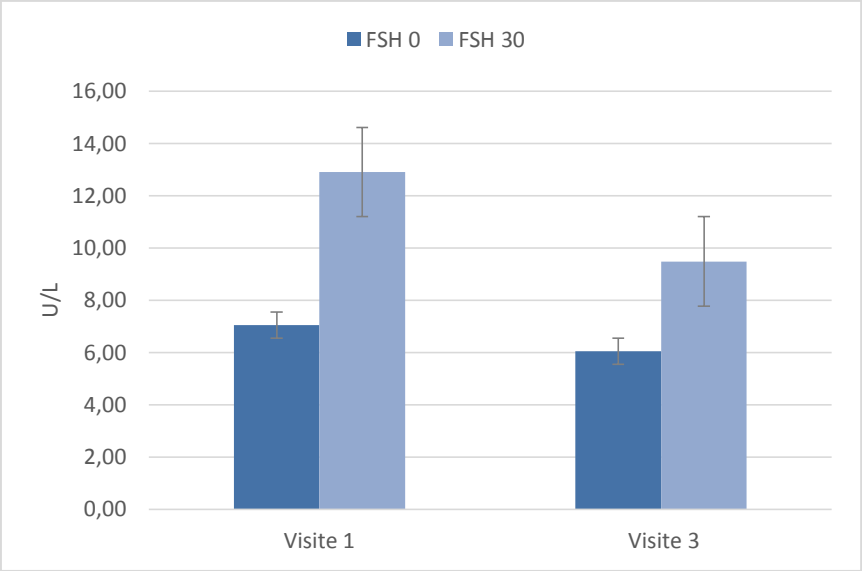

Abb. 5: Im Rahmen vom GnRH-Stimulationstest bei männlichen AGS-Patienten gemessene FSH-Werte mit Standardfehler am Anfang der Studie (Baseline) sowie nach zwei Jahren (Follow-up).
Nach Abnahme der basalen Werte (FSH0) wurde 100 µg GnRH als intravenöser Bolus verabreicht. 30 Minuten später erfolgte die Abnahme der stimuliereten Werte (FSH30). FSH: Follikel stimulierendes Hormon, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, AGS: Adrenogenitales Syndrom.

Im Rahmen des durchgeführten GnRH-Stimulationstests zeigte der LH-Wert während der Visite 1 bei allen, außer einem Patienten (7,1 %) und zwei Jahre später bei allen, außer zwei Patienten (28,6 %) einen ausreichenden Anstieg. Der FSH-Wert stieg bei zwei Patienten (14,3 %) bei der Visite 1 nach der Stimulation nicht ausreichend an, zwei Jahre später war das auch bei zwei Untersuchten (33,3%) der Fall.

Es konnte festgestellt werden, dass der im Rahmen von GnRH-Stimulationstestes gemessene LH-Wert in der Gruppe mit AD/T-Quotienten <0,2 signifikant ($p<0,05$) stärker anstieg. Bei dem FSH-Anstieg konnten dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet werden (Tabelle 12).

MW+/-SD (MIN-MAX) **Visite 1**	**AD/T-Quotient <0,2** n= 10	**AD/T-Quotient >0,2** n= 4
LH0 (IU/l)	4,35±2,41 (1,70-8,90)	3,63±1,90 (1,50-5,60)
LH30 (IU/l)	35,9±12,0 (24,3-61,3)	22,1±6,6* (13,5-29,4)
Delta LH (IU/l)	31,5±10,1 (20,1-53,6)	18,5±8,1* (7,90-26,8)
FSH0 (IU/l)	8,08±7,89 (2,30-28,9)	4,50±1,26 (2,90-5,60)
FSH30(IU/l)	15,2±12,5 (4,40-46,0)	7,25±2,37 (4,60-9,80)
Delta FSH (IU/l)	7,10±5,07 (2,10-17,1)	2,75±1,91 (0,60-4,50)

Tabelle 12: Laborbefunde des GnRH-Stimulationstests bei männlichen AGS-Patienten abhängig von dem AD/T-Quotienten am Anfang der Studie (Baseline).
*Nach Abnahme der basalen Werte (LH0/FSH0) wurde 100 µg GnRH als intravenöser Bolus verabreicht. 30 Minuten später erfolgte die Abnahme der stimuliereten Werte (LH30/FSH30). Signifikante Unterschiede (p< 0,05) wurden grau und zusätzlich mit einem * markiert. LH: Luteinisierendes Hormon, FSH: Follikel stimulierendes Hormon, Gonadotropin-Releasing-Hormon, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MIN: Minimalwert, MAX: Maximalwert, AD/T-Quotient: Androstendion/Testosteron-Quotient, AGS: Adrenogenitales Syndrom.*

3.9 Restliche Laborparameter

3.9.1 Querschnittsstudie

Bei folgenden Parametern konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen festgestellt werden: Elektrolyte, Renin, Schilddrüsenhormone, Hämoglobin-, HbA1c-, Knochen- und Leberwerten.

Die metabolischen Parameter wie Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride sowie HbA1c lagen im Gesamtdurchschnitt im Normbereich. Interessanterweise waren die Triglyceride sowie LDL-Cholesterin in der SV-Gruppe signifikant ($p<0,05$) höher als bei der SW-Gruppe. Die Tabelle 13 stellt einen Überblick über einen Teil der Laborparameter dar.

QUERSCHNITT MW+/-SD (MIN-MAX)	**GESAMT** n= 21	**SW** n= 14	**SV** n= 5
Cholesterin (mg/dl) (Norm: <200)	171±38 (114-237) n=17	157±34 (114-222)	193±29 (158-237)
HDL (mg/dl) (Norm: >35)	55,2±11,5 (36-80)	53,5±11,9 (36,0-77,0)	53,4±3,70 (47,0-56,0)
LDL (mg/dl) (Norm: <160)	110± 30 (57-161)	97,4±25,2 (57,0-147)	128,4±25,7* (94,0-161)
Triglyceride (mg/dl) (Norm: <180)	102± 52 (24-219)	79,4±34,0 (44,0-172)	150,6±63,2* (57,0-219)
HbA1c (%) (Norm: 4,3-6,1)	5,04± 0,41 (4,30-5,60) n=8	5,12±0,29 (4,80-5,60) n=5	4,90±0,60 (4,30-5,50) n=3
Kalium (nmol/l) (Norm: 3,4-5,2)	3,74±0,38 (3.20-4.70)	3,79±0,44 (3,20-4,70)	3,66±0,16 (3,30-4,00)
Natrium (nmol/l) (Norm: 134-145)	141±2 (136-144)	140±2 (136-143)	141± 2 (140-144)
Kreatinin (mg/dl) (Norm: <1,2)	0,84±0,11 (0,62-1,06)	0,83±0,13 (0,62-1,06)	0,86±0,06 (0,79-0,94)

Tabelle 13: Laborwerte bei männlichen AGS-Patienten am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.
*Signifikante Unterschiede (p< 0,05) wurden grau und zusätzlich mit einem * markiert. Die Gesamtkohorte beinhaltet zusätzlich zu den Patienten mit der SW- und SV- Form einen Patienten mit der LO-Form sowie einen mit 11ß-Hydroxylase-Mangel. Die Normwerte entsprechen, aufgrund von mangelnden Daten, denen für gesunde Männer. AGS: Adrenogenitales Syndrom, MW:Mittelwert, SD: Standardabweichung, MIN: Minimalwert, MAX: Maximalwert, SW: Salt-Wasting (Salzverlustform des AGS), SV: Simple-Virilizing (einfach virilizierende AGS-Form).*

3.9.2 Längsschnittstudie und AD/T-Quotient

Während der untersuchten Zeit wurde ein signifikanter (p<0,05) Anstieg der Kaliumwerte in der SV-Gruppe gemessen. Die restlichen Elektrolyte blieben unverändert. Der Parathormonwert wurde in der Gesamtgruppe signifikant (p<0,05) kleiner. Die gemessenen Hormone: ACTH, 17OHP, DHEA-S, Androstendion, Testosteron, fTI, Östradiol, TSH, fT3, fT4, 25(OH)D3 sowie die Parameter der metabolischen Lage wie Blutfette, Hämoglobin, HbA1c blieben während der Dauer der Studie unverändert. In der SV- Gruppe ergab sich ein signifikanter (p<0,05) Anstieg von ALT. Außerdem wurde zwischen Visite 1 und Visite 3 eine signifikante (p<0,05) Erhöhung von GGT in der Gesamtkohorte und der SW- Gruppe festgestellt.

Zwischen der Gruppe mit dem AD/T-Quotient > und < 0,2 ließen sich für Elektrolyte, Knochenwerte, Blutfette, Hämoglobin, HbA1c, Leberwerte keine signifikanten Unterschiede beobachten.

3.10 Fragebögen

3.10.1 Hospital Anxiety and Depression Scale

Bei dem *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-Fragebogen* zeigten in der Querschnittsstudie zwei Patienten (12,5 %) eine leicht und drei weitere (18,27 %) eine stark erhöhte Angstsymptomatik. Außerdem konnte bei einem Mann (6,25 %) eine leichte und bei vier (25 %) weiteren eine starke Depressionsymptomatik festgestellt werden.

Vergleicht man die z- scores der SW- und SV-Gruppe miteinander, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied (Abb.6). Der z- score für die gesamte Kohorte betrug 1,06 ± 1,99, was auf eine im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe höhere Angst- und Depressionssymptomatik der AGS-Patienten hinweist

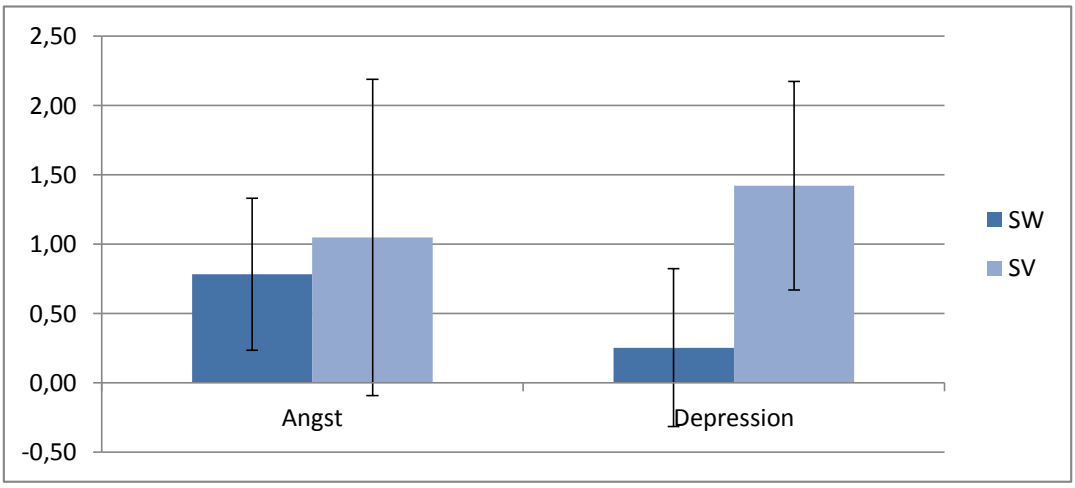

Abb. 6: : *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* -z- scores mit Standardfehler bei männlichen AGS-Patienten der Querschnittkohorte am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.
AGS: Adrenogenitales Syndrom, SW: Salt-Wasting (Salzverlustform des AGS), SV:Simple-Virilizing (einfach virilizierende AGS-Form). Höhere z- scores gehen mit stärkeren Angst- und Depressionszuständen einher. Der z- score der Kontrollgruppe entspricht dem Wert z = 0.

Bei Visite 3 wurde bei zwei (13,33 %) Patienten eine leichte und bei zwei (13,33%) weiteren eine deutliche Angstsymptomatik festgestellt. Es waren ausschließlich Patienten aus der SV-Gruppe betroffen. Bei Visite 3 trat eine leichte Depressionssymptomatik in drei Fällen (20 %) auf, eine starke dagegen bei zwei weiteren Patienten (13,33 %).

Während der Studiendauer wurden keine signifikanten Unterschiede, weder bezüglich der Depression- noch der Angstsymptomatik festgestellt (Abb. 7). Es konnte allerdings eine Tendenz zu besseren Werten der mittleren z- scores in beiden Bereichen beobachtet werden: Angst (z- score1 = 0,85 ± 1,94, z- score3 = 0,55 ± 1,35), Depression (z- score1: 0,64 ± 1,86, z- score 3: 0,53 ± 1,55).

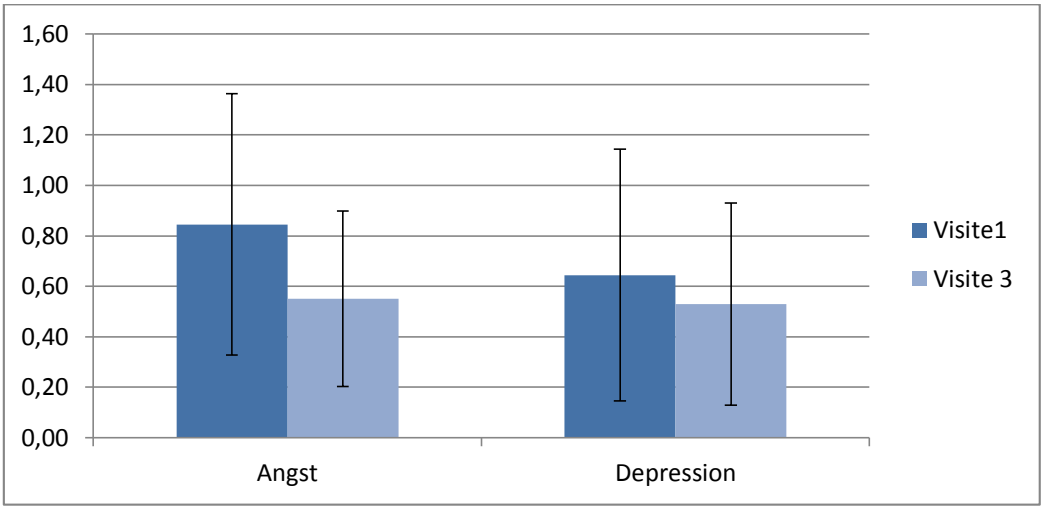

Abb. 7: *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* -z- scores mit Standardfehler bei männlichen AGS-Patienten der Längsschnittkohorte am Anfang der Studie (Baseline) sowie nach zwei Jahren (Follow-up).
AGS: Adrenogenitales Syndrom. Höhere z- scores gehen mit stärkeren Angst- und Depressionszuständen einher. Der z- score der Kontrollgruppe entspricht dem Wert z = 0.

Beim Vergleich der z- scores der Gruppe mit dem AD/T-Quotienten größer und kleiner 0,2 konnten ebenfalls keine signifikanten Differenzen beobachtet werden.

3.10.2 Gießener Beschwerdebogen

Das mit dem *Gießener Beschwerdebogen (GBB 24)* beurteilte subjektive Wohlbefinden der Querschnittskohorte zeigte in allen Bereichen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erhöhte z- scores, die mit stärkeren Beschwerden einhergehen. Zwischen der SW- und SV- Gruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied. Die schlechtesten z-scores- Ergebnisse bei der Gesamtkohorte konnten im Bereich der Erschöpfung (1,47 ± 1,45), die besten bei Magenbeschwerden (0,81 ± 1,73) erfasst werden. In der Abbildung 8 wurde der Vergleich zwischen beiden Subgruppen dargestellt.

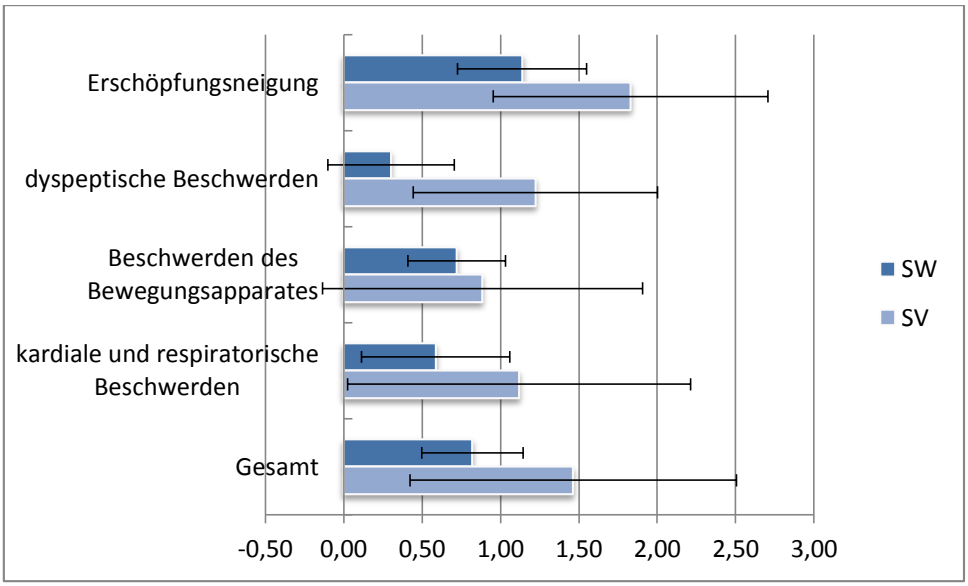

Abb. 8: *Gießener Beschwerdebogen (*GBB 24) -z- scores mit Standardfehler bei männlichen AGS-Patienten der Querschnittkohorte am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.
AGS: Adrenogenitales Syndrom, SW: Salt-Wasting (Salzverlustform des AGS), SV: Simple-Virilizing (einfach virilizierende AGS-Form). Höhere z- scores gehen mit stärkeren Beschwerden einher. Der z- score der Kontrollgruppe entspricht dem Wert z = 0.

Auch während der Dauer der Studie über zwei Jahre wurden keine signifikanten Unterschiede deutlich (Abb. 9). Insgesamt zeigte sich aber eine Verschlechterungstendenz in allen Bereichen, außer bei Herzbeschwerden.

Bei der Auswertung der Ergebnisse des GBB 24-Fragebögens unter der Berücksichtigung der Aufteilung in die Gruppen mit der ausreichenden und

ungenügenden Suppression der Nebenniere (AD/T-Quotient > 0,2), wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

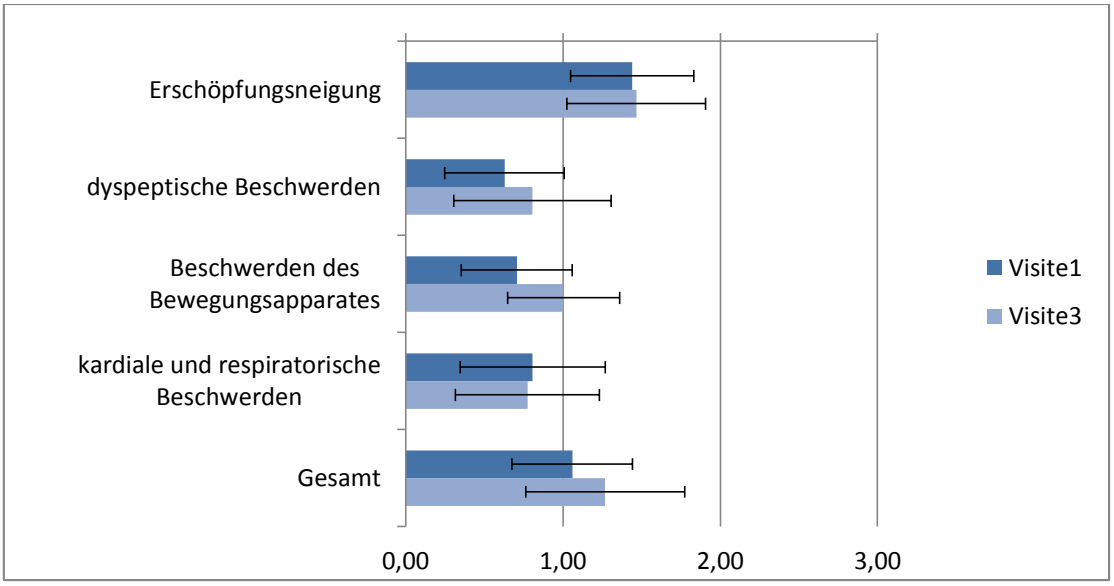

Abb. 9: *Gießener Beschwerdebogen (*GBB 24) -z- scores mit Standardfehler bei männlichen AGS-Patienten der Längsschnittkohorte am Anfang der Studie (Baseline) sowie nach zwei Jahren (Follow-up).
AGS: Adrenogenitales Syndrom, Höhere z- scores gehen mit stärkeren Beschwerden einher. Der z- score der Kontrollgruppe entspricht dem Wert z = 0.

3.10.3 SF 36

Die mit *dem SF 36* gemessene Lebensqualität zeigte ebenso ein im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe schlechteres subjektives Wohlbefinden der AGS-Patienten. Je niedriger die z- scores, desto schlechter war der Zustand des Patienten. Bei der gesamten Querschnittskohorte konnte man bis auf körperliche Schmerzen (mittlerer z-score von 0,08 ± 1,2) in allen Dimensionen negative z- scores feststellen. In der SW-Gruppe zeigten die Bereiche körperliche Rollenfunktion (0,27 ± 0,44) und körperliche Schmerzen (0,36 ± 0,99) positive mittlere z- scores, in der SV- Gruppe waren alle mittlere z- scores negativ. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Abb. 10).

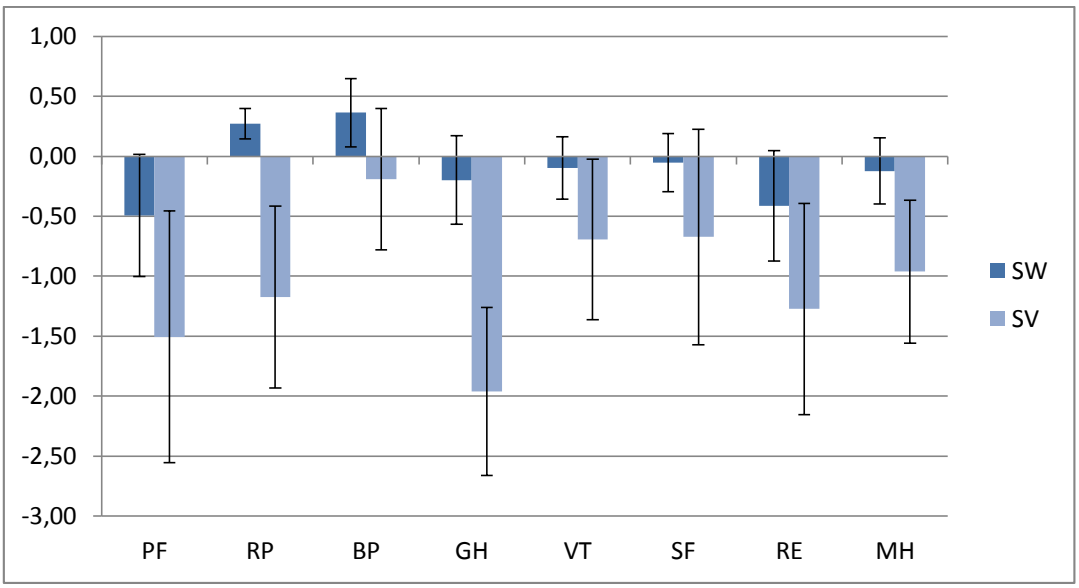

Abb. 10: *SF 36* -z- scores mit Standardfehler bei männlichen AGS-Patienten der Querschnittkohorte am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.
AGS: Adrenogenitales Syndrom, SW: Salt-Wasting (Salzverlustform des AGS), SV: Simple-Virilizing (einfach virilizierende AGS-Form), körperliche Funktionsfähigkeit (PF), körperliche Rollenfunktion (RP), körperliche Schmerzen (BP), allgemeiner Gesundheitszustand (GH), Vitalität (VT), soziale Funktionsfähigkeit (SF), emotionale Rollenfunktion (RE), psychisches Wohlbefinden (MH). Höhere z-scores gehen mit höheren Lebensqualität einher. Der z- score der Kontrollgruppe entspricht dem Wert z = 0.

Während der Studiendauer wurden zwischen Visite 1 und Visite 3 keine signifikanten Unterschiede beobachtet (Abb. 11). In dem Längsschnittvergleich lagen die z- scores der Gesamtkohorte im Bereich der Körperschmerzen leicht über dem z-s core, also über dem Durchschnitt einer Kontrollgruppe gesunder Männer (Visite 1: 0,08 ± 1,20 und Visite 3: 0,26 ± 1,07). In allen restlichen Bereichen waren die z- scores sowohl bei der Visite 1 als auch nach zwei Jahren negativ, also schlechter als bei dem Vergleichskollektiv.

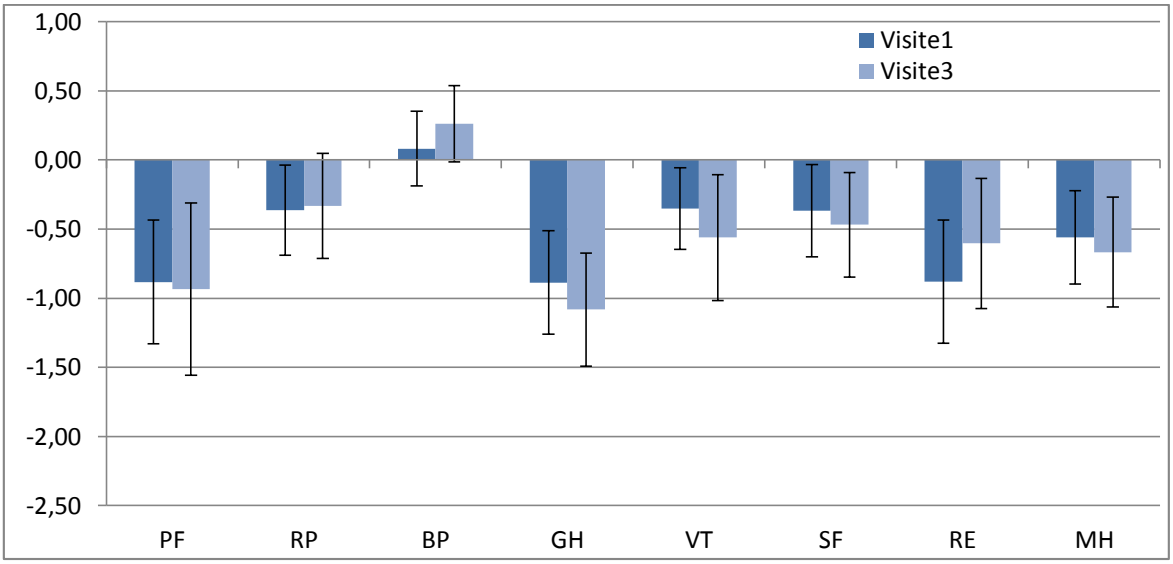

Abb. 11: *SF 36* -z- scores mit Standardfehler bei männlichen AGS-Patienten der Längsschnittkohorte am Anfang der Studie (Baseline) sowie nach zwei Jahren (Follow-up).
AGS: Adrenogenitales Syndrom, körperliche Funktionsfähigkeit (PF), körperliche Rollenfunktion (RP), körperliche Schmerzen (BP), allgemeiner Gesundheitszustand (GH), Vitalität (VT), soziale Funktionsfähigkeit (SF), emotionale Rollenfunktion (RE), psychisches Wohlbefinden (MH). Höhere z-scores gehen mit höherer Lebensqualität einher. Der z -score der Kontrollgruppe entspricht dem Wert z = 0.

Auch beim Vergleich der Kohorten mit AD/T-Quotienten >0,2 und <0,2 wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet.

3.10.4 Brief-Sexual-Function Inventory

Die Analyse der z- scores des *Brief-Sexual-Function Inventory (BSFI)* zeigte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ein schlechteres sexuelles Wohlbefinden der Patienten. Die Mittelwerte der z- scores waren in beiden Gruppen der Querschnittskohorte in allen Bereichen negativ. Vor allem Erektion (-0,73 ± 1,20) und Ejakulation (-0,72 ± 2,74) machten in der Gesamtkohorte herabgesetzte mittlere z- scores deutlich. Am wenigsten betroffen war die Problemerfassung (-0,21 ± 0,79). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den SW- und SV-Gruppen (Abb. 12).

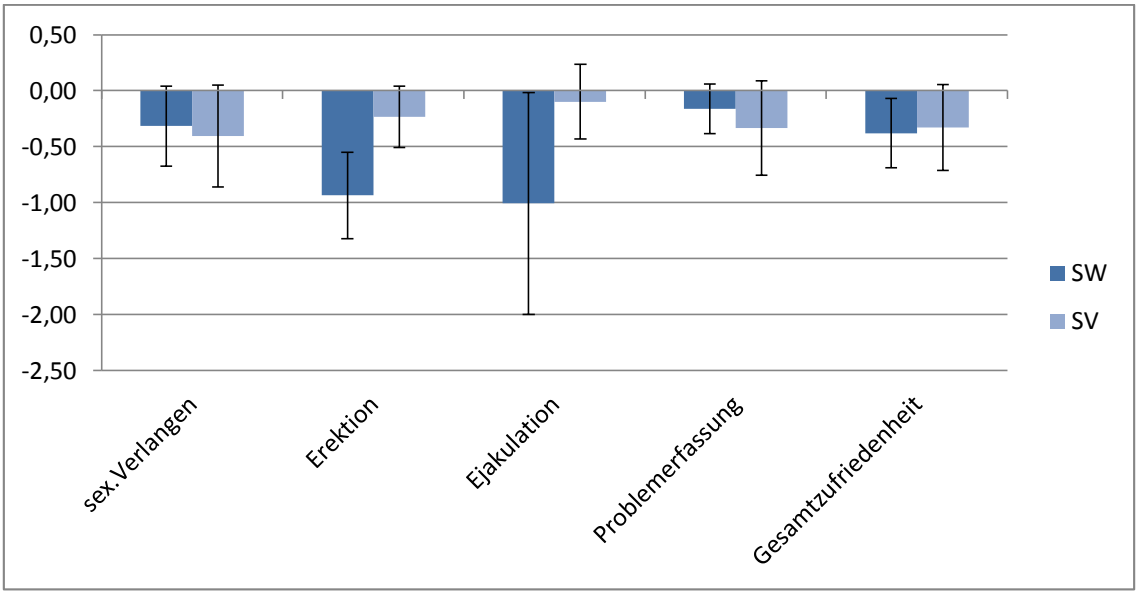

Abb. 12: *Brief-Sexual-Function Inventory (BSFI)* -z- scores mit Standardfehler bei männlichen AGS-Patienten der Querschnittkohorte am Anfang der Studie (Baseline) unter Berücksichtigung der Einteilung in die SW- und SV-Form der Erkrankung.
AGS: Adrenogenitales Syndrom, SW: Salt-Wasting (Salzverlustform des AGS), SV: Simple-Virilizing (einfach virilizierende AGS-Form). Höhere z- scores gehen mit höherem sexuellen Wohlbefinden einher. Der z- score der Kontrollgruppe entspricht dem Wert z = 0.

Im Verlauf der Studie wurde bei der Längsschnittauswertung nach zwei Jahren eine leichte Verbesserungstendenz in allen Bereichen gesehen; der Unterschied war aber nicht signifikant (Abb.13). Die niedrigsten mittleren z- scores wurden bei der Visite 3 für Ejakulation (-0,76 ± 2,87) und Erektion (-0,66 ± 1,05) berechnet. Der z- score der Visite 3 für die Problemerfassung lag genau bei 0 ± 1,19, also entsprechend dem Niveau der Kontrollgruppe. Der Score für die Gesamtzufriedenheit war mit 0,10 ± 1,06 positiv. In diesen beiden Bereichen konnte auch die größte Differenz zwischen den beiden Visiten gemessen werden.
Der z- score für das sexuelle Verlangen lag bei der Visite 1 bei -0,38 ± 1,19 und beim Follow-up bei -0,35 ± 1,32 (Abb.13).

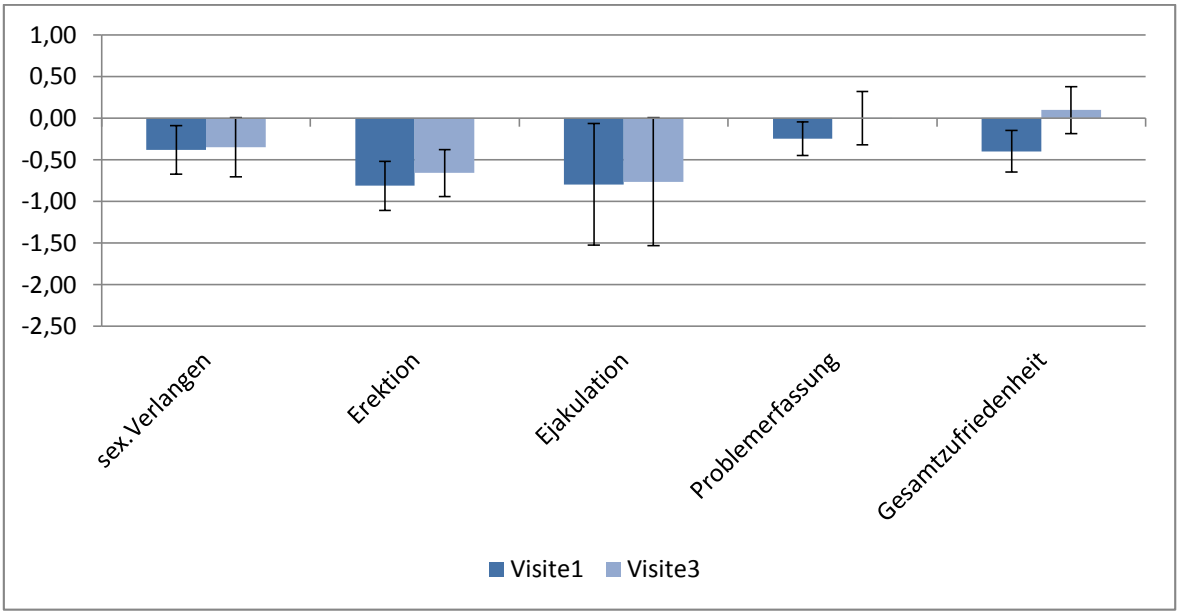

Abb. 13: *Brief-Sexual-Function Inventory (BSFI)* -z- scores der Längsschnittkohorte mit Standardfehler bei männlichen AGS-Patienten am Anfang der Studie (Baseline) sowie nach zwei Jahren (Follow-up).
AGS: Adrenogenitales Syndrom, SW: Salt-Wasting (Salzverlustform des AGS), SV: Simple-Virilizing (einfach virilizierende AGS-Form). Höhere z- scores gehen mit höherem sexuellen Wohlbefinden einher. Der z- score der Kontrollgruppe entspricht dem Wert z = 0.

Für die Längsschnittkohorte wurde eine negative Korrelation zwischen Androstendion und dem sexuellen Verlangen festgestellt. Die höheren Androstendionwerte gingen mit signifikanter ($p<0,05$) Erniedrigung der z- scores des sexuellen Verlangens einher (siehe Abb. 14).

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der z- scores im BSFI beim Vergleich zwischen der Gruppe mit dem AD/T-Quotienten größer und kleiner 0,2 feststellen.

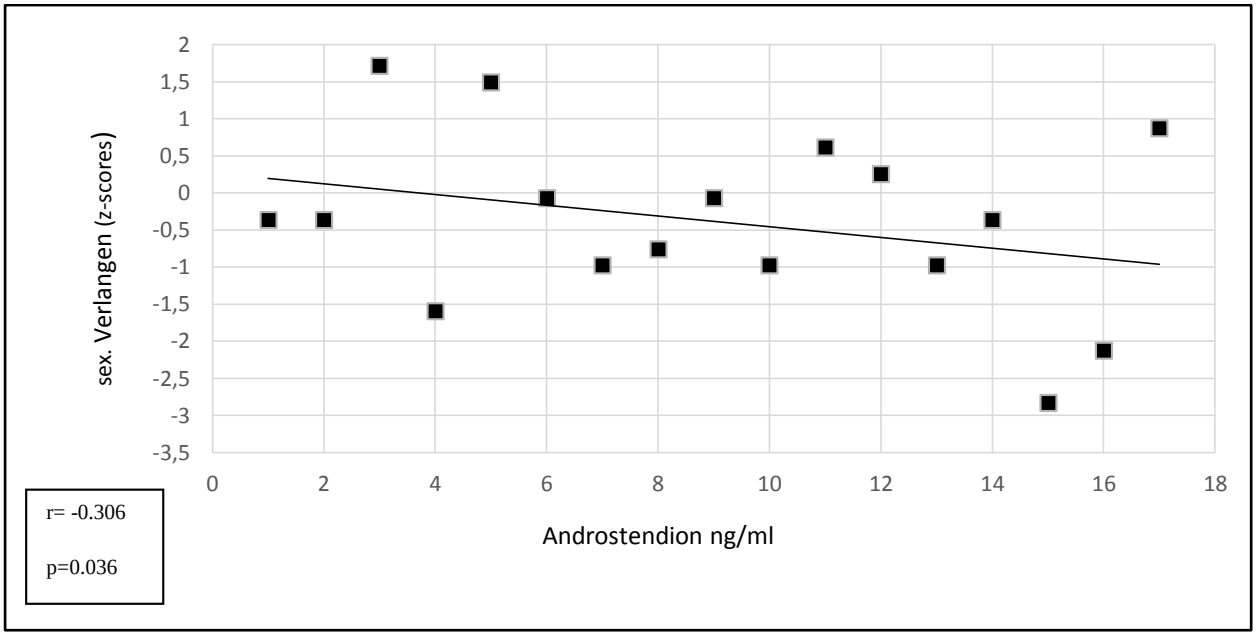

Abb. 14: Korrelation von Androstendion und z- scores für sexuelles Verlangen bei männlichen AGS-Patienten der Querschnittkohorte am Anfang der Studie (Baseline).
Höhere z- scores gehen mit höherem sexuellem Verlangen einher. Z- score der Kontrollgruppe entspricht dem Wert z = 0. Als statistisch signifikant galt die Korrelation nach Pearson p <0,05. AGS: Adrenogenitales Syndrom.

4. Diskussion

4.1 Therapiemanagement

Die Glukokortikoidtherapie sollte bei erwachsenen AGS-Patienten immer individuell angepasst werden. Es gibt kein universelles, für alle anwendbares Therapieregime [46]. Dabei sollen nicht die Laborparameter, sondern die klinische Beurteilung des Patientenzustandes während der Therapie im Vordergrund stehen [2].

Während der ersten zwei Jahre unserer Studie wurde beobachtet, dass die bei der ersten Visite individuell angepasste Therapie ohne bedeutsame Änderungen bis zur Visite 3 aufrechterhalten wurde. Es fanden keine signifikanten Dosisänderungen, weder von Glukokortikoiden (in Hydrocortisonäquivalenzdosis) noch von Fludrocortison statt. Dabei waren die Therapie-Kontrollparameter, wie Androstendion, bei dem Großteil der Patienten nicht erhöht, was gegen eine Unterdosierung mit Glukokortikoiden spricht. Sowohl die objektiv messbaren Laborparameter als auch die subjektiv eingeschätzte Lebensqualität (mit nicht signifikanten Verbesserungs- oder Verschlechterungstendenzen) blieben stabil. Unter dieser Behandlung kam es zu keiner Neubildung von testikulären adrenalen Resttumoren. Nichtsdestotrotz war unter der Therapie, die auf 100 Patienten pro Jahr bezogene Anzahl von Nebennierenkrisen (zehn) deutlich höher, als der in der Literatur beschriebene Durschnitt bei AGS-Patienten (4,8) [43]. Diese Tatsache sollte aber aufgrund der relativ geringen Patientenanzahl in unserer Studie mit Vorsicht betrachtet werden.

Im Rahmen unserer Studie konnten wir außerdem feststellen, dass die Patienten mit der SW- und SV-AGS-Form mit ähnlichen Glukokortikoidgesamtmengen therapiert wurden. Es lag zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Hydrocortisonäquivalenzdosis pro Tag vor. Diese Aussage ähnelt der Studie von Bachelot et al., in der keine signifikanten Unterschiede in den verabreichten Hydrocortisondosen zwischen Patienten mit der SW- und SV-Form (beide Gruppen beinhalteten männliche und weibliche Patienten) festgestellt wurden [70]. Bis auf die bei der SW-Gruppe höheren Testosteron- und fTI-Werte sowie niedrigeren LDL- und Triglycerid-Werte, gab es bei unseren Patienten keine signifikanten ($p<0,05$) Unterschiede, sowohl bezüglich der Laboruntersuchungen als auch der Lebensqualität.

4.2 Fertilität und Wohlbefinden

Die klinische Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und des International Commitee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) beschreibt die Infertilität als eine Erkrankung des Reproduktionssystems, bei der es trotz regelmäßigem ungeschützten Geschlechtsverkehr innerhalb von einem Jahr zu keiner (klinischen) Schwangerschaft kommt [71].

In der Literatur wird die Fertilität der männlichen erwachsenen AGS-Patienten als beeinträchtigt beschrieben [27, 30, 31].

Arlt et al. konnten feststellen, dass 16 von 24 männliche AGS- Patienten mit Kinderwunsch erfolgreich Väter wurden, wobei zwei von ihnen eine Kinderwunschbehandlung bekamen [27]. In einer schwedischen Studie wurde die Anzahl der biologischen Kinder von männlichen AGS-Patienten in zwei Altersgruppen (über und unter dem 30sten Lebensjahr) mit den Kontrollgruppen verglichen. Dabei zeigte sich eine signifikant herabgesetzte Vaterschaftsrate bei AGS-Patienten beider Altersgruppen [31].

Im Rahmen unserer Studie konnten bei 16 Patienten Informationen zur Vaterschaft gewonnen werden. Zwei Männer (12,5 %) waren biologische Väter, einer von einem Kind, ein anderer von zwei Kindern.

Das Vorhandensein von testikulären adrenalen Resttumoren (TART) scheint eine entscheidende Rolle für die Fertilitätsbeeinträchtigung bei den männlichen erwachsenen AGS-Patienten zu spielen. Diese benignen Tumoren sollen die Fertilität direkt durch eine Kompression des testikulären Parenchyms sowie indirekt durch parakrine Steroidausschüttung beeinflussen [31, 32, 34, 35, 72, 73].

Zur Entstehung von TART kann es kommen, wenn während der Embryonalzeit ektopes adrenales Gewebe aus der Urogenitalleiste in die Gonaden einwandert und unter der ACTH-Stimulation proliferiert. Somit sollte nach heutiger Auffassung eine optimierte Glukokortikoidtherapie mit ausreichender Unterdrückung der ACTH-Ausschüttung die passende Therapie darstellen [19, 33, 74, 75]. Die Tatsache, dass man auch bei Patienten mit einer guten hormonellen Einstellung TART feststellt, lässt allerdings vermuten, dass es noch weitere ACTH-unabhängige Faktoren gibt, die das Auftreten und

Wachstum von den testikulären adrenalen Resttumoren verursachen. Angiotensin II scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen [32, 33, 76]. In einer neuen Studie von Smeets et al. konnte außerdem im TART-Gewebe zum ersten Mal auch eine Expression der für die Leydigzellen typischen Gene nachgewiesen werden, was einen weiteren Forschungsbedarf in dem Gebiet veranschaulicht [77].

Die Prävalenz dieser Tumoren wird in der Literatur zwischen 14,3 % und 92 % angegeben [32, 76, 78-83]. In unserer Studie ließ sich das Vorhandensein von TART ausschließlich bei 44,4 % der untersuchten Patienten aus der SW-Gruppe sonographisch nachweisen. Dabei kam es im Verlauf der Studie über zwei Jahre zu keiner Neubildung und zu einer TART-Rückbildung bei einem Patienten.
Das Ergebnis ähnelt dem von Cabrera et al. Die von ihm beschriebene Anzahl der gefundenen adrenalen Hodentumoren bei den SW-Patienten, im Vergleich zu denen mit der SV-Form, betrug 66 % zu 16 % [78].

In einer kürzlich veröffentlichten Studie mit erwachsenen männlichen AGS-Patienten wurde keine Korrelation zwischen TART-Volumen und den Hormonen der Therapiekontrolle (Androstendion, 17OHP im Serum, basales ACTH, FSH, LH, und Pregnanetriol im 24-h-Sammelurin) festgestellt [14]. Aufgrund einer begrenzten Datenmenge bezüglich des Tumorvolumens war es nicht möglich, diese Korrelationsuntersuchungen zum TART-Volumen bei unseren Patienten durchzuführen.

Das Vorhandensein von TART kann zum einen zur mechanischen Schädigung des Hodens (mit daraus folgender Erniedrigung des Testosteronspiegels als Hinweis auf eine Störung der Funktion von Leydigzellen) führen, zum anderen kann es aber auch zu einer lokalen Steroidproduktion mit einer parakrinen Ausschüttung im Hoden kommen [32, 34, 35]. Der Großteil unserer Patienten zeigte (auch im Verlauf der Studie) weder erniedrigte Testosteronwerte, noch im Vergleich zu einer Gruppe von jungen Männern, erhöhte basal-LH-Werte, was gegen eine Funktionsstörung der Leydigzellen spricht [84]. Die Analyse von Spermiogrammen zeigte hingegen deutlich pathologische Ergebnisse bei unseren Patienten, unter anderem in den Bereichen Spermatozoendichte, Vitalität, Morphologie und Motilität.

Zusammenfassend wurde bei unseren Patienten eine herabgesetzte Ejakulatqualität gezeigt, wobei man eine daraus folgende Einschränkung der Fertilität erwartet. Da es sich bei den von uns angefertigten Spermiogrammen aber um eine in vitro- Untersuchung handelt, kann keine eindeutige Aussage über die tatsächliche Fruchtbarkeit unserer Patienten in vivo gemacht werden.

Einen zusätzlichen Einfluss auf die Fertilität kann die durch den Überschuss an Androgenen verursachte Suppression der gonadalen Achse [32] ausüben (siehe auch Abb.15). Dies und das Vorhandensein von TART scheint das Ergebnis einer insuffizienten hormonellen Kontrolle zu sein [85].

4.2.1 GnRH-Testung

In der GnRH-Testung zeigten unsere Patienten im Vergleich zu gesunden jungen Männern insgesamt einen deutlich höheren Anstieg von LH und FSH (Δ max) [84]. Bei einer getrennten Analyse für die Gruppen mit dem AD/T-Quotienten wurde es klar, dass dieser deutlich erhöhte Anstieg ausschließlich bei den Patienten mit normalem AD/T-Quotienten (<0,2) zu beobachten war. Verglichen mit der Gruppe mit dem AD/T-Quotienten >0,2, war der Unterschied bezüglich der LH-Antwort sogar signifikant ($p<0,05$) höher. Bei Patienten mit der ungenügenden Nebennierensuppression (AD/T-Quotient >0,2) zeigte die Δ max für LH und FSH, verglichen mit gesunden Männern normale Werte [84].

Es können generell zwei Ursachen für eine erhöhte LH/FSH- Antwort vermutet werden:

1) Eine präpubertäre Hormonlage,
2) Unterdrückung der Hypothalamus- Hypophysenachse mit einer daraus folgenden Verminderung der Ausschüttung von GnRH vom Hypothalamus und einer Überempfindlichkeit der Hypophyse. Dies kann entweder als Folge einer Glukokortikoidtherapie angesehen werden, oder durch einen Überschuss an Androgenen zustande kommen (siehe Abb. 15).

Sowohl Glukokortikoide als auch Androgene hemmen über eine negative Rückkopplung die Hypothalamus- Hypophysenachse und beeinflussen somit negativ die Fruchtbarkeit der Patienten.

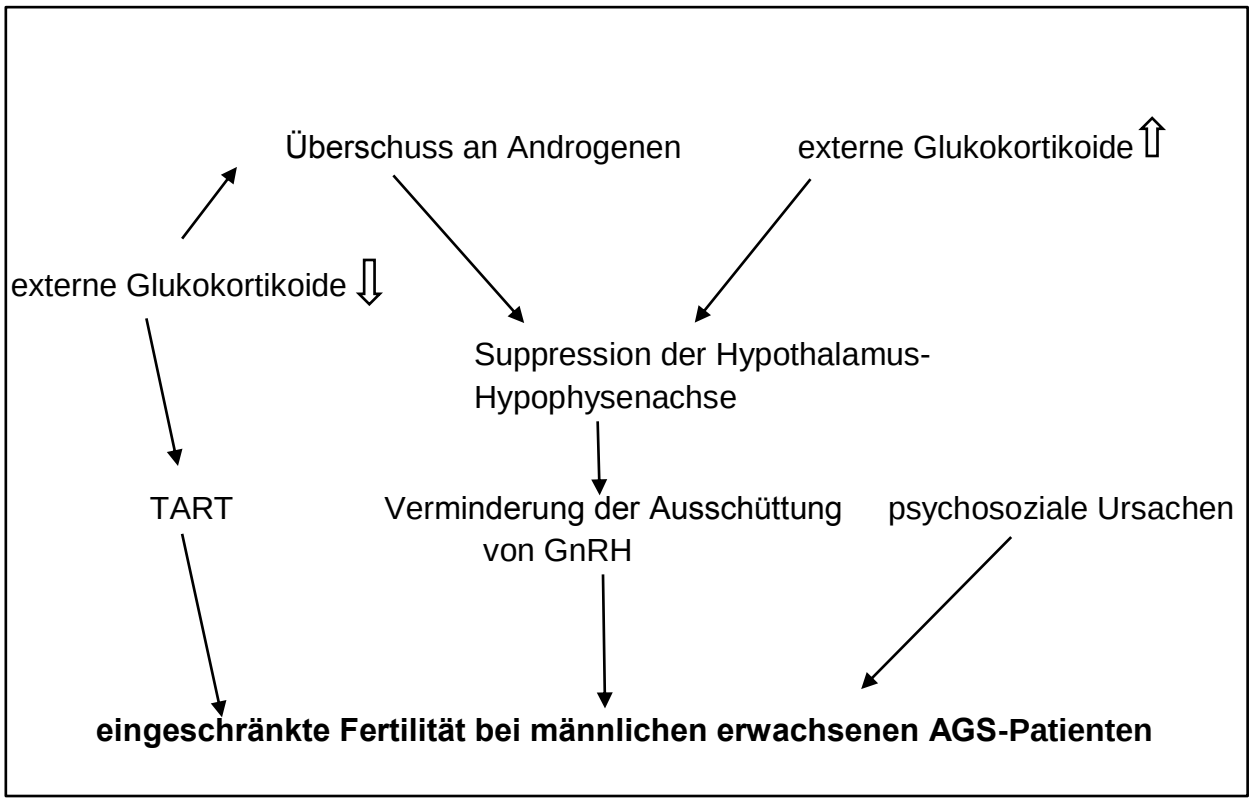

Abb. 15: Mögliche Ursachen für eingeschränkte Fertilität bei männlichen erwachsenen Patienten mit dem AGS-Syndrom.
AGS: Adrenogenitales Syndrom, TART: Testikuläre Adrenale Resttumoren, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon .

Um die mögliche Ursache der Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysenachse in der Patientengruppe mit dem AD/T-Quotienten <0,2 herauszufinden, wurden die beiden oben beschriebenen und als möglich angesehenen Ursachen genauer untersucht.

Ein bedeutsamer Überschuss an Androgenen konnte bei dieser Patientengruppe ausgeschlossen werden. Auch die bei diesen Patienten gemessenen Östradiolwerte waren nicht erhöht- somit kann die supprimierende Wirkung von Östradiol auf die gonadale Achse ebenso ausgeschlossen werden. Aufgrund der Tatsache, dass die basalen LH-Werte normal und nicht supprimiert waren, wird davon ausgegangen, dass die Gesamtmenge an Glukokortikoiden ebenfalls nicht zu hoch war. Es wurde allerdings festgestellt, dass die Patienten mit dem AD/T-Quotienten <0,2 signifikant ($p<0,05$) häufiger mit Dexamethason therapiert wurden. Das deutet an, dass Dexamethason eine

im Vergleich zu den anderen Glukokortikoiden deutlich stärkere Wirkung auf die Hypophysen- Hypothalamus- Achse ausübt. Diese Vermutung würde mit einem früheren Bericht, in dem eine Umstellung der Glukokortikoidtherapie von Hydrocortison zu Dexamethason mit einer erhöhten Fertilität einhergegangen ist, übereinstimmen [86].

Abbildung 16 stellt schematisch das Prinzip der Therapie von den AGS-Patienten unter Berücksichtigung der optimalen Einstellung der Fertilitätslage dar.

Die verabreichten Glukokortikoiddosen sollen nicht zu hoch sein, um die bereits beschriebenen Nebenwirkungen einer chronischen Glukokortikoidtherapie zu vermeiden, und um gleichzeitig die Fertilität der männlichen Pateinten nicht zu beeinträchtigen. Auf der anderen Seite darf die verarbreichte Glukokortikoidmenge nicht zu niedrig sein, um den Nebennierenandrogenüberschuss, der ebenso die Fertilität beeinträchtigt, zu minimieren. Die individuelle Einstellung des engen therapeutischen Bereiches, in dem weder die Glukokortikoide noch die Androgene zu hoch eingestellt sind, stellt somit den Kernpunkt der Therapie dar.

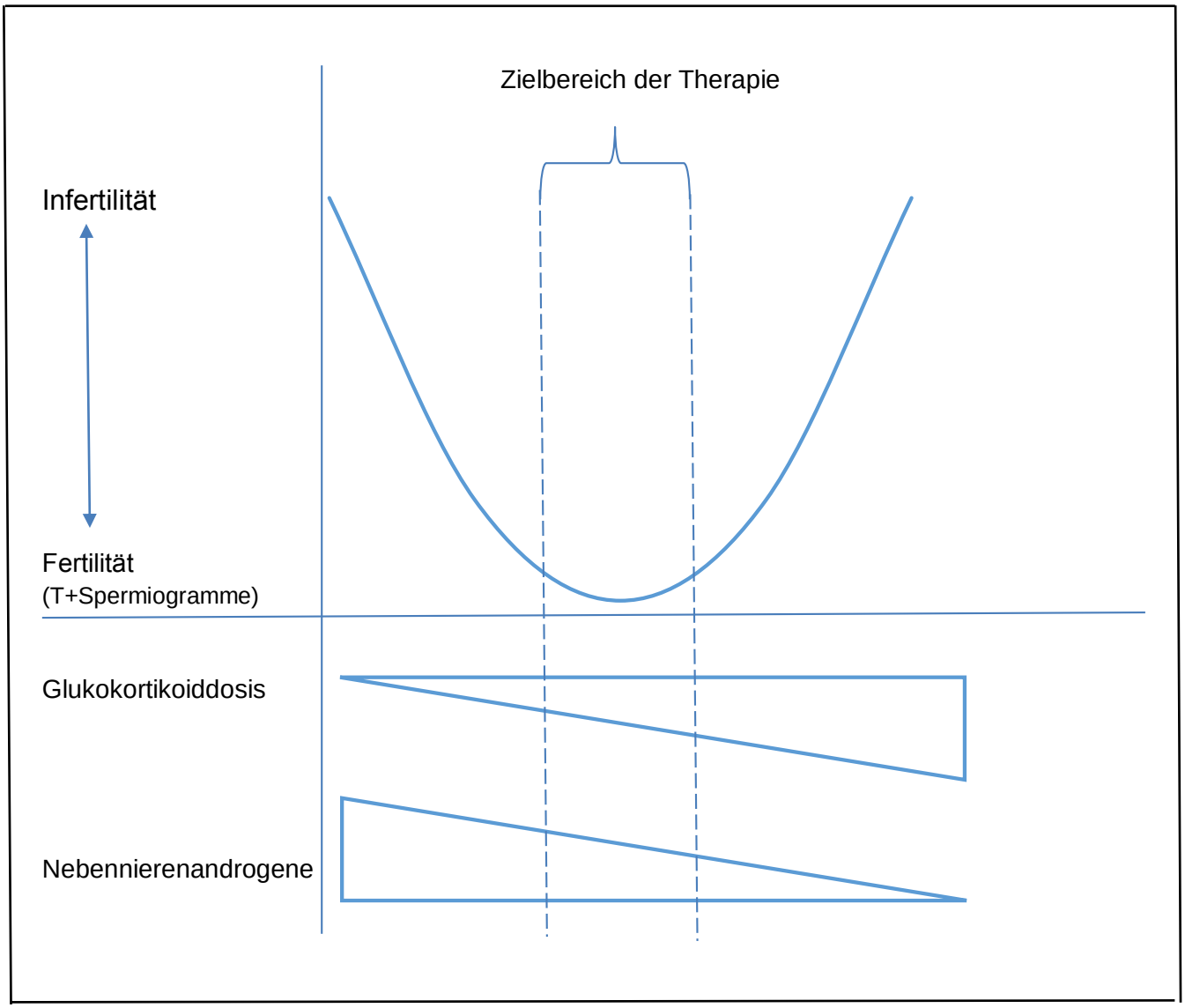

Abb. 16: Einfluss der Glukokortikoide und Androgene auf die Fertilität bei männlichen erwachsenen AGS-Patienten.
T: Testosteron, AGS: Adrenogenitales Syndrom.

4.2.2 Psychosoziale Faktoren

Die Hypothese, dass Faktoren, die das psychosexuelle Wohlbefinden einschränken, zur Infertilität bei den männlichen AGS-Patienten beitragen, sollte im Folgenden genauer untersucht werden.

Mithilfe von vier unterschiedlichen Fragebögen wurde das subjektiv eingeschätzte Wohlbefinden unserer Patienten untersucht. Dabei zeigte sich in allen untersuchten Dimensionen der Fragebögen ein herabgesetztes seelisches und körperliches Befinden. Eine erniedrigte [27, 38, 39], oder nur teilweise erniedrigte [87] Lebensqualität der AGS-Patienten beider Geschlechter wurde in der Literatur bereits beschrieben.

In diesen Studien wurde im Gegensatz zu unseren Befunden die Lebensqualität ausschließlich zu einem bestimmten Zeitpunkt, nicht im Verlauf analysiert. Unsere Beobachtungen ergaben jedoch, trotz der insgesamt erhöhten Angst- und Depressionssymptomatik eine (nicht signifikante) Verbesserungstendenz zwischen Visite 1 und 3. Bei der Betrachtung der meisten Bereiche des GBB 24-Fragebogens sahen wir dagegen eine nicht signifikante Verschlechterungstendenz. Auch die Analyse des Fragebogens zum Allgemeinen Gesundheitszustand (SF 36) ergab, bis auf körperliche Schmerzen, ein im Vergleich mit der Kontrollgruppe insgesamt schlechtes Ergebnis, mit keiner eindeutigen Verbesserung im Laufe der Zeit.

Wir konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der subjektiv eingeschätzten Lebensqualität zwischen Patienten mit der SW- und denen mit der SV- Form der Krankheit feststellen. Auch in der Studie von Reisch et al. wurden im Rahmen der Analyse von Lebensqualität (GBB-24, SF 36, HADS) zwischen den Männern beider Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede beobachtet [87].

Im Gegensatz zu der Studie von Han et al. [38], konnten wir keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lebensqualität -z- scores zwischen unseren Patienten unter Dexamethason- oder Prednisolon-Therapie, im Vergleich zu denen mit Hydrocortison-Monotherapie feststellen. Das kann möglicherweise an der geringen Anzahl an Patienten unseres Kollektivs liegen.

In der Studie von Falhammar et al. konnte nachgewiesen werden, dass die durchschnittliche Anzahl der sexuellen Partner bei den AGS-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe niedriger ist [31]. Auch der Anteil der sexuell aktiven männlichen Patienten mit dem AGS-Syndrom wurde als herabgesetzt angegeben [41]. Neben den somatischen Ursachen werden daher verschiedene psychosoziale Gründe für die eingeschränkte Fertilität bei den männlichen Patienten mit AGS vermutet.

Bezüglich der Fertilitätsproblematik war besonders die Auswertung des Brief-Sexual-Function Inventory (BSFI*)* von großer Bedeutung. Wir haben in allen Bereichen, vor allem aber bei der Erektion, Ejakulation aber auch im Bereich des sexuellen Verlangens, im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich schlechtere Befunde erfasst. In einer Studie von Arlt et al. wurde bei 41 % der AGS-Patienten eine erektile Dysfunktion beschrieben [27]. Interessanterweise zeigte sich bei unseren Patienten in den Bereichen der Problemerfassung und der Gesamtzufriedenheit ein der gesunden Kontrollgruppe sehr ähnliches Ergebnis. Dabei sollte man beachten, dass die Gesamtzufriedenheit kein mittleres Ergebnis aller Fragen, sondern einen separaten Fragenblock darstellt. Es ist beschrieben worden, dass Patienten, bei denen als Nebenwirkung von Antidepressiva erniedrigte z- scores für die einzelnen Bereiche wie zum Beispiel Ejakulation nachgewiesen wurden, nicht unbedingt ihre Gesamtzufriedenheit als herabgesetzt eingeschätzt haben [66]. Die Studie von Falhammar et al. berichtet dagegen von einem sexuellen Wohlbefinden, das der gesunden Kontrollgruppe ähnlich ist (trotz erhöhter Rate an sexuell inaktiven Patienten) [41]. Dies kann daran liegen, dass die Patienten seit ihrer frühen Kindheit von der Erkrankung begleitet werden, und ihnen der Vergleich zum Leben ohne chronische Krankheit fehlt.

Dennoch wurde bei unseren Patienten in allen von uns erfassten Parametern eine jedoch nicht signifikante Verbesserungstendenz erkannt, vor allem in den Bereichen Problemerfassung sowie Gesamtzufriedenheit.

Interessanterweise zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Androstendion und dem sexuellen Verlangen. Damit konnte nachgewiesen werden, dass das sexuelle Interesse bei den Patienten mit einer ungenügend eingestellten hormonellen Therapie (entsprechend den erhöhten Androstendionwerten) deutlich niedriger wird.

Selbstverständlich können noch weitere psychosoziale Ursachen für das herabgesetzte Wohlbefinden der Patienten vorliegen. Sicherlich bleibt nicht ohne Bedeutung, dass das Adrenogenitale Syndrom eine chronische Erkrankung ist, die die Patienten seit der Kindheit begleitet. Sie geht mit einer lebenslangen Glukokortikoidtherapie, die mit Nebenwirkungen assoziiert ist, einher. Dabei wurde der negative Einfluss der Glukokortikoidtherapie auf die kognitiven, emotionalen und sozialen Fähigkeiten sowie auf das Verhalten der Menschen in mehreren Studien untersucht und beschrieben.

In einer prospektiven Studie von Wilson-Costello et al. mit 2358 Neugeborenen konnte nachgewiesen werden, dass eine postnatale Glukokortikoidtherapie mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Sterben oder einem Risiko für eine Beeinträchtigung der Neuroentwicklung assoziiert war [88].

In der retrospektiven Studie von Karemaker et al. wurden Kinder im Schulalter, die neonatal mit Glukokortikoiden behandelt wurden, untersucht [89]. Dabei konnte anhand von Eltern- und Lehrerberichten sowie von Movement Assessment Battery for Children-Tests (Testverfahren mit dem sich das kindliche Leistungsvermögen in motorischen Bereichen überprüfen lässt) gezeigt werden, dass die neuromotorische Entwicklung bei Patienten, die mit Dexamethason behandelt wurden, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, signifikant schlechter war [89, 90]. Beurteilungskriterien waren unter anderem: das aggressive Verhalten, soziale Probleme sowie die Aufmerksamkeit der Kinder [89].

Die Studie von Holm et al. hat ebenso gezeigt, dass eine in der Kindheit erhaltene Glukokortikodtherapie mit signifikant erniedrigten verbalen Fähigkeiten einhergeht. Es zeigten sich hingegen im Bereich der Verhaltensstörungen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit Kontrollgruppe [91]. Browne et al. konnten außerdem nachweisen, dass die Kinder mit dem klassischen AGS signifikant schlechtere Ergebnisse im Bereich des Arbeitsgedächtnisses aufwiesen, was vermutlich mit der Glukokortikoidtherapie in Zusammenhang gebracht wird. Hinsichtlich der verbalen Intelligenz konnten in der Studie keine Unterschiede nachgewiesen werden [92] .

Die beschriebenen psycho-sozial-kognitiven Folgen der Langzeitglukokortikoidtherapie können eventuell zu Schwierigkeiten bei der psychosozialen Adaptation führen und somit zur herabgesetzten Fertilität der männlichen erwachsenen AGS-Patienten beitragen.

Es sollte außerdem nicht vergessen werden, dass Männer, die an AGS erkrankt sind, durchschnittlich kleiner sind als die generelle männliche Population [24, 93], was auch im Rahmen unserer Studie bestätigt wurde. Die Körpergröße unserer Patienten lag deutlich unterhalb des Durchschnitts, der in der deutschen männlichen Bevölkerung vorliegt [94]. Dies kann einen zusätzlichen Einfluss auf den Aufbau der sozialen Verhältnisse ausüben. Diese Hypothese widerspricht allerdings den Ergebnissen einer ungarischen Studie zu diesem Thema. Dabei konnte nämlich keine eindeutige Abhängigkeit zwischen der männlichen sexuellen Aktivität und anthropometrischen Parametern, wie der Größe, festgestellt werden [95].

4.3 Einschränkungen

Bei der Auswertung unserer Studienergebnisse sollte die relativ geringe Anzahl an Patienten berücksichtigt werden. Dies lag teilweise daran, dass sich die erwachsenen männlichen AGS-Patienten den Kontrolluntersuchungen im Allgemeinen oft entziehen, was auch im Rahmen unserer Studie beobachtet werden konnte. Die Aussagen unserer Arbeit lassen sich daher nicht auf alle männlichen Patienten mit dem AGS-Syndrom übertragen.

Die Auswertung der Ergebnisse von den Fragebögen erfasst nur einen engen Zeitraum von maximal vier Wochen, was auf jeden Fall beachtet werden soll.

Im Rahmen der Literaturrecherche ergaben sich Schwierigkeiten bezüglich des Festlegens eines Zielbereiches für 17OHP und Androstendion bei den männlichen erwachsenen AGS-Patienten. Aus diesem Grund wurde auf die Angabe dieser krankheitsspezifischen Normwerte in der vorliegenden Doktorarbeit verzichtet. Es muss somit berücksichtigt werden, dass die dargestellten Normwerte denen gesunder Patienten entsprechen.

Zurzeit liegen keine Vergleichswerte für den BSFI-Fragebogen in der deutschen Population vor. Deswegen erfolgte die Berechnung der z- scores anhand von norwegischen Daten. Es wurden allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen und den amerikanischen aus Olmsted Country festgestellt [66].

Nicht ohne Bedeutung bleibt dabei die Tatsache, dass mit steigendem Alter, vor allem aber nach dem 50ten Lebensjahr, die sexuelle Funktion bei der allgemeinen männlichen Population - vor allem bei sexuellem Verlangen, Erektion, Ejakulation und Problemerfassung - als zunehmend eingeschränkt angegeben wird [66]. Unsere Patienten waren aber alle (bis auf einen Mann) während der Zeitdauer der Studie jünger als 50 Jahre alt.

5. Literaturverzeichnis

1. Bachelot A, Chakthoura Z, Rouxel A, Dulon J, Touraine P. Classical forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in adults. Horm Res 2008;69(4):203-11.
2. Auchus RJ. Congenital adrenal hyperplasia in adults. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2010;17(3):210-6.
3. White PC, Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. Endocr Rev 2000;21(3):245-91.
4. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold G;2011.760-766.
5. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: The Adult With Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2013;98(7):2645-55.
6. Ambroziak U, Bednarczuk T, Ginalska-Malinowska M, Malunowicz EM, Grzechocinska B, Kaminski P, Bablok L, Przedlacki J, Bar- Andziak E. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency - management in adults. Endokrynol Pol 2010;61(1):142-55.
7. Knape P, Reisch N, Dorr HG, Reincke M, Quinkler M. Behandlung des klassischen adrenogenitalen Syndroms mit 21- Hydroxylase-Defekt bei erwachsenen Männern. Dtsch Med Wochenschr 2008;133(19):1025-9.
8. Pang S, Clark A. Newborn Screening, Prenatal Diagnosis, and Prenatal Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency.Trends Endocrinol Metab 1990;1(6):300-7.
9. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hyfroxylase deficiency. Pediatrics 1988;81(6):866-74.
10. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. The Lancet 2005;365(9477):2125-36.
11. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. Am J Hum Genet 1985;37(4):650-67.
12. van der Kamp HJ, Wit JM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol 2004;151 Suppl 3:U71-5.
13. White PC. Congenital adrenal hyperplasias. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2001;15(1):17-41.
14. Reisch N, Scherr M, Flade L, Bidlingmaier M, Schwarz HP, Muller-Lisse U, Reincke M, Quinkler M, Beuschlein F. Total adrenal volume but not testicular adrenal rest tumor volume is associated with hormonal control in patients with 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(5):2065-72.
15. Nermoen I, Rorvik J, Holmedal SH, Hykkerud DL, Fougner KJ, Svartberg J, Husebye ES, Lovas K.. High frequency of adrenal myelolipomas and testicular adrenal rest tumours in adult Norwegian patients with classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 2011;75(6):753-9.
16. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, Weise M, Keil MF, Rogol AD, Van Wyk JJ, Bornstein SR. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. N Engl J Med 2000;343(19):1362.
17. Mooij CF, Kroese JM, Claahsen-van der Grinten HL, Tack CJ, Hermus AR. Unfavourable trends in cardiovascular and metabolic risk in paediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia? Clin Endocrinol (Oxf) 2010;73(2):137-46.

18. Kovacs J, Votava F, Heinze G, Solyom J, Lebl J, Pribilincova Z, Frisch H, Battelino T, Waldhauser F. Lessons from 30 years of clinical diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia in five middle European countries. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(7):2958-64.
19. Otten BJ, Stikkelbroeck MM, Claahsen-van der Grinten HL, Hermus AR. Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia. Endocr Dev 2005;8:54-66.
20. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. Mol Cell Endocrinol 2015;408:190-7.
21. Nennstiel-Ratzel U, Genzel-Boroviczény O, Böhles H, Fusch C , Grüters-Kieslich A , Mohnike K, Rossi R, Ensenauer R, Odenwald , Hoffmann G. Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien, Leitlinie, AWMF 2011.
22. Lindner M, Bettendorf M, Hoffmann G. Fachinformation Neugeborenenscreening , Vorsorgeuntersuchung zur Erkennung angeborener Stoffwechselkrankheiten und Endokrinopathien bei Neugeborenen: Universitätsklinkum Heidelberg, Stoffwechselzentrum Heidelberg Neugeborenenscreening, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg; 2008; 2. Auflage.
23. Silva IN, Kater CE, Cunha CF, Viana MB. Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1997;77(3):214-8.
24. Hauffa BP, Winter A, Stolecke H. Treatment and disease effects on short-term growth and adult height in children and adolescents with 21-hydroxylase deficiency. Klin Padiatr 1997;209(2):71-7.
25. Hargitai G, Solyom J, Battelino T, Lebl J, Pribilincova Z, Hauspie R, Kovacs J, Waldhauser F, Frisch H. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. Results of a multicenter study. Horm Res 2001;55(4):161-71.
26. Auchus RJ. Management of the adult with congenital adrenal hyperplasia. Int J Pediatr Endocrinol 2010;2010:614107.
27. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, Han TS, Carroll PV, Conway GS, Rees DA, Stimson RH, Walker BR, Connell JM, Ross RJ. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(11):5110-21.
28. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer- Bahlburg HF , Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(9):4133-60.
29. Arlt W, Krone N. Adult consequences of congenital adrenal hyperplasia. Horm Res 2007;68 Suppl 5:158-64.
30. Jaaskelainen J, Kiekara O, Hippelainen M, Voutilainen R. Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency. J Endocrinol Invest 2000;23(1):23-7.
31. Falhammar H, Nystrom HF, Ekstrom U, Granberg S, Wedell A, Thoren M. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol 2012;166(3):441-9.
32. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, Hermus RM. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(12):5721-8.
33. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MM, Sweep FC, Hermus AR. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23(2):209-20.

34. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FC, Span PN, Ross HA, Meuleman EJ, Hermus AR. Testicular tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency show functional features of adrenocortical tissue. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(9):3674-80.
35. Blumberg-Tick J, Boudou P, Nahoul K, Schaison G. Testicular tumors in congenital adrenal hyperplasia: steroid measurements from adrenal and spermatic veins. J Clin Endocrinol Metab 1991;73(5):1129-33.
36. Nemeth G. Health related quality of life outcome instruments. Eur Spine J 2006;15 Suppl 1:S44-51.
37. O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, Barber B, Sagnier PP, Guess HA, Barry MJ. A brief male sexual function inventory for urology. Urology 1995;46(5):697-706.
38. Han TS, Krone N, Willis DS, Conway GS, Hahner S, Rees DA, Stimson RH,Walker BR, Arlt W, Ross RJ. Quality of life in adults with congenital adrenal hyperplasia relates to glucocorticoid treatment, adiposity and insulin resistance: United Kingdom Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). Eur J Endocrinol 2013;168(6):887-93.
39. Nermoen I, Husebye ES, Svartberg J, Lovas K. Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway. Eur J Endocrinol 2010;163(3):453-9.
40. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life. Acta Paediatrica 2000;89(2):183-7.
41. Falhammar H, Nystrom HF, Thoren M. Quality of life, social situation, and sexual satisfaction, in adult males with congenital adrenal hyperplasia. Endocrine 2014;47(1):299-307.
42. Reisch N, Arlt W, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Horm Res Paediatr 2011;76(2):73-85.
43. Reisch N, Willige M, Kohn D, Schwarz HP, Allolio B, Reincke M, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency.Eur J Endocrinol 2012;167(1):35-42.
44. Rezvani I, Garibaldi LR, Digeorge AM, Artman HG. Disproportionate suppression of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) in treated patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatr Res 1983;17(2):131-4.
45. King JA, Wisniewski AB, Bankowski BJ, Carson KA, Zacur HA, Migeon CJ. Long-term corticosteroid replacement and bone mineral density in adult women with classical congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(3):865-9.
46. Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G, Creighton SM, Liao LM, Conway GS. Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues.Clin Endocrinol (Oxf) 2006;64(1):2-11.
47. Van Wyk JJ, Ritzén EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(7):2993-8.
48. Van Wyk JJ, Gunther DF, Ritzén EM, Wedell A, Cutler GB, Migeon CJ, New MI. The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1996;81(9):3180-90.
49. Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, Schofl C, Stalla GK. Adrenal cortical insufficiency-a life threatening illness with multiple etiologies. Dtsch Arztebl Int 2013;110(51-52):882-8.
50. Monig H, Sippell W. Congenital adrenal hyperplasia in adulthood: do men need to continue treatment? Horm Res 2005;64 Suppl 2:71-3.

51. Gleeson H, Davis J, Jones J, O'Shea E, Clayton PE. The challenge of delivering endocrine care and successful transition to adult services in adolescents with congenital adrenal hyperplasia: experience in a single centre over 18 years.Clin Endocrinol (Oxf) 2013;78(1):23-8.
52. Partsch Cj, Holterhaus PM, Mönig H, Sippell WG. Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7.überarbeitete Auflage.Kiel: Schmidt&Klaunig Druckerei und Verlag; 2011.
53. World Health Organization (WHO). WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien- Zervikalschleim-Interaktion. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 1999.
54. F. Ochsendorf, Beschmann HA. Männliche Infertilität. Klinik, Diagnostik, Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 1996.
55. Barratt CL, Dunphy BC, McLeod I, Cooke ID. The poor prognostic value of low to moderate levels of sperm surface-bound antibodies. Hum Reprod 1992;7(1):95-8.
56. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67(6):361-70.
57. Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP, Zigmond AS. Testzentrale 2011.HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. Hogrefe Verlag.
Online im Internet unter: http://www.testzentrale.de/programm/hospital-anxiety-and-depression-scale-deutsche-version.html Stand: 11.08.2015, 21:15.
58. Brähler E, Hinz A, Scheer JW. Testzentrale 2008. GBB-24. Der Gießener Beschwerdebogen. Hogrefe Verlag.
Online im Internet unter: http://www.testzentrale.de/programm/giessener-beschwerdebogen.html. Stand 11.08.2015, 20:43.
59. Ellert U, Kurth BM. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz. Springer Medizin Verlag; 2004; 47:1027-32.
60. Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M. Testzentrale 2011. SF-36.Fragebogen zum Gesundheitszustand. Hogrefe Verlag.
Online im Internet unter: http://www.testzentrale.de/programm/sf-36-fragebogen-zum-gesundheitszustand.html Stand 03.10.2015, 9:32.
61. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30(6):473-83.
62. Ellert U, Bellach B-M. Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey - Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe. Gesundheitswesen 61 (1999),Sonderheft 2:184-90. Thieme Verlag.
63. Brahler E, Schumacher J, Brahler C. First all-Germany standardization of the brief form of the Gissen Complaints Questionnaire GBB-24. Psychother Psychosom Med Psychol 2000;50(1):14-21.
64. Hinz A, Brahler E. Normative values for the hospital anxiety and depression scale (HADS) in the general German population. J Psychosom Res 2011;71(2):74-8.
65. Hinz A, Brahler E, Schwarz R, Schumacher J, Stirn A. [How useful is the calculation of total scores for questionnaires concerning health related quality of life?]. Psychother Psychosom Med Psychol 2005;55(3-4):221-8.
66. Mykletun A, Dahl AA, O'Leary MP, Fossa SD. Assessment of male sexual function by the Brief Sexual Function Inventory. BJU international 2006;97(2):316-23.
67. Wedell A, Thilen A, Ritzen EM, Stengler B, Luthman H. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. J Clin Endocrinol Metab 1994;78(5):1145-52.
68. Krone N, Rose IT, Willis DS, Hodson J, Wild SH, Doherty EJ, Hahner S, Parajes S, Stimson RH, Han TS, Carroll PV, Conway GS, Walker BR, MacDonald F, Ross RJ, Arlt W. Genotype-

phenotype correlation in 153 adult patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: analysis of the United Kingdom Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE) cohort. J Clin Endocrinol Metab 2013;98(2):E346-54.
69. Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz HP. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(3):1059-65.
70. Bachelot A, Plu-Bureau G, Thibaud E, Laborde K, Pinto G, Samara D, Nihoul-Fekete C, Kuttenn F, Polak M, Touraine P. Long-term outcome of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Horm Res 2007;67(6):268-76.
71. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. Fertil Steril 2009;92(5):1520-4.
72. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, Meuleman EJ, Hulsbergen-van de Kaa C, Sweep FC, Hermus AR. Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(2):612-5.
73. Nagamine WH, Mehta SV, Vade A. Testicular adrenal rest tumors in a patient with congenital adrenal hyperplasia: sonographic and magnetic resonance imaging findings. J Ultrasound Med 2005;24(12):1717-20.
74. Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia: transitional care. Growth hormone & IGF Res 2004;14 Suppl A:S60-6.
75. Keegan CE, Hammer GD. Recent insights into organogenesis of the adrenal cortex. Trends Endocrinol Metab 2002;13(5):200-8.
76. Avila NA, Shawker TS, Jones JV, Cutler GB Jr, Merke DP. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: serial sonographic and clinical findings. AJR Am J Roentgenol 1999;172(5):1235-8.
77. Smeets EE, Span PN, van Herwaarden AE, Wevers RA, Hermus AR, Sweep FC, Claahsen-van der Grinten HL. Molecular characterization of testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia: lesions with both adrenocortical and Leydig cell features. J Clin Endocrinol Metab 2015;100(3):E524-30.
78. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(7):3070-8.
79. Avila NA, Premkumar A, Merke DP. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: comparison of MR imaging and sonographic findings. AJR Am J Roentgenol 1999;172(4):1003-6.
80. Vanzulli A, DelMaschio A, Paesano P, Braggion F, Livieri C, Angeli E,Tomasi G, Gatti C, Severi F, Chiumello G. Testicular masses in association with adrenogenital syndrome: US findings. Radiology 1992;183(2):425-9.
81. Cakir ED, Mutlu FS, Eren E, Pasa AO, Saglam H, Tarim O. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2012;4(2):94-100.
82. Claahsen-van der Grinten HL, Sweep FC, Blickman JG, Hermus AR, Otten BJ. Prevalence of testicular adrenal rest tumours in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol 2007;157(3):339-44.
83. Aycan Z, Bas VN, Cetinkaya S, Yilmaz Agladioglu S, Tiryaki T. Prevalence and long-term follow-up outcomes of testicular adrenal rest tumours in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf) 2013;78(5):667-72.

84. Christ-Crain M, Meier C, Huber PR, Zimmerli L, Mueller B. Value of gonadotropin-releasing hormone testing in the differential diagnosis of androgen deficiency in elderly men. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(3):1280-6.
85. Bercovici JP, Fiet J, Gibault L, Volant A, Abalain JH, Floch HH, Sonnet E, Fournier G. Testicular adrenal rest tumours in salt wasting congenital adrenal hyperplasia (in vivo and in vitro studies). J Steroid Biochem Mol Biol 2005;93(1):67-72.
86. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FC, Hermus AR. Repeated successful induction of fertility after replacing hydrocortisone with dexamethasone in a patient with congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors. Fertil Steril 2007;88(3):705.e5-8.
87. Reisch N, Hahner S, Bleicken B, Flade L, Pedrosa Gil F, Loeffler M, Ventz M, Hinz A, Beuschlein F, Allolio B, Reincke M, Quinkler M. Quality of life is less impaired in adults with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency than in patients with primary adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 2011;74(2):166-73.
88. Wilson-Costello D, Walsh MC, Langer JC, Guillet R, Laptook AR, Stoll BJ ,Shankaran S, Finer NN, Van Meurs KP, Engle WA, Das A. Impact of postnatal corticosteroid use on neurodevelopment at 18 to 22 months' adjusted age: effects of dose, timing, and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. Pediatrics 2009;123(3):e430-7.
89. Karemaker R, Heijnen CJ, Veen S, Baerts W, Samsom J, Visser GH, Kavelaars A, van Doornen LJ, van Bel F. Differences in behavioral outcome and motor development at school age after neonatal treatment for chronic lung disease with dexamethasone versus hydrocortisone. Pediatr Res 2006;60(6):745-50.
90. Henderson SE, Sugden DA, Barnett AL, Petermann F, Bös K, Kastner J. Testzentrale 2011. M-ABC 2. Movement Assessment Battery for Children – second edition. Deutschsprachige Adaptation: Hogrefe Verlag.
Online im Internet unter: http://www.testzentrale.de/programm/movement-assessment-battery-for-children-second-edition.html?catId=21. Stand 11.08.20105, 21:06.
91. Holm SK, Vestergaard M, Madsen KS, Baare WF, Hammer TB, Born AP, Siebner HR, Paulson OB, Uldall PV. Children and adolescents previously treated with glucocorticoids display lower verbal intellectual abilities. Acta paediatrica 2015; 104(8):784-791.
92. Browne WV, Hindmarsh PC, Pasterski V, Hughes IA, Acerini CL, Spencer D, Neufeld S, Hines M. Working memory performance is reduced in children with congenital adrenal hyperplasia. Horm Behav 2015;67:83-8.
93. Falhammar H, Filipsson Nystrom H, Wedell A, Thoren M. Cardiovascular risk, metabolic profile, and body composition in adult males with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol 2011;164(2):285-93.
94. Statistisches Bundesamt (2013). Körpermaße nach Altersgruppen: Männer; Ergebnisse des Mikrozensus 2013.
Online im Internet unter:
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/KoerpermasseInsgesamt.html Stand: 10.08.2015, 21:15.
95. Rurik I, Szigethy E, Fekete F, Langmar Z. Relations between anthropometric parameters and sexual activity of Hungarian men. Int J Impot Res 2012;24(3):106-9.

VIII. Anhang

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

CHARITÉ CAMPUS MITTE

Prof. Dr. med. Christian J. Strasburger
Klinische Endokrinologie CCM
CHARITÉ
Charitéplatz 1
D-10117 BERLIN
Tel.: 030-450-514152
Fax: 030-450-514952

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

HALMA-Studie

(**H**ypophysen-Gonaden-**A**chse und **L**ebensqualität bei **M**ännern mit **A**GS)

Sehr geehrter Studienteilnehmer,

wir wenden uns heute an Sie, um Sie um Ihre Mithilfe zur Erforschung Ihrer Erkrankung, des adrenogenitalen Syndroms, 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 bitten wir Sie, mit Ihrer Mithilfe die Auswirkungen Ihrer Erkrankungen auf die Fertilität (Fruchtbarkeit) erforschen zu können. Hierzu möchten wir Ihnen einige Informationen an die Hand geben über den Hintergrund und Ablauf der Studie sowie Risiken und Datenschutz.
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

Inzwischen haben mehrere Studien gezeigt, dass Männer mit AGS im Erwachsenenalter eine Infertilität (Unfruchtbarkeit) erleiden können. Warum es dazu kommt und wie dies eventuell verhindert werden kann wollen wir genauer untersuchen.

In Zusammenarbeit mit dem *Dr. von Haunerschen Kinderspital* (Prof. H.P. Schwarz) und der Medizinischen Klinik – Innenstadt der Ludwig-Maximilians Universität München (Prof. Dr. M. Reincke) möchten wir in unserer Studie den Zusammenhang dieser Entwicklung mit verschiedenen Parametern (Blutwerte, Vorhandensein von Resttumoren im Hoden, medikamentöse Therapie und psychosexuelles Wohlbefinden) untersuchen.

Ihr Beitrag

Dieser besteht dabei lediglich aus der üblichen Routineuntersuchung und der Beantwortung von Fragebögen zu Ihrem Wohlbefinden und Ihrer Lebensqualität. Zusätzlich wollen wir eine Sonographie (Ultraschall) des Hodens, ein Spermiogramm und ein MRT (Magnet-Resonanz-Tomographie, Kernspintomographie) von Nebenniere und Hoden durchführen.

Neben der üblichen umfassenden Untersuchung zur medikamentösen Einstellung Ihrer AGS-Therapie, leisten Sie mit Ihrer Teilnahme einen wesentlichen Beitrag zum Kenntnisgewinn über die Ursache und den Verlauf Ihrer Erkrankung.

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

Es werden insgesamt ca. 100 Patienten deutschlandweit in die Studie aufgenommen und untersucht.

Was ist die Magnet-Resonanz-Tomographie?

Die MRT ist ein bildgebendes Verfahren, das ohne Strahlenbelastung auskommt. Dabei werden inneren Organe und Gewebe mit Hilfe von Magnetfeldern und Radiowellen dargestellt. Ein Hauptgrund für ihre Anwendung ist, dass sie sehr

genaue und differenzierte Darstellungen aller Körpergewebe liefert, vor allem nicht-knöcherner Strukturen, wie z.B. Weichteile, Organe, Gelenkknorpel, Meniskus und Gehirn. Schon geringfügige Veränderungen im Körper, beispielsweise kleine Entzündungsherde, können auf diese Weise entdeckt werden.

Was muss im Vorfeld der Magnet-Resonanz-Tomographie beachtet werden?

Bei der Untersuchung muss der Patient in einer etwa 70 bis 100 Zentimeter langen Röhre liegen. Patienten mit Platzangst sollten dies vor Beginn der Untersuchung dem betreuenden Personal mitteilen, damit ihnen der Arzt ein Beruhigungsmittel spritzen kann. Während der Untersuchung werden vom Gerät laute Klopfgeräusche erzeugt. Deswegen wird dem Patienten eventuell ein Schallschutz-Kopfhörer aufgesetzt. Wichtig ist auch, dass der Patient vor der Untersuchung alle Metallteile ablegt. Elektronische Gegenstände, Uhren, Kreditkarten und andere Chipkarten dürfen nicht in die Nähe des Gerätes gebracht werden, da sie davon unbrauchbar gemacht werden.

Wann kann oder darf eine Magnet-Resonanz-Tomographie nicht durchgeführt werden?

Bei der MRT handelt sich um eine sehr sichere Untersuchungsmethode. Allerdings darf sie auf Grund des Magnetfeldes bei Patienten mit Metallteilen im Körper, wie z.B. Metallprothesen, Gefäßclips, Granatsplitter nicht angewendet werden. Außerdem beeinflussen die Magnetfelder auch die Funktion eines Herzschrittmachers. Von großer Relevanz ist daher, dass der Patient angibt, ob er einen Herzschrittmacher oder Herzklappen aus Metall im Körper hat. In diesem Fall darf die Untersuchung nicht vorgenommen werden. Eine mögliche weitere Kontraindikation ist eine ausgeprägte Platzangst von Patienten. **Schädliche Nebenwirkungen durch die Kernspin-Tomographie konnten bisher nicht nachgewiesen werden**.

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

Eine Patientenversicherung besteht bei fehlendem studienbedingtem Risiko für Patienten nicht.

Datenschutz

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 Einsicht in die Originaldaten durch autorisierte Personen (Gesundheitsbehörden) genommen werden, vor allem zur Überwachung der Studiensicherheit. Im Falle eines Widerrufs der Einwilligung werden die gespeicherten Daten weiter verwendet. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist in München auf folgende Personen beschränkt (Prof. Dr. M. Reincke, Prof. Dr. F. Beuschlein, Dr. N. Reisch, Fr. cand. med. L. Hackenberg, Prof. Dr. HP Schwarz); in Berlin auf Prof. Dr. C.J. Strasburger und Priv.-Doz. Dr. M. Quinkler. Die Unterlagen werden mindestens 10 Jahre lang in der Medizinischen Klinik Innenstadt, bzw. Charité Campus Mitte aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit meiner persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet, wenn überhaupt, werden die Daten 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 PD Dr. med. M. Quinkler
Bereich Klinische Endokrinologie

Charité Campus Mitte
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel. 030-450-514019
Email: marcus.quinkler@charite.de

Raum für Notizen:

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

CHARITÉ CAMPUS MITTE

Prof. Dr. med. Christian J. Strasburger
Klinische Endokrinologie CCM
CHARITÉ
Charitéplatz 1
D-10117 BERLIN
Tel.: 030-450-514152
Fax: 030-450-514952

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

HALMA-Studie

(**H**ypophysen-Gonaden-**A**chse und **L**ebensqualität bei **M**ännern mit **A**GS)

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. Außerdem habe ich eine schriftliche Patienten-Information erhalten und gelesen. 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.

Die im Zusammenhang mit dieser Studie erhobenen Daten werden nur von wissenschaftlichen Mitarbeitern und eventuell im Rahmen einer Überprüfung von zuständigen Behörden eingesehen, welche immer der Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet sind. Die Beauftragten des Auftraggebers sind für diese Aufgabe speziell ausgebildet und zur strengsten Verschwiegenheit verpflichtet. 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.
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)

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

HADS-D

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Code-Nummer: _____

Datum: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, daß körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung.
Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutraf. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich fühle mich angespannt oder überreizt
☐ meistens
☐ oft
☐ von Zeit zu Zeit/gelegentlich
☐ überhaupt nicht

Ich kann mich heute noch so freuen wie früher
☐ ganz genau so
☐ nicht ganz so sehr
☐ nur noch ein wenig
☐ kaum oder gar nicht

Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte
☐ ja, sehr stark
☐ ja, aber nicht allzu stark
☐ etwas, aber es macht mir keine Sorgen
☐ überhaupt nicht

Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen
☐ ja, so viel wie immer
☐ nicht mehr ganz so viel
☐ inzwischen viel weniger
☐ überhaupt nicht

Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf
☐ einen Großteil der Zeit
☐ verhältnismäßig oft
☐ von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
☐ nur gelegentlich/nie

Ich fühle mich glücklich
☐ überhaupt nicht
☐ selten
☐ manchmal
☐ meistens

Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen
☐ ja, natürlich
☐ gewöhnlich schon
☐ nicht oft
☐ überhaupt nicht

Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst
☐ fast immer
☐ sehr oft
☐ manchmal
☐ überhaupt nicht

Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend
☐ überhaupt nicht
☐ gelegentlich
☐ ziemlich oft
☐ sehr oft

Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren
☐ ja, stimmt genau
☐ ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte
☐ möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
☐ ich kümmere mich so viel darum wie immer

Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein
☐ ja, tatsächlich sehr
☐ ziemlich
☐ nicht sehr
☐ überhaupt nicht

Ich blicke mit Freude in die Zukunft
☐ ja, sehr
☐ eher weniger als früher
☐ viel weniger als früher
☐ kaum bis gar nicht

Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand
☐ ja, tatsächlich sehr oft
☐ ziemlich oft
☐ nicht sehr oft
☐ überhaupt nicht

Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen
☐ oft
☐ manchmal
☐ eher selten
☐ sehr selten

© für die dt. Version Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern 1995/2005
© für die englische Originalausgabe NFER Nelson, Windsor 1994

Bestellnummer 03 069 03

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

GBB 24

Ich fühle mich durch folgende Beschwerden belästigt	nicht	kaum	einiger-maßen	erheblich	stark
1 Schwächegefühl	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
2 Schlafbedürfnis	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
3 Erschöpfbarkeit	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
4 Müdigkeit	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
5 Benommenheit	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
6 Mattigkeit	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
7 Völlegefühl	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
8 Erbrechen	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
9 Übelkeit	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
10 Aufstoßen	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
11 Sodbrennen	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
12 Magenschmerzen	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
13 Gliederschmerzen	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
14 Rückenschmerzen	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
15 Nackenschmerzen	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
16 Kopfschmerzen	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
17 Müdigkeit in den Beinen	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
18 Druckgefühl im Kopf	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
19 Herzklopfen	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
20 Schwindelgefühl	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
21 Kloßgefühl im Hals	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
22 Stiche in der Brust	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
23 Atemnot	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
24 Herzbeschwerden	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4

© by Hogrefe-Verlag für Psychologie GmbH & Co. KG

Monika Bullinger und Inge Kirchberger

Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF 36

Selbstbeurteilungsbogen — Zeitfenster 1 Woche

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der (grau unterlegten) Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausge-zeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor einer Woche	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
2. *Im Vergleich zur vergangenen Woche,* wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?	1	2	3	4	5

Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.			
3. *Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand* bei diesen Tätigkeiten *eingeschränkt*? Wenn ja, wie stark?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3.a **anstrengende Tätigkeiten,** z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
3.b **mittelschwere Tätigkeiten,** z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3.c Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
3.d **mehrere** Treppenabsätze steigen	1	2	3
3.e **einen** Treppenabsatz steigen	1	2	3
3.f sich beugen, knien, bücken	1	2	3
3.g **mehr als 1 Kilometer** zu Fuß gehen	1	2	3
3.h **mehrere** Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.i **eine** Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.j sich baden oder anziehen	1	2	3

© by Hogrefe-Verlag für Psychologie GmbH & Co

Hatten Sie *in der vergangenen Woche aufgrund Ihrer **körperlichen** Gesundheit* irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4.a Ich konnte nicht **so lange** wie üblich tätig sein	1	2
4.b Ich habe **weniger geschafft** als ich wollte	1	2
4.c Ich konnte **nur bestimmte Dinge** tun	1	2
4.d Ich hatte **Schwierigkeiten** bei der Ausführung	1	2

Hatten Sie *in der vergangenen Woche aufgrund **seelischer** Probleme* irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?	Ja	Nein
5.a Ich konnte nicht **so lange** wie üblich tätig sein	1	2
5.b Ich habe **weniger geschafft** als ich wollte	1	2
5.c Ich konnte nicht so **sorgfältig** wie üblich arbeiten	1	2

	Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in der *vergangenen Woche* Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in der *vergangenen Woche*?	1	2	3	4	5	6

	Überhaupt nicht	Ein bißchen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in der *vergangenen Woche* bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

© by Hogrefe-Verlag für Psychologie GmbH & Co. KG

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen *in der vergangenen Woche gegangen* ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie *in der vergangenen Woche*	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manch-mal	Selten	Nie
9.a ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
9.b ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
9.c ... so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
9.d ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
9.e ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
9.f ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
9.g ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
9.h ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
9.i ... müde?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in der *vergangenen Woche* Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Inwieweit trifft *jede* der folgenden Aussagen auf Sie zu?	trifft ganz zu	trifft weit-gehend zu	weiß nicht	trifft weit-gehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
11.a Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
11.b Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
11.c Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
11.d Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

Vielen Dank.

© by Hogrefe-Verlag für Psychologie GmbH & Co

MEASURING MALE SEXUAL FUNCTION/ SEXUAL FUNCTION INDEX

German Version

Approved Translation of the Sexual Function Index

Bitte wählen Sie für jede Frage die Antwort aus, die am besten auf Sie zutrifft

1. Lassen Sie uns sexuelles Verlangen als ein Gefühl definieren, das den Wunsch nach einem sexuellen Erlebnis (Masturbation oder Geschlechtsverkehr), den Gedanken daran, Sex zu haben oder das Gefühl, durch das Fehlen von Sex frustriert zu sein, beinhalten kann.

   An wievielen Tagen verspürten Sie in den letzten 30 Tagen ein sexuelles Verlangen?

   ☐0 An keinem Tag
   ☐1 Nur an wenigen Tagen
   ☐2 An manchen Tagen
   ☐3 An den meisten Tagen
   ☐4 An fast jedem Tag

2. Wie würden Sie das Ausmaß Ihres sexuellen Verlangens in den letzten 30 Tagen einschätzen?

   ☐0 Nicht vorhanden
   ☐1 Niedrig
   ☐2 Mittel
   ☐3 Mäßig hoch
   ☐4 Hoch

3. Wie oft hatten Sie in den letzten 30 Tagen unvollständige oder vollständige Erektionen, wenn Sie in irgendeiner Weise sexuell stimuliert wurden?

   ☐0 Nie
   ☐1 Einige Male
   ☐2 Ziemlich oft
   ☐3 Fast immer
   ☐4 Immer

Copyright ©1994 Merck & Co., Inc. - All rights reserved

4. Wenn Sie in den letzten 30 Tagen Erektionen hatten, wie oft waren diese fest genug, um Geschlechtsverkehr zu haben?

- ☐0 Nie
- ☐1 Einige Male
- ☐2 Ziemlich oft
- ☐3 Fast immer
- ☐4 Immer

5. Wieviele Schwierigkeiten bereitete es Ihnen in den letzten 30 Tagen, eine Erektion zu bekommen?

- ☐0 Bekam gar keine Erektion
- ☐1 Viele Schwierigkeiten
- ☐2 Einige Schwierigkeiten
- ☐3 Kaum Schwierigkeiten
- ☐4 Keine Schwierigkeiten

6. Wieviele Schwierigkeiten haben Sie in den letzten 30 Tagen damit gehabt, zu ejakulieren, wenn Sie sexuell stimuliert worden sind?

- ☐0 Hatte im letzten Monat keine sexuelle Stimulation
- ☐1 Viele Schwierigkeiten
- ☐2 Einige Schwierigkeiten
- ☐3 Kaum Schwierigkeiten
- ☐4 Keine Schwierigkeiten

7. Wie sehr betrachteten Sie in den letzten 30 Tagen die Menge an Samenflüssigkeit, die Sie ejakulierten, als ein Problem für Sie?

- ☐0 Hatte keinen Orgasmus
- ☐1 Ein großes Problem
- ☐2 Ein mittleres Problem
- ☐3 Ein kleines Problem
- ☐4 Kein Problem

Copyright ©1994 Merck & Co., Inc. - All rights reserved

8. In welchem Ausmaß war in den letzten 30 Tagen ein Mangel an sexuellem Verlangen ein Problem für Sie?

- ☐0 Ein großes Problem
- ☐1 Ein mittleres Problem
- ☐2 Ein kleines Problem
- ☐3 Ein sehr kleines Problem
- ☐4 Kein Problem

9. In welchem Ausmaß empfanden Sie in den letzten 30 Tagen Ihre Fähigkeit, Erektionen zu bekommen und zu halten als Problem?

- ☐0 Ein großes Problem
- ☐1 Ein mittleres Problem
- ☐2 Ein kleines Problem
- ☐3 Ein sehr kleines Problem
- ☐4 Kein Problem

10. In welchem Ausmaß empfanden Sie in den letzten 30 Tagen Ihre Ejakulation als Problem?

- ☐0 Ein großes Problem
- ☐1 Ein mittleres Problem
- ☐2 Ein kleines Problem
- ☐3 Ein sehr kleines Problem
- ☐4 Kein Problem

11. Wie zufrieden waren Sie, insgesamt gesehen, in den letzten 30 Tagen mit Ihrem Sexualleben?

- ☐0 Sehr unzufrieden
- ☐1 Meist unzufrieden
- ☐2 Neutral oder gemischt (etwa zu gleichen Teilen zufrieden und unzufrieden)
- ☐3 Meist zufrieden
- ☐4 Sehr zufrieden

Copyright ©1994 Merck & Co., Inc. - All rights reserved

IX. Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, Bogna Dudzińska, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Fertilität, Wohlbefinden und Therapie bei männlichen erwachsenen AGS-Patienten 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

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Bogna Dudzińska hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Dudzinska B, Leubner J, Ventz M, Quinkler M. Sexual well-being in adult male patients with congenital adrenal hyperplasia. International journal of endocrinology 2014; 2014, Artikel- ID 469289, 9 Seiten.
Online im Internet unter : http://dx.doi.org/10.1155/2014/469289 , Stand 03.10.2015.

Beitrag im Einzelnen:

Frau Bogna Dudzińska hat die Datenerfassung, Datenbearbeitung, die statistischen Berechnungen, Erstellen von Abbildungen und Tabellen sowie das Schreiben und Überarbeiten des Manuskriptes hauptverantwortlich durchgeführt.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

X. Lebenslauf

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

XI. Publikationsliste

Dudzinska B, Leubner J, Ventz M, Quinkler M. Sexual well-being in adult male patients with congenital adrenal hyperplasia. International journal of endocrinology 2014; 2014, Artikel- ID 469289, 9 Seiten.
Online im Internet unter : http://dx.doi.org/10.1155/2014/469289 , Stand 03.10.2015.

XII. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Marcus Quinkler, für das Vertrauen und die Ermöglichung der Promotion unter seiner Betreuung bedanken. Seine kontinuierliche und geduldige Unterstützung sowie kostbare Zeit waren unbezahlbar. Ohne sein Engagement und die Hilfsbereitschaft wäre diese Doktorarbeit nicht entstanden.

Allen Patienten, die bereit waren an der HALMA-Studie teilzunehmen, bin ich für ihren großen Zeitaufwand und ihre Mitarbeit sehr dankbar.

Ich danke Herrn PD Dr. med. Manfred Ventz für die umfassende ärztliche Betreuung der Patienten während der Studie.

Mein herzlicher Dank gilt den Studienschwestern, Frau Kathrin Zopf und Frau Christiane Friedrich, für die kontinuierliche und umfassende Unterstützung sowohl der Ärzte als auch der Patienten während der gesamten Studie. Ihre Hilfe bei all meinen Fragen war unersetzlich.

Bei Frau Stelzer aus dem Andrologischen Labor der Urologischen Hochschulambulanz Charité Mitte bedanke ich mich für ihre Hilfe und den Zugang zur Literatur, die die Auswertung der durchgeführten urologischen Untersuchungen ermöglichte.

Außerdem möchte ich mich bei den Kollegen der Humangenetik, Urologie, Radiologie, Laboratoriumsmedizin sowie allen wissenschaftlichen Mitarbeitern für die Zusammenarbeit bedanken.

Meinen Eltern, die zu jeder Zeit an mich geglaubt haben, bin ich für beständige Fürsorge sowie für die Ermöglichung meiner gesamten Ausbildung sehr dankbar.

Nicht zuletzt danke ich meinem Mann, Piotr, für seine Geduld und nicht nachlassende Unterstützung in allen Momenten.